

博士論文

論文題目 コーンビーム CT による画像誘導放射線治療を併用した
前立腺癌に対する強度変調回転照射の検討

氏名 山本 健太郎

目次

I. 要旨	1
II. 序文	
1. 前立腺癌の疫学と疾患の特徴	2
2. 前立腺癌の病期分類と治療法選択	3
3. 前立腺癌の放射線治療	5
(1) 技術的変遷(二次元治療計画～強度変調放射線治療)	
(2) 線量増加による治療成績の向上	
(3) 画像誘導放射線治療 (Image-guided radiotherapy: IGRT)	
(4) 強度変調回転照射 (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT)	
(5) 有害事象	
4. 本研究の目的	21
III. 方法	
1. 患者背景	22
2. 放射線治療	22
3. 内分泌療法	26
4. 放射線治療後の経過観察及び評価	26
5. 統計解析	29

IV. 結果	
1. 患者及び治療背景	30
2. 尿路系有害事象	32
(1) IPSS 及び QOL スコア	
(2) CTCAE による尿路系有害事象評価	
3. 直腸系有害事象	44
4. 性機能評価	47
5. 治療成績	49
V. 考察	51
VI. まとめ	64
VII. 謝辞	65
VIII. 参考文献	66

I. 要旨

Cone-beam CT を用いた画像誘導による強度変調回転照射は技術的に新しく、治療成績等についてはまだ十分検討されていない。当院で上記手法を用い治療した前立腺癌患者 287 名について、有害事象及びその危険因子、中期的治療成績を検討した。観察期間中央値は 34.3 ヶ月であった。尿路系有害事象は治療後 3 か月でほぼ治療前の状態に改善した。国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score : IPSS) で排尿症状を評価すると、治療計画時の膀胱の V_{40} (40 Gy 以上照射されている膀胱体積の割合) $>39.8\%$ が、治療前 IPSS と比較し IPSS が 5 点以上悪化するまでの期間が有意に短かった因子であった。治療後 3/5 年後時点での Grade 2 以上の尿路系、直腸系有害事象の発生頻度は、各々 $8.9 \pm 1.9/10.2 \pm 2.0\%$ 、 $1.3 \pm 0.1/2.6 \pm 0.2\%$ で、5 年での生化学的無再発生存率は、NCCN の低/中/高リスク群で各々 $100 \pm 0.0/97.2 \pm 2.1/90.0 \pm 5.2\%$ であった。既報と比較してもかなり良好な結果で、上記手法の有用性を実証できた。

Ⅱ. 序文

1. 前立腺癌の疫学と疾患の特徴

わが国における前立腺癌の罹患率は、国立がん研究センターがん対策情報センターの統計によると、2010年の時点で104.2（人口10万人あたり）であり、胃癌、肺癌、大腸癌に次いで男性癌のうちで4番目に高い[1]。また、2005年～2009年の5年間の年平均罹患数は、45,400人と推計され、これは全男性悪性新生物罹患数の11.3%に相当する[1]。前立腺癌罹患数の将来予測については、2025～2029年の5年間の年平均罹患数は118,200人と、胃癌と肺癌を超えて男性癌の第1番目となると推測されている。また、年間の前立腺癌死亡数も上昇傾向にあり、2013年は11,560人と男性癌の中で6番目に高く、男性における悪性新生物死亡原因の5.4%を占めている[1]。将来予測では、2025～2029年の5年間の年平均死亡数は15,700人になると推定されており、男性癌の中で第5番目になると予測されている[2]。

2. 前立腺癌の病期分類と治療法選択

前立腺癌においては、UICC TNM 分類による病期 (T-stage)、PSA 値、Gleason score をもとにリスク分類がいくつか提案されており、治療成績の予測や治療方針の決定に用いられている。現在は NCCN または D'Amico の 3 群分類が使用されることが多い (表 II-1) [3-5]。

表 II-1 : 前立腺癌における代表的なリスク分類

	低リスク群	中リスク群	高リスク群	5 年生化学的再発生存率
D'Amico [3]	T1c-T2a かつ GS 2 to 6 かつ PSA ≤10	T2b または GS 7 または PSA 10-20	T2c or GS ≥8 or PSA >20	低リスク群 85% 中リスク群 60% 高リスク群 <20%
Kuban [4]	T1c-T2a かつ GS ≤6 かつ PSA ≤10	T2b-T2c または GS7 または PSA 10-20	T3 ≤ or GS ≥8 or PSA >20	低リスク群 86% 中リスク群 - 高リスク群 48%
(NCCN[5])				

略語: GS = Gleason score; PSA = prostate-specific antigen; NCCN = national comprehensive cancer network.

低リスク群の前立腺癌では、その予後が極めて良好であるため、Active surveillance、PSA 監視療法、外照射、小線源治療、手術療法をはじめとする様々な治療法が選択可能である。しかし、各治療法を比較した無作為化比較試験が存在しないため、エビデンスに基づく治療法の決定は困難であり、期待余命や患者の希望等を考慮して選択する必要がある[6]。また、高リスク群では、一定の割合で前立腺被膜外や精嚢に癌が浸潤するものや潜在的に骨盤リンパ節に転移を有する患者を含むため、放射線外照射に内分泌療法や小線源治療を併用して治療されることが多い。中リスク群では、低リスク群と同様にほぼすべての局所療法が適応となるが、低リスクに近く比較的容易に治療に導ける患者から、高リスクに近く強力な併用療法を要する患者まで極めて幅のひろい患者が含まれるため、更なるリスクの細分化による治療手段の最適化が課題となっている。

3. 前立腺癌に対する放射線治療

(1) 技術的変遷（二次元治療計画～強度変調放射線治療）

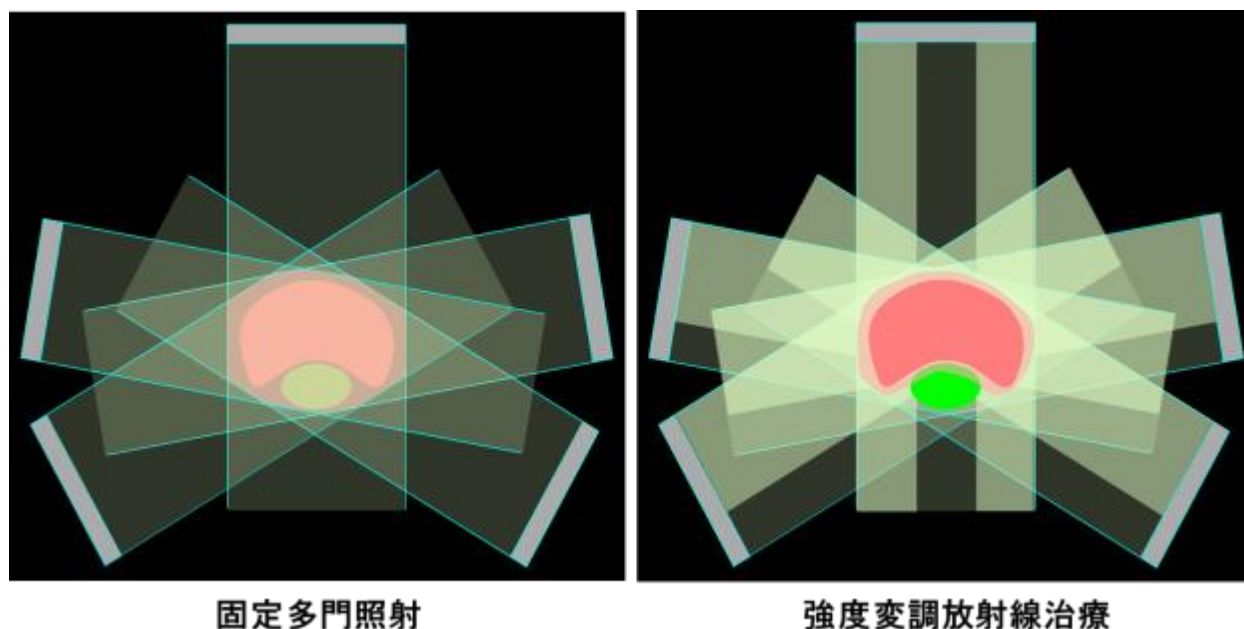
前立腺癌に対する放射線療法は従来から根治療法として実施されてきた。1980年代までは、X線透視画像を用いて骨盤骨や膀胱内に留置したカテーテル等を確認して照射範囲を決めていた（二次元治療計画）が、前立腺の正確な位置は把握できないため、照射野は大きめに設定せざるを得なかった。また、当時は鉛ブロックなどで照射野を作成していたため、矩形の照射野が中心で、前立腺に隣接する膀胱・直腸を避けて照射することは困難であり、これらの大部分が高線量域に含まれてしまっていた（図II-1）。従って、晩期有害事象（特に重篤な直腸出血）の発生頻度の観点から照射線量は60-66 Gy程度に制限された。治療成績も1995年のPerezらによる報告ではB期の10年無病生存率で56%と低く、満足できるものではなかった[7]。

1980年代後半に、X線CTが放射線治療計画に利用されるようになり、前立腺と膀胱・直腸の位置把握が容易になった（三次元治療計画）。また、コンピュータ技術の進歩に対応した線量計算の精度向上と複雑な照射野を形成するマルチリーフコリメーター(multi leaf collimator: MLC)の開発により、体の周囲360°どの方向からでも前立腺の形にあわせて自由に照射できるようになった。これにより前立腺には集中して高線量を投与しつつ、リスク臓器である膀胱・直腸に照射される線量を低減させることが可能となった。しかし、水平断面内において、前立腺は背面が凹面となっていてその間に直腸が入り込むような形状となっているため、前立腺に隣接する直腸の前1/2

の範囲はどうしても高線量が照射されてしまう（図Ⅱ-1）。従って、三次元治療計画においても 70 Gy を超える線量を照射する場合は直腸出血等の晩期有害事象の増加は避けられないため、照射線量は 70 Gy 程度までに制限された。

その後、1988 年に Brahme により、強度変調放射線治療（Intensity-modulated radiation therapy: IMRT）の概念が提唱された[8]。IMRT では照射中に線量強度及び照射野の形を変化させることで、背面が凹面となっている前立腺の形状に沿った線量分布を作ることが可能となり、conformity が向上した（図Ⅱ-1）。これにより、高線量が照射される直腸体積が減少し、前立腺に 70 Gy を超える線量投与が可能になった。

図Ⅱ-1：固定多門照射と強度変調放射線治療の比較



固定多門照射（左図）では、ビーム内の線量強度が均一であるため、凸型の前立腺の形状に一致した高線量域の達成は困難である。強度変調放射線治療（右図）では、ビーム内の線量強度が可変であり、前立腺の形状に一致した高線量域を作成することが可能となった。

(2) 線量増加による治療成績の向上

前立腺癌に対する放射線治療では、線量増加により生化学的無再発率 (biochemical relapse-free survival : bRFS) が向上することが示されている。Pollack らは、301 例の前立腺癌 (T1-T3N0M0) に対し、三次元治療計画で 70 Gy と 78 Gy の bRFS を比較した[9]。10 年での bRFS は 70 Gy 群と 78 Gy 群でそれぞれ 50% と 73% と高線量投与による有意な改善を証明した。一方で Grade 2 以上の直腸の晩期有害事象はそれぞれ 13% と 26% で、78Gy 群で有意に増加し、直腸体積の 25% 以上が 70 Gy 以上の照射を受けると、grade 3 以上の直腸有害事象発生頻度が高まるとしている。また、他にも複数の比較試験が実施されており (表 II -2)、いずれにおいても線量増加による bRFS の改善が認められている[10-15]。

表 II-2 : 海外での線量増加試験における前立腺癌の治療成績

実施施設 (トリアル名)	症 例 数	患者背景	照射線量 (Gy)*	生化学的再発 生存率	高線量照射が有 効であった群
MDACC (2002,2008)[9-10]	301	T1b-T3	78 vs. 70	73% vs 50% (10年)	中リスク群 (PSA>10)
Harvard/LLMC (2005,2010)[11-12]	393	T1b-T2b PSA<15	79.2 vs. 70.2 (陽子線)	83% vs 68% (10年)	低～中リスク群
Dutch (2008)[13]	669	T1b≤, GS≤6 PSA<60	78 vs. 68*	54% vs 47% (7年)	中リスク群
MRC (2007)[14]	843	T1b-3a PSA<50	74 vs. 64*	71% vs 60% (5年)	全てのリスク群
GETUG (2011)[15]	306	T1b-T3 PSA<50	80 vs. 70	72% vs 61% (5年)	

略語 : MDACC = MD Anderson Cancer Center; LLMC = Loma Linda Medical Center; MRC = Medical Research Council; GETUG = Groupe d'Étude des Tumeurs Uro-Génitales

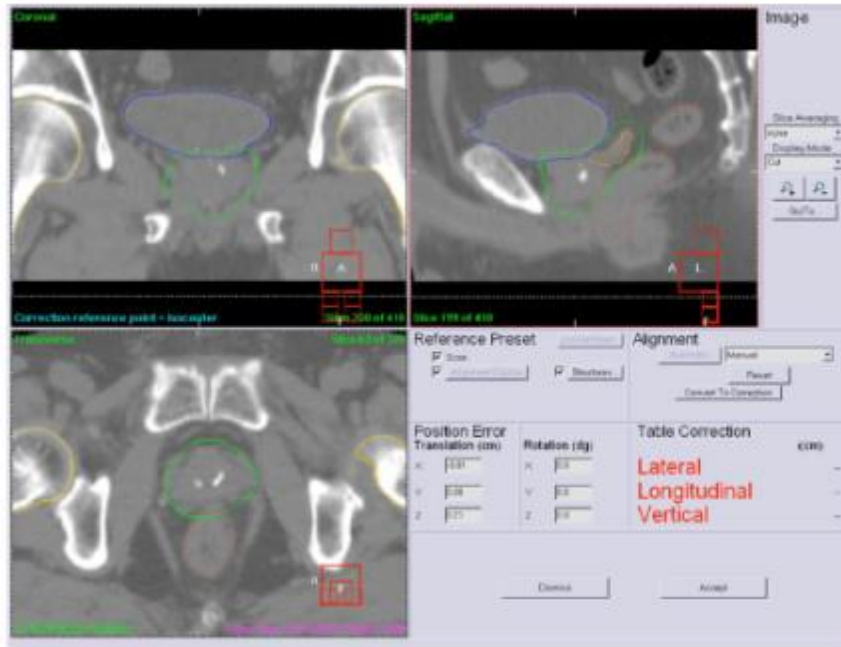
(3) 画像誘導放射線治療 (Image-guided radiotherapy: IGRT)

IMRTにより前立腺の形に適合させた放射線治療が可能になったが、毎回の照射時には、治療前に撮像した計画CTで作成した線量強度で治療が行われる。従って、実際の放射線治療の際には、治療計画CT撮像時の状態がよく再現されていること、正確に前立腺の存在する位置に照射することが重要である。

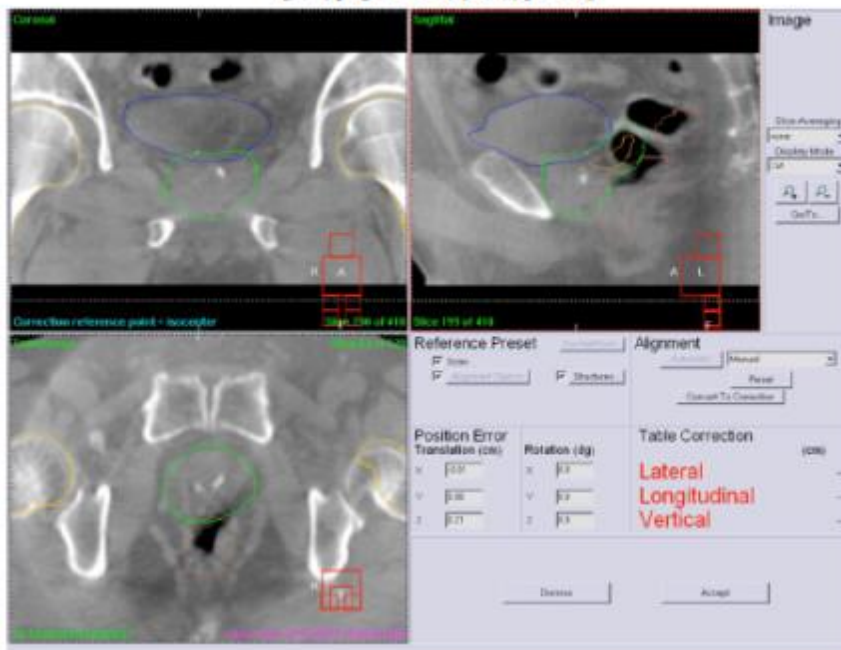
従来の放射線治療では、治療計画CT撮影時に患者の体表にマーカー等で印をつけ、治療時にはこの印をメルクマールにして治療寝台の位置を照合して照射を行っていた。しかし、これはあくまでも体表面の印で合わせたにすぎず、体内の前立腺そのものに合わせたわけではない。また、前立腺の位置は、膀胱に貯留している尿量や直腸内のガスや便等の影響により刻一刻と変化する。従って、体表マーカーでのセットアップにおいては、照射範囲は前立腺周囲に約1cm程度のマージンをとる必要があった。しかし、マージンを大きくとることは直腸、膀胱に照射される線量が増加し有害事象発生率が高くなることを意味する。そこで、照射前に前立腺の位置を画像で正確に把握してセットアップを行い、マージンを縮小しようとする試みがなされてきた。これを画像誘導放射線治療 (Image-guided radiation therapy : IGRT) と呼ぶ。特にIMRTで高線量を前立腺に照射する際には、例えば直腸内の便貯留やガスの影響により前立腺が前方に移動していた場合、高線量が照射される直腸体積が増加することによる直腸出血等の有害事象の増加、また前立腺の照射線量低下による局所制御率低下が懸念される (図II-2) [16]。

図 II -2：直腸ガスの貯留による前立腺・精囊への影響

治療計画CT



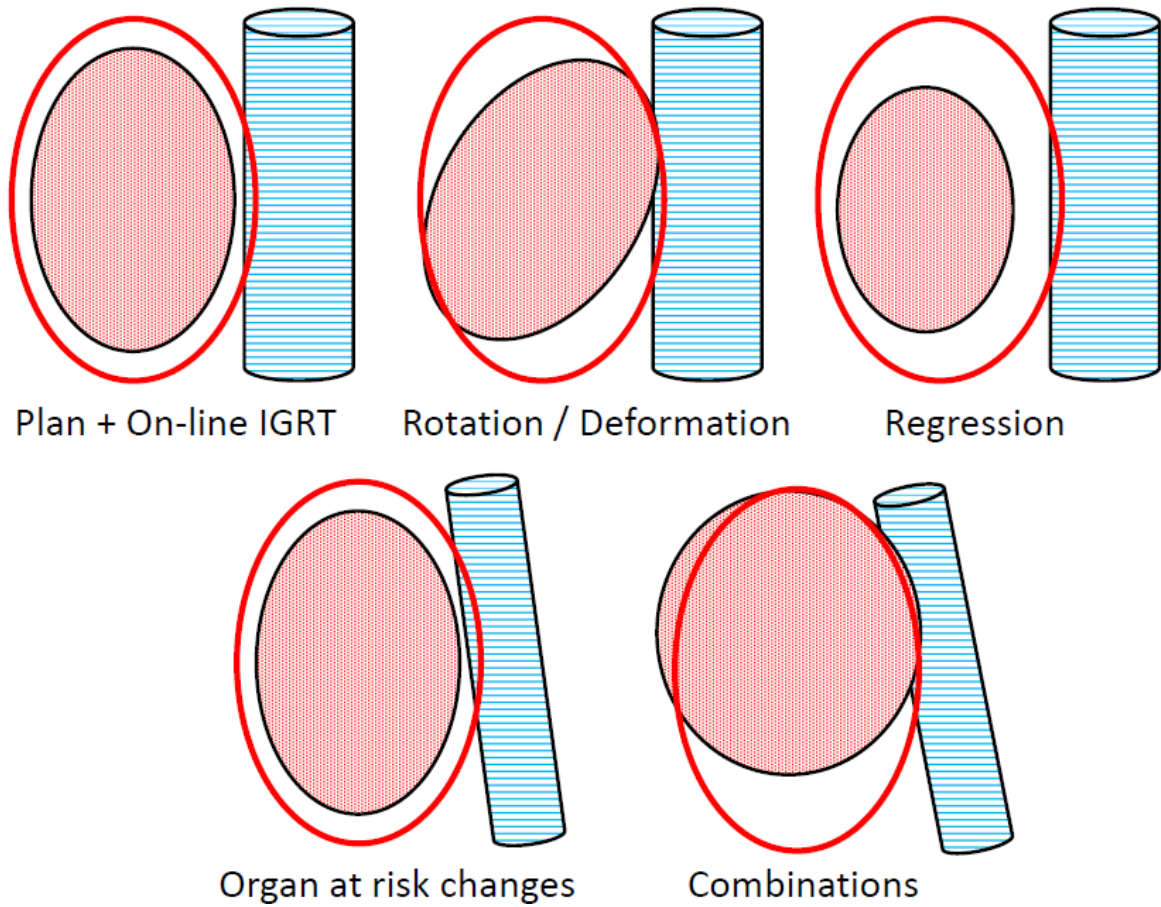
実際の治療時



上図は治療時に撮影された Cone-beam CT (CBCT) 上で座標をあわせた治療計画 CT、下図は実際に撮像された CBCT の画像を示しており、緑が治療計画 CT で囲った標的体積、橙が精囊、青が膀胱、茶色が直腸を示している。治療時の CBCT では直腸内ガスの影響で前立腺・精囊が前方に圧排されており、このまま照射してしまうと想定される直腸体積内に含まれる直腸に高線量が照射されてしまうことになる。

IGRT の方法としては、前立腺内に金マーカーを留置し、これを照射前に正側の X 線画像で確認する方法、治療装置に搭載された CT や超音波装置等で画像取得を行い治療計画 CT 画像と照合する方法等がある[17-19]。IMRT と IGRT を併用した報告は現時点ではまだ少ないが[20,21]、ほとんどの報告は金マーカーを用いたセットアップを IGRT 手法として用いている。しかし、この方法には問題があり、前立腺そのものの輪郭で合わせていないという点である。一連の放射線治療においては、直腸内の便・ガス貯留による圧迫により前立腺の形が変形したり、また内分泌療法や照射の影響により前立腺が縮小したりする可能性も考えられる（図 II-3）。また、高リスク群の患者の場合、精嚢も照射範囲に含める必要があるが、精嚢の毎回治療時の位置変位は頭尾側方向で $7.6 \pm 4.7\text{mm}$ と大きく[22]、画像で臓器そのものを確認しないマーカーでのセットアップでは、target を外してしまう危険性が高いと考えられる。また、マーカーを前立腺内に挿入する手技は侵襲的であるし、治療回数を重ねるにつれ、マーカーが照射前に挿入した位置からずれてしまう ($>2\text{mm}$) 例も報告されている[23]。

図 II-3 : 想定される前立腺及び周囲臓器の変化による放射線治療への影響

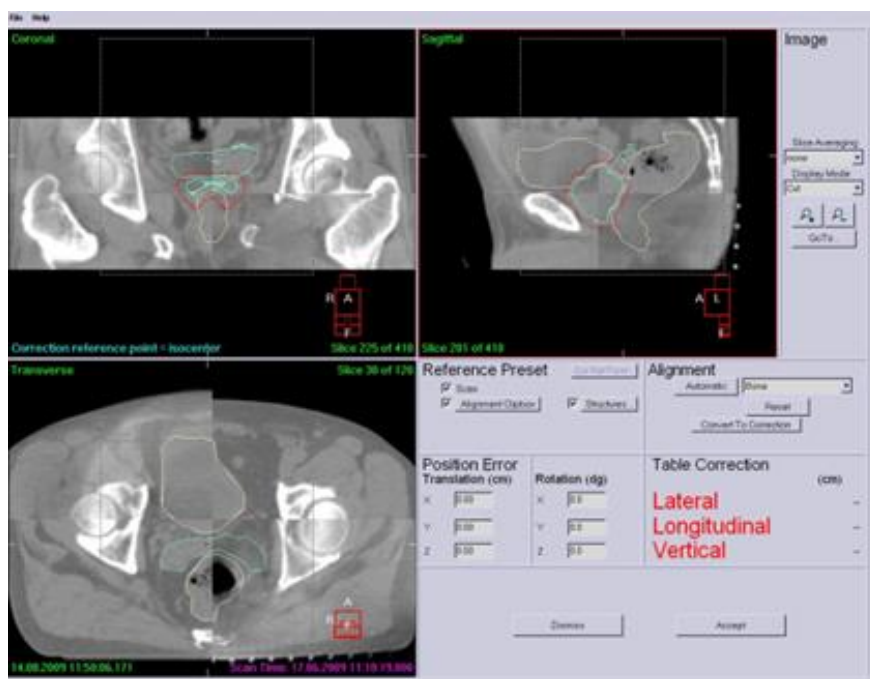
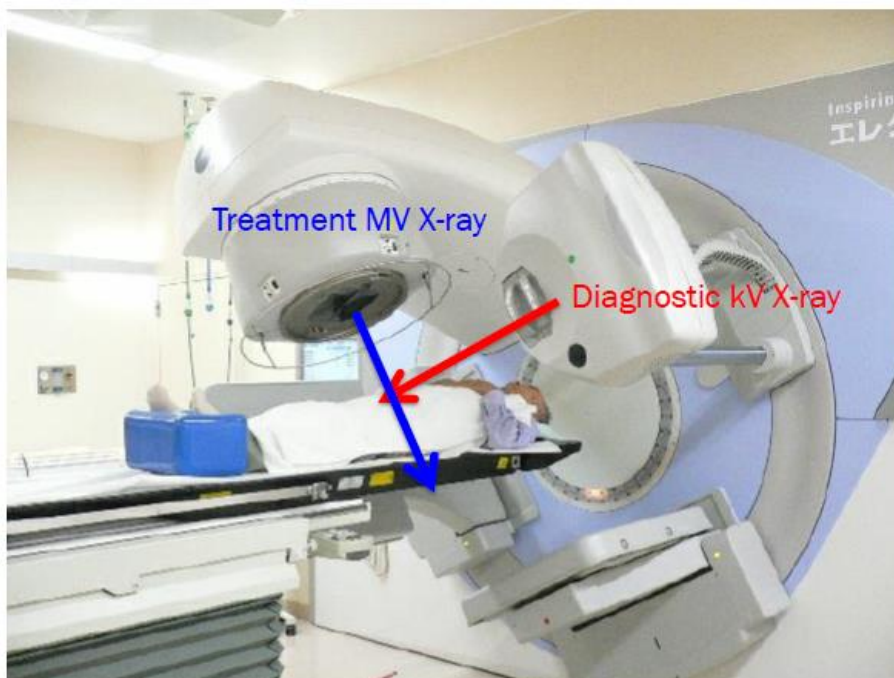


図中の赤色で塗られた楕円は前立腺、外側の赤枠が治療計画で設定した計画標的体積 (Planning Target Volume: PTV)、水色の円筒は直腸を模式的に表している。一連の治療期間中においては、毎回治療計画 CT の状態が再現されているという保証はない。前立腺が回転・変形したり (Rotation/Deformation)、内分泌療法や照射の影響で前立腺が縮小したり (Regression)、膀胱・直腸体積の変化 (Organ at risk changes)、あるいはこれらが複合的に作用する可能性がある。

東京大学医学部附属病院（以下当院と略す）では 2007 年に Elekta 社の Synergy という治療装置を世界で先駆けて導入し、臨床研究を開始した[24]。この装置は、kV の X 線発生装置（Cone-beam CT : CBCT）が搭載されており、治療寝台上で三次元 CT 画像を取得することが可能である（図 II -4）。従って、体内での前立腺そのものを確認して位置照合が行えるため、より正確なセットアップが可能になる。Barney らは、前立腺癌患者 36 名についてマーカーによる位置照合と CBCT による位置照合を比較したところ、マーカー照合の患者では約 1/4 の症例で前立腺が想定する治療位置よりずれており、CBCT による照合の有用性を報告している[25]。また、CBCT では前立腺だけではなく、膀胱や直腸の状態も把握できるため、治療計画 CT 撮影時の状態の再現度も把握できる。従って、CBCT 上で蓄尿が不十分だったり、直腸に便やガスが大量に貯留していたりしていることが確認できれば、一旦治療を中断し、状態改善後に再度治療を試みることも可能である。更に、治療中にも前立腺の状態を画像化することが可能である。当院で治療開始時に実施した検討では治療前後での前立腺の移動量はわずか 1.6mm 以内に収まっていることが確認できた（図 II -5） [26]。その後、14 例の患者の CBCT 画像を解析し、毎回 CBCT で setup を行えば、左右方向では 2 mm、上下・頭尾側方向では 4 mm の margin を確保すれば十分であることが示された（図 II -6） [27]。尚、CBCT と fiducial marker の両者を用いて IGRT を行った場合については、各方向に対する前立腺の setup error は 3 mm 以内に収まっていたという報告がある[28]。

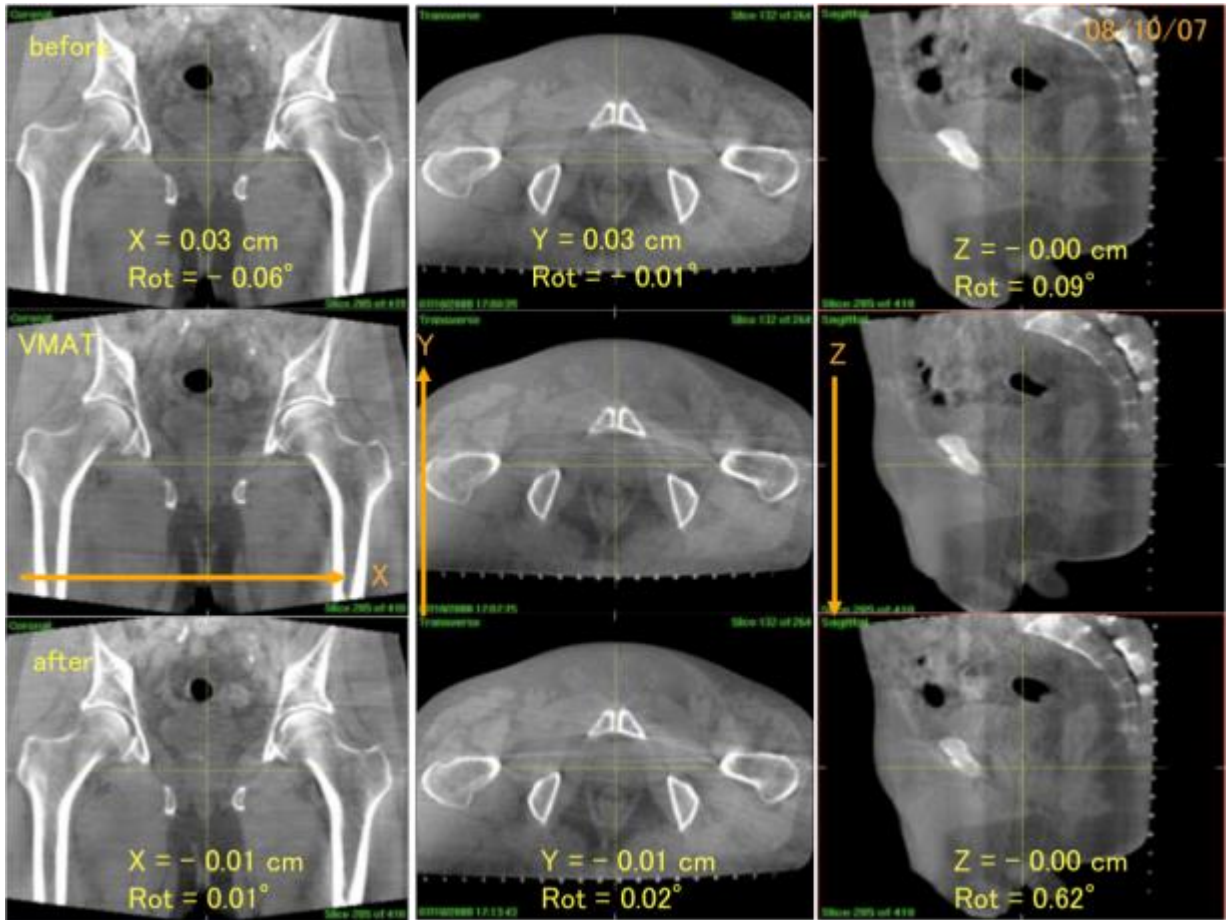
図 II-4 : Cone-beam CT 搭載の放射線治療装置 (Elekta Synergy : 当院) (上図)

CBCT と治療計画 CT を fusion させての setup (下図)



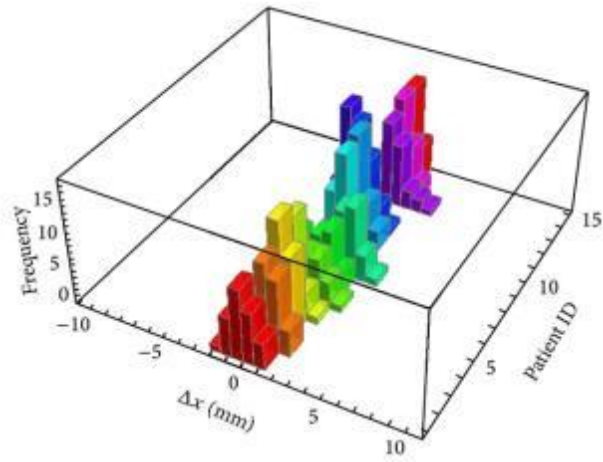
治療ビーム（青色）と直交する形で Cone-beam CT を撮影できる管球が搭載されており、治療前後及び治療中の CT 画像を取得でき、精確な setup が可能である。

図 II-5 : 当施設の経験 (自験例、文献 26 より)

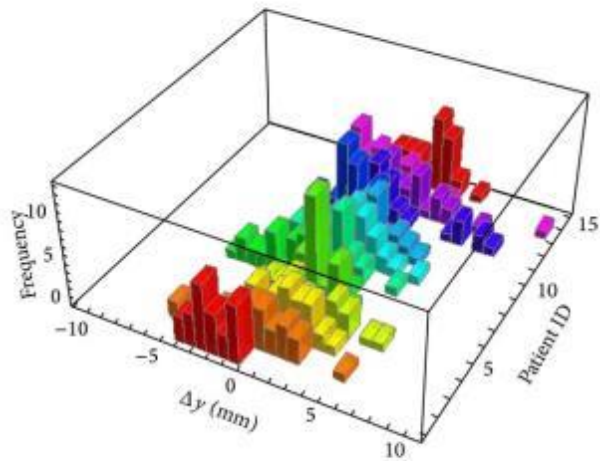


治療前に前立腺の中心に位置を合わせたのち、治療中（治療時間は約 2 分）、治療後に CBCT を撮影し、前立腺の大きな位置変位や周囲臓器の変化がないことを確認できた。

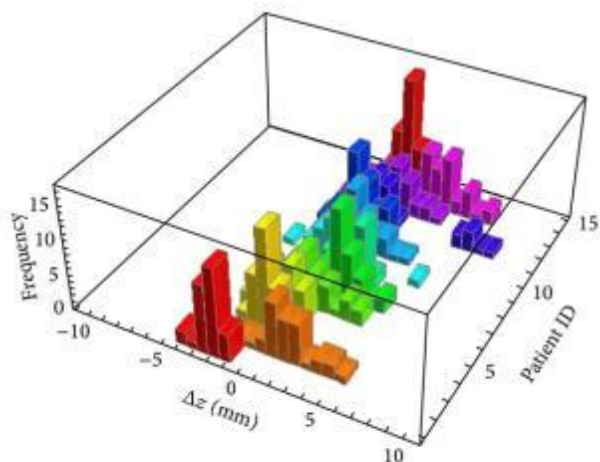
図 II-6 : 毎回治療時の CBCT 画像と治療計画 CT との位置変位の分布
(自験例、文献 27 より)



(a)



(b)



(c)

毎回の治療時の前立腺の移動量は、左右方向では 2mm、前後・頭尾側方向では概ね 4mm 以内に収まっていることが確認できた。

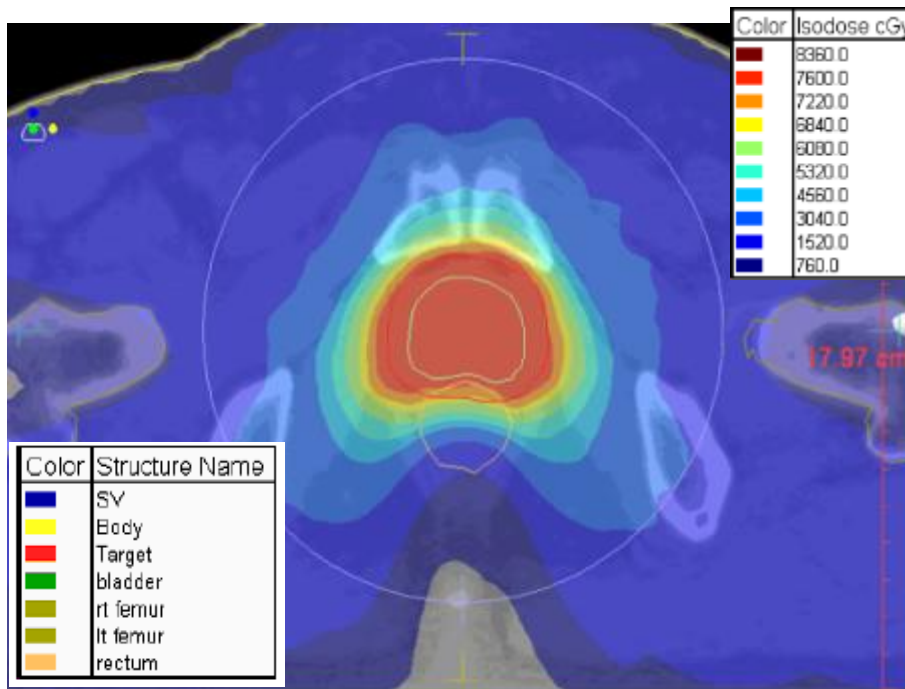
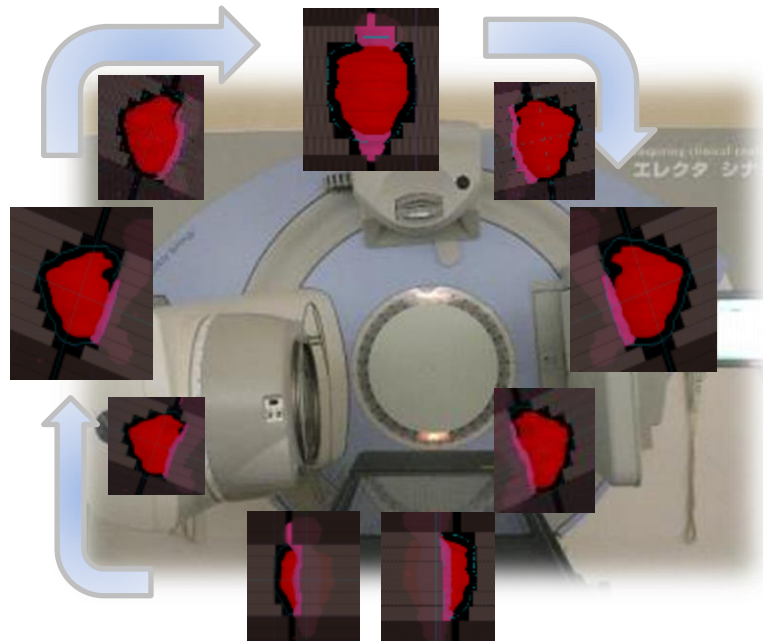
(4) 強度変調回転照射 (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT)

当初臨床使用開始された時点での IMRT は、照射ガントリーを固定した状態でビーム強度を変調させていたため自由度が低く(step and shoot 法)、1 回の照射に約 15-30 分程度の時間を要した。そのため、照射前に位置合わせを行っても、照射中に直腸ガスの移動や蠕動運動等により前立腺の位置が変位してしまう可能性が高くなる。

Shimizu らは、前立腺内に埋め込まれた金マーカーの治療時の移動を透視画像で解析し、治療開始後 2 分以内であれば前立腺の移動量は前後、左右、上下ともに 2mm 以内に収まっていたが、それ以上経過すると大きく変位することを報告している[29]。

2008 年に Otto により、照射ガントリーを 360 度回転させながらビーム強度を変調させて照射する強度変調回転照射 (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) の検証結果が報告された[30]。これは、照射 gantry が患者周囲を回転しながら任意の方向からエックス線を照射する技術であり、非常に多くの方向からの固定ビームの組合せと考えられる。VMAT では IMRT と比較し、同等以上の線量分布を達成しつつ、治療時間も約 1.5-2 分と大幅に短縮することが可能となった (図 II-7)。照射時間の短縮により、先述した照射中の患者の体動及び体内での前立腺の位置移動の可能性が低減されるため、これを考慮した PTV margin を更に縮小することが可能になる。従って、前立腺周囲の直腸及び膀胱の照射線量を更に低下させることができ、有害事象発生率を更に低下させることができると考えられる。

図 II-7 : VMAT の概念図 (上段) と線量分布の一例 (下段)



強度変調回転照射では、ガントリーを 360 度回転させながら、照射野の形状及び線量率を変化させる。全方向からのビームで線量分布の最適化を行うため自由度が高く、固定多門の強度変調照射と比較し、極端な小照射野が形成されない。照射時間も 2 分以内と短時間であり、良好な線量分布が実現できている。

(5) 有害事象

放射線治療に起因する有害事象は、主として治療中に発生する急性期有害事象と治療終了後3か月以降に発生する晩期有害事象に大別される[31]。急性期有害事象の多くは治療終了後一定の日時を経過すると消失するのに対し、晩期有害事象の多くは一旦発生すると難治性で治療に難渋することが多く、実臨床上問題になることが多い。前立腺放射線治療における主な晩期有害事象としては、頻尿、頻便、放射線直腸炎（直腸出血）、放射線膀胱炎（膀胱出血）、尿道狭窄などがあげられる。

一般的に、癌治療における有害事象評価指標としては、米国 National Cancer Institute (NCI) の Cancer Therapy Evaluation Program が公表した Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 を用いて、医療者側が客観的に評価する方法が用いられている。しかしながら、近年患者の視点に基づく評価指標を重視するアウトカム研究 (Patient-Reported Outcomes: PRO) が米国を中心に急速な拡がりをみせるようになった。前立腺癌のように予後が良好で長期生存が期待できる癌腫においては、治療後の患者の合併症の低減、QOL の向上が特に重要と考えられる。

過去に報告されている IMRT による有害事象発生率を表 II-3 に示す。これらは IGRT を使用していないものであり、報告により差はあるが、晩期の Grade 2 以上の有害事象は、尿路系においては5年で10-30%、直腸系で3-30%程度である。

表 II -3 : IMRT で治療された前立腺癌の有害事象発生率

報告者 (報告年)	症例 数	観察期 間中央 値(月)	照射線量	晩期尿路系 有害事象 (Gr ≥2)	晩期直腸系 有害事象 (Gr ≥2)
Peeters (2005) [32]	333	31	78 Gy/39 fr	30.2% (3 yr)	29.7% (3 yr)
Kuban (2008) [10]	151	96	78 Gy/39 fr	13% (10 yr)	26% (10 yr)
Al-Mamgani (2009) [33]	41	56	78 Gy/39 fr	43% (5 yr)	21% (5 yr)
Sharma (2011) [34]	123	39	76 Gy/38 fr	13% (5 yr)	8% (5 yr)
Zumre (2011) [35]	170	99	81 Gy/45 fr	16% (10 yr)	3% (10 yr)

IMRT と IGRT を併用した放射線治療の治療成績についての報告はまだ少ないが、Zelevsky らは、IMRT で 86.4 Gy/48 fr の照射を実施した前立腺癌患者において、金マーカーによる IGRT 実施群 186 名と非実施群 190 名を比較し、照射後 3 年時点で Grade 2 以上の尿路系有害事象の発生頻度がそれぞれ 10.4% と 20.0% (p=0.02) で IGRT 実施群で有意に少なく、直腸の有害事象はそれぞれ 1.0% と 1.6% (p=0.81) と有意差を認めなかったもののいずれも低かったことを報告している[20]。他にも Singh らが IGRT 併用で直腸系有害事象（下痢、頻便、直腸痛）が減少したことを報告している[21]。ただし細かく見ると、Grade 2 以上の直腸出血は IGRT 未使用で 5%、使用で 4% と有意な低下はなく、尿路系有害事象の発生頻度は IGRT 併用の有無で差はなかった。こ

これらの報告で用いられている IGRT の手法は、いずれも前立腺内に埋め込んだ金マーカーを正側の X 線画像で合わせるという手法であるため、先述の IGRT の項で述べたような前立腺の変形、周囲臓器との相互関係等を考慮し、計画 CT 撮像時の再現性を十分確認できていない可能性がある。尚、CBCT を用いた VMAT についての有害事象を検討した報告は、現時点では 1 つのみである[36]。観察期間中央値は 26 ヶ月、解析対象は 100 例とやや少ないが、Grade 2 以上の晩期有害事象発生頻度は、照射 2 年後の時点で尿路系 9.1%、直腸系 2.0%であった。いずれにせよ、CBCT を用いた IGRT による VMAT の有害事象低減効果、治療成績についての検討は現時点では十分なされていないのが現状である。

4. 本研究の目的

CBCT による IGRT を併用した VMAT で治療を実施した前立腺癌について、

- 1) 急性期・晩期有害事象を QOL を含めて解析し、その危険因子を明らかにする。
- 2) 中期的治療成績を解析する。

ことを目的とする。

Ⅲ. 方法

1. 患者背景

対象は、2008年8月から2013年3月までに当院でVMATで治療し、1年以上経過観察を実施した一連の前立腺癌患者287名である。NCCNリスク分類を用いた[5]。全患者より、治療前に同意を取得し、アンケート・QOL解析についても同意を得た（東大病院倫理委員会承認番号：10519）。治療開始前に、生年月日、年齢、身長、体重、Performance status、既往歴（特に腹部手術歴の有無）、高血圧・糖尿病の有無、服薬歴（特に抗凝固薬、排尿障害治療薬、勃起障害治療薬の使用の有無）、家族歴、喫煙歴、飲酒歴、内分泌療法が施行されていればその開始日・使用薬剤・実施期間、前立腺体積（mL）、臨床病期分類（AJCC TNM分類 第7版）、病理診断（Gleason score）、PSA値についての情報を取得した。

2. 放射線治療

放射線治療計画は単純CTによる三次元治療計画により行い、2mmのスライス厚で撮影した。撮影時は仰臥位で固定具は使用せず、ヒールサポートのみを用いた。患者には便秘を予防するためCT撮影1-2週間前よりモサプリドクエン酸塩（ガスモチン®）15mg3Xを内服させた。そして、前日にピコスルファート ナトリウム水和物（ラキソベロン®）5mLを服用させて、CT撮影当日朝に排便頂き、直腸内に便の貯留が

基本的にない状態で治療計画 CT を撮影した。また、膀胱については、排尿後最低 1-1.5 時間の蓄尿をさせた状態とした。CT 上、蓄尿・排便が不十分と判断される場合については、時間をあけて再撮影を実施した。

放射線治療計画には、ERGO++ (Elekta, Stockholm, Sweden) または Pinnacle system (Phillips Medical Systems, Cleveland, OH, USA) を用いた。治療装置は、Elekta Synergy (Elekta, Stockholm, Sweden) で、6 MV の X 線を用いて照射した。照射開始前に CBCT を撮影し、治療計画 CT と照合し、照射中心座標の位置合わせを行った。前立腺内へのマーカー留置は実施していない。

上記治療計画装置上で、前立腺、精嚢、膀胱、直腸、両側大腿骨頭の輪郭入力を行った。放射線治療における適切な照射標的体積を決定するために、肉眼的腫瘍体積 (GTV: Gross tumor volume)、臨床標的体積 (CTV: Clinical target volume)、体内標的体積 (ITV : internal target volume)、計画標的体積 (PTV: Planning target volume) が ICRU report 62 において定義されており、これについて簡単に解説する。

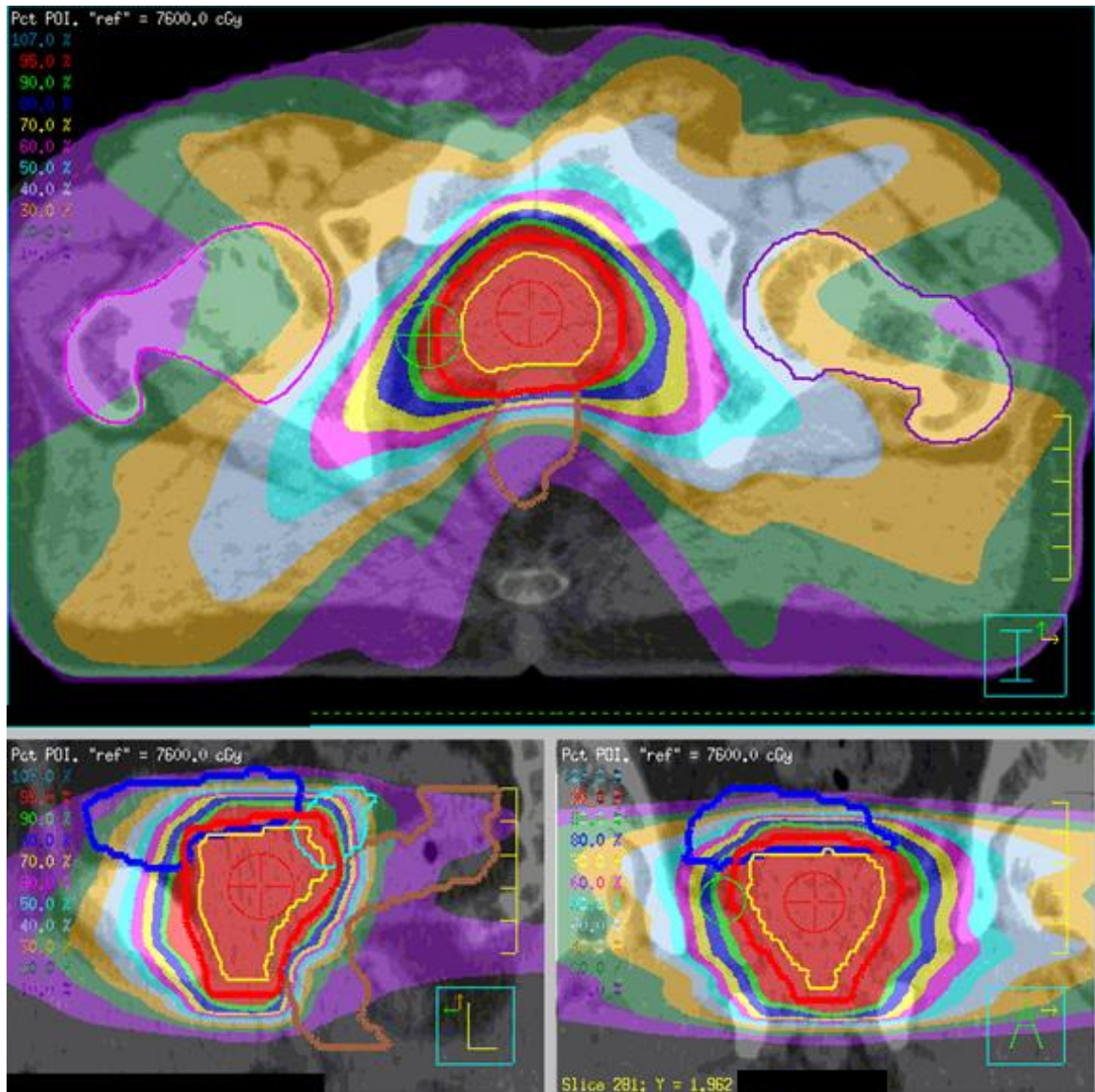
GTV は画像等で肉眼的に確認できる腫瘍体積、CTV は GTV に加えて潜在的に癌細胞が存在すると考えられる範囲の体積である。治療中の腫瘍の動きによるマージンは Internal margin (IM) によって、毎回の治療前における患者の位置合わせ誤差は Setup margin (SM) によって担保される。すなわち、CTV から ITV へのマージンが IM であり、ITV から PTV へのマージンが SM となる。

CTV は、低リスク患者では前立腺のみ、中リスク患者では前立腺と精嚢基部、高リスク患者では前立腺と精嚢とし、骨盤内リンパ節領域は含めなかった。PTV は CTV に後方のみ 4mm、それ以外の方向には 5mm の margin をつけて設定した。リスク臓器は、直腸については PTV の頭尾側上下 1cm の範囲、膀胱については膀胱壁も含めて全体を囲った。

処方線量は、1 回線量 2 Gy で週 5 回、計 38 回 76 Gy で治療した。この際、PTV 全体の 95% (D_{95}) が 76 Gy 以上照射されるように調整した。また、抗凝固薬もしくは抗血小板薬を継続して内服している患者や、合併症等により出血のリスクが高いと判断される患者については、総線量を 72 Gy に落として治療した。但し、担当医の裁量で 76 Gy まで照射した例もある。

膀胱・直腸に対する線量制約は、70 Gy 以上照射される照射体積の割合 (V_{70}) が全体の 15% 以下 ($V_{70} \leq 15\%$)、同様に $V_{65} \leq 25\%$ 、 $V_{40} \leq 60\%$ とした。実際の治療計画の一例を図 III-1 に示す。

図Ⅲ-1：VMAT 治療計画の一例



低リスクの前立腺癌の治療計画。図中黄色が前立腺、水色が精嚢、赤色が PTV、青色が膀胱、茶色が直腸を示す。赤色で塗られている領域が照射線量の 95% が照射されている領域を示している。

3. 内分泌療法

内分泌療法（Androgen-deprivation therapy: ADT）は治療に携わる放射線治療医または泌尿器科医の裁量で実施された。規定されたプロトコールで実施されたものではないが、基本的にはリスク分類に基づいて、低リスク群では実施せず、高リスク群では4-6ヶ月のネオアジュバント ADT は必ず実施している。使用薬剤は、基本的に経口の抗アンドロゲン剤、及び Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH)アゴニストであった。放射線治療前の ADT は 200 名（69.7%）の患者で実施されており、投与期間の中央値は 18.0 ヶ月（2.1-121.0 ヶ月）であった。これらの患者のうち、103 名（51.5%）がネオアジュバント ADT 単独、97 名（48.5%）がネオアジュバント及びアジュバント ADT で治療されていた。また、投与薬剤については、ビカルタミド内服のみが 14 名（7.0%）、GnRH アゴニストのみが 38 名（19.0%）、両者併用（Maximum androgen blockade 療法）が 148 名（74.0%）であった。

4. 放射線治療後の経過観察及び評価

主要評価項目は、①VMAT による有害事象（尿路系、直腸系、性機能）、②生化学的無再発生存率（biological relapse-free survival : bRFS）である。

経過観察は、放射線治療実施中は毎週、治療後半年は 1,3,6 か月目、以後は半年に 1 回実施した。観察期間は、放射線治療開始日を第 1 日目として起算した。

尿路系有害事象は、治療開始前及び毎回の診察時に国際前立腺症状スコア

(International Prostate Symptom Score: IPSS) [37]を前向きに調査した(図Ⅲ-2)。排尿症状の評価法として、世界的に広く使用されている評価尺度であり、信頼性・妥当性が検証済みである。IPSSの内容は、蓄尿症状3項目(頻尿・夜間頻尿・尿意切迫感)、排尿症状3項目(尿線途絶、尿勢低下、腹圧排尿)、排尿後症状1項目(残尿感)、QOLの計8項目である。

図Ⅲ-2：国際前立腺症状スコア(IPSS)の質問項目

●最近1か月のあなたの状態にあてはまる数字を○で囲んで下さい。

どれくらいの割合で次のような症状がありましたか？	全くない	5回に1回未満	2回に1回未満	2回に1回位	2回に1回以上	ほとんどいつも
最近1か月間、排尿後に尿がまだ残っている感じがありましたか。	0	1	2	3	4	5
最近1か月間、排尿後2時間以内にもう一度行かねばならないことがありましたか。	0	1	2	3	4	5
最近1か月間、排尿途中で尿が途切れることがありましたか。	0	1	2	3	4	5
最近1か月間、排尿を我慢するのがつらいことがありましたか。	0	1	2	3	4	5
最近1か月間、尿の勢いが弱いことがありましたか。	0	1	2	3	4	5
最近1か月間、排尿開始時にいきむ必要がありましたか。	0	1	2	3	4	5
最近1か月間、床に就いてから朝起きるまでに普通何回排尿に起きましたか。	0回	1回	2回	3回	4回	5回以上

現在の排尿の状態が、今後一生続くとしたらどう感じますか？	とても満足	満足	やや満足	なんとなくいえない	気が重い	いやだ	とてもいやだ
	0	1	2	3	4	5	6

臨床的に有意な IPSS の上昇は、治療開始前と比較し合計点が 5 点以上上昇している場合とした。また、IPSS の改善は、治療前の IPSS ±1 点まで戻った場合と定義した[38]。併せて National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 を用いて grading を行った。直腸系有害事象も CTCAE を用いて同様に grading した。

急性期有害事象は、放射線治療終了日より起算して 3 ヶ月以内に生じたものとし、それ以降に発生した有害事象を晩期有害事象と定義した。

性機能の評価は、Irish Clinical Oncology Research Group (ICORG) 97-01 で使用された 4-point grading system (1 – 勃起・射精ともに問題なし、2 – 勃起できるが射精不可、3 – 不完全だが勃起する、4 – 勃起不可) を用い[39]、勃起障害治療薬の使用の有無を問わず grading した。この grading score で 3-4 点の場合を勃起障害ありと定義した。外照射の影響による性機能の評価するため、治療前に内分泌療法を実施した患者は解析対象から除外した。また、問診で情報聴取できなかった患者、聴取はできたが治療前すでに性機能障害がみられる患者 (先述の grading system で 3-4 点の患者) も解析対象から除外した。

bRFS は、PSA nadir (治療後 PSA の最低値) から 2 ng/ml 以上上昇した場合を再発とする Phoenix の定義を用いた[40]。

5. 統計解析

尿路系及び直腸系の晩期有害事象の発生率、4-point grading system による Grade1-2 の勃起機能維持率、及び IPSS スコアの改善率は Kaplan-Meier 法を用いて評価した。勃起機能は、4-point grading system の Grade 3-4 に悪化した時点、IPSS スコアの改善は baseline±1 点に改善した時点を打ち切りと定義した。Cox 比例ハザードモデルを用いて上記のリスク因子を評価した。評価した指標は、高血圧・糖尿病の有無、喫煙歴・飲酒歴の有無、NCCN のリスク分類、ADT の有無、排尿障害改善薬の使用の有無（以上離散変数として取扱い）、年齢、body mass index (BMI)、治療計画時の前立腺体積 (cm^3)、膀胱体積 (cm^3)、直腸体積 (cm^3)、治療前 IPSS 値、膀胱・直腸の V_{40} , V_{65} , V_{70} , D_{\max} (最大線量), D_{mean} (平均線量), $D_{1\text{cc}}$ (1cc あたりの最大線量)、PTV の最大線量 (以上連続変数として取扱い) である。また、bRFS は、Kaplan-Meier 法により求めた。

統計解析には、Statistical Package for Social Sciences の version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, III)を使用した。 $P \leq 0.05$ を有意水準とし、併せて 95%信頼区間 (confidence interval: CI) を算出した。

IV. 結果

1. 患者及び治療背景

観察期間中央値は 34.3 ヶ月（13.2-63.0 ヶ月）であった。患者背景及び放射線治療における各種パラメーター一覧を表IV-1 に示す。年齢中央値は 71 歳であり、NCCN のリスク分類では高リスク群の患者が 134 名（46.7%）と約半数を占めていた。照射線量の中央値は 76 Gy であったが、抗凝固薬服用中等の理由で 72 Gy で照射した症例が 39 名（13.6%）含まれていた。内分泌療法が施行されていた患者は 200 名（69.7%）であった。

表IV-1：患者背景と治療パラメータ（n=287）

因子	症例数	%
年齢中央値	71 (範囲, 48-84)	
治療前 PSA 値 (ng/mL)		
<10	150	52.3
10-20	80	27.9
>20	57	19.9
臨床的 T stage		
T1-T2a	158	55.1
T2b-T2c	76	26.5
T3	51	17.7
T4	2	0.7
Gleason スコア		
≤6	53	18.5
7	145	50.5
8-10	89	31.0

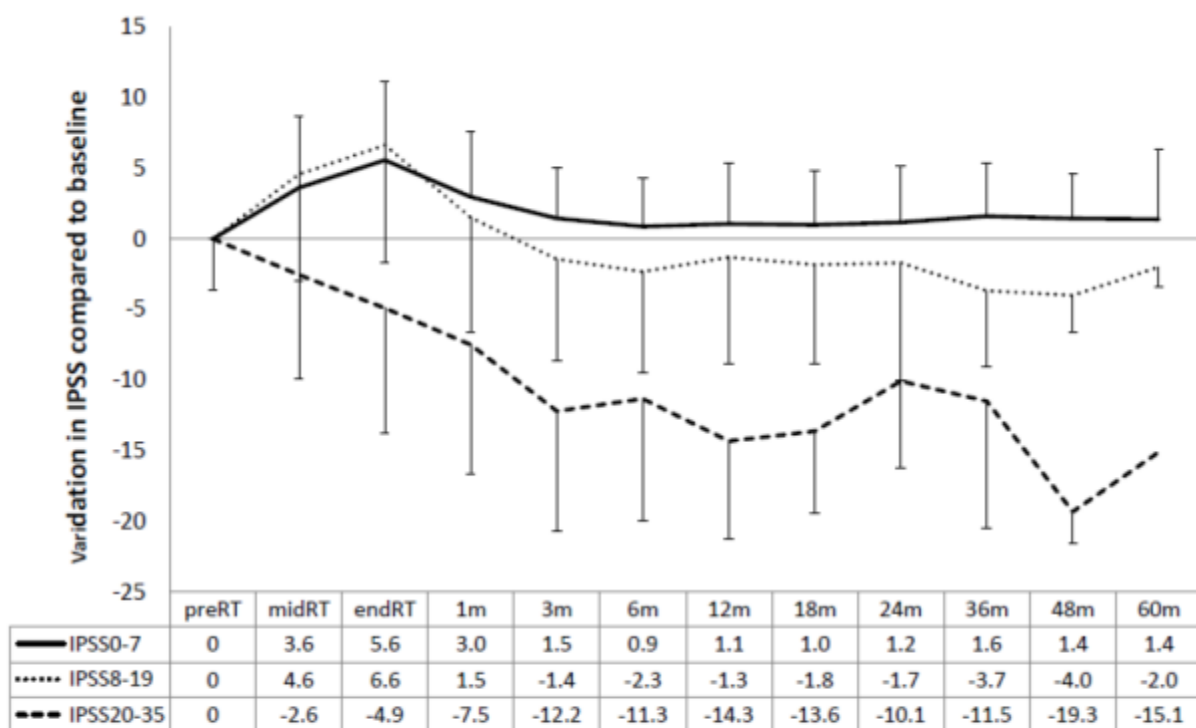
因子	症例数	%
NCCN リスク分類		
低リスク群	32	11.1
中リスク群	121	42.2
高リスク群	134	46.7
照射線量中央値 (Gy)	76 (範囲, 72-76)	
ネオアジュバント内分泌療法実施	200	69.7
内分泌療法実施期間中央値(月)	18.0 (範囲, 2.1-121.0)	
1-6 ヶ月	62	31.0
6-12 ヶ月	31	15.5
12 ヶ月以上	127	53.5
糖尿病	57	19.9
高血圧	137	47.7
排尿改善薬の使用	99	34.5
治療前から	74	25.8
治療中/治療後から	25	8.7
抗凝固薬の使用	53	18.5
腹部手術歴	78	27.2
喫煙歴	56	19.5
飲酒歴	164	63.3
肥満指数平均値	23.7 (範囲, 15.6-35.1)	
前立腺体積平均値(cm ³)	32.3 (範囲, 9.0-126.5)	
PTV 体積平均値(cm ³)	71.8 (範囲, 25.8-209.7)	
PTV 最大線量平均値(Gy)	73.9 (範囲, 75.4-86.1)	
膀胱体積平均値(cm ³)	130.5(範囲, 11.4-690.2)	
膀胱最大線量平均値(Gy)	80.3 (範囲, 73.8-83.1)	
膀胱 D _{1cc} 平均値 (Gy)	76.2 (範囲, 69.6-82.1)	
膀胱線量平均値(Gy)	40.2 (範囲, 29.8-78.6)	
膀胱 V ₄₀ 平均値(%)	32.9 (範囲, 6.2-64.5)	
膀胱 V ₆₅ 平均値(%)	13.5 (範囲, 5.1-44.4)	
膀胱 V ₇₀ 平均値(%)	9.7 (範囲, 2.6-17.6)	
直腸体積平均値(cm ³)	51.3 (範囲, 21.1-162.1)	
直腸最大線量平均値(Gy)	80.3 (範囲, 73.8-83.0)	
直腸 D _{1cc} 平均値(Gy)	76.1 (範囲, 69.8-79.8)	
直腸線量平均値(Gy)	40.2 (範囲, 32.8-53.6)	
直腸 V ₄₀ 平均値(%)	32.9 (範囲, 8.1-87.7)	
直腸 V ₆₅ 平均値(%)	13.5 (範囲, 4.6-32.3)	
直腸 V ₇₀ 平均値(%)	9.7 (範囲, 2.6-23.9)	

2. 尿路系有害事象

(1) IPSS 及び QOL スコア

治療前の IPSS 中央値は 4 点 (interquartile range [IQR], 1-9) で、0-7 点 (mild) の患者が 109 名 (67.2%)、8-19 点 (moderate) の患者が 72 名 (25.1%)、20-35 点 (severe) の患者が 22 名 (7.7%) であった。この 3 群で層別化を行い、治療前の IPSS を基準としたときの変化を図 IV-1 に示す。観察期間中の IPSS の変動の中央値は、mild / moderate / severe 群で各々 4.5 / 5.0 / -3.5 であり ($p < 0.01$)、治療前の IPSS が高い群 (severe) では、低い群 (mild, moderate) と比較し、治療後の IPSS は悪化せずむしろ改善している傾向がみられた。

図 IV-1 : 治療前の IPSS を基準としたときの、群別にみた治療後の IPSS の平均値推移

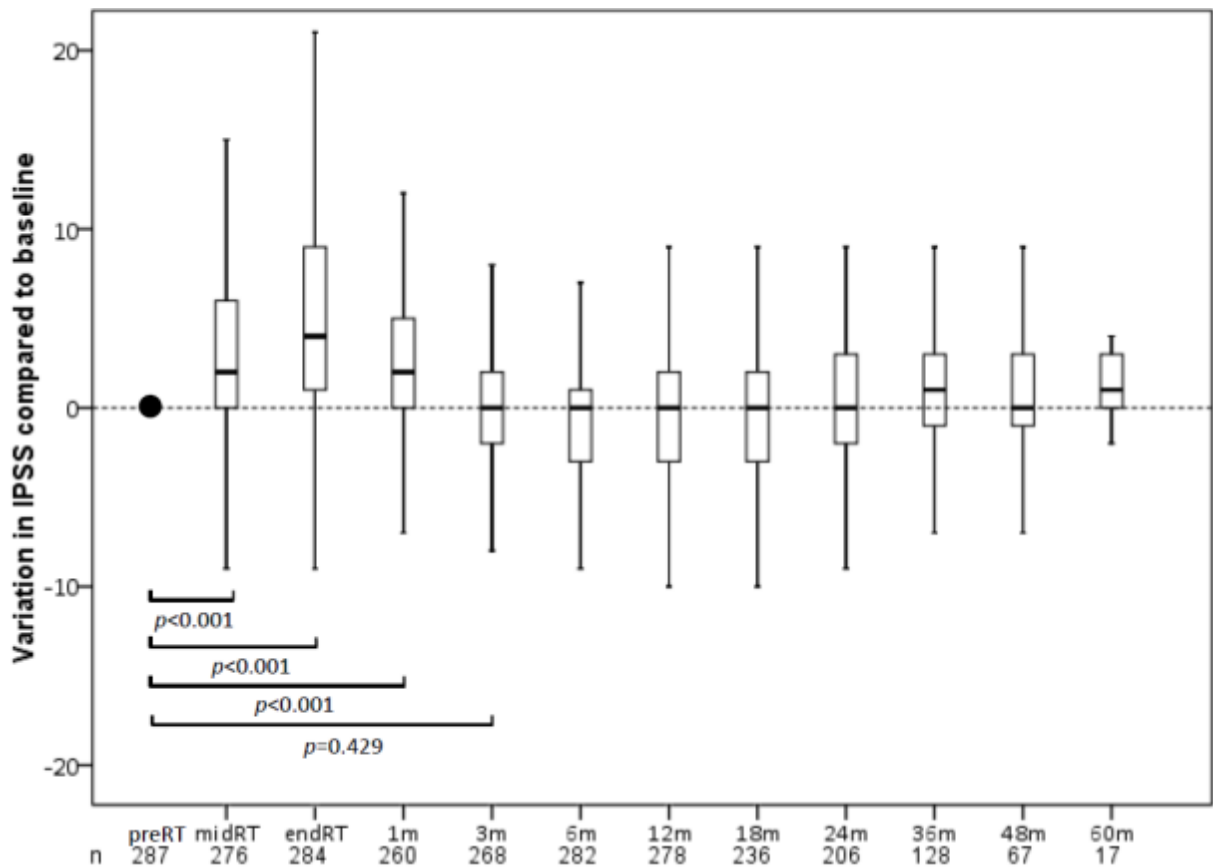


* Number of patients

	preRT	midRT	endRT	1m	3m	6m	12m	18m	24m	36m	48m	60m
— IPSS0-7	193	187	190	174	180	190	187	166	151	110	59	14
..... IPSS8-19	72	69	72	68	68	71	70	54	42	12	5	2
- - - IPSS20-35	22	20	22	18	20	21	21	16	13	6	3	1

図IV-2 では、全患者における baseline と比較しての IPSS の変動値の推移と分布を示している。大多数の症例で、IPSS は治療後約 3 ヶ月で治療前の水準まで改善した ($p=0.429$; 95% CI, -0.44–1.03)。

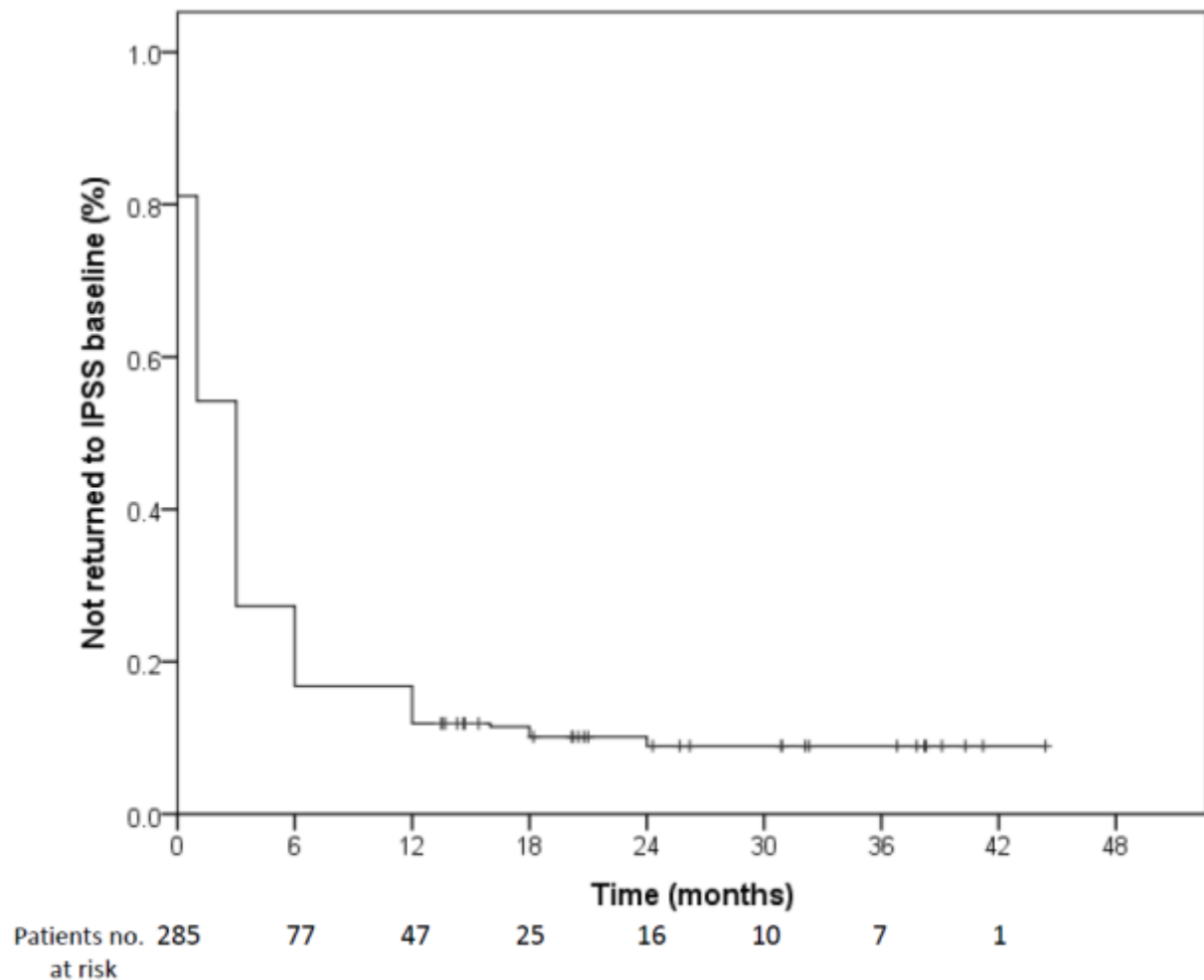
図IV-2 : Baseline と比較しての IPSS の推移と分布



Box 内の太線が中央値、上端が第 1 四分位点、下端が第 3 四分位点を示し、ひげの上端が最大値、下端が最小値を示している。治療前の IPSS を基準として、治療中 (40 Gy 照射時点)、治療終了時、照射 1 か月後、3 か月後の IPSS 値の変動値を対応のある t 検定を用いて検定した。

図IV-3は、観察期間中にIPSSが治療前の水準（baseline値±1）まで改善しない患者の割合を示したKaplan-Meier曲線である。最終経過観察時点で、91.1±1.8%の患者が治療前の水準までIPSSが改善した。改善までの期間の中央値は3.0ヶ月（95%CI, 2.7-3.3）であった。

図IV-3：放射線治療後IPSSが治療前の水準まで改善しない患者の割合



表IV-2 は、経過観察中 IPSS が 5 点以上悪化した群と悪化していない群の間での背景因子の差をカイ 2 乗検定と Welch's t test で検定した結果である。いずれの因子についても、両群間で有意な差があるものはなかった。表IV-3 は、経過観察中に IPSS が 5 点以上悪化した患者 174 名 (60.6%) について、Cox 比例ハザード分析による各種危険因子の多変量解析の結果である。IPSS が 5 点以上悪化した時点を非打ち切りとした。照射終了後 3 年間の間に、IPSS が 5 点以上悪化しなかった患者は 65.7%であった。多変量解析では、治療計画時の膀胱の V_{40} が IPSS が 5 点以上悪化するまでの期間が有意に短かった因子であった。表IV-4 は、表IV-3 において単変量解析で有意差がでていた年齢、高血圧、膀胱の V_{40} 、治療前 IPSS 値と、PTV 最大線量 82 Gy の 5 つの因子について Kaplan-Meier 分析で 2 群比較を行った結果であり、図IV-4 にその Kaplan-Meier 曲線を示している。年齢、膀胱の V_{40} 、治療前 IPSS 値のカットオフ値は各々の中央値で設定した。上記のうち、有意差がでた因子は膀胱の V_{40} であり、 $V_{40}<39.8\%$ の群で IPSS が 5 点以上悪化する率が有意に低かった ($p=0.035$)。

表IV-2 経過観察中 IPSS が 5 点以上悪化した群と悪化していない群の背景因子比較

因子	IPSS 悪化 5 点以上		IPSS 悪化 5 点未満		p
	症例数	平均±標準偏差	症例数	平均±標準偏差	
年齢	174	69.7±6.0	113	69.6±6.3	0.827
NCCN リスク分類					0.931
低リスク群	17	-	15	-	
中リスク群	74	-	48	-	
高リスク群	83	-	50	-	
排尿改善薬使用	57	-	42	-	0.443
内分泌療法施行	123	-	76	-	0.538
肥満指数	174	23.6±3.0	113	24.0±3.0	0.422
糖尿病	37	-	20	-	0.346
高血圧	85	-	52	-	0.639
喫煙歴	85	-	56	-	0.907
飲酒歴	109	-	69	-	0.787
前立腺体積(mL)	174	31.3±15.4	113	33.6±18.6	0.429
膀胱体積(mL)	174	136.8±87.6	113	121.0±83.8	0.454
膀胱 V ₄₀	174	31.7±10.9	113	34.7±10.5	0.444
膀胱 V ₆₅	174	13.0±4.6	113	14.1±5.4	0.437
膀胱 V ₇₀	174	9.3±8.0	113	10.3±8.9	0.513
PTV 最大線量>82 Gy (V ₁₀₇ >0)	20	-	15	-	0.652
治療前 IPSS 値	174	5.5±5.5	113	8.5±8.6	0.171

各因子ごとにカイ 2 乗検定を用いて検定した。連続変数の平均値は、Welch's t test を用いて検定した。

表IV-3 : Cox 比例ハザード分析による IPSS が 5 点以上悪化した患者の危険因子評価

因子	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95% 信頼区間)	<i>p</i>	ハザード比 (95% 信頼区間)	<i>p</i>
年齢*	1.032 (1.007–1.059)	0.012	1.013 (0.986–1.041)	0.076
NCCN リスク分類†	-	0.363	-	-
排尿改善薬使用†	-	0.362	-	-
内分泌療法施行†	-	0.405	-	-
肥満指数*	-	0.918	-	-
糖尿病†	-	0.264	-	-
高血圧†	1.462 (1.075–1.987)	0.015	1.263 (0.901–1.772)	0.176
喫煙歴†	-	0.679	-	-
飲酒歴†	-	0.828	-	-
前立腺体積*	-	0.633	-	-
膀胱体積*	-	0.831	-	-
膀胱 V ₄₀ *	1.027 (1.011–1.043)	0.001	1.033 (1.016–1.051)	<0.001
膀胱 V ₆₅ *	-	0.591	-	-
膀胱 V ₇₀ *	-	0.757	-	-
PTV 最大線量>82 Gy (V ₁₀₇ >0) *	-	0.435	-	-
治療前 IPSS 値*	1.018 (0.996–1.041)	0.103	1.014 (0.901–1.038)	0.226

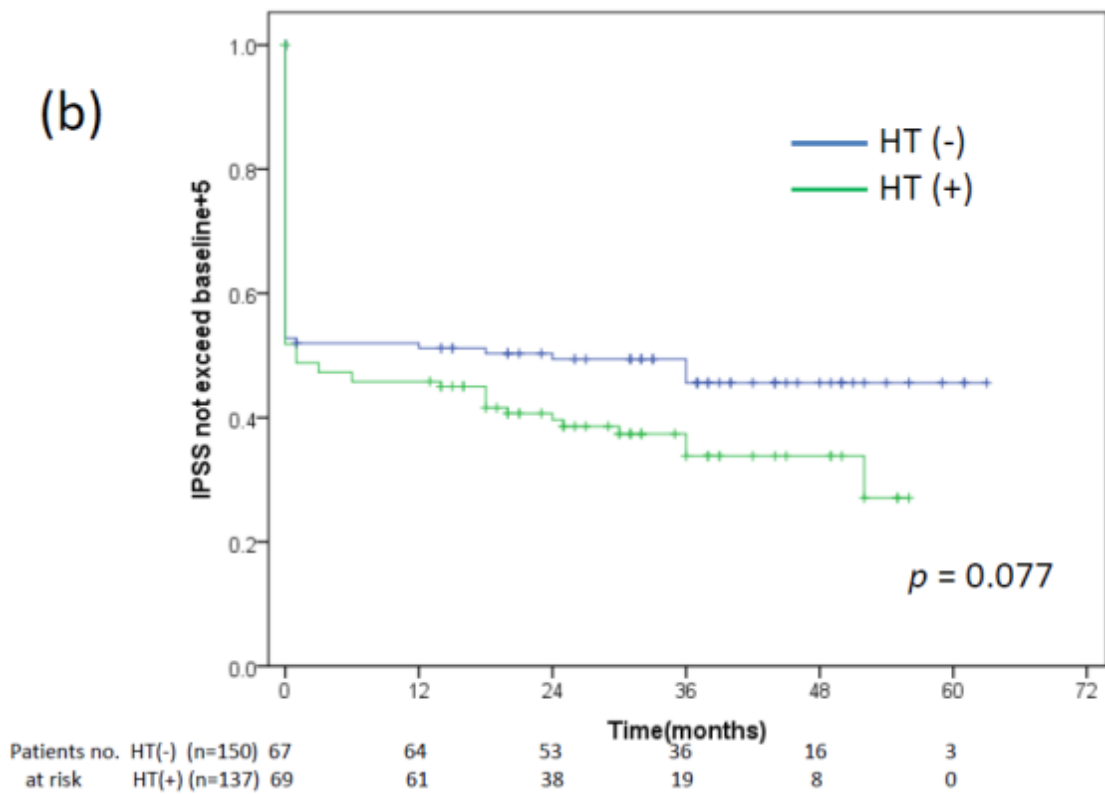
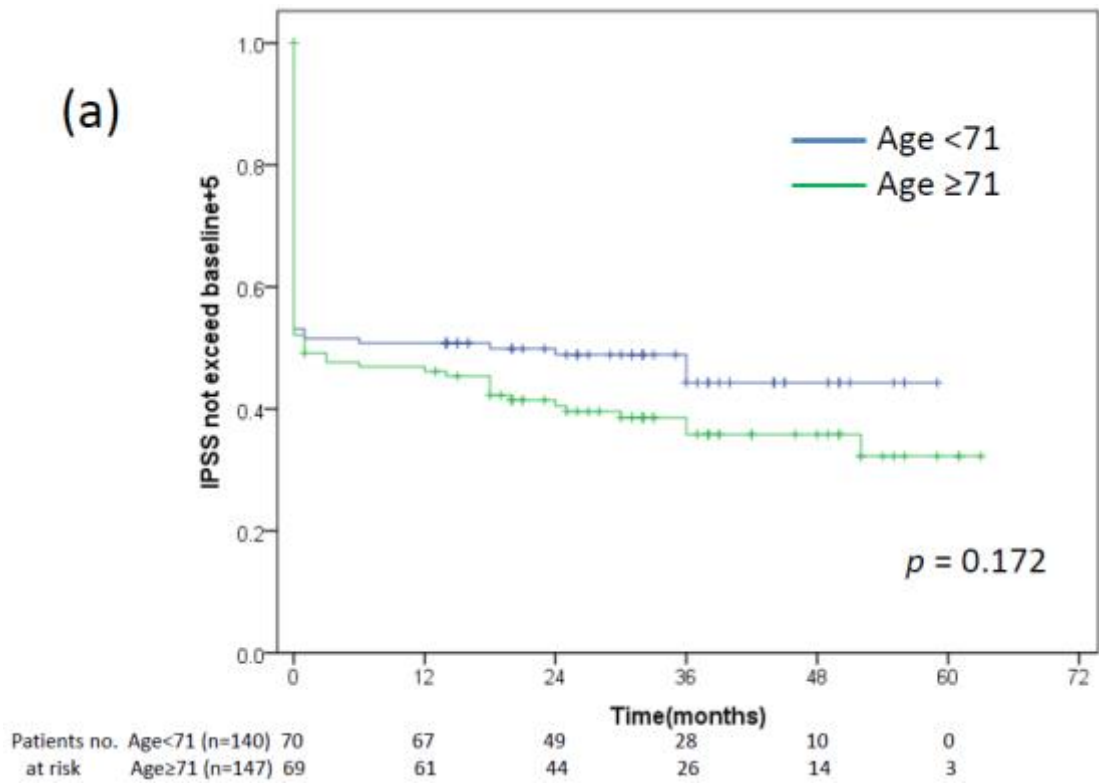
* 連続変数, † 離散変数として解析した。

表IV-4 : Kaplan-Meier 分析による IPSS が 5 点以上悪化した患者の危険因子評価

因子	症例数	3 年後まで IPSS が 5 点以上 上昇していない症例の割合(%)	<i>p</i>	
年齢(歳)	≥71	147	44.3±4.6	0.172
	<71	140	35.8±4.4	
高血圧	あり	137	33.8±4.6	0.077
	なし	150	45.6±4.4	
膀胱 V ₄₀ (%)	≥39.8	128	31.4±4.4	0.035
	<39.8	127	46.2±4.7	
PTV 最大線量(Gy)	≥82	35	32.1±6.5	0.228
	<82	227	42.2±3.3	
治療前 IPSS 値	≥5	144	43.9±4.2	0.161
	<5	143	33.3±4.2	

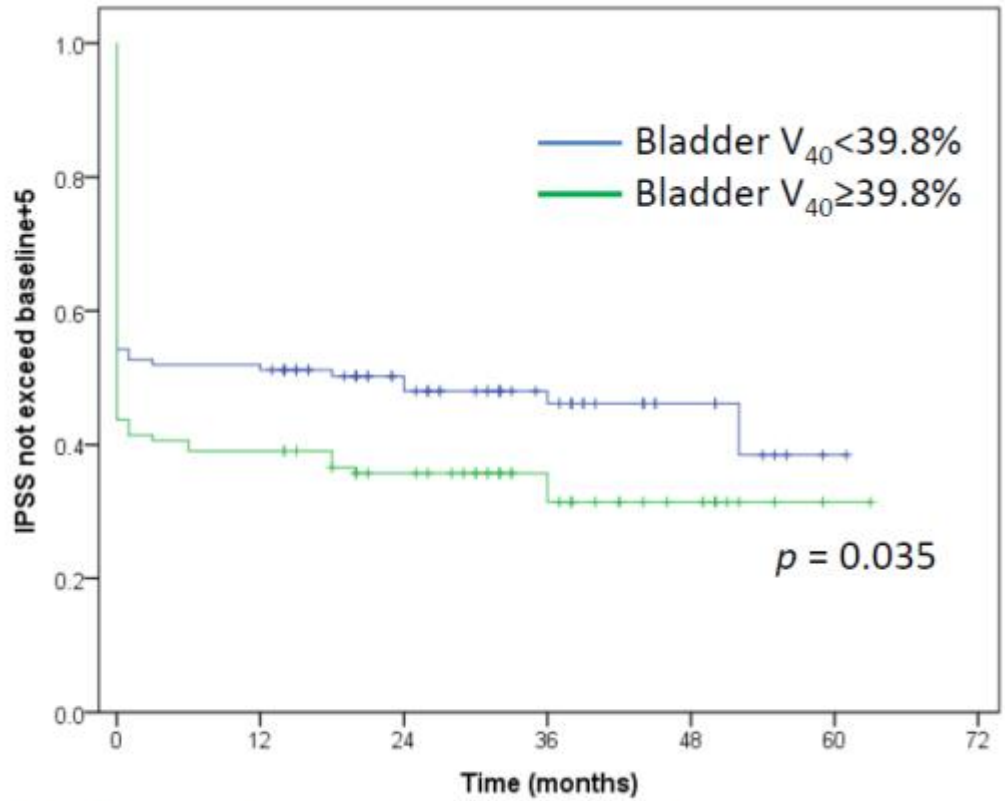
*膀胱 V₄₀ は欠損値が 32 例、PTV 最大線量は欠損値が 25 例存在する。

図IV-4 Kaplan-Meier 分析による IPSS が 5 点以上悪化した患者の危険因子評価
 (a) 年齢 (b) 高血圧 (c) 膀胱 V₄₀ (d) PTV 最大線量 82 Gy (e) 治療前 IPSS 値



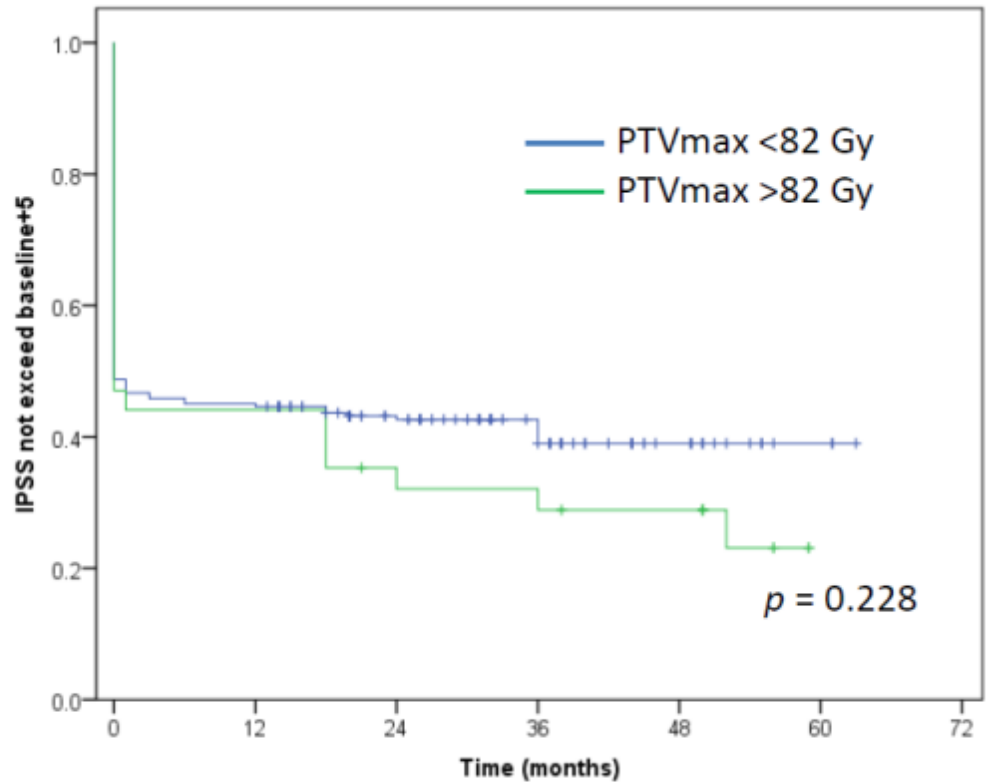
* HT = Hypertension

(c)



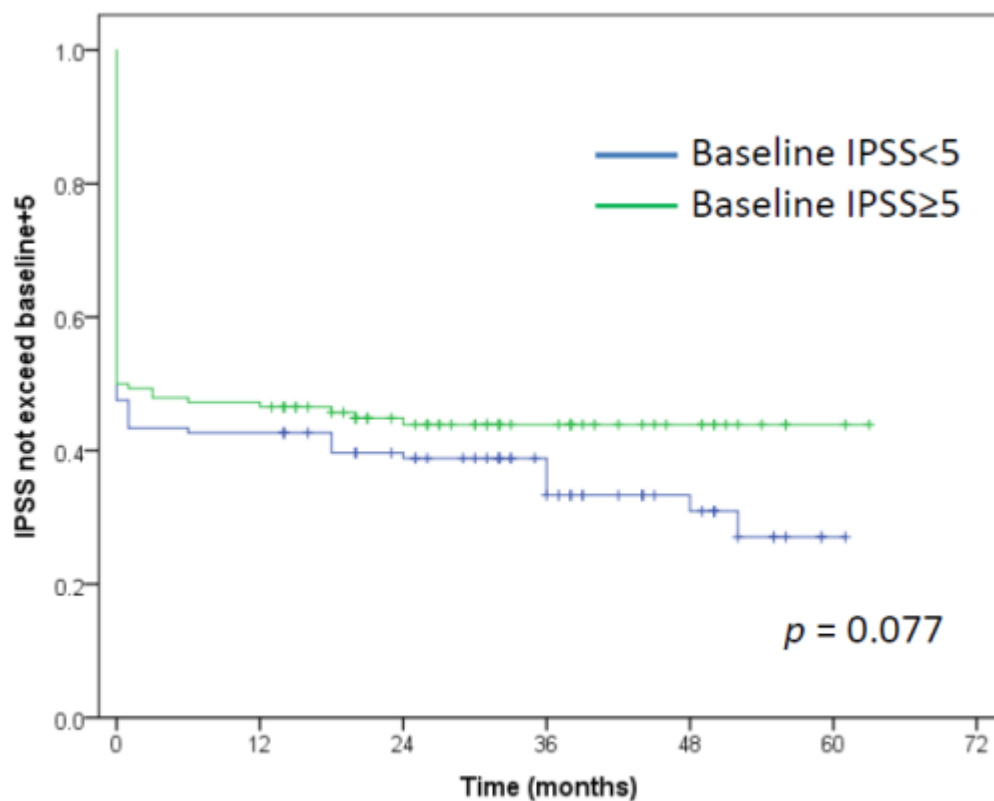
Patients no.	$V_{40}<39.8\%$ (n=128)	70	67	44	25	8	1
at risk	$V_{40}\geq 39.8\%$ (n=127)	56	50	39	22	9	1

(d)



Patients no.	$PTV_{max}<82\text{Gy}$ (n=227)	117	108	78	46	14	2
at risk	$PTV_{max}\geq 82\text{Gy}$ (n=35)	16	16	10	9	9	0

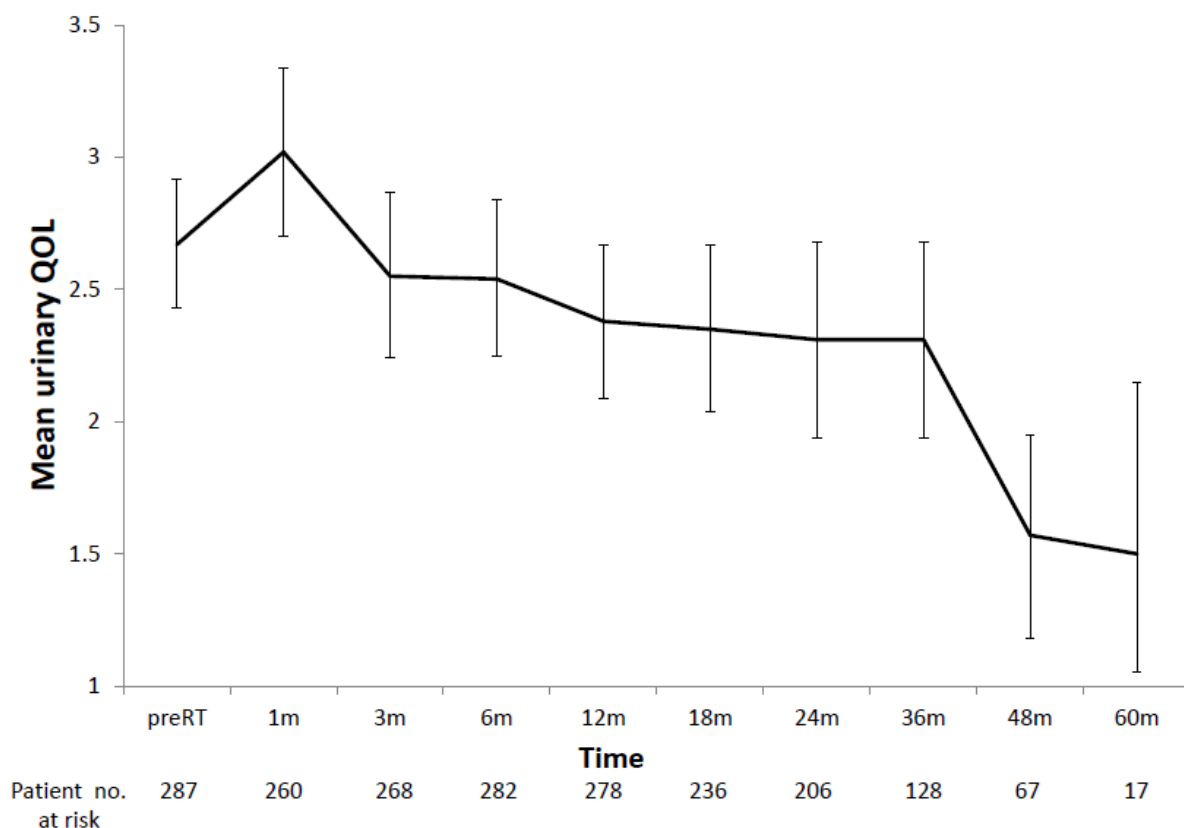
(e)



Patients no.	IPSS < 5 (n=143)	68	61	48	30	13	1
at risk	IPSS ≥ 5 (n=144)	72	67	45	25	10	2

図IV-5は、観察期間中のIPSS-QOLスコアの平均値の推移を示している。治療前のQOLスコアの平均値は2.7点(0-6)であった。一連の観察期間中において、著明にQOLスコアの悪化をきたした症例はなく、QOLスコアの変動の中央値は0点(IQR, 0-1)、平均値は1.2点(標準偏差1.4)であった。大多数の症例において、QOLスコアも治療後3ヶ月で治療前の水準まで回復した($p=0.948$; 95% CI, -0.35-0.33: 治療前QOL値と対応のあるt検定を用いて検定)。

図IV-5：観察期間中のIPSS-QOLスコアの推移



エラーバーは標準偏差を示す。

(2) CTCAE による尿路系有害事象評価

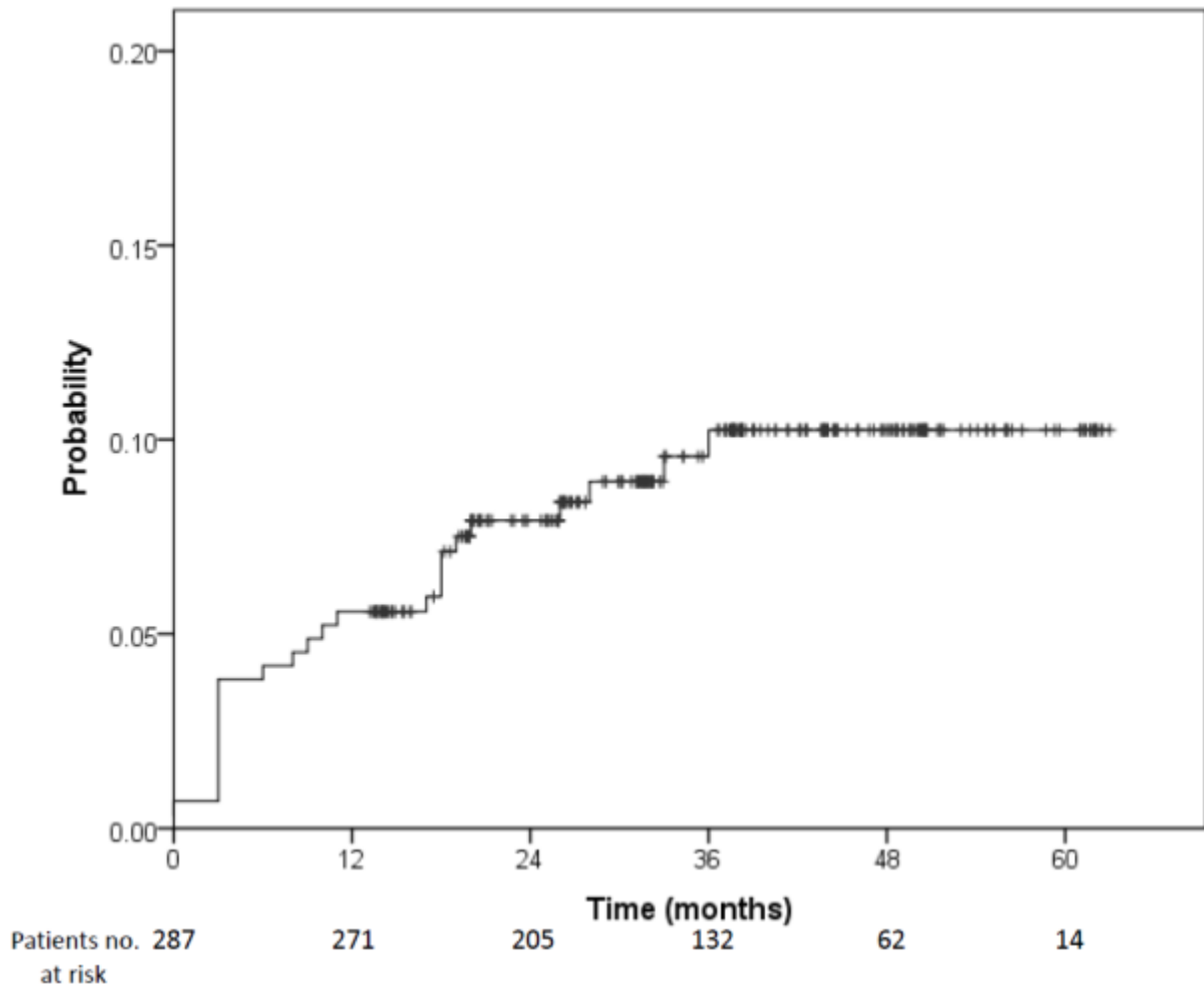
急性期及び晩期の有害事象の内訳を表IV-5 に示す。急性期では、grade 2 の有害事象は 41 名 (14.3%) の患者で認められ、grade 3 以上は認めなかった。また、晩期の grade 2 以上の有害事象発生率を Kaplan-Meier 曲線で示した (図IV-6)。治療後 3 / 4 / 5 年後時点での grade 2 以上の晩期有害事象発生率はそれぞれ 8.9 ± 1.9 / 10.2 ± 2.0 / 10.2 ± 2.0 % であった。Grade 3 は 2 名の患者で認められ、いずれも輸血を要した血尿であった。Grade 4 以上のものは認めなかった。

表IV-5：急性期・晩期の尿路系有害事象 (Grade \geq 2) 発生頻度とその内訳

有害事象	粗率 (%)	1 年 (%)	2 年 (%)	3 年 (%)
急性期尿路系有害事象				
頻尿 (Grade 2)	12.2			
尿失禁 (Grade 2)	0.0			
残尿感 (Grade 2)	2.4			
血尿 (Grade 2)	0.7			
尿路痛 (Grade 2)	1.7			
全体 (Grade 2)	14.3			
全体 (Grade 3-4)	0.0			
晩期尿路系有害事象				
頻尿 (Grade 2)	7.7	5.0 ± 1.3	6.9 ± 1.5	8.2 ± 1.8
尿失禁 (Grade 2)	0.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.1
残尿感 (Grade 2)	0.3	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0
尿路痛 (Grade 2)	0.7	0.4 ± 0.0	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1
血尿 (Grade 2-3)	1.0	0.0 ± 0.0	1.4 ± 0.0	1.5 ± 0.1
血尿 (Grade 3)	0.7	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.1
全体 (Grade 2-3) (n = 27)	9.4	5.6 ± 1.4	7.9 ± 1.6	8.9 ± 1.9
全体 (Grade 3) (n = 2)	0.7	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.1

晩期有害事象の 1 年、2 年、3 年の頻度は、各々 Kaplan-Meyer 法で算出した。

図IV-6 : Grade 2 以上の尿路系晩期有害事象の発生率

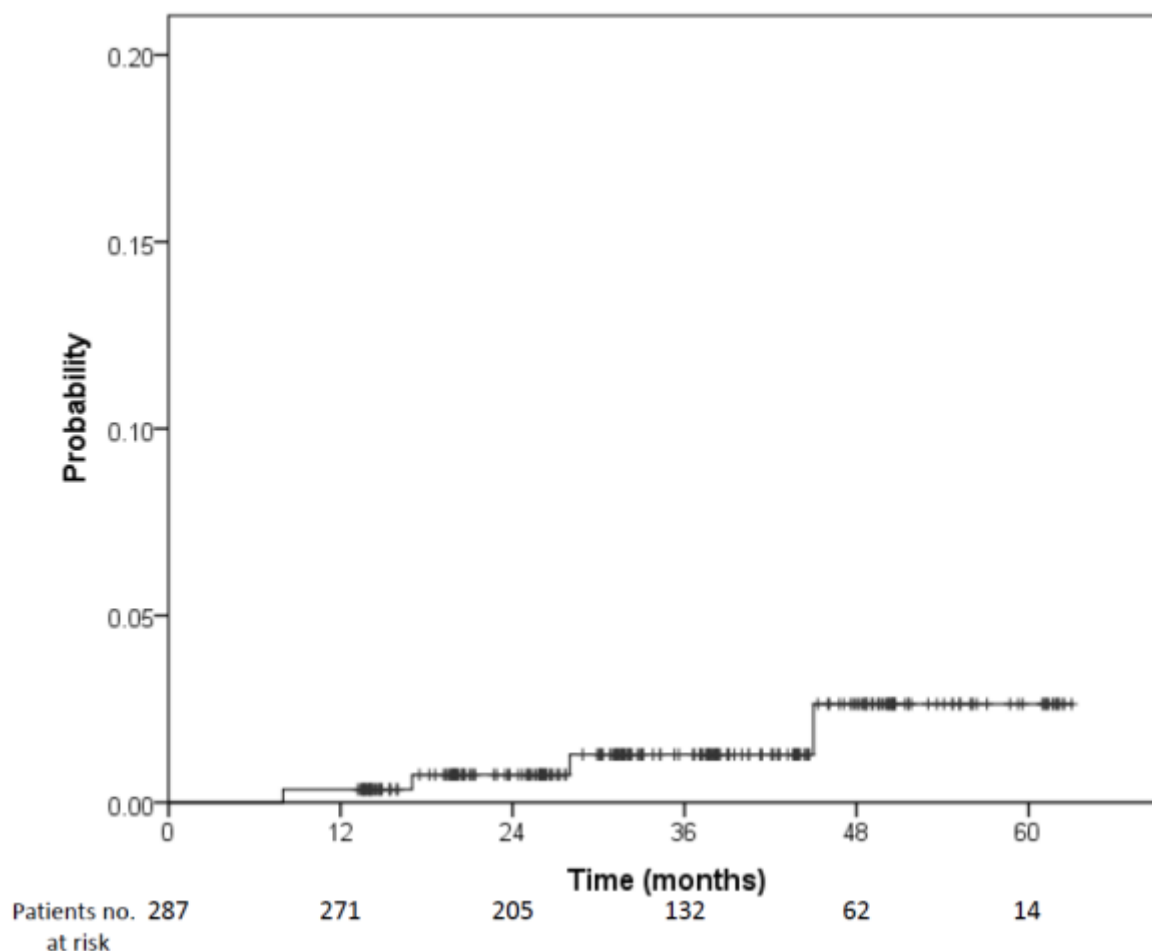


3. 直腸系有害事象

急性期の Grade 2 の有害事象は 2 名 (0.7%、いずれも直腸炎)、Grade 3 は 1 名 (0.3%、重篤な下痢による脱水から急性腎不全を発症し入院) と極めて低率であった。Grade 4 以上の有害事象は認めなかった。

図IV-7 では、晩期の grade 2 以上の有害事象発生率を Kaplan-Meier 曲線で示した。治療後 3 / 4 / 5 年後時点での grade 2 以上の晩期有害事象発生率はそれぞれ $1.3 \pm 0.1 / 2.6 \pm 0.2 / 2.6 \pm 0.2$ % であった。Grade 2 以上の有害事象は 4 名で認められ、いずれも直腸出血 (Grade 2 が 2 名、Grade 3 が 2 名) であった。

図IV-7 : Grade 2 以上の直腸系晩期有害事象の発生率



直腸出血がみられた4名の患者の特徴を表IV-6に示す。

表IV-6 : Grade 2以上の有害事象がみられた患者背景

因子	1	2	3	4
年齢 (歳)	69	76	68	69
NCCN リスク群	中	中	高	高
照射線量 (Gy)	76	76	76	76
直腸炎 Grade	2	2	3	3
出現時期 (mo.)	45	8	28	17
合併症	なし	慢性関節リ ウマチ	大動脈弁閉 鎖症、人工弁 置換術後	特発性血小 板減少性紫 斑病
抗凝固薬服用	なし	なし	あり	なし
ステロイド服用	なし	PSL 5mg	なし	PSL 10mg
腹部手術歴	なし	なし	なし	なし
急性期の直腸出血	なし	なし	なし	なし
PTV 最大線量 (Gy)	80.2	81.3	83.4	83.6
直腸最大線量(Gy)	79.5	79.9	82.9	82.1
直腸 D _{1cc} (Gy)		77.0	78.8	79.5
直腸 V ₇₀ (%)		13.5	12.1	14.3
直腸 V ₆₅ (%)		19.8	14.5	18.1
直腸 V ₄₀ (%)	19.1	55.0	37.0	36.6

略語：PSL = prednisolone.

症例 1 は ERGO++で治療計画を作成しており、本検討の際に当時の治療計画の復旧ができなかったため、直腸 D_{1cc}、V₇₀、V₆₅ の値が空欄となっている。V₄₀ については記録が残っていた。

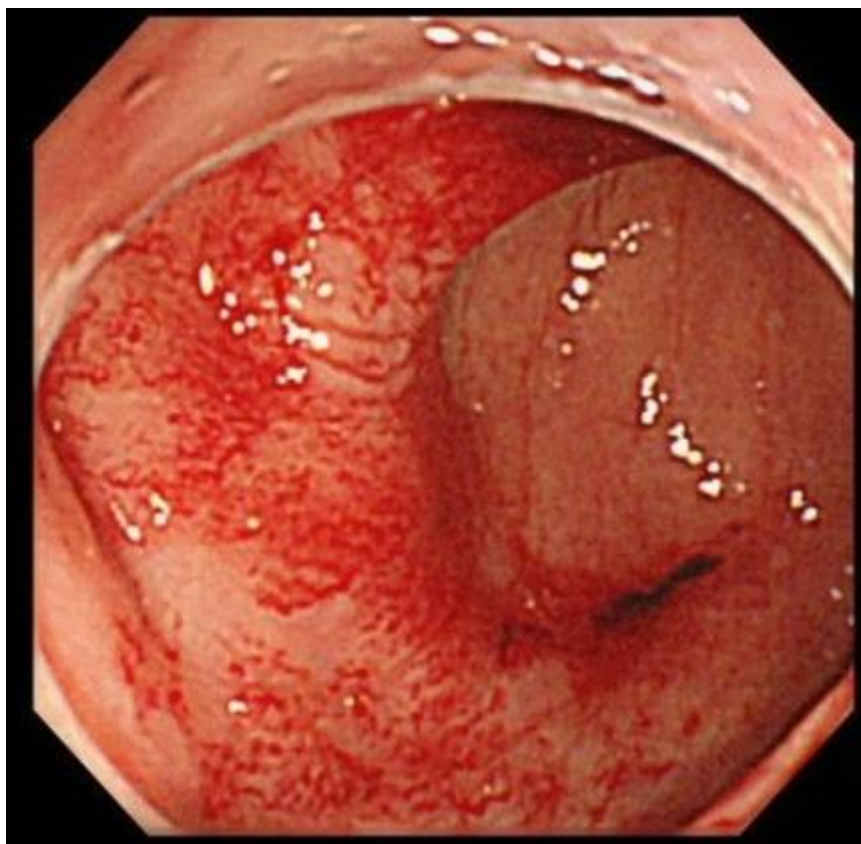
症例 1,2 については、少量の直腸出血が持続し貧血をきたしたが、緩下剤及びステロイド軟膏使用等の保存的治療で軽快した。

症例 3 は、2009/9/8 外照射終了後、2011/10 直腸出血が続き Hb 7.1 g/dl まで低下したため、MAP 2u を輸血した。以後保存的に経過観察したが、直腸出血は改善しなかつた。

ったため、2012/3～2012/6 の期間で高圧酸素療法を計 21 回実施し、更に 2012/4 アルゴンプラズマ凝固療法（Argon Plasma Coagulation :APC）を施行した。その後は間欠的に grade 1 の直腸出血がみられたが、重篤な貧血の出現なく安定して経過した。

症例 4 は、2009/9/7 外照射終了後、2011/8 より週 3 回の血便がみられ、Hb 10.2 g/dl まで低下した。2011/9 内視鏡で放射線直腸炎と診断され（図IV-8）、2011/10 APC を計 2 回施行した。その後は間欠的に grade 1 の直腸出血がみられたが、重篤な貧血の出現なく安定して経過した。

図IV-8：直腸出血（Grade 3）の内視鏡写真（症例 3、照射後 26 ヶ月）



4. 性機能評価

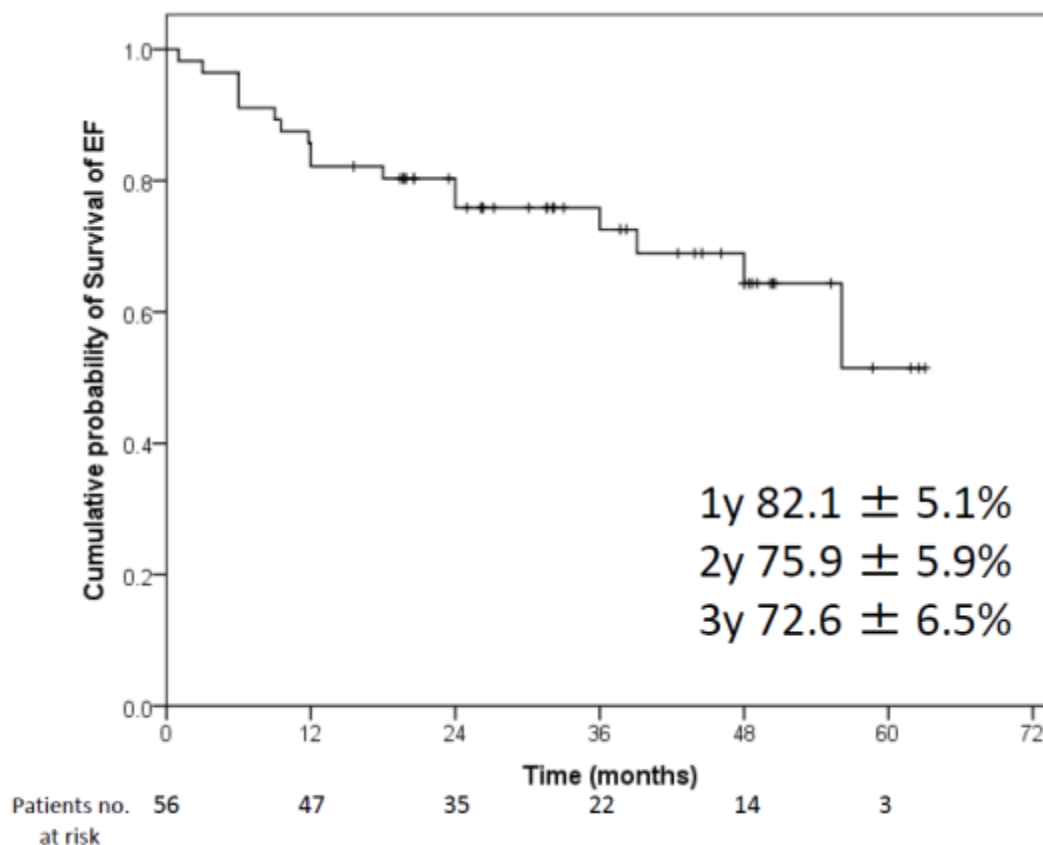
放射線治療前に内分泌療法が施行されておらず、男性機能が保たれており、解析対象となった患者は 56 名であった。患者背景を表IV-7 に示す。

表IV-7：放射線治療前に grade 1-2 の性機能が保たれていた患者の背景 (n=56)

因子	症例数	%
年齢中央値	66 (範囲, 48-74)	
年齢群		
<65	24	42.9
65-69	16	28.6
70<	16	28.6
臨床的 T stage		
T1-T2a	33	58.9
T2b-T2c	13	23.2
Gleason スコア		
6	17	30.4
7	39	69.6
治療前 PSA 値(ng/mL)		
中央値	7.6 (範囲, 4.1-17.9)	
<10	38	67.9
10-20	18	32.1
NCCN リスク分類		
低リスク群	11	19.6
中リスク群	45	80.4
糖尿病	8	14.3
高血圧	24	42.9
喫煙歴	12	21.4
飲酒歴	35	62.5
治療前性機能		
Grade 1	47	82.5
Grade 2	9	17.5

上記の患者群の観察期間中央値は 31.9 ヶ月（12.2-62.1 ヶ月）で、この間、勃起障害改善薬を使用した、あるいは使用していた患者は 6 名（10.7%）であった。図IV-9 は、放射線治療後、4-point grading system での grade 1-2 の性機能を維持できていた患者の割合を示した Kaplan-Meier 曲線である。Grade 1-2 の性機能を維持できていた患者の割合は、1 年後で $82.1 \pm 5.1\%$ 、2 年後で $75.9 \pm 5.9\%$ 、3 年後で $72.6 \pm 6.5\%$ であった。表IV-8 は、経過観察中の性機能の内訳を示したものである。一連の観察期間中において、grade 3-4 に性機能が落ちた患者は 20 名（35.7%）であったが、最終経過観察時点では 49 名（87.5%）が grade 1-2 を維持できていた。

図IV-9：放射線治療後の 4-point grading system grade 1-2 性機能維持率（n=56）



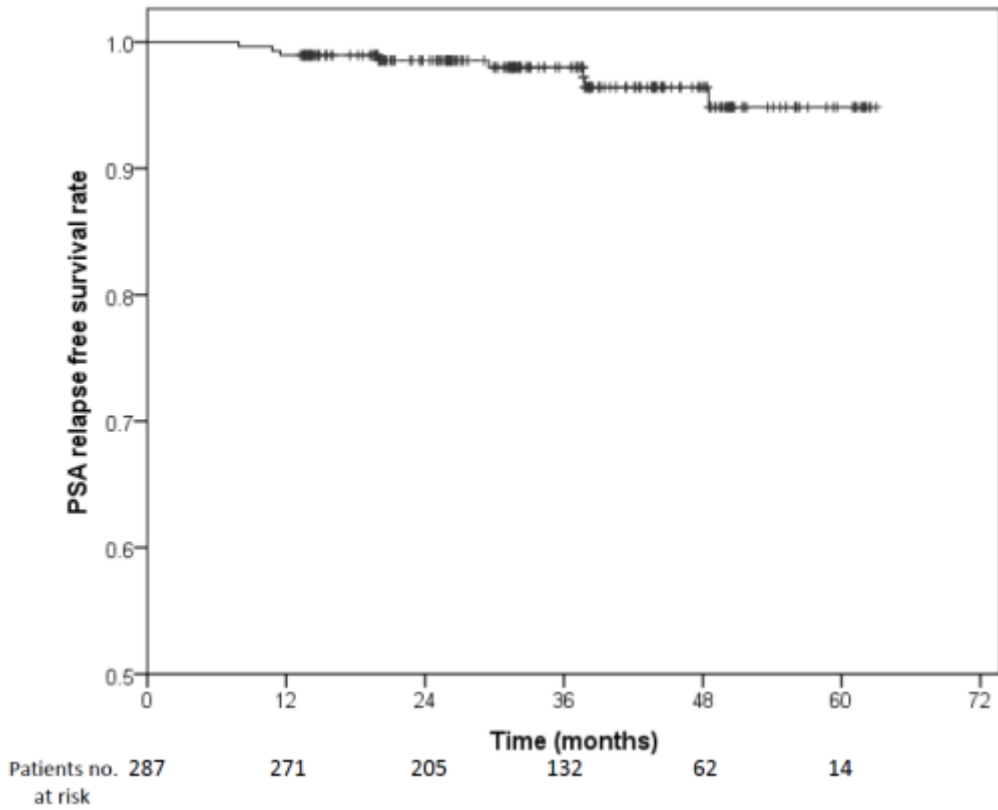
表IV-8：経過観察中の性機能（n=56）

因子	症例数	%
経過観察中の性機能の最悪 Grade		
1	32	57.1
2	4	7.1
3	15	26.8
4	5	8.9
Grade 1-2 の症例(評価症例数)		
照射後 1 年以内 (56)	47	83.9
照射後 1-2 年 (38)	32	84.2
照射後 2-3 年 (26)	21	80.8
照射後 3-5 年 (18)	16	88.9
最終経過観察時の性機能		
Grade 1-2	49	87.5
Grade 3-4	7	12.5

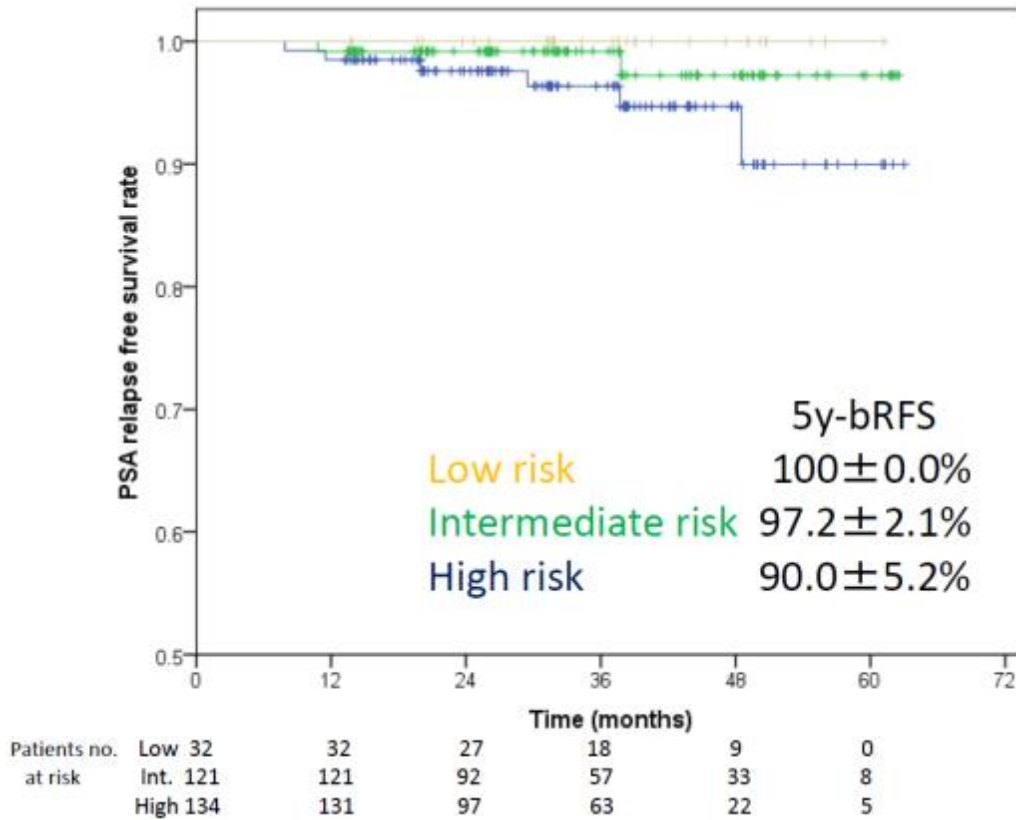
5. 治療成績

図IV-10 は、全体での bRFS を、図IV-11 はリスク群別にみた bRFS を示した Kaplan-Meier 曲線である。3 / 4 / 5 年での bRFS は、全体で $98.0 \pm 0.9 / 96.4 \pm 1.4 / 93.8 \pm 2.1\%$ 、リスク分類別にみると低リスク群で $100 \pm 0.0 / 100 \pm 0.0 / 100 \pm 0.0\%$ 、中リスク群で $99.2 \pm 0.0 / 97.2 \pm 2.1 / 97.2 \pm 2.1\%$ 、高リスク群で $96.4 \pm 1.8 / 94.7 \pm 2.4 / 90.0 \pm 5.2\%$ であった。尚、観察期間中の死亡は 10 名であり、現病死は 2 名（いずれも高リスク群の患者）、他因死は 8 名（肺炎 2 名、肝臓癌 2 名、膵臓癌 1 名、盲腸癌 1 名、大動脈解離 1 名、慢性硬膜下血腫 1 名）であった。

図IV-10：患者群全体での bRFS (n=278)



図IV-11：リスク群別にみた bRFS (n=278)



V. 考察

1. 有害事象について

(1) 尿路系有害事象

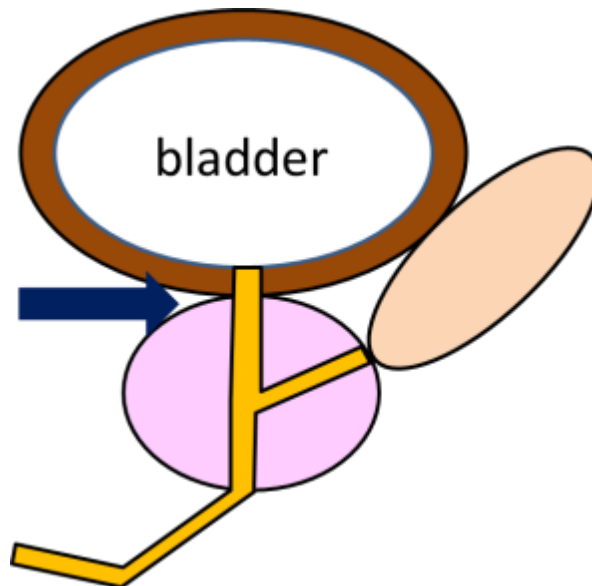
今回の検討で得られた臨床的意義のある発見は以下の2点である。1点目は、CBCTによるIGRTを用いてVMATで治療された前立腺癌患者においては、放射線治療後3か月ではほぼ治療前の排尿状態に回復すること、2点目は放射線治療計画時の膀胱の $V_{40}>39.8\%$ が、IPSSが治療前と比較し5点以上悪化するまでの期間が有意に短い危険因子であったということである。

CTCAEでみた尿路系有害事象の増悪の危険因子については、IMRTで照射をしていた以前より複数報告されてきたが、膀胱線量との相関はないとするもの[41-45]、急性期の有害事象が重篤なら晩期も重篤化するというもの[46,47]、膀胱の V_{70} , 75.6 Gy以上前立腺に照射されていることが危険因子とするもの[48]等、報告によりまちまちであるのが現状である。しかし、基本的には放射線照射による正常臓器への影響は、確定的影響（耐容線量以上を照射されると副作用を生じる確率が著明に増加する）で規定され、かつ臓器全体に対して照射される体積の割合が小さくなると耐容線量は高くなる（体積効果）ため、膀胱に照射される線量を低減させる努力をすることは重要である[49,50]。

今回の検討と類似した結果としては、Harsoliaらが膀胱壁の V_{30} （30 Gy以上が照射

されている膀胱体積) と V_{82} (82 Gy 以上が照射されている膀胱体積) が晩期有害事象の予測因子となりうるという報告がある[51]。また、照射後の尿路系有害事象は、膀胱の中でも特に前立腺部尿道への入口部である膀胱頸部 (図 V-1) の線量が重要であり、同部の最大線量 >90.9 Gy、 $V_{90}>4.5\%$ では IPSS の合計点が有意に悪化するとする報告もある[52]。

図 V-1 : 膀胱頸部 (矢印)



この部位は、前立腺に照射する際にはほぼ確実に含まれる領域である。今回の検討では、残念ながら膀胱頸部に限定した線量評価までは行えていないが、87.6%の症例で PTV 内の V_{107} (処方線量の 107%が照射されている膀胱体積の割合) =0%を達成できている。つまり、部位は不明だが、大多数の症例では膀胱頸部に過剰な線量は照射されていないことになり、今回の尿路系有害事象の発生頻度低減に貢献したものと考えられる。逆に言えば、治療計画の際、高線量域 (hot spot) を作らないように留意することが重要ということになる。尚、PTV 内の $V_{107}>0\%$ の症例を CTCAE の有害事象

で評価すると、Grade 2以上の尿路系有害事象がみられた症例は35例中3例(8.6%)であるのに対し、 $V_{107} = 0\%$ の症例でGrade 2以上の尿路系有害事象がみられた症例は252例中22例(8.7%)であり、両者の間に大きな差はみられなかった。

また、外照射後の有害事象の推移をIPSSでみている報告については、上述のほかにもこれまでに3つある。いずれもIMRTの手法としてstep and shoot法を、IGRTの方法として前立腺に埋め込んだマーカーを用いているため、単純に比較はできない。

Eadeらは、IMRTで78 Gy以上照射した前立腺癌患者の101名のIPSSの推移を調べ、治療前/治療中/治療後初回外来受診時のIPSSの中央値が7/15/6点であったと報告している[53]。Ghadjarらは、治療前と比較しIPSSが5点以上上昇する因子としては、治療前のIPSS値が低いことが唯一有意であり、膀胱線量の各種パラメータや基礎疾患等は関連がなかったと報告している[54]。また、治療前のIPSSが高値(20-35点)の群では、低値群(0-19点)と比較し、治療後にIPSSが改善する症例が多かったと述べている。同様に、Malikらも、治療前のIPSSが15点以上の群では、14点以下の群と比較し、治療後IPSSが改善する症例が多かったことを報告している[55]。これらの結果は、自験例と同様の結果であり、放射線治療前にひどい下部尿路症状に悩んでいる患者に外照射を実施する場合、更に排尿症状が悪化するのではないかと危惧されがちであるが、そうでない場合がむしろ多いことを意味している。考えられる原因の1つとしては、あくまでも推測だが、照射の影響や内分泌療法の継続により、治療後前立腺体積が照射前よりも縮小し[56]、前立腺肥大の影響による頻尿、尿閉症状が改善

した可能性がある。検証のためには、経過観察時に前立腺体積を計測できればよいが、これは今後の課題である。いずれにせよ、この事実はひどい下部尿路症状のある患者に放射線治療前に副作用についての説明をする際、必要以上に副作用を恐れる必要はないと説明できる根拠となり、有益な結果であると考え。尚、今回の解析において、治療前の IPSS と比較し 5 点以上を有意な上昇と定義した理由は、先述した Ghadjar らの先行研究[54]で 5 点以上の IPSS 値の上昇をカットオフ値に設定しており、これを参考にしたためである。

IPSS 解析の Limitation としては、①患者に質問票に記入してもらうため、患者の治療結果に伴う満足度等が bias として反映される恐れがあるため、真の排尿症状の評価がされない可能性があること、②処方される排尿改善薬が、あらかじめ定められたプロトコールで処方されていないという点があげられる。②の点については、放射線治療前にあらかじめ予防的に α -1 blocker と β -3adrenergic agonist を内服してもらうことで、更に治療後の尿路系有害事象の発生率を低下させることができないかの検証を現在試みているところである。

(2) 直腸系有害事象

今回の自験例での検討では、遡及的解析ではあるが、Grade 2以上の有害事象は3年で1.3%、5年で2.6%と非常に低率で、序論で述べた Zelefsky, Singh らの報告と比較しても同等であった[20,21]。IGRTの手法にCBCTを用いた報告はまだ希少だが、Guckenburgerらは、100名の患者をCBCTを用いたIGRT併用のVMATを実施し、Grade 2以上の直腸系有害事象の頻度は2年で1.5%と低率であったと報告している[37]。金マーカーを用いるか、CBCTを用いるかといったIGRTの手法による優劣は、直接比較試験がないため不明だが、いずれの報告も2%程度であり、過去に報告されているIGRTを用いないIMRTと比較しても非常に低率であるため[10,32-35]、IGRTを併用する意義はあると考えられる。

重篤な直腸出血を起こす危険因子については、これまでに複数の検討がなされてきている。明らかにされているものとしては、照射線量及び高線量が処方されている直腸体積、急性期の直腸出血の有無、抗凝固療法の施行、高齢、糖尿病、痔、炎症性腸疾患等の合併、腹部手術の既往がある[57,58]。直腸線量については、 $V_{70}<21\%$ でGrade2以上の有害事象が有意に少なかったという報告があるが[58]、自験例の4例はいずれも $V_{70}<15\%$ と治療計画時の直腸線量は十分低く抑えられていた。D1ccでも、いずれも77-79.5 Gyと処方線量である76 Gyの105%以内に抑えられていた。急性期の直腸出血はいずれもなく、腹部手術の既往もない。抗凝固薬の服用は1例のみであった。尚、当院では心疾患や脳梗塞等の既往があり、抗凝固薬を継続して服用する必要

のある症例については、72 Gy に処方線量を落とすようにしていたが、抗凝固薬を服用していた 52 例中、25 例 (48.1%) の患者では 76 Gy の線量で治療がなされていた。しかし、このうち **Grade 2** 以上の直腸出血は 1 例 (4.0%) のみであったため、直腸に高線量が照射されないよう治療計画を作成し、更に毎回の治療時に **CBCT** で直腸の状態を確認し照射範囲内に過剰に直腸が含まれないように確認すれば、線量を下げる必要はないのかもしれない。前立腺癌の放射線治療成績は、より高線量を照射できれば治療成績が向上することが示されており [9,10]、安全性の検証のため更なる経過観察、検討を継続する予定である。また、ステロイドを継続投与されていた患者は全体で 5 例いたが (うち 3 例は喘息のため吸入ステロイドを使用)、このうち内服で服用継続していた 2 例がいずれも **Grade 2** 以上の直腸出血を発症しているため、ステロイドの継続投与が直腸出血のリスク因子である可能性がある。過去の報告でステロイドが直腸出血のリスクを高めるとする報告は検索した範囲内では認めず、対象患者群でステロイドを継続投与されている患者がほとんどいないため、検証は困難だが、今後の治療において留意すべき点と考えられた。

その他に考えられる原因としては、治療計画時に意図した線量分布が、実際の治療時に直腸の拡張等の影響でうまく再現されず、想定していたよりも過剰な線量が直腸に照射されてしまっていた可能性が考えられる (図 II-3)。これを定量的に評価するためには、毎回治療前に撮影している **CBCT** 画像を再構成し、log file を用いて線量分布図を作成し評価する必要がある。1 例で試み、**CBCT** 上での線量分布作成には成功

したが、再構成された CBCT の画質が悪く、前立腺の輪郭を正確に設定することが困難であること、また線量計算に用いている CT 値が CBCT だと規格が異なることから、現時点では残念ながら実用レベルに至らなかった[59]。現在当科では医学物理士を中心に CBCT の画像再構成技術の開発に取り組んでいるところであり、今後の発展に期待したい。

(3) 性機能評価

前立腺癌で放射線治療を受ける患者はもともと高齢者（年齢中央値 70 歳前後）が多いため、治療前からすでに勃起障害（Erectile Dysfunction: ED）が存在する頻度が高い。Borghede らは放射線外部照射を施行した 184 例中、134 例（73%）において治療前より既に勃起障害を認めており[60]、丸茂らは 60 歳代の男性の 4 割、70 歳代の 6 割強が中等度あるいは重度の勃起障害を呈していると報告している[61]。自験例でも治療前に性機能が保たれていた患者は全体の 3 割弱であった。

前立腺癌に対する外照射後の ED の発症頻度について検討されている報告は少なく、ED の定義、評価方法、評価時期などが統一されておらず、また経尿道的前立腺切除術の既往の有無、内分泌療法施行歴、照射前の勃起能の有無などが詳細に検討されていないものが多い。1999 年、Turner らは外部照射前後の勃起機能の変化を継時的に調査し、照射前に正常の勃起能を有していた 83 名のうち、照射 1 年後ではそのうちの約 4 分の 1 のみが勃起能を保持できていたと報告している[62]。Manger らは、3-6 ヶ月の内分泌治療の後 64 Gy もしくは 74 Gy の三次元原体照射を受けた 51 例中、12 例（23.5%）で性機能が維持され、22 例（43.1%）で性機能の減退を示し、17 例（33.3%）が 2 年間勃起障害となったと報告しており、陰茎の D_{90} が 50 Gy を超えると ED の危険性があると述べている[63]。一方、Van den Wielen らは、68 Gy あるいは 78 Gy の治療後 2 年～3 年の経過で新たな ED の発生率はそれぞれ 36% および 38% と報告し、照射線量の違いで有意差は認めていない[64]。自験例での性機能維持率は、1 年後で 82.1

±5.1%、2年後で75.9±5.9%、3年後で72.6±6.5%であり、これらの報告と比較しやや良好であったが、治療前に勃起機能が維持された症例に限定した結果で症例数もまだ不足しており、今後更なる検討を加えていきたい。

放射線治療後に ED が生じるメカニズムについてはまだ十分解明されていない。

Golestein らは放射線外部照射治療後（内分泌療法は未実施）に ED を認めた 15 例のうち、神経学的所見の異常、内分泌検査の異常、あるいは血管障害を認めた症例はそれぞれ 0, 5, 15 例であったと報告している[65]。このうち 2 症例に照射野を中心に骨盤内動脈造影検査を行い、内陰部動脈や陰茎の血管に両側性の閉塞性血管病変を認めたことから、外部照射後の ED の発症機序として血管障害の可能性が示唆されている。放射線治療による陰茎組織内の微小血管の損傷が原因である可能性があり、Zelesky らはドップラー超音波検査で外部照射後は海綿体流入血流速度の低下を伴う動脈性障害を約 6 例に認めている[66]。これに関して、尿道球部の線量と ED との関連が調べられており、Fisch らは尿道球部に照射される線量が高いほど ED の発症頻度が高いと報告している[67]。一方、Brown らは尿道球部の線量と治療後の ED には関連はないと述べており[68]、同部位への照射線量の関連性についてはまだ議論が続いているところである。自験例においては、VMAT の運用開始時点で治療計画作成において尿道球部の線量制約を意識して治療計画を実施していなかったため、同部位の線量については十分調べられていないが、check の段階で尿道球部が過剰に照射野に含まれず、高線量が照射されないように注意していた。ただ、同部位の線量を下げることが意識

しすぎると前立腺尖部の照射が不十分になり、治療成績への影響が懸念される。従って、前立腺の線量低下に影響が出ない範囲で尿道球部に過線量が照射されないよう注意することが重要と考えられる。

2. 治療成績

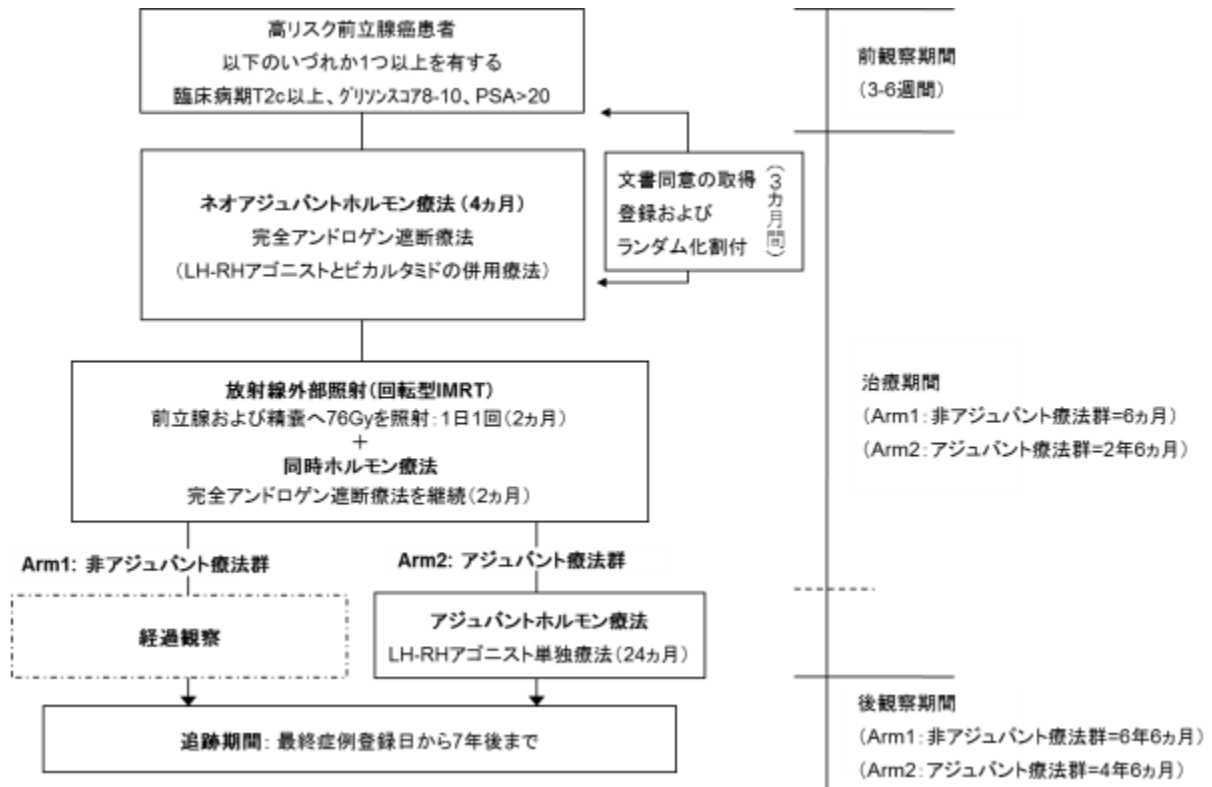
IMRTにより72 Gy以上を照射された前立腺癌の治療成績は、複数の施設からの報告をまとめると、5年のbNEDは低リスク群で78-98%、中リスク群で66-85%、高リスク群で57-74%となっている[9, 10, 12-14, 69-71]。自験例では5年のbNEDは低リスク群で100±0.0%、中リスク群で92.7±3.6%、高リスク群で90.8±3.4%であり、これらの報告と比較しかなり良好な結果であった。CBCTによるIGRTの実施にあたっては、PTV marginを後方のみ4mm、その他5mmとかなり小さく設定していたため、その分targetを外す可能性も大きくなるため治療成績が悪化する可能性が懸念されたが、そのようなこともなく、確実にCBCTで前立腺を確認し照射できた結果だと考えられる。ただ、まだ観察期間が十分ではないため、今後もさらに症例を集積し検討を続けていきたい。

また、中～高リスク群の前立腺癌においては、放射線療法に内分泌療法を加えることで治療成績が向上することがRTOG86-10, RTOG92-02, EORTC22863等の複数の無作為化比較試験で示されている[72-74]。特に、照射前に内分泌療法を併用するネオアジュバント療法については、照射前に腫瘍を縮小させ根治性を高めることに加え、前立腺そのものの体積も小さくできるため、放射線治療実施時に照射体積を小さくでき周囲の正常組織に対する照射線量低減が期待される。しかし、これらの臨床試験はIMRTを用いず、照射線量が65-70 Gyにとどまっているため、70 Gy以上投与した場合に内分泌療法を併用する意義、最適な投与期間及び併用方法についての結論は未だ

不明である。線量を更に増加させることで、70 Gy 程度では放射線単独で制御できなかった癌を放射線単独で制御できるかもしれないという仮説のもと、現在検証のための研究が実施されている。これまで報告されている遡及的検討では、74 Gy 以上の高線量が照射されていれば、中～高リスクで内分泌療法の併用の有無で bNED に有意差がなかったとする報告がある一方で[75, 76]、高線量投与時でも内分泌療法併用した方が bNED が良好であったという報告もあり[71]、意見が分かれているのが現状である。

当院では原則として高リスク群の症例については、放射線治療前 6 か月間の内分泌療法を実施し、照射終了後最低 2 年間内分泌療法を実施する方針で治療してきたが、上述の内分泌療法併用の意義を検証するため、高リスク群を対象に放射線照射後に 2 年間の内分泌療法を併用するか否かで無作為化し、前向きに治療成績を比較する臨床試験を計画し、現在実施中である (PRIVATE study)。具体的には、臨床病期 T2c 以上、Gleason score 8-10 点、PSA >20 ng/mL のうち 1 つ以上を有する前立腺癌患者を対象とし、ネオアジュバント療法として LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン剤を併用する完全アンドロゲン遮断療法を 6 ヶ月間施行し、その終盤から VMAT を用いて前立腺および精嚢に 76 Gy/38 fr の線量で放射線治療を行う。放射線治療終了後、非アジュバントホルモン療法群 (Arm1) ではホルモン療法を終了し経過観察を行い、アジュバント療法群 (Arm2) では LH-RH アゴニスト単独によるアジュバントホルモン療法を 24 ヶ月間継続する (図 V-2)。

図 V-2: PRIVATE 試験の流れ



VI. まとめ

本研究では、CBCTによるIGRTを併用したVMATを用いて治療した前立腺癌患者を対象に、その有害事象及び危険因子、中期的治療成績を検討した。Grade 2以上の重篤な有害事象の発生率、治療成績ともにこれまで報告されているものと比較し極めて良好な結果であり、上記手法による治療の有用性を示せたと考える。ただ、この技術が実臨床で実用化されたのが2008年と比較的最近であることから、観察期間及び症例集積もまだ不十分なところがあり、今後更に症例集積、経過観察を続けて検討していく必要がある。

これまで多く報告されてきたIGRTの手法の多くは前立腺内にマーカーを挿入して位置を合わせるものがほとんどであり、前立腺そのものや周囲の膀胱・直腸の状態を可視化して実施したものではなかった。CBCTによるIGRTはこれを確認できる点で優れており、実際の治療時にも治療計画の再現性を確認できたことが今回の良好な結果につながったと考える。

VII. 謝辞

本論文は、筆者が東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻博士課程に在籍中の研究成果をまとめたものである。

東京大学医学部附属病院放射線科准教授の中川恵一先生には指導教官として本研究の実施の機会を与えて頂き、その遂行にあたって終始ご指導を頂きました。ここに深甚なる謝意を表します。また、東京大学医学部附属病院放射線科助教の白石憲史郎先生には、実臨床上での患者診察、評価、治療計画作成から論文執筆・学会発表に至るまで、細部にわたり丁寧なご指導を賜りました。ここに深く感謝致します。また、放射線科の医師、医学物理士、技師、看護師をはじめとするスタッフの方々には本研究遂行にあたり有益な助言を多く頂き、時に至らないこともある私を助けて頂きました。ここに深く感謝致します。

VIII. 参考文献

1. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H and **The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2008: A Study of 25 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project.** Japanese Journal of Clinical Oncology, **44**(4): 388-396, 2013
2. 雑賀公美子ほか **がん・統計白書 2012—データに基づくがん対策のために.** pp63-99, 篠原出版新社, 東京, 2012
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. **Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.** JAMA. 1998 ;**280**(11):969-74.
4. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL. **Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 ;**57**(4):915-28.
5. NCCN prostate cancer panel members: **Prostate cancer.** NCCN clinical guidelines in Oncology v2, 2014.

6. Isbarn H, Wanner M, Salomon G, Steuber T, Schlomm T, Köllermann J, Sauter G, Haese A, Heinzer H, Huland H, Graefen M. **Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era.** BJU Int. 2010;**106**(1):37-43.
7. Perez CA, Michalski J, Lockett MA: **Radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer: an alternative to an emerging consensus.** Mo Med. 1995 ;**92**(11):696-704.
8. Brahme A: **Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques.** Radiother Oncol. 1988;**12**(2):129-40.
9. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. **Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; **53**(5):1097-105.
10. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. **Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; **70**(1):67-74.
11. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. **Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial.**

JAMA. 2005; **294**(10):1233-9.

12. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. **Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09.** J Clin Oncol. 2010; **28**(7):1106-11.
13. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF, Incrocci L, Lebesque JV. **Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; **72**(4):980-8.
14. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK; **RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2007; **8**(6):475-87.
15. Beckendorf V, Guerif S, Le Pris  E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud JM, Maingon P, Hannoun-Levi JM, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange JL, Luporsi E, Bey P. **70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial.** Int J

- Radiat Oncol Biol Phys. 2011;**80**(4):1056-63.
16. de Crevoisier R, Tucker SL, Dong L, Mohan R, Cheung R, Cox JD, Kuban DA. **Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; **62**(4):965-73.
17. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL. **Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target.** Semin Radiat Oncol. 2008;**18**(1):58-66.
18. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Djukic V, Klotz J, Krenkel B, Eble MJ. **Combination of dose escalation with technological advances (intensity-modulated and image-guided radiotherapy) is not associated with increased morbidity for patients with prostate cancer.** Strahlenther Onkol. 2011;**187**(8):479-84.
19. Sveistrup J, af Rosenschöld PM, Deasy JO, Oh JH, Pommer T, Petersen PM, Engelholm SA. **Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance.** Radiat Oncol. 2014;**9**:44.
20. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, Carver B, Coleman J, Lovelock M, Hunt M. **Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized**

- prostate cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;**84**(1):125-9.
21. Singh J, Greer PB, White MA, Parker J, Patterson J, Tang CI, Capp A, Wratten C, Denham JW. **Treatment-related morbidity in prostate cancer: a comparison of 3-dimensional conformal radiation therapy with and without image guidance using implanted fiducial markers.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013; **85**(4):1018-23.
22. Frank SJ, Dong L, Kudchadker RJ, De Crevoisier R, Lee AK, Cheung R, Choi S, O'Daniel J, Tucker SL, Wang H, Kuban DA. **Quantification of prostate and seminal vesicle interfraction variation during IMRT.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; **71**(3):813-20.
23. Tiberi DA, Carrier JF, Beauchemin MC, Nguyen TV, Béliveau-Nadeau D, Taussky D. **Impact of concurrent androgen deprivation on fiducial marker migration in external-beam radiation therapy for prostate cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012; **84**(1):e7-e12.
24. Nakagawa K, Yamashita H, Shiraishi K, Igaki H, Terahara A, Nakamura N, Ohtomo K, Saegusa S, Shiraki T, Oritate T, Yoda K. **Verification of in-treatment tumor position using kilovoltage cone-beam computed tomography: a preliminary study.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69(4):970-3.
25. Barney BM, Lee RJ, Handrahan D, Welsh KT, Cook JT, Sause WT. **Image-guided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (CBCT).** Int J Radiat Oncol Biol Phys.

2011;**80**(1):301-5.

26. Nakagawa K, Shiraishi K, Nakagawa K, Shiraishi K, Kida S, Haga A, Yamamoto K, Saegusa S, Terahara A, Itoh S, Ohtomo K, Yoda K. **First report on prostate displacements immediately before and after treatment relative to the position during VMAT delivery.** Acta Oncol. 2009;**48**(8):1206-8.
27. Shiraishi K, Futaguchi M, Haga A, Sakumi A, Sasaki K, Yamamoto K, Igaki H, Ohtomo K, Yoda K, Nakagawa K. **Validation of planning target volume margins by analyzing intrafractional localization errors for 14 prostate cancer patients based on three-dimensional cross-correlation between the prostate images of planning CT and intrafraction cone-beam CT during volumetric modulated arc therapy.** Biomed Res Int. 2014;2014:960928.
28. Oehler C, Lang S, Dimmerling P, Bolesch C, Kloeck S, Tini A, Glanzmann C, Najafi Y, Studer G, Zwahlen DR. **PTV margin definition in hypofractionated IGRT of localized prostate cancer using cone beam CT and orthogonal image pairs with fiducial markers.** Radiat Oncol. 2014;**9**(1):229.
29. Shimizu S, Osaka Y, Shinohara N, Sazawa A, Nishioka K, Suzuki R, Onimaru R, Shirato H. **Use of implanted markers and interportal adjustment with real-time tracking radiotherapy system to reduce intrafraction prostate motion.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81(4):e393-9.

30. Otto K. **Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc.** Med Phys. 2008; **35**(1):310-7.
31. Hall EJ, Glaccia AJ: **Clinical response of normal tissues, Radiobiology for the radiologist (Sixth Edition).** 327-348, Lippencott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006.
32. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. **Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;**61**(4):1019-34.
33. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV. **Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;**73**(3):685-91.
34. Sharma NK, Li T, Chen DY, Pollack A, Horwitz EM, Buyyounouski MK. **Intensity-modulated radiotherapy reduces gastrointestinal toxicity in patients treated with androgen deprivation therapy for prostate cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;**80**(2):437-44.
35. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, Pei X, Hunt M, Kollmeier M, Cox B, Zelefsky MJ. **Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer.** Cancer. 2011;**117**(7):1429-37.
36. Guckenberger M, Ok S, Polat B, Sweeney RA, Flentje M. **Toxicity after**

- intensity-modulated, image-guided radiotherapy for prostate cancer.** *Strahlenther Onkol.* 2010;**186**(12):705.
37. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. **The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association.** *J Urol.* 1992;**148**(5):1549-57; discussion 1564.
38. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Galbreath RW. **Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy.** *Urology* 2002, **60**:650-655.
39. Daly PE, Dunne MT, O'Shea CM, Finn MA, Armstrong JG. **The effect of short term neo-adjuvant androgen deprivation on erectile function in patients treated with external beam radiotherapy for localised prostate cancer: an analysis of the 4- versus 8-month randomised trial (Irish Clinical Oncology Research Group 97-01).** *Radiother Oncol.* 2012; **104**(1):96-102.
40. Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Kupelian P, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. **Failure definition-dependent differences in outcome following radiation for localized prostate cancer: can one size fit all?** *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; **61**(2):409-14.
41. Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, Shouman T, Gras L, te Velde A, Lebesque JV.

- Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 GY) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;**41**(1):83-92.
42. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. **Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial.** Lancet. 1999;**353**(9149):267-72.
43. Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, Jansen PP, Hanssens PE, Griep C, Krol AD, Samson MJ, Levendag PC. **Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;**43**(4):727-34.
44. Teh BS, Mai WY, Uhl BM, Augspurger ME, Grant WH 3rd, Lu HH, Woo SY, Carpenter LS, Chiu JK, Butler EB. **Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;**49**(3):705-12.
45. Nuyttens JJ, Milito S, Rust PF, Turrisi AT 3rd. **Dose-volume relationship for acute side effects during high dose conformal radiotherapy for prostate cancer.** Radiother Oncol. 2002;**64**(2):209-14.
46. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE. **Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys.

1997;**37**(1):3-11.

47. Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, Shike M, Burman C, Jackson A, Venkatramen ES, Leibel SA. **Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma.** Cancer. 1999;**85**(11):2460-8.
48. Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. **Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;**48**(3):635-42.
49. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. **Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;**21**(1):109-22.
50. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, Ten Haken RK, Constone LS, Eisbruch A, Bentzen SM, Nam J, Deasy JO. **Use of normal tissue complication probability models in the clinic.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;**76**(3 Suppl):S10-9.
51. Harsolia A, Vargas C, Yan D, Brabbins D, Lockman D, Liang J, Gustafson G, Vicini F, Martinez A, Kestin LL. **Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy: dose-volume analysis of a phase II dose-escalation study.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;**69**(4):1100-9.
52. Ghadjar P, Zelefsky MJ, Spratt DE, Munck af Rosenschöld P, Oh JH, Hunt M, Kollmeier

- M, Happersett L, Yorke E, Deasy JO, Jackson A. **Impact of dose to the bladder trigone on long-term urinary function after high-dose intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;**88**(2):339-44.
53. Eade TN, Guo L, Forde E, Vaux K, Vass J, Hunt P, Kneebone A. **Image-guided dose-escalated intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: treating to doses beyond 78 Gy.** BJU Int. 2012;**109**(11):1655-60.
54. Ghadjar P, Jackson A, Spratt DE, Oh JH, Munkaf Rosenschöld P, Kollmeier M, Yorke E, Hunt M, Deasy JO, Zelefsky MJ. **Patterns and predictors of amelioration of genitourinary toxicity after high-dose intensity-modulated radiation therapy for localized prostate cancer: implications for defining postradiotherapy urinary toxicity.** Eur Urol. 2013;**64**(6):931-8.
55. Malik R, Jani AB, Liauw SL. **External beam radiotherapy for prostate cancer: urinary outcomes for men with high International Prostate Symptom Scores (IPSS).** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;**80**(4):1080-6.
56. Lilleby W, Fosså SD, Knutsen BH, Abildgaard A, Skovlund E, Lien HH. **Computed tomography/magnetic resonance based volume changes of the primary tumour in patients with prostate cancer with or without androgen deprivation.** Radiother Oncol. 2000;**57**(2):195-200.
57. Budäus L, Bolla M, Bossi A, Cozzarini C, Crook J, Widmark A, Wiegel T. **Functional**

- outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature.** Eur Urol. 2012;**61**(1):112-27.
58. Valdagni R, Vavassori V, Rancati T, Fellin G, Baccolini M, Bianchi C, Cagna E, Gabriele P, Mauro F, Menegotti L, Monti AF, Stasi M, Fiorino C. **Increasing the risk of late rectal bleeding after high-dose radiotherapy for prostate cancer: the case of previous abdominal surgery. Results from a prospective trial.** Radiother Oncol. 2012;**103**(2):252-5.
59. Sakumi A, Haga A, Kida S, Saotome N, Okano Y, Shiraishi K, Onoe T, Yoda K, Ohtomo K, Nakagawa K. **First in-situ dose calculation report using in-treatment kilovoltage cone-beam ct and in-treatment linac parameters during volumetric modulated arc therapy.** J Radiat Res. 2011;**52**(4):536-7.
60. Borghede G, Hedelin H. **Radiotherapy of localised prostate cancer. Analysis of late treatment complications. A prospective study.** Radiother Oncol. 1997;**43**(2):139-46.
61. Marumo K, Nakashima J, Murai M. **Age-related prevalence of erectile dysfunction in Japan: assessment by the International Index of Erectile Function.** Int J Urol. 2001;**8**(2):53-9.
62. Turner SL, Adams K, Bull CA, Berry MP. **Sexual dysfunction after radical radiation therapy for prostate cancer: a prospective evaluation.** Urology. 1999;**54**(1):124-9.
63. Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL, Coffey J, Sohaib SA, Gianolini S, Webb S, Khoo VS;

- MRC RT01 Trial Management Group, Dearnaley DP. **Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb: using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN47772397).** Radiother Oncol. 2006;**80**(3):355-62.
64. van der Wielen GJ, van Putten WL, Incrocci L. **Sexual function after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;**68**(2):479-84.
65. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, Babayan RK, Krane RJ. **Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism.** JAMA. 1984;**251**(7):903-10.
66. Zelefsky MJ, Eid JF. **Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;**40**(1):129-33.
67. Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, Roach M. **Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer.** Urology. 2001;**57**(5):955-9.
68. Brown MW, Brooks JP, Albert PS, Poggi MM. **An analysis of erectile function after intensity modulated radiation therapy for localized prostate carcinoma.** Prostate Cancer Prostatic Dis. 2007;**10**(2):189-93.
69. Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. **Dose-response in radiotherapy for localized prostate**

- cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy.** J Clin Oncol. 2006;**24**(13):1990-6.
70. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR, Lee AK, Choi S, Frank S, Pollack A. **Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease?** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;**79**(5):1310-7.
71. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, Schechter M, Kollmeier M, Cox B, Yamada Y, Fidaleo A, Sperling D, Happersett L, Zhang Z. **Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes.** Eur Urol. 2011;**60**(6):1133-9
72. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. **Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer.** J Clin Oncol. 2008;**26**(15):2497-504.
73. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. **Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;**61**(5):1285-90.
74. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J,

Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. **External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study.** Lancet Oncol. 2010;**11**(11):1066-73.

75. Valicenti RK, Bae K, Michalski J, Sandler H, Shipley W, Lin A, Cox J. **Does hormone therapy reduce disease recurrence in prostate cancer patients receiving dose-escalated radiation therapy? An analysis of Radiation Therapy Oncology Group 94-06.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; **79**(5):1323-9.

76. Krauss D, Kestin L, Ye H, Brabbins D, Ghilezan M, Gustafson G, Vicini F, Martinez A. **Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; **80**(4):1064-71.