

神経芽腫の原発巣に対する 放射線治療として陽子線治療は 推奨されるか？

推奨

神経芽腫の原発巣に対する放射線治療として、有害事象の低減が期待できる場合、陽子線治療を行うことは提案できる（エビデンスレベルD，弱く推奨）。

1 背景

放射線治療は、神経芽腫においてハイリスク症例における有効な局所治療として一般的に用いられている。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。また、神経芽腫は年少児に多いため、低線量であっても長期の有害事象が出現する可能性が懸念される腫瘍である。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可能であ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、神経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 neuroblastoma, 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116編の文献が該当した。116編の文献を3人の専門家により、独立してタイトルおよび抄録に基づいて、「神経芽腫，陽子線治療」に関連する文献を抽出した。1～2人のみで抽出された文献は再評価を行い、3人の合意を得た文献を採択し、8編を一次選択した。その後、8文献の本文の内容を検討して「Clinical study, Clinical trial, meta-analysis, Randomized controlled trial, case report（症例数5以上，報告論文数が少ないため観察期間は問わない）」の条件をすべて満たし、

神経芽腫に対する治療成績，有害事象，線量分布の改善性について記載がある5編を最終的に選択した。

神経芽腫の放射線治療において，5例以上の陽子線治療とX線治療との線量分布比較解析の報告は4編存在し，これらの報告ではIMRTを含めたX線治療と陽子線治療との線量分布が比較されていた^{1,4)}。いずれの報告においても，標的体積へは同等の線量集中度性を達成しながら正常組織への線量は陽子線治療（特にIMPT）で有意に低減可能であったと報告している。しかし，治療前にX線治療によるIMRTと陽子線治療（拡大ビーム法）の両者の治療計画を作成し，より優れていると判断された治療方法で実際に治療したとする報告⁴⁾では，13例中11例で陽子線治療が選択されたが，残りの2症例では腎臓への線量低減がIMRTの方が優れていたためIMRTが選択されていた。二次がん発生リスクに関する報告は2文献あり，陽子線治療（特にIMPT）によるリスク低減の可能性が示唆されている^{1,2)}。また，中性子線の影響を考慮した二次がんのリスク解析では，スキニング法に比べて，拡大ビーム法による陽子線治療において二次がんのリスクが懸念されるとの報告もある^{1,2)}。

神経芽腫に対する陽子線治療を行った治療成績の報告は3文献存在した。Hattangadi JAらは，9例のハイリスク神経芽腫（HR-NB）に対して陽子線治療を施行し，38カ月の観察期間中央値で局所は無再発，有害事象も許容範囲内であったと報告している（晩期有害事象：軽微な色素沈着1例，脱毛1例）³⁾。Hill-Kayser Cらは，13例のHR-NBに対してIMRTと陽子線治療のプランを作成し，より優れた線量分布の治療計画で治療を行った。13例中，11例で陽子線治療が採用され，観察期間中央値は16カ月と短い局所無再発を維持していると報告している⁴⁾。Oshiro Yらは，再発症例を含めた14例（21部位）の治療成績を報告している⁵⁾。治療開始後の観察期間中央値（全体：21カ月，生存者：30カ月）における3年の局所領域制御率は82%，急性有害事象として重篤なものはなく，晩期有害事象として1例に治療後28年において大動脈狭窄（腸管虚血症状あり）と無症候性の椎体圧迫骨折を認めたと報告している。

3 解説

X線治療との線量分布比較の報告から，神経芽腫に対する陽子線治療は，多く

表1 小児神経芽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) (INSS stage)	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
Hattangadi et al, 2012 (3)	S/R	9 (2005~2010) (Stage IV : 9)	38 カ月	・全例局所制御	遠隔再発 : 4	・無病生存 : 5 ・担癌生存 : 2 ・原病死 : 2
Hill-Kayser et al, 2013 (4)	S/R	13* (2011~2012) (HR, 13)	16 カ月	・全例局所制御	—	・生存 : 11
Oshiro et al, 2013 (5)	S/R	14 (1984~2010) ・初期治療8 (Stage III : 2, Stage IV : 6, HR : 7) ・再発治療6 (IR : 2, HR : 4)	・21 カ月 (全体) ・30 カ月 (生存者)	・局所領域制御 3年制御率 : 82% ・局所領域再発形式 照射野内 : なし 照射野辺縁 : 2	・初期治療例 無再発 : 6 遠隔再発 : 2 ・再発治療例 無再発 : 1 領域再発 : 1 遠隔再発 : 4	・初期治療例 無病生存 : 6 担癌生存 : 1 原病死 : 1 ・再発治療例 無病生存 : 1 原病死 : 5

S : 単施設研究, R : 後ろ向き研究, HR : high risk, RD : recurrent disease

* : 13例中11例で陽子線治療を施行。残り2例はX線によるIMRTを施行

表2 小児神経芽腫に対する陽子線治療の有害事象

著者 (報告年)	症例数 (治療期間) (INSS stage)	経過観察 中央期間 (全体/生存者)	早期有害事象	晚期有害事象	二次がん
Hattangadi et al, 2012 (3)	9 (2005~2010) (Stage IV : 9)	・38 カ月	・皮膚炎 Grade 1 : 5 ・倦怠感 Grade 1 : 3 ・食欲低下 : 2 ・粘膜炎 Grade 2 : 1	・皮膚色素沈着 1 ・脱毛 (小領域) 1	記述なし
Hill-Kayser et al, 2013 (4)	13* (2011~2012) (HR, 13)	・16 カ月	・記載なし	・腎機能障害なし	記述なし
Oshiro et al, 2013 (5)	14 (1984~2010) ・初期治療8 (Stage III : 2, Stage IV : 6, HR : 7) ・再発治療6 (IR : 2, HR : 4)	・21 カ月 (全体) ・30 カ月 (生存者)	・皮膚炎 Grade 1 : 2 ・脱毛 : 2 ・咽頭炎 Grade 1 : 1	・大動脈狭窄 (腸管 虚血症例あり) : 1 ・椎体成長障害 : 1 ・脱毛 : 1 ・皮膚色素沈着 Grade 1 : 1	なし

HR : high risk

* : 13例中11例で陽子線治療を施行。残り2例はX線によるIMRTを施行

の症例でX線治療よりも良好な線量分布を提供できる可能性はあるが、一部の症例においてはX線によるIMRTの方が良好な線量分布を提供可能な場合も存在しうるため、その適応にあたっては十分な検討が必要であると考ええる。

陽子線治療による神経芽腫に対する治療成績の報告は少なく、いずれも症例数が少ない単施設の報告であった。他治療とのランダム化比較試験も存在しない。小児腫瘍という稀少疾患であり、X線治療とのランダム化試験が困難な性質を鑑みても今回のreviewで得られたエビデンスの強さは限定的であり、Dとした。

推奨判定は現段階では知見が限定的であるため困難ではあるが、X線治療と比較し有害事象の低減が期待できる場合は陽子線治療を行うことは妥当であると判断し、推奨の強さは賛成多数（85%）で「弱く推奨」とした。今後の陽子線治療に関するエビデンスの蓄積が期待される。

参考文献

- 1) Fuji H, Schneider U, Ishida Y, et al : Assessment of organ dose reduction and secondary cancer risk associated with the use of proton beam therapy and intensity modulated radiation therapy in treatment of neuroblastomas. *Radiat Oncol* 8 : 255, 2013
- 2) Hillbrand M, Georg D, Gadner H, et al : Abdominal cancer during early childhood : a dosimetric comparison of proton beams to standard and advanced photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 89 : 141-149, 2008
- 3) Hattangadi JA, Rombi B, Yock TI, et al : Proton radiotherapy for high-risk pediatric neuroblastoma : early outcomes and dose comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 : 1015-1022, 2012
- 4) Hill-Kayser C, Tochner Z, Both S, et al : Proton versus photon radiation therapy for patients with high-risk neuroblastoma : the need for a customized approach. *Pediatr Blood Cancer* 60 : 1606-1611, 2013
- 5) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, et al : Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma. *Radiat Oncol* 8 : 142, 2013