

進行卵巣癌に対する neoadjuvant chemotherapy 後の 直腸合併切除について

癌研究会附属病院婦人科

加藤 友康 清水 敬生 梅澤 聡 荷見 勝彦

Rectosigmoidectomy Following Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer

Tomoyasu KATO, Yoshio SHIMIZU, Satoshi UMEZAWA
and Katsuhiko HASUMI

Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital, Tokyo

概要 直腸に直接浸潤もしくは播種巣を形成した卵巣癌症例に対する, neoadjuvant 化学療法 (NA 化療) 後の直腸合併切除の意義について検討した. 1988年7月から1992年12月までに当科で NA 化療後に直腸合併切除を行った IIIc 期 7 例, IV 期 4 例 (漿液性腺癌 10 例, 類内膜腺癌 1 例) を対象とした. IIIc 期例は試験開腹後に NA 化療を開始した. IV 期例では Performance status (PS) が悪いため試験開腹は施行せず, まず癌性胸腹水に対して免疫療法を施し PS の改善を図った後, ただちに NA 化療を開始した. 化療のレジメンは CP (cyclophosphamide: 500mg/m², day 1; cisplatin: 10mg/m², day 1~7) であり, 4~6 コース投与した. 効果は Partial Response 9 例, Minor Response 1 例, No Change 1 例であった.

NA 化療後, 子宮・卵巣・直腸を en bloc に摘出した. 人工肛門が造設されたのは計画的に骨盤内臓全摘術を行った 1 例のみであった. 上腹部臓器に転移巣が残存した 5 例は, 可及的に摘出した. 術後の残存腫瘍径は, 残存腫瘍なしが 5 例, 0.5cm 未満が 2 例, 2cm 未満が 3 例, 2cm 以上が 1 例であった. 術後合併症例はみられず, 術後治療による PS の改善が効を奏したと思われる.

11 例の全生存期間 (5 例死亡) は平均 26.8 カ月であった. なお, 残存腫瘍径が 0.5cm 未満の症例 7 例 (2 例死亡) 中, 2 年未満の死亡例はなかった.

直腸合併切除及び播種巣の可及的切除により残存腫瘍径を 0.5cm 未満にすることが可能な症例では, NA 化療後の直腸合併切除は Quality of Life を損ねることなく, 予後に大きな impact を与えると期待できる.

Synopsis Eleven women underwent rectosigmoidectomy as part of an en bloc removal of the adnexal masses, uterus, and pelvic peritoneum during cytoreductive surgery following neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. While 7 patients with stage IIIc underwent an exploratory laparotomy, 4 cases with stage IV did not because of their poor performance status (PS). Histologic subtypes were as follows: serous, 10 cases; endometrioid, 1 case. Patients with pleural effusion and ascites received immunotherapy. Thereafter, all patients were treated with 4-6 courses of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin containing combinations, which delivered 9 PR, 1 MR and 1NC. The PS score was improved by neoadjuvant chemotherapy and immunotherapy which may contribute to the low mortality and morbidity. Residual tumor of the largest diameter after debulking surgery were as follows: absent (5 cases), present (<0.5cm; 2 cases, <2cm; 3 cases, ≥2cm; 1 case). The median survival for the entire group was 32.6 months. None of 7 cases with residual disease <0.5cm died of the disease within 2 years. Rectosigmoidectomy following neoadjuvant chemotherapy might be a useful procedure for patients who will be left with minimal residual disease after completion debulking surgery.

Key words: Neoadjuvant chemotherapy • Ovarian cancer • Rectosigmoidectomy

緒 言

卵巢癌が直腸に直接浸潤もしくは漿膜面に播種巣を形成した進行症例に対しても、一般には卵巢癌に対する基本術式（子宮全摘＋両側付属器切除＋大網切除＋後腹膜リンパ節郭清）が行われる。しかしこの術式では、incisional operation となり、完全切除は難しい。実際、III, IV 期症例で基本術式により optimal (残存腫瘍径<2cm) にできる可能性は1/3に過ぎない¹⁾。残存腫瘍には術後化学療法が施行されるが、完全消失例は稀で長期生存は期待できない。

一方、en bloc 切除を目指すべく、基本術式に直腸低位前方切除を加え、残存直腸を吻合するという術式が報告されている^{2)~8)}。この術式は卵巢癌の局所制御を可能にする。しかし、このように局所進展が進行した症例には上腹部にも播種巣が散在し、胸水、腹水が貯留し、Performance status (PS) が悪い例が多い。局所制御のみでは不十分であり、またこの術式を施行すれば、腸管縫合不全や術後合併症を惹起する危険性が高い。したがって、初回でこの術式を施す適応は低いと考えられる。III, IV 期の卵巢癌の組織型の大半は漿液性、類内膜型腺癌であり⁹⁾、両者とも cisplatin に感受性を示す。これを活かし、化学療法を先行させる方法 (neoadjuvant 化学療法, NA 化療) により腫瘍を縮小させ、PS を改善させた後に、直腸合併切除を含めた aggressive surgery を行えば、術後合併症もほとんどみられず、予後に与える impact も大きいと考えられる。

当科ではこのような治療方針に基づき、進行症例に対してこれまでに NA 化療後の直腸合併切除を11例に施行している。今回、我々はその治療成績について検討した。

対象と方法

1. 対象

1988年7月から1992年12月までの間に、当科にて入院治療を開始した卵巢癌 IIIc 期は30例であった。初回開腹時に、卵巢癌の直腸浸潤を11例に認めた。うち9例は癌性腹膜炎であったため、試験開腹に留め、残る2例には基本術式を施した。先

の9例には引き続き NA 化療を行ったが、うち2例には効果がなく死亡した。今回は NA 化療後、直腸合併切除を行った残りの IIIc 期7例を対象とした。

一方、卵巢癌 IV 期6例は胸腹水が貯留し(細胞診にて腺癌陽性)、PS が悪く試験開腹に至らなかった。卵巢癌の診断は CT, MRI による画像診断によった。この6例中 NA 化療後の手術にて、直腸浸潤が認められ直腸合併切除を行った IV 期4例を対象とした。

これら11例の組織型は漿液性腺癌が10例、類内膜腺癌が1例であった。治療開始時の年齢中央値は53歳であった(表1)。

2. 胸腹水に対する免疫療法

OK-432 0.2KE を2回以上皮下接種して全身感作後(priming), OK-432 10KE を胸腔内に投与した¹⁰⁾。このような priming 理論に基づく免疫療法にて、胸腹水の管理を行った。

3. NA 化療

プロトコールは low dose consecutive CP (cyclophosphamide: 500mg/m², day 1; cisplatin: 10mg/m², day 1~7) であった。投与は4~6コース(中央値5コース)を行った。

4. NA 化療後の aggressive surgery

卵巢癌が直腸に直接浸潤していたため、直腸合併切除により、子宮・卵巢・直腸を en bloc に摘出した。自動吻合器を用いて、肛門縁より6~8cm に位置する直腸断端と口側の結腸断端を吻合した¹¹⁾。またその他の骨盤腔や腹腔内転移巣も可及的に摘出した(表2)。

5. 術後化学療法

術後、全例に全身化学療法あるいは腹壁に埋没された reservoir を利用して腹腔内化学療法を行った(表3)。

成 績

1. NA 化療の効果

(1) 免疫療法により胸水は消失、腹水は減少した。

(2) NA 化療による副作用は軽微であった。PS の改善については、NA 化療前は PS3以上の例が

表1 Response to neoadjuvant chemotherapy for 11 patients with ovarian cancer

Case No.	Age	PS	FIGO stage	Histologic subtype	Exploratory laparotomy	Neoadjuvant chemotherapy		
						Regimen ^{a)}	Cycles	Response ^{b)}
1	34	3	IV	serous	Not done	CP	5	PR
2	46	1	IIIc	serous	Done	CP	4	PR
3	58	2	IIIc	serous	Done	CP	4	PR
4	50	4	IV	endometrioid	Not done	CP	5	MR
5	64	1	IIIc	serous	Done	CP	5	PR
6	58	2	IIIc	serous	Done	CP	5	PR
7	60	4	IV	serous	Not done	CP	4	NC
8	60	2	IIIc	serous	Done	CP	4	PR
9	53	3	IIIc	serous	Done	CP	4	PR
10	50	4	IV	serous	Not done	CP	6	PR
11	47	2	IIIc	serous	Done	CP	5	PR

^{a)}Regimen : CP : Cisplatin 10mg/m², day 1-7 ; Cyclophosphamide 500mg/m², day 1

^{b)}Response : PR : Partial Response ; MR : Minor Response ; NC : No Change

表2 Surgical procedure

Case No.	Aggressive surgical procedure	Operation time	Blood loss (g)	Residual tumor	
				size	site
1	TAH+BSO, R/S, Om	5h35	1,750	None	
2	TAH+BSO, R/S, Om, PALA, Extended ^{a)}	7h19	940	None	
3	TAH+BSO, R/S, PLA, PALA, Extended ^{b)}	5h35	446	<0.5cm	diaphragm, peritoneum ^{o)}
4	TAH+BSO, R/S, Om, Extended ^{c)}	3h40	420	<2cm	peritoneum ^{o)}
5	TAH+BSO, R/S	4h40	790	<0.5cm	diaphragm
6	TAH+BSO, R/S	6h45	2,200	None	
7	TAH+BSO, R/S, PLA, Extended ^{d)}	7h27	1,060	≥2cm	diaphragm
8	TAH+BSO, R/S, Extended ^{e)}	7h09	680	<2cm	diaphragm
9	TAH+BSO, R/S, Om, PLA	6h50	1,969	<2cm	diaphragm, peritoneum ^{o)}
10	TAH+BSO, R/S	3h50	1,100	None	
11	TPE	9h20	5,490	None	

TAH+BSO: total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy ; R/S: rectosigmoidectomy ; TPE: total pelvic exenteration ; PLA: pelvic lymphadenectomy ; PALA: paraaortic lymphadenectomy ; Extended^{a)}: partial resection of descending colon and small intestine ; Extended^{b)}: resection of gall bladder and appendix ; Extended^{c)}: partial resection of small intestine ; Extended^{d)}: partial resection of transverse colon and diaphragm, and splenectomy ; Extended^{e)}: partial resection of stomach and ascending colon ; peritoneum^{o)}: extrapelvic peritoneum

45%であったが、NA化療後は0%に減少し、aggressive surgeryが可能になった。治療効果を画像診断等にて判定した結果、Partial Responseが9例、Minor Responseが1例、No Changeが1例であった(表1)。aggressive surgeryの際には、原発巣の縮小と、直腸及び周囲の浸潤巣への残存が確認された。

2. Aggressive surgery の内容

11例の手術治療内容を表2に示す。11例中5例は直腸だけでなく、膀胱、胆嚢、小腸、胃、結腸、

脾臓、横隔膜にまで切除範囲が及んだ。1例は骨盤全除臓術を行った。手術時間中央値は6時間45分、出血量中央値は1,060gであった。吻合部の安静を図るため、口側結腸に protective colostomy を施行した例はなかった。

術後の残存腫瘍径は、残存腫瘍なしが5例、0.5cm未満が2例、2cm未満が3例、2cm以上が1例であった。残存腫瘍の部位は横隔膜下が5例、上腹部腹膜が3例で、骨盤内には残存腫瘍は認めなかった。

表3 Postoperative chemotherapy and outcome

Case No.	Postoperative chemotherapy		Recurrence after debulking	Survival after debulking	Total survival
	Systemic	Intraperitoneal			
1	CDDP, CPA	CDDP, CPA	absent	7mo	NED (9mo)
2	Not done	CDDP, CPA	absent	7mo	NED (12mo)
3	Not done	CBDCA	absent	12mo	NED (16mo)
4	5-FU(p.o.)	CDDP	absent	27mo	NED (32mo)
5	CDDP, CPA, ADM	Not done	absent	53mo	NED (57mo)
6	CDDP	Not done	retroperitoneal	54mo	AWD (60mo)
7	Not done	CDDP, 5-FU, MMC	intraperitoneal	5mo	DOD (9mo)
8	Not done	CDDP	intraperitoneal	10mo	DOD (19mo)
9	5-FU (p.o.)	CDDP, 5-FU, VP-16, MMC	liver (persistent)	20mo	DOD (20mo)
10	5-FU (p.o.)	CDDP, 5-FU, MMC	paraortic lymph node	24mo	DOD (29mo)
11	Not done	CDDP, VP-16	liver, spleen, kidney	27mo	DOD (32mo)

NED: no evidence of disease; AWD: alive with disease; DOD: dead of disease

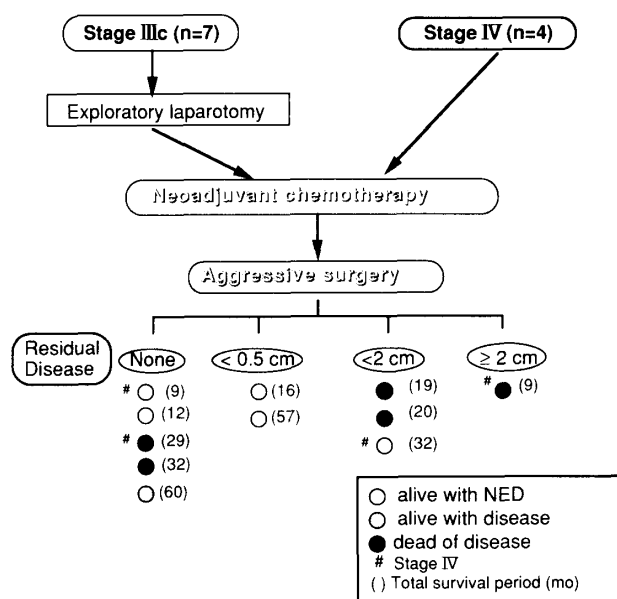


図1 Clinical course of 11 patients with ovarian cancer

術後管理は、経口摂取開始が術後8日目という点以外には基本術式と何ら差はなかった。経過は順調で、腸管縫合不全、イレウス、感染など合併症はみられなかった。術後1～2週目より化学療法を開始した(表3)。

3. 予後

11例の初診日からの全生存期間及び aggressive surgery 後の生存期間は、平均でそれぞれ

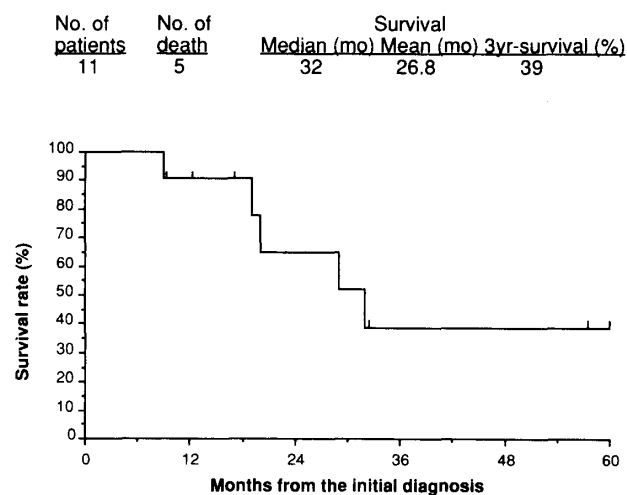


図2 Survival of stage IIIc and IV ovarian cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgery including rectosigmoidectomy

26.8カ月及び22.4カ月であった(表3)。aggressive surgery までの治療経緯及び残存腫瘍径別の予後を図1に示す。さらに生存曲線をKaplan-Meier法で算出したのが、図2である。50%生存期間は32カ月であった。うち1例が術後18カ月後に骨盤内再発した(Case No. 6)。化学療法を施行するも縮小せず、再発を認めた6カ月後に骨盤全除臓術を行った。

考 察

今回対象としたのは、直腸に浸潤を認めた卵巣癌 IIIc, IV 期11例である。これらに基本術式を行っても, optimal (残存腫瘍径 $<2\text{cm}$) にできる可能性はほとんどない。また IIIc 期の癌性腹膜炎症例や IV 期例に初回で aggressive surgery を施行する適応はないと考える。我々は low dose consecutive-cisplatin の NA 化療により, 腫瘍の縮小と PS の改善を図り, その後 aggressive surgery を施行した。その結果, 11例中10例がいわゆる optimal であった。さらに 7 例は残存腫瘍径 $<0.5\text{cm}$ であった。従来, III, IV 期症例では術前化療なしに手術を施行した場合, optimal debulking 可能であったのは約1/3に過ぎなかった¹⁾。これに比べると, 高い optimal rate が得られた。

以下, (1) aggressive surgery 前の NA 化療の意義, (2) aggressive surgery の残存腫瘍, (3) 本法の適応の 3 点について考察する。

(1) Aggressive surgery 前の NA 化療の意義

直腸合併切除を初回手術で行うか NA 化療後の aggressive surgery で行うかについて検討する前に, 化学療法の効果が組織型により異なることを考慮しなければならない。今回検討の対象となった症例の組織型は漿液性10例, 類内膜 1 例である。両者は cisplatin に response しやすい組織型であるため, 今回も高率に NA 化療後の aggressive surgery が可能となった。したがって初回手術時に癌巣の病理組織検査を行い, これら 2 者以外の組織型である場合は, 化学療法が無効となる可能性が高く, PS の許すかぎり optimal を目指した primary debulking surgery が必要であろう。Cisplatin に response しやすい組織型である場合は, 以下の 2 点において NA 化療後に直腸合併切除を行うことが有利であると考えられる。

第 1 点は, 人工肛門造設の回避である。初回手術時に直腸合併切除を行った場合, 縫合不全に備えて口側の結腸に人工肛門を造設することがある。他施設の報告によると, 造設率は30%にも及ぶ⁶⁾⁷⁾。その理由として, 腸管吻合部近傍の腹膜播種巣の存在, 腹膜炎や低栄養などが挙げられる。

術後化学療法によりこれらが改善した場合には, その後開腹時に人工肛門は閉鎖される。一方, NA 化療後に直腸合併切除すると, 人工肛門造設の必要がないことが本成績より示された。

第 2 点は, 術後合併症の PS 改善による防止である。直腸合併切除後, 25~50%の頻度で合併症が生じている^{4)6)~8)}。主なものは, イレウス, 創部感染, 骨盤内膿瘍である。本研究の対象となった 11例では, 合併症を認めなかった。その一因として, NA 化療により PS が改善したことが挙げられる。PS がよくなれば, 創傷治癒が早く, 早期離床が可能となり, 術後合併症も防げる。なお, 我々は NA 化療の投与方法として, cisplatin を bolus ではなく, low dose consecutive に投与している。この方法により, 化療開始時 PS4の症例においても dose intensity の高い化学療法が安全に行われた¹⁰⁾。

(2) Aggressive surgery の残存腫瘍について

NA 化療後の残存病巣は, 投与した抗癌剤に対し感受性が低いことが多い。second look laparotomy 後の残存腫瘍が予後因子として注目されているのも, 同様に薬剤への感受性の問題が根底にある¹²⁾。有効な second line 化学療法がない現在, 残存腫瘍は切除する以外に complete remission の方法はないといえよう。つまり, 直腸合併切除による局所制御をしても, 上腹部に大きな播種巣が残存するようでは直腸合併切除の意義は少ない。我々は optimal debulking という概念を越えた radical surgery を目指すべく, 上腹部の臓器も可及的に切除した。ただし, 横隔膜は他の臓器と異なり, 切除範囲に自ずと限界がある。aggressive surgery 後0.5cm 以上の残存腫瘍が横隔膜下に認められた場合, 2 年以上の生存例は認めていない。横隔膜下播種巣は腹腔内再発の原凶となるばかりでなく, 横隔膜を貫き胸腔内に露出していく。このように腹腔内残存病巣の部位として, 横隔膜下は最も fatal と思われる。

(3) 本法の適応

Soper et al.⁶⁾によると, 直腸合併切除を施行した III, IV 期の39例 (primary debulking 20例, secondary debulking 19例) の median survival

は14.5カ月と短く、手術適応を絞る必要があると述べている。我々の対象例数は11例と少数ではあるが、NA 化療後の直腸合併切除の手術適応について、以下に考察する。

直腸合併切除及び播種巣の可及的切除により残存腫瘍径を0.5cm 未満にすることが可能な場合、直腸合併切除は絶対的適応であり、予後に大きな impact を与える。2cm 未満の場合は、播種巣による消化管狭窄が進行し、将来人工肛門造設が必要となることが予想される。したがって、直腸合併切除による人工肛門の回避と局所制御を考慮して、相対的適応といえよう。残存腫瘍が2cm 以上の場合、直腸合併切除により局所制御は可能である。しかし、人工肛門を造設した場合と予後に差がないと考えられ、適応はないものと思われる。我々の成績では1例であるが、術後生存期間は5カ月であった。

以上より、直腸合併切除及び播種巣の可及的切除により残存腫瘍径を0.5cm 未満にすることが可能な症例では、NA 化療後の直腸合併切除は Quality of Life を損ねることなく、予後に大きな impact を与えると期待される。

文 献

1. Hoskins WJ, Rubin SC. Surgery in the treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991; 18: 213—221
2. Wheelless CR, Dorsey JH. Use of automatic surgical stapler for intestinal anastomosis associated with gynecologic malignancy: Review of 283 procedures. *Gynecol Oncol* 1981; 11: 1—7
3. Blythe JG, Wahl TP. Debulking surgery: Does

it increase the quality of survival? *Gynecol Oncol* 1982; 14: 396—408

4. Berk JS, Hacker NF, Lagasse LD. Rectosigmoid colectomy and reanastomosis to facilitate resection of gynecological cancer. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 715—720
5. Sonnendecker EWW, Beale PG. Rectosigmoid resection without colostomy during primary cytoreductive surgery for ovarian carcinoma. *Int Surg* 1989; 74: 10—12
6. Soper JT, Couchman G, Berchuck A, Clarke-Pearson D. The role of patial sigmoid colectomy for debulking epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 239—244
7. Scott ME, Richard HN, Nelson NHT. Modified posterior exenteration for ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 879—885
8. Willard B, Jacqueline J, Steven W, James B, Ronald P, Gregorio D. Reverse hysterocolposigmoidectomy for resection of panpelvic tumors. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 151—155
9. 清水敬生, 荷見勝彦. FIGO III・IV 期卵巣癌の治療について—Neoadjuvant 化学療法を受けた患者の予後因子—. *日産婦誌* 1993; 45: 665—672
10. 清水敬生, 達木泰裕, 藤本郁野, 山内一弘, 荷見勝彦, 増淵一正. 全身状態不良の進行卵巣癌に対する集学的治療法—その有効性と限界について—. *日産婦誌* 1992; 44: 1551—1558
11. Ravitch MM, Steichen FM. A stapling instrument for end-to-end inverting anastomoses in the gastrointestinal tract. *Ann Surg* 1979; 189: 791—800
12. Lund B, Williamson P. Prognostic factors for outcome and survival after second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 617—622

(No. 7538 平6・7・22受付)