

Clinical correspondence to hepatocellular carcinoma-related lesions with atypical radiological pattern

(要約)

日本大学医学部外科学系消化器外科学分野

檜垣 時夫

申請年 2017 年

指導教員 高山 忠利

非典型的画像所見を呈する肝細胞癌関連腫瘍に対する治療方針

【はじめに】肝細胞癌の発癌過程で門脈血流は腫瘍の脱分化とともに次第に減少し、腫瘍血管が発達するとともに動脈血流は増加する。すなわち、肝細胞癌での特異的画像所見とは、造影 CT/MRI の肝動脈相で腫瘍濃染と門脈相での門脈血流欠損を示す。その一方で、動脈相で濃染像を示さない乏血性腫瘍や門脈相欠損像を伴わない多血性腫瘍を含む非特異的画像を呈する肝癌関連病変が存在し、過形成結節や早期肝細胞癌などが含まれる。そのような「境界病変」の治療時期については慎重に決定する必要がある。

【目的】非特異的画像を呈する肝腫瘍の手術適応について明らかにする。

【対象と方法】研究期間中に肝細胞癌の術前診断で肝切除を施行した 1,457 例中、非特異的な画像所見を呈する 72 例を対象とした(Figure1)。

画像診断は、すべての症例にマルチチャンネル CT を施行し、非イオン性造影剤 120-150ml を 3mL/s で投与し、動脈相と門脈相で腫瘍濃染と門脈血流欠損の有無を検討した。MRI 施行時は gadoxetate disodium 2mL/s を静脈内投与し、同様に腫瘍濃染と門脈血流欠損の有無を検討した。病理所見より古典的肝細胞癌と診断された Group1 と、経過観察が可能と考えられる肝細胞癌関連病変を Group2 とし、年齢、性別、画像所見、背景肝、腫瘍径、腫瘍マーカーなど 9 つのパラメーターについて 2 群間に有意な変数を Fisher's exact test and Mann-Whitney *U* test により抽出し、さらにこれらの単変量解析により抽出された因子について ロジスティック回帰分析を用いて Group1 であるリスク因子を同定した (適合度評価 : HosmerLemeshow 検定)。また、連続変数であるリスク因子については Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を用いて Area Under the Curve (AUC) が最大となるようにカットオフ値を設定し、その 2 群間で生存期間を Kaplan-Meier 法とログランク検定で比較検討した。

【結果】術前に評価可能な項目について Group1 であるリスク因子について単変量解析による検討を行ったところ、乏血性腫瘍の割合が Group2 で有意に高く (41.0% vs 69.6%, $P=0.015$)、血清 AFP 値は Group1 で有意に高値 (13.2 (範囲 ; 0.6-5881) vs 5.6 ng/mL (0.8-18142), $P=0.003$) であった (Table1)。これらの 2 項目についてロジスティック回帰分析を行うと術前血清 AFP 値のみが独立因子であった (オッズ比 0.98 (95%CI; 0.96-0.99, $P=0.014$) (Table3)。

次に ROC 解析により Group 1 であるための AFP 値の Cut-Off 値を 36.4ng/mL とすると、Group1 となる感度は 41%、特異度は 84%であった(Figure2)。そこで AFP 値が 36.4ng/mL 以上を高 AFP 群、36.4ng/mL 未満を低 AFP 群とすると、低 AFP 群で有意に全生存期間及

び無再発生存期間の延長が認められた(全生存, 中央値 7.5 (95%CI, 6.5-NA) vs 5.3 年 (2.1-NA), $P=0.047$; 無再発生存, 2.8 (1.9-3.3) vs 1.6 (0.5-2.2), $P=0.001$) (Figure3)。

本研究では肝細胞癌に特異的な画像を示さない肝癌関連病変が、診断時に切除が必要となる因子は AFP のみであった。

【考察】

本研究では肝細胞癌に特異的な画像を示さない肝癌関連病変が、診断時に切除が必要な肝細胞癌である因子は AFP のみであった。AFP の cut-off 値を 36.4ng/mL と設定することにより、術前に切除すべきか経過観察でよいかを判断可能であることが示された。ただし、特異度と比較して感度が低く、さらに多くの症例数を加えて同様の検討を行う必要があると考えられる。

非特異的画像を呈する肝癌関連腫瘍については AFP 値が手術時期の決定にも参考となると考えられる。すなわち、経過観察期間中にこのような腫瘍が特異的な造影パターンを呈する前に AFP が上昇する場合には手術が必要であり、画像だけでなく腫瘍マーカーの測定がフォローアップに必要であると考えられた。

また低 AFP 群では生存期間の有意な延長が認められたが、これは過去に発表した低悪性腫瘍の切除によるリードタイムバイアスの影響を受けていると考えられ、必ずしも低 AFP 群が切除の良い適応とはならないと考えられる。むしろ、真の悪性腫瘍と考えられる Group 1 を含む高 AFP 群が切除の良い適応であり、非特異的な画像を呈する肝癌関連腫瘍の治療方針決定に際し、AFP 値を第一の検討項目とすべきであると考えられる。

さらに、High-AFP 群の無再発生存率が低いことから、これらの症例に対する治療法選択における AFP 値の役割を検討する必要がある。

【結語】非特異的画像所見を呈する肝細胞癌関連腫瘍では、血清 AFP レベルが上昇しない場合には経過観察も可能と考えられた。今後さらに症例を重ね、AFP 値の上昇度と上昇曲線が肝臓癌の鑑別のみならず、手術の有無を決定する要因となるか検討する必要がある。

Fig. 1

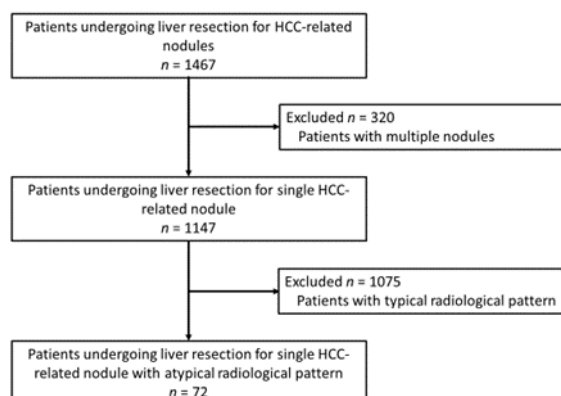


Table 1. Patient characteristics

Variables	Group 1 (n = 39)	Group 2 (n = 33)	P value
Age, yr	70 (41-82)	68 (30-81)	0.088
Male, n (%)	27 (69.2)	18 (54.5)	0.290
Non-enhanced tumor, n (%)	16 (41.0)	23 (69.6)	0.015
Hepatitis, HB/HC/nBnC	5 / 25 / 9	4 / 20 / 9	0.919
Liver, LC/CH/NL	22 / 15 / 2	7 / 11 / 5	0.357
Size, mm	20 (9-40)	17 (8-32)	0.056
AFP, ng/mL	13.2 (0.6-5881)	5.6 (0.8-86.3)	0.003
DCP, mAU/mL	26 (10-915)	21 (1-18142)*	0.263
Repeated liver resection, n (%)	7 (17.9)	2 (6.0)	0.128

* One patient with high DCP level took warfarin before surgery.

HB, hepatitis B virus; HC, hepatitis C virus; LC, liver cirrhosis; CH, chronic hepatitis; NL, normal liver; AFP, alpha-fetoprotein; DCP, Des-gamma carboxy prothrombin.

Table 2. Pathology

Group 1 (N = 39)	
Well differentiated HCC, n (%)	14 (19.4)
Moderately differentiated HCC, n (%)	21 (29.1)
Poorly differentiated HCC, n (%)	4 (5.5)
Group 2 (N = 33)	
Early HCC, n (%)	24 (33.3)
Hepatocellular adenoma, n (%)	1 (1.3)
Dysplastic nodule, n (%)	2 (2.7)
Regenerative nodule, n (%)	2 (2.7)
Focal nodular hyperplasia, n (%)	4 (5.5)
Liver	
Cirrhosis, n (%)	39 (54.1)
Chronic hepatitis, n (%)	26 (36.1)
Normal liver, n (%)	7 (9.7)

Table 3. Uni- and multivariate analysis

Variables	Univariate Analysis		Multivariate Analysis*	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
Age	0.96 (0.91-1.00)	0.290	0.96 (0.89-1.03)	0.359
Gender	0.57 (0.21-1.50)	0.088	0.63 (0.16-2.25)	0.731
Vascularity	0.30 (0.11-0.78)	0.015	0.30 (0.07-1.07)	0.065
Hepatitis	1.24 (0.22-4.26)	0.919	0.73 (0.07-6.95)	0.693
Liver	0.29 (0.03-1.64)	0.357	1.09 (0.25-4.80)	0.885
Size	0.14 (0.01-1.05)	0.056	0.93 (0.86-1.01)	0.094
AFP	0.98 (0.96-0.99)	0.003	0.98 (0.96-0.99)	0.014
DCP	1.00 (0.99-1.00)	0.263	0.99 (0.99-1.00)	0.172
Repeated liver resection	0.29 (0.04-1.33)	0.128	0.18 (0.01-1.55)	0.129

* Logistic regression model.

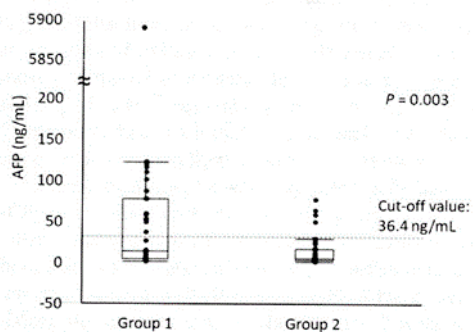
AFP, α -fetoprotein; DCP, Des-gamma carboxy prothrombin.

Figure 2. Distribution of serum AFP level and tumor pathology as shown by box plots. There was a significant correlation between AFP and pathology ($P = 0.003$).

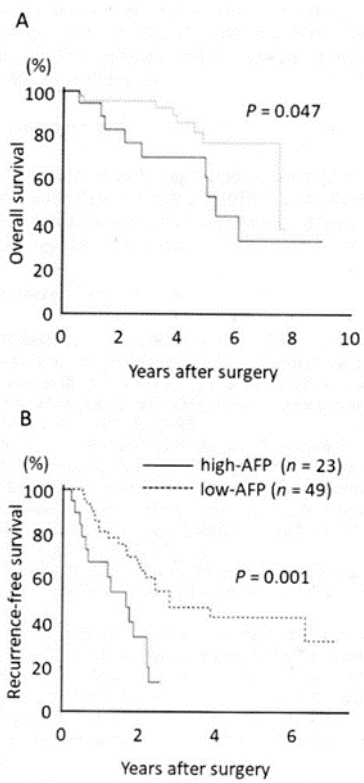


Figure 3. Survival outcomes after liver resection. There were significant differences between the two groups in both overall (A) and recurrence-free (B) survival rates for patients after liver resection.