原著I

大腸癌同時性腹膜播種症例の治療成績

山奥公一朗1) 学1) 渥美 陽介1) 風間 慶祐1) 塩澤 村川 正明1) 青山 徹¹⁾ 金澤 周1) 樋口 晁生1) 大島 書2) 利野 靖²⁾ 益田 宗孝2)

神奈川県立がんセンター1),横浜市立大学外科治療学2)

【目的】大腸癌同時性腹膜播種症例の手術治療成績の検討.

【対象】同時性腹膜播種症例で原発切除した139例.

【結果】OS 中央値 P1 20.2ヵ月, P2 17.9ヵ月, P3 15.2ヵ月 (P3 vs P1, P2: p=0.046, 0.060). 各因子のうち 組織型分化型以外 (p=0.011), 同時性肝転移有り (p=0.038), 根治度 C (p=0.011) が独立した予後不良 因子であった. 根治度 B 48 例の OS 中央値 39.8ヵ月, 3年 OS 50.4%, 根治度 C 91 例の 13.8ヵ月, 12.1% と比べ有意に予後の改善を認めた. 根治度 B の RFS 中央値は 20.7ヵ月, 3年 RFS は 36.5%. 組織型分化型以外 (p=0.049), リンパ節転移 N3, M1 (p=0.015) が, 独立した再発危険因子であった.

【考察】播種巣の肉眼的根治切除が予後の改善に寄与した.後ろ向き調査であり大規模臨床試験の結果が 待たれる.

索引用語:大腸癌, 腹膜播種, 同時性, 手術成績

緒 言

大腸癌同時性腹膜播種は大腸癌全体の約5%(3.5-7.1%)に認めるとされている¹⁾. TNM 分類²⁾で Stage IVB に分類され,一般的に予後不良な経過をたどる. 原発巣とともに腹膜播種巣に対する切除の有用性を証明する大規模臨床試験はないが,大腸癌ガイドライン上,過大侵襲を伴わずに切除可能な同時性播種巣は,原発巣とともに切除することが予後の改善にとって望ましいとされている¹⁾.

当科では、原発巣切除とともに播種巣も可能な限り肉眼的根治切除を目指し切除を行っている。今回、当科で原発巣切除を施行した大腸癌同時性腹膜播種症例の予後因子と治療成績の検討を行った。

対象と方法

1990年1月から2011年12月までに当科で施行された大腸癌手術症例2,677例のうち,160例(6.0%)に同時性腹膜播種を認め,このうち原発巣切除された139症例を対象とした.1.背景因子の検討,2.生存期間と予後因子の検討,3.手術根治度B

を得られた症例の治療成績と再発危険因子の検討を 行った.

検討項目は、年齢 $(65> vs \ge 65)$ 、性別、術前 CEA 値 $(20 ng/ml> vs 20 \le)$ 、占拠部位 (Colon vs Rectum)、最大腫瘍径 $(55 mm> vs \ge 55)$ 、組織型 (tub1, 2 vs por, sig, muc)、深達度 $(\sim T4a \le vs T4b)$ 、静脈管侵襲 (v0, 1 vs v2, 3)、リンパ管侵襲 (ly0, 1 vs ly2, 3)、リンパ節転移 $(\sim N2 vs N3, M1)$ 、肝転移の有無、腹膜播種 (P1 vs P2, 3)、肝転移を除く遠隔転移の有無、手術根治度 (Cur B vs Cur C). 生存率は Kaplan-Meier 法で算出、logrank 検定で有意差判定を行った。多変量解析は Cox 比例ハザード法を用いた、いずれも p<0.05 を有意差ありとした.

結 果

1. 患者背景

年齢中央値は63歳, 男性61例, 女性78例であった. 占拠部位は結腸癌109例(78.4%), 直腸癌30例(21.6%)であった. 組織学的には低分化ないし未分化型が46例(33.1%)であった. すべての症例は深達度SS/A以深で、38例(27.3%)はSI/AI症

Table 1 Clinicopathological features of 139 patients with peritoneal dissemination.

Median age (range) years	63 (28-88)			
Gender	Male: 61	Female: 78		
Median CEA (range) ng/ml	16.3 (1.0-3600)			
Tumor location	Colon: 109	Rectum: 30		
Median tumor size (range) mm	52 (18-180)			
Histological type	Tub1, 2/Pap: 93 (66.9%)	Por/Sig/Muc: 46 (33.1%)		
Depth of invation	~T4a:101 (72.7%)	T4b: 38 (27.3%)		
Lymph node metastasis	Negative: 12 (8.6%)	Positive: 126 (91.4%)		
Distant metastasis (except peritoneal dissemination)	Negative: 66 (47.5%)	Positive: 73 (52.5%)		
		Liver metastasis: 60 Lung metastsis: 18 Non-regional lymph node: Other organ: 4		
Peritoneal metastasis	P1:50	P2:39 P3:50		
Curability	Cur B: 48	Cur C: 91		

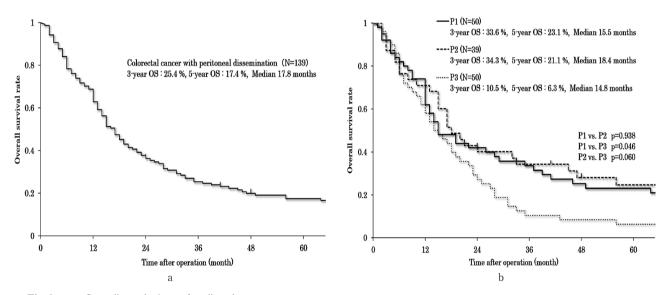


Fig. 1 a: Overall survival rate for all patients.

b : Overall survival rate for all patients with peritoneal dissemination according to the degree of peritoneal dissemination.

例であった. 73 例(52.5%)において他の遠隔転移を認めた. このうち、肝転移が60 例(43.2%)と最も多く、肺転移は18 例(12.9%)であった. P因子別ではP1, P2, P3 症例はそれぞれ50 例、39 例、50 例であった. 手術根治度B を得られた症例は48 例(34.5%)、根治度C は91 例(65.5%)であった(Table 1).

2. 生存期間と予後因子の検討

139 例全例の生存期間中央値は 17.8ヵ月, 3 年と 5 年全生存率は各々25.4%, 17.4%であった (Fig. 1a). P 因子毎の比較では、生存期間中央値 P1:20.2ヵ月、P2:17.9ヵ月、P3:15.2ヵ月、3 年生存率 P1:33.6%、P2:34.3%、P3:10.5%であった。P1、P2間に有意差は認めなかったが、P3 症例では P1、P2に対し、予後不良な結果となった(p=0.046,0.060)(Fig. 1b).

各臨床病理学的因子と生存期間による単変量解析では、術前 CEA 値、組織型、リンパ管侵襲、リンパ節転移、肝転移の有無、肝転移以外の遠隔転移の有無、手術根治度が有意な予後因子であった。多変

		Univariate anal		lysis	Multivariate an	ivariate analysis	
		n	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	
Age	<65 ≥65	81 58	1.0 0.908 (0.623-1.325)	0.618	-		
Gender	Male Female	61 78	1.0 0.986 (0.680-1.428)	0.939	-		
Preoperative CEA (ng/ml)	<20 ≥20	74 65	1.0 1.879 (1.290-2.737)	0.001	1.0 1.313 (0.857-2.012)	0.211	
Location	Colon Rectum	109 30	1.0 0.876 (0.558-1.375)	0.564			
Size of tumor	<55 ≥55	71 68	1.0 0.984 (0.681-1.421)	0.931	-		
Histological type	Tub1, 2/Pap Por/Sig/Muc	93 46	1.0 1.902 (1.296-2.792)	0.001	1.0 1.749 (1.137-2.690)	0.011	
Depth of invation	∼T4a T4b	101 38	1.0 0.971 (0.639-1.465)	0.890	-		
Lymphatic invation	ly0, 1 ly2, 3	71 68	1.0 1.559 (1.078-2.256)	0.018	1.0 1.443 (0.967-2.153)	0.072	
Venous invation	v0, 1 v2, 3	69 70	1.0 1.268 (0.878-1.832)	0.206	-		
Lymph node metastasis	N0, N1, N2 N3, M1	55 84	1.0 1.763 (1.210-2.568)	0.03	1.0 1.254 (0.814-1.931)	0.304	
Liver metastasis	H(+)	79 60	1.0 2.006 (1.380-2.917)	< 0.001	1.0 1.574 (1.026-2.415)	0.038	
Peritoneal metastasis	P1, P2 P3	50 89	1.0 1.544 (1.056-2.256)	0.025	1.0 1.359 (0.872-2.119)	0.175	
Distant metastasis (except liver)	M(-) M(+)	101 38	1.0 1.851 (1.239-2.766)	0.003	1.0 1.366 (0.813-2.294)	0.239	
Curability	Cur B Cur C	48 91	1.0 3.213 (2.081-4.959)	< 0.001	1.0 1.961 (1.167-3.295)	0.011	

Table 2 Uni and multivariate analysis of clinicopathological factors affecting overall survival.

量解析では、組織型分化型以外(HR 1.749, p=0.011), 同時性肝転移有り(HR 1.574, p=0.038), 手術根治度 C (HR 1.961, p=0.011) が独立した予後不良因子であった(Table 2).

根治度別に生存期間の比較をすると、根治度 B 48 症例の生存期間中央値は 39.8ヵ月、3年と5年全生存率は各々50.4%、40.8%で比較的長期生存が期待できる結果となったのに比べ、根治度 C 91 症例の生存期間中央値は 13.8ヵ月、3年と5年全生存率は各々12.1%、4.8%と有意に予後不良な結果となった(Fig. 2).

3. 手術根治度 B 症例の検討

根治度 B 症例のうち、他の遠隔転移を伴うものが13 例みられた。内訳は肝転移 10 例、遠隔リンパ節転移 3 例であった。これら遠隔転移巣同時切除症例の3 年生存率は46.6%であった。腹膜播種のみの35症例の3 年生存率は51.4%で、両群間に有意差は認められなかった(p=0.637)(Fig. 3).

手術根治度B症例の無再発生存期間中央値は20.7ヵ月,3年と5年無再発生存率は各々36.5%,31.6%であった。初回再発部位に関して,重複ありで,肝再発15例(48.4%)が最も多かった。腹膜播種再発は12例(38.7%)で,肺再発7例(22.6%)よりも多く,肝再発に次ぐ結果であった(Fig. 4).

再発危険因子の検討を行うと、組織型分化型以外 (HR 2.985, p=0.049)、リンパ節転移 N3, M1 (HR 2.462, p=0.015) が、独立した再発危険因子であった (Table 3).

今回,根治度 B 症例のうち術後補助化学療法施行例は 38 例 (79.2%) であった. 術後補助化学療法施行群の無再発生存期間中央値は 20.9ヵ月, 3 年無再発生存率は 33.8%であった. 補助化学療法施行しなかった群 10 例では,無再発生存期間中央値は 10.0ヵ月,3年無再発生存率は 24.0%であり,補助化学療法施行群で生存期間の延長がみられる傾向にあったが,有意差は得られなかった (p=0.280) (Fig. 5a).

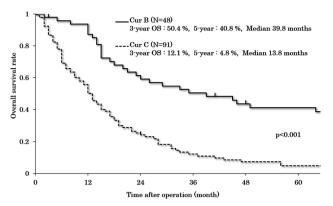


Fig. 2 Overall survival rate for all patients with peritoneal dissemination according to Curability.

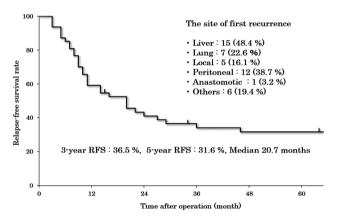


Fig. 4 Relapse-free survival rate for patients with Curability B.

また、術後補助化学療法施行例の中で、フッ化ピリミジン製剤に L-OHP ないし CPT-11 を併用した 10 例の、無再発生存期間中央値は 20.7ヵ月、3年無再発生存率は 27.8%であった。フッ化ピリミジン製剤のみの 28 例の、無再発生存期間中央値は 20.9ヵ月、3年無再発生存率は 35.7%であり、L-OHP や CPT-11 の有用性を示すことは出来なかった(p=0.856)(Fig. 5b). L-OHP や分子標的薬が臨床導入された 2000 年代を基準に、根治度 B 症例の全生存期間を初回手術時期により比較した。しかし 2000 年以降の症例がそれ以前の症例よりも良好な成績を示すことは出来なかった(p=0.751)(Fig. 6).

考 察

大腸癌同時性腹膜播種症例はTNM分類7版でStage IVBに分類される²⁾. 大腸癌症例の5%前後¹⁾ と低めであるが,腹膜播種以外の同時性遠隔転移を伴うものも多く,予後不良な経過をたどるとされている。胃癌に比べて同時性腹膜播種の頻度が少ない

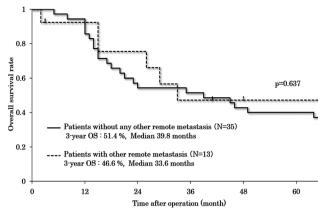


Fig. 3 Overall survival rate for patients with Curability B according to other remote metastasis.

要因として、大腸癌症例の90%前後が中分化ないし 高分化型腺癌と分化型の割合が多く、腹膜転移形成 能低いことが要因とされている³⁾. 今回の同時性腹膜 播種症例では46例(33.1%)が低分化または未分化 型腺癌と高い割合を示した. また73例(52.5%)に 腹膜播種以外の同時性遠隔転移を認めた.

播種程度別の生存期間に関して、自験例同様、これまでの報告⁴⁻⁶⁾でも P3 症例は P1, P2 症例に比べ有意に予後不良な結果であった. 山口ら⁵⁾の報告では腹膜播種症例の 3 年生存率、生存期間中央値はそれぞれ 30.7%、20.7ヵ月と、本報告に比べ良好な成績であった. 本検討では 2000 年以前の症例を含むため、最近の新規抗癌剤使用例が少ないためと考えられた

同時性腹膜播種巣の切除に関し、その有効性を証明する大規模臨床試験はないが、大腸癌治療ガイドラインにおいても、過大な侵襲を伴わずに切除可能な同時性限局性播種(P1, P2)は原発巣とともに切除することが望ましいとされている。これまでの報

Table 3	Uni and multivariate	analysis	of	clinicopathological	factors	affecting	relapse	free su	ır-
vival.									

			Univariate ana	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		n	HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value	
Age	<65 ≥65	26 22	1.0 0.712 (0.351-1.445)	0.347			
Gender	Male Female	19 29	1.0 1.920 (0.923-3.996)	0.081			
Preoperative CEA (ng/ml)	<5 ≥5	23 25	1.0 1.511 (0.751-3.043)	0.247			
Location	Colon Rectum	37 11	1.0 1.050 (0.471-2.340)	0.905			
Size of tumor	<55 ≥55	23 25	1.0 1.250 (0.624-2.507)	0.529			
Histological type	Tub, Pap Por, Sig, Muc	39 9	1.0 2.258 (1.003-5.080)	0.049	1.0 2.985 (1.246-7.149)	0.014	
Depth of invation	SS, SE, A SI, AI	33 15	1.0 0.995 (0.471-2.105)	0.990			
Lymphatic invation	ly0, 1 ly2, 3	27 21	1.0 1.648 (0.821-3.308)	0.160	1.0 1.788 (0.874-3.659)	0.112	
Venous invation	v0, 1 v2, 3	29 19	1.0 0.961 (0.469-1.968)	0.913			
Lymph node metastasis	N0, N1, N2 N3, M1	34 14	1.0 2.462 (1.187-5.104)	0.015	1.0 2.782 (1.292-5.992)	0.009	
Liver metastasis	H(-) H(+)	38 10	1.0 0.934 (0.359-2.428)	0.888			
Peritoneal metastasis	P1, P2 P3	43 5	1.0 2.146 (0.744-6.193)	0.158	1.0 1.452 (0.482-4.369)	0.507	
Distant metastasis (except liver)	M(-) M(+)	45 3	1.0 0.792 (0.189-3.319)	0.750			
Adjuvant chemotherapy	+ -	38 10	1.0 1.582 (0.682-3.667)	0.285			

告でも肉眼的完全切除により、予後の改善が示されている. P3 症例に対し、根治度 B を目指すことは過大な侵襲とも考えられる. 本報告では根治度 B 症例のうち、P1、P2 と比べ P3 は再発リスク因子とはならなかったが、その有用性を示すには症例数が少ないことは否めない.

今回の症例で根治度 B 症例は 48 症例, うち 31 症例 (64.6%) に再発を認めた. 初回再発部位 (重複あり)では, 腹膜播種再発が 12 例 (38.7%)で, 肝再発に次いで多い結果であった. 大腸癌研究会²⁰の報告によると, 大腸癌初回再発部位として, 肝臓および肺が多く, 腹膜播種再発の頻度は詳しい記載はない. 腹膜播種再発は画像での確定診断を得られにくく, 局所再発やリンパ節転移との鑑別が困難な場合がある. そのため単純な比較は難しいが, 初回再発時に, 38.7%の症例に腹膜播種再発を認めたことは,早期に経口摂取不良となり化療を継続していくこと

に難渋するリスクが高いことを示唆している. 実際, 初回再発時に腹満感を伴う腹水の貯留を呈している こともしばしばみられる.

Stage IV 症例で、肉眼的根治度を得られた症例に対する、術後補助化学療法の有用性は示されていない。今回の検討でも補助化学療法が、無再発生存期間の延長に寄与する傾向はみられたが、有意差を得ることは出来なかった。また、フッ化ピリミジン製剤に Oxaliplatin もしくは Irinotecan を併用することの有用性を示すことは出来なかった。

同時性腹膜播種に対し、肉眼的根治切除を目指すことは明らかに予後の改善につながることが示されたが、P3 症例を中心に完全切除が困難な場合が多い。このような症例では現在のガイドラインでは全身化学療法が治療の基本となる。しかし、一般的に腹膜播種に対する化療は、肝転移や肺転移に比べて治療効果が乏しいとされている。その原因として全

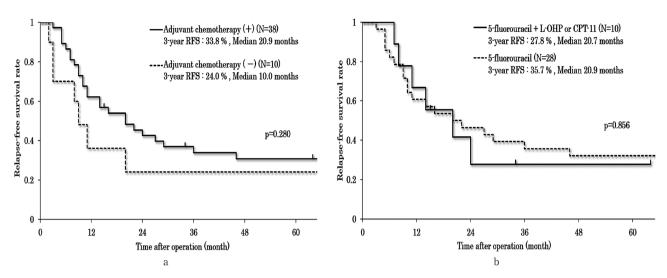


Fig. 5 a: Relapse-free survival rate for patients with Curability B according to adjuvant chemotherapy.

b: Relapse-free survival rate for patients with Curability B according to adjuvant chemotherapy.

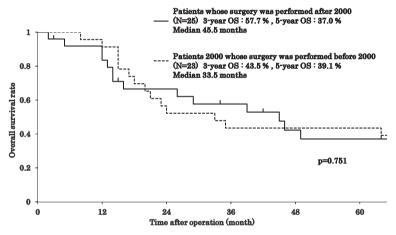


Fig. 6 Overall survival rate for patients with Curability B according to the start time.

身投与された薬剤の腹膜移行性が悪いことが指摘されている。また、腸管排出性の Irinotecan や腸管穿孔のリスクを伴う Bevacizumab など、抗癌剤選択の制限を伴う n ことを考慮する必要がある。切除不能腹膜播種を伴った大腸癌に対して、Oxaliplatin baseの多剤併用化学療法により、予後の向上につながることが近年、多くの報告により示されている $^{8-10}$. われわれの検討では根治度 B が得られた症例で Oxliplatin や Irinotecan base とした薬剤の有用性を示すことは出来なかったが、症例数の蓄積とともに改めて評価を行う必要があると思われた.

海外からは、播種巣切除に腹腔内温熱化学療法を 併用することの有効性が報告されている¹¹⁻¹³. 使用薬 剤に関しては、Mitomycin や 5FU 製剤など、様々な 報告例があるが、拡散吸収性の点で Oxaliplatin の有用性も報告されている¹⁴⁾. また、播種巣切除、腹腔内温熱化学療法の治療成績の検討とともに、周術期合併症 率 20-50%で死亡率は 1-10%と報告されている^{15,16)}. 侵襲の強さと周術期管理の難しさから、十分な治療経験が求められ、限られた施設でのみ行える治療である. Elias ら¹⁷⁾は多施設成績を後ろ向きに検討を行い、Peritoneal index とともに治療経験の少ない施設を周術期合併症リスクの因子として指摘しているが、本邦では未だほとんど治療実績がないのが現状である.

今回, 当科での治療成績の検討では肉眼的根治切除を行うことが. 予後の改善に寄与することが改め

て示された.しかし,一施設での後ろ向き調査の結果であり,患者の年齢や化学療法を含めた後治療の可否での術式選択や,術者夫々の方針などで多くのバイアスが含まれていることは否定できない.そのため大規模な臨床試験での検討結果が待たれる.

術後の補助化学療法に関しては有効性を示すことは出来なかったが、今後、レジメンの統一を図り、 症例の蓄積および検討をすすめていく必要があると 思われた.

利益相反:なし

文 献

- 1) 大腸癌研究会編:大腸癌治療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2014, p70
- 2) TNM 悪性腫瘍の分類. 第7版. 金原出版, 2010
- 3) 山口博紀, 渡邉聡明:腹膜播種を考える 大腸癌と胃癌 の違い. 臨床外科 68:1014-1018, 2013
- 4) 横溝 肇,吉松和彦,大澤岳史ほか:腹膜播種性転移を 伴う大腸癌の治療成績と治療方針. 日臨外会誌 69: 2468-2473, 2008
- 5) 山口智弘, 絹笠祐介, 塩見明生ほか: 腹膜播種を伴う原 発性大腸癌に対する外科的治療の成績. 日本消化器外科 学会雑誌 44:1231-1238, 2011
- 6) 高橋誠司,吉田枝里,諸橋 一ほか:大腸癌腹膜播種症 例の予後規定因子と治療戦略. 癌と化学療法 40:2044-2046, 2013
- 7) 大瀬良省三,吉野孝之,大津 敦:大腸癌腹膜播種に対する化学療法. 臨床外科 68:1046-1051, 2013
- 8) Okamura S, Murata K, Wada Y, et al: A case of peritoneal dissemination that exhibited a complete response to systemic chemotherapy following the resection of primary colon cancer. Gan To Kagaku Ryoho 39: 2270-2272, 2012

- 9) Hatano S, Matsuzawa T, Kumamoto K, et al: Efficacy of oxaliplatin-based chemotherapy in Stage IV colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Gan To Kagaku Ryoho 40: 1981–1983, 2013
- 10) Mizota S, Ikeda S, Yamauchi M, et al: Estimation of peritoneal dissemination in patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer who underwent curative resection after combination chemotherapy. Gan To Kagaku Ryoho 41: 595–600, 2014
- 11) Sugarbaker PH: Peritoneal carcinomatosis: natural history and rational therapeutic interventions using intraperitoneal chemotherapy. Cancer Treat Res 81: 149–168, 1996
- 12) Glehen O, Cotte E, Schreiber V, et al: Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Br I Surg 91: 747–754, 2004
- 13) Sugarbaker PH: Update on the prevention of local recurrence and peritoneal metastases in patients with colorectal cancer. World J Gastroenterol 20: 9286-9291, 2014
- 14) Elias DM, Sideris L: Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. Surg Oncol Clin N Am 12: 755-769, 2003
- 15) Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, 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 22: 3284–3292, 2004
- 16) Shen P, Hawksworth J, Lovato J, et al: Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. Ann Surg Oncol 11: 178–186, 2004
- 17) Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al: Peritoneal Colorectal Carcinomatosis Treated With Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: Retrospective Analysis of 523 Patients From a Multicentric French Study. J Clin Oncol 28: 63-68, 2010

Surgical Outcomes of Primary Colorectal Cancer with Peritoneal Dissemination

Koichiro Yamaoku¹⁾, Manabu Shiozawa¹⁾, Yosuke Atsumi¹⁾, Keisuke Kazama¹⁾, Masaaki Murakawa¹⁾, Toru Aoyama¹⁾, Amane Kanazawa¹⁾, Akio Higuchi¹⁾, Takashi Oshima²⁾, Yasushi Rino²⁾ and Munetaka Masuda²⁾

¹⁾Department of Gastrointestinal Surgery, Kanagawa Cancer Center, ²⁾Department of Surgery, Yokohama City University

Purpose: The aim of this review is to evaluate the surgical outcomes of resected primary colorectal carcinoma with peritoneal dissemination.

Patients and Methods: 139 patients who underwent primary tumor resection with peritoneal dissemination.

Result: According to the degree of peritoneal dissemination, the 3-year overall survival rates (the median survival) of patients with P1, P2, and P3 were 33.6% (20.2 months), 34.3% (17.9 months), and 10.5% (15.2 months). The overall survival rates of the patients with P1 and P2 were better than that of P3 (respectively P = 0.046, P = 0.060). Multivariate analysis showed that the histological type (HR 1.749, P = 0.011), the existence of liver metastasis (HR 1,574, P = 0.038), and the curability of operation (HR 1.961, P = 0.011) were significant prognostic factors affecting the overall survival. The 3-year overall survival rate of 48 patients with curability B was significantly better than that of curability C (50.4% and 12.1%, P = 0.001). In the patients with curability B, the 3-year and 5-year relapse-free survival rates were 36.5% and 31.6%, respectively and the median survival was 20.7 months. Multivariate analysis showed that histological type (HR 2.985, P = 0.049) and lymph node metastasis (HR 2.462, P = 0.015) were significant recurrence factors affecting the relapse-free survival.

Conclusion: Complete resection of the primary tumor and metastatic lesions is important to prolong survival.

Key words: colorectal carcinoma, peritoneal dissemination, Synchronism, Surgical Outcomes

(2016年12月1日受付) (2017年7月6日受理)