

課題番号 : 27指1406

研究課題名 : 腹膜播種に対する先進的治療技術の開発

主任研究者名 : 矢野 秀朗

分担研究者名 : 河村 由紀

キーワード : 先進医療、腹膜播種、周術期腹腔内化学療法、術中温熱化学療法、減量切除術

研究成果 :

初年度に、本研究参加の同意が得られた腹膜播種患者は 15 例で、目標数を上回る症例数の登録を達成できた。初年度登録症例 15 例中、完全減量切除+周術期腹腔内化学療法 (CRS+HIPEC) を 10 例に、完全減量切除の達成が見込めない 5 例には姑息的減量切除または試験開腹を行った。周術期死亡は認めず、周術期有害事象では Clavien-Dindo 分類の Grade III 以上は認めなかった。完全減量切除+周術期腹腔内化学療法施行群と未施行群との間に有意差は認められず、減量手術+術中化学療法の安全性が確認された。現在、「大腸癌腹膜播種に対する減量切除と周術期腹腔内化学療法に関する安全性及び有効性の評価試験」として改めて倫理委員会に申請するため準備中である。また、完全減量切除の可否と関連する最も重要な因子は PCI Score であった。無再発生存率などのデータについては引き続き収集し、前向き観察研究を継続している。

CRS+HIPEC が可能か否かは病変の広がり大きく左右されるとされ、術前化学療法にてより病変の縮小が望まれる。パクリタキセルの腹腔内投与は、腹腔内にて長期間高濃度を維持することにより腹膜転移への抗腫瘍効果を高めるとされている。術前全身腹腔内化学療法 (Neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy: NIPS) を施行することで、CRS+HIPEC が施行できる可能性が高まるかもしれない。当院にて 2013 年 1 月から 2015 年 8 月に腹膜転移と診断され、全身腹腔内化学療法を施行された 15 例。診査腹腔鏡にて、組織学的に確定診断を行い、病変の広がりを peritoneal cancer index (PCI) にて評価し、腹腔内ポートを留置した。全身化学療法は mFOLFOX6 もしくは FOLFIRI と分子標的薬を併用し 2 週間隔に投与、腹腔内投与はパクリタキセル 20mg/m² を 3 週連続投与 1 週休薬とし、3 か月投与した。主要評価項目は安全性を CTCAE ver4.0 にて評価し、副次的評価項目は①PCI 改善率を RECIST に準じて評価、②CRS+HIPEC 施行率とした。男性 8 例、女性 7 例。年齢は 55 (40~76) 才。原発は結腸 11 例、虫垂 4 例。同時性 8 例、異時性 7 例。組織型は粘液癌 6 例、管状腺癌 9 例。All-RAS は野生型 4 例、変異型 11 例。全身化学療法は mFOLFOX6 が 9 例、FOLFIRI が 6 例。分子標的薬は Bevacizumab が 8 例、panitumumab が 4 例。3 か月遂行可能例は 13 例 (87%)、全身化学療法の投与量の減量を行ったのは 5 例 (33%)、Grade3-4 の有害事象は 9 例 (60%) で、内訳は好中球減少 5 例、腹腔内ポート感染 2 例、白血球減少 1 例、血小板減少 1 例。PCI スコアは、治療前中央値 20 (4-32) から治療後中央値 14 (4-24)へ改善。RRECIST に準じて評価を行うと、奏効率 40% (CR: 0 例、PR: 6 例、SD: 6 例、PD: 1 例) であった。10 例 (67%) に CRS+HIPEC が施行可能であった。大腸癌腹膜転移に対する全身腹腔内投与は安全であると言え、CRS+HIPEC 施行率向上に寄与する可能性があり、集学的治療の一環となりうると思われる。今後さらに症例を蓄積し、長期成績も含めて検討していく必要がある。

Subject No. : 27 指 1406
Title : New multimodal treatment for peritoneal metastasis from colorectal or appendiceal cancer

Researchers : Hideaki Yano, Yuki Kawamura
Key words : peritoneal metastasis, HIPEC, cytoreductive surgery, colorectal cancer

Abstract :

An informed consent to participate in the study was obtained from 15 patients with peritoneal metastasis from colorectal or appendiceal cancer. Among the 15 patients, complete cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS+HIPEC) was achieved in 10 patients whilst the remaining 5 patients ended up in palliative debulking or exploratory laparotomy. There was no operative mortality. There was no significant morbidity (Clavien-Dindo Grade >3). There was no significant difference in morbidity between the patients who had HIPEC and those who did not, which suggests the safety of HIPEC.

Intraperitoneal administration of Paclitaxel (PTX) is known to enhance antitumour activity against peritoneal metastasis by maintaining a high drug concentration in the peritoneal cavity over a long period in various types of cancer. Neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy (NIPS) may be useful to facilitate cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal metastasis from colorectal or appendiceal cancer (PM-CRC/AC).

Between January 2013 and August 2015, 15 patients with PM-CRC/AC were enrolled in the study. Diagnostic laparoscopy was performed in all patients to a) confirm the pathology, b) establish the Peritoneal Cancer Index (PCI) score and c) place the intraperitoneal port. NIPS was given according to the predetermined regimen for three months and a further laparoscopy was performed. The primary endpoint was feasibility and the secondary endpoints were rate of response in PCI score, rate of complete cytoreduction and overall survival.

There were 4 appendiceal and 11 colonic primaries. Completion rate of NIPS was 87%. Severe adverse events (Grade 3/4; CTCAE v.4.0) were noted in 9 (60%). Following NIPS, the median PCI score dropped from 20 (range, 4-32) to 14 (range, 4-24). The response rate (adjusted to RECIST) was 46% with 6 PR, 6 SD and 1 PD. Ten patients (67%) underwent CRS+HIPEC. The 1 year overall survival of all patients was 77%.

Researchers には、分担研究者を記載する。

NIPS might be a promising modality in the management of PM-CRC/AC.

Researchers には、分担研究者を記載する。

課題番号 : 27指1406

研究課題名 : 腹膜播種に対する先進的治療技術の開発

主任研究者 : 矢野秀朗

- 大腸癌腹膜転移に対する完全減量切除＋術中腹腔内温熱化学療法 (CRS+HIPEC)

- 登録 : 15例

- CRS+HIPEC : 10例

- 姑息的減量または試験開腹 : 5例

- 有害事象

- Mortality : 0

- Morbidity (Clavien-Dindo Grade >3) : 0

- HIPEC施行群と非施行群で有意差なし

- NIPS study (neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy)
 - 15症例 (2013-2015)
 - NIPS完遂率: 87%
 - CTCAE Gr 3 or >3: 60%
 - 奏功率: 46%
 - 完全減量切除: 67%
 - 1年全生存率: 77%
 - NIPSは大腸癌腹膜転移症例に対する、有望な新たな集学的治療となり得る

腹膜播種に対する先進的治療技術の開発

27年度の達成状況

平成27年度

腹膜播種の分子病態解明（分担研究者：河村、協力研究者：瀬崎）

腹膜播種巣より分離したがん細胞の混合培養系を確立した

マウスモデルを用いパクリタキセル腹腔内繰り返し投与の有効性を明らかにした

腹膜播種巣より分離したがん細胞の*in vitro*培養には間質系細胞由来因子が必要であることを明らかにした

次年度以降の解析に向けて、順調に検体を集積している

平成28年度

抗がん剤に対する感受性、温熱化学療法に対する応答メカニズム解析

腹腔内環境（がん細胞以外の細胞に由来するサイトカイン・ケモカイン等の液性因子）の影響を解析

トランスクリプトーム解析

予後関連因子・治療感受性因子の探索

平成29年度

腹腔内化学療法のプロトコール最適化

悪性度・転移量・完全切除の可否、治療効果との関連を検証

新規標的分子の*in vitro*、*in vivo*メカニズム解析

診断治療体系の確立

27指1406：腹膜播種に対する先進的治療法開発のための分子病態解明 (分担研究者：研究所 消化器疾患研究部 河村由紀)

- 目標**
- ❖ 分子レベルでの病因・病態解明
 - ❖ マウスモデルを用いた腹腔内抗がん剤投与の安全性および治療効果の評価

27年度の主な成果

腹膜播種巣より分離したがん細胞の
混合培養系を樹立



大腸がん腹膜播種マウスモデルを作製し、
パクリタキセル腹腔内繰り返し投与の有効
性を明らかにした

対照



パクリタキセル
3回投与



研究発表及び特許取得報告について

課題番号：27指1406

研究課題名：腹膜播種に対する先進的治療技術の開発

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
Molecular profiles of high-grade and low-grade pseudomyxoma peritonei.	Noguchi R, Yano H, Gohda Y, Suda R, Igari T, Ohta Y, Yamashita N, Yamaguchi K, Terakado Y, Ikenoue T, Furukawa Y.	Cancer Medicine	4(12)	2015年
同時性腹膜播種を伴う大腸癌の治療方針（手術適応）	矢野秀朗、合田良政、須田竜一郎、堀江智子	最新臨床大腸癌学	日本臨床73巻増刊号4	2015年
腹膜悪性腫瘍【II. 原発性腹膜腫瘍の診断と治療1. 腹膜偽粘液腫】	合田良政、須田竜一郎、矢野秀朗	外科	77(10)	2015年
特集【再発に挑む！外科治療の役割】術後サーベイランスの考え方と再発時の治療戦略 直腸癌局所再発・大腸癌腹膜再発	矢野秀朗	臨床外科	70(9)	2015年
Retrotransposition of long interspersed nucleotide element-1 is associated with colitis but not tumors in a murine colitic cancer model	Otsubo T, Hagiwara T, Okamura T, Ishizaka Y, Kawamura YI, Dohi T	PLOS ONE	10	2015年
Aberrant DNA hypermethylation reduces the expression of the desmosome-related molecule periplakin in esophageal squamous cell carcinoma.	Otsubo T, Hagiwara T, Tamura-Nakano M, Sezaki T, Miyake O, Hinohara C, Shimizu T, Yamada K, Dohi T, Kawamura YI.	Cancer Medicine	4	2015年
Interferon- γ constrains cytokine production of group 2 innate lymphoid cells.	Kudo F, Ikutani M, Seki Y, Otsubo T, Kawamura Y, Dohi T, Oshima K, Hattori M, Nakae S, Takatsu K, Takaki S.	Immunology	147	2016年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Surgical management of peritoneal disease of colorectal origin.	Yano H	2015 Asia-Pacific Colorectal Cancer Congress	Seoul, South Korea	2015年4月
大腸腹膜悪性疾患に対する完全減量切除＋術中腹腔内温熱化学療法	矢野秀朗、須田竜一郎、合田良政	第115回日本外科学会定期学術集会	名古屋	2015年4月
腹膜偽粘液腫切除例の短期成績の検討	合田良政、堀江智子、山田純、須田竜一郎、矢野秀朗	第115回日本外科学会定期学術集会	名古屋	2015年4月

研究発表及び特許取得報告について

Enhanced expression of doublecortin-like kinase 1 (DCLK1) in the background mucosa of colon cancer.	Hirata Y, Sezaki T, Hagiwara T, Edogawa S, Okada T, Inoue T, Yano H, Gohda Y, Suda R, Hirose Y, Kawamura YJ, Higuchi K, Dohi T, Kawamura YI	DDW2015	Washington D. C.	2015年5月
Integrative analysis of DNA methylome and transcriptome detected loss of a desmosome protein in esophageal squamous cell carcinoma.	Kawamura YI, Otsubo T, Hagiwara T, Tamura-Nakano, Sezaki T, Hirada Y, Igari T, Yamada K, Dohi T	DDW2015	Washington D. C.	2015年5月
Treatment of peritoneal surface malignancy from colorectal origin in Japan - current status and future perspectives.	Yano H	7th International Symposium on Abdominal Metastatic Cancer	Regensburg, Germany	2015年7月
大腸癌腹膜転移に対する新たな治療戦略 - CRS+HIPECと全身化学療法を組み合わせた集学的治療 -	合田良政、須田竜一郎、矢野秀朗	第70回日本消化器外科学会総会	浜松	2015年7月
潰瘍性大腸炎における粘膜固有層免疫細胞のエピゲノム異常 シンポジウム2-炎症性腸疾患・腸内環境と免疫の基礎と臨床-	河村由紀, 大坪武史, 大島健志朗, 豊田哲郎, 萩原輝記, 河村裕, 小西文雄, 矢野秀朗, 齊藤幸雄, 服部正平, 土肥多恵子.	第52回消化器免疫学会 (Symposium)	東京	2015年7月
消化器疾患で見られる糖鎖異常とエピジェネティックな遺伝子サイレンシング	河村由紀	第34回糖質学会(招待講演)	東京	2015年7月
次世代シーケンサーを用いた偽粘液性腹膜播種の遺伝子解析	野口玲、矢野秀朗、合田良政、須田竜一郎、猪狩亨、大田泰徳、山下直秀、山口貴世志、寺門侑美、池上恒雄、古川洋一	第74回日本癌学会総会	名古屋	2015年10月
大腸癌腹膜転移（播種）に対する集学的治療	合田良政、須田竜一郎、佐藤 雄、秀野泰隆、堀江智子、矢野秀朗	第70回日本大腸肛門病学会学術集会	名古屋	2015年11月
大腸癌腹膜播種に対する審査腹腔鏡の意義に関する検討	須田竜一郎、高屋剛、秀野泰隆、堀江智子、合田良政、矢野秀朗	第28回日本内視鏡外科学会総会	大阪	2015年12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
該当なし				

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。