

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Diseases

10.

5) 卵巣癌の手術

卵巣癌の手術

卵巣癌治療は手術療法と化学療法との複合療法(combined modality)として治療が組み立てられる。初回治療は手術療法であり、その目的は以下の4点である。1)卵巣腫瘍の確定診断と良・悪性診断を行うこと、2)悪性腫瘍ならばその組織型と進行期の確定(surgical staging)、3)病巣の完全摘出または最大限の腫瘍減量(maximum debulking)、4)後療法のための情報を得ること¹⁾。すなわち、初回手術療法では基本術式と staging laparotomy により卵巣癌の組織診断(組織型、組織分化度)と臨床進行期が決定される。さらに卵巣癌の60%以上を占める進行癌に対しては腹腔内の播種病巣の切除(primary debulking surgery)が行われる。初回手術が suboptimal surgery・試験開腹術であった症例や薬剤感受性再発腫瘍に対しては二次的な腫瘍減量手術の適応が検討される。

1. 用語の定義¹⁾

- 1) 基本術式：両側付属器摘出術、子宮全摘術と大網切除術が含まれる。
- 2) staging laparotomy：進行期の確定に必要な手技であり、腹腔細胞診、腹腔内各所の生検、後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈節)郭清術ないし生検が含まれる。
- 3) exploratory laparotomy(試験開腹術)：原発腫瘍の摘出が困難で組織型の確定(生検)と最小限の進行期確認にとどめる手術。
- 4) primary debulking(cytoreductive)surgery(PDS, PCS)：初回手術として病巣の完全摘出または可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術。
- 5) interval debulking(cytoreductive)surgery(IDS, ICS)：初回化学療法中に病巣の完全摘出または可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術。
- 6) secondary debulking(cytoreductive)surgery(SDS, SCS)：初回化学療法終了後に認められる残存、あるいは再発腫瘍に対して病巣の完全摘出または可及的に最大限の腫瘍減量を行う手術。
- 7) second look operation(SLO)：初回治療後の臨床的寛解例に対する化学療法の効果判定を目的として行われる手術。その際発見された再発腫瘍を切除するものは SLO/SDS と表現。

2. 術前のインフォームド・コンセント

卵巣癌の進行期は手術により決定され(surgical staging)、この結果に基づき化学療法の適応や内容が決定されることを十分に説明する。卵巣癌は診断時60%以上が進行癌であり、種々の程度の腹腔内播種病巣を有し、この病巣径を1cm未滿まで減量できれば生存期間延長が期待できる。腸管などの腹腔内臓器と強固な癒着・浸潤を伴うことが予測される場合は腸管切除や脾臓摘出などの可能性について言及し、必要に応じ同意を得ておく。特に人工肛門造設や尿路変更術が想定される場合は確実な説明と同意が重要である。また、卵巣癌はリンパ行性が主な進展経路であることより進行期決定には骨盤内のみならず傍大動脈領域のリンパ節の郭清あるいは生検を行うことの説明も必要である。以上の手術操作では剣状突起下までの腹壁縦切開が必要で、出血のリスク、リンパ浮腫、臓器損傷、術後

静脈血栓(肺塞栓症)や腸閉塞など術後合併症の可能性にも言及する。

3. 術前処置

腸管切除の可能性があれば術前より低残渣食あるいは絶食(+中心動脈栄養)が望ましい。Colic preparationとして高圧浣腸を考慮する。進行癌では無症候性の静脈血栓が高頻度に存在していることが報告されており(特に明細胞腺癌), 下腿浮腫の有無や必要に応じTAT, D-dimerなどの凝固系検査, 腹部造影CTにて血栓の有無をチェックする。血栓の存在が認められれば術前に下大静脈フィルターを留置する。広範な操作が考えられる場合は術前から, 消化器外科, 血管外科や泌尿器科にコンタクトを取っておき, より安全・確実な腫瘍減量術を目指す。

4. 初回手術手技の実際

1) 基本術式+staging laparotomy: 腹水(洗浄液)細胞診後に, 系統的にダグラス窩, 膀胱子宮窩などの腹膜や横隔膜の擦過細胞診・生検を肉眼的播種の有無にかかわらず行う。次いで腫瘍摘出(患側付属器摘出術)を行い(必要に応じ術中迅速組織診), 診断を確定する。続いて子宮全摘術・対側付属器摘出術を行う。骨盤内および傍大動脈領域のリンパ節の生検(郭清)と大網切除術も確実に行う。術野が十分に確保できる開創器を用いる。

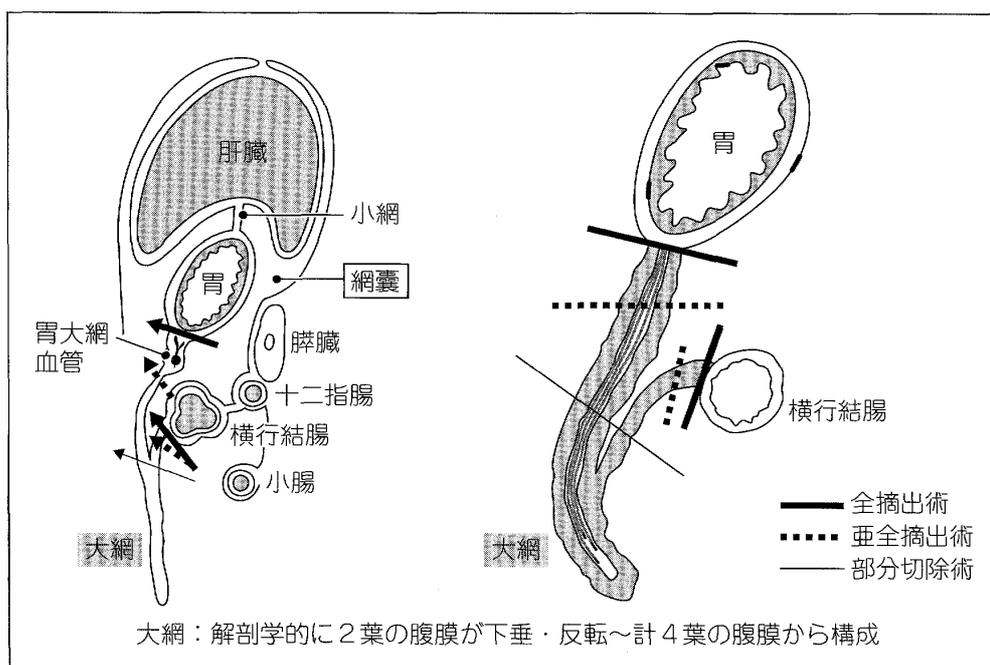
注) 腹腔細胞診: 進行期決定に必須の検査である。腹水を認めない場合は十分量(200 mL以上)の生理食塩水で腹腔内全体(骨盤腹膜, 左右傍結腸溝腹膜, 横隔膜下面)を洗浄後に回収してヘパリンを添加して細胞診へ提出する。

注) 大網切除術(図 E-10-5)-1): 肉眼的播種・転移がない場合は大網部分切除術(横行結腸下で切除)で良いが, 肉眼的播種・転移がある場合は大網亜全切除術(胃大網動静脈直下で切除)あるいは大網全切除術(胃大網動静脈を含めて切除)が推奨される。ただし, 腹腔内病巣が optimal disease にできない場合は大網部分切除術に留める。

注) 後腹膜リンパ節(骨盤・傍大動脈)郭清術あるいは生検(図 E-10-5)-2): 郭清の範囲は, 大動脈右側は大動脈分岐部から右卵巢静脈が下大静脈に流入するレベルまで, 大動脈左側は大動脈分岐部から左卵巢静脈が, 左腎静脈に流入するレベルである。b2領域の郭清では乳糜漏の発生に留意して吸収糸やヘモクリップでの結紮もしくはリガシユアなどでのシーリングが必要である。右総腸骨動脈前面の後腹膜を十二指腸直下まで切開するアプローチもあるが, 通常は上行結腸右側よりアプローチし(図 E-10-5)-3), 十二指腸, 脾臓のみならず, 上行結腸, 横行結腸を挙上することで後腹膜は広く展開できる。腸管はガーゼなどで包み左側に反転するか, バックに入れ挙上する。右総腸骨動脈より下大静脈, 腹部大動脈へと到達する。順次展開の際に尿管, 卵巢静脈, 下腸管膜動脈は確認できた時点で血管テープにて保持することで操作がより安全に行える。大静脈右側リンパ節を郭清後, 右卵巢静脈とともに摘出し, 大動静脈間リンパ節の郭清に移る。左卵巢静脈は腎静脈分岐部で切断後, S状結腸間膜下を通して摘出する。さらに大動脈左側リンパ節を下腸管膜動脈に注意して郭清することで傍大動脈リンパ節郭清は終了し, 引き続き骨盤リンパ節の郭清を行う。閉腹時には, リンパ嚢胞発生回避目的で後腹膜は無縫合とし, ドレーンの留置を行う。後腹膜リンパ節転移の頻度は, 腹腔内病変を認める症例(pT3)で52~75%, 病巣が卵巢に局限していても(pT1), 5~25%の転移頻度が報告されており²⁾, 進行期を確定する診断的意義を有する。しかし, 治療的意義は確立されていない。

注) 虫垂切除術: 虫垂は播種・浸潤が起こりやすく, 肉眼的に異常がある場合は切除する。肉眼的に正常な場合の切除意義は確立していないが, 粘液性腺癌が疑われる場合には, 原発巣確認のために虫垂切除をすることが望ましい。

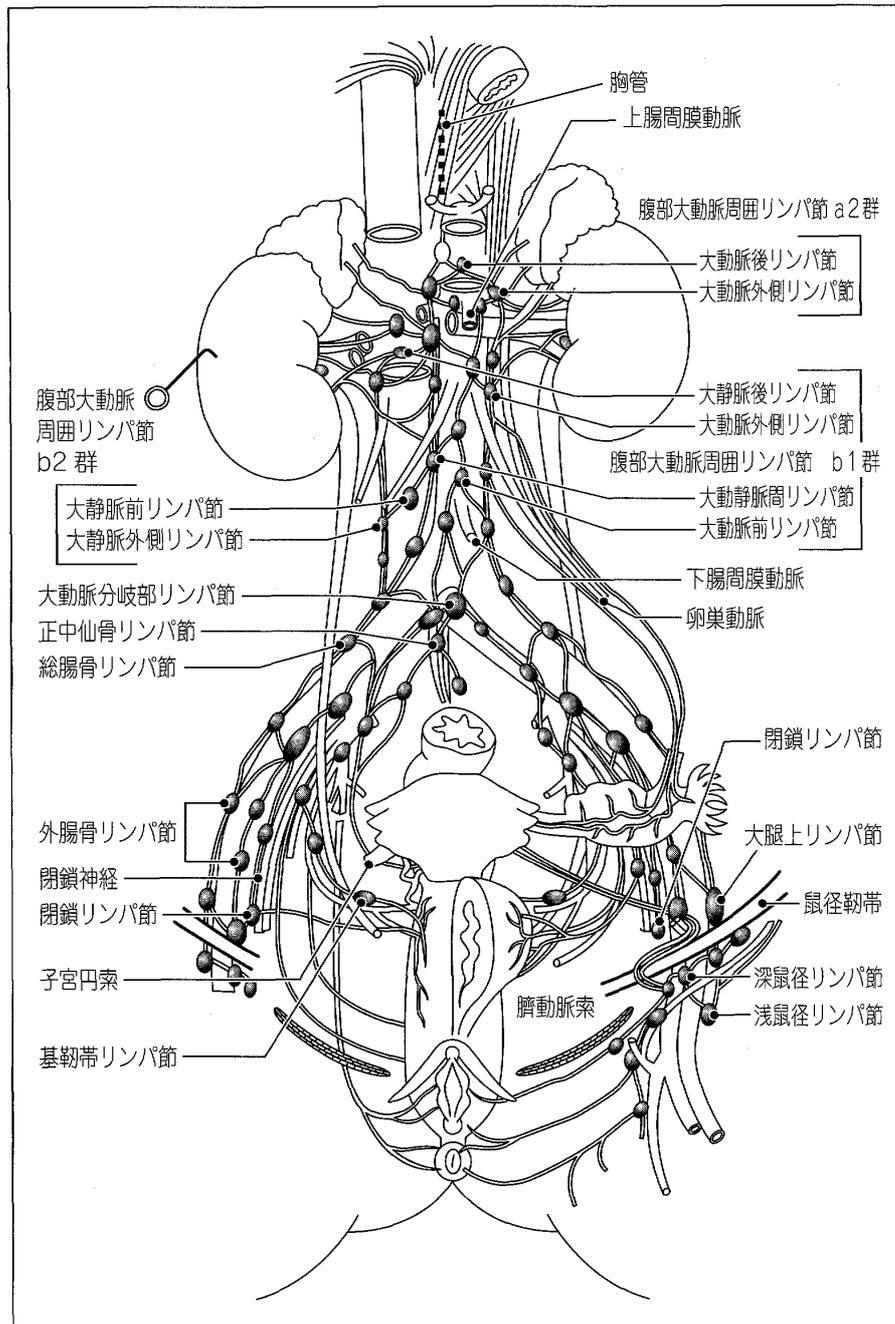
2) Primary debulking surgery(PDS): 進行癌では上記の手技に加え, 腹膜上の播種巣は可能な限り摘出を図る。本術式には定型的な方法・手順というものは存在しない。播種巣自体あるいは転移臓器を含めて可能な限り腫瘍減量を図る手術である。PDSにより



(図 E-10-5)-1) 大網切除術 Omentectomy

自然耐性クローンや低酸素環境の腫瘍塊が除去でき、残存腫瘍の最大径を1cm未満に減量できれば、以後の化学療法効果が高く予後が良好となる³⁾。しかし、初回手術で optimal disease (残存腫瘍径<1cm) できるのは約50~60%の症例に留まる。S状結腸や直腸の切除などが必要になることがあるが、スムーズな術後化学療法の開始が予後改善に繋がるため、術後に performance status (PS) を低下させないことが重要であり、通常1~2カ所の切除に留める。症例によっては人工肛門造設術が行われることがある。また、腹膜播種は少数ならば電気メスでの ablation でも消滅可能であるが、広範囲の場合は腹膜や横隔膜の腹側腹膜の層剝離切除 (stripping) が一般的に行われる操作であり、ダグラス窩播種がある場合は逆行性子宮全摘出術が行われる。この場合、直腸低位前方切除術が必要になることもある。脾門部に限局した播種・転移巣であれば脾臓を脱転し、脾門部血管を処理することで脾臓摘出ができる。しかし、ⅢC期以上の症例では大網全体が腫瘍に置換され (omental cake)、横行結腸としばしば癒着がみられる。ここで omental cake のみの切除が可能か、もしくは結腸あるいは脾臓、脾尾部合併切除で optimal surgery が完遂できるかの判断が求められる。転移巣が脾臓、脾尾部へ達して一塊となっていれば通常 optimal surgery は不可能である。その場合は大網部分切除に留まるが、腫瘍減量や術後の腹水産生軽減の意義はある。以上、消化管切除術、脾臓摘出術や肝臓表面の転移巣の切除に関しても optimal disease の達成との兼ね合いで併施することを検討する。一方、明細胞腺癌と粘液性腺癌は抗癌剤低感受性であることが知られている。これらの進行腺癌が疑われる場合は、術中迅速組織診断を行い、明細胞腺癌と粘液性腺癌であればより maximum debulking への努力を行うことで予後改善が期待できる。明細胞腺癌は進行していても他の組織型より optimal surgery rate が高いことも報告されている⁴⁾。

注) 逆行性子宮全摘出術：ダグラス窩の播種・転移巣の状況(どの広さでダグラス窩腹膜を剝離するか、同時に直腸の離断が必要かの判断をする)を確認して術者の判断で操作手順を決定する。以下の手順が推奨できる。①円靭帯結紮・切断、②膀胱子宮窩腹膜の解放、腔管からの膀胱の剝離、③子宮腔部の位置を確認後、前腔壁に切開を入れ、腔管の開

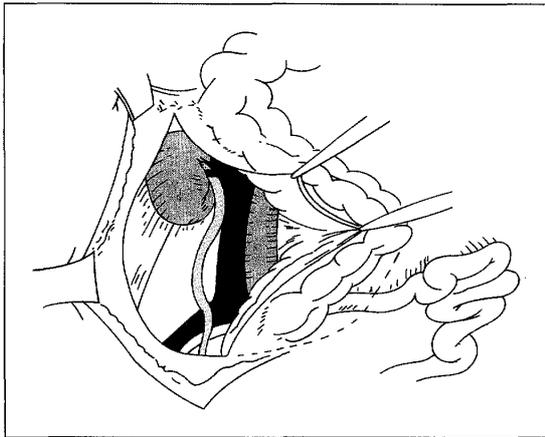


(図 E-10-5)-2) 卵巣癌における系統的リンパ節郭清の部位

放, ④腔円蓋に沿って腔管の切開を後面まで行い, 子宮を腔管から遊離, ⑤直腸腔中隔を腔口・肛門方向に剝離, ⑥子宮体部・直腸口側へ向けた腹膜剝離(+直腸離断).

5. Interval debulking surgery (IDS)

初回手術で suboptimal surgery や試験開腹術に終わった症例に対して, 化学療法を3コース程度施行し, 増悪例を除く症例に対して, 再度 complete~optimal surgery を目指して行われる手術である. IDS には PS の改善, 原発・転移巣の縮小などによる操作上の利点もあるが, 残存腫瘍には何らかの薬剤耐性が発現しており, primary debulking より完全な切除への努力が求められる. IDS の有用性に関して, 欧州 EORTC の報告⁵⁾と米国 GOG の報告⁶⁾では賛否が分かれている. EORTC の報告では術後の残存腫瘍径が大きい



(図 E-10-5)-3) 傍大動脈節領域の展開
(F.di.Re : 1989 を改図)

く、化学療法はシクロホスファミド+シスプラチン(CP)療法が中心で、IDSにより予後が延長したとしている。一方GOGの報告では婦人科腫瘍専門医によるPDSが行われているため残存腫瘍径は比較的小さく、化学療法はパクリタキセル+シスプラチン(TP)療法であったため、IDSを行っても予後は延長しなかったとしている。すなわちPDS後の残存腫瘍径が大きい場合は、IDSにより残存腫瘍を再度減量することが予後改善に寄与することが推測される。Cochrane Database 2009⁹⁾においても、IDSが有効であるのはPDSが婦人科腫瘍専門医以外の医師によって行われた場合や積極的なdebulking surgeryが行われなかった場合のみであると結

論している。一方、Ⅲ/Ⅳ期の718症例を対象として生存率や手術の安全性、QOLについて比較するため、初回減量手術とchemical debulkingとしてのneoadjuvant chemotherapy(NAC)の異なる方法での比較試験が行われた(EORTC 55971)。両群間に生存(overall survival, progression-free survival)の差は認められず、手術のタイミングより、いかにoptimal~complete surgeryを遂行できるかが重要であることが示された。NAC+IDSは術後合併症や術後28日以内の死亡が少なく、進行卵巣癌治療において選択できる治療法であることが報告された。本邦でも臨床的に選別した対象に対する術前化学療法のランダム化試験(JCOG)が行われている。これらの結果が明らかになれば、進行癌での初回減量術の意義とともにIDSの意義も明確にできるかもしれない。

6. Secondary debulking surgery(SDS)

初回化学療法完遂後あるいは薬剤感受性再発腫瘍に対して行われる腫瘍減量手術である。再発腫瘍の場合の適応として、①無治療期間が長い、②完全切除できる可能性が高い、③初回化学療法が有効であった、④PSが良好、⑤年齢が若い、ことが挙げられている⁸⁾。No(microscopic)residual tumorが達成できなければ生存期間延長効果は得られず、適応を慎重に判断し、より万全な手術を計画せねばならない。Memorial Sloan-Kettering Cancer CenterからSDSの適応として、無治療期間6カ月以上の単発病巣、無治療期間12カ月以上の癌性腹膜炎を伴わない多発病巣、あるいは癌性腹膜炎を認める場合は無治療期間30カ月以上が報告されている⁹⁾。恩田らは、①12カ月以上の無治療期間、②単発病巣、③腫瘍径<6cm、④肝転移がない症例がSDS候補となると述べている¹⁰⁾。

7. Second-Look Operation(SLO)

SLOは予定された化学療法が終了し、臨床的無病(内診・画像・腫瘍マーカー)の無症状患者を対象に行われる系統的な手術的検索であり、病勢を病理学的に正確に判定し、SLO陰性であれば治療終了が決定されてきた。しかし、SLO陰性後の再発率が高く(欧米:30~40%、本邦:20%)、また、陽性でも有効なsecond-line therapyが確立していない。このようにSLO所見は予後因子となるがSLOは予後改善効果はなく、SLO施行の有無での生存率の差は認められていない。現在、SLOは卵巣癌の標準的管理上、必須の手術ではなく、新しい治療法を評価する臨床試験に限定して行われる。

8. 妊孕性温存手術

適応はガイドライン上¹⁾、進行期I a期で病理組織学的に高分化型に限られる。I c期や明細胞腺癌は適応外であり、慎重な対応が望まれる。基本術式は患側付属器摘出術と大

網切除術にとどめ、staging laparotomyとして腹腔細胞診、健側卵巣の生検、腹腔内各所の生検、後腹膜(骨盤・傍大動脈)リンパ節郭清または生検を行う。患者が拳児を強く望んでいること、患者および家族が卵巣癌の治療や予後について深く理解していること、および十分なインフォームド・コンセントが得られていることがこの手術の必須条件である。

9. 術後管理

少なくとも両側の骨盤後腹膜腔に計2本のペンローズドレーンを2～3日留置する。主目的は出血確認であり、あまり長期間留置すると炎症を誘発し逆効果が生じる。術直後より出血やリンパ液の流出による貧血や低蛋白血症の補正を行い、全身状態を管理する。創部離開を防ぐ観点より抜糸は1週間に拘ることなく、適時行う。腸管切除例は胃管やドレーンからの排液、腸管蠕動などに注意する。消化器外科では経口摂取時期が早まる傾向にあるが、婦人科にて担当した場合はIVH管理であれば十分な日数(6～7日前後)を確保する方が安全に管理できる。小腸切除・再建ならば自他覚的所見より、結腸直腸切除・再建ならばガストログラフィンによる結腸直腸透視を行い、縫合不全のないことを確認することも症例によっては推奨される。

おわりに

卵巣癌に対する手術療法は正しい手順で正確な staging を決定せねばならない。大半の症例が種々の程度の周辺臓器と密接に関係する腹腔内播種病巣を有し、正しい解剖学に基づいたトレーニングを積んだ腫瘍専門医が責任を持って行うことで多くの副障害を回避できる。Primary～interval～secondary debulking surgery となるに従って手術の完遂が直接生存期間と繋がり、今後認可されてくる高価な分子標的薬を有効に活用するにはさらなる腫瘍減量術の遂行が必須となる。

《参考文献》

1. 卵巣がん治療ガイドライン2007年版. 日本婦人科腫瘍学会(編), 東京: 金原出版, 2007
2. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 560—566
3. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 974—980
4. Kennedy AW, et al. Survival probability in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 108—114
5. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med* 1995; 332: 629—634
6. Rose PG, Nerenstone S, Brady M, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489—2497
7. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 2009; 15: CD006014

-
8. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer : A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 265—274
 9. Chi DS, McCaughy K, Diaz JP, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2006 ; 106 : 1933—1939
 10. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma : proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1026—1032

〈杉山 徹*〉

*Toru SUGIYAMA

**Department of Obstetrics and Gynecology, Iwate Medical University School of Medicine, Iwate*

Key words : epithelial ovarian cancer · primary debulking surgery · interval debulking surgery · secondary debulking surgery · optimal surgery

索引語 : 上皮性卵巣癌, 腫瘍減量術, 基本術式, 後腹膜リンパ節郭清術, 妊孕性温存手術