

# 髄芽腫に対する 術後放射線治療として 陽子線治療は推奨されるか？

## 推奨

髄芽腫に対する術後放射線治療として、陽子線治療を行うことは推奨できる（エビデンスレベルB，強く推奨）。

## 1 背景

髄芽腫においては、放射線治療は多くの症例における有効な局所治療として広く用いられている。治療法の進歩により小児がん全体の治療成績は向上し、長期生存者は増加しているが、長期生存に伴う晩期有害事象や二次がんのリスクが相対的に増加していることが知られており、治療に伴う長期的なQOLの低下が問題となっている。陽子線治療は従来の放射線治療と比較して線量集中性に優れ、正常組織への影響を最小限に抑えることができると期待されている。本項では以下の手順で文献検索・選択を行い、小児髄芽腫において、医学的知見から陽子線治療が推奨されるかを検討した。

## 2 サイエнтиフィックステートメント

PubMedを用いて「Key word：proton AND (medulloblastoma OR cranio-spinal irradiation)，言語：English，期間：1980年1月1日から2016年8月31日まで」の検索式で文献検索したところ、149編の文献が該当した。149編を2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「小児，陽子線治療，髄芽腫」に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみ抽出された文献は再評価を行い、35編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討のうえ、「レビュー，線量分布に関するもの（SR1に該当），費用対効果に関するもの（SR3に該当）」を除外し、髄芽腫に対する陽子線治療の治療成績・有害事象について記載がある9編を最終的に選択した。選択された研究には、ランダム化比較試験をはじめと

するエビデンスレベルの高い報告はない。そのため、髄芽腫に対する治療成績を報告した後ろ向き研究の結果を中心に、その意義を検討した。

髄芽腫に対する標準治療は「切除+放射線治療（全脳全脊髄照射+局所追加照射）+化学療法」である。選択された9編の文献の陽子線治療内容（全脳全脊髄照射および局所追加照射の線量）に大きな差異はみられず、X線治療での全脳全脊髄照射および局所追加照射の線量と同等であった。これは、陽子線治療がX線治療と同様に用いられていることをよく示しており、それを反映して9文献のうち8文献には有害事象（主として晩期）に関する記載があったが、一方で生存率や再発率に関する記載があったのは4編の文献のみであった。

陽子線治療による治療成績（生存率や再発率）については、1研究<sup>1)</sup>で陽子線治療とX線治療の比較がなされており、無増悪生存率、全生存率とも有意差がなかったことが報告されている。他の報告<sup>2-4)</sup>においても従来のX線治療の報告<sup>5,8)</sup>と同等と考えられた。

陽子線治療による有害事象については、3研究<sup>1,9,10)</sup>で陽子線治療とX線治療との比較がなされており、急性有害事象<sup>9)</sup>、晩期有害事象（内分泌障害<sup>10)</sup>、二次がん<sup>1)</sup>）いずれにおいても従来のX線治療以上の有害事象は出でならず、同一研究内での比較ではないが、晩期の聴力障害<sup>2,3,11)</sup>、内分泌障害<sup>2,3)</sup>、知能障害<sup>3,12)</sup>、中枢神経系障害<sup>3)</sup>においても従来のX線治療の報告<sup>13-18)</sup>と比較して良好な結果が報告されている。なお中枢神経系障害については、標準リスク76例、高リスク35例の計111例に対する陽子線治療で4例（3.6%）に症状を有する有害事象を生じたとする報告<sup>19)</sup>があったが、他の複数の論文を含めて委員会内で検討した結果、従来のX線治療と大きな差異はないと判断した。

### 3 解説

髄芽腫に対する陽子線治療は、従来のX線治療と比較して、有害事象の発生を増やすことなく同等の治療成績（生存率や再発率）を提供できると考えられる。このことは、前向き試験<sup>3,19)</sup>を含む複数の報告により示されており、エビデンスレベルはBであると判断された。有害事象の低減を報告する文献も複数存在したが、X線治療とのランダム化比較試験は存在せず、集学的治療が施行される髄芽腫においては、有害事象に関するX線治療との正確な比較は困難である。

表 小児髄芽腫に対する陽子線治療の成績

著者、報告年、文献番号	解析方法	症例数 (治療期間)	観察期間 中央値	照射方法 線量中央値 または範囲	無増悪生存率	全生存率	晩期有害事象
Eaton BR et al, 2016 (1)	・ M/R	SR群のみ ・ PBT : 45 ・ XRT : 43 (2000~2009)	・ PBT : 6.2年 ・ XRT : 7.0年	PBT or XRT ・ CSI : 23.4 Gy(E) ・ Boost : 54 Gy(E)	6年 PBT : 78.8% XRT : 76.5% (有意差なし)	6年 PBT : 82.0% XRT : 87.6% (有意差なし)	二次がん ・ PBT : 0% (0/45) ・ XRT : 7% (3/43)
Jimenez RB et al, 2013 (2)	・ S/R	15 (MB : 12) (2002~2010)	39/42カ月 (全例/生存)	PBT ・ CSI : 21.6 GyE ・ Boost : 54 GyE	【局所再発率】 3年 7.7%	3年 85.6%	・ Grade 3 聴力障害 : 13% (2/15) ・ Grade 2 内分泌障害 : 20% (3/15)
Yock TI, 2016 (3)	・ S/P ・ Phase II	59 (2003~2009)	7.0年 (生存)	PBT ・ CSI : 23.4 GyE ・ Boost : 54 GyE	5年 全例 : 80% SR群 : 85% HR群 : 70%	5年 全例 : 83% SR群 : 86% HR群 : 75%	・ Grade 3~4 聴力障害 : 16% (7年) ・ 全検査知能指数 : 年1.5ポイント低下 ・ 何らかの内分泌機能不全 : 63% (7年) ・ (成長ホルモン欠乏が最多 : 55%) ・ Grade 3 白内障 : 7% (4/59) ・ Grade 3 肥満 : 3% (2/59) ・ Grade 3 脳幹壊死 : 2% (1/59) ・ Grade 4 脳卒中 : 2% (1/59) ・ 心・肺・消化器 障害なし
Sethi RV et al, 2014 (4)	・ S/R	109 (2002~2011)	38.8カ月	PBT ・ CSI : 18~36 GyE ・ Boost : 54 GyE	【再発率】 15% (16/109)	89% (97/109)	N/A
Song S et al, 2014 (9)	・ 施設 : S ・ PBT : 解析 P ・ XRT : 解析 R	・ PBT : 30 (MB : 9) (2008~2012) ・ XRT : 13 (MB : 4) (2003~2012)	N/A	CSI ・ PBT : 32.1 GyE ・ XRT : 29.4 Gy	N/A	N/A	【急性期有害事象】 ・ Grade 3~4 血小板減少 PBT : 23% vs XRT : 54% (p=0.012) ・ 下痢 PBT : 0% vs XRT : 23% (p=0.023)
Eaton BR et al, 2016 (10)	・ M/R	SR群のみ PBT : 40 XRT : 37 (2000~2009)	PBT : 5.8年 XRT : 7.0年	PBT or XRT ・ CSI : 23.4 Gy(E) ・ Boost : 54 Gy(E)	N/A	N/A	・ 甲状腺機能低下 PBT : 23% vs XRT : 69% (p<0.001) ・ 性ホルモン欠乏 PBT : 3% vs XRT : 19% (p=0.025) ・ 何らかのホルモン補充療法が必要 PBT : 55% vs XRT : 78% (p=0.030) ・ 身長標準偏差値 PBT : -1.19±1.22 vs XRT : -2±1.35 (p=0.030)
Moeller BJ et al, 2011 (11)	・ S/R	19 (2006~2009)	N/A	PBT ・ CSI : 23.4~36 GyE ・ Boost : 54~55.8 GyE	N/A	N/A	・ Grade 3~4 聴力障害 : 5% (1年) ※IMRT では6~18% (14, 15)
Pulsifer MB et al, 2015 (12)	・ S/R	60 (MB : 23) (2002~2013)	2.5年 (平均)	PBT ・ CSI : 23.4 GyE ・ Boost : 54 GyE or ・ PBI : 52.2 GyE	N/A	N/A	・ 全検査知能指数 : 有意な低下なし (CSIとPBIで有意差なし)
Giantsoudi D et al, 2016 (19)	・ S/P	111 (2002~2011)	4.2年	PBT ・ CSI : 18~36 GyE ・ Boost : 50.4~59.4 GyE	N/A	N/A	・ 中枢神経系障害 全Grade : 3.6% (5年) Grade 3 以上 : 2.7% (5年)

M : 多施設研究, R : 後ろ向き研究, SR : 標準リスク, PBT : 陽子線治療, XRT : X線治療, CSI : 全脳全脊髄照射, Boost : 局所追加照射後総線量, S : 単施設研究, MB : 髄芽腫, P : 前向き解析, HR : 高リスク, IMRT : 強度変調放射線治療, PBI : 部分脳照射後総線量

しかし、髄芽腫においては、X線治療に対する陽子線治療の線量分布（SR1, 21頁参照）および費用対効果（SR3, 36頁参照）に関する優位性を示す文献も複数あり、髄芽腫に対する術後放射線治療として陽子線治療を施行することは有用であると考えられ、推奨会議においては益と害を鑑み、賛成多数（95%）で「強く推奨」となった。

#### 参考文献 .....

- 1) Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al : Clinical Outcomes Among Children With Standard-Risk Medulloblastoma Treated With Proton and Photon Radiation Therapy : A Comparison of Disease Control and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 94 : 133-138, 2016
- 2) Jimenez RB, Sethi R, Depauw N, et al : Proton radiation therapy for pediatric medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors : outcomes for very young children treated with upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 87 : 120-126, 2013
- 3) Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al : Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma : a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol* 17 : 287-298, 2016
- 4) Sethi RV, Giantsoudi D, Raiford M, et al : Patterns of failure after proton therapy in medulloblastoma ; linear energy transfer distributions and relative biological effectiveness associations for relapses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 88 : 655-663, 2014
- 5) Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al : Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 7 : 813-820, 2006. Erratum in : *Lancet Oncol* 7 : 797, 2006
- 6) Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al : Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 24 : 4202-4208, 2006
- 7) Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, et al : Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy : a Children's Oncology Group Phase I/II study. *J Clin Oncol* 30 : 2648-2653, 2012
- 8) Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, et al : High-risk medulloblastoma : a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol* 31 : 2936-2941, 2013
- 9) Song S, Park HJ, Yoon JH, et al : Proton beam therapy reduces the incidence of acute haematological and gastrointestinal toxicities associated with craniospinal irradiation in pediatric brain tumors. *Acta Oncol* 53 : 1158-1164, 2014

- 10) Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al : Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol* 18 : 881-887, 2016
- 11) Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, et al : Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol* 6 : 58, 2011
- 12) Pulsifer MB, Sethi RV, Kuhlthau KA, et al : Early Cognitive Outcomes Following Proton Radiation in Pediatric Patients With Brain and Central Nervous System Tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93 : 400-407, 2015
- 13) Huang E, Teh BS, Strother DR, et al : Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma : early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 599-605, 2002
- 14) Polkinghorn WR, Dunkel IJ, Souweidane MM, et al : Disease control and ototoxicity using intensity-modulated radiation therapy tumor-bed boost for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81 : e15-20, 2011
- 15) Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, et al : Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 5 : 399-408, 2004
- 16) de Ruiter MA, van Mourik R, Schouten-van Meeteren AY, et al : Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment : a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 55 : 408-417, 2013
- 17) Murphy ES, Merchant TE, Wu S, et al : Necrosis after craniospinal irradiation : results from a prospective series of children with central nervous system embryonal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 : e655-60, 2012
- 18) Christopherson KM, Rotondo RL, Bradley JA, et al : Late toxicity following craniospinal radiation for early-stage medulloblastoma. *Acta Oncol* 53 : 471-480, 2014
- 19) Giantsoudi D, Sethi RV, Yeap BY, et al : Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma : LET and RBE Associations for Areas of Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95 : 287-296, 2016