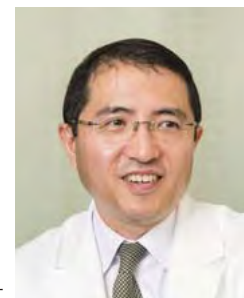


# 前立腺がんに対する フォーカル・クライオアブレーション

## Initial experience in salvage cryoablation for prostate cancer

三木健太 Kenta Miki

東京慈恵会医科大学 泌尿器科



三木健太

### ABSTRACT

#### 目的

放射線治療後に局所再発した前立腺がんに対するわが国で初めて行われた救済凍結治療の初期経験を報告し、その安全性と治療効果を検討する。

#### 対象と方法

対象症例は放射線治療後に PSA (Prostate Specific Antigen) 上昇を来し、画像検査で遠隔転移を認めず、局所は造影 MRI 所見に一致した部位にテンプレートを用いたマッピング針生検を行い、組織学的に前立腺がんの再発を確認した。治療は全身麻酔下に切石位にて経会陰的に 2～4本の凍結プローブを穿刺し、治療中のアイスボールは経直腸超音波ガイドでモニターした。機器クライオヒット (CryoHit : GALIL MEDICAL 社製 / 株式会社 日立製作所販売) でアルゴンガスをプローブより注入し凍結を行い、ヘリウムガスで解凍した。治療後は 1、3、6、12、15、18、21、24か月の時点で PSA 測定をした。また、治療効果判定は造影 MRI も参考にした。

#### 結果

2015年10月から2018年3月までの8例が対象症例となった。グレード3あるいは4にあたる直腸および尿道への合併症はなかった。1例でグレード3の会陰部皮膚潰瘍を認めたが、保存的に治癒した。全例で治療後翌日ないし2日後にカテーテルを抜去し退院した。PSAは全例で1、3、6、12か月の時点まで下降した。8例中1例において、24か月の時点で急速な PSA 上昇と骨盤内リンパ節転移を CT で認めた。全例で1か月の時点における造影 MRI において病巣の造影効果が消失していた。

#### 結論

放射線治療後局所再発の前立腺がん 8例に対するわが国で初めての救済凍結治療を安全に行うことができた。この初期経験において治療に関連する合併症は排尿状態や性功能について看過できる範囲内であった。抗腫瘍効果については引き続きの経過観察が必要である。

#### [Purpose]

To describe our initial experience in salvage cryoablation targeting recurrent lesions after definitive irradiation for prostate cancer.

#### [Methods]

Eligible patients for this treatment were those who developed biochemical failure after definitive radiotherapy for localized prostate cancer, but without distant metastasis, and with solid lesions identifiable on multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI). Histological proof of recurrence with mapping biopsy covering corresponding sites was obtained. Two to four cryoprobes were inserted transperineally into the prostate under general anesthesia with extensive lithotomy position. The rapid expansion of argon gas cryogen through a small opening within the cryoprobe cools itself to make an ice ball and the quick exchange to helium gas induces an active thawing phase. Entire procedure is monitored and guided with the use of transrectal ultrasonography. Postoperative follow-up included patient interview and prostate specific antigen (PSA)

testing at 1, 3, 6, 12, 15, 18, 21, and 24 months postoperatively. Changes of mpMRI findings with time, particularly at one month, were used to judge immediate treatment impact.

#### [Results]

Eight patients underwent salvage cryoablation between October 2015 and March 2018. No grade 3/4 complications such as rectal fistula or urethral stenosis were experienced. One grade 3 skin ulcer formation was experienced which to be healed conservatively with ointment. PSA decline in every case at 1, 3, 6 and 12 months. One patient had multiple pelvic lymph node metastasis on CT scan with rapid elevation of PSA at 24 months post operatively. The mpMRI at one month following cryoablation confirmed complete disappearance of visible lesions in all cases.

#### [Conclusions]

Salvage cryoablation for recurrent lesions of prostate cancer after definitive radiotherapy is feasible with minimal morbidity. Both oncological outcome and adverse events should be monitored carefully with longer follow up.

**Key Word: Salvage Cryoablation, Definitive Radiotherapy, Prostate Cancer, Local Recurrence**

## はじめに

近年、前立腺特異抗原 (Prostate Specific Antigen、以下 PSA) の普及により、以前より予後が良好でいわゆる怖くない前立腺がん (以下低リスク前立腺がん) が増加傾向にある。これまでは低リスク前立腺がんといえども、その治療法は手術あるいは放射線であった。この低リスク前立腺がんに対する手術療法 (根治的前立腺摘除術) が治療後のがん制御、機能温存、余命延長にどのくらい役に立ち、現実的に適切な治療法であるのかについて問題提起されるような大変興味深い報告がなされた<sup>1)</sup>。これは PIVOT (Prostate Cancer Interventional Versus Observation Trial) 研究と言われ、前立腺がんに対し手術をしたグループと手術を行わずに PSA 検査のみで経過観察を行うグループで前立腺がん特異的死亡率 (前立腺がんが原因で死亡する率) を比較すると、特に低リスクの場合は有意差が認められなかったという報告である。この経過観察は PSA 監視療法とも呼ばれているが、さらにこの方法にも問題があることが別の報告で紹介されている。手術群と PSA 監視療法群で比較したところ、前者では尿失禁が多く認められ、後者は将来への不安が多く認められた<sup>2)</sup>。つまり前立腺がんの治療においては手術によって排尿のトラブルや性機能を失うのではという心配と監視療法で本当にがんの制御が可能なのかという不安感が混在しているので、これらをバランスよく達成することが課題になる。もちろん比較的体への負担が軽い治療法として放射線治療 (小線源治療を含む) なども行われているが、先の目標を達成するという意味においてはこれも完全とは言えない。

このような状況の中でがん治療と機能温存を両立する治療法の概念として前立腺がんにも局所治療 (フォークセラピー) の考え方が提唱され始めている<sup>3)4)</sup>。この治療法は先の手術と PSA 監視療法の間位置するもので、前立腺の中でも予後に直接影響すると思われるがんの部分のみを治療し、一方で正常組織を可能な限り温存するものである。またもしもこの局所治療後にがんの進行があれば、その時点で根治的治療に方針を転換するということが可能で、患者さんにとっては選択肢が広がることになる。そこで、この局所治療はど

のような患者さんに適応できるかが問題になる。通常は、PSA 上昇を契機に泌尿器科を受診し、針生検で前立腺がんが証明され、病期診断を行い、何らかの治療をする。局所治療では、PSA 軽度上昇で前立腺がんが疑われるとはじめに造影 MRI を行い、生検のときにこの MRI の情報から前立腺の解剖学的情報やがんの所見が画像上のどこにあるかなど細かな評価を行い、さらにマッピング生検や MRI を超音波画像に重ねるフュージョン生検<sup>5)</sup> などをを行い、細かく正確な組織サンプリングを行う。可能な限り正確に前立腺がんの位置や大きさを把握し、病巣が 0.5cm<sup>3</sup> 以上の大きさであると予後を左右する腫瘍の可能性があるため、組織学的な悪性を確認したうえで最終的に適応できるかを判断する<sup>6)</sup>。

局所治療の具体的な方法はこれまでに高密度焦点式超音波療法 (HIFU: High Intensity Focused Ultrasound)、凍結治療 (クライオセラピー)、小線源治療などの報告がある。国内では HIFU とクライオセラピーは現時点では保険適応がない。小線源治療による局所治療については技術的には可能であり、かつ保険診療内で行うことができるが、すべての局所治療に共通であるが、臓器を直接取り出して治療の効果判定をすることができないので、治療後の評価をどのようにするかが今後の重要な課題である。例えば、前立腺に対する小線源治療では施術後に PSA を測定し、連続的に下降していることから治療効果ありと判断できたが、局所治療では、がんの部分が死滅しても正常な前立腺が残っているために PSA が低値にならないこともあり、治療効果判定に苦慮することがある。現状では標準の判定基準がないので、少しずつでも慎重に経験を積み重ねたうえでの判断が必要になる。

このような背景の中で、われわれはこれまで放射線治療後で局所再発が明らかな症例に対し、局所治療として再度の放射線治療である小線源治療を行った<sup>7)</sup>。ある一定の効果は見られたが、中には放射線抵抗性前立腺がんもあり、十分な治療成績とは言えなかった。そこで、今回、新たな取り組みとして先進医療を見据えて、このような局所再発に対する救済前立腺凍結治療 (クライオセラピー) を行った。これまでに 8 例の患者さんの治療を完了した。これらは小さな前立腺がんに対する初期治療としての局所治療ではないが、この経験が

今後の怖くない前立腺がんの初期治療としての局所治療へと応用できると考えている。

凍結治療は長い歴史があり、古くは1845～51年ごろにイギリスのArnettらにより体表に近い腫瘍に対し氷結塊を使用した記録がある<sup>8)</sup>。1960年代になり、前立腺がんにも適応されるようになったが、その初期成績は悪く、合併症も多い内容であった。ようやく1990年代になりOnikらの経会陰アプローチが開始されて以降、技術的にも洗練された<sup>9)</sup>。しかしながら、前立腺全体を凍結する方法では勃起障害などの合併症が多いため、徐々に部分的な治療すなわち局所療法に移行してきた<sup>10)</sup>。

## われわれの救済凍結治療の経験

### 1. 対象と方法

#### 1) 患者背景

前立腺がんに対する根治的放射線照射後の局所再発をmpMRI (Multiparametric MRI) および前立腺針生検で確認できた8症例を対象とした。平均年齢は73 (56～81) 歳で、初期治療としての放射線治療は重粒子線治療4例、陽子線治療1例、小線源治療3例 (ヨウ素125密封小線源 [LDR (Low Dose Rate)] 2例、192Ir高線量率ブラキセラピー [HDR (High Dose Rate)] 1例) であった (表1)。前治療より本凍結治療までの期間の平均は80.9か月 (29～132)、凍結治療前のPSAの平均値は3.56 ng/mL (2.53～5.78) であった。2015年10月から2018年3月までの間にこれらに対する救済凍結治療を行った。

#### 2) 前立腺がん局所再発の診断

全症例で放射線治療後の生化学的再発の診断基準 (最低値プラス2ng/mL以上<sup>11)</sup>) を満たし、転移は認めず、mpMRIにおいて前立腺内に限局した再発を疑う所見を認めた。mpMRIは1.5ないし3テスラで撮像しT2強調画像、拡散強調画像、ADCマップ、造影MRIを行った。さらに経会陰的に22か所以上のマッピング前立腺針生検を行い、組織診断を確定するとともに、再発部位の3次元的把握を行った<sup>12)</sup>。ランダム生検に加えmpMRIにおける病巣もターゲットにして組織採取した。

#### 3) 救済凍結治療の実際

使用した凍結機器はGALIL MEDICAL社製のCryoHitで、手術室外に設置した高圧ガスボンベ内からアルゴンガスとヘ

リウムガスをそれぞれの配管を介し手術室内に誘導した。治療は全身麻酔下に切石位にて行った。mpMRIでの再発部位を術中の経直腸的超音波断層 (TRUS: Transrectal Ultrasonography) 画像と対比できるようにモニターを配置した。治療に使用する17ゲージの治療穿刺針 (凍結プローブ) をTRUSガイド下に経会陰的にテンプレートを用いて前立腺に穿刺した。穿刺本数は治療する病巣の大きさに合わせ、3～4本とした。凍結プローブとは別に2～4本の温度センサー専用の針を穿刺した。1～2本は病巣の中央と辺縁に、1～2本は前立腺と直腸との間隙に留置した。軟性尿道膀胱ファイバースコープで尿道や膀胱内を確認したうえで、温熱水が還流可能な専用の尿道カテーテルを膀胱に留置した。このカテーテルは凍結治療の際に尿道が傷害されることを防ぐ目的で使用した。治療の最中は継続的に35°Cの温水を還流した。注入スピードを調整しながらアルゴンガスを凍結プローブより注入し凍結を開始した。はじめは腹側寄りの凍結プローブにのみガスを注入し、TRUSのモニターでアイスボールを確認した。病巣辺縁から5mm程度のマージンを確保し病巣を完全に覆うようにアイスボールを形成し、1回で少なくとも7分間は凍結するようにした。その後、同プローブにヘリウムガスを注入し解凍した。この治療サイクルを2～3回行った。直腸側へのアイスボールの過大な膨張には細心の注意を払いつつ、直腸全面のサーモセンサーで同部位の温度もモニターした。すべてのプローブの凍結が完了したらヘリウムガスによる解凍を行った。

#### 4) 治療効果評価

治療前のPSA値と救済凍結治療後1、3、6、12、15、18、21、24か月時点におけるPSA値を測定し、その変化をモニターした。根治照射におけるPhoenix定義<sup>11)</sup>を採用し、治療後PSAの最低値+2ng/mL以上をもって生化学的再発と判定した。本検討ではmpMRI所見の経時変化をもモニターし、治療後1か月における病巣の性状変化を最重要な治療効果判定指標とした。

## 結果

8例全例で治療後翌日ないし2日後にカテーテルを抜去した。その後、自然排尿を確認の後退院となった。現在までの

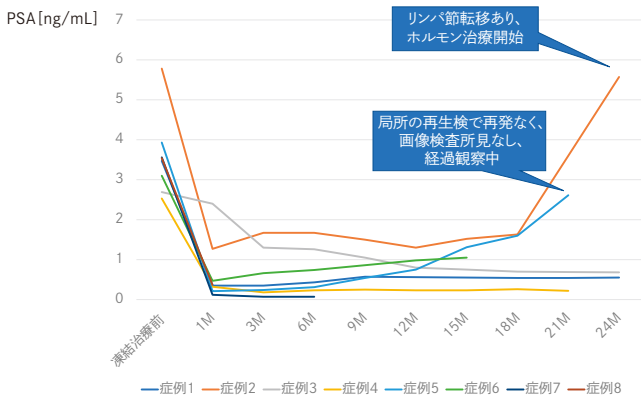
表1 対象一覧

症例	年齢	前治療における臨床情報					前治療から救済治療までの期間		救済凍結治療における臨床情報			
		PSA	GS	T	前放射線治療	線量	月	PSA	GS	陽性コア	生検コア	
1	74	13.8	3+2=5	T1c	LDR	145Gy	132	3.47	4+3	2	22	
2	81	7.9	3+3=6	T1c	LDR + salvage LDR	145 + 145Gy	53	5.78	4+5	3	24	
3	69	5.77	3+3=6	T2a	HDR + EBRT	18Gy + 44Gy	125	2.69	4+5	3	25	
4	67	4.924	3+3=6	T1c	陽子線治療	74GyE (37fr.)	114	2.53	3+4	3	22	
5	56	9.0	4+4=8	T2a	重粒子線治療	51.6GyE	29	3.93	4+5	5	24	
6	79	21.43	4+3=7	T3a	重粒子線治療	51.6GyE	71	3.1	4+4	8	25	
7	77	9.8	3+3	T1c	重粒子線治療	51.6GyE	38	3.56	3+3	1	22	
8	79	7.1	3+3	T1c	重粒子線治療	51.6GyE	85	3.54	7	1	22	

PSA : prostate specific antigen, GS : Gleason score



図1 救済凍結前後のPSA推移

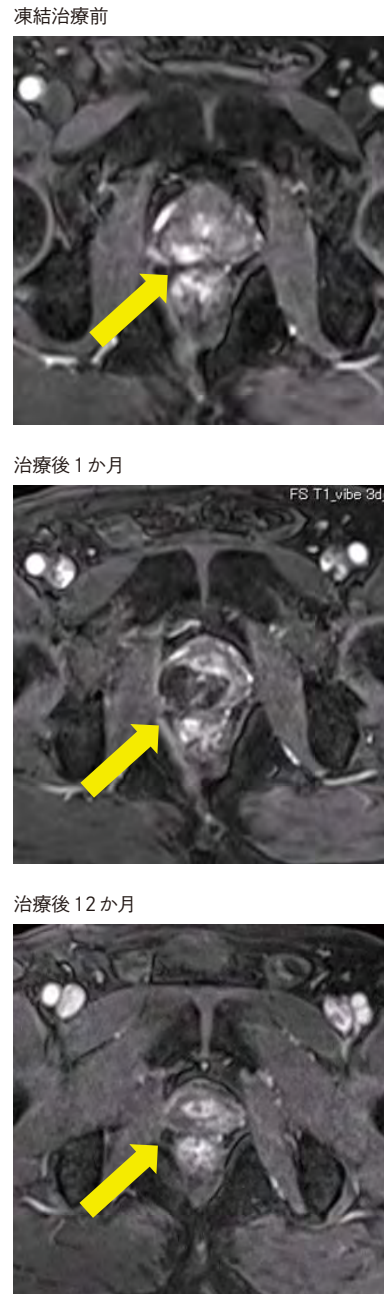


観察期間の範囲は3～24か月で中央値は18か月である。治療後の経時的PSA変化は図1のとおりである。治療後1か月の時点でPSAは全例で下降し、観察期間中、生化学的再発の条件を満たす有意な再上昇を2例に認めた。1例はMRIで骨盤内リンパ節転移を認めため、内分泌治療を開始した。1例は局所の再生検では再発が認められず、画像検査においても転移がないので、慎重に経過観察している。治療後1か月目のmpMRIでは造影早期において凍結部位が無信号となり、血流が消失していることが示唆され、12か月後もその状態が続いていた(図2)。全例で直腸および尿道への損傷はなかった。1例に尿パッド1枚/1日程度の尿失禁を発症した。治療後1年の時点でも同様であるが1日の失禁量は5～10g前後である。尿閉は経験されず、そのほか、尿路あるいは消化管の合併症はなかった。1例に凍結プローブ穿刺部位の会陰皮膚に直径2.5cmの潰瘍形成を治療後1か月で認めしたが、保存的に軟膏塗布で加療し、3か月で治癒した。

## 考察

ガイドラインでは根治的放射線治療後の局所再発に対する救済治療の選択肢として複数の治療法(経過観察、根治手術、凍結治療、組織内照射、HIFUなど)が示されているが、それぞれの治療の推奨レベルは高くない<sup>13)14)</sup>。救済治療としての根治手術は周術期および術後の合併症が多く、積極的に選択されない。Chadeらは1995～2009年にかけての放射線治療後の開腹による救済根治手術成績につき報告している<sup>15)</sup>。10年の時点における生化学的非再発率と疾患特異的生存率はそれぞれ30%、83%であった。救済手術の合併症は、膀胱頸部硬化や吻合部の尿漏れ、さらに直腸損傷から直腸穿孔、骨盤膿瘍などさまざまである。Gottoらは初期治療としての根治的摘除術と比較し、グレード3～4の合併症発生率は4倍以上で、さらに長期的には尿失禁の発生率も33～65%と高率であると報告している<sup>16)</sup>。最近ではロボット補助腹腔鏡下前立腺摘除手術が多く行われている。3年の短期成績であるが、生化学的非再発率は80～85%と報告されている<sup>17)～19)</sup>。組織内照射を放射線治療後の救済治療として行う場合には正確な治療計画設計が困難とされている。治療標的である前立腺や、周囲臓器への救済治療の至適線量は確立されておらず、

図2 経過観察例のmpMRI画像



Petersらはグレード3以上の尿路毒性は膀胱への過照射に起因すると報告している<sup>20)21)</sup>。CrookらはRTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 0526研究につき紹介しているが<sup>22)</sup>、この研究は解析途中であるので現時点で確度の高い至適線量の情報は無い。一方、このような限られた救済治療の選択肢しかない中で、PSAの再上昇というだけで内分泌治療が選択される傾向<sup>23)</sup>がある。内分泌治療での副作用はよく知られており、重篤なものもあり得る。性機能不全、ホットフラッシュ、うつ、骨塩減少、体重増加、無気力などで、特にメタボリックシンドロームは糖尿病、心血管系疾患、心筋梗塞の悪化にも関連するとされている<sup>24)</sup>。内分泌治療を適応する際には個々の全身状態を慎重に考慮したうえで、可能な限り不要な治療は避けるべきであることは言うまでもない。

今回、われわれは放射線治療後の限局性の局所再発に対し

mpMRIで同定できる病巣部分だけの加療を目的として救済凍結治療を行った。治療後のPSAは全例で下降しており、短期での抗腫瘍効果をPSA下降で判定するならば、その成績は良好であった。治療後明らかに有意なPSAの再上昇を2例に認めた。1例は骨盤内リンパ節転移であり、もう1例は局所再生検でも再発はなく、画像検査上転移がないので、慎重に経過観察中である。残り6例においてはmpMRI所見での前立腺がん再発を疑わせるような局所変化を認めていない。また、治療後の合併症に関しては、8例中1例にだけ軽度の尿失禁が遷延したが、7例では術前と変わらず禁制が保たれている。失禁が遷延した症例では治療中のアイスボールが病巣の位置の関係で外括約筋の付近にまで達していたため、括約筋障害が一因である可能性がある。1例に凍結プローブ穿刺部位の会陰皮膚に直径2.5cmの潰瘍形成を治療後1か月で認めしたが、保存的に軟膏塗布で加療し、3か月で治癒した。IIEF (International Index of Erectile Function) 5で評価した治療後の性機能は、治療前に十分であった2例で治療後に大きく低下していた。これらの経過はこれまでの諸家の報告とおおむね同様である<sup>25)~28)</sup>。

## 結論

前立腺がんに対する放射線治療後の局所再発に対する治療戦略はまだ確立されていない。最も頻繁に適応される治療は内分泌療法であるが、これは根治治療ではないうえに、治療後のQOL (Quality of Life) にも大きく影響し得る。慎重に臨床情報を評価し、また、期待される生命予後を考え、症例によってはより低侵襲かつ治癒の可能性も高くなる救済局所療法を検討することが重要である。今回、本邦で初めての放射線治療後局所再発前立腺がん8例に対する救済凍結治療を安全に行うことができた。この初期経験において治療に関連する排尿や性機能合併症は許容できる範囲内であった。本検討は、いわゆる、局所治療(フォーカルセラピー)の可能性をも前提とした臨床研究であるが、括約筋障害など重要臓器、組織障害を減らすためにも、より小範囲かつ微細な調節を可能とするような凍結プローブの開発など技術的展開も今後の課題となるように思われた。今後は症例を蓄積し、より長期成績を確認するとともに、本治療の臨床的位置づけについての検討を深めていきたい。

## 参考文献

- 1) Wilt TJ, et al: Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 203-213
- 2) Bill-Axelsson A, et al: Long-term distress after radical prostatectomy versus watchful waiting in prostate cancer: a longitudinal study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized clinical trial. *Eur Urol* 2013; 64: 920-928

- 3) Ahmed HU: The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1704-1706
- 4) Karavitakis M, et al: Histological characteristics of the index lesion in whole-mount radical prostatectomy specimens: implications for focal therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011; 14: 46-52
- 5) Turkbey B, et al: Documenting the location of prostate biopsies with image fusion *Cancer* 1993; 71: 933-938
- 6) Stamey TA, et al: Localized prostate cancer. Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 933-938
- 7) Sasaki H, et al: Salvage partial brachytherapy for prostate cancer recurrence after primary brachytherapy, *International Journal of Urology*: 21, 572-577 2014
- 8) Gage AA : History of cryosurgery. *Semin Surg Oncol*. 1998 Mar;14(2):99-109.
- 9) Onik GM, et al: Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer*. Aug 15;72(4):1291-9. 1993
- 10) Ward JF, et al : Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry *British Journal of Urology Int. Jun;109(11):1648-54. 2012*
- 11) Roach M, et al: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.65:965-74,2006
- 12) Satoh T, et al: Cancer core distribution in patients diagnosed by extended transperineal prostate biopsy. *Urology*. Jul;66(1):114-8. 2005
- 13) NCCN Guideline 2016 v4
- 14) 日本泌尿器科学会編：前立腺癌診療ガイドライン 2016年版,メディカルレビュー社, 2016
- 15) Chade DC, et al: Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: A multi-institutional collaboration. *Eur Urol* 60(2):205-210,2011
- 16) Gotto GT, et al: Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy. *J Urol* 184(1):136-142,2010
- 17) Bates AS, et al: Salvage robot assisted radical prostatectomy: A propensity matched study of perioperative, oncological and functional outcomes. *Eur J Surg Oncol* 41(11):1540-1546,2015
- 18) Kaffenberger SD, et al: Salvage robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy: A single institution, 5-year experience. *J Urol* 189(2):507-513, 2013
- 19) Zugor V, et al: Robot-assisted radical prostatectomy for the treatment of radiation-resistant prostate cancer: Surgical, oncological and short-term functional outcomes. *Urol Int*. 92(1)20-26, 2014
- 20) Peters M, et al: Rectal dose constraints for salvage iodine-125 prostate brachytherapy. *Brachytherapy*.15:85-93,2016
- 21) Peters, M., et al: Urethral and bladder dosimetry of total and focal salvage iodine-125 prostate brachytherapy: Late toxicity and dose constraints. *Radiother Oncol*.;117:262-269,2015
- 22) Crook J: RTOG 0526 protocol information: A prospective phase II trial of transperineal ultrasound-guided brachytherapy for locally recurrent prostate adenocarcinoma following external beam radiotherapy. Available at: <<https://www.rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0526>>. Updated 2014.
- 23) Crook J, et al: Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. Sep 6;367(10):895-903,2012
- 24) Keating NL, et al : Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*.;24:4448-4456,2006
- 25) Ng CK, et al:Salvage cryoablation of the prostate: Follow up and analysis of predictive factors for outcome. *J Urol*.178:1253-1257,2007
- 26) Pisters LL, et al :Salvage prostate cryoablation: Initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol*.180:559-563,2008
- 27) Spiess PE, et al: Outcomes of salvage prostate cryotherapy stratified by pre-treatment PSA: Update from the COLD registry. *World J Urol*. 31:1321-1325,2013
- 28) Williams AK, et al: Disease-free survival following salvage cryotherapy for biopsy-proven radio-recurrent prostate cancer. *Eur Urol*. 60:405-410,2011