

## 希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上

研究代表者

小寺 泰弘 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授

## 研究要旨

希少癌の中からガイドラインが作成されておらず、かつ需要が高いと思われる癌種を様々な方法で検索し、それらの疾患の診療を担当している学会・研究会に働きかけて診療ガイドラインの作成を促し、作成委員会費用や人材を提供するのが本研究の主な目的である。作成は可能な限り Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに則って行うが、このようなガイドライン作成作業から得られる教訓を生かし、診療に関わる情報やエビデンスが極めて少ない希少癌におけるガイドライン作成の成功例を経験し、そこから希少癌のガイドライン作成の新たな手法を確立することが本研究の副次的な目的である。これまでの研究期間内で大きな進展のあった脳腫瘍領域、作成に向けて大きく踏み出せた DNA ミスマッチ修復機能欠損固形癌、さらには NTRK 癒合遺伝子陽性固形癌において成果物を得ることができた。さらに十二指腸癌、後腹膜肉腫、陰茎癌のガイドラインが 2020 年度内に完成の見通しとなっている。

## 研究分担者

室 圭（愛知県がんセンター・中央病院・部長）  
藤原 俊義（岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授）  
川井 章（国立がん研究センター・中央病院・医長）  
小田 義直（九州大学・医学研究院・教授）  
杉山 一彦（広島大学・医学部附属病院・教授）  
西山 博之（筑波大学・医学医療系・教授）  
神波 大己（熊本大学・大学院生命科学研究部・教授）  
西田 佳弘（名古屋大学・大学院医学系研究科・教授）  
安藤 雄一（名古屋大学・医学部附属病院・教授）  
本間 明宏（北海道大学・大学院医学研究科・教授）  
廣田 誠一（兵庫医科大学・医学部・教授）  
橋口 陽二郎（帝京大学・医学部・教授）  
庄 雅之（奈良県立医科大学・教授）

## 研究協力者

岩田 慎太郎（国立がん研究センター・中央病院・医員）  
吉野 孝之（国立がん研究センター・東病院・消化管内科長）  
三島 沙織（国立がん研究センター・東病院・医員）

## A．研究目的

## 研究の背景

希少癌とは疫学的には年間の罹患率が人口10万人当たり6例未満の癌というように数字に基づいて定義されている(Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511)が、より重要な概念として、数が少ないがゆえに診療・受療上、不利な状況にあると考えられる癌種を指すというものがある。希少癌は診療に必要な情報に乏しいために、診断された場合に患者側のみならず医療者側も戸惑うことが多く、その対応は医療政策上の課題の一つとなっている。希少であるがゆえに病態の解明、治療開発も推進しにくいため、治療方針の立案に必要なエビデンスも少ない。臨床の現場では希少癌と診断された段階で文献を検索し、その治療方針を探ることになり、疾患によっては症例報告レベルの論文の収集、解析が必要な場合もある。また、切除不能、再発の場合には薬物療法が必要となるが、多くの希少癌においては一次治療において、あるいは二次治療以降において保険収載されてい

る薬物が存在しない。さらに小児腫瘍においては、成人と同一疾患名であっても小児においてのみ保険収載されていない薬物が多数存在する。このような場合には、当該施設の倫理審査委員会等に適応外使用を申請して診療にあたる必要があり、特に地域医療の最後の砦を担う大学病院等においては日常的に申請が行われ、時に病院負担で治療が行われている状況がある。また、このような事情は倫理審査を行う側にとっても大きな負担となっている。

一方、看過できない事実は希少癌の定義を満たす癌がすべての癌の22%をしめる (Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511) と報告されていることである。すなわち、特定の希少癌に罹患する確率は低いが、癌と診断された時にそれが希少癌である可能性は想像以上に高い。ゆえにできる限り多くの希少癌について、それが診断された時にどの医療機関でどのような治療を受ければいいのか、その概要が患者、医療者の双方にわかるようにするニーズがある。ただし、一般的な診療内容で対処可能な希少癌においては、集約化、すなわち医療機関の機能を限定することにつながる情報は、患者のために医療への円滑なアクセスを確保する見地からは適切ではない。すなわち、診療内容に特殊な技術や医療資源を必要としない場合（希少癌でありながら標準治療が確立されているGISTは好例である）には診療ガイドラインを作成し、同レベルの対応が可能な医療機関の幅を広げるべきであろう。また、病理診断に特化した問題点は日本病理学会のコンサルテーションシステムの活用という選択肢がある（依頼を受ける病理医に負担をおかけしているシステムである点には留意が必要である）。この辺りの事情を見極め、適切に選択された希少癌に関する診療ガイドラインを作成する需要が生じている。

#### 研究の目的

ガイドライン作成の需要が高い希少癌を取捨選択し、可能な限りMinds診療ガイドライン作成マニュアルの方針に沿ってガイドラインを作成することを本研究の主たる目的とし、そのために各学会に協力を要請し、ガイドライン作成に必要な費用を支弁した。さらに、その積み重ねによりエビデン

スが少ない領域でガイドラインを作成するノウハウを確立することを副次的な目的とした。また、その過程で希少癌全般に関わる様々な情報を収集し、少しでも希少癌診療について理解を深めるよう尽力することとした。

#### B．研究方法

これまでの経緯より、十二指腸癌、後腹膜肉腫、陰茎癌、脳腫瘍、ゲノム解析等で特定の分子生物学的特徴が示された固形癌（希少癌フラクション）のガイドライン作成を、作成主体となる各学会と調整しながら支援した。具体的には、各学会の理事長やガイドライン委員長と討議し、要請があればガイドライン作成に必要な人材（腫瘍内科医、放射線治療医、病理医など）を日本癌治療学会から推薦することと、文献検索や、委員会開催に必要な交通費、会議室などの諸費用を提供することで作成に協力することを本研究班の重要な使命とした。

日本肝胆膵外科学会から推薦を受け十二指腸癌診療ガイドラインの作成委員長となった庄雅之教授、丹生健一教授に代わって日本頭頸部癌学会の診療ガイドライン委員長に就任した本間明宏教授が新たに研究分担者に加わった。

#### C．研究結果

ここでは、各希少癌におけるガイドライン作成状況を中心に結果を報告する。

##### 1．十二指腸癌診療ガイドライン

本ガイドライン作成までの経緯と作成員の選出、初期段階の討議内容等については2018年度の報告書に記載した。その後令和元年9月22日に第5回のガイドライン作成委員会が開催され、絞り込まれたClinical Questionが披露され、システムティックレビューとvotingの方法などが検討された。その後分野別にステートメントが作成され、2020年2月23日の全体会議ですべてのClinical Questionにおける推奨度を決めるvotingが行われたが、一部で最終結論に至らず、追加の会議が予定されている。ガイドラインは2020年度内に完成予定である。

このガイドラインの作成委員会においては日本胃癌学会（胃癌）、日本肝胆膵外科学会（膵癌）のこれまでのガイドライン作成委員会と比較すると比

較的若手の委員が活躍しており、Minds 診療ガイドライン作成マニュアルについての理解が 2019 年 7 月 3 日に日本医療機能評価機構で開催されたオンデマンドセミナーなどを通じて進んでおり、討議内容のレベルが向上していることが実感された。ガイドライン作成の付随研究として、肝胆膵外科学会認定修練施設を対象に外科治療症例に関するアンケート調査を行い、そこで得られた後方視的なデータに基づいて現時点で推奨される切除範囲、郭清範囲等についてのデータを収集することとした。この調査が 2019 年後半～2020 年にかけて行われ、そのデータを解析した内容はガイドラインの改定時に使用されることとなった。これに加えて、今後のガイドライン作成に有意義と思われる前向き研究を、NCD データベースを用いて実施する計画が立てられ、2019 年度に日本胃癌学会が公募した NCD 研究に応募し、採択された。これについては 2019 年度後半に研究協力者を募集し、NCD データベースに必要な項目を追加したものに前向きの症例登録を行う予定としていたが、NCD との協議の中で一部の内容が介入研究に相当して NCD がそのデータベースに不向きであることが指摘され、All Japan での症例集積を目指した後方指摘研究にすることが提案された。この提案に沿ったデータベースの改築が行われたが、先に行われた肝胆膵外科学会認定修練施設 A を対象とした後方視的研究とデータが重複することについての懸念がガイドライン委員会内で指摘され、再度検討の上、改築されたデータベースをそのまま利用して前向きの観察研究に変更する方向で 2020 年 3 月 18 日にウェブ会議が行われた。この研究では肝胆膵外科学会認定修練施設 A とそれ以外の施設における術後合併症などを含む短期成績の比較も可能であり、同じくガイドライン改定の際に有用なデータになると考えている。

## 2. ゲノム解析等によって同定される希少な固形癌フラクションにおける診療ガイドライン

固形癌における希少癌フラクションとしての DNA ミスマッチ修復機能欠損症例 (dMMR 固形癌) については、室圭研究分担者と吉野孝之国立がん研究センター東病院消化内科長を中心にガイドライン作成が提案された。2019 年に「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言」が公開されたが、その概要は三島沙織研

究協力者によって 2019 年 10 月に日本癌治療学会学術集会で公表され (学会発表 1)、英語版は 2020 年に Open access で公表された (論文発表 1)。このプロジェクトは 2019 年に入って NTRK 癒合遺伝子陽性固形癌に言及することとなり、その際には小児腫瘍領域を内包することになり、檜山英三広島大学小児外科教授を中心に日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会より小児腫瘍の専門医を委員に加えた。これについてもガイドライン作成委員会を経てスピード感をもって Clinical Question と解答としての Statement が作成され、2019 年 8 月 3 日のプロジェクト会議で推奨を決定する voting が行われ、パブリックコメントを経て「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第 2 版」として 2019 年 10 月に金原出版より出版された。なお、第 1 版に相当するのは先述の「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言」である。ガイドライン第 2 版の英語版は 2020 年に Open access で公表された (論文発表 2)。これらの内容の一部は 2019 年 10 月 25 日に日本癌治療学会で行われた ASCO/ESMO/ JSCO/JSMO/JCA Joint Symposium「臓器横断的適応症のある進行固形がんに対する診断・治療戦略 各国の専門家からの臨床提言」において討議され、さらに日本癌治療学会後に ASCO, ESMO の代表者を交えた会議が開催され、基本的にこれらの学会とも共通の国際的なガイドラインとするための新たな voting が実施された。その成果物は 2020 年 3 月に Ann Oncol に掲載が決まった (論文発表 3)。

## 3. 後腹膜肉腫診療ガイドライン

2018 年 5 月 10 日の班会議で西山博之研究分担者も交え、診療科横断的な希少癌として後腹膜由来の軟部腫瘍のガイドラインを作成することが提案され、2018 年 10 月 19 日にガイドライン統括委員会が開催され、領域横断的なガイドライン作成委員会を策定し、国際医学情報センターの支援を受けながら作成を進めることとなった。ここでの協議事項を基に各学会 (日本整形外科学会、日本癌治療学会、日本泌尿器科学会、日本臨床腫瘍学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本婦人科腫瘍学会、日本サルコーマ治療研究学会) に働きかけ、作成委員会、Systematic Review Team を編成した。また、目標とする期日までに作成するた

めのスケジュール管理について国際医学情報センターの支援を受けることとなり、契約に基づいてその費用を本研究費から支弁した。

2019年3月4日に第1回作成委員会が行われ、疾患トピックの基本的特徴と診療アルゴリズムが示された。2019年11月4日に第2回作成委員会が開催されSCOPEが完成した。この後システムティックレビューが行われステートメントが完成する予定であり、2020年度中にはガイドライン作成が終了する予定となっている。なお、ガイドライン作成の参考資料とすべく、研究代表者の施設における後腹膜肉腫の診療科横断的解析を行った（論文発表4）。

#### 4．脳腫瘍診療ガイドライン

日本脳腫瘍学会と日本脳神経外科学会が作成する脳腫瘍診療ガイドラインについては、脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の杉山一彦委員長と2017年6月に面会・討議して以来、緊密な協力関係を築くことができている。本研究の一部として作成された小児上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)の診療ガイドラインは日本脳腫瘍学会のホームページにて公開されており、エビデンスが不足する中多くの困難を乗り越えてMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠したガイドライン作成を行ったひとつの模範例である。本班研究の目的の一つである希少癌のガイドライン作成方法の確立においてモデルケースとなっており、その詳細は今年度の分担研究報告書に掲載される。

成人膠芽腫、中神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍のガイドラインが改定され、これらは2019年5月に脳腫瘍診療ガイドライン第2版として刊行され、本研究を代表する成果物となった。現在日本脳腫瘍学会のホームページにも公開されている。さらに2019年9月14・15日および10月12日にガイドライン作成委員会が開催され、髄芽腫、視路・視床下部神経膠腫、成人グレード2神経膠腫、成人グレード3神経膠腫について検討が進められた。また、びまん性浸潤性橋神経膠腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍のガイドラインの原案が完成した。その後も2020年1月11日、2月5日と活発に作成委員会が重ねられ、前述の項目については最終版が2020年上半期に完成予定である。このように脳腫瘍領域においてはガイドライン

作成に関わる委員会が本研究班の研究費を使用して熱心で開催され、ガイドライン作成作業は順調に進んでいる。

#### 5．泌尿器科領域における希少癌の診療ガイドライン

泌尿器科領域では比較的希少な癌が多いが、日本泌尿器科学会は従来よりガイドライン作成に力を入れており、いくつかのガイドラインが完成している。しかし、陰茎癌、副腎癌、尿膜管癌など未整備な癌もあり、これらの癌種においてはガイドライン作成の基盤となるデータも不足している。また、ガイドラインが整備されている癌腫においても稀な組織型を呈することがあり、そうした特殊型に対してClinical Questionを設定し、何らかの推奨を行う必要性は西山博之研究分担者らにも指摘されている。その結果の研究成果として、今年度は尿膜管癌と尿道上皮癌亜型について研究を進め、特に後者は年間に500例程度の症例が診断されている実情が判明した。副腎癌についてはその後の調査で日本内分泌外科学会と共同で診療ガイドライン作成が進められており、既に完成間近であることが確認されたので、本研究の対象外とした。

陰茎癌についてはガイドライン作成委員長である神波大己研究分担者のもと、2019年4月13日と10月24日に作成委員会全体会議が開催され、2020年4月に第3回の会議が予定され、ここまでで文献検索が終了予定である。

#### 6．整形外科領域での希少癌ガイドライン作成

四肢の軟部肉腫については既に診療ガイドラインが存在するが、レックリングハウゼン病(神経線維腫症1型、以下NF1)患者の生命予後を最も低下させる悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)については他の軟部肉腫と異なる性格を有し、別項目としてガイドラインが必要となる。診療に際し、先行する叢状神経線維腫の悪性転化するタイミングの判断が重要となる。したがって病理診断科の参加が極めて重要であり、また外科治療は整形外科、皮膚科、形成外科で実施され、内科治療は腫瘍内科、NF1が遺伝病であることから遺伝カウンセラーの参加も必要となる。研究分担者の西田は日本レックリングハウゼン病学会の理事であり、同理事会でMPNST診療ガイド

ライン策定について了承を得た。現在各科、遺伝カウンセラーのガイドライン委員メンバーを選定している。

#### 7. 日本頭頸部外科学会との連携

日本頭頸部外科学会においては、既に頭頸部癌診療ガイドラインが存在し、2017年に小寺研究代表者がその改定版の査読を依頼され実施したところ、そこには既に多くの希少癌が含まれていた。それでも粘膜悪性黒色腫、聴器癌、頸動脈小体腫瘍、唾液腺導管癌、嗅神経芽細胞腫、腺様嚢胞癌など多くの希少癌が未掲載である。頭頸部外科学会は頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業を整備し、ビッグデータを活用してエビデンスを創出する体制を構築し、ガイドライン作成の準備を開始した。

日本頭頸部癌学会の診療ガイドライン委員長が丹生健一教授から本間明宏教授に変更となったことから、2019年度には本間教授に研究分担者に加わっていただいた。同時にガイドライン委員がかなり若返ったので、2019年7月3日に日本医療機能評価機構で開催されたオンデマンドセミナー)、さらには2019年9月にこの委員会メンバーのために行われたMindsガイドライン作成マニュアルに関する小セミナーなどで研修の機会を設けられた。その後ガイドライン作成の動きが活発化しているが、2020年に入り新型コロナウイルスの感染拡大もあり、様々な議論は主にメール審議で進められている。

#### 8. GIST診療ガイドラインの改定

GIST診療ガイドラインについては2008年に日本癌治療学会・日本胃癌学会の共同作業として作成されている。今回はその全面改訂にあたり、廣田誠一作成委員長に研究分担者に加わっていただき、Mindsガイドライン作成マニュアルに準拠した改定をお願いした。このためにシステムティックレビューチームを新たに立ち上げ、文献収集は日本医学図書館協会に委託した。若手主体となるシステムティックレビューチームがMindsガイドライン作成マニュアルにおける手法に不慣れであることもあり、システムティックレビューの方法についてMindsから講演者を招聘して行った講演会への参加の機会を提供した。改定作業は2020年3月の時点で継続中である。

#### 9. そのほかの消化器癌領域での希少癌ガイドライ

#### ン作成

大腸癌研究会では橋口陽二郎研究分担者を中心に将来的に小腸癌を含む小腸腫瘍のガイドラインの作成を視野に入れ、まずは小腸腫瘍取扱い規約の作成を開始した。その過程で診療科横断的なプロジェクト研究委員会が立ち上げられ、国内の施設で十二指腸癌を除外した2008～2017の小腸腫瘍症例を対象とするアンケート調査が実施された。このうち原発性小腸癌は227例が集積されており、73%が外科的切除、9%が内視鏡的切除、41%が薬物療法を受けていた。臨床試験はほとんど行われておらずエビデンスレベルは低いながら、このデータと文献検索に基づいてガイドラインを作成する意義があるとの結論に至っている。

#### **D. 考察**

##### 希少癌作成に関わる問題点

本研究を実施したことで、希少癌のガイドライン作成に際しどのような組織を主体として作成を進めるかについては様々な判断があり、一筋縄ではいかない場合もあることを学んだ。当初の構想は、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会のガイドライン作成委員会を通じて、両学会の人材の力を結集して希少癌ガイドラインの作成にあたるというものであった。このため研究代表者は研究費獲得の前年、日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員長に就任した際にその時点での日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員長(室圭研究分担者)、日本癌治療学会ガイドライン統括・連絡委員長(藤原俊義研究分担者)、国立がん研究センター希少がんセンター長(川井章研究分担者)、公益財団法人日本医療機能評価機構EBM医療情報部(Minds)部長(吉田雅博氏)をはじめ、各臓器の癌診療に造詣の深い会員を委員会に加え、本研究に備えた。しかし、日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会で討議を深めるにつれ、診療科によっては日常的に診療する腫瘍の多くが希少癌に相当する場合もあり、そのような診療科が担当するガイドラインにおいてはそもそも含まれている疾患すべてが発生頻度としては希少癌の定義を満たしていること、あるいは項目のひとつとして希少癌が扱われていることもしばしばであることが分かってきた。逆に言えば、希少癌の「診療・受療

上、不利な状況にあると考えられる癌種」という概念的な定義は、「診療ガイドラインが作成されていない癌種」に置き換えることも可能かもしれない。そして、こうした臓器別診療ガイドラインは各臓器、あるいは領域を代表する学会によって作成されていることから、今後新たな希少癌についてガイドライン作成を企図する場合にも、必ずしも日本癌治療学会、あるいは日本臨床腫瘍学会といった臓器・領域横断的な学会が主導して作成できるものではないことが判明した。唯一の例外と言えるのが、日本癌治療学会と日本胃癌学会が合同で作成しているgastrointestinal stromal tumor (GIST)の診療ガイドラインであるが、これは胃に圧倒的に多いとはいえ、主に消化管で臓器横断的に発生する腫瘍である。このような事情から、当初考えていた研究組織や研究方法では不十分であり、対象疾患を様々な方法であぶりだすだけでなく、臓器別各学会に積極的に働きかけて新規のガイドライン作成、あるいは既存のガイドラインに掲載されることが望ましい疾患の特定のために議論を重ねる必要があることが研究初年度（2017年度）に判明していた。以後、本年度（2018年度）に入ってからいくつかの学会と相談を継続した結果、新規ガイドライン作成を開始することが出来た。

臓器横断型学会と各臓器に特化した学会がともに同一のガイドライン作成に関わる際には各々の学会の役割を明確化する必要があり、これは必ずしも容易ではないことも確認された。泌尿器科学会との連携において、比較的早期に陰茎癌診療ガイドライン作成という方向性が決まったにもかかわらず作業開始が遅れた背景に、ガイドライン作成に際して日本癌治療学会がどのように関わるかについてのコミュニケーション内容が不明瞭であった点があり、これが2017年度の本研究の活動における研究代表者としての反省点となっている。日本癌治療学会が主体的に希少癌のガイドライン作成に関わるという研究開始前のコンセプトと、その後到達した臓器別各学会を主体として作成するのが現実的という修正案とのずれが会議の中で十分に解消されないままであったことから、日本泌尿器科学会としてスタートを切りかねていたという事情がわかり、従来からガイドライン作成に習熟している日本泌

尿器科学会に2018年度に入ってから全面的に委任するかたちで話がまとまったが、委員の選考や理事会での承認などに予想以上に時間がかかり、作成開始は2019年度にずれ込んだ。すべての担当者が所属医療機関において本来の業務を抱える中で、希少癌のガイドライン作成はプラスアルファとしての貢献を強いる作業であり、曖昧な点を残すと作業を開始するという第一のハードルを越える前にあつという間に無為な時間が経過することを学んだ。幸い、現在ではこのガイドラインについてのキックオフを修了し、作成が開始されている。

学会間のコラボレーションも重要であった。小腸腫瘍は大腸外科医が手術することが多く、小腸腫瘍のガイドラインを作成するのは大腸癌と同様に大腸癌研究会と考えられていた。しかし、その一部に分類される十二指腸癌の治療の主体は解剖学的な事情から多岐に渡っていた。専門病院においては占拠部位が十二指腸球部である場合には胃外科医が関わることも多いが、下行部、水平部においては膵頭十二指腸切除術が行われることになり肝胆膵外科医が担当することが多い。一方、診断においては近年上部内視鏡における観察範囲が十二指腸に及び、比較的早期の症例が内視鏡医によって診断される機会が増えている。そこで診断・内視鏡治療から薬物療法までを網羅するために日本胃癌学会と日本肝胆膵外科学会の合同プロジェクトにする必要があり、日本胃癌学会から主に内視鏡医、腫瘍内科医、日本肝胆膵外科学会から外科医の委員を推薦いただき、作成委員会を組織した。昨今診断される機会が増えているうえに、早期癌や腺腫を対象とした腹腔鏡内視鏡合同手術(LECS)の保険収載を目指していた時期と重なったため内視鏡医の関心も深く、また、ちょうど小腸癌の薬物療法について関心がもたれ始めていた時期に重なり腫瘍内科医からも注目されるガイドラインとなった。こうした事情からガイドライン作成委員の意識は高く、強い熱意をもって課題に取り組みながらvotingに至ったことが特筆される。また、胃癌や膵癌のガイドライン作成委員より若い世代の委員が多く、Mindsガイドライン作成マニュアルについての学習の要望もあり、作委員会における討議の機会に加えて、講演会等を通じてガイドライン作成に習熟した若手医師を多く育

成できたと実感している。

一方、ゲノム情報等をもとに臓器横断的な治療を提案できる分野においては臓器横断的学会の力がいかに発揮された。「ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する診断および免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関する暫定的臨床提言」については、当初は日本癌治療学会を中心に編纂されていたが、日本臨床腫瘍学会からも多くの作成委員に協力いただいております、その改訂版として「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」の作成を開始する際は日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会の共同のプロジェクトとして進めることとなった。また、改定に際してNTRK融合遺伝子陽性固形癌を新たに対象に加えたことから、日本癌治療学会の檜山英三理事(広島大学小児外科教授)を中心に小児も含んだ内容とすることとなった。保険適応の確立した治療法が極めて乏しい希少癌が多い小児固形癌領域についても、今後は治療法の開発が進めやすくなるものと期待したい。この分野では、「これまで手つかずであった希少癌において各学会に提案してガイドライン作成する」という本研究班の流れとは別に、急激に進むゲノム医療と歩調を合わせるべくスピーディーな展開が必要とされており、それに応じたスケジュールでガイドライン作成が進んでいる。

#### 希少癌ガイドラインを作成するmotivationについて

研究期間を通じてもっとも活動性が高かったのは脳腫瘍診療ガイドラインの作成委員会であった。この点については日常的に診療する癌種の大部分が希少癌であるという診療科特有の事情が高い意識につながっているとの考察がなされている。十二指腸癌診療ガイドラインにおいてもガイドライン作成の提案から約3か月で第1回の作成委員会が開催されるという異例のスピード感を体験した。その背景には、上部内視鏡が主に胃癌のスクリーニングに用いられるようになったのを契機に十二指腸癌の早期診断例が増加しており、これに伴い特に内視鏡治療の分野で新しい手技が生み出され、倫理審査のうえで臨床研究として実施されている現状があった。これらの手技や適応について国内でコンセンサスを得てガイドラインを作成

することの重要性が強く認識されていたタイミングでもあり、熱意をもってこの事業に取り組む作成委員の積極的な関与に恵まれ、ガイドライン作成は順調に進んでいる。希少癌とは言え、ひとたびニーズが共有されればガイドライン作成は強力に進められるものであることが実感された。

また、十二指腸癌においては日本肝胆膵外科学会の高度技能医修練施設Aを対象とした後方視的調査と、National Clinical Database (NCD) を利用した参加施設全てを対象とした調査が企画され、手術手技の安全性や至適なリンパ節郭清範囲を含む検討がなされることになった。こうした研究を契機に研究者間の交流が深まり、希少癌に関する情報が増えることが期待される。

#### 希少なvariant subtypeに関わるガイドライン

「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」といったゲノム解析等に基づく希少癌フラクションにおけるガイドラインの作成が進んだ。

一方、このような分子遺伝学的情報に基づく希少フラクションとは別に、組織型や発生母地を通常と異にするvariant-subtypesといわれる希少フラクション(胃内分泌細胞癌、食道癌肉腫、膀胱扁平上皮癌など)が存在することは病理学的な記述が充実した各癌種の取扱い規約などでは以前から知られている。こうした癌の生物学的特性や薬物療法に対する反応などは通常型の癌(胃腺癌、食道扁平上皮癌、膀胱尿路上皮癌など)とは異なることが多いが、既存のガイドラインでは十分な記載がなされていないことが2018年5月の班会議で指摘されている。こうしたvariant subtypeについてひとつずつでもCQと解説を作成して既存のガイドラインに加えることができれば、それも本研究の成果として意義があると考えられたが、2019年度には既に開始されているガイドラインの作成作業で手一杯となり、この見地からの進捗が得られなかった。

#### 希少癌ガイドライン作成のコツについて

本研究を通じて、以下のようにまとめておくこととする。

システマティックレビューに際して、領域毎に採用する文献の選定基準を取り決め（例：10 例未満の症例集積は除外、症例報告は除外する等）吟味を行うとよい。また、システマティックレビューにはプロである図書館司書や業者の支援を受けることが望ましい。システマティックレビューを円滑に行うには PICCO(patient, intervention, comparisons, outcome)における outcome をできるだけ少なくすることも考慮に値する。また、Outcome 毎に評価シートを作成しなければならないので、評価シート作成の過程で必要かどうか迷うようであればさらに減らしてもよい。希少がんでのエビデンス総体作成には多くの場合定性的評価シートを用いることとなる。このシートにはバイアスリスク、非一貫性、不正確、非直接性、出版バイアス、など聞き慣れない項目が多いが、Minds のガイドライン作成マニュアルやその関連の講習会に参加し、理解することが重要である。一方、作成委員全員がエビデンス総体を理解するには定性的評価シートのみでは困難であり、古典的な構造化抄録も作成して委員全体に情報を共有することが推奨される。

推奨度決定に際して、エビデンスが乏しい CQ に関しては「明確な推奨が出来ない」、もしくは今後のエビデンス構築が必要な項目いわゆる「Future research question」とする方法もあるが、希少癌領域では将来的にも明確なエビデンスが出ないことも予想されるため、エビデンスレベルが低くとも現段階で判明している内容に基づいて推奨すべき診療内容を示す意義があると考え。特に薬物療法においては保険適用となっていないケースもあり慎重な記載が要求されるが、それでも実地臨床の場で「治療法が存在しない」という説明で完結とならない以上、得られるエビデンスの範囲内で現時点の best practice と考えられる治療法を抽出する意義はある。

エビデンスの補完にはがん登録や NCD などのビッグデータの応用も有用である。現在までに得られている知見を統合した総論の記述を中心とし、高いレベルの存在する領域のみ総論とは別個に CQ を設定し、推奨文、推奨レベルを決定するという編集方針となることもありうる。

## E. 結論

希少癌診療ガイドラインの作成には臓器別のガイドライン作成に関わっている関係各学会の主体的

な関与が不可欠である。疾患によっては複数の学会の関与を要し、調整が必要である。ガイドライン作成のプロセスにおいて多施設共同の研究を含む付随的な研究が行われる可能性が生じ、エビデンスの増加が期待できる。

研究期間内に「脳腫瘍診療ガイドライン2019年版」、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」を出版できたが、他に十二指腸癌診療ガイドライン、後腹膜肉腫診断ガイドライン、陰茎癌診療ガイドラインが新規ガイドラインとして完成間近である。こうしたガイドライン作成の過程で活発な人材交流が行われ、人材育成がなされたのも本研究の成果と考えている。最後になるが、ガイドライン作成にはやはり資金が必要である。熱意のみでは長期的展望に立ったガイドライン作成は困難である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

研究代表者：小寺 泰弘

### 1. 論文発表

1. Mishima S, Muro K (著者 16 名中 9 番目), Nishiyama H(著者 16 名中 11 番目), Kodera Y(著者 16 名中 15 番目) et al. Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. Int J Clin Oncol 2020; 25:217-239.
2. Naito Y, Nishiyama H(著者 26 名中 12 番目), Kodera Y(著者 16 名中 24 番目), et al. Japan society of clinical oncology/Japanese society of medical oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and periatric patients with neurotropic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors, cooperated by the Japanese society of pediatric hematology/oncology. Int J Clin Oncol 2020; 25:403-417.
3. Yoshino T, Pentheroudakis G, Kodera Y(著者 19 人、15 番目) et al. JSCO/ESMO/ASCO/JSMO/TOS:



International expert consensus recommendations for tumor-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. Ann Oncol 2020 Apr 6 [Epub ahead of print].

4. Sassa N, Yokoyama Y, **Kodera Y** (著者 9 名中 8 番目), et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of retroperitoneal tumors: a comprehensive data collection from multiple departments. Int J Clin Oncol 2020 Jan 16 [Epub ahead of print].
5. Japanese Gastric Cancer Association (corresponding author: **Y. Kodera**). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5<sup>th</sup> edition). Gastric Cancer 2020 Feb 4 [Epub ahead of print].
6. Mizuno K, Ito T, **Kodera Y** (著者23名中16番目), et al. Real world data of injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies. J Gastroenterol 2020 Mar 2 [Epub ahead of print].
7. Okada N, Iwama S, **Kodera Y** (著者33名中24番目), et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by

anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study. Br J Cancer 2020 122(6):771-777.

## 2. 学会発表

1. 三嶋沙織、谷口浩也、**小寺泰弘**、吉野孝之. Current clinical practice pattern in routine deficient DNA mismatch repair tests to identify patients who are appropriate for immunotherapy: Internet questionnaire across Japanese Oncology Societies. 第57回日本癌治療学会学術集会 International Oral Session. 2019年 福岡

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし