

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）。

1 背景

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（Ewing sarcoma family of tumors：ESFT）は原発性悪性骨腫瘍の中では骨肉腫，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1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。本項では，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。

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 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および抄録に基づいて，

「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。そのため，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，頭蓋底および頭蓋骨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54Gy（RBE）〔45～59.4Gy（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カ月（17～35カ月）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について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（2Gy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⁾。

3 解説

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。50～60Gy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1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1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、60Gy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60Gyを超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線治療と比較して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」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* 82 : 1142-1148, 2012
- 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* 63 : 362-372, 2005
- 3) Paulino AC, Nguyen TX, Mai WY, et al : Dose response and local control using radiotherapy in non-metastatic Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 49 : 145-148, 2007
- 4) Navid F, Billups C, Liu T, et al : Second cancers in patients with the Ewing sarcoma family of tumours. *Eur J Cancer* 44 : 983-991, 2008
- 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 14 : 2818-2825, 1996