

IV. 原発性肝細胞癌

1. 放射線療法の目的・意義

原発性肝細胞癌（以下、肝癌）の治療方法は切除、動脈塞栓術（TAE）、経皮的エタノール注入療法（PEIT）、ラジオ波焼灼術（RFA）、放射線治療、動注化学療法などからなる。現時点で肝癌の放射線治療を位置づけるガイドラインは2004年版を含む本書のみである。治療法の選択順位は根治切除、interventional radiology（IVR）による局所療法で、放射線治療はそれに続く。肝癌は切除不能であっても局所制御に根治的な意義が高い場合が多い。放射線治療はIVRの弱点である巨大腫瘍、腫瘍栓などに対する有効性も高く、線量依存的に局所制御率が向上し、意義の高い治療方法である。しかし肝自体が放射線感受性の高いリスク臓器であるため、放射線治療はIVRを軸にした集学治療のひとつとして位置付けられる。現時点でも肝癌の放射線治療に関するランダム化比較試験（RCT）が存在せず、強い疫学的根拠は乏しいため臨床的にも理論的根拠の果たす役割が大きい、その概要は他の総説等に譲る。

2. 病期分類による放射線療法の適応

治療方針の選択は、臨床病期よりも腫瘍因子（腫瘍径、個数、脈管浸潤等）、および肝機能に基づく。切除不能肝癌では、腫瘍径の小さいもの（ < 3 cm）、個数の少ないもの（ < 4 ）ではPEIT、RFA、TAEなどのIVR（数字は状況によって加減される）、それ以外はTAEが推奨されている。肝癌の限局した病変の場合の放射線治療の適応は、切除不能で① IVRが施行不能あるいは② IVRの効果が乏しい場合、ついで、③放射線治療の併用によりIVR等の効果が相補的な役割も含めて安全に増強される場合に認められる。この相対的な役割設定を理解するには肝癌診療全体の理解が必要である。これらの適応する病態には、a) 巨大な腫瘍や被膜外進展、b) 門脈/静脈/胆管の腫瘍栓、c) 動脈静脈シャント、d) 転移個数の少ない転移巣（リンパ節、肺、骨、生検/PEIT/RFA後の播種等のoligometastasis）、e) 繰り返す塞栓治療のあと有効な治療が技術的に困難になった肝実質内腫瘍、f) 出血傾向患者などが該当する。なお多発結節や瀰漫性浸潤に対する全肝亜全肝の放射線治療には根治的意義はない。

放射線治療の適応を制限する主な因子は、(1) 肝体積および被照射肝体積、(2) 肝硬変の程度：Child C は原則禁忌、Child B は要注意、(3) 活動性肝炎（AH）と他治療：AH、抗癌剤併用、IVR併用（全肝・部分肝、動注・TAE）、術後（TIPS後も含む）は要注意、(4) 肝機能：低コリンエステラーゼ値、低いICG-K値（ < 0.07 ）は要注意あるいは禁忌である。(5) 多発遠隔転移およびリンパ節転移の状況など予後不良因子の存在も適応を制限する。放射線治療の予後に関する病期分類では腫瘍因子の分別精度が高いTNMが、JIS score、CLIP score、Okuda stageよりも正確に反映していた¹⁾。

3. 放射線治療計画

1) 標的体積

GTV：肝実質内腫瘍（原発巣，娘結節，肝内転移巣，被膜外浸潤巣）および腫瘍栓が GTV である。

CTV：肝原発巣のマージンは被膜外浸潤のない結節型では被膜表面から0.5cm～1cm，それ以外は腫瘍辺縁から1～2cm，（亜）区域内播種や境界不明のものにはその（亜）区域全体とする。脈管内腫瘍栓は脈管壁を破壊して実質に浸潤せずCTV=GTVが成り立つ。N0症例では，領域リンパ節をCTVとしない。門脈や静脈腫瘍栓の血行性播種の可能性のある領域もCTVには入れない。

PTV：PTVは照射技術に影響される。PTVを呼吸停止や呼吸同期法などで可及的に小さくすることを推奨する。たとえば前後上下の呼吸性移動幅はX線透視で確認できる。胸腹水を有する患者や食事量不定な患者では，腹囲の変動をきたしやすく，注意する。IVR後の肝の変形にも注意する。肝硬変患者の食道胃十二指腸は出血のリスクが高く，それらへの照射は適切な範囲に収めるように治療計画する。なお，被照射体積（IR）は障害発生確率に関する指標であるが，報告に用いられている指標は正常肝組織体積（normal liver volume：NLV）=全肝体積（LV）-GTVのことやNLV = LV-GTVのことがある。

2) 治療計画

非癌部肝組織を温存でき，かつ標的（腫瘍：標的外の腫瘍は別）に十分な線量が与えられる計画を最良とする。標的の部位によって二次元治療計画では一門照射（図1），直交二門，斜入対向二門などが有用であり適切な方法を選択する。三次元治療計画（図2）では，位置決めCTは5mm以下のスライス厚で撮り，呼吸同期等を行う場合は治療計画CTも照射時と同じ条件で行う。非癌部肝も低線量部分が大きくならないように配慮する。腎臓，胃十二指腸，脊髄などはリスク臓器として各体積線量を確認する。

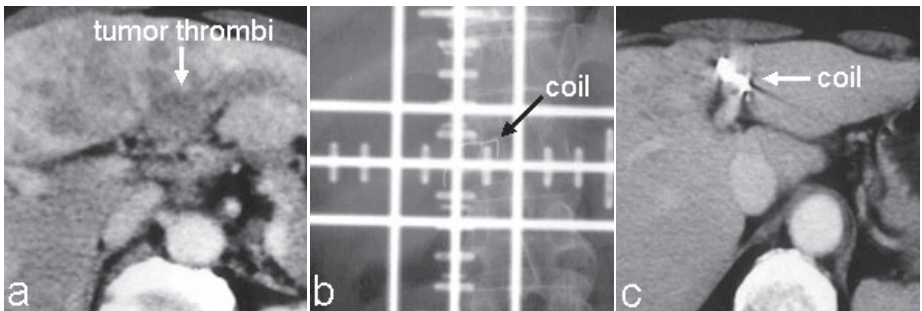


図1. 二次元治療計画例

門脈腫瘍栓をGTVに選択する(a)。ここではこのあと血管塞栓用マイクロコイルをマーカーとして利用してCTV近傍に留置し，透視下に呼吸止め練習を行い，呼吸同期下でCT撮影を行い，その画像から照射野を設定した(b)。6ヵ月後のCTで腫瘍栓の消失を見た(c)。

なお、わが国では肝癌の定位放射線治療が保健診療として認められている。

4. 放射線治療

1) 照射法, X線エネルギー

照射法, 線質, エネルギーは個々の状況に適した最適なものを選び, PTVの線量分布を良好にすると同時に, 危険臓器の容積線量を最小にとどめるよう工夫する。部位によって4 MVが良い場合もある。多門照射や回転原体照射より一門照射や対向二門がよいこともある。最大の危険臓器は肝臓そのものである。

2) 線量分割

臨床的肝腫瘍と肝組織の α/β 比の値は十分確立されていない。肝実質内腫瘍では部分肝照射では30~70Gyの通常分割照射(2 Gy/回)で効果に線量依存性が見られる²⁾。報告が多いのは50Gy前後である。三次元照射の場合に様々な線量分割方法が利用できるが³⁾, その場合は肝組織や肝癌のBEDをよく理解して適切な線量分割を考慮する。

肝の耐容線量は全肝照射で30Gyとされるが, 硬変肝ではさらに低くなる。部分肝照射の耐容体積線量は肝の状態とくにChild Classに左右される。V₃₀(30Gy照射されるNLV)の大きさは放射線性肝障害(radiation-induced liver damage: RILD)発生の指標となるが⁴⁾, V₃₀<30%の基準は安全を保障するものではない。Child class Aの時のNTCP曲線はTD_{50%}=40.68GyでTD_{5%}=23Gy, Child Bではそれらは23Gyと6Gyと, 硬変の程度が強くなれば線量NTCP曲線は更に低線量側にシフトした³⁾。

3) 併用療法

肝癌の放射線治療はIVRに対する併用が基本である。肝の放射線治療には併用療法に対する正確な理解が必要である。

5. 治療成績

肝実質内腫瘍に対してIVRに併用した放射線治療の奏効率(PR+CR)は67~72%である^{5~7)}。腫瘍栓に対する放射線治療は86.4%の高い奏効率などが報告されている。

放射線治療は門脈腫瘍栓患者の予後を有意に改善した⁸⁾。腫瘍サイズ, 門脈腫瘍栓の存在, 放射線の線量が放射線治療後の生存に有意に寄与し, それらの多変量解析では線量が残った⁹⁾。また放射線治療による門脈腫瘍栓の制御率が高いために, 照射を受けた門脈腫瘍栓患者の予後は逆に実質内腫瘍の制御状態に依存した⁸⁾。照射後, 腫

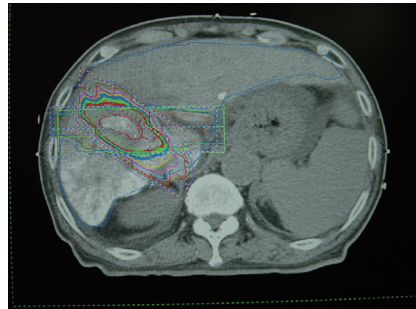


図2. 門脈腫瘍栓に対する三次元照射例
肝実質内の腫瘍はTAEで制御されて門脈腫瘍栓のみが残っていた。三次元的に設定したビームは体軸に対しても斜入する。等線量曲線は赤98%, 緑90%から10%step。

瘍の縮小は徐々に進み、治療後6ヵ月間は腫瘍の縮小や消退や門脈枝の開通状態を造影CTなどで確認する。放射線治療後(IVR併用)後の生存率は1年42~88%,2年19~50%,3年34%程度である^{5,6)}。

6. 合併症

肝臓の放射線治療に生じる主な有害事象として3~18%の頻度で放射線性肝障害(RILD)、約7.2%の頻度で消化管出血¹⁰⁾、ほかにB型肝炎ウイルスの再活性化などが報告されている。各報告にみるRILDの定義は様々であり比較に注意が必要である。あるサーベイではRILDの発生率は18%(12/68)で半数の死亡が見られた¹¹⁾。パラレル臓器である肝ではRILDの発生は被照射体積に依存するという報告がある¹²⁾。RILDの発生は肝の状態、とくにChild Classに強く影響される³⁾。化学塞栓療法の併用は有意に障害を増加させなかったが³⁾、全肝動注併用では化学塞栓療法併用に比べて重篤な肝障害の発生頻度の増加(0% vs 8.8%)があり、それらはビリルビン値の上昇を伴い肝不全への移行が多かった¹³⁾。肝硬変で門脈圧亢進に伴いうっ血した消化管粘膜は消化管出血を生じやすい。

7. 参考文献

- 1) Seong J, Shim SJ, Lee IJ, et al. Evaluation of the prognostic value of Okuda, Cancer of the Liver Italian Program, and Japan Integrated Staging systems for hepatocellular carcinoma patients undergoing radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 1037-1042, 2007.
- 2) Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 150-155, 2002.
- 3) Xu ZY, Liang SX, Zhu J, et al. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 189-195, 2006.
- 4) Kim TH, Kim DY, Park JW, 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* 67: 225-231, 2007.
- 5) Zheng XK, Chen LH, Yan X, et al. Impact of prolonged fraction dose-delivery time modeling intensity-modulated radiation therapy on hepatocellular carcinoma cell killing. *World J Gastroenterol* 11: 1452-1456, 2005.
- 6) Park W, Lim DH, Paik SW, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

- 61 : 1143-1150, 2005.
- 7) Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 10 : 307-316, 2004.
 - 8) Zeng ZC, Fan J, Tang ZY, 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* 61 : 432-443, 2005.
 - 9) Seong J, Park HC, Han KH, et al. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma : a retrospective study of 158 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55 : 329-336, 2003.
 - 10) Yang MH, Lee JH, Choi MS, et al. Gastrointestinal complications after radiation therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 52 : 1759-1763, 2005.
 - 11) Cheng JC, Wu JK, Huang CM, et al. Radiation-induced liver disease after three-dimensional conformal radiotherapy for patients with hepatocellular carcinoma : dosimetric analysis and implication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 : 156-162, 2002.
 - 12) Dawson LA, Ten Haken RK. Partial volume tolerance of the liver to radiation. *Semin Radiat Oncol* 15 : 279-283, 2005.
 - 13) Shim SJ, Seong J, Lee IJ, et al. Radiation-induced hepatic toxicity after radiotherapy combined with chemotherapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res (Epub)*, 2007.

(和歌山県立医科大学放射線医学教室 岸 和史)