

原 著

術後再発肝細胞癌に関する多変量解析を用いた予後因子の検討

順天堂大学第2外科

須郷 広之 佐藤 泰然 松本 浩次
児島 邦明 深澤 正樹 別府 倫兄

目的: 肝癌切除後の再発例を対象に再発後の予後因子を多変量解析を用いて検討した。**対象:** 肝癌治療切除後, 術後再発を認めた 143 例を対象とした。検討項目は初回手術時因子として 18 項目, 再発時因子として 6 項目の計 24 項目を選択した。**結果:** 再発後生存率の比較では初回切除時因子のうち性別(男性), 術前 transcatheter arterial chemoembolization(TACE)(無), 肝硬変例, 被膜浸潤(有), 門脈浸潤(有)で, また再発時因子では無再発期間(<1.1年), 肝外再発(有), 残肝再発腫瘍数(多発), 残肝再発範囲(多区域), 再発後治療(非切除), 再発 clone(肝内転移)のそれぞれで有意に予後不良であった。以上 11 因子の多変量解析の結果, 肝外再発(Risk ratio; 9.040), 肝硬変(RR; 6.794), 術前 TACE(RR; 3.575)の 3 因子が独立した再発後の予後因子として有用であり, 初回手術時の腫瘍因子や治療因子の関与は認められなかった。**結語:** 再発肝癌では肝外再発の有無, 肝硬変の有無, 術前 TACE の 3 因子が独立した予後因子として重要であり, この結果から術前 TACE が再発後の予後改善に寄与する可能性が示唆された。

緒 言

肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; 以下, 肝癌と略記)に対する局所治療後の残肝再発は高率である¹⁾。しかし, 近年の RFA をはじめとするさまざまな治療法の発達もあり, 再発肝癌であっても効果的な追加治療が可能となってきた^{2,3)}。こうした担癌状態の患者が多い一方で, これまで治療後の再発危険因子に関する報告や再発後治療法に関する報告は多いものの^{3,4)}, 再発後生存に関与する因子の検討は少ない。そこで今回, 我々は肝癌切除後の再発例を対象に再発後の予後因子を多変量解析を用いて検討した。

対 象

1987年1月から2002年1月までに当科で経験した肝癌切除例は263例である。このうち絶対非治癒切除例を除く耐術例は219例であった。退院

後は外来において1か月ごとの腫瘍マーカー測定と3か月ごとの超音波検査, CT検査による経過観察を行った。超音波検査, CT検査で確信が得られない場合にはMRI検査, 血管造影検査を追加し, これらの2つ以上の検査で再発腫瘍を認めた場合に術後再発と診断した。この結果, 219例中143例(65%)に再発腫瘍を認め, これらを再発肝癌症例として今回の対象とした。平均観察期間は4.3±3.6年(range 0.3~16.7年)であった。

検討項目ならびに方法

再発肝癌の予後因子として以下の24項目について再発後生存率を比較した。因子の臨床病理学的事項の記載は原発性肝癌取扱い規約に従い⁵⁾, 因子が連続変数である場合は中間値で2群に分けて検討した。

1. 初回手術時因子として年齢, 性別, Hepatitis B surface Antigen (HBsAg), Hepatitis C antibody (HCV), Indocyanine green retention rate at 15 min (ICG-R15), liver damage, 術前 AFP 値,

<2002年11月27日受理>別刷請求先: 須郷広之
〒113 8421 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学
第2外科

Table 1 Analyzed clinicopathologic variables at initial surgery in recurrent hepatocellular carcinoma patients

Variables	Category	
Age (years)	< 60	vs. \geq 60
Gender	male	vs. female
HBs Ag	negative	vs. positive
HCV	negative	vs. positive
ICG R15 (%)	< 17	vs. \geq 17
Liver damage	A	vs. B
Alpha fetoprotein (ng/ml)	< 38	vs. \geq 38
Preoperative TACE	yes	vs. no
Liver cirrhosis	yes	vs. no
Maximam tumor size (mm)	< 37	vs. \geq 37
Histological grade	well or moderate.	vs. poorly or undiff.
Infiltration to capsule (fc-inf)	negative	vs. positive
Portal involvement (vp)	negative	vs. positive
Intrahepatic metastasis (im)	solitary	vs. multiple
Blood loss (ml)	< 1200	vs. \geq 1200
Blood transfusion	yes	vs. no
Stage	I or II	vs. III or IV
Curability	A1 or A2	vs. B

術前 transcatheter arterial chemoembolization (TACE)の有無, 肝硬変の有無, 最大腫瘍径, 分化度, 被膜浸潤(fc-inf), 門脈浸潤(vp), 肝内転移(im), 術中出血量, 輸血の有無, 進行度分類(Stage), 治癒度(Curability)の以上18項目を選択した. 各因子のCategory分類をTable 1に示す.

2. 再発時因子として無再発期間, 肝外再発の有無, 残肝再発腫瘍数, 残肝再発範囲, 再発後治療, 再発腫瘍のcloneの以上6因子を選択した. 各因子のCategory分類をTable 2に示す.

術前TACEの内訳は非施行例62例, 施行例81例で, このうちLipiodol + Epirubicin 単独動注20例, Styrene maleinic acid neocarzinostatin (SMANCS) 単独動注12例, Gelatin sponge 併用による動脈塞栓術49例である. 肝外再発は19例(14%)に認められ, 再発部位の内訳は肺7例, リンパ節4例, 副腎3例, 胸腹膜3例, 骨2例であった. 残肝再発の範囲は再発腫瘍が残肝の2区域以上に多発する場合をdiffuseとした.

再発肝癌のclone分類は原発性肝癌取扱い規約⁵⁾に基づき, 術後5年以降の再発例, 再発巣の組織学的分化度が初回切除巣よりも高分化な症例を異時性多中心性発生とし, 再発肝癌をそれぞれ転移再発例(IM), 異時性多中心性発生例(MO), 不明例の3者に分類した⁶⁾. また既報の如く原発巣と再発巣の癌抑制遺伝子 p53 mutation pattern を Polymerase chain reaction (PCR) single strand conformation polymorphism (SSCP) 法を用いて解析し, これらの相違も参考とした⁷⁾.

単変量解析と有意差検定にはKaplan-Meier法とLog-rank検定を用い多変量解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いた. すべての統計学的検討は危険率5%未満を有意差ありとした.

結 果

1. 単変量解析

検討24項目について両者の再発後生存率を比較した.

1) 初回切除時因子の検討では性別(男性), 術前TACE(無), 肝硬変併存, 被膜浸潤(有), 門脈浸潤(有)の5因子で再発後生存率はそれぞれ有意に不良であった(Table 3). 他の13因子については再発後生存に有意差は認められなかった.

2) 再発時因子の検討では無再発期間(<1.1年), 肝外再発(有), 残肝再発腫瘍数(multiple), 残肝再発範囲(diffuse), 再発後治療(non-surgical), 再発clone(im)の6因子すべてで再発後生存率はそれぞれ有意に不良であった(Table 4).

2. 多変量解析

単変量解析で有意差を認めた上記11因子について多変量解析を行った結果, 肝外再発, 肝硬変, 術前TACEの3因子が独立した再発後の予後因子として有用であった(Table 5).

考 察

肝細胞癌はいまだ難治癌の一つであり, 治癒切除がなされても再発が高率である¹⁾. このため, 肝癌全体の予後向上のためには初回治療後の再発予防と同様に, 再発後の治療と予後評価が治療戦略を考える上でも重要と考えられる.

再発肝癌のcloneについては以前から狭義の転

Table 2 Analyzed clinicopathologic variables at recurrence in recurrent hepatocellular carcinoma patients

Variables	Category
Disease free interval (years)	< 1.1 vs. 1.1
Extrahepatic metastasis	yes vs. no
No. of recurrent tumors	solitary vs. multiple
Extent of recurrent tumors	localized vs. diffuse
Treatment for recurrent tumors	non-surgical vs. re-resection
Clonality of recurrent tumor	multicentric occurrence vs. intrahepatic metastasis

Table 3 Analyzed clinicopathologic variables at initial surgery

Variables	Survival rates after recurrence (%)			p value
	1-year	3-year	5-year	
Gender				
Male (n=119)	63	27	18	0.0245
Female (n=24)	82	60	40	
Preoperative TACE				
Yes (n=81)	68	40	28	0.0274
No (n=61)	64	21	7	
Liver cirrhosis				
Yes (n=110)	65	30	17	0.0462
No (n=33)	71	42	42	
Infiltration to capsule (fc-inf)				
Negative (n=92)	71	43	39	0.0213
Positive (n=42)	65	29	13	
Portal involvement (vp)				
Negative (n=68)	75	38	27	0.0133
Positive (n=75)	56	25	11	

移再発 (IM) の他に異時性多中心性発生 (MO) による2次癌の存在が指摘されている⁹⁾。さらに、再発肝癌であっても多中心性発生例であれば肝内転移例に比べ予後良好とする多くの報告がなされている^{7,8)}。今回、我々は従来の臨床病理学的な診断に加え、分子生物学的な手法も取り入れ可能な限り両者を分類し検討項目に加えた。その結果、判定可能な症例ではMO群がIM群に比較し有意に予後良好であったものの、今回の検討でも鑑別困難な症例が多く多変量解析の結果、独立した再発後の予後因子とはならなかった。

多変量解析による検討の結果、術前TACEの有無、肝硬変の有無、肝外再発の有無の3因子が独立した再発後予後因子として有用であった。対照的に従来から再発因子⁴⁾とされているim, vpなどの腫瘍因子による再発後の予後への影響は認めら

れず、この点からも再発肝癌に対する予後評価には従来の再発因子の評価とは別に独自の予後評価が必要と考えられた。C型関連肝癌を対象に同様の検討を行った Hirohashi⁹⁾も初回切除時の腫瘍因子や術式などの治療因子で差は認められず、再発後予後因子として残肝再発腫瘍数、肝外再発、残肝機能が有用であったと報告している。肝癌のどのような局面にあっても肝硬変の有無、さらには残肝機能が重要な予後因子となるのは異論のないところである。また、肝外再発については、残肝再発のみの症例に比べ有意に予後不良とする報告が多い^{10,11)}。今回、我々の結果でも肝外再発が再発後の予後を規定する最も重要な因子であった。近年、残肝再発に対しては再切除のほかTAE、エタノール注入療法、RFA、持続肝動注化学療法などさまざまな治療の選択肢があり残肝機能に応じ

Table 4 Analyzed clinicopathologic variables at recurrence

Variables	Survival rates after recurrence (%)			p value
	1-year	3-year	5-year	
Disease free interval				
<1.1 (n=89)	53	24	4	0.0015
1.1 (n=54)	74	38	32	
Extrahepatic metastasis				
Yes (n=19)	41	19	10	0.0045
No (n=118)	70	34	23	
No. of recurrent tumors				
Solitary (n=56)	85	51	41	<0.0001
Multiple (n=58)	59	21	8	
Extent of recurrent tumors				
Localized (n=69)	82	46	32	0.0001
Diffuse (n=44)	55	20	10	
Treatment for recurrent tumors				
Re-resection (n=19)	95	61	61	0.0003
Non-surgical (n=98)	68	31	16	
Clonality of recurrent tumor				
Multicentric occurrence (n=18)	83	64	64	0.0004
Intrahepatic metastasis (n=55)	52	22	12	

Table 5 Independent prognostic variables influencing post-recurrence survival identified the Cox proportional hazards model

Variables	(Unfav./fav.)	Risk ratio	CI	P value
Preoperative TACE	(No/yes)	3.575	1.460 8.754	0.0053
Liver cirrhosis	(LC/Non-LC)	6.794	1.662 27.768	0.0076
Extrahepatic metastasis	(Yes/no)	9.040	2.577 31.712	0.0006

て、これら治療法を駆使することで効果的な治療が可能となってきた。さらに、対象とした再発肝癌の場合には経過観察中に比較的早期に発見されるため、こうした集学的治療によって比較的良好な control が期待しうる。これに対して肝外再発巣に関しては他の癌腫と同様にいまだ治療困難な場合が多い。肝外再発、肝硬変が再発肝癌の予後因子となった今回の結果は、こうした再発肝癌の現状をよく反映するものと考えられた。肝外再発巣の治療について薪田ら¹²⁾や、Lam ら¹³⁾は原発巣のコントロールがついていれば積極的な治療によって予後の改善が期待されると報告している。また、残肝再発に対する治療に関しては、再切除が他の保存的治療法に比較し予後良好とする報告が多い¹⁴⁾。しかし、その適応は残肝機能と再発形式に大きく依存しており、必然的に再切除例

にはこうした bias が存在するものと考えられる。今回の検討でも、再切除例は他の保存的治療に比べ有意に予後良好であったものの、多変量解析の結果、独立した予後因子とはならなかった。

一方、今回の検討で興味深い結果として、術前 TACE 施行例で有意に再発後の予後は良好であり再発後予後因子としても有用であった。肝癌に対する術前 TACE の意義についてはいまだ controversial であり術後再発予防に有用とする報告¹⁵⁾¹⁶⁾、あるいは有用でないとする報告¹⁷⁾の両者が散見される。しかし、再発後予後に関する報告はほとんどなされていない。今回の検討で術前 TACE が再発後の予後を改善する理由は明らかではないものの近年、肝癌に対する肝移植に際して、術前 TACE 施行例で移植後肝癌の再発が少ないことから術前 TACE が癌細胞の血中移行を抑

制する可能性が指摘されている¹⁸⁾¹⁹⁾。また, Mondenら²⁰⁾は術前に捉えられない不顕性肝内転移に対する術前 TACE の抗腫瘍効果の可能性を報告している²¹⁾。また, 再発形式の検討から Okanoら²²⁾は術前 TACE の欠如が術後び慢性多発再発の risk factor になりうると報告している。今後, 症例や方法を統一したより詳細な検討が必要であるが, こうした結果から術前 TACE が再発形式に影響を及ぼす可能性が考えられた。

以上, 多変量解析の結果から再発肝癌症例では肝外再発の有無, 肝硬変の有無, 術前 TACE の3因子が独立した再発後の予後因子として重要であった。したがって, 再発後の予後改善のために術前 TACE が有効な手段になりえるものと考えられた。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会: 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告。日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会, 2002, p77-78
- 2) Livragi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al: Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210: 655-661, 1999
- 3) 今岡真義, 佐々木洋, 中野博史ほか: 再発肝細胞癌の治療。消外 19: 1187-1192, 1996
- 4) Simada M, Hasegawa H, Gion T et al: Risk factors of the recurrence of hepatocellular carcinoma originating from residual cancer cells after hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 46: 2469-2475, 1999
- 5) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約。第4版。金原出版, 東京, 1997
- 6) Sugo H, Yoshimoto J, Kojima K et al: Surgical treatment for multicentric hepatocellular carcinomas according to clonality. *Hepatol Res* 10: 101-111, 1998
- 7) 須郷広之, 岩田豊仁, 吉本次郎ほか: 再発形態と再切除例の長期成績からみた再発肝細胞癌に対する外科治療。日臨外会誌 61: 301-306, 2000
- 8) 熊田 卓, 中野 哲, 武田 功ほか: 小肝細胞癌の再発様式に関する検討。日消病会誌 92: 1258-1265, 1995
- 9) Hirohashi K, Shuto T, Kubo S et al: Prognostic factors after recurrence of resected hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *J Hepato-Bilia-Pancr Surg* 8: 81-86, 1998
- 10) 首藤太一, 広橋一裕, 久保正二ほか: 肝細胞癌切除後他臓器転移例の予後因子。日消外会誌 34: 1387-1394, 2001
- 11) Sugo H, Takamori S, Kojima K et al: The significance of p53 mutations as an indicator of the biological behavior of recurrent hepatocellular carcinomas. *Surg Today* 29: 849-855, 1999
- 12) 薪田富士雄, 鴨下憲和, 小林光伸ほか: 肝細胞癌切除後の肝外転移例の検討。日消外会誌 32: 2219-2223, 1999
- 13) Lam CM, Lo CM, Yuen WK et al: Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 85: 1198-1200, 1998
- 14) 今岡真義, 佐々木洋, 中野博史ほか: 肝細胞癌切除後の肝内再発に対する再肝切除; 再発時における stage と再肝切除後生存率および無再発生存率。日外科系連会誌 23: 64-68, 1998
- 15) Lu CD, Peng SY, Jiang XC et al: Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: Retrospective analysis of 120 cases. *World J Surg* 23: 293-300, 1999
- 16) Paye F, Jagot P, Vilgrain V et al: Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma; A comparative study. *Arch Surg* 133: 767-772, 1998
- 17) Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozaawa N et al: Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 191: 381-388, 2000
- 18) Majno PE, Adam R, Bismuth H et al: Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 226: 688-703, 1997
- 19) Koo J, Fung K, Siu KF et al: Recovery of malignant tumor cells from the right atrium during hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 52: 1952-1956, 1983
- 20) Monden M, Okamura J, Sakon M et al: A preoperative chemoembolization therapy using lipiodol, cisplatin and gelatin sponge for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 23: S90-S95, 1989
- 21) Lehnert T, Herfarth C: Chemoembolization for hepatocellular carcinoma; What, When, and for Whom? *Ann Surg* 224: 1-3, 1996
- 22) Okano A, Hajiro K, Takakuwa H et al: Diffuse intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 47: 1356-1359, 2000

Prognostic Factors of Postoperative Recurrence of Hepatocellular
Carcinoma Evaluated with Multivariate Analysis

Hiroyuki Sugo, Yasunari Sato, Koji Matsumoto, Kuniaki Kojima,
Masaki Fukasawa and Tomoe Beppu

Second Department of Surgery, Juntendo University, School of Medicine

Purpose : We evaluated prognostic factors for recurrent hepatocellular carcinoma (HCC) using multivariate analysis. **Methods :** Subjects were 143 patients whose cancer recurred after curative resection for HCC. For comparison, survival after recurrence was calculated based on 24 clinicopathologic variables, including 18 factors involved in the initial surgery and 6 involved in postoperative recurrence. **Results :** Significantly worse prognosis were noted for the following variables : male gender, no preoperative transcatheter arterial chemoembolization (TACE) liver cirrhosis, positive filtration to the capsule, positive portal involvement, short disease-free interval (< 1.1 year), extrahepatic metastasis, multiple recurrence, diffuse recurrence, no resection and clonality of the recurrent tumor (intrahepatic metastasis). Multivariate analysis showed extrahepatic metastasis(risk ratio(RR) : 9.040) liver cirrhosis(RR : 6.794) and preoperative TACE (RR : 3.575) to be useful independent prognostic factors affecting survival after recurrence. **Conclusions :** Extrahepatic metastasis, liver cirrhosis, and preoperative TACE were important as prognostic factor in patients with recurrent HCC. Furthermore, preoperative TACE may improve postrecurrence survival.

Key words : recurrent hepatocellular carcinoma, prognosis after recurrence, preoperative transcatheter arterial chemoembolization

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 173 178, 2003]

Reprint requests : Hiroyuki Sugo Second Department of Surgery, Juntendo University, School of Medicine
2 1 1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 8421 JAPAN
