

筑波大学

博士(医学)学位論文

初発単発肝細胞癌に対する陽子線
治療とラジオ波焼灼療法の比較
：傾向スコア解析

2 0 2 3

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

関野 雄太

1. 原著論文

本学位論文では、Liver Cancer (2022) (DOI: 10.1159/000528537)に the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)のもと open access として掲載された論文の内容を、再利用している。

2. 目次

1. 原著論文	1
2. 目次	4
3. 要旨	7
1) 目的	7
2) 方法	8
3) 結果	8
4) 結論	9
4. 背景	10
1) 疫学	10
2) 肝機能の評価について	10
① Child-pugh 分類	10
② ALBI スコア	11
③ FIB-4 index	11
3) 肝細胞癌の治療法と選択	12
4) 肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法 (RFA)	13

5) 肝細胞癌に対する陽子線治療	13
6) 肝細胞癌における PBT と RFA の比較研究の現状	14
7) 肝細胞癌の予後解析における傾向スコアマッチングの内容	15
5. 目的	15
6. 方法	16
1) 患者背景	16
2) 陽子線治療	16
3) ラジオ波焼灼術	17
4) フォローアップ	18
5) 統計解析	19
7. 結果	20
1) 患者背景	20
2) 再発と生存割合	24
3) サブグループ解析	28
4) 再発形式の比較	31
5) 有害事象	34

8. 考察	34
1) 概要	34
2) RFS の結果と局所制御の群間差	35
3) OS の結果	36
4) 安全性評価	37
5) PSM と交絡因子	38
6) 本研究の限界	38
9. 結語	39
10. 要約図	40
11. 参考文献	41
12. 謝辞	50
13. 用語集	51

3. 要旨

1) 目的

初発単発肝細胞癌に対する標準治療は外科的切除である。しかし、慢性肝疾患の併存により、手術の候補となるのはわずか 20%と限られ、非外科的局所治療としてラジオ波焼灼療法 (RFA) や陽子線治療 (PBT) を含めた放射線治療など、いくつかの治療選択肢がある。

RFA は、手術に適さない 3cm 以下の腫瘍を有する患者に対する標準治療となっており、大規模施設では 5cm までの腫瘍を含むように拡大されている。しかし、RFA には腫瘍が大きい場合や大血管に近い場合には熱損失により効果が低下し、また腫瘍が胆管に隣接する場合には肝内胆管損傷のリスクがある。

PBT は従来の放射線治療とは異なる物理的特性を持ち、体表から設定した距離で効果を最大限に発揮することができる。従来の放射線治療では、肝臓の放射線感受性が高く、障害を受けやすいため、高線量による治療が困難であったが、PBT では肝機能を温存しながら高線量照射が可能となった。そのため、これまで PBT の肝細胞癌に対する安全性と有効性が報告されてきた。

PBT は手術よりも低侵襲で、局所制御に優れているため、RFA と並ぶ治療法の候補と考えられている。しかし、治療歴のない初発単発肝細胞癌患者に対して、PBT と RFA の生存を比較した研究はない。そこで本研究では、交絡因子を傾向スコアマッチング

(PSM)により調整した上で、長期予後を比較することで、初発単発肝細胞癌患者におけるPBTとRFAの有効性を検討した。

2) 方法

2001年1月から2013年12月までに筑波大学附属病院でPBT、また同期間に東京大学附属病院でRFAを受けた初発単発肝細胞癌患者を対象とした。陽子線の照射線量は腫瘍の局在に合わせて、末梢:66Gy(RBE)/10分割、肝門部隣接:72.6Gy(RBE)/22分割、腸管近接:74Gy(RBE)/37分割で照射した。RFAは入院で行われ、17 Cool-Tip RF Ablation Systemを用い、リアルタイム超音波ガイド下で実施された。有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03に基づき評価した。PSMに含まれる共変量は年齢、性別、腫瘍径、腫瘍マーカー、肝機能など16項目を用い、1対1マッチングを実施した。無再発生存割合(RFS)と全生存割合(OS)はKaplan-Meier法により推定し、Cox比例ハザードモデルで検定を実施した。p値<0.05を統計的に有意とした。

3) 結果

本研究では、PBTを受けた95例とRFAを受けた836例を対象とした。追跡期間の中央値は、PBT群で64.5(1~223)か月、RFA群で80.6(1~236)か月であった。PSMで83例がマッチングされた。PSM後の3年および5年RFSは、PBT群でそれぞれ49.5%および35.5%、RFA群で34.0%および20.9%であった。PBTとRFAで

は RFS に有意差はなかった(ハザード比 0.72、95%信頼区間(CI) 0.52-1.01、 $p=0.058$)。PSM 後の 3 年および 5 年 OS は、PBT 群でそれぞれ 77.8%と 57.1%、RFA 群で 81.7%と 67.7%、OS 中央値はそれぞれ 72.1 か月と 87.9 か月であった。PBT と RFA で OS に有意差はなかった(ハザード比 1.31, 95%CI 0.90-1.90, $p=0.160$)。安全性について PBT 群では Grade 3 以上の有害事象を認めなかった。RFA 群では、RFA 施行後 30 日以内に Grade 3 の有害事象を 2 件(腹腔内出血 1 件、血胸 1 件)認めた。

4) 結論

傾向スコア PSM 後、PBT は RFA と比較して RFS および OS に有意差を認めなかった。PBT の低侵襲性を考慮すると、初発単発肝細胞癌に対して PBT は RFA に代わる選択肢となり得る。

4. 背景

1) 疫学

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma:HCC)は、男性で5番目、女性で9番目に多いがんであり、世界のがんによる死亡原因の第2位である [1,2]。肝細胞癌は肝炎や肝硬変を背景とし、肝炎の原因としてB型・C型のウイルス性、アルコール性、非アルコール性脂肪性など原因は多岐にわたる。そのため、高い頻度で新規の肝細胞癌が発生するため肝内に異時性・異所性の発生を認めることがある。さらに背景とした肝炎や肝硬変により、肝機能低下を認めるため治療法選択において、治療法検討時の肝機能と治療後の予測残存肝機能を考慮する必要がある。治療後の予後についても、肝細胞癌の予後とは別に、肝炎・肝硬変も予後に大きく影響し、肝硬変が進行すると非代償性肝硬変となり、肝不全、消化管出血を来すリスクが高まる。そのため他の悪性腫瘍と比較して、非癌死が多く認められることが知られている[3-5]。

2) 肝機能の評価について

肝細胞癌患者の治療法は、合併する肝炎、肝硬変の有無や程度に大きく左右される。肝機能評価は2つの観点があり、主にアルブミンを評価の中心とした合成能力評価と肝硬変に伴い進行する肝臓の線維化評価がある。特に合成能力評価に用いられるChild-Pugh分類は、治療選択のアルゴリズムに組み込まれている。

① Child-pugh 分類

	1点	2点	3点
--	----	----	----

①脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
②腹水	ない	少量	中等量
③血清ビリルビン値(mg / dL)	2.0 mg/dL 未満	2.0-3.0 mg/dL	3.0 mg/dL 超
④血清アルブミン値(g/ dL)	3.5g/dL 超	2.8-3.5g/dL	2.8g/dL 未満
⑤プロトロンビン活性値(%)	70%超	40-70%	40%未満

上記 5 つの項目について、所見毎の点数の合計が 5～6 点では Child-Pugh A、7～9 点では Child-Pugh B、10 点以上では Child-Pugh C とされている。前述の通り、治療選択アルゴリズムに採用され、肝細胞癌診療で広く用いられている一方、脳症・腹水が主観的判断によるため評価にバラツキが生じる可能性があること、合成能力評価項目が主であり、肝硬変に伴う肝臓の線維化の評価項目が含まれていない点がデメリットである。

② ALBI スコア

Child-Pugh スコアをより簡便にすることを目的として開発された指標。脳症や腹水などの主観的項目を用いず、プロトロンビン活性値が抗凝固剤により病態を反映していない場合にも用いることができる。

$$\text{ALBI スコア} = (\log_{10}(17.1 \times \text{血清ビリルビン値}[\text{mg/dL}]) \times 0.66) + (10 \times \text{血清アルブミン値}[\text{g/dL}] \times -0.085)$$

③ FIB-4 index

Child-Pugh スコアや ALBI スコアが合成機能を評価するのに対して、肝臓の線維化を評価する指標。

$$\text{FIB-4 index} = (\text{年齢} \times \text{AST}) \div (\text{血小板数} \times \sqrt{\text{ALT}})$$

3) 肝細胞癌の治療法と選択

肝細胞癌は前述の通り、背景とした肝炎・肝硬変により多発病変を認めることも多く、また治療時の肝機能を踏まえた治療選択が必要である。そのため、他の癌腫と異なり、治療選択のアルゴリズムには、TNMのような病変の進展程度による病期分類のみではなく、肝機能評価が組み込まれている[3-5]。

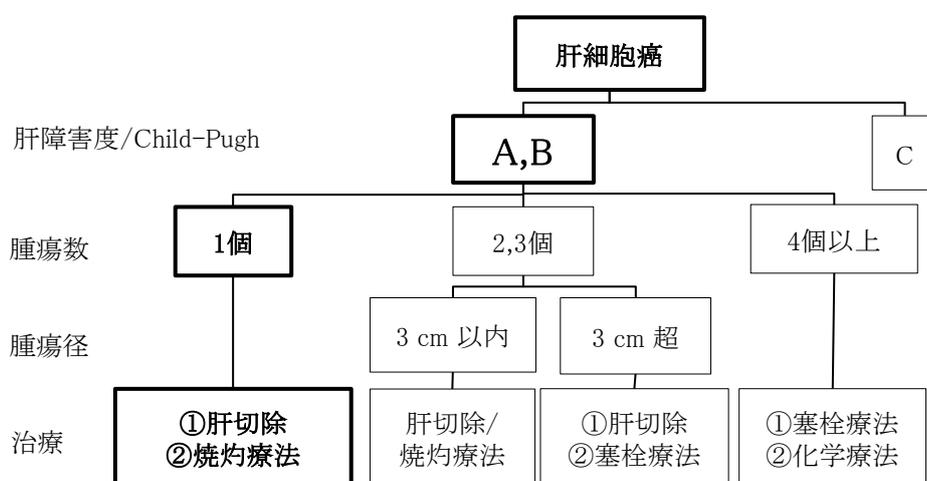


図 3 3) 肝細胞癌治療アルゴリズム

(肝癌診療ガイドライン 2016 年版より一部改変)

日本肝臓学会、欧州肝臓学会、米国肝臓学会のガイドラインでは、単発肝細胞癌に対する第一選択治療として外科的切除が推奨されている[3-5]。しかし、慢性肝疾患が併存しているため、手術の候補となるのは 20%程度と限定される[6]。切除以外の治療選択肢として、ラジオ波焼灼療法(RFA)や、陽子線治療(PBT)を含めた放射線治療など、いくつかの非外科的局所治療が利用可能である。陽子線治療を含む放射線治療は肝細胞癌治療アルゴリズムの中には記述されていないが、肝癌診療ガイドライン 2017 年版本文には「他の局所療法の適応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]を行うことを検討してよい。」と記載されている[5]。

4) 肝細胞癌に対するラジオ波焼灼療法(RFA)

RFAは、手術に適さない3cm以下の腫瘍を有する患者に対する標準治療となっており[3-5]、直径2cm未満の小さな孤立性腫瘍を有する患者において最良の結果をもたらすことが報告されている[7,8]。一部のハイボリュームセンターでは、RFAの適応は5cmまでの腫瘍まで拡大されている[9-11]。しかしながら、RFAで問題となることとして、腫瘍が大きい場合や大血管に近い場合には熱損失により効果が低下すること[12]、腫瘍が胆管に隣接する場合には肝内胆管損傷のリスクがあることである[12,13]。

5) 肝細胞癌に対する陽子線治療

肝細胞癌に対する陽子線治療(PBT)は、2000年代に日本で初めて開発・報告された[14,15]。PBTは、従来の放射線治療とは異なる線量的な優位性につながる特徴的な物理的特性を有している[16,17]。この特性は、肝組織が放射線損傷を受けやすいことを考慮すると、肝臓を最大限に温存する点で有利である[18]。これまでの研究で、PBTは大血管や胆管損傷のリスクが低く、安全で良好な局所制御が可能であることが示されている[19-23]。

6) 肝細胞癌におけるPBTとRFAの比較研究の現状

PBTは手術よりも低侵襲で、局所制御率に優れているため、RFAと並ぶ治療法として考えられる。しかし、PBTに関する治療成績の報告は後向き単施設のものが多く、さらに他の治療法との比較がされず単群研究が多い。2021年にKimらが、再発または残存肝細胞癌に対するPBTとRFAの無作為化比較試験(RCT)を報告した[24]。この研究では、肝細胞癌に対する治療歴のある患者が登録され、主要エンドポイントは2年間の局所無増悪生存期間であった。そのため現時点で、「初発」の肝細胞癌患者に対する、PBTとRFAの全生存期間を比較した研究はない。

RFAとPBTでは治療内容が異なり侵襲の程度が大きく異なること、および陽子線治療が公的保険の対象ではなく治療費が約300万円程度かかり経済的負担が大きいことから、現時点で初発肝細胞癌に対する前向き比較研究がなく、新規に立案されることも容易ではないと考える。そのため後向き研究としても、後述するように傾向スコアを用いた交絡因子を調整し、PBTとRFAを比較することが重要と考えられる。

また局所制御の比較について、本研究では競合リスク解析を副次的評価項目として実施する。競合リスクとは、悪性腫瘍の再発を評価する場合において、先に死亡が起きた場合、再発を正確に評価することができないことを示す。競合リスク解析とは、この競合リスクに対して初回に発生したイベント毎(本研究では、局所再発・局所再発以外の再発・再発無しの死亡の3種類)の累積発生割合を比較する解析方法である。

本試験で局所制御を比較するエンドポイントとして競合リスク解析を用いた理由として、局所評価を行う場合に、局所無再発生存割合を用いると、死亡も再発も同様にイベントとなるため、死亡の発生割合が群間で偏りが出る場合に、再発の群間差を適切に評価できないと考えたためである。以上より、本研究では、局所制御を評価するために競合リスク解析を用いた。

7) 肝細胞癌の予後解析における傾向スコアマッチングの内容

傾向スコアマッチング (PSM) は、データを比較する際に患者選択バイアスのリスクを低減するために使用される。いくつかの研究グループは、肝細胞癌患者における RFA と定位放射線治療 (SBRT) の生存について PSM をもちいて比較している [25-29]。しかし、これらの研究では PSM の因子に肝機能評価 (合成能力や線維化) を用いていない研究も含まれている。肝細胞癌の PSM では、交絡因子に腫瘍径・腫瘍マーカーなどの腫瘍因子に加えて、Child-Pugh スコア・ALBI スコア・FIB-4 index などの肝機能評価を因子に含めることが重要である。

5. 目的

初発単発肝細胞癌患者に対して、PBT と RFA の全生存期間を、交絡因子を PSM により調整した上で比較することで、初発単発肝細胞癌患者における PBT と RFA の有用性を検討することを目的とした。

6. 方法

1) 患者背景

2001年1月から2013年12月までに筑波大学附属病院でPBT、または同期間に東京大学附属病院でRFAを受けた治療歴のない肝細胞癌患者を対象とした。複数病変がある場合は局所制御の評価で比較可能性に問題が生じる可能性があるため、単発病変のみを対象とした。その他の適格規準は、腫瘍径 $\leq 5\text{cm}$ 、肝外転移や血管侵襲がないこと、Child-Pugh分類 $\leq \text{B8}$ 、総ビリルビン $\leq 3.0\text{ mg/dL}$ 、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 0-1であった。日本肝臓学会のガイドラインでは、小さな腫瘍はRFA単独で、大きな腫瘍はRFAに経動脈的化学塞栓術(TACE)を併用して治療することが推奨されているため[5]、RFAまたはPBTの3か月以内に同じ標的病変に対してTACEを受けた患者も対象とした。重複がんのために緩和目的で治療された患者は除外した。肝細胞癌の診断は、コンピューター断層撮影(CT)または磁気共鳴画像法(MRI)で、動脈相の増強と後期相のウォッシュアウトをもとに行った[5]。

2) 陽子線治療

陽子線は155-250MeVのエネルギーでシンクロトロン加速器において生成され、回転ガントリーで照射された。線量分布はすべてペンシルビーム法を用いて計算した。臨床標的体積(CTV)は、画像上の造影病変である肉眼的腫瘍体積に全方向3～

5mmを加えた領域と定義した。血管や腸管に近接する症例ではCTVマージンを調整した。陽子線の線量分割は、肝門部や腸管の安全性を確保するため、腫瘍の位置に基づいて、末梢病巣に位置する腫瘍には66Gy(相対生物学的効果[RBE])を10分割で、肝門部に隣接する腫瘍には72.6Gy(RBE)を22分割で、腸管に近いものには74Gy(RBE)を37分割で照射した[21]。総照射量は72.6(66-74)Gy(RBE)であった。内訳として、66Gy(RBE)/10分割(n = 43)、70Gy(RBE)/35分割(n = 8)、72.6Gy(RBE)/22分割(n = 37)、74Gy(RBE)/37分割(n = 7)であった。正常組織の線量制約は、脊髄、胃、十二指腸:最大線量50Gy(RBE)、大腸:最大線量60Gy(RBE)と規定した。皮膚への線量は、処方線量の95%が照射される範囲をできるだけ狭くなるように調整した。

3) ラジオ波焼灼術

RFAは入院で行われ、手技の詳細は他の文献に詳細が記載されている[30]。RFAは、2cmまたは3cmの先端を持つ17G内部冷却電極システム(Cool-Tip RF Ablation System, Medtronic Japan Co., Tokyo, Japan; VIVA RF Electrode, StarMed Co., Goyang, Korea)を用い、リアルタイム超音波ガイド下で実施された。大きな腫瘍の場合は、腫瘍全体が焼灼による壊死体積で覆われるように、電極を異なる部位に繰り返し挿入し焼灼を実施した。RFAの効果を評価するため、RFA後1-3日目に5mm

厚の CT 評価を行った。完全焼灼の定義は、腫瘍全体が低輝度化し、周囲に十分なマージンがあることとし、焼灼は、完全な切除が得られるまで繰り返された。

4) フォローアップ

治療終了後、両群とも画像検査として CT または MRI を行い、腫瘍マーカーとしてアルファフェトプロテイン (AFP) およびデスガンマカルボキシ・プロトロンビン (DCP/PIVKA-II) を含む検査を 2~4 か月ごとに実施した。再発の評価は両施設の放射線科医によって最終的に確認が行われた。腫瘍の再発は、肝細胞癌の初回診断に適用されたものと同じ画像所見を元に診断した。再発のパターンは以下のように分類し、治療部位の内部または隣接部位に再発した場合：局所再発、治療部位から離れた再発のうち、肝臓内：肝臓内再発、肝臓外のリンパ節・遠隔転移：肝臓外転移とした [31]。再発形式に関係なく、最初の再発を RFS のイベントとして扱った。有害事象の定義は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 [32] に従った。また、両群で ALBI スコアを用いて治療前と治療後 6 ヶ月の肝機能の変化を検討した [33]。

肝細胞癌に対する初期治療 (PBT または RFA) と生存状況に関する情報を収集した。死因は、日本肝癌研究会による「臨床・病理、原発性肝癌取扱い規約」に従い判定した [34]。観察期間は、2020 年 12 月 31 日に打ち切った。

5) 統計解析

治療と選択バイアスによる潜在的な交絡の影響を軽減するために PSM を適用した。傾向スコアモデルに含まれる共変量は表 1 に示すとおりである。欠損共変量の多重代入は連鎖方程式による多変量代入法に基づいて行われた。その後、LASSO ロジスティック回帰に基づいて傾向スコアを推定し、最後に各患者についてスコアを平均化した[35]。傾向スコアを推定した後、各治療群の患者を、傾向スコアの対数の 0.25 標準偏差に設定されたキャリパー距離で、傾向スコアの低いものから高いものへと置換なしの最近傍マッチングを用いて 1 対 1 にマッチングさせた。一致しなかった症例は廃棄された。2 群間に十分な重複があるかどうかを評価し、傾向スコア分布に関して両群の比較可能性を確認した。

無再発生存割合 (RFS) と全生存割合 (OS) は、RFA 群では治療開始日、PBT 群では PBT 開始日から、それぞれ再発、死亡、最終フォローアップの日まで算出された。RFS および OS は Kaplan-Meier 法により推定し、ハザード比 (PBT/RFA) の推論は、ロバスト推論を用いた Cox 比例ハザードモデルで行った[36]。また、PBT または RFA 前に TACE を受けた患者を除外した感度分析も行った。競合リスク分析を用いて、局所再発、局所再発を除く再発、死亡などのそれぞれ競合する事象の差を分析した。競合リスクの評価は Fine and Gray 回帰モデルを用いて累積発生率曲線を推定した[37]。共変量による RFS と OS のサブグループ解析は、マッチングサンプルの Cox 比

例ハザードモデルを用いて行われた。すべての統計解析は、R version 4.1.0 ソフトウェア (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて実施された。p 値 < 0.05 を統計的に有意とした。

7. 結果

1) 患者背景

本試験では、PBT を受けた 95 例と RFA を受けた 836 例を対象とした (図 1)。図 1 の追跡不能例の他に、PBT 群で 1 人の患者について、再発データがないため再発の解析からは除外したが、生存情報のみ得られたため OS の解析に含めた。全患者 (n = 931) の患者背景を表 1 に示す。追跡期間の中央値は、PBT 群で 64.5 (1~223) か月、RFA 群で 80.6 (1~236) か月であった。全例において、PBT 群では、男性が多く、C 型肝炎感染が少なく、DCP 値が高く、腫瘍径が大きい傾向を認めた。RFA 群では、より多くの患者が TACE を受けていた。PSM 後は、PBT 群と RFA 群の間で、すべての共変量について適切なバランスを達成した。

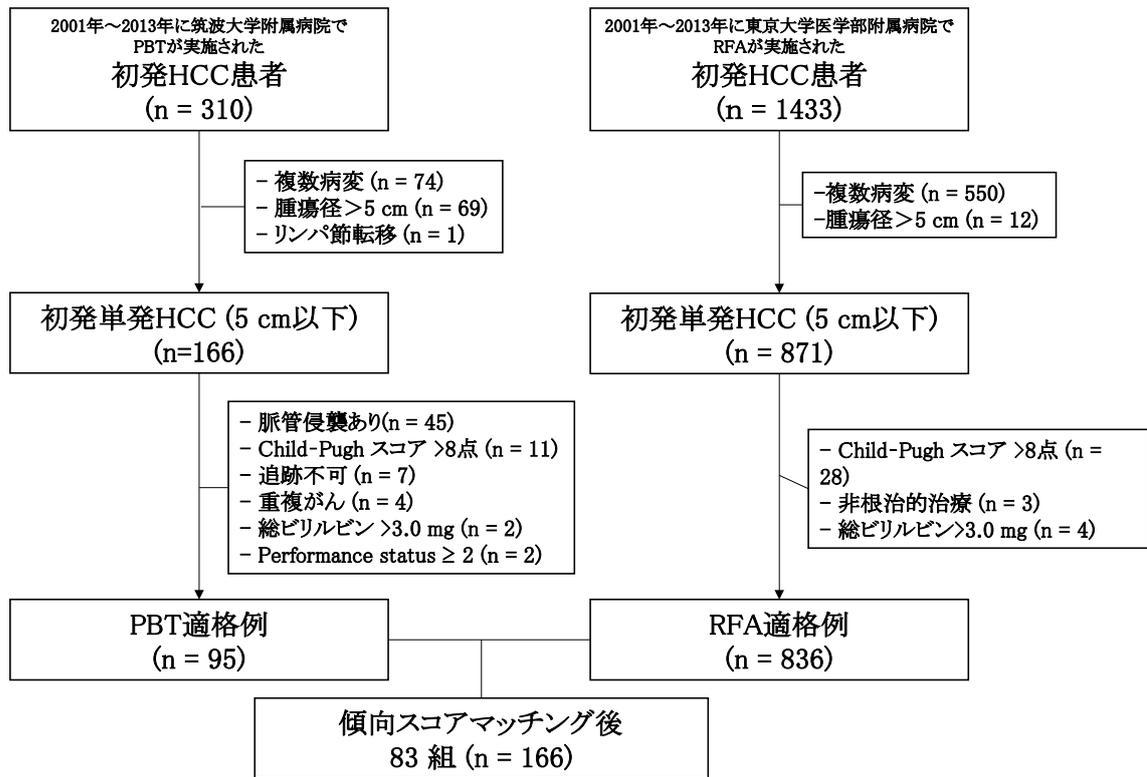


図1: CONSORT

表1:患者背景

	全例			PSM 後		
	PBT (n = 95)	RFA (n = 836)	p-value	PBT (n = 83)	RFA (n = 83)	p-value
平均年齢 (SD)	70.0(11.0)	69.3(9.1)	0.532	70.3 (10.7)	70.9 (9.3)	0.670
性別, n (%)			0.03			0.850
男性	69 (73%)	507 (61%)		59 (71%)	61 (74%)	
女性	26 (27%)	329 (39%)		24 (29%)	22 (26%)	
背景肝, n (%)						
HBV	16 (17%)	110 (13%)	0.403	15 (18%)	14 (17%)	1.00
HCV	56 (59%)	612 (73%)	0.005	52 (63%)	46 (55%)	0.391
Child-Pugh, n (%)			0.993			0.663
A	79 (83%)	691 (83%)		69 (83%)	72 (87%)	
B	16 (17%)	146 (17%)		14 (17%)	11 (13%)	
血小板中央値 [IQR], 1.00/ μ L	12.2 [8.6, 15.1]	11.4 [8.2, 15.2]	0.318	12.1 [8.3, 14.9]	13.2 [9.5, 18.3]	0.017
アルブミン平均値 (SD), g/dL	3.7 (0.5)	3.7 (0.5)	0.598	3.7 (0.6)	3.8 (0.5)	0.304
総ビリルビン平均値 (SD), mg/dL	0.8 (0.4)	0.8 (0.5)	0.086	0.8 (0.4)	0.8 (0.4)	0.903
AST 中央値 [IQR], U/L	45.0 [28.5, 62.0]	50.0 [35.0, 69.0]	0.067	48.0 [31.5, 62.0]	42.0 [29.0, 62.0]	0.271
ALT 中央値 [IQR], U/L	37.0 [23.5, 61.0]	43.0 [27.0, 67.0]	0.141	42.0 [24.0, 67.5]	36.0 [20.5, 55.5]	0.088
PT 平均値 (SD), %	85.1 (15.7)	84.6 (13.8)	0.740	85.2 (15.7)	86.7 (12.9)	0.518
ALBI スコア平均値 (SD)	-2.45 (0.49)	-2.40 (0.43)	0.278	-2.45 (0.50)	-2.51 (0.41)	0.366
FIB-4 index 中央値	4.38	4.83	0.161	4.47	3.76 [2.40,	0.335

[IQR]	[2.61, 6.68]	[2.98, 7.56]		[2.88, 7.21]	6.66]	
AFP 中央値 [IQR], ng/mL	11.0 [5.0, 113.5]	14.0 [5.8, 51.8]	0.957	9.0 [5.0, 33.5]	16.0 [5.0, 48.4]	0.941
DCP 中央値 [IQR], ng/mL	37.0 [20.0, 138.5]	21.0 [15.0, 44.0]	<0.001	30.0 [19.0, 69.3]	33.5 [19.0, 127.5]	0.328
腫瘍径中央値 [IQR], mm	30.0 [21.0, 40.0]	22.0 [17.0, 28.0]	<0.001	28.0 [19.5, 34.0]	27.0 [20.0, 36.0]	0.365
≤20 mm, n (%)	24 (25.3)	347 (41.5)		24 (28.9)	23 (27.7)	
>20 mm, ≤30 mm, n (%)	31 (32.6)	330 (39.5)		31 (37.3)	27 (32.5)	
>30 mm, n (%)	40 (42.1)	159 (19.0)		28 (33.7)	33 (39.8)	
血管内治療併用, n (%)	14 (15%)	217 (26%)	0.023	14 (17%)	14 (17%)	1.000

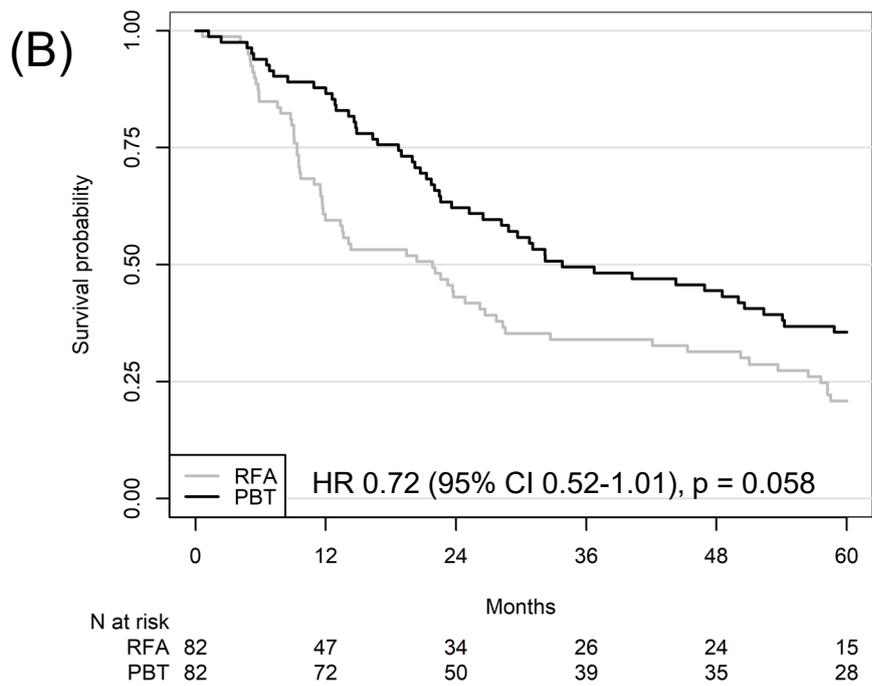
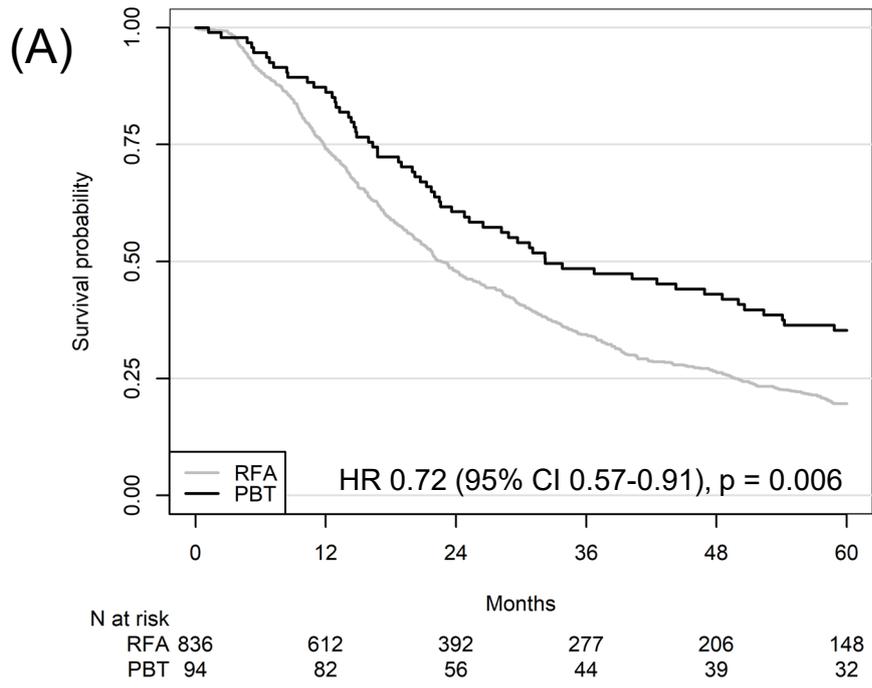
略語: AFP, α -フェトプロテイン; ALBI score, アルブミンビリルビンスコア; ALT, アラニンアミノトランスアミナーゼ; AST, アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ; DCP, デスガンマカルボキシ・プロトロンビン; IQR, 四分位範囲 ; PBT, 陽子線治療; PSM, 傾向スコアマッチ; PT, プロトロンビン時間; RFA, ラジオ波焼灼療法; SD, 標準偏差.

2) 再発と生存割合

図 2 に全例と PSM 後の RFS と OS の結果を示す。PSM 後、再発は PBT で初期治療された患者のうち 53 人、RFA で初期治療された患者のうち 60 人に観察された。

RFS 中央値は、PBT 群 33.8 か月、RFA 群 21.8 か月であった。3 年および 5 年 RFS は、PBT 群でそれぞれ 49.5% および 35.5%、RFA 群で 34.0% および 20.9% であった。PBT と RFA では RFS に有意差はなかった(ハザード比 0.72、95%信頼区間(CI) 0.52-1.01、 $p=0.058$)。PSM 後では、PBT 群 58 例、RFA 群 51 例の死亡を認めた。死因は、PBT 群 32 人、RFA 群 26 人の原病死、それぞれ 6 人と 9 人の肝不全関連死亡、17 人と 13 人の肝臓と無関係な他病死、不詳は 3 人と 3 人であった。PSM 後の 3 年および 5 年 OS は、PBT 群でそれぞれ 77.8% と 57.1%、RFA 群で 81.7% と 67.7%、OS 中央値はそれぞれ 72.1 か月と 87.9 か月であった。PBT と RFA で OS に有意差を認めなかった(ハザード比 1.31、95%CI 0.90-1.90、 $p=0.160$)。

なお、マッチング前の全例において、RFA が一般的に実施される 20mm 以下の腫瘍径のサブグループは、PBT 群で 24 例/95 例(25%)、RFA 群で 347 例/836 例(42%)であった。この対象で 3 年および 5 年 RFS は、PBT 群でそれぞれ 50.0% および 37.5%、RFA 群で 39.6% および 24.1% であった。PBT 群が少数例ではあるものの、RFS の傾向は大きく変わらない範囲と考えられた。



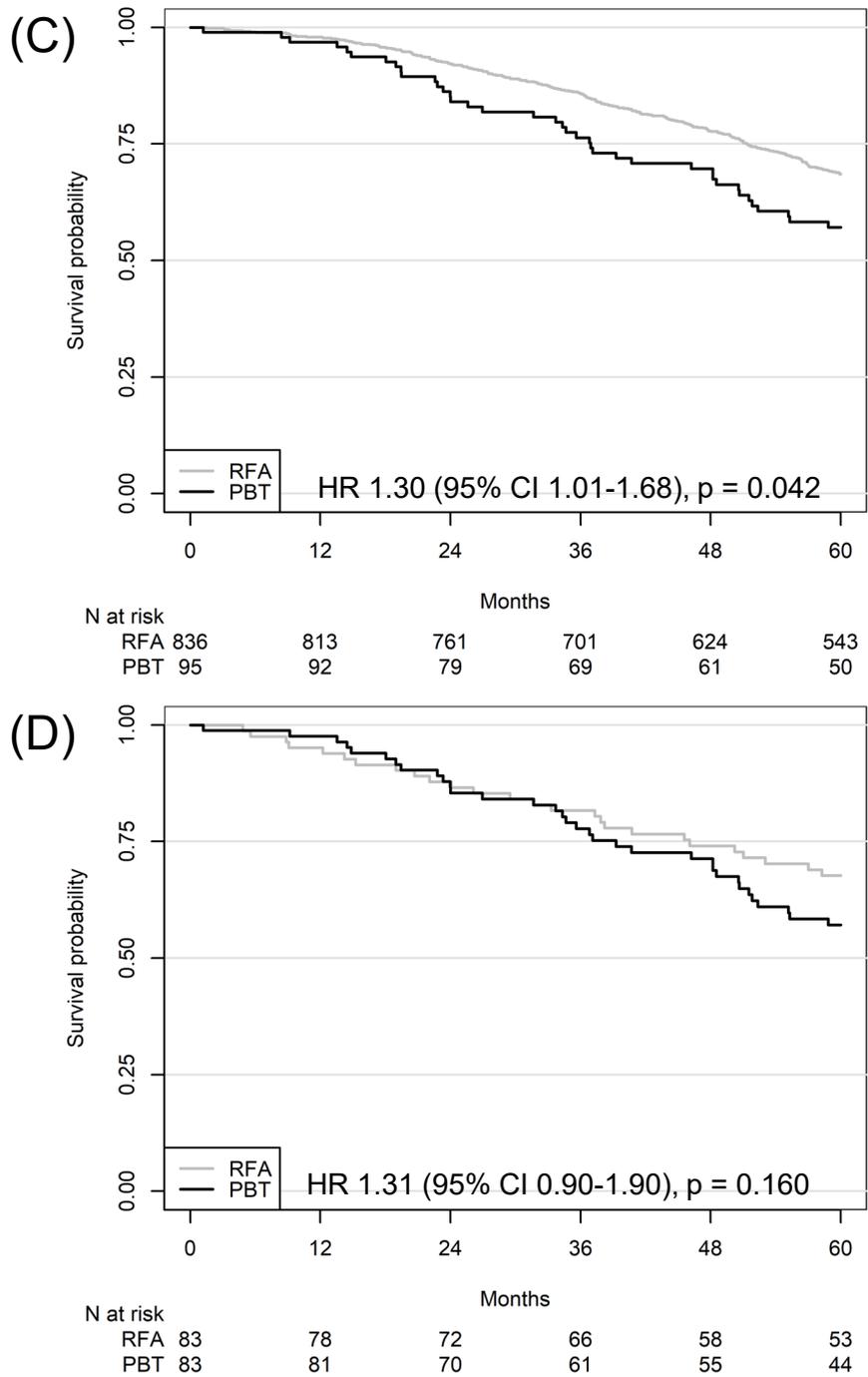
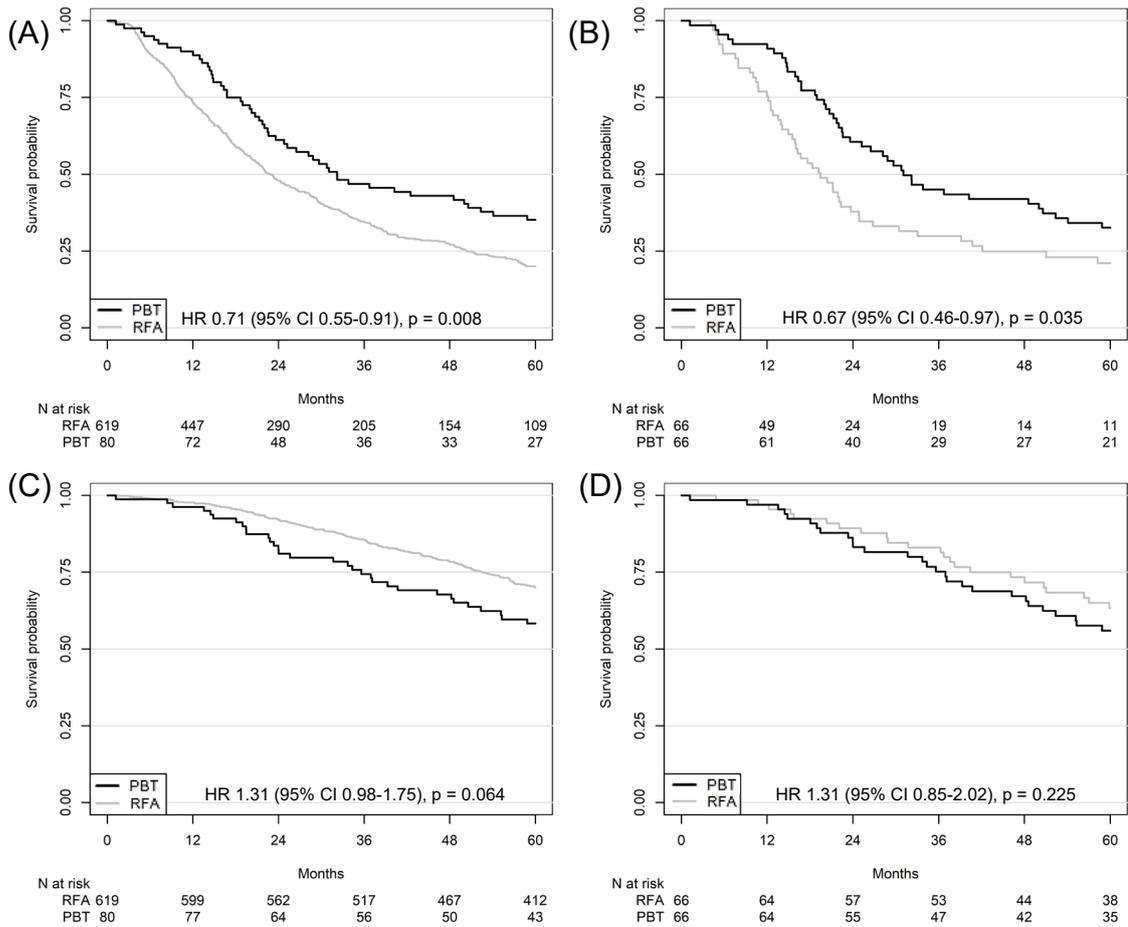


図 2: 生存割合 (A) 全例での無再発生存割合。(B) PSM 後の無再発生存割合。(C) 全例の全生存割合。(D) PSM 後の全生存割合。

PBT または RFA 前に TACE を受けた患者を除外した感度解析でも、同様の結果が得られた(補足図 1)。

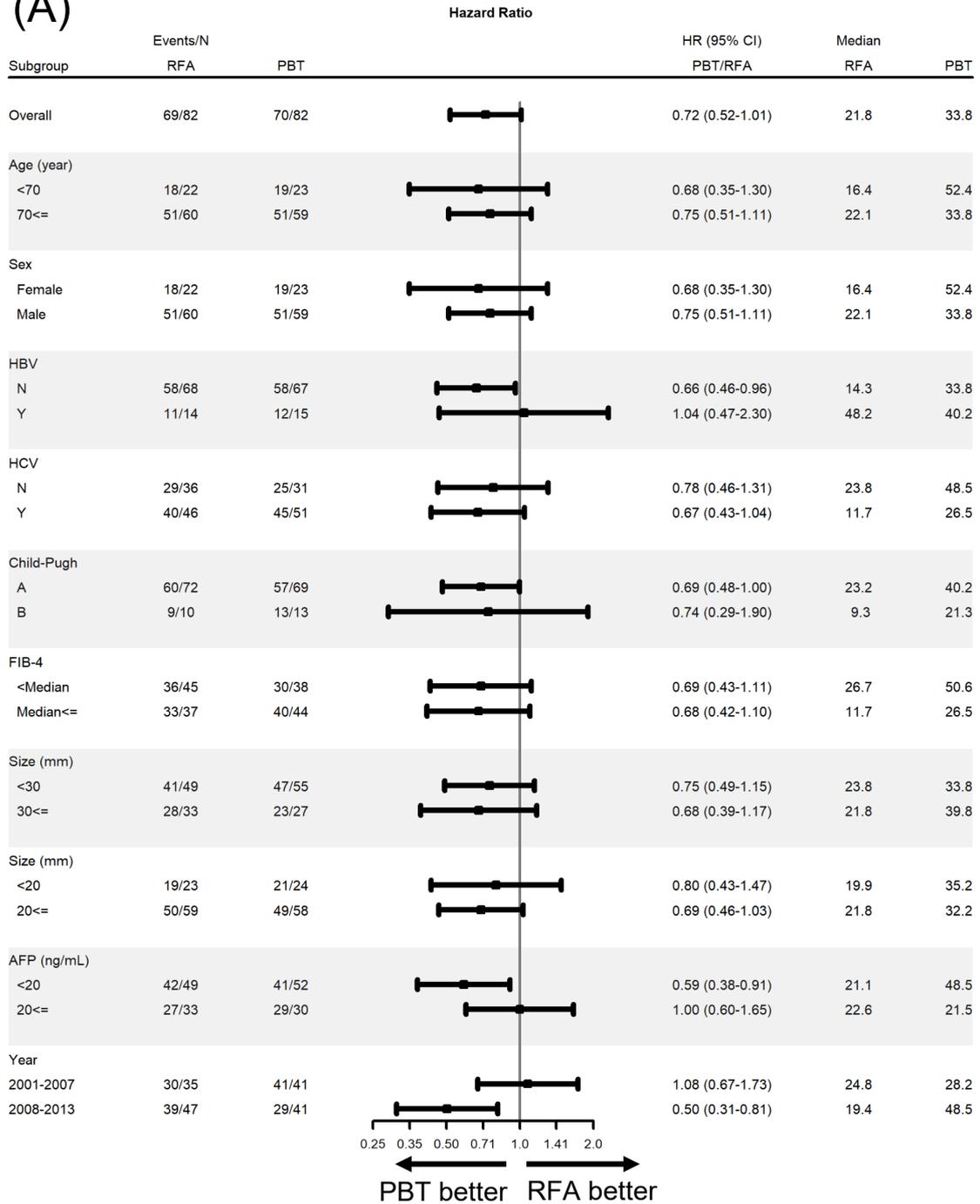


補足図1:生存割合 (A)全例での無再発生存割合。(B)PSM 後の無再発生存割合。(C) 全例の全生存割合。(D) PSM 後の全生存割合。

3) サブグループ解析

PSM 後の OS と RFS の中央値に対する PBT と RFA の効果は、患者背景の因子毎のサブグループ解析でも同様の傾向を示し、腫瘍径や肝機能による有意差は認められなかった(図 3)。なお、肝機能毎の比較について、Child-Pugh A では、OS 中央値は PBT 群 86.4 か月、RFA 群 88.4 か月で、ハザード比は 1.20 (95%CI 0.79-1.81)、Child-Pugh B では、OS 中央値はそれぞれ 44.3 か月、46.1 か月で、ハザード比は 1.72 (95%CI 0.69-4.29) であった。いずれの群でも RFA と PBT の間に有意差は認められなかった。

(A)



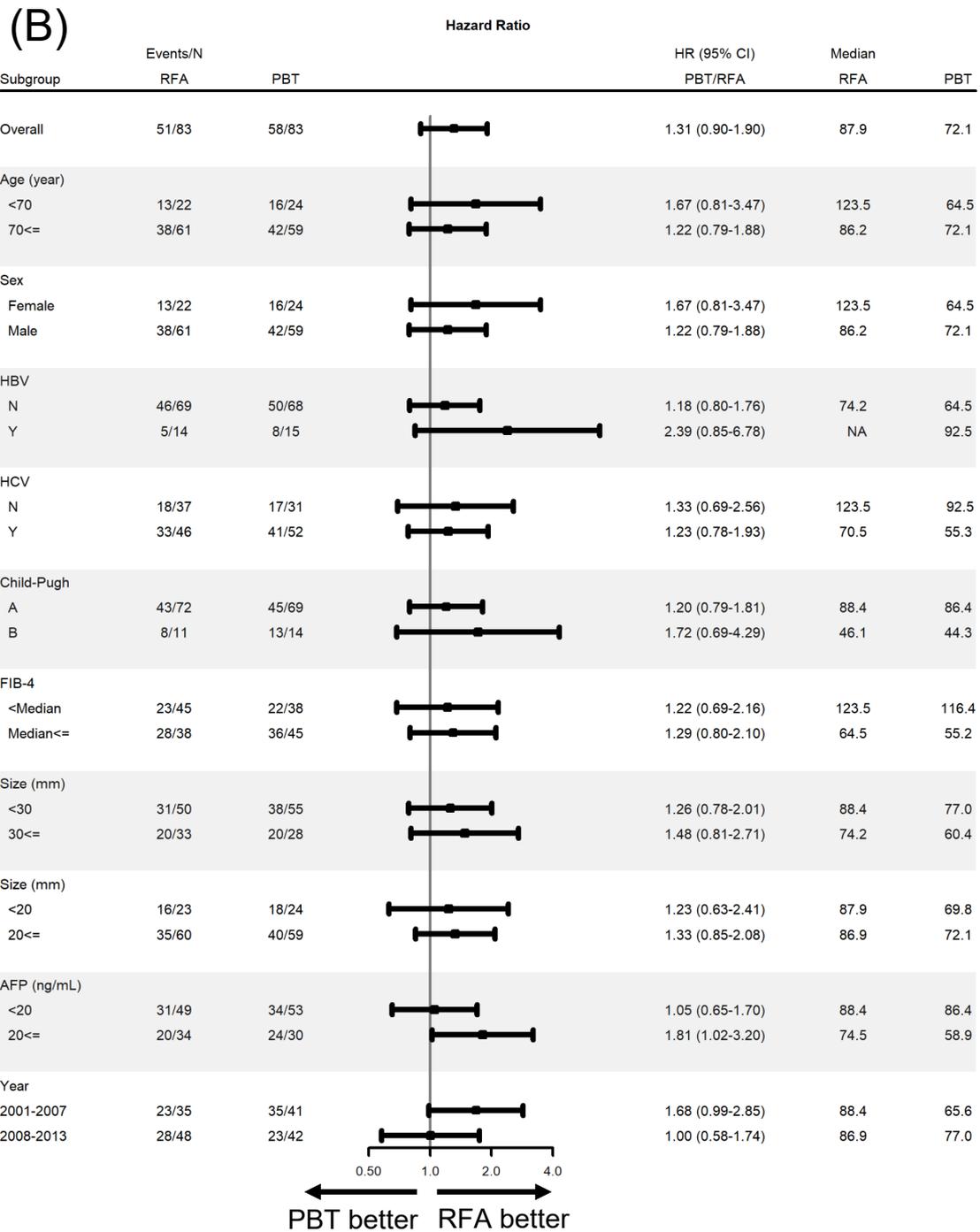
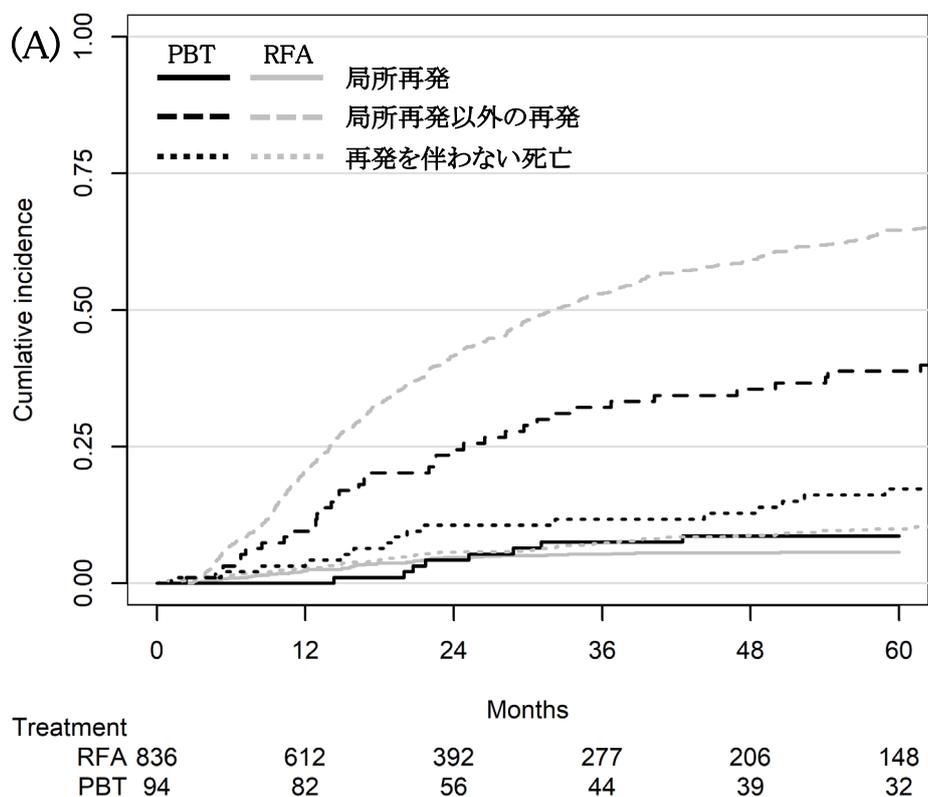


図 3: PSM 後の無再発生存割合および全生存割合の Forest plot 解析。(A)無再発生存割合。(B)全生存割合。

4) 再発形式の比較

競合リスク解析の結果、3年、5年とも、局所再発の累積確率は、PBT群7%、RFA群5%であった($p=0.29$)。局所再発を除く再発の3年および5年の累積確率は、PBT群32%および40%、RFA群52%および63%であった($p=0.016$)。再発を伴わない死亡の累積確率は、PBT群で3年後11%、5年後17%、RFA群でそれぞれ9%、11%であった($p=0.27$) (図4)。



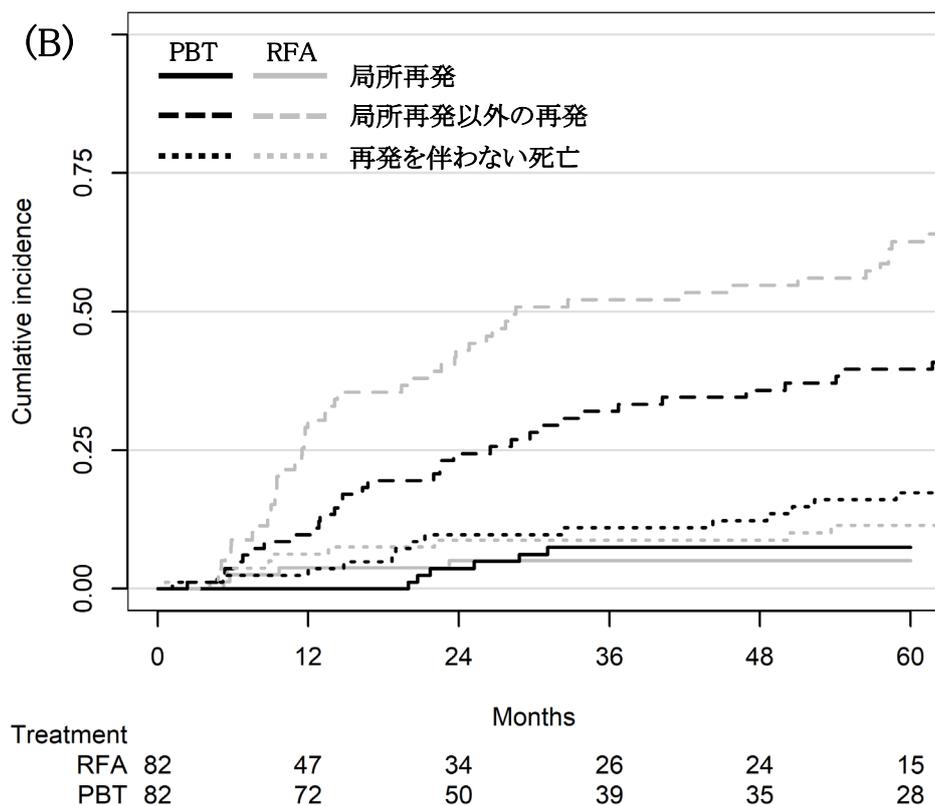


図 4: 死亡と再発の累積割合 (競合リスク解析) (A) 全例、(B) PSM 後。PBT(黒の直線) および RFA(グレーの直線): 局所再発。PBT(黒の破線) および RFA(グレーの破線) の局所再発以外の再発。PBT(黒の点線) および RFA(グレーの点線) において再発を伴わない死亡。

初回再発は、局所再発、肝内再発、肝外再発がそれぞれ PBT 群 8 例、43 例、4 例、RFA 群 4 例、56 例、0 例で、認められた(図 5)。

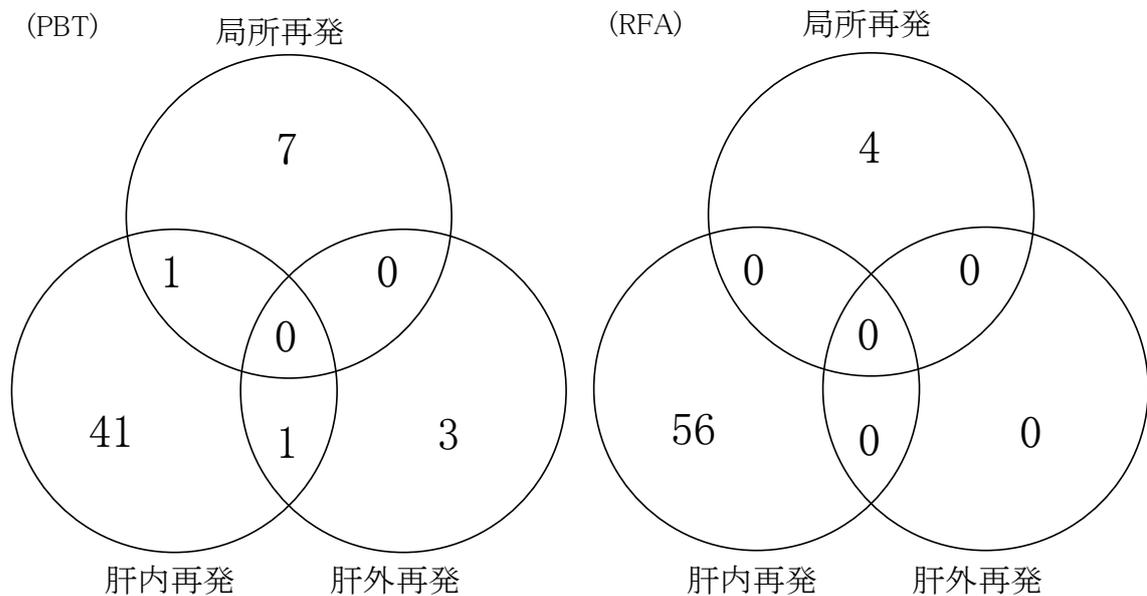


図 5: 初回再発形式のベン図

PBT 群で局所再発または肝内再発した 49 人のうち、25 名が再発に対して根治的治療 (RFA (n=15) または PBT (n=10)) を受け、24 名が非根治的治療 (TACE、化学療法、対処療法) を受けた。非根治的治療の選択理由は以下の通りであった。肝機能以外の患者・腫瘍要因 (患者年齢、腫瘍部位など) : 9 例、3 結節以下の再発で担当医の選択 : 7 例、4 結節以上の多発再発 : 4 例、経済的理由 : 1 例、詳細不明 3 例であった。一方、同様に RFA で再発 60 例中、根治的治療は 56 例 (全て RFA) だった。再発に対する治療割合とそのうち根治的治療 (RFA または PBT) 割合は、RFA 群でそれぞれ高かった ($p < 0.01$, Fisher's exact probability test)。

PBT 群における再発形式ならびに後治療の違いによる OS を比較すると、局所再発または肝内再発し、根治治療を受けた群 25 例、局所再発または肝内再発し、非根治治療となった群 24 例はそれぞれ 3 年 OS:83.6%、79.2%、5 年 OS:66.2%、58.3%であった($p = 0.82$)。

5) 有害事象

PBT 群の全例が重篤な毒性なしに予定された治療を完了した。血液学的異常を除き、重篤な合併症や Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。急性毒性として Grade 1-2 の皮膚炎が全例に、晩期毒性として Grade 1 の肋骨骨折が 3 例に認められた。RFA 群では、RFA 施行後 30 日以内に Grade 3 の有害事象が 2 件認められた:腹腔内出血 1 件、血胸 1 件。治療前と治療 6 か月後の ALBI スコアの平均(\pm SD)は、PBT 群で -2.46 ± 0.41 、 -2.80 ± 0.57 、RFA 群で -2.51 ± 0.41 、 -2.39 ± 0.53 であった。

8. 考察

1) 概要

本研究は、未治療の単発肝細胞癌患者に対して PBT と RFA の RFS と OS を比較した初めての研究である。傾向スコアマッチングにより交絡因子の調整を行い、RFS は PBT、OS は RFA が優位な傾向が認められたが、統計学的有意差は RFS、OS ともに PBT と RFA との間に認められなかった。

2) RFS の結果と局所制御の群間差

本研究では RFS では統計学的有意差はないものの、PBT が RFA より優位な傾向が認められた。この要因について、治療後との局所制御と再発形式について検討した。

局所制御と本試験の対象としている腫瘍径について、日常診療で RFA の対象となる肝細胞癌の腫瘍径は、2cm 未満であることが多いと報告されている[38]。2cm 以上の腫瘍径では、局所再発の発生割合が高いという報告がある [39]。また一般に、2.5cm 以上の肝細胞癌では、複数回の焼灼を必要とすることが多く、十分な 3 次元焼灼マージンを得ることは高い技術が要求される。一方、PBT は 10cm 以上の肝細胞癌に対しても安定した照射マージンを得ることができる[40]。本研究では、PSM 後の RFA 群の腫瘍径中央値は 2.7cm であり、一般的な RFA 適応よりも大きく、RFS に一定の影響を及ぼしたと考えられる。しかし、初回再発形式に注目した競合リスク解析では、両群間で局所再発割合に有意差は認められなかった(図 4)。対して、局所再発以外の再発が、PBT 群で少なかった。これは標的病巣近傍の肉眼では指摘されない微小腫瘍結節に対して、RFA では冷却効果により治療効果が落ちるのに対して、PBT では治療効果が落ちないため両群のマージンは同様の設定でも陽子線治療でより広いマージンで治療できたことが影響した可能性が示唆された。また、治療効果評価で、2 つの治療法間で治療効果が発揮されるまでの機序が異なる影響も考えられる。

PBT 後の反応として、腫瘍は徐々に縮小し、治療した肝細胞癌の中には6ヶ月または12ヶ月で軽度に造影効果を認める場合があるが、腫瘍径や造影効果が増大しない限り再発とは判断されない。一方 RFA は焼灼後に治療効果をすぐに評価できる。治療効果判定時期の違いは、リードタイムバイアスとして影響している可能性が考えられる [41,42]。

3) OS の結果

肝細胞癌では、肝炎・肝硬変を背景としているため新規病変による局所治療に関係のない再発が多い。RFS と OS の違いについて、再発に対する治療も初回治療と同様に OS に影響を与えることが考えられる。再発後治療について、RFA 群では93%が根治的治療(RFA)を受けたのに対し、PBT 群では根治的治療(RFA または PBT)を受けた割合は51%にとどまる。初回再発に対する根治治療群と非根治治療群は根治治療群が良いもののその差は限定的だった。しかし、肝細胞癌が異所性に再発を来し、複数回の再発治療が必要となることを踏まえると、再発毎の対応の差が累積し、OS に影響を及ぼした可能性が考慮される。再発後の根治的治療の違いにつながる要因として、初回治療による肝機能と治療法の選択理由について検討した。初回治療により肝機能が悪化した場合は、再発時の治療法の選択を狭めることにつながり得る。しかし、ALBI スコアを用いて評価した治療前後での肝機能の変化は、PBT は RFA と比較して明らかな肝機能を低下させないことが確認された。実際、PBT 群の非

治療再発患者 24 名のうち、理由不明の 3 名を除き、主な理由は肝機能低下とは無関係であった。再発治療選択理由の内訳より、再発に対する治療選択は施設間で差がある可能性も考慮された。なお、RFA 後再発病変に対する再度の RFA に明らかな制限はないのに対して、PBT 後再発病変に対する、PBT の再照射は忍容性が高く安全であると報告されているが、PBT は累積照射線量と治療費用の点から制限がある [43]。

OS に影響を及ぼす点として併存疾患や他病死が要因として考えられる。PBT と RFA による肝機能の影響に大きな差がないため、図 4 における再発を伴わない死亡が PBT 群で多いことより、併存疾患や他病死による影響が示唆される。しかし、患者の全身状態や併存疾患の評価は、治療法の選択に影響を与える因子であるが、本研究では残念ながら、一部の患者で欠損があったため、本研究では PS や併存症についての解析は含められなかった。

4) 安全性評価

安全性について、肝臓が放射線感受性であるにもかかわらず、正常肝組織に対して大幅な線量低減を可能にする PBT の線量的優位性により、肝機能への影響は限定的であった。肝機能以外の毒性については、PBT 群では Grade 3 以上の急性および晩期有害事象はなかった。

5) PSMと交絡因子

本研究では比較可能性を向上させるためにPSM解析を用いている。肝細胞癌のRFAと放射線治療の比較におけるPSMの使用例はSBRTとRFAの報告がある。しかし、これらの報告は、長期生存割合の情報がないか、または肝機能など交絡する予後因子の一部しか含まれていなかった[25-29]。本研究のPSM解析では、腫瘍因子として腫瘍サイズと腫瘍マーカーを、肝機能評価として各種肝機能生化学検査に加え、肝機能の合成能力と線維化のいずれも因子として含め、計16因子を用いた(表1)[44,45]。一方で、PSM解析に含まれていない潜在的な因子や全身状態・合併症、傾向スコアで調整されていない。PSMはランダム化とは異なり、使用しなかった因子の影響を完全に排除することはできないが、初発肝細胞癌に対するRCTは実施されていないため、本研究は、初発単発肝細胞癌に対してPBTとRFAを比較した現時点で唯一の報告である。

6) 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、可能な限り多くの要因をPSM解析に含めたが、本研究は後向き研究であり、合併症や社会経済的状況などの潜在的因子による影響があり得る。第二に、両群とも単一の施設からの報告である。筑波大学附属病院と東京大学医学部附属病院は、それぞれPBTとRFAの本邦でのハイボリュームセンターである。本試験の対象とする肝細胞癌の腫瘍径は5cmまでとガイドラインで

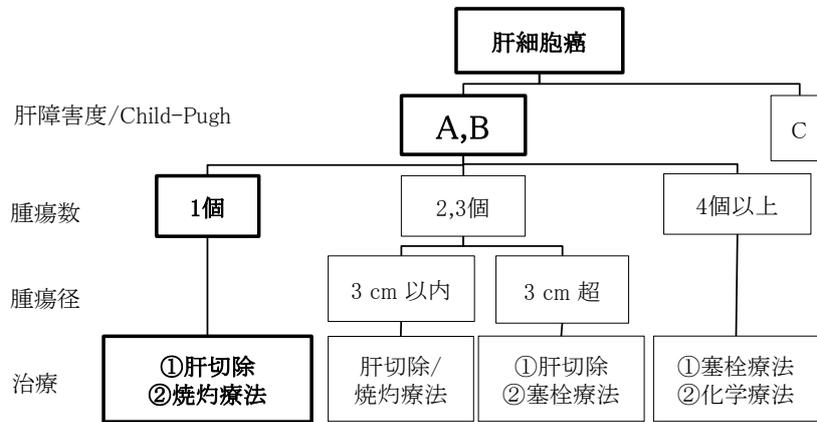
推奨される 3cm よりも大きいこと、また PBT 群の中には本試験の施設外から RFA が困難であることのために紹介された患者が含まれているが施設の状況によっては実施可能である可能性があり、さらにその適応について症例毎の検討を実施していない遡及的解析であるため、結果の一般化可能性は多施設共同研究とは異なる可能性がある。第三に、PSM 後の患者数は各群 83 例と検出力を十分に担保する例数ではない。したがって、今回の結果を確認するためには、より多くの症例数を用いたさらなる前向き多施設共同研究が必要である。

9. 結語

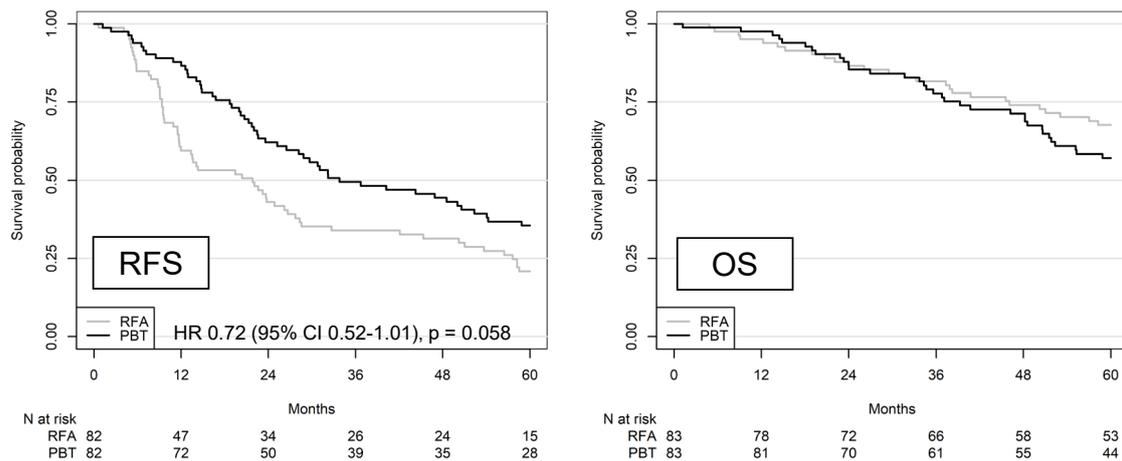
傾向スコアマッチング後、PBT は RFA と比較して RFS および OS に有意差を認めなかった。PBT の低侵襲性を考慮すると、初発単発肝細胞癌に対して PBT は RFA に代わる選択肢となり得る。

10. 要約図

肝細胞癌治療アルゴリズム(一部改変)



傾向スコアマッチング後



本研究は、初発単発肝細胞癌患者に対して、標準治療であるラジオ波焼灼療法 (RFA)と陽子線治療 (PBT)を、交絡因子を傾向スコアマッチング (PSM)により調整した上で、長期予後を比較した。本研究の結果、RFS および OS に有意差を認めなかった。そのため PBT の低侵襲性を考慮すると、初発単発肝細胞癌に対して PBT は RFA に代わる選択肢となり得ることが示唆された。

11. 参考文献

1. Wallace MC, Preen D, Jeffrey GP, Adams LA. The evolving epidemiology of hepatocellular carcinoma: A global perspective. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jul;9(6):765-79.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan;66(1):7-30.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
4. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018;67(1):358-80.
5. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, Takayama T, Kubo S, Shimada M, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatology Research.* 2019;49(10):1109-13.
6. Borie F, Bouvier AM, Herrero A, Faivre J, Launoy G, Delafosse P, et al. Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: A population based study in France. *J Surg Oncol.* 2008;98(7):505-9.

- 7 Livraghi T, Meloni F, di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008;47(1):82-9.
- 8 Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004;40(6):1352-60.
- 9 Seror O, N'Kontchou G, Nault J-C, Rabahi Y, Nahon P, Ganne-Carrié N, et al. Hepatocellular Carcinoma within Milan Criteria: No-Touch Multibipolar Radiofrequency Ablation for Treatment-Long-term Results. *Radiology*. 2016;280(3):981.
- 10 Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-Year outcome and prognostic factors. *American Journal of Gastroenterology*. 2012 Apr;107(4):569-77.
- 11 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology*. 2000 Mar;214(3):761-8.

- 12 Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2010;52(3):380-8.
- 13 Kondo Y, Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, et al. Intrahepatic bile duct dilatation after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: Impact on patient's prognosis. *Liver International.* 2011;31(2):197-205.
- 14 Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A retrospective review of 162 patients. *Clinical Cancer Research.* 2005;11(10):3799-805.
- 15 Sakurai H, Ishikawa H, Okumura T. Proton beam therapy in Japan: Current and future status. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46(10):885-92.
- 16 Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, Linfoot JA, Kling RP, Gottschalk A. Alpha and Proton Heavy Particles and the Bragg Peak in Therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1964 [cited 2020 May 27]. ;75:111-6.
- 17 Bortfeld T, Schlegel W. An analytical approximation of depth-dose distributions for therapeutic proton beams. *Phys Med Biol.* 1996 Aug;41(8):1331-9.

- 18 Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(4):810-21.
- 19 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(9):1839-46.
- 20 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(3):831-6.
- 21 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(4):1039-45.
- 22 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(1):477-82.

- 23 Yoo GS, Yu J il, Park HC, Hyun D, Jeong WK, Lim HY, et al. Do biliary complications after proton beam therapy for perihilar hepatocellular carcinoma matter? *Cancers (Basel)*. 2020 Sep;12(9):1-14.
- 24 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 Mar;74(3):603-12.
- 25 Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, Pollom EL, Caoili EM, Lawrence TS, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(5):452-9.
- 26 Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, Thomes RM, Conway PD, Halfdanarson TR, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for localized hepatocellular carcinoma in nonsurgically managed patients: Analysis of the national cancer database. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(6):600-8.
- 27 Hara K, Takeda A, Tsurugai Y, Saigusa Y, Sanuki N, Eriguchi T, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma Results in Comparable Survival to Radiofrequency Ablation: A Propensity Score Analysis. *Hepatology*. 2019;69(6):2533-45.

- 28 Kim N, Kim HJ, Won JY, Kim DY, Han KH, Jung I, et al. Retrospective analysis of stereotactic body radiation therapy efficacy over radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2019;131:81-7.
- 29 Kim N, Cheng J, Jung I, Liang J der, Shih YL, Huang WY, et al. Stereotactic body radiation therapy vs. radiofrequency ablation in Asian patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2020;73(1):121-9.
- 30 Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: An analysis of 1000 cases. *Cancer*. 2005;103(6):1201-9.
- 31 Ahmed M. Image-guided tumor ablation: Standardization of terminology and reporting Criteria—A 10-year update. *Radiology*. 2014 Oct;273(1):241-60.
- 32 Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 2010
- 33 Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach – The albi grade. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Feb;33(6):550-8.

- 34 Tokyo: Kasahara. Liver Cancer Study Group of Japan. General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer. Third. 2010.
- 35 Mitra R, Reiter JP. A comparison of two methods of estimating propensity scores after multiple imputation. *Stat Methods Med Res.* 2016 Feb;25(1):188-204.
- 36 Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: Reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med.* 2014;33(7):1242-58.
- 37 Gray RJ. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics.* 2008;16(3):1141-54.
- 38 Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Sakamoto M, Shiina S, Takayama T, et al. Report of the 22nd nationwide follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan (2012-2013). *Hepatology Research.* 2022 Jan;52(1):5-66.
- 39 Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut.* 2005 Aug;54(8):1151-6.

40 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 Feb;76(2):460-6.

41 Takahashi H, Sekino Y, Mori K, Okumura T, Nasu K, Fukuda K, et al.
Indicator for local recurrence of hepatocellular carcinoma after proton beam therapy:
Analysis of attenuation difference between the irradiated tumor and liver parenchyma
on contrast enhancement CT. *British Journal of Radiology.* 2020;93(1105). DOI:
10.1259/bjr.20190375

42 Shampain KL, Hackett CE, Tow ㊦ hi S, Aslam A, Masch WR, Harris AC, et
al. SBRT for 肝細胞癌: Overview of technique and treatment response assessment.
Abdominal Radiology. 2021 Aug;46(8):3615-24.

43 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.
Radiotherapy and Oncology. 2017 May;123(2):240-5.

44 Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma:
Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. *Cells.* 2020 Jun;9(6).
DOI: 10.3390/CELLS9061370

45 Tateishi R, Shiina S, Yoshida H, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al.

Prediction of recurrence of hepatocellular carcinoma after curative ablation using three tumor markers. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1518-27.

12. 謝辞

本学位論文は、筆者が筑波大学附属病院陽子線医学利用研究センターで行った研究をまとめたものである。本研究に関してご指導ご鞭撻を頂いた、筑波大学附属病院放射線腫瘍科 櫻井英幸教授、東京大学医学部附属病院消化器内科 建石良介先生、茨城県立中央病院 奥村敏之先生、神戸陽子線センター 福光延吉先生に心より感謝申し上げます。また、データ収集システムの構築にあたり多大なるご協力を頂いた、筑波大学附属病院陽子線治療センター佐藤勝さん、浅野 貴美子さんに深く感謝申し上げます。また、本研究における診療に多大なる貢献を頂いた、筑波大学附属病院放射線腫瘍科、東京大学医学部附属病院消化器内科、筑波大学附属病院消化器内科、および関わられた全ての方々に心より謝意を表明する。

13. 用語集

AFP	alpha-fetoprotein	アルファフェトプロテイン
ALBI	albumin-bilirubin	アルブミン-ビリルビン
ALT	alanine transaminase	アラニントランスアミナーゼ
AST	aspartate transaminase	アスパラギントランスアミナーゼ
DCP	des-gamma-carboxy prothrombin	デスガンマカルボキシプロトロンビン
IQR	interquartile range	四分位範囲
PBT	proton beam therapy	陽子線治療
PSM	propensity score matching	傾向スコアマッチング
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
RFA	radiofrequency ablation	ラジオ波焼灼療法
SD	standard deviation	標準偏差