

膣断端へのscalloping(図-41)は子宮合併切除が既に行なわれた例や、再発例で見られることがある。図-41のように膀胱腹膜を膀胱筋層から剥離し、膣前壁に達する。膣側壁には静脈叢や子宮動脈の枝が残っていることがあるので注意深く結紮する。骨盤神経叢・下腹神経を温存し、膣断端2-3cmの直腸側壁を電気メスで切開し、直腸前壁に切開を進める。図41に示す直腸全壁の脂肪層が見えると、その層がダグラス窩直下である。この層をアクアダイセクションで剥離し、ステープラーで切断する(図-42、43)。膣後壁の剥離のとき直腸筋層を損傷する恐れがあるので鈍的に注意深く剥離する。この操作ができないときは、膣前壁を切開し、膣内宮を確認しながら膣を全周性に切開し、断端を0バイクリルで連続縫合で縫合する。

図-41:膣断端の腫瘍切除。膀胱を覆う腹膜を膀胱筋層から剥離、膣断端前壁に達する膣側壁の血管を処理する。

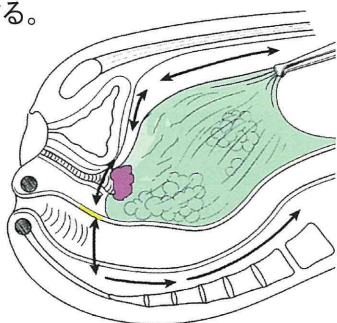


図-42:膣を直腸外膜から鈍的に剥離する。

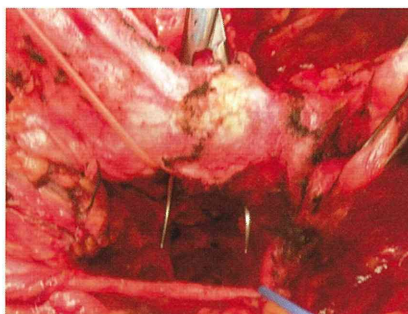
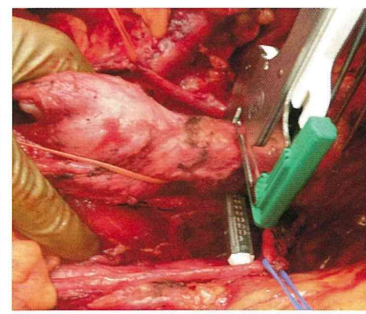


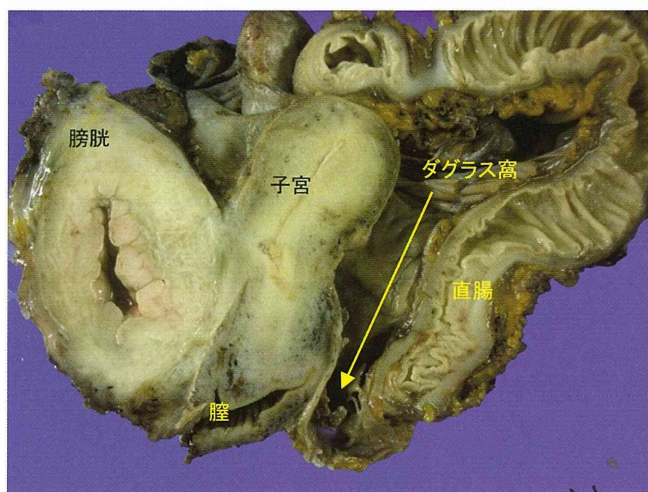
図-43:膣後壁にステープラー挿入する。



子宮・直腸・ダグラス窩切除標本とその剖面

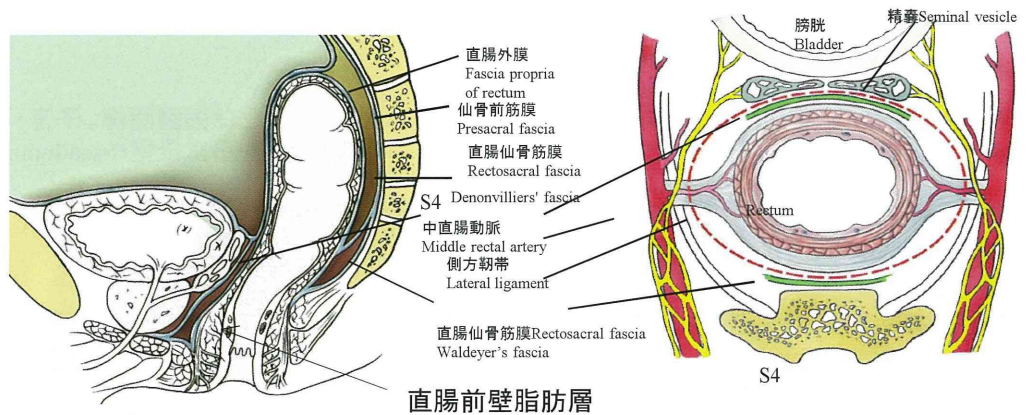


骨盤内臓全摘標本の剖面



精嚢へのscalloping: mucinous adenocarcinomaでは少ないが、印鑑細胞癌で見られることがある。両側尿管・輸精管を牽引しながら骨盤腹膜を剥離し、直腸・膀胱窩に達する(図-44)。輸精管を牽引し、精嚢を剥離し、浸潤があれば、精嚢後壁・直腸前壁の脂肪組織を鈍的に剥離し、ステープラーを掛け合併切除する(図-45、46、47)。

図-44: 精嚢の解剖学的位置



直腸前壁脂肪層

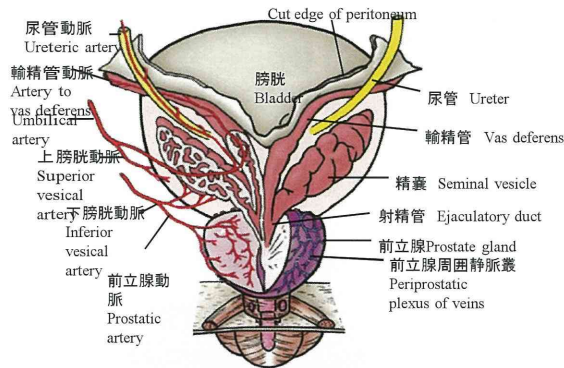


図-45: 精嚢浸潤

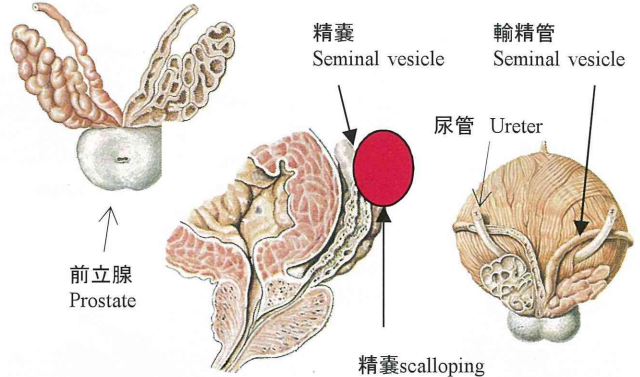


図-46: 精嚢をステープラーで部分切除する

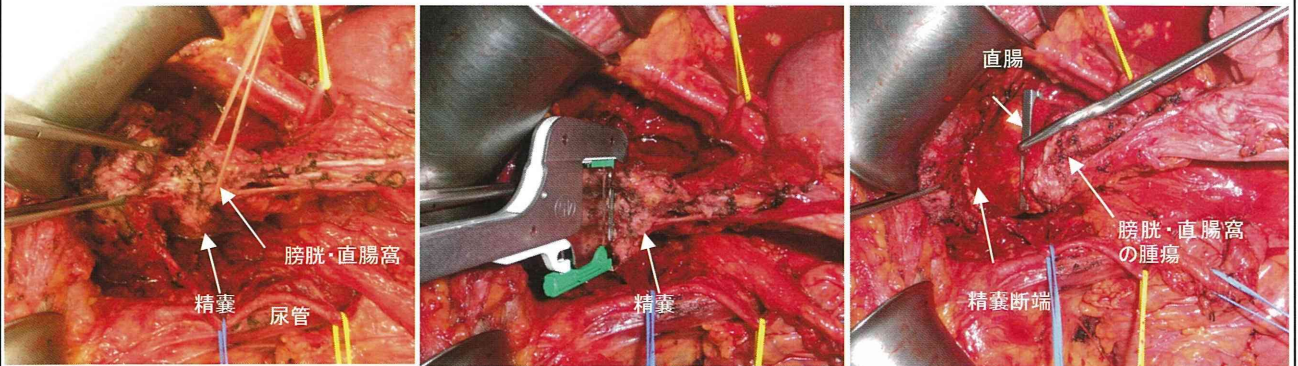
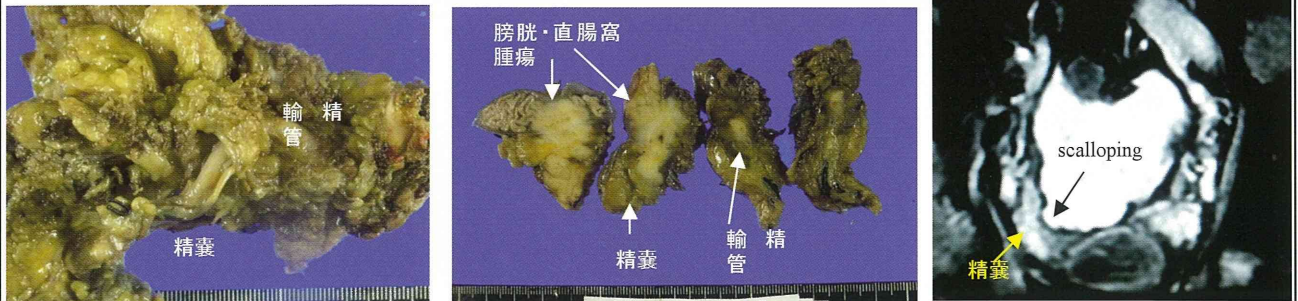


図-47: 精嚢切除標本



直腸へのscalloping:しばしば見られ、直腸・膀胱窩や子宮・直腸窩の転移による圧排性浸潤である(図-44)。印鑑細胞癌例では直腸壁内に浸潤し、粘膜下層まで浸潤することがある。術前診断では、MRIT2強調画像・矢状断で直腸の圧排を診断する(図-48, 49)。このような例は女性では、子宮・直腸・膣・両側卵巣付属器合併切除+骨盤腹膜切除を行なう。男性では直腸・骨盤腹膜切除を行なう(図-50)。

図-48: MRI T2強調画像。子宮・直腸・膣・膀胱と粘液腫瘍の関係が良くわかる。

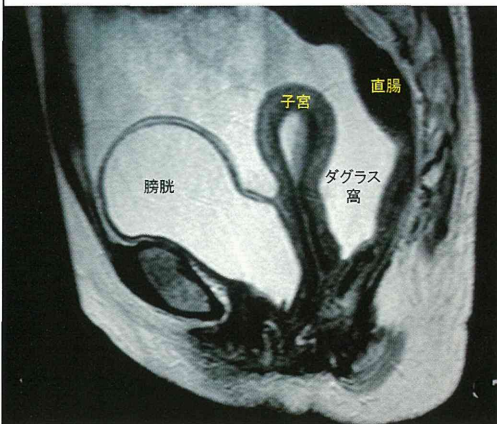


図-49: MRI T2強調画像。子宮・直腸窩の転移が直腸前壁・子宮後壁へscallopingしている。

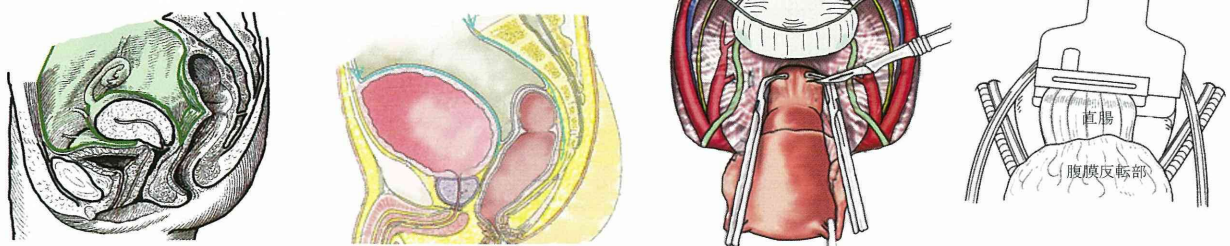


図-49: MRI T2強調画像。膀胱・直腸窩の転移が直腸前壁へscallopingしている。



図-50: 骨盤腹膜の切除範囲と膣・直腸の切除方法。

緑色(左)、シアンで示す骨盤腹膜切除



モリソン窩へのscalping: モリソン窩にはリンパ管起始部が多数あるため、腹腔内遊離癌細胞が転移しやすい。(図-50)。正中創から壁側腹膜を剥離し、後腹膜に達し、腎筋膜を切開・腎筋膜の直下で正中に向けて剥離する(図-50の右)。剥離した後腹膜を十二指腸・肝付着部で切除し、後腹膜を完全切除する(図-51)。

図-50:モリソン窩転移。前腎筋膜にscalpingすることがある(左)。図中の矢印で示す腹膜を切開する。

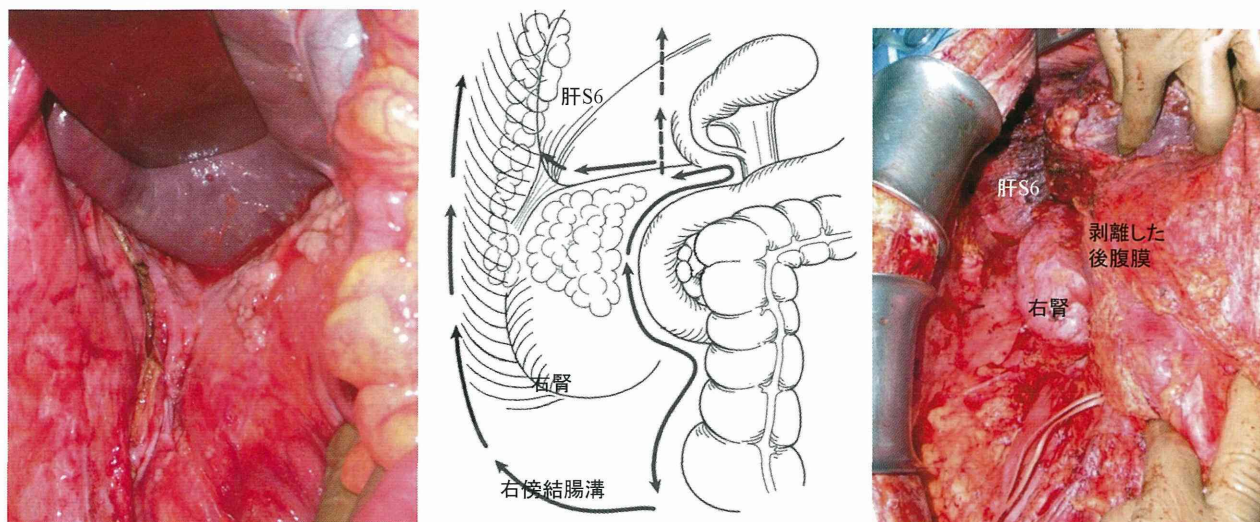
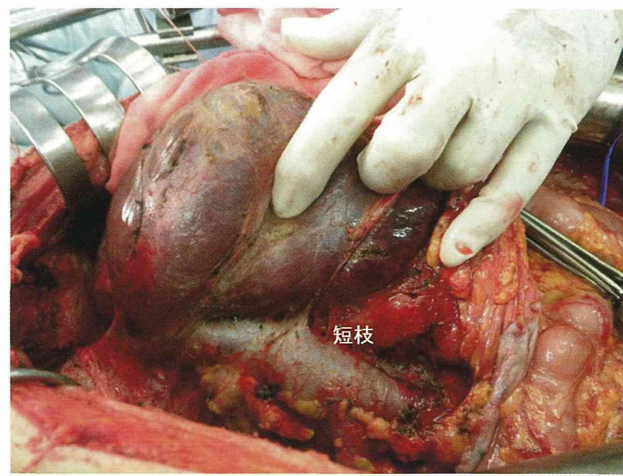
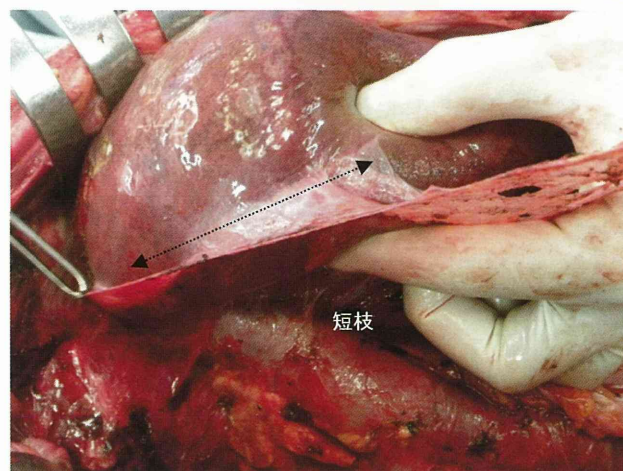
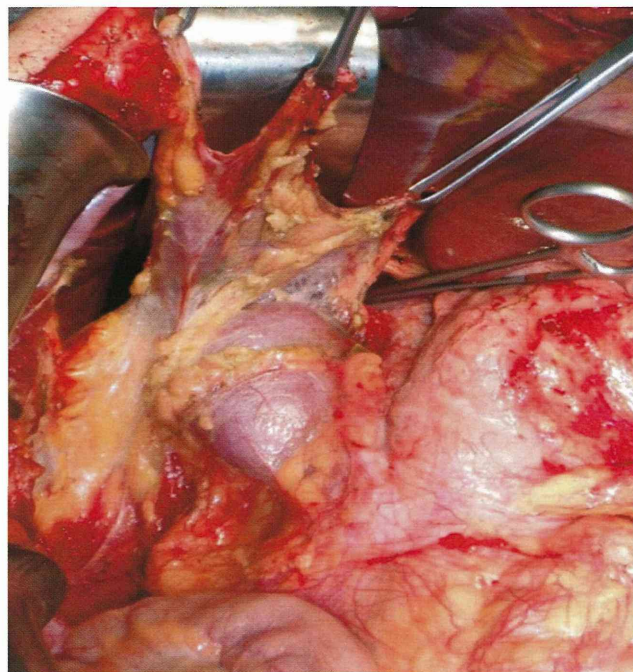


図-51:後腹膜を腎筋膜直下で電気メスで剥離する(左下)。十二指腸・肝付着部(右上・破線)で剥離した後腹膜を切離する。副腎・肝からの短枝からの出血に注意する(右下)。



小腸・小腸間膜へのscalloping: 小腸への広範な転移は播種の完全切除を妨げる最大の因子である(図-52)。CTでは小腸間膜の間にスリガラス状陰影が瀰漫性にみられ、数cmの結節が小腸・間膜を圧排している所見(図-53の矢印)が多数あれば高度に小腸転移があると診断できる。小腸転移の肉眼分類は粘液が層状に付着するlayered type 結節状のnodular type のう胞状cystic typeがある(図-54)。小結節型はアクアダイセクションで腫瘍と腸管膜の血管を分離することで血管を損傷することなく結節だけを切除できる。小腸漿膜の数個の転移はステープラーで楔状に切除する。小腸間膜の転移もmarginal arteryを数本切り、楔状切除する大結節型は小腸間膜を圧排し、小腸ループを巻き込む結果、イレウスを誘発する。このような例では、小腸合併切除が行なわれる。小腸は最低1.5m残らないと生涯にわたり中心静脈(CV)栄養が必要になる。小腸転移を完全切除するために小腸大量切除を行なうときは小腸全体をよく観察し、可及的小腸を残すように切除方法と切除範囲を決定する。吻合数を最小限にすることも考慮しなければならない。

図-52: 小腸のPCI(SB=PCI),スコアは0-12で5以下が予後良好である。

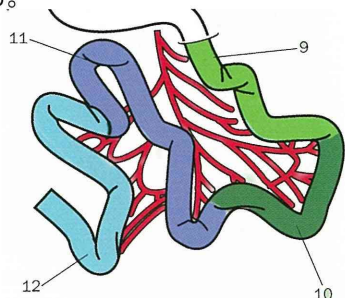


図-53: 小腸へのscalloping CTでは小腸間膜の間にスリガラス状陰影が瀰漫性にみられ、数cmの結節が小腸・間膜を圧排している。

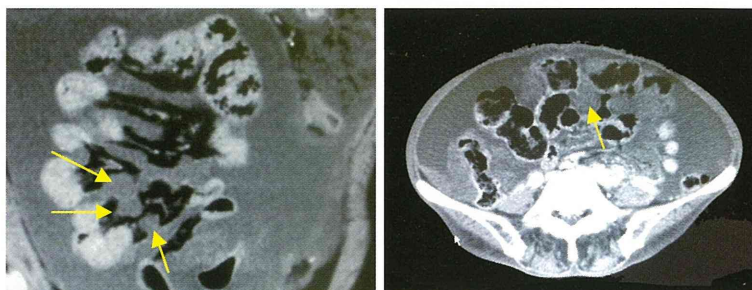
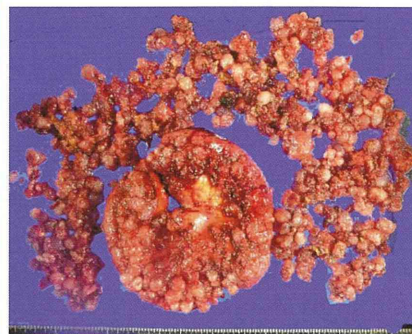
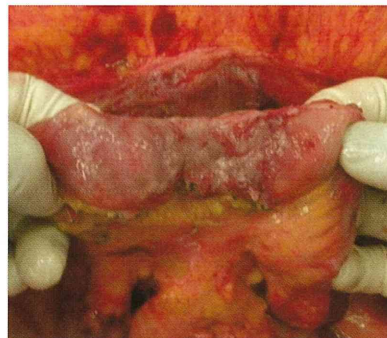


図-54: 小腸転移の肉眼型

粘液が瀰漫性に付着する層状型 layered type
小腸間膜 漿膜

大結節状転移 large nodular type



小結節状転移 small nodular type

結節状転移 が小腸間膜にscallopingし、小腸内腔が狭窄し、イレウスを発症した例

囊胞型: 腸管膜・腸管・腹壁が囊胞壁となるタイプ



(II)分担研究報告:Scallopingに対する手術

小腸・小腸間膜のPCIスコア(SB-PCI score)と予後:小腸転移のない例では完全切除率95%(139/146)であったが、小腸に転移のある例では44%(147/334)と有意に低率であった。SB-PCI 5以下では完全切除率70%(101/145)であったが、SB=PCI 6以上ではわずか19%(36/189)であった($P<0.001$)。小腸転移のない例では転移のある例より有意に生存率が良好であった(図-55左)。また、SB-PCI 6以上の例は5以下の例に比べ有意に生存率が低かった(図-55右)。SB-PCI 6以上の例でも播種を完全に切除すると、不完全切除例より予後が良好であった(図-56)。したがって、SB-PCI 6以上でも完全切除を目指し可及的腫瘍を切除することが重要である。肝門部・肝被膜・網嚢上窩scallopingのある例は有意に生存率が高かった(図-57,60,61)。

図-55:SB-PCI scoreと術後生存曲線

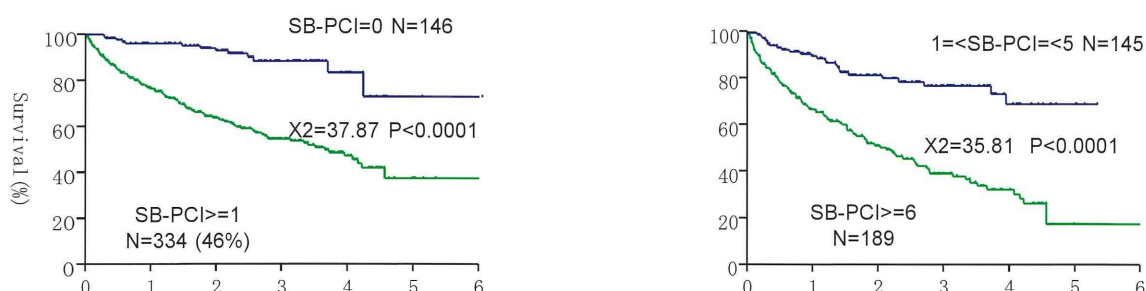
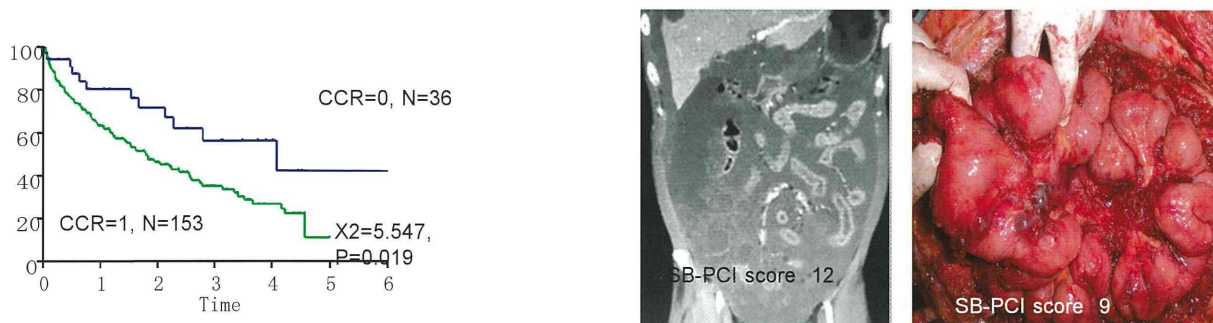


図-56:SB-PCI score6以上の症例の完全切除・不完全切除例の生存曲線



Scallopingの有無と予後(図-57~62):肝被膜・網嚢上窩・肝門部にscallopingのある例は転移があるがscallopingのない例にくらべ有意に生存率が低かった。一方、胃・横隔膜・十二指腸・脾では生存率に差はなかった。

図-57:肝門部転移と予後

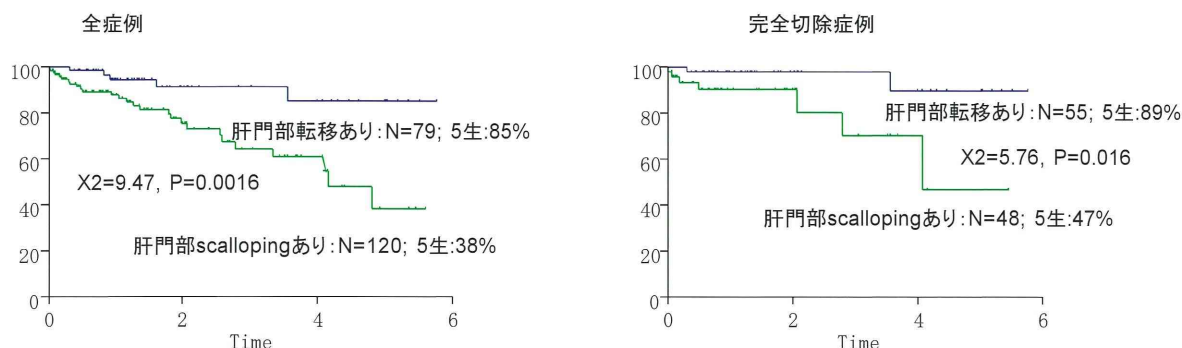


図-58 横隔膜転移と予後

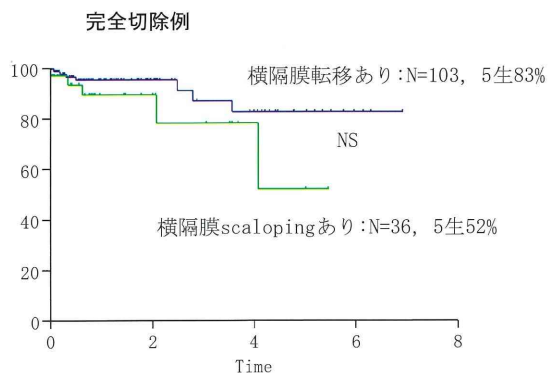


図-59 横隔膜合併切除と予後(CCR=0)

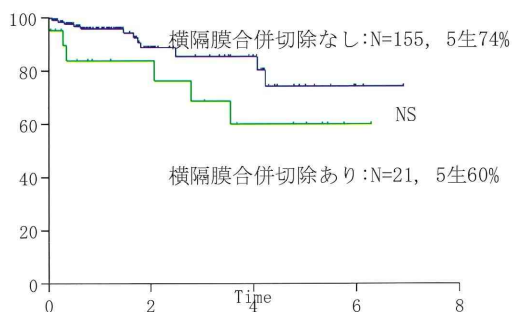
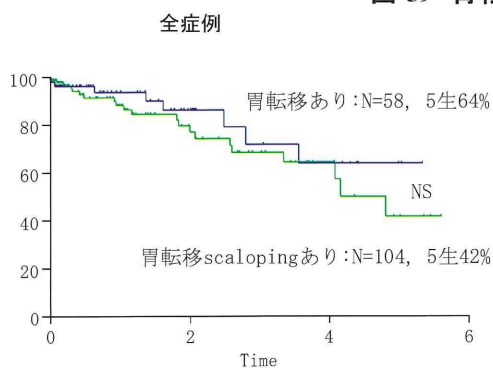


図-59 胃転移と予後



完全切除例

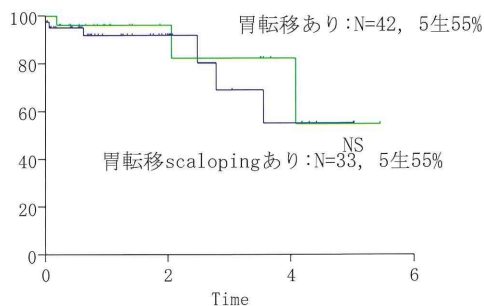
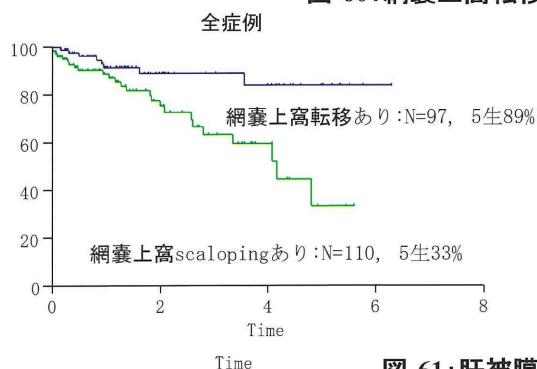


図-60:網嚢上窩転移と予後



完全切除例

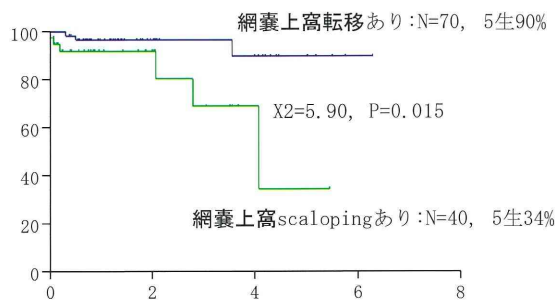
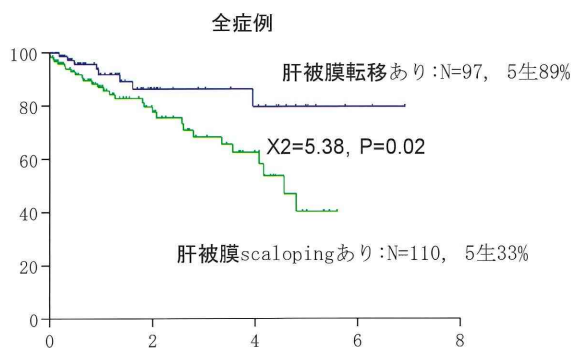
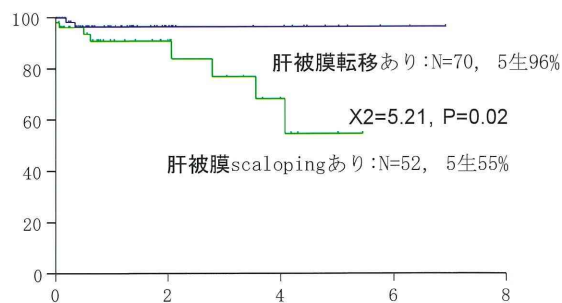


図-61:肝被膜転移と予後



完全切除例



文献

- 1)Yonemura Y, Atlas and principles of peritonectomy. Ed. by Y. Yonemura Published by NPO to support Peritoneal Surface Malignancy Treatment, 2012,
- 2)Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Surgical Results of Patients with Peritoneal Carcinomatosis Treated with Cytoreductive Surgery Using a New Technique Named Aqua Dissection. Gastroenterology Research and Practice, Volume 2012, Article ID 521487, 10 pages, doi:10.1155/2012/521487]
- 3)Panarelli, NC, R K, Yantiss. Mucinous neoplasms of the appendix and peritoneum. Arch Pathol Lab Med. 2011: 135; 1261-1268
- 4)Yonemura Y. Canbay E, Liu Y, et al. Trans-lymphatic metastasis in peritoneal dissemination. J Gastroint Dig Syst. 2013,S12, <http://dx.doi.org/10.4172/2161-069X.S12-007>

腹膜切除＋術中温熱化学療法後の合併症の検討(水本明良)

Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan

Summary

Background: Even though, cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) are associated with a high morbidity and mortality rates, it has been reported that CRS and HIPEC improved survival of selected patients with peritoneal carcinomatosis. We aimed to report morbidity and mortality results of CRS and HIPEC from single institution in Japan.

Methods and Results: Total of 284 procedures of CRS was performed in patients with pseudomyxoma peritonei, peritoneal carcinomatosis (PC) from colon cancer and gastric cancer between 2007 and 2011 in our institution. The morbidity rate was 49% of all procedure, and Grade I/II and Grade III/IV complications were 28% and 17%, respectively. Most frequent complication was surgical site infections including intraabdominal abscess. The mortality rate was 3.5%, and reoperation was needed in 11% of all procedures. Univariate and multivariate analysis showed peritoneal carcinomatosis index (PCI) greater than 20 was the only significant factor for occurrence of postoperative complications ($P<0.01$). In contrast, HIPEC significantly reduced postoperative complications ($P<0.05$).

Conclusions: The morbidity and mortality rates of our institution are comparable with previous reports that are in acceptable rates. Optimal patient selection such as patients with PCI less than 20 seems to be of paramount importance of CRS and HIPEC

はじめに

腹膜播種は、従来は癌の末期状態と考えられ、緩和的手術や化学療法しか行われず、予後は極めて不良であった。Sugarbaker[1]は1995年に腹膜切除による cytoreductive surgery(CRS)と術中温熱化学療法 hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) が腹膜播種の治療成績を有意に改善すると報告した。しかし、この方法は慣れない外科医が行なうと高い死亡率・合併症を起こす可能性が指摘されてきた。本邦ではこの包括的治療後の合併症に関する報告がなかった。この研究ではNPO法人腹膜播種治療支援機構の腹膜播種センター(草津総合病院・岸和田徳洲会病院・池田病院)で治療された症例の術後合併症を研究した。

患者と方法

2007年から2011年の間に腹膜切除＋術中腹腔内化学療法が行われた。患者(Table 1)を対象とした。236例の患者に、284回のCRSが行なわれた。205人の腹膜偽粘液腫、29例の大腸癌腹膜播種、16例の胃癌腹膜播種に対し、それぞれ236回、32回、16回のCRSが行なわれた。

男女比は男78例(31%)女172例(69%)であった。年齢は57±13才(23才から88才)であった。

Cytoreductive surgery (CRS)

全CRSは同じ外科チームで行なわれ、すべての手術は研究代表者が執刀医となった。剣状突起から恥骨にいたる正中切開で開腹、生理食塩水1L×10回の腹腔内洗浄吸引を行い腹腔内の粘液を除去した。その後、腹膜上で増殖した播種のPeritoneal carcinomatosis index (PCI)を肉眼的に算出した[2]。CRSでは播種を有する臓器側腹膜を切除するため胃・大腸・卵巣・子宮・脾・胆嚢・小腸を合併切除した。壁側腹膜では大網・小網・横隔膜下面腹膜・モリソン窩・左右傍結腸溝・骨盤腹膜・肝臓周囲靭帯を可及的切除した。遺残腫瘍はcompleteness of cytoreduction (CC) score で表わした[2]。CC-0は完全切除で遺残癌巣なし、CC-1は遺残癌巣の総径2.5mm以下、CC-2は遺残癌巣総径2.5mmから2.5cmまで、CC-3は遺残癌巣総径2.5cm以上である。

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)

CRS直後に腹腔内を生理食塩水1L×10回の腹腔内洗浄吸引を行い、CRS中に腹腔内に落とされた粘液を洗い流した。HIPECは腹腔内に4Lの温生食を満たし、抗がん剤(MMC 20mg, CDDP 100mg)を添加し、体外循環回路に設けた熱交換機で生食水を加温し、腹腔内の温度が42-43℃になるように流量・恒温槽の温度を調節した。

HIPEC後は腹腔内を1Lの生食で10回洗浄吸引した。HIPECは術前の全身状態不良例・重篤な合併症併存例・大量出血例(4.5L以上)では行なわれなかった。

Data and Statistical analysis

データの分析はStatMate IV for Windows (Atms, Tokyo, Japan). ANOVAで行なった。

結果

患者の詳細はTable 1に示した。胃癌患者の平均年齢は有意に腹膜偽粘液腫・大腸癌より若かった($P<0.01$)。

平均PCIは 20 ± 13 で、腹膜偽粘液腫は 22 ± 12 、大腸癌 12 ± 11 、胃癌は 10 ± 10 であった。腹膜偽粘液腫の平均PCIは胃癌・大腸癌より有意に高かった($P<0.01$)。平均手術時間 288 ± 96 分で各群間で差はなかった。平均出血量は 2.4 ± 2.1 Lであったが、腹膜偽粘液腫では有意に多かった($P<0.01$)。

284回のCRSのうち64%はCC-0またはCC-1の根治度であったが、残る36%は根治度C-2またはCC-3であった。根治度は疾患別に差がなく、HIPECは64%の症例に施行された。

合併症・術後死亡

術後合併症発生率は49% (139/284)であった (Table 1)。Common Terminology Criteria for Adverse Eventsによれば80 cases (28%)はGrade I/IIで49 cases (17%)はIII/IVであった。Grade III/IVの合併症は、胃癌で38%で、他の疾患より高い傾向を示したが、有意差はなかった。最も多い合併症は腹腔内膿瘍で46% (64/139)にみられた (Table 2) 胃・小腸穿孔、術後イレウス、縫合不全、尿路障害、腸漏、術後出血などがみられた。Grade IIIの合併症は胃・小腸穿孔、腹腔内膿瘍、縫合不全、術後出血であった。術後30日以内の死亡は10 (3.5%)例であった。疾患別の死亡率は、腹膜偽粘液腫3.8% (9/236)、大腸癌3% (1/32)、胃癌0%であった (Table 1)。

死因は、縫合不全・出血・敗血症・DICであった。縫合不全や腸漏による敗血症・多臓器不全で死亡する例がみられた。術後再手術は11% (32/284)に施行された。術後出血例や胃穿孔例のほとんどが再手術された (Table 2)。

学習曲線 Learning Curve

研究機関前期に行なわれた142回と後期の142回のCRS後の合併症は、それぞれ49% (69/142)、47% (67/142)であった。前期のgrade I/II, grade III/IV, grade Vの合併症は27% (38/142), 18% (26/142), 3.5% (5/142)で、後期は27% (39/142), 16% (23/142), 3.5% (5/142)と差はなかった。

術後合併症に関連する危険因子 Risk Factors Associated with Postoperative Complications

単変量解析では、PCI 20以上・手術時間5時間以上・出血量2.5L以上は術後合併症を起こす有意な因子であった。HIPECと術後合併症発生率は関係がないばかりか、HIPECを行なった例では術後合併症が有意に低かった。年齢・性別・疾患・CCRスコアは合併症発生率と関係がなかった (Table 3)。

多変量解析 (logistic regression model) ではPCI 20以上が唯一の合併症関連因子で、PCI 20以下より2.8倍のリスクがあった。HIPECは合併症を起こさない有意な因子であった (Table 4)。

考察

腹膜播種は未だ癌が腹腔内にとどまった状態であるとする考えの基に、徹底的な腹腔内転移巣の切除と周術期腹腔内化学療法を組み合わせた包括的治療が開発された。腹膜偽粘液腫に対するこの方法の5年生存率は73%に改善された[3]。また、大腸癌・胃癌の5年生存率は45% [4]、27% [5]と報告されている。この新しい治療法の問題点は術後合併症の高さである。

Chuaらは[6]世界のhigh volume centerの術後合併症は12%から52%であったとしている。我々は日本で最も多い症例数を手術しているが、全合併症発生率は49%、grade III/IV/Vの合併症発生率20%であった。患者の全身状態や、腫瘍の転移状況や予測される生存率を併せ考えると、この合併症発生率は容認できる範囲と考えられる。最も頻度の高い合併症は手術部位感染surgical site infectionで、腹腔内膿瘍が前合併症の46%を占めていた。腹腔内膿瘍はドレーンからの汚い排出物やCTで診断した。腹腔内膿瘍の治療は膿瘍の適切なドレナージで (81%, 52/64), CT/超音波ガイド下に穿刺ドレナージが行なわれた (13%, 8/64)。また、再手術でドレナージが行なわれた (6%, 4/64)。CRS+HIPEC後の術後死亡率は文献上0.9%から5.8%と報告されている[6]。自験例では、3.5%で、死因は縫合不全・敗血症・術後出血・腸漏やDICであった。

再手術は11%に行なわれ、再手術の理由は胃穿孔・小腸穿孔・縫合不全・術後出血であった。

再手術のリスクファクターはPCI 20以上・手術時間5時間以上・術中出血量2.5L以上であった。多変量解析ではPCI >20は唯一の独立した合併症のリスクファクターであった。Chuaらは[7]左上壁側腹膜切除・小腸の合併切除が合併症予測因子であったとしている。Saxenaらは[8]ASA3以上・手術時間10時間以上がgrade IV/Vの合併症に関係していたとしている。

この研究で興味深いのは、HIPECが合併症発生リスクファクターにならなかったことである。理由は明確ではないが、HIPECはCC-2,-3例・術中大量出血例・血液データの悪い例や全身状態不良例に行なわれなかったためかもしれない。

Elias [3] Glehenらは[9] CRS+ HIPEC後の合併症発生率は施設間差が大きいので、患者は専門家のいるセンターへ集約し、治療しなければならないとしている。さらに、learning curveも重要であり [10, 11]、約130-140の臨床経験を積めば合併症を最小限にできるとしている [10, 11]。我々の研究では、合併症発生率は前期142例と後期142例で差がみられなかった。しかし、完全切除率は前期では55% (78/141)であったが、後期では77%

Table 1: 患者の背景因子 Characteristics of the Patients with Peritoneal Carcinomatosis

Diagnosis	Pseudomyxoma peritonei	Colon cancer	Gastric cancer	All
No of patients	205	29	16	250
No of operations	236	32	16	284
Gender (Male / Female)	61 / 144	12月17日	5月11日	78 / 172
Age	58 ± 13 (28-88)	54 ± 14 (23-78)	48 ± 13 (30-68)	57 ± 13 (23-88)
PCI score	22 ± 12 (0-39)	12 ± 11 (0-39)	10 ± 10 (0-30)	20 ± 13 (0-39)
Operating time (minutes)	292 ± 100 (30-535)	257 ± 71 (95-413)	275 ± 67 (182-384)	288 ± 96 (30-535)
Blood loss (L)	2.6 ± 2.2 (0.5-11)	1.4 ± 1.2 (0.4-6.5)	1.9 ± 1.2 (0.5-4.5)	2.4 ± 2.1 (0.5-11)
CC 0, 1 / CC 2, 3	147 / 89 (62% / 38%)	25 / 7 (78% / 22%)	11 / 5 (69% / 31%)	183 / 101 (64% / 36%)
HIPEC Yes / No	141 / 95 (60% / 40%)	27 / 5 (84% / 18%)	13 / 3 (81% / 19%)	181 / 103 (64% / 36%)
Complications	118 (50%)	12 (38%)	9 (56%)	139 (49%)
None	118 (50%)	20 (68%)	7 (44%)	145 (51%)
Grade I / II	72 (31%)	5 (16%)	3 (19%)	80 (28%)
Grade III / IV	37 (16%)	6 (19%)	6 (38%)	49 (17%)
Grade V	9 (3.8%)	1 (3%)	0	10 (3.5%)

Table 2: 合併症・死亡率 Morbidity and Mortality after Cytoreductive Surgery

	Grade I / II	Grade III / IV	Grade V	All	Reoperation
SSI, intraabdominal abscess	52	12		64	4
Gastric or intestinal perforation	2	13		15	11
Postoperative ileus	9	5		14	2
Anastomotic leakage	3	6	3	12	4
Urinary disturbance	9	1		10	
Intestinal fistula	5	3	1	9	2
Postoperative bleeding		6	2	8	8
Sepsis			3	3	
DIC		1	1	2	
Respiratory distress		1		1	
Diaphragmatic hernia		1		1	1
Total	80	49	10	139	32

SSI: surgical site infections

Table 3: 合併症リスク因子(単変量解析)
Univariate Analysis of Variables Associated with Postoperative Complications

Variables	complications	no complications	P
Gender			0.47
Male	44	42	
Female	92	106	
Age			0.84
<65	98	105	
>65	38	43	
Diagnosis			0.39
Pseudomyxoma peritonei	115	121	
Colon cancer	12	20	
Gastric cancer	9	7	
PCI			<0.001
<20	48	94	
>20	85	51	
Operation time (hr.)			<0.05
<5	63	91	
>5	73	57	
Blood loss (L)			<0.001
<2.5	67	113	
>2.5	68	35	
Completeness of cytoreduction			0.13
CC-0/1	81	102	
CC-2/3	55	46	
HIPEC			<0.001
Yes	72	109	
No	64	39	

Table 4: 合併症リスクファクター(多変量解析)
Multivariate analysis of risk factors for postoperative complication

Variable	Hazard Ratio	95% CI	P value
PCI	2.83	1.46-5.49	<0.01
Operation time	1.79	0.97-3.29	0.06
Blood loss	1.69	0.94-3.05	0.08
HIPEC	0.34	0.16-0.69	<0.01

Table 5: 世界のhigh volume centerの合併症発生率
Multivariate analysis of risk factors for postoperative complication

	report	Cme	complication	Grade 5
Yonvel	2011	441	7%	1.60%
Elia	2010	301	40%	4.40%
Suzens	2010	145	46%	3%
Vairs	2009	60	45%	0%
Chus	2009	106	49%	3%
Chioppa	2008	53	45%	0%
Elia	2008	105	68%	7.60%
De Simone	2006	48	38%	0%
Yan	2006	50	48%	4%
Smecak	2006	103	54%	3%
Sugarbaker	2001		27%	2.70%

(II)分担研究報告:合併症

(108/141)に改善していた($P<0.05$)。後期になるに従い完全切除率が有意に上がったことは、治療を行なった外科医の技術が向上した可能性がある。また、前期は後期よりPCIではあらかわせない巨大な腫瘍が多く、完全切除率が低かった可能性もある。さらに、後期は前期では技術や知識の進歩により完全切除できなかった例を多数切除したため、合併症率が低下しなかったのかもしれない。

まとめ

CRS+HIPECの術後合併症発生率や術後死亡率はhigh volume centerの報告と変わらなかった。その率は食道切除や膵頭十二指腸切除術と変わらない。この包括的治療後の予後改善効果を考えると、この治療法は本邦でも日常診療で行なってよい標準的な治療法と考えられる。しかし、この方法を行ないたい外科医は、high volume centerで十分な臨床経験を蓄積し、自らの率いる治療チーム(麻酔医・化学療法医・手術室看護師・ICUスタッフ・病理医・薬剤師・緩和医療医・看護師・ME技師)を教育した後でこの治療方法を行なわなければならない。

文献

- 1) Sugarbaker PH. Peritonectomy procedure. *Ann surg.* 1995; 221: 29-42.
- 2) Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 359-374.
- 3) Elias D, Gilly F, Quenet F, Bereder JM, Sidéris L, Mansvelt B, Lorimier G, Glehen O. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2010 36:456-62.
- 4) Sugarbaker PH. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy. *Tech Coloproctol.* 2005;9:95-103.
- 5) Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Mizuno M, Miura M, Ikeda M, Ikeda S, Nakajima G, Yonemura J, Yuuba T, Masuda S, Kimura H, Matsuki N. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: Selection for cytoreductive surgery. *J Surg Oncol.* 2009; 100:311-6.
- 6) Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2009; 249:900-7.
- 7) Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, Liauw W, Yan TD, Fransi S, Zhao J, Morris DL. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Ann Surg.* 2010;251:101-6.
- 8) Saxena A, Yan TD, Chua TC, Morris DL. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1291-301.
- 9) Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, Mansvelt B, Lorimier G, Msika S, Elias D; French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer.* 2010; 116: 5608-18.
- 10) Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg.* 2007; 94: 1408-14.
- 11) Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. *Ann Surg.* 2012; 255: 348-56.

虫垂由来腹膜偽粘液腫完全切除後の再発分析(米村豊、左古昌蔵、石橋治昭、築山吾朗)

Background: The present study is to clarify the recurrent disease after complete cytoreduction for the peritoneal metastasis (PM) from the appendiceal mucinous carcinoma (AMC).

Methods: A total of 305 patients with PM from AMC underwent complete cytoreduction cytoreductive combined with perioperative chemotherapy.

Results: Seventy-five (25.4%) patients developed documented recurrence, and median TTP was 17.0 months. The 5-year overall survival rates were 80%. The 5-year progression-free survival was 57%. By the multivariate analysis, histological type of mucinous carcinoma peritonei-high grade (MCP-H), preoperative serum CEA level of ≥ 10 ng/ml, PCI ≥ 10 and the residual mucinous materials on the small bowel mesentery were statistically significantly associated with a reduced progression-free survival. Thirty-seven patients had localized intra-abdominal recurrence, and 31 patients had diffuse peritoneal recurrence. Six patients had intra-pleural recurrence. Patients underwent complete cytoreduction for the localized recurrence survived significantly longer than those with residual disease

Conclusion: This study showed that a second attempt at cytoreduction in patients with recurrence is of benefit. Prolonged survival was achieved with second CRS in patients with local intra-abdominal recurrence.

はじめに

appendiceal mucinous carcinoma (AMC) による腹膜偽粘液腫の標準治療はCytoreductive surgery (CRS)とhyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPECである¹)。この治療法により生存率は飛躍的に改善されたが、播種の完全切除後の再発はQOLを低下させるばかりでなく、適切な追加治療が行なわれなければ死亡する^{1,2}。この研究の目的はAMC由来の腹膜偽粘液腫完全切除後の再発の時期・再発部位・治療法の分析である。

患者と方法

組織型をlow-grade mucinous carcinoma peritonei (MCP-L)とhigh-grade mucinous carcinoma peritonei (MCP-H)に分けて検討した³。

CRS後の遺残腫瘍量はcompleteness of cytoreduction (CCR)スコアであらわし、完全切除はCCR-0 またはCCR-1とした^{1,2}。腹腔内腫瘍量は Peritoneal Cancer Index (PCI)で示した⁴。2005年1月から2013年1月の間にCRSと周術期化学療法が行われた541例を対象とした。541例中305例に完全切除が施行された。

術前化学療法Perioperative Chemotherapy

術前化学療法は、149例に施行された。用いた薬剤はS1 (+ α)61例、FOLFOX (+ α) 32例、FOLFIRI (+ α)9例、capecitabine (+ α) 19例、laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (LHIPEC)¹² 12例であった。

CRS直後に200例に術中HIPEC(4Lの生食水にmitomycin C (MMC) 20mg+cisplatin (CDDP) of 100mg添加、42-43 °C、60分)が施行された。

Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC)は5-fluorouracil250mg+生食水500mlを連日腹腔内4日間投与(手術日・1,2,3日)を49例に投与した⁵。

最初の手術と再発後の再手術のCytoreductive surgery (CRS)

初回手術では、171例がCCR-0、49例がCCR-1で、CCR-1の理由は小腸間膜に粘液が遺残した例であった^{1,5}。

再発に対するCRSは剣状突起から恥骨にいたる正中切開下に、癒着をアクアダイセクション法で剥がし、腹腔内を詳細に観察した。再発部位はすべて切除し、その後HIPEC(MMC 20mg+CDDP100mg)を行なった。

術後検査と追跡方法

術後1年間は3ヶ月おきに外来診察し、血清腫瘍マーカーを測定した。また、6ヶ月おきにmagnetic resonance imaging (MRI)またはcontrast-enhanced computed tomography (ceCT)で腹腔内を検査した。

血清carcinoembryonic antigen (CEA) または cancer antigen (CA) 19-9 値が高値を示したら直ちにMRI,ceCTを行なった。

データ解析

最初の手術日から再発が認められた日time to progression (TTP)とし、生存率はKaplan-Meier法で生存率の差をlog rank testで比較した。単変量解析 $P > 0.05$ で有意であった因子を前もって選び出し、多変量解析(Cox regression モデル)で有意な予後因子を調べた。

各因子は χ^2 検定・Fischer's exact testで比較した。統計解析はSPSS version 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL)で行い、信頼区間95%、 $\alpha < 0.05$ を示す因子を有意とした。

成績

患者背景因子

CCR-0 or CCR-1 切除が行なわれた305例のうち、8例は術後合併症で、2例は他の疾患で死亡した。多疾患による死因は胃癌肺転移1例・脳内出血1例であった。これら10例はこれからの再発解析から除外し、残る295例を研究に用いた。

295例のうち男性92例、女性203例、平均年齢52.9歳であった(23才から81才)。

再発と無病生存率overall and Progression-free Survival

中間追跡期間は25.2月(2ヶ月-96ヶ月)。75例(25.4%)に再発が確認された。再発が確認された期間は術後1年以内27(36.0%)、1-2年以内47(62.6%)、2-3年以内61(81.3%)、3-4年以内71(94.7%)、5年以内75例(100%)で、中間TTPは17.0ヶ月であった。

再発発見の経緯は、腫瘍マーカーが先行して上昇し、ceCTかMRIで再発が発見された例が54例で、これらの症例の腫瘍マーカーは画像診断で発見される4.7ヶ月前から正常上限を超えて上昇を続けていた。10例では有意な血清腫瘍マーカーの上昇はないがceCTまたはMIRで再発を発見した。9例では腹壁やストーマ周辺に腫瘤を触れて再発が診断された。また、2例ではストーマ閉鎖手術時再発が偶然発見された。再発した75例中31例は原病死し、44例は生存中である。1-, 3-, 5-, 8年生存率は、96%, 85%, 80%, 80%であった(図1)。最初の手術からの1-, 3-, 5-, 8年無病生存率(TTP)は、89%, 79%, 57%, 46%であった。表1に再発に関連する因子を示した。有意な再発関連因子は組織型MCP-H(33.1%, 44/126)(vs. MCP-L; 18.1%, 31/169), HIPEC無施行(34.7%, 34/98)(vs. HIPEC施行; 20.6%, 41/197), PCI \geq 10(34.7%, 60/173)(vs. PCI $<$ 9; 12.3%, 15/122), 術前血清CEA値 \geq 10ng/ml(37.5%, 51/136)(vs. CEA 10ng/ml以下; 15.1%, 24/159), 術前血清CA19-9高値(44.4%, 55/124), (vs. 術前血清CA19-9値正常; 14.6%, 25/171)であった。表2は無病生存期間に関わる因子を多変量解析した結果を示した。組織型MCP-H(vs. MCP-L), 術前血清CEA値 \geq 10ng/ml, PCI \geq 9(vs. $<$ 9), 小腸間膜に粘液が遺残あり(vs. 遺残なし)が再発に有意に関連した。

再発パターン

再発には3パターンがあった。1)限局性腹腔内再発localized intra-abdominal recurrence, 2)広範な腹腔内再発diffuse peritoneal disease, 3)胸腔・肺転移があった。限局性腹腔内再発とは、再発が限局的で完全切除可能なもので、37例にみられた。31例は腹腔内に多数の転移があり、完全切除不可能な例であり、広範腹腔内再発とした。

6例は胸腔内再発したもので、全例腹腔内の再発が見られた。3人は組織型がMCP-L、他の3人はMCP-Hであった。MCP-Hの1例が血行性単発性肺転移を来し切除した。初回手術時のPCIは4例が10以下であった。

FIG.3に完全切除後の再発発見日を示す。最初の再発は術後3か月で、最長84か月で発見された。

再発の治療

限局性腹腔内再発をきたした37例のうち34例に再切除が行なわれた。33例で再度完全切除ができた。この34例の再発時の平均PCIは7.1(2-21)であった。残る2人と1人は全身化学療法と緩和治療が行なわれた。

広範な腹腔内再発をきたした31例のうち11例に再切除が行なわれたが全例不完全切除に終わった。これらの例の再手術時の平均PCIは15.6(3-39)であった。13例には全身化学療法が行われた。

限局性腹腔内再発37例中17例(46%)と広範腹腔内再発31例の10例(32%)は、組織学的にMCP-Lであった。限局性腹腔内再発の28例(76%)と広範腹腔内再発の26例(84%)は、初回手術時のPCIが10以下であった。

胸腔内再発した3例にpneumonectomy + parietal pleurectomyを行なった後hyperthermo intrathoracic chemotherapy (HITOC)を施行した¹⁰。

再手術後15(31.9%)例にgrade 3・4の術後合併症が発生した。1例(2.1%)はleft pneumonectomy + HIPEC後胸腔内出血で死亡した。

表3に再切除で完全切除された33例の再発部位を示す。再発部位は腹壁に多くみられ、臍周辺・下腹壁動脈周囲の腹直筋内にみとめられた。腹腔鏡のポートサイトに再発した例が1例あった。骨盤内・胃周囲・大腸の再発がそれぞれ18, 13, 12例みられた。胃周辺の再発は胃大彎・小彎・幽門前庭部(臍被膜が胃後壁に反転し、右胃動脈・臍頭部・幽門輪後壁にある網嚢腔) lesser curvature and in the anterior vestibulum of omental bursa in に7, 6, 6例みられた。後腹膜ではGerotaの脂肪組織前面・尿管周囲にそれぞれ7, 8例みられた。横隔膜下面では左右横隔膜に6, 2例再発した。再発に対する再切除が行われた45例のCCRスコア別予後を図-2に示した。完全切除(CCR-0 or CCR-1, N=33)例の予後は、不完全切除例(CCR-2 or CCR-3, N=12)より有意に良好であった。

考察

完全切除後4分の1の例が再発した。再発に関連する因子には、組織型(MCP-H)、HIPEC施行せず、PCI \geq 10や術前血清CEA値 \geq 10ng/mlなどがあつた。

組織型が重要な予後因子であることはよく知られており、BradleyはMCP-LはMCP-Hに比べ有意に予後が良好であるとしている³。この研究でも多変量解析でMCP-Hは有意な予後不良因子であることがわかつた。

PCI値も有用な再発・予後予測因子である⁶。この研究でもPCI \geq 10は再発危険度が高く、無再発生存期間も有意に短いことが判明した。興味あることはPCI \leq 9とPCI \geq 10で再発率に有意な差があつたが、PCI10以上の例では再発率は31-38%と差が認められなかつたことである。このことはPCIが10以上でも積極的にCRSを行えば再発率を一定の率(35%前後)にとどめることができるということを示している。

術前血清CEA値は完全切除率・術後生存期間と強い関連がある⁸。一方、CA19-9値は腫瘍量を反映しないが、生物学的悪性度と関連するとする報告がある^{7,8}。この研究では、術前血清CEA・CA19-9値は再発と生存率に有意な相関があつた。多変量解析では術前血清CEA \geq 10ng/mlは唯一の無再発生存期間に関連する危険因子であることが判明した。また、術前血清CEA値が高かつた例は血清CEA値をモニターすることで術後の再発の早期発見の助けになる。早期発見された再発巣は再手術で臓器合併切除することなく完全切除できる可能性が高い。

小腸間膜転移の程度は、再発危険度と相関する。表-3に示すように小腸間膜に遺残した腫瘍や粘液があれば再発率は有意に上昇する。このことは遺残した粘液内の腫瘍細胞がHIPECに抵抗性を示したのか、HIPECで用いた薬剤が粘液内の腫瘍細胞まで浸透しなかつたためと推測される。

限局性腹腔内再発は再切除で完全切除できる可能性が高いといわれている⁹。この研究でも限局性腹腔内再発した34例中33(97%)例は完全切除できた。再手術のときは、画像診断で見逃される小腸間膜の1cm以下の再発を発見するために、腹腔内の癒着を十分剥離し、腸間膜を十分検索する必要がある。

再発は腹壁・胃周囲・大腸周囲・骨盤内・後腹膜やストーマに認められた。単発の再発はなく、全ての例で2か所以上の再発がみられた。また、再発部位は動脈周囲にみられる傾向があり、特に下腹壁動脈・胃周囲動脈・尿管動脈・横隔下動脈・腸管のmarginal arteries周囲に認められることが多い。このことを念頭に入れ、術者は再発部位を調べ、切除しなければならない。

再発患者の予後を改善するには、再発腫瘍が周囲重要臓器に浸潤する前に再発を早期発見し、切除しなければならない。

世界のhigh volume centersの標準的術後フォローアップは血清腫瘍マーカー測定と診察を3か月おきに施行、ceCTまたはMRIを6か月おきに行っている。今回の検討では、再発75例中54(72%)例は血清腫瘍マーカーが持続的に上昇しているときにCTまたはMRIで再発が診断されている。血清腫瘍マーカーの異常値は画像診断で再発が発見される4.7か月前に認められている。したがって、血清腫瘍マーカーが上昇したらceCTかMRIを3-4か月おきに施行することが推奨される。血清腫瘍マーカーの上昇中に画像診断で再発が発見できないときはより早期に再発巣を完全切除するためにsecond look laparotomyを推奨する報告もある⁶。この研究では10例(13.3%)で再発巣が血清腫瘍マーカーが正常な時期に発見されている。また、9例と2例では腹壁やストーマの再発腫瘍を触診で診断されたり、ストーマ閉鎖手術時に再発が偶然発見されている。以上より再発の早期発見には定期的血清腫瘍マーカー測定・画像診断・注意深い問診・触診が重要である。

広範な腹腔内再発は再切除不可能で、予後も不良である。この対応は限局性再発例より生物学的悪性度が高い例やHIPEC抵抗性の腫瘍によるものと思われる。

特異な再発形式として胸腔再発を6例経験した。原因は初回手術時に横隔膜を損傷したことによる医原性の転移と考えられる。

胸腔転移した3例にpneumonectomy, parietal peritonectomy+HIPECが行われた。3例中1例が再発術後2年生存中で、1例は術後出血死、1例は1年後腫瘍死した。Zoetmulderは8例の胸腔再発を経験し、6例は横隔膜損傷した側の胸腔再発であつたとしている¹¹。一方、横隔膜損傷しなかつた118例では胸腔再発はなかつたとしている。もしも、横隔膜を損傷したら、粘液性腹水が胸腔内に入る前に直ちにその穴を縫合すべきである⁵。また、粘液が胸腔内に流れ込んだ場合横隔膜腱様部を広く切開し、胸腔と腹腔を同時に洗浄・HIPECを行う¹⁰。

この方法はhyperthermic thoracoabdominal chemotherapy (HITAC)と言われている¹⁰。HITACを行った16例のうち胸腔内再発は1例にみられただけである¹⁸。

まとめ

今回の研究では、限局性腹腔内再発は積極的に切除することで、再発例の予後が改善できることを示した。

一方、広範腹腔内再発は再手術しても完全切除できず、予後不良であつた。このような患者には有効な化学療法剤の開発が望まれる。

文献

- 1) Sugarbaker PH New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol.* 2006; 7: 69-76
- 2) Baratti D, Kusamura S, Nonak D, Cabras AD, Laterza , Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2009; 249:243-249.
- 3) Bradley RF, Stewart JH, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: A clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30 (5) 551-559.
- 4) Jacuet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res.* 1996; 15: 49-58.
- 5) Yonemura Y. Atlas and principles of peritonectomy, Ed. by Y. Yonemura, Published by NPO to Support Peritoneal Surface Malignancy Treatment, 2012, pp 125-127
- 6) Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (8):2289-2299.
- 7) Chua T, Liauw W, Morris DL. Early recurrence of pseudomyxoma peritonei following treatment failure of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy is indicative of a poor survival outcome. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 381-9.
- 8) Canbay E, Ishibashi H, Sako S, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level predicts prognosis in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg* 2013; 7: in press
- 9) Bijelic L, Yan TD, Sugarbaker PH. Treatment failure following complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from colorectal or appendiceal mucinous neoplasms. *J Surg Oncol.* 2008;98:295-9.
- 10) Sugarbaker PH, Chang D, Stuart OA. Hyperthermic intraoperative thoracoabdominal chemotherapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; Article ID 623417, 7 pages, do: 10. 1155/2012/623471
- 11) Zoetmulder FAN, Sugarbaker PH. "Patterns of failure following treatment of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin", *Eur J Cancer Part A*, vol32, no10, pp.1727-1733, 1996

Table 1: 腹膜偽粘液腫完全切除後の再発例 Recurrence and clinicopathologic parameters in 295 patients, except for 8 deaths from postoperative complications and 2 deaths due to other diseases.

Parameters	No recurrence	Recurrence		Preoperative serum CA19-9 level			
Histopathologic type				CA19-9 norm	146	25 (14.6%)	X ² =32.1
MCP-L	138	31 (18.0%)	X ² =10.5	elevated CA19-9	69	55 (44.4%)	P<0.001
MCP-H	82	44 (33.1%)	P<0.01	Residual mucin on small bowel			
with signet-ring	9	10 (52.6%)		None	176	54 (23.4%)	X ² =2.8
Completeness of cytoreduction				Positive	43	22 (33.8%)	NS
CCR-0	171	50 (22.6%)	X ² =3.29	Chemotherapy prior to cytore			
CCR-1	49	25 (33%)	NS	None	118	35 (22.8%)	X ² =1.1
Lymph node metastasis				Done	102	40 (28.2%)	NS
N0	210	71 (25.3%)	X ² =0.07	Early postoperative intraperit			
N1,2	10	4 (28.6%)	NS	None	189	60 (24.1%)	X ² =1.5
Hypertonic intraperitoneal cl				Done	31	15 (32.6%)	NS
not done	64	34 (34.7%)	X ² =6.65	Preoperative serum CEA level			
done	156	41 (20.8%)	P<0.01	CEA<10	135	24 (15.1%)	X ² =19.4
Peritoneal cancer index (PCI)				CEA>=10	85	51 (37.5%)	P<0.001
PCI<=9	107	15 (12.3%)					
PCI 10~19	49	23 (31.1%)	P<0.001				
PCI 20~29	43	24 (35.8%)					
PCI >=30	21	13 (38.2%)					

Table 2: 無再発生存期間と再発に関わる因子 Risk factors for progression-free survival and overall survival for 305 patients after complete cytoreduction

Recurrence free survival	Univariate analysis	Multivariate analysis		
	P value	HR	95% CI	P value
HIPEC: not done vs done	0.019	1.552	0.393-1.056	NS
Histologic type:MCP-H vs MCP-L	<0.001	1.892	1.892-3.093	0.04
Preoperative CEA serum level: =>10ng/ml vs <9 ng/ml	<0.001	2.502	1.410-4.443	0.002
Preoperative CA19-9 serum level: elevated vs normal	<0.001	1.636	0.922-2.903	NS
PCI: =>10 vs <=9	<0.001	2.174	1.090-4.329	0.027
Preoperative chemotherapy: done vs not done	0.041	1.158	0.708-1.893	NS
Residual mucin on small bowel: existed vs none	0.002	2.024	1.031-3.912	0.041
CCR score: CCR-1 vs CCR-0	0.005	1.106	0.477-1.715	NS

Table 3: 再発部位 Patterns of treatment failure in 33 patients who underwent complete cytoreduction at second CRS

Treatment failure site	No of patients		
Perigastric region		Pelvic region	
Anterior vestibulum of omental bursa (posterior wall of gastric antrum)	6	recto-vesical pouch	12
lesser curvature of stomach and lower surface of left liver	6	vaginal stump	2
greater curvature of stomach	7	rectal stump	1
splenic capsule	1	urinary bladder	3
gall bladder	3	Retriperitoneal region	
Abdominal wall		Gerota's fat	7
wound	14	pariureteral region	8
left abdomino-rectal muscle	3	Small bowel region	
right abdomino-rectal muscle	2	Treits ligament	4
Inguinal region		jejunum and ileum	10
Diaphragm	3	Large bowel region	
left diaphragm	6	rectum or sigmoid colon	8
right diaphragm	2	right paracolic gutter	3
		left paracolic gutter	9
		Stoma site	4
		Pleura	3

(II)分担研究報告:再発と治療

FIG.1: 全生存率と無再発生存率 Time to progression and overall survival and of 305 patients after initial cytoreductive surgery, and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastasis from appendiceal mucinous carcinoma with peritoneal metastasis

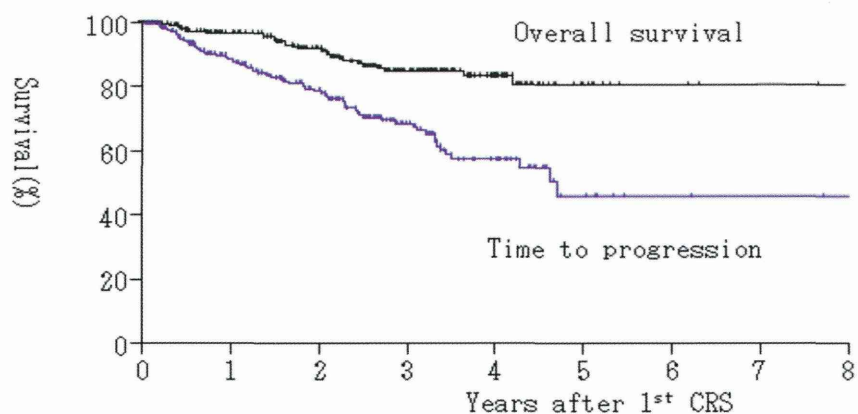


FIG.2: 再発再切除後の生存率 Survival curves after second CRS for the 47 patients with documented recurrence according to the CCR score. Patients underwent complete cytoreduction (CCR-0 or CCR-1) survived significantly longer than those with residual disease (CCR-2 or CCR-3). (P=0.0012, X2=9.42)

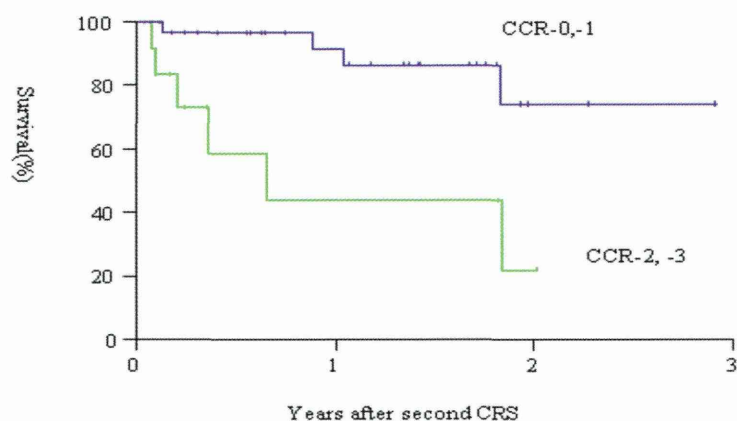
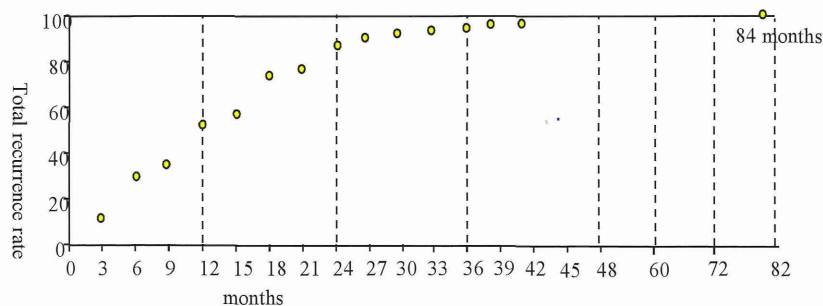


FIG.3: 完全切除後の再発発見日。再発は最長84か月で発見された。
Correlation of recurrence rate and postoperative months:)



腹膜偽粘液腫に対する化学療法(米村豊、石橋治昭、竹下和良) Chemotherapy for pseudomyxoma peritonei

Summary

Background: A treatment option for patients with appendiceal mucinous carcinoma with peritoneal metastasis (AMC-PM) is cytoreductive surgery and intraoperative intraperitoneal chemotherapy. Also these patients are treated with systemic chemotherapy using oxaliplatin and 5-fluorouracil (FOLFOX), capecitabine+OHP (XELOX), Irinotecan +5-FU (FOLFIRI) or S1+a. The present study was studied the effects of systemic chemotherapy for patients with AMC-PM.

Methods: In April of 2007 a prospective study was initiated to treat patients with AMC-PM. All patients were evaluated the effects of chemotherapy by CT, intraoperative and histopathologic assessment.

Results: 173 consecutive patients were available for evaluation. In the clinical and CT evaluation 13 (6.3%) and 6 (2.9%), respectively, had partial response and complete response after chemotherapy. By histopathologic evaluation, 8 (3.8%) had a partial response and 16 patients a complete response (7.7%). Histologic complete response was found in 30% (5/15) on capecitabine+/- (a), 11.8% on FOLFOX +/- (a), 5% (1/20) on FOLFIRI+/- (a), 5.4% (6/112) on S1+/- (a).

Conclusions: In patients with AMC-PM, Clinical and CT assessment of response to neoadjuvant chemotherapy seldom provided useful data, and the effects after chemotherapy was evaluated as no response due to the residual mucinous material which usually occupies in almost all the tumor mass. The response should be evaluated by histology. Among 4 types of chemotherapies, capecitabine+/- (a), and FOLFOX +/- (a) showed higher response rate than FOLFIRI +/- (a) or S1+/- (a).

はじめに

腹膜偽粘液腫(pseudomyxoma peritonei;PMP)は、粘液産生性腫瘍の原発巣の中に蓄積した粘液の圧力で原発巣が穿孔し、腹腔内に粘液と腫瘍細胞がこぼれ落ち、こぼれ落ちた腫瘍細胞が遠隔腹膜に転移、そこで増殖し、原発巣のみならず転移巣からも粘液が腹腔内に排出され、粘液が多量に腹腔内に蓄積される疾患である。転移しやすい腹膜は、腹膜直下にリンパ管起始部が豊富に見られる腹膜で、大網・横隔膜・モリスン窩・骨盤腹膜・卵巣・傍結腸溝・網嚢上窩などである1)。

本邦での発生頻度は、100万人に1.5人前後で、女性の発生頻度が高い(70%前後)2、3)。原発巣は大部分が虫垂(92%)であるが、女性では卵巣が10%みられる2)。

経過中腹腔外に転移することはほとんどなく、腹腔内転移巣の腸管圧迫による栄養障害・腸管や尿路への穿孔による感染症で死亡する。

最新の治療法は、腹膜切除という新しい手術手技で原発巣と播種巣を完全切除し、切除後、遺残している微小転移を温熱化学療法(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: HIPEC)で治療する集学的治療である。

全身化学療法は以下の理由で効果が少ないと考えられている。1)全身投与された抗がん剤は血液腹膜関門(Blood-peritoneal barrier)により腹腔内移行が少ないこと、2)PMPの間質は血管誘導が少なく、全身投与された薬剤が腫瘍内へ移行しにくい、3)増殖が遅く、増殖期にある細胞の比率が低い抗がん剤抵抗性である、などが全身化学療法が効かない理由である2)。

本研究では術前全身化学療法とHIPECの効果について述べる。

温熱化学療法の効果

ChuaらはHIPECを行なった例は行なわなかった例に比べ有意に生存率が高いとしている4)。図-1は原発巣と播種を完全切除した自験例285例の術後生存を示す。HIPEC施行例は非施行例に比べ有意に予後が良好であった。Hiranoらは12例のPMPに対し、開腹する平均87日前(40~207日)に腹腔鏡下温熱化学療法(L-HIPEC)を行い、HIPECの効果を開腹手術の所見から評価した5)。腹腔鏡の手順は1)全身麻酔下に左右側腹部を開きポートを挿入、腹腔内を観察し、播種の状態(PCI)を評価、細胞診と播種の生検を行う(図-2)。

2)その後、恥骨上に4cmの正中切開を行い開腹し、この部位から吸引チューブを挿入する。2個のポート挿入創から注入チューブをいれ、先端を左右横隔膜下に留置する。

3)注入チューブから生理食塩水1Lを注入、洗浄吸引を10回繰り返す。

4)42~43度Cに温めた生理食塩水3LにマイトマイシンC 20mgとシスプラチン100mgを腹腔内に注入し、60分間腹腔内を42~43度Cで閉鎖回路で還流加温する。

この方法による平均在院期間は7.5日で、合併症はなかった。

L-HIPEC時のPCIは、17.5±9.7であったが、開腹時は12.1±9.7と全例で有意に低下していた(表-1)。また、

(II)分担研究報告:PMPの化学療法

図-1: 虫垂由来腹膜偽粘液腫の完全切除例に対するHIPECの効果

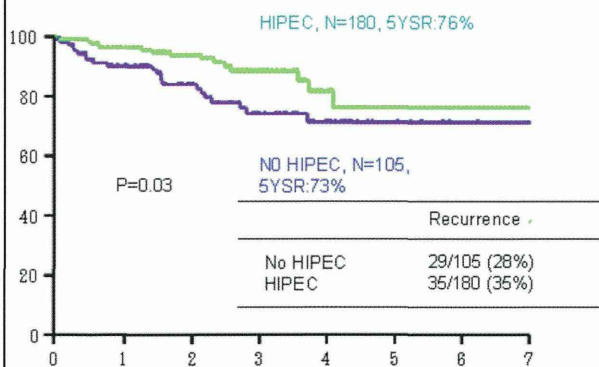


図-2: 腹腔鏡温熱化学療法の方法
Photograph of intraoperative intraperitoneal chemo hyperthermia

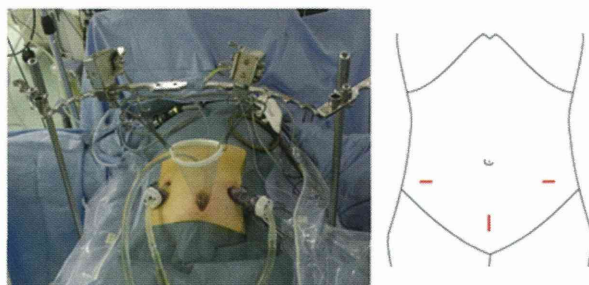


図-3: S1有効例の組織像; 癌細胞の壊死融解像を認める(Appendiceal mucinous adenocarcinoma with signet ring cell components)

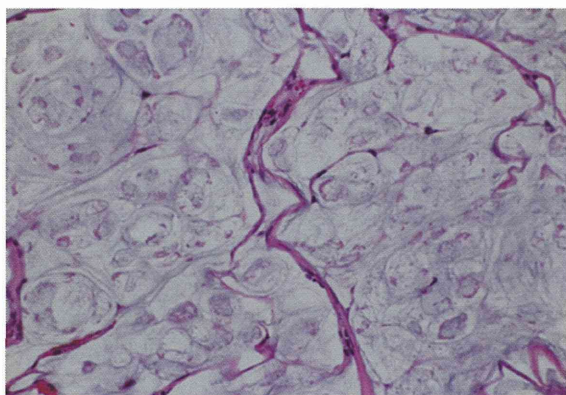


図-4: FOLFOX+アバスタチンで組織学的Ef-1Bと診断された例 Histologic finding of Ef-1 on a patient, treated with FOLFOX+bevacitumab.

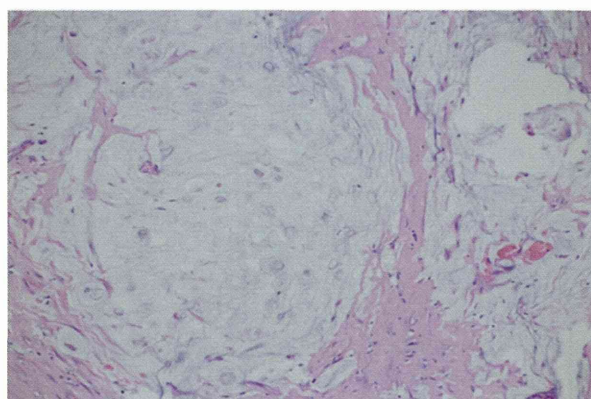


表-1: 腹腔鏡下HIPECで治療した腹膜偽粘液腫

age	Gender	Histology	PCI at Laparoscopy	PCI at Lapotomy	CEA level before HIPEC	CEA level after HIPEC	Effects on ascites	CC
59	F	Low	25	23	24.9	4.8	decreased	complete
54	M	high	14	4	11.3	3.5	decreased	complete
49	F	high	12	5	5.1	0.9	NC	complete
54	M	Low	12	8	54	16.9	NC	complete
44	F	high	30	27	87.9	24.2	decreased	incomplete
58	F	high	25	11	26.1	21	decreased	complete
67	M	high	11	4	4.5	2.9	disappeared	complete
63	F	low	12	7	2.1	1.7	disappeared	complete
60	F	low	20	19	33.4	37.4	NC	complete
55	M	high	32	23	58.7	6.6	disappeared	complete
72	M	low	28	23	3.1	2.6	decreased	complete
62	M	low	21	2	2	3.8	disappeared	complete
			173=9.7	123=9.7	22.0=27.2	11.8=16.0		

表-2: 術前化学療法と抗腫瘍効果

	Histological effects				Image diagnosis			
	Ef-0	Ef-1	Ef-2	Ef-3	PD	NC	PR	CR
Capecitabine alone	2	0	0	1	1	1	0	1
plus oxaliplatin	5	0	1	1	4	1	2	0
plus oxaliplatin and BV	2	1	1	1	2	2	1	0
FOLFOX alone	31	5	3	4	18	15	7	3
plus BV	4	1	0	2	4	2	0	1
plus P-Mab	1	0	0	0	1	0	0	0
FOLFIRI alone	11	2	1	1	8	5	2	0
plus BV	4	1	0	0	4	1	0	0
S1 alone	95	1	2	5	56	45	1	1
plus taxol	2	0	0	0	0	2	0	0
plus taxotere	2	0	0	0	2	0	0	0
plus CDDP	1	0	0	1	1	1	0	0
plus irinotecan	3	0	0	0	3	0	0	0
others (UFT, T.J, GEM)	10	0	0	0	5	5	0	0
TOTAL (N=208)	173	11 (5.3%)	8 (3.8%)	16 (7.7%)	109	80	13 (6.3%)	6 (2.9%)

表-3: 腹膜偽粘液腫のin vitro chemosensitivity test. (CD-DST法)。Effective casesは抑制率40%以上のもの

	Effective/all cases	40%=<IR
CBDCA	4/32	12.50%
MMC	7/40	17.50%
CDDP	2/48	4.20%
docetaxel	21/43	48.80%
paclitaxel	20/53	37.80%
GEM	12/37	32.40%
Sn38	5/53	9.40%
OHP	3/54	6.00%
5FU	10/58	17.20%