

肝細胞癌での肝切除術における切除断端距離と再発との関連

1, 背景

国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer: IARC) による GLOBOCAN 2012 の集計によると、肝がんの罹患者数は約 78 万人 (男 55 万, 女 23 万) で全がん種中第 6 位 (5.6%) である。また、肝がんによる死亡者総数は約 74 万人で、全がん種中第 2 位 (9.1%) となっている。日本では 2015 年の主要部位別がん年齢調整死亡率 (人口 10 万対) では、肝がんは悪性新生物全体では第 5 位であり、全国で 28889 人 (男 19000 人, 女 9000 人) の死亡数となっている。肝がんの主たる疾患である肝細胞癌の治療法としては肝切除術が中心であるが、平成 26 年度の NBD データによると 16713 例の肝切除術が施行されている。実際の手術の際に、切除断端距離 (surgical margin, SM) は手術の質や手術成績にかかわる問題であり、以前から議論されているものの確定していない。

過去の研究からは、SM を 1cm 以上と 1cm 未満であった群で比較をしてみると、1cm 以上であった群で再発率、全死亡率が有意に低かったとの報告がある(1)が、それらのほとんどは 15 年以上前の研究であり、症例数自体も 100 前後の小さな研究である(2)。一方で最近の研究にては、SM と再発率は関係がないという報告を認めてきている(3)。SM を 5mm 未満と 5mm 以上の 2 群に割り付けをした、約 60 例ずつの小さい RCT が 1 つ施行されているものの有意差は認めておらず、その他の研究でも有意差を認めないという報告が多い(4-7)。SM を 1mm と設定した研究もあり、この場合も有意差を認めなかった(8)。以上のように SM については様々な結果が報告されており、Minds のガイドラインにては SM は予後に寄与する可能性は低いと述べている一方で、腫瘍から約 5~10 mm 程度の距離をとって切除すればよいとも結論づけている。実際の手術の際にも、できるだけ SM を大きくすることを考慮して、手術計画を立てることが少なくない

SM を大きくすることで肝内転移 (IM) も同時切除することができ、切除断端再発も減らす可能性はあるが、残肝機能を低下させることになる。また SM を大きくすることで、術中の出血量の増加も考えられ、輸血量の増加も考えられる。これらによって、術後の肝不全や再発率が上昇することは以前から指摘されている。過去の研究は比較的少ないサンプル数の研究であり、大規模な症例での検討は今まで行われていない。SM の適的な距離を見つけることができれば、必要以上に肝切除を大きくすることはなく患者の予後改善や QOL 改善にもつながることが期待できる。

今回は肝癌研究会のレジストリーデータを用いて、肝細胞癌に対して肝切除術を施行した例について、SM と再発期間の関係について明らかにすることを目的とする。

2, 方法

2.1 使用するデータについて

今回の研究にては肝癌研究会のデータを使用する。肝癌研究会のレジストリーデータに調査に参加している施設は、肝癌研究会「施設会員」および本研究の趣旨に賛同する「協力施設」であり、調査の対象は臨床診断、切除標本や生検による病理診断、剖検により原発性肝癌と診断された患者となる。調査の方法は2年ごとに、当研究会追跡調査委員会によって作成された登録項目を列挙した追跡調査登録用プログラムを全国の施設会員、協力施設に送付し、各施設では症例ごとに調査項目について内容を入力したうえで、当研究会事務局に返送してもらう形としている。今回使用するデータは3回の調査票(第16回:2000年・2001年、第17回:2002年・2003年、第18回:2004年・2005年)から得られており、各調査において新規症例は追跡症例に対し取得されるデータに加えて、既往歴・治療歴などの詳細な情報が取得されている。第16回全国原発性肝癌追跡調査では、20756例、第17回調査は18835例、第18回データは20804例であった。追跡情報に関しては最終確認日が2000・2001年:230例、2002・2003年:1151例、2004・2005年:11574例、不明:43469例となっている。

2.2 対象患者とイベントの定義

今回の研究にては対象患者の治療法は肝切除術に限定し、ラジオ波焼灼などの局所治療は除外した。SM(-)の記載があるものを手術的に完全切除ができたものと考え、SM(+)であるものやSMの記載がないもの、SM(-)であっても断端距離の記載のないもの(7507例)は今回の解析の対象外とした。研究のアウトカムを再発ありもしくはその他原因を含む全死亡とし、再発ないし死亡の有無の記載がないもの(86例)や、手術日とフォローアップ事が逆になっている等の論理的矛盾のあるもの(54例)も除外した。切除断端距離と再発との関連を明らかにするために、播種やリンパ節転移のある遠隔転移を伴う症例(538例)を除外し、手術関連死とされる術後30日以内の死亡例を対象外とした。最終的な解析対象者は5859例となった。イベントは初めて確認された再発もしくは死亡とした。

2.3 SM 1mm をカットオフとして解析

先行研究から再発と関係あると考えられている項目として、性別、年齢、肝炎ウイルス感染、肝機能(Child分類)、腫瘍の肉眼的分類、手術の種類、背景肝の状態、腫瘍の個数、腫瘍の最大径、脈管浸潤、被膜形成、発育形式、肝細胞癌の分化度、SM距離、Stage分類にを抽出した。切除断端距離の影響を明らかにするために、SMは病理組織診断の結果を使用し、1mm未満、1mm以上の2カテゴリーに症例をわけた。背景因子の検討後、上記項目について単変量解析と多変量解析を行い、ハザード比を算出した。

2.4 SM を 3 群 に設定して解析

先行研究にては5mmをカットオフ値としているものも多いため、1mm以上を1mm以上5mm未満、5mm以上の2群にわけて、さらに解析を行った。2群のときと同様に背景因子の検討の後、単変量解析、多変量解析を行った。

2.5 統計解析

背景因子については、JMP(version 13.0; SAS institute, Inc., Cary, NC, USA)で行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

結果

SMを1mmをカットオフとして2群に分けた場合(グループA:SMが1mm未満、グループB:SMが1mm以上)、背景因子についてはICG-R15値(30未満、30以上)、Child-Pugh分類、AFP値(100未満、100以上)、腫瘍最大径、腫瘍数、腫瘍分化度、血管侵襲、肝内転移、stage分類において2群間に有意差を認めた(Table 1)。無再発生存曲線をKaplan-Meier methodにて推定すると2群間に有意差は認めなかった(50%無再発期間:Group A vs Group B 741日 vs 889日、 $\log\text{-rank}=0.051$) (Figure 1)。共変量の単変量解析を行うと、HCV感染、PS、ICG-R15値、Child-Pugh分類、AFP、腫瘍最大径、腫瘍数、腫瘍被膜の有無、分化度、血管侵襲、Stageが有意であったが、surgical marginは1mm以上のGroupで良好である傾向はあるも有意ではなかった(Table 2)。これらの共変量すべてを用いて多変量解析を行うと、Child-Pugh分類、AFP値、腫瘍最大径、腫瘍分化度、肝内転移、Stageにて再発と有意な関連を認めるが、surgical marginのHRは1.029(95%信頼区間0.802-1.337, $P=0.82$)であった。HCV感染、腫瘍数、被膜の有無も有意に届かなかった(Table 3)。

次に1mm以上の群をさらに2群にわけて(グループa:SMが1mm未満、グループb:SMが1mm以上5mm未満、グループc:SMが5mm以上)の3群で解析を行った。3群での患者背景因子についてはHCV感染、ICG-R15値、Child-Pugh分類、AFP値、腫瘍最大径、腫瘍数、腫瘍分化度、血管侵襲、肝内転移、Stageにて有意差を認めた(Table 4)。無再発生存曲線では、グループcは他の2群に比べて良好であった(50%無再発期間:Group a vs Group b vs Group c 741日 vs 715日 vs 973日、 $\log\text{-rank}<0.001$) (Figure 2)。3群にした場合の単変量解析では $SM < 1\text{mm}$ の群に対して、 $1\text{mm} \leq SM < 5\text{mm}$ の群では有意な変化はないが、 $SM \geq 5\text{mm}$ の群では再発リスクの有意な低下を認めた。全ての共変量を用いて多変量解析を行うと、Child-Pugh分類、AFP値、腫瘍最大径、腫瘍分化度、肝内転移、Stageにおいて、再発と有意に相関していたが、surgical marginのHRは $1\text{mm} \leq SM < 5\text{mm}$ の群で1.148(95%信頼区間0.866-1.534, $P=0.33$)、 $SM \geq 5\text{mm}$ の群で0.961(95%信頼区間0.739-1.266, $P=0.77$)であった。HCV感染、Child-Pugh分類、ICG-R15値、腫瘍数、血管侵襲についても有意とならなかった(Table 4)。

考察

肝細胞癌の治療法として、耐術性があるのであれば切除術が最も良好な成績を示すことは、以前の研究から示されている。一般にがんの治療という観点からは、切離切除断端は十分確保するほうが望ましく、逆に残存させる組織の機能という観点からは断端を最小限にするべきと考えられる。どの程度の断端を確保すべきかという問題は、それぞれのがんの性質、残存臓器の機能の重要性によって、決まるべきものである。この研究は大規模レジストリーデータを用いて、肝切除術を施行された患者を対象にして、様々な要素を考慮し、切離断端距離 (SM) と再発に関して検討した。SM が 1mm 未満と SM が 1mm 以上の群にては無再発生存率に関しても有意差を認めなかったが、SM を 1mm 未満の場合に比べて、5mm 以上の SM を多く確保できた症例では無再発生存期間の延長が期待できた。しかしながら共変量を調整するとそれらの無再発生存率に SM は有意な相関を認められず、SM の距離と HCC 術後再発率とは関係ないことが考えられた。

SM が再発率に関係しなかった理由はいくつか考えられる。第一の理由としては、術者は切除をする際に、術前の患者の全身状態をみてどの程度の SM を確保して切除するかを前もって決めていていると考えられる。全身状態の良い患者のみ SM を大きく確保できるため、無再発生存曲線は良好となるが共変量を調整すると有意差は認めなくなると考える。第二の SM を大きく確保すれば根治切除の可能性は高くなるが、術後の肝不全の可能性が上昇し、術中出血量が多くなる。術中出血量が多いことが、HCC の再発と有意に相関することすでに明らかになっている。SM の距離により、無再発生存率は鍋底型の変化を示すと考えれば、1mm、5 mm 以外の適切なカットオフ値が別に存在するために有意差を認めなかった可能性がある。第三の理由として再発と死亡が競合リスクだと考えると、今回の解析では SM 距離による術後再発率について十分な検討ができていない可能性がある。

今回の研究の limitation としては、術中出血量や麻酔時間など、手術直接関連項目のデータを得られないためそれらの項目が考慮されていないことである。また切除の際には SM を小さくするか、大きくとるかについては、いろいろな項目から選択をかけていると思われる。今回は得られるデータの中でできるだけの交絡を調整したが、計測できていない交絡の存在が考えられる。

今回の研究からは SM と HCC の再発には有意な相関はないことが示唆された。今後の追加の研究にて、SM の適性値について検討することが必要と考えられた。

References

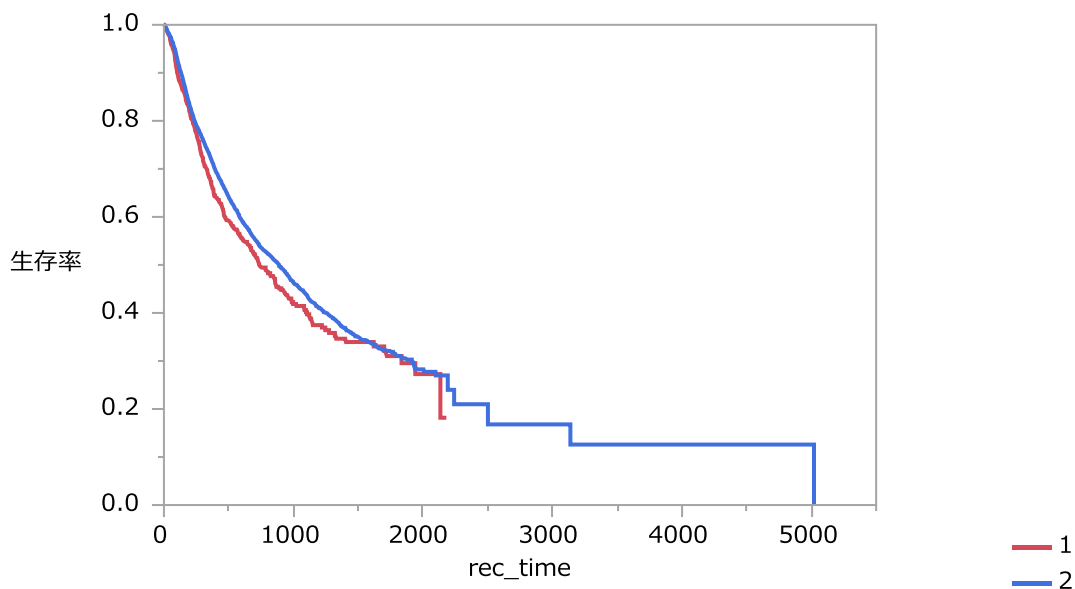
1. Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T. Role of the width of the surgical margin in a hepatectomy for small hepatocellular carcinomas eligible for percutaneous local ablative therapy. *Am J Surg.* 2008;195(6):775-81.
2. Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a

prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2007;245(1):36-43.

3. Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, Kawamura Y, Hashimoto M, Ikeda K, et al. Minimum resection margin should be based on tumor size in hepatectomy for hepatocellular carcinoma in hepatoviral infection patients. *Hepatol Res.* 2013;43(12):1295-303.
4. Dong S, Wang Z, Wu L, Qu Z. Effect of surgical margin in R0 hepatectomy on recurrence-free survival of patients with solitary hepatocellular carcinomas without macroscopic vascular invasion. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(44):e5251.
5. Field WBS, Rostas JW, Philips P, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG, 2nd. Wide versus narrow margins after partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma: Balancing recurrence risk and liver function. *Am J Surg.* 2017;214(2):273-7.
6. Jeng KS, Jeng WJ, Sheen IS, Lin CC, Lin CK. Is less than 5 mm as the narrowest surgical margin width in central resections of hepatocellular carcinoma justified? *Am J Surg.* 2013;206(1):64-71.
7. Nara S, Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kishi Y, Kosuge T, et al. Prognostic impact of marginal resection for patients with solitary hepatocellular carcinoma: evidence from 570 hepatectomies. *Surgery.* 2012;151(4):526-36.
8. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg.* 2014;259(3):543-8.

Kaplan-Meier法によるあてはめ

生存分析プロット



要約

グループ	故障数	打ち切り数	平均	標準誤差
1	333	397	1020.58	バイアスあり 39.2399
2	2197	2932	1499.48	130.867
組み合わせ	2530	3329	1474.71	126.008

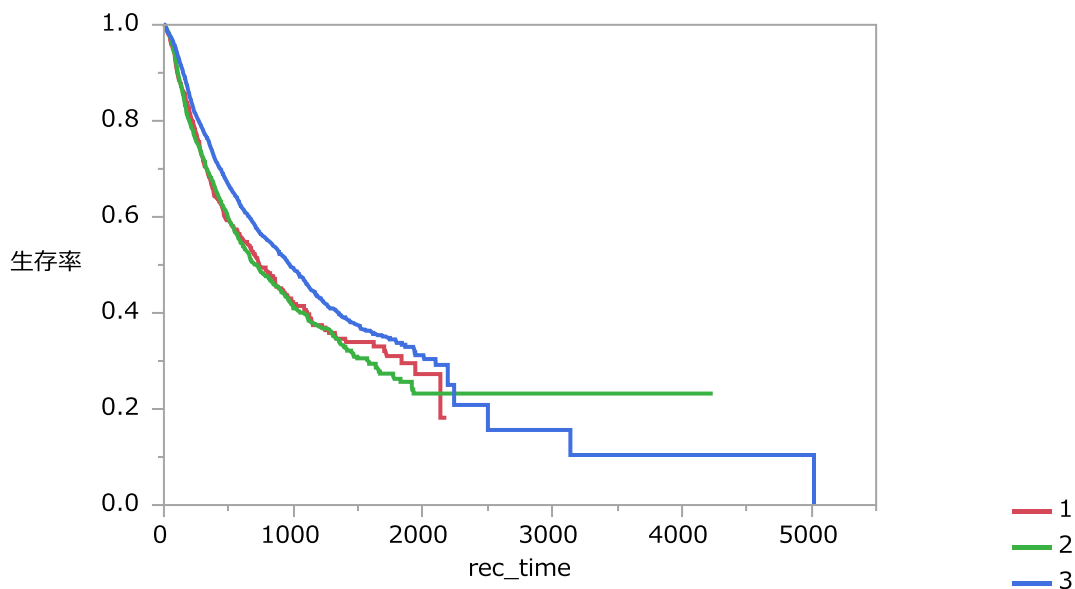
分位点

グループ	中央値時間	下側95%	上側95%	25%寿命	75%寿命
1	741	654	868	276	2135
2	889	833	944	318	2192
組み合わせ	869	816	925	310	2192

Figure. 1

Kaplan-Meier法によるあてはめ

生存分析プロット



Log-rank<0.001

Group1: $SM < 1mm$,

Group2: $SM \geq 1mm \cap < 5mm$,

Group3: $SM \geq 5mm$

要約

グループ	故障数	打ち切り数	平均	標準誤差
1	333	397	1020.58	バイアスあり 39.2399
2	860	952	936.291	バイアスあり 21.1487
3	1337	1980	1502.94	150.706
組み合わせ	2530	3329	1474.71	126.008

分位点

グループ	中央値時間	下側95%	上側95%	25%寿命	75%寿命
1	741	654	868	276	2135
2	715	644	809	266	1914
3	973	907	1047	355	2241
組み合わせ	869	816	925	310	2192

Figure. 2