

QOL 維持を目指した高齢者再発肝細胞癌患者に対する画像 誘導陽子線治療の確立

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター

陽子線治療科 准教授 岩田 宏満

名古屋市立大学医学部附属西部医療センター

陽子線治療科 教授 荻野 浩幸

1. 研究の背景・目的

近年、肝細胞癌は、肝炎ウイルス治療薬の進歩でウイルス性肝炎を背景とした患者は減少傾向にあるが、食などの日常生活の変化により、ウイルス性肝炎を背景としない、脂肪肝などを背景とした癌患者が増加傾向で、世界的に増加の一步をたどることが予想され、治療法の開発・発展が望まれる領域である。特に日本では、高齢化に伴い、今後はさらに高齢者肝細胞癌の罹患率が増加しており、特に再発肝細胞癌への治療法が問題となっている。昨今の働き方改革や年金問題を含め、高齢者でも仕事をしながら治療をしなくてはならない時代も差し迫ってきている。

肝細胞癌に対する治療としては、手術、化学療法、放射線治療の3本柱の治療が集学的治療として施行されているが、近年、切らずに治す癌治療として放射線治療の中の陽子線治療が注目されている。その中の、陽子線治療は、水素原子の原子核を加速し、体内にはいっても体表近くではエネルギーを放出せず、停止する直前にエネルギーを放出して大きな線量を組織に与え、さらに深部までいくと急激に放出エネルギーが減少する物理学的性質を持つ。このため、通常のX線治療と比較して、腫瘍前後の正常組織への線量を低減し、選択的に腫瘍への線量を高めることにより、局所制御を向上させ周囲正常臓器への影響を軽減させることが期待されている。本邦においては、一部の疾患に関して保険適用と

なっている。高齢者の肝細胞癌症例に対する標準治療は、手術やラジオ波焼灼術といわれている、肝機能や合併症の問題で侵襲性の高い治療は、一般的に難しく、カテーテル治療が行われることが多い。しかしながら、制御率に劣るため、再発を繰り返し、入院期間が延長することによって、せん妄などのリスクが問題となっている。また再発症例への化学療法は高齢者の QOL が著しく低下する。そのため、より副作用が少なく、QOL を維持しながら、かつ根治的な治療を目指すため、我々は、高齢者再発肝細胞癌に対する新規治療法の開発として、画像誘導陽子線治療の効果、安全性、さらに QOL 変化に関して検討を行い、この確立を目的とした。

2. 研究の対象ならびに方法

これまでの、2013/6-2020/12 に肝細胞癌に対して画像誘導陽子線治療（金マーカー留置・画像誘導照射＋呼吸同期照射）を施行した自験例において、後ろ向き解析を行った下記の如く、選択基準・除外基準を設け、症例を抽出した。

選択基準

- 1) 当院において、2013年6月から2020年12月までに TACE または RFA 後の再発肝細胞癌に対し、陽子線治療を行った方。
- 2) 照射開始時の年齢が 80 歳以下の方。
- 3) 組織学的もしくは画像診断で T1-T3 (UICC TNM8th)と診断された原発性肝細胞癌の方。
- 4) 陽子線治療時の PS 2 以下

除外基準

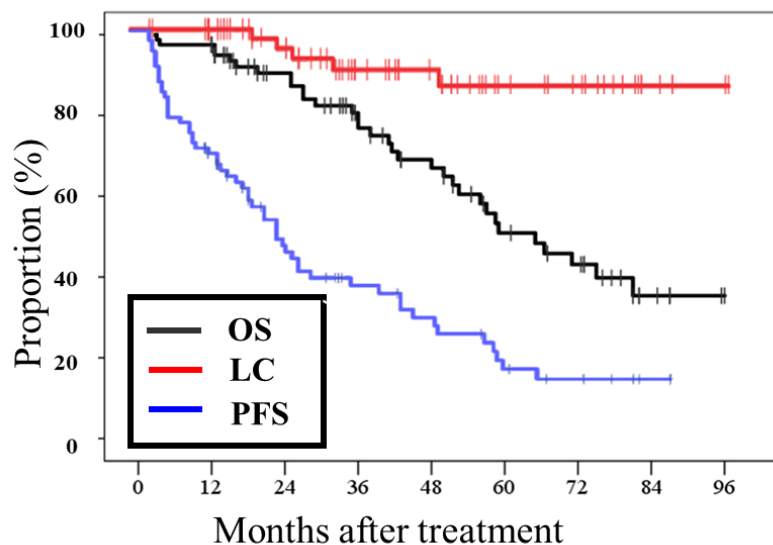
- 1) Child-pugh 分類が C10 以上(陽子線治療開始前)
- 2) 腹部に放射線治療歴がある方
- 3) フォロアアップが死亡以外の理由で3ヶ月に満たない方
- 4) 治療時、腫瘍の個数が2個以上の症例

調査時期は、陽子線治療開始前、1年目は3ヶ月に1回以上、2年目以降は3-6ヶ月に1回以上の受診日として、基本情報：年齢、性別、既往歴、前治療（TACE・RFA 治療日および部位）、陽子線治療開始日・終了日、総線量/分割回数、生死：死亡の場合は死亡日、局所制御：局所増悪の有無、照射野外の転移状況：転移の有無、重篤な有害事象発生：有害事象名、発生日、グレード、早期(照射開始後3ヶ月以内)・晩期(3ヶ月以降)、QOL score の推移：EORTC QLQC-30 ver.3.0、QLQ-HCC18、治療前後の採血データ：白血球数、Hb、Plt、総蛋白、総ビリルビン、Alb、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、Cr、LDH、CRP、PT の

データを抽出し、主要評価項目として、局所制御率を Kaplan-Meier 法にて評価した。また副次的評価項目として、全生存率、無再発生存率を Kaplan-Meier 法にて評価し、重篤な有害事象に関して CTCAE ver.4.0 で評価した。また、QOL score に関しては調査項目の 2 つに関して、治療前後で、Mann-Whitney U 検定で評価した。画像誘導陽子線治療の位置精度検証に関して物理的評価を行った。

3. 研究結果

対象期間に 570 名の治療が施行され、そのうち 80 名が、上記の基準の対象として抽出された。背景肝 HBV : HCV : アルコール性 : NAFLD/19 : 35 : 9 : 17、Child-pugh A5 : A6 : B7-9/49 : 16 : 15、ALBI grade 1 : 2 : 3/40 : 40 : 0、腫瘍径 10-174mm (中央値 31mm)、19 名が別病変へ肝切除歴を有していた。54 名が抹消病変で (66GyRBE/10Fr)、26 名が中枢側病変 (72.6GyEBE/22Fr) であった。生存経過観察中央値は 38.0 ヶ月 (12.0-96.0) で、3 年全生存率、局所制御率、無再発生存率は 81%、92%、38% であった。生存において単変量解析では、Child-pugh、手術可能性などが有意な因子であったが、多変量解析では Child-pugh のみ有意な因子であった。Child-pugh が 2 点以上低下した非古典的放射線誘発肝障害は、わずか 1 例のみであった。QOL score は、治療前と 1 年後で有意な低下を認めなかった。画像誘導陽子線治療の位置精度として、細胞評価を行ったが、精度は 2mm 以内で良好であった。

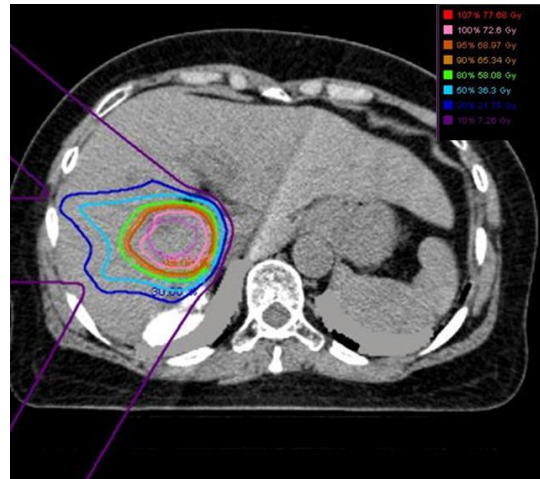


Variables	Pre-IGPT (N=80)	6 months (N=71)	<i>P</i>	12 months (N=61)	<i>P</i>
EORTC QLQ-C30					
Global health status / QOL	62.5 (19.8)	60.9 (23.7)	0.91	60.2 (22.7)	0.70
Functional scales					
Physical functioning	85.3 (19.7)	86.0 (18.1)	0.93	84.7 (18.6)	0.60
Role functioning	84.6 (23.7)	84.7 (22.1)	0.82	84.2 (22.2)	0.67
Emotional functioning	76.3 (20.0)	82.4 (16.1)	0.07	81.0 (15.2)	0.25
Cognitive functioning	74.8 (21.9)	77.5 (17.6)	0.78	75.1 (16.0)	0.55
Social functioning	82.7 (18.1)	86.2 (18.0)	0.16	86.6 (18.2)	0.12
Symptom scales / items					
Fatigue	34.0 (25.6)	31.8 (20.8)	0.88	36.2 (21.0)	0.24
Nausea and vomiting	1.9 (8.0)	3.5 (13.5)	0.29	4.9 (18.6)	0.28
Pain	13.1 (18.7)	15.0 (20.5)	0.58	23.0 (26.2)	0.02
Dyspnea	23.3 (25.7)	25.4 (22.9)	0.40	29.5 (25.2)	0.98
Insomnia	24.2 (31.4)	26.8 (27.4)	0.29	24.0 (31.1)	1.00
Appetite loss	14.6 (20.4)	12.7 (19.0)	0.56	14.2 (23.1)	0.62
Constipation	16.7 (21.9)	16.9 (24.5)	0.79	22.4 (29.0)	0.38
Diarrhoea	7.5 (16.8)	8.9 (19.5)	0.80	13.1 (24.6)	0.21
Financial difficulties	25.8 (28.1)	15.0 (21.7)	0.01	13.7 (21.4)	0.04
EORTC QLQ-HCC18					
Symptom scale / items					
Fatigue	25.0 (19.6)	27.5 (21.2)	0.51	27.3 (19.1)	0.42
Body image	32.1 (23.7)	30.0 (24.8)	0.49	34.2 (23.3)	0.61
Jaundice	12.3 (14.2)	11.7 (11.7)	0.89	11.5 (13.1)	0.81
Nutrition	13.2 (13.0)	12.4 (10.6)	0.85	12.9 (12.0)	0.98
Pain	12.9 (14.3)	14.6 (17.4)	0.81	17.5 (18.4)	0.19
Fever	3.8 (9.2)	4.2 (10.4)	0.89	4.9 (12.7)	0.77
Single items					

Abdominal swelling	18.3 (24.2)	19.7 (24.3)	0.66	20.8 (22.1)	0.34
Sex life	85.8 (28.5)	88.7 (22.5)	0.80	86.3 (27.5)	0.87

4. 考察

本検討は、手術不能例含めた治療成績であり、再発（既治療）症例に対して、過去文献と比較しても、安全で有効な局所治療であると考えられた。特に、治療計画において、標準肝容積を考慮した治療計画（正常肝庇護）を行っており、肝炎などの有害事象が少なく有用と考えられた。薬物治療など、二次/三次治療への移行を遅らせることができれば、QOL 維持や費用対効果を考慮した際に、非常に有益になると考えられた。



腫瘍径・体積などで、局所制御や生存率に有意差があるのかを DVH 等の解析から、より詳細な検討が必要と思われた。高齢者再発肝細胞癌に対する画像誘導陽子線治療は、安全で効果的であり、標準治療の一つとなりうると考えられた。肝内別病変など二次/三次治療が、将来的には必要となる可能性が高いため、正常肝庇護の観点を考慮すると、画像誘導陽子線治療は有用と考えられた。画像誘導陽子線治療は、QOL 維持にも優れていると考えられたが、さらなるデータ蓄積と費用対効果の検討をするため、今後さらに症例や follow up 期間を延ばし、更なる解析を行う予定である。

5. 文献

- Iwata H, Ogino H, Hattori Y, Nakajima K, Nomura K, Hashimoto S, Hayashi K, Toshito T, Sasaki S, Mizoe JE, Shibamoto Y. A phase 2 study of image-guided proton therapy for operable or ablation-treatable primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 111, 117-126 (2021)
- Iwata H, Ogino H, Hattori Y, Nakajima K, Nomura K, Hayashi K, Toshito T, Sasaki S, Hashimoto S, Mizoe JE, Shibamoto Y. Image-guided proton therapy for elderly patients with hepatocellular carcinoma: high local control and quality of life preservation. *Cancers (Basel)*, 13, 219 (2021)
- Ohta K, Shimohira M, Murai T, Nishimura J, Iwata H, Ogino H, Hashizume T, Shibamoto Y. Percutaneous fiducial marker placement prior to stereotactic body radiotherapy for malignant liver tumors: an initial experience. *J Radiat Res*, 57, 174-177 (2016).
- Dohmen K, Shirahama M, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H. Optimal treatment strategy for elderly

patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 19, 859-865 (2004)

- Kaibori M, Yoshii K, Hasegawa K, Ogawa A, Kubo S, Tateishi R, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Kumada T, Sakamoto M, Nakashima O, Matsuyama Y, Takayama T, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Treatment optimization for hepatocellular carcinoma in elderly patients in a Japanese nationwide cohort. *Ann Surg*, 270, 121-130 (2019)
- Teraoka Y, Kimura T, Aikata H, Daijo K, Osawa M, Honda F, Nakamura Y, Morio K, Morio E, Hatooka M, Kobayashi T, Nakahara T, Murakami E, Nakaoki Y, Kawaoka T, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Kawakami Y, Nagata Y, Chayama K. Clinical outcomes of stereotactic body radiotherapy for elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*, 48, 193-204 (2018)

6. 論文発表

日本放射線腫瘍学会第35回学術大会で本研究の一部データを発表した。今後、論文執筆予定である。