

# 肝癌放射治療的新進展－碳離子治療

林佑蓉 賴宜君

台北榮民總醫院重粒子及放射腫瘤部

## 摘要

肝細胞癌的根治性治療以手術及射頻消融術為主。立體定位放射治療、經導管動脈化學栓塞及經導管放射栓塞，能增加疾病局部控制效果。碳離子治療為一種帶電粒子治療（charged particle therapy）。與傳統光子射線相比，碳離子射線具有獨特的物理特性，使得大部分的放射劑量能集中在腫瘤區域釋放，減少正常肝組織及鄰近器官（如腸胃道、肺臟）的照射劑量，從而降低正常組織的損傷。目前已有多個臨床研究證實碳離子治療在肝癌的成效與安全性。其五年局部控制率可高達80-90%，3級以上的放射性肝病變或其他不良反應的發生率極低。臺北榮總重粒子治療中心已於2023年5月啟用，期盼能為肝癌患者帶來更多治療選擇與更佳的疾病控制。

**關鍵詞：**肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma)  
碳離子治療 (Carbon ion therapy)  
立體定位放射治療 (Stereotactic body radiotherapy)  
局部控制率 (Local control rate)  
放射性肝病變 (Radiation-induced liver disease)

## 前言

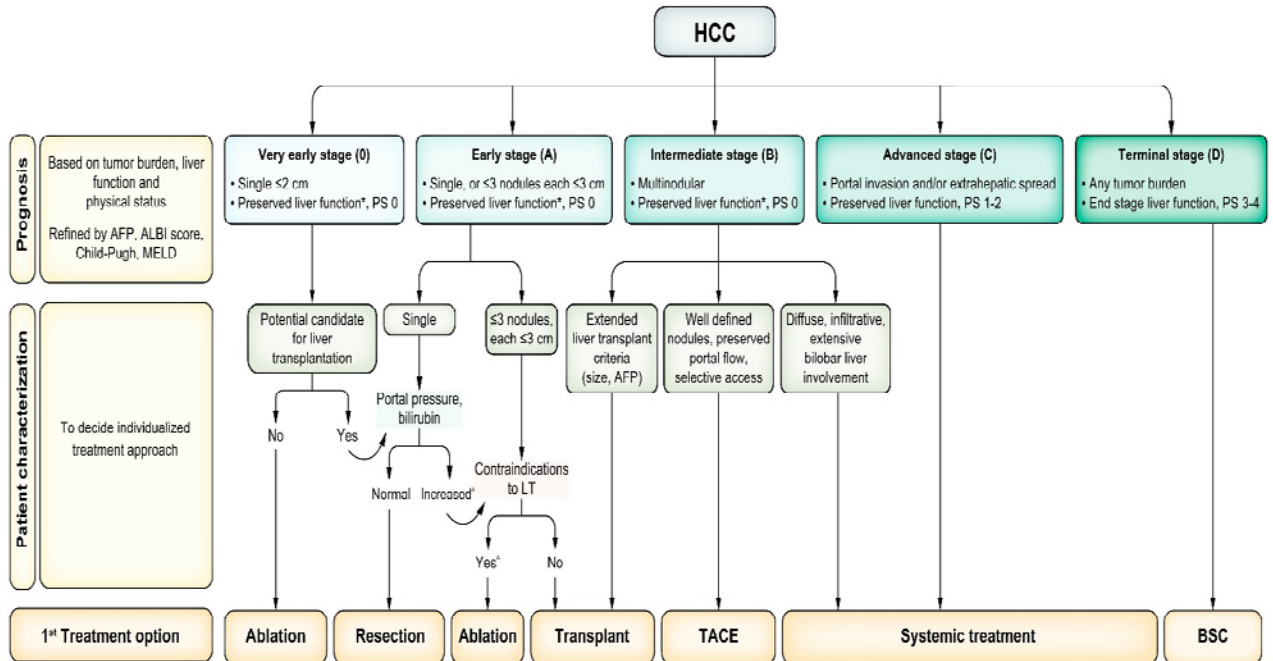
根據民國110年衛生福利部國民健康署發布的癌症登記報告，肝及肝內膽管惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的8.85%，當年因肝及肝內膽管惡性腫瘤死亡人數占全部惡性腫瘤死亡人數的15.43%。發生率的排名於男性為第四位、女性為第六位；死亡率的排名於男性為第二位、女性為第四位。民國110年死因為肝及肝內膽管惡性腫瘤的病患共有7,970人。在組織形態方面，以肝細胞癌（hepatocellular carcinoma）最多，分別占男性個

案之87.20%，女性個案之80.28%<sup>1</sup>。

根據統計，肝及肝內膽管惡性腫瘤患者，其首次療程以手術治療者最多（約佔27-28%），其次為緩和治療（約佔20-21%）。放射治療使用於首次療成的比例約佔8%。

## 傳統光子放射線治療於肝癌上的應用

對於無法進行根治性手術或移植的非轉移性肝細胞癌，目前對於最佳治療方式尚未達成共識。針對這類患者，常見的局部治療方式包括射頻消融術（radiofrequency ablation, RFA）、立體定位放射治療（stereotactic body radiotherapy,



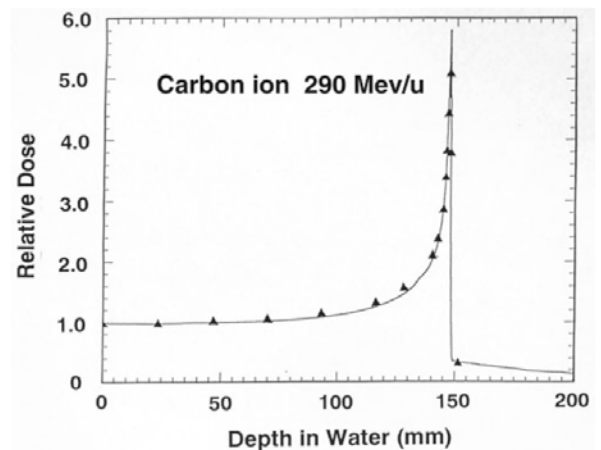
圖一：巴塞隆納肝癌分期系統及治療策略

SBRT)、經導管動脈化學栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)和經導管放射栓塞(transcatheter radioembolization, TARE)。選擇適當的局部治療方法需要考慮腫瘤大小、動脈可達性、與血管或腸胃道的距離，以及肝功能狀況。巴塞隆納肝癌分期系統(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)及其治療策略<sup>2</sup>是最常見的治療指引之一(如圖一)，然而該流程圖中並未包含放射治療。傳統分次的放射治療受限於正常肝組織的耐受性<sup>3</sup>，因此尚未成為肝癌的常規治療。近年來，先進的放射治療技術不斷進步，單次高劑量的立體定位放射治療技術在臨床二期的研究顯示一年局部控制可高達90%<sup>4,5</sup>。ROG 1112 是一項臨床三期試驗，納入新診斷或復發的BCLC B或C期、且不適合進行手術、射頻消融或栓塞的肝癌患者，將單獨使用sorafenib與立體定位放射治療後再使用sorafenib的治療進行比較。結果顯示，加入立體定位放射治療後，患者的總生存期中位數從12.3個月提高至15.8個月，無疾病惡化生存期中位數從5.5個月提高至9.2個月，且未增加治療相關的不良反應<sup>6</sup>。因此，在早期或局部晚期肝癌的治療中，放射治療皆扮演具有潛力的角

色。

### 粒子治療的優勢

粒子射線治療包括質子放射治療(proton beam therapy)及碳離子放射治療(carbon ion therapy，又稱重粒子治療)。與傳統光子射線相比，碳離子射線具有獨特的物理特性，其在行進路徑的末端會釋放大部分的能量，形成布拉格峰(Bragg peak，如圖二<sup>7</sup>)。因此，在到達腫瘤時，碳離子射線能集中釋放大部分能量，大幅減少對正常組織的傷害。此外，相較於質子



圖二：碳離子束(290 MeV/u)的深度劑量分佈圖

和光子，碳離子射線具有更高的相對生物效應 (relative biological effectiveness, RBE)，能對癌細胞造成更強的輻射損傷。已有研究證實，碳離子放射治療在肝腫瘤的順形性和正常肝組織的保護方面，均優於立體定位放射治療<sup>8</sup>。

## 碳離子治療於肝癌的臨床結果

1994年，Kato及其醫療團隊，在日本千葉的重粒子醫療加速器 (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba, HIMAC) 進行了第一個臨床一/二期的肝癌碳離子治療。二十四名肝癌患者接受劑量範圍從 49.5 GyE 至 79.5 GyE 的放射治療，分為 15 次，為期 5 週。這些患者有三分之二為 Child-Pugh A，三分之一為 Child-Pugh B。平均腫瘤大小為 5 公分。研究結果顯示，在中位數追蹤期 71 個月期間，總體腫瘤反應率為 71%。局部控制率和總體存活率在 1 年、3 年和 5 年分別為 92% 和 92%、81% 和 50%、以及 81% 和 25%。在治療開始後，Child-Pugh score 未增加超過 2 分，且試驗期間未出現嚴重的肝損傷副作用。在早期不良反應中，僅有一名患者出現 3 級的皮膚反應。而在晚期不良反應中，1 位患者出現 2 級的腸胃道反應，另有一位患者出現 2 級肺部反應。試驗期間沒有出現治療相關的死亡<sup>9</sup>。

Komatsu 及其團隊針對在兵庫縣立粒子醫療中心 (Hyogo Ion Beam Medical Center, HIBMC) 接受碳離子治療的 101 名肝癌患者進行研究。研究中，77% 的患者為 Child-Pugh A，20% 為 Child-Pugh B；60% 的患者 BCLC 分期為 0、A 或 B；大部分腫瘤小於 5 公分 (佔 75%)。這些患者接受 4 種不同的劑量和次數的碳離子治療，分別為 52.8 GyE/8 次、76 GyE/20 次、66 GyE/10 次，以及 52.8 GyE/4 次。在中位數追蹤期 31 個月期間，共有 5 位病人發生局部復發。5 年總體存活率為 36.3%，5 年局部控制率為 93%。Child-Pugh 分數與總體存活率相關，而腫瘤大小與局部控制率相關。在毒性方面，有 3 位患者發生 3 級放射性肝損傷，沒有患者因治療相關的副作用而死亡<sup>10</sup>。

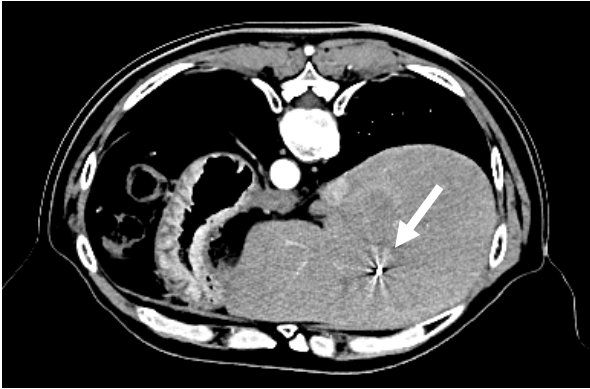
根據一期臨床試驗的結果，一項二期臨

床試驗將確立的碳離子治療劑量和次數 (52.8 GyE/4 次) 應用於 124 名肝癌患者。在中位追蹤期為 27.1 個月的期間內，1 年、3 年和 5 年的局部控制率分別為 97.8%、95.5% 和 91.6%。在肝毒性方面，僅有一名患者在治療後 Child-Pugh 分數增加了 3 分或以上；另外有 4 名患者在治療後 6 個月出現腹水，但均可控制。在皮膚毒性方面，有 5% 的患者出現晚期 3 級皮膚不良反應。此研究顯示，在多變量分析中，Child-Pugh B 和腫瘤栓塞是影響死亡率的顯著因素<sup>11</sup>。

根據上述的研究結果，到了 2013 年，日本四家碳離子治療中心開始對肝癌患者進行低分次 (hypofractionation) 碳離子放射治療。Shibuya 及其團隊利用 Japan Carbon Ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) 的資料庫進行回溯性研究，評估低分次碳離子放射治療對肝癌的安全性和療效<sup>12</sup>。這項研究共納入 174 名患者，劑量分別為 48.0 GyE/2 次 (46 位)、52.8 GyE/4 次 (108 位) 和 60.0 GyE/4 次 (20 位)。中位數追蹤期為 20.3 個月。結果顯示 1 年、2 年和 3 年的總體存活率分別為 95.4%、82.5% 和 73.3%；局部控制率分別為 94.6%、87.7% 和 81.0%。多變量分析顯示，體能狀態 1-2 分、Child-Pugh B、腫瘤直徑  $\geq 3$  公分、多發性腫瘤及血清甲型胎兒蛋白  $>50$  ng/mL 是總體存活的顯著預後因子。有 10 名患者出現 3-4 級不良反應，但在接受 60 GyE/4 次治療的 20 名患者中，未觀察到 3 級或以上的不良反應。多項前瞻性研究也證實，高劑量低分次碳離子治療，是安全且能帶來優異的局部控制效果<sup>13-15</sup>。

## 肝癌碳離子適應症及照射方法

臺北榮民總醫院重粒子癌症治療中心於 2023 年 5 月正式啟用，目前已治療了約 50 名肝癌患者。目前的治療適應症為：病理或臨床診斷為肝細胞癌、無淋巴或遠端轉移、無法或拒絕使用現有的根治性治療、影像上有可見之腫瘤、單顆  $<12$  公分或多顆總直徑  $<15$  公分。禁忌症為：體能狀態 3-4 分、瀰漫性遠端轉移、腫瘤直接侵犯腸胃道、未控制的消化道出血或潰瘍、無法控制之腹水、Child-Pugh C 或預期治療



圖三：肝癌患者的 CT 影像。箭頭為植入腫瘤附近的金屬標記

後殘肝體積不足者。

在治療計劃之前，為了確保腫瘤照射的精準度，會在超音波引導下，將由金屬製成的標記物插入腫瘤附近，作為定位標誌。這些標記在 CT 影像（如圖三）和正交 X 光影像（orthogonal X-ray images）均可清楚顯示，以幫助每次治療時的對位。為了準確再現病人的擺位，會使用低溫熱塑性板製作輔具，固定病人的姿勢。碳離子肝癌治療方式為一日一次，一周四次照射。周邊形肝腫瘤接受 60.0 GyE 分四次，或 48.0GyE 分兩次的治療。在接近肝門或消化道的腫瘤，則接受 60.0GyE 分 12 次的治療。是否合併使用系統性藥物，需由醫師根據每位病人的治療計畫和藥物特性進行專業判斷。

## 結語

肝細胞癌的預後通常較差，因為只有 20-30% 的病患能進行手術治療，整體 5 年生存率約為 15%。碳離子放射治療具有獨特的物理特性和較高的相對生物效應，在肝癌的局部控制上表現出色，其 5 年局部控制率可高達 80-90%，並且顯少發生放射性肝臟病變。臺北榮民總醫院重粒子癌症治療中心的開設，為台灣的癌症治療提供重要的進步，並為肝癌患者帶來了更多的治療希望。

## 參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署。110年癌症登記報告。
2. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76(3):681-93.
3. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, Ten Haken RK. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S94-100.
4. 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(13):1631-9.
5. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, et al. Individualized adaptive stereotactic body radiotherapy for liver tumors in patients at high risk for liver damage: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(1):40-7.
6. Dawson LA, Winter KA, Knox JJ, et al. NRG/ROG 1112: Randomized phase III study of sorafenib vs. stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2023;41(4 suppl):489.
7. Tsujii H, Kamada T, Shirai T, Noda K, Tsuji H, Karasawa KJC-irS. Carbon-ion radiotherapy. 2014.
8. Abe T, Saitoh J-i, Kobayashi D, et al. Dosimetric comparison of carbon ion radiotherapy and stereotactic body radiotherapy with photon beams for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2015;10:187.
9. 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(5):1468-76.
10. Komatsu S, Fukumoto T, Demizu Y, et al. Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. 2011;117(21):4890-904.
11. Kasuya G, Kato H, Yasuda S, et al. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: combined analyses of 2 prospective trials. *Cancer* 2017;123(20):3955-65.
12. Shibuya K, Ohno T, Terashima K, et al. Short-course carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a multi-institutional retrospective study. *Liver Int* 2018;38(12):2239-47.
13. Yasuda S, Kato H, Imada H, et al. Long-term results of high-dose 2-fraction carbon ion radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Adv Radiat Oncol* 2019;5(2):196-203.
14. Shibuya K, Ohno T, Katoh H, 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.
15. Shibuya K, Katoh H, Koyama Y, et al. Efficacy and safety of 4 fractions of carbon-ion radiation therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Liver Cancer* 2021;11(1):61-74.

# The Recent Advancements in Radiotherapy for Liver Cancer – Carbon Ion Therapy

Yu-Jung Lin, I-Chun Lai

*Department of Heavy Particles & Radiation Oncology,  
Taipei Veterans General Hospital*

Curative treatments for hepatocellular carcinoma mainly include surgery and radiofrequency ablation. Stereotactic body radiotherapy, transcatheter arterial chemoembolization, and transcatheter radioembolization can enhance local control of the disease. Carbon ion therapy, a form of charged particle therapy, has unique physical properties compared to conventional photon radiation, allowing most of the radiation dose to be concentrated in the tumor area. This reduces the radiation exposure to normal liver tissue and nearby organs (such as the gastrointestinal tract and lungs), thereby minimizing damage to healthy tissues. Several clinical studies have confirmed the efficacy and safety of carbon ion therapy for liver cancer, achieving a five-year local control rate of 80-90%, with a very low incidence of grade 3 or higher radiation-induced liver disease or other adverse reactions. The Taipei Veterans General Hospital Heavy Ion Therapy Center, which began operations in May 2023, aims to provide more treatment options and better disease control for liver cancer patients.