

## 脳腫瘍診療ガイドラインの改定関わる研究

杉山一彦 広島大学病院化学療法科 教授

### 研究要旨

脳腫瘍診療ガイドライン第1版に含まれている成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍の3章を改定した。これらとすでにネット公開していた上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインをあわせて、2019年5月に脳腫瘍診療ガイドライン第2版として刊行した。その他、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草稿がほぼ完成し、現在、パブリックコメント応募の準備中である。小児上衣腫については2020年度下半期、髄芽腫、視路・視床下部神経膠腫、成人神経膠腫については2020年下半期にその草稿を完成予定であり、包括的脳腫瘍診療ガイドライン作成を目指していきたい。また、この過程で経験した方法論を他領域の希少がんガイドライン作成に反映していきたい。

### A．研究目的

- 1．希少癌のガイドラインを作成する。
- 2．エビデンスが少ないなど希少癌に特有な不利な状況の中でのガイドライン作成の経験を共有し、その方法論を確立する。

以上の目的で、脳腫瘍領域でガイドライン作成を進めることとした。

### B．研究方法

脳腫瘍診療ガイドラインは2009年、日本癌治療学会より日本脳神経外科学会に脳腫瘍ガイドラインの作成依頼があり、日本脳神経外科学会が日本脳腫瘍学会に作業を依頼したことを嚆矢とする。同年末、日本脳腫瘍学会に脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会が発足、同学会理事を中心に作成の準備が開始された。原発性脳腫瘍は病理分類が150種類以上存在する上、委員会構成メンバーのガイドライン作成の経験は乏しく、なかなか作業は進まなかったが、2012年夏、成人脳腫瘍で代表的な3分野、成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍に絞ってガイドラインを作成しながら、手順を理解する方針が確定した。また、新たに脳腫瘍の放射線治療を専門とする3名の委員を追加して作成作業を進めることとした。

この間、2014年小児・血液がん学会や結節性硬

化症学会より作成の要請のあった上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドライン作成に着手した。2016年6月上記3部門についての脳腫瘍診療ガイドライン第1版が完成、出版された。2017年には小児5分野（髄芽腫、上衣腫、びまん性浸潤性橋神経膠腫、視路・視床下部神経膠腫、中枢神経系胚細胞腫瘍）と成人グレード2/3神経膠腫のガイドライン作成working group（WG）が構成され、それぞれの部門のガイドライン作成が開始された。また、成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍の改訂WGも作られた。小児脳腫瘍は作成の先行していた上衣下巨細胞性星細胞腫ガイドラインについてMINDS2014に準拠して作業を進め、作成手順を委員会全体に共有することとした。

こうした中、2017年6月29日に本研究班の概要について説明を受けた。2016年版の脳腫瘍診療ガイドラインには成人膠芽腫、成人転移性脳腫瘍、中枢神経系原発悪性リンパ腫という3つの癌種しか含まれていない現状を確認し、2018年の後半に予定されている次期ガイドライン改定に向けて取り扱う疾患を増やすこととし、本班研究と連携して作成を進めることとなった。2018年度は小児上衣下巨細胞性

星細胞腫の診療ガイドラインと上記3部門の改訂が作業の主眼となった。小児上衣下巨細胞性星細胞腫の診療ガイドラインはMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し、まずアルゴリズムの作成に伴って5つのClinical Question (CQ)を設定し、PubMedを主に使用して文献検索を行い、システムティックレビューを経て、各CQを担当するガイドライン委員が草案を記載し、メール審議の上で委員会を開催して推奨度の投票を行うという模範的な方法で作成した。3部門の改訂においては、膠芽腫3項目、転移性脳腫瘍4項目、中枢神経系悪性リンパ腫10項目(内4項目は旧項目の再分割)の推奨の変更や新推奨の追加を検討した。

### C. 研究結果

2014年に小児血液学会の要請で作成を開始していた小児上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドライン案が2017年10月に完成し、パブリックコメントを求める状況となった。その後拡大委員会で最終承認を得たのちに2018年12月、日本脳腫瘍学会ホームページに公開された。また、改訂3部門については2018年10月の拡大委員会で承認され、2019年2月同ホームページに公開された。尚、これらの成果は2019年5月脳腫瘍診療ガイドライン第2版として出版した。その他、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作成がほぼ完成し、現在、パブリックコメント応募の準備中である。小児上衣腫については2020年度下半期、髄芽腫、視路・視床下部神経膠腫、成人神経膠腫については2020年下半期に完成予定である。髄芽腫や神経膠腫については希少がんといえ、それぞれの癌腫に数本から十数本のランダム化比較試験が存在する。そこで2020年2月5日、MINDにご協力を頂き、メタ解析の講習会をwebを使用して脳腫瘍ガイドライン拡大委員会のメンバー、SR委員に対して行った。概論中心であったが、参加者からはメタ解析に概念がよく理解できた好評を得た。今後、Review Managerを使用したメタ解析の実践についての講習会を予定している。

### D. 考察

小児上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインに

おいては、定期的な画像診断、非急性症候性(増大あり)または無症候性の段階での外科的摘出、外科的切除にならない場合のmTOR阻害薬の投与か放射線治療を行うことについて、いずれも「提案する」というレベルの推奨であり、エビデンスが極めて少ない現状を表していた。Minds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠して作成されており、希少癌に特有な状況の中でのガイドライン作成のモデルケースとなりうると考察される。そこには、本ガイドラインの作成に際し、Mindsのセミナー等で学習するほか、Mindsのスタッフとコンタクトを取りながら、作成法を学びつつその方針を遵守して作成したという背景があり、周到な準備の結果作成されたガイドラインである。このようなガイドライン作成の経験を班会議等において研究班の中で共有し、本研究班の目的のひとつである希少癌ガイドライン作成の方法論の確立に役立てることになる。

また、改定作業においては想像以上に追加エビデンスの公表があり、改訂部分と次期全面改定への課題部分が洗い出される結果となったが、逆に全面改定への意欲の高まりや作業過程の短縮に繋がり、まず、形を残すことの重要さが実感できた。

### E. 結論

期間内に小児上衣下巨細胞性星細胞腫ガイドラインの第一版と成人膠芽腫、中枢神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍ガイドラインの改定案が2019年5月に完成した。前者は極めて希少癌な癌種のガイドライン作成のモデルケースとなりうるガイドラインであり、PICOの策定方法や定性的評価シートの記入方法のこつなどを経験することができた。今後は髄芽腫や神経膠腫等のガイドライン策定を通じて、定量的評価シートの記入方法やエビデンス総体の作成情報の共有方法、メタ解析の実践等を経験し、包括的な脳腫瘍ガイドラインを作成していきたい。

### G. 研究発表

- ・脳腫瘍診療ガイドラインの作成 2018\_10\_20\_第56回日本癌治療学会学術集会 がん診療ガイドライン統括・連絡委員会企画シンポジウム
- ・ 広島県がん診療連携拠点病院におけるWHO2016 神経膠腫診断体系の現状(シンポジウム)

ム 脳腫瘍の分子チャート), 第 37 回日本脳腫瘍病理学会, 2019.6.1, 名古屋市  
・ AYA 世代脳腫瘍における問題点 germinoma 長期生存者の観点から. 第 57 回日本癌治療学会学術集会(教育シンポジウム AYA 世代がんの診断と治療). 2019.10.25: 福岡市

## 文献

- 1) Wakabayashi T, **Sugiyama K**, et al; Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG). JCOG0911 Integra study; a randomized screening phase II trial of interferon beta plus temzolomid in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma. J Neurooncol. 2018;138(3):627-636.
- 2) Kayama T, **Sugiyama K**, et al; Japan Clinical Oncology Group. Effects of Surgery With Salvage Stereotactic Radiosurgery Versus Surgery With Whole-Brain Radiation Therapy in Patients With One to Four Brain Metastases (JCOG0504): A Phase III, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2018 Jun 20: [Epub ahead of print]
- 3) Yamasaki F, **Sugiyama K** et al. Effect of bevacizumab against cystic components of brain tumors. Cancer Med. 2019;8:6519-6527.
- 4) 日本脳腫瘍学会編集 (脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会 委員長 杉山一彦) 脳腫瘍診療ガイドライン2019年版、金原出版、東京、2019年
- 5) Takami H, **Sugiyama K**, et al; Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium (the iGCT Consortium). Intratumoural immune cell landscape in germinoma reveals multipotent lineages and exhibits prognostic significance. Neuropathol Appl Neurobiol. 2020; 46: 111-124.