



図 1 心膜切開

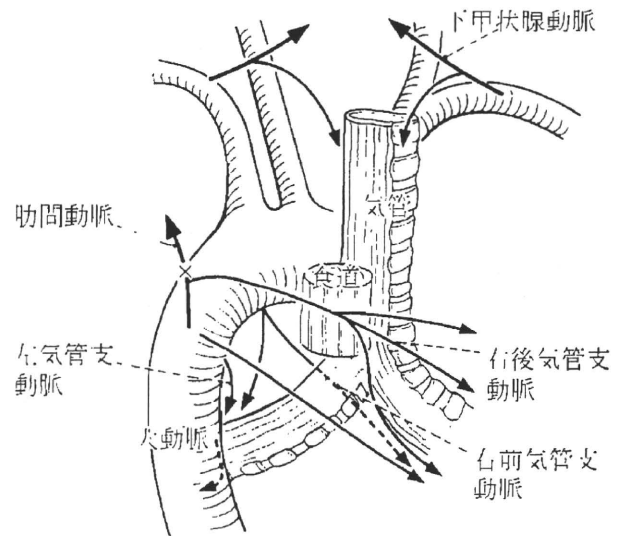


図 2 気管支動脈（背面図）

× 右後気管支動脈温存時の切離部

II. 胸部操作

1. 開胸

通常の手術と同様に後側方開胸で行う。広背筋、前鋸筋を切離し、第5・6肋骨後方を切離して第5肋間で開胸する。はじめに原発巣のR0切除が可能であることを確認する。腫瘍が気管・気管支、大動脈に密着している場合は、腫瘍の口側、肛門側から食道を剥離していき、浸潤がなく可動性があることを確認する。放射線照射による腫瘍周囲組織の線維化、癒着化により判断がむずかしい場合、明らかなR2でなければR1の可能性があっても切除する。心膜との間が剥離できない場合は心膜を切開して、心嚢内から浸潤範囲を確認する（図1）R0切除が可能であることを確認できるまでは、奇静脈、迷走神経、食道の切離は行わない。

2. 右上縦隔郭清

気管気管支の虚血性病変は、化学放射線療法後の食道切除後の重大な合併症である。根治的放射線療法後のサルベージ食道切除では気管気管支への血流の温存が重要と考え、気管支動脈を温存すべきである（図2）。大動脈からの気管支動脈と下甲状腺動脈からの気管への分枝をつなく lateral longitudinal anastomosis の温存に努めるため、気道周辺では愛護的に切離する（図3）。

右迷走神経に沿って胸膜を切開し、奇静脈弓を切離する。右後気管支動脈が右迷走神経と交差する部位を確認し、周囲を剥離しておく。サルベージ食道切除では、筆者が通常手術では切除している右後気管支動脈をできる限り温存している。右後気管支動脈を確認し、肋間動脈からの分岐部から右迷走神経と交差する部位までを食道への分枝を切離しながら剥離する。右後気管支動脈の下葉への分枝は右迷走神経から下葉への肺枝に沿って走行することが多いので注意する。右肺・主気管支を腹側に牽引したときに右気管支動脈に緊張がかかり損傷してしまわないように、肋間動脈を切離して右気管支動脈分岐部が移動しやすいようにする。

胸膜を右鎖骨下動脈下縁まで切開し、右反回神経を確認し露出する。右反回神経周囲リンパ節（No.106 recR）に転移を疑われるリンパ節がない場合は、右下甲状腺動脈からの気管支を確実に温存するために気管壁を露出するような郭清は控える。脊椎と食道後壁の間を頭側に向けて剥離し、右鎖骨下動脈下縁で食道前壁からの剥離部とつなげる。右鎖骨下動脈下縁で右下甲状腺動脈からの食道枝を切離する。気管前リンパ節（No.106 pre）の郭清は転移が疑われなければ行わない。

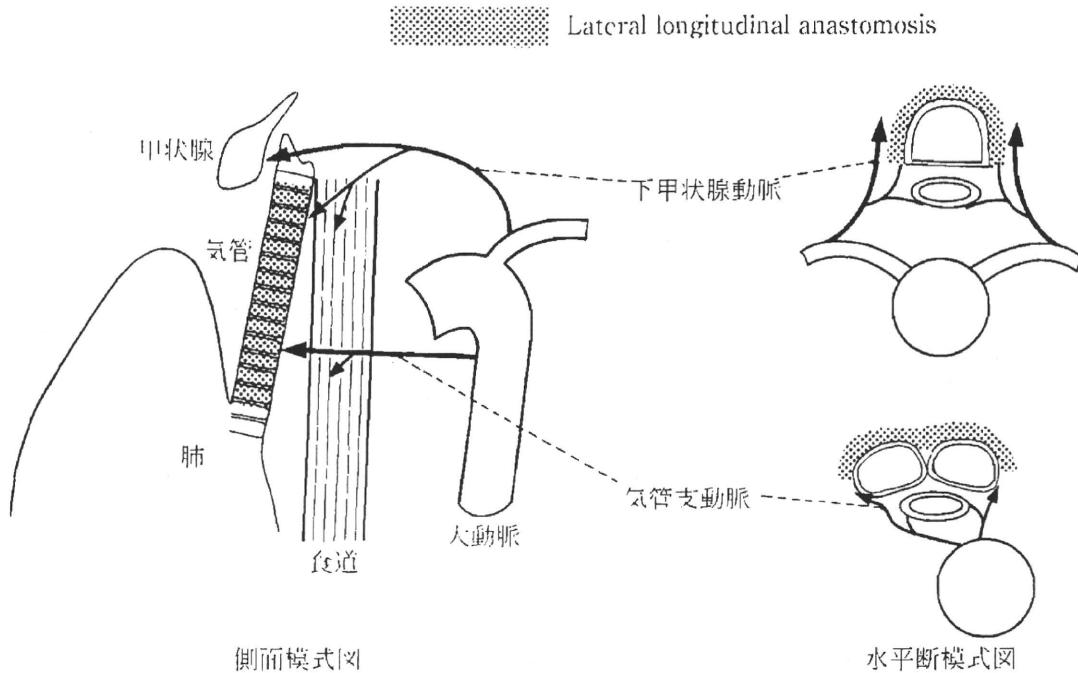


図 3 Lateral longitudinal anastomosis

3. 左上縦隔郭清

右迷走神経から腹側への気管への分枝を温存するようにして、背側への食道枝を切離しながら上部食道と気管の間を剥離する。左上縦隔の組織を食道に付けたまま上部食道を背側に引き出す。交感神経心臓枝と間違えないように左反回神経を確認し、食道への分枝を切離しながら周囲を剥離する(図4)。左反回神経周囲リンパ節(No.106 recL)に転移を疑われるリンパ節がない場合は気管左壁を露出する郭清は控えるが、左反回神経を確実に温存するためには左反回神経を確認したほうが安全だ。

放射線照射による瘢痕化で左反回神経の確認ができない場合、食道壁ぎりぎりて周囲を剥離してから、瘢痕化の少ない部位で確認する。剥離せずに食道を牽引すると、瘢痕とともに左反回神経が牽引されて麻痺の原因となる可能性がある。

腫瘍がT2以上であれば胸管を合併切除する。瘢痕組織の中で胸管を確認せずに近くを剥離して損傷するより、胸管が確認できる部位で確実に結紮するほうが安全だ。胸管を含む左上

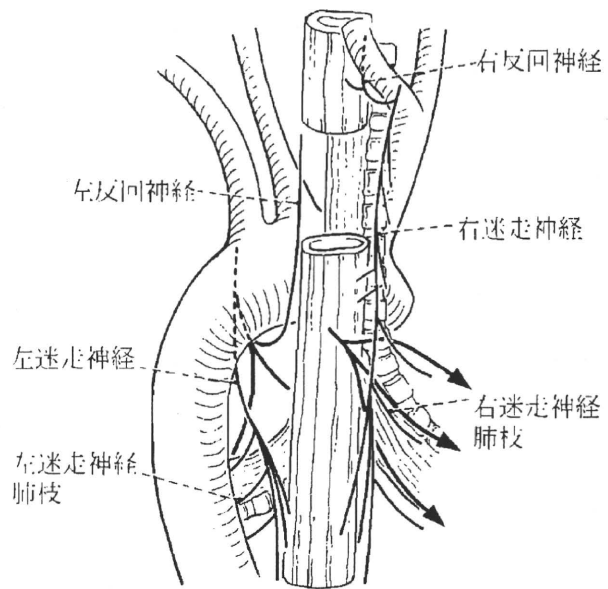


図 4 迷走神経と反回神経(背面図)

縦隔の組織を食道に付けたまま上部食道を腹側に引き出しながら、大動脈弓、左胸膜から剥離する。胸管の11側は左鎖骨下動脈の腹側から頸部へ移行するところで切離する。上部食道を腫瘍より口側でリニアステイプラーを用いて切離する。

大動脈弓下縁の左反回神経が反回する近くに右前気管支動脈が走行するので、確認して温存する。大動脈弓下縁から下行大動脈にかけて左主気管支上縁と交差する部位には左気管支動脈が走行する。食道動脈を分枝することが多く、食道を牽引すると一緒に引き上げられる。この部位で食道動脈を切離するときは、左気管支動脈を切離しないように注意し、食道枝だけを切離する。右後気管支動脈が温存できない場合は右前気管支動脈・左気管支動脈を損傷する危険を避けるために、左気管支動脈リンパ節(No.106 tbL)の郭清は転移が疑われなければ行わない。

4. 中縦隔

食道に向けて2~3本に分かれた右迷走神経を右主気管支背側で露出し、もつとも腹側の迷走神経から分枝する肺枝を確認して、それより食道側で切離する。下葉への肺枝に沿って右後気管支動脈の下葉への分枝が併走することが多いので温存する(図4)。

腫瘍が近い場合は、右主気管支の下縁に沿って右主気管支下リンパ節(No.109R)・気管分岐部リンパ節(No.107)を食道につけて切除する。気管分岐部リンパ節・右主気管支下リンパ節の中には右前気管支動脈が走行することがある。右後気管支動脈を温存できなかった場合は右前気管支動脈を損傷する危険を避けるために、気管分岐部近くに腫瘍がなければ気管分岐部リンパ節・右主気管支下リンパ節を郭清しない。

左主気管支膜様部を愛護的に扱うように食道前壁を剥離する。分離換気のために主気管支にカフがある場合は、膜様部が膨隆しているのでとくに注意が必要である。

左主気管支より尾側の操作は気道への血流に影響しないため、通常の手術と同様に行う。食道と縦隔周囲組織との間は3つの面に分けて切離する。まず、腹側の心膜・左下肺静脈との間に血管はなく、浸潤がなければ容易に剥離可能である。背側は、下行大動脈壁を露出するよう

に食道動脈を処理しながら、胸管を食道につけて食道後壁を剥離する。

最後に間膜状になった左肺門側を処理する。中部食道を腹側に牽引し、大動脈弓下縁から食道に向けて2~3本に分かれた左迷走神経を引き出すと、左主気管支下縁と左下肺静脈の間に左主気管支下リンパ節(No.109L)が、左肺静脈下縁に左肺間膜リンパ節(No.112 pul)が持ち上がってくる。これらのリンパ節を左迷走神経食道枝とともに食道につけながら、左迷走神経肺枝を温存するように左迷走神経を切離する。

5. 下縦隔

右肺後縁に沿って胸膜を切開し、肺靭帯内の組織を食道につけて食道前壁を心膜から剥離する。心膜への浸潤が疑われれば心膜を合併切除する。心膜合併切除後の欠損は修復しない。化学放射線療法後の晩期の心肺毒性は、当然サルベージ食道切除後にも影響する。心嚢水の貯留は胸骨後経路の再建後では対応がむずかしいため、サルベージ手術時に心嚢水の貯留が認められれば浸潤がなくても術中に心膜切開を加えるようにしている。

胸管が下行大動脈の右側に食道から離れるところで、胸管の尾側を胸膜に覆われた状態で結紮切離する。

食道を頭側に牽引しながら食道裂孔の胸膜翻転部を切開し、裂孔周囲組織を食道につけるようにして、裂孔を取り囲む筋束を露出する。食道の腹側で下大静脈の背側に入り込んだ横隔上リンパ節(No.111)は転移頻度が低いため、サルベージ手術では郭清しない。

6. 閉胸

食道と付着する周囲組織をコンドームで被い、胸腔内を洗浄し、止血や肺損傷のないことを確認する。胸腔ドレーンを留置し、閉胸する。肋骨切離部は肋骨ピンで固定する。

III. 腹部操作

1. 開腹

臍上までの上腹部正中切開で開腹する。剣状突起は切除する。胃、肝臓に対する放射線照射の影響を確認する。噴門周囲まで照射した場合、肝臓左葉外側区が萎縮していることが多い。噴門部から体上部小彎の胃壁漿膜が白色に線維化していることも多い(図5)。左横隔膜下にタオルを入れ脾臓を引き出す

2. 胃授動

胃大網動脈から3~4 cm 離して大網を切離していく。右側は上腸間膜静脈と右胃大網静脈の分歧部に直接緊張がかからないように周囲組織を残す。左胃大網動・静脈の胃枝のみを切離し、できれば大網枝は温存する。短胃動・静脈を胃壁近くで切離する。最頭側の短胃動・静脈は胃と脾の間が狭く脾動脈からの距離がないため、胃壁の背面を剥離するようにして処理する。

肝左葉下縁に沿って小網を切開し、左副肝動脈があれば切離する。腹部食道前面で腹膜を切開し、食道裂孔リンパ節(No.20)を腹部食道につけるように食道裂孔下面の横隔膜脚筋束を露出し、胃門蓋部を引き下ろしながら胃脾間膜切開部まで腹膜切開をつなげる。胃門蓋部背側で左下横隔脈動脈からの食道噴門枝を切離して、横隔下リンパ節(No.19)を胃につけるように郭清する。

3. 左胃動脈・左胃静脈切離

臍上縁で後腹膜を切開し、脾動脈幹近位リンパ節(No.11p)を脾動脈の前面上面から剥離し、左副腎内側縁から食道裂孔下面の横隔膜脚筋束が露出するまで剥離する

同様に臍上縁で後腹膜を切開し、総肝動脈幹前上部リンパ節(No.8a)を総肝動脈の前面上面から剥離し、肝十二指腸韧带内側縁から食道裂孔下面の横隔膜脚筋束が露出するまで剥離す



図5 胃小彎の線維化

る

横隔膜脚筋束から腹腔動脈周囲リンパ節(No.9)を剥離し、左胃動脈、左胃静脈を切離する。

4. 胸部食道抜去、食道裂孔閉鎖

食道裂孔からコンドームに包まれた胸部食道を引き出す。吸引嘴管を食道裂孔から胸腔内に入れて吸引し、胸腔内から出血、リンパ漏のないことを確認する。食道裂孔は、胃管先端が胸骨後経路で頸部まで届くことを確認したのちに縫合閉鎖する

5. 胃管作成

サルベージ食道切除では吻合部リークがかなり増加した。再建臓器の壊死と吻合部リーク増加は、低栄養状態や免疫抑制などの患者のリスク・ファクターにも起因すると思われる。しかし主な原因は、頸部食道や胃の近位側が放射線に被曝し、血流の低下を来したためと考えられる。胃壁内血管網の血流障害があるため、右胃大網動脈からの血流が確実な部位を大彎側の切離線とする。胃小彎は左右胃動脈領域の間で前葉・後葉に分けて血管を切離する。放射線照射による線維化、変色、萎縮がない部位でリニアステイブラーを用いて胃管を作成し、血流の確実な部位での吻合に努める(図6)。

短めになってしまう胃管の挙上を容易にするために十二指腸の授動を十分に行う。幽門輪に

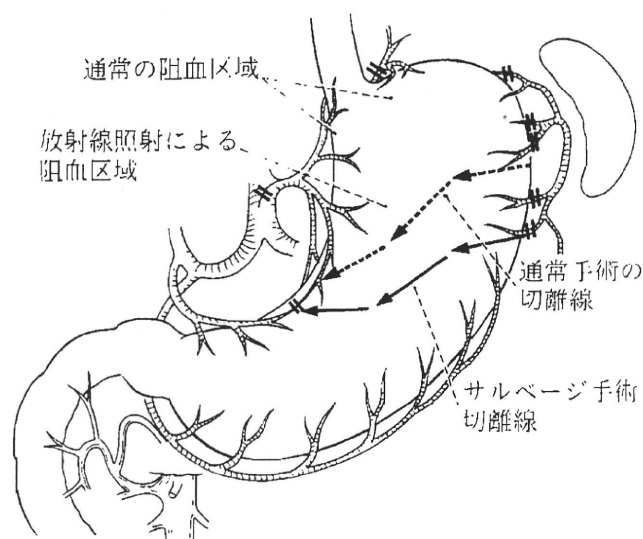


図 6 胃管作成の切離線

1 二指腸側から拇指を挿入して、幽門輪の拡張を行う。

6. 空腸瘻造設

Treiz 靱帯から 20 cm の部位に、経腸栄養のための空腸瘻を造設する。

7. 閉腹

腹部にドレーンは留置していない。腹腔内洗浄は行っていない。

IV. 頸部操作

1. 頸部切開

気管への血液供給を保つために、予防的な頸部郭清は避けるべきである。下甲状腺動脈からの気管枝を確実に温存するために、反回神経周囲リンパ節 (No.106 rec)、頸部食道傍リンパ節 (No.101) に転移を疑われるリンパ節がない場合は気管壁を露出するような郭清は控える。

右胸鎖乳突筋内側縁から左胸鎖乳突筋鎖骨部内側縁まで、胸骨上縁 1 横指頭側で横切開する。左胸骨舌骨筋、胸骨中状筋を胸骨近くで横切する。

2. 頸部食道引出

左頸動脈の内側縁に沿って背側に向けて剥離すると、胸腔内操作で剥離された上縦隔に達する。左反回神経を確認しつつ、左反回神経の外側から食道を引き出す。このときに、左下甲状腺動脈、左中甲状腺静脈などの血管はできる限り温存する。

3. 胸骨後経路胃管挙上

胸骨下端から指を入れて、左右の胸膜を損傷しないように押しのけるようにしながら胸骨背面を剥離する。頸部で吻合部縫合不全が発生したときに胸骨後のスペースに感染が拡がらないように、胃管の幅以上に拡げない。

胸骨上縁から左胸骨甲状筋切離部の背面を剥離し、胸骨後面に指を入れる。胸骨下端から頭側に向けてヘラ鉤の先端を胸骨背面に添わせながら進め、胸骨上縁から入れた指をガイドにして頸部に出す。

ヘラ鉤の先端に開いた穴に綿テープを通し、腹部に引き出し胃管先端とつなげる。頸部から綿テープを引っ張り、胸骨下端を鉤で引き上げながら胸骨後経路に胃管先端を引き上げる。

4. 頸部食道胃管吻合

吻合は 5-0 のモノフィラメント吸収糸を用い、後壁は垂直マットレス、前壁は Gambee の結節縫合で端端吻合する。吻合後に経鼻チューブを胃管内に進めておく。

頸部で吻合部縫合不全が発生した時に後縦隔に感染が広がらないように、胃管大彎の大網組織を気管と頸動脈の間に押し込み後縦隔との連絡を遮断する (図 7)。このために、胃管作成時に、胃管大彎の大網組織を胃管先端に結び付けておく。

5. 頸部閉創, 閉腹

頸部に吸引ドレーンを留置し、閉創する。

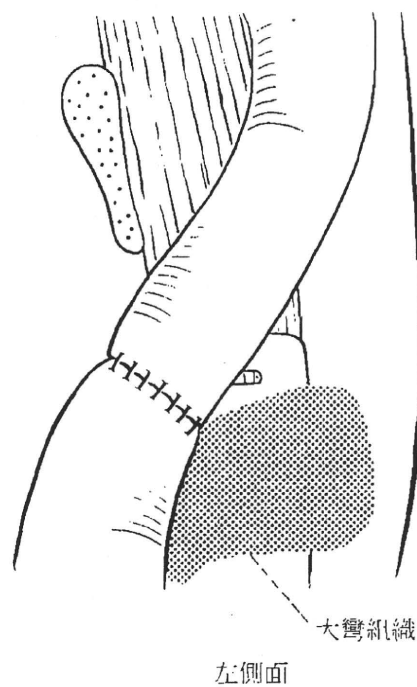
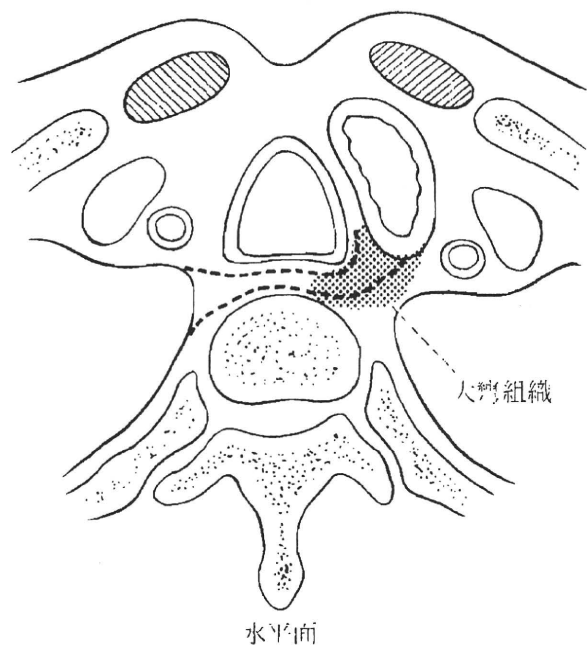


図 7 吻合部と縦隔との連絡を遮断

V. 術後管理

手術終了後は、気管挿管チューブは通常の手術と同様に手術室内で抜管し、人工呼吸管理は行わない。手術終了時と翌朝に気管支内視鏡で気管気管支壁の虚血の有無をチェックする。

血流障害による虚血性壊死が生じた場合、組織の治癒は望めない。また、周囲組織も放射線照射の影響で肉芽増生機能が低下しており、欠損部の閉鎖は時間がかかる。感染が合併すると、組織の崩壊がさらに進行する。とくに消化

管吻合部からの消化液の漏出は、近接する気管気管支、大血管の破綻を招く。ただちに分離、隔離する処置を行う。

文 献

- 1) Tachimori Y et al : Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 137 : 49-54, 2009
- 2) Tachimori Y : Role of salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy. Gen Thorac Cardiovasc Surg 57 : 71-78, 2009

* * * * *

* * * * *

* * * * *

* * * * *

マスターしておきたい 縫合・吻合法の実際 -より安全・確実に行うために-

縫合・吻合法の実際—食道切除後の再建術— 食道回腸吻合・食道結腸吻合

Esophagoileostomy, Esophagocolostomy

日 月 裕 司

TACHIMORI Yūji

国立がんセンター中央病院食道外科 部長

食道切除後の結腸による再建では、中結腸動脈を血管茎とした右側結腸か左結腸動脈を血管茎とした左側結腸を胸骨後経路で挙上する。再建腸管と頸部食道は手縫いによる Gambee 法で端々吻合する。再建腸管の肛門側の吻合と再建腸管採取後の腸管吻合の2カ所に緊張がかからないように犠牲腸管を設定するが辺縁動脈は温存する。再建腸管肛門側を十二指腸と自動吻合器を用いて吻合する。再建腸管採取後の腸管吻合は linear stapler による functional end to end 吻合にて行う。

Key Words 食道切除 消化管再建 食道回腸吻合 食道結腸吻合

はじめに

食道切除後に消化管再建臓器として胃が使用できない場合は、再建臓器として空腸か結腸が選択される。結腸による再建では、中結腸動脈を血管茎とした右側結腸を用いる方法と、左結腸動脈を血管茎とした左側結腸を用いる方法がある。右側結腸と左側結腸にはそれぞれ利点欠点があるが、臨床的問題となることはない。左側結腸を第1選択としているが、術中に血流がよい方を選択すればよい。結腸を再建臓器として用いる場合の再建経路は胸骨後経路を選択する。後縦隔経路は、血行障害による壊死や縫合不全を発生したときに縦隔炎や膿胸への進展が危惧されるため、通常は選択しない。下咽頭を切除した場合は後縦隔経路で再建する。

手術手技

1. 再建に用いる結腸の受動

1) 右側結腸を用いた再建

操作は右半結腸切除の受動と同様であるので、簡略に記載する。上行結腸外側の Monk's white line を電気メスで切開して、これを肝彎曲部まで延長する。続いてこの切開線を盲腸および回腸末端まで延長する。盲腸を上内方に牽引しつつ、Toldt の fusion fascia と後腹膜下筋膜の間の層を内側に向かって剝離を進め、後腹膜より受動する。この際尿管、精巣(卵巣)動静脈は下の層に温存される。結腸の剝離は右側では肝彎曲部から上行結腸、回盲部を後腹膜から十分に受動しておく(図1)。

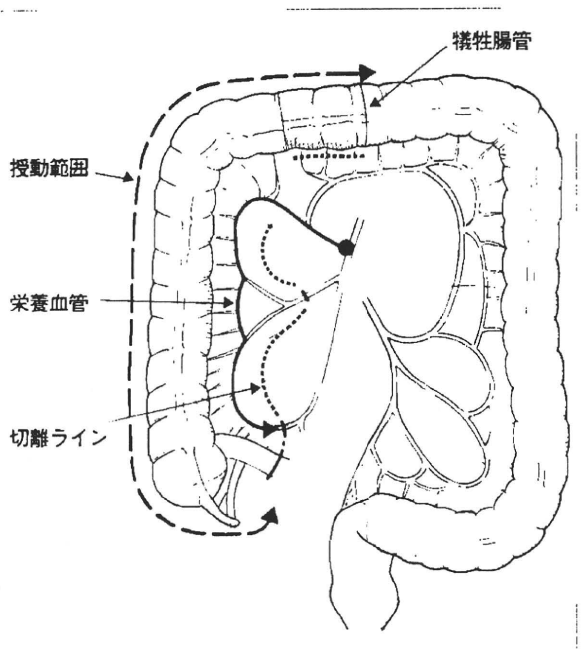


図1 右側結腸を用いる再建

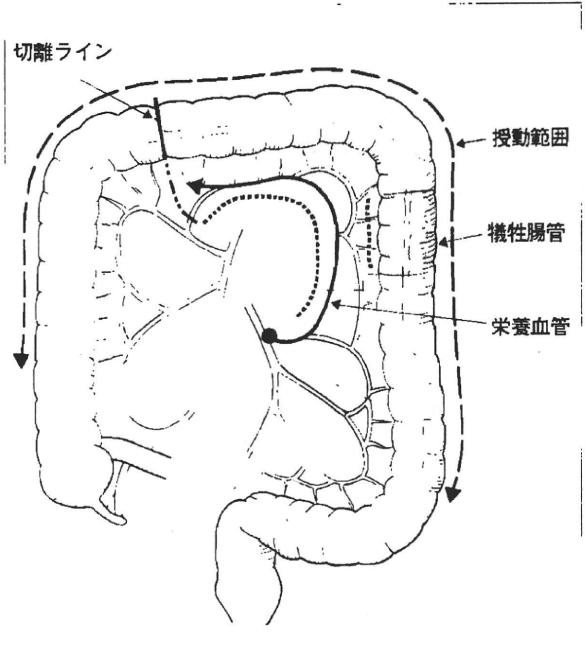


図2 左側結腸を用いる再建

右側から横行結腸間膜を中結腸動脈が露出できるところまで剝離する。再建に用いる右側結腸受動後の回腸結腸吻合では、回腸が移動可能なので横行結腸左側の剝離は不要である。

2) 左側結腸を用いた再建

操作は左半結腸切除の受動と同様であるので、簡略に記載する。S状結腸および下行結腸を牽引して結腸間膜と壁側腹膜の生理的癒着部 Monk's white line を切開して Toldt の fusion fascia と後腹膜下筋層の間の層を内側に向かって剝離を進め、後腹膜より受動する。この際、正しい層を保持して剝離を進めると、尿管および精巣(卵巣)動静脈は下の層に温存される。続いて、左横行結腸と脾結腸曲の受動を行う。下行結腸を内下方に牽引しつつ、横隔膜結腸靭帯および脾結腸靭帯を切離して脾結腸曲の後面を後腹膜から受動する。さらに、この層を右方に延長して肝彎曲部付近まで剝離する。左側結腸を用いる場合は、結腸結腸吻合に張力がかからないように、肛門側はS状結腸まで十分に剝離、受動しておく(※2)。

再建に用いる左側結腸受動後の結腸結腸吻合では、右側結腸も十分に受動して下行結腸と吻合す

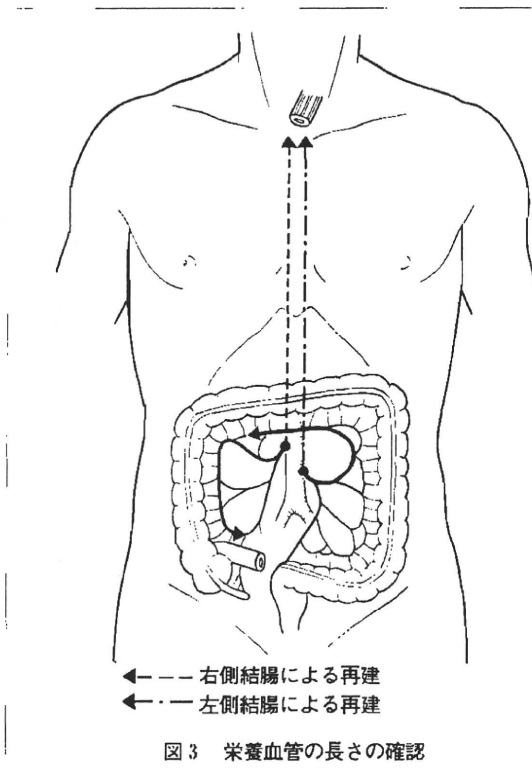
る。

2. 再建に用いる結腸の長さの確認

再建に必要な結腸の長さを規定するのは腸管自体の長さではなく、その血管茎(辺縁動静脈)の長さである。腸管の長さは十分でも、辺縁動脈が口側の吻合予定部まで届かないことがある。このため、腸管の長さを測定するのではなく、茎とする血管の根部から再建に用いる腸管の1側端となる辺縁動脈の先端まで綿テープを血管に沿わせて長さを測り、茎とする血管の根部にあてた端を固定したまま辺縁動脈の先端にあてた端を頸部に移して届く高さを確認する(図3)。

3. 再建結腸の血流の確認

栄養動脈とする結腸動脈以外の切離予定の結腸動脈、辺縁動脈の血流を遮断して血流を確認する。切離予定の結腸動脈はブルドック鉗子で遮断し、切離予定部の腸管を辺縁動脈とともに腸鉗子を用いて挟み辺縁動脈からの血流を遮断し、茎とする予定の結腸動脈からの血流だけとして、辺縁動脈および直動脈の拍動、腸管の色調を確認する。血



流が悪いときは反対側の結腸を用いるようにし、血流のよい方を選択する。

4. 再建結腸の口側の切離

1) 右側結腸を用いた再建

中結腸動脈を血管茎とし、右側結腸動静脈、回腸動静脈をブルドック鉗子にて血流を遮断し、切離予定部の回腸を辺縁動脈とともに腸鉗子を用いてはさみ遮断し、血流を確認する(図1)。血流を確認した後、右結腸動静脈、回腸動静脈を結紮し切離する。この際、右結腸動脈を切離しなくても十分な長さの再建腸管が得られるときは、右結腸動脈は温存する。回腸は辺縁動脈を結紮し切離した後に linear stapler で切断し、近位端に牽引用に糸を4～5針かける。辺縁動脈に沿って腸間膜を切離し再建結腸が伸びるようにする。

2) 左側結腸を用いた再建

通常は中結腸動脈右枝を切離しなくても十分な長さの再建腸管が得られるため、中結腸動脈本幹を温存し、左枝のみ切離する。中結腸動脈左枝を

ブルドック鉗子で血流遮断し、切離予定部の横行結腸を辺縁動脈とともに腸鉗子を用いて挟み遮断した後、再建腸管の血流を確認する(図2)。十分な長さの再建腸管が得られないときは、中結腸動脈右枝の領域まで利用して、十分な長さの再建腸管を採取する。中結腸動脈右枝と左枝の間の辺縁動脈は欠損していることが多いので、中結腸動脈右枝まで利用する場合は右枝と左枝の分岐より中樞の中結腸動脈根部で切離する。中結腸動静脈左枝または中結腸動静脈本幹を結紮切離し、腸管は linear stapler で切離し、口側端に牽引用に4～5針糸をかける。腸管が伸びるように、辺縁動脈に沿って腸間膜を切離する。

5. 頸部食道との吻合

1) 手縫いによる端々吻合

口側吻合部に張力がかからず、再建腸管が頸部食道から腹腔内へ屈曲なく移行するようにするため、再建腸管を順蠕動性に挙上し、頸部食道との吻合を先に行う。頸部食道と再建腸管は手縫いによる Gambee 法にて端々吻合を行うか、自動吻合器による端側吻合を行う。手縫いによる端々吻合のほうが再建腸管が短くても吻合が可能であるので、通常は手縫いによる端々吻合を行っている。

吻合操作の時には食道の径は収縮しているので、回腸の場合も結腸の場合も径を食道の径に合わせることはしない。縫合は5-0のモノフィラメントの合成吸収性縫合糸を用いて、結節縫合で行っている。まず後壁を縫合結節が内腔側になるように結節縫合する。縫合は、再建腸管粘膜側から全層、食道外膜側から全層、食道粘膜側から粘膜下層へ、再建腸管粘膜下層から粘膜側へと針を通して、いわゆる垂直マットレス縫合をする(図4a)。再建腸管、食道の全層は2mmの幅、粘膜は1mmの幅ですくう。はじめに左側端を縫合する。次に右側端を縫合する。再建腸管の幅と食道の幅は異なるので、鉗子を持って再建腸管をずらして結紮部を合わせる。3番目は再建腸管、食道の後壁の中央を縫合する。4番目は左側端と後

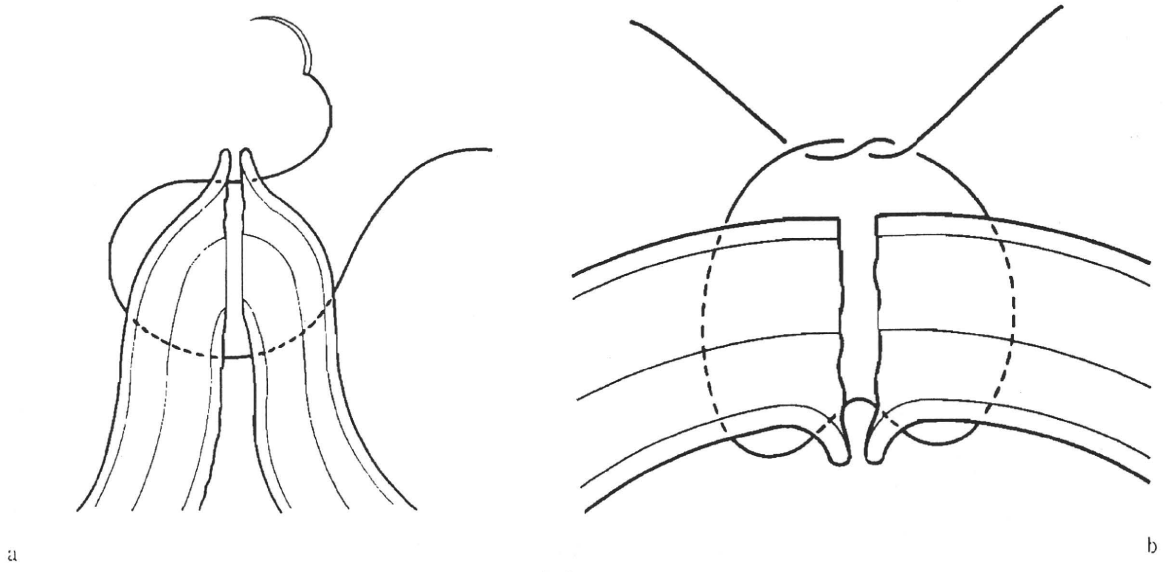


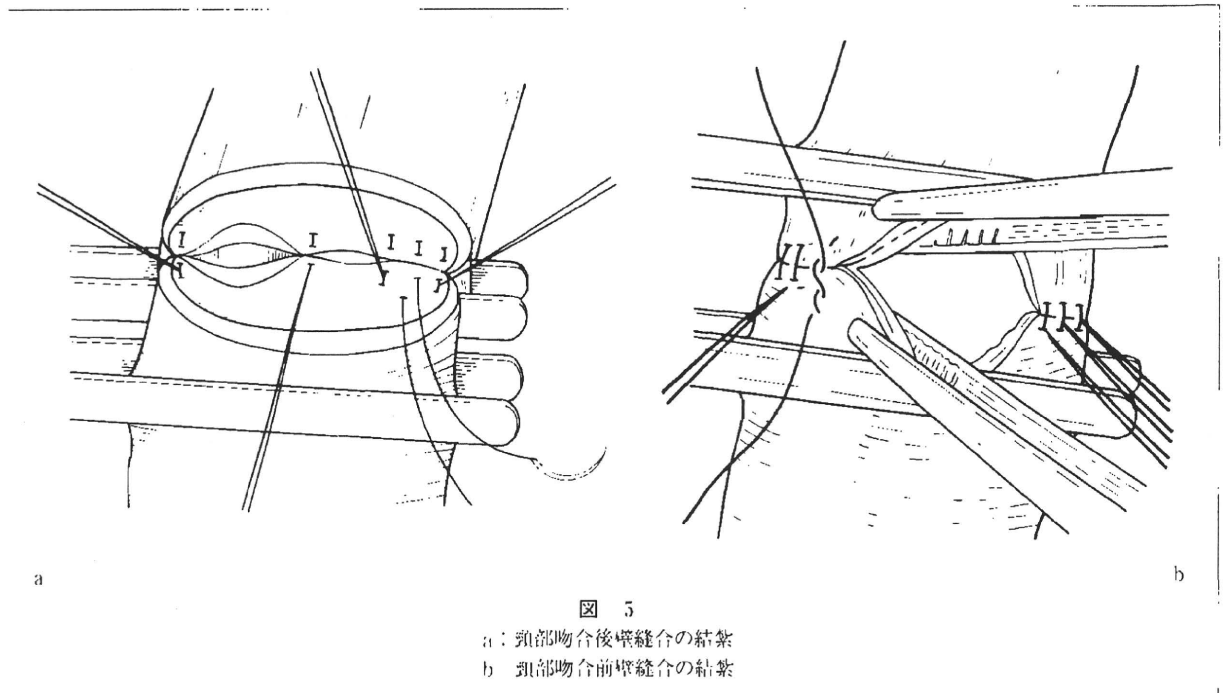
図 1
a. 頸部吻合後壁の縫合
b. 頸部吻合前壁の縫合

壁の中央との中間を縫合する。それぞれ再建腸管漿膜、食道外膜を確認し確実にすくうように行う。5番目は左側端の縫合糸と左側端と後壁の中央との中間の縫合糸を吊り上げて、その中間を縫合する(図5a)。縫合糸で吊り上げていれば、再建腸管漿膜、食道外膜を確認しなくても縫合される。6番目は左側端と後壁の中央との中間の縫合糸と後壁の中央の縫合糸を吊り上げて、同様にその中間を縫合する。7番目は右側端と後壁の中央との中間、8番目は後壁の中央の縫合糸と右側端と後壁の中央との中間の縫合糸を吊り上げてその中間、9番目は後壁の中央と右側端との中間の縫合糸と右側端の縫合糸を吊り上げてその中間を左側と同様に縫合する。いかにも素人っぽい手技であるが、こうすることで口径の違う食道と再建腸管先端がきれいに合う。3ヵ月ごとに変わるレジデントでも確実にきれいに合わせられる方法である。縫合糸は牽引するために切らずに残しておき、最後に左右の端のものを残して切る。

次に前壁を縫合結節が外側になるように結節縫合する。縫合は、再建腸管漿膜側から全層、再建腸管粘膜側から粘膜下層へ、食道粘膜下層から粘

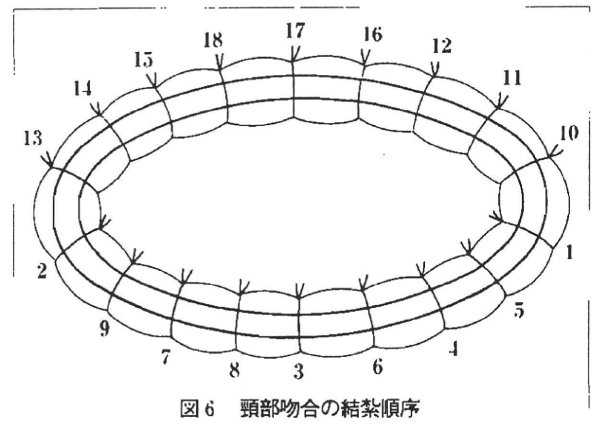
膜側へ、食道粘膜側から全層と針を通して、いわゆる垂直マットレス縫合をする(図4b)。食道壁の粘膜が引っ込んでしまい、白色でしっかりした粘膜下層があたかも粘膜のように見えて紛らわしいことがある。食道壁の粘膜を確実に確認しながら行う。鑷子で粘膜だけをつまんで引っ張ると粘膜が破壊して裂けることがある。粘膜だけをつまむのは禁忌であり、必ず全層をつまむ。左端の内腔側から出ている縫合糸を右側に牽引し、左端から3針縫合する。右側に立つ術者が食道壁と再建腸管壁を鑷子で保持して合わせ、左側に立つ助手が結紮する。鑷子で刺入点の近くをつまむと全体の間隔がわからないので、刺入点から10mm離れた位置で全層をつまんで、引き伸ばした状態で間隔を測りながら刺入点を決める。同様に右端の内腔側から出ている縫合糸を左側に牽引し、右端から3針縫合する。左側に立つ助手が食道壁と再建腸管壁を鑷子で保持して合わせ、右側に立つ術者が結紮する(図5b)。こうして前壁の右側、左側を3針ずつ縫合結紮し、残った中央部では糸を3針かけ結紮せずに保持する。

食道側の腸鉗子をはずし、保持した糸の間から



食道内の経鼻チューブの先端を外に引き出す。経鼻チューブの先端は頸部食道を腸鉗子で挟むときに口側に押しのけるようにしてあるので、鉗子をはずすだけで容易に引き出すことができる。このためには、胸腔内で食道を切断するときに経鼻チューブの先端が断端のすぐ口側になるようにしておき、頸部食道を腸鉗子で挟むときに経鼻チューブの先端は口側に押しのけるようにして挟む。先端が胸骨下端ぐらいの位置なるような長さに経鼻チューブを引き出し、再建腸管側に挿入する。結紮せずに保持した前壁中央部の3針を結紮し、吻合を終了する。右端、左端の縫合糸を引き上げ、後壁縫合から前壁縫合への移行部を点検する。この部は緊張がかり結紮が緩みやすいので、隙間がないことを確認し、必要なら全層で追加縫合する。

吻合部の食道の拡張時の全周を約60 mm と考えると、3～4 mm の間隔で歩み約18～20針で縫合することになる(図6)。径の違う食道と再建腸管が均等に縫合されることになる。吻合操作は気管の前で行うが、胸骨後経路の再建でも操作終了後に吻合部が気管の前ではなく左側に位置するよ



うに少し押し込む。こうすることで、気管の後ろにある食道入口部から気管の前にある再建腸管への移行がなだらかになり、左鎖骨骨頭で圧迫されることもなく、嚥下時の食物の通過障害が少なくなる。吻合操作のために、左側の前頸筋群は切断しており、吻合操作終了後も縫合はしない。左側胸鎖乳突筋の内側縁のすぐ裏に吻合部があり、縫合不全があれば左側胸鎖乳突筋の内側縁を開くとダイレクトにドレナージされる。

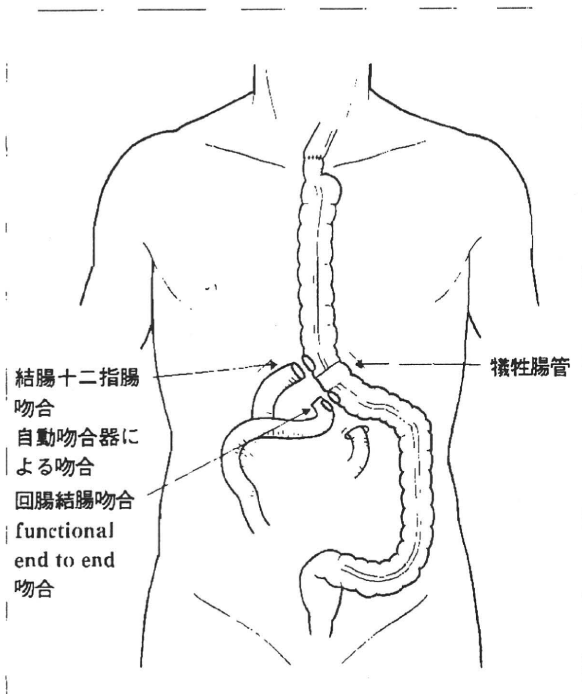


図7 右側結腸を用いる再建の腹部吻合
(結腸十二指腸吻合の場合)

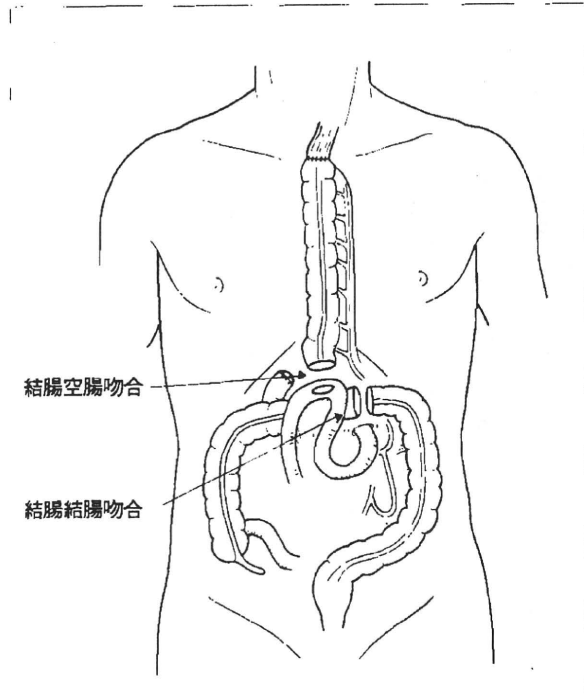


図8 左側結腸を用いる再建の腹部吻合
(結腸空腸吻合の場合)

2) 自動吻合器による端側吻合

結腸を用いた再建では通常の胃管を用いた再建より手術時間は長くなる傾向があるため、再建腸管の長さに余裕があれば時間短縮のために自動吻合器を用いることもある。自動吻合器を用いる場合は、頸部食道にタバコ縫合にてアンビルを装着し、再建腸管切断端より自動吻合器本体を挿入して腸間膜反対側で端側吻合する。自動吻合器本体を挿入した再建腸管切断端はlinear staplerで閉鎖する。

3) 再建腸管の肛門側の吻合

口側の頸部食道と再建腸管の吻合が終了したら、挙上腸管に緊張がかからなく腹部吻合ができる位置に肛門側の切離線を決定する。挙上腸管の肛門側の吻合と挙上腸管採取後の吻合の2ヵ所の吻合に緊張がかからないように、犠牲腸管を設定する。犠牲腸管となる部分の辺縁動脈は温存する(図1, 2)。犠牲腸管部分は吻合器の挿入部や縫合器のノリシロとして利用する。結腸切離予定線の口側、肛門側にそれぞれ腸鉗子をかけ、切離す

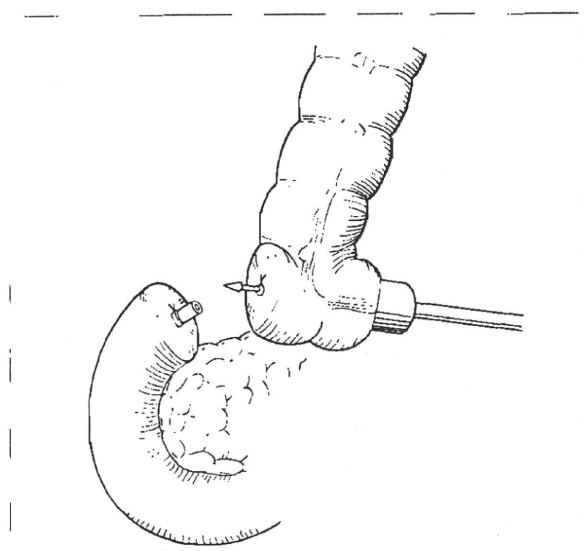


図9 自動吻合器による結腸十二指腸吻合

る。再建結腸の肛門側の吻合は、十二指腸に吻合する方法(図7)と、トライツ靱帯より約30 cm 遠位端の空腸に吻合する方法(図8)がある。再建結腸肛門側を十二指腸と自動吻合器を用いて吻合する場合は、十二指腸断端にアンビルを装着し、再

建挙上結腸肛門側の犠牲腸管となる部分から自動吻合器本体を挿入し腸間膜体側にて端側に吻合する(図9)。断端は、linear staplerで犠牲腸管となる部分を切除して閉鎖する。空腸と吻合する場合は、トライツ靭帯より約30 cm 遠位の空腸にア

ンビルを装着し、再建挙上結腸肛門側より自動吻合器本体を挿入し腸間膜反対側にて端側に吻合する。再建腸管を挙上した後の回腸結腸吻合・結腸結腸吻合はlinear staplerによるfunctional end to end 縫合にて行う。

Clinical characteristics and outcomes of women with stage IV endometrial cancer

M. Tanioka · N. Katsumata · Y. Sasajima · S. Ikeda · T. Kato ·
T. Onda · T. Kasamatsu · Y. Fujiwara

Received: 1 December 2009 / Accepted: 3 December 2009
© Springer Science+Business Media, LLC 2009

Abstract Treatment strategies for patients with stage IV endometrial cancer (EC) remain controversial. Some studies have suggested that optimal cytoreduction improves survival. We retrospectively analyzed the clinical characteristics and outcomes of 41 women with stage IV EC. The results of preoperative cytologic evaluation and biopsy of the endometrium were reviewed by a single pathologist for patients in whom stage IV EC was diagnosed preoperatively. Of the 41 patients with stage IV EC (median age, 62 years), 31 had surgical stage IV disease and 10 had clinical stage IV disease. Twenty-eight patients were diagnosed of stage IV EC before surgery or without surgery. Progression-free survival and overall survival were 10.4 and 21.3 months, respectively. On univariate analysis, grade 1 or 2 endometrioid subtype, 0 or 1 sites of extraperitoneal metastasis, and hormonal therapy were associated with good outcomes. Multivariate analysis revealed that grade 1 or 2 endometrioid subtype ($P = 0.005$, hazard ratio [HR] 0.23 [0.08–0.65]) and 0 or 1 sites of extraperitoneal metastasis ($P = 0.001$, HR 0.24 [0.10–0.57]) were

independent predictors of survival. Neither surgery as primary therapy nor optimal cytoreduction was significantly related to overall survival in either the 28 patients in whom stage IV was diagnosed preoperatively or in all 41 patients. In women with stage IV EC, histologic features and extent of disease are more important determinants of outcomes than any kind of treatment. The indication for surgery should be carefully considered in this subset of patients.

Keywords Endometrial cancer · Stage IV · Outcome · Prognostic factor · Endometrioid · Metastatic site · Hormonal sensitivity

Introduction

Endometrial carcinoma (EC) is one of the most common female pelvic malignancies. The Japanese Gynecologic Oncology Committee estimated that 4,600 new cases were diagnosed in 2005. Stage IV disease accounts for only 6% of all cases (stage IVa, 0.5%; stage IVb, 5.6%). Among patients with stage IV disease, 72% have surgical stage IV disease and 28% have clinical stage IV disease [1]. According to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer, the rate of survival at 5 years is 19% in patients with stage IV disease, when compared with 80% in all patients with EC [2]. The low incidence and the varied presentations of stage IV EC contribute to difficulties in diagnosis and treatment. Some studies have suggested that optimal cytoreductive surgery improves overall survival [3–6], but conclusive evidence is lacking.

The primary objective of this study was to identify clinically significant prognostic variables in patients with

M. Tanioka · N. Katsumata · Y. Fujiwara
Division of Breast and Medical Oncology, National Cancer
Center Hospital Tokyo, Tsukiji 5-1-1, Chuo-ku, Tokyo, Japan

M. Tanioka (✉)
Department of Medical Oncology, Hyogo Cancer Center,
13-70 Kitaoji-cho, Akashi, Hyogo 673-8558, Japan
e-mail: tanioka@hp.pref.hyogo.jp

Y. Sasajima
Pathology Section, National Cancer Center Hospital Tokyo,
Tokyo, Japan

S. Ikeda · T. Kato · T. Onda · T. Kasamatsu
Division of Gynecology, National Cancer Center Hospital
Tokyo, Tokyo, Japan

stage IV EC. The secondary objective was to evaluate the impact of residual disease on survival after cytoreductive surgery in patients with surgical as well as clinical stage IV disease.

Methods

After an institutional review board approval, we retrospectively reviewed the medical charts of patients who were given a diagnosis of EC, excluding carcinosarcoma, between 1995 and 2006 at National Cancer Center Hospital Tokyo, Japan. A total of 41 patients who met the FIGO criteria for stage IV disease were studied. Four patients had Stage IVa disease and 37 had Stage IVb disease. Ten patients did not undergo primary surgical exploration.

Individual patient data were collected from inpatient charts, operative reports, pathology charts, discharge summaries, and outpatient records. We abstracted data on Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, date of surgery, tumor grade, histologic subtype, and other important findings. Intraoperative data included the sites and distribution of metastatic disease. The results of surgery were obtained from the patients' surgical records and were therefore subject to bias, because the operators' evaluation of the extent of resection was used. For patients in whom resection status was not available, optimal surgery was defined as residual disease less than or equal to 1 cm in maximal diameter, and sub-optimal surgery was defined as residual disease greater than 1 cm in maximal diameter.

At initial diagnosis, the primary gynecologist suspected preoperative stage IV disease in 28 patients. These patients had extrapelvic disease or invasion of the rectum on computed tomography, magnetic resonance imaging, and barium enema examination. The results of preoperative cytologic evaluation and biopsy of the endometrium were reviewed by a single pathologist (Dr. Sasajima), who was blinded to all postoperative information.

Statistical analyses were performed using Dr. SPSS II (SPSS Inc., Chicago, IL). Overall survival was defined as the interval from the date of diagnosis to the date of death from any cause. Progression-free survival was defined as the interval from the date of diagnosis to the date of disease recurrence, disease progression, or death from any cause. For the survival analysis, data on surviving patients without disease recurrence or progression were censored on the date of their last follow-up examination. Survival curves were generated using the method of Kaplan–Meier, based on the interval from the date of diagnosis to the date of last contact or death. The log-rank test was used to compare differences between survival curves. Multivariate analysis with a Cox proportional-hazards model was used to

identify independent predictors of survival. Models were selected by stepwise forward selection, retaining variables significant at the $\alpha = 0.05$ level for our final model.

Results

The disease stage was surgical stage IV in 31 patients and clinical stage IV in 10. Stage IV disease was clinically diagnosed before surgery in 18 of the 31 patients with surgical stage IV disease. Table 1 shows the clinical characteristics of the 41 patients. Median age was 62 years (range, 38–80 years). Performance status was 0 or 1 in 38 patients. The 3 other patients had a performance status of 2. On postoperative evaluation, the histologic subtype of EC was endometrioid in 23 patients and serous in 7. Four patients were given a diagnosis of “adenocarcinoma” or “carcinoma,” and the subtype was not classified; however, primary stage IV EC was diagnosed clinically.

The distribution of disease was evaluated at surgery or by computed tomography. The most common sites of metastasis were the pelvis (68%), pelvic lymph nodes (37%), paraaortic lymph nodes (34%), omentum (31%), and peritoneum (31%). Metastases to multiple extrapelvic regions were documented in 85% of the patients. Metastases to the rectum were pathologically confirmed in 6 patients (15%), 4 of whom had stage IVa disease. Extraperitoneal metastases were documented in 18 patients (44%). Sites of extraperitoneal metastasis included the liver and extra abdominal organs. In this paper, the number of sites of extraperitoneal metastasis was defined as the number of metastasis of lymph nodes and organs. For example, multiple lung metastases or multiple subclavicular lymph node metastases are considered as one site of extraperitoneal metastasis.

As initial treatment, 31 patients underwent surgery, 6 received chemotherapy, 2 received hormonal therapy, and 1 received radiotherapy. The remaining patient died of septic shock secondary to pyometra before receiving any treatment.

On examination of biopsy specimens from 28 patients given a preoperative diagnosis of stage IV disease, the histologic subtype was endometrioid in 16 patients and serous in 5 (Table 2). Four specimens were not assessable.

Surgical results

Thirty-one patients experienced surgery as primary treatment and 2 experienced surgery after neoadjuvant chemotherapy. Total 33 patients underwent total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, staging, and maximal cytoreduction as indicated. Three patients underwent low anterior resection of the

Table 1 Patient characteristics (*n* = 41)

Age (years) median (range)	62 (38–80)
PS 0/1/2	15/23/3
Histology	No.
Endometrioid adenocarcinoma (grade 1/2/3)	24 (6/8/10)
Serous adenocarcinoma	8
Small cell carcinoma	2
Poorly differentiated adenocarcinoma	2
Others*	5
Distribution of disease	
Genital organs	28
Pelvic lymph nodes	15
Paraaortic lymph nodes	14
Omentum	13
Peritoneum	13
Rectum	6
Diaphragm	3
Extraperitoneal metastasis	
Lymph node**	9
Lung	8
Liver	4
Bone	3
Spleen	2
Other (brain, eye)	2
Initial treatment	
Surgery	31
Chemotherapy	6
Hormonal therapy	2
Radiotherapy	1
No therapy	1

* Clear cell carcinoma, neuroendocrine carcinoma, mucinous adenocarcinoma, adenocarcinoma, carcinoma

** Supraclavicular, neck, mediastinum, groin lymph

Table 2 Histologic subtypes in 28 patients with a preoperative diagnosis of stage IV disease

Histology	<i>n</i> = 28 No.
Endometrioid adenocarcinoma	16
Grade 1/2/3	5/4/7
Serous adenocarcinoma	5
Carcinosarcoma	1
Adenocarcinoma	2
Not accessible	4

rectosigmoid colon to achieve complete resection of locally advanced pelvic disease. Overall, primary surgery was completed with optimal disease status in 23 (69%) of the 33 patients.

Chemotherapy

A total of 29 patients (71%) received chemotherapy. Six patients (15%) received chemotherapy as primary treatment, including 2 who received neoadjuvant chemotherapy in a clinical-trial setting. Twenty patients (49%) received adjuvant chemotherapy, including 8 in whom residual tumor was the target lesion. All patients were given platinum-based regimens. Twenty-three patients (56%) received doxorubicin and cisplatin with or without cyclophosphamide (CAP or AP). Five patients (12%) received carboplatin and paclitaxel, given weekly or every 3 weeks.

Hormonal therapy

All 7 patients (18%) who received hormonal therapy were postmenopausal women and had progesterone receptor positive tumors on immunohistochemical analysis and were given medroxyprogesterone acetate (MPA) at a dose of 600 mg three times daily. Two patients received MPA as primary therapy. Three of 5 patients with a preoperative histologic diagnosis of grade 1 or 2 endometrioid subtype responded to hormonal therapy (Table 3).

Radiation

A total of 7 patients (18%) received whole pelvic radiation, with or without periaortic radiation. Four patients with stage IVb disease received postoperative radiotherapy.

Analysis of all 41 patients with stage IV disease

Median progression-free survival and overall survival in the study group as a whole were 10.4 months (range 0.6–79.7 months) and 21.3 months (range 1.3–115.4 months), respectively. Twenty-eight patients had died and 13 were alive at the time of chart review.

Grade 1 or 2 endometrioid subtype and 0 or 1 sites of extraperitoneal metastasis were predictors of survival on univariate analysis (Table 4). Hormonal therapy was also significantly related to better survival. In contrast, neither chemotherapy nor whole pelvic radiotherapy was a significant predictor of survival. There was no association of survival with surgery as primary treatment or surgery as a whole. Optimal cytoreduction also was not significantly related to survival ($P = 0.066$).

Multivariate analysis was used to simultaneously examine independent effects of prognostic factors on survival in all 41 patients. Variables tested for inclusion in the model were age, performance status, 0 or 1 sites of extraperitoneal metastasis, grade 1 or 2 endometrioid subtype,

Table 3 Hormonal therapy

No.	Age	Histology at diagnosis	Grade	Surgery	Role of therapy	Response	Survival (months)
1	52	Endometrioid	1	+	Palliative	CR	115.4**
2	68	Endometrioid	1	+	Palliative	CR	84.0**
3	55	Endometrioid	1	+	Adjuvant	SD*	52.6
4	61	Endometrioid	2	-	Primary	PR	33.6**
5	60	Endometrioid	2	-	Palliative	SD	6.4
6	80	Endometrioid	3	-	Primary	PD	35.3**
7	65	Not accessible		+	Palliative	SD	15.0**

* The patient had residual tumor

** Alive

Table 4 Univariate analysis of study group as a whole ($n = 41$)

	Factor	No.	Survival	
			Median (months)	<i>P</i>
Age	>60	20	14.8	0.65
	≤60	21	22.7	
PS	0	15	19.8	0.72
	1-4	26	22.7	
Stage	IVa	4	(*)	0.11
	IVb	37	17.3	
Histology	Endometrioid grader 1 or 2	14	(*)	0.0001
	Other	27	11.9	
Extraperitoneal sites	0-1	33	24.8	>0.0001
	2-4	8	3.5	
Liver metastasis	+	4	6.4	0.09
	-	37	22.7	
Lung metastasis	+	8	6.4	0.12
	-	33	24.7	
Surgery	+	33	22.7	0.33
	-	8	6.4	
Primary therapy	Surgery	31	22.7	0.32
	Other	10	17.3	
Residual disease (operative cases)	≤1 cm (optimal)	23	25.9	0.066
	>1 cm (suboptimal)	10	11.7	
Chemotherapy	+	29	21.3	0.36
	-	12	19.8	
Hormonal therapy	+	7	(*)	0.042
	-	34	17.3	
Whole abdominal radiation	+	7	12.6	0.70
	-	34	22.7	

(*) Median survival was not reached

hormonal therapy, and surgery as primary treatment. After controlling for these factors, grade 1 or 2 endometrioid subtype ($P = 0.001$, hazard ratio [HR] 0.19 [0.07-0.52]) and 0 or 1 sites of extraperitoneal metastasis ($P = 0.001$, HR 0.24 [0.10-0.57]) retained significance as independent predictors of good outcomes. Surgery as primary treatment was not a significant predictor of survival.

Analysis of 28 patients with a preoperative diagnosis of stage IV disease

These 28 patients were diagnosed of stage IV EC before surgery or without surgery. Similar to the result of all patients with stage IV disease, univariate analysis revealed that grade 1 endometrioid subtype, 0 or 1 sites of

Table 5 Univariate analysis of patients with a preoperative diagnosis of stage IV disease ($n = 28$)

	Factor	No.	Survival	
			Median (months)	<i>P</i>
Age	>60	17	17.3	0.38
	≤60	11	26.2	
PS	0	7	11.7	0.10
	1–4	21	24.7	
Stage	IVa	4	(*)	0.10
	IVb	24	15.0	
Histology	Endometrioid grade 1	5	(*)	0.006
	Other	23	15.0	
Extraperitoneal sites	0–1	20	24.8	>0.0001
	2–4	8	3.5	
Liver metastasis	+	4	6.4	0.12
	–	24	22.7	
Lung metastasis	+	8	6.4	0.20
	–	28	24.7	
Surgery	+	20	22.7	0.42
	–	8	6.4	
Primary therapy	Surgery	18	22.7	0.38
	Other	10	17.3	
Residual disease (operative cases)	≤1 cm (optimal)	13	24.7	0.46
	>1 cm (suboptimal)	7	11.6	
Chemotherapy	+	20	17.3	0.08
	–	8	(*)	
Hormonal therapy	+	7	(*)	0.028
	–	21	17.3	
Whole abdominal radiation	+	5	17.3	0.75
	–	23	22.7	

(*) Median survival was not reached

extraperitoneal metastasis, and hormonal therapy were predictors of survival in patients with a preoperative diagnosis of stage IV disease. Surgery as primary treatment (for 18 patients) and optimal cytoreduction were not significantly related to survival (Table 5).

Long-term or short-term survivors

While 7 patients survived for 48 months or longer, 7 patients survived for only 6 months or shorter. Their clinical characteristics are summarized in Table 6. Age and performance status were similar in both groups. At the last follow-up examination, all long-term survivors were alive: 3 were alive without disease and 4 were alive with disease. All long-term survivors had only 0 or 1 site of extraperitoneal metastasis, whereas 5 of the short-term survivors had 2 or more sites of extraperitoneal metastasis. Grade 1 or 2 endometrioid adenocarcinoma was diagnosed in 5 of the long-term survivors, but in only 1 of the short-term survivors.

Discussion

We believe that our study is one of the large retrospective series to evaluate clinical outcomes specifically in patients with stage IV EC compared with past studies [3–5] because of their rarity. Our findings suggest that cytoreductive surgery may not improve survival among patients with a preoperative diagnosis of stage IV EC.

Because of the rarity of stage IV EC, prognostic factors and treatment strategies remain unclear. Alvarez et al. [7] studied 356 patients with advanced (stage III and IV) EC and suggested that a combination of adjuvant chemotherapy and radiation improves survival. However, patients with stage IV disease accounted for only about one-third of their study group, and results were not reported separately for this stage. Several other studies have assessed treatment strategies for advanced EC, but patients with stage III disease far outnumbered those with stage IV disease [8–10].

Table 6 Characteristics of long- and short-term survivors

	Age	PS	Stage	Histology	Grade	Number of extraperitoneal sites	Survival (months)	Dead or alive
<i>Long-term survivors</i>								
1	49	2	IVa	Endometrioid	1	0	115.4	AWD*
2	67	1	IVb	Endometrioid	1	1	84.0	AWD*
3	51	1	IVb	Endometrioid	1	0	79.9	AOD*
4	66	0	IVb	Endometrioid	3	0	66.7	AWD*
5	63	1	IVb	Endometrioid	2	0	52.6	AWD*
6	52	0	IVb	Endometrioid	2	0	51.7	AOD*
7	56	1	IVa	Serous		0	49.6	AOD*
<i>Short-term survivors</i>								
1	53	1	IVb	Adenocarcinoma		4	1.3	Dead
2	58	1	IVb	Neuroendocrine		4	1.7	Dead
3	49	0	IVb	Endometrioid	3	2	3.1	Dead
4	64	1	IVb	Small cell		0	3.3	Dead
5	48	1	IVb	Small cell		4	3.5	Dead
6	62	0	IVb	Clear cell		0	6.3	Dead
7	60	1	IVb	Endometrioid	1	3	6.4	Dead

* AWD alive with disease, AOD alive without disease

In our study of 41 patients with stage IV EC, grade 1 or 2 endometrioid subtype and 0 or 1 sites of extraperitoneal metastasis were independent predictors of good outcomes. Hormonal therapy was also related to survival, whereas surgery as primary therapy and optimal surgery were not. Our results suggest that histologic features and extent of disease are more important determinants of outcomes than any kind of treatment and raise the question of whether surgery is justified in all patients with stage IV EC.

The presence of very short- and long-term survivors in our study suggests that stage IV disease is heterogeneous and that therapy needs to be customized for individual patients. Ideally, a randomized controlled study should be performed to objectively determine whether primary optimal surgery improves outcomes in patients with a preoperative diagnosis of stage IV EC when compared with a control group not receiving surgery. However, the very low incidence of stage IV EC would result in slow patient accrual, making such a clinical trial impractical. Moreover, the results of such a long-term trial would be subject to the effects of many confounding factors, such as improvements in diagnostic and treatment techniques. Retrospective studies of course also have major limitations, but are currently considered the best means of comparing treatment outcomes in this rare disease.

Although the role of surgery is well established in early-stage EC, its role in stage IV disease remains controversial. Some studies have concluded that the residual volume of disease after primary surgery influences survival [3–6], but prospective, randomized controlled trials are lacking. The mean number of extraperitoneal metastatic sites at preoperative diagnosis was 0.1 in patients who underwent

optimal surgery, 1.0 in those who underwent suboptimal surgery, and 2.3 in those who did not undergo surgery. Given this difference in the prevalence of distance metastasis, the survival of the patients who underwent optimal surgery would most likely have been longer than that of the patients who underwent suboptimal surgery, even if no surgery had been performed. If the sample size of our study were larger, surgery would be a significant prognostic factor. However, that result might be affected by several factors such as the extent of the disease, performance status and preoperative histology. Considering these factors, the indication for surgery should be carefully discussed in this subset of patients.

Outcomes of the 28 patients in whom stage IV disease was diagnosed preoperatively were similar to those of the study group as a whole. Neither surgery as primary therapy nor optimal surgery was a significant predictor of survival. However, our results indicated that hormonal therapy improved overall survival in the patients with a preoperative diagnosis of stage IV EC, as well as the study group as a whole. Ramirez et al. reported that the majority (76%) of patients with well-differentiated endometrioid adenocarcinoma who receive conservative treatment with a progestational agent respond to therapy [11]. Furthermore, hormonal therapy is an active treatment with an overall response rate of 27–33% in women with advanced or recurrent EC [12–14]. These results support our finding that 3 of 5 patients with grade 1 or 2 endometrioid subtype responded to hormonal therapy.

Our study had several important limitations. It was retrospective and lacked sufficient patients to allow us to make firm recommendations for any one therapeutic

regimen. And the statistical analyses included both pre-treatment and posttreatment factors as prognostic variables. Despite these limitations, some general conclusions can be made. First, grade 1 or 2 endometrioid subtype and 0 or 1 sites of extraperitoneal metastasis appear to be important determinants of survival in patients with stage IV EC. Second, surgery or optimal surgical outcomes might not convey a survival advantage in patients with a preoperative diagnosis of stage IV EC. Finally, hormonal sensitivity might be an important factor when deciding the optimal treatment for women with stage IV disease.

Acknowledgment We thank Marika Hochi, PhD (Kitazato University), for statistical consultation and helpful comments on the article. *Sources of support:* Grants for Cancer Clinical Research (63) from Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

References

- Annual report on patients with endometrial cancer in 2005. Gynecologic cancer committee in japan society of obstetrics and gynecology ed. 2005.
- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 6th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S105–143.
- Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K, Kucukali T. The influence of cytoreductive surgery on survival and morbidity in stage IVB endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:448–53.
- Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz FJ. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol.* 2000;78:85–91.
- Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakat RR. The role of surgical cytoreduction in stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1997;67:56–60.
- Goff BA, Goodman A, Muntz HG, Fuller AF Jr, Nikrui N, Rice LW. Surgical stage IV endometrial carcinoma: a study of 47 cases. *Gynecol Oncol.* 1994;52:237–40.
- Alvarez Secord A, Havrilesky LJ, Bae-Jump V, Bae-Jump V, Chin J, Calingaert B, et al. The role of multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107:285–91.
- Bruzzozone M, Miglietta L, Franzone P, Gadducci A, Boccardo F. Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in high-risk FIGO stage III-IV endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2004;93:345–52.
- Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2006;24:36–44.
- Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, Roy T, Homesley HD, Malfetano JH, et al. Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2005;97:755–63.
- Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2004;95:133–8.
- Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92:10–4.
- Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2007;106:325–33.
- Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, Lentz SS, Sorosky J, Armstrong DK, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2004;92:4–9.