

# 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）。

## 1 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。本項では，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。

## 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 (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編の文献が該当した。217編を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，「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。

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週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63~95Gy (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<sup>1,6,8)</sup>。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、66.6~79.2Gy (RBE) [中央値71.9Gy (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<sup>1)</sup>。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、66~83Gy (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<sup>2)</sup>。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、63~95Gy (RBE) [中央値72Gy (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<sup>3)</sup>。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。67~74Gy (RBE) [中央値73.5Gy (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<sup>4)</sup>。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73.8-75.6Gy (RBE) [中央値74Gy (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<sup>5)</sup>。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70.2~79.2Gy (RBE) [中央値77.4Gy (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<sup>6)</sup>。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72.5Gy (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<sup>8)</sup>。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<sup>12)</sup>。

頭蓋底軟骨肉腫に対する陽子線治療成績は<sup>2, 4, 5, 7, 9)</sup>, 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, 66~83Gy (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<sup>2)</sup>。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。63~74Gy (RBE) [中央値68.4Gy (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<sup>4)</sup>。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54~72Gy (RBE) [中央値66Gy (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<sup>5)</sup>。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64~76Gy (RBE) [中央値70Gy (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<sup>7)</sup>。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67~71Gy (RBE) [中央値70.2Gy (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<sup>9)</sup>。

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<sup>10, 11)</sup>。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59.4~77.4Gy (RBE) [中央値76.6Gy (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<sup>10)</sup>。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46.3~83.6Gy (RBE) [中央値72.4Gy (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<sup>11)</sup>。

### 3 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、標準的治療は切除およ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<sup>12)</sup>。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と、ここでも示されている<sup>6)</sup>。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<sup>13)</sup>。一方、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みられていない<sup>14)</sup>。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Grade 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過し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

表1 頭蓋底脊索腫・軟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	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 et al, 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 et al, 1999 (2)	S/R	脊索腫	290	39 (1~80)	手術	41 (1~254)	5年: 73%/98% 10年: 54%/94%	5年: 80%/91% 10年: 54%/88%
		軟骨肉腫	229	39 (10~80)				
Igaki H et al, 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 et al, 2009 (4)	S/R	脊索腫	42	44.5 (12~74)	記載なし	平均値38 (14~92)	5年: 81%/94%	5年: 62%/91%
		軟骨肉腫	22					
Rombi B et al, 2013 (5)	S/R	脊索腫	19	13.2 (3.7~20.8)	腫瘍全摘: 4, 腫瘍亜全摘: 14, 生検: 1	平均値46 (4.5~126.5)	5年: 81%/80%	5年: 89%/75%
		軟骨肉腫	7		腫瘍全摘: 2, 腫瘍亜全摘: 4, 生検: 1			
McDonald MW et al, 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 et al, 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 et al, 2016 (8)	S/R	脊索腫	151	43.3±18.1	腫瘍亜全摘: 147, 腫瘍全摘: 4	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%
		軟骨肉腫	71	35.6±18.3	腫瘍亜全摘: 68, 腫瘍全摘: 3			
Feuvret L et al, 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

表2 脊椎脊索腫・軟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	組織型	症例数	年齢 中央値 (範囲) (歳)	手術	観察期間 (月) 中央値 (範囲)	局所制御率	全生存率
Delaney et al, 2014 (10)	S/R	脊索腫	36	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%
		軟骨肉腫	14					
Rotondo et al, 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

照射方法 線量中央値（範囲）（Gy[E]）	Grade 3以上の遅発性有害事象
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
陽子線治療/X線治療 66～83	・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%
72 (63.0～95.0)	Grade 4 脳壊死：1, 脳壊死：1, Grade 4 口腔潰瘍：1
陽子線治療8/X線治療+陽子線治療5 陽子線治療 73.5 (67～74) /68.4 (63～74)	4 (6%) ・Grade 3 片側視神経症：1, Grade 3 脳壊死：2 ・Grade 4 片側視神経症：1
陽子線治療 74 (73.8～75.6) /66 (54～72)	・Grade 3以上：なし, Grade 2：5 (19%) ・片側聴力低下, 部分的下垂体機能低下, 中耳炎 ・鼻粘膜痙攣形成 (8イベント, 重複あり)
陽子線治療 77.4 (70.2～79.2)	3 (7.6%) ・Grade 3 難聴：2, Grade 4 壊死：1
陽子線治療 70 (64～76)	6 (7.8%) ・Grade 3 難聴：3 ・Grade 4 CNS (小脳/脊髄) 壊死：2, Grade 4 視神経症：1
陽子線治療 72.5±2.2	18 (8.1%) 症例, 25イベント (重複あり) ・Grade 3 側頭葉壊死：13, Grade 3 片側視神経症：5, Grade 3 片側難聴：3, ・Grade 3 小脳壊死：1, Grade 4 両側視神経症：2, Grade 4 脊髄壊死：1
X線治療+陽子線治療 70.2 (67～71)	11 (6.9%) ・Grade 3 片側難聴：8, Grade 3 脳壊死：1 ・Grade 5 壊死 (SRT再照射後)：1, Grade 5 二次がん (脳幹部グリオーマ)：1

照射方法 線量中央値（範囲）（Gy[E]）	Grade 3以上の遅発性有害事象
陽子線治療/X線治療 76.6 (59.4～77.4)	6例 (13%) ・二次がん：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
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 ・二次がん：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

いる<sup>15)</sup>。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、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) Hug EB, Loredon LN, Slater JD, et al : Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 91 : 432-439, 1999
- 2) Munzenrider JE, Liebsch NJ : Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 175 (suppl 2):57-63, 1999
- 3) Igaki H, Tokuyasu K, Okumura T, et al : Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 1120-1126, 2004
- 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* 75 : 1111-1118, 2009
- 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* 86 : 578-584, 2013
- 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* 95 : 304-311, 2016
- 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* 18 : 236-243, 2016
- 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* 120 : 169-174, 2016
- 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* 95 : 312-321, 2016
- 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* 110 : 115-122, 2014
- 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* 23 : 788-797, 2015
- 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* 115 : 1094-1105, 2011
  - 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* 16 : e71-83, 2015
  - 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. *Ann Oncol* 28 : 1230-1242, 2017
  - 15) Astro model policies  
[https://www.astro.org/uploadedFiles/\\_MAIN\\_SITE/Daily\\_Practice/Reimbursement/Model\\_Policies/Content\\_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf](https://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf)