



# Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion

森本, 浩一

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2014-03-25

(Date of Publication)

2015-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6193号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006193>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

## 学位論文の内容要旨

### Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion

頭蓋底浸潤した切除不能局所進行頭頸部癌に対する陽子線または炭素線を用いた粒子線治療

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻  
耳鼻咽喉科頭頸部外科学  
(指導教員：丹生健一教授)

森本 浩一

目的：

粒子線治療による頭蓋底に浸潤した切除不能な局所進行頭頸部癌患者の腫瘍学的な成績を調べる。

序論：

手術手技や化学療法や放射線治療が進歩してきている現在でも局所進行頭頸部癌の治療は眼球や脊髄、頸動脈等の重要臓器が近接しているため困難さがつきまわっており、どの治療法を用いても重篤な合併症の危険性があり、治療成績も芳しいものではない。

陽子線や重粒子線といった粒子線治療は Bragg Peak 効果を利用して周囲の正常組織に傷害を与えることなく、深部の腫瘍に高い腫瘍効果をもたらすことができる。炭素線をはじめとする重粒子線を用いた治療は従来の光子線や陽子線治療に抵抗する悪性腫瘍に対しても高い生物学的効果が期待されている。

2001年4月に開設された兵庫県立粒子線医療センター（HIBMC）は陽子線と炭素線治療の両者を使用して治療できる世界初の施設であり、一般診療としては2003年4月に陽子線、2005年3月に炭素線を用いた治療が認可された。今回は頭蓋底に浸潤した切除不能な局所進行頭頸部癌患者に対して陽子線または炭素線を用いた粒子線治療の腫瘍学的結果と合併症に関しての研究である。

方法：

2003年から2009年の間にHIBMCにおいて頭頸部癌に対する治療を行ったのは441例で陽子線治療例が262例、炭素線治療例が179例であった。そのうち根治的治療として陽子線治療または炭素線治療を受けた頭蓋底に浸潤した切除不能な局所進行頭頸部癌症例57例を対象とした。遠隔転移や所属リンパ節転移がないことを全症例で確認している。腫瘍の進展範囲にはMRIやCTを用いて評価した。切除不能例とは脳実質、海綿静脈洞、頸動脈に直接病変が浸潤している症例と定義した。医療記録と画像を用いて遡及的に検討した。47例が陽子線治療を受け、10例が炭素線治療を受けた。

病理組織型は腺様嚢胞癌(ACC)が25例、扁平上皮癌(SCC)が14例、嗅神経芽細胞腫(ONB)が6例、腺癌(Ad)が4例、悪性黒色腫(MM)が4例、未分化癌(UDC)が3例、骨肉腫が1例であった。原発部位は副鼻腔が39例、鼻腔が6例、上咽頭が6例、副咽頭間隙が2例、耳下腺が2例、聴器が2例であった。男性29例、女性28例で、年齢分布は24から81歳で平均は55歳であった。

陽子線治療では多くが65.0GyEで治療されており、他に70.0GyE、70.2GyEの症例もあった。炭素線治療では多くが57.6GyEで、60.8GyE、70.2GyEの症例もあった。

全生存例で12ヶ月以上の経過観察ができており、生存率や局所無再発率はKaplan-Meier法を用いて算出した。粒子線治療の効果判定はRECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)を用いて評価した。治療に伴う障害はCTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event) v4.0を用いて評価した。

#### 結果：

経過観察の中央値は 32 ヶ月であった。3 年生存率、3 年局所無再発率はそれぞれ 60%、55%であった。病理組織型別では 3 年生存率は ACC、SCC、ONB、Ad、MM でそれぞれ 83%、44%、75%、0%、38%であった。同様に 3 年局所無再発率は ACC、SCC、ONB、Ad、MM でそれぞれ 63%、31%、83%、50%、0%であった。

原発部位別では 3 年生存率は上咽頭で 100%、上顎洞で 57%、篩骨洞で 38%、蝶形洞で 63%、前頭洞で 50%、鼻腔で 100%、外耳および中耳で 0%、副咽頭間隙で 100%、耳下腺で 50%であった。3 年局所無再発率は上咽頭、上顎洞、篩骨洞、蝶形洞、前頭洞、鼻腔、外耳および中耳、副咽頭間隙、耳下腺においてそれぞれ、83%、53%、42%、63%、50%（2 年）、83%、0%、50%、0%であった。

遠隔転移は ACC25 例中 13 例で観察され、SCC14 例中 2 例、ONB6 例中 1 例、Ad4 例中 2 例、MM4 例中 3 例、未分化癌 3 例中 2 例で見られた。

進展範囲別では前頭蓋底浸潤が 23 例、中頭蓋底浸潤が 11 例、海綿静脈洞浸潤が 12 例、海綿静脈洞および中頭蓋底浸潤が 11 例であった。3 年生存率は前頭蓋底浸潤例、中頭蓋底浸潤例、海綿静脈洞浸潤例、海綿静脈洞および中頭蓋底浸潤例でそれぞれ 45%、64%、83%、58%であった。同様に 3 年局所無再発率はそれぞれ 52%、50%、62%、61%であった。

治療効果判定別による 3 年生存率は CR 群で 50%、PR 群で 70%、SD 群で 55%であり、各群間で有意差は認めなかった。3 年局所無再発率は CR 群（33%）と PR 群（49%）において有意差は認められず、SD 群は 61%であった。急性期障害としては粘膜炎および皮膚炎が見られた。晩期障害として最も多かったのは視覚障害であり、Grade2 が 7 例、Grade3 が 5 例、Grade4 が 2 例であった。

#### 考察、結論：

これまでの研究では頭蓋底の悪性腫瘍に対する頭蓋底手術による切除の成績は 4.7%の死亡率、36.3%の術後合併症率、56%の 5 年生存率とされている。また頸動脈や海綿静脈洞、脳実質に浸潤した悪性病変は技術的には切除可能であっても成績が不良で術後合併症、死亡率が高い。一方従来の放射線治療や化学療法も治療成績は不良であることが報告されている。観察期間は短いものの嗅神経芽細胞腫や腺様嚢胞癌で良好な治療成績が得られている。扁平上皮癌、悪性黒色腫、腺癌では局所無再発率はまだ満足できるものではなく、化学療法との併用が必要である可能性がある。systemic review と meta-analysis から炭素線治療が従来の放射線治療に比べて有意に 5 年生存率を改善するとの報告もある。今回の研究では陽子線治療が多数であるが、今後炭素線治療を積極的に使用していく予定であり、現在はまだ症例の数は少ないものの良好な成績が期待されている。急性期および晩期障害ともに視力障害以外は許容できる範囲である。頭蓋底に浸潤した切除不能な局所進行頭頸部癌患者に対する陽子線および炭素線治療は良好な局所制御が得られた。今後は陽子線と炭素線でのランダム化した臨床試験を計画し、また化学療法や分子標的薬を併用することによって頭頸部癌に対する粒子線治療の最適な戦略を考えていく必要がある。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2443号	氏名	森本 浩一
論文題目 Title of Dissertation	Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancers with skull base invasion.  頭蓋底浸潤した切除不能局所進行頭頸部癌に対する陽子線または炭素線を用いた粒子線治療		
審査委員 Examiner	主査 佐々木 平 Chief Examiner 副査 甲村 英之 Vice-examiner 副査 古森 孝英 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

序論:

手術手技や化学療法や放射線治療が進歩してきている現在でも局所進行頭頸部癌の治療は眼球や脊髄、頸動脈等の重要臓器が近接しているため困難さがつきまとっており、どの治療法を用いても重篤な合併症の危険性があり、治療成績も芳しいものではない。

陽子線や重粒子線といった粒子線治療は Bragg Peak 効果を利用して周囲の正常組織に傷害を与えることなく、深部の腫瘍に高い腫瘍効果をもたらすことができる。炭素線をはじめとする重粒子線を用いた治療は従来の光子線や陽子線治療に抵抗する悪性腫瘍に対しても高い生物学的効果が期待されている。

2001年4月に開設された兵庫県立粒子線医療センター (HIBMC) は陽子線と炭素線治療の両者を使用して治療できる世界初の施設であり、一般診療としては2003年4月に陽子線、2005年3月に炭素線を用いた治療が認可された。今回は頭蓋底に浸潤した切除不能局所進行頭頸部癌患者に対して陽子線または炭素線を用いた粒子線治療の腫瘍学的結果と合併症に関する研究である。

方法:

2003年から2009年の間に HIBMC において根治的治療として陽子線治療または炭素線治療を受けた頭蓋底に浸潤した切除不能局所進行頭頸部癌症例 57 例を対象とした。遠隔転移や所属リンパ節転移がないことを全症例で確認している。腫瘍の進展範囲には MRI や CT を用いて評価した。切除不能例とは脳実質、海綿静脈洞、頸動脈に直接病変が浸潤している症例と定義した。医療記録と画像を用いて週及的に検討した。47 例が陽子線治療を受け、10 例が炭素線治療を受けた。

病理組織型は腺様嚢胞癌(ACC)が25例、扁平上皮癌(SCC)が14例、嗅神経芽細胞腫(ONB)が6例、腺癌(Ad)が4例、悪性黒色腫(MM)が4例、未分化癌(UDC)が3例、骨肉腫が1例であった。原発部位は副鼻腔が39例、鼻腔が6例、上咽頭が6例、副咽頭間隙が2例、耳下腺が2例、聴器が2例であった。男性29例、女性28例で、年齢分布は24から81歳で平均は55歳であった。全生存例で12ヶ月以上の経過観察ができていた。

陽子線治療では多くが65.0GyEで治療されており、他に70.0GyE、70.2GyEの症例もあった。炭素線治療では多くが57.6GyEで、60.8GyE、70.2GyEの症例もあった。

結果:

経過観察の中央値は32ヶ月であった。3年生存率、3年局所無再発率はそれぞれ60%、55%であった。病理組織型別では3年生存率はACC、SCC、ONB、Ad、MMでそれぞれ83%、44%、75%、0%、38%であった。同様に3年局所無再発率はそれぞれ63%、31%、83%、50%、0%であった。

遠隔転移はACC25例中13例で観察され、SCC14例中2例、ONB6例中1例、Ad4例中2例、MM4例中3例、未分化癌3例中2例で見られた。

進展範囲別では前頭蓋底浸潤が23例、中頭蓋底浸潤が11例、海綿静脈洞浸潤が12例、海綿静脈洞および中頭蓋底浸潤が11例であった。3年生存率はそれぞれ45%、64%、83%、58%であり、3年局所無再発率はそれぞれ52%、50%、62%、61%であった。

治療効果判定別による3年生存率はCR群で50%、PR群で70%、SD群で55%であり、各群間で有意差

は認めなかった。急性期障害としては粘膜炎および皮膚炎が見られた。晩期障害として最も多かったのは視覚障害であり、Grade2が7例、Grade3が5例、Grade4が2例であった。

考察：

これまでの研究では頭蓋底の悪性腫瘍に対する頭蓋底手術による切除で4.7%の死亡率、36.3%の術後合併症率とされている。また頸動脈や海綿静脈洞、脳実質に浸潤した悪性病変は技術的には切除可能であっても成績が不良である。一方従来の放射線治療や化学療法も治療成績は不良であることが報告されている。観察期間は短いもののONBやACCで良好な治療成績が得られている。SCC、MM、Adでは局所無再発率はまだ満足できるものではなく、化学療法との併用が必要である可能性がある。今回の研究では陽子線治療が多数であるが、今後炭素線治療を積極的に使用していく予定である。急性期および晩期障害もともに視力障害以外は許容できる範囲である。頭蓋底に浸潤した切除不能な局所進行頭頸部癌患者に対する陽子線および炭素線治療は良好な局所制御が得られた。今後は陽子線と炭素線でのランダム化した臨床試験を計画し、また化学療法や分子標的薬を併用することによって頭頸部癌に対する粒子線治療の最適な戦略を考えていく必要がある。

結論：

本研究は、局所進行頭頸部癌の粒子線治療の有用性を報告したものであり、今後の頭頸部癌の治療の発展に繋がる可能性を示した価値のある論文である。よって申請者は博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。