

# 15) 温熱化学療法 of 適応-1

NPO腹膜播種治療支援機構 米村豊、  
岸和田徳洲会病院 腹膜播種センター 竹下和良、石橋治昭、劉洋、若間聡

## 温熱化学療法の有効性を検証したRCT・メタ アナリシス 胃癌に対するHIPECの適応

腹腔内温熱化学療法(HIPEC)の有効性を検証するために多くのrandomized controlled trials (RCTs)が行なわれてきた。2007年Tristan Yanは進行胃癌で治癒切除が行われた例に対し、切除vs切除+腹腔内化学療法のRCTが行われた13の論文をmeta-analysisした。腹腔内化学療法のうちわけは、13編のうち6編がHIPEC、4編が術中腹腔内化学療法(normothermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy; NIIC)、2編が術後後期腹腔内化学療法(delayed postoperative intraperitoneal chemotherapy; DPIC)、1編が術後早期腹腔内化学療法(early postoperative intraperitoneal chemotherapy; EPIC)であった(1)。これらの論文は腹膜播種のない例の生存率改善効果・腹膜播種再発予防効果を検討したものであった。このうちHIPEC単独、HIPEC+EPICが有意に生存率の改善に寄与した。また、NIICは生存率改善に寄与する傾向があったが、EPIC単独・DPICは生存率を改善しなかったとしている。NIICは術後合併症が多いといわれている。胃癌の腹膜播種に対する唯一のRCTは2011年Yang XJが報告した(2)。68例の腹膜播種を有する胃癌患者をCRS単独vsCRS+HIPECの2群に分けた。背景因子には差を認めず、術後合併症も差はなかった。平均追跡期間32ヶ月で、CRS+HIPEC群の予後が有意に良好であったとしている(MST: CRS+HIPEC: 11.0ヶ月、CRS alone: 6.5ヶ月)。多変量解析ではHIPEC、原発胃癌、播種の完全切除、全身化学療法6回以上施行例、術後合併症なし、が有意な予後良好因子であったとしている。

最近、Coccolini FらはYang XJの論文を含む20篇のRCTをmeta-analysisで解析した。Yang XJ以外のRCTは術後補助腹腔内化学療法の成績である。その結果、CRS+intraperitoneal chemotherapy (IPC)は再発抑制に有効であると結論づけられた。IPCは腹膜再発・肝再発を抑制したが、リンパ節再発抑制効果はなかったとしている。また、リンパ節転移があってもHIPECにより予後が改善された。合併症発生はIPCで増加するため注意が必要である。

胃癌P0/Cy1症例は原発巣切除+D2郭清を行っても予後不良で5年生存率は4.3%しかない。胃癌P0Cy1症例20例にCRS+HIPECを行なったところ5年生存率は42%に改善された(図-1)(4)。

最近Bijelic Lらは胃癌の腹膜播種ではneoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (NIPS)+CRS+HIPECを同時に施行することが長期生存に不可欠であるとしている(3)。播種を完全に切除した例でHIPECの効果を見ると、図-2のようにHIPEC群の予後が有意に良好であった。

以上より、胃癌では治癒切除後の腹膜播種予防・P0/Cy1の補助療法・播種の完全切除後の微小転移の治療にHIPECは適応があると考えられる。

### 文献

- 1)Tristan Y, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2007; 14:2702-2713.
- 2) Yang XJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Final results of a phase III randomized clinical trial. Ann Surg Oncol. 2011;18:1575-1581
- 3) Bijelic L, Sugarbaker PH. The role of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of patients with advanced gastric cancer. Ann Ital Chir. 2012; 83: 224-231
- 4) Yonemura Y, et al: Phase II study of a comprehensive treatment using perioperative chemotherapy combined with cytoreductive surgery for curatively resected gastric cancer patients with positive peritoneal wash cytology. Global J Gastroenterol & Hepatol. 2014;2:108-113

図-1: P0Cy1胃癌症例に対するCRS+HIPEC後の予後 (4)。

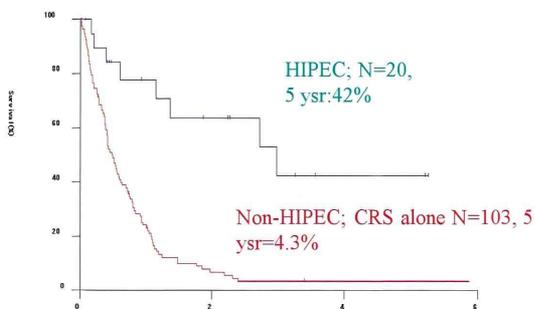
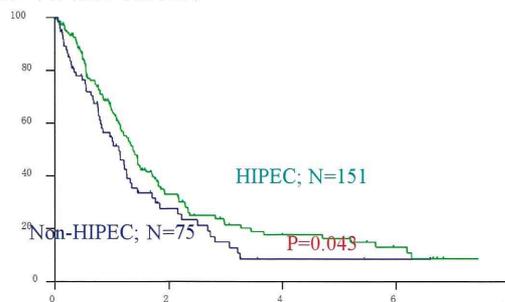


図-2: 腹膜播種を有する胃癌で腫瘍切除後HIPECを行なった群は有意に生存率が良好であった。



## 大腸癌に対するHIPECの適応

Verwaal VはRCT(2003年)で腹膜播種を有する大腸癌に対するHIPECの効果を証明した。拡大切除+腹膜切除+HIPEC+全身化学療法 vs 姑息的切除+全身化学療法の比較試験で、HIPEC群のMST:22.3ヶ月に対し、非HIPEC群12.6ヶ月と、HIPEC+腹膜切除群が有意に生存率が良好であった、また、完全切除例は腫瘍が残った例に比べ生存率が良好であった。しかし、HIPEC群では縫合不全が多くみられた。2004年Glehen Oは世界の腹膜切除センターに大腸癌播種症例に対する腹膜切除と周術期化学療法の術後成績をアンケート調査した。

## 15) 温熱化学療法の適応-2

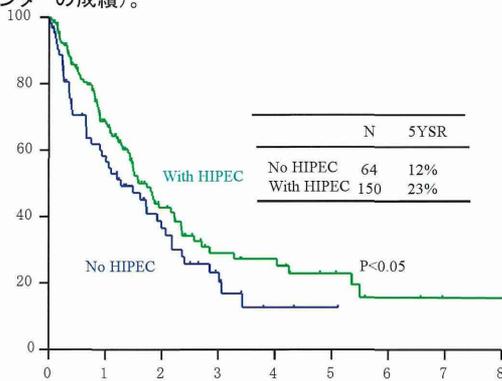
28施設から506例の症例を集積し、腹膜切除+HIPECの合併症率(grade 3,4) 22.9%,死亡率4%と報告した(2)。全症例のMSTは19.2ヶ月、不完全切除例8.4ヶ月、完全切除例32.4ヶ月であった。予後良好群は65歳以下、播種が腹腔内で限局している例、術後補助化学療法施行例、完全切除例であった。

2006年Yan TDは2006年までに報告された文献1, 2を含む14の腹膜切除+HIPECに関する論文を検証した(3)。MSTは13-29ヶ月、5年生存率は11%-19%であった。完全切除例は最も生存率が良く、MSTは28-60ヶ月、5年生存率は22-49%であった。しかし、合併症が23-44%、術死亡率0-12%であったとしている。

2013年のYonemura Yの腹膜切除+周術期化学療法を行った142例の報告では、多変量解析で予後良好であったのは完全切除、PCI 10以下、小腸の総PCI (SB-PCI)2以下、組織型が分化型腺癌であった(4)。完全切除率はPCI 10以下で95% (71/75), SB-PCI 2以下では92% (89/94)であった。また、腹膜播種+切除可能な肝転移があっても、HIPECにより生存率の改善が見られる。図-3は自検例の解析でHIPEC群の予後が有意に良好であった。

以上より大腸癌腹膜播種に対しては、播種を完全切除した例でHIPECを行うこと、PCI/SB-PCIが一定値以下の例がHIPECの適応になる。一方、包括的治療では通常の手術単独治療にくらべ合併症率が上がる。したがって、合併症を起こさない手術手技・合併症に対する適切・迅速な対応(再開腹など)が必要である。

図-42: 大腸癌腹膜播種に対するCRS+HIPECの効果(NPO 腹膜播種治療支援機構・岸和田徳洲会・草津総合病院・腹膜播種センターの成績)。



### 文献

- 1) Verwaal VJ, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin. Oncol.* 2003;21:3737-3743.
- 2) Glehen O, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004;22: 3284-3292.
- 3) Yan TD, et al. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24: 4011-4019.
- 4) Yonemura Y, et al. Prognostic factors of peritoneal metastases from colorectal cancer following cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy. *Scientific World J.* 2013, ID 978394, 7 pages.<http://dx.doi.org/10.1156/2013/978394>

### 腹膜偽粘液腫に対するHIPECの適応

腹膜偽粘液腫に対するHIPECの有用性を検証したRCTはない。発生頻度が100万人に1-2人と低いため、RCTは困難である。Chua TCは2012年2298人の腹膜偽粘液腫の手術成績を報告した(1)。手術死亡率2%, Grade 3,4の合併症は24%であった、MST 98ヶ月、5年・15年生存率63%、59%で、その他の疾患による腹膜播種の成績と比較し極めて良好な生存率を示した。多変量解析で予後不良因子はhigh grade appendiceal mucinous neoplasm, (HAMN)・術前化学療法・grade 3,4の合併症発生例・PCI 20以上・非温熱化学療法群・腫瘍遺残例であった。これらの因子以外にYonemura Yらは術前CEA値(30 ng/ml以上)、SB-PCI 8以上、印環細胞を少しでも有するものは予後不良であるとしている。図-4,5は自験463例の成績である。完全切除例ではHIPEC施行例で非施行例に比べ生存率は有意に良好であったが、不完全切除例では両群に差はなかった。

以上より、腹膜偽粘液腫ではHIPECの適応は完全切除例(CC-0, CC-1)と考えられる。

### 文献

- 1) Chua TC, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2449-2456.
- 2) Yonemura Y et al. Peritoneal cancer treatment. *Expert Opinion.* 2014; 10.1517/14656566.2014.879571

図-4: 腹膜偽粘液腫完全切除(CC-0, 1例)。HIPEC群の予後が有意に良好である。

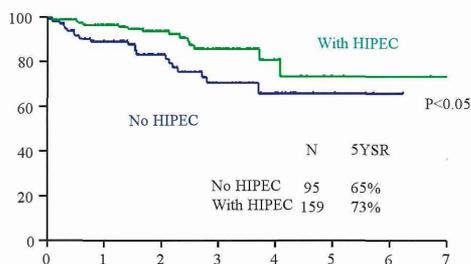
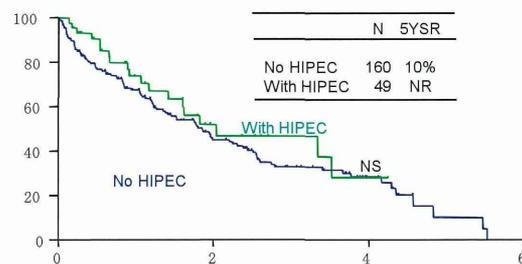


図-5: 腹膜偽粘液腫不完全切除(CC-2, 3例)。HIPEC群と非HIPEC群で差がない。



## 15) 温熱化学療法 of 適応-3

### 腹膜中皮腫(diffuse malignant peritoneal mesothelioma: DMPM)に対するHIPECの適応

DMPMは本邦では年間80人前後しか発症しない稀な疾患である。RCTを行うことは困難で、多施設の症例集積から適切な治療法が検討されてきた。2006年Yan TDは405例のDMPMを集計した(1)。318例(78.5%)が上皮型(epithelial type)で、平均年齢は50歳であった。平均PCIは20、完全切除例は87例46%であった。Grade 3,4の合併症は31%、術死は2%であった。全体のMSTは53ヶ月。多変量解析では上皮型・完全切除・リンパ節転移なし、が有意な予後良好因子であった。また、男性・53歳以上・体重減少・PCI 28以上・有症状例・非上皮型(肉腫型・2相型)・分裂指数5%以上・核の直径31mm以上は有意な予後不良因子であった。DMPMにはHIPECが有効であり、生存率を改善させる(3)。DMPMでは小腸間膜が広範に侵されている例が多く、完全切除例は我々の経験ではわずか28例中6例(23%)しかない。図-6,7は不完全切除例に対するHIPECの効果を見た我々の成績である。不完全切除例ではHIPEC例の予後は有意に良好であった(2,3)。

腹膜中皮腫に対してはHIPECは有効である可能性がある。

文献

- 1) Yan TD et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multi-institutional experience. J Clin Oncol. 2009; 27:623742, <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.23.9640>.
- 2) Yonemura Y et al. Peritoneal cancer treatment. Expert Opinion. 2014;10.1517/14656566.2014.879571
- 3) Yonemura Y., et al. Treatment results of DMPM. Jpn J Cancer Chemother. 39 (12): 2416-2419; 2012

図-6: 腹膜中皮腫不完全切除例に対するHIPECの生存率に及ぼす効果。

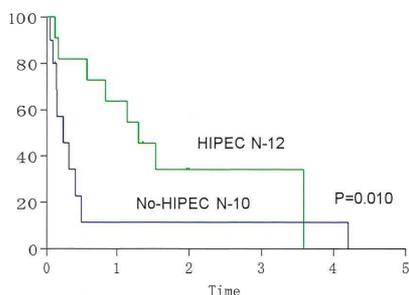
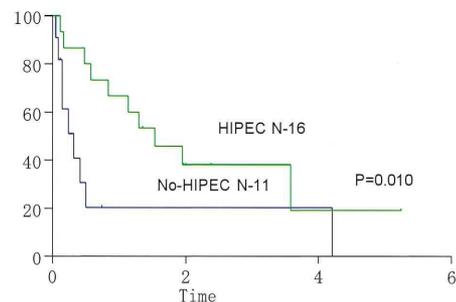


図-7: 腹膜中皮腫切除例に対するHIPECの生存率に及ぼす効果。



### 卵巣癌の腹膜播種、

卵巣癌腹膜播種の標準治療は可及的減量手術(maximum debulking)の後、プラチナ製剤を中心とした全身化学療法である。また、タキサン+プラチナ製剤による化学療法では奏効率70-80%である。75%の症例は再発し、MSTは18-28ヶ月である。さらに、減量手術後の腹腔内化学療法は全身化学療法単独より生存率が有意に改善するとされている(1)。Chang SJらは完全な播種の切除は減量手術に比べ有意に生存率を改善させるとしている(2)。2015年Spiliotis JによりCRS+HIPEC(CDDP/paclitaxel)+全身化学療法v.s.CRS+全身化学療法を比較したRCTが報告された。HIPEC群は有意に生存率が良好で、HIPECはプラチナ耐性癌の生存率を改善させたとしている(3)。図-8,9は卵巣癌Stage IIIc/IVの自験127例のCRS+HIPECの効果を示す。CRS後HIPECで生存率が改善する可能性がある。

文献

- 1) Hess JM, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2007;17: 561-570
- 2) Chang SJ, et al. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. Gynecol Oncol. 2013;130:493-498.
- 3) Spiliotis J, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer. Ann Surg Oncol. 22:1570-1575;2015

図-8: 卵巣癌stage IIIc/IVに対するHIPECの効果。

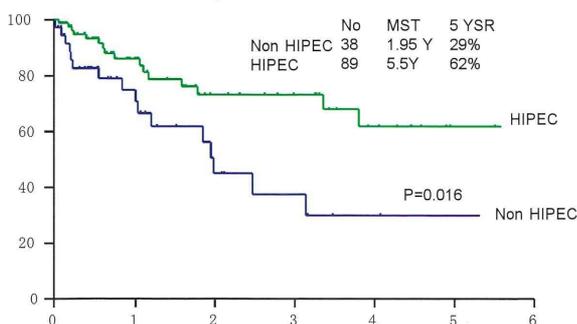
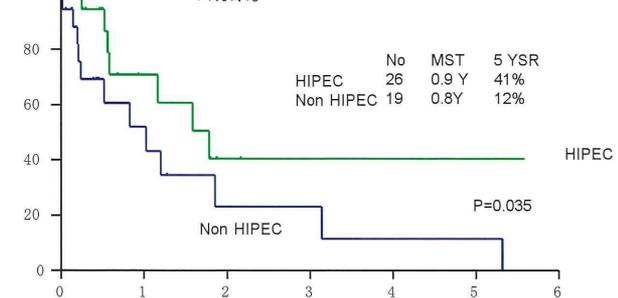


図-9: 卵巣癌stage IIIc/IV・不完全切除に対するHIPECの効果。



## 15) 温熱化学療法の適応-4

### 小腸癌腹膜播種(small bowel cancer with peritoneal metastasis)に対するHIPECの適応

小腸癌は全消化管癌の5%を占める稀な疾患で、アメリカ合衆国では2015年には9410例が新たに発生したとされている<sup>1,2)</sup>。診断法が確立されていないため多くの例は高度のリンパ節転移・肝転移や腹膜播種の状態で発見されている。このような例の治療成績はきわめて不良で、capecitabine + oxaliplatin による化学療法の本MSTは20.4ヶ月、5年生存率は3-5%とされている<sup>3)</sup>。

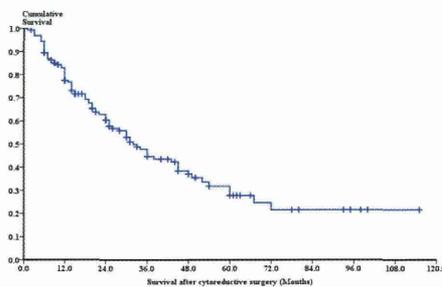
我々は1988年から2015年までの間に世界16ヶ所の腹膜播種センターで経験した177例の小腸癌播種症例を集積し解析した。177例の術後median follow-up periodは30ヶ月で、174 (98.3%)例の予後が判明した。女性が80 (46.0%)例、平均年齢は55歳(29 から78歳)で、112 (64.6%)例が同時性腹膜播種を有していた。中間PCIは13で、播種の完全切除は140 (80.5%)例におこなわれた。155 (76.9%)例は切除後 HIPECで治療された。術後のMSTは32.0ヶ月、HIPECがおこなわれた154の本MSTは36.0ヶ月(1~115ヶ月)とHIPECがおこなわれなかった例より有意に良好であった。1-, 3-, 5-年生存率は83.0%, 47.8%, 33.6%であった(図-10)。入院死亡は1.1%, grade 3・4の合併症は32 (19.3%)例に見られた。多変量解析で有意な予後良好因子は組織学的高分化癌( $P = 0.036$ )・リンパ節転移のない例( $P = 0.048$ )・完全切除例( $P = 0.029$ )・HIPEC施行例( $P = 0.020$ )であった(表-1)。

表-1: 小腸癌腹膜播種の予後因子(単変量解析)

Variable	No. of patient	Median survival (months)	Log Rank P
Age, years			
≤ 55	88	34	0.402
> 55	85	31	
Sex			
Male	94	32	0.384
Female	80	33	
Primary tumor site			
Duodenum	8	30	0.797
Jejunum	97	34	
Ileum	55	24	
Tumor differentiation			
Well differentiated tumor	39	54	0.01
Moderately differentiated tumor	77	33	
Poorly differentiated tumor	42	21	
Synchronous PC			
Yes	112	34	0.737
No	52	31	
Lymph node metastasis			
Yes	57	15	< 0.001
No	98	43	
Extra-peritoneal metastasis			
Yes	22	21	0.034
No	148	34	
Chemotherapy before CRS			
Yes	83	34	0.044
No	71	24	
Presence of ascites			
Yes	35	12	< 0.001
No	120	34	
Peritoneal cancer index			
≤ 15	102	45	< 0.001
> 15	52	15	
Treatment of HIPEC			
Yes	152	34	0.002
No	22	15	
Completeness of cytoreduction			
0	118	45	< 0.001
1	22	24	
2 or 3	30	12	
Postoperative complications			
Grade 0-2	131	34	0.017
Grade 3-5	34	22	
Receipt of chemotherapy after CRS			
Yes	105	34	0.028
No	55	18	
Receipt of a repeat CRS and HIPEC			
Yes	20	45	0.03
No	170	24	

Abbreviations: PC, peritoneal carcinomatosis; SBA, small bowel adenocarcinoma; CRS, cytoreductive surgery; HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

図-10: 腹膜播種を有する小腸癌の包括的治療後の生存曲線



### 文献

- 1) [Bilimoria KY, et al: Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. Ann Surg 249:63-71, 2009](#)
- 2) [Siegel RL et al. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 65:5-29, 2015](#)
- 3) [Overman MJ, et al: Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. J Clin Oncol 27:2598-2603, 2009](#)
- 4) [Liu Y, et al: Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Dissemination from Small Bowel Malignancy: Results from a Single Specialized Center. Ann Surg Oncol 23:1625-1631, 2016](#)

# 16) 播種の完全切除後の再発(胃癌)-1

NPO腹膜播種治療支援機構 米村豊、岸和田徳洲会病院 腹膜播種センター 竹下和良、石橋治昭

## 胃癌腹膜播種の完全切除後の再発

2006年から2015年の間に277例の腹膜播種を有する胃癌 にNeoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (NIPS)をおこなった後手術をおこなった。このうち193例では腹膜切除で播種を完全に切除した。9例が術後合併症・腫瘍の増大で入院死亡した(表-1)。入院死亡した9例を除く184例の平均追跡期間は57月、median time to progressionは16.2月、median overall survival (OS)は 21.6 月、5年生存率は18.1%であった(図-1)。5年後も無再発生存中の患者は11例であった。再発は 68.5% (126/184)に認められた。多変量解析で無再発生存期間を有意に不良にしている因子は小腸の播種係数(SB-PCI)  $\geq 3$  と術前化学療法無効例(胃癌取り扱い規約のEF-0,-1a)であった (表-2)。再発後のMSTは 2.9月ときわめて短かった(図-2)。再発で最も多いのが 広範な腹膜再発 diffuse peritoneal recurrence (71%, 90/126)で、限局性腹膜再発Localized intra-abdominal recurrence は7例しかみられなかった (表-3)。NAC後にCRSをおこなう際は、審査腹腔鏡を行い、小腸BS-PCIからCRSの適応を決定することが重要である。また、再発後の再切除が可能ない例はほとんどないため、CRS+HIPEC後の術後再発予防が重要である。

### 文献

- 1)Yonemura 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 (2012), Article ID 521487, 10 pages, doi:10.1155/2012/521487
- 2)Yonemura Y, et al.: "A new treatment by neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy and peritonectomy for peritoneal dissemination from gastric cancer," Euro J Surg Oncol., 2006; 32; 6: 661-665.

表-1: 再発率・入院死亡率と予後因子

Characteristics	No. patients	currence (rate:P (recurrence)	hospital death P (hospital death)		
Gender					
Male	86	55 (64%)	NS	4 (4.7%)	NS
Female	107	71 (66.4%)		5 (4.7%)	
Lymph node status					
pN0-1	48	29 (72.1%)	NS	1 (2.1%)	NS
pN2-3	145	97 (69.9%)		8 (5.5%)	
Histopathologic type					
intestinal	25	15 (60.0%)	NS	0 (0%)	NS
diffuse	168	111 (66.1%)		9 (8.1%)	
PCI cutoff					
$\leq 8$	168	110 (65.5%)	NS	6 (3.6%)	NS
$> 8$	25	16 (64%)		3 (18.8%)	
small bowel PCI					
$\leq 2$	162	99 (68.8%)	P=0.039	6 (3.7%)	NS
$\geq 3$	31	27 (87.1%)	X <sup>2</sup> =4.26	3 (12.0)	
Chemotherapy prior to CRS					
NIPS	154	106 (69.0%)	NS	8 (5.2%)	NS
systemic DCS chemothe	29	20 (69.0%)		1 (3.4%)	
CRS					
CRS alone	61	38 (66.3%)	NS	4 (6.6%)	NS
CRS+HIPEC	132	88 (66.7%)		5 (3.8%)	
Cytology					
Class I	159	105 (70.4%)	NS	7 (3.1%)	NS
Class V	29	18 (69.0%)		2 (7.7%)	
Unknown	5	3 (60%)			
Histologic effects					
EF-0, I	91	67 (73.6%)	P=0.032	4 (4.4%)	NS
EF-II,III	102	59 (57.8%)	X <sup>2</sup> =4.61	5 (6.9%)	
primary or recurrence					
primary	128	87 (68.0%)	NS	4 (3.1%)	NS
recurrence	65	39 (65.0%)		5 (7.7%)	
Macroscopic type					
Type 2	7	5 (76.4%)		1 (14.2%)	
Type 3	57	33 (68.9%)	NS	3 (5.2%)	NS
Type 4	129	88 (68.2%)		5 (3.9%)	
Stgae					
Stage IVa	174	120 (69.0%)	NS	6 (3.4%)	NS
Stage IVb	19	10 (52.6%)		3 (15.8%)	
total	193	126 (68.5%)		9 (4.7%)	

表-2: 無再発生存期間に関連する因子。

Variables	Multivariate analysis				univariate analysis	
	X <sup>2</sup>	P	hazard ratio	95% CI	X <sup>2</sup>	P
Sex; male vs female	0.012	0.911	1.022	0.698-1.496	1.561	0.211
Age; $\leq 65$ vs $66 \leq$	1.019	0.312	1.274	0.796-2.038	0.475	0.475
Primay vs recurrence	0.362	0.567	0.973	0.662-1.430	0.917	0.338
Lymph node status; N0	0.806	0.369	1.233	0.780-1.948	0.182	0.169
Cytology; negative pos:	3.516	0.06	1.671	0.977-2.857	7.73	0.005 *
HIPEC; not done vs do:	1.748	0.186	0.758	0.503-1.143	3.235	0.072
NIPS vs neoadjuvant sy	0.515	0.472	1.23	0.699-2.163	2.398	0.359
PCI $\leq 8$ vs $\geq 9$	0.214	0.643	1.169	0.604-2.262	4.934	0.026 *
Small bowel PCI $\leq 2$ vs	4.303	0.038 *	1.716	1.030-2.858	3.848	0.049 *
Pathologic response: I	6.885	0.009 *	0.579	0.385-0.871	13.02	0.003 *

図-1: 184例の胃癌腹膜播種完全切除例の全生存曲線と無再発生存曲線

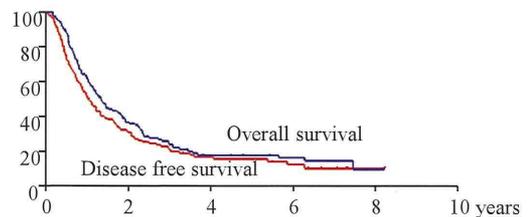


図-2: 胃癌腹膜播種完全切除例の再発後の生存曲線

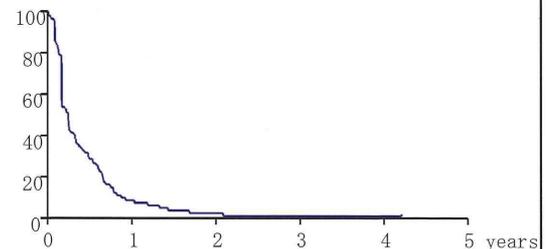


表-3: 胃癌腹膜播種完全切除後の再発形式

peritoneum	97 (77.0%)
bone	7 (5.6%)
liver	6 (4.8%)
lymph node	6 (4.8%)
lung	4 (3.2%)
liver hilum	2 (1.6%)
brain	2 (1.6%)
skin	1 (0.7%)
esophago-jejunostomy	1 (0.7%)
<b>Total</b>	<b>126</b>

## 16) 播種の完全切除後の再発(大腸癌) -2

### 大腸癌の播種の完全切除後の再発

2006年から2015年の間に腹膜播種を有する大腸癌503例を経験した。このうち多発性肝転移・遠隔リンパ節転移・肺転移や骨転移のない268(53%)例に術前化学療法を行ったあとCytoreductive surgery (CRS)とHIPECがおこなわれた。268の開腹例のうち205(76%)例に播種の完全切除がおこなわれた(表-4)。入院死亡は3例で、敗血症・下肢壊死・肺動脈血栓が各1例であった。また1例は退院後自殺した。Median follow-up は68月(2-121月)、再発は149(73%)例に見られた。median time to progressionは8.6ヶ月で、最も遅い再発は66ヶ月後であった(図-3)。149例の再発例のうち111例は再発死亡し、38例は再発後も生存中である。完全切除された205例の1,3,5,10年overall survival (OS)は79%, 37%, 26%, 15%であった(図-4)。1-, 3-, 5-年 progression-free survival (PFS) は46%, 13%, 7%であった(図-4)。再発と有意に関連する因子はHIPECの有無 (P=0.023)。PCI cutoff 値 (PCI≤14 vs. PCI≥15)(P=0.009)と小腸PCI(SB-PCI) (PCI≤2 vs. PCI≥3)(P=0.038)であった。SB-PCI ≤2であった166例のうち35(21%)例はPCI≥15であった。一方、SB PCI≥3の39例は34(82%)例がPCI≥15であった(P<0.0001)(表-5)。このようにSB PCI≥3の例はより進行した播種症例であるといえる。一方、リンパ節転移・組織型・原発/再発・術前腫瘍マーカー値は再発と関連がなかった。表-5は無再発生存期間PFSに影響する因子を示す。細胞診・術前血中CEA値・SBPCI ≥3は有意にPFSを低下させた。一方、組織型・small bowel PCI (≤2 vs. ≥3)・HIPEC・細胞診はOSと有意な相関があった。(表-5)。

表-4: 再発率と再発に関連する因子

	no recurrence	recurrence	death except recurrence	total	P-value
Sex					
male	28	57	3	88	
female	24	92	1	117	NS
Primary or recurrence					
primary	27	54	2	83	
recurrence	25	95	2	122	NS
Cytology					
negative	35	64	1	100	
positive	17	44	2	63	NS
not tested	0	41	1	41	
lymph node metastases					
negative	17	60	2	79	
positive	35	89	2	126	NS
PCI					
≤ 14	49	116	2	167	X <sup>2</sup> =9.522
≥ 15	3	33	2	38	P=0.009
Histologic type					
differentiated	45	123	4	172	
poorly	7	26	0	33	NS
Small bowel PCI					
≤ 2	40	93	1	134	X <sup>2</sup> =6.519
≥ 3	12	56	3	71	P=0.038
serum CEA level					
normal	29	57	1	87	
elevated	18	80	2	100	
not tested	5	12	1	18	NS
serum CA19-9 level					
normal	40	96	2	138	
elevated	7	39	1	47	
not tested	5	14	1	20	NS
HIPEC					
done	9	36	3	48	X <sup>2</sup> =7.064
not done	43	113	1	157	0.029
	52	149	4	205	

表-5: 無再発生存期間に関連する因子。

Risk factors for PFS	p-value	Hazard ratio	95% CI
Cytology class 1 vs. 5	0.046*	1.575	1.007-2.464
N negative vs. positive	0.056	1.485	0.990-2.229
PCI cutoff ≤14 vs. ≥15	0.579	0.833	0.437-1.589
Histology diff. vs. poorly	0.189	1.425	0.840-2.416
CEA ≤5.5 vs. ≥5.5	0.017*	1.671	1.098-2.545
CA19-9 ≤40 vs. ≥40	0.750	1.085	0.657-1.791
HIPEC ND vs. done	0.639	0.891	0.548-1.447
SBPCI ≤2 vs. ≥3	0.001**	2.296	1.387-3.803

Risk factors for OS	p-value	Hazard ratio	95% CI
Cytology class 1 vs. 5	<0.001**	2.308	1.412-3.775
N negative vs. positive	0.059	1.590	0.982-2.575
PCI cutoff ≤14 vs. ≥15	0.654	0.866	0.461-1.626
Histology diff. vs. poorly	0.004**	2.288	1.304-4.016
CEA ≤5.5 vs. ≥5.5	0.262	1.309	0.817-2.097
CA19-9 ≤40 vs. ≥40	0.959	0.985	0.561-1.730
HIPEC ND vs. done	0.048*	0.586	0.346-0.994
SBPCI ≤2 vs. ≥3	<0.001**	2.805	1.620-4.855

図-3: 大腸癌腹膜播種が完全切除された205例のうち再発した149例のtime to progression曲線。MTP8.6ヶ月で、最も遅い再発は術後66ヶ月であった。

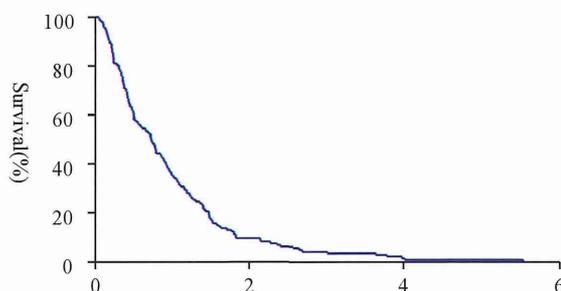


図-4: 大腸癌腹膜播種完全切除例の全生存曲線と無再発生存曲線

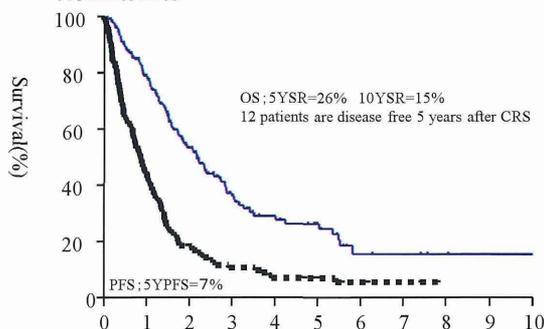


表-6: 大腸癌腹膜播種完全切除後の再発形式

	repeat surgery	CCR-0	no surgery	MST (months)	5-yr
peritoneal recurrence alone	19	10 (62%)	40	9	7%
liver recurrence alone	14	13 (93%)	19	12	25%
lung recurrence alone	3	1 (33%)	12	20	NT
lymph node recurrence alone	0	0	2	2	0%
recurrence in more than 2 organs	8	4 (50%)	20	14	NT
brain or bone metastasis	0	0	12	8	0%
total	44	28 (64%)	105	8	12%

## 16) 播種の完全切除後の再発(大腸癌)-3

再発パターンは表-6に示すように、腹膜単独の再発は59例で10例が再発病巣を再切除で完全切除できた。再切除後のMSTと5年生存率は9ヶ月・7%であった。肝のみの再発は33例で肝切除で13例が完全切除できた。肝切除後のMSTと5年生存率は12ヶ月・25%であった。肺転移のみは15例にみられ、MSTは20月であった。28例は2臓器に同時再発がみられ、MSTと5年生存率14ヶ月・0%であった。脳・骨転移は12例でMSTと5年生存率は8ヶ月・0%であった。

149例の再発のうち44例に再発巣の再切除がおこなわれた。再切除による完全切除例は28例(64%)であった。再発巣を再切除できなかった105例は抗がん剤の投与がおこなわれた。再切除がおこなわれた例の予後は化学療法単独より有意に良好であった(図-5)。完全切除された28例のMSTは28ヶ月と不完全切除例の5.4ヶ月よりも有意に良好であった(図-5)。

大腸癌腹膜播種完全切除例の再発率は64%~65%といわれている(1,2)。再発の risk factorsはPCI値・リンパ節転移・組織型・術前化学療法などがある(1,2)。我々の成績ではPCI cutoff値( $\geq 15$  vs.  $\leq 14$ ), small bowel PCI ( $\geq 3$  vs.  $\leq 2$ )とHIPEC施行の有無が再発と関連していた。また多変量解析でPFSを低下させる因子は細胞診陽性・術前血中CEA高値・small bowel PCI 3以上であった。PCI値は重要な予後・再発予見因子である。Yan TDはPCI $\geq 11$ が再発危険群であるとしている(3)。Fuang(4)はPCI $\geq 21$ 、我々はPCI $\geq 15$ をPFS・再発に関連するcutoff値としている。我々の成績では完全切除後87例(56%)が腹膜に再発した。この事実はCRS後も腹腔内に目に見えない転移が遺残していたためと考えられる。したがってCRS後におこなう術中HIPECは腹膜再発の予防に有用であると考えられている(2,3)。しかし、PFSに対する多変量解析ではHIPECは有意な再発抑制因子ではなかった。HIPECは腹膜表面の遺残腫瘍を治療できるが、腹膜深部や血行性に転移してしまった微小転移には無効である。表-7にも示すように血行性再発が再発149例の62例(44%)にもみられることがHIPECをおこなっても再発予防にならなかった原因と考えられる。したがってCRS+HIPEC後は全身化学療法が必要と考えられる。Glehenらも術後全身化学療法が生存率を改善させると報告している(1)。

小腸やその間膜の広範な転移は完全切除を妨げる最大の因子である。また、small bowel PCI $\geq 3$ は大腸癌のみならず胃癌でも重要な再発予見因子である(5)。small bowel PCI $\leq 2$ の例はPCI $\geq 3$ に比べtotal PCI $\leq 15$ の例が有意に少ない。また、術前血中CEA値が正常値より高い例は再発しやすい。術前のCEA値は腫瘍量を反映するだけでなく、腫瘍の悪性度や手術野外の転移の存在を示すものと考えられる。胃癌と異なり大腸癌ではPFSとOSに大きな差が認められる。このことは再発病巣に対する追加治療が重要であることを示している(6)。限局した腹膜再発や肝・肺再発は積極的に切除することが予後向上につながると考えられた。

表-7: 大腸癌腹膜播種の再発形式再発後の治療別生存期間・生存率。

	repeat surgery	CCR-0	no surgery	MST (months)	5-ysr
peritoneal recurrence alone	19	10 (62%)	40	9	7%
liver recurrence alone	14	13 (93%)	19	12	25%
lung recurrence alone	3	1 (33%)	12	20	NT
lymph node recurrence alone	0	0	2	2	0%
recurrence in more than 2 organs	8	4 (50%)	20	14	NT
brain or bone metastasis	0	0	12	8	0%
total	44	28 (64%)	105	8	12%

図-5: 大腸癌腹膜播種の完全切除後再発した149例にたいする治療別生存曲線。

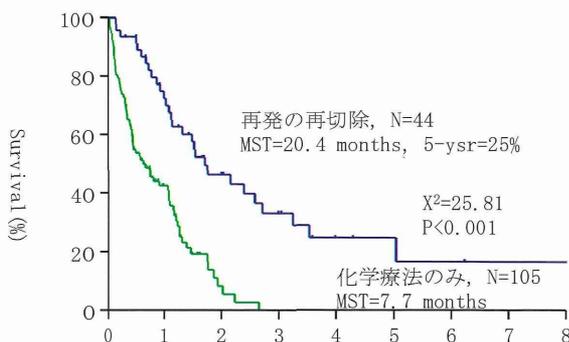
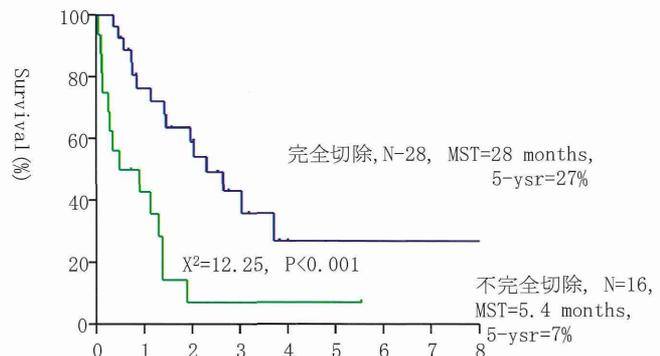


図-6: 大腸癌腹膜播種の完全切除後再発した44例にたいする再切除後の生存曲線。



## 16) 播種の完全切除後の再発(大腸癌)-4

図-7,8,9は大腸癌腹膜切除後にみられた腸腰筋内転移である。図-7のCTで右腸腰筋内に転移を認める。腸腰筋とともに腫瘍を切除した(図-8,9)。腹膜切除時に腸腰筋にできた筋膜の損傷部に癌細胞が取り残された結果再発したものとされる。

図-10は腹直筋内の再発である。切除後の欠損が大きいため、メッシュで再建した(図-10)。

図-11はダグラス窩転移からNo251・252に転移した例を示す。

図-12は腹膜切除後3年で腹壁再発し、腹壁切除、その4年後第1肋軟骨再発し、鎖骨・第一肋骨・胸骨・肺部分切除し、5年後3ヶ月後無再発生存中の例を示す。

図-13は腹膜切除後左腎臓に再発、左腎摘出術をおこなった。3年11ヶ月後生存中。

文献

- 1)Glehen O, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study. J Clin Oncol. 2004;22:3284-3292
- 2)Verwaal VJ, et al. Recurrence after peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; location, treatment and outcome. Ann Surg Oncol. 11:375-379, 2003.
- 3)Yan TD, Morris D. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: Experimental therapy or standard of care? Ann Surg. 248:829-835, 2008
- 4)Fuang CQ, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer : A phase II study from a Chinese center. PLOS ONE. 9; 1-12,2014
- 5)Yonemura 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
- 6)Bijelic L, et al. Treatment failure following complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from colorectal or appendiceal mucinous neoplasm. J Surg Oncol. 98:295-299, 2008.

図-7: 大腸癌腹膜播種の腸腰筋内再発。右腸腰筋内に腫瘍を認める。

図-8: 大腸癌腹膜播種の腸腰筋内再発。筋層を含めて腫瘍を切除した。

図-9: 腸腰筋内再発は手術でできた腸腰筋筋膜の損傷で筋肉内に播種が取り残されるためと考えられる。

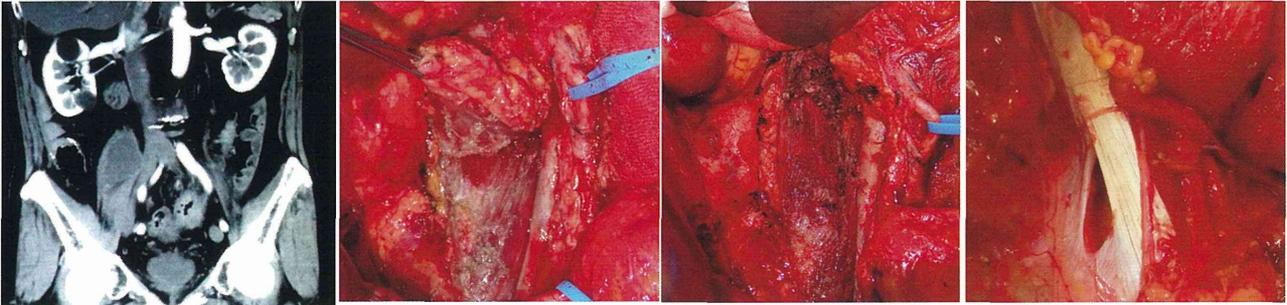


図-10: 大腸癌腹膜播種の完全切除後腹壁再発例。腹壁欠損が生じたためメッシュで欠損部を補強した。

図-11: 大腸癌腹膜播種の腹膜播種からのリンパ節転移。No251,252に転移がみられる。

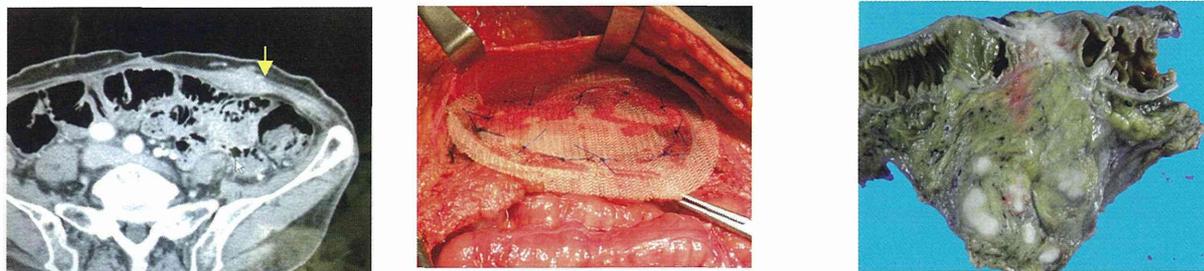
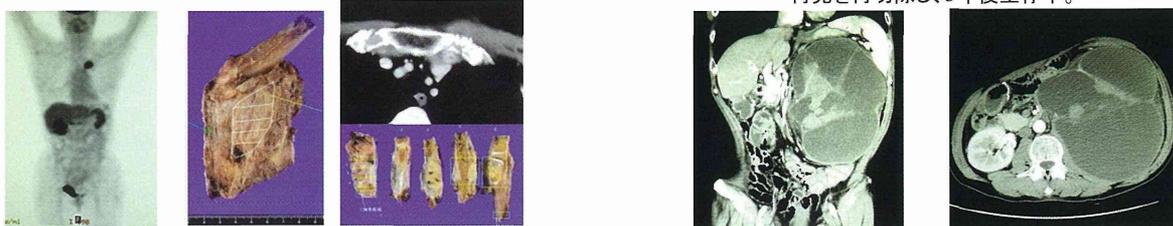


図-12: 大腸癌腹膜播種の完全切除後左第1肋軟骨再発。胸骨縦切開・鎖骨・第1・2肋骨切除した例。

図-13: 大腸癌腹膜播種切除後左腎再発した例。巨大なう胞状腫瘍を認める。右腎摘したが、左腸腰筋再発を再切除し、3年後生存中。



# 16) 播種の完全切除後の再発(腹膜偽粘液腫)-5

## 腹膜偽粘液腫の完全切除後の再発

肉眼的完全切除(CCR-0/CCR-1)がおこなわれた虫垂原発粘液産生性腫瘍(appendiceal mucinous neoplasm; AMN)410例の再発形式と再発後の治療法について検討した。8例は術後合併症、2例が胃癌・脳内出血で退院後死亡した。これら10例を除く400例のうち女性は275例で、平均年齢は54.2歳であった(23~81歳)。

中間追跡期間は89月(6~125月)で、再発は135(33.8%)例であった。再発は1年以内39(28.9%), 2年以内76(56.3%), 3年以内107(79.3%), 4年以内125(92.6%), 5年以内134(99.3%), 5.4年以内に135(100%)例に発見された。median TTPは21月であった(図-14)。77(57.9%)例は血中CEA/CA19-9値が上昇する間にceCTかMRIで典型的粘液腫瘍再発像がみられ再発と診断された。画像診断による再発巣の発見は腫瘍マーカー上昇後平均4.7ヶ月後であった。44(32.6%)例は血中腫瘍マーカー正常値であったが画像診断のみで再発が発見された。12(8.9%)例はストマや腹壁に腫瘤が触知され再発が発見された。2(1.5%)例はストマの閉鎖手術時に再発が発見された。再発した135例のうち56例は死亡したが79例は現在も(2016年8月26日)生存中である。

完全切除400例の1-, 3-, 5-, 10年生存率(overall survival rates: OS)は95%, 84%, 76% 61%であった(図-15)。また、1-, 3-, 5-, 10年無再発生存率progression-free survival (PFS) は89%, 65%, 51%, 48%であった(図-15)。播種巣の組織型をLow grade appendiceal mucinous carcinoma peritonei (AMCP-L), high grade AMCP, high grade AMCP with signet ring cell (AMPC-S), mucin without epithelial cells (MWEC) に分けて再発率をみると、それぞれ24.6% (59/197), 44.4% (56/126), 63.3% (19/30), 2.2% (1/47)であった(1)。再発と有意な関連がある因子は組織亜型(AMPC-S, AMPC-H)・PCI $\geq$ 20・CCR-1・small bowel PCI $\geq$ 3・術前血中 CEA  $\geq$ 10・ CA19-9 高値・リンパ節転移・術前化学療法施行例であった(表-8)。一方、性別・既往手術回数・HIPEC・EPIC 施行の有無は再発と関連がなかった。

表-9に多変量解析で組織亜型・術前CA19-9値・PCI $\geq$ 20が無再発生存に有意に関連する因子であった。CCR score (CCR-0 vs. CCR-1)・small bowel PCI・術前化学療法の有無・リンパ節転移・HIPEC・年齢( $\geq$ 65 vs. <65)やGrade 3, 4の副作用の有無はPFSに影響を与えなかった。

表-8: 腹膜偽粘液腫完全切除後の再発形式

Parameters	No recurrence (N=265)	Recurrence (N=135)	
Gender			
Male	80	45 (36.0%)	X <sup>2</sup> =0.411
Female	185	90 (32.7%)	P=0.521
Lymph node			
N0	257	125 (32.7%)	X <sup>2</sup> =4.001
N1,N2	8	10 (55.6%)	P=0.045
Peritoneal disease component			
Low grade mucinous carcinoma peritonei (MCP-L)	138	59 (24.6%)	X <sup>2</sup> =27.343
High grade mucinous carcinoma peritonei (MCP-H)	70	56 (44.4%)	P<0.0001
MCP-H with signet-ring cell component (MCP-S)	11	19 (63.3%)	
Mucin without epithelial cells (MWEC)	46	1 (2.2%)	
Completeness of cytoreduction			X <sup>2</sup> =37.081
CCR-0	185	78 (29.7%)	X <sup>2</sup> =5.751
CCR-1	80	57 (41.6%)	P=0.0165
Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)			
not done	57	40 (41.2%)	X <sup>2</sup> =3.210
done	208	95 (31.4%)	P=0.073
Prior surgical score			
0	68	31 (31.3%)	
1	93	44 (32.6%)	X <sup>2</sup> =1.793
2	95	57 (42.2%)	P=0.611
3	9	3 (25.5%)	
PCI cutoff			
PCI<19	192	61 (24.1%)	X <sup>2</sup> =28.61
PCI $\geq$ 20	73	74 (30.3%)	P<0.001
Small bowel PCI			
2 $\leq$	179	57 (24.1%)	X <sup>2</sup> =23.71
3 $\leq$	86	78 (30.6%)	P<0.0001
Preoperative serum CEA level			
CEA<10	166	54 (24.5%)	X <sup>2</sup> =27.79
CEA $\geq$ 10	95	77 (30%)	P<0.001
not tested	4	4	
Preoperative serum CA19-9 level			
CA19-9 normal	199	65 (24.6%)	X <sup>2</sup> =29.9
elevated CA19-9	58	65 (52.8%)	P<0.001
not tested	11	5	
Chemotherapy prior to cytoreductive surgery			
Not performed	143	50 (25.9%)	X <sup>2</sup> =9.59
Performed	122	85 (41.1%)	P=0.0019
Early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC)			
Not performed	222	107 (32.5%)	X <sup>2</sup> =1.22
Performed	43	28 (39.4%)	P=0.271
Total	275	135	

表-9: 無再発生存期間に関連する因子。

Risk factors	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	P value	Hazard ratio	95% CI	P value	
Progression free survival					
histology MCP-L vs. MWEC	0.006	14.61	1.938-107.4	0.008	
MCP-H vs. MWEC	<0.001	10.13	1.08-95.00	0.043	
MCP-S vs. MCP-L	<0.001	5.69	1.498-21.61	0.011	
PCI 20 $\leq$ vs. 19 $\geq$	<0.001	2.26	1.441-3.520	<	
CA19-9 level 37 $\leq$ vs. 37 $>$	<0.001	1.6	1.085-2.348	0.001	
Overall survival					
histology MCP-S vs. MCP-L	<0.001	1.99	1.049-26.52	<0.001	
CA19-9 level 37 $\leq$ vs. 37 $>$	<0.001	5.27	1.169-3.390	0.011	
HIPEC done vs. not done	<0.001	0.34	0.211-0.564	<0.001	

図-14 腹膜偽粘液腫完全切除後のTime to progression 曲線。

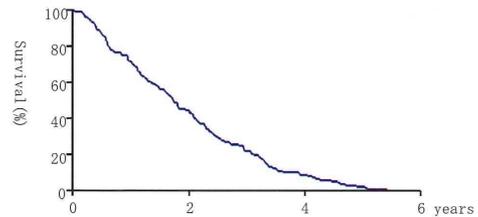


図-15: 腹膜偽粘液腫完全切除後のoverall survivalと無再発生存曲線Time to progression。

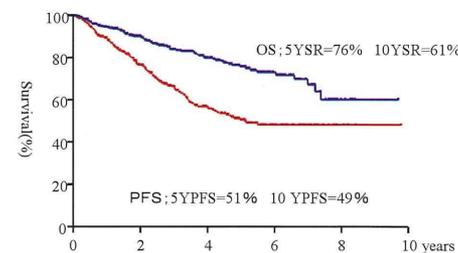
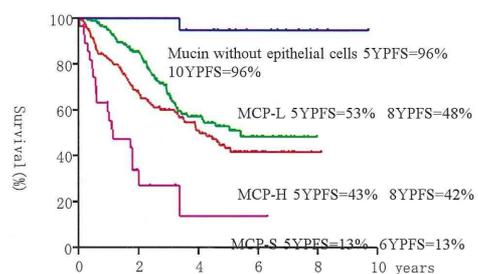


図-16: 腹膜偽粘液腫の組織亜型別生存曲線



## 16) 播種の完全切除後の再発(腹膜偽粘液腫)-6

図-16 は組織亜型別のprogression free survivalを示す。AMCP-Sが最も予後不良で、MWECは最も良好なPFSを示した。図-17はPCI $\leq$ 19以下の例で術前CA19-9値 $\leq$ 37と $>$ 37の例の生存率を比較したものである。CA19-9高値例は低値例に比べ有意にPFSが不良であった。一方、PCI $\geq$ 20以上の例ではCA19-9の高値例と低値例でPFSに差はなかった。このようにCA19-9高値例は悪性度が高い可能性がある(2)。  
OSを有意に不良にする因子は組織亜型(AMCP-H・AMCP-S)・HIPEC施行せず・術前血中CA19-9高値であった(表-9)。

### 再発のパターン(表-10)

再発のパターンは3型あり、1) 限局性腹腔内再発、2) 広範腹腔内再発 3) 肺・胸腔内再発であった。限局性腹腔内再発は86例で、2例は大動脈周囲リンパ節・腸間膜リンパ節転移であった。リンパ節転移例はAMCP-Sであった。しかし、再発パターンとPCI cutoff 値(PCI $\leq$ 19 vs. PCI $\geq$ 20)・組織亜型・CCR score (CCR-0 vs. CCR-1)の関連はなかった。

限局性腹腔内再発した86例の内 77例に再切除がおこなわれた。再発の完全切除が70 (90.9%)例に施行され、8例と2例ではbest supportive careと化学療法がおこなわれた。

42例は広範腹腔内再発で27例に再発の再切除が試みられたが、完全切除は9 (33.3%)例のみであった。11例と4例はBSC/化学療法がおこなわれた。6例が胸腔内再発し、3例はpneumonectomy plus parietal pleurectomyがおこなわれ、同時に胸腔内温熱化学療法が施行された(hyperthermo intrathoracic chemotherapy:HITOC) (3)。CCR-0は1例のみで、組織亜型はAMCP-H 5例・AMCP-S 1例であった。1例(AMCP-H)は単発性肺転移であり、楔状切除で切除後3年生存中である。

### 再発部位と再切除

再発腫瘍を2回目の手術で完全切除された79例の平均PCIは9.4(2~39)であった。単発性の再発は10例のみで、その部位は幽門前庭部と手術創2例・網嚢上窩・胆嚢・臍・ポート サイト・骨盤・直腸が各1例であった。表-10は再発巣が完全切除された79例の腹腔内の再発部位である。最も再発が多く見られたのは小腸で、トライツ靭帯11、空腸46、回腸17例であった(図-7)。また、腹壁創18例、腹直筋内12例、臍8例、ドレーン挿入部とポート サイト2例に再発がみられた。骨盤腔・膀胱表面に各々35例、10例が再発した。胃周辺のうち大弯・小弯・幽門前庭部にそれぞれ17・14・14例が再発した。後腹膜では腎周囲脂肪組織・尿管上におのおの12例が再発した。横隔膜周囲では左・右横隔膜にそれぞれ15・7例が再発した。肝門部に11例が再発した。特異な再発として肝S4に直径3cmの再発をきたした1例がある。この例は肝右葉切除を行い完全切除が施行された。大腸再発は17例・吻合部再発が6例みとめられ、左右傍結腸溝に18・26例が再発した

再切除後は17(21.5%)例・8(10.1%)例がgrade 3・4の術後合併症を発生し、1例は左肺全摘+壁側胸膜切除+hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITOC)をおこなった例で、術後7日目に大動脈からの出血で死亡した。再発例の画像・切除標本を図-17~39に示す。

表-10: 腹膜偽粘液腫完全切除例の再発部位

Treatment failure site	No of patients
<b>Perigastric region</b>	
anterior vestibum of omental bursa	14
lesser curvature of stomach	14
greater curvature of stomach	17
splenic capsule	5
gall bladder or gall bladder bed	3
<b>Hepatic region</b>	
hepatic hilum	11
intrahepatic	1
<b>Abdominal wall</b>	
incisional wound (port sites)	18
rectus abdominis muscle	12
umbilicus	8
drainage or port site	2
<b>Inguinal region</b>	
<b>Diaphragm</b>	
left diaphragm	15
right diaphragm	7
<b>Pelvic region</b>	
pelvic cavity	35
urinary bladder	10
<b>Retroperitoneal region</b>	
perirenal fat	12
paravertebral region	12
<b>Small bowel region</b>	
Treitz ligament	11
jejunum	46
ileum	47
<b>Large bowel region</b>	
large bowel	17
right paracolic gutter	16
left paracolic gutter	26
anastomosis site	6
<b>Stoma site</b>	
	5

図-17 PCI $\leq$ 19以下の例で術前CA19-9値 $\leq$ 37と $>$ 37の例の生存率。CA19-9高値例は低値例に比べ有意にPFSが不良であった。

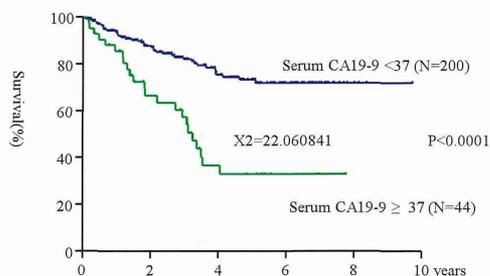


図-4: 腹膜偽粘液腫完全切除例の小腸間膜再発と電気メスによる切除。

