

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）。

1 背景

横紋筋肉腫においては、放射線治療は多くの症例に対して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は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。体幹部に発症する他の小児固形がんと比べ、横紋筋肉腫で用いられる投与線量は多いため、放射線治療による正常組織への長期的な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。本項では、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。

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 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編の文献が該当した。62編を独立した3人の専門家がタイトルおよび抄録に基づいて、「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編を一次選択した。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編を最

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週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¹⁴⁾。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^{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、進行例を多く含んでいたが（Stage III：41%、Stage IV：13%、傍髄膜例の71%が頭蓋内進展例）、5年のestimated late non-ocular toxicityは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向き第II相試験の中間解析報告⁶⁾では、中央期間47カ月で、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。X線治療（3DCRT）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68～73%、4年全生存率79%）と治療成績は同等であったと結論付けられている（この第II相試験にはCOG試験よりも予後不良な傍髄膜病変を多く含んでいた：64% vs. 35%）。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、Grade 3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カ月で、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Grade 3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⁾。

3 解説

文献検索を行った結果、症例数が多くか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する報告はなく、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さら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向き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る。そのため、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る。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。

前向き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。

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、文献番号	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) (中央値)	局所制御率 (制御数)	無増悪生存率 (生存数)	全生存率 (生存数)
Cotter SE et al, 2011 (2)	S/R	7 (2002～2008)	・ 予後不良部位 (膀胱・前立腺) : 7	27カ月 (全体) (中央値)	・ 局所再発 : 1	・ 局所再発 : 1 ・ 領域再発 : 1	・ 無病生存 : 5 ・ 担癌生存 : 1 ・ 原病死 : 1
Leiser D et al, 2016 (5)	S/R	83 (2000～2014)	・ 胎児型 : 74, 胎巣型 : 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カ月/55.5カ月 (中央値)	5年 : 78.5% [69.5～88.5%]	—	5年 : 80.6% [71.8～90.4%]
Ladra MM et al, 2014 (6)	M/P	57 (2005～2012)	・ 胎児型/Botryoid型 : 41 ・ 胎巣型/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カ月 (生存者) (中央値)	5年 : 81%	5年 : 69%	5年 : 78%
Weber DC et al, 2015 (7)	S/R	39 (2000～2012)	・ 胎児型 : 38, 未分化型 : 1 ・ 予後不良部位 (傍髄膜) : 39	41カ月/47カ月 (平均値)	—	5年 : 72% [67～94%]	5年 : 73% [69～94%]
Fukushima H et al, 2015 (8)	S/R	5 (2007～2013)	・ 胎児型 : 4, 不明 : 1 ・ 予後不良部位 (膀胱・前立腺) : 5	36カ月 (全体) (中央値)	・ 無再発 : 5	・ 無再発 : 5	・ 無病生存 : 5
Ladra MM et al, 2015 (9)	S/R	24 (2004～2012)	・ 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%]
Childs SK et al, 2012 (10)	S/R	17 (1996～2005)	・ 胎児型 : 11, 胎巣型/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%]
Yock T et al, 2005 (12)	S/R	7 (1995～2001)	・ 胎児型 : 5, 胎巣型 : 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	・ 局所再発 : 1	・ 無病生存 : 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 : 5%信頼区間

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	二次がん
Cotter SE et al, 2011 (2)	7 (2002~2008) ・ 予後不良部位 (膀胱・前立腺): 7	27カ月 (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
Leiser D et al, 2015 (5)	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 傍腫瘍/膀胱・前立腺/その他: 46/6/7	44カ月/55.5カ月 (中央値)	・ Grade 3: 15 粘膜炎: 12, 皮膚炎: 3	Grade 3: 27 ・ 白内障 12 (眼窩病変で9例出現) ・ 聴覚低下 2 (傍腫瘍病変で出現) ・ 視力障害 13 (傍腫瘍が眼窩病変で出現)	2例
Ladra MM et al, 2014 (6)	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 傍腫瘍/膀胱・前立腺/その他: 27/5/6	47カ月 (生存者) (中央値)	・ Grade 3: 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 ・ Grade 2: 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	Grade 3: 3 (7%) 白内障: 1, 慢性耳炎: 1, 網膜症: 1 Grade 2: 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
Weber DC et al, 2016 (7)	39 (2000~2012) ・ 予後不良部位 (傍腫瘍): 39	41カ月/47カ月 (平均値)	—	Grade 1: 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 Grade 2: 10 (25.6%) 歯發育障害, ホルモン分泌障害 Grade 3: 3 (8%) 白内障, 聴力障害	0例
Chhids SK et al, 2012 (10)	10 (1996~2005) ・ 予後不良部位 (傍腫瘍): 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, 歯發育障害: 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	—
Yock T et al, 2005 (12)	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	—

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* 113 : 77-83, 2014
- 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* 81 : 1367-1373, 2011
- 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* 4 : 2, 2009
- 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* 74 : 179-186, 2009
- 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* 120 : 163-168, 2016
- 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* 32 : 3762-3770, 2014
- 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* 63 : 1731-1736, 2016
- 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* 20 : 217-222, 2015
- 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* 92 : 358-367, 2015
- 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* 82 : 635-642, 2012
- 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* 67 : 497-504, 2007
- 12) Yock T, Schneider R, Friedmann A, et al : Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma : clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63 : 1161-1168, 2005