

## 上衣腫に対する 術後放射線治療として 陽子線治療は推奨されるか？

### 推奨

上衣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提案できる（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

### 1 背景

小児上衣腫では、年齢・腫瘍の発生部位・組織型・腫瘍の摘出割合に応じて外科的切除や化学療法、放射線治療が施行されている。上衣腫は小児脳腫瘍の中では比較的高線量の投与が必要とされているため、特に正常組織への線量低減が望まれる疾患である。陽子線治療は、その優れた線量集中性により、正常組織の線量低減が可能であると報告されている。晩期有害事象や二次がんのリスクが相対的に高い小児では、特に陽子線治療の役割が期待されるが、実際の治療効果・有害事象については不確定な要素が多く更なる検証が必要と考えられる。本項では、以下の手順で文献検索・選択を行い、小児上衣腫に対する放射線治療において、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 ependymoma, 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、74編の文献が該当した。この74編の中から、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、上衣腫」に関連する文献を抽出した。1人の専門家のみ抽出された文献は再評価を行い、22編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、上衣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8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、上衣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。

上衣腫に対する陽子線治療は、Aresらが50例の上衣腫に対して54~60Gy (RBE) [中央値 59.4Gy (RBE)] の術後照射を施行し、5年局所制御率が78%、5年生存率が84%と報告している<sup>1)</sup>。晩期有害事象はGrade 1~2が38%、Grade 3以上が6%であったが、テント下上衣腫の症例で1例の脳幹壊死を認めた。Mizumotoらは6例の上衣腫に対して50.4~61.2Gy (RBE) [中央値 56.7Gy (RBE)] の術後陽子線治療を施行し、24.5カ月の経過観察期間で6例中5例が局所制御可能であったと報告している<sup>2)</sup>。早期有害事象は全例で脱毛を認め、4例に皮膚炎 (Grade 1~2) を認めた。晩期有害事象は痙攣発作と脱毛遷延を認めたが、いずれも保存的治療で対処可能であった。MacDonaldらは上衣腫70例について陽子線治療とIMRTのDVH上での比較を行い、陽子線治療が下垂体、脳、海馬、蝸牛などの正常組織の照射線量を低減することが可能であったと報告している。治療成績は50.4~60.0Gy (RBE) の術後照射で3年局所制御率が83%、3年無増悪生存率が76%、3年生存率が95%であった<sup>3,4)</sup>。晩期有害事象は知能指数・適応能力の機能的な評価を行い、照射時と照射後約2年の比較で知能指数・適応能力に低下はなかったと報告している。

そのほかEatonらは、20例の小児上衣腫の再発に対する陽子線治療再照射について報告している。初回に52.2~59.4Gy (RBE) の陽子線治療もしくは放射線治療が施行されている再発例に対して、50Gy (RBE) 以上の再照射が施行可能であったと報告している<sup>5)</sup>。37.8カ月の経過観察期間中21.4%にGrade 2の晩期有害事象を認めたが、重篤な晩期有害事象は認められなかった。

Guntherらは上衣腫に対する陽子線治療 (n=37) とIMRT (n=35) 施行後の脳幹の画像上変化について報告している。この報告では、脳幹の画像上変化は陽子線治療で有意に多いとしているが、症状を有する症例数はほぼ同数であった<sup>6)</sup>。陽子線治療とX線治療施行後の画像上変化の臨床的な意義については、現時点では評価困難であるが、陽子線治療に特有な有害事象の有無については長期的な経過観察が必要と考えられる。Indelicatoらは、脳幹部に50.4Gy (RBE) 以上の陽子線照射が施行された313例 (うち上衣腫73例) について解析し、2年間

表1 小児上衣腫に対する陽子線治療の治療成績

著者, 報告年, 文献番号	解析方法	症例数 (治療期間) (病理)	経過観察 中央期間 (全体/生存者)	局所制御率	無増悪 生存率	全生存率
Ares et al, 2016 (1)	S/R	50 (2004~2013) (Grade 2 : 4, Grade 3 : 46)	43.4 カ月	5年 : 8.0% (±7.5%)	—	5年 84% (±6.8%)
Mizumoto et al, 2015 (2)	S/R	6 (2009~2012) (Grade 2 : 2, Grade 3 : 4)	24.5 カ月	5/6	—	All were alive
Macdonald et al, 2013 (3,4)	S/R	70 (2000~2011) (Grade 2 : 37, Grade 3 : 33)	46 カ月(生存者)	3年 : 83%	3年 : 76%	3年 : 95%

S : 単施設, R : 後ろ向き解析

の晩期有害事象出現率は3.8%, Grade 3以上の脳幹晩期有害事象は2.1%で認められたと報告している<sup>7)</sup>。従来のX線治療と同程度の発生率と考えられるが, より長期的な経過観察・評価が必要と考えられる。Kuhlthauらは142例(うち上衣腫ならびに悪性神経膠腫 31例)の陽子線治療を施行された脳腫瘍症例について, 照射後のQuality of Life (QOL) の評価を行い, 全脊髄照射と化学療法施行歴がQOLの低下に関与していると報告している<sup>8)</sup>。

### 3 解説

上衣腫に対する術後陽子線治療の局所制御率, 無増悪生存率, 全生存率は, 従来のX線治療と同程度であると考えられる。症例数・経過観察期間ともに不十分な状況ではあるが, 現時点で陽子線治療特有の有害事象や, 陽子線治療を行ったことによる有害事象増加の報告はない。一方で, 陽子線治療を用いたことによる明らかな有害事象減少の報告もなく, 陽子線治療のメリットの評価については長期的な経過観察が必要と考えられる。X線治療とのランダム化比較試験は存在しないが複数の報告が存在し, 従来のX線治療と同程度の治療効果(治療成績と有害事象)を陽子線治療が達成可能であることは確信度が高いと判断し, エビデンスレベルはCとした。リスク臓器への照射線量低減が可能であることは報告されているが, 高精度X線治療よりも低減できるという明らかなエビデンスは

表2 小児上衣腫に対する陽子線治療の有害事象

著者, 報告年, 文献番号	症例数 (治療期間) (病理)	経過観察 中央期間 (全体/生存者)	早期有害事象	晩期有害事象	二次がん
Ares et al, 2016 (1)	50 (2004~2013) (Grade 2 : 4, Grade 3 : 46)	43.4 カ月	—	Grade 1~2 : 19 (38%) • Asymptomatic transient MRI change : 9 • Alopecia or hair thinning : 7 Grade 3以上 : 3 (6%) • Unilateral Deafness : 2, Brain stem necrosis : 1	No Patient
Mizumoto et al, 2015 (2)	6 (2009~2012) (Grade 2 : 2, Grade 3 : 4)	24.5 カ月	Alopecia : all Dermatitis (Grade1/2) : 4	Grade 1~2 : 2 (33%) • Seizure : 1 • Prolonged alopecia : 1	No Patient
Macdonald et al, 2013 (3, 4)	70 (2000~2011) (Grade 2 : 37, Grade 3 : 33)	46 カ月 (生存者)	—	• Intelligence : 108.5→111.3 (2.05年後) • Adaptive skill : 100.1→100.8 (2.21年後)	No Patient

現時点では存在しない。X線治療に対する優位性の判断は今後の課題ではあるが、長期的には晩期有害事象や、二次がんのリスク低減が期待できる治療である。このため、陽子線治療を上衣腫に用いることは妥当であると考えられる。益と害に関し議論され、推奨会議においては全会一致で「弱く推奨」となった。

参考文献 .....

- 1) Ares C, Albertini F, Frei-Welte M, et al : Pencil beam scanning proton therapy for pediatric intracranial ependymoma. J Neurooncol 128 : 137-145, 2016
- 2) Mizumoto M, Oshiro Y, Takizawa D, et al : Proton beam therapy for pediatric ependymoma. Pediatr Int 57 : 567-571, 2015
- 3) Macdonald SM, Sethi R, Lavalley B, et al : Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma : clinical outcomes for 70 patients. Neuro Oncol 15 : 1552-1559, 2013
- 4) MacDonald SM, Safai S, Trofimov A, et al : Proton radiotherapy for childhood ependymoma : initial clinical outcomes and dose comparisons. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71 : 979-986, 2008
- 5) Eaton BR, Chowdhry V, Weaver K, et al : Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. Radiother Oncol 116 : 301-308, 2015
- 6) Gunther JR, Sato M, Chintagumpala M, et al : Imaging Changes in Pediatric Intracranial

- Ependymoma Patients Treated With Proton Beam Radiation Therapy Compared to Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 93 : 54-63, 2015
- 7) Indelicato DJ, Flampouri S, Rotondo RL, et al : Incidence and dosimetric parameters of pediatric brainstem toxicity following proton therapy. *Acta Oncol* 53 : 1298-1304, 2014
  - 8) Kuhlthau KA, Pulsifer MB, Yeap BY, et al : Prospective study of health-related quality of life for children with brain tumors treated with proton radiotherapy. *J Clin Oncol* 30 : 2079-2086, 2012