

原 著

低・中リスク前立腺癌に対するCyberKnife®による定位放射線治療の経験  
Case Series of Stereotactic Body Radiotherapy with CyberKnife® for Low-risk and Intermediate-risk Prostate Cancer in Seirei Hamamatsu General Hospital

聖隷浜松病院 腫瘍放射線科

柰里真也 太田尚文 野末政志

同 放射線部

上島佑介

同 外来看護課

杉村恭子

同 泌尿器科

袴田康宏 米田達明

浜松医科大学 放射線腫瘍学講座

中村和正

Key words : 定位放射線治療、前立腺癌、急性期放射線障害、サイバーナイフ、回転型IMRT

要 旨

【目的】前立腺癌に対する定位放射線治療は2016年4月より保険適応となった。当院は2021年5月から低・中リスク前立腺癌に対する5回の超寡分割定位照射を開始した。本研究では、急性期有害事象を中心に従来の通常分割照射と比較し短期治療成績を検討した。【対象と方法】ホルモン療法を行っていない低・中リスク前立腺癌を対象とした。2021年5月から2022年7月までに当院でCyberKnife®による定位照射を行った46例と、2019年3月から2021年1月までに当院で回転型IMRT (Intensity-Modulated Radiation Therapy, 強度変調放射線治療) による通常分割照射を行った45例を比較。CyberKnife®症例は、前立腺内に3個の金属マーカーおよび前立腺・直腸間にハイドロゲルスパーサーを留置し、治療計画CT/MRIを撮影後、36.25Gy/5分割の照射を行った。回転型IMRT症例は治療計画CT/MRI撮影後、76Gy/38分割の照射を行った。【結果】年齢中央値は75才(56—87)、CyberKnife®群および回転型IMRT群で各々(76才以上:75才以下)=(17例:29例)/(27例:18例)、

iPSA (ng/mL) 中央値は7.63/6.80、NCCNリスク分類は(中:低リスク)=(31例:15例)/(31例:14例)、Gleason Scoreは(4+3=7:3+4=7:3+3=6)=(8例:12例:26例)/(12例:11例:22例)、T stageは(2c:2b:2a:1c)=(11例:4例:27例:4例)/(5例:1例:34例:5例)であった。CyberKnife®群は、回転型IMRT群と比較し75才以下の症例数が有意に多かった( $p<0.05$ )。副作用follow-up期間はCyberKnife®群で中央値19日(5—40)、回転型IMRT群では全例38日、外来follow-up期間は各々167日(4—483)/725日(62—1195)であった。全例再発は認めなかった。CTCAE v5.0による急性期有害事象として、尿路痛は(G2:G1)=(9例:9例)/(9例:9例)、肛門痛は(G2:G1)=(3例:4例)/(6例:13例)に見られ、肛門痛は回転型IMRT群で有意に多かった( $p<0.05$ )。【結語】CyberKnife®による定位放射線治療は、follow-up期間がまだ短い安全に施行可能であり、肛門痛に関してはハイドロゲルスパーサー併用の効果も相まって従来の通常分割照射より軽減されていた。

表1 CyberKnife®と回転型IMRTとの比較

項目	体幹部定位照射	通常分割照射
使用機器	CyberKnife®	回転型IMRT
治療(分割)回数	5回	38回
総治療期間	約1週間	約8週間
表示線量	36.25Gy	76Gy
1回の治療時間	約30分	約10分
初診(放射線治療)～治療開始まで	4～6週間	1～2週間
前処置 (金属マーカー 直腸スペーサー)	必須(泌尿器科1泊入院)	不要
効果		良好
効果判定の時期		約1年後
急性期有害事象の改善時期	治療終了後2～3か月	治療終了後2～3か月
治療期間の生活の制限	アルコール禁、その他の特別な制限なし	
総医療費(準備～治療)	総額80～90万円	総額140万円

IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy, 強度変調放射線治療

## 緒 言

限局性前立腺癌において、放射線治療は根治的治療が可能な方法として普及している<sup>1)</sup>。外照射では、前立腺癌の周囲には直腸や膀胱などの正常組織が接しているため、腫瘍周囲の正常組織への線量を抑制しつつ標的の形状に合わせた照射を行う強度変調放射線治療(Intensity-Modulated Therapy, IMRT)が用いられている。当院では、さらに治療装置を回転させながら強度変調を行う強度変調回転放射線治療(Volumetric-Modulated Arc Therapy, VMAT; 回転型IMRT)を用い、線量集中性の高い治療を行ってきた。上記の外照射は前立腺癌の標準治療となっているが、照射回数が35—40回と多い<sup>1)</sup>。

本邦では2016年4月より、前立腺癌に対する定位放射線治療が保険適応となった。2003年頃より北米で始まった治療法で、長期成績および有害事象について従来の通常分割治療と同等の研究結果が示された<sup>2-6)</sup>。定位放射線治療は、線量集中性の高い治療であると同時に、5回程度の照射で済むため、通院の負担は従来の分割照射に比べて大きく軽減される。当院では、CyberKnife®を導入し2021年5月から前立腺癌に対する定位放射線治療を開始した。本研究では、急性期有害事象を中心に従来の通常分割照射と比較し短期治療成績を検討する。

## 対象と方法

ホルモン療法を行っていない低・中リスク限局性前立腺癌を対象とした。2021年5月から2022年7月までに当院でCyberKnife®による定位照射を行った46例と、2019年3月から2021年1月までに当院でリニアック(Clinac 21EX®)での回転型IMRTによる通常分割照射を行った45例を比較した。前立腺癌のリスク分類はNCCN(National Comprehensive Cancer Network)の基準を<sup>7)</sup>、有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0(CTCAE v5.0)を用いた。

CyberKnife®および回転型IMRTによる放射線治療の比較を表1に示す。当院での治療方法に沿ったもので、これを基に対象患者へ説明を行っている。両者を比較し、CyberKnife®症例では、治療期間が大幅に短縮される事と、前処置のため1泊入院が必要な事、治療費用の総額が少ない事が挙げられる。また、CyberKnife®での治療の流れは図1の様になる。前処置の1泊入院中に、泌尿器科医により前立腺内に3個の金属マーカーおよび前立腺と直腸の間にハイドロゲルスペーサーを留置する。脊椎麻酔下に碎石位とし、経直腸のエコーガイド下にて経会陰的に穿刺し、長径3mmの金属マーカーを前立腺内の3か所に留置後、ジェル状

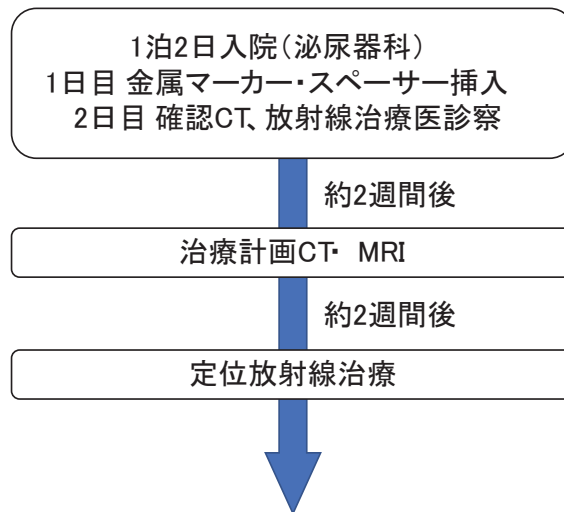


図1 前立腺癌定位放射線治療における診療の流れ

の液体のハイドロゲルスペーサーを前立腺と直腸の間隙に注入する。CyberKnife®での治療時に3個の金属マーカースペーサーを3次元位置で即時的に認識する事により、病変への線量集中性を高める。また、ハイドロゲルスペーサーは直腸前壁と前立腺とを物理的に離す事により、直腸に当たる線量を低減し直腸有害事象を抑える。

ハイドロゲルスペーサーは半年—1年以内に体内で吸収される。全例、治療計画CT/MRIを撮影後、CyberKnife®では36.25Gy / 5分割の照射、回転型IMRTでは76Gy / 38分割の照射を行った。CyberKnife®症例では、尿路系の有害事象抑制の

ため、尿道の線量を80–90%線量まで低減している(図2)。副作用のfollow-upは、治療期間中は毎日観察し、CyberKnife®群では当科外来受診可能な場合、治療開始日より最大40日まで経過を見た。

統計学的解析はJMP 9 (SAS Institute, Cary, NC, USA) およびR software (version 3.2.3; <https://cran.r-project.org>) を用いた。カテゴリー変数の相関はFisherの正確検定を行い、連続変数はWilcoxonの検定を行った。Follow-up期間は治療初日を起点に計測した。 $p$ 値が0.05未満を統計的に有意とみなした。

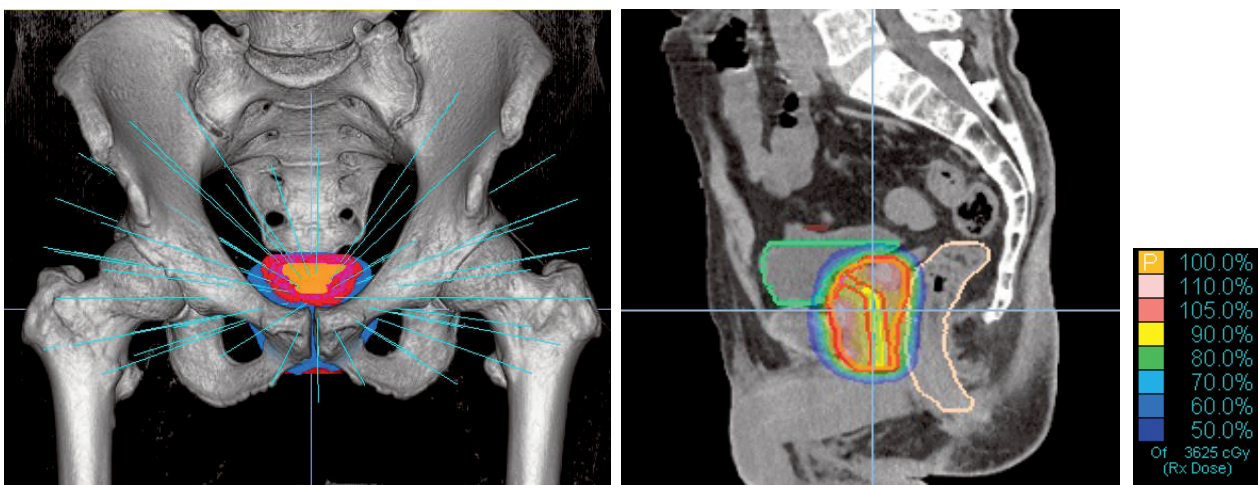


図2 CyberKnife®による治療計画例

表2 患者背景

	CyberKnife® n (%)	回転型IMRT n (%)	p値
年齢 (才) 中央値 75			
> 75	17 (37.0)	27 (60.0)	< 0.05*
≤ 75	29 (63.0)	18 (40.0)	
iPSA (ng/mL) 中央値	7.63 (2.86—17.0)	6.80 (4.00—19.5)	0.34
リスク分類 (NCCN)			
中リスク	31 (67.4)	31 (68.9)	1.00
低リスク	15 (32.6)	14 (31.1)	
Gleason Score			
4+3=7	8 (17.4)	12 (26.7)	0.62
3+4=7	12 (26.1)	11 (24.4)	
3+3=6	26 (56.5)	22 (48.9)	
T stage			
2c	11 (23.9)	5 (11.1)	0.19
2b	4 (8.7)	1 (2.2)	
2a	27 (58.7)	34 (75.6)	
1c	4 (8.7)	5 (11.1)	

IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy, 強度変調放射線治療  
NCCN: National Comprehensive Cancer Network

表3 follow-up期間と有害事象

	CyberKnife® n (%)	回転型IMRT n (%)	p値
副作用follow-up期間 (日)	中央値 19 (5—40)	38	
外来follow-up期間 (日)	中央値 167 (4—483)	中央値 725 (62—1195)	
尿路痛			
Grade 2	9 (19.6)	9 (20.0)	1.00
Grade 1	9 (19.6)	9 (20.0)	
なし	28 (60.9)	27 (60.0)	
肛門痛			
Grade 2	3 (6.5)	6 (13.3)	< 0.05*
Grade 1	4 (8.7)	13 (28.9)	
なし	39 (84.8)	26 (57.8)	

IMRT: Intensity-Modulated Radiation Therapy, 強度変調放射線治療

## 結 果

対象症例の背景を表2に示す。年齢の中央値は75才 (56—87)、CyberKnife®群および回転型IMRT群で各々 (76才以上 : 75才以下) = (17例 : 29例) / (27例 : 18例)、iPSA (ng/mL) 中央値は7.63 / 6.80、NCCNリスク分類は (中 : 低リスク) = (31例 : 15例) / (31例 : 14例)、Gleason Scoreは (4+3=7 : 3+4=7 : 3+3=6) = (8例 : 12例 : 26例) / (12例 : 11例 : 22例)、

T stageは (2c : 2b : 2a : 1c) = (11例 : 4例 : 27例 : 4例) / (5例 : 1例 : 34例 : 5例) であった。CyberKnife®群は、回転型IMRT群と比較し75才以下の症例数が有意に多かった ( $p < 0.05$ )。

副作用follow-up期間はCyberKnife®群で中央値19日 (5—40)、回転型IMRT群では全例38日、外来follow-up期間は各々167日 (4—483) / 725日 (62—1195) であった (表3)。全例PSA再発は認めなかった。CTCAE v5.0による急性期有害事象として、

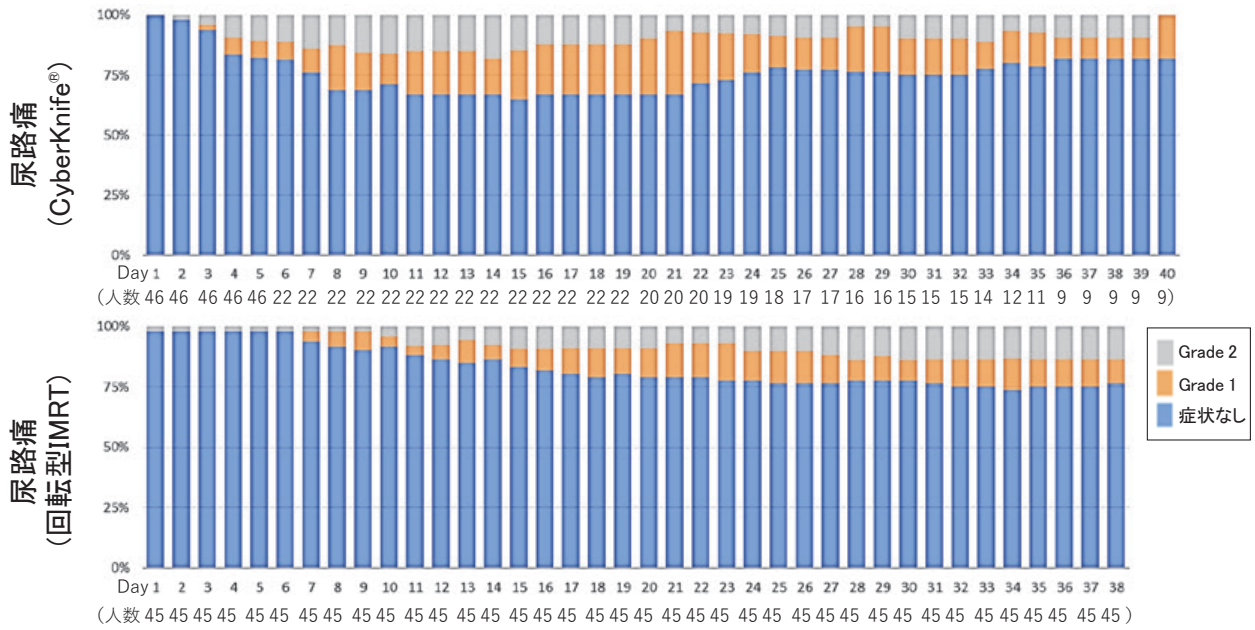


図3 CyberKnife®群および回転型IMRT群における排尿痛の経時的変化

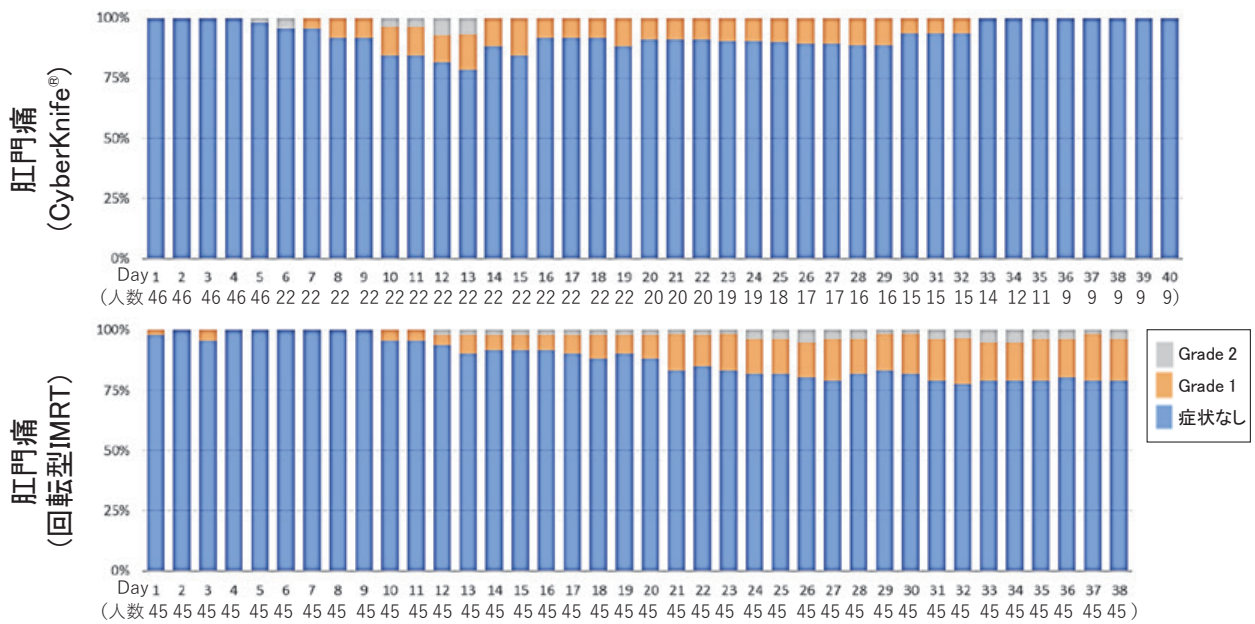


図4 CyberKnife®群および回転型IMRT群における肛門痛の経時的変化

尿路痛は (Grade 2 : Grade 1) = (9例 : 9例) / (9例 : 9例)、肛門痛は (Grade 2 : Grade 1) = (3例 : 4例) / (6例 : 13例) に見られ、いずれもGrade 3の有害事象は見られなかった。肛門痛は回転型IMRT群で有意に多かった ( $p < 0.05$ ) (表3)。有害事象の経時的変化を各々図3, 4に示す。尿路痛の経時的変化は、CyberKnife®群のピークが治療開始8日—23日

付近で見られるのに対し、回転型IMRT群では18日付近から治療終了の38日まで認められた (図3)。肛門痛の経時的変化は、CyberKnife®群のピークが治療開始10日—15日付近で見られるのに対し、回転型IMRT群では21日付近から治療終了の38日まで認められた (図4)。

## 考 察

定位照射は、照射中心の固定精度を高く維持した状態で大線量を投与できる方法である<sup>8)</sup>。1回あたりの線量を増加させ、治療回数を減らす事が可能となる。その際、正常組織の有害事象を最小限に抑制するために、高線量領域を標的の形状に合わせ、その周囲の線量を低減させることが重要となる。CyberKnife<sup>®</sup>は定位放射線治療に特化した治療機であり、頭部や体幹部に対して使用されている (<https://cyberknife.com>)。その特徴は、病変追尾を備えたロボットアームによるノンコプラナー照射で、不定形の病変にも線量集中性を高め、周辺の正常組織への線量を抑える事ができる。さらに、前立腺癌や肝腫瘍などの体幹部の病変に対しては、治療前に金属マーカーを留置する事で位置照合を正確に行うことが可能になる。

前立腺癌の放射線治療においては、その背側に存在する直腸への放射線障害を軽減する目的で、ハイドロゲルスペーサーを前立腺と直腸の間へ治療前に留置する方法があり、高い安全性かつ直腸障害の軽減が示されている<sup>9-13)</sup>。特に、高線量が集中する定位照射ではメリットが大きいと考えられる<sup>12, 13)</sup>。当院では前立腺癌CyberKnife<sup>®</sup>症例全例にハイドロゲルスペーサーを留置し、定位放射線治療を行っている。大きな問題なく留置が行われ、肛門痛も従来の回転型IMRTと比べ有意に減少していた。Brandらの報告では、定位照射群および従来の通常分割照射群における消化管障害の発生頻度に差は見られていない<sup>5)</sup>。一方で、定位放射線治療においてハイドロゲルスペーサー使用により急性期消化管障害を抑制できる報告が見られる<sup>12, 13)</sup>。超寡分割照射を行う定位放射線治療において、ハイドロゲルスペーサーによる直腸障害軽減は有効であると考えられた。現状は、CyberKnife<sup>®</sup>群による定位照射の準備として、金属マーカー留置と同時にハイドロゲルスペーサーを、経直腸的エコーガイド下で経会陰的に穿刺挿入している。より非侵襲的な処置で留置できるスペーサーが開発されれば、回転型IMRT群でも使いやすくなり、両群で肛門痛が減らせるかもしれない。

尿路系の有害事象として尿路痛を評価したが、CyberKnife<sup>®</sup>群および回転型IMRT群において発生頻度・程度に有意な差を認めないものの、経時の変化が異なっていた。CyberKnife<sup>®</sup>群においてはピークが治療開始後8日から出現し、一方で回転型IMRT群のピークは18日付近から出現していた(図3)。両群の違いとしては、CyberKnife<sup>®</sup>群の方は早く症状が出現するが、回転型IMRT群との大きな違いは治療終了後3日—18日頃に現れるという事である。肛門痛はCyberKnife<sup>®</sup>群は回転型IMRT群より発生頻度は低かったが、有症状症例では尿路痛と同様に、CyberKnife<sup>®</sup>群の方は早く症状が出現するが、治療終了後に出現していた(図4)。Brandらも、定位照射群の方が従来の通常分割照射群と比べ2週ほど症状出現が早かったと報告しており、我々の結果と同様であった<sup>5)</sup>。放射線による急性反応は線量依存性に出現するため<sup>14)</sup>、高線量放射線を用いる定位照射群において症状出現が早くなると考えられる。本研究では追跡フォロー数が少ないためさらなる検討が必要ではあるが、CyberKnife<sup>®</sup>群では定位照射終了後に、副作用が現れる可能性を治療説明時にしっかり認識してもらう必要があると考える。

尿路系の有害事象軽減の方法として、当院ではMRIで尿道を輪郭描出し、中心部の線量を80—90%線量まで低減して治療計画をしている(図2)。他施設では、連日5日間ではなく隔日5日間の定位放射線治療を行っている施設もある。その場合、治療期間が2週間となる。当院では前立腺癌の定位放射線治療は平日連日5回照射で行っており、基本的に1週間で済むため、遠方など通院が困難な患者に対しても有用と考えられる。さらに、治療1時間前に約300mlの飲水をしてもらい、膀胱内に尿を溜めて照射する事を開始した。メリットとして、前立腺と対側にある膀胱頂部・前壁部の副作用低減と、膀胱縮小による骨盤内への小腸の落ち込みを防ぎ、偶発的な腸管の有害事象を避けることができると考えられる。特に若年者では、膀胱内残尿が少ないため効果的に働くことが期待される。まだ開始したばかりであるため、有効性の評価には至らないが今後の検討課題としていく。

以上、前立腺癌の放射線単独治療に対し、当院

でのCyberKnife®群と回転型IMRT群との治療成績の比較検討を行った。CyberKnife®では、治療前に金属マーカー・ハイドロゲルスパースー留置のための1泊入院が必須であるが、治療自体は平日5日で終了する。医療費も回転型IMRTより安価となっている。また、CyberKnife®群の年齢は回転型IMRT群より有意に若かった。理由としては、仕事の都合で長期間の通院が困難なため当院での定位放射線治療を選択した患者が、他院からの紹介でも多数受診しており、若年者が多くなった可能性が考えられる。有害事象に関しては、CyberKnife®群では、回転型IMRT群と比較し有意に肛門痛は減っていたが、尿路痛・肛門痛共に治療終了後数日—3週の間ピークが出現していた。回転型IMRT群では治療開始2—3週の内出現して治療終了までピークが続いており、両群の有症状の経時的変化に違いが見られた。

## 結 語

CyberKnife®による定位放射線治療は、follow-up期間がまだ短い安全に施行可能であり、肛門痛に関してはハイドロゲルスパースー併用の効果も相まって従来の通常分割照射より軽減されていた。

開示すべき利益相反なし。

## 引用文献

- 1) 日本放射線腫瘍学会：放射線治療計画ガイドライン2020年版。(金原出版, 東京, 2020) pp.248-251.
- 2) Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104:778-789.
- 3) Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:385-395.
- 4) Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC) : patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:235-245.
- 5) Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B) : acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1531-1543.
- 6) Lapierre A, Hennequin C, Beneux A, et al. Highly hypofractionated schedules for localized prostate cancer: Recommendations of the GETUG radiation oncology group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;173:103661.
- 7) Mohler JL, Antonarakis ES. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2019;17:583-586.
- 8) 日本放射線腫瘍学会：放射線治療計画ガイドライン2020年版。(金原出版, 東京, 2020) pp.18-21.
- 9) Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:971-977.
- 10) Karsh LI, Gross ET, Pieczonka CM, et al. Absorbable Hydrogel Spacer Use in Prostate Radiotherapy: A Comprehensive Review of Phase 3 Clinical Trial Published Data. *Urology* 2018;115:39-44.
- 11) Yankulov A. ERS clinical fellowship report. *Breathe (Sheff)* 2017;13:5-6.

- 12) Payne HA, Jain S, Peedell C, et al. Delphi study to identify consensus on patient selection for hydrogel rectal spacer use during radiation therapy for prostate cancer in the UK. *BMJ Open* 2022;12:e060506.
- 13) Ogita M, Yamashita H, Nozawa Y, et al. Phase II study of stereotactic body radiotherapy with hydrogel spacer for prostate cancer: acute toxicity and propensity score-matched comparison. *Radiat Oncol* 2021;16:107.
- 14) 日本放射線腫瘍学会：放射線治療計画ガイドライン2020年版。（金原出版，東京，2020）pp.38-48.