

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）。

1 背景

骨肉腫は稀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，日本整形外科学会および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。本項では，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。

2 サイエнти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編の文献が該当した。43文献を2人の独立した専門家がタイトルおよび抄録に基づいて，「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。そのため、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[10～80Gy (RBE)，中央値66Gy (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±5.4Gy (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⁾。

3 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52.8～73.6Gy (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おらず，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

表 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, 文献番号	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)(カ月)	局所制御率	全生存率	遅発性有害事象
DeLaney et al, 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 ・二次がん: 1 (ALL)
Ciernik et al, 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%	Grade 3以上: 17例 (30.1%) 19イベント (35%) ・Grade 3 疼痛: 3 ・Grade 3 脳神経障害: 1 ・Grade 3 下肢運動障害: 2 ・Grade 3 腸管機能障害: 1 ・Grade 3 頭痛: 1 ・Grade 4 眼球障害: 4 ・Grade 4 片側失明 ・眼痛: 1 ・Grade 4 片側難聴 ・失明: 1 ・Grade 4 歩行障害: 2 ・Grade 4 上顎骨変形: 1 ・Grade 5 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

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、症例数は少ないながら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」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 61 : 492-498, 2005
- 2) Ciernik IF, Niemierko A, Harmon DC, et al : Proton-based radiotherapy for unresectable or incompletely resected osteosarcoma. Cancer 117 : 4522-4530, 2011
- 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 20 : 4466-4471, 2002