

切除不能および術後に 遺残した頭蓋咽頭腫に対して 陽子線治療は推奨されるか？

推奨

切除不能および術後に遺残した頭蓋咽頭腫に対する放射線治療として、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

小児頭蓋咽頭腫では外科的切除が第一選択となるが、再発を繰り返す症例や手術が困難な症例に対して放射線治療が施行されている。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さら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、小児頭蓋咽頭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 サイエンティフィックステートメント

PubMedを用いて、「Key word : proton AND craniopharyngioma, 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46編の文献が該当した。この46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、頭蓋咽頭腫」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、24編を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、頭蓋咽頭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6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。このため、頭蓋咽頭腫に対する治療成績を報告した遡及的研究の結果を

中心に、その意義を検討した。

Bishopらは多施設共同研究で頭蓋咽頭腫に対する陽子線治療とIMRTの治療成績とを比較し、生存期間・局所制御・有害事象の比較を行ったが、いずれの項目も有意差を認めなかった¹⁾。この報告では陽子線治療21症例とIMRT 31症例で同様の照射線量 [局所照射50.4~54.0Gy (RBE)] が用いられている。陽子線治療後の3年生存率は96%、局所制御率は67%であった。陽子線治療後の経過観察期間が33カ月 (IMRTは106カ月) と短い、16例で内分泌障害、4例で視床下部性肥満症を認め、X線治療と比較して同様の傾向を示した。Winkfieldらは52.2~54.0Gy (RBE) の局所陽子線治療によって、24例の頭蓋咽頭腫全例が40.5カ月の経過観察期間で局所制御が得られたと報告している²⁾。また、陽子線治療中の腫瘍サイズの変化に対応するために、少なくとも2週間に1回程度の画像評価を推奨している。Fitzekらは小児5例を含める15例の頭蓋咽頭腫に対する局所陽子線治療53.4~67.5Gy (RBE) について報告し、10年生存率72%、10年局所制御率85%であったと報告している³⁾。15例中10例がX線治療との併用であった。小児5例の有害事象は、5例全例で陽子線治療前から施行していた甲状腺ホルモンの補充継続が必要であった。また5例全例が高校を卒業し、うち3例は大学在学中もしくは卒業したと報告している。Luuらは頭蓋咽頭腫に対する局所陽子線治療50.4~59.4Gy (RBE) によって、60.2カ月の経過観察期間中に15例中14例で局所制御可能であったと報告している⁴⁾。晩期有害事象については、照射後36カ月に汎下垂体機能低下と照射後34カ月に脳血管障害を認めた。また、照射後59カ月に照射範囲外に髄膜腫を認めている。Indelicatoらは脳幹部に50.4Gy (RBE) 以上の照射が施行された313例 (うち頭蓋咽頭腫68例) について解析を行い、2年間の晩期有害事象出現率は3.8%で、Grade 3以上の脳幹晩期有害事象が2.1%に認められたと報告している⁵⁾。従来のX線治療と同程度の有害事象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。Laffondらは小児頭蓋咽頭腫に対して陽子線治療を施行した29例のQOL調査を行い、平均観察期間6年2カ月時点では正常範囲内であったと報告している⁶⁾。

3 解説

頭蓋咽頭腫に対する陽子線治療の局所制御率、無増悪生存率、全生存率は、従

表1 小児頭蓋咽頭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)	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
Bishop et al, 2014 (1)	M/R	21 (1996~2012)	33カ月	3年: 67.0%	—	3年: 94.1%
Winkfield et al, 2009 (2)	S/R	24 (2001~2007)	40.5カ月	24/24	—	All were alive
Fitzek et al, 2006 (3)	S/R	5*1 (1981~1988)	13.1年 (生存者)	10年: 85%	—	10年: 72%
Luu et al, 2006 (4)	S/R	16 (1991~2000)	60.2カ月	14/15	—	3例死亡*2 ・再発: 1 ・敗血症: 1 ・梗塞: 1

S: 単施設研究, M: 多施設研究, R: 後ろ向き研究

*1: 20歳以上10例と併せて解析

*2: 再発例のため陽子線治療以外の治療歴あり。陽子線治療との直接の因果関係は不明

来のX線治療と同程度であった。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低下などの報告もなく、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の結果が待たれる。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。しかし、今後の長期的な研究によっては有害事象を低減する可能性も有した治療であるため、頭蓋咽頭腫に対する治療として陽子線治療を用いることは妥当であると考えられた。推奨会議では、全会一致で「弱く推奨」となった。

参考文献

- 1) Bishop AJ, Greenfield B, Mahajan A, et al : Proton beam therapy versus conformal photon radiation therapy for childhood craniopharyngioma : multi-institutional analysis of outcomes, cyst dynamics, and toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 90 : 354-361, 2014
- 2) Winkfield KM, Linsenmeier C, Yock TI, et al : Surveillance of craniopharyngioma cyst growth in children treated with proton radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 73 : 716-721, 2009

表2 小児頭蓋咽頭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
Bishop et al, 2014 (1)	21 (1996~2012)	33カ月	—	• Endocrinopathy : 16 • Hypothalamic obesity : 4 • Vascular : 2 • Vision : 1	No Patient
Winkfield et al, 2009 (2)	24 (2001~2007)	40.5カ月	—	—	No Patient
Fitzek et al, 2006 (3)	5* ¹ (1981~1988)	13.1年 (生存者)	• Nausea 1 • Fatigue 3 • Headache 4	• Five children finished high school. • Three of them attended or attending college.	No Patient
Luu et al, 2006 (4)	16 (1991~2000)	60.2カ月	• Few acute side effect	• Panhypopituitarism 1 • Cerebrovascular accident 1 (Repeated surgery for rec)	Meningioma* ²

* 1 : 20歳以上10例と併せて解析

* 2 : 陽子線治療照射範囲外に, 照射後59カ月で出現。陽子線治療前に放射線治療・手術の既往あり

- 3) Fitzek MM, Linggood RM, Adams J, et al : Combined proton and photon irradiation for craniopharyngioma : Long-term results of the early cohort of patients treated at Harvard Cyclotron Laboratory and Massachusetts General Hospital. Int J Radiat Oncol Biol Phys 64 : 1348-1354, 2006
- 4) Luu QT, Loreda LN, Archambeau JO, et al : Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma : preliminary report. Cancer J 12 : 155-159, 2006
- 5) 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
- 6) Laffond C, Dellatolas G, Alapetite C, et al : Quality-of-life, mood and executive functioning after childhood craniopharyngioma treated with surgery and proton beam therapy. Brain Inj 26 : 270-281, 2012