

課題番号 : 26指123  
研究課題名 : 大腸癌腹膜播種に対する新規治療技術の開発に関する研究  
主任研究者名 : 矢野 秀朗

キーワード : 大腸癌腹膜転移 腹腔内化学療法 完全減量切除 術中腹腔内温熱化学療法  
研究成果 :

#### 【はじめに】

大腸癌腹膜転移（播種）は治癒切除が得られることは極めて稀で、抗がん剤も効きにくく、肝・肺転移に比べ予後不良とされる。通常、近年飛躍的に進歩した経静脈化学療法が適応となると考えられるが、腹膜転移を伴う大腸癌症例に限定した臨床試験は少なく、十分なエビデンスが存在しないのが現状である。近年、胃癌や卵巣癌に対する抗がん剤の腹腔内投与の安全性と有効性が報告されている。さらには、欧米では大腸癌の腹膜転移に対する腹膜切除（cytoreductive surgery: CRS）と術中腹腔内温熱化学療法（Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: HIPEC）による積極的治療の有効性が次々に報告されている。当院では、大腸癌腹膜播種症例に対して場合により経静脈・腹腔内化学療法を施行し、最終的には切除により肉眼的治癒切除を目指している。

#### 【対象】

2010年1月から2015年4月に大腸癌腹膜転移に対してCRS+HIPECを施行した19例

#### 【方法】

当院では、審査腹腔鏡にて腹膜転移の確定診断と病変の広がりをperitoneal cancer index(PCI)にて評価し、症例により腹腔内カテーテルのポートを造設する。その後、経静脈投与に腹腔内パクリタキセル20mg/m<sup>2</sup>を併用する。切除可能と判断された症例は、Sugarbaker's techniqueに準じ、骨盤・左右横隔膜下の壁側腹膜切除、結腸直腸切除・大網小網切除・脾摘・胆摘・胃切除・肝被膜切除・子宮付属器切除などの臓側腹膜切除のうち、病変の進展に応じた組み合わせで完全減量切除を施行。HIPECは基本的にMitomycin Cを用い42℃で1時間腹腔内を灌流。

#### 【結果】

男性8例、女性11例。年齢は59(35~74)才。原発は結腸15例、虫垂4例。同時性10例、異時性9例。組織型はmuc: 9例、tub2: 6例、tub1: 4例。P1: 1例、P2: 4例、P3: 14例で、PCIは中央値10(2-33)、14例(74%)に前治療(化学療法)を施行し、そのうち8例にパクリタキセル腹腔内反復投与を併用した。腹腔内投与併用例8例のうちPCIの改善が見られたのは6例(75%)、CTCAEv4.0のGrade3以上の有害事象は2例(25%)に認めた(好中球減少1例、血小板減少1例)。周術期成績は、手術時間は11.5(9-16)時間、出血量は1245(420-7038)ml。Clavien-Dindo分類gradeIII以上の術後合併症は無気肺に対し再挿管を要したIIIb1例で、術死は認めず。術後在院日数は26(9-256)日。再発を3例(鼠径リンパ節・胸膜・骨盤内)に認めた。

#### 【結語】

大腸癌腹膜転移に対するCRS+HIPECは高侵襲な手術であるが、経験のあるチームでは比較的安全に施行可能である。画像診断・審査腹腔鏡を用いた正確な術前診断に基づく適切な症例選択は極めて重要で、抗がん剤の全身・腹腔内反復投与による(術前)補助療法をCRS+HIPECに併用した集学的治療により治療成績の向上が期待できる。さらに腹膜再発高リスク群に対するup-front HIPEC, second-look HIPECなどの積極的治療戦略も考慮すべきである。

Subject No. : 26 指 123  
Title : A new treatment strategy for peritoneal metastasis from colorectal cancer  
Researchers : Hideaki Yano  
Key word : peritoneal metastasis, colorectal cancer, cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, systemic chemotherapy, intraperitoneal chemotherapy  
Abstract :

[Background]

Peritoneal metastasis from colorectal cancer (PM-CRC) is known to carry grave prognosis compared with liver or lung metastasis, where curative resection is hardly achieved and systemic chemotherapy is generally ineffective. The safety and efficacy of cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has continued to be reported globally. Systemic chemotherapy  $\pm$  molecular targeted therapy, on the other hand, has failed to prove the same efficacy on PM-CRC as on liver or lung metastasis.

[Aim]

The aim of this study was to evaluate short- to mid-term outcomes following CRS+HIPEC combined with systemic  $\pm$  intraperitoneal (ip) chemotherapy for PM-CRC.

[Patients and Methods]

Fifteen patients underwent CRS+HIPEC for PM-CRC between January 2010 and April 2015.

[Result]

There were 8 males and 11 females with the median age of 59 years (range, 35-74). There were 4 appendiceal and 15 colorectal primaries. Ten were synchronous and 9 were metachronous. There were 9 mucinous and 10 tubular adenocarcinomas. Eight patients had systemic  $\pm$  ip chemotherapy, which dropped the median PCI score from 14 (2-24) to 10 (2-21). The median operating time was 11.5 hours (range, 9-16) and the median blood loss was 1245 ml (range, 420-7038). There was no mortality and serious postoperative complication (**Clavien-Dindo Grade III/IV**) was seen in only 1 patient who required tracheotomy for respiratory failure. The median hospital stay was 26 days (range, 9-46). Three patients developed recurrence in pleura, peritoneum and lymph node.

[Conclusion]

CRS+HIPEC can be performed with reasonable safety in experienced hands despite highly aggressive procedures. CRS+HIPEC combined with systemic  $\pm$  ip chemotherapy is a promising modality in the treatment of PM-CRC.

Researchers には、分担研究者を記載する。

Researchers には、分担研究者を記載する。

課題番号 : 26指123

研究課題名 : 大腸癌腹膜播種に対する新規治療技術の開発に関する研究

主任研究者 : 矢野秀朗

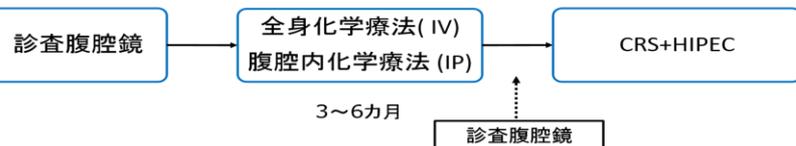
- 大腸癌腹膜転移(播種)
  - 診断が困難
  - 治癒切除が困難
  - 化学療法:効きにくい
  - 肝・肺転移に比べ予後不良

## 対象

- 2010年1月～2015年4月
- 大腸癌腹膜播種  
(同時性・異時性は問わない)
- CRS+HIPEC施行可能例
- 19例

## 方法

- 診査腹腔鏡 (Diagnostic laparoscopy)
- 全身化学療法 (IV) + 腹腔内化学療法 (IP)
- CRS+HIPEC



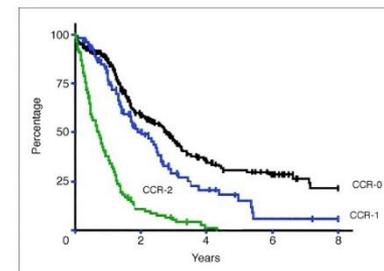
## 本邦: 大腸癌治療ガイドライン

- 大腸癌腹膜播種について
  - P1: 完全切除が望ましい
  - P2: 容易に切除可能なものは完全切除を考慮する
  - P3: 切除効果は確立されていない。全身化学療法。

## 腹膜切除(CRS)+術中腹腔内温熱化学療法(HIPEC)

- 腹膜切除 (CRS)+術中腹腔内温熱化学療法(HIPEC)

- 5年生存率: 30-40%前後
  - O. Glehen. JCO 2004;22, 3284-3292



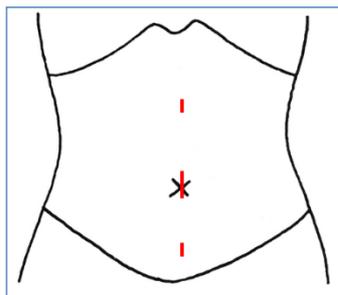
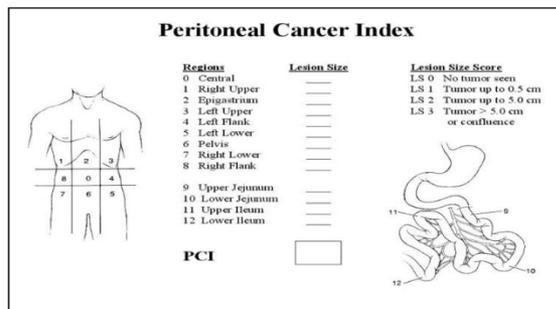
- NICE guideline (UK)、オランダ、ドイツ

- “CRS + HIPEC shows some improvement in survival for **selected** patients with peritoneal carcinomatosis of **colorectal origin**, but evidence is limited for other types of cancer.”

CRS : cytoreductive surgery  
HIPEC : hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

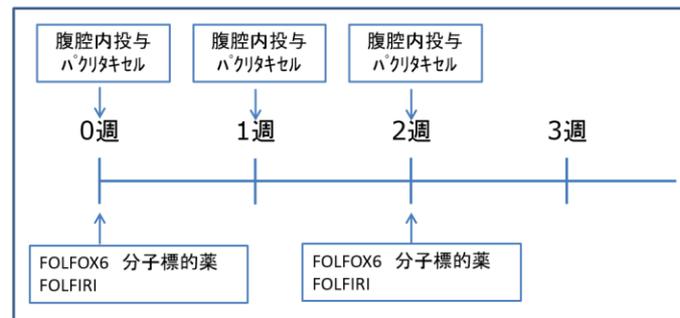
# 診査腹腔鏡

- 確定診断
- Peritoneal cancer index (PCI)
- CRS+HIPECの可能性
- 腹腔内ポート造設



# 全身+ 腹腔内化学療法

- 全身化学療法 (IV): FOLFOX or FOLFIRI ± 分子標的薬
- 腹腔内化学療法 (IP)
  - パクリタキセル20mg/m<sup>2</sup>
  - 生理食塩水1000ml
  - 週に1回3週連続反復投与



## 腹膜切除 (CRS) + 術中腹腔内温熱化学療法 (HIPEC)

- 腹膜切除 (CRS)
  - 壁側腹膜: 側腹部・骨盤・左右横隔膜下
  - 臓側腹膜: 直腸・子宮卵巣・原発/吻合部・脾臓・大網・小網・胆嚢・肝被膜・胃
- 術中腹腔内温熱化学療法 (HIPEC)
  - MMC: 10mg/m<sup>2</sup>
  - 生理食塩水2~3L
  - 42-43°C
  - 1時間攪拌



## 結果: 患者背景

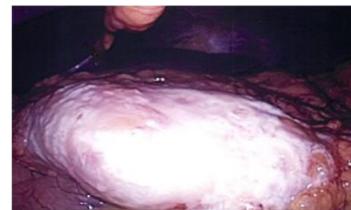
中央値

- 性別: 男性8例、女性11例
- 年齢: 59(35~74)才
- 原発: 結腸15例、虫垂4例
- 時期: 同時性10例、異時性9例
- 組織型: muc: 9例、tub2: 6例、tub1: 4例
- P分類: P1: 1例、P2: 4例、P3: 14例
- PCI: 10 (2-33)
- 前治療: 14例(74%)

## 結果: 全身+腹腔内化学療法

中央値

- 8例
- PCIの改善 : 6例(75%)
- 有害事象
  - ポート感染 : 1例
  - Grade III/IV (CTCAE v4.0) : 2例(25%)
    - 好中球減少1例
    - 血小板減少1例



## 結果: CRS+HIPEC周術期成績

中央値

- 手術時間 : 11.5 (9-16) 時間
- 出血量 : 1245 (420-7038) ml
- 術後挿管期間 : 2 (1~5) 日
- 術後在院日数 : 26 (9-256) 日
- 合併症GradeIII/IV : 呼吸不全 IIIb (1)  
(Clavien-Dindo分類 v2.0)
- 術死 : なし
- 再発 : 3例
  - 鼠径リンパ節 (1)
  - 胸膜 (1)
  - 腹膜 (1)

## 考察と結語

- CRS+HIPECは高侵襲な手術であるが、経験のあるチームでは比較的安全に施行可能である
- 画像診断・診査腹腔鏡を用いた正確な術前診断に基づく適切な症例選択は極めて重要である
- 全身・腹腔内反復化学療法による(術前)補助療法をCRS+HIPECに併用した集学的治療により治療成績の向上が期待できる
- 症例の蓄積と長期予後の検討が必要である

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 26指123

研究課題名： 大腸癌腹膜播種に対する新規治療技術の開発に関する研究

主任研究者名： 矢野 秀朗

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Clinical benefit of surgery for stage IV colorectal cancer with synchronous peritoneal metastasis.	Kobayashi H, Kotake K, Funahashi K, Hase K, Hirata K, Iiai T, Kameoka S, Kanemitsu Y, Maeda K, Murata A, Ohue M, Shirouzu K, Takahashi K, Watanabe T, Yano H, Yatsuoka T, Hashiguchi Y, Sugihara K; Study Group for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.	J Gastroenterol.	49(4)	2014
大腸がん腹膜播種(腹膜転移)に対する新たな治療戦略	矢野秀朗, 合田良政, 須田竜一郎	癌の臨床	60(2)	2014
虫垂病変の臨床 腹膜偽粘液腫の診断および治療方針	矢野秀朗, 合田良政, 須田竜一郎, 猪狩亨	胃と腸	49(8)	2014
腹膜偽粘液腫、虫垂がん腹膜播種の治療	矢野秀朗	ガイドラインには載っていない消化管がん Practical Treatment		2014

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
大腸癌腹膜転移に対する外科治療	矢野秀朗, 須田竜一郎, 合田良政	第114回日本外科学会定期学術集会	京都	2014年4月
FDG-PETによる腹膜悪性疾患の悪性度診断の臨床的意義の検討	合田良政, 須田竜一郎, 矢野秀朗	第114回日本外科学会定期学術集会	京都	2014年4月
大腸癌腹膜播種および腹膜偽粘液腫に対する外科切除	矢野秀朗	Clinical Cancer Symposium	福岡	2014年5月

研究発表及び特許取得報告について

悪性腹膜中皮腫による腹水貯留に腹水濾過濃縮再静注法 (KM-CART) が有効であった1例	濱田安由美、尾登香澄、合田良政、矢野秀朗、辻谷俊一	第52回日本癌治療学会学術集会	横浜	2014年8月
The role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pseudomyxoma peritonei.	Gohda Y, Suda R, Yano H	9th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies	Amsterdam, Netherland	2014年10月
大腸癌腹膜転移に対する集学的治療における外科治療の役割	矢野秀朗、合田良政、須田竜一郎、山田純、堀江智子	第69回日本大腸肛門病学会学術集会	横浜	2014年11月
腹膜播種を伴うStage IV大腸癌の予後についての検討	山田純、合田良政、須田竜一郎、堀江智子、杉原健一、矢野秀朗	第69回日本大腸肛門病学会学術集会	横浜	2014年11月
大腸癌腹膜播種再発の危険因子と新たな治療戦略	合田良政、須田竜一郎、山田純、堀江智子、杉原健一、矢野秀朗、大腸癌術後フォローアップ研究会	第69回日本大腸肛門病学会学術集会	横浜	2014年11月
大腸癌腹膜播種に対する減量手術と術中温熱化学療法～新たな治療戦略とその適応～	矢野秀朗	第2回東京大学第一外科・関連病院交流会	東京	2014年12月
腹膜偽粘液腫の診断と治療－特に女性症例の考察－	矢野秀朗	KCOG婦人科分科会特別講演会	大阪	2014年12月
FDG-PETで術前にGISTの悪性度診断は可能か？	徳原真、寺田百合子、三宅大、山澤邦宏、橋本政典、矢野秀朗、窪田和雄、猪狩亨	第87回日本胃癌学会総会	広島	2015年3月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。  
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。