

CQ1 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）。

■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。本章では、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。

■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 (medulloblastoma OR craniospinal 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 篇の文献が該当した。149 篇を 2 人の独立した専門家がタイトル及び抄録に基づいて、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 篇を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討の上、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 篇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、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）に大きな差異は見られず、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(3)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 (5, 6, 9) においても従来の X 線治療の報告(10-13)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(1-3)で陽子線治療と X 線治療の比較がなされており、急性有害事象(1)、晩期有害事象（内分泌障害(2)、二次がん(3)）いずれにおいても従来の X 線治療以上の有害事象は出ておらず、同一研究内での比較ではないが、晩期の聴力障害(4-6)、内分泌障害(5, 6)、知能障害(6, 7)、中枢神経系障害(6, 8)においても従来の X 線治療の報告(14-19)と比較して良好な結果が報告されている。

■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（6, 8）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。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 参照）および費用対効果（SR3 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「強く推奨する」となった。

■参考文献

1. 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.* 2014 Sep;53(9):1158-64.
2. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, et al. Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2016 Jun;18(6):881-7.
3. 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.* 2016 Jan 1;94(1):133-8.
4. Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, et al. Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2011 Jun 2;6:58.
5. 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.* 2013 Sep 1;87(1):120-6.
6. 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.* 2016 Mar;17(3):287-98.
7. 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. 2015 Oct 1;93(2):400-7.
8. 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*. 2016 May 1;95(1):287-96.
 9. 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*. 2002 Mar 1;52(3):599-605.
 10. 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*. 2011 Nov 1;81(3):e15-20.
 11. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, et al. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol*. 2004 Jul;5(7):399-408.
 12. 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*. 2013 May;55(5):408-17.
 13. 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*. 2012 Aug 1;83(5):e655-60.
 14. Christopherson KM, Rotondo RL, Bradley JA, et al. Late toxicity following craniospinal radiation for early-stage medulloblastoma. *Acta Oncol*. 2014 Apr;53(4):471-80.
 15. 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*. 2014 Mar 1;88(3):655-63.
 16. 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*. 2006 Oct;7(10):813-20. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2006 Oct;7(10):797.
 17. 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*. 2006 Sep 1;24(25):4202-8.
 18. 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*. 2012 Jul 20;30(21):2648-53.
 19. 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. 2013 Aug 10;31(23):2936-41.

小児髄芽腫に対する陽子線治療の成績

著者 (報告年)	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
Song S (2014) [1]	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】 G3-4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 (2015) [2]	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)
Eaton BR (2015) [3]	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)
Moeller BJ (2011) [4]	S/R	19 (2006-2009)	N/A	PBT CSI: 23.4-36 GyE Boost: 54-55.8 GyE	N/A	N/A	G3-4聴力障害 : 5 % (1年) ※IMRTでは6-18 % [9, 10]
Jimenez RB (2013) [5]	S/R	15 (MB: 12) (2002-2010)	39/42ヶ月 (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%	G3聴力障害 : 13 % (2/15) G2内分泌障害 : 20 % (3/15)

S : 単施設研究、M:多施設研究、R : 後ろ向き研究、P : 前向き研究、PBT : 陽子線治療、XRT : X線治療、SR : 標準リスク、MB : 髄芽腫、CSI : 全脳全脊髄照射、G : グレード、Boost : 局所追加照射後総線量、IMRT : 強度変調放射線治療

小児髄芽腫に対する陽子線治療の成績（続き）

著者 (報告年)	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
Yock TI (2016) [6]	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 % ※XRTでは SR群：81-83 % HR群：59-71 % [16, 17]	5年 全例：83 % SR群：86 % HR群：75 % ※XRTでは SR群：85-86 % HR群：68-82 % [16, 18, 19]	G3-4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 %) G3白内障：7 % (4/59) G3肥満：3 % (2/59) G3脳幹壊死：2 % (1/59) G4脳卒中：2 % (1/59) 心・肺・消化器障害なし
Pulsifer MB (2015) [7]	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 (2016) [8]	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G：3.6 % (5年) G3以上：2.7 % (5年)
Sethi RV (2014) [9]	S/R	109 (2002-2011)	38.8ヶ月	PBT CSI: 18-36 GyE Boost: 54 GyE	【再発率】 15% (16/109)	89 % (97/109)	N/A

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

CQ2 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）。

■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なか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。本章では、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。

■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 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 篇の文献が該当した。この 74 篇の中から、2 人の独立した専門家がタイトル及び抄録に基づいて、小児、陽子線治療、上衣腫に関連する文献を抽出した。1 人の専門家のみに抽出された文献は再評価を行い、22 篇を一次選択した。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 篇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、上衣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。

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 54-60 Gy(RBE) (中央値 59.4 Gy(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(1)。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 50.4-61.2 Gy(RBE)(中央値 56.7 Gy(RBE))の術後陽子線治療を施行し、24.5 ヶ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(2)。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事が可能であったと報告している。治療成績は 50.4-60.0 Gy(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(3,4)。

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・適応能力に低下は無かったと報告している。

このほか 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 52.2-59.4 Gy(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、50 Gy(RBE)以上の再照射が施行可能であったと報告している(5)。37.8 ヶ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(6)。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 50.4 Gy(RBE)以上の陽子線照射が施行された 313 例 (うち上衣腫 73 例) について解析を行い、2 年間の晩期有害事象出現率は 3.8% で、Grade3 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(7)。従来 of 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。

■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 of X 線治療と同程度であると考えられる。症例数・経過観察期間共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 of 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 2 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「弱く推奨する」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* 2016; 128:137-145.
2. Mizumoto M, Oshiro Y, Takizawa D, et al. Proton beam therapy for pediatric ependymoma. *Pediatr Int* 2015; 57:567-571.
3. Macdonald SM, Sethi R, Lavally B, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system ependymoma: clinical outcomes for 70 patients. *Neuro Oncol* 2013; 15:1552-1559.
4. MacDonald SM, Safai S, Trofimov A. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:979-986.
5. Eaton BR, Chowdhry V, Weaver K, et al. Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. *Radiother Oncol* 2015; 116:301-308.
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* 2015; 93:54-63.
7. Indelicato DJ, Flampouri S, Rotondo RL, et al. Incidence and dosimetric parameters of pediatric brainstem toxicity following proton therapy. *Acta Oncol* 2014; 53: 1298-1304.
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* 2012; 30: 2079-2086.

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)	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ヵ月	5年: 78.0%(±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ヵ月	5/6	-	All were alive
Macdonald, et al., 2013 (3,4)	S/R	70 (2000-2011) (Grade 2; 37, Grade 3; 33)	46ヵ月 (生存者)	3年: 83%	3年: 76%	3年: 95%

S : 単施設, R:後ろ向き解析

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)	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	2次発がん
Ares, et al., 2016 (1)	50 (2004-2013) (Grade 2; 4, Grade 3; 46)	43.4ヵ月	-	G1-2: 19(38 %) ・ Asymptomatic transient MRI change: 9 Alopecia or hair thinning: 7 G3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ヵ月	Alopecia: all Dermatitis(G1/2):4	G1-2: 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ヵ月 (生存者)	-	Intelligence: 108.5→111.3(2.05年後) Adaptive skill: 100.1→100.8(2.21年後)	-

G : Grade

CQ3 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）。

■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更なる検証が必要と考えられる。本章では、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。

■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 篇の文献が該当した。この 46 篇の中から、2 人の独立した専門家がタイトル及び抄録に基づいて、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 篇を一次選択した。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 篇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 らは多施設共同で頭蓋咽頭腫に対する陽子線治療と IMRT の治療成績の比較を行い、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 50.4-54.0 Gy(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 ヶ月(IMRT は 106 ヶ月)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 52.2-54.0 Gy(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 ヶ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 53.4-67.5 Gy(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 50.4-59.4 Gy(RBE)によって、60.2 ヶ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 ヶ月に汎下垂体機能低下と照射後 34 ヶ月に脳血管障害を認めた。また、照射後 59 ヶ月に照射範囲外に髄膜腫を認めている。Indelicato らは脳幹部に 50.4 Gy(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 ヶ月時点では正常範囲内であったと報告している(6)。

■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「弱く推奨する」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* 2014; 90:354-361.
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* 2009; 73:716-721.
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* 2006; 64:1348-1354.
4. Luu QT, Loredon LN, Archambeau JO, et al. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer J* 2006; 12:155-159.

5. Indelicato DJ, Flampouri S, Rotondo RL, et al. Incidence and dosimetric parameters of pediatric brainstem toxicity following proton therapy. *Acta Oncol* 2014; 53: 1298-1304.
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 Injury* 2012; 26:270-63.

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)	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ヵ月	3年: 67.0 %	-	3年: 94.1 %
Winkfield, et al., 2009 (2)	S/R	24 (2001-2007)	40.5ヵ月	24/24	-	All were alive
Fitzek, et al., 2006 (3)	S/R	5※ (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ヵ月	14/15	-	3例死亡※ 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 ※20歳以上10例と併せて解析
 ※ : 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

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)	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	2次発がん
Bishop, et al., 2014 (1)	21 (1996-2012)	33ヵ月	-	Endocrinopathy 16, Hypothalamic obesity 4, Vascular 2, Vision 1	No Patient
Winkfield, et al., 2009 (2)	24 (2001-2007)	40.5ヵ月	-	-	No Patient
Fitzek, et al., 2006 (3)	5※ (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ヵ月	Few acute side effect	Panhypopituitarism 1, Cerebrovascular accident 1 (Repeated surgery for rec)	Meningioma ※

※20歳以上10例と併せて解析

※陽子線治療照射範囲外に、照射後59ヵ月で出現。陽子線治療前に放射線治療・手術の既往あり

CQ4 頭蓋内胚細胞腫瘍に対する全脳室照射、全脳全脊髄照射において陽子線治療は推奨されるか？

推奨

頭蓋内胚細胞腫瘍に対する全脳室照射、全脳全脊髄照射において陽子線治療は提案できる（エビデンスレベル D，弱く推奨）。

■背景

頭蓋内胚細胞腫瘍は Germinoma と Non-germinomatous の二つに分類され、Germinoma の生存割合は 90 %以上、Non-germinomatous の生存割合は 70 %程度とされる。いずれの種類においても放射線治療が中心的な役割を担っており、全脳室、全脳、全脳全脊髄照射など広範な照射が行われる。そのため放射線治療技術により、照射される正常臓器の体積が大きく変化し、治療後経過の違いも生じうる疾患である。本章では、以下の手順で文献検索・選択を行い、頭蓋内胚細胞腫瘍に対する放射線治療において、陽子線治療が推奨できるか検討した。

■サイエンティフィックステートメント

PubMed にて Keyword : proton ,AND (germ cell tumor OR whole ventricle OR germinoma)、言語 English、期間 1980 年 1 月 1 日から 2016 年 8 月 31 日まで、の検索式で検索した結果、26 篇の文献が該当した。26 篇の文献から独立した専門家 3 名がタイトル及び抄録に基づいて 2 篇の文献を一次選択し、本文の内容により最終的に 2 篇を採択した。

陽子線治療による臨床的成果と線量分布の比較を示す論文が 1 篇(1)、線量分布の比較を行った文献が 1 篇みられた(2)。臨床的成果を示した研究は、単施設の後向き解析であり、Germinoma と Non-germinoma の治療成績は従来の X 線治療(3D-CRT, IMRT)と同等であった(1)。陽子線治療による内分泌障害の頻度は、従来の X 線治療と比較して違いはみられていない。この研究の線量分布の比較検討では、Germinoma の全脳室照射では、陽子線治療が IMRT より脳全体、側頭葉、視神経の線量が少ないことが示されている。もう一つの線量分布の比較研究でも、陽子線治療による全脳室照射と全脳全脊髄照射が、IMRT と比べ、脳全体の平均線量が少なく、病巣の部位により下垂体、海馬、側頭葉などの線量も軽減できることが示されている(2)。

■解説

小児脳腫瘍としては、比較的稀な疾患であること、発生部位や治療標的が多様であることなどから、陽子線治療例と従来の X 線治療例の大規模な比較や優越性の検証が行いにくい疾患である。頭蓋内胚細胞腫瘍の代表的な有害事象である内分泌機能低下は、他の神経協調障害と同様に、原疾患の進展度や手術の影響を受けやすく、また、他の脳腫瘍治療より

も軽微であることが知られており、放射線治療技術による有害事象に差が生じにくい。このような背景から、臨床的成果に基づいて、陽子線治療の有用性を示している報告は乏しい。文献は限定的な後ろ向き研究であったため、エビデンスレベルは D とした。しかし全脳全脊髄照射のように、他の疾患において陽子線治療の有用性が示されている治療法については、頭蓋内胚細胞腫においても、同様の利点が期待できる。また治療計画上、陽子線治療による正常臓器の線量が軽減できる例は多いことから、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. MacDonald SM, Trofimov A, Safai S, et al. Proton radiotherapy for pediatric central nervous system germ cell tumors: early clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):121-9
2. Park J, Park Y, Lee SU, et al. Differential dosimetric benefit of proton beam therapy over intensity modulated radiotherapy for a variety of targets in patients with intracranial germ cell tumors. *Radiat Oncol.* 2015;10:135-.

頭蓋内胚細胞腫瘍に対する陽子線治療の文献

著者 (報告年)	解析方法	症例数	経過観察 中央期間	局所 制御率	無増悪 生存率	全生存率	線量分布比較	陽子線治療 リスク臓器線量
MacDonald, et al. (2011)	S/R 線量分布比較 (全脳室照射7例のみ)	22	28か月	100 %	95 %	100 %	陽子線治療 vs. IMRT	全脳室照射 全脳平均線量低減 側頭葉平均線量低減 視神経平均線量低減
Park, et al. (2015)	線量分布比較	17 全脳室照射 10 全中枢神経照射 7	-	-	-	-	陽子線治療 vs. IMRT	全脳、側頭葉、海馬 の線量低減

S : 単施設研究, M:多施設研究, R:後ろ向き研究, P:前向き研究

CQ5 横紋筋肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

推奨

横紋筋肉腫に対して陽子線治療を施行することを提案する (エビデンスレベル C、弱く推奨)。

■背景

横紋筋肉腫においては、放射線治療は多くの症例への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。横紋筋肉腫に対しては、体幹部に発症する他の小児固形がんよりも投与線量が多いため、長期の正常組織への影響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できると期待されている。本章では、以下の手順で文献検索・選択を行い、横紋筋肉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。

■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 rhabdomyosarcoma、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 62 篇の文献が該当した。62 篇を独立した 3 人の専門家がタイトル及び抄録に基づいて、陽子線治療、横紋筋肉腫に関する文献を抽出した。1 人の専門家のみにより抽出された文献は再評価を行い、3 人の合意を得た 33 篇を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、陽子線治療の治療成績 (5 症例以上の報告)、線量分布比較について記載のある文献を抽出し、12 篇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、横紋筋肉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。

横紋筋肉腫症例に対する X 線治療と陽子線治療との線量分布解析の報告は 4 編の文献が存在した(1-4)。これらの報告では、陽子線治療と X 線による IMRT との線量分布比較が行われているが、いずれも、標的線量の分布は同等であるが、陽子線治療において積算線量と正常リスク臓器の線量低減が可能であったと報告している。

横紋筋肉腫に対する陽子線治療の治療成績は、9編の文献で報告されている (表) (2, 5-12)。これらのうち、症例数が20以上の報告が4文献あり、このうち3文献において治療成績と有害事象に関する詳細な報告がなされている。最大数83症例を報告したLeiser Dらの解析からは、5年の局所制御率は78.5 %、全生存率は80.6 %であった(5)。有害事象においては、進行症例が比較的多数であったが (Stage 3 : 41 %、Stage 4 : 13 %、傍髄膜例の71 %が頭蓋内進展例)、5年のestimated late non-ocular toxicityが3.6 %であったと報告している。横紋筋肉腫に対

する陽子線治療唯一の前方視的Ⅱ相試験の中間解析報告(6)では、中央期間47ヵ月で、5年の局所制御率は81%(低リスク群:93%、中間リスク群:77%)、5年無病生存率69%(低リスク群:93%、中間リスク群:61%)、5年全生存率78%(低リスク群:100%、中間リスク群:70%)と報告されている。過去のX線治療(3DCRTによる治療)によるCOG試験の治療成績(低リスク群:5年無病生存率68-73%、5年全生存率93-97%/中間リスク群:4年無病生存率85-89%、4年全生存率79%)と95%信頼区間を考慮し比較した場合(このⅡ相試験にはCOG試験よりも予後不良な傍髄膜病変がより多く含まれていた:傍髄膜症例の割合64%(本試験)vs.35%(COG試験))、治療成績は同等であったと結論付けられている。部位別の局所制御率と無再発生存期間の比較においても過去の治療成績と同等であったと報告している。また、有害事象に関しては、Grade3以上の重篤な有害事象は早期有害反応で17%、晩期有害反応で7%とIRS-IVの報告(3DCRTによる治療)と比べて低い発生率であったと報告している。39症例の傍髄膜腫瘍に対する陽子線治療の報告を行ったWeber DCらは、経過観察平均期間41ヵ月で、5年の無増悪生存率、全生存率はそれぞれ72%(95%信頼区間:67-94%)、73%(95%信頼区間:69-96%)、5年のgrade3以上の有害事象無発生率は95%であったと解析し陽子線治療の有用性を報告している(7)。

■解説

文献検索を行った結果、症例数が多く且つ長期的な経過観察がなされている文献は少なく、また、他治療とのランダム化比較試験も存在しなかった。エビデンスの強さは高くないものの複数の報告で、従来のX線治療と同等の線量を標的に処方した場合、陽子線治療が過去のX線治療(3DCRT治療が主体)と同等の治療成績を達成可能であることが示されており、陽子線治療の治療効果はX線治療と相当であると考えられた。有害事象に関しては、従来の3DCRTによるX線治療に比べて劣っていると報告はなく、低減する可能性を示唆する報告を複数認めた。X線治療に比べ有害事象が低減する可能性は示唆されるが、今回のreviewで得られた有害事象低減に関するエビデンスは限定的であり、現時点ではX線治療と陽子線治療との比較は困難であると結論付けた。

X線治療(IMRTを含む)との線量分布比較研究では、複数の報告で陽子線治療がX線治療と同等の標的線量を確保しながら正常組織への線量を低減できることが報告されており、有害事象の低減が期待できると考えるが、陽子線治療による有害事象の低減効果を確認するためには更なる長期的な経過観察に基づくエビデンスの蓄積が必要であると考えられる。近年、陽子線治療による前方視的試験が行われており、今後の長期報告が期待される。

以上より、陽子線治療は、従来の治療成績を担保したまま有害事象の発生を高めることなく施行可能であると考えられた。このため、陽子線治療を施行することはX線治療と同様に有用であると考えられた。限定的ではあるが陽子線治療により有害事象が低減する可能性は示唆されており、今後のエビデンス集積が期待される。

前方視的臨床試験の報告を認めたが、報告結果は中間解析結果であること、前方視的報

告が1編しかないことから、エビデンスの強さを C と判断し、推奨の強さは賛成多数(95%)で「弱く推奨」となった。

■参考文献

1. Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. *Radiother Oncol.* 2014 Oct;113(1):77-83.
2. Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, et al. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):1367-73.
3. Fogliata A, Yartsev S, Nicolini G, et al. On the performances of Intensity Modulated Protons, RapidArc and Helical Tomotherapy for selected paediatric cases. *Radiat Oncol.* 2009 Jan 14;4:2.
4. Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 May 1;74(1):179-86.
5. Leiser D, Calaminus G, Malyapa R, et al. Tumour control and Quality of Life in children with rhabdomyosarcoma treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol.* 2016 Jul;120(1):163-8.
6. Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, et al. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 20;32(33):3762-70.
7. Weber DC, Ares C, Albertini F, et al. Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Pediatric Parameningeal Rhabdomyosarcomas: Clinical Outcome of Patients Treated at the Paul Scherrer Institute. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Dec 23.
8. Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, et al. Tailor-made treatment combined with proton beam therapy for children with genitourinary/pelvic rhabdomyosarcoma. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2015 May-Jun;20(3):217-22.
9. Ladra MM, Mandeville HC, Niemierko A, et al. Local failure in parameningeal rhabdomyosarcoma correlates with poor response to induction chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jun 1;92(2):358-67.
10. Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, et al. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 1;82(2):635-42.
11. Timmermann B, Schuck A, Niggli F, et al. Spot-scanning proton therapy for malignant soft tissue tumors in childhood: First experiences at the Paul Scherrer Institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Feb 1;67(2):497-504.

12. Yock T, Schneider R, Friedmann A, Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 15;63(4):1161-8.

表1. 小児横紋筋肉腫に対する陽子線治療の治療成績

著者 (報告年)	解析 方法	症例数 (治療期間)	病理 原発部位	経過観察期間 (全体/生存者)	局所制御率 (制御数)	無増悪生存率 (生存数)	全生存率 (生存数)
Leiser D (5) (2016)	S/R	83 (2000-2014)	<ul style="list-style-type: none"> 胎児型, 74; 胞巢型, 9 予後良好部位: 24 眼窩/頭頸部/泌尿生殖器: 17/3/4 予後不良部位: 59 傍髄膜/膀胱・前立腺: 46/6 その他: 7 	44ヵ月/55.5ヵ月 (中央値)	5年: 78.5% [69.5-88.5%]	-	5年: 80.6% [71.8-90.4%]
Weber DC (7) (2015)	S/R	39 (2000-2012)	<ul style="list-style-type: none"> 胎児型, 38; 未分化型, 1 予後不良部位 (傍髄膜): 39 	41ヵ月/47ヵ月 (平均値)	-	5年: 72% [67-94%]	5年: 73% [69-94%]
Fukushima H (8) (2015)	S/R	5 (2007-2013)	<ul style="list-style-type: none"> 胎児型, 4; 不明, 1 予後不良部位 (膀胱・前立腺): 5 	36ヵ月 (全体) (中央値)	無再発: 5	無再発: 5	無再発生存: 5
Ladra MM (9) (2015)	S/R	24 (2004-2012)	<ul style="list-style-type: none"> 胎児型, 24 予後不良部位 (傍髄膜): 24 	3.1年/4.1年 (中央値)	3年: 59% [24-65%]	3年: 52% [30-80%]	3年: 64% [40-80%]
Ladra MM (6) (2014)	M/P	57 (2005-2012)	<ul style="list-style-type: none"> 胎児型/Botryoid型, 41 胞巢型/未分化型, 16 予後良好部位: 19 眼窩/頭頸部/会陰部/胆管: 13/4/1/1 予後不良部位: 38 傍髄膜/膀胱・前立腺: 27/5 その他: 6 	47ヵ月 (生存者) (中央値)	5年: 81%	5年: 69%	5年: 78%
Childs SK (10) (2012)	S/R	17 (1996-2005)	<ul style="list-style-type: none"> 胎児型, 11; 胞巢型/未分化型, 4/2 予後不良部位 (傍髄膜): 17 	5年 (生存者) (中央値)	-	5年: 59% [33-79%]	5年: 64% [37-82%]
Cotter SE (2) (2011)	S/R	7 (2002-2008)	<ul style="list-style-type: none"> 予後不良部位 (膀胱・前立腺): 7 	27ヵ月 (全体) (中央値)	局所再発: 1	局所再発: 1 領域再発: 1	無再発生存: 5 担癌生存: 1 原病死: 1
Yock T (12) (2005)	S/R	7 (1995-2001)	<ul style="list-style-type: none"> 胎児型, 5; 胞巢型, 1, 不明, 1 予後良好部位 (眼窩): 7 	6.3年 (全体) (中央値)	局所再発: 1	無再発: 7	無再発生存: 7

S: 単施設研究、M:多施設研究、R: 後ろ向き研究、P: 前向き研究、[]内の数値は5%信頼区間を示す

表2. 小児横紋筋肉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) (原発部位)	経過観察期間 (全体/生存者)	早期有害事象	晩期有害事象	2次発がん
Leiser D (5) (2015)	83 (2000-2014) ・ 予後良好部位: 24 眼窩/頭頸部/泌尿生殖器: 17/3/4 ・ 予後不良部位: 59 傍髄膜/膀胱・前立腺/その他: 46/6/7	44ヵ月/55.5ヵ月 (中央値)	・ G3: 15 粘膜炎, 12; 皮膚炎, 3	・ G3: 27 白内障, 12 (眼窩病変で9例出現) 聴覚低下, 2 (傍髄膜病変で出現) 視力障害, 13 (傍髄膜か眼窩病変で出現)	2例
Weber DC (7) (2016)	39 (2000-2012) ・ 予後不良部位 (傍髄膜): 39	41ヵ月/47ヵ月 (平均値)	-	・ G1: 8 (20.5%) 顔面変形, 皮膚炎, 脱毛, 色素沈着, 白内障, 齲歯, 鼻・副鼻腔・中耳の慢性炎症, 眼乾燥, 認知機能低下 ・ G2: 10 (25.6%) 歯発育障害, ホルモン分泌障害 ・ G3: 3 (8%) 白内障, 聴力障害	0例
Ladra MM (6) (2014)	57 (2005-2012) ・ 予後良好部位: 19 眼窩/頭頸部/会陰部/胆管: 13/4/1/1 ・ 予後不良部位: 38 傍髄膜/膀胱・前立腺/その他: 27/5/6	47ヵ月 (生存者) (中央値)	・ G3: 13 (17%) 皮膚炎, 5; 眼乾燥, 2; 嚥下痛, 3 粘膜炎, 1; 耳炎, 1 肝逸脱酵素上昇, 1 ・ G2: 57 (61%) 皮膚炎, 18; 眼乾燥, 4; 嚥下痛, 4 粘膜炎, 19; 耳炎, 1; 下痢, 2 膀胱痙攣, 1; 腹痛, 1; 倦怠感, 3	・ G3: 3 (7%) 白内障, 1; 慢性耳炎, 1; 網膜症, 1; ・ G2: 20 (28%) 眼乾燥, 3; 顔面変形, 3; 鼻出血, 1 皮膚乾燥, 1; 慢性耳炎, 1; 内分泌障害, 3 耳垢堆積, 3; 聴力障害, 2; 海綿腫, 1 便秘, 1; 骨格筋障害, 1	0例
Childs SK (10) (2012)	10 (1996-2005) ・ 予後不良部位 (傍髄膜): 10	5年 (無再発症例) (中央値)	-	成長障害, 3; 内分泌障害, 2; 顔面変形, 7 歯発育障害, 3; 齲歯, 5; 鼻副鼻腔充血, 2 視力障害, 1; 眼瞼下垂, 1; 眼乾燥, 1 聴力障害, 5; 発語障害, 2; 開口障害, 2	-
Cotter SE (2) (2011)	7 (2002-2008) ・ 予後不良部位 (膀胱・前立腺): 7	27ヵ月 (全体) (中央値)	-	尿道括約筋障害, 1; 間欠性血尿, 1 夜尿症, 1; 水腎症, 1	0例
Yock T (12) (2005)	7 (1995-2001) ・ 予後良好部位 (眼窩): 7	6.3年 (全体) (中央値)	-	眼乾燥, 2 眼窩骨非対称/眼窩陥凹, 7	-

G: grade

CQ6 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）。

■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、神経芽腫は年少児が多いため、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。本章では、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。

■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 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 篇の文献が該当した。116 編の文献を 3 人の専門家により、独立してタイトル及び抄録に基づいて、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 篇を一次選択した。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 篇を最終的に選択した。

神経芽腫の放射線治療における 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 編存在した(1-4)。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おり、いずれの報告においても標的体積へは同等の線量集中性を達成可能であったが、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。また、二次がん発生リスクを検討した 2 文献においては、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)。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

療が選択されているが、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。また、中性子線が考慮された二次がんのリスク解析では、スキャニング法に比べ拡大ビーム法による陽子線治療においては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ヵ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ヵ月と短いが無再発を維持していると報告している(4)。Oshiro Yらは、再発症例も含めた14例、21部位の陽子線治療例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ヵ月、生存者: 30ヵ月)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。

■解説

X線治療との線量分布比較の報告からは神経芽腫に対する陽子線治療は、多くの症例で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得るため、その適応に当たっては十分な検討が必要であると考えられる。

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*. 2013 Nov 1;8:255.
2. Hillbrand M, Georg D, Gadner H, Pötter R, Dieckmann K. Abdominal cancer

during early childhood: a dosimetric comparison of proton beams to standard and advanced photon radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2008 Nov;89(2):141-9.

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.* 2012 Jul 1;83(3):1015-22.
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.* 2013 Oct;60(10):1606-11.
5. Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, et al. Clinical results of proton beam therapy for advanced neuroblastoma. *Radiat Oncol.* 2013 Jun 12;8:142.

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)	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)	局所制御状況	再発状況	生存状況
Hattangadi, et al., 2012 (3)	S/R	9 (2005-2010) (Stage IV, 9)	38ヵ月	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ヵ月	全例局所制御	-	生存 : 11
Oshiro, et al., 2013 (5)	S/R	14 (1984-2010) (Stage III, 2; Stage IV, 6; RD, 6)	21ヵ月 (全体) 30ヵ月 (生存例)	照射野内再発 : 0 照射野辺縁再発 : 2	3年局所領域制御率 : 82%	無病生存 : 7 担癌生存 : 1 原病死 : 6
		初回治療時 高リスク 7 例	20ヵ月 (全体) 39ヵ月 (生存例)	7 例とも局所制御	Stage III/IV (8症例) 無再発, 6 遠隔再発, 1 原病死, 1 RD (6症例) 無再発, 1 原病死, 5	初回治療高リスク 7 例中 6 例が 生存中

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	晩期有害事象	2次発がん
Hattangadi, et al., 2012 (3)	9 (2005-2010) (Stage IV, 9)	38ヵ月	皮膚炎G1 : 5 倦怠感G1 : 3 食欲低下 : 2 粘膜炎G2 : 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ヵ月	記載なし	腎機能障害なし	記述なし
Oshiro, et al., 2013 (5)	14 (1984-2010) (Stage III, 2; Stage IV, 6; RD, 6) 初回治療時 高リスク 7例	21ヵ月 (全体) 30ヵ月 (生存例) 20ヵ月 (全体) 39ヵ月 (生存例)	皮膚炎G1 : 2 脱毛 : 2 咽頭炎G1 : 1 皮膚炎G1 : 1例 脱毛 : 2例 咽頭炎G1 : 1例	大動脈狭窄 : 1 椎体成長障害 : 1 脱毛 : 1 皮膚色素沈着G1 : 1 脱毛 : 1例	なし

G X, grade X; 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.

CQ7 切除不能または不完全切除された小児骨肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

推奨

切除不能または不完全切除された小児骨肉腫に対する放射線治療に陽子線治療を用いることは提案できる（エビデンスレベルC，弱く推奨）。

■背景

骨肉腫は希少がんである原発性悪性骨腫瘍の中では最も発生頻度が高く、日本整形外科学会/国立がん研究センターによる全国骨腫瘍登録における年間新規患者数は約 200～250 人とされる。骨肉腫の標準治療は術前術後化学療法を併用した手術療法が第一選択であり、放射線の感受性は低いとされている。しかしながら完全切除が困難な場合や術後の断端陽性症例では手術による局所制御の補助療法として、また切除不能症例には主治療として放射線治療が選択される。

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る新規治療法であり、長期的な晩期有害事象や二次がんのリスクの低減が期待されるが、小児骨肉腫に対して実際の治療効果・有害事象についてはほとんど知られておらず検証が必要と考えられる。本章では、以下の手順で文献検索・選択を行い小児骨肉腫に対する、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。

■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 therapy AND osteosarcoma、言語 : English、期間 : 1991 年 1 月 1 日から 2016 年 9 月 30 日まで、の検索式で文献検索したところ 43 篇の文献が該当した。43 文献を 2 人の独立した専門家がタイトル及び抄録に基づいて、小児、陽子線治療、骨肉腫に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみが抽出した文献は再評価を行い、9 編の文献を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、骨肉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 2 文献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、骨肉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。

DeLaney らは、1980 年より 2002 年に治療した切除不能および不完全切除された骨肉腫 41 例（年齢 8-70 歳 中央値 29 歳）に対する X 線および陽子線治療（10-80 Gy (RBE) 中央値 66 Gy (RBE)）を行った 41 例の成績を報告している。発生部位は頭部 17 例、脊椎 8 例、骨盤 7 例、その他体幹部 1 例、四肢 8 例であった。5 年局所制御率 68%、5 年生存率 65.5% であった。重篤な晩期有害事象 (Grade) は記載されていないが 10 例 (24%) に認められ、骨壊死 1 例、失明 1 例、脳壊死 1 例などと、二次がんとして急性リンパ球性白血病 1 例を認めた(1)。

DeLaney と同一施設の Ciernik らは、切除不能・不完全切除された骨肉腫に対し 1983 年

より 2009 年に X 線および陽子線治療 (68.4±5.4 Gy(RBE)) を行った 55 例 (年齢 2-76 歳中央値 29 歳) の成績を報告している。5 年局所制御率 72 %、5 年生存率 67%であり、Grade 3 以上の遅発性有害事象が 17 例 (30 %) で生じたと報告している。二次がんとして、急性リンパ球性白血病と上顎癌 (扁平上皮癌) の発症が認められた (2)。

■解説

Ciernik らの報告にあるように放射線抵抗性と考えられている骨肉腫の局所制御には高い線量投与が必要である。広範切除が困難な頭部や脊椎、骨盤領域の腫瘍に対しては、正常組織線量を抑えながら腫瘍に高線量を照射可能な粒子線治療が期待されている。炭素線治療に関しては Kamada らが骨肉腫 15 例を含む 57 例に対して 52.8~73.6 Gy(RBE) の照射を行い、3 年局所制御率 73%と高い局所制御率を報告している (3)。今回選択された 2 文献は、陽子線治療を放射線治療に組み込んだ高線量処方により良好な局所制御を達成しており、炭素線治療と同様に陽子線治療を用いることの有用性が示唆される。また、これらの結果は、従来の X 線治療のみによる治療成績と比べて劣ってはならず、むしろ良好であると考えられ、骨肉腫に対して陽子線治療を治療に組み込むことは有用であると考えられる。また、今回選択された 2 文献において、小児 AYA 世代の症例は約半数を占めていると考えられた。後方視的解析であること、他の放射線治療との比較試験が存在しないことからエビデンスは限定的であるが、骨肉腫は稀少な疾患であるため、症例数は少ないが長期観察が行われていることから、信頼に値するデータと判断しエビデンスレベルは C とした。推奨会議においては、小児に対して陽子線治療を行うことの益と害を鑑み、全会一致で「弱く推奨する」となった。

■参考文献

1. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Feb 1;61(2):492-8.
2. Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, et al. Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. *Cancer.* 2011 Oct 1;117(19):4522-30.
3. Kamada T, Tsujii H, Tsuji H, et al. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002, 20:4466-71.

CQ8 ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing sarcoma family of tumors, ESFT) に対して陽子線治療は推奨されるか？

推奨

小児 ESFT 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)。

■背景

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (Ewing sarcoma family of tumors, 以下 ESFT) は原発性悪性骨腫瘍では骨肉腫、軟骨肉腫について頻度の高い腫瘍で、小児では骨肉腫について多い。ESFT は放射線感受性の高い腫瘍の一つであり化学療法導入以前より標準的治療として応用されてきた。現在の標準治療は手術療法、化学療法、放射線治療の集学的治療であり、放射線治療は切除不能例の局所療法として、または完全切除が困難な場合や、縮小手術による機能温存を目的とした局所補助療法として選択されてきた。

陽子線治療は従来の放射線治療と比較し線量集中性に優れ、正常組織への影響を最小限に抑えることのできるため、本疾患において特に発生頻度が高い二次がんリスクの抑制が期待されるが実際の治療効果・有害事象についてはほとんど知られておらず検証が必要と考えられる。本章では、以下の手順で文献検索・選択を行い小児 ESFT 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。

■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 therapy AND Ewing sarcoma、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を行い 21 編の文献を選択した。

この 21 編の文献を 2 人の独立した専門家がタイトル及び抄録に基づいて、小児、陽子線治療、ESFT に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみが抽出した文献は再評価を行い、2 文献を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、ESFT 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 1 文献を最終的に選択した。選択された研究は、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ではなかった。このため、ESFT に対する治療成績を報告した遡及的研究の結果に基づきその意義を検討した。

Rombi らは 2003 年より 2009 年に治療された 30 例 (骨盤 4 例、14 例の椎体を含む体幹部 15 例、頭頸部 4 例、頭蓋底及び頭蓋骨 7 例) の ESFT に対する陽子線の治療成績を報告した。POG 9354 による化学療法と中央値 54 Gy(RBE) (45~59.4 Gy(RBE)) の ESFT に対する陽子線治療が併用された。陽子線治療実施時の年齢は 1.8~21 歳 (中央値 10 歳) であった。3 年局所制御率 86 %、3 年無再発生存率 60 %、3 年生存率 89 %と報告されている。急性有害事象としては 30 例中 5 例で Grade 3 の皮膚炎を認めている。晩期有害事象としては、

5例の脊柱側弯を認め、1例は高度と診断されている。二次がんは30例中4例に認め、3例は急性骨髄性白血病であり1例が骨髄異形成症候群と診断された。二次がん発症までの期間の中央値は27か月（17～35ヵ月）であり、3年二次がん発生率は15%であった(1)。

小児腫瘍の放射線治療における陽子線治療の医学物理学（線量分布）における有用性はSR1-3に述べられているが、Leeらは8例の小児腫瘍でIMRTを含むX線や電子線治療と陽子線治療をDVHを用いて比較検討している。骨盤軟部腫瘍3例中1例がESFTの症例であったが、陽子線治療により卵巣線量の低減（2 Gy以上の照射体積0%）、骨盤骨や椎体の線量低減が示されている(2)。

■解説

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)は小児および青年期の腫瘍の5%を占める。ESFTの約1/4が軟部組織原発であり、他の3/4は骨原発であり新規発症のESFTのうち75%が限局性で、25%が転移を有する腫瘍とされる。手術療法、放射線治療、化学療法の集学的治療により限局性ESFTの長期生存率は70-80%に向上したが、転移性ESFTの長期生存率は20%以下と依然として不良である。頭頸部や骨盤原発の巨大腫瘍など広範切除困難と考えられる症例を除き、可能な限り原発巣に対する外科的切除を行い、切除度や組織学的奏効割合に応じて適切な放射線治療を行うのが標準治療となっている。50-60 Gyが根治線量とされ、小児がんの中でも高い線量を必要とする腫瘍の一つであり、放射線治療の影響が懸念される腫瘍である。

ESFT治療後に5年以上の生存が得られた症例における晩期有害事象は、放射線治療単独群で52.6%、手術+放射線治療群で40%、手術単独群で25%とする報告がある(3)。晩期有害事象は、放射線治療症例では照射部筋肉の萎縮、脚長差、二次がん（肉腫）が報告され、手術と放射線治療に共通するものとして脊柱側弯、四肢関節の可動域制限が報告されている。ESFTの治療に関連する問題点の一つに二次がんの発生がある。Navidらの報告によると、放射線治療に係する二次がんは237例中4例で発症し、2例は照射野内の骨肉腫であり60 Gy超過すると発生率が有意に上昇するとしている(4)。Kutteschらも60 Gyをこえる症例での二次がんの発生を報告している(5)。

ESFTにおける陽子線治療は長期間の経過観察を含め十分なエビデンスのない領域であるがX線治療と比較すると優れている可能性がある。ESFTにおいてX線治療や重粒子線治療との非ランダム化比較試験は存在せず、後方視的報告も限定的であり、エビデンスレベルはDと評価した。しかしながら、高線量投与が求められるESFTにおいては、X線治療と比較し線量分布の改善により有害事象の低減が期待できる場合において、局所制御と安全性に優れた放射線治療として検討できると考えられ、推奨会議においては、賛成多数(95%)で「弱く推奨する」となった。

■参考文献

1. Rombi B, DeLaney TF, MacDonald SM, et al. Proton radiotherapy for pediatric Ewing's sarcoma: initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Mar 1;82(3):1142-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.038. Epub 2011 Aug 18.
2. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Oct 1;63(2):362-72.
3. Paulino AC, Nguyen TX, Mai WY. Dose response and local control using radiotherapy in non-metastatic Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Aug;49(2):145-8.
4. Navid F, Billups C, Liu T, et al. Second cancers in patients with the Ewing sarcoma family of tumours. *Eur J Cancer*. 2008 May;44(7):983-91.
5. Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol*. 1996 Oct;14(10):2818-25.

切除不能・不完全切除骨肉腫に対する陽子線治療の成績

著者 (報告年) 備考	解析 方法	症例数	年齢 中央値 (範囲) (歳)	部位	照射方法 線量平均値 (範囲) (Gy[E])	観察期間 中央値 (範囲) (ヶ月)	局所制御率	全生存率	遅発性有害事象
DeLaney (2005) (1)	S/R	41	29 (8-70)	頭部17 四肢8 脊椎8 骨盤7 体幹部1	陽子線治療 +X線治療 66 (10~80)	55.6 (3-190)	5年68 %	5年65.5 %	10 (24 %) 骨髄炎および骨壊死1 下垂体機能低下1 失明1 白内障1 移植片感染3 深部静脈血栓症1 脳壊死1 骨折1 放射線リコール反応1 二次癌1 (ALL)
Ciernik (2011) (2)	S/R	55	29 (2-76)	脊椎17 仙骨骨盤骨13 頭蓋骨22 その他3	陽子線治療 +X線治療 68.4±5.4	44 (3-92)	3年82% 5年72%	2年84 % 5年67 %	G3以上17例 (30.1 %) 19イベント (35 %) G3疼痛3 G3脳神経障害1 G3下肢運動障害2 G3腸管機能障害1 G3頭痛1 G4眼球障害4 G4片側失明・眼痛1 G4片側難聴・失明1 G4歩行障害2 G4上顎骨変形1 G5二次癌2 (ALL、SCC上顎癌)

S : 単施設研究、R : 後ろ向き研究、ALL : Acute lymphocytic leukemia、SCC : 扁平上皮癌、G: Grade

CQ9 切除不能または不完全切除された脊索腫、軟骨肉腫に対して陽子線治療は推奨されるか？

推奨

切除不能または不完全切除された小児脊索腫・軟骨肉腫に対する放射線治療として、陽子線治療を行うことを提案する（エビデンスレベル C，弱く推奨）。

■背景

頭蓋底脊索腫、軟骨肉腫では手術療法が第一選択となることが多いが、完全切除が困難なことが多い部位であることや機能温存のための集学的治療の手段として放射線治療が選択される。陽子線治療は、従来の放射線治療と比較して正常組織への線量低減が可能であることから、晩期有害事象や二次がんリスクの低減が期待される。本章では、以下の手順で文献検索・選択を行い小児頭蓋底脊索腫、軟骨肉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。

■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 therapy AND (chordoma OR chondrosarcoma)、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を行い217篇の文献が該当した。217篇を2人の独立した専門家がタイトル及び抄録に基づいて、脊索腫・軟骨肉腫に対する陽子線治療の治療成績に関連する文献を抽出した。片方の専門家のみが抽出した文献は再評価を行い、両専門家が採択した44編の文献を一次選択した。その後、文献本文の内容を検討し、文献の中から治療成績や晩期有害事象に関する記述が乏しいもの、症例数が10未満のもの、観察期間中央値（または平均値）が3年未満のもの、症例に20歳以下を含まないものを除外し、11編（頭蓋底9文献、脊椎2文献）を最終的に選択した（表1および2）。

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、小児の脊索腫・軟骨肉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。

頭蓋底脊索腫に対する陽子線治療成績は、小児が含まれる13例から290例までの症例で7つの文献があった。陽子線治療は63-95 Gy(RBE)で施行され成績は、5年局所制御率は46～81%、5年全生存率は62～89%であった。Grade 3以上の晩期有害事象の発生は0-23%と報告されている(1-6, 8)。Hugらは小児を含む33例（年齢10-85歳 中央値48.7歳）の頭蓋底脊索腫に対して手術に併用した陽子線治療の報告を行い、66.6-79.2 Gy(RBE)（中央値71.9 Gy(RBE)）で陽子線治療30例、陽子線-X線併用3例の5年局所制御率が59%、5年生存率が79%と報告している。Grade 3以上の晩期有害事象は4例7%で発生し、それぞれ側頭葉壊死1例、聴覚低下2例、部分痙攣1例、両側視覚障害1例であった(1)。Munzenrider

らは 290 例（年齢 1-80 歳 中央値 39 歳）の頭蓋底脊索腫に対して手術に併用した陽子線 X 線併用治療の報告を行い、66-83 Gy(RBE)で照射した 5 年局所制御率が 73 %、5 年生存率が 80 %と報告している。晩期有害事象については 229 例の頭蓋底軟骨肉腫の照射症例と併せた 519 例中、脳幹の無障害 5 年生存率が 92 %、10 年生存率が 87 %であった(2)。Igaki らは 13 例（年齢 14-74 歳 中央値 61 歳）の頭蓋底脊索腫に対して生検のみ 6 例、部分切除 5 例、亜全摘 2 例の不完全切除症例に併用した陽子線治療を行い、63-95 Gy(RBE)（中央値 72 Gy(RBE)）で照射した 5 年局所制御率が 46 %、5 年生存率が 66.7 %と報告している。Grade 3 以上の晩期有害事象については Grade 4 の脳壊死が 1 例、Grade 4 の口腔潰瘍が 1 例発生した(3)。Ares らは 64 例（年齢 12-74 歳 中央値 44.5 歳）の頭蓋底脊索腫、軟骨肉腫をまとめ、42 例の脊索腫に対する陽子線治療の成績を報告した。併用手術に関する記載はなかった。67-74 Gy(RBE)（中央値 73.5 Gy(RBE)）の照射により 5 年局所制御率が 81 %、5 年生存率が 62 %と報告している。Grade 3 以上の晩期有害事象については Grade 3 の片側視神経障害が 1 例と Grade 3 の脳壊死が 2 例発生した(4)。Rombi らは 26 例（年齢 3.7-20.8 歳、中央値 13.2 歳）の小児頭蓋底脊索腫、軟骨肉腫について、そのうち 19 例の脊索腫に対し 4 例の肉眼的全切除、14 例の亜全摘、生検のみ 1 例に併用した陽子線治療を 73.8-75.6 Gy(RBE)（中央値 74 Gy(RBE)）で施行し、5 年局所制御率が 81 %、5 年生存率が 89%と報告している。Grade 3 以上の晩期有害事象の発生は認めなかった(5)。McDonald らは 39 例（年齢 17-78 歳 中央値 52 歳）の小児を含む頭蓋底脊索腫で術後照射 25 例と再発症例の照射 14 例に対する陽子線治療を 70.2-79.2 Gy(RBE)（中央値 77.4 Gy(RBE)）で施行し 5 年局所制御率が 69.6 %、5 年生存率が 81.4 %と報告している。Grade 3 以上の晩期有害事象は Grade 3 の難聴を 1 例、Grade 4 の脳壊死を 1 例に認めた(6)。Weber らは 151 例（年齢 35.6 歳±18.3 歳）の頭蓋底脊索腫に対し腫瘍全摘 4 例と 147 例の亜全摘手術に併用して重粒子線治療を中央値 72.5 Gy(RBE)で施行し 5 年局所制御率が 75.8 %、5 年生存率が 86.4 %と報告している。Grade 3 以上の晩期有害事象は同部位に発生した 71 例の軟骨肉腫に同等の照射を施行した症例と併せた 222 例において、Grade 3 側頭葉壊死が 13 例、Grade 3 片側視神経症が 5 例、Grade 3 の片側難聴が 3 例、Grade 3 の小脳壊死が 1 例、Grade 4 の両側視神経症 2 例、Grade 4 の脊髄壊死 1 例であった(8)。2011 年に発表された頭蓋底脊索腫に関するメタアナリシスは 1999 年以降の 23 研究 807 症例を対象とし、不完全切除例は完全切除例と比較して 5 年再発リスクが 3.83 倍、死亡リスクが 5.85 倍高いことが報告されている(12)。

頭蓋底軟骨肉腫に対する陽子線治療成績は(2, 4, 5, 7, 9)、5 年局所制御率は 80~98 %、5 年全生存率は 75~94.9 %であり、脊索腫よりも良好な効果が報告されている。Grade 3 以上の晩期有害事象の発生は 0-13%と報告されている。Munzenrider らは 229 例（年齢 10-80 歳 中央値 39 歳）の頭蓋底軟骨肉腫に対して手術に併用した陽子線 X 線併用治療の報告を行い、66-83 Gy(RBE)で照射した 5 年局所制御率が 98 %、5 年生存率が 91 %と報告している。晩期有害事象については 290 例の頭蓋底軟骨肉腫の照射症例と併せた 519 例中、脳幹の無障害 5 年生存率が 92 %、10 年生存率が 87 %であった(2)。Ares らは 22 例の頭蓋底軟骨肉腫

に対する陽子線治療の成績を報告した。併用手術に関する記載はなかった。63-74 Gy(RBE) (中央値 68.4 Gy(RBE)) の照射により 5 年局所制御率が 94 %、5 年生存率が 91 %と報告している。Grade 3 以上の晩期有害事象については Grade 4 の片側視神経障害が 1 例であった(4)。Rombi らは 26 例 (年齢 3.7-20.8 歳、中央値 13.2 歳) の小児頭蓋底脊索腫、軟骨肉腫について、そのうち 7 例の頭蓋底軟骨肉腫に対し 2 例の肉眼的全切除、4 例の亜全摘、1 例の生検のみの手術に併用した陽子線治療を 54-72 Gy(RBE) (中央値 66 Gy(RBE)) で施行し、5 年局所制御率が 80 %、5 年生存率が 75 %と報告している。Grade 3 以上の晩期有害事象の発生は認めなかった(5)。Weber らは 77 例 (年齢 10.2-70 歳 中央値 38.9 歳) の頭蓋底軟骨肉腫に腫瘍を亜全摘以上切除した手術に併用して重粒子線治療を 64-76 Gy(RBE) (中央値 70 Gy(RBE)) で施行し 5 年局所制御率が 94.2 %、5 年生存率が 93.5 %と報告している。Grade 3 以上の晩期有害事象は 6 例 (7.8 %) で発生し Grade 3 の難聴が 3 例、Grade 4 の CNS(小脳、脊髄)壊死が 2 例、Grade 4 の視神経症が 1 例であった(7)。Feuvret らは 159 例 (年齢 12-83 歳、中央値 40 歳) の頭蓋底軟骨肉腫に腫瘍全摘 13 例、部分摘出 133 例、生検のみ 13 例の手術に併用して、陽子線-X 線照射併用治療を 67-71 Gy(RBE)(中央値 70.2 Gy(RBE))で施行し、5 年局所制御率が 96.4 %、5 年生存率が 94.9 %と報告している。Grade 3 以上の晩期有害事象の発生は 11 例 (6.9 %) あり、Grade 3 の片側難聴 8 例、Grade 3 の脳壊死 1 例、Grade 5 の脳壊死 1 例 (SRT 再照射後)、Grade 5 の二次がん (脳幹部グリオーマ発生) 1 例であった(9)。

脊椎・仙尾骨の脊索腫・軟骨肉腫に対する陽子線治療は小児を含む報告が少ないが、選択された 2 文献において 5 年局所制御率は 62~81 %、5 年全生存率は 81~84 %であった。R0 手術達成例でより良好な局所制が報告されている(10, 11)。Delaney らは 50 例の脊椎仙尾骨脊索腫および軟骨肉腫それぞれ 36 例、14 例 (年齢 3.2-20.8 歳 中央値 13.2 歳) に対し、R0 手術 8 例、R1 手術 17 例、R2 手術 12 例、生検のみ 13 例の手術に併用して陽子線/X 線併用治療を 59.4-77.4 Gy(RBE) (中央値 76.6 Gy(RBE)) で施行し、5 年局所制御率がそれぞれ 94 %、47 %、全体の 5 年生存率が 84 %と報告している。Grade 3 以上の晩期有害事象の発生は 6 例 (13 %) に認め、二次がん 1 例、仙骨神経障害 2 例、勃起障害 1 例、仙骨不全骨折 1 例、直腸出血 1 例であった(10)。Rotondo らは 126 例 127 部位 (年齢 5-88 歳 中央値 53.2 歳) の脊椎・仙尾骨脊索腫に対し R0 手術 34 例、R1 手術 57 例、R2 手術 30 例、病理学的マージン不明 6 例の手術と併用して陽子線/X 線併用治療を 46.3-83.6 Gy(RBE) (中央値 72.4 Gy(RBE)) で施行し、5 年局所制御率が 62 %、5 年生存率が 81%と報告している。Grade 3 以上の晩期有害事象の発生は 26 例 (20.6 %) に認め、放射線後創部感染 10 例、不全骨折 6 例、運動神経障害 4 例と二次発がん、骨壊死、直腸出血、直腸炎、無月経、勃起不全がそれぞれ 1 例発生した(11)。

■解説

脊索腫と軟骨肉腫は腫瘍増大速度が緩やかであることや高度な局所浸潤性、低い遠隔転

移率などの特徴が類似しているため、臨床研究で同時に検討されることが多い腫瘍である。頭蓋底および脊椎骨（仙骨・尾骨）が好発部位であり、標準的治療は切除及び術後照射と考えられている。治療成績は脊索腫より軟骨肉腫が良好なことが多い。

2011年に発表された頭蓋底脊索腫に関するメタアナリシスは1999年以降の23研究807症例を対象としているが、不完全切除例は完全切除例と比較して5年再発リスクが3.83倍、死亡リスクが5.85倍高く、可及的に腫瘍を完全切除することの重要性および、不完全切除例における術後照射の必要性が示唆される(12)。さらに照射時の腫瘍体積が小さいほど局所制御率が高いことから先行する手術において可及的に完全切除することが重要であることがここでも示されている(6)。Stacchiottiらのposition paperによると、頭蓋底脊索腫に対する既存治療としての術後X線治療による成績は、5年局所非再発生存率45～56%、5年全生存率55～74%であり、今回検索された陽子線治療の成績よりもやや不良であり、陽子線治療による総線量増加により治療成績が向上した可能性が考えられる(13)。一方で2017年に発表された再発脊索腫治療のposition paperにおいて、術後照射の治療成績が定位照射を含むX線治療、ガンマナイフ、重粒子線治療および陽子線治療で検討されているが、局所制御率において有意差は見られていない(14)。これらは、同一疾患であっても対象となる状態が異なるため、解釈には注意が必要である。

頭蓋底脊索腫・軟骨肉腫に対する陽子線治療の遅発性有害事象については、重篤とされるグレード3以上の発生頻度は6～8.1%であり、視神経・視交叉や脳幹などのリスク臓器と腫瘍の占拠部位や浸潤性を考慮すると、優れた結果と考えられる。

米国放射線腫瘍学会（American Society for Radiation Oncology: ASTRO）の陽子線治療モデルポリシーでは頭蓋底腫瘍（主として脊索腫、軟骨肉腫）および脊椎腫瘍（通常のX線治療では脊髄の耐容線量を超えてしまう場合および脊髄に照射歴がある場合）はグループ1（陽子線治療を推奨する）に分類されている(15)。小児症例については、標的病変周囲の正常臓器の線量を可及的に低減させる必要があるため、より陽子線治療が勧められるべきと考える。

小児AYA世代を対象としたX線治療や重粒子線治療との比較試験は存在せず、エビデンスレベルはCと評価した。推奨会議においては、陽子線治療による局所制御の向上および有害事象の低減の重要性について議論したが、小児AYA世代を対象とした報告が限定的であり、全会一致で「弱く推奨する」となった。

■参考文献

1. Hug EB, Loredano LN, Slater JD, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. J Neurosurg. 1999 Sep;91(3):432-9.
2. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol. 1999 Jun;175 Suppl 2:57-63.
3. Igaki H, Tokuyue K, Okumura T, et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base

- chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 15;60(4):1120-6.
4. Ares C, Hug EB, Lomax AJ, et al. Effectiveness and safety of spot scanning proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: first long-term report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Nov 15;75(4):1111-8.
 5. Rombi B, Ares C, Hug EB, et al. Spot-scanning proton radiation therapy for pediatric chordoma and chondrosarcoma: clinical outcome of 26 patients treated at paul scherrer institute. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jul 1;86(3):578-84.
 6. McDonald MW, Linton OR, Moore MG, et al. Influence of Residual Tumor Volume and Radiation Dose Coverage in Outcomes for Clival Chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 May 1;95(1):304-11.
 7. Weber DC, Badiyan S, Malyapa R, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of skull-base chondrosarcoma patients treated with pencil-beam scanning proton therapy at the Paul Scherrer Institute. *Neuro Oncol*. 2016 Feb;18(2):236-43. doi: 10.1093/neuonc/nov154. Epub 2015 Aug 30.
 8. Weber DC, Malyapa R, Albertini F, et al. Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol*. 2016 Jul;120(1):169-74. doi: 10.1016/j.radonc.2016.05.011. Epub 2016 May 28.
 9. Feuvret L, Bracci S, Calugaru V R, et al. Efficacy and Safety of Adjuvant Proton Therapy Combined With Surgery for Chondrosarcoma of the Skull Base: A Retrospective, Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 May 1;95(1):312-21.
 10. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol*. 2014 Aug;110(2):115-22.
 11. Rotondo RL, Folkert W, Liebsch NJ, et al. High-dose proton-based radiation therapy in the management of spine chordomas: outcomes and clinicopathological prognostic factors. *J Neurosurg Spine*. 2015 Dec;23(6):788-97.
 12. Di Maio S, Temkin N, Ramanathan D, et al. Current comprehensive management of cranial base chordomas: 10-year meta-analysis of observational studies. *J Neurosurg*. 2011 Dec;115(6):1094-105.
 13. Stacchiotti S, Sommer J; Chordoma Global Consensus Group. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol*. 2015 Feb;16(2):e71-83.
 14. Stacchiotti S, Gronchi A, Fossati P, et al. Best practices for the Management of Local-regional Recurrent Chordoma. A Position Paper by the Chordoma Global Consensus Group. *AnnOncol*. 2017 Feb 9. doi: 10.1093/annonc/mdx054

15. https://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Pol

頭蓋底脊索腫・軟骨肉腫に対する陽子線治療の成績 (表1)

著者 (報告年)	解析 方法	組織型	症例数	年齢 (歳) 中央値 (範囲)	手術	観察期間 (月) 中央値 (範囲)	局所制御率	全生存率
Hug EB (1999) (1)	S/R	脊索腫	33	48.7 (10-85)	手術	33.2 (7-75)	3年: 67 % 5年: 59 %	3年: 87 % 5年: 79 %
Munzenrider JE (1999) (2)	S/R	脊索腫 /軟骨肉腫	290 /229	39 (1-80) /39 (10-80)	手術	41 (1-254)	5年 73 %/98 % 10年 54 %/94 %	5年 80 %/91 % 10年 54 %/88 %
Igaki H (2004) (3)	S/R	脊索腫	13	61 (14-74)	腫瘍全摘2, 部分摘出5, 生検6	69.3 (14.6-123.4)	3年: 67.1 % 5年: 46 %	3年: 84.6 % 5年: 66.7 %
Ares C (2009) (4)	S/R	脊索腫 /軟骨肉腫	42 /22	44.5 (12-74)	記載なし	平均値38 (14-92)	5年 81 %/94 %	5年 62 %/91 %
Rombi B (2013) (5)	S/R	脊索腫 /軟骨肉腫	19 /7	13.2 (3.7-20.8)	腫瘍全摘4, 腫瘍亜全摘14, 生検1 /腫瘍全摘2, 腫瘍亜全摘4, 生検1	平均値 46 (4.5-126.5)	5年 81 %/80 %	5年 89 %/75 %
McDonald MW (2016) (6)	S/R	脊索腫	39	52 (17-78)	術後照射25 再発治療14	51 (2-106)	5年 69.6 %	5年 81.4 %
Weber DC (2016) (7)	S/R	軟骨肉腫	77	38.9 (10.2-70.0)	手術	平均値69.2 (4.6-190.8)	5年: 94.2 % 8年: 89.7 %	5年: 93.5 % 8年: 93.5 %
Weber DC (2016) (8)	S/R	脊索腫 /軟骨肉腫	151 /71	43.3±18.1 /35.6±18.3	腫瘍亜全摘147, 腫瘍全摘4 /腫瘍亜全摘68, 腫瘍全摘3	平均値50 (4-176)	5年 75.8 %/93.6 % 7年 70.9 %/93.6 %	5年: 86.4 % 7年: 80.0 %
Feuvret L (2016) (9)	S/R	軟骨肉腫	159	40 (12-83)	腫瘍全摘13, 部分摘出133, 生検13	77 (2-214)	5年: 96.4 % 10年: 93.5 %	5年: 94.9 % 10年: 87 %

S: 単施設研究、R: 後ろ向き研究

著者 (報告年)	照射方法 線量中央値 (範囲) (Gy[E])	G3以上の 遅発性有害事象
Hug et al. (1999) (1)	71.9 (66.6-79.2) 陽子線治療30/ X線治療+陽子線治療3	4 (7%) 側頭葉壊死1、聴覚低下2、部分痙攣1、両側視覚障害1、 脳幹障害なく生存：5年92%、10年87% 側頭葉障害：2年8%、5年13% 視神経症：4.4%、聴力低下：45% 脳神経障害：56%、内分泌障害：40%
Munzenrid2er JE (1999) (2)	陽子線治療+X線治療 66-83	G4脳壊死1、脳壊死1、G4口腔潰瘍 1
Igaki et al. (2004) (3)	72 (63.0-95.0) 陽子線治療8/X線治療+陽子線治療5	4 (6%) G3片側視神経症1、G3脳壊死2 G4片側視神経症1、 G3以上なし、G2 5 (19%) 片側聴力低下、部分的下垂体機能低下、中耳炎、 鼻粘膜痂皮形成（8イベント、重複あり）
Ares C (2009) (4)	陽子線治療 73.5 (67-74)/ 68.4 (63-74)	3 (7.6%) G3難聴2、G4壊死1
Rombi B (2013) (5)	陽子線治療 74 (73.8-75.6)/ 66 (54-72)	6 (7.8%) G3難聴3 G4 CNS（小脳/脊髄）壊死2、G4視神経症1
McDonald MW (2016) (6)	陽子線治療77.4 (70.2-79.2)	18 (8.1%)症例、25イベント（重複あり） G3側頭葉壊死13、G3片側視神経症5、G3片側難聴3、G3小脳壊死1 G4両側視神経症2、G4脊髄壊死1
Weber DC (2016) (7)	陽子線治療 70 (64-76)	11 (6.9%) G3片側難聴8、G3脳壊死1 G5壊死（SRT再照射後）1、G5二次癌（脳幹部グリオーマ）1
Weber DC (2016) (8)	陽子線治療 72.5±2.2	
Feuvret L (2016) (9)	X線治療+陽子線治療 70.2 (67-71)	

脊椎脊索腫・軟骨肉腫に対する陽子線治療の成績（表2）

著者 (報告年)	解析 方法	組織型	症例数	年齢 中央値（範囲） (歳)	手術	観察期間 中央値（範囲） (ヶ月)	局所制御率	全生存率
Delaney (2014) (10)	S/R	脊索腫 /軟骨肉腫	36 /14	13.2 (3.2-20.8)	R0 8, R1 17 R2 12, Bp 13	87 (33-174)	5年：81 % (94%/47%) 8年：74 %	5年：84 % 8年：65 %
Rotondo (2015) (11)	S/R	脊索腫	126例 127部位	53.2 (5-88)	R0 34, R1 57 R2 30, 不明 6	41	5年：62 % 10年：49 %	5年：81 % 10年：53 %

S:単施設研究、R:後ろ向き研究

頭蓋底脊索腫・軟骨肉腫に対する陽子線治療の成績（表2 続き）

著者 (報告年)	照射方法 線量中央値（範囲）（Gy[E]）	G3以上の 遅発性有害事象
Delaney (2014) (10)	陽子線治療+X線治療 76.6 (59.4-77.4)	6例（13%） 二次癌1 仙骨神経障害2 勃起障害1 仙骨不全骨折1 直腸出血1
Rotondo (2015) (11)	陽子線治療+X線治療 72.4 (46.3-83.6)	RT後創部感染10 縫合不全3 術後創部感染7 不全骨折6 運動神経障害4 インプラント破損3 二次発癌1 髄液瘻1 骨壊死 1 直腸出血1 放射線直腸炎1 無月経1 勃起不全1