

# 第 8 章

## 放射線治療

## ● はじめに

X線透視を用いた2次元照射法が一般に行われていた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。当時の技術では、肝内の腫瘍を正確に同定することが困難であり、腫瘍を確実に照射するには広い照射範囲を設定せざるを得ず、治癒を目指した高線量を照射すると肝障害に陥るリスクが懸念されたためである。

1980年代頃から、CT画像を用いた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体積が減少し、同時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、肝内の腫瘍を3次元的に正確に同定することが可能となったため、門脈腫瘍栓など、他の治療が適応困難な症例を主な対象として放射線治療が行われるようになった。しかし、放射線治療のみで局所の治癒を目指すことは、この段階でもまだ困難であった。

近年の高精度放射線治療技術の進歩により、正常組織に投与される不必要な線量を減らしつつ腫瘍へ線量を集中するために、体幹部定位放射線治療や粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）、強度変調放射線治療（IMRT）などの技術が開発され、本邦でもさまざまな疾患・病態に対して利用されている。肝細胞癌に対しては、線量分布と肝障害のバランスの観点から体幹部定位放射線治療および粒子線治療が用いられ、これらの放射線治療では局所の治癒を目指した治療が可能となってきた。一方、IMRTに関しては、近年ほかの臓器の悪性腫瘍に対して一般的に行われる機会が増えてきている。理論的には、消化管や正常肝組織の線量低減に有効な手段で、今後普及が期待されるが、現時点では肝細胞癌に対するIMRTの有効性、安全性に関する検証結果はいまだ乏しい。

なお、今回の改訂に際しての文献検索範囲には、放射線治療のモダリティとして従来法の放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療の3つを比較したメタアナリシスがあった。CQ50では引用してその結果を記述したものの、比較対照群のない観察研究を対象に行われたメタアナリシスであること、従来法放射線治療群には緩和的治療症例が含まれていること、報告されている症例の重複を考慮していないなど、解析手法には大いに問題があり、結果の解釈には注意が必要で、適正に結果を導くことは困難と考えられた。このため、各CQに対する推奨を決定するに際して用いる文献としては不適切と判断した。

現在の肝細胞癌治療における放射線治療は、局所の治癒を目指したablativeなモダリティとしての体幹部定位放射線治療および粒子線治療と、手術や肝動脈化学塞栓療法（TACE）などに対する補助療法としての3次元原体照射法とに区分してゆくのが適切と考えられる。今回の改訂では、このような現状をふまえ、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〕、3次元原体照射法についてのCQを2013年版（第3版）から引き続き掲載したが、3次元原体照射法については、他治療（主にTACE）に対する補助療法としての位置づけでの記載を充実さ

せ、全体としては放射線治療における多様な選択肢を検討できるようにした。また、骨転移および脳転移についての CQ は第 2 章に移して引き続き掲載した。

システマティックレビューにあたり、放射線治療技術に関わる文献を精査する際の問題点として、3次元原体照射法や体幹部定位放射線治療などの各照射技術の定義が文献により異なっている場合があり、解釈に注意が必要であった。全体として、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はなく、他の局所療法と比較するランダム化比較試験（RCT）は少数である。このため、肝細胞癌に対する放射線治療の治療適応基準および線量分割法については十分なエビデンスは構築されていないと考えられる。しかし一方で、放射線治療は侵襲性が低いため、高齢や合併症を理由として、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が徐々に増加する傾向にあり、その需要は増加しつつあるのが放射線治療診療現場の実情である。

CQ  
48

## 肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療は推奨されるか？

## 推奨

他の局所療法の適応困難な肝細胞癌，およびTACE不応例を含むさまざまな局所治療後再発例に対して，体幹部定位放射線治療を行ってよい。(弱い推奨)

## ■ 背景

早期肝細胞癌に対する根治治療は肝切除，移植，穿刺局所療法とされている。しかし，孤立性の小肝細胞癌でさえも，腫瘍位置や治療後残肝機能の不足により根治治療が適応とならないことがある。そのような場合はTACEが推奨されているが，TACEでは選択的に塞栓を行っても十分な局所制御を得られないことが多い。

体幹部定位放射線治療は，今日のコンピュータ技術やテクノロジーの進歩により可能となった高精度放射線治療である。病巣に対して高精度かつピンポイントに照射する技術であり，1回大線量にて少数分割で短期間に行われ，高い局所制御と安全性の両立が報告されている。肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療の成績と役割を検討した。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

第3版のCQ49を引き継いで本CQは作成された。今回の改訂に際し，第3版と同様の検索式を用いて2012年から2016年6月の文献を検索したところ，164篇の文献が該当した。これらのなかからタイトルおよび抄録に基づいて38篇を一次選択した。その後，文献の本文の内容を検討し，体幹部定位放射線治療を用いた治療成績に関する前向き試験と症例数の多い後ろ向き研究を選択し，肝細胞癌の進行度が混在している研究を削除した結果，13篇が二次選択された。選択された研究には，RCTをはじめとするエビデンスレベルの高い報告はない。このため，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後ろ向き研究の結果から，その意義を検討した。第3版で採択された文献の内容も合わせて検討したが，今回の改訂に際して選択された文献に対して新たな知見を加えるデータやエビデンスレベルの高い報告は第3版での文献にはみられなかった。このため，第3版で採択されたいずれの文献も，今回採択するものには含めなかった。

ほとんどの報告では，手術および穿刺治療適応が困難なものを治療対象としていた。また，TACE不応例<sup>1)</sup>やさまざまな局所治療後再発例<sup>2,3)</sup>も対象としていた。治療法，治療成績，有害事象の頻度は対象となる腫瘍のサイズ，個数，進行度，肝機能に大きく依存していた。肝機能の点では，多くの第I/II相試験および後ろ向き研究の報告において，Child-Pugh分類AまたはBを治療対象としていた<sup>1-9)</sup>。

BCLC Stage 0~Bを主に対象とした報告<sup>1-5,7-9)</sup>では，多くの施設で正常肝に対する線量制約を規定しており<sup>1,2,5)</sup>，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。しかし、BCLC Stage B では低線量領域が肝毒性に影響を与える可能性が報告されている<sup>5)</sup>。ラジオ波焼灼療法（RFA）と体幹部定位放射線治療の治療成績を比較したプロベンシテスコアを用いた報告では、局所制御率、全生存率では同等であったが、2 cm を超える肝細胞癌では体幹部定位放射線治療の良好な局所制御率が示された<sup>7)</sup>。治療方法では、総線量 27～60 Gy、分割方法 3～10 回、線量処方部位や標的腫瘍への線量不均一性も一定ではなく、推奨可能な放射線治療方法は定まっていない。治療成績は 1, 2, 3 年局所制御率が 91～100%, 84～95%, 92～96%, 1, 2, 3 年生存率が 74～100%, 46～87%, 54～74% と報告されている<sup>1-5,7-10)</sup>。TACE 不応例を対象とした報告でも 2 年局所制御率は 95% と高い<sup>1)</sup>。生存率は対象症例に大きく依存するが、初発孤立性肝細胞癌を対象とした報告では 3 年生存率で 73% と報告されている<sup>10)</sup>。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効果を示すことは困難であるが、90% を超える高い局所制御率と 3 年生存率で 70% を超える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もよいと考えられる。

BCLC Stage B～C を主に対象とした報告<sup>6,11-13)</sup>では、治療対象となる患者の腫瘍のサイズ、個数、進行度、肝機能は不均一であり、患者個々に応じて多様な治療法が行われている。治療方法では、総線量 24～55 Gy、分割方法 6～15 回と、推奨可能な放射線治療方法は定まっていない。治療成績は 1 年局所制御率 80～87%, 1 年生存率 49～50%, 生存期間中央値 8～17 カ月と報告されている。

## ■ 解説

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。しかし手術、RFA に匹敵する高い局所制御率が報告されており、TACE のそれより高い。対象患者が高齢、再発症例を多く含むにもかかわらず、小さな肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療後の 3 年生存率は 54～74% と良好な成績が報告されている。体幹部定位放射線治療は比較的新しい治療法であるため、手術、穿刺治療の適応外患者のなかから、体幹部定位放射線治療の適応患者が選択される。また、RFA や TACE 後残存腫瘍や再発治療に対する救済治療として行われることもあった。体幹部定位放射線治療は無血、無痛の治療法であり、肝門部やドーム直下に存在する腫瘍でも安全に治療可能である。また、穿刺治療が困難である、血管や胆管に近接もしくは浸潤する腫瘍にも安全に治療可能である。腫瘍の血流にも依存しない。このような、他の治療法にない特徴が肝細胞癌治療において有効であることが示唆される。

体幹部定位放射線治療の適応となる肝細胞癌の病巣サイズおよび進行度には地域依存性がある。体幹部定位放射線治療が、既存のモダリティを補完する役割を求められているためと予想される。本邦のように早期肝細胞癌が発見されやすい環境では小さな腫瘍が対象となることが多い。その場合、肝臓の耐容性より腫瘍制御が重視され、多くの報告において高い線量が投与されていた。一方、欧米や中国からの報告では、比較的進行した肝細胞癌に対する体幹部定位放射線治療の報告が多かった。大きな腫瘍では、放射線治療により肝機能低下が懸念される。そのため線量を下げざるを得な

い場合もあり、線量分割方法は腫瘍サイズと肝体積、肝予備能に応じて変化させている。対象となる肝細胞癌の腫瘍サイズ、個数、進行度、肝機能が異なることもあり、体幹部定位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。なお、肝細胞癌に対して2017年時点の本邦で体幹部定位放射線治療が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、CQ49に示した粒子線治療またはCQ50に示した3次元原体照射法による放射線治療を検討することになる。推奨度は、肝癌診療ガイドライン改訂委員会の推奨決定会議にて全会一致で「弱い推奨」となった。

#### ■ 参考文献

- 1) Kang JK, Kim MS, Cho CK, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 2012; 118: 5424-31. PMID: 22570179
- 2) Su TS, Liang P, Lu HZ, et al. Stereotactic body radiation therapy for small primary or recurrent hepatocellular carcinoma in 132 Chinese patients. *J Surg Oncol* 2016; 113: 181-7. PMID: 26799260
- 3) Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer* 2016; 122: 2041-9. PMID: 27062278
- 4) 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; 8: 250. PMID: 24160944
- 5) Lasley FD, Mannina EM, Johnson CS, et al. Treatment variables related to liver toxicity in patients with hepatocellular carcinoma, Child-Pugh class A and B enrolled in a phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol* 2015; 5: e443-9. PMID: 25899219
- 6) Matsuo Y, Yoshida K, Nishimura H, et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis/inferior vena cava tumor thrombosis: evaluation by comparison with conventional three-dimensional conformal radiotherapy. *J Radiat Res* 2016; 57: 512-23. PMID: 27053259
- 7) Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34: 452-9. PMID: 26628466
- 8) Yamashita H, Onishi H, Murakami N, et al. Survival outcomes after stereotactic body radiotherapy for 79 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J Radiat Res* 2015; 56: 561-7. PMID: 25691453
- 9) Yoon SM, Lim YS, Park MJ, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e79854. PMID: 24255719
- 10) Takeda A, Sanuki N, Eriguchi T, et al. Stereotactic ablative body radiotherapy for previously untreated solitary hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 372-9. PMID: 23927053
- 11) Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1631-9. PMID: 23547075
- 12) Culleton S, Jiang H, Haddad CR, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2014; 111: 412-7. PMID: 24906626
- 13) Xi M, Zhang L, Zhao L, et al. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis. *PLoS One* 2013; 8: e63864. PMID: 23737955



CQ  
49

## 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〕は有効か？

## 推奨

他の局所療法の適応が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〕を行ってよい。(弱い推奨)

## ■ 背景

荷電粒子線は有限の飛程を持ち、その線量集中性に優れる物理学的特性から、X線と比較して肝機能を温存しつつ病巣に高線量を照射することが容易である。治療可能な施設数も増加しつつあり、肝細胞癌に対する局所治療の新たな選択肢として、その有用性評価が求められてきている。

## ■ サイエнтиフィックスステートメント

当CQ49は第3版CQ50を引き継いで作成された。今回の改訂に際し、第3版と同様の検索式を用いて2012年1月1日から2016年6月30日に発表された文献を検索し、29篇の文献が抽出された。そのなかから「エンドポイントを無再発生存率か全生存率に設定したコントロール群を伴うRCTあるいはnon-RCTを採用する」という方針の下に1次選択で9篇、2次選択で9篇の論文を新たに採用し、第3版の13篇および後述の理由による1篇のレビュー論文<sup>1)</sup>と合わせて23篇を検討し、内容に重複のあるものを整理して18篇を採用した。

肝細胞癌に対する陽子線治療と現在の標準治療とを比較したRCTが1篇抽出された。ミラノ基準もしくはUCSF基準で肝移植の適応とされる症例に対する、陽子線治療とTACEの第III相比較試験である。69症例の中間解析において陽子線治療群〔70.2 Gy (RBE)/15回/3週間〕とTACE群で比較した結果、2年生存率に差は認めなかったが、2年局所制御率は陽子線治療群88%、TACE群45%と陽子線治療が良好であった。また、有害事象による治療後30日以内の合計入院日数は、陽子線治療群24日、TACE群113日であり、陽子線治療群で有意な入院期間の短縮が報告されている<sup>2)</sup>。

前向き試験としては、陽子線治療の有効性については6つの、重粒子線については2つの研究が抽出された。それらの文献において局所制御率は陽子線で2年88~96%<sup>2-4)</sup>、5年で87.8~90.2%<sup>5,6)</sup>であった。一方、重粒子線では3年81%、5年93%と報告されている<sup>6,7)</sup>。局所効果の線量依存性については陽子線第I相試験において60 Gy (RBE)/20回、66 Gy (RBE)/22回、72 Gy (RBE)/24回と線量を増加するにつれ有意 ( $p=0.039$ ) に腫瘍の完全消失率が高くなったとの報告がある<sup>8)</sup>。全生存率に関しては、陽子線の2年全生存率は59~66%<sup>2,4)</sup>、3年で33%<sup>9)</sup>、5年で38.7~42.3%<sup>5,8)</sup>などの報告があり、重粒子線では5年25~36.3%<sup>6,7)</sup>であった。単一施設における陽子線と重粒子線の比較では、局所制御、全生存率ともに有意差を認めなかったとの報告がある<sup>6)</sup>。

肝細胞癌が肝門部や消化管に近接して存在する場合、粒子線治療による有害事象が懸念される。観察研究ではあるが、陽子線治療の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3年、5年の局所制御率で87%、81%、全生存率では61%、48%が得られ、線量分割の差による局所制御率や生存率に有意差はないとされる<sup>10)</sup>。また、さまざまな病態に対する治療効果の報告も認められ、門脈腫瘍栓を伴う例の生存期間中央値は13.2~22カ月<sup>11,12)</sup>、10cmを超える巨大肝細胞癌の1年無再発生存率は64%<sup>13)</sup>などの報告がある。これらはすべて後ろ向き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。

有害事象については極めて低率で、肝細胞癌に対する粒子線治療は安全に施行できることが報告されている<sup>3,4,7-9,14-16)</sup>。また予後予測因子として、ICG 15分停滞率が特にChild-Pugh分類Aの症例について有用であることが示されている<sup>17)</sup>。

粒子線治療を用いた前向き試験および主な後ろ向き解析の結果を表に示す。文献18はレビュー論文であるが、現在までに原著論文として報告されていない前向き試験の成績が記載されていることから、本CQにおいては特別に採用した。

### ■ 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。当初は後ろ向き観察研究を中心に良好な局所制御が得られる報告が中心であったが、近年は前向き研究によっても同様な結果が報告されている。TACEと比較したRCTにおいて局所療法困難な肝細胞癌に対する陽子線治療の有効性・安全性が示されつつあるが、標準的な局所療法である外科的切除や穿刺局所療法と比較したRCTは行われておらず、局所療法としての位置づけについて、より高いレベルでの研究が必要であると考えられる。これまでの後ろ向き観察研究から、門脈腫瘍栓や下大静脈腫瘍栓を有する病態や巨大肝細胞癌に対しても有効な治療手段の選択肢となり得ると考えられる。また、肝細胞癌に対しては陽子線治療と重粒子線治療との治療成績は同等と考えられる。

現時点では、肝細胞癌に対する粒子線治療（陽子線治療、重粒子線治療）はおおよそ有効で安全に施行可能で、標準的な局所療法が困難である肝細胞癌に対して有効な治療選択肢と考えられる。治療に用いられる線量は、X線治療と比べて高線量が投与されているが、報告により異なるため、科学的根拠をもって推奨可能な粒子線治療の分割方法や総線量は定まっていない。なお2017年現在、本邦では、粒子線治療は限局性の肝細胞癌に対して主に先進医療として実施されている。推奨度は、肝癌診療ガイドライン改訂委員会の推奨決定会議にて全会一致で「弱い推奨」となった。



表 肝細胞癌に対する粒子線治療の前向き試験および後向き観察研究の主な結果

	研究方法	患者数	線量分割	局所制御	生存	晩期有害事象
<b>陽子線</b>						
Bush 5 <sup>2)</sup>	RCT	33	70.2 Gy (RBE)/15f	88% (2年)	MST 30 カ月 PFS 48% (2年) OS 59% (2年)	重篤な障害は稀 2例が肝不全による入院
Bush 5 <sup>15)</sup>	第II相	76	63 Gy (RBE)/15f	60/76 患者	PFS中央値36カ月	5/76患者にG2有害事象 血液検査上、有意な肝機能低下なし
Hong 5 <sup>3)</sup>	第II相	49	58.05~67.5 Gy (RBE)/15f	94.8% (2年)	MST 49.9 カ月	4件のG3有害事象
Fukumitsu 5 <sup>5)</sup>	第II相	51	66 Gy (RBE)/10f	87.8% (5年)	38.7% (5年)	3件の肋骨骨折と1件のG3放射線肺臓炎 3例がCPクラス改善, 8例がCPクラス悪化
Kawashima 5 <sup>4)</sup>	第II相	30	76 Gy (RBE)/20f	96% (2年)	66% (2年)	8件の肝不全 ICG R15<20%の9例には肝不全発生なし
Kim 5 <sup>8)</sup>	第I相	27	60 Gy (RBE)/20f~72 Gy (RBE)/24f	71.4%~83.3% (3年)	42.3% (5年)	G2以上の晩期有害事象なし CPスコアの1点悪化が4例, 1点改善が1例で, 他の患者は変動なし
Hong 5 <sup>18)</sup>	第I相	15	45~75 Gy(RBE)/15f	1/15患者に辺縁再発	33% (3年)	1件のG1 消化管出血 1件のG5 消化管穿孔
Lee 5 <sup>11)</sup>	後ろ向き解析	27	50~66 Gy(RBE)/20~22f	9/27患者に局所再発	OS 33.3%(2年) MST 13.2 カ月	G3以上の晩期有害事象なし
<b>重粒子線</b>						
Kato 5 <sup>7)</sup>	第I/II相	24	49.5~79.5 Gy (RBE)/15f	81% (3年)	25% (5年)	重篤な肝障害なし CPスコア2点を超える悪化なし
Tsuji 5 <sup>1)</sup>	第I/II相	82	48~70 Gy(RBE)/4~12f	87% (3年)	26% (5年)	(記載なし)
	第II相	44	52.8 Gy (RBE)/4f	95% (3年)	35% (5年)	(記載なし)
<b>陽子線および重粒子線</b>						
Komatsu 5 <sup>6)</sup>	後ろ向き解析	242	陽子線: 52.8~84.0 Gy (RBE)/4~38f	陽子線: 90.2% (5年)	陽子線: 38% (5年)	陽子線: 8件のG3以上の晩期有害事象
		101	重粒子線: 52.8~76.0 Gy (RBE)/4~20f	重粒子線: 93% (5年)	重粒子線: 36.3% (5年)	重粒子線: 4件のG3以上の晩期有害事象

MST: 生存期間中央値, PFS: 無増悪生存率/期間, OS: 全生存率, CP: Child-Pugh

## ■ 参考文献

- 1) Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, et al. Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS. J Radiat Res 2007; 48 Suppl A: A1-A13. PMID: 17513896
- 2) Bush DA, Smith JC, Slater JD, et al. Randomized Clinical Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016; 95: 477-82. PMID: 27084661
- 3) Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2016; 34: 460-8. PMID: 26668346

- 4) Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1839-46. PMID: 15774777
- 5) 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* 2009; 74: 831-6. PMID: 19304408
- 6) Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, et al. The effectiveness of particle radiotherapy for hepatocellular carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus. *J Gastroenterol* 2011; 46: 913-20. PMID: 21516295
- 7) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, 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. PMID: 15275734
- 8) Kim TH, Park JW, Kim YJ, et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 34-45. PMID: 25381830
- 9) Hong TS, Ryan DP, Borger DR, et al. A phase 1/2 and biomarker study of preoperative short course chemoradiation with proton beam therapy and capecitabine followed by early surgery for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89: 830-8. PMID: 24867540
- 10) Mizumoto M, Okumura T, Hashimoto T, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a comparison of three treatment protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1039-45. PMID: 20888707
- 11) Lee SU, Park JW, Kim TH, et al. Effectiveness and safety of proton beam therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 806-14. PMID: 24589917
- 12) Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, et al. Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol* 2009; 185: 782-8. PMID: 20013087
- 13) Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 460-6. PMID: 19427743
- 14) Abei M, Okumura T, Fukuda K, et al. A phase I study on combined therapy with proton-beam radiotherapy and in situ tumor vaccination for locally advanced recurrent hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2013; 8: 239. PMID: 24131485
- 15) 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: 3053-9. PMID: 21264826
- 16) Imada H, Kato H, Yasuda S, 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: 231-5. PMID: 20579756
- 17) Mizumoto M, Oshiro Y, Okumura T, et al. Association between pretreatment retention rate of indocyanine green 15 min after administration and life prognosis in patients with HCC treated by proton beam therapy. *Radiother Oncol* 2014; 113: 54-9. PMID: 25248924
- 18) Hong TS, DeLaney TF, Mamon HJ, et al. A prospective feasibility study of respiratory-gated proton beam therapy for liver tumors. *Pract Radiat Oncol* 2014; 4: 316-22. PMID: 25194100

CQ  
50

## 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どのような場合に推奨されるか？

## 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で，体幹部定位放射線治療や粒子線治療の適応が困難な場合には，3次元原体照射法などによる放射線治療を行ってよい。 (弱い推奨)

## ■ 背景

肝細胞癌に対する放射線治療を行う場合，可能であれば体幹部定位放射線治療や粒子線治療が選択され，十分な局所制御が期待できる線量が投与されることが近年は多くなっている。しかし，体幹部定位放射線治療や粒子線治療が施行可能な施設は限られていることもあり，これらの治療が適応できない場合もある。その場合には，どこの施設でも比較的行いやすい3次元原体照射法による放射線治療が行われている。3次元原体照射法による放射線治療では，根治的放射線量を投与することができない場合が多いが，そのような場合の放射線治療の役割について検討した。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

第3版のCQ48を引き継いで本CQは作成された。今回の改訂に際し，第3版と同様の検索式を用いて2012年から2016年6月の文献を検索したところ，334篇の文献が該当した。これらのなかからタイトルおよび抄録に基づいて55篇を一次選択した。その後，文献の本文の内容を検討し，3次元原体照射法による放射線治療を用いた治療成績に関する前向き試験，システマティックレビューおよびメタアナリシス，ほかの治療モダリティとの治療成績比較をした後ろ向き研究を選択した結果，15篇が二次選択され，第3版以前で採択された1篇と合わせて合計16篇を採用した。

放射線治療単独での役割をRCTで直接示した報告はみられないが，切除不能肝細胞癌に対する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が，複数の前向き研究および後ろ向き研究で報告されており，これらをまとめたメタアナリシスも複数報告されている<sup>1-5)</sup>。いずれのメタアナリシスでもTACE+放射線治療による生存率がTACE単独と比較して有意に優れていると報告されているものの，ランダム割付されていない比較臨床試験(CCT)を多数含んで解析しており，この報告の結果を解釈するにあたっては注意を要する。これらのメタアナリシスのなかで，Huoらの報告<sup>2)</sup>でもCCTが解析対象として含まれているものの，RCTのみを対象としたサブグループ解析も行っている。この報告によると，CCTも含めた22報告のpooled解析では，1，2，3，5年生存率に対するオッズ比はそれぞれ1.36 [95%信頼区間(CI)：1.19~1.54,  $p<0.001$ ]，1.55 (95%CI：1.31~1.85,  $p<0.001$ )，1.91 (95%CI：1.55~2.35,  $p<0.001$ )，3.98 (95%CI：1.89~8.51,  $p<0.001$ )で，RCTのみのサブグループ解析でも1，2，3，5年生存率に対するオッズ比もそれぞれ1.36 (95%

CI: 1.12~1.66,  $p < 0.001$ ), 1.79 (95%CI: 1.33~2.40,  $p < 0.001$ ), 2.32 (95%CI: 1.64~3.28,  $p < 0.001$ ), 6.32 (95%CI: 1.58~25.30,  $p = 0.01$ ) といずれも有意差をもって放射線併用群が良好であることが報告されており, RCT のみの解析でも CCT を含んだ解析でも, いずれも観察期間が長くなるにしたがってオッズ比が高くなる傾向が示されている。また, 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胃十二指腸潰瘍 (オッズ比: 12.8, 95%CI: 1.57~104.34,  $p = 0.02$ ), ALT 上昇 (オッズ比: 2.46, 95%CI: 1.30~4.65,  $p = 0.01$ ), 総ビリルビン値上昇 (オッズ比: 2.16, 95%CI: 1.05~4.45,  $p = 0.04$ ) が有意に高頻度であったが, 食道十二指腸炎, 白血球減少症, 発熱, 嘔気嘔吐, 血小板減少症の有害事象については有意な差はみられなかったと報告している。近年に報告されている後ろ向き研究でも, 同様の傾向が示されている<sup>6,7)</sup>。

TACE に RFA, 経皮的エタノール注入 (PEI), high-intensity focused ultrasound (HIFU), 放射線治療を併用する意義についてのメタアナリシスも報告されている<sup>8)</sup>。放射線治療については照射技法を特定していない放射線治療と 3 次元原体照射法による放射線治療の 2 群が設定されているものの, いずれの群でも RCT のみを対象とした解析で 1 年生存率がオッズ比 1.37~1.48, 3 年生存率がオッズ比 2.32~2.88 と, いずれも TACE 単独と比較して有意に良好な治療成績となっている。RFA については RCT が 1 報のみで有意差がなく (1 年生存率でオッズ比 1.25, 95%CI: 0.68~2.30), HIFU では 3 年生存率の, PEI では 1 年生存率の有意差が認められなかったことから, TACE に併用する補助療法としては放射線治療が優れている可能性が報告されている。

手術に対する補助療法としての放射線治療の役割を調べる報告も複数みられた<sup>9,10)</sup>。中心性肝細胞癌で術後断端が 1 cm 以下の症例に対して RCT で補助療法無群と術後照射群に割り付けした結果, 無再発生存率と全生存率は両群で同等だったが, 5 cm 以下の肝細胞癌の場合には 5 年術後無再発生存率が 42.9% 対 21.5% と術後照射群で有意に長かったと Yu らは報告している<sup>10)</sup>。また, 門脈本幹腫瘍栓症例に対する術前放射線治療の役割を検討する比較研究では, 2 年全生存率が術前放射線治療群 20.4% 対手術単独治療群 0% と術前放射線治療群が有意に良好な結果が報告されている<sup>9)</sup>。

放射線治療単独の治療でも生存期間の延長を示唆する報告も後ろ向き研究ではみられる。進行肝細胞癌に対する, 放射線治療群 29 例と緩和ケア群 18 例を比較すると, 放射線治療群には TACE, 肝切除, 化学療法などを併用している患者が含まれているものの, 平均生存期間が 45.9 カ月 (95%CI: 32.0~59.8 カ月) 対 4.8 カ月 (95%CI: 2.0~7.6 カ月) と有意な差が認められたと報告されている ( $p < 0.001$ )<sup>11)</sup>。切除可能な門脈腫瘍栓に対する治療として, 手術 186 症例と 3 次元原体照射+TACE 185 症例とを比較した後ろ向きの解析では, 3 年生存率が 13.6% 対 19.9% で 3 次元原体照射+TACE 群で有意に成績が良好 ( $p = 0.029$ ) だったとの報告もある<sup>12)</sup>。

また, 門脈腫瘍栓を有する切除不能肝細胞癌に対する, ソラフェニブ治療 36 例と放射線治療 28 例の結果を後ろ向きに解析した報告では, 全コホートでの生存期間は 4.4

カ月 (95%CI: 0.7~17.5 カ月) 対 5.9 カ月 (95%CI: 0.6~103 カ月) で有意差はみられなかった ( $p=0.115$ ) が、全身状態を補正したプロペンシティスコア解析を行うと 4.8 カ月 (95%CI: 0.7~17.3 カ月) 対 10.9 カ月 (95%CI: 2.8~103 カ月) で有意に放射線治療で予後が良好であった ( $p=0.002$ )<sup>13)</sup>。さらに、門脈腫瘍栓を有する切除不能肝細胞癌症例に対しては、TACE+放射線治療がソラフェニブ治療よりも生存期間に関して有意に優れるとする後ろ向きの報告も複数みられる<sup>14,15)</sup>。

ただし、治療モダリティとして3次元原体照射法による放射線治療を、体幹部定位放射線治療や粒子線治療と比較した場合には、生存率の点で体幹部定位放射線治療や粒子線治療の方が優れていることがメタアナリシスで示されている<sup>16)</sup>。比較対照群のない観察研究 70 篇から得られた 73 コホートを対象としたメタアナリシスの結果、従来法 (体幹部定位放射線治療以外の X 線治療に相当し、主に3次元原体照射法による治療を意味している) による放射線治療の粒子線治療に対する1年生存率および3年生存率の相対リスクはそれぞれ 1.68 (95%CI: 1.22~2.31,  $p<0.001$ ) および 2.46 (95%CI: 1.72~3.51,  $p<0.001$ ) であり、粒子線治療の方が有意に生存率が高かったのに対して、体幹部放射線治療の粒子線治療に対する1年生存率および3年生存率の相対リスクはそれぞれ 0.98 (95%CI: 0.83~1.18,  $p=0.44$ ) および 1.02 (95%CI: 0.73~1.42,  $p=0.46$ ) と同等の成績であったと報告されている<sup>16)</sup>。

## ■ 解 説

放射線治療単独での有効性を見たエビデンスレベルの高い報告はみられないものの、TACEに放射線治療を併用することによる生存期間の改善を示す結果が、複数のメタアナリシスで一貫して報告されている。ただし、いずれのメタアナリシスも RCT 以外の CCT を含んだ解析で、かつ、報告されている RCT は中国で行われたものが大半であり、本邦や欧米で行われた RCT の報告は皆無である。本邦では TACE との併用で放射線治療が行われる機会も少なく、国内での日常診療における TACE+3次元原体照射法という治療方針の選択にあたっては十分な検討が必要と考えられる。このため、エビデンスレベルは高いと考えられるものの、本邦の肝細胞癌診療の現状には適切に当てはめることが困難であるため、TACE+3次元原体照射法に関する推奨を行わないこととした。TACE 以外でも、手術に対する補助療法としての放射線治療の役割を検証する報告もみられたが、まだ報告が少なく、その結果も一貫しているとはいえない。今後、同様の研究が複数報告されるようになるのを待ちたい。

一方、他の局所療法を選択肢が限られている症例に対しては、後ろ向き研究ではあるものの、3次元原体照射法による放射線治療単独でも生存期間の延長を示唆するデータが報告されている。近年の放射線治療技術の進歩により、体幹部定位放射線治療や粒子線治療が急速に普及してきていることから、3次元原体照射法よりも高線量投与が可能であり、その結果として高い抗腫瘍効果や生存率が期待できる体幹部定位放射線治療や粒子線治療を優先して検討するのが妥当かもしれない。Qiらのメタアナリシスでは、従来法の放射線治療と比較すると体幹部定位放射線治療や粒子線治療の方が生存割合が有意に高いことが示されている<sup>16)</sup>。ただし、このメタアナリシスは比



較対照群のない観察研究を対象に行われたメタアナリシスであること、従来法放射線治療群には緩和的治療症例が含まれていること、報告されている症例の重複を考慮していないなど、解析手法には大いに問題があり、結果の解釈には注意が必要である。また、体幹部定位放射線治療や粒子線治療が施行可能な施設が限られており、腫瘍状態や全身状態などの医学的理由だけでなく、地理的要因などによってこのような治療を受けることが困難な場合もある。そういった場合に3次元原体照射法による放射線治療を行うことで、エビデンスレベルは高くないものの、緩和ケアやソラフェニブ治療と比較して生存期間が長かったとする報告もあり、放射線治療による生存期間の延長が期待できると考えられる。以上より、他の治療法が適応にならない病態に対しては、生存期間の延長を期待して3次元原体照射法による放射線治療を行うことが推奨される。推奨度は、肝癌診療ガイドライン改訂委員会の推奨決定会議にて全会一致で「弱い推奨」となった。

#### ■ 参考文献

- 1) Bai H, Gao P, Gao H, et al. Improvement of Survival Rate for Patients with Hepatocellular Carcinoma Using Transarterial Chemoembolization in Combination with Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy: A Meta-Analysis. *MedSci Monit* 2016; 22: 1773-81. PMID: 27228411
- 2) Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology* 2015; 1: 756-65. PMID: 26182200
- 3) Kondo Y, Kimura O, Kogure T, et al. Radiation Therapy Is a Reasonable Option for Improving the Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 2015; 237: 249-57. PMID: 26560989
- 4) Meng MB, Cui YL, Lu Y, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2009; 92: 184-94. PMID: 19042048
- 5) Zou LQ, Zhang BL, Chang Q, et al. 3D conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17227-34. PMID: 25493039
- 6) Cho JY, Paik YH, Park HC, et al. The feasibility of combined transcatheter arterial chemoembolization and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014; 34: 795-801. PMID: 24350564
- 7) Kim KH, Kim MS, Chang JS, Han KH, Kim DY, Seong J. Therapeutic benefit of radiotherapy in huge (>/=10 cm) unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2014; 34: 784-94. PMID: 24330457
- 8) Liao M, Huang J, Zhang T, Wu H. Transarterial chemoembolization in combination with local therapies for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e68453. PMID: 23844203
- 9) Li N, Feng S, Xue J, et al. Hepatocellular carcinoma with main portal vein tumor thrombus: a comparative study comparing hepatectomy with or without neoadjuvant radiotherapy. *HPB (Oxford)* 2016; 18: 549-56. PMID: 27317960
- 10) Yu W, Wang W, Rong W, et al. Adjuvant radiotherapy in centrally located hepatocellular carcinomas after hepatectomy with narrow margin (<1 cm): a prospective randomized study. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 381-92. PMID: 24559953
- 11) Eun HS, Kim MJ, Kim HJ, et al. The retrospective cohort study for survival rate in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving radiotherapy or palliative care. *Korean J Hepatol* 2011; 17: 189-98. PMID: 22102385



- 12) Tang QH, Li AJ, Yang GM, et al. Surgical resection versus conformal radiotherapy combined with TACE for resectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a comparative study. *World J Surg* 2013; 37: 1362-70. PMID: 23456227
- 13) Nakazawa T, Hidaka H, Shibuya A, et al. Overall survival in response to sorafenib versus radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: propensity score analysis. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 84. PMID: 24886354
- 14) Kim GA, Shim JH, Yoon SM, et al. Comparison of chemoembolization with and without radiation therapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a propensity score analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 320-9 e6. PMID: 25612807
- 15) Wang K, Guo WX, Chen MS, et al. Multimodality Treatment for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Large-Scale, Multicenter, Propensity Matching Score Analysis. *Medicine* 2016; 95: e3015. PMID: 26986115
- 16) Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2015; 114: 289-95. PMID: 25497556