

第7章 放射線治療

● はじめに

CT 放射線治療計画に基づく、3次元原体照射法による放射線治療が普及していない 1970 年代頃までは、肝細胞癌に対する放射線治療はほとんど行われてこなかった。かつては、放射線治療室でのセットアップ位置で肝内腫瘍の正確な局在を明確にすることが難しかったので、ある程度の抗腫瘍効果を上げるために、放射線に比較的感受性の高い肝臓に障害を生じる可能性が高かったのがその理由である。3次元原体照射法が普及したことによって、不必要に照射される正常肝組織容積が減少可能になったとともに、線量容積ヒストグラム (dose-volume histogram ; DVH) を用いた肝障害リスクの定量的な評価・予測が可能となった。また、肝細胞癌に対する 3次元原体照射法による放射線治療では、肝内の腫瘍占拠部位による治療適応制限はほとんどないことから、門脈腫瘍栓など、他の治療選択肢が適応困難な症例を主な対象として 1980 年代頃から放射線治療が行われるようになった。

現在では、体幹部定位放射線治療や粒子線治療といった、線量集中性の点で 3次元原体照射法をはるかに上回る技術も出現し、初期治療に用いる局所療法としても検討しうるようになってきた。ただし、粒子線を含む放射線治療の適応を判断するためのエビデンスレベルの高い報告は多くなく、他の局所療法と比較するランダム化比較試験 (RCT) を実施するのは今後も難しいと考えられる。また、肝細胞癌に対する放射線治療の歴史は実質的には 20 年余りとまだ短いこともあり、その効果や安全性はもちろん、治療適応基準や治療方法についても十分なコンセンサスはできてはいない。その一方で、手術適応がありながら、体幹部定位放射線治療や粒子線治療による加療を希望して受診してくる患者も徐々に増加する傾向にあるのが放射線治療診療現場の実情である。

今回の改訂では、このような現状をふまえ、前版 (2009 年版) から引き続く 3次元原体照射法と遠隔転移についての CQ に加えて、体幹部定位放射線治療と粒子線治療 [陽子線治療、重粒子 (炭素イオン) 線治療] についての CQ を新たに設定し、放射線治療における多様な選択肢をエビデンスに基づいて検討できるようにした。

CQ48 肝細胞癌に対する、3次元原体照射法による放射線治療は有用か？

推奨

門脈腫瘍栓症例や切除不能症例、内科的合併症などの理由で、他の標準的な治療法が適応とならない病態に対しては、3次元原体照射法による放射線治療を検討してよい。 (グレードC1)

放射線治療単独による生存期間延長の効果を示す十分な科学的根拠はないが、切除不能症例に対してはTACEに放射線治療を併用することによって生存期間の延長が期待できる。 (グレードC1)

また、放射線治療の分割方法や総線量、治療適応可能な肝機能の基準について科学的根拠がある推奨はない。

■ サイエンティフィックステートメント

放射線治療の適応そのものを検討する報告はなかったため、肝細胞癌に対する3次元放射線治療を検討した論文における対象症例選択から検討を行った。これらの報告における対象症例の選択基準は大きく2つに分けられた。1つは門脈腫瘍栓もしくは下大静脈腫瘍栓症例を対象とした報告、もう1つは切除不能症例を対象とした報告であり、後者の一部では切除不能の理由に脈管への腫瘍栓形成が含まれているものもあった。肝細胞癌の進行度や肝機能、他治療の併用の有無などに関する症例の組み込み基準が報告によって異なっていた。さらには、放射線治療の分割方法や総線量も報告ごとに異なっていた。前向き研究として行われた門脈腫瘍栓もしくは下大静脈腫瘍栓症例に対する治療成績の8報告では、奏効率は30～80.5%、1年生存率は25～47.4%と報告されている (LF10584¹⁾ Level 4, LF10824²⁾ Level 4, LF11100³⁾ Level 4, LF11708⁴⁾ Level 4, L3F00409⁵⁾ Level 4, L3F00966⁶⁾ Level 2b, L3F01012⁷⁾ Level 4, L3F01013⁸⁾ Level 4)。報告によっては、奏効例では非奏効例と比較して生存率に有意な改善がみられたと結論づけている (LF10824²⁾ Level 4, L3F00409⁵⁾ Level 4, L3F01013⁸⁾ Level 4, LF11402⁹⁾ Level 4, LF1170710) Level 4)。全身状態の悪化により予定していた治療が完遂できず、脱落例の多い報告がみられた (LF11707¹⁰⁾ Level 4, LF11100³⁾ Level 4)。腫瘍の増大や全身状態の悪化が脱落原因として記載されていたが、放射線治療の有害事象による可能性も否定はできない。ただし、これらも含めたいずれの報告でも、放射線治療は安全に行えると結論している。

また、放射線治療の役割をRCTで直接示した報告はみられないが、複数の前向き研究および後ろ向き研究が肝動脈化学塞栓療法(TACE)に放射線治療を追加することによる予後の改善を示唆するデータを報告している。Mengらは、切除不能肝細胞癌に対するTACE+放射線治療の有効性と安全性をメタアナリシスによって評価している (L3F00985¹¹⁾ Level 2a)。5つのRCTと12の比較臨床研究(CCT)で合計1,476例のデータに基づき、TACE+放射線治療例ではTACE単独治療例と比較して奏効率および1年・2年・3年・5年生存率が有意に高かったと報告している。有害事象に関しては、TACE+放射線治療例でTACE単独治療例と比較して総ビリルビン値上昇が有意に高頻度であったが、嘔気嘔吐・白血球減少症・ALT値上昇の有害事象については有意な差はみられなかつたと報告している。ただし、このメタアナリシスはランダム割付されていないCCTが多数含まれた解析であり、この報告の結果を解釈するにあたっては注意を要する。

また、動注化学療法併用 (LF10649¹²⁾ Level 4, LF11384¹³⁾ Level 4), TACE併用 (LF11178¹⁴⁾ Level 4, L3F00132¹⁵⁾ Level 5, LF11032¹⁶⁾ Level 5), 放射線治療単独 (LF11101¹⁷⁾ Level 4, L3F01010¹⁸⁾ Level 5, L3F01014¹⁹⁾ Level 5, L3F01023²⁰⁾ Level 5)で放射線治療を行った報告で、放射線の総線量が生存に対する

る予後因子であったと報告されている。門脈腫瘍栓もしくは切除不能の症例に対する放射線単独治療の報告でも、予後が放射線の投与線量に依存していることが示されている (LF11707¹⁰) Level 4, LF11354²¹ Level 4, LF10822²² Level 4)。ただし、動注化学療法併用放射線治療の2報告 (LF10649¹²) Level 4, LF11384¹³ Level 4) は、いずれも胆管癌および大腸癌肝転移を対象に含んだ研究であり、肝細胞癌にあてはまるか否かは示されていないため、解釈には注意を要する。

以上より、TACE 単独治療よりも放射線治療を併用したほうが予後が改善する可能性があると考えられる。

■ 解説

エビデンスレベルの高い報告は少なく、対照群を伴わない第I相／II相相当の前向き研究もしくは後ろ向き研究の結果が大半であった。放射線治療領域における近年の放射線集中技術の進歩により、従来は行われなかつた肝臓への放射線照射が行われるようになっており、適切に症例選択をすれば比較的安全に放射線治療が可能であると考えられるようになっている。高度肝機能低下例に対する肝臓への照射は危険であるという共通認識はあるものの、安全に治療可能な症例の選択基準や肝臓の耐容線量についてのデータは十分な蓄積がなく、長期成績の蓄積もまだ十分とはいえない。

■ 参考文献

- 1) LF10584 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 (1) : 113-9.
- 2) LF10824 Lin CS, Jen YM, Chiu SY, Hwang JM, Chao HL, Lin HY, et al. Treatment of portal vein tumor thrombosis of hepatoma patients with either stereotactic radiotherapy or three-dimensional conformal radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2006 ; 36 (4) : 212-7.
- 3) LF11100 Ishikura S, Ogino T, Furuse J, Satake M, Baba S, Kawashima M, et al. Radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Clin Oncol* 2002 ; 25 (2) : 189-93.
- 4) LF11708 Huang CJ, Lian SL, Chen SC, Wu DK, Wei SY, Huang MY, et al. External beam radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Kaohsiung J Med Sci* 2001 ; 17 (12) : 610-4.
- 5) L3F00409 Han KH, Seong J, Kim JK, Ahn SH, Lee do Y, Chon CY. Pilot clinical trial of localized concurrent chemoradiation therapy for locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer* 2008 ; 113 (5) : 995-1003.
- 6) L3F00966 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* 2010 ; 78 (1) : 180-7.
- 7) L3F01012 Shirai S, Sato M, Suwa K, Kishi K, Shimono C, Kawai N, et al. Single photon emission computed tomography-based three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 73 (3) : 824-31.
- 8) L3F01013 Shirai S, Sato M, Suwa K, Kishi K, Shimono C, Sonomura T, et al. Feasibility and efficacy of single photon emission computed tomography-based three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma 8 cm or more with portal vein tumor thrombus in combination with transcatheter

- arterial chemoembolization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 (4) : 1037-44.
- 9) LF11402 Tazawa J, Maeda M, Sakai Y, Yamane M, Ohbayashi H, Kakinuma S, et al. Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement. *J Gastroenterol Hepatol* 2001 ; 16 (6) : 660-5.
- 10) LF11707 Kim DY, Park W, Lim DH, Lee JH, Yoo BC, Paik SW, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy for portal vein thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005 ; 103 (11) : 2419-26.
- 11) L3F00985 Meng MB, Cui YL, Lu Y, She B, Chen Y, Guan YS, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma : a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009 ; 92 (2) : 184-94.
- 12) LF10649 Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tattro D, Ten Haken RK, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 (34) : 8739-47.
- 13) LF11384 Dawson LA, McGinn CJ, Normolle D, Ten Haken RK, Walker S, Ensminger W, et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 (11) : 2210-8.
- 14) LF11178 Guo WJ, Yu EX. Evaluation of combined therapy with chemoembolization and irradiation for large hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2000 ; 73 (874) : 1091-7.
- 15) L3F00132 Xu LT, Zhou ZH, Lin JH, Chen Z, Wang K, Wang P, et al. Clinical study of transarterial chemoembolization combined with 3-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011 ; 37 (3) : 245-51.
- 16) LF11032 Wu DH, Liu L, Chen LH. Therapeutic effects and prognostic factors in three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004 ; 10 (15) : 2184-9.
- 17) LF11101 Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim YI, Kim SH, Park HS, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *Am J Clin Oncol* 2006 ; 29 (6) : 568-75.
- 18) L3F01010 Seong J, Lee IJ, Shim SJ, Lim do H, Kim TH, Kim JH, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009 ; 29 (2) : 147-52.
- 19) L3F01014 Skinner HD, Sharp HJ, Kaseb AO, Javle MM, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Radiation treatment outcomes for unresectable hepatocellular carcinoma. *Acta Oncol* 2011 ; 50 (8) : 1191-8.
- 20) L3F01023 Toya R, Murakami R, Baba Y, Nishimura R, Morishita S, Ikeda O, et al. Conformal radiation therapy for portal vein tumor thrombosis of hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2007 ; 84 (3) : 266-71.
- 21) LF11354 Park W, Lim DH, Paik SW, Koh KC, Choi MS, Park CK, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 61 (4) : 1143-50.
- 22) LF10822 Liu MT, Li SH, Chu TC, Hsieh CY, Wang AY, Chang TH, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn J Clin Oncol* 2004 ; 34 (9) : 532-9.

CQ49 肝細胞癌に対する、体幹部定位放射線治療は有用か？

推奨

他の局所療法の適応困難な肝細胞癌（直径 5 cm 以下で転移病巣のないもの）に対して、体幹部定位放射線治療を行うことを検討してよい。ただし、体幹部定位放射線治療による生存期間延長の効果を示す十分な科学的根拠はない。
（グレード C1）

また、放射線治療の分割方法や総線量、治療適応可能な肝機能の基準について科学的根拠がある推奨はない。

■ サイエンティフィックステートメント

RCT をはじめとするエビデンスレベルの高い報告はなく、体幹部定位放射線治療の適応を検討する報告もない。このため、肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療の成績を報告した、第 I / II 相試験相当の前向き研究および遡及的研究の結果から、その意義を検討した。

ほとんどの報告では、他の治療手段もしくは、他の局所療法の適応が困難なものを治療対象としていた。肝機能の点では、第 I 相試験の報告では Child-Pugh 分類 A の症例に限定している報告がいくつかみられたが（L3F01010¹⁾ Level 4, L3F01027²⁾ Level 2b, L3F00946³⁾ Level 2b），第 I / II 相試験および遡及的研究の報告では Child-Pugh 分類 A または B を治療対象としている（L3F01083⁴⁾ Level 2b, L3F01097⁵⁾ Level 4, LF11470⁶⁾ Level 4, L3F00970⁷⁾ Level 4, L3F00112⁸⁾ Level 4, L3F00015⁹⁾ Level 4, L3F00118¹⁰⁾ Level 4）。初期の報告では有害事象の頻度が高いものもみられたが、正常肝に対する線量制約を規定している最近の報告では、放射線治療による重篤な肝障害の発生頻度は比較的少ないと報告されている。治療に用いられる線量および正常肝に対する線量制約基準は報告によって異なるため、科学的根拠をもって推奨可能な放射線の分割方法や総線量、肝機能基準は定まっていない。

治療成績では、奏効率 49～86%，1 年局所制御率 65～100%，1 年生存率 51～92.2% と報告されている（L3F01010¹⁾ Level 4, L3F01027²⁾ Level 2b, L3F00946³⁾ Level 2b, L3F01083⁴⁾ Level 2b, L3F01097⁵⁾ Level 4, LF11470⁶⁾ Level 4, L3F00970⁷⁾ Level 4, L3F00112⁸⁾ Level 4, L3F00015⁹⁾ Level 4, L3F00118¹⁰⁾ Level 4）。いずれも対照群のない報告であるため、科学的根拠をもって体幹部定位放射線治療による生存期間延長の有無を示すことは困難であるが、2 年局所制御率で 90～95%（L3F01083⁴⁾ Level 2b, L3F01097⁵⁾ Level 4），3 年生存率で 42.1～58.6%（L3F00970⁷⁾ Level 4, L3F00112⁸⁾ Level 4）と比較的良い成績も報告されていることから、他の局所療法が適応困難な症例に対して、体幹部定位放射線治療を検討してよいと考えられる。

■ 解説

体幹部定位放射線治療は 1990 年代より行われるようになった、局所制御が期待できるような高線量を腫瘍に投与する比較的新しい放射線治療技術であるが、十分な長期成績が明らかになってはいない。また、体幹部定位放射線治療の技術や設備には施設差が存在し、施設によって治療適応症例基準が異なるのが実情である。このため、放射線の分割方法や総線量、治療適応可能な肝機能の基準などは、科学的根拠をもってガイドラインに規定することは困難である。ただし、上記に引用した報告などに基づき、適切な線量制約が守られていれば、Child-Pugh 分類で A または B の症例に対する体幹部定位放射線治療は、おおよそ安全に施行可能であるとの一般認識が形成されていると思われる。

なお、肝細胞癌に対して 2013 年時点の本邦で保険適用になるのは「原発病巣の直径 5 cm 以下で転移

「病巣のない原発性肝癌」とされており、これに該当しない肝細胞癌症例に放射線治療を行う場合には、CQ48に示した、3次元原体照射法による放射線治療または粒子線治療を検討することになる。

■ 参考文献

- 1) L3F01010 Seong J, Lee IJ, Shim SJ, Lim do H, Kim TH, Kim JH, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009 ; 29 (2) : 147-52.
- 2) L3F01027 Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, Kim JJ, Cummings B, Knox J, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (4) : 657-64.
- 3) L3F00946 Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, Zhang Z, Mo Q, Yang G, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 78 (2) : 486-93.
- 4) L3F01083 Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 81 (4) : e447-53.
- 5) L3F01097 Louis C, Dewas S, Mirabel X, Lacomerie T, Adenis A, Bonodeau F, et al. Stereotactic radiotherapy of hepatocellular carcinoma : preliminary results. *Technol Cancer Res Treat* 2010 ; 9 (5) : 479-87.
- 6) LF11470 Choi BO, Jang HS, Kang KM, Lee SW, Kang YN, Chai GY, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006 ; 36 (3) : 154-8.
- 7) L3F00970 Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer* 2010 ; 10 : 475.
- 8) L3F00112 Seo YS, Kim MS, Yoo SY, Cho CK, Choi CW, Kim JH, et al. Preliminary result of stereotactic body radiotherapy as a local salvage treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010 ; 102 (3) : 209-14.
- 9) L3F00015 Choi BO, Choi IB, Jang HS, Kang YN, Jang JS, Bae SH, et al. Stereotactic body radiation therapy with or without transarterial chemoembolization for patients with primary hepatocellular carcinoma : preliminary analysis. *BMC Cancer* 2008 ; 8 : 351.
- 10) L3F00118 Taguchi H, Sakuhara Y, Hige S, Kitamura K, Osaka Y, Abo D, et al. Intercepting radiotherapy using a real-time tumor-tracking radiotherapy system for highly selected patients with hepatocellular carcinoma unresectable with other modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 69 (2) : 376-80.

CQ50 肝細胞癌に対する、粒子線治療〔陽子線治療、重粒子（炭素イオン）線治療〕は有用か？

推奨

他の局所療法の適応困難な肝細胞癌に対して、粒子線治療〔陽子線治療、重粒子（炭素イオン）線治療〕を行うことを検討してよい。特に門脈腫瘍栓や下大静脈腫瘍栓、巨大肝細胞癌など、治療に難渋する腫瘍に対して行うことが考慮できる。 (グレード C1)

■ サイエンティフィックステートメント

肝細胞癌に対する現在の標準的治療と粒子線治療を比較した RCT はない。このため、肝細胞癌に対する粒子線治療を報告した第 I / II 相試験相当の前向き研究および遡及的研究の結果から、その意義を検討した。

多くの報告では、他の局所療法の適応が困難なものを治療対象とし、肝機能の点では Child-Pugh 分類 A または B の症例を対象としていた。陽子線治療および重粒子（炭素イオン）線治療に関するそれぞれ 2 つの前向き研究により有効性が報告され、局所制御率として 80% 以上の良好な効果が示されている (LF10646¹⁾ Level 2b, L3F00926²⁾ Level 2b, LF11353³⁾ Level 2b, L3F00955⁴⁾ Level 2b)。また、これらの報告では、有害事象に関する極めて低率であり、粒子線治療は安全に施行できると報告している。治療に用いられる線量は、X 線による放射線治療に比べておおむね高線量が投与されていたが、報告により異なるため、科学的根拠をもって推奨可能な放射線の分割方法や総線量は定まっていない。

肝細胞癌はその局在により肝門部や消化管に近接し、照射による有害事象が懸念されることがあるが、陽子線治療では線量や照射範囲を調整することにより、これらの病変に対しても有効であることが報告されている (L3F01072⁵⁾ Level 4, L3F00992⁶⁾ Level 4, L3F00991⁷⁾ Level 4, L3F00943⁸⁾ Level 4, L3F00987⁹⁾ Level 2b)。また、門脈腫瘍栓や下大静脈腫瘍栓を伴う腫瘍や巨大肝細胞癌に対する良好な成績が示されている (L3F01062¹⁰⁾ Level 4, L3F01018¹¹⁾ Level 4, LF11213¹²⁾ Level 4, L3F01019¹³⁾ Level 4)。これらはすべて後ろ向きな解析であるものの一定の役割が期待され、他の治療法の選択に難渋する病態に対しては、粒子線治療を検討してよいと考えられる。

■ 解説

1980 年代より肝細胞癌に対する粒子線治療が行われるようになった。粒子線治療は Bragg-peak とよばれる急峻なエネルギーのピークを有するため、X 線による放射線治療に比べて、正常肝の線量増加を伴わずに病巣への線量を増加させることが可能である。近年、粒子線治療の普及とともに、前向き研究においても良好な結果が報告されている。門脈塞栓症、巨大腫瘍、高齢者や合併症を有する肝細胞癌症例に対して期待される治療であるが、粒子線治療施設が限定されていること、現在のところ先進医療として提供されているという問題点もある。

今後、粒子線治療を用いた高いエビデンスレベルの研究が必要であるが、現時点では、肝細胞癌の治療において粒子線治療はおおよそ有効で安全に施行可能で、他の治療法の適応が困難な病態に対しては治療手段の選択肢となり得ると考えられる。

■ 参考文献

- 1) LF10646 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 (9) : 1839-46.

- 2) L3F00926 Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma : a phase 2 prospective trial. *Cancer* 2011 ; 117 (13) : 3053-9.
- 3) LF11353 Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, Mizoe JE, Kamada T, Tsuji H, et al ; Liver Cancer Working Group. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 59 (5) : 1468-76.
- 4) L3F00955 Imada H, Kato H, Yasuda S, Yamada S, Yanagi T, Kishimoto R, et al. Comparison of efficacy and toxicity of short-course carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma depending on their proximity to the porta hepatis. *Radiother Oncol* 2010 ; 96 (2) : 231-5.
- 5) L3F01072 Mizumoto M, Tokuuye 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 (2) : 462-7.
- 6) L3F00992 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 (23) : 5499-506.
- 7) L3F00991 Nakayama H, Sugahara S, Fukuda K, Abei M, Shoda J, Sakurai H, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma located adjacent to the alimentary tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 80 (4) : 992-5.
- 8) L3F00943 Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 74 (3) : 831-6.
- 9) L3F00987 Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, Fukuda K, Oshiro Y, Fukumitsu N, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma : a comparison of three treatment protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 81 (4) : 1039-45.
- 10) L3F01062 Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Niwa Y, et al. The effectiveness of particle radiotherapy for hepatocellular carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 (7) : 913-20.
- 11) L3F01018 Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Tokita M, Abei M, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2009 ; 185 (12) : 782-8.
- 12) LF11213 Hata M, Tokuuye 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 (4) : 794-801.
- 13) L3F01019 Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 (2) : 460-6.

CQ51 肝細胞癌の遠隔転移に対しては、放射線治療が適応となるか？

推奨

骨転移による疼痛の緩和には、放射線治療は一般に有用であり、治療を行うよう勧められる。 (グレードB)

脳転移を有する症例に対しては、生存期間延長を目的として全脳照射と定位放射線照射を適切に組み合わせて、あるいは、いずれか一方を用いて治療を行うよう勧められる。 (グレードB)

■ サイエンティフィックステートメント

肝細胞癌のみの遠隔転移を対象としたエビデンスレベルの高い臨床試験は行われていない。そのため、現時点で得られるエビデンスレベルの高い報告として、原発臓器を特定せずに検索して得られた研究のデータを基に記載した。

有痛性骨転移に対する放射線治療の除痛率は50～90%と高く (LF11732¹⁾ Level 1a, LF11721²⁾ Level 1a), 無治療の場合と直接比較したRCTは存在しないものの、疼痛緩和を目的として標準的な治療として行われている。線量分割方法を比較する Radiation Therapy Oncology Group の多施設共同研究では、孤発性転移に対しては40.5 Gy/3週と20 Gy/1週を、多発性転移に対しては15 Gy/1週～30 Gy/2週の4種類の分割法を比較した。孤発性転移での部分寛解率は85%と82%、多発性転移での部分寛解率は78～87%で、分割方法の差による寛解率の有意な差はみられなかった。寛解までの期間や寛解維持期間も両群に有意差はなかった (LF11730³⁾ Level 1b)。この結果を基に、短期間で低線量の治療は、長期間の治療と同等の有効性があると考えられるようになった。メタアナリシスでもこの結論は支持され (LF11732¹⁾ Level 1a), 疼痛緩和を治療の目的とする場合には単回照射が適切であると考えられる。ただし、単回照射群では再照射率が高いことから、分割照射による治療も検討する必要があるものの、American Society for Radiation Oncology によるガイドラインでも、分割方法による疼痛緩和の有効性の差はないとして、単回照射を積極的に考慮すべきであることが記載されている (L3F01205⁴⁾)。

脳転移については、Hortonらが1971年に報告したECOGのRCTの結果により、全脳照射が生存期間を延長させ、全身状態も改善することが明らかとなった (LF11745⁵⁾ Level 1b)。全脳照射についても、20 Gy/1週・30 Gy/2週・40 Gy/4週など、現在でもしばしば用いられる線量分割方法を比較するRCTが報告され、いずれの報告でも、生存期間・症状の改善率・全身状態保持期間などを指標として、特に有効な線量分割方法を特定することはできていない。また、近年は定位放射線照射の技術が進歩し、広く行われるようになっている。最大径2.5 cm以下で2～4病変を有する脳転移症例に対しては、標準治療である全脳照射に定位放射線照射を追加することにより、有意な生存期間の改善はみられないものの、脳内病変制御率を有意に向上させることをKondziolkaらが単施設でのRCTによって示した (LF11746⁶⁾ Level 1b)。また、Andrewsらは、最大径4 cm以下で1～3病変を有する脳転移症例に対する全脳照射に定位放射線照射を追加する意義を多施設共同RCTによって調べ、単発性脳転移症例については定位放射線照射が有意に生存期間を延長させることを示した (LF11734⁷⁾ Level 1b)。これら2つのRCTを解析対象としたメタアナリシスでも、全脳照射に定位放射線照射を加えることによって全身状態の維持および局所制御が改善し、recursive partitioning analysis (RPA) クラスI [Karnofsky performance status (KPS) 70以上、原発巣制御、年齢65歳未満、頭蓋外遠隔転移なし、をすべて満たす症例]と単発性脳転移の症例には全生存期間延長効果があることも示されている (L3F01231⁸⁾ Level 1a)。一方、病変数の少ない脳転

移症例に対する治療選択肢として、全脳照射を省略して定位放射線照射単独治療を行うことの妥当性をJROSG99-1のRCTが調べている(LF11735⁹) Level 1b)。1~4病変を有する脳転移症例では全脳照射の省略による生存期間の短縮はみられないものの、全脳照射を併用することで脳内再発率が有意に低下することが示された。以上より、4個以下の病変に対しては定位放射線照射単独治療も治療選択肢の一つとなるが、現在でも標準治療として全脳照射は重要であると考えられる。

なお、これらの報告はいずれも肝細胞癌症例はほとんど組み込んでいないが、Gasparらのガイドラインでは、systematic reviewに基づいて、全脳照射で治療する場合に病理組織型によって治療成績が異なる可能性については極めて限られたデータしかないが、病理組織型によって異なった線量分割スケジュールを採用することは支持されないと結論づけている(L3F01165¹⁰)。したがって、肝細胞癌の治療成績が他の原発臓器・病理組織型の癌と異なるとする積極的な根拠はないが、原則として上記の報告で得られたエビデンスに基づいて治療方針を決めるのが望ましい。

■ 解説

遠隔転移に対する治療に際して重要な点は、腫瘍による症状の緩和および予防である。特に、脳転移例では腫瘍制御が生存に直結することとなるため、適切な治療方針の選択は極めて重要である。原発臓器を限定することなく骨転移・脳転移を組み込んだ放射線治療についてのRCTは多数行われており、それらの結果は概して一貫している。その点では、治療方針に関するエビデンスは十分に確立していると考えられる。ただし前述のとおり、肝細胞癌の遠隔転移例を多く組み込んで行われている研究は少ないため、肝細胞癌の遠隔転移に対してこれらの記載が当てはまるかどうかについてのエビデンスは限られている。本CQにおける記載を適応するに際しては、この点に注意が必要である。

■ 参考文献

- 1) LF11732 Wu JS, Wong R, Johnston M, Bejjak A, Whelan T ; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Supportive Care Group. Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 (3) : 594-605.
- 2) LF11721 McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; (2) : CD001793.
- 3) LF11730 Tong D, Gillick L, Hendrickson FR. The palliation of symptomatic osseous metastases : final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1982 ; 50 (5) : 893-9.
- 4) L3F01205 Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al ; American Society for Radiation Oncology (ASTRO) . Palliative radiotherapy for bone metastases : an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 79 (4) : 965-76.
- 5) LF11745 Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971 ; 111 (2) : 334-6.
- 6) LF11746 Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 45 (2) : 427-34.
- 7) LF11734 Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases : phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004 ; 363 (9422) : 1665-72.
- 8) L3F01231 Patil CG, Pricola K, Garg SK, Bryant A, Black KL. Whole brain radiation therapy (WBRT) alone versus WBRT and radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ;

- (6) : CD006121.
- 9) LF11735 Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases : a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ; 295 (21) : 2483-91.
- 10) L3F01165 Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, Burri SH, Robinson PD, Morris RE, et al. The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010 ; 96 (1) : 17-32.