

- radiofrequency ablation of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol*. 2003;14:1267–74.
11. Berber E, Siperstein A. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 1032 tumors. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2757–64.
 12. Fukuda S, Okuda K, Imamura M, Imamura I, Eriguchi N, Aoyagi S. Surgical resection combined with chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus: report of 19 cases. *Surgery*. 2002;131:300–10.
 13. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109–22.
 14. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1237–48.
 15. Dawson LA. Protons or photons for hepatocellular carcinoma? Let's move forward together. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:661–3.
 16. Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol*. 2007;25:953–64.
 17. Greco C, Wolden S. Current status of radiotherapy with proton and light ion beams. *Cancer*. 2007;109:1227–38.
 18. Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer*. 2005;104:794–801.
 19. Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res*. 2005;11:3799–805.
 20. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:1839–46.
 21. Bush DA, Hillebrand DJ, Slater JM, Slater JD. High-dose proton beam radiotherapy of hepatocellular carcinoma: preliminary results of a phase II trial. *Gastroenterology*. 2004;127:S189–93.
 22. Nakayama H, Sugahara S, Tokita M, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: the University of Tsukuba experience. *Cancer*. 2009;115:5499–506.
 23. Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, Mizoe JE, Kamada T, Tsuji H, et al. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:1468–76.
 24. Greene FL, Page DL, Fleming ID. *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.
 25. Mayahara H, Murakami M, Kagawa K, Kawaguchi A, Oda Y, Miyawaki D, et al. Acute morbidity of proton therapy for prostate cancer: the Hyogo Ion Beam Medical Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69:434–43.
 26. Yamada K, Izaki K, Sugimoto K, Mayahara H, Morita Y, Yoden E, et al. Prospective trial of combined transcatheter arterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein tumor thrombus in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:113–9.
 27. Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim SH, Choi JI, Kim HB, et al. Dose-volumetric parameters predicting radiation-induced hepatic toxicity in unresectable hepatocellular carcinoma patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:225–31.
 28. Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S, Nakayama H, Fukumitsu N, Ohara K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:462–7.
 29. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1341–6.
 30. Asahara T, Itamoto T, Katayama K, Nakahara H, Hino H, Yano M, et al. Hepatic resection with tumor thrombectomy for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major vasculatures. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:1862–9.
 31. Peng SY, Cai XJ, Mu YP, Hong DF, Xu B, Qian HR, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in inferior vena cava. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2006;44:878–81.
 32. Liu CL, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg*. 2006;244:194–203.
 33. Kaseb AO, Hanbali A, Cotant M, Hassan MM, Wollner I, Philip PA. Vascular endothelial growth factor in the management of hepatocellular carcinoma: a review of literature. *Cancer*. 2009;115:4895–906.
 34. Chau GY, Lui WY, Chi CW, Chau YP, Li AF, Kao HL, et al. Significance of serum hepatocyte growth factor levels in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:333–8.
 35. Qin LX, Tang ZY. The prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2002;8:385–92.
 36. Tse RV, Guha C, Dawson LA. Conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;67:113–23.
 37. Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Liu HS, Huang DY, Tsai SY, et al. Dosimetric analysis and comparison of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiation therapy for patients with hepatocellular carcinoma and radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:229–34.
 38. Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, Zhou J, Qin LX, Wang JH, et al. A comparison of treatment combinations with and without radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:432–43.
 39. Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, Zhou J, Wang JH, Wang BL, et al. Prognostic factors for patients with hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein or inferior vena cava tumor thrombi receiving external-beam radiation therapy. *Cancer Sci*. 2008;99:2510–7.
 40. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer*. 2006;106:1653–63.
 41. Koo JE, Kim JH, Lim YS, Park SJ, Won HJ, Sung KB, et al. Combination of transarterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;78(1):180–7.

Feasibility of Proton Beam Therapy for Chordoma and Chondrosarcoma of the Skull Base

Hiroshi Fuji, M.D., Ph.D.,¹ Yoko Nakasu, M.D., Ph.D.,² Yuji Ishida, M.D., Ph.D.,³ Satoshi Horiguchi, M.D., Ph.D.,⁵ Koichi Mitsuya, M.D., Ph.D.,² Hiroya Kashiwagi, M.D., Ph.D.,⁴ and Shigeyuki Murayama, M.D., Ph.D.¹

ABSTRACT

We explored the general feasibility of proton beam therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base. Clinical records and treatment-planning data of patients with the pathological diagnosis of chordoma or chondrosarcoma were examined. Proton beam therapy was administered for gross tumor mass as well as microscopic residual disease after surgery. The prescribed dose was determined to maximize the coverage of the target and to not exceed predefined constraints for the organs at risk. Eight cases of chordoma and eight cases of chondrosarcoma were enrolled. The median tumor volume was 40 cm³ (range, 7 to 546 cm³). The prescribed dose ranged from 50 to 70 Gy (relative biological effectiveness [RBE]), with a median of 63 Gy RBE. The median follow-up duration was 42 months (range 9 to 80 months). The overall survival rate was 100%, and the local control rate at 3 years of chordoma and chondrosarcoma were 100% and 86%. None of the patients developed radiation-induced optic neuropathy, brain stem injury, or other severe toxicity. Proton beam therapy is generally feasible for both chordoma and chondrosarcoma of the skull base, with excellent local control and survival rates.

KEYWORDS: Proton beam, radiotherapy, skull base, chordoma, chondrosarcoma

Chordoma and chondrosarcoma of the skull base are rare tumors. The combined incidence of these tumors of the skull base in the United States is reported to be 0.03 per 100,000 population. Chordoma is a tumor arising from the remnants of the notochord. About half of these tumors occur at the sacrococcygeal synchondrosis, and ~30 to 40% occur at the sphenoid-occipital synchondrosis.¹ Chondrosarcomas originate from primitive mesenchymal cells or from the embryonic rests of the cartilaginous matrix. This neoplasm may arise in any

bone, and the most common sites of origin are the pelvis and extremities. About 5% of all chondrosarcomas occur at the skull base.² Although chordomas and chondrosarcomas have distinct histological features, the clinical presentation and treatment strategies for these tumors occurring at the skull base are similar, and the treatments remain challenging, in contrast to those for these tumors arising at other sites.^{3,4}

Similar to the case for such tumors arising at other sites, surgical removal is the primary curative option.⁵

Divisions of ¹Proton Therapy, ²Neurosurgery, ³Pediatrics and ⁴Ophthalmology, Shizuoka Cancer Center, Nagaizumi, Shizuoka; ⁵Division of Neurosurgery, Ako-City Hospital, Ako, Japan.

Address for correspondence and reprint requests: Hiroshi Fuji, M.D., Ph.D., Proton Therapy Division, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi, Shizuoka 411-8777, Japan (e-mail: h.fuji@scchr.jp).

Skull Base 2011;21:201-206. Copyright © 2011 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel: +1(212) 584-4662.

Received: November 28, 2010. Accepted: January 10, 2011. Published online: March 25, 2011.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1275636>. ISSN 1531-5010.

However, the complex bony structures of the skull base and the surrounding critical organs may not allow complete resection of these tumors.⁶ Therefore, adjuvant treatments need to be considered both for the remaining gross tumor mass and for microscopic tumor cells around the primary tumor as adjuvant treatment; about half of the patients receive postoperative radiotherapy according to reports from several institutes.⁷

Proton beam therapy has been reported to be useful for adjuvant treatment of tumors of the skull base, reportedly yielding excellent outcomes.⁸ The main advantageous effect of a proton beam are the protons' physical feature of the Bragg peak, which provides excellent conformity of the irradiation field. The physical rationale of the treatment was tested at select institutes between the 1970s and 1990s.^{9,10} At the same time, more reliable dose constraints for normal tissues at the skull base for protons rather than the doses known to be acceptable for photon treatment were explored.¹⁰⁻¹³ These dose constraints for organs at risk surrounding a tumor were then used at individual institutes. Apparently, the developed dose constraints enabled escalation of the target dose in proton beam therapy, whereas the target dose in photon treatment is usually compromised with historically accepted dose constraints for the surrounding organs.

After these revisions of the prescription method of proton beam therapy, few data have been published on the outcomes of this treatment for skull base tumors. Furthermore, the reproducibility of the results among institutes has also not been assessed. Therefore, it was considered that reproducible or better outcomes of treatment planning with objectively established parameters should be tested before general application of the treatment. Furthermore, preferential selection of proton beam therapy over other newly developed techniques of radiotherapy needs to be assessed more clearly with appropriate selection of subjects suitable for the treatment, because comparable clinical outcomes of other advanced radiotherapeutic techniques are emerging for certain types of skull base tumors.^{14,15}

METHODS

The data of consecutive patients who underwent proton beam therapy for chordoma or chondrosarcoma of the skull base from July 2003 through November 2008 were retrospectively reviewed. All patients had a histopathologically confirmed diagnosis of chordoma or chondrosarcoma based on previous surgery or biopsy. The eligibility for surgical resection of the patients referred to our institute was estimated by experienced neurosurgeons or head and neck surgeons. In patients eligible for surgery, the tumor was removed to the maximum extent possible before proton beam therapy.

The gross tumor volume (GTV) was defined as the gross extent of the tumor observed on computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). The clinical target volume (CTV) was defined as the GTV plus a margin of 5 to 8 mm. The planning target volume (PTV) was determined to be the same as the CTV. Critical organs around the target were also delineated on the planning CT images. Taking into account the relative biological effect of a proton beam, the dose was reported in Gy (relative biological effectiveness [RBE]), which was equivalent to the physical dose in Gy multiplied by 1.1. We adopted unique constraints for critical organs in the proton beam therapy, according to a previous report from the proton beam therapy institute. The dose to the optic nerves and chiasma were constrained to 60 Gy RBE. The maximum doses covering 0.9 cm³ of the brain stem ($D_{0.9}$) and the center of the brain stem were limited to less than 67 Gy RBE and 60 Gy RBE, respectively.¹⁰ The prescribed dose was defined as the dose that covered 90% of the GTV. An attempt was made to deliver more than 50 Gy RBE to the PTV. According to the dose constraints and predefined homogeneity value for PTV, the maximum dose to the PTV was within 105% of the prescribed dose and was 70 Gy RBE. Every patient was treated by the conventional fractionated schedule, at 1.8 Gy RBE/fraction. The treatment was not combined with photon beam therapy in any of the patients. During the treatment session, the head and neck were immobilized by thermoplastic shells. Orthogonal fluoroscopy was performed before every treatment session to verify the localization.

Patients were seen at our institute or by the local physician after the treatment and were monitored for survival, disease progression, and development of adverse events. The patterns of failure and response of the irradiated tumors were examined by MRI, CT, and positron emission tomography performed every 3 to 6 months. The images were compared with the baseline images obtained before the treatment planning. Local progression was defined as increase of the tumor volume as compared with the pretreatment volume or the appearance of new lesions in the CTV. Toxicities were scored according to the Common Toxicity Criteria, version 3.0, of the National Cancer Institute.

The end points analyzed were the overall survival rate and the local control rate. All events were measured from the first day of the proton beam therapy to the last day of follow-up. The overall survival rates and the actual local progression-free rates were calculated using the Kaplan-Meier approach. All the statistical analyses were performed using the PASW 17 (IBM, Chicago, IL).

RESULTS

The characteristics of the patients and the tumors are shown in Table 1. Nine patients presented with diplopia

Table 1 Characteristics of the Patients and Tumors

Characteristics	Value
Age, median (range)	38 (9–78)
Gender (n): male/female	10/6
Histological type: chordoma/chondrosarcoma/mesenchymal chondrosarcoma	8/5/3
Previous treatment (n): surgery/chemotherapy/none	13/2/2
Pretreatment symptom (n): diplopia/pain/diminished visual acuity/facial nerve palsy	9/3/2/2
Gross tumor volume (cm ³), median (range)	40 (7–546)
Clinical target volume (cm ³), median (range)	113 (39–667)

Table 2 Characteristics of Tumor Extension

Tumor Location	Number of Patients (%)
Clival invasion	11 (61%)
Parasellar extension	8 (44%)
Sphenoid sinus invasion	10 (55%)
Suprasellar extension	7 (38%)
Petrous bone invasion	10 (55%)
Occipital bone invasion	7 (38%)
Frontal bone invasion	3 (18%)
Cervical spine	5 (27%)

before treatment and two with decreased visual acuity. The tumor extents are illustrated in Table 2. The tumors mainly involved the clivus, sphenoid sinuses, and petrous bone. Except for the tumors arising from the cervical spine, the tumors presented with extension to more than seven sites.

The delivered radiation doses are shown in Figs. 1 and 2. The mean dose to the GTV and mean dose to the CTV were 63 Gy RBE (range, 50 to 70 Gy RBE) and 60 Gy RBE (range, 48 to 69 Gy RBE). The D₉₅ was lower than the mean dose to the GTV (median, 57 Gy RBE, range 41 to 70 Gy RBE) and to the CTV (median, 47 Gy RBE, range 28 to 62 Gy RBE). There were two

patients with a lower prescribed dose (50 Gy RBE). The doses in these patients were selected taking into account the risk of radiation-induced optic neuropathy. One patient had a mesenchymal chondrosarcoma arising from the frontal bone. The posterior margin abutted on the optic nerves and optic chiasma. Considering his age and the scant information on the potential response of the tumor to radiotherapy, the dose to the tumor was limited to the dose constraint for the optic nerve as accepted for ordinary photon beam therapy. The other patient with the lower dose to the target also had mesenchymal chondrosarcoma. In an attempt to preserve the visual acuity on both sides, 50 Gy RBE was also selected as a constraint for the optic nerves by the patient. The mean and D_{0.9} dose to the brain stem were 27 Gy RBE (range, 0 to 48 Gy RBE) and 45 Gy RBE (range, 0 to 63 Gy RBE). The median dose to the optic nerve was 43 Gy RBE (range, 0 to 67 Gy RBE). The median dose to the cochlea was 27 Gy RBE (range, 0 to 69 Gy RBE).

The median follow-up period for the study patients was 42 months (range, 9 to 80 months). At the time of the analysis, all the patients were alive. One mesenchymal chondrosarcoma recurred at 23 months after the proton beam therapy in the CTV, which was delivered at a dose of 50 Gy RBE. Another two cases

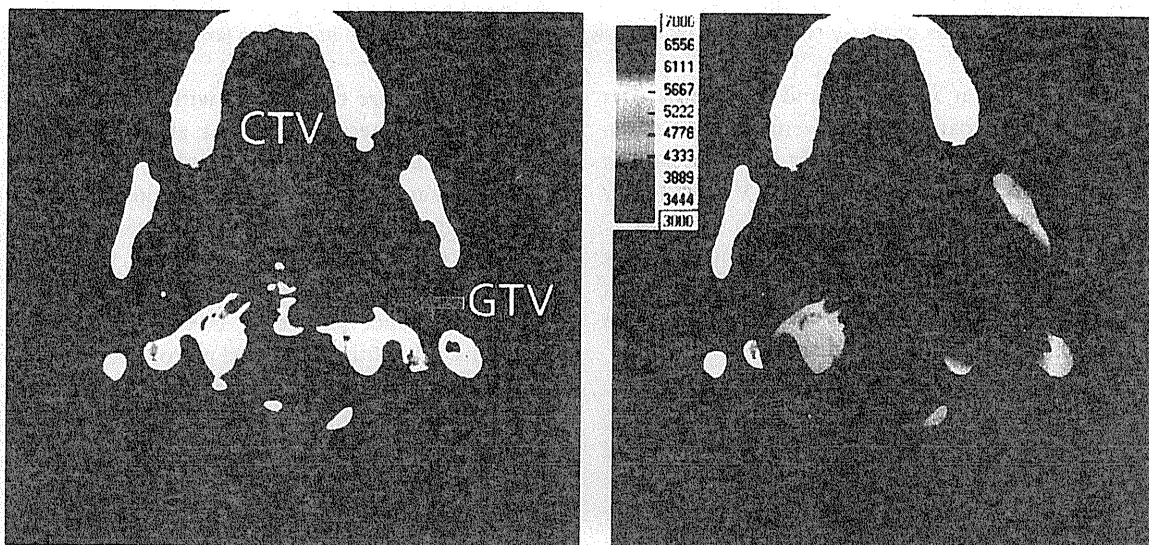


Figure 1 Delivered dose to target volumes and organs at risk. CTV, clinical target volume; GTV, gross tumor volume.

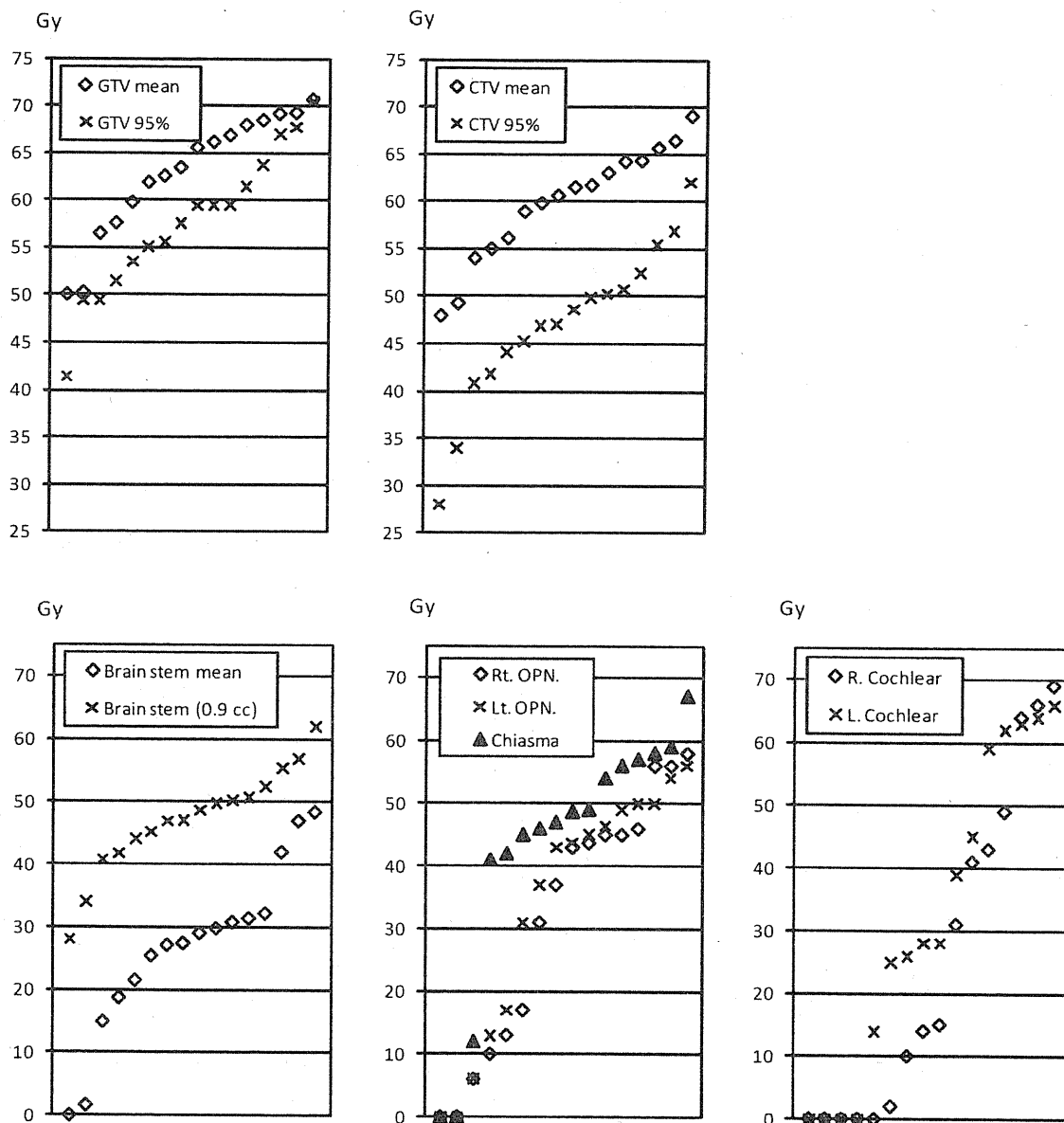


Figure 2 Dose distribution in a case of chondrosarcoma. The gross tumor volume (GTV) and clinical target volume (CTV) were irradiated with a mean dose of 56 Gy and 50 Gy, respectively. High-dose area in brain stem was limited at the surface.

recurred in the CTV at 55 months and 71 months after the treatment. One patient underwent reconstruction surgery for the vertebrae immediately after the proton beam therapy with 60 Gy RBE to the GTV. The tumor was found in the CTV, but not within the GTV. Another patient presented with a recurrent lesion at the center of the GTV, which was delivered 60 Gy RBE. The patient underwent stereotactic radiosurgery for the tumor, which measured 5 mm in diameter.

No patient developed radiation-induced optic neuropathy. There was a patient with variations in the visual acuity during the follow-up period. Because of the frequent intervention for cataract and the normal optic nerve findings throughout the observation period, the perturbations of the visual acuity were not regarded as being attributable to the radiation neuropathy.

There were no patients with symptoms of brain stem radiation necrosis, such as ataxia, weakness, and dysarthria. Deterioration of ocular motion was not observed in any of the patients at the time of the analysis. In the eight patients who presented with diplopia, the symptom improved after the treatment. Grade 2 serous otitis was observed in six patients. Among these, three patients showed persistent disease for more than 3 months. Five patients showed petrous bone destruction by the tumor, and in three of these patients, more than 60 Gy RBE had been delivered to the cochlear systems.

DISCUSSION

Proton beam therapy for chordoma and chondrosarcoma is known to be one of the best options to decrease the

probability of recurrence after surgical removal. Excellent local control and survival rates have been reported from the United States and Europe from 1989 to 2001 (Table 3). The treatment targets in these reports consisted of the clinical target volume with addition of a significant margin to the remnant tumor. Because microscopic tumor cells around the tumor need to be treated in the postoperative setting, this expanded treatment target volume is large and irregular in shape and frequently involves the critical organs at the skull base (i.e., central nervous system, sensory organs, and cranial nerves). Nevertheless, the prescribed doses are markedly higher than the dose constraints for the critical organs. Proton beam therapy is considered the ideal method for dose-gradient irradiation to irregular-shaped targets among critical organs. Even though the number of subjects was small, the inclusion of larger tumors in the present study, as compared with that in previous reports of proton beam therapy, with adequate 3-year disease control rates lends support to the concept of use of proton beam therapy for the disease.

There are several reports of excellent long-term control rates of chordomas and chondrosarcomas with stereotactic radiotherapy and radiosurgery. These reports indicate identical outcomes with stereotactic treatment as with proton beam therapy in selected cases. However, the tumor volumes in these reported cases were smaller than those in patients treated by proton beam therapy, and unfavorable control rates were noted for larger tumors. The irradiated targets in these cases were the gross tumors alone. In this limited-volume irradiation, microscopic residual tumor cells around the primary nests were not irradiated. On the other hand, repeated treatment may be possible in the event of the tumor arising in different parts of the skull base. The differences in the target volume and size of the tumors treated may cause difficulties in comparison of the treatment outcomes between the modalities. However, at least the eligibility of large

tumors for treatment may be an advantage in proton beam therapy.

The present series included subjects with extensive invasions to skull base structures. Except for the lesion arising from the cervical vertebrae, all the lesions caused destruction of the petrous bone or suprasellar part of the sphenoid. Additionally, most patients presented with ocular symptoms or visual disturbances, suggestive of encasement or involvement of the cranial nerves by the tumor. Even proton beams could not provide the dose gradient needed at the microscopic border between the tumor and the surrounding organs. Consequently, most patients needed to be given comparable or equivalent doses to the dose constraints for critical organs. Except for two cases of chondrosarcoma, we introduced experimental dose constraints for the optic nerves and brain stem. These were almost identical to the dose constraints reported from experienced high-volume proton beam therapy institutes, but higher than the doses generally accepted for photon beam treatment.¹⁶ Among 32 optic nerves, 10 were delivered a dose identical to the constraint dose, 50 to 60 Gy RBE. Absence of radiation-induced optic neuropathy in our case series with a median follow-up duration of 36 months suggests that the experimental constraint dose is feasible. Our results also suggested the feasibility of using the dose constraint for the brain stem. Terahara et al. reported that the incidence of brain stem injury was associated with the volume irradiated with a certain dose.¹¹ The constraint dose for D_{0,9} implemented in our study according to their report allowed us to deliver a higher dose to the target than that to the whole brain stem.

Although the treatment-related morbidity rate in the present study was acceptable, there were six patients who developed grade 2 otitis after proton beam therapy. There have been few reports of otitis following proton beam therapy, although the adverse effect has been reported following radiotherapy for nasopharyngeal

Table 3 Reported Outcomes of Skull Base Chordoma and Chondrosarcoma

Study	Munzenrider et al 1999 ¹⁰	Austin-Seymour et al 1989 ¹¹	Hug et al 1999 ¹²	Noël et al 2001 ⁹	Present Study
Number of patients	621	68	58	67	16
Mean volume (range), mL	NA	45 (2-282)	*	28 (1-125)	40 (7-546)
Mean dose (range)	(66-83)	69 (57-76)	71 (65-79)	67 (60-70)	63 (50-70)
Follow-up (range)	41 (1-254)	34 (17-152)	33.2 (7-75)	29 (4-71)	42 (9-80)
Histology: Ch/Cn	375/246	40/28	33/25	49/18	8/8
Local control					
	Ch: 5 y 98%	5 y 82%	Ch: 3 y 67%	Ch: 3 y 85%	Ch: 3 y 100%
	Cn: 5 y 73%		Cn: 3 y 94%	Cn: 3 y 71%	Cn: 3 y 86%
Overall survival					
	Ch: 5 y 80%	5 y 80%	Ch: 3 y 87%	Ch: 3 y 75%	Ch: 3 y 100%
	Cn: 5 y 48%		Cn: 3 y 100%	Cn: 3 y 88%	Cn: 3 y 100%

*, cases more than 25 mL. Ch, chordoma; Cn, chondrosarcoma; NA, not applicable.

tumors. One reason it has not been reported as an adverse effect of proton beam therapy is that the disease has not yet been recorded as a severe event according to the toxicity criteria. Another reason is the anatomic site of the tumors in previously reported series. Chondrosarcomas in a half of the present subjects tended to arise from the off-axis part of the skull base as compared with chordomas.² Therefore, they are likely to occupy the eustachian tube and the auric media. The dose-effect relationship with otitis in the patients with nasopharyngeal tumors suggested an increase risk of the symptom with a dose of 70 Gy delivered to the auric media. In the present study, the otitis media developed in patients who had more than 60 Gy delivered to the auric media. Establishment of a method to predict the risk of otitis after proton beam therapy will be necessary for improving the quality of life.

In the current study, we demonstrated the features of tumors and the prescription and outcomes of treatment. The present report including subjects with tumors showing local extension and adequate local control rates indicates the advantages of proton beam in the treatment of skull base tumors. We observed a few local recurrences in cases treated with lower doses, but no case of severe toxicity. It could be interpreted that further improvement of the treatment may be expected with dose escalation to the target and with establishment of more predictive dose constraints for organs at risk in the skull base region.

REFERENCES

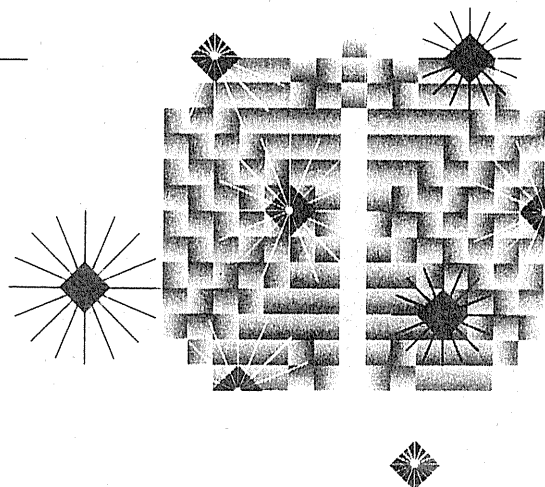
1. Erdem E, Angtuaco EC, Van Hemert R, Park JS, Al-Mefty O. Comprehensive review of intracranial chordoma. *RadioGraphics* 2003;23:995-1009
2. Rapidis AD, Archondakis G, Anteriotis D, Skouteris CA. Chondrosarcomas of the skull base: review of the literature and report of two cases. *J Craniomaxillofac Surg* 1997;25:322-327
3. Korten AG, ter Berg HJ, Spincemaille GH, van der Laan RT, Van de Wel AM. Intracranial chondrosarcoma: review of the literature and report of 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:88-92
4. Fuller DB, Bloom JG. Radiotherapy for chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:331-339
5. Maira G. *Surgical Management of Lesions of the Clivus*. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000
6. Tamaki M, Aoyagi M, Kuroiwa T, Yamamoto M, Kishimoto S, Ohno K. Clinical course and autopsy findings of a patient with clival chordoma who underwent multiple surgeries and radiation during a 10-year period. *Skull Base* 2007;17:331-340
7. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Lewis SB, Villaret DB, Mendenhall NP. Skull base chordoma. *Head Neck* 2005;27:159-165
8. Amichetti M, Cianchetti M, Amelio D, Enrici RM, Minniti G. Proton therapy in chordoma of the base of the skull: a systematic review. *Neurosurg Rev* 2009;32:403-416
9. Noël G, Habrand JL, Mammarr H, et al. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protonthérapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:392-398
10. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999;175(Suppl 2):57-63
11. Austin-Seymour M, Munzenrider J, Goitein M, et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low-grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989;70:13-17
12. Hug EB, Loredó LN, Slater JD, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999;91:432-439
13. Terahara A, Niemierko A, Goitein M, et al. Analysis of the relationship between tumor dose inhomogeneity and local control in patients with skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:351-358
14. Debus J, Hug EB, Liebsch NJ, et al. Brainstem tolerance to conformal radiotherapy of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:967-975
15. Habrand IL, Austin-Seymour M, Birnbaum S, et al. Neurovisual outcome following proton radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:1601-1606
16. Hasegawa T, Ishii D, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J, Iizuka H. Gamma knife surgery for skull base chordomas and chondrosarcomas. *J Neurosurg* 2007;107:752-757
17. Miller RC, Foote RL, Coffey RJ, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the treatment of malignant skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:977-981
18. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122

放射線療法

②粒子線治療

村山重行

静岡県立静岡がんセンター陽子線治療科部長



がんの放射線治療の一つである粒子線治療には、陽子線治療と重粒子線治療があります。陽子線治療では水素の原子核である陽子を、重粒子線治療では炭素の原子核などの重イオンを利用します。

陽子や重イオンはともに電気を帯びた粒子で、専用の加速器によって高エネルギーの粒子線（粒子ビーム）としてからだの中のがん病巣に照射されます。これらはまた「荷電粒子線」とも呼ばれ、通常の放射線治療で用いられるX線やガンマ線と同じく、がん細胞のDNAに作用することにより、病巣局所におけるがんの増殖を止めて治癒に導くことができます。

粒子線治療施設

2011年4月現在、35施設で粒子線治療が行なわれています。図1に国別の粒子線治療施設数を示します。

陽子線治療施設は日本と米国にその約半数があり、重粒子線治療施設があるのは日本とドイツのみです。任意方向からの陽子線照射を可能とする回転ガントリー照射装置をもつがん治療専用の陽子線治療施設の多くは、2001年以降に治療を開始しました。

計画中のものを含めて日本の粒子線治療施設を表1に示します。国内で稼働中の粒子線

治療施設は9カ所あり、使用する線種は陽子線7カ所、重粒子線3カ所（兵庫県立粒子線医療センターのみ両方可）です。いずれの施設でも肺がんを含む固形がんを対象に「先進医療」（公的保険が適用されない）として粒子線治療を行なっています。先進医療費の額は施設ごとに申請したものが設定されており、検査・入院費用などを合わせると250万～350万円程度と思われます。

大部分の医療専用粒子線治療施設では、深部臓器のがん治療に必要な照射系装置を備え、かつ体内の任意の部位に到達できる十分なエネルギー（235～250MeV）のビームを利用できるので、前立腺がん、肝臓がん、肺がん、頭頸部がん、骨軟部腫瘍などの治療が可能です。しかし粒子線治療施設は増えたとはいえ、まだまだ少なく、併設される病院の特性もさまざま（がんセンター、大学病院、単科施設）です。

粒子線治療では、リニアックなどの放射線治療装置とはかけ離れて巨大な装置とその制御システムを利用します（図2）。この装置自体の小型化が今後の普及に向けた鍵になるかもしれません。

粒子線の特徴

陽子線や重粒子線などの電子より重い荷電

図1 国別の粒子線治療施設数

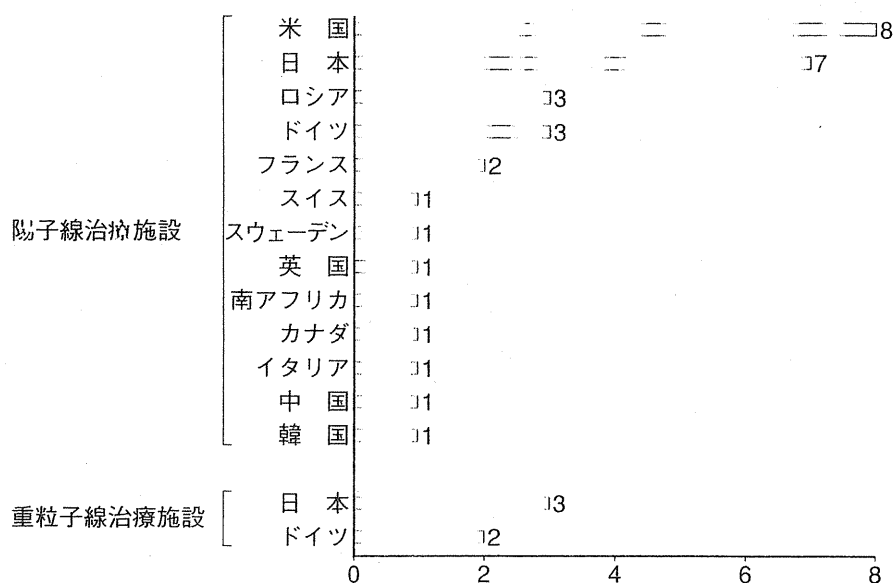


表1 国内の粒子線治療施設

施設数	施設名, 所在地	治療開始年
陽子線治療		
治療中	7	国立がん研究センター東病院, 千葉県柏市 兵庫県立粒子線医療センター, 兵庫県たつの市 筑波大学陽子線医学利用研究センター, 茨城県つくば市 静岡県立静岡がんセンター, 静岡県駿東郡長泉町 南東北がん陽子線治療センター, 福島県郡山市 がん粒子線治療研究センター, 鹿児島県指宿市 福井県陽子線がん治療センター, 福井県福井市
計画中	3	陽子線がん治療施設, 愛知県名古屋 相澤病院, 長野県松本市 北海道大学, 北海道札幌市
重粒子線治療		
治療中	3	放医研・重粒子医科学センター, 千葉県千葉市 兵庫県立粒子線医療センター, 兵庫県たつの市 群馬大学重粒子線医学センター, 群馬県前橋市
計画中	2	九州国際重粒子線がん治療センター, 佐賀県鳥栖市 神奈川県立がんセンター, 神奈川県横浜市

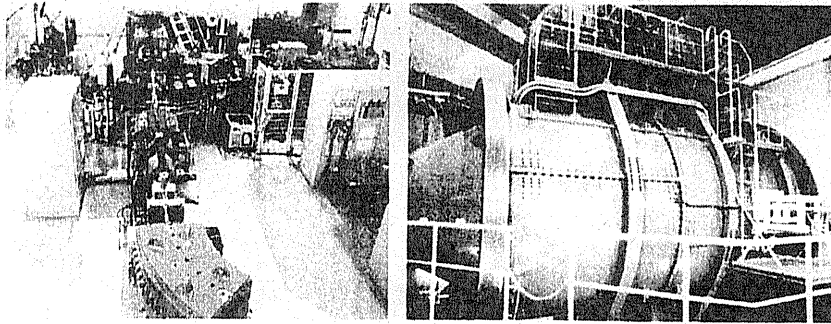
放医研：放射線医学総合研究所

粒子線にはその物理的特性として、入射エネルギー（あるいは入射速度）に応じて、ある到達距離まで進んだところで停止します。これを飛程（range）と呼びます。そして飛程の終端近くでもっとも多くのエネルギーを放出する特性があり、これをブラッグピークと呼びます。つまり深部線量分布は最深部で線

量付与の極大を生じ、ブラッグピークより浅い領域（プラトー部）では相対的に線量が少ない曲線になります。

さらに重粒子線は陽子線に比べて、経路に沿ったエネルギー損失の変動が小さいためにブラッグピークの幅は小さく、また直進性が大きいために側方散乱が小さいという特徴を

図2 加速器（左）と回転ガントリー装置（右）



〔提供：静岡がんセンター〕

もっています。ただし重粒子線には核破碎現象 (fragmentation) があるので、飛程の終端より深部への線量付与の原因となります。

がん治療に用いる荷電粒子線は、適当な形状の吸収体（楔状の金属を並べたリッジフィルタや円周上に厚さの傾斜をつけた回転式レンジモジュレータなど）を通過することにより飛程の異なるビームを重ね合わせて、拡大ブラッグピーク (spread-out bragg peak ; SOBP) を形成してから照射されます。こうすると深部方向に一定の幅の台状のピークをもった体内線量分布が得られるので、治療計画ではこの SOBP の幅をがん病巣の標的体積の深さ方向の厚みに一致させることにより病変部の線量が均一になるようにします。

重粒子線は陽子線と異なり、高 LET 放射線の特徴をもちます。一般に電離放射線の生物学的効果は線エネルギー付与 (linear energy transfer ; LET) に依存し、LET の値が $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 以下の領域では LET の増加にしたがって生物学的効果比 (relative biological effectiveness ; RBE) が大きくなります。重粒子線は高 LET 放射線で臨床的には RBE の値は 3 程度です。このため重粒子線治療では深部線量分布の改善と高 LET 放射線の生物効果の両方が期待でき、通常の放射線治療に対して抵抗性とされるがん (骨軟部の肉腫など) にも強い抗腫瘍効果が期待できます。

陽子線は低 LET 放射線であり、その生物効果は同じ線量の X 線やガンマ線とほぼ同じで、臨床的には RBE 値として 1.1 が用いられ、従来の放射線治療で蓄積された線量分割法などをそのまま利用することができます。

粒子線治療の適応と治療計画

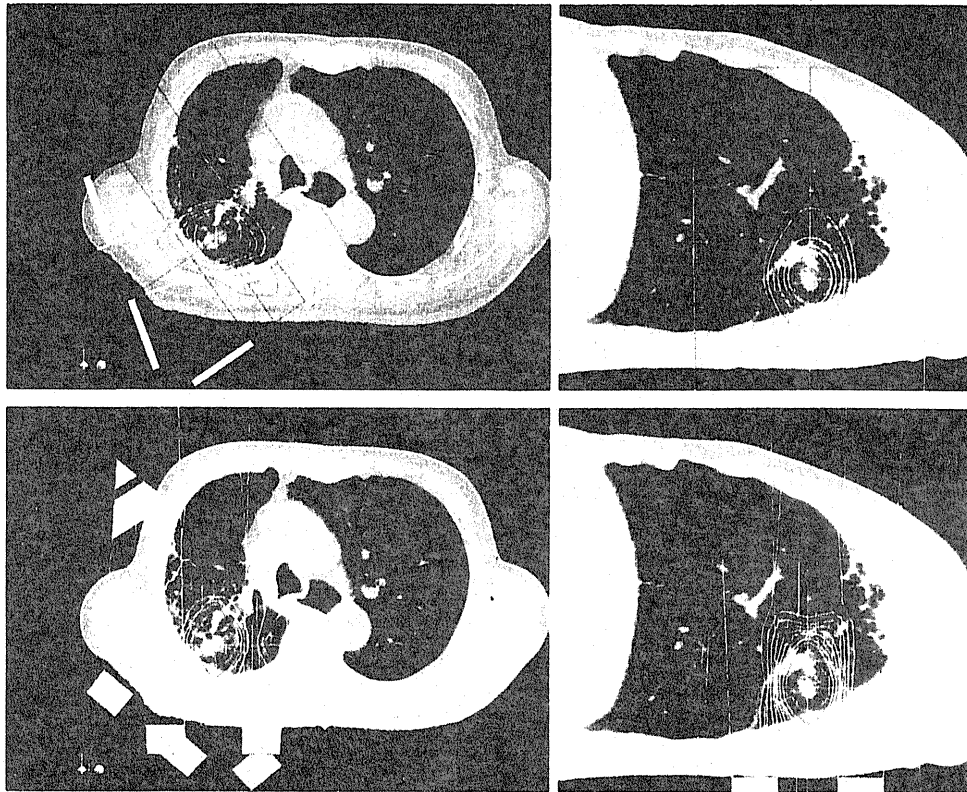
.....

肺がんの粒子線治療は、リンパ節転移や遠隔転移のない非小細胞肺癌と診断され、さらに手術非適応かまたは手術を拒否される患者さんを対象とすることが一般的です。病期診断には PET 検査を含む十分な全身検索を行なって転移巣がないことを確認します。

このような早期肺がん (I 期および II 期の一部) のなかでも、さらに原発巣が肺の末梢部に存在して、心臓、気管支、大血管、食道などを含む縦隔から距離があるほうが治療計画上也適しています。このような診断にいたった患者さんのうち、合併症のある高齢者や肺疾患を合併して照射の影響を受ける正常肺の体積を極力少なくしたい場合に、とくに粒子線治療のメリットを受けられます。

肺がんの治療では呼吸による病変の動きを考慮した治療計画と照射技術が利用されます。呼吸同期照射法がその一つで、胸腹壁の動きをモニタしてその信号から検出した呼気相のタイミングで計画用 CT を撮像し、同じく呼気相のタイミングでのみ粒子線を照射する方

図3 陽子線治療とX線定位照射法の線量分布比較



上：陽子線治療，下：体幹部定位照射法

法です。

通常患者さんは治療台に仰向けで両腕を挙上した姿勢で寝ます。回転ガントリーをもつ陽子線治療の場合は、そのままの姿勢で照射治療が行なわれます。照射角度が限られている重粒子線治療の場合は、治療台上のフロート型固定具内に仰向けまたはうつ伏せの姿勢で固定され、この固定具ごと必要な角度だけ回転した状態で照射が行なわれます。粒子線治療で使用する門数は肺定位照射法に比べて少なくとも、標的体積における線量分布は均一で包含性にすぐれ、周囲正常肺の低線量領域もより少なく計画できます(図3)。

線量配分は陽子線治療と重粒子線治療で異なります。陽子線治療では、末梢型早期肺がんには国立がん研究センターの線量増加試験の結果をもとに、総線量80GyE/20回/約4週間(GyEは物理線量にRBEを乗じた線量を

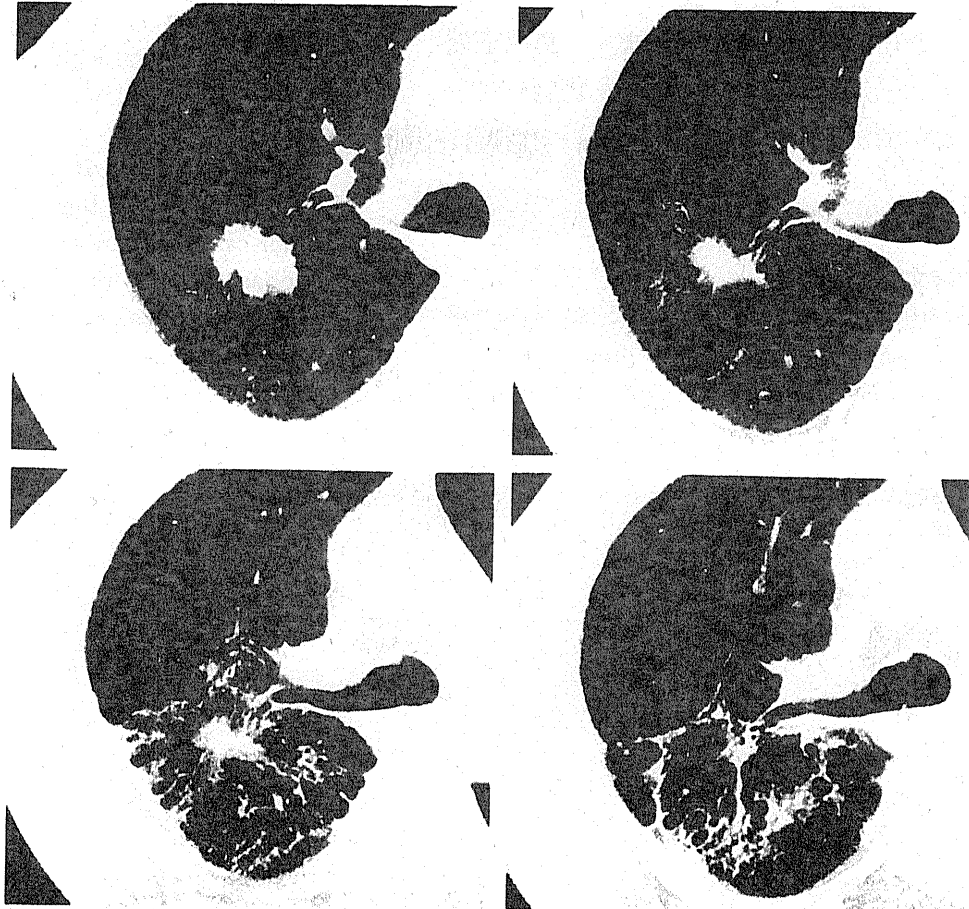
表わす)が採用されています¹⁾。比較的小さい腫瘍には66GyE/10回/約2週間で短期照射を用いたり、肺門・縦隔に近い腫瘍には1回線量を2.5GyE程度に落として治療したりすることもあります。重粒子線治療では、高LET放射線の特徴を考慮した短期少分割照射である4回法で52.8GyE(T1)または60GyE(T2)の総線量による治療が放医研から報告されています²⁾。

肺がん粒子線治療の治療成績

.....

陽子線治療では、医療専用の病院付設型粒子線施設における粒子線治療はその開始からまだ日が浅く、しかも治療費に対する公的保険の適用がないという状況にあって、肺がんの治療成績についてもいくつかの報告があります。

図4 肺がん陽子線治療例のCT像の推移



左上：治療前、右上：治療後2カ月め、左下：治療後4カ月め、右下：治療後10カ月め

国立がん研究センター東病院では、陽子線治療における線量増加臨床試験が実施され、I期の非小細胞肺癌37例に20回分割法で総線量70GyE、80GyE、88GyE、94GyEの陽子線治療が施行されました。観察期間は中央値24カ月と短いながら、2年局所制御率が80%、最大耐容線量は88GyE、推奨線量は80GyEと決定されました³⁾。

国内でもっとも早くから深部臓器がんの陽子線治療をはじめた筑波大学陽子線医学利用研究センターからは、I期非小細胞肺癌症例のうち10回分割法で総線量50~60GyEの治療を受けた21例について、2年局所制御率は95%と非常に良好であったと報告されています⁴⁾。

重粒子線治療の成績では、放医研において実施された第II相臨床試験の報告などがあり、

末梢型I期非小細胞肺癌を対象に4回分割法で治療された79例における5年局所制御率が90%でした²⁾。

図4に、右上葉肺腺癌(77歳、男性)の自験例における経過CT像を示します。本例は高度の肺気腫のため手術適応なしと診断され、80GyE/20frの陽子線治療を実施しました。経過とともに腫瘍が縮小し、4カ月めに病変周囲の肺臓炎が顕著になっていますが、10カ月めには徐々に軽快しつつあるのが認められます。CT像の上方(からだの前方)に示される気腫性変化のいちじるしい肺には、まったく炎症像が出現していません。

*

肺がんの粒子線治療について概説しました。末梢型のI期肺がんに対する治療成績は十分

に期待のもてる成績が報告されつつあり、より進行した症例への陽子線治療の適応拡大を目ざした研究の成果がまたれます。重粒子線治療では一定の適応基準を満たす症例に対する短期照射法の確立に向けた検討がつつげられています。

〈参考文献〉

- 1) 村山重行, 藤 浩: 静岡がんセンターの陽子線治療. 癌と化学療法 36:1806-1812, 2009
- 2) Okada T et al: Carbon ion radiotherapy: Clinical experiences at National Institute of

radiological sciences (NIRS). J Radiat Res 51: 355-364, 2010


- 3) Nihei K et al: High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65: 107-111, 2006
- 4) Hata M et al: Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68: 786-793, 2007

[むらやま・しげゆき/放射線治療]

からだの科学 primary 選書

コーヒーの医学

野田光彦 / 編著
国立国際医療センター戸山病院糖尿病・代謝症候群診療部長




糖尿病、がん、心臓病、ストレス…コーヒーは現代生活の“癒し”となるのか？ 追跡調査で集大成するコーヒーと健康の真実。

◆好評発売中 定価 1,995 円 (税込)
ISBN978-4-535-80502-6 四六判

疲労の医学

上畑鉄之丞 / 編
過労死・自死相談センター代表



過労や慢性疲労にむしばまれ、「たかが疲労」と片づけられない現代人。学際研究の成果をもとに、働き者に贈る疲労との付き合い方。

◆好評発売中 定価 2,310 円 (税込)
ISBN978-4-535-80503-3 四六判

Contents

- 第1部 コーヒーと糖尿病・糖代謝
- 第2部 コーヒーと血管病
- 第3部 コーヒーと肝胆疾患・肝臓がん
- 第4部 コーヒーとがん
- 第5部 コーヒーと諸疾患

Contents (目次)

- 疲労をチェックする 近藤雄二
- 夜勤交代勤務者の疲労対策 佐々木司
- 過労死・過労自殺の労災認定と予防 上畑鉄之丞
- スポーツ競技と疲労骨折 鳥居 俊
- ヘルペスウイルスと疲労、うつ症状との関係 近藤一博
- 長時間労働とメンタル不全 天笠 崇
- 慢性疲労症候群 倉恒弘彦

日本評論社

〒170-8474 東京都豊島区南大塚3-12-4
TEL: 03-3987-8621 FAX: 03-3987-8590
<http://www.nippyo.co.jp/>

お求めはお近くの書店へ
書店にない場合は▶日本評論社サービスセンター
TEL: 049-274-1780 FAX: 049-274-1788

静岡がんセンターの陽子線治療

村山 重行 藤 浩*

[*Jpn J Cancer Chemother* 36(11): 1806-1812, November, 2009]

Proton Beam Therapy at Shizuoka Cancer Center: Shigeyuki Murayama and Hiroshi Fuji (Proton Therapy Division, Shizuoka Cancer Center)

Summary

Proton beam therapy (PBT) is a type of radiation therapy using positively-charged particles, i. e. protons, for the treatment of malignant tumor, and is also an advanced high-technology radiotherapy using large-scale equipment, such as a synchrotron accelerator or isocentric rotational gantry systems. Since a proton beam has advantageous physical properties, i. e. Bragg peak peculiar to a charged particle beam, in formation of dose distribution as compared with megavoltage x-rays in a conventional radiotherapy, a delivery of a conformal high dose to a localized target volume is easily attained, and both improvement in local control rate and reduction of normal tissue impairment can be expected as the result. PBT is adopted mainly as a radical treatment for patients with early-stage or locally-advanced prostatic cancer, hepatocellular carcinoma, non-small cell lung cancer, or head & neck malignant tumor. Moreover, the benefits of PBT may be shared not only with a pediatric patient who is easily injured and growth disturbed by even low-level irradiation of normal tissues/organs and also with an inoperable elderly patient with several medical complications. Insurance coverage in connection with its use for certain diseases is recently under discussion. This paper describes the actual status of PBT including present activities and clinical experiences at Shizuoka Cancer Center about 5 years from the start of PBT. **Key words:** Proton beam therapy, Neoplasms, Charged particle therapy, **Corresponding author:** Shigeyuki Murayama, Proton Therapy Division, Shizuoka Cancer Center, 1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Suntou-gun, Shizuoka 411-8777, Japan

要旨 陽子線治療は荷電粒子線による悪性腫瘍に対する放射線治療の一つであり、シンクロトロン加速器や回転ガントリー照射システムなど大規模な装置を利用する先進医療である。陽子線は通常の放射線治療で利用する高エネルギー X 線と比較して、線量分布の形成において有利な物理特性、すなわち荷電粒子線に特有のブラッグピークをもつので、限局した標的体積への均一な高線量の投与が容易に可能であり、その結果として局所制御率の向上と正常組織障害の低減が期待される。陽子線治療の主な適応は前立腺癌・肝癌・非小細胞肺癌・頭頸部悪性腫瘍の早期症例または局所進行症例に対する根治治療である。さらに正常組織・器官への低レベルの放射線によっても、成長障害などの影響を受けやすい小児腫瘍や合併症を有する手術不能な高齢者症例にも陽子線治療のベネフィットがあると考えられる。現在、一部の疾患に対する保険収載が検討されている。本稿では静岡がんセンターにおいて開始から約 5 年を経た陽子線治療の経験を含め、陽子線治療の現状を述べる。

はじめに

高齢者や他の根治治療が困難な合併症をもつ患者に対する QOL (quality of life) を重視したがん治療への関心が高まるなかで、それら症例に対しても安全に適応可能な高精度放射線治療法の重要性が増している。

放射線治療における根治照射では、腫瘍周囲の正常組織の耐容線量により規定される投与可能最大線量が、腫

瘍制御線量に達しなければ治療は成立しない。放射線腫瘍医はコンピュータ化された線量分布出力が容易に得られるようになる以前から、常に腫瘍への線量をいかに集中させるかに腐心し、そのための方法論を関連領域の企業や技術者とともに開発してきた。子宮頸癌や頭頸部癌で確立された密封小線源治療法はその代表例であり、粒子線治療（陽子線治療・重粒子線治療）は今日その同じ目標に向けて研究を続けている。

* 静岡県立静岡がんセンター・陽子線治療科

表 1 国内外の陽子線治療施設と患者数

施設数	施設名・所在地	治療開始年	治療患者数 ^{※1}	備考
日本	6 国立がんセンター東病院 (柏市)	1998	607	Gantry (+) ^{※2}
	兵庫県立粒子線医療センター (たつの市)	2001	2,033	Gantry (+)
	筑波大学陽子線医学利用研究センター (つくば市)	2001	1,367	Gantry (+), 他に旧施設 (1983~2000) で 700 例
	若狭湾エネルギー研究センター (敦賀市)	2002	56	
	静岡県立静岡がんセンター (静岡県駿東郡長泉町)	2003	692	Gantry (+)
	南東北がん陽子線治療センター (郡山市)	2008	50	Gantry (+)
	(参考:放射線医学総合研究所 (千葉市))	1979	145	2002 年に終了)
アメリカ	6 Massachusetts General Hospital (MGH)/ボストン	2001	3,515	Gantry (+), 他に旧施設 (1961~2002) で 9,116 例
	Loma Linda Univ Medical Center (LLUMC)/カリフォルニア	1990	13,500	Gantry (+)
	Mideast Proton Radiotherapy Institute (MPRI)/インディアナ	2004	632	Gantry (+), 他に旧施設 (1993~1999) で 34 例
	UCSF-UC Davis/カリフォルニア	1994	1,113	眼治療のみ
	Florida Proton Therapy Institute (FPTI)/フロリダ	2006	988	Gantry (+)
	MD Anderson Cancer Center (MDACC)/ヒューストン	2006	1,000	Gantry (+)
	ロシア ^{※1}	3 ITEP/モスクワ	1969	4,024
サンクトペテルブルグ	1975	1,327		
ドゥブナ	1999	402	他に旧施設 (1967~1996) で 124 例	
フランス	2 ニース	1991	3,690	
	ICPO/オルセイ/パリ	1991	4,497	うち眼治療は 3,676 例
スイス	1 Paul Scherrer Institut (PSI)/フィリゲン	1984	5,076	72 MeV 眼治療専用装置
		1996	426	Gantry (+), 230 MeV
スウェーデン	1 ウプサラ	1989	929	他に旧施設 (1957~1976) で 73 例
英国	1 クラッタブリッジ	1989	1,803	眼治療のみ
南アフリカ	1 iThemba Labs/ファウレ	1993	503	
カナダ	1 TRIUMF/バンクーバー	1995	137	眼治療のみ
ドイツ	1 Hahn-Meitner-Institut (HMI)/ベルリン	1998	1,227	眼治療のみ
イタリア ^{※1}	1 INFN-LNS/カタニア	2002	151	眼治療のみ
中国	1 Wanjie Proton Therapy Center/山東省	2004	767	Gantry (+)
韓国	1 National Cancer Center (NCC)/ソウル	2007	330	Gantry (+)

50,987 終了施設を含む治療患者総数は約 61,000 例

出典: PTCOG web site (<http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html>) から一部改変

^{※1}: 患者数は 2008 年 12 月末現在の報告数 (ただしロシア, イタリアは 2007 年末現在)

^{※2}: Gantry (+): 回転ガントリー照射室をもつ施設

I. 陽子線治療の歴史と治療施設の現状

1. 陽子線治療の歴史

陽子線を用いるがん放射線治療の研究は 1950 年代に米国とスウェーデンで始まり, わが国の放射線医学総合研究所と筑波大学の施設を含む高エネルギー加速器が利用可能な研究所などにおいて, 照射技術の開発と臨床的検討が行われた。初期には進行乳癌患者に対する下垂体照射, 低エネルギー陽子線による脈絡膜メラノーマの眼球保存治療や頭蓋底腫瘍に対する非手術的治療としての有用性が研究され, 欧米のいくつかの施設は現在も眼腫

瘍治療のみを実施している。粒子線治療の先駆けは 1930 年代に始まった速中性子線による高 LET 放射線治療である。しかし, 飛程調節とピーク拡大により実現される線量分布において勝る荷電粒子線, すなわち陽子線や重粒子線に代表の座を譲った¹⁾。

2. 陽子線治療施設の現状

現在稼働中の陽子線治療施設, 国別施設数, 2008 年末までの治療患者概数を表 1 に示す。国内に 6 か所, 国外では米国を中心に 20 か所の施設が稼働中で, エネルギーが 230 MeV 以上で深部病巣まで到達可能な陽子線を利用できる施設のほとんどが回転ガントリー照射室を有し

ている。病院内設置型の陽子線施設は1990年のロマリ
ンダ大学医療センターに始まる。

陽子線治療の実施には大規模な施設と高額な装置を必
要とし既存施設内への設置は不可能であるが、国内でも
各種事業主体による新規施設の計画が進められている。
陽子線治療はおよそ半世紀を経て実用化の段階に入った
といえる²⁾。他方で「陽子線治療は巨大な初期投資を要
しながら患者負担に見合った臨床結果、とりわけ無作為
化臨床試験に基づくエビデンスが乏しい」として、近年
の急速な展開に対する懸念の声も上がっている^{3,4)}。陽
子線治療と公的保険制度（米国の陽子線治療には一部公
的保険が適用される）、事業としての陽子線治療の位置
付けなど、医療経済的視点からも議論を深める時期と
なっている。

II. 静岡がんセンターの陽子線治療施設

2002年9月に新規開院した静岡がんセンターでは、そ
の全体構想のなかで陽子線治療を重点研究課題の一つに
据えて、旧科学技術庁からの補助金と県費を合わせた総
額約60億円規模の建屋施設と装置を導入した。装置の
安全性と有用性を評価する臨床試験を経た2003年10月
から国内で4番目の病院付設置型陽子線治療施設として一
般診療を開始した⁵⁾。

1. 陽子線利用の臨床的利点

陽子線はX線やガンマ線とほぼ同じ線エネルギー付
与（linear energy transfer: LET）をもつ「低LET放射
線」である。このため従来から蓄積された様々な線量分
割法に対する生物学的効果、すなわち抗腫瘍効果および
正常組織反応の両方についての経験を踏まえた効果予測
が可能である。また、陽子線は飛程（range）と呼ばれる
「入射エネルギーに応じた到達深度」の調節が可能であ
り、透過力のあるX線とは異なり標的体積（target vol-
ume）を狙ったビームが腫瘍の位置よりもさらに奥にあ
る正常な組織や器官に対して余分な影響を及ぼさない。

さらに陽子線には飛程終端間際（Bragg peak）の速度が急低下したと
ころで、より密度高くエネルギーを失うブラッグピーク
（Bragg peak）を形成するので、1門照射の場合であって
も標的体積内に均一な線量分布が形成できる。少数の照
射ポートの選択により臨床的標的体積の形状によく局限
した100%線量域を形成できる。その結果、線量付与の
影響を受けない周囲正常組織を拡大できて、放射線高感
受性の組織・器官への有害反応を避けることができる。
このことはさらに、様々な臓器・部位・照射方法に対応
して従来から知られている臨床的に投与可能な線量を上
げる効果をもたらして、治療可能比を向上できる（図1）。

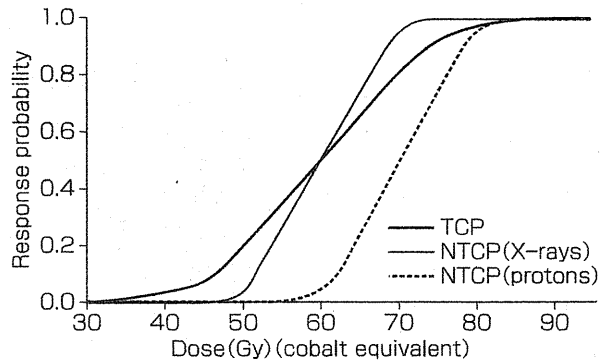


図1 線量効果曲線

TCPとX線・陽子線に対するNTCPの概念図¹⁾。
縦軸: 反応確率, 横軸: 線量 (Gy)。

2. 陽子線治療の装置

1) 加速器

加速器 (accelerator) とは、荷電粒子に運動エネルギー
を与えて高速の粒子ビームを得るための装置であって
様々な加速方式のものがあり、陽子線治療ではシンクロ
トロンやサイクロトロンなどが利用されている。当セン
ターの陽子シンクロトロンは周長約20mの大きさで、
加速器室内の高周波発生装置や多数の電磁石に給電する
ための電源室、空調設備などは上層階に配置されている。
加速器から取りだされて235 MeVの運動エネルギー（光
速の約2/3の速さ）をもつ陽子線は、真空に引かれた数
cm径のパイプのなかを通り、加速器室とは厚い遮蔽コ
ンクリートに隔てられた回転ガントリー照射室に輸送さ
れる（図2）。

2) 回転ガントリー照射装置

回転ガントリー照射装置は、加速器室からでた高速の
陽子ビームの進路を変える非常に高磁場の偏向電磁石三
つを支えながら極めて高精度に全体が回転する機構をも
つ。元の水平ビームラインと直交する向きに陽子ビーム
を曲げて治療ベッド上のアイソセンターに対して360°
任意の方向から陽子線を照射できる。照射装置の射出部
内には、始めは数cm径の陽子ビームを標的体積の大き
さに見合う幅にビーム方向と直交する方向に拡げる散乱
体と電磁石対、異なる飛程をもつ陽子ビームを重ね合わ
せた拡大ブラッグピーク（spread-out bragg peak: SOBP）
を形成するリッジフィルター、最大飛程を微調整する多
層吸収体、さらにビーム断面形状を形成するためのマル
チリーフコリメータなど複数の機器が装備されている。
最下流すなわち患者体表面の直前には、照射門
ごとに異なる患者コリメータと補償フィルター（ポーラ
ス）がスノート部のアダプターに装着されて、最終段の
照射野断面形状の形成と標的深部三次元形状に線量分布
を合致させるために機能する（図3）。

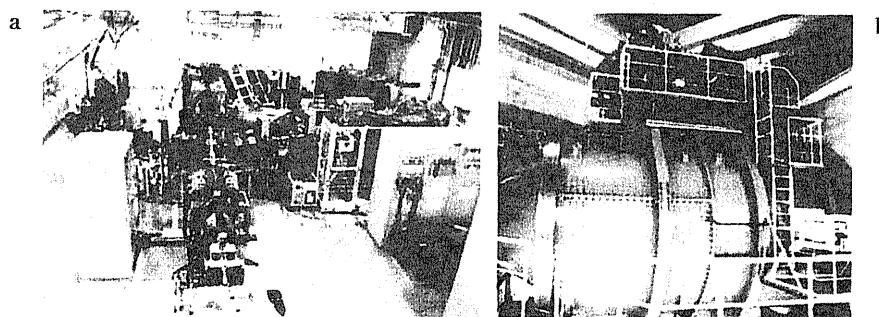


図2
a: 静岡がんセンターの陽子シンクロトロン
b: 回転ガントリー照射装置

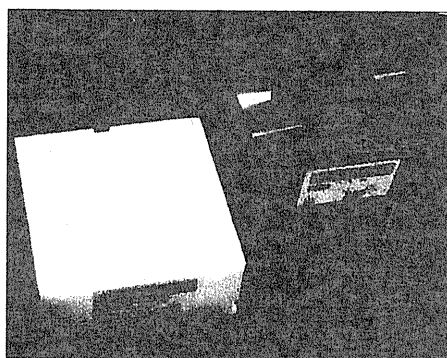


図3 患者コリメータ (右) とボラス (左)

Ⅲ. 静岡がんセンターの陽子線治療

1. 陽子線治療の適応

陽子線治療は固形がんに対する根治的局所治療法としての放射線治療の理想形の一つであるが、当然ながら線量集中性を最大限に発揮できる臨床的条件には制約がある。肝臓や肺などいわゆる parallel organ にあっては、腫瘍周囲正常組織の機能廃絶にも残存臓器が代償可能であるが、消化管のような serial organ では局所の高線量が重篤な有害反応を誘発する危険性が高まる。また、通常の X 線治療装置に比べて形成可能な照射野サイズに制限があるので、全縦隔を含むような照射野を一つの照射ポートに収めることは難しい。これを解決する手段として標的体積をいくつかに分割して計画する方法（パッチ照射法）があるが、放射線高感受性の組織が近傍にある場合には慎重な適用が必要となる。このような陽子線治療の特性を踏まえた当センターにおける主な適応疾患を表2に示す。

2006年1月1日には高度先進医療（現：先進医療）の承認を受け、治療患者数の累計は2009年3月末時点で750例を超えた。治療対象疾患は、前立腺癌・肝細胞癌・非小細胞肺癌・頭頸部悪性腫瘍などで、これらのうちリンパ節転移・遠隔転移がない早期症例が主な対象である。

その適応判定には、臓器別診療グループの合同カンファレンスへの提示を必須としている。この手続きは院内・院外紹介症例ともに適応される。原発巣が手術などで制御された症例の単発転移病巣や術後の局所再発病巣も、合同カンファレンスで患者に臨床的利得ありと推定された場合には治療対象となる。また、院内の小児科・循環器科・リハビリテーション科などとも密に連携して、合併症への対応や小児・高齢者も安心して治療を受けられるチーム医療の充実を目標としている。

2. 陽子線治療の成績

疾患別の陽子線治療成績は、前立腺癌、肝細胞癌、頭頸部悪性腫瘍、脊索腫・軟骨肉腫、非小細胞肺癌、聴神経腫、髄膜腫、小児星細胞腫などを対象とした臨床研究が、国内外の先行施設である MGH, LLUMC, PSI, 筑波大学、国立がんセンター東病院などから報告されつつあり、いずれも陽子線治療における線量分布の改善とそれによる高線量投与の実現から期待される局所制御率の向上、有害事象の低減、機能温存率の改善などを示唆するものである⁶⁻¹⁹⁾。これまでのところは遡及的検討結果の報告が多いが、今後は第Ⅰ/Ⅱあるいは第Ⅱ相臨床試験に基づいた報告も増加すると思われる。以下に当センターにおける実績といくつかの臨床成績を示す。

1) 静岡がんセンターの陽子線治療の実績

2008年6月末までに当センターで陽子線治療を開始した620例についての集計では、前立腺癌43%、肝細胞癌15%、肺癌12%、頭頸部悪性腫瘍10%、その他20%という内訳であり、小児腫瘍症例は19例(3%)であった。

2) 前立腺癌の治療成績

2005年5月までに治療された前立腺癌症例87例を2008年11月時点で検討した。年齢は54~81歳（中央値68歳）、観察期間は43~60か月、T-stageはT1:31, T2:40, T3:16, PSA初期値は10 ng/mL>:31, 10~20 ng/mL:39, 20 ng/mL<:17, Gleason scoreはGS 5:5, GS 6:35, GS 7:40, GS 8:5, GS 9:2, 内分泌治療の有無では

表 2 静岡がんセンターにおける陽子線治療対象の疾患・部位別適応条件

疾患・部位など	適応条件・治療法など
前立腺癌	リンパ節転移・遠隔転移のないこと。高リスク群には内分泌療法を先行 主な線量配分: 74 GyE*/37 fr
肝細胞癌	手術・RFA が困難な単発病巣をもち、Child-Pugh 分類 A・B までの肝機能を有すること 主な線量配分: 76 GyE/20 fr
原発性肺癌	末梢型 I 期非小細胞肺癌 主な線量配分: 80 GyE/20 fr
鼻・副鼻腔癌, 口腔癌, 唾液腺癌, 上咽頭癌, 中咽頭癌, 眼窩腫瘍	遠隔転移のない手術困難例で頭蓋内進展がないこと。頸部リンパ節転移がある場合は頸部郭清術などにより制御できること 主な線量配分: 65 GyE/26 fr
鼻腔粘膜原発の悪性黒色腫	抗がん剤併用局所治療
頭蓋底腫瘍 (脊索腫, 軟骨肉腫など), 下垂体腫瘍, 悪性髄膜腫	亜全摘例, 手術不能例, 手術拒否例
小児腫瘍 (横紋筋肉腫, ユーイング肉腫, 髄芽腫など)	小児科・脳外科・頭頸科などとの併診で適応を検討
脳腫瘍 (悪性神経膠腫など)	手術・抗がん剤治療・放射線治療の併用と陽子線による局所ブースト照射を検討
直腸癌術後局所再発	腫瘍と腸管とが密着していないこと
骨・軟部組織の悪性腫瘍	遠隔転移・リンパ節転移がないこと
その他	肺癌術後局所再発例, 単発の転移性腫瘍なども適応検討対象

*GyE: 吸収線量 (Gy) に陽子線の RBE (=1.1) を乗じて等価線量を表す慣用表示

Hx (-): 49, Hx (+): 38 であった。リスク群分類は低リスク群: 11, 中リスク群: 49, 高リスク群: 27 であり, 低・中リスク群の 32% (19/60), 高リスク群の 70% (19/27) で内分泌治療が先行されていた。陽子線治療の線量は全例 74 GyE/37 fr であった。検討時点で 2 例に他病死を認め, 当センターに継続受診していたものは 70 例 (82%) であった。PSA 再発を低・中リスク群の 3 例 (5%), 高リスク群の 3 例 (11%) に認め, その時期は 19~44 か月 (中央値 24.5 か月) であった。33 例に種々の時期において当院での大腸内視鏡検査が施行された。多くは直腸前壁粘膜に表在血管の軽度拡張を認めるのみであったが, 5 例では易出血部位に Argon Plasma Coagulation (APC) が実施された。なお経過観察中の異時性重複癌発生を 9 例 (10%) に認め, その内訳は胃癌: 4, 肺癌: 2, 大腸癌: 1, 膀胱癌: 1, NHL: 1 であった。

3) 肝細胞癌の治療成績

2008 年 11 月までに治療された肝細胞癌症例 91 例を 2009 年 4 月時点で検討した。年齢は 46~90 歳 (平均 71 歳), 男女比は M:F=73:18, 観察期間中央値は 21 か

月, 臨床病期は I 期: 79, II~III 期: 12, Child 分類は Child A: 78, Child B: 13, また手術非適応は 58 例 (64%) であった。陽子線治療は 70~78 GyE/20~28 fr で実施された。検討時点で 2 年, 5 年生存率はそれぞれ 81, 30% であり, 2 年, 5 年局所無再発率はそれぞれ 94, 67% であった。

4) 肺癌の治療成績

2007 年 4 月までに治療され, 総線量 80 GyE の陽子線治療を受けた末梢型 I 期非小細胞肺癌症例 24 例を 2008 年 4 月時点で検討した。年齢は 56~87 歳 (中央値 75 歳), 男女比は M:F=21:3, 観察期間は 3~52 か月 (中央値 30 か月), 病期は I A: 6, I B: 16, 術後再発: 2 (T1, T2 相当が各 1 例), 病理診断は腺癌: 14, 扁平上皮癌: 9, 大細胞癌: 1, 手術非適応は 16 例 (67%) であった。陽子線治療の線量分割法は 80 GyE/20 fr/27~34 d で全例に呼吸同期照射法を使用した。検討時点で局所再発を 1 例, リンパ節・遠隔転移は 6 例に認めた。検討時点で 2 年, 3 年生存率はそれぞれ 96, 88%, 2 年, 3 年局所無再発率はそれぞれ 94, 94%, 2 年, 3 年無病生存率はそれぞ

れ79, 64%であった。有害事象は肺臓炎出現時の労作時息切れ, 肋骨骨折を認めた。末梢型I期非小細胞肺癌に対する80 GyE/20 fr 陽子線治療は, 耐術性に劣る高齢者症例に有用であることが示唆された。

5) 頭頸部悪性腫瘍の治療成績

2008年5月までに治療された頭頸部悪性腫瘍のうち, 鼻腔原発悪性黒色腫を除く42例を2009年4月時点で検討した。年齢は2~84歳(中央値58歳), 男女比はM:F=24:18, 観察期間中央値は20か月, 病理診断は扁平上皮癌:15, 嗅神経芽腫:8, 横紋筋肉腫:5, 腺様嚢胞癌:5, その他:9で, 原発部位は鼻副鼻腔:31(篩骨洞:18, 鼻腔:6など), その他:11であった。陽子線治療の総線量はPBT単独例65~75 GyE/26~30 fr, 手術・化学療法併用例には50~60 GyEなどを用いた。陽子線治療の開始から3か月以上の経過が観察された37例における局所効果は, CR/PR/SD/PDがそれぞれ26/5/3/3でCR率は70%であった。3例に救済手術が施行された。なお, 鼻腔原発の悪性黒色腫は当センターの皮膚科においてDAC-Tamを主体とする化学療法が施行され, 治療開始時期の早期に局所への陽子線治療を実施している。線量配分は全例に70 GyE/20 frを適用している。

6) 小児症例治療計画の評価検討

2008年4月までに陽子線治療を施行された小児症例のうち, 頭頸部・胸部・骨盤部に主たる病変をもつ14例について, 標的線量とリスク臓器線量を評価解析した。標的線量分布の包括性と均一性を保ちながらリスク臓器に重篤障害を生じないように, それらの耐容線量を超えない治療計画が意図されたが, 症例ごとにリスク臓器を特定し実治療線量と推定される耐容線量とを比較したところ, 85%(125/146)では耐容線量未満で治療実施されていた。耐容線量以上の照射を受けた症例では, 評価ポイントの約50%で腫瘍の直接浸潤が疑われた部位であった。

一方, 陽子線治療の特徴として標的体積に対する線量分布上期待される高い包括性と均一性については, ほとんどの症例において実現できていた。CTV-V95%(処方線量の95%以上の線量が照射されるCTVの割合)は14例中11例で100%となり, またDmaxの値はすべての症例において105%以内(中央値:102%)であった²⁰⁾。

おわりに

2009年現在, 国内の陽子線治療では220~288.3万円を患者が負担するが, この先進医療費は既存施設の建設コストに応じて決められている。新規施設の治療費は, その積算根拠となる装置や建屋建設に必要なコストの今後の推移によって現状とは変化するものと思われる。現

在, 適応基準を満たす一部の疾患の陽子線治療が保険収載されるべく検討がなされている。治療費が自己負担か一部公的負担かにかかわらず, 陽子線治療には合理的な事業計画に基づいた施設運営がなされて, 治療実績の集積とエビデンスの確立が求められている。

文 献

- 1) Suit H and Chu W: History of charged particle radiotherapy. In: DeLaney T, Kooy H, eds. Proton and charged particle radiotherapy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, pp1-7.
- 2) 菱川良夫, 村上昌雄: 粒子線治療—新しいシステム医療—。癌と化学療法 35(3): 377-381, 2008.
- 3) Schulz RJ and Kagan AR: Should proton-beam therapy be widely adopted? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 1307-1309, 2008.
- 4) Suit HD and Kooy H: In response to Schulz and Kagan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72: 1309-1310, 2008.
- 5) 村山重行, 藤 浩, 西村哲夫・他: 静岡がんセンター陽子線治療施設における初期臨床経験。日医放会誌 65: 424-431, 2005.
- 6) Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, et al: Proton therapy for prostate cancer. The initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 348-352, 2004.
- 7) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al: Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 23: 1839-1846, 2005.
- 8) Hashimoto T, Tokuyue K, Fukumitsu N, et al: Repeated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 196-202, 2006.
- 9) Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, et al: A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 831-836, 2009.
- 10) Bush DA, Slater JD, Shin BB, et al: Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 126: 1198-1203, 2004.
- 11) Chang JY, Zhang X, Wang X, et al: Significant reduction for normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 1087-1096, 2006.
- 12) Nihei K, Ogino T, Ishikura S, et al: High-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 107-111, 2006.
- 13) Hata M, Tokuyue K, Kagei K, et al: Hypofractionated high-dose proton beam therapy for stage I non-small-cell lung cancer: preliminary results of a phase I/II clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 786-793, 2007.
- 14) Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, et al: Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 1242-1249, 2006.
- 15) Weber DC, Chan AW, Lessell S, et al: Visual outcome of accelerated fractionated radiation for advanced sinonasal malignancies employing photons/protons. *Radiother Oncol* 81: 243-249, 2006.
- 16) Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, et al: Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 758-762, 2007.
- 17) Mirabell R, Lomax A, Cella L, et al: Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 824-829, 2002.
- 18) Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, *et al*: Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 178: 10-17, 2002.
- 19) Noël G, Bollet MA, Calugaru V, *et al*: Functional outcome of patients with benign meningioma treated by 3D conformal irradiation with combination of photons and protons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62: 1412-1422, 2005.
- 20) 藤 浩, 石田裕二, 村山重行・他: 小児腫瘍に対する陽子線治療の実現可能性評価. 日放腫会誌 20: 143-149, 2008.
-