

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 :

【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、抗癌剤も効きにくく、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癌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。

【対象】2010年1月から2015年12月に大腸癌腹膜転移に対して腹腔内化学療法を施行した24例

【方法】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/m²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Mitomycin CもしくはOxaliplatinを用い42℃で1時間腹腔内を灌流。

【結果】男性12例、女性12例。年齢は59（40～76）才。原発は結腸16例、虫垂8例。同時性13例、異時性11例。組織型は管状腺癌14例、粘液癌10例。腹腔内化学療法完遂率は92%。CTCAEv4.0のGrade3以上の有害事象は9例（38%）に認めた（好中球減少7例、血小板減少1例、ポート感染1例）。治療前PCIは中央値14（3-26）、治療後PCIは中央値10（1-26）で、response rateは42%であった。完全減量切除は21例（88%）で達成され、その手術時間は11（7-15）時間、出血量は501（58-3620）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IIIb 1例で、術死は認めず。術後在院日数は21（11-278）日。再発を9例（腹膜・胸膜・肝・肺・鼠径リンパ節）に認めた。

【結語】大腸癌腹膜転移に対する全身及び腹腔内化学療法は安全に施行可能で、抗癌剤の全身・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。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ある。

【分担研究者】マウス腹膜播種モデルで抗癌剤（マイトマイシン、パクリタキセル、オキサリプラチン）の腫瘍抑制効果を比較したところ、パクリタキセルで腹腔内繰返し投与の有効性が示唆された。また、腹膜播種巣由来の癌細胞の分離および培養系の確立を試みたが、腹膜播種細胞の*in vitro*培養

には腹膜播種細胞の増殖を促す繊維芽細胞や中皮細胞由来の因子が必要であることが明らかとなった。

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 :

Introduction: Peritoneal metastasis from colorectal cancer (PM-CRC) is known to carry a poorer prognosis than liver or lung metastasis, where curative surgical resection is hardly achieved and systemic chemotherapy is generally ineffective. Despite the recent dramatic improvement in systemic chemotherapy for unresectable metastatic colorectal cancer, there is unfortunately no robust evidence for the efficacy of systemic chemotherapy for PM-CRC unlike other types of metastasis. In recent years, several investigators have reported on the safety and efficacy of repeated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal disease from gastric or ovarian cancer. Furthermore, favourable results have continued to be reported globally from aggressive treatment for PM-CRC which comprises cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Our new treatment strategy for PM-CRC encompasses systemic and intraperitoneal chemotherapy followed by CRS+HIPEC if feasible.

Patients and Methods: Twenty-four patients with PM-CRC had diagnostic laparoscopy with the aim of a) confirming the histology of peritoneal disease, b) assessing the extent of peritoneal spread using peritoneal cancer index (PCI) and c) placing an intraperitoneal port. After 3-6 months of systemic and intraperitoneal (Paclitaxel 20 mg/m²) chemotherapy, a total of 21 patients had curative resection (CRS+HIPEC) for PM-CRC between January 2010 and December 2015 at the National Center for Global Health and Medicine. CRS was performed as per Sugarbaker's technique, which comprises a combination of peritonectomy procedures whereby any affected peritoneum or organs are removed. Then Mitomycin C or Oxaliplatin was given for 1 hour at 42-43 °C in the form of HIPEC.

Results: There were 12 males and 12 females with the median age of 59 years (range, 40-76). There were 8 appendiceal and 16 colorectal primaries. Thirteen were synchronous and 11 were metachronous. There were 10 mucinous and 14 tubular adenocarcinomas. Grade 3 adverse events (CTCAE ver.4.0) were noted in 9 patients. Twenty-four patients had systemic + ip chemotherapy, which dropped the median PCI score from 14 (3-26) to 10 (1-26). The median operating time was 11 hours (range, 7-15) and the median blood loss was 501 ml (range, 58-3620). 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 21 days (range, 11-278). Nine patients developed recurrence in the peritoneum, pleura, liver, lung and lymph node.

Conclusion: CRS+HIPEC can be performed with reasonable safety in experienced hands despite highly aggressive procedures. Diagnostic laparoscopy in addition to modern imaging is crucial in appropriate patient selection. CRS+HIPEC combined with systemic and intraperitoneal chemotherapy is a promising modality in the treatment of PM-CRC. Proactive approach including up-front HIPEC or second-look HIPEC for patients at high risk for peritoneal recurrence might be a further way forward.

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、分担研究者 : 河村由紀

- 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

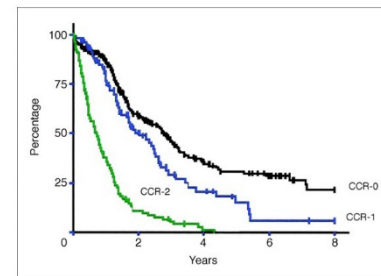
本邦: 大腸癌治療ガイドライン

- 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.”

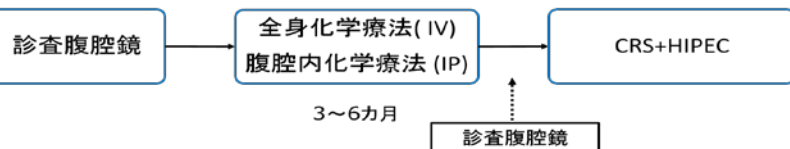
CRS : cytoreductive surgery
HIPEC : hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

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

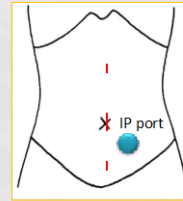


Methods

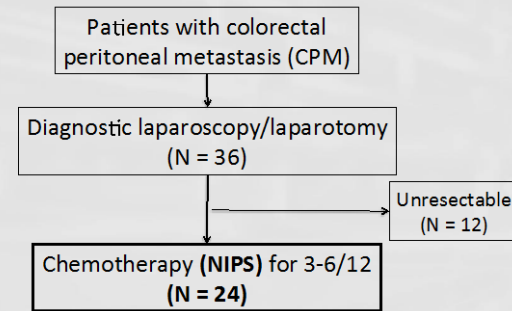
- A single-centre single-arm observational study
- Outcome measures
 - Primary
 - Feasibility and safety
 - Secondary
 - Response rate (PCI)
 - Rate of complete cytoreduction
 - Overall survival
- PMP excluded

Diagnostic laparoscopy

- Confirm pathology
 - Histological type
- Establish PCI score
 - Pre-treatment
 - Post-treatment
- Predict likelihood of complete cytoreduction
- Place intraperitoneal port, if deemed resectable

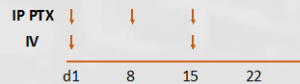


Patients



Chemotherapy (NIPS)

- Intraperitoneal
 - Paclitaxel (PTX)
 - 20 mg/m²
- Systemic
 - FOLFOX or FOLFIRI
 - Bevacizumab or Panitumumab



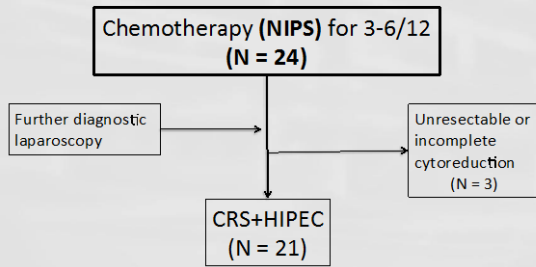
Patient demographics

	NIPS (n = 24)
Gender	Male: 12, Female: 12
Age (years)	59 (40 – 76)
Primary site	Colorectal: 16, Appendix: 8
Chronicity	Synchronous: 13, Metachronous: 11
Histology	Intestinal: 14, Diffuse: 10

Feasibility and safety

	NIPS (n = 24)
Completion	22 (92%)
IV dose reduction	10 (42%)
Severe adverse events Gr 3-4 (CTCAE ver. 4.0)	9 (38%): all Gr 3 <ul style="list-style-type: none"> Neutropenia: 5 (21%) Port infection: 1 (4%) Leucocytopenia: 2 (8%) Thrombocytopenia: 1 (4%)

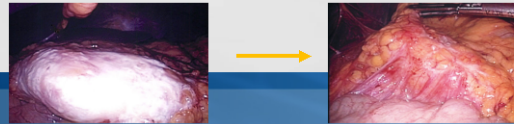
Flow diagram



Response (PCI)

	NIPS (n = 24)
Pre-treatment PCI	14 (3 – 26)
Post-treatment PCI	10 (1 – 26)
Response rate	42% (10/24) CR: 0 PR: 10 SD: 8 PD: 6

PR: ≥30% decrease
PD: ≥20% increase



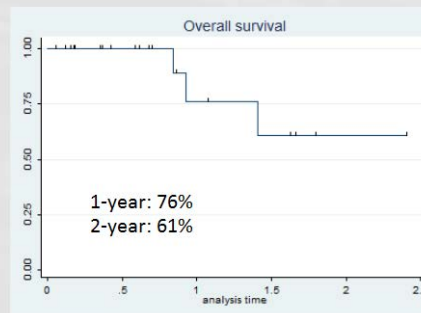
Rate of complete cytoreduction

	NIPS (n = 24)
Completeness of cytoreduction	Complete (CC-0/1): 21 (88%) Incomplete (CC-2/3): 3
	CRS+HIPEC (n = 21)
Operating time (hours)	11 (7 – 15)
Blood loss (ml)	501 (58 – 3620)
Length of hospital stay (days)	21 (11 – 278)
Morbidity (C-D Grade 3/4)	1 (Gr 3b; resp failure)
Mortality	0

Recurrence

- 9 recurrences
 - Peritoneum: 4
 - Pleura: 2
 - Liver: 1
 - Lung: 1
 - Lymph node: 1

Overall survival



Conclusion

- Neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy (NIPS) might be a promising modality in the management of colorectal peritoneal metastasis (CPM).

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法開発のための分子病態解明

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 : 先進治療、腹膜播種、分子病態

研究成果 :

大腸癌腹膜播種（転移）は切除困難で化学療法も効き難く、極めて予後不良である。肝・肺転移症例に対しては新規抗がん剤や分子標的薬剤を用いた大規模臨床試験が行われており、治療成績は著明に改善しているが、腹膜転移に関する有効性は未だ検証されていない。同じ大腸由来の腹膜悪性疾患である腹膜偽粘液腫に対しては、減量切除＋術中温熱化学療法の有効性が示され、標準治療として確立されているが、大腸腹膜播種については欧米では同様の治療戦略が既にガイドラインに記載されているにもかかわらず、本邦では実施されていない。胃癌の腹膜播種に対しては、腹腔内化学療法の有効性を評価する臨床研究が他のグループにより先進医療として既に開始されており、大腸癌腹膜播種に対しても早急に腹腔内化学療法の有効性を多面的に評価する必要があると同時に、分子レベルでの病因・病態解明が喫緊の課題である。

腹腔内抗癌剤投与の有効性をマウスモデルを用いて評価するために、ヌードマウスの腹腔内にヒト大腸癌細胞株HCT116細胞を移植し、4週間後には全頭(100%)で30個以上の腫瘍が腹膜や腸間膜において肉眼視可能なマウス腹膜播種モデルを作成した。作成したマウス腹膜播種モデルに、抗癌剤（マイトマイシン、パクリタキセル、及びオキサリプラチン）を移植時単回、または週1回投与を3週間繰り返し腹腔内投与して、腫瘍抑制効果を比較した。投与量は本邦または海外で大腸腹膜播種や腹膜偽粘液腫に対する治療時に使用されている用量から、体表面積よりマウス投与量を算出して用いたが、オキサリプラチン、マイトマイシンは投与中ないし投与30分以内に死亡例がみられ、マウスモデルではヒト相当量を用いて治療効果を評価することは困難であった。腫瘍移植4週間後に評価可能であったパクリタキセルについては、生食投与対照群では5匹中4匹(80%)に血性腹水が認められたのに対し、パクリタキセル投与では単回投与群、3回投与群ともに血性腹水は認められなかった。腹腔内腫瘍はパクリタキセル単回投与群では1匹あたり5-16個見られたが、3回投与群では1匹を除き4例中3例(75%)で肉眼的に観察可能な腫瘍は認められず、パクリタキセル腹腔内繰返し投与の有効性が示唆された。さらに、*in vitro*での抗癌剤の安全性・有効性評価と、分子レベルでの病因・病態解明のために、腹膜播種巣由来の癌細胞の分離および培養系の確立を試みた。腹膜播種巣の切除標本より酵素消化により細胞を分離した後に、セルソーターを用いてCD45陽性血球系画分や間質系細胞画分より純化して培養した場合、がん細胞は浮遊状態で増殖したが、長期培養は出来なかった。一方で、腹膜播種切除組織を酵素消化後に得られた細胞をそのまま培養した場合には、がん細胞は混在する繊維芽細胞や中皮細胞上で増殖し、3週間以上培養可能となった。以上の結果より、腹膜播種細胞の*in vitro*培養には繊維芽細胞や中皮細胞由来の因子が必要であることが明らかとなった。現在、腹膜播種細胞の増殖を促す、繊維芽細胞や中皮細胞由来の因子の同定に向けてさらに解析を進めている。

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
Pseudomyxoma peritonei of a matureovarian teratoma caused by mismatchrepair deficiency in a patient with Lynch syndrome: a case report.	Gohda Y, Noguchi R, Horie T, Igari T, Nakamura H, Ohta Y, Yamaguchi K, Ikenoue T, Hatakeyama S, Yusa N, Furukawa Y, Yano H	BMC Medical Genetics	17(94)	2016年
Underestimated amoebic appendicitis among HIV-1-infected individuals in Japan.	Kobayashi T, Watanabe K, Yano H, Murata Y, Igari T, Nakada-Tsukui K, Yagita K, Nozaki T, Kaku M, Tsukada K, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S	Journal of Clinical Microbiology	55(1)	2017年
Disruption of the TWEAK/Fn14 pathway prevents 5-fluorouracil-induced diarrhea in mice.	Sezaki T, Hirata Y, Hagiwara T, Kawamura YI, Okamura T, Takanashi R, Nakano K, Tamura-Nakano M, Burkly LC, Dohi T.	World Journal of Gastroenterology	23	2017年

研究発表及び特許取得報告について

<p>Induction of IFN-λ3 as an additional effect of nucleotide, not nucleoside, analogues: a new potential target for HBV infection.</p>	<p>Murata K, Asano M, Matsumoto A, Sugiyama S, Nishida N, Tanaka E, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N, Shirasaki T, Honda M, Kaneko S, Gatanaga H, Oka S, Kawamura YI, Dohi T, Syuno Y, Yano H, Mizokami M.</p>	<p>Gut</p>	<p>doi:10.1136/gut.jnl-2016-312653</p>	<p>in press</p>
---	--	------------	--	-----------------

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
<p>大腸癌同時性vs異時性腹膜転移に対する完全減量切除+HIPECの手術成績</p>	<p>佐藤雄、合田良政、須田竜一郎、秀野秀隆、矢野秀朗</p>	<p>第116回日本外科学会定期学術集会</p>	<p>大阪</p>	<p>2016年4月</p>
<p>卵巣原発腹膜偽粘液腫術後に横行結腸癌を発症したLynch（リンチ）症候群の1例</p>	<p>堀江智子、合田良政、佐藤雄、秀野秀隆、古川洋一、矢野秀朗</p>	<p>第85回大腸癌研究会</p>	<p>大阪</p>	<p>2016年7月</p>
<p>腹膜偽粘液腫に対する完全減量手術+HIPEC後のCEA 値と予後予測の検討</p>	<p>佐藤雄、合田良政、堀江智子、高屋剛、須田竜一郎、秀野秀隆、矢野秀朗</p>	<p>第71回日本消化器外科学会総会</p>	<p>徳島</p>	<p>2016年7月</p>
<p>デスモゾーム関連分子であるperiplakinの発現は予後不良因子になる。-DNAメチル化と免疫染色での検討-</p>	<p>山田 和彦、河村 由紀、萩原輝記、土肥 多恵子、山田 純、野原 京子、山下 智、橋本 政典、矢野 秀朗</p>	<p>第71回日本消化器外科学会</p>	<p>徳島</p>	<p>2016年7月</p>
<p>The role of diagnostic laparoscopy in the management of peritoneal metastasis from colorectal/appendiceal cancer.</p>	<p>Gohda Y, Sato Y, Shuno Y, Yano H</p>	<p>ACPGBI Annual meeting 2016</p>	<p>Edinburgh, UK</p>	<p>2016年7月</p>

研究発表及び特許取得報告について

大腸癌腹膜転移に対する全身・腹腔内化学療法	佐藤雄、合田良政、秀野秀隆、堀江智子、片岡温子、松永理絵、矢野秀朗	第71回日本大腸肛門病学会学術集会	三重	2016年11月
Feasibility and safety of neoadjuvant intravenous and intraperitoneal chemotherapy (NIPS) for colorectal peritoneal metastasis.	Yano H, Gohda Y, Shuno Y, Sato Y	The 10th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies	Washington, DC, USA.	2016年11月
CRS and HIPEC has an increasing role in the management of perineal disease of colorectal origin.	Yano H	The19th Chinese University Surgical Symposium	Hong Kong	2016年11月
高脂肪食が引き起こすマウス上部消化管病変	平田 有基、瀬崎 拓人、樋口和秀、河村 由紀、土肥 多恵子	第58回日本消化器病学会大会（ワークショップ）	神戸	2016年11月
大腸癌腹膜播種に対する診査腹腔鏡の意義	合田良政、矢野秀朗	第29回日本内視鏡外科学会総会	横浜	2016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