

## 論文の内容の要旨

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

### 背景：

前立腺癌に対する放射線治療技術の進歩はめざましく、近年画像誘導放射線治療（Image-guided radiotherapy: IGRT）、強度変調放射線治療（Intensity-modulated radiation therapy: IMRT）の研究が進み、実臨床で用いられるようになってきた。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年での生化学的無再発率（biochemical relapse-free survival : bRFS）は NCCN 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。現在 IGRT の手法としては、前立腺に金マーカーを埋め込み、正側の X 線画像で照合する方法が主流だが、前立腺そのものの形で合わせていないため、毎回の治療時における前立腺の変形や回転、周囲の直腸・膀胱の体積変化や相互位置関係の変化、挿入したマーカーのずれ・脱落等の恐れに十分対応できない点が問題である。また、IMRT については従来照射ビームを固定してビーム強度を変調させる step and shoot 法で実施されていたが、1回の照射に 15-30 分と長時間を要するため、治療前に患者の位置合わせを行っても、治療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ずれてしまう問題があった。

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 という最新の治療装置を世界で先駆けて導入した。この装置は、Cone-beam CT (CBCT) が搭載されており、治療前に前立腺及

び周囲臓器の状態を三次元的に確認でき、精確なセットアップによる再現性の高い治療が可能となった。

また IMRT の手法についても、強度変調回転照射 (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT) により、1 回の治療時間が 2 分と短時間で実施できるようになり、治療中の前立腺移動の可能性が少ない治療が可能となった。従来型の step-and-shoot 法の IMRT、マーカーによるセットアップを用いた放射線治療の治療成績、有害事象についてはこれまで報告されているが、CBCT による IGRT を併用した VMAT による治療成績の検討は現時点でほとんど存在しない。

### 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 Quality of Life 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。

### 対象と方法：

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。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)。

治療計画は、ERGO++ (Elekta, Stockholm, Sweden) または Pinnacle system (Phillips Medical Systems, Cleveland, OH, USA) を用いた。照射線量は  $D_{95}$  処方で 72-76 Gy/36-38 fr。Clinical Target Volume (CTV) は、NCCN 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。Planning Target Volume (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。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。

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である。有害事象は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 を用いて評価した。排尿症状については、毎回の診察時に国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score: IPSS) を前向きに調査した。性機能の評価は、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、治療前に内分泌療法未施行で grade1-2 の性機能が保たれている患者を対象とした。bRFS の評価は、PSA nadir + 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。

## 結果：

観察期間中央値は 34.3 ヶ月 (13.2-63.0 ヶ月)。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。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た。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)。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。多変量解析では、治療計画時の膀胱の  $V_{40}>39.8\%$ が、治療前と比較し IPSS が 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。治療後 3/5 年後の 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 %であった。直腸については、治療後 3/5 年後の grade 2 以上の晩期有害事象発生率はそれぞれ 1.3±0.1 / 2.6±0.2 %で、いずれも直腸出血 (Grade 2 が 2 名、Grade 3 が 2

名)であった。性機能については、56名が解析対象となり、治療後 4-point grading system における Grade 1-2 の性機能を維持できていた患者は、1年後で 82.1±5.1%、2年後で 75.9±5.9%、3年後で 72.6±6.5%であった。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。5年での bRFS は、全体で 93.8±2.1%、リスク分類別にみると低リスクで 100±0.0%、中リスクで 97.2±2.1%、高リスクで 90.0±5.2%であった。

### 結論：

CBCT を用いた IGRT による VMAT による有害事象発生率は、既報と比較しても極めて低く、本手法による治療の有用性を示せたと考える。排尿症状は、治療後約 3 ヶ月でほぼ改善し、治療前尿路症状が重い患者でも重篤な悪化はみられずむしろ改善していた。重篤な直腸出血については極めて少なかったため、臨床的な危険因子の同定は困難であったが、治療時に撮像していた毎回の CBCT 画像を再構成し、線量分布を再現し解析することで明らかにできる可能性がある。性機能についても、治療前に維持できていた患者については良好に保たれていた。ただ、本手法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。