

悪性腹膜中皮腫に対するcytoreductive surgery

著者	今神 透, 大江 康光, 安 炳九, 戸川 剛, 高尾 信行, 水本 明良, 米村 豊
雑誌名	滋賀医科大学雑誌
巻	36
号	1
ページ	36-43
発行年	2023-03-15
URL	http://doi.org/10.14999/1521.00013511

doi: <http://doi.org/10.14999/1521.00013511>(<http://doi.org/10.14999/1521.00013511>)

—原著論文—

悪性腹膜中皮腫に対する cytoreductive surgery

今神 透¹⁾²⁾, 大江 康光¹⁾, 安 炳九¹⁾²⁾, 戸川 剛¹⁾,
高尾 信行¹⁾, 水本 明良¹⁾, 米村 豊³⁾

1) 淡海医療センター 消化器外科・腹膜播種センター

2) 滋賀医科大学 外科学講座 (消化器・乳腺・小児・一般外科)

3) NPO 腹膜播種治療支援機構

抄録: 海外では悪性腹膜中皮腫に対して cytoreductive surgery (CRS) と腹腔内温熱化学療法を含めた周術期化学療法が普及しているものの、本邦では悪性腹膜中皮腫に対する外科的治療の報告は乏しい。今回我々は当院での CRS と周術期化学療法による悪性腹膜中皮腫に対する治療成績を報告する。2013年2月から2022年4月までの期間において、15例の悪性腹膜中皮腫に対して CRS を施行した。患者年齢の中央値は58歳(42-67)で、男性5例と女性10例であった。CRS は病変の存在する壁側腹膜と臓器切除を組み合わせで施行した。10例に対して術前化学療法を施行し、12例に対して術後化学療法を施行した。腹腔内温熱化学療法を8例に対して施行した。全生存期間の中央値は41か月であった。3年生存率57.7%で、5年生存率は34.6%であった。上皮型で peritoneal cancer index ≤22 であった6例については全例生存中であり、今後の長期生存が期待される結果であった。2.5cm より大きな腫瘍が遺残した場合でも術後化学療法の奏功により3年以上の生存が得られる症例も存在していた。単変量解析をおこなうも、生存に関する統計学的に有意な因子は認めなかった。手術合併症 (Clavien-Dindo 分類3以上) は Grade 3a が2例、Grade 3b が1例、Grade 4a が2例であった。悪性腹膜中皮腫に対して、これまで日本で施行されてきた化学療法単独療法では予後不良であることが知られている。一方、今回の我々が施行した CRS と周術期化学療法の治療成績は比較的予後良好であり、合併症も許容範囲内であると考えられた。悪性腹膜中皮腫に対する海外における CRS と化学療法による良好な治療成績の報告があることから、本邦での CRS と周術期化学療法の継続と症例の集積により、体系的な治療法確立と治療成績向上が期待できるであろう。

キーワード: 悪性腹膜中皮腫、手術、cytoreductive surgery、化学療法

はじめに

悪性腹膜中皮腫は腹腔内にびまん性に広がる悪性の高い腫瘍である¹⁾。化学療法単独では予後不良であることが知られており、海外では Cytoreductive Surgery (CRS)+Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) の併用治療の有効性が報告され^{2,3)}、術前または術後の化学療法を加えた治療指針が提唱されている¹⁾。一方で、本邦では悪性腹膜中皮腫に対する外科的治療の報告は乏しく、CRS も普及していないのが現状で、未だ悪性腹膜中皮腫に対する標準的治療法は確立していない。

当院ではこれまで悪性腹膜中皮腫に対して、外科的切除が最も有効な治療法であると考え、積極的に手術を施行してきた。今回我々は、当院で悪性腹膜中皮腫に対して手術を施行した15例についての治療経験を、文献的考察を加えて報告する。

方法

2013年2月から2022年4月の間にかけて当院で腹膜悪性中皮腫に対して CRS を施行した15例を対象とした。

Received: November 8, 2022 Accepted: February 15, 2023 Published: March 15, 2023

Correspondence: 淡海医療センター 消化器外科・腹膜播種センター 今神 透

〒525-8585 滋賀県草津市矢橋町 1660 gamiyan49812@yahoo.co.jp

腫瘍の進行度の評価には Peritoneal cancer index (PCI)⁴⁾を用いた。これは腹腔内腹膜エリアを 13 か所に細分し、各々の部位の腫瘍の最大径が 5mm 未満の場合は 1 点、5mm から 5cm の場合は 2 点、5cm をこえる場合は 3 点として、そのスコアを総計して数値化したものである。

CRS は Sugerbaker の提唱する方法に基づき⁵⁾、大網や小網切除、壁側腹膜切除と臓器切除を組み合わせることにより施行した。切除の程度は completeness of cytoreduction (CC) score⁶⁾を用いて評価した。CC-0 は肉眼的に腫瘍の残存を認めない場合、CC-1 は 2.5mm 未満の腫瘍が残存した場合、CC-2 は 2.5mm から 2.5cm の腫瘍が残存した場合、CC-3 は 2.5cm より大きな腫瘍が残存した場合とした⁶⁾。HIPEC は米村の著書⁷⁾に従い実施した。まず腹腔内を 10L の生食で洗浄し、その後抗癌剤を含む 4L の 42-43℃ の温生食で 1 時間還流させおこなった。還流回路は体外循環用の回路を用いた。還流装置は熱交換器とローラーポンプを用いた。本治療法は当院病院倫理審査委員会にて承認 (2012-1026-01) された。

統計解析には EZR⁸⁾を使用し、解析項目として年齢、性別、組織型、PCI、CC score、手術合併症 (Clavien-Dindo 分類 3 以上)を用いた。年齢、PCI の cut off 値は、ROC 曲線を描いて算出することとし、年齢の cut off 値は 60 (曲線下面積: 0.58、95%信頼区間: 0.259-0.901)、PCI の cut off 値は 24 (曲線下面積: 0.875、95%信頼区間: 0.69-1) と算出された。生存率は logrank 検定を用いて解析し、Kaplan-Meier の生存曲線を用いた。Cox 比例ハザードモデルを用いて予後因子を解析した。

倫理面の配慮としては、HIPEC の治療に関しては、倫理研究課題「腹膜播種性悪性腫瘍に対する腹腔内温熱化学療法の実用性と有効性の検証」(番号 2012-1026-01) として草津総合病院倫理委員会により 2012 年 10 月 26 日付で研究実施が承認された。研究対象者には説明文書を用いて同意を得た上で臨床研究が実施された(2018 年 8 月末日まで)。本研究については、当院倫理審査委員会により承認された(番号 2022-0062)。

結果

表 1 に症例の詳細を示す。年齢の中央値は 58 歳 (42~67) で、男性 5 例、女性 10 例であった。組織型は、上皮型が 13 例と最も多く、二相型は 1 例、肉腫型は 1 例であった。術中の PCI は、cut off 値となった 24 点未満が 7 例、24 点以上が 7 例であり、1 例は記載がなかった。リンパ節転移を 1 例に認めた。腹腔外病変を認めた症例はなかった。CRS の CC score は CC-0 が 4 例、CC-1 が 6 例、CC-2 が 1 例、CC-3 が 4 例であった。

CRS の術前化学療法として全身化学療法が 4 例に対

して、腹腔鏡下 HIPEC が 6 例に対して施行された。CRS の術後化学療法として全身化学療法が 11 例に対して、HIPEC が 1 例に対して施行された。化学療法に用いられた薬剤については、cisplatin (CDDP)+pemetrexed sodium hydrate (PEM) または carboplatin (CBDCA)+paclitaxel (PTX) が術前化学療法として用いられた。CDDP、docetaxel hydrate (DOC)、mitomycin C (MMC)、hydrochloride (GEM) が HIPEC として用いられた。術後全身化学療法として、CDDP、PEM、DOC、S-1、Nivolumab、PTX が用いられた。全身化学療法と HIPEC の薬剤選択について表 2 に示す。これらの薬剤は主治医の判断で選択された。

全症例における全生存率曲線を図 1 に示す。全生存期間 (OS, overall survival) の中央値は 41 か月 (6-96 か月) で、3 年全生存率は 57.7%、5 年全生存率は 34.6% であった。上皮型で PCI ≤ 22 であった 6 例については全例生存中であった。Case 8, 12, 14 のように CC-3 であっても CRS と HIPEC および術後化学療法が奏功し 3 年以上の長期生存が得られた症例もみられた。

悪性腹膜中皮腫手術症例における予後因子を調べるために、Cox ハザードモデルによる単変量解析をおこなうも、統計学的に有意な因子は認めなかった(表 3)。

術後化学療法中に、局所のみで再発病巣が増大した Case 5, 8, 14 に対して局所切除手術が施行され、45~52 か月の生存期間が得られた。

CRS の術後 30 日以内に Clavien-Dindo 分類 Grade 3 以上の合併症を認めた症例は 15 例中 5 例であった。その内容は、Grade 3a が 2 例(腹腔内膿瘍と CV ポート感染からの敗血症)、Grade 3b が 1 例(縫合不全)、Grade 4a が 2 例(急性腎不全と急性心不全)であった。

考察

本邦における悪性中皮腫の発生頻度は人口 100 万人あたり 1~2 人で、悪性中皮腫の発生部位は胸膜が 80%、腹膜が 10~20% とされる⁹⁾。悪性中皮腫は病理組織的に上皮型、二相型、肉腫型に分類される¹⁰⁾。本邦では西らが症例を集積し報告しているが¹¹⁻¹³⁾、悪性腹膜中皮腫に対しては全身化学療法が治療の中心としておこなわれてきた。胸膜中皮腫と腹膜中皮腫とで化学療法の効果は同等と考えられており¹⁴⁾、悪性胸膜中皮腫に準じて CDDP+PEM が悪性腹膜中皮腫に対する第一選択となっている。悪性腹膜中皮腫に対する全身化学療法の治療成績として、本邦では 2012 年に MST が 8.3 か月と報告された後¹²⁾、CDDP+PEM による化学療法の普及等により 2019 年に 15.4 か月¹⁵⁾、2021 年には 16.9 か月¹⁴⁾まで延長したことが報告されているが、依然として良好な成績とは言えない。海外では、2021 年に悪性中皮腫に対する Nivolumab の有効性¹⁶⁾や、切除不能悪性胸膜中皮腫に対する Nivolumab+Ipilimumab の有効性¹⁷⁾が報告された。免疫チェックポイント阻害薬により

Case	年齢	性別	組織型	PCI	CC score	リンパ節転移	化学療法			手術合併症 (Class III以上)	転帰	生存期間 (M)
							術前	術中	術後			
1	52	F	上皮型	4	0	-	全身化学療法	-	-	-	生存中	30
2	43	F	上皮型	11	0	-	-	-	全身化学療法	-	生存中	25
3	61	F	上皮型	15	1	-	HIPEC	HIPEC	全身化学療法	Class IVa	生存中	96
4	58	M	上皮型	16	1	-	-	-	-	-	生存中	2
5	66	F	上皮型	17	1	-	HIPEC	HIPEC	全身化学療法	Class IIIa	生存中	48
6	65	M	上皮型	22	2	-	全身化学療法	-	全身化学療法	-	生存中	27
7	60	F	上皮型	24	3	-	全身化学療法	HIPEC	全身化学療法	-	死亡	6
8	55	F	上皮型	26	3	-	HIPEC	HIPEC	全身化学療法	-	死亡	52
9	61	F	上皮型	29	0	-	全身化学療法	-	-	-	生存中	1
10	58	F	上皮型	30	1	-	HIPEC	HIPEC	全身化学療法	Class IIIb	死亡	41
11	67	M	上皮型	37	1	-	-	-	全身化学療法	Class IIIa	死亡	6
12	50	M	上皮型	39	3	-	-	HIPEC	HIPEC	-	死亡	5
13	42	M	上皮型	N/A	0	-	-	-	全身化学療法	-	死亡	9
14	62	F	二相型	28	3	-	HIPEC	HIPEC	全身化学療法	-	死亡	45
15	50	F	肉腫型	18	1	+	HIPEC	HIPEC	全身化学療法	Class IVa	死亡	7

表 1 患者背景

本邦の悪性腹膜中皮腫に対する今後の治療成績の向上に期待される。

海外では、治療の第一選択は手術による腹腔内病変の全切除となっている¹⁸⁾。耐術能があり、腫瘍の完全切除または十分な減量手術が期待出来れば、CRS が推奨されている¹⁹⁾。その治療成績について、化学療法単独、CRS 単独、CRS+周術期化学療法での全生存期間中央値(MST)はそれぞれ17か月、21か月、52か月との報告があり²⁰⁾、CRS と周術期化学療法の併用により悪性腹膜中皮腫の治療成績を向上させることができると考えられている²¹⁾。

本邦における悪性腹膜中皮腫に対する外科治療の報告として、菊池らが根治切除不可能であった症例においても化学療法単独よりも腫瘍縮小手術+化学療法の方が有意に予後がよいことを報告した²²⁾。CRS については松井ら²³⁾が悪性腹膜中皮腫に対してCRS と術中腹腔内化学療法を施行して術後27か月生存中である症例を報告し、Yonemura ら²⁴⁾は悪性腹膜中皮腫21例に対して、CRS と周術期化学療法を併用した治療成績が5年生存率17%であったと報告している。自験例においても、CRS により長期的な生存が得られる症例が経験されており、現時点では小腸壁や小腸間膜への広範囲の腫瘍浸潤や腹膜以外の遠隔転移の存在など切除不能因子がなければ積極的にCRS を考慮すべきだと考えている。

一方でCRS の適応に関する患者選択因子が明確でないことが現状の課題だと報告されている³⁾。本検討ではCRS を受けた悪性腹膜中皮腫患者15例での予後因子を解析したが、少数例での検討でもあり統計学的に有意な因子はなく、CRS の適応を示唆する因子を示せなかった。悪性腹膜中皮腫に対するCRS をうけた患者の予後不良因子として、年齢>53歳、男性、PCI>28、二

相型または肉腫型の組織型、CC-2 または CC-3、リンパ節転移陽性などが報告されている²⁴⁾。自験例では、肉腫型かつリンパ節転移陽性因子のあったCase 15の全生存期間が7か月であり、予後不良で合致していた。年齢、性別については統計学的な有意差が得られなかった。上皮型でPCI≤28に該当する8例では、PCI≤22の6例が生存中で、PCI=26の1例が生存期間52か月と長期生存した。PCI が予後規定因子となることを示唆する所見だが、さらなる観察が必要と考えられる。CC score については、CC-2 または CC-3 の5例中3例がCRS と周術期化学療法により27-52か月と比較的長期の生存を得た。

びまん性悪性腹膜中皮腫は小腸の漿膜表面にも広がり完全切除が困難なことも多く³⁾、そのような微小遺残病変の治療としてHIPECが有用とされる。腹膜播種性悪性腫瘍に対するHIPECにはMMC、シスプラチンが用いられることが多いが、確立された薬剤選択はない²⁵⁾。本研究では主にCDDP+DOCを用いており、これはYonemura ら²⁶⁾の胃癌の腹膜播種に対する治療効果の報告を元に選択した。当院でのHIPECの治療効果については、術中所見(手術時間の延長や術中出血量が多い場合)によりHIPECを中止しているなど選択バイアスが強くかかっていること、医療保険制度との兼ね合いから症例集積期間の途中でHIPECの継続施行が困難となり、HIPEC 非施行例の観察期間が非常に短くなっていること、等から十分な評価は難しいと考えた。

海外のCRS+HIPECの治療成績として、2009年に多施設の症例登録データからMST 53か月、5年生存率47%と報告された³⁾。2011年にYan ら²⁷⁾は8施設における前向きなCRS と+HIPECを施行した悪性腹膜中皮腫294例の検討を報告した。この検討では、CRS はSugarbakerの提唱した方法に基づいて行われ、HIPECは薬剤、時

間、温度については定められていない。その治療成績はMST 67か月、5年生存率52%であった。これらの海外の治療成績と比較すると、自験例はいまだ十分な治療成績は得られていない。海外では国際腹膜播種学会によるガイドライン¹⁾が示すような化学療法が確立されている一方で、当院では術前から術後にかけての化学療法が体系的に施行されていないことがその一因として考えられた。過去の報告では、術前化学療法と術後化学療法とでは同等の治療効果であり²⁸⁾、全身化学療法と腹腔内化学療法における優劣は示されていない¹²⁾。HIPECの継続施行が困難となった後、当院では現在はCRSと悪性胸膜中皮腫ガイドラインに準じた全身化学療法を中心としている。今後の症例の蓄積とfollow upの継続により、体系的な化学療法を確立することで、治療成績が向上することに期待したい。

術後再発に対する切除術の有効性については報告が乏しく、明らかになっていない。高橋ら²⁹⁾が再発病巣に対して繰り返し局所切除手術を施行し長期生存を得た症例を報告している。再発病巣に対する局所切除も有効な選択肢になり得ると考えられ、自験例では

Case 5, 8, 14, 15に対して再発病巣に対して局所切除術を施行した。Case 5, 8, 14では比較的良好な成績を得ており、この3例に共通する非肉腫型で化学療法が継続可能なことが、症例選択における目安となると考えられた。

悪性腹膜中皮腫に対するCRSとHIPECによる合併症に関しては、Yonemuraら²¹⁾が47例にCRSを施行し、Clavien-Dindo分類grade3の合併症が6例、grade4が3例、grade5が1例であったことを報告している。海外においても、Carboniら³⁰⁾は悪性腹膜中皮腫に対するCRSとHIPECによる合併症の頻度はClavien-Dindo分類grade3が54.2%、grade4が39.8%、grade5が5.9%であったと報告するなど、high volume centerにおいてもClavien-Dindo分類grade3以上の合併症率は30-41%と報告されている¹⁾。合併症率は高率であるが得られる治療効果を考えるとCRSとHIPECによる治療は重要なアプローチであると考えられる³¹⁾。自験例でのgrade3以上の合併症率は38%であり、既知の報告と差がなかった。さらなる合併症率の低減は重要な課題である。周術期の創部感染や縫合不全などの合併症率の低減に、周術期管理の観点では目標指標型輸液療法(goal-directed therapy)が提唱されている³⁰⁾。また、手術手技の観点からは、悪性腹膜中皮腫は横隔膜下腹膜の切除に関連して出血性合併症が多いことが挙げられており³⁰⁾、横隔膜下腹膜切除時の術後出血予防策(下横隔動脈の確実な処理など)に留意が必要と考えている。当院において、これら術後合併症を軽減する工夫を重ねることで、今後より安全な治療が確立できるものと考えている。

当院における悪性腹膜中皮腫に対するCRSの治療成績について報告した。海外の治療実績をみると、当院では手術症例数が乏しく、用いる薬剤も定まっていな点で改善の余地があり、さらなる症例の集積が必要と考えられる。今後は本邦においても安全なCRS手技の確立と悪性中皮腫ガイドラインに準じた薬剤選択による全身化学療法により悪性腹膜中皮腫の治療成績向上が期待される。

	HIPEC	症例数 (人)	全身化学療法	症例数 (人)
術前	CDDP+DOC	4	CDDP+PEM	3
	CDDP+MMC	1	PTX+CBDCA	1
	MMC	1		
術中	CDDP+DOC	6		
	CDDP+GEM	1		
	MMC	1		
術後	MMC	1	Nivolumab	5
			CDDP+PEM	2
			DOC+S-1	2
			DOC	2
			CDDP+DOC	1
			PTX	1
			S-1	1

表2 用いた全身化学療法とHIPECの薬剤

		ハザード比	95%信頼区間	P値
年齢	<60	1		
	≥60	0.720	0.153 - 3.378	0.677
性別	女性	1		
	男性	4.152	0.679 - 25.380	0.123
組織型	上皮型・二相型	1		
	肉腫型	5.639	0.510 - 62.320	0.158
PCI	<24	1		
	≥24	4.635	0.533 - 40.340	0.165
CC score	0 or 1	1		
	2 or 3	1.041	0.231 - 4.689	0.959
手術合併症	あり	1		
	なし	0.980	0.213 - 4.507	0.980

表3 単変量解析結果

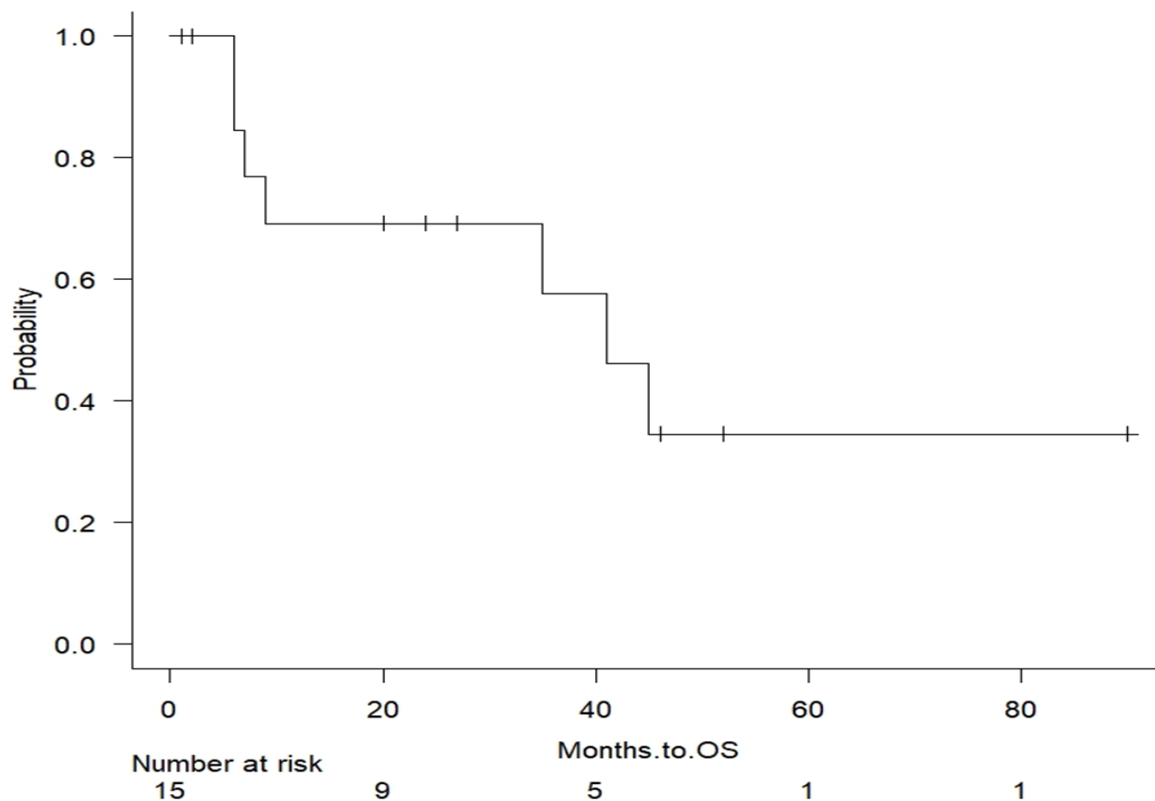


図1 生存曲線

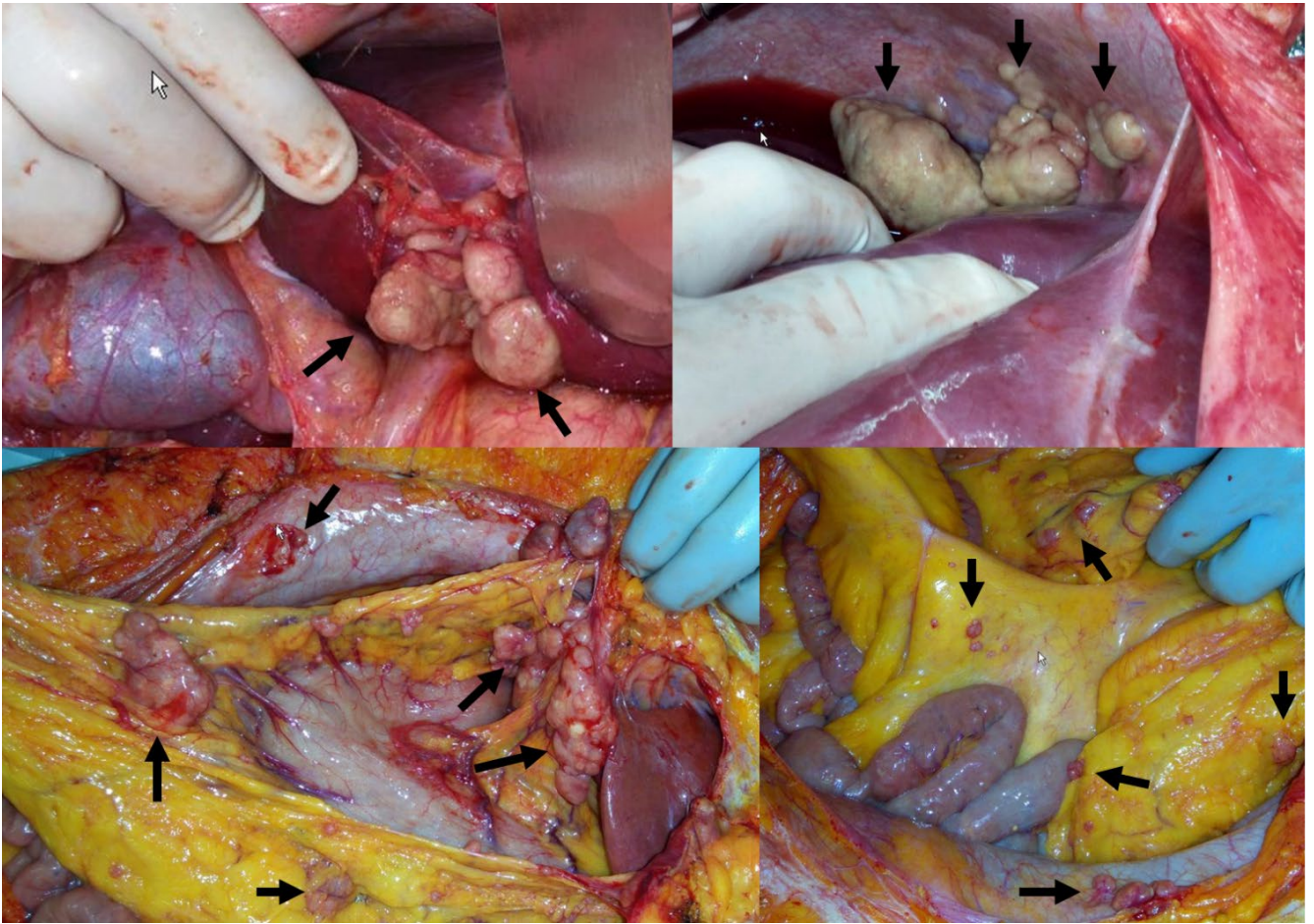


図2 術中所見 (上段) Case 2, (下段) Case 9 腹腔内に散在する腫瘍 (矢頭)

文献

- [1] Kusamura S, Kepenekian V, Villeneuve L, Lurvink RJ, Govaerts K, De Hingh IHJT, Moran BJ, Van der Speeten K, Deraco M, Glehen O, behalf the PSOGI. Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Jan; 47:36-59.
- [2] Deraco M, Bartlett D, Kusamura S, Baratti D. Consensus statement on peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol*. 2008; 98:268-72.
- [3] Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, Gilly FN, Levine EA, Shen P, Mohamed F, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: Multi-Institutional Experience. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20; 27:6237-42.
- [4] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996; 82:359-74.
- [5] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jul;12(3):703-27, xiii.
- [6] Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999; 43 Suppl:S15-25.
- [7] 国際腹膜播種学会, 米村 豊. 腹膜播種の治癒を目指す包括的治療 2017 (周術期化学療法と腹膜切除による新しい治療). NPO 腹膜播種治療支援機構, 2017, p26-30.
- [8] Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar; 48:452-8.
- [9] 村澤 哲也, 陳 孟鳳, 鳥取 洋昭, 二木 元典, 谷岡 市郎, 鈴木 卓, 藤田 葉子. 大腿ヘルニア手術を契機に診断した悪性腹膜中皮腫の1例. *日消外会誌*. 2021; 54:141-148.
- [10] Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to the 2015 World Health Organization classification of tumors of the lung, pleura, thymus, and heart. *J Thorac Oncol* 2015; 10; 1240-1242.
- [11] 西 秀行, 吉田 亮介, 脇 直久, 河合 央, 石崎 雅浩, 山下 和城. 悪性腹膜中皮腫の検討. *日消外会誌*. 2016; 49:367-375.
- [12] 西 秀行, 脇 直久, 河合 央, 木下 茂喜, 石崎 雅浩, 間野 正之. 全国死亡調査による本邦の悪性腹膜中皮腫の検討. *日消外会誌*. 2012; 45:475-482.
- [13] 西 英行, 鷲尾 一浩, 河合 央, 大村 泰之, 間野 正之. 悪性中皮腫の検討. *日消外会誌*. 2010; 43:1098-1105.
- [14] Kitadai R, Shimoi T, Sudo K, Noguchi E, Nagata Y, Sawada R, Takashima A, Boku N, Yonemori K. Efficacy of second-line treatment and prognostic factors in patients with advanced malignant peritoneal mesothelioma: a retrospective study. *BMC Cancer*. 2021 Mar 20; 21:294.
- [15] Nagata Y, Sawada R, Takashima A, Shoji H, Honma Y, Iwasa S, Amano K, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y, Saruta M, Boku N. Efficacy and safety of pemetrexed plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced

- malignant peritoneal mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol.* 2019 Dec 18; 49:1004-1008.
- [16] Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, Califano R, Hanna GG, Hill K, Danson S, Steele N, Nye M, Johnson L, Lord J, Middleton C, Szlosarek P, Chan S, Gaba A, Darlison L, Wells-Jordan P, Richards C, Poile C, Lester JF, Griffiths G; CONFIRM trial investigators. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Nov;22(11):1530-1540.
- [17] Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Jahan T, Antonia S, Oulkhair Y, Bautista Y, Cornelissen R, Greillier L, Grossi F, Kowalski D, Rodríguez-Cid J, Aanur P, Oukessou A, Baudelet C, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 Jan 30;397(10272):375-386.
- [18] Enomoto LM, Shen P, Levine EA, Votanopoulos KI. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: patient selection and special considerations. *Cancer Manag Res.* 2019 May 7; 11:4231-4241.
- [19] Sugarbaker PH, Turaga KK, Alexander HR Jr, Deraco M, Hesdorffer M. Management of Malignant Peritoneal Mesothelioma Using Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy. *J Oncol Pract.* 2016 Oct; 12:928-935.
- [20] Verma V, Sleightholm RL, Rusthoven CG, Koshy M, Sher DJ, Grover S, Simone CB 2nd. Malignant Peritoneal Mesothelioma: National Practice Patterns, Outcomes, and Predictors of Survival. *Ann Surg Oncol.* 2018 Jul; 25:2018-2026.
- [21] Yonemura Y, Canbay E, Wakama S, Sako S, Ishibashi H, Hirano M, Motoi S, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Noguchi K, Liu Y, Fushida S. Prognostic Factors of Malignant Peritoneal Mesothelioma Experienced in Japanese Peritoneal Metastasis Center. *Jpn J Cancer Chemother.* 2019; 46: 395-399.
- [22] 菊池 由宣, 岸本 有為, 伊藤 謙, 塩沢 一恵, 大塚 隆文, 渡邊 学, 五十嵐 良典, 住野 泰清, 中野 弘一, 坪井 康次. 腹膜悪性中皮腫: 本邦報告例および自験例の検討. *東邦医会誌.* 2012; 59:174-182.
- [23] 松井 淳, 山中 健也, 花畑 佑輔, 泉 愛, 山下 徳之, 青木 光, 栗本 信, 田村 敦. びまん性悪性腹膜中皮腫に対して腹膜全切除術および術中腹腔内化学療法を施行した 1 例. *日消外会誌.* 2022; 55:115-123.
- [24] Yonemura Y, Ishibashi H, Canbay E, Sako S, Tsukiyama G, Mizumoto Y, Ichinose M, Takao N, Yabuki S, Tanaka H, Hirano M, Fushida S, Endou Y. Treatment Results of Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Jpn J Cancer Chemother.* 2012; 39:2416-2419.
- [25] Kitai T. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis: a systematic review including evidence from Japan. *Surg Today.* 2021 Jul; 51:1085-1098.
- [26] Yonemura Y, Sako S, Wakama S, Ishibashi H, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Noguchi K, Liu Y, Motoi S, Taniguchi K, Fushida S. History of Peritoneal Surface Malignancy Treatment in Japan. *Indian J Surg Oncol.* 2019 Feb;10(Suppl 1):3-11.
- [27] Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen G, Levine EA, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH, Peritoneal Surface Oncology Group. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database. *Cancer.* 2011 May 1; 117:1855-1863.
- [28] Naffouje SA, Tulla KA, Salti GI. The impact of chemotherapy and its timing on survival in malignant peritoneal mesothelioma treated with complete debulking. *Med Oncol.* 2018 Apr 12; 35: 69.
- [29] 高橋 大志, 青山 徹, 沼田 正勝, 玉川 洋, 五代 天偉, 岡本 浩直, 本庄 優衣, 田村 周三, 熊切 寛, 深野 史靖, 田村 功, 小澤 幸弘, 益田 宗孝, 利野 靖, 鈴木 紳一郎, 山本 裕司. 5 年間で 4 回の摘出術を施行し長期生存を得た悪性腹膜中皮腫の 1 例. *がんと化学療法.* 2019; 46:1641-1643.
- [30] Carboni F, Valle M, Vaira M, Sammartino P, Federici O, Robella M, Deraco M, Framarini M, Macri A, Sassaroli C, Lippolis PV, Giorgio AD, Biacchi D, Mortin-Roman L, Sperduti I, Baratti D. Complications and Mortality Rate of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Italian Peritoneal Surface Malignancies Oncoteam Results Analysis. *Cancers (Basel).* 2022; 14: 5824.
- [31] Boussios S, Moschetta M, Karathanasi Tsiourris AK, Kanellos FS, Tatsi K, Katsanos KH, Christodoulou DK. Malignant peritoneal mesothelioma: clinical aspects, and therapeutic perspectives. *Ann Gastroenterol.* 2018; 31: 659-669.

Cytoreductive Surgery for Malignant Peritoneal Mesothelioma

Toru IMAGAMI¹⁾²⁾, Yasumitsu OE¹⁾²⁾, Byonggu AN¹⁾²⁾, Takeshi TOGAWA¹⁾²⁾,
Nobuyuki TAKAO¹⁾²⁾, Akiyoshi MIZUMOTO¹⁾²⁾, Yutaka YONEMURA³⁾

Department of Digestive Surgery and Peritoneal Dissemination Center, Omi medical center¹⁾

Department of Surgery, Shiga University of Medical Science²⁾

NPO to support Peritoneal Dissemination Treatment³⁾

Abstract: Cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy, including hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, the standard treatments for malignant peritoneal mesothelioma worldwide are not yet widespread in Japan. We report the surgical outcomes of cytoreductive surgery with perioperative chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma at our institution. We encountered 15 patients who required cytoreductive surgery from February 2013 to April 2022. Their median age was 58 (range 42-67) years, and there were 5 men and 10 women. Cytoreductive surgery was performed by combining extensive peritoneal resection and the resection of various organs. Ten patients underwent neoadjuvant chemotherapy. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy was performed in 8 patients, and 12 patients received postoperative systemic chemotherapy. The median overall survival period was 41 months for all patients. After the cytoreductive surgery, the 3- and 5-year survival rates were 57.7% and 34.6%, respectively. All six patients with epithelial-type peritoneal mesothelioma with a peritoneal cancer index of ≤ 22 are alive, with expected long-term survival. Furthermore, among patients with a cytoreduction completeness of 3, which indicates residual tumors of >2.5 cm in diameter, long-term survival was achieved in those who responded to chemotherapy. In the univariate analysis, no significant factor was identified for overall survival. For malignant peritoneal mesothelioma, the treatment outcome of chemotherapy alone, which is the standard treatment in Japan, is known to be poor. This study demonstrated that cytoreductive surgery with chemotherapy achieved better outcomes than known reports in Japan. The results of cytoreductive surgery with chemotherapy from across the world may improve treatment outcomes in Japan.

Keyword malignant peritoneal mesothelioma, surgery, cytoreductive surgery, chemotherapy