

## 内 容 要 旨 目 次

### 主 論 文

The oncological impact of neoadjuvant hormonal therapy on permanent <sup>125</sup>I-seed brachytherapy in patients with low- and intermediate-risk prostate cancer

(低・中リスク前立腺癌に対する前立腺密封小線源永久挿入療法に対する術前内分泌療法の腫瘍学的治療効果の検討)

高本 篤、谷本竜太、別宮謙介、荒木元朗、定平卓也、和田 耕一郎、江原 伸、片山敬久、柳井広之、那須保友

International Journal of Urology(掲載予定)

平成30年2月 第14回前立腺密封小線源療法研究会に発表

# 主論文

The oncological impact of neoadjuvant hormonal therapy on permanent  $^{125}\text{I}$ -seed brachytherapy in patients with low- and intermediate-risk prostate cancer  
(低・中リスク前立腺癌に対する前立腺密封小線源永久挿入療法に対する術前内分泌療法の腫瘍学的治療効果の検討)

## 【緒言】

前立腺癌に対する前立腺密封小線源永久挿入療法 (Permanent Low Dose Brachytherapy : 以下 LDR) は局所限局性前立腺癌に対する確立された治療方法の一つである。一般には低リスクもしくは中リスク前立腺の一部に LDR の治療適応がある。一方、LDR 施行前の前立腺体積の縮小もしくは、前立腺癌治療成績向上目的に術前内分泌療法 (Neoadjuvant Hormonal Therapy; NHT) を行うことがある。内分泌療法と放射線療法を併用することで、局所進行性前立腺癌の治療成績が向上することが示されている。一方、局所限局性前立腺癌では内分泌併用の腫瘍学的治療意義に関しては、いまだはっきりとした見解はない。今回、我々は低、中リスクの前立腺癌に対する、術前内分泌療法の腫瘍学的治療効果に与える影響について検討した。

## 【対象と方法】

### 対象

対象は 2004 年 1 月～2014 年 11 月に岡山大学病院泌尿器科で前立腺密封小線源永久挿入療法 (以下 Low Dose Brachytherapy; LDR) を施行された成人男性前立腺癌患者 564 例である。NCCN (National Comprehensive Cancer Network) のリスク分類で低 (Prostate-Specific Antigen [PSA])  $< 10\text{ng/ml}$ 、かつ Gleason Score [GS]  $\leq 6$  かつ  $cT \leq cT2a$ 、中 (PSA  $10\text{--}20\text{ng/ml}$ 、または GS=7、または  $cT=T2b\text{--}T2c$ )、高 (PSA  $\geq 20\text{ng/ml}$ 、または GS  $\geq 8$ 、または  $cT \geq T3$ ) に分類し、低リスク、中リスク群でかつ観察期間が 2 年以上の症例を抽出した。564 例中、高リスク群 21 例、観察期間 2 年以内であった 53 例、術後補助療法を受けていた 4 例、データが不完全であった 2 例を除外し、484 例を後方視的に解析した。

### 術前内分泌療法について

術前内分泌療法は、前立腺体積が  $35\text{ml}$  以上のとき、恥骨干渉等により適正な照射量を前立腺に照射することができないため、3 ヶ月間施行することを基本とした。前立腺体積が十分に縮小しないときは、さらに 3 ヶ月間追加した。中リスク群の 4 例は (SHIP0804、NCT00664456) のプロトコルに従い投与し、11 例は主治医の判断で数ヶ月前から投与を開始していた。

### Pre-planning (術前計画) について

Pre-planning は術前 1 ヶ月前に Variseed 7.1 system (Varian Medical System) を用いて行った。Pre-planning 中、経直腸超音波プローブにより前立腺体積を測定し、線量分布を計画した。処方線量は  $144\text{Gy}$  とした。

### 術中手技について

腰椎麻酔、砕石位で経直腸超音波ガイド下に経会陰的に Mick Applicator (Mick Radio-Nuclear Instruments) を用い、線源を挿入した。

### 術後線量計算について

術後線量計算については術後 30 日に CT スキャンもしくは MRI を用いて行った。D90（前立腺体積の 90%をカバーできた線量）を Variseed software<sup>®</sup>を用いて測定した。

### 経過観察について

1 年目は 3 ヶ月ごと、1 年以降 5 年までは半年ごと、5 年目以降は 1 年おきに PSA を測定した。生化学的再発の定義については Phoenix の定義（nadir+2.0ng/ml）を用いた。臨床的再発は、局所もしくは遠隔に再発もしくは転移を画像的に認めたものとした。

### 統計解析について

生化学的再発率（Biochemical recurrence free survival rate;BRF survival rate）、臨床的再発率（Progression free survival rate;PFS rate）、癌特異的生存率（Cancer specific survival rate;CSS rate）、全生存率（Overall survival rate;OS rate）を Kaplan-Meier 法で計算した。単変量解析には log-rank 検定、多変量解析には比例ハザードモデルを用いて検討した。検討因子として、術前内分泌療法の有無、Gleason Score、clinical T stage、NCCN リスク分類、D90、術前 PSA 値、Primary Gleason Score と Positive core rate を用いた。有意水準は 0.05 を用い、統計解析ソフトは JMP<sup>®</sup> version10 を使用した。

## **【結果】**

### 患者背景

484 例を対象とした。そのうち低リスクは 259 例で、中リスクは 225 例であった。年齢の中央値は 67 歳（IQR,62-71）で術前 PSA の中央値は 6.7ng/ml（IQR,5.1-9.0）であった。観察期間の中央値は 71 ヶ月（IQR,48-95）であり、NHT は 188 例に行われていた。NHT の施行期間の中央値は 3 ヶ月（IQR,3-6）であった。NHT 施行群では施行前後で前立腺体積は 36.4ml から 25.0ml に縮小していた。NHT 施行群では有意に PSA は高く（7.6ng/ml vs 6.7ng/ml,  $p<0.0001$ ）、前立腺体積は有意に大きかった（36.8ml vs 27.2ml,  $p<0.0001$ ）が、positive core rate は有意に低かった（20% vs 25%,  $p=0.0456$ ）。33 例は combined androgen blockade（CAB）を施行し、155 例は Leuteinizing hormone-releasing hormone（LH-RH）agonist 単独もしくは、抗アンドロゲン剤単独投与であった。全体で 60 例（12.4%）、中リスク群 225 例では 43 例（19.1%）が生化学的再発を認めた。

### 生化学的再発に関する検討

5 年と 10 年の BRF survival rate は非 NHT 群で各々 92.3%と 72.3%、NHT 群で 93.7%と 77.0%であった。両群に統計学的有意差は認めなかった（ $p=0.248$ ）。また、低リスク、中リスクで各々、非 NHT 群、NHT 群で解析を行ったが、両群に有意な差は認めなかった（ $p=0.849$ と  $p=0.189$ ）。また、NHT の期間（ $\leq 3$  ヶ月 vs  $> 3$  ヶ月、 $p=0.1961$ ）、NHT の種類（LH-RH agonist または抗アンドロゲン薬 vs CAB、 $p=0.3708$ ）でも有意な差は認めなかった。

多変量解析では、Gleason Score、術前 PSA、clinical T stage、D90、positive core rate が独立した予後予測因子である一方、NHT の有無は予後予測因子とならなかった。

中リスク群に限定した解析でも、Gleason Score、T stage、primary Gleason Score が独立した予後予測因子である一方、NHT の有無は予後予測因子とならなかった。

### 臨床的再発、癌特異生存率、全生存率に関する検討

5 年と 10 年の PFS rate は非 NHT 群と NHT 群で各々 98.1%と 86.1%、98.0%と 94.4%であった（ $p=0.1469$ ）。5 年と 10 年の OS rate は非 NHT 群と NHT 群で各々 96.9%と 89.8%、100%と 91.5%であった。CSS rate は 10 年で非 NHT 群と NHT 群で 98.5%と 95.7%であった。

### 【考察】

本研究では、低、中リスク前立腺癌に対する、前立腺密封小線源永久挿入療法において術前内分泌療法（NHT）の有無が治療成績に關与するか検討した。本研究では NHT の有無は生化学的再発、臨床的再発、癌特異生存率、全生存率すべてにおいて予後の改善に寄与しなかった。また、NHT の期間（ $\leq 3$  ヶ月 vs  $> 3$  ヶ月）、種類（CAB vs single）、に關しても生化学的再発に關与しなかった。

低リスク、中リスク前立腺癌に対する 3～6 ヶ月の術前内分泌療法（NHT）は生化学的再発率の改善に寄与しないとする後方視的研究はいくつかある。これらの研究では、NHT の有無よりも、Gleason Score や Positive core rate といったより悪性度の高い因子が予後に關連すると報告されている。われわれの研究でも低、中リスク前立腺癌における予後予測因子は Gleason Score、術前 PSA、clinical T stage、D90、positive core rate であった。

近年では短期間の NHT でも循環器系疾患の発症率を上昇させる報告があり、NHT の有無がむしろ全生存を下げるとする報告もある。本研究では NHT の有無は、全生存率に寄与しなかったが、低リスク前立腺癌では一般に死亡リスクが低いこともあり、NHT の適応は慎重に検討する必要がある。

### 【結論】

低、中リスク前立腺癌に対する前立腺密封小線源永久挿入療法において、術前内分泌療法は腫瘍学的治療効果には寄与しない。術前内分泌療法 は前立腺体積縮小目的に絞るべきである。