

先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

2015年11月13日

日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会ワーキンググループ  
・システマティックレビュー統括責任者

日本肺癌学会ガイドライン検討委員会 副委員長

神奈川がんセンター 部長 中山優子

日本頭頸部癌学会 理事

国立がん研究センター東病院 副院長 秋元哲夫

（1）既存治療に関する文献収集は、客観性・透明性が確保された手法を用いて検討されたものを用いるか、又は再度実施し、比較対象を適切に設定すること

既存治療に関する文献収集は、診療ガイドライン等で用いられているシステマティックレビューの手法を用いて再検討をいたしました。本手法は、特定のクリニカルクエスチョン（CQ）に対して、複数の専門家が独立して、文献データベースから検索語を用いて、そのプロセスを明らかにしながら、適切な文献の収集を行うものであります。また、文献収集とその情報の客観性・透明性を確保するために外部評価組織として、各疾患のガイドライン委員会または専門研究グループの協力をいただきました。

粒子線治療委員会ワーキンググループにおいて、文献抽出からCQの回答までの作業を行った疾患については、外部評価表をもちいて外部委員の評価を頂きながら改善を繰り返すことで、比較対象を設定しました。また、日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会、頭蓋底外科学会の担当領域においては、文献抽出からCQの解説の書類作成の段階までを外部第三者委員自身が行うことで、さらに客観性、透明性のある対象設定をいたしました。

各疾患領域に対する回答書とともに、

資料1：Review 検索（文献検索の手順）

資料2：CQに対するサイエンティフィックステートメントおよび解説

資料3：外部評価表

資料4：外部委員からの総評

を添付しました。外部委員自身が検索を行った場合は、資料3，4はございません。

今回対象としたすべての疾患についてシステマティックレビューの手法を用いましたが、ガイドライン内に粒子線治療のCQがすでにあるもの、ガイドラインはあるが粒子線治療のCQがないもの、ガイドライン自体がないものなど、異なる状況があり、それぞれ下記のように文献を抽出しました。

疾患		外部評価組織	一次文献抽出	二次文献抽出
小児腫瘍		日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)および日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)	粒子線治療 WG	粒子線治療 WG
頭蓋底・骨軟部腫瘍	頭蓋底腫瘍	日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会・頭蓋底外科学会	日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会・頭蓋底外科学会	日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会・頭蓋底外科学会
	骨軟部腫瘍	日本整形外科学会・骨軟部腫瘍委員会	図書館司書	粒子線治療 WG
	頭頸部肉腫	日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会	日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会	日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会
頭頸部腫瘍 非扁平上皮癌	非扁平上皮癌	日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会	日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会	日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会
	眼腫瘍	眼科腫瘍学会	図書館司書	粒子線 WG
肝		日本肝臓学会肝臓診療ガイドライン委員ならびに専門委員	図書館司書	粒子線治療 WG
肺		日本肺癌学会薬物療法および集学的治療ガイドライン委員会	図書館司書	粒子線治療 WG

## 先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：陽子線治療

日付 2015年11月13日

所属 筑波大学・医学医療系・放射線腫瘍学

氏名：櫻井英幸

### (1) - (1. 小児腫瘍)

既存治療に関する文献収集は、客観性・透明性が確保された手法を用いて検討されたものを用いるか、又は再度実施し、比較対象を適切に設定すること。

【回答】ご指摘ありがとうございます。

小児腫瘍の陽子線治療データ（横紋筋肉腫，神経芽腫）と比較する文献を収集するために、以下の4つのCQを設定しました。

CQ1：陽子線治療が比較対象とすべき，中間リスク群小児横紋筋肉腫の既存治療成績は？

CQ2：頭頸部横紋筋肉腫の放射線治療（X線）の長期有害事象は？

CQ3：陽子線治療が比較対象とすべき，INSS4の神経芽腫への既存治療の成績は？

CQ4：陽子線治療が比較対象とすべき，神経芽腫の既存治療の長期有害事象は？

その後，複数の放射線腫瘍専門医によりシステマティックレビューの手法を用いて，対応する文献の収集を行いました．そのプロセスを資料1に示します．選択した複数の論文の内容を精査し，記載された適切なデータを表にまとめるとともに，CQ1-4に対する回答（サイエンティフィックステートメントおよび解説）を作成しました（資料2）．概要を申し上げますと，CQ1：中間リスク群小児横紋筋肉腫の既存成績は，5年生存率で約70%であること，CQ2：横紋筋肉腫の長期観察例では高率にハイグレードの有害事象の発生が見込まれること，CQ3：神経芽腫4期の成績は，5年生存率で50%程度であること，CQ4：神経芽腫において，長期観察例多くの例でグレード3以上の有害事象の発生が見込まれること，を論文からの引用データを示すとともに解説として記載しました．

さらに客観性・透明性を高めるために，本邦での本疾患・病態の専門家である日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)および日本神経芽腫研究グループ(JNBSG)に対して，日本放射線腫瘍学会から外部評価を依頼しました．外部評価表（資料3）およびメール等を通じて，外部評価委員からデータの適切性など数回にわたり意見交換を行いました．外部評価表には，検索方法，選別方法，サマリー，論文へのコメント，CQに対する解説，陽子線との比較表の妥当性について判定を頂き，追加論文の有無についても指導を受け，改善可能な部分はすべて改善しました．一部の検索の方法などで問題点の指摘を受けましたが，外部委員からの適切な論文の追加指示を頂くことで，最終的にCQに対する回答（資料2）を確定しました．

最後に、システマティックレビューの進め方、導き出されたデータおよび解説の妥当性、解釈の際の問題点等、外部委員からの総評を頂きました（資料4）。外部委員からは、稀少癌であるためのエビデンス収集の難しさなど一定の限界はあるものの、現時点では最近の状況がほぼ網羅されており、比較を行うのに有効であるとの評価をいただきました。

## 資料 1

### Review 検索 小児腫瘍（横紋筋肉腫）

筑波大学・放射線腫瘍学 櫻井英幸，水本斉志  
兵庫県立がんセンター・放射線治療科 副島俊典

CQ1：陽子線治療が比較対象とすべき、中間リスク群小児横紋筋肉腫の既存治療成績は？

CQ2：頭頸部横紋筋肉腫の放射線治療（X線）の長期有害事象は？

#### <選択基準>

- アブストラクトあり，英語論文，査読ありの文献
- 研究方法：システマティックレビュー，メタアナリシス，前向きコホート研究，ケースコントロール研究，横断研究などの観察的研究を含めた．実験的研究，事例研究，レターおよびコメント，ケースレポート，成人の腫瘍，特定部位の転移，線量測定，二次癌についての記載が主たる論文は含めなかった．
- 研究参加者：担当者が研究参加者に含まれるかどうかは問わず選択した．
- 横紋筋肉腫を含む論文を含めた．
- アウトカム：上記 2 疾患の CQ に合致する生存率および晩期有害事象（二次癌を除く）に関する記載のある論文を選択した．

#### <方法>

データベース：Pubmed

検索期間：2010.1.1 から 2015.8.15

検索語：“rhabdomyosarcoma” “radiotherapy” or “radiation therapy”

#### <検索の流れ>

最初の検索で得られた文献から，アブストラクトにより明らかに選択基準を満たさないと判断できるものを除外

→この作業で残った文献のフルテキストを読み込み，選択基準を満たさない文献を除外

→得られた文献のフルテキストを最終的に評価

※これら 2 つの系統的検索作業は副島（兵庫），水本（筑波）がそれぞれ別々に行い，その評価は，副島，水本，櫻井の 3 名で行った．

※副島，水本，櫻井の 3 人が最終的に得られた文献の研究デザイン，研究参加者の属性，アウトカムおよびその評価方法，統計学的解析，共変量，結果などを詳細に分析し，一致

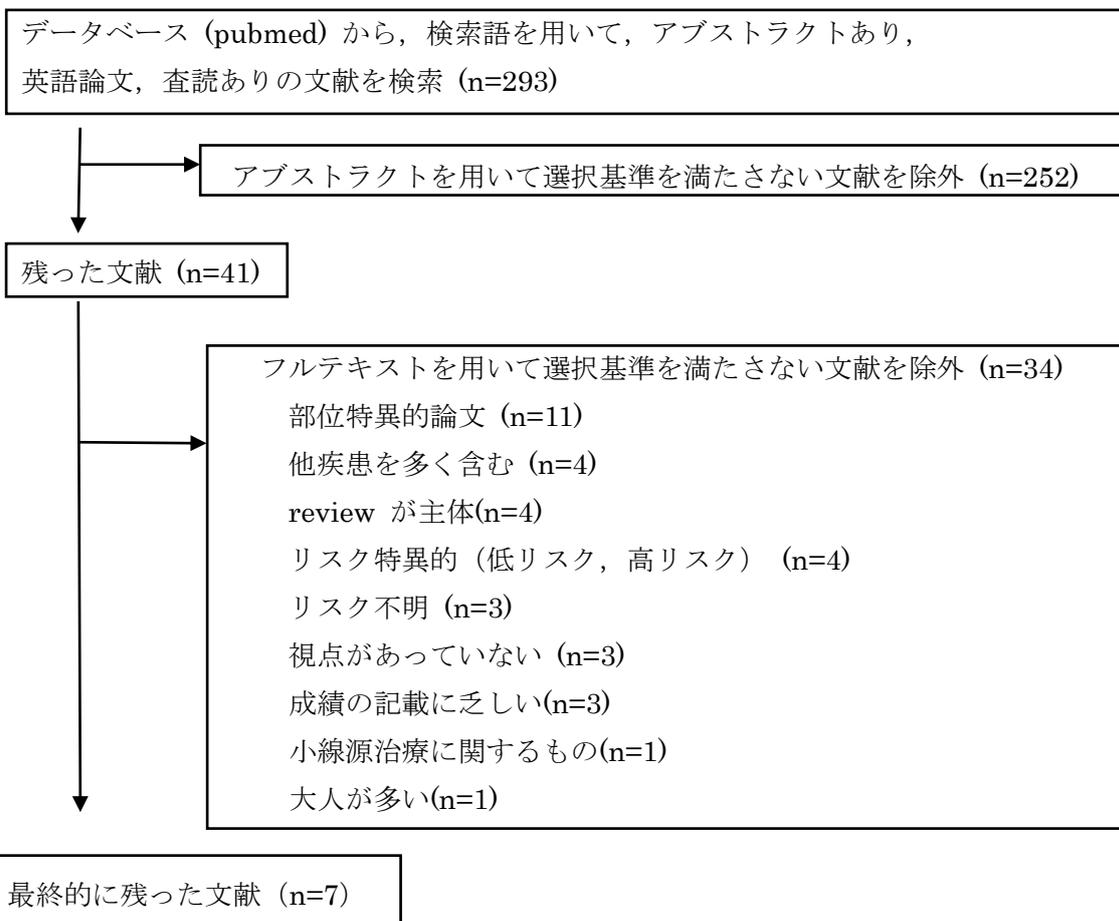
しない点は合致を得るまで討議した.

<検索式>

Search ("rhabdomyosarcoma") AND ("radiotherapy" OR "radiation therapy")

文献検索の流れ

### 横紋筋肉腫



これに加えて、外部委員からの示唆で検討した論文が CQ1 で 3 編, CQ2 で 3 編. 内容を吟味した上で, CQ1 は計 7 編, CQ2 は 6 編を参考文献として採用した.

## Review 検索 小児腫瘍（神経芽腫）

筑波大学・放射線腫瘍学 櫻井英幸，水本斉志  
兵庫県立がんセンター・放射線治療科 副島俊典

CQ3：陽子線治療が比較対象とすべき，INSS 4 の神経芽腫への既存治療の成績は？

CQ4：陽子線治療が比較対象とすべき，神経芽腫の既存治療の長期有害事象は？

### <選択基準>

- アブストラクトあり，英語論文，査読ありの文献
- 研究方法：システマティックレビュー，メタアナリシス，前向きコホート研究，ケースコントロール研究，横断研究などの観察的研究を含めた．実験的研究，事例研究，レターおよびコメント，ケースレポート，成人の腫瘍，特定部位の転移，線量測定，二次癌についての記載が主たる論文は含めなかった．
- 研究参加者：担当者が研究参加者に含まれるかどうかは問わず選択した．
- 神経芽腫を含む論文を含めた．
- アウトカム：上記 2 疾患の CQ に合致する生存率および晩期有害事象（二次癌を除く）に関する記載のある論文を選択した．

### <方法>

データベース：Pubmed

検索期間：2010 年から 2015.8.15 年

検索語：“neuroblastoma” “radiotherapy” or “radiation therapy” “stage 4” “survival”  
“clinical trial” “high risk” “late effect”

### <検索の流れ>

神経芽腫は稀少疾患であり，可能な限り広く文献を拾い集めることに留意した．外部委員からの指示により追加検索（2-3 回目）を行い，目的に合う論文を採用した．

検索で得られた文献から，アブストラクトにより明らかに選択基準を満たさないと判断できるものを除外

→この作業で残った文献のフルテキストを読み込み，選択基準を満たさない文献を除外

→得られた文献のフルテキストを最終的に二名で評価

※これらの系統的検索作業は副島（兵庫），水本（筑波）がそれぞれ別々に行い，その評価は，副島，水本，櫻井の 3 名で行った．

※副島，水本，櫻井の 3 人が最終的に得られた文献の研究デザイン，研究参加者の属性，アウトカムおよびその評価方法，統計学的解析，共変量，結果などを詳細に分析し，一致しない点は合致を得るまで討議した．

<検索式>

1 回目 2010 年から 2015.8.15 年

Search ("neuroblastoma") AND ((radiotherapy OR "radiation therapy")

2 回目 -2015.9.15 年

Search ("neuroblastoma") AND ("stage 4") AND ("survival")

Filters: "clinical trial"

3 回目 -2015.9.15 年

Search ("neuroblastoma") AND ("stage 4" OR "high risk) AND ("late effect")

<文献検索の流れ>

1 回目

データベース (pubmed) から、検索語を追加 (2010-2015)  
"Neuroblastoma" "radiotherapy" "radiation therapy"  
301件

→ アブストラクトを用いて選択基準を満たさない文献を除外 (n=279)

残った論文 (n=22)

→ フルテキストを用いて選択基準を満たさない文献を除外  
また、同一組織からの報告を除外  
(n=14)

残った論文 (n=8)

2 回目 (CQ3 を想定)

データベース (pubmed) から、検索語を追加  
"Neuroblastoma" 11866件  
"stage4" 798件  
"survival" 274件  
"clinical trial" 38件

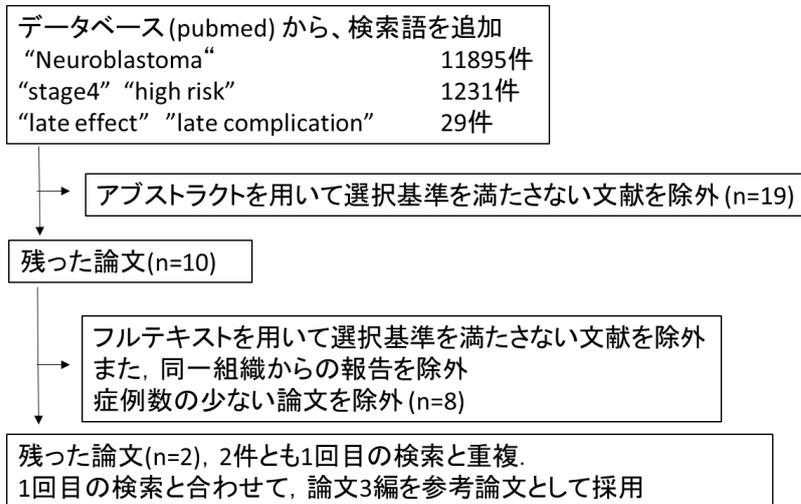
→ アブストラクトを用いて選択基準を満たさない文献を除外 (n=28)

残った論文 (n=10)

→ フルテキストを用いて選択基準を満たさない文献を除外  
また、同一組織からの報告を除外  
症例数の少ない論文を除外 (n=5)

残った論文 (n=5) を新たに追加,  
精査し論文 7 編, 学会抄録 1 編を参考論文として採用

### 3回目 (CQ4 を想定)



## 資料 2

CQ 1 : 陽子線治療が比較対象とすべき, 中間リスク群小児横紋筋肉腫の既存治療成績は?

サイエンティフィックステートメントおよび解説

横紋筋肉腫の最近の標準的な治療成績, 特に中間リスクの治療成績に関する報告を検討した. また, 中間リスク群を多く含む Group III 症例についてもデータを抽出した.

比較的新しい文献である 2009-2014 年までに発表された治療成績を表に示す(文献 1-5). これらの報告に加えて, 本邦の JRSG により供与された中間リスク群小児横紋筋肉腫に対する成績を示す (\*参考資料).

また, 米国のハーバード大学から既に陽子線治療を用いた治療成績が報告されている(6,7)

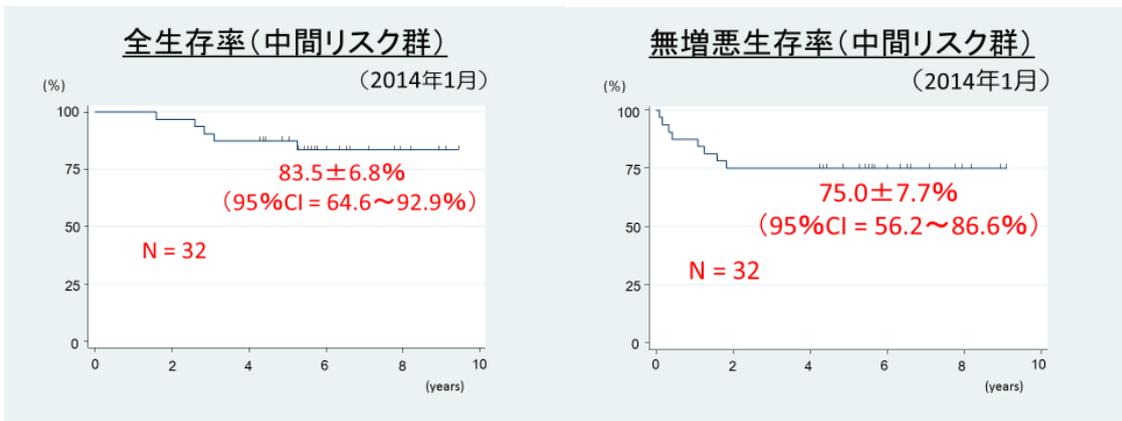
以上の報告から, 中間リスクの 5 年生存率は, 論文によりやや幅はあるが, 約 70%程度と考えられる.

照射方法	発表者	グループ 地域	年	症例数	対象	生存率
X線治療	Reilly, et al (1)	Single-center アメリカ	2015	17	傍髄膜 13 遠隔転移あり 4	5年生存 75%
X線治療	Eaton, et al (2)	Two-centers アメリカ	2013	55	病期 III/III 15/13/26 Group 2/3 9/46	3年生存(傍髄膜) 76% 3年生存(非傍髄膜) 96%
X線治療	Bisogno, et al (3)	21-centers イタリア	2012	163	Group III/III/IV 32/20/91/20	3年生存 62.6% 10年生存 55.8%
X線治療	Lin, et al (4)	COG (D9803) 北米	2012	375	Group III/III/IV 14/42/290/25	5年無増悪 72%
X線治療	Arndt, et al (5)	COG (D9803) 北米	2009	205 168	emb, st 2/3, group III av, st 2/3, group II/III	4年無増悪 73-76% 4年無増悪 52-68%
X線治療	未発表	JRSG 日本	2014	32	中間リスク群 (JRSG分類)	5年無増悪 75.0% 5年生存 83.5% (未発表データ)
陽子線治療	Ladra, et al (6)	MGH, MDA アメリカ	2014	57	低リスク群 15 中間リスク群 42 (COG分類)	5年生存 100% 5年生存 70%
陽子線治療	Childs, et al (7)	MGH アメリカ	2012	17	Group III/IV 15/2	5年生存 64%
陽子線治療	陽子線治療	本試験	2015	38	中間リスク群 (COG分類)	3および5年無増悪 81% 3年および5年生存 90%

COG; Children's Oncology Group, JRSG; 日本横紋筋肉腫臨床研究グループ,  
MGH; Massachusetts General Hospital, MDA; MD Anderson Cancer Center

(1) Reilly BK, et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2015. (2) Eaton BR, et al. Cancer 2013. (3) Bisogno, et al. Pediatr Blood Cancer 2012.  
(4) Lin C, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012. (5) Arndt C, et al. J Clin Oncol 2009.  
(6) Ladra M, et al. J Clin Oncol 2014. (7) Childs S, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012.

\* 日本横紋筋肉腫臨床研究グループ(JRSG)による, 本邦の中間リスク群の治療成績



(注) COG と JROSG のリスク分類には違いがあり、成績の解釈に注意を要する。JRSG 分類では group III の一部が高リスク群に分類されるため、同一の症例群で検討すると、JRSG 分類のほうが COG 分類よりも中間リスク群の成績が良くなることになる。

COG 中間リスク ; 胎児型(stage 2/3, かつ group III), 胞巣型(stage1-3 かつ group I-III)  
 JRSG 中間リスク ; 胎児型(stage 2/3, かつ group III), 胞巣型(stage1-3 かつ group I/II もしくは stage1 かつ group III)

D9803(米国COG)リスク分類						JRS-I(日本JRSG)リスク分類									
胎児型	I	II			III		IV	胎児型	I	II			III		IV
		a	b	c	標準	標準以外				a	b	c	標準	標準以外	
		NO NK	NI1 NI2	NO NK	NI1 NI2	NO NK	NI1			NO NK	NI1 NI2	NO NK	NI1 NI2	NO NK	NI1
1(予後良好部位)		Low A			Low B			1(予後良好部位)		Low A			Low B		
2(不良部位)								2(不良部位)							
3(不良部位)		Low B			Intermediate			3(不良部位)		Low B			Intermediate		
4(遠隔転移)								4(遠隔転移)						10歳未満 Inter	10歳以上 High
<b>胞巣型</b>							<b>胞巣型</b>								
		a	b	c	標準	標準以外			a	b	c	標準	標準以外		
		NO NK	NI1 NI2	NO NK	NI1 NI2	NO NK	NI1			NO NK	NI1 NI2	NO NK	NI1 NI2	NO NK	NI1
1(予後良好部位)		Intermediate						1(予後良好部位)		Intermediate					
2(不良部位)								2(不良部位)							
3(不良部位)								3(不良部位)					High		
4(遠隔転移)							High	4(遠隔転移)							High

参考文献

(1) Reilly BK, Kim A, Peña MT, Dong TA, Rossi C, Murnick JG, Choi SS.  
Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: Review and update. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Sep;79(9):1477-83.

(2) Eaton BR, McDonald MW, Kim S, Marcus RB Jr, Sutter AL, Chen Z, Esiashvili N.  
 Radiation therapy target volume reduction in pediatric rhabdomyosarcoma: implications for patterns of disease recurrence and overall survival. Cancer. 2013 Apr 15;119(8):1578-85.

- (3) Bisogno G et al. Long-term results in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Italian Cooperative Study RMS 79. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 872-876
- (4) Lin C, et al. Effect of radiotherapy techniques (IMRT vs. 3D-CRT) on outcome in patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma enrolled in COG D9803--a report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1764-1770
- (5) Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS, Rodeberg DA, Hayes-Jordan AA, Paidas CN, Parham DM, Teot LA, Wharam MD, Breneman JC, Donaldson SS, Anderson JR, Meyer WH. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 1;27(31):5182-8.
- (6) Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, Friedmann AM, Yong Yeap B, Goebel CP, MacDonald SM, Grosshans DR, Rodriguez-Galindo C, Marcus KJ, Tarbell NJ, Yock TI. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 20;32(33):3762-70.
- (7) Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, Yeap BY, Adams J, MacDonald SM, Liebsch NJ, Tarbell NJ, Yock TI. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Feb 1;82(2):635-42.

## CQ2：頭頸部横紋筋肉腫の放射線治療（X線）の長期有害事象は？

### サイエンティフィックステートメントおよび解説

過去の論文を検討して見ると、上記 CQ に対する長期の有害事象の記述は症例の事象の記載のみのものが大多数を占めており、まとまった報告は少ない。また多くの論文では化学療法や手術による合併症と、放射線治療によるいわゆる局所の有害事象を区別するのが困難な場合が多い。

このような背景のなかで、2000年に Paulino ら(1)が、頭頸部の横紋筋肉腫に対する放射線治療（X線）による長期合併症を報告している。1967-1994年までの30例の頭頸部原発症例のうち17例が5年生存し、中央値20年の経過観察では、観察可能症例のうち認められた有害事象は、成長遅延 9/15(60%)、成長ホルモン補充療法 6/15(40%)、顔面の左右非対称性 11/15(73%)、聴力障害 6/8(75%)、視力障害 9/11(82%)、歯牙障害 7/7(100%)、甲状腺機能低下 2/2(100%)、認知障害 3/15(20%)であった。

その後2015年に Schoot ら(2)は、1990年～2010年に治療した頭頸部の横紋筋肉腫153例のうち2年以上生存し、観察可能であった80例の有害事象を報告した。通常的外部照射症例31例の有害事象のグレードは、Grade1:4例(13%)、Grade2:3例(10%)、Grade3:18例(58%)、Grade4:6例(19%)であった。

線量分布の比較研究においては、従来のX線治療にくらべて陽子線治療により正常組織線量の低減がはかれることが多数の論文で指摘されている(3-5)。最近では米国ハーバード大学から陽子線治療を用いた横紋筋肉腫の報告があり、晩期有害事象はGrade2で28%、Grade3で7%との報告がある(6)。

横紋筋肉腫のほとんどの症例で放射線治療は必須の局所療法となっており、長期観察例では高率にハイグレードの有害事象の発生が見込まれる。また、骨格系への有害事象の出現には時間がかかるため、特に経過観察が短い場合にはその出現頻度の解釈に注意を要する。

横紋筋肉腫の長期観察後の有害事象

照射方法	報告者	年	症例数	有害事象	
				Grade 2	Grade 3
X線治療 (頭頸部)	Schoot RA(2) 英, 蘭	2015	31 中央値10.5年	10%	58% (Grade4 19%)
陽子線治療 頭頸部以外も含む	Ladra MM(6) 米 MGH	2014	47(5年生存のみ) 中央値47月 (14-102)	28%	7%
陽子線治療 (頭頸部)	本試験	2015	49 中央値57月 (3-314)	18%	2%

(2) Schoot RA, et al. . Eur J Cancer 2015. (6) Ladra J Clin Oncol. 2014

参考文献

(1) Paulino AC wt al., Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. INt J Radiat Oncol Biol Phys 2000 Dec 1;48(5):1489-95.

(2) Schoot RA, et al. Adverse events of local treatment in long-term head and neck rhabdomyosarcoma survivors after external beam radiotherapy or AMORE treatment. Eur J Cancer 2015; 51: 1424-1434

(3) Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, Yeap BY, Adams J, MacDonald SM, Liebsch NJ, Tarbell NJ, Yock TI. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(2):635-42

(4) Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, Macdonald SM, Pieretti RV, Robinson G, Adams J, Tarbell NJ, Yock TI. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(5):1367-1373

(5)Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ, Tarbell NJ, Yock TI. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(1):179-186

(6)Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, Friedmann AM, Yong Yeap B, Goebel CP, MacDonald SM, Grosshans DR, Rodriguez-Galindo C, Marcus KJ, Tarbell NJ, Yock TI. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 20;32(33):3762-70.

CQ3：陽子線治療が比較対象とすべき、INSS 4 の神経芽腫への既存治療の成績は？

サイエンティフィックステートメントおよび解説

神経芽腫ステージ4の最近の標準的な治療成績に関する報告を検討した。特に、先進国での大規模な臨床試験の報告を中心に生存率に関するデータを収集した。

比較的新しい文献である2008-2014年までの治療成績を表に示す(1-7)。これらの報告に加えて、本邦のJNBSGによる高リスク神経芽腫に対する標準的治療検証試験の成績は、第54回日本血液・がん学会において、3年全生存率(OS)は69.5%、3年無増悪生存率(PFS)は30.5%であったと報告されている(8)。

照射方法	発表者	グループ 地域	年	症例数	対象	生存率
X線治療	Valteau-Couanet, et al (1)	SFOP (NB97 trial) フランス	2014	47	Stage 4	4年 51% 8年 34%
X線治療	Morgenstern, et al (2)	INRG 北米、欧州、日本	2014	2250	Stage 4 (4N) Stage 4 (non-4N)	5年(n=146) 85% 5年(n=2104) 42%
X線治療	Simon, et al (3)	German NB97 trial ドイツ	2013	278	Stage 4	5年 44.9%
X線治療	Perwein, et al (4)	University of Graz オーストリア	2011	31	Stage 4	5年 54.3%
X線治療	Naranjo, et al (5)	COG (A3973) 北米	2011	350	Stage 4	5年 45.6%
X線治療	Matthay, et al (6)	CCG (CCG-3891) アメリカ	2009	466	Stage 4	5年 36%
X線治療	Pearson, et al (7)	CCLG 英国、北欧	2008	262	Stage 4	5年 18.2-30.2% (無増悪生存)
陽子線治療	陽子線治療	本試験	2015	21	Stage 4	5年 75%

SFOP; French Society of Pediatric Oncology, INRG; International Neuroblastoma Risk Group  
COG; Children's Oncology Group, CCG; Children's Cancer Group, CCLG; Children's Cancer and Leukaemia Group

(1) Valteau-Couanet, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2014. (2) Morgenstern DA, et al. *J Clin Oncol* 2014. (3) Simon T, et al. *J Clin Oncol* 2013. (4) Perwein T, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2011. (5) Naranjo A, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2011. (6) Matthay K, et al. *J Clin Oncol* 2009. (7) Pearson AD, et al. *Lancet Oncol* 2008.

神経芽腫においては、いまだにステージ4の治療成績は十分とは言えない。報告によりやや幅はあるが、5年生存率で約50%程度と考えられる。また、高リスク症例においては、5年以降でも生存率が低下する可能性があり、注意を要する。

参考文献

(1) Valteau-Couanet D et al., Long-term results of the combination of the N7 induction chemotherapy and the busulfan-melphalan high dose chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 977-981

(2) Morgenstern DA, London WB, Stephens D, Volchenboum SL, Hero B, Di Cataldo A, Nakagawara A, Shimada H, Ambros PF, Matthay KK, Cohn SL, Pearson AD, Irwin MS. Metastatic neuroblastoma confined to distant lymph nodes (stage 4N) predicts outcome in patients with stage 4 disease: A study from the International Neuroblastoma Risk Group Database. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 20;32(12):1228-35. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6342. Epub 2014 Mar 24.

(3) Simon T, Häberle B, Hero B, von Schweinitz D, Berthold F. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):752-8. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9339. Epub 2013 Jan 2. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis.

(4) Perwein T et al., Survival and late effects in children with stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 629-635

(5) Naranjo A, Parisi MT, Shulkin BL, London WB, Matthay KK, Kreissman SG, Yanik GA. Comparison of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) and <sup>131</sup>I-MIBG semi-quantitative scores in predicting survival in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Jul 1;56(7):1041-5. doi: 10.1002/pbc.22991. Epub 2011 Feb 15.

(6) Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al: Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 27:1007-13, 2009

(7) Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ, Imeson J, Ellershaw C, Machin D; European Neuroblastoma Study Group; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG formerly United Kingdom Children's Cancer Study Group). High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008 Mar;9(3):247-56. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70069-X.

(8) 松本公一ほか, JNBSGによる高リスク神経芽腫に対する標準的治療検証試験. 第54回 日本小児血液・がん学会 (2012年11月30日 - 12月2日, 横浜) .

CQ4：陽子線治療が比較対象とすべき、神経芽腫の既存治療の長期有害事象は？

サイエンティフィックステートメントおよび解説

過去の論文から放射線治療を行った神経芽腫に関する論文を抽出した。稀少がんである神経芽腫について、長期有害事象を検討した研究そのものが少なく、系統的な検索のみでは適切なエビデンスを収集することが困難であった。晩期有害事象の記載のある多くの論文では、それぞれの事象の頻度の記載はあるものの重傷度の記載に乏しく、化学療法や手術による合併症と放射線治療による局所の有害事象を区別するのが困難な場合が多かった。また、長期観察の論文は、少数例の報告ではあるが、比較的最近の論文が多かった。

Ducassou Aら(1)は、French prospective clinical trials; NB 90とNB 94において、5年以上生存し長期観察可能であった22症例のうち、16例(73%)に晩期有害事象を認め、照射野内の晩期有害事象は11例(50%)であったと報告している。事象別には、照射範囲内の19事象のうち、11事象がGrade2以下、8事象がGrade3または4であったとしている(症例別にはGrade3以上が5症例、23%)。また、骨変形は線量に依存し、31Gy以上照射群で7/15、31Gy未満で0/7例と31Gy以上の照射で有意に出現率の増加を認めた(p=0.038)。Perweinら(2)も、16例の生存例(観察期間中央値7.4年)の有害事象を報告し、14例(87.5%)でGrade2の有害事象を認め、8例(50%)でGrade3以上、3例で2次腫瘍が発生し(悪性1例)、悪性の1例は2次がんが原因で死亡していると報告している。Sungら(3)は、高リスク神経芽腫に対する化学療法+自家幹細胞移植(全身照射を含む)の治療成績を報告し、患者あたりの有害事象数の中央値は4(1-7)事象であり、特に歯牙の形成不全は全例で認められ、そのうち20/21がGrade3-4であったと報告している。

有害事象

照射方法	報告者	年	症例数	Grade 2	Grade 3
X線治療	Ducassou, et al (1) 仏, NB90, NB94	2015	22 (5年生存のみ) 中央値14年 (5-21)		23% (Grade 3以上)
X線治療	Perwein, et al (2) 豪Graz大学	2012	16 (観察期間7.4年) 1984-2009治療例	87.5%	50% (Grade3以上)
集学的治療 (化学療法, TBI, 幹細胞移植)	Sung KW, et al (3) 韓国 サムソンメディカルセンター	2013	21 (3年生存+有害事象 評価可能※) 中央値55月(14-94)生存例		95% Grade 3以上
陽子線治療	本試験	2015	46 中央値18月 (1-374)	7%	0%

※3年以上生存例は23例あり。

TBI 9.9Gy/3回が施行され21例中20例で歯牙にGrade3の有害事象

(1)Ducassou A, et al. Strahlenther Onkol 2015. (2) Perwein T, et al. Pediatr Blood Cancer 2011.

(3) Sung KW, et al. Bone Marrow Transplant 2013.

神経芽腫において、照射線量に応じた有害事象の発生が認められ、長期観察例多くの例でグレード3以上の有害事象の発生が見込まれる。

#### 参考文献

(1) Long-term side effects of radiotherapy for pediatric localized neuroblastoma : Results from clinical trials NB90 and NB94. Ducassou A, Gambart M, Munzer C et al. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 604-612

(2) Perwein T, Lackner H, Sovinz P, et al. Survival and late effects in children with stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 629-635

(3) Sung KW, Son MH, Lee SH, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma: results of SMC NB-2004 study. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 68-73

### 資料 3

システマティック・レビューの外部評価表 1

CQ1：陽子線治療が比較対象とすべき、中間リスク群小児横紋筋肉腫の既存治療成績は？

①システマティック・レビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・ 検索方法	妥当である <b>改善を要す</b> 妥当ではない	Radiotherapy を検索語として入れて絞っているため、それが含まれない治療成績に関する文献が落ちていると思われる。CQ1 の場合は radiotherapy に言及しない論文も拾わないと網羅しているとは言えない。 <b>時間的制約から再検索を行うことはできませんでした</b>
・ 選別方法	妥当である <b>改善を要す</b> 妥当ではない	上記と同じ理由
・ サマリー	妥当である <b>改善を要する</b> 妥当ではない	どこの国、あるいはどのスタディグループのプロトコールに基づいた臨床試験なのかわからないサマリーがあるので記載を加えた方がよい。 (Reilly BK et al, 2015) (Eaton BR et al, 2013) <b>記載しました</b>
・ 論文へのコメント	<b>妥当である</b> 改善を要する 妥当ではない	
・ その他	<b>妥当である</b> 改善を要する 妥当ではない	
・ CQ1に対する解説	<b>妥当である</b> 改善を要する 妥当ではない	文献(1)の Hosoiらの我が国の検討は、多施設共同研究 JRSG 設立前の治療成績であり、病理診断、化学療法、放射線治療の適応・照射線量も統一しておらず、他の3つの多施設共同研究と同じようなコントロールとするのは少し難しいかと思う。JRS-I の中間リスク群の治療成績を送らせていただきましたので、日本の成績としてはこちらをご使用ください。 <b>挿入しました。</b>

②重要であるがレビューに含まれていない論文	
Minn AY, Lyden ER, Anderson JR, Million L, Arndt CA, Brown K, Hawkins DS, Donaldson SS. Early treatment failure in intermediate-risk rhabdomyosarcoma: results from IRS-IV and D9803—a report from the Children’s Oncology Group. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4228–32. <b>早期の再発解析であり採用しませんでした</b>	
Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS, Rodeberg DA, Hayes-Jordan AA, Paidas CN, Parham DM, Teot LA, Wharam MD, Breneman JC, Donaldson SS, Anderson JR, Meyer WH. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children’s oncology group study D9803. J Clin Oncol. 2009 Nov 1;27(31):5182–8 <b>採用しました</b>	
Arndt CA, Hawkins DS, Meyer WH, Sencer SF, Neglia JP, Anderson JR. Vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide and etoposide/ifosfamide with IRS-IV in intermediate risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children’s Oncology Group. Pediatr Blood Cancer. 2008 Jan;50(1):33–6. <b>上記を採用したので採用しませんでした</b>	

陽子線との比較表	コメント
<ul style="list-style-type: none"> <li>・妥当である</li> <li>・<b>改善を要する</b></li> <li>・妥当ではない</li> </ul>	<p>① 国際的な比較の観点からは、米国、欧州、日本それぞれにリスク分類が異なる。特に日本の中間リスクの成績について、米国 COG のデータと比較する際に、日本のリスク分類では、予後不良の胞巣型 Stage 2, 3, Group III が高リスクに分類されており、見かけ上、日本の成績が良くなるという点について注意が必要と考える。米国のデータと比較する場合、米国 COG のリスク分類での中間リスクでデータを出し直し比較するのがよいと考える。http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770373 に米国 COG の中間リスク群研究である D9803 の成績があり、放射線の局所制御率についての文献は既に引用されているが、組織亜型や Stage、Group 別の成績の記載もあるので、適切であれば文献に追加いただければ、と考える。<b>COG または JROSG のどちらの中間リスク分類であるかを、表に示しました。また、解説に、中間リスク分類の違いを記載しました。</b></p> <p>② 既存治療との比較において、陽子線治療群の観察期間の中央値が 1.8 年であり、やや短いため、3 年や 5 年全生存率での比較が妥当かという点が懸念される。もし、再発に関するデータがあり、無再発生存率を提示いただければ、短期の観察期間でも</p>

	<p>説得力が増すと考える。加えました</p> <p>③ 耐容線量のためにX線治療では十分な照射ができないが（例えば傍髄膜原発例で視神経の耐容線量のために十分に照射できない、など）、陽子線なので治療可能であった症例の数のデータがあれば提示していただきたい。本研究の38例中5例ではX線治療では耐用線量を超えると判断されております</p> <p>④ 陽子線治療では、近接危険臓器への線量をIMRTよりさらに減量でき、成長障害や機能障害などの晩期有害事象を減らすことが報告されているが、その効果については症例の蓄積が待たれるところで、有効性を示す論文が2014年3月までではないようです。その後なければ、日本のデータのみで仕方ないかと思う。</p> <p>米国 MGH の生存のデータを追加しました。</p>
--	--

システマティック・レビューの外部評価表2

CQ2：頭頸部横紋筋肉腫の放射線治療（X線）の長期有害事象は？

①システマティック・レビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・検索方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である <input type="checkbox"/> 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・選別方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である <input type="checkbox"/> 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・サマリー	<input type="checkbox"/> 妥当である <input checked="" type="checkbox"/> 改善を要する <input type="checkbox"/> 妥当ではない	CQ1のコメントに同じ <b>線量分布解析の論文を追加しました</b>
・論文へのコメント	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である <input type="checkbox"/> 改善を要する <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・その他	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である <input type="checkbox"/> 改善を要する <input type="checkbox"/> 妥当ではない	

<p>・CQ2に対する 解説</p>	<p>妥当である <b>改善を要する</b> 妥当ではない</p>	<p>放射線治療の有害事象を問うCQ ですよね？ CQ そのものに頭頸部横紋筋肉腫の<b>放射線治療（X線）</b>の長期有害事象は？の文言を加えるべきでないか？ <b>追記しました</b></p>
------------------------	---	---

<p>②重要であるがレビューに含まれていない論文</p>	
<p>Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM, Yeap BY, Adams J, MacDonald SM, Liebsch NJ, Tarbell NJ, Yock TI. Proton radiotherapy for parameningeal rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(2):635-42 <b>線量分布の解析論文は文献検索の際に落としておりましたが、指示に従って採用しました</b></p>	
<p>Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, Macdonald SM, Pieretti RV, Robinson G, Adams J, Tarbell NJ, Yock TI. Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(5):1367-1373 <b>線量分布の解析論文は文献検索の際に落としておりましたが、指示に従って採用しました</b></p>	
<p>Kozak KR, Adams J, Krejcarek SJ, Tarbell NJ, Yock TI. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(1):179-186 <b>線量分布の解析論文は文献検索の際に落としておりましたが、指示に従って採用しました</b></p>	

陽子線との比較表	コメント
<p>・妥当である ・<b>改善を要する</b> ・妥当ではない</p>	<p>① 横紋筋肉腫の晩期有害事象について、日本の陽子線群のデータは観察期間の中央値が短く、X線治療で最多とされる骨格系の変形の出現には時間がかかるため解釈に注意が必要かと思う。<b>追記しました。</b></p> <p>② 放射線治療による晩期合併症としては、照射部位における骨軟部組織の成長障害、歯牙形成異常、白内障、下垂体機能低下症、性腺機能障害、二次がんの発生が報告されている。陽子線治療については、3D-CRT、IMRTより近接危険臓器の線量を減量可能であるとの報告はあるが、臨床的な晩期有害事象の評価についての報告はほとんどなく、比較表以外の報告は観察期間平均5年と短く、長期間の観察が必要だが、参考となる論文が少ないため、載せておいても良いかと思う。<b>上記の線量測定論文を</b></p>

	<b>追加しました.</b>
--	----------------

システマティック・レビューの外部評価表 3

CQ3：陽子線治療が比較対象とすべき、INSS4の神経芽腫への既存治療の成績は？

①システマティック・レビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・検索方法	<u>妥当である</u> 改善を要す 妥当ではない	検索式に則って検索されている。国際共同および欧米の主なスタディーグループの研究結果がほぼ網羅されています。
・選別方法	<u>妥当である</u> 改善を要す 妥当ではない	上記と同じ理由。ただし②に示した論文は、やや古い報告であるが、北米の研究グループ COG からの主要なデータであるので追加することを進めます。 <b>追加しました</b>
・サマリー	妥当である <u>改善を要する</u> 妥当ではない	臨床試験を行ったグループ名や地域名または国名を記載した方がよいと思います。 <b>追加しました</b>
・論文へのコメント	<u>妥当である</u> 改善を要する 妥当ではない	
・その他	妥当である <u>改善を要する</u> 妥当ではない	高リスク或いは4期神経芽腫においては、5年以上経過しても生存率が低下します。これは、文献(6)でも示されています。したがって、5年以降に生存率が低下する可能性があることは明記しておくべきと考えます。 <b>明記しました.</b>
・CQ3に対する解説	妥当である <u>改善を要する</u> 妥当ではない	検索式は示されるべきと思います。 <b>示しました.</b>

②重要であるがレビューに含まれていない論文
Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al: Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. J Clin Oncol 27:1007-13, 2009 <b>追加しました</b>


陽子線との比較表	コメント
<ul style="list-style-type: none"> <li>・妥当である</li> <li>・<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">改善を要する</span></li> <li>・妥当ではない</li> </ul>	臨床試験を行ったグループ名や地域名または国名を記載した方がよいと思います。 <b>追記しました。</b>

システマティック・レビューの外部評価表 4

CQ 4：陽子線治療が比較対象とすべき、神経芽腫の既存治療の長期有害事象は？

①システマティック・レビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・ 検索方法	妥当である <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">改善を要す</span> 妥当ではない	稀少がんである神経芽腫について、長期有害事象を検討した研究そのものが少なく、系統的な検索のみでは適切なエビデンスを収集することが難しいが、検索式等は示されるべきと考えます。 また、最近のエビデンスで含まれていないものがありますので、再検討を要すると思います。 <b>再検討しましたが、はじめの検索と同様のものが残りましたので、新たに採用できる文献がありませんでした。</b>
・ 選別方法	妥当である <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">改善を要す</span> 妥当ではない	上記と同じ理由。
・ サマリー	妥当である <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">改善を要する</span> 妥当ではない	臨床試験を行ったグループ名や地域名または国名を記載した方がよいと思います。単一施設での研究は区別して明記するべきと考えます。 <b>明記しました。</b>
・ 論文へのコメント	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">妥当である</span> 改善を要する 妥当ではない	
・ その他	<span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">妥当である</span> 改善を要する	

	妥当ではない	
・CQ4に対する 解説	妥当である <u>改善を要する</u> 妥当ではない	陽子線での比較表でも記載しましたが、追跡期間を考慮して考察することが必要と考えます。 <b>明記しました。</b>

②重要であるがレビューに含まれていない論文	
Peinemann F, Tushabe DA, van Dalen EC, et al: Rapid COJEC versus standard induction therapies for high-risk neuroblastoma. Cochrane Database Syst Rev 5:Cd010774, 2015	
Kandula S, Sutter A, Prabhu RS, et al: Reassessing dose constraints of organs at risk in children with abdominal neuroblastoma treated with definitive radiation therapy: a correlation with late toxicity. Pediatr Blood Cancer 62:970-5, 2015	
Moreno L, Vaidya SJ, Pinkerton CR, et al: Long-term follow-up of children with high-risk neuroblastoma: the ENSG5 trial experience. Pediatr Blood Cancer 60:1135-40, 2013	
これらの3論文の長期有害事象の記載は、事象の頻度については記載がありますが、 <b>grade</b> の記載が無く、また化学療法を主体とした副作用の記載のため、本CQの回答としては利用できませんでした。	

陽子線との比較表	コメント
・妥当である ・ <u>改善を要する</u> ・妥当ではない	長期有害事象を比較するのであれば、追跡年数の中央値、範囲等が記載されるべきと考えます。 <b>明記しました。</b>

## 資料 4

小児腫瘍（横紋筋肉腫）CQ1, CQ2 に対する総評

日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)

代表幹事（京都府立医科大学小児科）細井 創

外科治療委員会委員長（九州大学小児科）木下義晶

低リスク A 群臨床試験主任研究者（京都府立医科大学小児科）土屋邦彦

低リスク B 群臨床試験主任研究者（京都府立医科大学小児科）宮地 充

横紋筋肉腫の治療は外科的手術，化学療法，放射線治療の集学的治療であり，陽子線治療のみ有用性や副作用を評価するのは困難な面があるものの，以下のとおり，現時点で収集できる情報は最大限集積されていると考える。

**CQ1** 陽子線治療が比較対象とすべき，中間リスク群小児横紋筋肉腫の既存治療成績は？

中間リスク群に関する治療成績に関して，システマティックレビューにより選択された文献に加えて外部評価委員により指摘された文献を加え，検討することにより，米國小児がん研究グループ COG の軟部組織肉腫委員会 STS committee らの治療成績に関する文献を中心に，最近の状況がほぼ網羅された。本邦の治療成績については，中間リスク群分類が一部で COG と異なるが（報告書内に記載），日本で唯一の大規模なデータである日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG) の第 I 期臨床試験(JRS-I)に基づくデータを示しており，比較を行うのに有効と評価できる。

**CQ2** 陽子線治療が比較対象とすべき，頭頸部横紋筋肉腫の放射線治療（X 線）の長期有害事象は？

頭頸部横紋筋肉腫の放射線治療（X 線）の長期有害事象についてシステマティックレビューにより，有害事象の項目や発生率などが適確にピックアップされている。外部評価委員により指摘された陽子線治療についての文献の追加を行い，従来の X 線治療に比べてより正常組織線量の低減が認められる点を複数の論文が引用されている。一方で陽子線治療の長期有害事象に関する論文は現時点では数少ないが，比較に有用と思われる論文はレビューされている。本邦の試験における有害事象に関しては観察期間がまだ短く，今後の継続的な経過観察が必要であるが，現時点で明らかになっている情報は示されている。

## 小児腫瘍（神経芽腫）CQ3, CQ4 に対する総評

京都府立医科大学  
大阪市立総合医療センター  
（日本神経芽腫研究グループ JNBSG）

田尻達郎  
米田光宏

### CQ3

世界の主要な臨床研究グループの結果が網羅されている。症例数の多い研究において 5 年生存率はすべて 50%未満であり、stage 4, 高リスクに分類される神経芽腫の予後は極めて不良であることが示されている。

これらと比較して陽子線治療の 5 年生存率 75%はかなり優れた結果で本治療法の有効性が期待できると考えられる。

しかしながら、陽子線治療の症例数が少ないこと、化学療法等の他の治療法が統一されていないことや症例のバイアスがあることも慎重に考慮する必要がある。考えられるバイアスとしては、陽子線治療を要する病巣以外の病巣がコントロールされた症例であること、陽子線治療を受けるために移動できる全身状態であることなどが挙げられる。

また、高リスク神経芽腫症例は、5 年以上経過してから再発することも知られており、5 年生存率だけで正確に効果判定できないことも考慮する必要がある。

### CQ4

エビデンスそのものが少なく、また症例や検討内容が均一でない報告が多い中で、有害事象の grade まで記載された報告が複数集められている。稀少がんである神経芽腫（本邦での新規発症数は年間 150 例程度）の長期有害事象に対するエビデンスは極めて少なく、検索方法を変えても一定のクオリティをもつ報告を収集するのは難しいと思われる。

文献 1), 2)は長期間フォローした症例の有害事象が検討されている。これに対し、文献 3)は極めて強い探索的治療を行った単一施設の結果で、観察期間もそれほど長くない。

陽子線治療の結果は上記と比較すると症例数が多く、また有害事象の頻度、grade とも良好である。しかしながら、観察期間は短いため、今後長期有害事象が生じる可能性が考えられる。この点は蓄積された症例の長期フォローが必要であることが示唆される。また CQ3 でも述べたバイアスも存在することから、陽子線治療のデータ評価は慎重であるべきである。

### 総括

CQ3, 4 を総括すると、今回収集された陽子線治療の短期的な成績は、既存の報告と比較して、予後、有害事象とも良好であると言える。ただし、予後については症例数が少なく、有害事象については観察期間が短いので、この評価は限定的である。また、治療内容が不均一であることも考慮しなくてはならない。

小児がんは稀少がんであり，さらに疾患の種類が多く，均一な症例を集積して治療成績を評価するためには様々な問題点を有している．また，救命例には長い人生が待っていることから，晩期合併症を最小限に抑えることが極めて重要な命題である．その中で，陽子線治療は既存の放射線治療に比し，有害事象を低減させつつ治療効果を向上させることができる可能性があり，患児や家族，医療者双方から大きな期待がもたれている新規治療法である．

今回の陽子線治療の結果は，これまでの報告と比較してネガティブなデータはみられない．ただし症例数や追跡期間に限界があり，科学的に十分なエビデンスとは言えない．

陽子線治療は上記の様に大きな期待が持たれる新規治療法であり，今後前方視的に症例を集積し，さらに科学的に信頼できるエビデンスが構築されることを期待する．以上をもって神経芽腫の外部評価総評とする．

## 先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

日付 2015年11月13日

所属・氏名 群馬大学医学部附属病院：清原浩樹，大野達也

静岡がんセンター：村山重行

放射線医学総合研究所：小藤昌治，鎌田正

国立がん研究センター東病院：秋元哲夫

神奈川県立がんセンター：中山優子

### （1）－（2）骨軟部腫瘍）

既存治療に関する文献収集は、客観性・透明性が確保された手法を用いて検討されたものを用いるか、又は再度実施し、比較対象を適切に設定すること

【回答】 ご指摘ありがとうございます。

小児を除く骨軟部腫瘍および頭蓋底脊索腫・軟骨肉腫，頭頸部肉腫の陽子線および重粒子線治療データと比較する文献を収集するために，以下のCQを設定しました。

CQ1：頭蓋底の脊索腫・軟骨肉腫に対して粒子線治療は有用か？

CQ2：仙尾骨の脊索腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？

CQ3：切除可能な仙尾骨の脊索腫に対する既存治療の成績は？

CQ4：骨盤の骨肉腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？

CQ5：切除可能な骨盤の骨肉腫に対する既存治療の成績は？

CQ6：骨盤の軟骨肉腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？

CQ7：切除可能な骨盤の軟骨肉腫に対する既存治療の成績は？

CQ8：後腹膜肉腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？

CQ9：頭頸部肉腫に対して粒子線治療は有用か？

まずCQ1では頭蓋底腫瘍について，外部委員（日本頭頸部癌学会および日本頭蓋底外科学会）に，文献検索とともにCQの回答を作成していただきました（資料2）。頭蓋底脊索腫については，既存治療としての術後放射線治療（X線治療）を50例以上行った文献において，5年粗生存率55-74%，局所非再発生存率45-56%との報告をまとめ，先進医療会議で報告した陽子線治療成績（5年生存率75%，局所制御率72%），および重粒子線治療成績（5年生存率90%，局所制御率81%）との比較対照といたしました。また，頭蓋底軟骨肉腫については，陽子線治療での文献検索の報告（5年粗生存率75-91%，5年局所制御率は80-98%）が記載されました。最後に，頭蓋底に発生する脊索腫および軟骨肉腫に対する粒子線治療は欧米においては標準治療と認識されている現状が記載されました。

CQ2および3の仙尾骨の脊索腫については，切除非適応例に対するX線治療や化学療法な

どの既存治療の報告は乏しく、比較対象の設定は困難と考えられました。一方で、切除可能例の報告は多く、5年全生存率74-97%と報告されておりますが、術後の合併症の頻度が高い点が指摘されておりましたので記載いたしました。今回の先進医療会議で報告した粒子線治療の成績は、手術可能例に対する手術成績とは対象が異なるため比較はできませんが、粒子線治療では切除非適応例が多く含まれるにもかかわらず、高い治療成績（5年全生存率：陽子線100%、重粒子線83%）であったことを記載しました。

CQ4 および5では、骨盤発生の骨肉腫を取り上げました。切除非適応または不完全切除例の5年全生存率は0-10%であり、予後不良でありました。一方で、切除可能な骨盤の骨肉腫に対する切除成績は、5年全生存率26-55.8%でありましたが、術後22-73%に重篤な合併症が生じている点を記載しました。表には先進医療会議で報告した重粒子線治療の成績（5年生存率39%、切除非適応例を多く含む）を併記いたしました。

CQ6 および7の骨盤の軟骨肉腫については、切除非適応に対するエビデンスの高い既存治療の成績の報告は認められず、切除非適応例が治療例のほとんどをしめる粒子線治療に対する比較対象の設定は困難と考えられました。一方で、対象は異なりますが、切除可能例に対する切除成績は5年全生存率62.6-92%でありました。表には、先進医療会議で報告した重粒子線治療の成績（5年生存率43%）を併記いたしました。

CQ.8では切除非適応の後腹膜肉腫に対する成績をまとめました。根治切除例（5年全生存率40-60%）に比べ、非切除または非根治切除例（5年全生存率0-13%）の成績は不良であることを記載しました。表に先進医療会議で報告した重粒子線治療の成績（5年生存率40%、切除非適応例を多く含む）を併記いたしました。

CQ9は外部委員である日本頭頸部癌学会に、文献検索とともにCQの回答を作成していただきました（資料2）。頭頸部肉腫に対する手術を中心とした既存治療では、5年粗生存率は約60%でありましたが、切除不能例に対してはエビデンスの高い報告は認められませんでした。参考のため、主に切除非適応症例を対象にした重粒子線治療の報告（3年局所制御率91.8%、3年粗生存率74.1%）を記載しました。

全体として、切除非適応の骨軟部腫瘍において、粒子線治療が適応できない場合には、既存治療の中には根治的治療はなく、非根治的治療を行った場合の生存データについてエビデンスの高い報告は認められませんでした。

次に、客観性・透明性を高めるために、本邦でのCQ2-8の対象疾患・病態の専門家である日本整形外科学会（骨軟部腫瘍委員会）に対して、日本放射線腫瘍学会から外部評価を依頼しました。外部評価表（資料3）およびメール等を通じて、外部評価委員からデータの適切性など意見交換を行いました。外部評価表には、検索方法、選別方法、サマリー、論文へのコメント、CQに対する解説、重粒子線、陽子線との比較表の妥当性について判定を頂き、追加論文の有無についても指導を受けました。一部の検索の方法などで問題点の指摘を受けましたが、外部委員からの適切な論文の追加指示を頂くことで、最終的にCQに対する回答（資料2）を確定しました。CQ.8につきましては既存の日本整形外科学会軟部腫瘍診療ガイドライン委員会の後腹膜腫瘍に関する記載を参考に資料2を確定しました。

外部評価をお願いした日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会の担当者からは、「仙尾骨脊索腫、

骨盤骨肉腫・軟骨肉腫，後腹膜肉腫について，エビデンスが少ないCQを含めて，既存治療での主要な臨床データは網羅され，粒子線治療との比較を行うに有効と評価できる．形態が複雑であることやバリアーとしての正常組織が乏しいなどの解剖学的な理由から，既存治療では根治的手術の困難な症例が存在し，高率な再発率や術後の合併症，QOLの低下などが問題となる．さらに，根治性が得られない症例の予後は極めて不良である．これらの点で，骨盤，仙尾骨，後腹膜肉腫に対する粒子線治療は，局所制御，QOLの維持などの点から大きな期待が持たれる治療法である．今後は，症例を集積し，長期の治療成績などのエビデンスが構築されることを期待する。」との総評をいただきました．

## 資料 1

Review 検索 骨軟部腫瘍

所属・氏名 群馬大学医学部附属病院：清原浩樹，大野達也

静岡がんセンター：村山重行

放射線医学総合研究所：小藤昌治，鎌田正

国立がん研究センター東病院：秋元哲夫

神奈川県立がんセンター：中山優子

- CQ1：頭蓋底の脊索腫・軟骨肉腫に対して粒子線治療は有用か
- CQ2：仙尾骨の脊索腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？
- CQ3：切除可能な仙尾骨の脊索腫に対する既存治療の成績は？
- CQ4：骨盤の骨肉腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？
- CQ5：切除可能な骨盤の骨肉腫に対する既存治療の成績は？
- CQ6：骨盤の軟骨肉腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？
- CQ7：切除可能な骨盤の軟骨肉腫に対する既存治療の成績は？
- CQ8：後腹膜肉腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？
- CQ9：頭頸部の肉腫に対して粒子線治療は有用か？

CQ2～CQ8 の系統的検索作業を以下に示す。

（注：CQ1，CQ9 は外部委員自身が文献検索したため資料 2 に検索語が示されている）。

<選択基準>

- アブストラクトあり，英語論文，査読ありの文献
- 研究方法：システマティックレビュー，メタアナリシス，前向きコホート研究，ケースコントロール研究，横断研究などの観察的研究を含めた。実験的研究，事例研究，レターおよびコメント，ケースレポート，特定部位の転移，線量測定，二次癌についての記載が主たる論文は含めなかった。
- 研究参加者：担当者が研究参加者に含まれるかどうかは問わず選択した。
- 骨軟部腫瘍を含む論文を含めた。
- アウトカム：上記疾患に合致する 5 年生存率に関する記載のある論文を選択した。

<方法>

データベース：Pubmed

検索期間：1990. 1. 1 から 2015. 8. 15 （対象文献数が 3 以下の時は 1980. 1. 1 まで拡大）

検索語：下記の検索式を参照

<検索の流れ>

仙尾骨脊索腫あるいは骨盤原発の骨腫瘍は極めて稀少な疾患であり，可能な限り広く文献を拾い集めることに留意した。検索で得られた文献から，アブストラクトにより明らかに選択基準を満たさないと判断できるものを除外

→この作業で残った文献のフルテキストを読み込み、選択基準を満たさない文献を除外  
→得られた文献のフルテキストを最終的に評価

※これら2つの系統的検索作業は清原（群馬）、村山（静岡）がそれぞれ独立して行い、その評価は鎌田、村山、大野、清原の4名で行った。

※鎌田ら4人が最終的に得られた文献の研究デザイン、研究参加者の属性、アウトカムおよびその評価方法、統計学的解析、共変量、結果などを詳細に分析し、一致しない点は合致を得るまで討議した。

※検索期間内に文献がなかった際には検索期間を広げて追加検索を行い、目的に合う論文を採用した。

<検索式>

1) CQ2, 3 (仙尾骨脊索腫)

((torso[mh] OR torsos[tiab] OR Trunk[tiab] OR Trunks[tiab] OR truncus[tiab]) AND Chordoma/therapy[mh]) NOT (Chordoma/therapy[mh] AND spine[mh] AND "spinal neoplasms/therapy"[mh]) NOT (Chordoma/therapy[mh] AND (pelvic bones[mh] OR pelvic[tiab] OR pelvis[tw])) AND (Survival rate[mh] OR "Survival Analysis"[mh] OR "5 year"[tiab] OR "5years"[tiab] OR "overall survival"[tiab] OR "progression free survival"[tiab] OR "overall survivals"[tiab] OR "progression free survivals"[tiab])

2) CQ4, 5 (骨盤骨肉腫), CQ6, 7 (骨盤軟骨肉腫)

(torso[mh] OR torsos[tiab] OR Trunk[tiab] OR Trunks[tiab] OR truncus[tiab]) AND (sarcoma/therapy[majr] AND ("bone neoplasms"[majr] OR osteosarcoma[ti] OR chondrosarcoma[ti] OR osteosarcomas[ti] OR chondrosarcomas[ti] OR sarcoma[ti] OR sarcomas[ti])) AND ("Survival rate"[mh] OR "Survival Analysis"[mh] OR "5 year"[tiab] OR "5years"[tiab] OR "overall survival"[tiab] OR "progression free survival"[tiab] OR "overall survivals"[tiab] OR "progression free survivals"[tiab]) NOT (("Osteosarcoma/therapy"[majr] OR "chondrosarcoma/therapy"[majr]) AND (pelvic bones[mh] OR pelvic[tiab] OR pelvis[tw])) NOT (("Osteosarcoma/therapy"[majr] OR "chondrosarcoma/therapy"[majr]) AND (spine[mh] AND "spinal neoplasms/therapy"[mh])) NOT (("soft tissue neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("soft tissue"[tiab] OR "soft tissues"[tiab]))

3) CQ8(後腹膜肉腫)

(("Retroperitoneal Neoplasms/therapy"[Mesh]) AND ("soft tissue"[TW] OR "soft tissues"[TW])) AND ("Survival rate"[mh] OR "Survival Analysis"[mh] OR "5 year"[tiab] OR "5years"[tiab] OR "overall survival"[tiab] OR "progression free survival"[tiab] OR "overall survivals"[tiab] OR "progression free survivals"[tiab] OR kaplan-meier estimate[mh])) NOT ((torso[mh] OR torsos[tiab] OR Trunk[tiab] OR Trunks[tiab] OR truncus[tiab]) AND (sarcoma/therapy[majr] AND ("bone neoplasms"[majr] OR osteosarcoma[ti] OR chondrosarcoma[ti] OR osteosarcomas[ti] OR chondrosarcomas[ti] OR sarcoma[ti] OR sarcomas[ti])) AND ("Survival rate"[mh] OR "Survival Analysis"[mh] OR "5 year"[tiab] OR "5years"[tiab] OR "overall survival"[tiab] OR "progression free survival"[tiab] OR "overall survivals"[tiab] OR "progression free survivals"[tiab]) NOT (("Osteosarcoma/therapy"[majr] OR "chondrosarcoma/therapy"[majr]) AND (pelvic bones[mh] OR pelvic[tiab] OR pelvis[tw])) NOT

((("Osteosarcoma/therapy"[majr] OR "chondrosarcoma/therapy"[majr]) AND (spine[mh] AND "spinal neoplasms/therapy"[mh])) AND (("soft tissue neoplasms"[MeSH Terms]) OR ("soft tissue"[tiab] OR "soft tissues"[tiab])))

以下に文献検索の流れを CQ ごとに示す。

CQ. 2 :仙尾骨脊索腫切除非適応に対する既存治療の治療成績 (生存率)

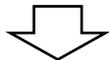
図書館司書による Pubmed からの文献抽出

抽出文献数 : 75



二人の独立した専門家による抄録 1 次スクリーニング

選択文献数 : 12



二人の独立した専門家によるフルテキスト二次スクリーニング

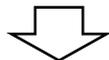
対象文献数 : 1

さらに、検索を 1980 年までさかのぼり、文献を 1 つ追加した。

CQ. 3 :切除可能な仙尾骨脊索腫に対する既存治療の治療成績 (生存率)

図書館司書による Pubmed からの文献抽出

抽出文献数 : 75



二人の独立した専門家による抄録による 1 次スクリーニング

選択文献数 : 12



二人の独立した専門家によるフルテキストによる二次スクリーニング

対象文献数 : 10

さらに、外部評価委員の指摘に従い 2 つの文献を追加

CQ. 4 :骨盤の骨肉腫 (切除非適応) に対する既存治療の成績は?

図書館司書による Pubmed からの文献抽出

抽出文献数 : 179



二人の独立した専門家による抄録による 1 次スクリーニング

選択文献数 : 25



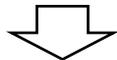
二人の独立した専門家によるフルテキストによる二次スクリーニング

対象文献数 : 5

CQ. 5 : 切除可能な骨盤の骨肉腫に対する既存治療の成績は？

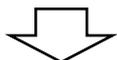
図書館司書による Pubmed からの文献抽出

抽出文献数 : 179



二人の独立した専門家による抄録による 1 次スクリーニング

選択文献数 : 25



二人の独立した専門家によるフルテキストによる二次スクリーニング

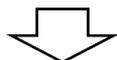
対象文献数 : 9

さらに, 外部評価委員の指摘に従い 2 つの文献を追加

CQ. 6 : 骨盤の軟骨肉腫 (切除非適応) に対する既存治療の成績は？

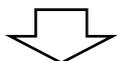
図書館司書による Pubmed からの文献抽出

抽出文献数 : 193



二人の独立した専門家による抄録による 1 次スクリーニング

選択文献数 : 14



二人の独立した専門家によるフルテキストによる二次スクリーニング

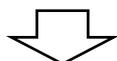
対象文献数 : 0

さらに, 検索を 1980 年までさかのぼったが, 対象となる文献はなかった.

CQ. 7 : 切除可能な骨盤の軟骨肉腫に対する既存治療の成績は？

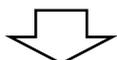
図書館司書による Pubmed からの文献抽出

抽出文献数 : 193



二人の独立した専門家による抄録による 1 次スクリーニング

選択文献数 : 14



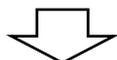
二人の独立した専門家によるフルテキストによる二次スクリーニング

対象文献数 : 7

CQ. 8 : 後腹膜肉腫 (切除非適応) に対する既存治療の成績は？

図書館司書による Pubmed からの文献抽出

抽出文献数 : 275



二人の独立した専門家による抄録による1次スクリーニング

選択文献数：5



二人の独立した専門家によるフルテキストによる二次スクリーニング

対象文献数：2

さらに、検索を1980年までさかのぼり、文献を2つ追加した。

## 資料 2

### CQ.1：頭蓋底の脊索腫・軟骨肉腫に対して粒子線治療は有用か？

頭頸部癌学会ガイドライン委員会

丹生健一（委員長），朝蔭孝宏，本間明宏

古平 毅，全田貞幹，林 隆一（理事長）

作成協力

甲村英二（神戸大学 日本頭蓋底外科学会理事長）

吉田一成（慶応大学 日本頭蓋底外科学会理事）

#### 【背景】

脊索腫は胎生期の脊索の遺残組織に由来する腫瘍で仙骨部と頭蓋底（斜台）に好発する。発生頻度は年間100万人に1人/年と稀な腫瘍である。一塊切除による根治手術が治療の基本だが、病変が頭蓋底深部に位置し、周辺の神経や血管を巻き込んで進展することから、全摘が困難で約50%に局所再発するため、多くの症例で術後放射線治療が適応されている（表1）。脊索腫は放射線低感受性であるため高線量投与が求められるが、視神経、脳幹などの重要な神経組織が標的部位に近接するため、通常の放射線治療では重要組織を回避して標的部位に十分な線量を投与することが難しい。個々の症例に応じて、ガンマナイフ、サイバーナイフ、粒子線治療、強度変調放射線治療（IMRT）などが選択されているのが本邦の現状である。

	Number of patients	Skull base, cervical spine, or craniocervical junction	Quality of margins	Number of patients receiving radiotherapy	Follow-up (months)	5-year estimates %			10-year estimates %		
						OS	LRFS	DMFS	OS	LRFS	DMFS
Sen et al (2010) <sup>16</sup>	71	Skull base and craniocervical junction	R1=59 R2=41	44 (62%)	66 (median)	75%	NR	98%	NR	NR	NR
Wu et al (2010) <sup>17</sup>	106	Skull base	R1=78 R2=22	40 (38%)	64 (mean)	68%	47%	100%	60%	12%	100%
Choi et al (2010) <sup>18</sup>	97	Craniocervical junction	NR	97 (100%)	50 (mean)	55%	NR	NR	36%	NR	NR
Wang et al (2012) <sup>19</sup>	14	Cervical spine	R1=5 R2=9	14 (100%)	59 (mean)	86%	50%	100%	NR	NR	NR
Yasuda et al (2012) <sup>20</sup>	40	Skull base, craniocervical junction, and cervical	R1=17 R2=23	30 (75%)	57 (median)	70%	NR	87%	NR	NR	NR
Di Maio et al (2012) <sup>21</sup>	95	Skull base	R1=67 R2=28	33 (35%)	38 (mean)	74%	56%	NR	NR	NR	NR
Ouyang et al (2014) <sup>22</sup>	77	Skull base	R1=57 R2=9	22 (29%)	60 (mean)	71%	45%	NR	46% (8 years)	18% (8 years)	NR
Rachinger et al (2014) <sup>23</sup>	47	Skull base	R1=15 R2=81 Biopsy: 4	30 (64%)	62 (median)	83%	NR	100%	NR	NR	NR

Series were published over the last 5 years. R1=marginal resection. R2=intralesional resection. OS=overall survival. LRFS=local recurrence-free survival. DMFS=distant metastasis-free survival. NR=not reported.

**Table 1: Post-local treatment outcome in major series of chordoma of the skull base or cervical spine**

表 1：頭頸部脊索腫の治療成績（Stacchiotti）

【粒子線治療の成績】

Di Maioらの23の観察研究から807例の解析を行った報告では、全体の5年無増悪生存率50.8%と5年生存率78.4%であり、術後放射線治療としてガンマナイフを選んだ群は、炭素線を選んだ群よりも無再発生存率が悪く（表2）、paired z-test で $p = 0.042$ と有意差がみられている（表3）。なお、通常のX線照射群の成績が比較的良好であった理由は、これらの対象となった症例は腫瘍の発生部位が通常のX線で照射可能な部位、即ち、摘出も容易な部位であったため、より根治的な切除が行えたものと推測される。

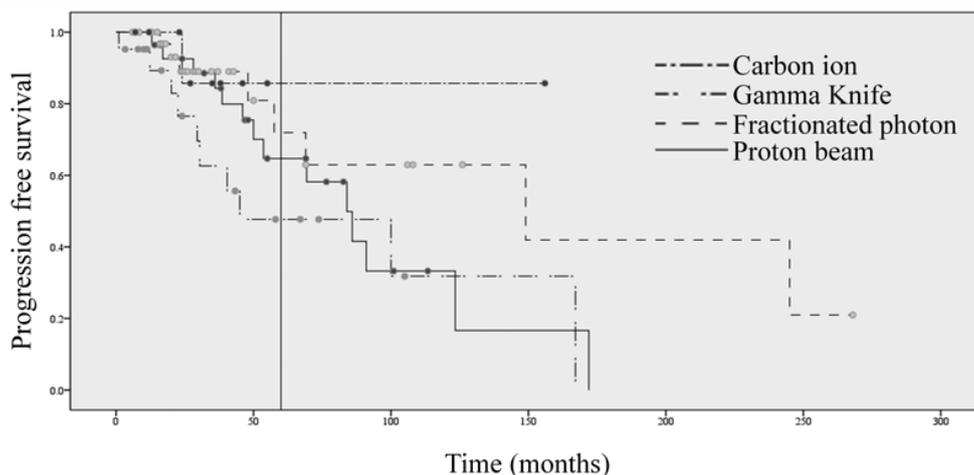


表2 線種別無増悪生存率

Type of Adjuvant	No. of Patients	Weighted 5-Yr OS (%)	p Value	Weighted 5-Yr PFS (%)	p Value
PBRT	272	76.7 ± 4.5	NS	57.0 ± 4.8	NS
GKS	64	74.8 ± 7.4	NS	41.9 ± 7.3	lower than carbon ion ( $p = 0.042$ )
carbon ion	106	88.5 ± 5.9	NS	72.9 ± 6.9	NS
fXRT	75	77.4 ± 8.6	NS	58.4 ± 9.9	NS

表3 : Paired Z-test of 5-year PFS and OS according to types of radiotherapy

一方、米国最大のがんセンターであるMD Andersonから出された最新のreviewでは、術後または生検後に陽子線治療を行った場合の5年局所制御率（無増悪生存率）は脊索腫で54%、軟骨肉腫で80-98%であった。

Study	N	Site	Treatment	Outcome	Toxicity	Conclusion
<b>Chordoma and chondrosarcoma</b>						
Rombi et al (2013), retrospective review	26	Skull base and axial skeleton chordoma (19) or chondrosarcoma (9)	Surgery/biopsy, PBR using spot-scanning technique, mean dose 74 CGE for chordoma and 66 CGE for chondrosarcoma at 1.8-2 CGE per fraction	5-y LC 81% (chordoma) 80% (chondrosarcoma) 5-y OS 89% & 75%	No high-grade acute or late toxicity	Spot-scanning results in excellent LC with acceptable rates of late toxicity
McDonald et al (2013), retrospective review	16	Skull base and spinal chordoma treated with surgery (15/16) and EBRT	Retreated with PBR to 71.2-79.2 CGE	2-y LC 85% 2-y CSS 88% 2-y OS 80%	3 patients with bitemporal lobe necrosis, 1 patient with CSF leak and meningitis, and 1 with ischemic brainstem stroke	Reirradiation is a feasible option for patients with recurrent chordoma of the skull base or spine
Ares et al (2009), retrospective review	64	Skull base chordoma (41) and chondrosarcomas (22)	Surgery/biopsy followed by spot-scanning PBR mean 68.4 CGE 1.8-2 CGE per fraction 4 d a week	5-y LC 81% (chordoma) 94% (chondrosarcoma) 5-y DFS 81% and 100% 5-y OS 62% and 91%	94% 5-y freedom from high-grade toxicity 2 patients experienced grade 3-4 optic neuropathy, 2 patients experienced grade 3 symptomatic temporal lobe damage	Spot-scanning is safe with efficacy and toxicity rates similar to passive scatter
Rutz et al (2008), retrospective review	10	Skull base and spinal chordoma (6) and chondrosarcoma (4)	Surgery followed by spot-scanning PBR, median 66-74 CGE with/without chemotherapy	100% 3-y LC, DFS, and OS	Only grade 1 acute toxicity reported. Late toxicity in 3/10 patients: pituitary, alopecia, and radiographic brain changes and auditory changes	IMPT has similar safety and efficacy when compared with passive scatter but may allow for dose intensification
Noël et al (2005), retrospective review	100	Skull base or cervical spine chordoma	Surgery/biopsy, combined proton-photon RT median dose 67 CGE	2-y LC 86% 4-y LC 54% 2-y OS 94% 5-y OS 81%	42 with late complications: 11 with vision loss, 11 with neuropsych complications, 21 with decreased hearing, 16 with pituitary dysfunction	Homogeneity of dose in the target volume is an important predictor of control
Munzenrider et al (1999), retrospective review	519	Skull base chordoma and chondrosarcoma	Surgery/biopsy followed by 66-83 CGE proton-photon RT	5-y LRFS 73% (chordoma) 98% (chondrosarcoma) 5-y OS 80% and 91%	3 patients died of brainstem injury, 8 patients had temporal lobe injury; other toxicities reported were hearing loss, cranial neuropathy, endocrinopathy	Postoperative treatment with PBR is best management strategy for patient with base of skull chordoma and chondrosarcoma

### 【推奨度】

Chordoma global consensus groupからlancet oncologyがLancet Oncologyに発表した position paper(Stacchiotti)においても、1) 肉眼的根治切除例，切除不能例に対して放射線治療を行うこと，2) 原則として粒子線治療で選択すること，をいずれも(recommendation B)として推奨している。脊索腫および軟骨肉腫に対する粒子線治療が既に欧米では「standard of care」として認識されている。このような状況と上記のデータから，本邦でも本疾患に対する粒子線治療は有効な治療として推奨する。

#### 【文献の検索方法】

PubMedを用いて次の検索式で検索しフリーハンドで検索した論文も加え，内容が各論点にと合致し，最も症例数が多い論文，多施設共同研究，メタアナリシスを中心に重要な文献を選出した．

検索式：chordoma radiation x (review or clinical trial):

検索式：chordoma proton x (review or clinical trial): 66件

検索式：chordoma carbon x (review or clinical trial): 20件

#### 【参考文献】

Di Maio S, Temkin N, Ramanathan D, Sekhar LN. Current comprehensive management of cranial base chordomas: 10-year meta-analysis of observational studies. *J Neurosurg.*2011; 115(6):1094-105.

Holliday EB, Frank SJ. Proton radiation therapy for head and neck cancer: a review of the clinical experience to date. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Jun 1;89(2):292-302.

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;16(2):e71-83. position paper.

## 資料 2

CQ. 2 : 仙尾骨の脊索腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？

### サイエンティフィックステートメントおよび解説

成人の仙尾骨の脊索腫（切除非適応）に対する治療成績報告を検討した。

Imai ら(1)が切除不能な仙尾骨の脊索腫に対する重粒子線治療の成績(95例の5年全生存率86%)を報告したのを初めとして、複数の粒子線治療に関する成績が報告されている。粒子線治療以外の既存治療法に関する報告は非常に限られており、部位を仙尾骨の脊索腫に限定した報告はなかった。

Cummings ら(2)は、24例の脊索腫症例に対してX線を用いた放射線治療成績を報告した。そのうち10例が仙骨症例(2例は不完全切除後、8例は生検のみ)であった。全部位の症例における5年生存率は62%、10年生存率は28%であった。また仙骨部の10症例のうち5例が再照射を受けた。

また、Chugh ら(3)は、進行脊索腫および軟部肉腫(局所進行例あるいは遠隔転移例)51例に対する9-Nitro-Camptothecinを用いた臨床第II相試験の成績を報告した。そのうち15例が脊索腫(腰椎・仙椎9例、斜台4例、など)、23例が軟部肉腫、13例がGISTであった。脊索腫症例の3年生存率は31%であったが、5年以上経過観察された症例はなかった。

以上から、粒子線治療を除く既存治療法において、切除非適応である仙尾骨の脊索腫に対し、十分な有効性を示すエビデンスは現時点で確立していないと考える。

報告者	報告年	症例数	治療方法	全生存率
Imai (1)	2011	95	重粒子線	5y 86%
Cummings (2)	1983	24 (仙椎 10)	X-ray	5y 62% 10y 28%
Chugh (3)	2014	15 (腰仙椎 9)	9-Nitro-Camptothecin	3y 31%
先進医療会議 報告*	2015	223	重粒子線	5y 82.6%
先進医療会議 報告*	2015	14	陽子線	5 y 100%

\* 根治切除困難/機能面から犠牲大/切除拒否を含む  
参考として、先進医療会議の報告データを掲載した。

#### 参考文献

- (1) Imai R, et al. Carbon ion radiotherapy for sacral chordomas. *Br J Radiol.* 2011 Dec;84 Spec No 1:S48-54.
- (2) Cummings BJ, et al. Chordoma: the results of megavoltage radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983 May;9(5):633-42.
- (3) Chugh R, et al. Phase II study of 9-nitro-camptothecin in patients with advanced chordoma or soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 2005 May 20;23(15):3597-604.

## 資料 2

CQ. 3 : 切除可能な仙尾骨の脊索腫に対する既存治療の成績は？

### サイエンティフィックステートメントおよび解説

成人の仙尾骨の脊索腫に対する標準的な治療成績報告を検討した。仙尾椎発生脊索腫の標準的治療とされる手術治療成績の結果が網羅されている。まれな疾患であるため症例数は 10 から 138 と少なく、5 年全生存率は 74~97%、10 年全生存率は 29.1%~84.4%とばらつきが見られる。

文献(2)の Baratti らの報告は、56 例中 28 例を解析したものと思われる。また多くの文献が純粋に手術治療を単独で実施した成績ではなく、切除縁が marginal や intralesional には通常の放射線治療を追加して実施している成績であることに注意すべきである。文献(1)の Fuchs らの報告では症例の 42%に放射線照射を追加し、文献(3)の Dubory らの報告では 55%の症例に術後放射線照射を追加した成績である。また、文献(7)の Stacchiotti らの報告では、放射線療法は全生存率や局所無再発生存率に無関係であったと報告している。総じて治療成績としては手術治療後の高い局所再発率が報告され、ゆっくりとした発育であるため 5 年無再発生存はよくても、10 年では成績が下がることが報告されている。仙尾椎発生脊索腫に対する手術治療では、術後短期の合併症が大きな問題となる。たとえば文献(3)の Dubory らの報告では、合併症としての感染が 62%に発生したとされている。また文献(6)の Nishida ら、文献(9)の Bergh からも、術後の創感染、仙骨骨折、膀胱直腸障害や下肢機能障害が報告されている。全生存率だけではなく、有害事象を含めた治療効果の評価が他治療との比較には重要になると考えられる。

報告者	報告年	症例数	主たる治療方法	全生存率	局所制御無病生存率
Fuchs (1)	2005	52	切除	5y 74% 10y 52%	
Baratti (2)	2003	56 (仙椎 50)	切除	5y 87.8%	-
Dubory (3)	2014	29	切除	5y 84.4% 10y 84.4%	-
Osaka (4)	2014	15	切除	5y 81.3% 10y 61.5%	-
Ruggieri (5)	2010	56	切除	5y 97% 10y 71%	-
Nishida (6)	2011	17	切除 10 重粒子線 7	5y DSS 85.7% 5y DSS 53.3%	5y LRFS 62.5% 5y LRFS 100%
Stacchiotti (7)	2010	138 (仙椎 107)	切除	5y 78% 10y 54%	5y LRFS 52% 10y LRFS 33%
Ahmed (8)	2009	18	切除	5y 81% 10y 70%	
Bergh (9)	2000	39 (仙椎 30)	切除	5y 84% 10y 64%	
Yonemoto (10)	1999	13	切除	5y 81.8% 10y 29.1%	
Chen (11)	2010	36	切除	5y CDFS 59.5% 10y CDFS 59.5%	
Schwab (12)	2009	42	切除	5y DFS 56% 5y DSS 77%	局所再発 40%

DSS: disease-specific survival, LRFS: local recurrence-free survival

CDFS: Continuous Disease-free survival

#### 参考文献

- (1) Fuchs , et al. Operative management of sacral chordoma. J Bone Joint Surg Am. 2005;87(10):2211-6.
- (2) Baratti D, et al. Chordoma: natural history and results in 28 patients treated at a

- single institution. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(3):291-6.
- (3) Dubory A, et al. "En bloc" resection of sacral chordomas by combined anterior and posterior surgical approach: a monocentric retrospective review about 29 cases. *Eur Spine J*. 2014;23(9):1940-8.
  - (4) Osaka S, et al. Long-term outcome following surgical treatment of sacral chordoma. *J Surg Oncol*. 2014;109(3):184-8.
  - (5) Ruggieri P, et al. Surgical margins and local control in resection of sacral chordomas. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(11):2939-47.
  - (6) Nishida Y, et al. Clinical outcome of sacral chordoma with carbon ion radiotherapy compared with surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(1):110-6.
  - (7) Stacchiotti S, et al. Chordoma of the mobile spine and sacrum: a retrospective analysis of a series of patients surgically treated at two referral centers. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(1):211-9.
  - (8) Ahmed, et al. Safety margins in resection of sacral chordoma: analysis of 18 patients. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129(4):483-7.
  - (9) Bergh P, et al. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine: a study of 39 patients. *Cancer*. 2000;88(9):2122-34
  - (10) Yonemoto T, et al. The surgical management of sacrococcygeal chordoma. *Cancer*. 1999;85(4):878-83.
  - (11) Chen KW, et al. Prognostic factors of sacral chordoma after surgical therapy: a study of 36 patients. *Spinal Cord*. 2010;48:166-71.
  - (12) Schwab JH, et al. The surgical management of sacral chordomas. *Spine*. 2009;34(24):2700-4.

## 資料 2

QQ. 4 : 骨盤の骨肉腫 (切除非適応) に対する既存治療の成績は？

### サイエンティフィックステートメントおよび解説

成人の骨盤の骨肉腫 (切除非適応) に対する治療成績報告を検討した。

Matsunobu ら (1) が切除不能な体幹部の骨肉腫に対する重粒子線治療の成績 (骨盤 61 例で 5 年全生存率 29%) を報告したが, 粒子線治療以外の既存治療法に関する報告は限られている。

DeLaney ら (2) は, 骨肉腫に対して X 線による放射線治療を行った 41 例の成績を報告した。部位別には, 頭頸部 17 例, 四肢 8 例, 脊椎 8 例, 骨盤・体幹 8 例が含まれていた。手術と放射線治療を併用した 36 例の 5 年生存率は 74%, 5 年無病生存率は 52% であったのに対して, 生検のみで放射線治療を行った 5 症例 (部位不明) の 5 年生存率は 25%, 5 年無病生存率は 25% であった。

また, 手術療法を含む治療に関する内容に, 不完全切除あるいは非切除例に関する治療成績が含まれている報告が複数あった。

Song ら (3) は, 骨盤の骨肉腫 41 例の手術成績を報告した。そのうち手術例 (20 例) の 5 年生存率は 55.8% であったのに対して, 非手術 (21 例) では 4.8% であった。また, Ferrari ら (4) による骨盤骨肉腫 40 例に対する手術成績の報告では, 完全切除可能であった群 (26 例) では 5 年生存率は 45% であったのに対し, 不完全切除群 (14 例) では 0% であった。Donati ら (5) による骨盤骨肉腫 60 例に対する手術成績の報告では, 完全切除例 (30 例) の 5 年生存率は 30% であったのに対し, 不完全切除例 (30 例) では 0% であった。また, Glimmer ら (6) による骨盤骨肉腫 36 例に対する手術と化学療法の成績を報告では, 手術可能例 (16 例) の 5 年生存率は 41% であったのに対し, 姑息的治療例 (20 例) では 0% であった。Kawai ら (7) による骨盤骨肉腫 40 例に対する手術成績の報告では, 切除 30 例の 5 年生存率は 41% であったのに対し, 非切除 10 例では 10% であった。

以上から, 粒子線治療を除く既存治療法において, 切除非適応である骨盤の骨肉腫に対し, 十分な有効性を示すエビデンスは現時点で確立していないと考える。

報告者	報告年	症例数	治療方法	全生存率 切除例	全生存率 非切除例
Matsunobu (1)	2012	61	重粒子線	-	5y 29%
DeLaney (2)	2005	5	X線 (部位不明)	-	5y 25%
Song (3)	2010	41	切除(20例)	5y 55.8%	5y 4.8%
Ferrari (4)	2012	40	切除(26例)	5y 45%	5y 0%
Donati (5)	2004	60	切除(30例)	5y 30%	5y 0%
Grimer (6)	2004	36	切除(16例)	5y 41%	5y 0%
Kawai (7)	1998	40	切除(30例)	5y 41%	5y 10%
先進医療会議 報告	2015	58	重粒子線	-	5y 39%

参考として、先進医療会議の報告データを掲載した。

#### 参考文献

- (1) Matsunobu A, et al. Impact of carbon ion radiotherapy for unresectable osteosarcoma of the trunk. *Cancer* 2012;118(18):4555-63
- (2) DeLaney TF, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(2):492-8.
- (3) Song WS, et al. Pelvis and extremity osteosarcoma with similar tumor volume have an equivalent survival. *J Surg Oncol.* 2010 Jun 1;101(7):611-7.
- (4) Ferrari S, et al. Osteosarcoma of the pelvis: a monoinstitutional experience in patients younger than 41 years. *Tumori.* 2012;98(6):702-8.
- (5) Donati D, et al. Osteosarcoma of the pelvis. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(3):332-40.
- (6) Grimer RJ, et al. Osteosarcoma of the pelvis. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81(5):796-802.
- (7) Kawai A, et al. Osteosarcoma of the pelvis. Oncologic results of 40 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;348:196-207.

## 資料 2

CQ. 5 : 切除可能な骨盤の骨肉腫に対する既存治療の成績は？

### サイエンティフィックステートメントおよび解説

#### サイエンティフィックステートメントおよび解説

成人の骨盤の骨肉腫に対する標準的な治療成績報告を検討した。Ozaki らは(1)は、多施設共同試験の結果として、骨盤骨肉腫 67 例の治療成績を報告した。5 年生存率は 27%、5 年無病生存率は 19%であった。70%以上の 5 年生存率を得ることのできる四肢原発骨肉腫と比較すると、骨盤骨肉腫の腫瘍学的予後は悪い (11)。さらに複数の骨盤骨肉腫に対する手術成績が報告されている (2-10)。切除可能であった手術症例の 5 年生存率は、26~55.8%であり、切除不能症例 (非手術症例) の 5 年生存率は 0~10%であった。また、22~73%の症例で感染などの重篤な合併症が発生していた (3, 5, 6, 8, 9, 10)。

以上から、骨盤骨肉腫に対する既存の標準的局所治療は外科切除といえるが、重篤な術後合併症が高頻度で発生することが問題である。

報告者	報告年	症例数	治療方法	全生存率	局所制御 無病生存率
Ozaki (1)	2003	67	手術 (50 例) 非手術 (17 例)	5y 27%	5yPFS 19%
Ferrari (2)	2012	40	手術	5y 27.5%	-
Guo (3)	2012	19	手術	5y 44.9%	LR 26.3%
Song (4)	2010	41	手術 (20 例) 非手術 (21 例)	手術 5y55.8% 非手術 5y4.8%	
Fuchs (5)	2009	43	手術	5y 38%	5yDFS 29%
Donati (6)	2004	60	手術 (30 例) 非手術 (30 例)	手術 5y 30% 非手術 5y 0%	-
Ham (7)	2000	40	手術 (34 例) 非手術 (6 例)	手術例 5y 26%	-

<b>Glimer (8)</b>	1999	36	手術 (18 例) 非手術 (18 例)	手術 5y 41% 非手術 5y 0%	-
<b>Kawai (9)</b>	1998	40	手術 (30 例) 非手術 (10 例)	手術 5y 41% 非手術 5y 10%	-
<b>Matsuo (10)</b>	2005	54	手術 (35 例) 非手術 (19 例)	全体 5y 29.5%	

#### 参考文献

- (1) Ozaki T, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(2):334-41.
- (2) Ferrari S, et al. Osteosarcoma of the pelvis: a monoinstitutional experience in patients younger than 41 years. *Tumori.* 2012;98(6):702-8.
- (3) Guo W, et al. Outcome of surgical treatment of pelvic osteosarcoma. *J Surg Oncol.* 2012;106(4):406-10.
- (4) Song WS, et al. Pelvis and extremity osteosarcoma with similar tumor volume have an equivalent survival. *J Surg Oncol.* 2010;101(7):611-7.
- (5) Fuchs B, et al. Osteosarcoma of the pelvis: outcome analysis of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(2):510-8.
- (6) Donati D, et al. Osteosarcoma of the pelvis. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(3):332-40.
- (7) Ham SJ, et al. Osteosarcoma of the pelvis--oncological results of 40 patients registered by The Netherlands Committee on Bone Tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(1):53-60.
- (8) Glimer RJ, et al. Osteosarcoma of the pelvis. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81(5):796-802.
- (9) Kawai A, et al. Osteosarcoma of the pelvis. Oncologic results of 40 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;(348):196-207.
- (10) Matsuo T, et al. Clinical outcomes of 54 pelvic osteosarcomas registered by Japanese musculoskeletal oncology group. *Oncology.* 2005;68(4-6):375-81.
- (11) Allison DC, et al. A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. *Sarcoma.* 2012;2012:704872.

## 資料 2

CQ.6：骨盤の軟骨肉腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？

### サイエンティフィックステートメントおよび解説

成人の骨盤の軟骨肉腫（切除非適応）に対する治療成績報告を検討した。

成人の骨盤の軟骨肉腫に対する手術療法を含まない既存治療成績に関する報告は検索できなかったが、これまで軟骨肉腫は切除以外に有効な治療法がないため、切除マージンに関して治癒切除を目的としない、あるいは重大な機能障害を覚悟したうえで何らかの手術が実施されている可能性がある。

したがって、粒子線治療を除く既存治療法において、切除非適応である骨盤の軟骨肉腫に対し、十分な有効性を示すエビデンスは現時点で確立していないと考える。

### 参考文献

なし

報告者	報告年	症例数	治療方法	全生存率
先進医療会議 報告	2015	50 (切除非適応)	重粒子線	5y 43%

参考として、先進医療会議の報告データを掲載した。

## 資料 2

CQ. 7 : 切除可能な骨盤の軟骨肉腫に対する既存治療の成績は？

### サイエンティフィックステートメントおよび解説

成人の骨盤の軟骨肉腫に対する標準的な治療成績報告を検討した。

近年の報告では, Donati らは(1)は, 骨盤の通常型軟骨肉腫 124 例の手術成績を報告し, 5 年生存率 95%, 10 年生存率 88%であった。

同様に, 複数の骨盤軟骨肉腫に対する手術成績が報告されており(2-7), Angelini ら(2)は, 骨盤 82 症例を含む 296 症例の手術による生存率は, 5 年で 92%, 10 年で 84%であったと報告した。また, Guo ら(4)は骨盤軟骨肉腫 45 例の手術成績として, 5 年生存率は 62.6%, 局所再発率は 22.2%であったと報告した。

以上より, 骨盤軟骨肉腫に対する標準的治療としての手術成績は, 5 年生存率 62.6~92%, 10 年生存率 45~88%であった。

報告者	報告年	症例数	治療方法	全生存率	局所制御 無病生存率
Donati (1)	2005	骨盤 124	切除	5y 92% 10y 88%	-
Angelini (2)	2012	296 骨盤 82	切除	5y 92% 10y 84%	
Andreou (3)	2011	115 骨盤 42	切除	5y 72% 骨盤 60%	5yEFS 57%
Guo (4)	2010	骨盤 45	切除	5y 62.6%	局所再発 22.2%
Deloin (5)	2009	骨盤 59	切除	5y 66% 10y 45%	
Pring (6)	2001	骨盤 64	切除	5y 82% 10y 80%	
Bergh (7)	2001	60 骨盤 46	切除	5y 72% 10y 67%	

EFS: Event-free survival

#### 参考文献

- (1) Donati D, et al. Surgical treatment and outcome of conventional pelvic chondrosarcoma. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(11):1527-30.
- (2) Angelini A, et al. Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. *J Surg Oncol.* 2012;106(8):929-37.
- (3) Andreou, et al. Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up. *Acta Orthop.* 2011;82(6):749-55.
- (4) Guo W, et al. Surgical treatment of pelvic chondrosarcoma involving periacetabulum. *J Surg Oncol.* 2010;101(2):160-5.
- (5) Deloin X, et al. Pelvic chondrosarcomas: surgical treatment options. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2009;95(6):393-401.
- (6) Pring ME, et al. Chondrosarcoma of the pelvis. A review of sixty-four cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A(11):1630-42.
- (7) Bergh P, et al. Prognostic factors and outcome of pelvic, sacral, and spinal chondrosarcomas: a center-based study of 69 cases. *Cancer.* 2001;91(7):1021-12.

## 資料 2

CQ. 8 : 後腹膜肉腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？

### サイエンティフィックステートメントおよび解説

成人の後腹膜肉腫（切除非適応）に対する治療成績報告を検討した。

Serizawa ら(1)が切除不能な後腹膜肉腫に対する重粒子線治療の成績(24例, 全5年生存率50%)を報告したが, 粒子線治療以外の既存治療法に関する報告は限られている。

まず, 対症的治療例の成績を述べる。Tepper ら(2)は, 後腹膜肉腫に対して手術と放射線治療を行った23例の治療成績を報告した。そのうち7例が完全切除され, 7例が不完全切除, 3例が非切除であった。病理診断は, 脂肪肉腫7例, MFH・平滑筋肉腫それぞれ3例などが含まれた。根治的治療例(17例)の5年全生存率は54%, 5年局所制御率が54%であったのに対して, 対症的治療例(6例)の5年全生存率は0%であった。

次に, 粒子線治療以外の放射線治療ならびに薬物療法に関して5年生存率に言及した報告は検索されなかった。

そこで, 切除非適応症例の代替として, 不完全切除例の成績を用いて根治切除例との比較を行った。Paryani ら(3)による, 後腹膜肉腫に対して手術と周術期放射線治療を行った58例の報告では, 切除断端陰性例(38例)では5年全生存率65%, 5年局所制御率85%であったのに対して, 肉眼的に残存した症例(12例)では5年全生存率13%, 5年局所制御率0%であった。また, Cody ら(4)は後腹膜肉腫に対して手術を行った158例を解析し, 完全切除例の5年全生存率は40%(19/47例)であったのに対して, 不完全切除例では3%(2/62例)であったと報告した。

以上から, 粒子線治療を除く既存治療法において, 切除非適応の後腹膜肉腫に対し, 十分な有効性を示すエビデンスは現時点で確立していないと考える。

報告者	報告年	症例数	治療方法	全生存率 根治切除例	全生存率 非切除例ある いは非根治切 除例
Serizawa (1)	2009	24	重粒子線		5y 50%
Tepper (2)	1984	23	切除	5y 54%	5y 0% (対症療法)
Paryani (3)	2012	58	切除	5y 65%	5y 13% (腫瘍残存)
Cody (4)	1981	158	切除	5y 40%	5y 3% (不完全切除)
先進医療会議 報告	2015	30	重粒子線		5y 40%

参考として、先進医療会議の報告データを掲載した。

#### 参考文献

- (1) Serizawa I, et al. Carbon ion radiotherapy for unresectable retroperitoneal sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 15;75(4):1105-10.
- (2) Tepper JE, et al. Radiation therapy of retroperitoneal soft tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1984;10:825-30.
- (3) Paryani NN, et al. Multimodality local therapy for retroperitoneal sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(3):1128-1134.
- (4) Cody HS 3rd, et al. The continuing challenge of retroperitoneal sarcomas. Cancer 1981; 47: 2147-52.

## 資料 2

CQ.9 : 頭頸部の肉腫に対して粒子線治療は有用か？

日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会

丹生健一 (委員長), 朝蔭孝宏, 本間明宏, 古平 毅, 全田貞幹, 林 隆一 (理事長)  
出水祐介 (協力員)

### 【背景】

頭頸部には様々な病理組織型の肉腫が発生する。各組織型によって化学療法や放射線治療に対する感受性が大きく異なるが、Ewing 肉腫(EWS)や横紋筋肉腫(RMS)などの化学療法や放射線療法が非常に効果的な肉腫を除いて、手術が治療の主体となる (表 1)。放射線治療の役割は、1) 手術主体の治療においては術後照射として、2) 切除不能な部位に発生した場合や手術による機能障害が著しく大きい場合 (以下、切除不能例) や、3) 化学療法や放射線治療への感受性が高い EWS や RMS においては、治療の中心的役割を担う。粒子線治療はブラックピークという物理学的な特性から線量集中性が高く、重粒子線では線量集中性に加えて生物学的効果比(relative biological effect; RBE)が通常の放射線の約 3 倍と高い。頭頸部の肉腫に対する粒子線治療は、1) 放射線感受性の低い切除不能例に対しては従来の X 線に比べ優れた局所制御効果を期待して、2) 小児に対して術後照射あるいは治療の主体として施行する場合には、健常組織に対する X 線積算線量を減らし発育障害や二次癌を減少するメリットを期待して用いられている。

表 1 : NCCN 2015 treatment guidelines for Head and Neck Soft Tissue Sarcoma

#### Stage I:

RO surgery: surveillance *or* R1 or R2 surgery: consider adjuvant RT

#### Stages II/III/IV, resectable without major functional sequelae

##### Stage IIA:

surgery → RO: surveillance *or* surgery + adjuvant RT (if negative margins impossible or for functional reasons) *or* preop RT + surgery

##### Stages IIB/III/IV:

surgery + adjuvant RT ± adjuvant CT *or* preop RT *or* preop RT-CT + surgery ± RT boost (if microscopic margins or residual tumor) ± adjuvant CT *or* preop CT + surgery + adjuvant RT ± adjuvant CT

#### Stages II/III/IV, resectable with functional sequelae or inoperable

preop RT *or* CT *or* RT-CT → resectable without major sequelae: surgery + adjuvant RT ± adjuvant CT → stable: consider RT, CT, palliative surgery, palliative care, surveillance if asymptomatic

#### Recurrent HNSTS

**local recurrence:** as for primary sarcoma, with adjuvant RT if non-negative margins

**metastasis:** no consensus: consider RT, CT, metastasectomy, palliative surgery, palliative care, surveillance if asymptomatic

\*R0 resection: complete removal with negative surgical margin

\*R1 resection: positive microscopic surgical margin

\*R2 resection: macroscopic surgical margin

### 【既存治療の成績】

頭頸部軟部肉腫に関する最新の review(Galy-Bernadoy) より引用した表を示す。既存治療による成人頭頸部肉腫の 5 年粗生存率は約 60%で、再発部位は局所が最も多い。切除不能例に対しては年代が古く少数例の報告しかみられなかったが、5 年粗生存率は約 0 から 63%であった(Jingu)。

Series	Number	5-year specific survival	5-year overall survival	Median survival
Le Vay, 1994	73	62%	-	55 months
Bentz, 2004	111	52%	44%	51 months
Eeles, 1993	103	-	50%	50 months
Greager, 1985	58	-	54%	-
Farhood, 1990	176	67%	55%	-
Le, 1997	65	60%	56%	-
Van Damme, 2010	42	72%	57%	-
Colville, 2005	60	-	60%	46 months
Mücke, 2010	74	-	61%	53 months
Barker, 2003	44	72%	61%	-
Tran, 1992	164	-	66%	70 months
Huber, 2006	110	83%	66%	61 months
Wanebo, 1992	194	-	70%	-
Freedman, 1989	254	-	71%	-
De Bree, 2006	38	81%	72%	72 months
Ketabchi, 2010	25	-	80%	60 months

表 2 : 頭頸部軟部肉腫の治療成績(Galy-Bernadoy)

Institution (year)	Histology	Treatment	n	MOP (months)	5-year LC (%)	5-year OS (%)
RMH (21) (1944-1988)	Soft-tissue sarcoma	X-ray ± chemo	17	50	21	36
MGH (22) (1972-1993)	Soft-tissue sarcoma	X-ray ± chemo	14	50	55	63
UCSF (23) (1961-1993)	soft tissue sarcoma	X-ray ± chemo	5	64	0	9

表 3 : 切除不能頭頸部軟部肉腫に対する放射線治療を主体とした治療成績(Jingu)

### 【粒子線治療の成績】

頭頸部の肉腫は極めて稀で検索し得た文献の中では、肉腫に対して陽子線を主体とした報告はみられなかった。

重粒子線治療については、最も症例が多かったJinguらの報告によると頭頸部肉腫27例(病理組織:骨肉腫9例, MFH 5例, hemangioperisarcoma 3例, myxoid fibrous sarcoma 2例, leiomyosarcoma 2例, 軟骨肉腫 2例, 部位: 鼻副鼻腔 11例, 上顎骨 8例, 下顎 2例, 頭蓋底 2例) に対して重粒子線を主体として治療を行い、3年局所制御率91.8%と粗生存率74.1%と良好な成績が得られており、急性期有害事象はGrade 3以上が1例のみで、晩期有害事象は、失明1例とGrade3の上顎骨壊死が 4 例にみられた。

なお、この報告はJASTROによる多施設共同参加施設からのもので、今回提出されている骨軟部腫瘍に対する陽子線治療ならびに重粒子線治療の解析結果に含まれていると思われ、今回提出されている頭頸部肉腫に対する陽子線治療ならびに重粒子線治療の解析結果は、国際的にも粒子線治療の有効性を示す重要な根拠として評価できる。保険収載の可否を検討するにあたっては、既報の論文とともに今回の多施設共同研究の成績を持って評価することが妥当であると考えられる。

正常組織に対する積算線量に関しては、RMS患者54例にMDACCとMGHでphase II 試験として陽子線治療を使用した患者登録を行い強度変調放射線治療 (IMRT) との線量

分布比較を行った論文によると、頭頸部のリスク臓器への積算線量は、IMRTで行った場合、陽子線治療で行った倍に比べ、標的以外の正常頭頸部領域で1.8、眼窩では3.5倍となっていた。標的以外の正常組織やリスク臓器に対する積算線量を減少できることが、実際に成長障害や二次がんの発生について評価する為には少なくとも10年以上の長期観察結果が必要だが、これらの有害事象予防の観点からは粒子線治療が従来のX線治療に対して優れていると考えられる。

#### 【推奨度】

粒子線治療の対象症例に切除不能な症例が含まれているにもかかわらず、頭頸部の肉腫に対する重粒子線治療の成績は手術を主体とした治療と遜色はなく、従来のX線による治療成績を大きく上回っていた。晩期有害事象や二次がん発生のリスク軽減も期待できることから、粒子線治療は切除不能または切除により著しく形態機能が障害される頭頸部肉腫に対する治療選択として推奨できると判断する。極めて希少な腫瘍であるため、多数例での検討は難しいが、既存治療では満足すべき治療成績やQOLが得られていない対象疾患の特殊性を考慮し、本疾患に対して粒子線治療を有効な治療として推奨することは妥当と判断する。

### 【文献の検索方法】

PubMedを用いて次の検索式で検索しフリーハンドで検索した論文も加え，内容が各論点にと合致し，最も症例数が多い論文，多施設共同研究，総説を中心に重要な文献を選出した。

検索式：head neck sarcoma x 2010-2015: 140 件

検索式：head neck sarcoma radiation x clinical trial: 37 件

検索式：head neck sarcoma proton: 33件

検索式：head neck sarcoma carbon: 11件

### 【参考文献】

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Soft Tissue Sarcoma Version 1.2015

[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf)

Galy-Bernadoy C, Garrel R. Head and neck soft-tissue sarcoma in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2015 S1879-7296(15)00143-X.

Jingu K, Tsujii H, Mizoe JE, Hasegawa A, Bessho H, Takagi R, Morikawa T, Tonogi M, Tsuji H, Kamada T, Yamada S; Organizing Committee for the Working Group for Head-and-Neck Cancer. Carbon ion radiation therapy improves the prognosis of unresectable adult bone and soft-tissue sarcoma of the head and neck. *J Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Apr 1;82(5):2125-31.

Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A, Grosshans D, Szymonifka J, Khan F, Moteabbed M, Friedmann AM, MacDonald SM, Tarbell NJ, Yock TI. 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

### 資料 3

CQ 2 : 仙尾骨の脊索腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？

①システマティックレビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・ 検索方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・ 選別方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・ サマリー	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・ 論文へのコメント	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・ その他	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・ CQに対する解説	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	

②重要であるがレビューに含まれていない論文
なし

CQ3：切除可能な仙尾骨の脊索腫に対する既存治療の成績は？

①システマティックレビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・検索方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・選別方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・サマリー	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・論文へのコメント	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・その他	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・CQに対する解説	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	

②重要であるがレビューに含まれていない論文
Spinal Cord 2010, 48: 166-171 の論文や Spine 2009, 34: 2700-2704 の論文を引用してもよいと考える。 <b>(対応) 2つの文献を追加しました。</b>

仙尾椎発生脊索腫の標準的治療とされる手術治療成績の結果が網羅されている。まれな疾患であるため、症例数は10から138と少なく、10年全生存率は29.1%-84.4%とばらつきが見られる。

文献(2)のBarattiらの報告は56例中28例を解析したものと思われる。また多くの文献が純粹に手術治療を単独で実施した成績ではなく、切除縁がmarginalやintralesionalには通常放射線治療を追加して実施している成績であることに注意すべきである。文献(1)のFuchsらの報告では症例の42%に放射線照射を追加し、文献(3)のDuboryらの報告では55%の症例に術後放射線照射を追加した成績である。また、文献(7)のStacchiottiらの報告では、放射線療法は全生存率や局所無再発生存率に無関係であったと報告している。総じて治療成績としては手術治療後の高い局所再発率が報告され、ゆっくりとした発育であるため5年無再発生存はよくても、10年では成績が下がることが報告されている。仙尾椎発生脊索腫に対する手

術治療では術後短期の合併症が大きな問題となる。たとえば文献(3)の Dubory らの報告では合併症としての感染が 62%に発生したとされている。また文献(6)の Nishida ら、文献(9)の Bergh からも、術後の創感染、仙骨骨折、膀胱直腸障害や下肢機能障害を報告している。全生存率だけではなく、有害事象を含めた治療効果の評価が他治療との比較には重要になると考えられる。

(対応) 上記のコメントを CQ のまとめに反映しました。

CQ4： 骨盤の骨肉腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？

①システマティックレビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・ 検索方法	妥当である <b>改善を要す</b> 妥当ではない	検索式（検索語）が明示されていないため、評価ができない。 <b>(対応) 資料1にて明示しました</b>
・ 選別方法	<b>妥当である</b> 改善を要す 妥当ではない	結果としては既存治療の成績の評価に関して必要な論文は網羅されている。
・ サマリー	<b>妥当である</b> 改善を要す 妥当ではない	症例数, 治療方法, 全生存率を抜粋しているが, 局所制御率にも言及した方がよい。また, 安全性を評価するために合併症等有害事象の頻度を含めることを検討してもよい。
・ 論文へのコメント	<b>妥当である</b> 改善を要す 妥当ではない	引用文献 (2) の出典は Cancer 2012 ではなく, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 である。 <b>(対応) 訂正しました</b>
・ その他	妥当である <b>改善を要す</b> 妥当ではない	タイピングミスが目立つ。引用文献 (2) の出典は Cancer 2012 ではなく, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 である。 <b>(対応) 訂正しました</b>
・ CQに対する解説	<b>妥当である</b> 改善を要す 妥当ではない	

②重要であるがレビューに含まれていない論文
なし

CQ5：切除可能な骨盤の骨肉腫に対する既存治療の成績は？

①システマティックレビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・検索方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	検索式に則って検索されている。
・選別方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・サマリー	妥当である <input checked="" type="checkbox"/> 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	論文のサマリーが不正確なものがあります (7)「【介入方法】手術は34例に施行」の文が必要。 (8)「【介入方法】36例のうち、手術症例は18例、そのうち患肢温存は12例。18例は手術は行わず」が正しいと思います <b>(対応)ご指摘ありがとうございました。(7)については、論文中の患者リストから20例が手術を受けていたため記述しました。また、IIB期症例のサマリーを修正しました。(8)についてはご指摘の通り修正しました。サマリーを別途添付しました。</b>
・論文へのコメント	妥当である <input checked="" type="checkbox"/> 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	日本人のデータは貴重だと思うので、文献(10)を追加しました。 また、多部位の治療成績を比較するために、骨肉腫の治療成績のメタアナリシスの論文である(11)を追記しました。 <b>(対応)2つの文献を追加し,CQのまとめに反映しました。</b>
・その他	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・CQに対する解説	妥当である <input checked="" type="checkbox"/> 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	1. 文章にかなり手を加えました。添付します。 2. もとの表の数字に不正確な部分が散見されます。訂正しました(訂正部位, 追記部位は赤字にしています)。 3. 「既存治療の標準的治療が”切除”と主張するためには、切除群と非切除群の治療成績を比較する必要があると思いました(もちろんバ

		<p>イアスはあることは承知しています)。そこで、表を全面的に書き直しました（エクセル形式の表を参照）。</p> <p>4. 骨盤の骨肉腫の治療成績は、単に生存率（全、局所制御、無病）で論じるだけでは不十分だと思います。感染などの重篤な合併症の発生率を記載した方が良いと思います。エクセルの表に追記しました。</p> <p>（対応）修正していただいた文書をCQのまとめに反映しました。表についても訂正していただいたものを可能な限り反映させるようにしました。合併症については時間がなく、対応できませんでした。</p>
--	--	---

→最終評価：ほぼOKですが、表の記載が不正確な部分をさらに加筆訂正しました。合併症を表から省略したのは了解いたします。

<p>②重要であるがレビューに含まれていない論文</p>
<p>(10) Matsuo T, Sugita T, Sato K, Hotta T, Tsuchiya H, Shimose S, Kubo T, Ochi M. Clinical outcomes of 54 pelvic osteosarcomas registered by Japanese musculoskeletal oncology group. <i>Oncology</i>. 2005;68(4-6):375-81.</p> <p>(11) Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, Hendifar A, Chawla S, Fedenko A, Angeles C, Menendez LR. A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. <i>Sarcoma</i>. 2012;2012:704872.</p> <p>（対応）2つの文献を追加しました。</p>

サイエンティフィックステートメントおよび解説

成人の骨盤の骨肉腫に対する標準的な治療成績報告を検討した。Ozakiらは(1)は、多施設共同試験の結果として、骨盤骨肉腫67例の治療成績を報告した。5年生存率は27%、5年無病生存率は19%であった。70%以上の5年生存率を得ることのできる四肢原発骨肉腫と比較すると、骨盤骨肉腫の腫瘍学的予後は悪い(11)。さらに複数の骨盤骨肉腫に対する手術成績が報告されている(2-10)。切除可能であった手術症例の5年生存率は、26～55.8%であり、切除不能症例（非手術症例）の5年生存率は0～10%であった。また、22～73%の症例で感染などの重篤な合併症が発生していた(3, 5, 6, 8, 9, 10)。

以上から、骨盤骨肉腫に対する既存の標準的局所治療は外科切除といえるが、重篤な術後合併症が高頻度で発生することが問題である。

（対応）ご指摘に従い修正した上記の文書をCQのまとめに反映しました。

CQ6：骨盤の軟骨肉腫（切除非適応）に対する既存治療の成績は？

①システマティックレビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・検索方法	<p>妥当である</p> <p>改善を要す</p> <p>妥当ではない</p>	
・選別方法	<p>妥当である</p> <p>改善を要す</p> <p>妥当ではない</p>	
・サマリー	<p>妥当である</p> <p>改善を要す</p> <p>妥当ではない</p> <p>→最終評価</p> <p>妥当である</p> <p>改善を要す</p> <p>妥当ではない</p>	<p>「切除非適応」の定義を明確にする必要はないでしょうか。「手術法以外の治療成績の文献的な報告は認めなかった」と結論付けていますが、軟骨肉腫は手術以外に有効な治療法がないため、切除マージンが足りなくても、シビアな機能障害が術後に予想されても、なんとか手術で切除してきたとも解釈できます。</p> <p>(対応) ご指摘の可能性のあることをCQのまとめに記述しました。</p>
・論文へのコメント	<p>妥当である</p> <p>改善を要す</p> <p>妥当ではない</p>	
・その他	<p>妥当である</p> <p>改善を要す</p> <p>妥当ではない</p>	
・CQに対する解説	<p>妥当である</p> <p>改善を要す</p> <p>妥当ではない</p>	<p>上記理由で、過去の論文には「切除非適応」であってもなんとか切除した症例を含めて治療成績を報告しているものもあと思います。この点をどう解釈するか、難しい議論です。</p>

②重要であるがレビューに含まれていない論文
なし

CQ7：骨盤の軟骨肉腫（切除適応）に対する既存治療の成績は？

①システマティックレビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・検索方法	<input type="checkbox"/> 妥当である <input checked="" type="checkbox"/> 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・選別方法	<input type="checkbox"/> 妥当である <input checked="" type="checkbox"/> 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・サマリー	<input type="checkbox"/> 妥当である <input checked="" type="checkbox"/> 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・論文へのコメント	<input type="checkbox"/> 妥当である <input checked="" type="checkbox"/> 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・その他	<input type="checkbox"/> 妥当である <input checked="" type="checkbox"/> 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・CQに対する解説	<input type="checkbox"/> 妥当である <input checked="" type="checkbox"/> 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	

②重要であるがレビューに含まれていない論文
なし

CQ8：後腹膜肉腫（切除非適応）に対する既存治療成績は？

①システマティックレビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・検索方法	妥当である 改善を要す 妥当ではない →最終評価 妥当である 改善を要す 妥当ではない	検索式は示されておらず、評価不能です。 （対応）前回 CQ8 の記述が作成過程中に丸ごと抜けてしまったようです。申し訳ありませんでした。資料1にて示しました。再度の評価をお願い致します。 検索方法は妥当と考えます。
・選別方法	妥当である 改善を要す 妥当ではない →最終評価 妥当である 改善を要す 妥当ではない	文献検索フローチャートに、抽出文献数と選択文献数の記載がなく、検索の手順が不明です。また、選出された(2)から(4)の文献の選別方法も不明です。治療方法はすべて手術の論文が選別されていますが、対象は「切除非適応」ですので、局所進行例として薬物療法や粒子線以外の既存の放射線治療を治療方法とした報告も参考として選別されるべきと思います。 （対応）資料1にて検索のプロセスや抽出文献、選択文献数などを記載しました。治療法は検索語に therapy を用いるなど広く収集するように努めましたが、結果的に選択文献には残りませんでした。 上記ご対応、了解いたしました。
・サマリー	妥当である 改善を要する 妥当ではない	（記載のどの部分をサマリーとするのか不明であったため、「CQ8 に対する解説」の項目にまとめて記載します。）
・論文へのコメント	妥当である 改善を要する 妥当ではない	
・その他	妥当である 改善を要する 妥当ではない	
・CQ8 に対する解説	妥当である 改善を要する 妥当ではない →最終評価	後腹膜肉腫の切除非適応症例についての解説ですので、まず、BSC の成績として Tepper らの「対症的治療例」の成績を記載し、次に粒子線以外の既存の放射線治療と薬物療法の治療成績に言及すべきと思います。もし、前者の文献

	<p>妥当である 改善を要す 妥当ではない</p>	<p>がないのであれば、ないことを記載したらいかがでしょうか。後者としては、進行例に対する薬物療法の記載をするが適切と思います。そして最後に、切除非適応症例の代替として、不完全切除例の成績を用いて根治切除例と比較する、としてParyani と Cody らの成績を記載した方が、理解しやすいと思います。また、表には「切除例」と「非切除例」と記載されていますが、「根治切除例」と「非根治切除もしくは非切除例」とした方が誤解を招かないと考えます。</p> <p>(対応) 解説は、「対症的治療例」、「粒子線以外の既存の放射線治療と薬物療法」、「切除非適応症例の代替として、不完全切除例の成績を用いて根治切除例と比較」の順に記載するようにしました。また、表は「根治切除例」と「非根治切除もしくは非切除例」に修正しました。コメントにすべてご対応いただいたと考えます。</p>
--	-----------------------------------	---

<p>②重要であるがレビューに含まれていない論文</p>
<p>なし</p>

日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会

土屋弘行（日本整外科学会担当理事），土谷一晃（委員長）

大野貴敏，川井 章，河野隆博，国定俊之，西田佳弘，播戸谷勝三

平賀博明，麩谷博之，松峯昭彦

## 資料4

仙尾骨脊索腫、骨盤骨肉腫・軟骨肉腫、後腹膜肉腫の CQ に対する総評

日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会

骨盤、仙尾骨、後腹膜に発生した肉腫の手術的治療では、1)解剖学的に形態が複雑であることやバリアーとしての正常組織が乏しいなどの点から根治的手術が困難なことが多い、このため、手術に化学療法や放射線照射を併用する症例も多い、2)高率な合併症や再発が問題となる、3)仙骨神経や骨盤内臓器を合併切除すると、術後の欠落障害による著しい QOL の低下が生じる、などの問題点がある。骨盤、仙尾骨発生肉腫では、発生部位や大きさにより切除や再建法が異なるが、発生頻度が稀なため、報告者によりこの点にばらつきがあると、治療成績の評価でバイアスとなる可能性がある。また、治療成績を検討する場合、全生存率だけでなく、再発率、や合併症、術後の機能評価も重要である。仙尾骨脊索腫は緩徐に進行するため局所再発に関しては長期間での評価が必要である。

一方、手術非適応例に対する治療については、既存の治療では期待できる成績に限界があり、さらに、脊索腫や軟骨肉腫では有効な化学療法がないため、報告はかなり限られることが予測される。

以上の点をふまえて、今回のシステマティックレビューを評価した。

1)CQ2、4、6、8の切除非適応例に関して。

仙尾骨脊索腫(切除非適応)の治療成績については、粒子線治療以外の既存治療に関する報告は非常に限られており、現時点で既存治療が有効であるという確立したエビデンスはないと考えられる。

骨盤骨肉腫(切除非適応)では、既存の治療成績の評価に関して必要な論文は網羅されている。可能であれば、局所制御率や、合併症等の有害事象の頻度を含めた評価を加えるとよい。

骨盤軟骨肉腫(切除非適応)では、根治性がなくても予後改善のため病巣内切除を施行した症例が実在する可能性があり、非根治的な手術の報告があれば治療成績について記載を加えるのがよい。また、手術以外の有効な既存治療のエビデンスは乏しいと考えられ、検索方法を変えても一定のクオリティをもった報告を収集することは困難と考えられる。

後腹膜肉腫(手術非適応)では、局所進行例は予後不良であり、既存治療に関する報告は限られると考えられるが、化学療法や既存の放射線療法での報告があれば治療成績について記載するのがよいと思われる。一方、化学療法の有効性が乏しい組織型の肉腫については、検索方法を変えても報告を収集することは困難と考えられる。今回のレビューを見ても、不完全切除例の予後は不良である。

一方、発生頻度が稀なため、後腹膜に発生したあらゆる組織型の肉腫を総じて評価している点がバイアスとなる可能性がある。

2)CQ3、5、7の切除可能例について。

前述のとおり、骨盤、仙尾骨の手術例の治療成績については、生存率に、可能であれば、局所制御率や重篤な合併症、有害事象の発生率などの評価を加えることが望まれる。

切除可能な仙尾骨発生脊索腫については、手術的治療について、手術単独や通常の放射線照射を追加した症例など、治療法は一定していないが、10年生存率を記した報告が網羅されている。稀な腫瘍のため、症例数や10年生存率にはばらつきがみられるが、総じて高い局所再発率が報告されている。仙尾骨発生脊索腫の手術的治療では術後の合併症や仙骨神経切除に伴うQOLの低下が問題となる。粒子線治療では仙骨神経が温存されるため、手術成績に合併症や有害事象の評価が入った既存の報告との比較により、治療効果が明確に比較できると考えられる。

切除可能な骨盤骨肉腫については、既存の治療成績の評価に関して必要な論文は網羅されているが、症例数や数値の修正が必要である。

切除可能な骨盤軟骨肉腫については、既存治療は手術療法が主体であるため、治療成績にばらつきがみられるが、評価に関して必要な論文は網羅されている。可能であれば、既存の放射線療法併用の有無などに関する記載があればよいと思われる。

各CQについては、上記の指摘事項に対して、検索方法、論文へのコメント、CQに対する解説など、可及的に修正が行われたことを確認した。

仙尾骨脊索腫、骨盤骨肉腫・軟骨肉腫、後腹膜肉腫骨について、エビデンスが少ないCQを含めて、既存治療での主要な臨床データは網羅され、粒子線治療との比較を行うに有効と評価できる。前述のごとく、解剖学的な理由から、既存治療では根治的手術の困難な症例が存在し、高率な再発率や術後の合併症、QOLの低下などが問題となる。さらに、根治性が得られない症例の予後は極めて不良である。これらの点で、骨盤、仙尾骨、後腹膜肉腫に対する粒子線治療は、局所制御、QOLの維持などの点から大きな期待が持たれる治療法である。今後は、症例を集積し、長期の治療成績などのエビデンスが構築されることを期待する。

## 先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

日付 2015年11月13日

所属：国立がん研究センター東病院・放射線治療科

氏名：秋元哲夫

所属：放射線医学総合研究所

氏名：辻 比呂志

### （1）－（3．頭頸部非扁平上皮癌）

既存治療に関する文献収集は、客観性・透明性が確保された手法を用いて検討されたものを用いるか、又は再度実施し、比較対象を適切に設定すること

【回答】ご指摘ありがとうございます。

頭頸部癌（非扁平上皮癌）に関しては、頭頸部癌学会の理事会承認の上で、頭頸部癌学会ガイドライン委員会の担当委員ならびに頭蓋底浸潤例も含まれるため日本頭蓋底外科学会により、システマティックレビューが実施されています（資料1）。文末に本作業に関わった委員の氏名を記載します。

まず、当該疾患に対する既存の根治的治療（手術，X線放射線治療）に関する文献と重粒子線ならびに陽子線治療に関する文献を収集するために、以下のCQを設定しました。

CQ1：頭頸部腫瘍（非扁平上皮癌）に対して粒子線治療は有用か？

その後、複数の委員によりシステマティックレビューの手法を用いて、対応する文献の収集を行いました。選択した複数の論文の内容を精査し、記載された適切なデータを表にまとめるとともに、CQに対する回答（サイエンティフィックステートメントおよび解説）を作成しました（資料2）。その概要を申し上げますと、1）粒子線治療の対象症例に切除不能な症例が含まれていることを考え合わせると、頭頸部の非扁平上皮癌に対する粒子線治療の成績は手術を主体とした治療と遜色はなく、従来のX線による治療成績を上回っていたこと、2）粒子線治療において最も多いGrade4の障害の大半は視力障害であったが、これらの症例に対して手術を選択した場合、多くの症例で眼窩内容摘出術を要したものと考えられるが、粒子線治療では視力を消失したとしても眼球が温存されているため整容面では大きなアドバンテージがあること、などである。最終的には、“対象疾患が稀であることから遡及的な報告に基づいた既存治療の成績との比較検討となるが、有効な治療選択肢として提示されることは妥当であると考えられる”，との結論が導かれています。

さらに上記の報告の中に、頭頸部癌学会の全国悪性腫瘍登録データから抽出した当該疾患に対する既存の根治的治療（手術，X線放射線治療）および粒子線治療の実施状況も資

料として記載しています。

最終的なシステマティックレビューの進め方（検索方法，選別方法），導き出されたデータおよび解説などについては，頭頸部癌学会理事会での評価を受けた上で承認手続きを取る予定となっています。

日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会

丹生健一（委員長），朝蔭孝宏，本間明宏，古平 毅，全田貞幹，林 隆一（理事長）

また，きわめて稀な腫瘍である脈絡膜悪性黒色腫に対しても，CQ2：脈絡膜悪性黒色腫に対する標準治療法による生存率は？の設定を行い，同様に文献検索を行いました．これまでの治療成績を記載するとともに，粒子線治療が標準治療の一つとして位置づけられている欧米の現状を記載しました（資料1＊，2＊）．この領域では，日本眼腫瘍学会理事の先生方（下記）に外部委員を御願いし，外部評価とともに総評を頂き，粒子線治療との比較として採用することは妥当であるとの評価を頂きました（資料3，4）．

日本眼腫瘍学会理事

東京医科大学眼科 後藤 浩

国立がん研究センター眼腫瘍科 鈴木茂伸

帝京大学医学部眼科 溝田 淳

## 資料 1

Review 検索 頭頸部非扁平上皮癌

日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会

委員長 丹生健一

朝蔭孝宏

本間明宏

古平 毅

全田貞幹

理事長 林 隆一

CQ 1 : 頭頸部腫瘍（非扁平上皮癌）に対して粒子線治療は有用か？

### <選択基準>

- アブストラクトあり，英語論文，査読ありの文献
- 研究方法：システマティックレビュー，メタアナリシス，前向きコホート研究，ケースコントロール研究，横断研究などの観察的研究を含めた全ての研究
- 研究参加者：担当者が研究参加者に含まれるかどうかは問わず選択した。
- 頭頸部非扁平上皮癌を含む論文を含めた。
- アウトカム：CQ に合致する生存期間または生存率に関する記載のある論文を選択した。

### <方法>

データベース：Pubmed

検索期間：全期間

検索者：頭頸部学会ガイドライン委員会 委員

検索語：下記の検索式を参照

### <検索の流れ>

最初の検索で得られた文献から，アブストラクトにより明らかに選択基準を満たさないと判断できるものを除外

→この作業で残った文献のフルテキストを読み込み，選択基準を満たさない文献を除外

→得られた文献のフルテキストを最終的に評価

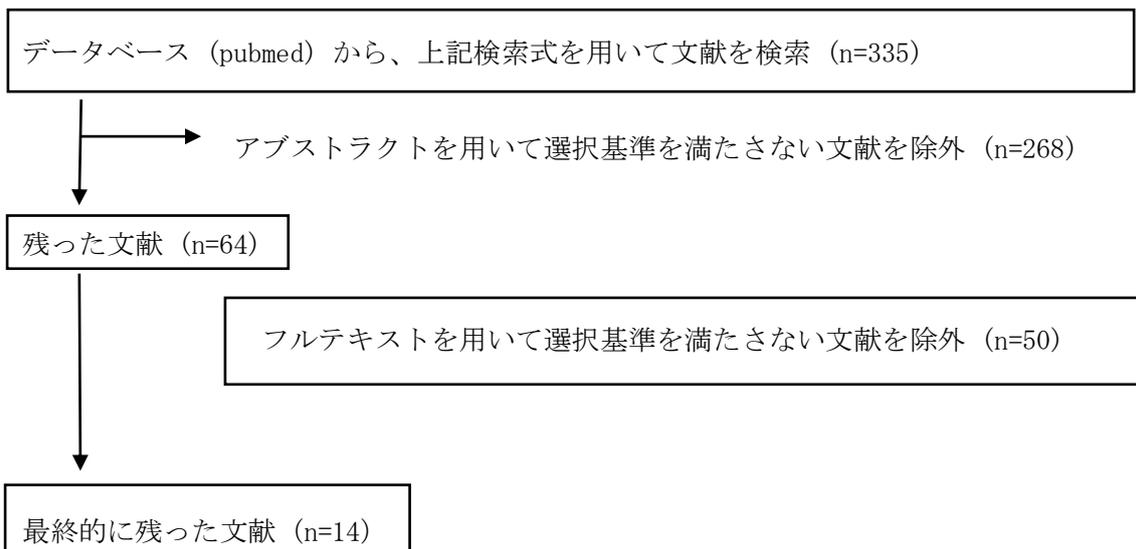
※PubMed を用いて次の検索式で検索し，フリーハンドで検索した論文も加え，各論点に関して最も症例数が多い論文と多施設共同研究を中心に，重要な文献を選出した。

※今回の文献検索では抽出されなかったが重要と思われる論文は追加した。

<検索式>

- 検索式 : head neck proton therapy x clinical trial : 30 件
- 検索式 : head neck proton therapy x review : 72 件
- 検索式 : head neck carbon therapy x clinical trial : 80 件
- 検索式 : head neck carbon therapy x review : 57 件
- 検索式 : mucosal melanoma head neck radiation x clinical trial : 3 件
- 検索式 : mucosal melanoma proton therapy : 8 件
- 検索式 : mucosal melanoma carbon therapy : 12 件
- 検索式 : olfactory neuroblastoma radiation : 4 件
- 検索式 : olfactory neuroblastoma proton therapy : 10 件
- 検索式 : olfactory neuroblastoma carbon therapy : 1 件
- 検索式 : adenoid cystic carcinoma radiation X clinical trial : 11 件
- 検索式 : adenoid cystic carcinoma radiation head neck X review : 24 件
- 検索式 : adenoid cystic carcinoma proton therapy : 17 件
- 検索式 : adenoid cystic carcinoma carbon therapy X clinical trial : 3 件
- 検索式 : adenoid cystic carcinoma carbon therapy x review : 3 件

文献検索の流れ



計 14 編を参考文献として採用した.

## 資料2

CQ1 頭頸部腫瘍（非扁平上皮癌）に対して粒子線治療は有用か？

日本頭頸部癌学会ガイドライン委員会

丹生健一（委員長）、朝蔭孝宏、本間明宏、古平 毅、全田貞幹、林 隆一（理事長）

### 【背景】

頭頸部に発生する非扁平上皮癌は扁平上皮癌と比べて放射線や化学療法に対する感受性が低く、既存治療としては手術を主体とした治療が第一選択である。しかし非扁平上皮癌の好発部位である鼻副鼻腔や眼窩は頭蓋底に近接し、進行例では切除不能なことが少なくない。また、切除可能な場合でも眼窩内容の摘出等、視機能や整容面で大きな犠牲を払うこととなり手術を受け入れられない患者も多い。

現在、日常臨床では、こうした切除不能例や切除拒否例に対して化学療法併用または放射線治療単独療法が選択されることが多いが、これらの部位は脳幹や視神経など放射線障害のハイリスク臓器が近接しているため、強度変調放射線治療などの線量集中性の高い照射法を用いても、従来のX線による放射線治療では放射線抵抗性の腫瘍に対して根治的な線量を投与することが難しい。

粒子線治療はグラッグピークという物理学的な特性から線量集中性が高く、炭素イオン線では線量集中性に加えて生物学的効果比(relative biological effect; RBE)が通常の放射線の約3倍と高い。これらの利点に期待して、頭蓋底に浸潤・近接した鼻・副鼻腔腫瘍や眼窩腫瘍に対して、切除不能例や切除拒否例を主対象として治療が試みられていった。最新の頭頸部癌診療ガイドライン(2013)では、扁平上皮癌を含めた根治切除が困難な頭蓋底腫瘍ならびに鼻・副鼻腔腫瘍に対する粒子線治療（陽子線治療ならびに炭素イオン線治療）を CQとして取り上げ、推奨グレードC1：「強度変調放射線治療などの線量集中性の高い照射法とともに治療選択肢となり得る。特にX線による放射線治療では根治線量が照射できない場合にも、粒子線治療は有効な治療選択肢である。」と推奨している。

### 【既存治療の成績と合併症】

頭頸部癌の大半を扁平上皮癌が占め、対象となる頭蓋底に浸潤した頭頸部非扁平上皮癌の症例は世界的にも稀で、手術成績に関する各施設からの報告は症例数が限られるため、世界を代表するがんセンターによる多施設共同研究のデータを解析した論文を参考にすることが妥当であると考えられる。この共同研究によると、1) 鼻副鼻腔悪性黒色腫：3年局所制御率25.5%、3年粗生存率28.2% (n=55 Ganly 2012)、2) 嗅神経芽細胞腫：5年局所制御率64%、5年粗生存率78% (n=151 Patel 2012)、3) 腺様嚢胞癌：5年粗生存率62% (n=520 Amit 2013)であった。術後合併症としては髄膜炎な

どの重篤なものが36%にみられ、周術期死亡率4.5%であった(Patel)。なお、当然のことながら、眼窩内容摘出による視力障害は合併症として取り上げられない。

一方、従来のX線による放射線治療は主に術後治療として行われることが多く、放射線治療を主体とした報告は更に少ない。下記検索式でサーチした結果、2000年以降で20例以上の報告は悪性黒色腫、嗅神経芽細胞腫、腺様嚢胞癌とも各1件のみであった。これらの論文で報告されている治療成績は、悪性黒色腫：3年粗生存率33% (n=21 Wada)、嗅神経芽細胞腫：5年疾患特異的生存率77% (n=28 Gruber)、腺様嚢胞癌：5年粗生存率57% (n=40 Mendenhall)であり、G4以上の有害事象は6.5～14.3%に認められている。

### 【粒子線治療の成績と合併症】

対象疾患が希少疾患であるため、既存治療と同様に多数例の報告はみられない。検索し得た中で各病理組織型につき最も症例が論文によると、頭蓋底に浸潤した鼻副鼻腔非扁平上皮癌に対する陽子線の治療成績は、悪性黒色腫：3年無増悪生存率25.1%、3年粗生存率39.6% (n=72 Yanagi)、嗅神経芽細胞腫：5年局所制御率71～88%、5年粗生存率74～93% (n=14 Nishimura 2007, n=19 Fizek)、腺様嚢胞癌：5年局所制御率93%、5年粗生存率77% (n=23 Prommier)であった。

炭素イオン線についての報告は更に限られ検索し得た中で最も症例が多い報告では、悪性黒色腫：5年粗生存率27%、5年疾患特異的生存率58% (n=72 Yanagi)、腺様嚢胞癌：5年局所制御率73%、5年粗生存率69% (n=69 Mizoe)と報告されている。症状を有する主な合併症は視力障害であり、視神経が照射野に入った場合には10%以上にGrade4の視力障害が生じている (Demizu)。

なお、これらの報告はJASTROによる多施設共同参加施設からのものが多く、今回提出されている頭頸部非扁平上皮癌に対する陽子線治療ならびに重粒子線治療の解析結果は、国際的にも粒子線治療の有効性を示す重要な根拠として評価できる。既報の論文よりも今回の多施設共同研究の成績を持って評価することが妥当であると考えられる。

### 【推奨度】

粒子線治療の対象症例に切除不能な症例が含まれていることを考え合わせると、頭頸部の非扁平上皮癌に対する粒子線治療の成績は手術を主体とした治療と遜色はなく、従来のX線による治療成績を上回っていた。粒子線治療において最も多いGrade4の障害の大半は視力障害であったが、これらの症例に対して手術を選択した場合、多くの症例で眼窩内容摘出術を要したものと考えられる。粒子線治療では視力を消失したとしても眼球が温存されているため整容面では大きなアドバンテージがある。対象疾患が稀であることから遡及的な報告に基づいた既存治療の成績との比較検討となるが、有効な治療選択肢として提示されることは妥当であると考えられる。ただし、粒子線治療後の救済手

術は従来のx線治療後と同等またはそれ以上に、術後合併症のリスクが高くなる可能性が推測され、切除可能な症例に対して有益性とリスクとを考慮し慎重に適応を検討することが望まれる。

日本頭頸部癌学会の悪性腫瘍全国登録（表1）によると、粒子線治療が先進医療であるにも関わらず、悪性黒色腫ではx線による放射線治療と同数の患者が粒子線治療を受けており、日常診療において既に治療の選択肢の一つとなっている。既存治療では満足すべき治療成績やQOLが得られていない対象疾患の特殊性から、粒子線治療は本疾患の有効な治療として推奨される。

初診年	全症例数	悪性黒色腫	黒色腫の放射線治療線源					参考 手術例
			粒子線	X線	未登録 (不明)	なし	他	
2011	3203	21	10	6	0	5	0	3
2012	3899	35	15	12	0	8	0	12
2013	7458	56	10	13	5	28	0	33
2014	8474	67	12	17	20	17	1	37
計	23034	179	47	48	25	58	1	85
2014年分は、8月2日現在の症例数								

表1：日本頭頸部癌学会の悪性腫瘍全国登録（一部抜粋）

#### 【文献の検索方法】

PubMedを用いて次の検索式で検索し、フリーハンドで検索した論文も加え、各論点に関して最も症例数が多い論文と多施設共同研究を中心に、重要な文献を選出した。

検索式：head neck proton therapy x clinical trial：30件

検索式：head neck proton therapy x review：72件

検索式：head neck carbon therapy x clinical trial：80件

検索式：head neck carbon therapy x review：57件

検索式：mucosal melanoma head neck radiation x clinical trial：3件

検索式：mucosal melanoma proton therapy：8件

検索式：mucosal melanoma carbon therapy：12件

検索式：olfactory neuroblastoma radiation：4件

検索式：olfactory neuroblastoma proton therapy：10件

検索式：olfactory neuroblastoma carbon therapy：1件

検索式：adenoid cystic carcinoma radiation X clinical trial：11件

検索式：adenoid cystic carcinoma radiation head neck X review：24件

検索式: adenoid cystic carcinoma proton therapy: 17件

検索式: adenoid cystic carcinoma carbon therapy X clinical trial: 3件

検索式: adenoid cystic carcinoma carbon therapy x review : 3件

#### 【参考文献】

Ganly I, Patel SG, Singh B, Kraus DH, Bridger PG, Cantu G, Cheesman A, De Sa G, Donald P, Fliss DM, Gullane P, Janecka I, Kamata SE, Kowalski LP, Levine PA, Medina dos Santos LR, Pradhan S, Schramm V, Snyderman C, Wei WI, Shah JP. Craniofacial resection for malignant melanoma of the skull base: report of an international collaborative study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 132(1):73-8.

Patel SG, Singh B, Stambuk HE, Carlson D, Bridger PG, Cantu G, Cheesman AD, Donald P, Fliss D, Gullane P, Kamata SE, Janecka I, Kowalski LP, Kraus DH, Levine PA, Medina LR, Pradhan S, Schramm V, Snyderman C, Wei WI, Shah JP. Craniofacial surgery for esthesioneuroblastoma: report of an international collaborative study. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2012; 73(3): 208-20.

Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Ramer N, Ramer I, Agbetoba A, Miles B, Yang X, Lei D, Bjoerndal K, Godballe C, Mücke T, Wolff KD, Fliss D, Eckardt AM, Copelli C, Sesenna E, Palmer F, Patel S, Gil Z. Adenoid cystic carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: a meta-analysis. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2013; 74(3):118-25.

Wada H, Nemoto K, Ogawa Y, Hareyama M, Yoshida H, Takamura A, Ohmori K, Hamamoto Y, Sugita T, Saitoh M, Yamada S. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jun 1;59(2): 495-500.

Gruber G, Laedrach K, Baumert B, Caversaccio M, Raveh J, Greiner R. Esthesioneuroblastoma: irradiation alone and surgery alone are not enough. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Oct 1; 54(2):486-91.

Hollen TR, Morris CG, Kirwan JM, Amdur RJ, Werning JW, Vaysberg M, Mendenhall WM. Esthesioneuroblastoma of the nasal cavity. *Am J Clin Oncol*. 2015Jun;38(3): 311-4.

Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Hinerman RW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2004 Feb;26(2):154-62.

Zenda S, Kawashima M, Nishio T, Kohno R, Nihei K, Onozawa M, Arahira S, Ogino T. Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(1): 135-9.

Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, et al. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68: 758-62.

Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, Ancukiewicz M, McIntyre J, Adams J, Rosenthal S, Joseph M, Amrein P. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer*. 2002;94(10): 2623-34.

Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, Lin DT, McIntyre JF, Barker FG 2nd, Adams JA, Lopes VV, Varvares M, Loeffler JS, Chan AW. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132(11): 1242-9.

Yanagi T, Mizoe JE, Hasegawa A, et al. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74: 15-20.

Mizoe JE, Hasegawa A, Jingu K, et al; Organizing Committee for the Working Group for Head Neck Cancer. Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2012; 103:32-7.

Demizu Y, Murakami M, Miyawaki D, Niwa Y, Akagi T, Sasaki R, Terashima K, Suga D, Kamae I, Hishikawa Y. Analysis of Vision loss caused by radiation-induced optic neuropathy after particle therapy for head-and-neck and skull-base tumors adjacent to optic nerves. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Dec 1;75(5): 1487-92.

## 資料 1 \*

### Review 検索 脈絡膜悪性黒色腫

放射線医学総合研究所 辻比呂志, 粕谷吾朗, 牧島弘和  
九州国際重粒子線がん治療センター 戸山真吾

CQ2 : 脈絡膜悪性黒色腫に対する標準治療法による生存率は？

#### <選択基準>

- アブストラクトあり, 英語論文, 査読ありの文献
- 研究方法: 前向きコホート研究, ケースコントロール研究, 横断研究などの観察的研究, システマティックレビュー, メタアナリシスを含めた. 実験的研究, 事例研究, レターおよびコメントは含めない.
- 研究対象 (症例) : 脈絡膜悪性黒色腫.
- 研究対象 (治療) : 手術, 放射線治療 (X線, 粒子線含む), 化学療法, またその併用を行なっている症例を含む研究. 小線源治療は国内で標準治療ではないため除外.
- 研究対象 (アウトカム) : 生存率に関する記載のある論文を選択.
- 症例数 原則として 100 例以上

#### <方法>

データベース : Pubmed

検索期間 : 1990-2015.8.15

検索語 : "Choroid Neoplasm/therapy" AND "Melanom/therapy" AND "Survival rate" OR "Survival Analysis" OR "overall survival" OR "progression free survival" OR "overall survivals" OR "progression free survivals" OR kaplan-meier estimate

#### <検索の流れ>

最初の検索で得られた文献から, アブストラクトにより明らかに選択基準を満たさないと判断できるものを除外

→この作業で残った文献のフルテキストを読み込み, 選択基準を満たさない文献を除外

→得られた文献のフルテキストを最終的に二名で評価

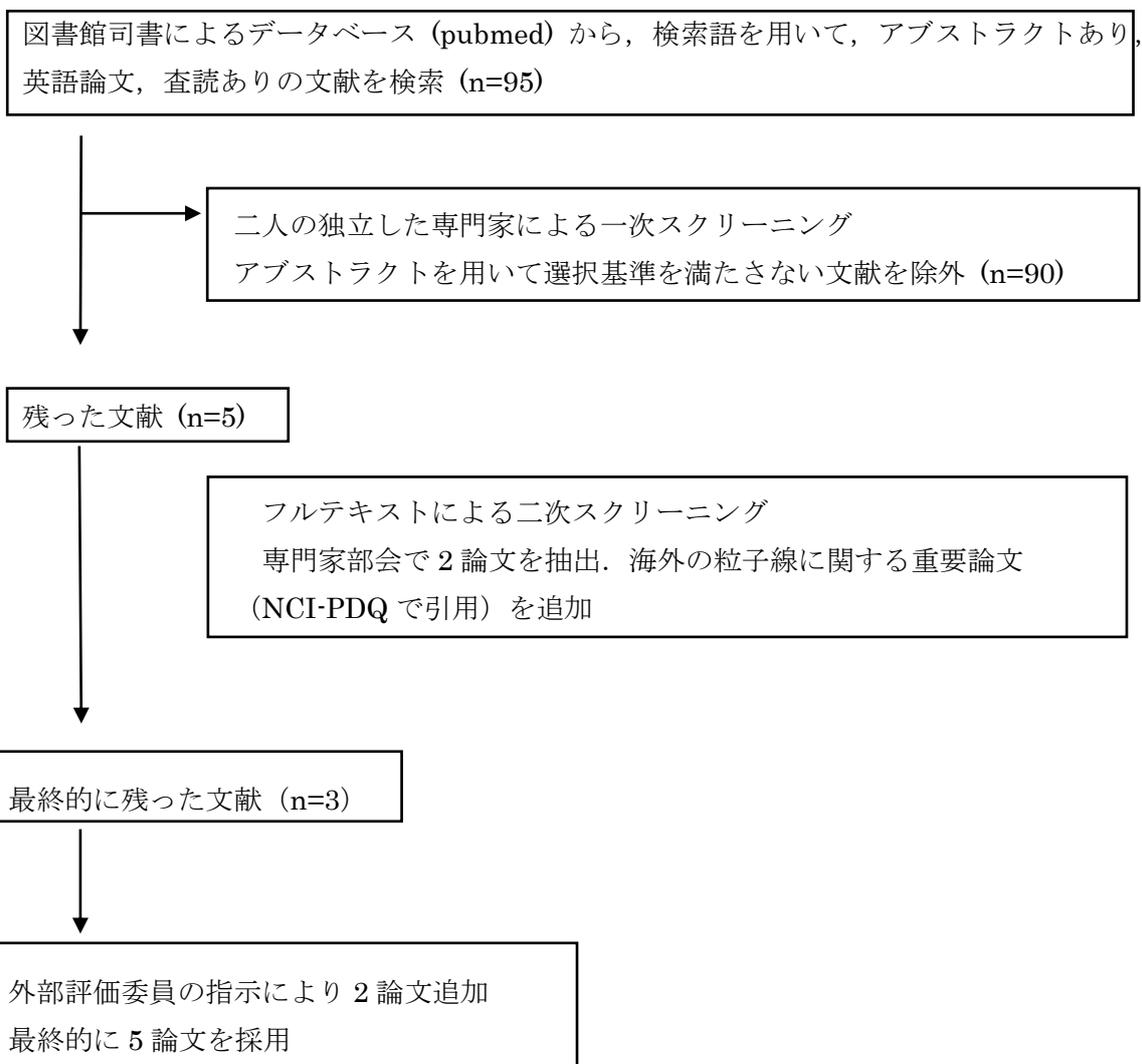
※これら 2 つの系統的検索作業は辻, 粕谷 (放医研) がそれぞれ別々に行い, その評価は, 牧島 (放医研), 戸山 (九州) を含めた 4 名で行った.

※辻, 粕谷, 牧島の 3 人が最終的に得られた文献の研究デザイン, 研究参加者の属性, ア

ウトカムおよびその評価方法，統計学的解析，共変量，結果などを詳細に分析し，一致しない点は合致を得るまで討議した。

#### 文献検索の流れ

CQ2：脈絡膜悪性黒色腫に対する標準治療法による生存率は？



## 資料 2 \*

CQ2：脈絡膜悪性黒色腫に対する標準治療法による生存率は？

サイエンティフィックステイトメント及び解説

検索された論文の多くは脈絡膜悪性黒色腫の罹患率の高い欧米からの報告である。古くは眼球摘出術のみが標準治療であったが、小線源治療、粒子線治療が適用され、眼球を温存して手術と同程度の生存率が得られることが示された。論文もこれらの放射線療法のものに主として抽出された。日本国内ではこの疾患に対する小線源治療は標準治療とはなっていないため、最終的に比較論文としては採用しなかった。定位放射線治療については検索された論文が主に有害事象に関する報告であったため、生存率について手術等と比較できる情報は得られなかった。

手術成績としては、デンマークから多数例の長期成績が報告されており、5年生存率は63%であった。米国のローレンスバークレー研究所からは粒子線治療の一つであるヘリウム線と小線源治療の比較試験の長期成績が報告（2）されており、治療効果、有害事象ともに粒子線治療が良好であることが報告されている。

これらの成績を背景として欧米では粒子線治療は標準治療の一つと位置づけられており、NCI-PDQ（参考資料添付）でも陽子線、重粒子線治療の報告を引用して小～中等度の治療に対する標準的治療として扱われている。

国内については、欧米に比べて罹患率が著しく低く、現時点では手術成績としても全国集計の結果などは報告されていない。比較的症例数の多い施設からの報告として、東京医大眼科から提供された61例の手術成績は5年生存率76%という結果であった。

施設	報告者	治療法	患者数	対象	生存率
					5年
LBNL(米国)	Mishra	粒子線 (ヘリウム)	86	最大径15mm以下 高さ11mm以下	86%
		小線源 (I-125)	98		76%
Arhus(デンマーク)	Isager	眼球摘出	293	T1~T4	60%
Nice Teaching Hospital (フランス)	Caujolle	陽子線	886	T1~T4	79.4%
COMS(米国)	COMS Group	小線源 (I-125)	657	最大径16mm以下 高さ10mm以下	81%
		眼球摘出	660		81%
NIRS(日本)	本試験	重粒子線	119	T2~T4	85.5%

参考文献

(1) Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas

Peter Isager, Niels Ehlers and Jens Overgaard. Acta Ophthalmol Scand 2004; 82: 517-525

(2) Comparison of clinical outcomes for patients with large choroidal melanoma after primary treatment with enucleation or proton beam radiotherapy. Mosci C, Lanza FB, Barla A, et al. Ophthalmologica 227(4): 190-196, 2012

(3) Proton Beam Radiotherapy for Uveal Melanomas at Nice Teaching Hospital: 16 Years' Experience. Caujolle JP, Mammar H, Chamorey E. et al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 78, No. 1, pp. 98-103, 2010

(4) The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. The COMS Group. Arch Ophthalmol 124(12): 1684-93, 2006

(5) Maximizing Local Tumor Control and Survival After Proton Beam Radiotherapy of Uveal Melanoma. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L. et al. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 51, No. 1, pp. 138-147, 2001

## 参考資料

NCI PDQ 日本語要約

## 眼悪性黒色腫の治療概論

### 眼球摘出術

以前は眼球摘出術（眼球除去）が原発性脈絡膜黒色腫に対する標準治療法であったが、サイズ大の腫瘍に対しては依然として用いられている。しかしながら、眼球摘出術は罹患した眼球を温存するための放射線療法（小線源治療、X線ならびに粒子線による外照射）におおむね取って代わられている。 [1-2]

### 経強膜局所切除術

眼球温存経強膜局所切除術がブドウ膜黒色腫の管理において果たす役割は非常に限られている。経強膜局所切除術は、腫瘍サイズが大きく、小線源治療の候補とならないが、眼球温存を希望する患者に用いられる [3-5]。この手技には高度な技術が必要とされ、一般的にはこの手術での専門技術を備えた施設でのみ実施される。網膜剥離、眼内出血のほか、出血リスクの低下に用いる麻酔によって誘発される低血圧に関連した合併症のリスクが実質的に高い。 [3-5] [エビデンスレベル：3iiiDiv]

### 放射線療法

線源を封入したアプリケーターを強膜外に張り付けて照射する小線源治療が最も頻繁に行われている。核種としては  $^{125}\text{I}$ 、 $^{106}\text{Ru}$ 、 $^{103}\text{Pd}$ 、 $^{192}\text{Ir}$ 、 $^{60}\text{Co}$  が用いられる。低エネルギーのベータ線、ガンマ線を発する  $^{125}\text{I}$ 、 $^{106}\text{Ru}$ 、 $^{103}\text{Pd}$  の方がより遮蔽がしやすく、正常組織線量を低く抑えられる。この中でも  $^{125}\text{I}$  が最もよく使われる。小線源療法によって、眼球温存は可能となったが、視力は時間経過とともに失われることが多い。

中等度の大きさの腫瘍では  $^{125}\text{I}$  による小線源療法は眼球摘出術と比較して、同等の全生存率、無遠隔転移生存率が得られている [6-8] [エビデンスレベル 1iiA]

粒子線治療も広く行われている治療である。実施できる施設は限られ、また治療にあたって、患者の協力が必要だが、局所制御率は小線源治療と比較して良好である。これは線量分布の違いによるものと考えられる。 [9-13] [エビデンスレベル 1iiDiv, 3iiiDiv]

また、線量分布の違いから、小線源治療では治療が困難な大型の腫瘍や、視神経乳頭、中心窩に近い病変も成績を維持しながら治療可能である。陽子線、炭素線いずれにおいても 92~95%程度の局所制御率と 80~90%程度の眼球温存率が認められた。 [10-12] [エビデン

スレベル 3iiDiv]

X線による定位照射は小線源や粒子線治療の代替療法として研究途上である。線量率が粒子線と異なり低いため、特殊な固定具や商社制御が必要な場合となる。経過観察期間の短い中間報告では同等程度の局所制御率と眼球温存率が報告されているが、セレクションバイアスが作用している可能性がある。[14-16]

### 経瞳孔温熱療法

経瞳孔温熱療法は赤外線レーザーを散瞳させた瞳孔から照射し、熱凝固させる方法である。理論上は直視できるため、より精度の高い治療が可能だが、浸透力がないため、極めて小型の腫瘍にしか適応できない。根治治療として施行された場合には比較的高い確率の局所再発、網膜血管損傷をきたす[17]

## 小型(3mm 以下)の腫瘍に対する標準治療

1. 経過観察
2. 小線源治療
3. 粒子線治療
4.  $\gamma$ ナイフ治療
5. 経瞳孔温熱療法
6. 局所切除術
7. 眼球摘出術

## 中等度の腫瘍に対する標準治療

1. 小線源治療
2. 粒子線治療
3. 経強膜局所切除術
4. 経瞳孔温熱療法と 1-3 の局所治療の併用
5. 眼球摘出術

## 大型の腫瘍に対する標準治療

1. 眼球温存できる治療法がないと判断される場合には眼球摘出術

### 資料 3

#### システマティック・レビューの外部評価表 1

CQ2：脈絡膜悪性黒色腫に対する標準治療法による生存率は？

審査委員 1；東京医大眼科 後藤 浩

①システマティック・レビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・ 検索方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・ 選別方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・ サマリー	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要する <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・ 論文へのコメント	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要する <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・ その他	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要する <input type="checkbox"/> 妥当ではない	治療法によって合併症の質や程度も異なり、症例によっては合併症への対応が主となることも推察されますが、それらについての詳細は不明です。
・ CQ1に対する解説	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要する <input type="checkbox"/> 妥当ではない	既報の多くは症例選択の時点で多くのバイアスがかかっている可能性が高く、治療法の違いによる純粋な比較は難しい面もあると思います。

②重要であるがレビューに含まれていない論文

粒子線との比較表	コメント

<ul style="list-style-type: none"> <li>・<b>妥当である</b></li> <li>・改善を要する</li> <li>・妥当ではない</li> </ul>	<p>眼球摘出術との比較ですが、本来は個々のデータがないと統計学的な検定は困難なのかもしれません。（統計の専門家でないのでよくわかりませんが。）</p>
---	--

審査委員 2；国立がん研究センター眼腫瘍科 鈴木茂伸

①システマティック・レビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・検索方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>○妥当である</li> <li>改善を要す</li> <li>妥当ではない</li> </ul>	
・選別方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>○妥当である</li> <li>改善を要す</li> <li>妥当ではない</li> </ul>	
・サマリー	<ul style="list-style-type: none"> <li>妥当である</li> <li>○改善を要する</li> <li>妥当ではない</li> </ul>	下記, COMS に関するコメントを含むことが望ましい
・論文へのコメント	<ul style="list-style-type: none"> <li>○妥当である</li> <li>改善を要する</li> <li>妥当ではない</li> </ul>	
・その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>○妥当である</li> <li>改善を要する</li> <li>妥当ではない</li> </ul>	
・CQ1に対する解説	<ul style="list-style-type: none"> <li>○妥当である</li> <li>改善を要する</li> <li>妥当ではない</li> </ul>	COMS の結果はあくまで眼球摘出群の生命予後に関するエビデンスレベルの高い結果の記載であり, 今回の解説の解釈を変えるものではない.

②重要であるがレビューに含まれていない論文
<p>The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Arch Ophthalmol 124:1684-1693, 2006</p>
<p>The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. Hawkins BS: Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Am J Ophthalmol 138:936-951, 2004</p>
<p>上記 2 論文は, 今回の検索論文一覧にあるが, 選択基準を満たさないとして除外されている.</p>

Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) は脈絡膜悪性黒色腫を対象として、1990年代に北米で行われた多施設共同前向きランダム化試験であり、エビデンスレベルは高いと考える。小児を除外、視神経乳頭に接する腫瘍は除外等の条件があるが、臨床所見の結果を中央診断してエントリー基準を確認し、腫瘍の大きさにより3群に分けられた。そのうち中型腫瘍（腫瘍厚2.5-10mm、当時のTNM分類第6版のT2）は1317名を小線源治療群と眼球摘出群にランダム化割り付けした前向き比較試験で、12年目まで治療法による生命予後に差がない結果であった。大型腫瘍（腫瘍厚10mm以上、TNM第6版T3）は1003名を眼球摘出と摘出前放射線照射群にランダム化割り付けした前向き比較試験で、10年目まで治療法による生命予後に差がない結果であった。ともに比較試験自体は本CQの対象外であるが、診断基準及び経過観察がプロトコルに基づいて行われた大規模前向き試験であり、両試験の初期眼球摘出群の生命予後データは他の単施設の報告に比べバイアスが少ないと考える。中型腫瘍（眼球摘出群:660名）では5, 10, 12年の全死亡率は19%, 35%, 43%、組織学的に確認された悪性黒色腫関連死亡率は11%, 17%, 17%と報告されており、大型腫瘍（眼球摘出群:506名）では5, 10年全死亡率は42%, 61%、組織学的に確認された悪性黒色腫関連死亡率は29%, 40%と報告されている。

回答；引用文献に追加しました。

① システマティック・レビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・ 検索方法	妥当である 改善を要す 妥当ではない	
・ 選別方法	妥当である 改善を要す 妥当ではない	
・ サマリー	妥当である 改善を要する 妥当ではない	
・ 論文へのコメント	妥当である 改善を要する 妥当ではない	
・ その他	妥当である 改善を要する 妥当ではない	
・ CQ1に対する解説	妥当である 改善を要する 妥当ではない	

②重要であるがレビューに含まれていない論文
Egger の Int J Radiation Oncology Biol Phys, 2001, 51, 138-147 では多数例の検討がありませんので参考になるかもしれません。

粒子線との比較表	コメント：問題ないと思います。
妥当である 改善を要する 妥当ではない	

## 資料 4

眼球腫瘍（悪性黒色腫）CQ 2；脈絡膜悪性黒色腫に対する標準治療法による生存率は？に対する総評

日本眼腫瘍学会理事

東京医科大学眼科 後藤 浩

国立がん研究センター眼腫瘍科 鈴木茂伸

帝京大学医学部眼科 溝田 淳

眼球悪性黒色腫は本邦では非常にまれな腫瘍で、手術成績を含めまとまったデータは存在しない。（現在日本眼腫瘍学会で登録システムを検討中）主な治療法は眼球摘出の他、小線源療法と粒子線治療があり、比較的罹患率の高い欧米ではこの 3 つはいずれも標準治療として位置づけられているが、日本国内では手術以外は小線源治療と重粒子線治療が各 1 施設で行われているだけである。また、これらの治療法は、それぞれ合併症の質や程度も異なり、すでに症例選択の時点で多くのバイアスがかかっている可能性が高く、治療法の違いによる純粋な比較は難しい面もある

CQ 2 脈絡膜悪性黒色腫に対する標準治療法による生存率は？

脈絡膜悪性黒色腫の治療成績に関して、システマティックレビューにより選択された文献に加えて外部評価委員により指摘された文献を加え、検討することにより、長期観察の結果も含めた主要な治療法の成績がほぼ網羅された。本邦の治療成績については、単一施設での多数例の報告はなく、全国集計による解析も現在症例登録システムの準備中という段階である。そうした現状では、今回のレビューで引用された論文を粒子線治療との比較として採用することは妥当と評価できる。

## 先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

日付 2015年11月13日

所属 群馬大学・重粒子線医学センター

氏名：大野達也

### （1）－（4．肝癌）

既存治療に関する文献収集は、客観性・透明性が確保された手法を用いて検討されたものを用いるか、又は再度実施し、比較対象を適切に設定すること

【回答】ご指摘ありがとうございます。

巨大肝細胞癌に対する粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）データと比較する文献を収集するために、以下のCQを設定しました。

**CQ:** 切除不能、かつTACE不能もしくは不応の5cm以上（Milan criteria外）の限局性肝細胞癌に対する既存治療（放射線治療，化学療法，緩和医療）の成績は？

その後、複数の放射線腫瘍専門医によりシステマティックレビューの手法を用いて、対応する文献の収集を行いました。そのプロセスを資料1に示します。選択した複数の論文の内容を精査し、記載された適切なデータを表にまとめるとともに、CQに対する回答（サイエンティフィックステートメントおよび解説）を作成しました（資料2）。その概要を以下に申し上げます。

既存治療のうち、ソラフェニブ，肝動注化学療法，および緩和医療の治療成績の報告はほとんどが多発肝細胞癌あるいは腫瘍塞栓に対するものであり，粒子線治療と比較すべき限局性巨大肝細胞癌に対する治療成績の報告は見つかりませんでした。検索したすべての報告は，放射線治療（3次元原体照射，強度変調放射線治療，体幹部定位X線治療を含む）に関するものであり，生存期間中央値は10-15か月，1年生存割合55-83%，2年生存割合は27-61%でした。通常の放射線で5cm以上の腫瘍を治療する場合，3次元原体照射では腫瘍の局在による制限が，また強度変調放射線治療や体幹部定位X線治療ではそもそも治療可能な腫瘍サイズに制限があり，検索した文献の対象症例には大きなバイアスがあると考えられました。以上を論文からの引用データとして表に示すとともに解説にも記載しました。

また最後に，現在の肝癌診療ガイドライン（2013年版）では，「体幹部定位X線治療は，他の局所療法の適応困難な肝細胞癌（直径が5cm以内で転移のないもの）に対して行うことを検討して良い」，「粒子線治療は他の局所療法の適応困難な肝細胞癌を行うことを検討して良い」と記載されていること，米国放射線腫瘍学会が粒子線の適応疾患としてとりまとめたASTRO Model Policiesのgroup1には肝細胞癌が含まれていますが，その根拠となる参考文献12編は，いずれも日本からの粒子線治療成績の報告であることを，ガイドライ

ン等の現状として、参考のため記載しました。

さらに客観性・透明性を高めるために、本邦での本疾患・病態の専門家である日本肝臓学会の肝臓診療ガイドライン委員ならびに専門委員に対して、日本放射線腫瘍学会から外部評価を依頼しました。外部評価委員とデータの適切性などについてメールやスカイプ等を通じて意見交換を行い、改善可能な部分はすべて改善しました。最終的な CQ に対する回答（資料 2）を確定するとともに、外部評価委員には検索方法、選別方法、サマリー、論文へのコメント、CQ に対する解説の妥当性について判定を頂き、追加論文の有無についても指導を受け、その結果を評価表（資料 3）にまとめました。

総評として、今回行われたシステマティックレビューの方法は客観的なレビューとして概ね妥当であり、得られた情報は限定的ではあるが、症例の背景やバイアスなど解釈上の注意点についても網羅されているとの評価をいただきました。また、既存放射線治療の報告と比較ができるように、陽子線治療、重粒子線治療の治療成績についても資料 1 に参考として追加しました。

## 資料 1

### Review 検索 肝細胞癌

群馬大学 渋谷圭, 阿部孝憲, 大野達也  
北海道大学 放射線治療科 鬼丸力也  
筑波大学 放射線腫瘍科 福光延吉

#### <Clinical Question>

**CQ**: 切除不能かつ TACE 不能もしくは不応の 5cm 以上 (Milan criteria 外) の限局性肝細胞癌に対する既存治療 (放射線治療, 化学療法, 緩和医療) の成績は?

#### <選択基準>

- 英文アブストラクトあり, 英語もしくは日本語の論文, 査読ありの文献
- 研究デザイン: メタアナリシス, システマティックレビュー, RCT, 準ランダム化比較試験, コホート研究, 症例対照研究, 横断研究を含めた. 実験的研究, 事例研究, レターおよびコメント, ケースレポートは含めなかった.
- 研究参加者: 担当者が研究参加者に含まれるかどうかは問わず選択した.
- Gray Literature: 学会抄録, プロシーディングス, 行政資料などの出版されていない研究は採用しなかった.
- 対象に肝細胞癌を含む論文を検索対象とした.
- アウトカム: 一次選定では対象が肝細胞癌で, 上記 CQ に合致する介入がなされているもののうち, アウトカムとして生存率あるいは生存期間中央値の記載のある論文すべてを選択した. 明らかに上記 CQ に合致しないものは除外した. 二次選定では上記 CQ に合致 (5cm 以上あるいは Milan criteria 外) する生存率・生存期間中央値および有害事象に関する記載のある論文を選択した.

#### <方法>

データベース: PubMed, Cochrane library(Central)

検索期間: 1979 年から 2015 年

#### <検索語>

肝細胞癌

hepatocellular carcinoma, hepatoma, liver neoplasms, liver cancer, hepatic tumor, liver tumor

粒子線治療

(heavy ion, carbon ion, proton, particle) + (radiotherapy, radiation therapy, irradiation)

切除不能

“non operative”, nonoperative, inoperative, unresectable, inoperable, ”locally advanced”

緩和医療

palliative care, best supportive care, natural history, observation, non-treatment, untreated, palliative, palliative medicine

放射線治療

Radiotherapy, radiation therapy

化学療法

Sorafenib, chemotherapy

※先行システマティックレビューを参考

<検索の流れ>

1. 文献検索・検索式の設定（図書館司書・サーチャー2名が担当）  
→重複文献を除外し文献リストを作成。
2. 一次選定（渋谷，鬼丸の2名が独立して実施，合議により決定）  
→アブストラクトにより明らかに選択基準を満たさないと判断できるものを除外
3. 二次選定（渋谷・阿部，福光がそれぞれ独立して実施，合議により決定）  
→一次選定で残った文献のフルテキストを読み込み，選択基準を満たさない文献を除外

1次選定基準

P：肝細胞癌（リンパ節，遠隔転移ありの症例は除く，門脈腫瘍栓のみを対象としたものは除いている）

I：放射線治療（radioembolizationは除く），化学療法（Sorafenib，肝動注含む，TACEおよび本邦未承認の分子標的薬は除く），緩和医療・BSC（コントロール群含め）

C：規定しない

O：生存率もしくは生存期間中央値の記載

2次選定基準

P : 5cm 以上あるいは Milan criteria 外の肝細胞癌, もしくはそれに近い群を対象とした解析がされているもの (サブグループ, コントロール群含む)

I : 一次選定と同様

C : 規定しない

O : 上記対象に対する生存率, 生存期間中央値, 有害事象のいずれかの記載があるもの

検索式 (Pubmed)

```
Search (((("hepatocellular carcinoma" OR hepatoma OR "liver neoplasms" OR "liver cancer" OR "hepatic tumor" OR "liver tumor"))) AND ((radiotherapy OR "radiation therapy" OR sorafenib OR chemotherapy OR "palliative care" OR "best supportive care" OR "natural history" OR "observation" OR "non-treatment" OR "untreated" OR "palliative" OR "palliative medicine"))) AND (("non operative" OR nonoperative OR inoperative OR unresectable OR "in operable"))) AND (((("Survival rate"[mh] OR "Survival Analysis"[mh] OR "3 year"[tiab] OR "3years"[tiab] OR "overall survival"[tiab] OR "progression free survival"[tiab] OR "overall survivals"[tiab] OR "progression free survivals"[tiab] OR kaplan-meier estimate[mh])))
```

・ 下記のフィルターあり : Pubmed 検索結果 : 514 件

Filters: Clinical Trial; Comparative Study; Meta-Analysis; Multicenter Study; Observational Study; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Humans; English; Japanese

・ フィルターなし : Pubmed 検索結果 : 1407 件

\* 文献数に大きく差があるため, フィルターなしの 1407 件をスクリーニングの対象とした.

検索式 (Cochrane)

```
("hepatocellular carcinoma" OR hepatoma OR "liver neoplasms" OR "liver cancer" OR "hepatic tumor" OR "liver tumor") AND (radiotherapy OR "radiation therapy" OR sorafenib OR chemotherapy OR "palliative care" OR "best supportive care" OR "natural history") AND ("non operative" OR nonoperative OR inoperative OR unresectable OR inoperable)
```

## 文献検索の流れ

### 肝細胞癌

データベース (Pubmed, Cochrane library) から, 上記の検索式を用いて文献 (英文アブストラクトあり) を検索.

Pubmed (n=1407)

Cochrane library (n=199)

アブストラクトを用いて選択基準を満たさない文献を除外 (n=1529)

残った文献 (n=77)

フルテキストを用いて選択基準を満たさない文献を除外 (n=71)

CQ の対象に合致する生存率の記載なし (n=64)

TACE 併用もしくは TACE の成績 (n=3)

粒子線治療を含む(n=1)

他の報告と症例が重複 (n=2)

胆管細胞癌 (n=1)

最終的に残った文献 (n=6)

## 資料 2

CQ：切除不能、かつ TACE 不能もしくは不応の 5cm 以上（Milan criteria 外）の限局性肝細胞癌に対する既存治療（放射線治療、化学療法、緩和医療）の成績は？

サイエンティフィックステートメントおよび解説

切除不能、かつ 5cm 以上の肝細胞癌の治療成績に関する文献を収集し、その中から TACE 不能もしくは不応例を対象とした報告、あるいは放射線治療、化学療法（ソラフェニブ、肝動注化学療法含む）、緩和医療を含む既存治療成績の報告を抽出し検討した。Milan criteria 外の肝細胞癌の治療成績も同時に収集したが、Milan criteria 外の限局性病変に対する治療成績の報告は見つからなかった。

切除不能、かつ TACE 不能もしくは不応の 5cm 以上の限局性肝細胞癌に対して粒子線治療と既存治療（放射線治療、化学療法、緩和医療）との比較試験（メタアナリシスシステムティックレビュー、ランダム化比較試験、準ランダム化試験、ランダム化を伴わない比較試験、症例対照研究）はなかった。

切除不能、かつ TACE 不能もしくは不応の 5cm 以上の肝細胞癌に対する既存治療成績のまとめを下記に示す。既存治療のうち、ソラフェニブ、肝動注化学療法、および緩和医療の治療成績の報告はほとんどが多発肝細胞癌あるいは腫瘍塞栓に対するものであり、粒子線治療と比較すべき限局性肝細胞癌に対する治療成績の報告は見つからなかった。そのため、検索したすべての報告が放射線治療（3次元原体照射、強度変調放射線治療、体幹部定位 X 線治療を含む）に関するものとなっている。

表：切除不能、かつ TACE 不能もしくは不応の限局性肝細胞癌に対する粒子線療法以外の治療成績のまとめ

文献	報告者	報告年	治療方法	症例数(対象となる群)	生存期間中央値	1年生 生存率	2年生 生存率	エビデンスレベル	その他、コメント
1	Jang WI	2014	定位X線治療	14例	-	-	33%	4	径5cm以上、TACE先行
2	Kong M	2013	強度変調放射線治療(IMRT)	12例	-	83%	-	4	径4cm以上
3	Oh D	2010	3次元原体照射	22例	-	55%	-	2b	径5cm以上、TACE不適不応
4	Park W	2005	3次元原体照射	59例	10ヶ月	-	27%	4	5cm以下15%、10cm以上44%
5	Choi C	2014	3次元原体照射	31例	-	-	61%	2b	径5cm以上、TACE先行
6	Colletini F	2012	小線源治療	35例	15.4ヶ月	-	-	4	径5cm以上

IMRT: Intensity-modulated radiotherapy

今回検索した報告はいずれも後向きの検討で症例数が少なく、生存期間中央値や生存率などのデータが記載されておらず、エビデンスレベルは低いものしかなかった。表に示す

ように、X線を主体とする放射線治療の生存期間中央値は10-15か月、1年生存割合55-83%、2年生存割合は27-61%となっている。上記のうち、JangとChoiらの報告はTACE不十分例に対する救済治療である。また、X線治療、粒子線治療ともに、対象には腫瘍栓合併例が含まれている。特に、Parkらの報告では、10cm以上が44%を占めることや、59例中33例が門脈腫瘍塞栓例であることから、より進行例が多いと考えられ、解釈に注意が必要である。

通常の放射線で5cm以上の腫瘍を治療する場合、3次元原体照射では腫瘍の局在による制限が、また強度変調放射線治療や体幹部定位X線治療ではそもそも治療可能な腫瘍サイズに制限があり、検索した文献の対象症例には大きなバイアスがあると考えられる。

参考1：本邦における切除不能、かつTACE不応もしくは不能の5cm以上の肝細胞癌に対する粒子線治療成績のまとめ

治療法	陽子線治療	陽子線治療	陽子線	重粒子線治療
施設	筑波大学	静岡がんセンター	兵庫県立粒子線医療センター	放医研、兵庫、群馬、九州
開始年月	1990	2003	2001	2005
最終年月	2009	2009	2013	2014
最大病変の径5cm以上の症例数	55	8	162	17
年齢中央値(範囲)	71(47-90)	70(46-82)歳	69(35-96)	78(58-90)歳
腫瘍径平均値(S.D.)	73(SD: 2.3)cm	6.9(±2.1)cm	8.2(2.7)	6.4(±1.2)cm
腫瘍径中央値(範囲)	6.2(5.0-13.5)cm	6.4(5.1-11.5)cm	7.4(5.0-16.1)	6.0(5.1-9.0)cm
門脈あるいは下大静脈腫瘍塞栓のある症例数	12	1	41	4
複数病変を同時に治療した症例数	12	0	21	0
Child Pugh Class A 症例数	46	7	123	13
Child Pugh Class B 症例数	9	1	39	4
6月実測生存率	98%	88%	77%	100%
12月実測生存率	90%	63%	64%	94%
24月実測生存率	79%	63%	45%	51%
生存期間中央値(範囲)月	51.8	28.1	20.5	24.6
生存期間 95% CI 上限値	61.6	58.8	24.2	43.7
生存期間 95% CI 下限値	42	3.96	16.8	5.5

参考2：ガイドライン等の現状

現在の本邦の肝臓診療ガイドライン(2013年版)では、「体幹部定位X線治療は、他の局所療法の適応困難な肝細胞癌(直径が5cm以内で転移のないもの)に対して行うことを検討して良い」、「粒子線治療は、他の局所療法の適応困難な肝細胞癌を行うことを検討して良い」と記載されている。また、米国放射線腫瘍学会が適応疾患としてとりまとめたASTRO Model Policiesのgroup 1には肝細胞癌が含まれているが、その根拠となる文献12編は、いずれも本邦の粒子線治療施設からの報告であり、米国で一定の評価を受けている。

#### 参考文献

1. Jang WI, Kim MS, Bae SH, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol*. 2013 Oct 27;8:250.
2. Kong M, Hong SE, Choi WS, et al. Treatment outcomes of helical intensity-modulated radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Gut Liver*. 2013 May;7(3):343-51.
3. Oh D, Lim DH, Park HC, et al. Early three-dimensional conformal radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma after incomplete transcatheter arterial chemoembolization: a prospective evaluation of efficacy and toxicity. *Am J Clin Oncol*. 2010 Aug;33(4):370-5.
4. Park W, Lim DH, Paik SW, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15;61(4):1143-50.
5. Choi C, Koom WS, Kim TH, et al. A prospective phase 2 multicenter study for the efficacy of radiation therapy following incomplete transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Dec 1;90(5):1051-60.
6. Coletti F, Schnapauff D, Poellinger A, et al. Hepatocellular carcinoma: computed-tomography-guided high-dose-rate brachytherapy (CT-HDRBT) ablation of large (5-7 cm) and very large (>7 cm) tumours. *Eur Radiol*. 2012 May;22(5):1101-9.

### 資料 3

#### システマティック・レビューの外部評価表

CQ：切除不能かつ TACE 不能もしくは不応の 5cm 以上（Milan criteria 外）の限局性肝細胞癌に対する既存治療（放射線治療，化学療法，緩和医療）の成績は？

①システマティック・レビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・検索方法	妥当である 改善を要す 妥当ではない	
・選別方法	妥当である 改善を要す 妥当ではない	
・サマリー	妥当である 改善を要する 妥当ではない	
・論文へのコメント	妥当である 改善を要する 妥当ではない	
・その他	妥当である 改善を要する 妥当ではない	
・CQに対する解説	妥当である 改善を要する 妥当ではない	
②重要であるがレビューに含まれていない論文		
なし		

その他コメント
5cm 以上の腫瘍を通常の放射線で治療する場合，3D-CRT では腫瘍の局在による制限が，また強度変調放射線治療や体幹部定位放射線治療ではそもそも治療可能な腫瘍サイズに制限があり，レビューの対象症例は，かなりバイアスのかかった症例であると思います．可能であればこの点をどこかに記載すべきと考えます．

(対応) CQ のまとめに、ご指摘のバイアスの可能性について記載しました。

評価者：神戸大学肝胆膵外科 准教授 福本巧（肝癌診療ガイドライン委員会 専門委員）

システマティック・レビューの外部評価表

CQ：切除不能かつ TACE 不能もしくは不応の 5cm 以上 (Milan criteria 外) の限局性肝細胞癌に対する既存治療 (放射線治療, 化学療法, 緩和医療) の成績は?

①システマティック・レビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・検索方法	妥当である 改善を要す 妥当ではない	検索式は妥当である.
・選別方法	妥当である 改善を要す 妥当ではない	本来は, コントロール群のある研究が望ましいが, 該当する論文がないのでやむを得ない.
・サマリー	妥当である 改善を要する 妥当ではない	1 年生存, 2 年生存, 生存期間中央値と論文毎にアウトカムが異なるが, 原著で可能な限りのデータを抽出しており, やむを得ない.
・論文へのコメント	妥当である 改善を要する 妥当ではない	ほとんどの論文で非切除の理由が明記されていないが, RFA の論文でも一般に詳細は記載されていないので, 特に問題としない.
・その他	妥当である 改善を要する 妥当ではない	特になし
・CQ に対する解説	妥当である 改善を要する 妥当ではない	得られた情報は限定的ではあるが, 解釈上の注意点についても網羅されていると考える.

②重要であるがレビューに含まれていない論文
特になし

その他コメント
サイエンティフィックステートメントを解説の前に持ってくる方が読みやすい. (対応) 他の疾患の CQ まとめと書式を合わせるため, このような順になっております.

評価者：東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学 建石良介  
(肝癌診療ガイドライン委員会 委員)

システマティック・レビューの外部評価表

CQ：切除不能かつ TACE 不能もしくは不応の 5cm 以上 (Milan criteria 外) の限局性肝細胞癌に対する既存治療 (放射線治療, 化学療法, 緩和医療) の成績は?

①システマティック・レビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・ 検索方法	○妥当である 改善を要す 妥当ではない	選択基準が明確に記載されている。2つ以上のデータベースを使用している。検索は2名以上の独立した検索者により行われている。 改善点としては、PICOを1次と2次に分けているが通常は1つのPICOで行うべきである。 検索式はPubMedのもののみ提示されている。 Cochrane library (Central)の検索式も提示すべきである。PRISMA flow diagramが示されている。 言語に対する選択基準を記載すべきである。 <b>(対応) Cochrane libraryの検索式ならびに言語に対する選択基準を追記しました。</b>
・ 選別方法	○妥当である 改善を要す 妥当ではない	独立した2名以上で行われている。 データ抽出が2名以上で行われたかどうか記載すべきである。 <b>(対応) 各プロセスが2名以上で行われた事を記載しました。</b>
・ サマリー	○妥当である 改善を要する 妥当ではない	脱落率も記載可能であれば記載できればよりよい <b>(対応) 1次, 2次選定の脱落率をReview検索方法に追記しました。</b>
・ 論文へのコメント	○妥当である 改善を要する 妥当ではない	批判的吟味をしたコメントも記載があるとよりよい (個々の論文に関する問題点など)
・ その他	○妥当である 改善を要する 妥当ではない	システマティック・レビューの方法は概ね妥当と判断する。
・ CQに対する解説	妥当である ○改善を要する 妥当ではない	今回レビューした論文のエビデンスレベルの評価を文章にて記載するべきである。また表にもエビデンスレベルを記載すべきである。

	<p style="text-align: center;">→最終評価</p> <p style="text-align: center;">○妥当である 改善を要する 妥当ではない</p>	(対応) 記載しました.
--	--	--------------

②重要であるがレビューに含まれていない論文
該当なし

その他コメント
<p>今回の Review の問題点 (limitation や Publication bias を含めた各種 bias) について記載があるとよりいいのではないかと思います.</p> <p>(対応) 本文中に, これまでの報告はいずれも後向きの検討で症例数が少なく, 生存期間中央値や生存率などのデータが記載されておらず, エビデンスレベルは低いものしかなかったことや, 5cm 以上の腫瘍を粒子線治療以外の放射線治療で治療する際には制限がある, つまり, 検索された報告の症例には大きなバイアスがある可能性を追記しました.</p>

評価者：金沢大学大学院医学系消化器内科 山下竜也  
(肝臓診療ガイドライン委員会 専門委員)

システマティック・レビューの外部評価表

CQ：切除不能かつ TACE 不能もしくは不応の 5cm 以上（Milan criteria 外）の限局性肝細胞癌に対する既存治療（放射線治療，化学療法，緩和医療）の成績は？

①システマティック・レビューの妥当性		
評価項目	妥当性	コメント
・検索方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・選別方法	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要す <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・サマリー	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要する <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・論文へのコメント	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要する <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・その他	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要する <input type="checkbox"/> 妥当ではない	
・CQに対する解説	<input checked="" type="checkbox"/> 妥当である 改善を要する <input type="checkbox"/> 妥当ではない	

②重要であるがレビューに含まれていない論文
なし

その他コメント
なし

評価者：大阪市立大学医学部肝胆膵外科 久保正二  
（肝癌診療ガイドライン委員会 委員）

## 先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名： 粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

日付 2015年11月13日

所属：九州国際重粒子線がん治療センター・放射線科

氏名：塩山善之

所属：神奈川県立がんセンター・放射線治療部

氏名：中山優子

(1) - (5. 肺癌)

既存治療に関する文献収集は、客観性・透明性が確保された手法を用いて検討されたものを用いるか、又は再度実施し、比較対象を適切に設定すること

### 【回答】

既存の根治的治療（手術，X線治療）が困難な非小細胞肺癌の粒子線治療データ（I期，II-III期）と比較する文献を収集するために、以下の2つのCQを設定しました。

**CQ1**：手術・根治的X線治療とも困難なI期非小細胞肺癌の緩和治療の生存率あるいは生存期間は？

**CQ2**：手術・根治的X線治療とも困難なII-III期非小細胞肺癌の緩和治療の生存率あるいは生存期間は？

その後、複数の放射線腫瘍専門医によりシステマティックレビューの手法を用いて、対応する文献の収集を行いました。そのプロセスを資料1に示します。選択した複数の論文の内容を精査し、記載された適切なデータを表にまとめるとともに、CQ1-2に対する回答（サイエンティフィックステートメントおよび解説）を作成しました（資料2）。その概要を申し上げますと、CQ1：I期非小細胞肺癌の経過観察や緩和治療のみ行われた症例の生存期間中央値は6～14か月であった。2年および3年全生存割合は15～38%および10～20%であること、CQ2：II-III期非小細胞肺癌の緩和的治療例の生存期間中央値は5～12.6か月、1年および2年全生存割合は19～53.2%および0～27.7%であること、を論文からの引用データを示すとともに解説として記載しました。

さらに客観性・透明性を高めるために、本邦での本疾患・病態の専門家である日本肺癌学会に対して、日本放射線腫瘍学会から外部評価を依頼しました。外部評価表（資料3）およびメール等を通じて、外部評価委員からデータの適切性などについて意見交換を行いました。外部評価表には、検索方法、選別方法、サマリー、論文へのコメント、CQに対する解説、粒子線（重粒子線，陽子線）との比較表の妥当性について判定を頂き、追加論文の有無についても指導を頂き、改善すべき部分はすべて改訂しました。改訂したものについて

て再度、外部委員に評価を頂くことで、最終的に CQ に対する回答（資料 2）を確定しました。

最終的なシステマティックレビューの進め方（検索方法，選別方法），導き出されたデータおよび解説などについては，資料 3 の通り，概ね妥当であるのご評価を頂きました。

## 資料 1

### Review 検索 I 期 非小細胞肺癌

九州国際重粒子線がん治療センター・放射線科 塩山善之  
神奈川県立がんセンター・放射線治療部 中山優子  
放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター 山本直敬  
国立がん研究センター東病院・放射線治療科 秋元哲夫

CQ1：手術・根治的X線治療とも困難なI期非小細胞肺癌の緩和治療の生存率あるいは生存期間は？

#### <選択基準>

- アブストラクトあり，英語論文，査読ありの文献
- 研究方法：システマティックレビュー，メタアナリシス，前向きコホート研究，ケースコントロール研究，横断研究などの観察的研究を含めた全ての研究
- 研究参加者：担当者が研究参加者に含まれるかどうかは問わず選択した。
- 非小細胞肺癌を含む論文を含めた。
- アウトカム：CQに合致する生存期間または生存率に関する記載のある論文を選択した。

#### <方法>

データベース：Pubmed

検索期間：全期間

検索者：図書館司書

検索語：下記の検索式を参照

#### <検索の流れ>

最初の検索で得られた文献から，アブストラクトにより明らかに選択基準を満たさないと判断できるものを除外

→この作業で残った文献のフルテキストを読み込み，選択基準を満たさない文献を除外

→得られた文献のフルテキストを最終的に評価

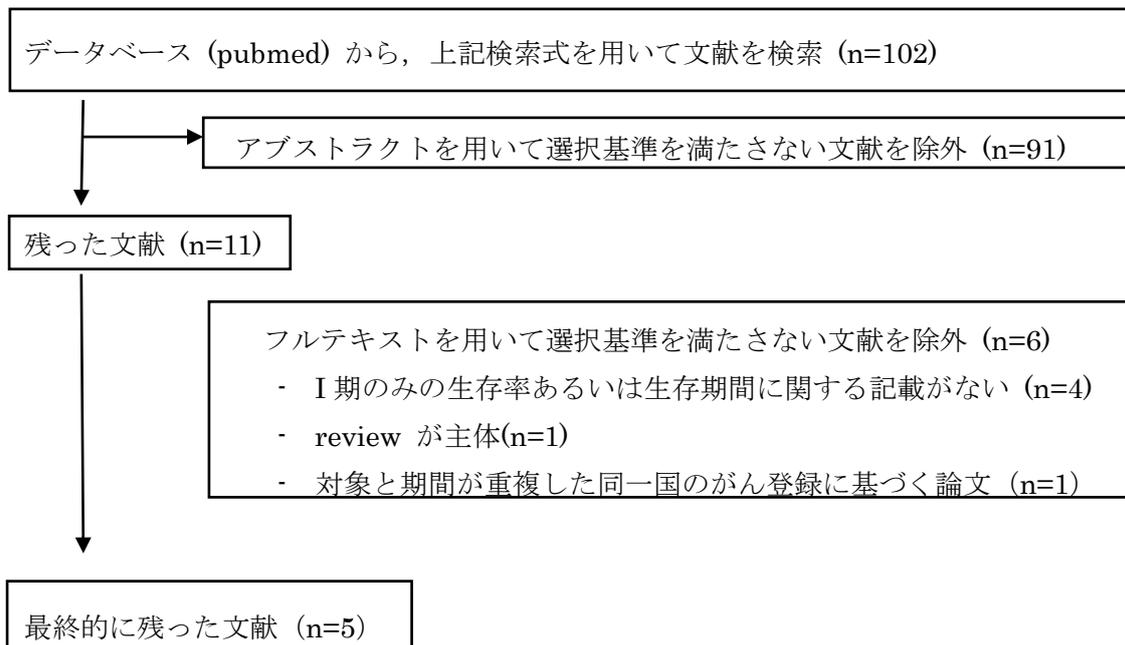
※これら2つの系統的作業は塩山（九州重粒子線），秋元（国がん東）がそれぞれ別々に行い，その評価は，山本（放医研）中山（神奈川県がん）を加え4名で行った。一致しない点は合致を得るまで討議した。

※今回の文献検索では抽出されなかったが重要と思われる論文は追加した。

<検索式>

Search (((("Survival rate"[mh] OR "Survival Analysis"[mh] OR "5 year"[tiab] OR "5years"[tiab] OR "overall survival"[tiab] OR "progression free survival"[tiab] OR "overall survivals"[tiab] OR "progression free survivals"[tiab] OR kaplan-meier estimate[mh]))) AND (((observation[mh] OR Palliative care[mh] OR Natural history [tiab] OR "non-treatment"[tiab] OR untreated[tiab] OR Palliative[tiab] OR "palliative medicine"[tw])) AND ("in operable"[tiab] OR "inoperable"[tiab] OR untreated[tiab] OR "not treated"[tiab])) AND (((("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MH] OR "non small cell"[TW] OR "non sclc"[TW] OR NSCLC[TW])) OR (lung neoplasms[mesh] OR Pulmonary Neoplasm\*[tiab] OR Lung Neoplasm\*[tiab] OR Lung Cancer\*[tiab] OR Pulmonary Cancer\*[tiab] OR Lung carcinoma\*[tiab]))) AND ("stage I"[tiab] OR "stage I/II"[tiab] OR "stage 1"[tiab] OR "stage 1/2"[tiab] OR "early"[tiab]))))

文献検索の流れ



これに、重要と思われる論文1編を外部委員からの評価を受けた上で追加し、計6編を参考文献として採用した。

## Review 検索 II-III 期 非小細胞肺癌

九州国際重粒子線がん治療センター・放射線科 塩山善之  
神奈川県立がんセンター・放射線治療部 中山優子  
放射線医学総合研究所・重粒子医科学センター 山本直敬  
国立がん研究センター東病院・放射線治療科 秋元 哲夫

CQ2: 手術・根治的X線治療とも困難な II-III 期非小細胞肺癌の緩和治療の生存率あるいは生存期間は？

### <選択基準>

- アブストラクトあり，英語論文，査読ありの文献
- 研究方法：システマティックレビュー，メタアナリシス，前向きコホート研究，ケースコントロール研究，横断研究などの観察的研究を含めた全ての研究
- 研究参加者：担当者が研究参加者に含まれるかどうかは問わず選択した。
- 非小細胞肺癌を含む論文を含めた。
- アウトカム：CQ に合致する生存期間または生存率に関する記載のある論文を選択した。

### <方法>

データベース：Pubmed

検索期間：全期間

検索者：図書館司書

検索語：下記の検索式を参照

### <検索の流れ>

最初の検索で得られた文献から，アブストラクトにより明らかに選択基準を満たさないと判断できるものを除外

→この作業で残った文献のフルテキストを読み込み，選択基準を満たさない文献を除外

→得られた文献のフルテキストを最終的に評価

※これら 2 つの系統的作業は塩山（九州重粒子線），秋元（国がん東）がそれぞれ別々に行い，その評価は，山本（放医研）中山（神奈川県がん）を加え 4 名で行った。一致しない点は合致を得るまで討議した。

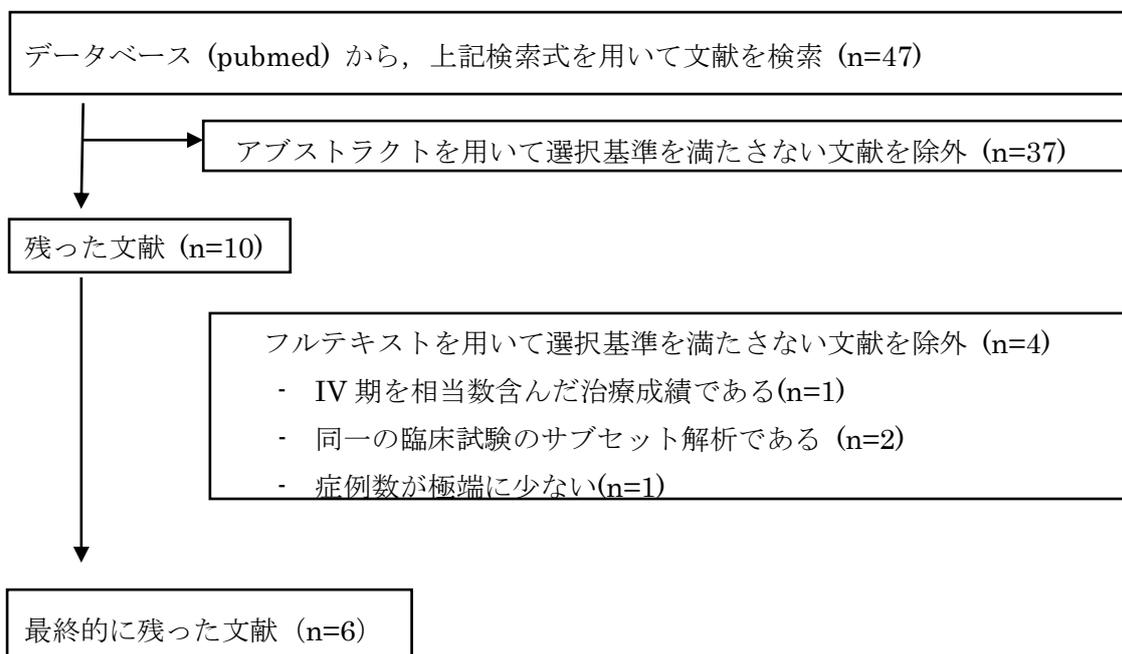
※今回の文献検索では抽出されなかったが重要と思われる論文は追加した。

### <検索式>

Search ("Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MH] OR "non small cell"[TW] OR "non

sclc"[TW] OR NSCLC[TW] OR lung neoplasms[mesh] OR Pulmonary Neoplasm\*[tiab] OR Lung Neoplasm\*[tiab] OR Lung Cancer\*[tiab] OR Pulmonary Cancer\*[tiab] OR Lung carcinoma\*[tiab]) AND ("stage group"[tiab] OR "stage groups"[tiab] OR "locally advanced" OR "limited-stage" OR "untreated stage" OR "stage II"[tiab] OR "stage II/III"[tiab] OR "stage III"[tiab] OR "stage 2"[tiab] OR "stage 2/3"[tiab] OR "stage 3"[tiab] OR "stage IIa"[tiab] OR "stage IIb"[tiab] OR "stage 2a"[tiab] OR "stage 2b"[tiab] OR "stage IIIa"[tiab] OR "stage IIIb"[tiab] OR "stage 3a"[tiab] OR "stage 3b"[tiab] OR "stage IIa/b"[tiab] OR "stage IIIa/b"[tiab]) AND ("in operable"[tiab] OR "inoperable"[tiab] OR "not treated"[tiab] OR untreated[tiab]) AND (observation[mh] OR Palliative care[mh] OR Natural history [tiab] OR "non-treatment"[tiab] OR Palliative[tiab] OR "best supportive care") AND ("Survival rate"[mh] OR "Survival Analysis"[mh] OR "five year"[tiab] OR "five years"[tiab] OR "overall survival"[tiab] OR "progression free survival"[tiab] OR "overall survivals"[tiab] OR "progression free survivals"[tiab] OR kaplan-meier estimate[mh])

<文献検索の流れ>



これに、重要と思われる論文2編を外部委員からの評価を受けた上で追加し、計8編を参考文献として採用した。

## 資料 2

CQ1：手術・根治的X線治療とも困難なI期非小細胞肺癌の緩和治療の生存率あるいは生存期間は？

サイエンティフィックステートメントおよび解説

I期非小細胞肺癌に対する根治的治療を行わなかった症例（経過観察や緩和治療のみ）の治療成績に関する論文について、検索可能な全期間の論文を対象にシステマティックレビューを行い、その生存アウトカムについて検討した。

臨床病期I期非小細胞肺癌において根治的治療（手術や放射線治療）を施行されなかった、つまり経過観察や緩和治療のみ行われた症例の生存期間中央値は6か月～14か月であった。2年全生存割合は15～38%、3年全生存割合は10～20%であった。低肺機能や併存呼吸器疾患のため既存の根治的治療が困難な症例に対する重粒子線治療および陽子線治療の治療成績とともに表1に示す（文献1-6）。また、死因について言及している論文では、50%あるいはそれ以上が原病死（肺癌の増悪による死亡）であった。

以上から、非小細胞肺癌症例では、臨床病期I期であっても根治的治療を行えない場合（経過観察や緩和治療のみ）の長期生存は稀であり、死因の多くが原病死である。非小細胞肺癌で既存治療が困難な場合はI期であっても、粒子線治療など有効かつ耐容可能な根治的治療法が存在するのであれば、その適応を検討されるべきである。

表1. 手術・定位X線治療とも困難なI期非小細胞肺癌の粒子線治療と緩和治療との論文報告との比較

	症例数	期間	年齢 (中央値)	生存期間	2年全生存率	3年全生存率
				中央値 (95%CI)		
重粒子線治療						
J-CROS1409 NSCLC*	41	2003-2014	56-90 (75)	76.2 m (19.9-82.0)	64% (47.7-79.9)	58% (39.8-76.2)
陽子線治療						
筑波大+静岡がんセ(参考)**	26	1999-2014	62-86 (75)	53.7 m (37.1 - )	80.6% (57.9-92.6)	80.6% (57.9-92.6)
経過観察 (BSC)：臨床病期 I 期						
McGarry, et al. <sup>1)</sup>	45	1994-1999	54-85 (平均71)	14.2 m	38%	NA
Chadha, et al. <sup>2)</sup>	26	1990-2001	64-93 (77)	13.7 m	NA	NA
Raz, et al. <sup>3)</sup>	1432	1989-2003	(平均74)	9 m	24%	NA
Haasbeek, et al. <sup>4)</sup>	1337	2001-2009	75-97 (80)	6.6 m	15-20%	~10%
Wisniversky, et al. <sup>5)</sup>	1468	1988-2001	≤70 (35%) >70 (65%)	14 m	33% (原病生存率)	21% (原病生存率)
Shirvani, et al. <sup>6)</sup>	1378	2001-2007	66-94 (80)	~12 m	26.60%	~20%

\*観察期間: 3-83ヶ月 中央値21ヶ月 (平均26ヶ月), \*\*観察期間 5-84ヶ月 中央値22ヶ月 (平均29ヶ月)

参考文献

- (1) McGarry RC, Song G, Rosiers PD, et al. Observation-Only Management of Early Stage, Medically Inoperable Lung Cancer : Poor Outcome. *Chest* 2002; 121(4): 1155-8.
- (2) Chadha AS, Ganti AK, Sohi JS, et al. Survival in Untreated Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res* 2005; 25(5): 3517-20.
- (3) Raz DJ, Zell JA, Ou SH, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007; 132(1): 193-9.
- (4) Haasbeek CJ, Palma D, Visser O, et al. Early-stage lung cancer in elderly patients: a population-based study of changes in treatment patterns and survival in the Netherlands. *Ann Oncol* 2012; 23(10): 2743-7.
- (5) Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, et al. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 128(3): 1461-7.
- (6) Shirvani SM, Jiang J , Chang JY, et al. Comparative Effectiveness of 5 Treatment Strategies for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer in the Elderly. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 2012; 84(5): 1060-70.

CQ2：手術・根治的X線治療とも困難な II-III 期非小細胞肺癌の緩和治療の生存率あるいは生存期間は？

サイエンティフィックステートメントおよび解説

II-III 期非小細胞肺癌に対する根治的治療を行わなかった症例（緩和的治療のみ）の治療成績に関する論文について、検索可能な全期間の論文を対象にシステマティックレビューを行い、その生存アウトカムについて検討した。

臨床病期 II-III 期非小細胞肺癌において手術、根治的放射線治療（化学療法併用または放射線治療単独）などの根治治療が不能な症例に対しては、化学療法や姑息照射などの適応を含めた緩和的治療が行われており、その生存期間中央値は 5 か月～12.6 か月、1 年全生存割合は 19～53.2%、2 年全生存割合は 0～27.7%であった。併存呼吸器疾患やリスク臓器耐容量の観点から既存の根治的治療が困難な症例に対する重粒子線治療（多施設後向き研究）の治療成績とともに表に示す（文献 1-8）。なお、採択した文献には III 期に対する化学療法単独と化学療法＋緩和照射のランダム化比較試験（Strom HH, et al. Br J Cancer 2013）も含まれており、化学療法単独に比較して、化学療法に姑息照射を併用することにより、生存期間中央値 12.6 ヶ月（vs. 9.7 ヶ月）、1 年および 2 年全生存割合 53.2%および 27.7%（vs. 34%および 7.4%）と有意に予後が改善されることが示されている。但し、生存期間延長のベネフィットは 3 か月程度しかなく、一方で有害事象の増加により入院期間も延長することも指摘されている。表 3 には、切除不能 III 期で X 線による根治的放射線療法不能例に対する化学療法あるいは緩和治療（姑息照射含む）の成績を、同様な対象に行われた陽子線治療の治療成績とともに示すが、化学療法あるいは緩和治療の生存期間中央値は 12.4 ヶ月と前述の Strom らの報告とほぼ同様な結果である。

以上のように、根治的治療が不可能な II-III 期非小細胞肺癌患者の予後は不良であり、粒子線治療など有効かつ耐容可能な根治的治療法が存在するのであれば、その適応を検討されるべきである。

表 2. 切除不能 II～III 期非小細胞肺癌で、併存疾患やリスク臓器の耐容線量制限から根治的 X 線治療が出来ないが、重粒子線治療では根治治療が可能な症例のその治療成績（多施設共同）と緩和治療の論文報告との比較

	病期	症例数	期間	年齢 (中央値)	生存期間	1年 全生存率	2年 全生存率
					中央値 (95%CI)		
<b>重粒子線治療</b>							
J-CROS 1410*	II-III期	10	2003-2014	57-91(75)	45.9 m (14.5-45.9)	90.0% (71.4-100)	51.4% (6.1-96.7)
<b>緩和治療（化学療法、緩和照射を含む）</b>							
Strøm, et al. <sup>1)</sup>	III期	94 (化療+緩和照射)	2006-2011	48-85 (67)	12.6 m	53.2%	27.7%
		94 (化療単独)		48-88 (67)	9.7 m	34.0%	7.4%
Falk, et al. <sup>2)</sup>	III期	115 (早期緩和照射)	1992-1999	47-84 (72)	8.3 m	31.0%	NA
		115 (待機緩和照射)		50-87 (71)	7.9 m	29.0%	NA
Reinfuss, et al. <sup>3)</sup>	III期	80	1992-1996	≤60 (57%) >60 (43%)	6.0 m	NA	0%
Leung, et al. <sup>4)</sup>	III期	57	1984-1988	62	9.0 m	30.0%	5.0%
Raz, et al. <sup>5)</sup>	II期	128	1989-2003	NA	5.0 m	33.0%	13.0%
	III期	1306			4.0 m	23.0%	9.0%
Wisnivesky, et al. <sup>6)</sup>	II期	140	1988-2001	≤70 (35%) >70 (65%)	9.0 m	NA	NA
Cetingoz, et al. <sup>7)</sup>	II-III期	113(緩和照射)	1991-2000	29-84 (67)	7.5 m	22.0%	4.0%
Vrdoljak, et al. <sup>8)</sup>	II期	31	1980-1987	41-86 (60)	11.0 m	40.0%	8.0%
	III期	17			9.0 m	19.0%	0%

\* 観察期間：5 - 46ヶ月（中央値 17ヶ月、平均値 18.5ヵ月）

表 3. 切除不能 III 期非小細胞肺癌でリスク臓器耐容線量等の観点から X 線による根治的 化学放射線療法ができない症例に対する陽子線治療と化学療法あるいは緩和治療（姑息照射 含む）の治療成績比較（国立がん研究センター東病院）

治療法	報告・解析施設	年	症例数	2年無増悪生 存率(%)	有意差
緩和治療（姑息放射 線治療含む）あるい は化学療法単独	国立がん研究セン ター東病院呼吸器 内科	2010 - 2014	52	8% (1.3-10.5)	P < 0.01
根治陽子線治療 ±化学療法	国立がん研究セン ター東病院放射線 治療科	2010 - 2014	13	43% (25.4-72.3)	

治療法	年齢 (中央値)	生存期間(月)	1年生存率(95%CI)	2年生存率(95%CI)
		中央値(95%CI)		
<b>陽子線治療</b>				
国立がん研究セン ター東病院	45-83 (64)	39.0 (20.5-42.2)	100% (85.6-100)	75% (54.3 - 75.8)
<b>化学療法あるいは緩和治療（BSC）</b>				
国立がん研究セン ター東病院	31-81 (65)	12.4 (2.1-14.3)	65% (49.5 - 74.2)	32% (24.3 - 40.2)

 未公表につき転用禁止

## 参考文献

- (1) Strøm HH, Bremnes RM, Sundstrom SH, et al. Concurrent palliative chemoradiation leads to survival and quality of life benefits in poor prognosis stage III non-small-cell lung cancer: a randomized trial by the Norwegian Lung Cancer Study Group. *Br J Cancer* 2013; 109(6): 1467-75.
- (2) Falk SJ, Girling DJ, White RJ, et al. Immediate versus delayed palliative thoracic radiotherapy in patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer and minimal thoracic symptoms: randomized controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7362): 465.
- (3) Reinfuss M, Glinski B, Kowalska T, et al. Radiotherapy for stage III, inoperable, asymptomatic non-small cell lung cancer. Final results of a prospective randomized study (240 patients). *Cancer Radiother* 1999; 3(6): 475-9.
- (4) Leung WT, Shiu WC, Pang JC, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy versus best supportive care in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer. *Oncology* 1992; 49(5): 321-6.
- (5) Raz DJ, Zell JA, Ou SH, et al. Natural history of stage I non-small cell lung cancer: implications for early detection. *Chest* 2007; 132(1): 193-9.
- (6) Wisnivesky JP, Bonomi M, Henschke C, et al. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I-II non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 128(3): 1461-7.
- (7) Cetingoz R, Kentli S, Uruk O, et al. The role of palliative radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Neoplasma* 2001; 48(6): 506-10.
- (8) Vrdoljak E, Mise K, Sapunar D, et al. Survival analysis of untreated patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994; 106(6): 1797-800.

### 資料 3

システマティック・レビューの外部評価表 1

CQ 1：手術・根治的X線治療とも困難な I 期非小細胞肺癌の緩和治療の生存率あるいは生存期間は？

①システマティック・レビューの妥当性			
評価項目	妥当性	コメント	最終評価
・ 検索方法	○妥当である 改善を要す 妥当ではない	文献検索の専門家により適切な検索が行われている。	○妥当である 改善を要す 妥当ではない
・ 選別方法	○妥当である 改善を要す 妥当ではない	異なる施設の複数の専門家により、適切な基準を元に選別されている。	○妥当である 改善を要す 妥当ではない
・ サマリー	○妥当である 改善を要する 妥当ではない	研究内容が適切にまとめられている。文献 6 の対象は文献 5 と同じものになっておりますが、誤記でしょうか。  (対応) 修正致しました。	○妥当である 改善を要す 妥当ではない
・ 論文へのコメント	妥当である ○改善を要する 妥当ではない	文献 4 と 5 は同じ国からの報告ですが、対象・期間が一部重複している可能性はいかがでしょうか。  (対応) 対象が広くより最近の論文である文献 5 のみを採用することと致しました。	○妥当である 改善を要す 妥当ではない
・ その他	○妥当である 改善を要する 妥当ではない	特にコメントはありません。	○妥当である 改善を要す 妥当ではない
・ CQ 1 に対する解説	○妥当である 改善を要する 妥当ではない	特にコメントはありません。	○妥当である 改善を要す 妥当ではない

②重要であるがレビューに含まれていない論文

なし。

--

粒子線との比較表	コメント	最終評価
妥当である <input type="radio"/> 改善を要する 妥当ではない	重粒子線・陽子線治療の生存期間中央値・生存率について、信頼区間にかなり幅があるように思いますが、観察期間中央値ほどの程度でしょうか。特にJ-CROS1409については試験期間からすると1年程度の観察期間しかないようにも読めますが、長期生存のデータを提示するに足るものかが、気になりました。  (対応) 観察期間中央値(重粒子線治療 21 ヶ月, 陽子線治療 22 ヶ月)を比較表の欄外に追記しました。	<input type="radio"/> 妥当である <input type="radio"/> 改善を要する <input type="radio"/> 妥当ではない

システムティック・レビューの外部評価表 2

CQ 2：手術・根治的X線治療とも困難な II-III 期非小細胞肺癌の緩和治療の生存率あるいは生存期間は？

①システムティック・レビューの妥当性			
評価項目	妥当性	コメント	最終評価
・検索方法	<input type="radio"/> 妥当である <input type="radio"/> 改善を要する <input type="radio"/> 妥当ではない	文献検索の専門家により適切な検索が行われている。	<input type="radio"/> 妥当である <input type="radio"/> 改善を要する <input type="radio"/> 妥当ではない
・選別方法	<input type="radio"/> 妥当である <input type="radio"/> 改善を要する <input type="radio"/> 妥当ではない	異なる施設の複数の専門家により、適切な基準を元に選別されている。	<input type="radio"/> 妥当である <input type="radio"/> 改善を要する <input type="radio"/> 妥当ではない
・サマリー	<input type="radio"/> 妥当である <input type="radio"/> 改善を要する <input type="radio"/> 妥当ではない	研究内容が適切にまとめられている。	<input type="radio"/> 妥当である <input type="radio"/> 改善を要する <input type="radio"/> 妥当ではない
・論文へのコメント	<input type="radio"/> 妥当である <input type="radio"/> 改善を要する <input type="radio"/> 妥当ではない	備考に述べられているように、文献 1 と 2 は文献 3 のサブグループ解析ですの で、不採用文献としてもよいのではないのでしょうか。 また、文献 5 は極端に症例	<input type="radio"/> 妥当である <input type="radio"/> 改善を要する <input type="radio"/> 妥当ではない

		数が少ないですが、採用するに足る論文であるのかが気になります。  (対応) 旧文献番号 1, 2 及び 5 は不採用としました.	
・その他	○妥当である 改善を要する 妥当ではない	特にコメントはありません.	○妥当である 改善を要す 妥当ではない
・CQ 2 に対する解説	○妥当である 改善を要する 妥当ではない	特にコメントはありません.	○妥当である 改善を要す 妥当ではない

②重要であるがレビューに含まれていない論文
なし.

粒子線との比較表	コメント	最終評価
妥当である ○改善を要する 妥当ではない	重粒子線治療の2年生存率について、信頼区間が6-97%とかなり幅が広いようですが、観察期間中央値はどの程度でしょうか。緩和治療については、前向き試験と後ろ向き試験が混在しているため（前向き試験を優先的に記載するなど）記載順を再考いただくことは可能でしょうか。  (対応) 観察期間中央値（17ヶ月）を比較表の欄外に追記しました。また、前向き試験を優先的にする形で記載順を改訂しました。	○妥当である 改善を要す 妥当ではない

平成 27 年 10 月 5 日

日本肺癌学会 ガイドライン検討委員会

薬物療法・集学的治療ガイドライン小委員会

委員長 瀬戸 貴司（九州がんセンター呼吸器腫瘍科）

副委員長 赤松 弘朗（和歌山県立医科大学呼吸器内科）

先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

日付 2015年11月13日

日本放射線腫瘍学会・理事長

西村 恭昌（近畿大学）

日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会

白土博樹（北海道大学），櫻井英幸（筑波大学）

神戸薬科大学・医療統計学

森脇健介

（2）小児腫瘍患者に対する粒子線治療の医療経済評価においては，緩和治療を比較対照として選択しているが，その妥当性についても併せて検証すること。

【回答】 ご指摘ありがとうございます。

今回の小児腫瘍の医療経済評価において，緩和医療を比較対照として設定した理由についてご説明します。本来であれば，従来の X 線治療と陽子線治療の有効性，安全性等を考慮して医療経済的に比較すべきところではありますが，小児腫瘍は稀少癌であるだけでなく，さまざまな疾患を含んでおり，適切な対象となる X 線治療群の設定が困難でありました。

一方，陽子線治療の後ろ向き観察研究のなかで，陽子線治療は可能でありましたが X 線治療は線量超過により行えないとされた患者群がありました。この患者群は積極的な治療が困難で通常は緩和医療等で治療する症例であり，陽子線治療を受けなければ緩和医療を受けていたと思われるため，緩和医療を受けた患児と同様の背景をもつと考えられました。緩和医療のみが行われた患児群では，①多岐にわたる疾患を含んでいても手術や化学療法といった疾患により異なる内容および異なる費用の根治的治療法が行われないこと，②緩和医療の内容は疾患により大きく異なるわけではないこと，③緩和医療のみとなった後の予後は小児腫瘍の場合，病態の進行が早くかつ急速に増悪する疾患がほとんどであり，疾患ごとに分けて検討を要するほどの大きな差異は無いと推測されることから，緩和医療患児群を疾患ごとに分けずに X 線治療は行えないとされた陽子線治療患児群との医療経済評価を比較することにある程度の妥当性があるものと思われました。以上の理由から，積極的な治療が困難であり緩和医療等で治療する患児のデータを比較対照として，X 線治療は線量超過により行うことのできないとされた患児に対して行われた陽子線治療の医療経済評価を行うことにいたしました。

今後，X 線治療ならびに陽子線治療の生存率，晩期有害事象および QALY 算出のための QOL などのデータが双方とも明らかにされた後には，より信頼性の高い医療経済的比較が可能となるものと考えております。

## 先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

日付 2015年11月13日

日本放射線腫瘍学会・理事長

西村 恭昌（近畿大学）

日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会

白土博樹（北海道大学），櫻井英幸（筑波大学）

（3）手術拒否例等，適応の判定に関して客観性が担保されているかの現状と，今後の対応を示すこと

【回答】 ご指摘ありがとうございます。

全国の粒子線治療施行13施設の治療適応判断に関わる状況を明らかにするため，各施設のキャンサーボード（当該領域専門医を含む，他の専門を異にする医師等によるがん患者の症状，状態及び治療方針等を意見交換・共有・検討・確認等するためのカンファレンス，Cancer board, CB）または腫瘍に関わるカンファレンスの実施状況について調査しました。その結果，大学病院，がんセンター，総合病院においては，臓器ごとに頻りにカンファレンスが開かれ適応判断が行われている現状が明らかになりました。

これらを除いた粒子線治療のみをおこなっている4施設では，外部委員を主体とする疾患・臓器別検討班での適応基準の事前の決定，毎週の症例検討会での合議，他大学病院のキャンサーボードに出席しての相談，他治療が妥当と思われる症例の紹介病院への逆紹介，などが行われてきました。以下にその現状を示します。

①放医研では外部委員を主体とする疾患ごとの研究班で作成した重粒子線治療に関する規程に基づき，重粒子線治療の妥当性，臨床試験・先進医療などに関する審査を行う目的で「症例検討審査会（週2回）. を行っている。放医研に勤務する担当医の中には外科（消化器外科医2名，呼吸器外科医2名），内科（腫瘍内科医1名），口腔外科医3名がおり，総合的な視野でのカンファレンスとなるよう運営している。さらに治療を行った症例は，同じく外部委員の参加する年2回の班会議（対象部位ごとに外部委員，すなわち千葉大をはじめとする大学病院や千葉県がんセンター，国立がん研究センターなどのがん専門病院の専門医，と放医研担当医で構成，委員長は外部施設の所属）にて1例ごとに適格性の確認を行っている（放医研における実施体制，資料1）。

②兵庫県立粒子線センターでは，紹介元でキャンサーボードを経て当院に紹介されたかどうかを初診時に確認し，適応に疑義ありと判断された場合は，再度キャンサーボード等で再検討してもらおう努めている。今後は定期的な外部委員による評価も検討している。紹介された症例について，全例，がん診療連携拠点病院のキャンサーボードで検討してもら

うための方策として、遠隔がん治療ボードシステム（資料2）を計画中である。

③九州国際重粒子線がん治療センターでは、大学病院、がん拠点病院、地域基幹病院、当該疾患の専門病院などでがん確定診断、病期診断、根治的局所領域治療の適応の可能性を判断し、既存治療の選択肢についての説明を受けた上で、紹介受診することとなっており、「がん診療委員会（週2回）」で適応等について確認している。また、各専門領域の外部委員を入れた臓器別検討班を組織し説明文書の内容や適格性も確認している。更に、必要に応じ九州大学、久留米大学、佐賀大学などのがん治療ボードに出席し相談を行っている。なお、「がん診療委員会は」、全治療予定症例を対象に、紹介元で適切な診断がなされているか、専門医より既存治療（手術を含めて）の選択肢についてきちんと説明されているか等の確認を含めて、最終的な重粒子線治療の適応判断、治療方針の決定、治療計画の承認、症例登録、治療後の副作用などの評価を行う委員会である。「臓器別検討班」は、大学病院、がん診療連携拠点病院など外部機関の外科、内科、放射線科、病理学の専門医、統計家等を主体に部位別に編成された臨床検討班であり、治療方針や同意説明書の検討・確認、適格性確認、治療効果・経過の確認等を行っている。部位別に最低年2回開催している（九州国際重粒子線がん治療センターにおける実施体制、資料3）。

④メディポリス国際陽子線治療センターでは、既存治療の提示を受けた上での紹介受診を義務づけている。また当センター医師による鹿児島大学での専門外来（毎週）を通じ、各診療科との連携を強化し、がん治療ボード（毎月／必須）や臓器別カンファレンス（肺・肝・膵・食道・小児・乳腺／適宜）へ参加するなどして、より客観的な適応判断に努めている。今後は外部医師を呼ぶなどの対応で可能な限り広く網羅する予定である。

今後は、日本放射線腫瘍学会として粒子線治療の客観性及び質等を担保するため、粒子線治療の施設基準を平成27年12月中に定めることとします（基準案：資料4）。施設基準には日本放射線腫瘍学会主導で、

- 1) 複数の診療科によるがん治療ボードの設置
- 2) 全症例の登録・管理
- 3) 患者への同意説明書の共通化
- 4) 疾患・病態ごとに統一治療方針による治療（資料5）
- 5) 学会への定期的な実施報告（有効性、安全性、がん治療ボード開催歴、等）

を規定します。

同学会は1)～5)に関する具体的なチェックリストを12月中に定め、実効性のある定期的調査を1年毎に行い、問題があれば該当する病院を指導し、必要な情報は開示することとします。

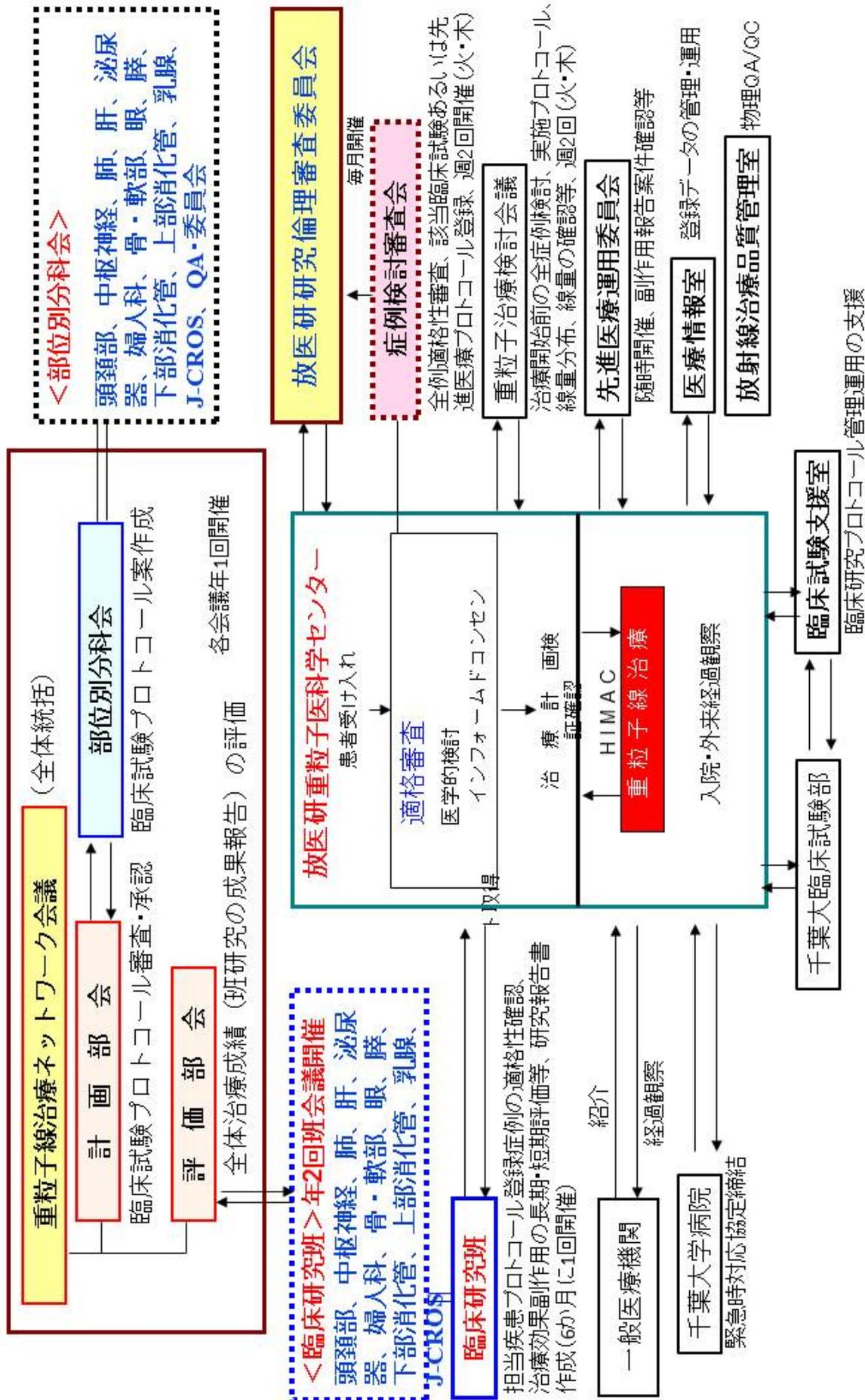
なお、がん治療ボードに関しては、以下を必要要件とします

1. がん治療ボードにおける、目的、方針、業務、構成メンバー、開催日程、記録の作成、保管法、などを指針もしくは規定として文書化していること（記載例：資料6）。

2. 自施設でがんセンターボードの設置が困難な場合は、がん診療連携拠点病院等との連携にてその機能を果たすことができるように対応すること。また、病院間の連携が可能であることを文書にて示せること。

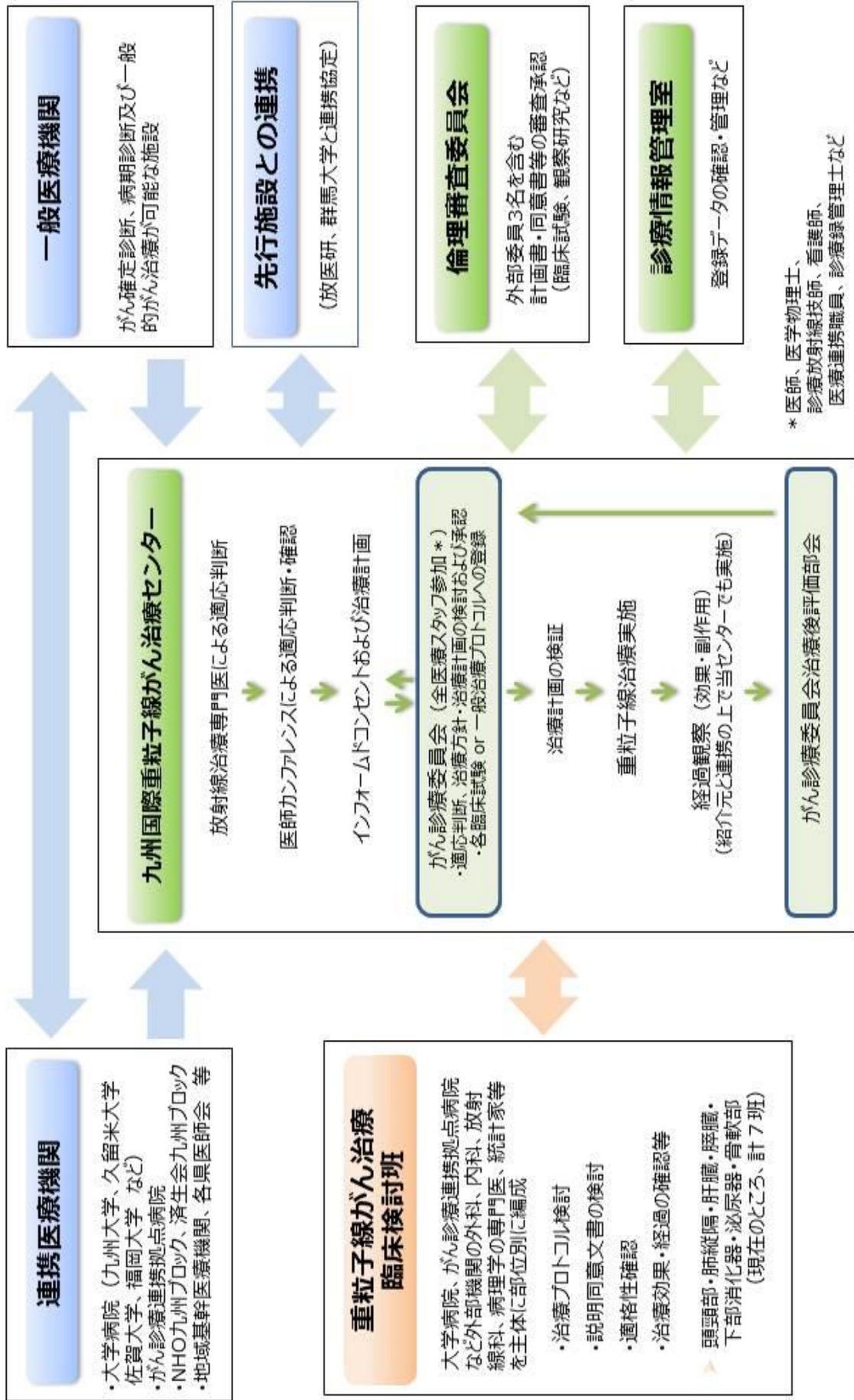
以上の対応により、粒子線治療の適応判断の客観性は今後十分に担保されるとともに、治療の質の向上が図れるものと考えております。

# 放医研における重粒子線がん治療実施体制





# 九州国際重粒子線がん治療センター 重粒子線治療実施体制



\* 医師、医学物理士、  
診療放射線技師、看護師、  
医源連携職員、診療録管理士など

## 陽子

## I. 実施責任医師の要件

診療科	新しい先進医療	現在の先進A（公示されている医療機関要件）
放射線科	放射線科	放射線科
資格	放射線治療専門医	放射線治療専門医
当該診療科の経験年数	10年以上	10年以上
当該技術の経験年数	陽子線治療について二年以上（放射線治療（四門以上の照射、運動照射、原体照射又は強度変調放射線治療（IMRT）による体外照射に限る。）による療養について一年以上の経験を有する者については、一年以上）の経験を有すること	当該療養について二年以上（放射線治療（四門以上の照射、運動照射、原体照射又は強度変調放射線治療（IMRT）による体外照射に限る。）による療養について一年以上の経験を有する者については、一年以上）の経験を有すること。
当該技術の経験症例数	陽子線治療を主として実施する医師又は補助を行う医師として十例以上の症例を実施しており、そのうち陽子線治療を主として実施する医師として五例以上していること。	当該療養について、当該療養を主として実施する医師又は補助を行う医師として十例以上の症例を実施しており、そのうち当該療養を主として実施する医師として五例以上の症例を実施していること。
その他（上記以外の要件）	-	-

## II. 医療機関の要件

診療科	放射線科を標榜していること。	放射線科を標榜していること。
実施診療科の医師数	放射線治療専従の常勤の医師が二名以上配置されていること。うち1人以上は放射線治療専門医であること。	実施診療科において、常勤の医師が二名以上配置されていること。
他診療科の医師数	-	-
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	①病院内に日本放射線治療専門放射線技術認定機構の定める放射線治療専門放射線技術師を含む専従の診療放射線技師が3人以上配置されていること。陽子線治療室1室あたり2名以上の診療放射線技師が配置されていること。 ②放射線治療に専従する常勤の医学物理士認定機構認定医学物理士が1名以上配置されていること。	診療放射線技師が配置されていること。
病床数	不要	不要
看護配置	放射線治療に専従する看護師が配置されていること。がん放射線療法看護認定看護師またはがん看護専門看護師であることが望ましい。	-
当直体制	-	-
緊急手術の実施体制	-	-
院内検査（24時間実施体制）	-	-
他の医療機関との連携体制 (患者急変時等)	-	-
医療機器の保守管理体制	要	要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：倫理委員会が設置されており、必要な場合に事前に開催すること。	倫理委員会が設置されており、必要な場合に事前に開催すること。
医療安全管理委員会の設置	要	要
医療機関としての当該技術の実施症例数	陽子線治療について十例以上の症例を実施していること。	当該療養について十例以上の症例を実施していること。
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要等）	日本放射線腫瘍学会の指定（注）に準拠した複数の診療科で構成されるキャンサーボードを設置すること。 (注) キャンサーボードの目的、方針、業務、構成メンバー、開催日程、記録の作成、保管法、などを指針もしくは規定として文書化していること。自施設でキャンサーボードの設置が困難な場合は、がん診療連携拠点病院等との連携にてその機能を果たすことができるように対応すること。また、病院間の連携が可能であることを文書にて示せること。	

## III. その他の要件

定期的な実績報告等	日本放射線腫瘍学会が作成した疾患・病態ごとの統一治療方針に準拠した治療を行い、日本放射線腫瘍学会への定期的な実施報告（有効性、安全性、キャンサーボード開催歴、等）を行うこと。	-
その他（上記以外の要件）	説明と同意については、日本放射線腫瘍学会の指定した共通の同意説明書を用いること。 日本放射線腫瘍学会指定の全症例登録を行い、当該学会の調査・指導（治療方針遵守、安全管理体制、説明同意書等）に応じること。	-

I. 実施責任医師の要件		新しい先進医療		重粒子	
診療科 資格	放射線科 放射線治療専門医	放射線科 放射線治療専門医	現在の先進A（公示されている医療機関要件）		
当該診療科の経験年数	10年以上	10年以上			
当該技術の経験年数	重粒子線治療について二年以上（放射線治療（四門以上の照射、運動照射、原体照射又は強度変調放射線治療（IMRT）による体外照射に限る。）による療養について一年以上の経験を有する者については、一年以上）の経験を有すること	重粒子線治療について二年以上（放射線治療（四門以上の照射、運動照射、原体照射又は強度変調放射線治療（IMRT）による体外照射に限る。）による療養について一年以上の経験を有する者については、一年以上）の経験を有すること		当該療養について二年以上（放射線治療（四門以上の照射、運動照射、原体照射又は強度変調放射線治療（IMRT）による体外照射に限る。）による療養について一年以上の経験を有する者については、一年以上）の経験を有すること。	
当該技術の経験症例数	重粒子線治療を主として実施する医師又は補助を行う医師として十例以上の症例を実施しており、そのうち重粒子線治療を主として実施する医師として五例以上の症例を実施していること。	重粒子線治療を主として実施する医師又は補助を行う医師として十例以上の症例を実施しており、そのうち重粒子線治療を主として実施する医師として五例以上の症例を実施していること。		当該療養について、当該療養を主として実施する医師又は補助を行う医師として十例以上の症例を実施していること。	
その他（上記以外の要件）	-	-		-	

II. 医療機関の要件		放射線科を標榜していること。	
診療科	放射線科を標榜していること。	放射線科を標榜していること。	
実施診療科の医師数	放射線治療専従の常勤の医師が二名以上配置されていること。うち1人以上は放射線治療専門医であること。	放射線科において、常勤の医師が二名以上配置されていること。	
他診療科の医師数	-	-	
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	①病院内に日本放射線治療専門放射線技術師認定機構の定める放射線治療専門放射線技術師を含む専従の診療放射線技術師が3人以上配置されていること。重粒子線治療室1室あたり2名以上の診療放射線技術師が配置されていること。 ②放射線治療に専従する常勤の医学物理士認定機構認定医学物理士が1名以上配置されていること。	診療放射線技術師が配置されていること。	
病床数	不要	不要	
看護配置	放射線治療に専従する看護師が配置されていること。がん放射線療法看護認定看護師またはがん看護専門看護師であることが望ましい。	-	
当直体制	-	-	
緊急手術の実施体制	-	-	
院内検査（24時間実施体制）	-	-	
他の医療機関との連携体制 (患者急変時等)	-	-	
医療機器の保守管理体制	要	要	
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：倫理委員会が設置されており、必要な場合に事前に開催すること。	倫理委員会が設置されており、必要な場合に事前に開催すること。	
医療安全管理委員会の設置	要	要	
医療機関としての当該技術の実施症例数	重粒子線治療について十例以上の症例を実施していること。	当該療養について十例以上の症例を実施していること。	

III. その他の要件	
定期的な実績報告等	日本放射線腫瘍学会が作成した疾患・病態ごとの統一治療方針に準拠した治療を行い、日本放射線腫瘍学会への定期的な実施報告（有効性、安全性、キヤンサーボード開催歴、等）を行うこと。
その他（上記以外の要件）	説明と同意については、日本放射線腫瘍学会の指定した共通の同意説明書を用いること。日本放射線腫瘍学会指定の全症例登録を行い、当該学会の調査・指導（治療方針遵守、安全管理体制、説明同意書等）に応じること。

治療方針番号	陽 肺 2
治療法名	局所進行非小細胞肺癌に対する陽子線治療
適応	臨床病期Ⅱ，Ⅲ期の原発性非小細胞肺癌
病態	<input checked="" type="checkbox"/> 切除非適応 <input type="checkbox"/> 化学療法不応 <input type="checkbox"/> 再発性 <input type="checkbox"/> 転移性 <input type="checkbox"/> 他
照射方法	1日1回 2GyE 連日照射(週5回法) 1)総線量74Gy(原発巣74GyE, 転移陽性リンパ節66GyE)
併用療法	同疾患に対する化学放射線療法で用いる標準併用化学療法 (肺癌診療ガイドラインに記載された化学放射線療法に用いるレジメン) 例:CDDP+VNR, CBDCA+PTXなど
根拠となる論文, ガイドライン, 実績等	1)Nquyen QN, Long-term outcomes after proton therapy, with concurrent chemotherapy, for stage II-III inoperable non-small cell lung cancer. Radiother Oncol 115: 367-72, 2015 2)Oshiro Y et al., High-dose concurrent chemo-proton therapy for Stage III NSCLC: preliminary results of a Phase II study, J Radiat Res 55: 959-65, 2014 3)Chang JY et al., Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III nonsmall cell lung cancer. 117: 4707-13, 2011
提案施設名	

〇〇〇〇病院がん診療部指針（例）

平成〇〇年〇〇月〇〇日 制定

1. 目的及び業務内容 〇〇〇〇病院がん診療部は、各種がんの治療方針等を診療科・部の枠を超えた多職種で検討し、個々の患者に最適ながん診療を提供するために実施される。

2. 領域別がん診療部には、原則として以下の者が参加し、個々の患者の治療方針等につき横断的に透明性をもって議論する。

- (1) がん診療部リーダー
- (2) サブリーダー
- (3) 担当医師・歯科医師，及び関連する診療科医師
- (4) 薬剤師，看護師，診療放射線技師，医学物理士等の医療スタッフ
- (5) その他適切な診療を提供するために必要な関係者（院外の者を含む）

3. 開催日程 目安として月に1回以上の開催が望ましい。がん診療部リーダーは、領域別がん診療部毎に開催日程を定め、参加者への周知を行う。

4. 開催記録 各領域別がん診療部でまとめた開催記録を作成する。開催記録は、以下の項目を記載し、各領域別がん診療部で作成し、適切に保存する。

- (1) 開催日時
- (2) 参加者名
- (3) 症例毎の検討内容

先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

日付 2015年11月13日

日本放射線腫瘍学会・理事長

西村 恭昌（近畿大学）

日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会

白土博樹（北海道大学），櫻井英幸（筑波大学）

（４）先進医療Bとして申請する準備を進めている臓器等について、迅速に対応すること

【回答】 ご指摘ありがとうございます。

今後の保険収載に向けて適切な情報を提供し評価して頂くために，粒子線治療をもちいた先進医療 B を計画しております。主な疾患，病態について下記に示します。評価の視点に関しては，有効性・安全性だけでなく，治療前後の QOL（生活の質）を取り入れたものとする予定であります。また，費用（医療経済的評価）についても，適正でありかつ実現性のある試験を提案するように，専門家をまじえて現在試験デザインについて検討を行っております。本試験は，平成 28 年 3 月末までに申請を終了するよう，迅速かつ確実に進めて参ります。

陽子線治療				
	対象	デザイン	比較対象となる成績	自施設IRB
1	肝癌	切除可能	2アーム 根治手術	11月
2	肝癌	切除不能	1アーム TACE	11月
3	肝内胆管癌	切除不能	1アーム BSC	12月
4	局所進行肺癌	手術不能・X線治療不能	1アーム 全身化学療法	12月
5	頭頸部癌	再照射	1アーム 化学療法または無治療	12月
6	局所進行食道癌	手術可能	1アーム 根治手術	12月
7	局所進行膵癌	手術不能	1アーム 化学放射線療法(X線)	12月
8	前立腺癌	中高または高リスク	1アーム IMRT	1月
重粒子線治療				
	対象	デザイン	比較対象となる成績	自施設IRB
1	肝癌	切除不能	1アーム TACE	11月
2	早期肺癌	切除不能，拒否	1アーム 定位放射線治療(X線)	11月
3	局所進行膵癌	手術不能	1アーム 化学放射線療法(X線)	11月-12月
4	直腸癌	局所再発癌	1アーム 化学療法またはX線治療	1月
5	前立腺癌	高リスク	1アーム IMRT	1月

## 先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

日付 2015年11月13日

日本放射線腫瘍学会・理事長

西村 恭昌（近畿大学）

日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会

白土博樹（北海道大学），櫻井英幸（筑波大学）

（5）今回結果を提示しなかった臓器・組織型について、先進医療制度における粒子線治療の対応を検討すること

【回答】 ご指摘ありがとうございます。

今回の検討で、粒子線治療の優位性が明らかであった疾患については、指摘事項に対応し既存治療との比較をまとめて示しました。それ以外の臓器・組織型の中には、粒子線治療の物理的メリットから治療効果の向上が期待できるが、既存治療との比較において優位性が明らかにできなかった疾患があります。

その中で2-3年間の患者登録とその後3年程度の観察で適切な優位性の検証が期待でき、かつ安全性・有効性等に鑑み重点的な観察・評価を要するものに関しては、学会が横の連携を調整した上で、研究資金のめどが立ったものから、先進医療Bとして、多施設共同臨床試験を行い、対応してゆく予定であります。

今回結果を提示した小児腫瘍，頭蓋底骨軟部腫瘍，頭頸部非扁平上皮癌，手術等の根治的治療が困難な肝癌，肺癌以外の疾患（脳腫瘍，頭頸部扁平上皮癌，食道癌，膵癌，大腸癌，前立腺癌を含む泌尿器科腫瘍，婦人科腫瘍など）については、学会主導で粒子線治療の適応となる病態・組織型を絞って治療方針を全施設で統一化した上で、評価項目をスリム化した学会主導の全例登録データベースに登録することで、将来にわたり評価可能な体制で先進医療を実施して行きたいと考えております。各治療施設が統一治療方針に基づいた治療と全例登録を行い、そのデータベースを学会が管理、運用することで、粒子線治療の全実施状況を把握することが可能となります。粒子線治療の適応となる病態・組織型及びそれに対応する統一治療方針は平成27年12月末までに学会主導でとりまとめを終了し、平成28年1月初頭には提出可能な状態といたします。データベース運用は平成28年4月から施行するよう準備を進めております。

先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

日付 2015年11月13日

日本放射線腫瘍学会・理事長

西村 恭昌（近畿大学）

日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会

白土博樹（北海道大学），櫻井英幸（筑波大学）

（6）現行及び今後の研究の実施に当たっては、粒子線治療の専門家その他、生物統計家等、その他の関連する診療科の専門家等を加えて検討を行うこと

【回答】ご指摘ありがとうございます。ご指摘の点に関しましては、日本放射線腫瘍学会として、特に配慮して研究を行ってきたものと自負しております。

本年度実施いたしました粒子線治療の多施設共同研究およびシステムティックレビューにおきましては、生物統計家を含む臨床試験の専門家および粒子線治療以外の放射線腫瘍専門医の協力のもと、試験デザインや試験結果の検討を行いました。データの比較対象の適正な設定については、それぞれの疾患領域での内科，外科，小児科，耳鼻科，脳外科，整形外科などの学会，ガイドライン委員会，および各臓器の著明な専門医に外部評価委員として参加頂き，客観性，透明性を担保することに務めました。

今後の臨床試験や調査に関しましても，これまでと同様に各領域の専門家，臨床試験および生物統計等の専門家を加えて検討を行う予定であります。

先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

日付 2015年11月13日

日本放射線腫瘍学会・理事長

西村 恭昌（近畿大学）

日本放射線腫瘍学会・粒子線治療委員会

白土博樹（北海道大学），櫻井英幸（筑波大学）

（7）先進医療技術として実施されている以外の粒子線治療の実施状況（自由診療等で実施されているもの）を明らかにされたい

【回答】 ご指摘ありがとうございます。

全国の粒子線治療施行13施設の自由診療等で実施されている治療状況を明らかにするため、過去5年間の各施設の実施状況について調査しました。2010年度から2014年度までの5年間で、本邦で粒子線治療を受けた患者18,925例のうち、先進医療によるものは18,634例（98.5%）、自由診療は191例（1.0%）、先進医療施設認定前の実施例は100例（0.5%）でありました。自由診療の内容は全施設で、外国人の治療として行ったため、と回答がありました。全治療数における自由診療の割合は、2010年度1.1%、2104年度1.2%であり、年度別にみても明らかな増減は認められませんでした。

	2010年度	2011年度	2012年度	2013年度	2014年度
先進医療	2475	3011	3514	4641	4993
自由診療	27	21	28	55	60
先進医療施設認定前実施症例	6	4	15	53	22

## 先進医療審査の照会事項に対する回答

先進医療技術名：粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）

日付 2015年11月13日

所属 日本放射線腫瘍学会（JASTRO）

理事長 西村 恭昌

専務理事 根本 建二

データベース委員長 手島 昭樹

粒子線委員長 白土 博樹

（8）粒子線治療の実施に当たっては、症例登録を全例で実施することが必要と考える。これに対する放射線腫瘍学会の見解、また、全例登録を必要と考えている場合には検討中の今後の取組について明らかにされたい

### 1. 学会の見解

日本放射線腫瘍学会としても、粒子線治療は検証可能な全例登録が必要であると考えています。

### 2. 検討中の今後の取り組み

「粒子線治療 Registry（仮称）」を現在は重粒子線治療施設4施設では既に進めており、昨年度より遡及的症例については症例を集積してきました。研究者レベルでのDBとして稼働させてきた実績があります。

一方、日本放射線腫瘍学会は国全体の放射線治療の診療の実態把握、質評価、改善のために症例登録事業を昨年度より開始しています。厚生労働省の補正予算「臨床効果DB事業」による支援をいただき、本格的なシステムを構築しました（JROD：<http://jrod.jastro.or.jp/> 参考1）。今年度内には本格運用の予定です。この事業では粒子線治療を含む全国のすべての放射線治療施設の全症例登録を目指しています。データセンターは放射線医学総合研究所に設置しました。学会が各施設を統括して構造調査と症例登録のデータを同研究所のデータセンターへ集積します。同研究所は、集積されたデータの管理、データベース化、およびデータベース関連の資材管理を行います（下図）。

「粒子線治療 Registry」に含まれる粒子線に特化した調査項目を調整した後に学会の症例登録事業（JROD）に組み込み、粒子線治療の症例登録を開始します。実態把握による現状の透明性確保、診療の質（生存、合併症）評価、施設間差、地域間差の情報を定期的に解析して報告します。粒子線の治療成績と通常の放射線治療の成績の比較、他の治療の成績との比較にも利用可能となります。

# 放射線治療症例全国登録 JROD (Japanese Radiation Oncology Database)

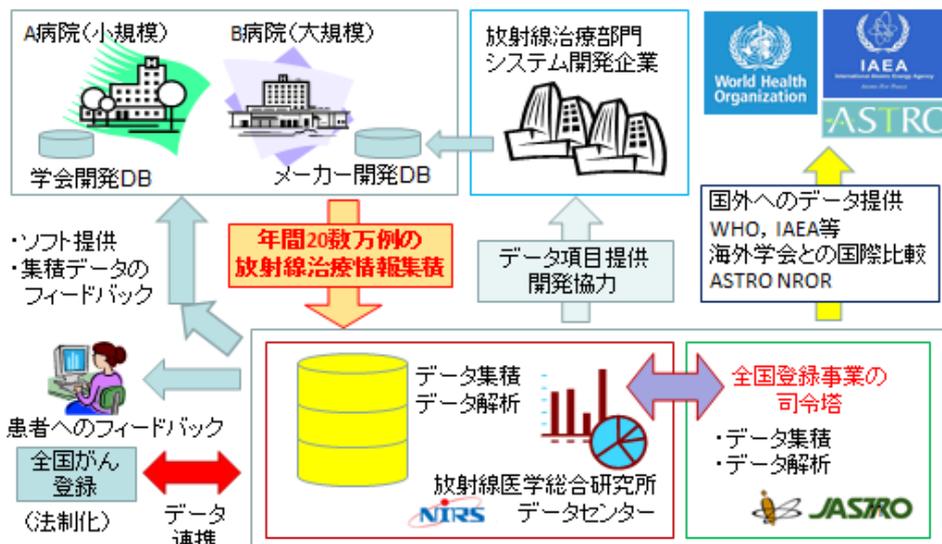


図 JASTRO 症例登録事業

参考) JASTRO 症例登録事業ホームページトップ画面 (JROD HP)

<http://jrod.jastro.or.jp/>

