

肝癌質子治療新進展

黃炳勝^{1,2,4} 賴家玄^{3,4} 鄭任祐^{2,4} 劉介民^{2,4}

¹ 林口長庚紀念醫院 放射治療暨質子中心

² 高雄長庚紀念醫院 放射治療暨質子中心

³ 嘉義長庚紀念醫院 放射腫瘤科

⁴ 長庚大學

摘要

肝癌質子治療的進展顯示出放射治療在肝癌治療中的重要性。過去由於放療技術的限制，醫師對肝臟腫瘤的放射治療充滿疑慮。隨著強度調控放射治療和立體定位放射治療等技術的發展，放射治療在早期肝癌、肝臟移植前的橋接治療及晚期肝癌等不同情況中扮演了重要的角色。質子治療因其獨特的「布拉格峰」特性，能在特定深度釋放能量，最大程度保護正常肝臟組織，尤其在大型或無法手術的肝癌患者中顯示出良好的局部控制率和存活率，因此成為肝癌治療的重要治療選擇。此外，新技術如呼吸調控、多葉準質儀、強度調控質子和錐狀射束電腦斷層掃描等，進一步提高了治療的精確性和正常肝臟組織的保護。展望未來，質子治療與藥物治療的結合有望提升療效，為更多肝癌患者帶來治療希望。

關鍵詞：質子 (Proton beam therapy)
布拉格峰 (Bragg peak)
巨大肝癌 (Giant hepatoma)
降期治療 (downstaging conversion therapy)

放射治療在肝癌的角色

過去幾十年，對於利用放射治療照射肝臟腫瘤一直有很大的疑慮，主要原因是過去放療技術的限制，對於腫瘤控制和肝臟組織的傷害難以取得平衡。雖然肝癌細胞對於放射線敏感度高，但正常肝細胞同樣也對放射線傷害非常敏感。針對這個會隨呼吸移動的腹腔器官，照野要能夠涵蓋腫瘤又留下夠多的肝臟體積就常

有困難，為了預防放射性肝損傷而降低照射劑量，因此過去放療角色多擔任後線、姑息性治療，目的為短期局部控制與症狀緩解。隨著放療技術的進步，放射腫瘤科醫師在團隊中能參與的臨床情境也日益增加。2000年初期，放射治療開始導入強度調控的技術與概念，將放射線集中在腫瘤，同時閃避正常肝臟組織，治療後便能有效維持肝功能運作。2010年後，四維電腦斷層與立體定位放射治療（少次數大劑量）

愈加成熟，紛紛有單位開始報告高劑量照射帶來的長期控制（高達九成局部控制）¹。2013 年美國放射治療期刊提出放療在肝癌各期別的角色，從早期肝癌無法手術患者的替代方案，到晚期肝癌配合腫瘤栓篩和標靶藥物增加局部控制²。2018 年美國肝病學會（AASLD）首次把立體定位放射治療納入早期肝癌的治療選項之一³。

隨著放射治療技術發展成熟，在肝癌治療在各種臨床情境能扮演不同關鍵角色：

1. 立體定位放射治療（Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT）處理早期肝癌

得益於精準的定位及呼吸控制技術，SBRT 可以將高放射劑量精準的集中於腫瘤部位，達到八至九成以上的局部控制率，進而提升無病存活率，適合無法接受手術並且腫瘤位置不適合接受射頻燒灼術（RFA）的早期肝癌患者。

2. 作為肝臟移植前的橋接治療（Bridging Therapy）

對於等待肝臟移植的肝癌患者，放射治療可作為橋接治療的一部分。目的是在患者等待

移植期間控制腫瘤生長，降低疾病進展風險。特別是對於 Milan Criteria（米蘭標準）邊緣病例，放療能協助抑制腫瘤進一步增長，從而避免失去移植資格。

3. 肝門靜脈血管侵犯之肝癌

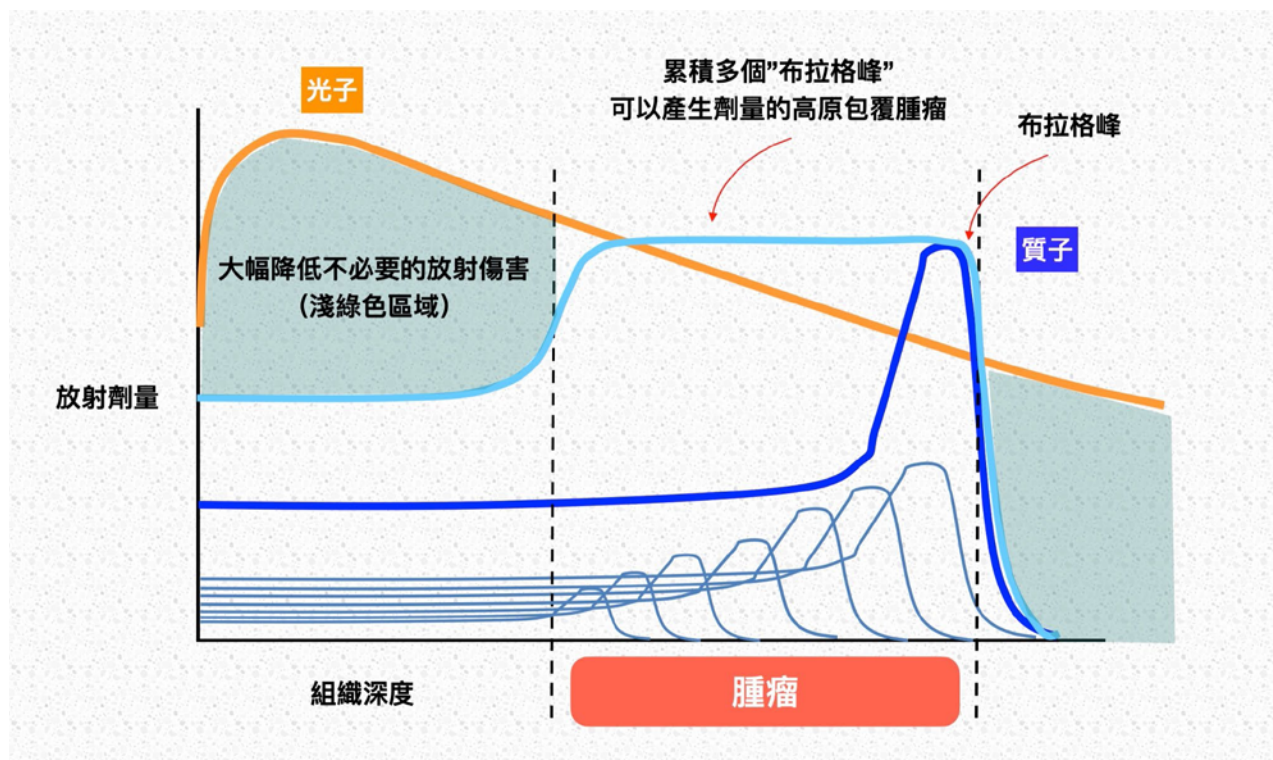
肝門靜脈侵犯是晚期肝癌患者中較為常見且預後不良的情境。這類患者因無法手術而面臨局限治療選擇。放射治療對於這類病情提供了最有效的局部控制手段，並可延長此類患者的整體生存期，同時減少門靜脈癌栓進一步擴散的風險。

4. 無法接受手術或其他局部治療之替代選項

對於不適合手術或其他局部治療的肝癌患者，放射治療能作為其他局部控制之替代選項，減少腫瘤進展帶來的併發症。

質子治療的原理及優勢

質子治療是放射治療的其中一種方式，其物理上有“布拉格峰”得特性，可以在組織內特定的深度釋放出大量的能量，然後就此打住，不會如傳統運用光子（X 光）的放射治療一般，



圖一：質子放射治療物理特性

能量會繼續穿越組織造成額外的放射傷害。
(圖一)

為了消滅癌細胞，放射治療的劑量理當是愈高愈好，劑量愈高，學理上就會有較高的機會能根除腫瘤，針對肝細胞癌目前的臨床數據告訴我們只要「生物等效劑量 (Biologically Effective Dose)」足夠高，就能提供超過九成的局部控制率⁴。但肝臟本身也是個對放射線敏感的器官，容易受到放射線的傷害，因此過往放射治療就陷入了難題，劑量推高就能提高治療的成功率，但同時也伴隨著較高肝臟衰竭的風險。

質子治療得益於其物理特性，在提升肝臟腫瘤劑量的同時可以最大化的保護正常的肝臟組織(圖二)，目前不論是長庚醫院或國外的醫學研究都發現相對於傳統的光子，質子治療可以顯著的降低肝臟的傷害，進而提升肝癌病患的存活率⁵⁻⁶，目前是肝癌局部治療很重要的治療選項之一。

質子治療的新技術

近年來持續發展的一些新技術，讓質子治療的精確度和品質都有進一步提升。

1. 呼吸調控 (respiratory gating)

呼吸調控 (respiratory gating) 在肝臟的

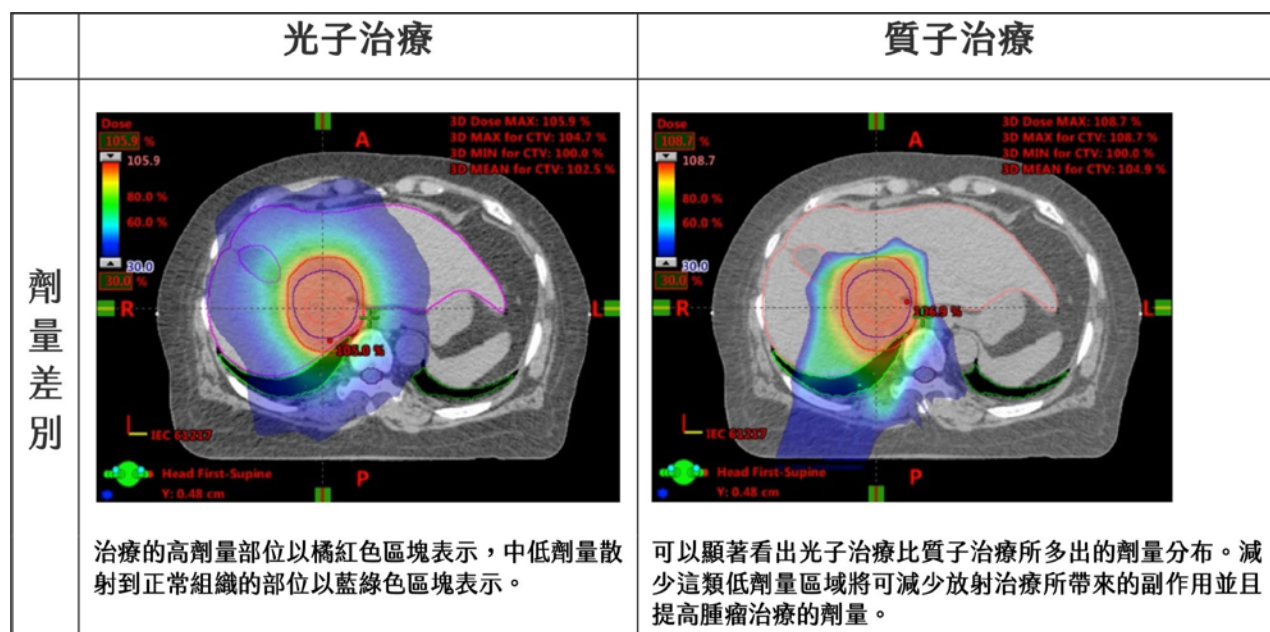
質子治療扮演很重要的角色。由於肝臟腫瘤會隨著呼吸移動，利用四維的電腦斷層 (4D computed tomography)，我們可以將整個呼吸週期分成多個階段。在分析整個呼吸週期的位移狀況後，依病人的特性，選擇閉氣方式做治療，或選擇某些特定的呼吸階段 (吸氣或吐氣時) 進行治療。這樣的方式，可以更準確的定位腫瘤，並減少鄰近正常肝臟或組織的劑量。

2. 多葉準直儀 (multileaf collimators, MLC)

有些質子治療的機型搭配有多葉準直儀 (multileaf collimators, MLC)，可以進一步減少散射的劑量⁷，保留更多的正常肝臟及肺臟組織，降低治療的副作用。

3. 強度調控質子治療 Intensity modulated proton therapy (IMPT)

在治療的技術上，早期採用被動式 (passive) 式技術，缺點是劑量分布較不順形使得正常組織劑量會比較高。後續發展出筆尖式掃描技術 (Pencil beam scanning)，因為劑量分布較為順形可以減少正常組織的劑量。隨著呼吸調控技術的進步，可以更準確的定位腫瘤，近期使用較複雜的強度調控技術，可以讓治療劑量更有彈性，進一步降低鄰近正常組織的劑量⁸。



圖二：質子及光子放射治療的劑量比較

4. 錐狀射束電腦斷層掃描 (cone beam computed tomography, CBCT) 及適應性治療計畫 (adaptive plan)

在每天的治療方面，利用錐狀射束電腦斷層掃描，可以確認腫瘤及正常組織位置及變化，若發現有差異，可以進一步做適應性治療計畫，以確保整個質子治療療程的準確性以及減少併發症的發生。以長庚醫院的經驗，在 22 次的治療中，適應性治療計畫可能會需要做到 1-7 次。

以上這些新的技術，可以提高質子治療的準確性，降低治療的副作用，以及增加腫瘤控制的機會。

如何運用質子治療克服過去的困難挑戰，以及未來的展望

帶著物理特性上的絕對優勢，針對肝癌，原則上除非是特殊病患無法配合的情況，否則「光子能做到的，質子都可以做得更好」。在這個段落之中，我們想跟大家分享幾個現在主要運用質子治療幫助哪些過去很難治療的病況，以及談談未來的展望。

無法接受手術的巨大肝癌 ($\geq 10\text{cm}$)

巨大肝癌是肝癌中預後非常差的一個族群，即便夠幸運還可以接受手術切除，病患的五年存活率也大約只有 20-40%⁹。如果無法接受手術切除，因為治療的選項非常有限，預後也就更不理想。過去這樣的病患主要依靠肝動脈栓塞化學療法 (Trans-Arterial Chemo-Embolization, TACE) 或是其相關的合併療法，然而根據大部分的文獻報告，治療反應率大約介於 20-40%，中位數存活率則是大約介於 7-14 個月之間，不甚理想。質子治療得益於其特性，放射治療劑量的給予並不會受到腫瘤尺寸以及血流分佈的限制，所以只要殘存的肝臟體積足夠，質子治療就能穩定的輸出，不論是過去被動散射技術時代日本的報告¹⁰或是近代筆尖掃描技術長庚醫院的數據¹¹都能給出兩年 >80% 的局部控制率，長庚醫院更是在包含 47% 血管侵犯腫瘤的收案條件下給出優異的 37.8 個月的中位數存活

期。

降期治療，讓過去無法根治的病患有機會接受治癒性的手術治療

質子治療即便是針對嚴重病況的肝癌，文獻上的治療反應率落在 50-100%¹²，十分優異，因此很適合被運用為降期治療的手段之一，尤其針對尺寸較大或者侵犯血管這些過去治療手段十分有限的腫瘤。高雄長庚醫院曾經發表過小規模的治療經驗¹³⁻¹⁴，成功將四位過去不符合該院換肝條件的病患藉由質子治療降期，並且後續接受活體肝臟移植。這四位病患中有兩位在治療前腫瘤有侵犯肝門靜脈主幹或者第一支幹，後續的肝臟檢體中都取得了病理上的完全反應 (Complete response)，後續也都追蹤了超過兩年無疾病復發。

未來展望：結合藥物治療

藥物治療一直是嚴重肝癌的剛性需求，在標靶藥主宰市場多年之後，這幾年免疫治療或是合併標靶藥物的使用更是逐漸展露頭角，先是站穩血管侵犯及肝外轉移肝癌一線治療的角色，目前也逐步向比較中期的腫瘤前進，慢慢取得一定的治療角色。雖然系統性藥物跟著循環系統擁有很廣的「防守範圍」，但至今其治療反應率仍然有很大的進步空間，尚未突破三成¹⁵。所以既然質子治療可以在合理的副作用下提供 50-100% 的腫瘤反應率及超過 80% 的局部控制率，甚至學理上放射線跟免疫治療併用還有機會取得加乘的效果¹⁶，合併質子及藥物治療將是很有潛力的治療方式。目前雖然尚缺乏相關前瞻性的大型研究，但目前有小規模的報告讓我知道併用質子及藥物治療，不論是免疫或者標靶藥物，都安全並且有著不錯的療效¹⁷⁻¹⁸。

未來，質子治療有望與藥物治療結合，進一步提升療效，為更多肝癌患者帶來治療希望。隨著更多前瞻性研究的進行，質子治療的應用範圍將會擴展，為肝癌患者提供更為多樣化和個性化的治療選擇，並最終改善患者的預後。

參考文獻

1. Roberts HJ, Wo JY. Stereotactic body radiation therapy for primary liver tumors: An effective liver-directed therapy in the toolbox. *Cancer* 2022;128(5):956-65.
2. Klein J, Dawson LA. Hepatocellular carcinoma radiation therapy: review of evidence and future opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(1):22-32.
3. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68(2):723-50.
4. Liu F, Brown DR, Munley MT. Optimal hypofractionated radiation therapy schemes for early-stage hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2024;194:110223.
5. Sanford NN, Pursley J, Noe B, et al. Protons versus Photons for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Liver Decompensation and Overall Survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(1):64-72.
6. Cheng JY, Liu CM, Wang YM, et al. Proton versus photon radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma: a propensity-matched analysis. *Radiat Oncol* 2020;15(1):159.
7. Li FJ, Ho MW, Liang YS et al. Commissioning of Pencil Beam Line Scanning Proton System with Multi-Leaf Collimator. *J Taiwan Med Radiat Technol* 2022;10(2):24-32.
8. Frank SJ, Cox JD, Gillin M, et al. Multi-field Optimization Intensity-Modulated Proton Therapy for Head and Neck Tumors: A Translation to Practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(4):846-53.
9. Lim C, Compagnon P, Sebah M, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma larger than 10 cm: preoperative risk stratification to prevent futile surgery. *HPB* 2015;17(7):611-23.
10. Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H, et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):460-66.
11. Cheng JY, Wang YM, Huang EY, Ho MW, Li FJ, Huang BS. 2260: Pencil beam scanning proton beam therapy for huge (>10cm) hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2024;194:S2240-2.
12. Lee SU, Kim TH. Current evidence and the potential role of proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2023;29(4):958-68.
13. Chen CL, Ong AD, Cheng JY, et al. Proton beam therapy to bridge or downstage locally advanced hepatocellular carcinoma to living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2022;11(1):103-11.
14. Chen CL, Dungca LBP, Yong CC, et al. Proton beam therapy for downstaging hepatocellular carcinoma with lobar portal vein tumor thrombosis to living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2023;12(6):966-74.
15. Ntellas P, Chau I. Updates on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2024;44:e430028.
16. Chen L, Zhang R, Lin Z, et al. Radiation therapy in the era of immune treatment for hepatocellular carcinoma. *Front Immunol* 2023;14:1100079.
17. Su CW, Teng W, Shen EY, et al. Concurrent atezolizumab plus bevacizumab and high-dose external beam radiotherapy for highly advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2024;29(7):e922-31.
18. Cheng JY, Huang BS, Chen YY, Wang CC, Chen YH. Combination of lenvatinib and proton beam therapy in the management of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2023;43(3):1361-71.

New Advances in Proton Therapy for Hepatocellular Carcinoma

Bing-Shen Huang^{1,2,4}, Chia-Hsuan Lai^{3,4}, Jen-Yu Cheng^{2,4}, Chieh-Min Liu^{2,4}

*¹Department of Radiation Oncology, Proton and radiation Therapy Center,
Chang Gung Memorial Hospital, Linkou Branch, Taoyuan, Taiwan*

*²Department of Radiation Oncology, Proton and radiation Therapy Center,
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

*³Department of Radiation Oncology, Chang Gung Memorial Hospital,
Chiayi Branch, Chiayi, Taiwan*

⁴Chang Gung University

The progress of proton therapy for hepatocellular carcinoma(HCC) highlights the importance of radiotherapy in the treatment of HCC. In the past, physicians had reservations about radiotherapy for HCC due to limitations in radiotherapy techniques. However, with the development of technologies such as intensity-modulated radiotherapy and stereotactic radiotherapy, radiotherapy has played a crucial role in various scenarios, including early-stage HCC, bridging treatment before liver transplantation, and advanced HCC. Proton therapy, with its unique "Bragg peak" characteristic, releases energy at specific depths, maximizing the protection of normal liver tissue. It has shown good local control rates and survival rates, particularly in patients with huge or inoperable liver tumors, making it an important treatment option for HCC. Additionally, new technologies such as respiratory gating, multi-leaf collimators, intensity-modulated proton therapy, and cone-beam computed tomography have further enhanced the precision of treatment and the protection of normal liver tissue. Looking ahead, the combination of proton therapy with systemic therapies is expected to improve therapeutic efficacy, bringing hope for treatment to more HCC patients.