

CQ  
44

## 粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）はどのような患者に行うのが適切か？

## 推奨

肝切除・穿刺局所療法が施行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，エビデンスの強さ B）

## ■ 背景

荷電粒子線は有限の飛程をもち，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。肝細胞癌に対する粒子線治療は局所治療の新たな選択肢として期待されているが，腫瘍背景や患者背景からどのような患者に対して有効性が期待できるか検討した。

## ■ サイエнтиフィックステートメント

本CQは第4版CQ49を引き継いで作成された。今回の改訂に際し，第4版と同様の検索式を用いて2016年7月1日から2020年1月31日に発表された文献を検索し，78篇が抽出された。そのなかから「無再発生存期間もしくは全生存期間を評価項目としたRCTあるいはnon-RCTを採用する」という方針の下に一次選択で24篇，二次選択で17篇，二次選択以降に公表されたRCT1篇をハンドサーチで追加し，第4版の18篇と合わせて36篇を採用した。

RCTは2篇が抽出された。1篇は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して陽子線治療とTACEを比較した第III相試験で，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>1)</sup>。もう1篇は3cm以下，2病変以下の再発肝細胞癌を対象として陽子線治療とRFAを比較した第III相試験で，主要評価項目の局所無増悪生存率は陽子線治療群で92.8%，RFA群で83.2%と陽子線治療群で有意に良好で，陽子線治療のRFAに対する非劣性が示されている<sup>2)</sup>。

前向き単群試験は陽子線治療については6つの，重粒子線治療については3つの研究が抽出された<sup>3-10)</sup>。ほとんどの報告で手術および穿刺局所療法の適応が困難なもの（拒否例を含む）を治療対象としていた。局所制御率は陽子線治療では2年で88～96%，5年で87.8～90.2%<sup>3-7,11)</sup>，重粒子線治療では3年81～95%，5年90～95%と報告されている<sup>8-10)</sup>。局所効果の線量依存性については陽子線治療第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

れ有意に腫瘍の完全奏効率が高くなったとの報告がある<sup>11)</sup>。全生存率に関しては、陽子線治療では2年で59～66%，3年で33%，5年で38.7～42.3%<sup>1,5-7,11)</sup>，重粒子線治療では3年で50%，5年で25～36.3%であった<sup>8-10)</sup>。単一施設における陽子線治療と重粒子線治療の比較では、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>12)</sup>。X線治療との比較では、傾向スコアを用いた研究やメタアナリシスなどが3篇あり、粒子線治療で肝障害が少なく、有意に予後が良好であることが示されている<sup>13-15)</sup>。

後ろ向きではあるが、脈管侵襲陽性肝細胞癌に対しては有効性を示唆する多数の報告があり、門脈腫瘍栓症例の生存期間中央値が13.2～22カ月<sup>16-18)</sup>，未治療の脈管侵襲陽性肝細胞癌症例の5年生存率が34%<sup>19)</sup>，単発の下大静脈腫瘍栓症例で2年生存率が64%<sup>20)</sup>との報告がある。

有害事象としては肝不全、消化管障害、肋骨骨折、肺臓炎などが認められており、Grade 3以上の有害事象の頻度は3.2～8.1%と報告されている<sup>8-10,21-31)</sup>。肝機能については治療前後で有意な悪化を認めなかったとの複数の報告がある<sup>3,5,10,11,30)</sup>。腫瘍径の大きいものや肝門部や消化管に近接した病変に対しても線量や照射範囲の調整により安全に治療が可能であることが報告されており、病変の局在による予後の差はないとされる<sup>21,30,32,33)</sup>。重粒子線治療では高齢者でも急性期の有害事象なく治療でき、サルコペニア合併患者において明らかな治療成績の悪化はないことが報告されている<sup>34,35)</sup>。予後予測因子としては、インドシアニングリーン (ICG) 15分停滯率が特に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>36)</sup>。

## ■ 解説

肝細胞癌に対する粒子線治療は1980年代から行われている。これまで治療施設が限られていたことからエビデンスは限られていたが、近年、世界的な治療施設数の増加に伴ってRCTや前向き研究により良好な局所制御効果が確認されるようになってきている(表1)。

2篇のRCTで、切除および穿刺局所療法が困難な肝細胞癌に対して陽子線治療はTACEよりも高い局所効果を有し入院期間を短縮できること、小径肝細胞癌に対する局所効果においてRFAに対して非劣性であることが示されている。他の治療法との関係についてはより高いレベルでの研究が必要であるが、切除および穿刺局所療法が困難な肝細胞癌に対しては現時点で一定の有効性が示されており、有害事象も少ないことから治療対象として推奨してよいと判断した。

また多くの後ろ向き観察研究から、TACEの適応となりにくい脈管侵襲陽性肝細胞癌や巨大肝細胞癌、高齢者などの脆弱性を有する症例に対する有用性も報告されており、他の治療手段が限られる場合には粒子線治療はこれらの病態における治療選択肢として有用な可能性がある。いずれもX線治療と比べて高線量が投与されているが、有害事象は低率であることが報告されている。

陽子線治療と重粒子線治療は物理的な線量分布や生物学的効果、それに基づく総線量や分割回数などの設定に若干の差異があるものの、現時点で肝細胞癌に対しては両者の治療成績や適応となる病態に明らかな違いはない。

表1 肝細胞癌に対する粒子線治療の前向き試験の結果

	研究方法	患者数	治療方法・線量分割	局所制御	生存	晩期有害事象
<b>陽子線</b>						
Bush 5 <sup>1)</sup>	RCT	33	70.2 Gy (RBE)/15 回	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
Kim 5 <sup>2)</sup>	RCT	80	66 Gy (RBE)/10 回	LPFS 92.8% (2 年) 85.8% (3 年) 83.0% (4 年)	91.7% (2 年) 80.8% (3 年) 75.4% (4 年)	G3 以上の有害事象なし
Bush 5 <sup>3)</sup>	第 II 相	76	63 Gy (RBE)/15 回	60/76 例	PFS 中央値 36 カ月	5/76 例に G2 有害事象 血液検査上、有意な肝機能低下なし
Hong 5 <sup>4)</sup>	第 II 相	49	58.05~67.5 Gy (RBE)/15 回	94.8% (2 年)	MST 49.9 カ月	4 例の G3 有害事象
Fukumitsu 5 <sup>5)</sup>	第 II 相	51	66 Gy (RBE)/10 回	87.8% (5 年)	38.7% (5 年)	3 例の肋骨骨折と 1 例の G3 放射線肺臓炎 8 例が CP クラス悪化
Kawashima 5 <sup>6)</sup>	第 II 相	30	76 Gy (RBE)/20 回	96% (2 年)	66% (2 年)	8 例の肝不全 ICG R15<20%の 9 例には肝不全発生なし
Kim 5 <sup>11)</sup>	第 I 相	27	60 Gy (RBE)/20 回~72 Gy (RBE)/24 回	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
Hong 5 <sup>7)</sup>	第 I 相	15	45~75 Gy (RBE)/15 回	1/15 例に辺縁再発	33% (3 年)	1 例の G1 消化管出血 1 例の G5 消化管穿孔
<b>重粒子線</b>						
Kato 5 <sup>8)</sup>	第 I/II 相	24	49.5~79.5 Gy (RBE)/15 回	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>9)</sup>	第 I/II 相	82	48~70 Gy (RBE)/4~12 回	87% (3 年)	26% (5 年)	(記載なし)
	第 II 相	44	52.8 Gy (RBE)/4 回	95% (3 年)	35% (5 年)	(記載なし)
Kasuya 5 <sup>10)</sup>	第 I/II 相	124	52.8~69.6 Gy (RBE)/4, 8, 12 回	91.4% (3 年) 90.0% (5 年)	50.0% (3 年) 25.0% (5 年)	血液以外の G3 以上 4 例

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

以上より，肝細胞癌に対する粒子線治療（陽子線治療，重粒子線治療）は低侵襲で高い局所効果を有し，標準的な局所治療が適さない肝細胞癌に対して有効な治療選択肢と考えられる。~~本邦では2016年から日本放射線腫瘍学会が国内の治療法を統一し，主に先進医療として実施されている。~~

#### 投票結果

- 推奨文「肝切除・穿刺局所療法が施行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」について委員による投票の結果，弱い推奨となった。

本邦では，手術による根治的な治療が困難な肝細胞癌（長径4cm以上のものに限る）について，2022年4月から保険収載された。

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する
8.7% (2名)	91.3% (21名)	0% (0名)	0% (0名)

投票総数：23名（COIにて棄権：1名）

## ■ 参考文献

- 1) Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, 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
- 2) Kim TH, Koh YH, Kim BH, Kim MJ, Lee JH, Park B, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol* 2021; 74: 603-12. PMID: 33031846
- 3) 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
- 4) Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, 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
- 5) 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: 831-6. PMID: 19304408
- 6) 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. PMID: 15774777
- 7) Hong TS, DeLaney TF, Mamon HJ, Willett CG, Yeap BY, Niemierko A, et al. A prospective feasibility study of respiratory-gated proton beam therapy for liver tumors. *Pract Radiat Oncol* 2014; 4: 316-22. PMID: 25194100
- 8) Kato H, Tsujii H, Miyamoto T, Mizoe J, 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. PMID: 15275734
- 9) Tsujii H, Mizoe J, Kamada T, Baba M, Tsuji H, Kato H, et al. Clinical Results of Carbon Ion Radiotherapy at NIRS. *J Radiat Res* 2007; 48 (Suppl A): A1-13. PMID: 17513896
- 10) Kasuya G, Kato H, Yasuda S, Tsuji H, Yamada S, Haruyama Y, et al. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: combined analyses of 2 prospective trials. *Cancer* 2017; 123: 3955-65. PMID: 28662297
- 11) Kim TH, Park JW, Kim YJ, Kim BH, Woo SM, Moon SH, et al. Phase I dose-escalation study of proton beam therapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Treat* 2015; 47: 34-45. PMID: 25381830
- 12) Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Sasaki R, et al. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 4890-904. PMID: 21495022
- 13) 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
- 14) Sanford NN, Pursley J, Noe B, Yeap BY, Goyal L, Clark JW, et al. Protons versus photons for unresectable hepatocellular carcinoma: liver decompensation and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 105: 64-72. PMID: 30684667

- 15) Hasan S, Abel S, Verma V, Webster P, Arscott WT, Wegner RE, et al. Proton beam therapy versus stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: practice patterns, outcomes, and the effect of biologically effective dose escalation. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10: 999–1009. PMID: 31602338
- 16) Lee SU, Park JW, Kim TH, Kim YJ, Woo SM, Koh YH, 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
- 17) 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: 782–8. PMID: 20013087
- 18) Kim DY, Park JW, Kim TH, Kim BH, Moon SH, Kim SS, et al. Risk-adapted simultaneous integrated boost-proton beam therapy (SIB-PBT) for advanced hepatocellular carcinoma with tumour vascular thrombosis. *Radiother Oncol* 2017; 122: 122–9. PMID: 28034460
- 19) Fukuda K, Okumura T, Abei M, Fukumitsu N, Ishige K, Mizumoto M, et al. Long-term outcomes of proton beam therapy in patients with previously untreated hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2017; 108: 497–503. PMID: 28012214
- 20) Sekino Y, Okumura T, Fukumitsu N, Iizumi T, Numajiri H, Mizumoto M, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with inferior vena cava tumor thrombus. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146: 711–20. PMID: 31776663
- 21) 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: 231–5. PMID: 20579756
- 22) Abei M, Okumura T, Fukuda K, Hashimoto T, Araki M, Ishige 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
- 23) Sorin Y, Ikeda K, Kawamura Y, Fujiyama S, Kobayashi M, Hosaka T, et al. Effectiveness of particle radiotherapy in various stages of hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Liver Cancer* 2018; 7: 323–34. PMID: 30488022
- 24) Chadha AS, Gunther JR, Hsieh CE, Aliru M, Mahadevan LS, Venkatesulu BP, et al. Proton beam therapy outcomes for localized unresectable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2019; 133: 54–61. PMID: 30935582
- 25) Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Kaminuma T, Miyazaki M, Kakizaki S, et al. A comparison of carbon ion radiotherapy and transarterial chemoembolization treatment outcomes for single hepatocellular carcinoma: a propensity score matching study. *Radiat Oncol* 2019; 14: 137. PMID: 31375120
- 26) Spsychalski P, Kobiela J, Antoszevska M, Błażyńska-Spsychalska A, Jereczek-Fossa BA, Høyer M. Patient specific outcomes of charged particle therapy for hepatocellular carcinoma—A systematic review and quantitative analysis. *Radiother Oncol* 2019; 132: 127–34. PMID: 30825961
- 27) Oshiro Y, Mizumoto M, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, et al. Analysis of repeated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2017; 123: 240–5. PMID: 28366501
- 28) Igaki H, Mizumoto M, Okumura T, Hasegawa K, Kokudo N, Sakurai H. A systematic review of publications on charged particle therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 423–33. PMID: 28871342
- 29) Shibuya K, Ohno T, Terashima K, Toyama S, Yasuda S, Tsuji H, et al. Short-course carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A multi-institutional retrospective study. *Liver Int* 2018; 38: 2239–47. PMID: 30240527
- 30) Shibuya K, Ohno T, Katoh H, Okamoto M, Shiba S, Koyama Y, et al. A feasibility study of high-dose hypofractionated carbon ion radiation therapy using four fractions for localized hepatocellular carcinoma measuring 3 cm or larger. *Radiother Oncol* 2019; 132: 230–5. PMID: 30366726
- 31) Yasuda S, Kato H, Imada H, Isozaki Y, Kasuya G, Makishima H, et al. Long-term results of high-

- dose 2-fraction carbon ion radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2020; 5: 196–203. PMID: 32280819
- 32) 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: 1039–45. PMID: 20888707
  - 33) 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: 460–6. PMID: 19427743
  - 34) Shiba S, Abe T, Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Shimada H, et al. Carbon ion radiotherapy for 80 years or older patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2017; 17: 721. PMID: 29115938
  - 35) Shiba S, Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, Okamoto M, Abe T, et al. No deterioration in clinical outcomes of carbon ion radiotherapy for sarcopenia patients with hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2018; 38: 3579–86. PMID: 29848713
  - 36) Mizumoto M, Oshiro Y, Okumura T, Fukuda K, Fukumitsu N, Abei M, 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