

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

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に関する研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 小寺 泰弘

令和元（2019）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

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に関する研究	1
小寺泰弘	

II. 分担研究報告

1. 十二指腸癌診療ガイドライン作成に関する研究	18
庄 雅之（研究協力者）、小寺泰弘	
2. ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対する免疫チェックポイント阻害薬を用いた診療に関するガイドライン（提言）策定に関する研究	23
室 圭	
3. 後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に関する研究	28
川井 章、岩田慎太郎（研究協力者）、加藤陽子（研究協力者）、小田義直	
4. 脳腫瘍診療ガイドラインの改定と新項目追加に関わる研究	33
杉山一彦	
5. 泌尿器悪性腫瘍における希少癌及び希少組織型に対する診療ガイドライン作成に向けた基盤構築に関する研究	36
西山博之、神波大己	
6. 希少軟部腫瘍の診療ガイドライン作成における多科連携の重要性に関する研究	39
西田佳弘	
7. 頭頸部希少癌の診療ガイドライン作成に向けた研究	42
丹生健一	
8. GISTガイドライン改定に関する研究	44
廣田誠一	
9. 小腸癌診療ガイドライン作成に向けた小腸腫瘍データベース構築、小腸腫瘍取扱い規約作成に関する研究	46
橋口陽二郎、田中信治（研究協力者）	
10. 適応外使用の現状把握と希少がんを対象とする診療ガイドライン作成に関する研究	49
安藤雄一	
11. 日本癌治療学会ガイドライン統括・連絡委員会の活動と「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」との連携	51
藤原俊儀	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	54
---------------------	----

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
（研究総括報告書）

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生み、そこから作成の手法を確立することが本研究の副次的な目的である。脳腫瘍診療ガイドラインにおいては副次的目的も十分に達成可能との感触が得られた。昨年度既にガイドライン作成において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領域において成果物を得るとともに、今年度は十二指腸癌と後腹膜肉腫についてガイドライン作成委員会を立ち上げ、2019 年度内の完成を目標にガイドラインの作成を開始した。

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・医学部附属病院・病院教授）
安藤 雄一（名古屋大学・医学部附属病院・教授）
丹生 健一（神戸大学・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）

研究協力者

庄 雅之（奈良県立医科大学・教授）
岩田 慎太郎（国立がん研究センター・医員）

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、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

A. 研究目的

る薬物が存在しない。さらに小児腫瘍においては、同一疾患であっても小児には保険収載されていない薬物が存在する。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。Oncologic emergencyにおいてはこうした申請や承認を緊急で行う必要があり、審査を行う側にとっても大きな負担となっている。

一方、こうしたことが起きる背景として看過できない事実がある。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ということになる。このような状況から、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よいのか、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。特に患者数が必ずしも少なくない場合で治療内容に特殊な技術や医療資源を必要としない場合には、希少癌でありながら標準治療が確立されているGISTのように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。

そこで、本研究に先立ち、癌の診療ガイドラインがこれまで主に5大癌等の診療に果してきた役割に着目した。「胃癌治療ガイドライン第1版」が出版されたのは2001年にさかのぼるが、その時点での日本胃癌学会のアンケート調査によれば、外科手術の術式や補助化学療法の適応についてのエビデンスが存在しなかった時代背景もあり、同一施設内でも医師により治療方針が異なる場合がしばしば存在した。また、標準治療と臨床研究として行うべき治療にも明らかな境界はなく、文字通りあらゆる治療が医療者の裁量で行われていた感がある。わが国初の癌診療ガイドラインである「胃癌治療ガイドライン第1版」は、テキストブック形式によるみなし標準治療の解説書として作成されており、発刊後には医療者はこれを教科書とし

て読む形で診療の一助にできるようになった。

その後、多くの癌種・疾患に対して診療ガイドラインが作成されると、これらのガイドラインの評価、それに基づく改訂も重要なプロセスとなっていた。こうした中で編纂されたMinds診療ガイドライン作成マニュアルに則れば、何らかの議論を要する重要な臨床的課題については必要なClinical Question (CQ)を作成し、システマティックレビューを通じて可能な限り妥当なステートメントを作成し、それに対する推奨度を決めることになり、こうした形で作成されたCQとそれに対する推奨度がガイドラインの根幹となる。この手法であれば明確なエビデンスが少ない中でも何らかの推奨度のステートメントに行きつけることになり、希少癌の診療ガイドラインも作成可能である可能性が示唆されていた。

以上の観点で本研究を開始したが、昨年度に小児杉山一彦研究分担者を中心に上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)のガイドラインを作成する過程で、Mindsのマニュアルに沿った作成方法は極めて希少な腫瘍においても有用であることが改めて実感され、それが今年度の研究につながっている。

研究の目的

ガイドライン作成の需要が高い希少癌をネット情報等の解析により取捨選択し、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し、得られた情報はウェブサイト等を通じて社会に発信する。

B. 研究方法

昨年度は医療情報の収集、拡散を職務とする医療情報メディア、メディカルノートに依頼してインターネット上のキーワードのヒット数による網羅的なネット検索の解析を実施し、小田義直研究分担者、藤原俊義研究分担者を中心に検討した。また、病名

と共に検索される他のキーワードの収集・解析により、ネットユーザーが問うているClinical Question (CQ)を浮き彫りにする手法も試みた。さらに国立がん研究センター希少がんセンターでのホットライン（電話相談窓口）に寄せられた相談内容の解析も、ガイドライン作成の需要がある希少癌を探るヒントになると考えられ、川井章研究分担者を中心に実施した。これらの検討から、小腸癌（十二指腸癌を含む）、後腹膜軟部腫瘍、陰茎癌などがガイドライン作成の対象として抽出されてきた。それと並行してこれらの疾患のガイドライン作成を実現すべく各学会と調整を重ね、今年度はいくつかのガイドラインの作成が開始された。

また、名古屋大学附属病院において適応外使用申請例を解析し、がん治療、あるいはがん薬物療法の適応外使用申請に占める割合などリアルワールドにおける希少がんへの対応の現状を調査した。

ガイドライン作成に際して、各学会の理事長やガイドライン委員長と討議し、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、患者団体など）を日本癌治療学会から提供することと、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が本研究班の重要な使命と考えている。そこで今年度は、新たにガイドライン作成が決まった領域、および昨年度ガイドライン作成、あるいは改定を開始できた領域のガイドライン作成委員長を順次研究分担者に加えた上で研究が開始された。

具体的には、昨年度から活発に脳腫瘍領域のガイドライン作成に携わっている脳腫瘍診療ガイドライン作成委員長・杉山一彦教授と作成委員・安藤雄一教授、小腸腫瘍について取扱い規約作成に取り組み始めた大腸癌研究会ガイドライン委員長・橋口陽二郎教授、陰茎癌診療ガイドライン作成委員長・神波大己教授、頭頸部癌診療ガイドライン作成委員長・丹生健一教授、デスマイド診療ガイドライン作成委員長で後腹膜軟部腫瘍にも造詣の深い西田佳弘教授、日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会委員で後腹膜軟部腫瘍診療ガイドラインの泌尿器科系委員となった西山博之教授が研究分担者に加わった。また、十二指腸癌診療ガイドラインについては日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会から作成委

員を紹介いただき、その中から作成委員長に先行された庄雅之教授には来年度から研究分担者に加わっていただく予定とした。

昨年度の報告書にあるようにエビデンスに乏しい現状では後方視的であってもなるべく大きなデータで検討を進める必要があり、NCDデータ等で診療（手術）を行った病院の数や分布を把握し、そうした病院からNCDデータには含まれていない予後等に関わるデータの提供をいただき解析することから研究を開始する必要性が想定された。その一例として、十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会においては、最適な手術術式やリンパ節郭清範囲を確立する目的で、学会の認定修練施設を対象とした後方視的なアンケート調査と、NCDデータベースを使用する前向きの調査の両方を行う予定とした。

こうした活動内容について逐次ウェブサイト <https://kishougan.jp/>

において情報提供するとともに、藤原俊儀研究分担者が企画する日本癌治療学会の企画シンポジウム「癌診療ガイドラインの進化と利用者からの視点」でも現況を報告した。

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

昨年度の調査から十二指腸癌のガイドライン作成を推進することになった。十二指腸の中でも特殊な位置づけとなる Vater 乳頭部については、胆道癌診療ガイドラインに含まれていることから、同部を除く十二指腸腫瘍のガイドラインを作成することについて榑野正人胆道癌診療ガイドライン委員長の了解を得た。十二指腸癌が小腸癌の一部であるという事実もあり、小腸癌については橋口陽二郎研究分担者をガイドライン委員長とする大腸癌研究会で小腸腫瘍の取扱い規約を作成したのちにガイドライン作成を考慮することになっていることから、このガイドラインとの棲み分けも議論されることとなった。しかし、橋口研究分担者らと討議する中で、小腸癌に対する手術術式が小腸切除と端々吻合からなり、下部消化管外科の領域に入るのに対し、i)十二指腸癌に対しては解剖学的事情から胃・十二指腸切除術、膵頭十二指腸切

除術など様々な術式が行われており、特に肝胆膵外科医が治療を担当することが多い点、ii) 上部消化管の内視鏡検査により早期病変が診断される事例が増え、それに対する治療も上部消化管疾患や胆道疾患を専門とする内視鏡医が担当することが多い点より、小腸腫瘍のガイドラインとの棲み分けが必要と判断された。

2018 年度に入り、日本胃癌学会理事会での討議や日本肝胆膵外科学会理事とのメールでのやり取りを経て、両学会の尽力でガイドライン統括委員とガイドライン作成委員会の初回メンバーが決まった。小寺研究代表者が「疾患の基本的特徴」（資料 3）を作成するなど準備を進め、2018 年 8 月 16 日に第 1 回作成委員会が開催され、本研究班の主旨、十二指腸ガイドライン作成の意義や今後の方向性が共有された（議事録：資料 4）。ガイドライン作成委員長に奈良県立医科大学消化器・総合外科の庄雅之教授が選出された（2019 年度には本研究班の研究分担者に加わることとなった）。対象疾患は癌と前癌病変の位置づけとなりうる腺腫のみとし、悪性リンパ腫などは除外することが決定された。また、内視鏡診断、薬物療法の分野での委員の追加が提案された。

2018 年 11 月 2 日に第 2 回の作成委員会が開催され、大腸癌研究会がガイドライン作成を担当することになる小腸腫瘍との境界をトライツ靱帯左縁と定めた（議事録：資料 5）。アルゴリズムと CQ の作成を内視鏡治療、外科治療、薬物療法などいくつかのサブグループに分けて進めることとなり、本疾患に関わる全国調査やアンケート調査を実施する可能性について議論が交わされた。その後アルゴリズム、CQ の草案などがメールで共有された上で、2019 年 1 月 12 日に第 3 回の作成委員会が開催され、主に CQ 草案について解説が加えられた（議事録：資料 6、CQ 草案：資料 7）。また、肝胆膵外科学会認定修練施設を中心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記載を行うこととした。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（資料 8, 9）。これについては 2019 年度後半に研究協力者を募集し、NCD データベースにいくつかの項目を追加したものに前向きの症例登録を行うこと

となるので、その内容を生かすのはガイドライン改訂時となる。

2. dMMR 固形癌

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。

日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会から推薦された作成委員が集結した 2018 年 3 月 4 日の第 1 回プロジェクト会議で作成委員長は吉野委員と決定され、委員のブレインストーミングを行った上で、国内の医師を対象としたアンケート調査を実施した（資料 10）。この結果は 2019 年度の日本癌治療学会学術集会で公表予定である。この内容を参考にして dMMR の検査方法やその対象、その結果を踏まえた免疫チェックポイント阻害剤使用のタイミングなどについての指標となる文書を吉野委員長が中心となって作成した。この文書は将来的にはガイドラインの位置づけになると想定されるが、その初版に相当する今回の文書は現時点ではガイドラインの定義に馴染まないという考えから「暫定的臨床提言」と名付けられた。2019 年 1 月にドラフトを作成して委員間で共有し、その内容についてメールで意見交換を行った上で、2019 年 2 月 3 日に第 2 回のプロジェクト会議（資料 11）を行い、各 Clinical Question における推奨度について voting を行った。

2 月には「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」として日本語版ドラフトが完成し、委員間のメール審議で微修正の上、3 月にネットに公開し、パブリックコメントを求めた。その結果としての最終版を資料 12 とする。この内容は三島沙織委員により 2019 年度の日本癌治療学会学術集会で公表予定である。4 月 6 日に英語版（資料 13）が完成し、これは International Journal of Clinical Oncology に投稿予定である。来年度以降、この暫定的臨床提言はガイドラインを目指して改訂されるが、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ることとなった。

3. 後腹膜肉腫診療ガイドライン

2017 年度より川井章研究分担者とともに、整形外科領域の希少癌を対象としたガイドライン作成について討議していた。四肢の軟部腫瘍のガイドラインは既に日本整形外科学会が作成しており、本研究としてはこれを改定するにあたりシステマティックレビューチームの交通費などを支援するにとどまっていたが、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た。腫瘍学的には整形外科領域である四肢の軟部腫瘍と同様であるが、治療の関わる診療科は骨盤外科として消化器外科、泌尿器科、婦人科など多くの診療科が関わることになることから、本研究の対象に適すると考えられた。施設内でもこの領域に関心を持ち、研究を開始しているが（資料 14）、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（議事録：資料 15）。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。ガイドライン作成委員長は川井章研究分担者に決定した。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 2 月 23 日に第 1 回後腹膜肉腫診療ガイドライン作成委員会が開催され（議事録：資料 16）、本研究の期間内にガイドラインを公開することを目標にガイドライン作成を進めることとなった。

2018 年度の成果物としては、疾患トピックの基本的特徴（資料 17）と診療アルゴリズム（資料 18）が挙げられる。

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た。昨年度中に完了し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、今年度に入りパブリックコメントの収集を経てホームページで公開されたが、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り、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た。

成人膠芽腫、中枢神経原発悪性リンパ腫、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、本研究班の成果物となり、その4ページに本研究班が資金源になっている旨が記載された（資料19）。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、小児上衣腫については2019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に関与され、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。副腎癌については頻度が低いもののその多くが Stage IVであり、薬物療法を必要としているものの、手掛かりとなるエビデンスに乏しい。しかし、miss match-repair deficientな腫瘍の頻度が高いことが判明しており、本研究班が一翼を担っているdMMR固

形癌に関わる暫定的臨床提言に伴い免疫療法も治療法の選択肢に含まれることが判明した。

一方、陰茎癌については拠点病院のみで年間500例が診断されており、既に昨年度指摘されていたようにガイドライン作成の有力な候補であると言えた。ガイドライン作成委員長は2018年度から研究分担者に加わっていただいた神波大己氏に決定し、西山博之研究分担者も委員に任命された。日本癌治療学会をはじめとする関連学会にも依頼した作成委員の最終決定や日本泌尿器科学会での理事会承認等に時間を要したことから研究開始がやや遅れたが、2019年4月13日に初回のガイドライン作成委員会が開催されるに至り（資料20）、今後は着実にガイドライン作成の歩みが進められるものと期待される。

6. 整形外科領域での希少癌ガイドライン作成

整形外科領域では軟部腫瘍ガイドラインが改定を進めるほか、デスマイオイドのガイドラインが作成過程にある。デスマイオイドについては、既に厚生労働省難治性疾患政策研究事業「腹腔外発生デスマイオイド型線維腫症患者の診断基準、重症度分類および診療ガイドライン確立に向けた研究」班（研究代表者：名古屋大学整形外科 西田佳弘、研究分担者：川井章）

（平成26-29年度）、および厚生労働省難治性疾患政策研究事業「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究」班（研究代表者 石川秀樹、研究分担者 西田佳弘）（平成30年度）の事業であるために、本研究班としての関与はガイドライン作成会議の一部について費用負担をするにとどまった。

デスマイオイドはその発生部位の多彩さゆえに担当医は様々な診療科にまたがって存在する。しかし、デスマイオイドという疾患についての理解は診療科医によって異なり、グローバルな診療アルゴリズムについても必ず全診療科で同じ精度で共有されているわけではないことが判明した。このように現在デスマイオイドの希少性ゆえにガイドライン作成においての多くの課題が見つかっている段階にあり、これら乗り越える過程はSEGA診療ガイドラインと同様に、希少癌のガイドラインを作成する上でのモデルケースとしてそのノウハウの開発に一役買ってくれるものと期待される。

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と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。それでも未対応な希少癌は存在し、2018年3月に本研究班の費用負担で頭頸部希少癌診療ガイドライン作成委員会が開催され、新たに頸部食道癌、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、腺様嚢胞癌などについてアルゴリズムとCQを作成するという方向性が定まった。

一方、頭頸部領域の悪性腫瘍が事実上すべて希少癌の定義を満たしており、前向きな臨床試験によるCQの解決が困難であることから、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た。そして特段に希少な疾患として嗅神経芽細胞腫、頸動脈小体腫瘍、外耳道癌などに焦点を当てて研究班を発足させ、ガイドライン作成の準備を開始した。頭頸部外科ガイドライン担当者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き、これらのガイドライン作成をいかにして本研究班で支援するかについて討議を進める予定である。

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。今回の第4版では、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臨床ガイドライン作成の手引き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。また、Minds臨床ガイドライン作成の手引きに関する講演を日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部客員研究主幹の吉田雅博先生にお願いし、作成委員の中での理解を図った。改定作業は2019年度内の完成を目標として進められており、さらなる講演により委員の意思統一を図る予定である。

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を実施することとなった。現在各施設にて倫理委員会の承認取得に引き続いて症例データの入力が進められている。

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できるのかもしれない。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はなく、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、本研究で支援できる範囲でいくつかの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、従来より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。

一方、複数の学会にまたがる臓器につ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、今年度は日本癌治療学会を中心に編纂することとしたが、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、次の改定から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、こうしたガイドラインにおいては小児腫瘍を対象に含むかどうかという点が常に別途議論を必要とするところであるが、本ガイドラインについては日本癌治療学会の檜山英三理事（広島大学小児外科教授）を中心とする委員にも参画いただき、改訂に際して小児も含んだ内容とすることで合意に達している。そして、それに際しては臓器横断的な治療法決定に意義があるdMMR以外の希少癌フラクションも順次検討することになっている。今後はがんゲノム医療の推進を契機に、臓器別のみならず臓器横断的な見地からの癌診療ガイドライン作成が急速に進む可能性が改めて予見された。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。

希少癌ガイドラインを作成するmotivationについて

2017年度に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。2018年5月に行われた本研究の班会議では、この点について議論と考察がなされ、日常的に診療する癌種の中で

希少癌の比率が高い診療科ほどmotivationが高いという考察が得られた。

しかし、今年度は十二指腸癌診療ガイドラインの編纂を開始するにあたり、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。消化器疾患を担当する医師は日常的には主に5大癌に属する癌の診療に忙殺されているはずであるが、ひとたびニーズが共有されれば強い推進力が得られることが実感された。

また、腫瘍内科医、病理医も熱心に参加しており、この研究グループから薬物療法の臨床研究の提案や十二指腸癌の病態を探る基礎研究の提案がなされ、十二指腸癌の研究が急激に進む可能性も感じられた。

さらに、研究期間を通じてMindsのガイドライン作成マニュアルについての勉強が進み、若手を中心に編成された作成委員会全体でガイドライン作成の知識とスキルが共有され、浸透していることが実感された。これも本研究の成果と言えよう。

希少癌フラクションに関わるガイドライン

dMMR固形癌のような希少フラクションを希少癌と同列に考えるべきか否かには議論があり、個別化医療にこだわらなければ頻度の高い癌種のひとつにすぎず診断や治療方針の決定に苦慮することはないので、エビデンスに乏しい真の希少癌と同レベルの問題を抱えているとは言えないとの見方もあった。しかし、今後がんゲノム医療が推進されると、希少癌のひとつひとつで薬物療法の保険適応を議論するのではなく、希少フラクションで臓器横断的に薬物療法の承認が検討される方向に進むと思われる。したがって、本研究においては「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

エ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」のガイドラインへの改定を支援することとした。

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た。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、この点は例えば日本胃癌学会の理事会でも指摘しているが、現時点では反映されていない。次年度はこの点でも何らかの足跡を残したい。

E. 結論

希少癌診療ガイドラインの作成には臓器別各学会の主體的な関与が不可欠である。臓器別各学会のガイドライン委員長と連携することで、希少癌ガイドラインの作成支援体制を構築し、作成を開始することができた。このうち期間内に完成に至った小児上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)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て作成されており、希少癌ガイドライン作成の方法論の確立という観点からも意義のあるものであった。後腹膜肉腫診療ガイドラインでは既にガイドライン作成に習熟した委員による模範的な作成過程で作成された一例となろう。一方、十二指腸癌診療ガイドラインでは診療科横断的に関心を持つ委員がタイミングよく集結し、多くの付随的な研究につながる可能性と、ガイドライン作成に不慣れな委員による作成過程の好例となるとともに、多くの作成委員がそのスキルを習得することが今後も継続するガイドライン作成において大きな力となるものと期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

・脳腫瘍診療ガイドライン2019年版

1. 論文発表

1. Yoshida K, **Kodera Y**, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, Nagao N, Takahashi M, Takagane A, Watanabe T, Kaji M, Okitsu H, Nomura T, Matsui T, Yoshikawa T, Matsuyama J, Yamada M, Ito S, Takeuchi M, Fujii M. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 37(15):1296-1304, 2019
2. Tanaka C, Kanda M, Funasaka K, Miyahara R, Murotani K, Tanaka Y, Takeda S, Kobayashi D, Hirooka Y, Fujiwara M, Goto H, **Kodera Y**. Detection of indocyanine green fluorescence to determine tumor location during laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Results of a prospective study. Asian J Endosc Surg. Epub ahead of print, 2019
3. Tanaka C, Kanda M, Murotani K, Yoshikawa T, Cho H, Ito Y, Matsui T, Nakayama H, Yamada T, Kobayashi D, Fujiwara M, **Kodera Y**. Long-term quality of life and nutrition status of the aboral pouch reconstruction after total gastrectomy for gastric cancer: a prospective multicenter observational study (CCOG1505). Gastric Cancer. 22(3):607-616, 2019
4. **Kodera Y**, Yoshida K, Kumamaru H, Kakeji Y, Hiki N, Etoh T, Honda M, Miyata H, Yamashita Y, Seto Y, Kitano S, Konno H. Introducing laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer in general practice: a retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan. Gastric Cancer. 22(1):202-213, 2019
5. Nakayama G, Mitsuma A, Sunagawa Y, Ishigure K, Yokoyama H, Matsui T, Nakayama H, Nakata K, Ishiyama A, Asada T, Umeda S, Ezaka K, Hattori N, Takami H, Kobayashi D, Tanaka C, Kanda M, Yamada S, Koike M, Fujiwara M, Fujii T, Murotani K, Ando Y, **Kodera Y**. Randomized Phase II Trial of CapOX plus Bevacizumab and CapIRI plus Bevacizumab as First-Line Treatment for Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer (CCOG-1201 Study). Oncologist. 23(8):919-927, 2018
6. **Muro K**, Van Cutsem E, Narita Y,

- Pentheroudakis G, Baba E, Li J, Ryu MH, Zamaniah WIW, Yong WP, Yeh KH, Kato K, Lu Z, Cho BC, Nor IM, Ng M, Chen LT, Nakajima TE, Shitara K, Kawakami H, Tsushima T, Yoshino T, Lordick F, Martinelli E, Smyth EC, Arnold D, Minami H, Tabernero J, Douillard JY. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 30(1):19-33, 2019
7. Kashima H, Noma K, Ohara T, Kato T, Katsura Y, Komoto S, Sato H, Katsube R, Ninomiya T, Tazawa H, Shirakawa Y, **Fujiwara T**. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) promote the lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 144(4):828-840, 2019
 8. Takeda S, Shigeyasu K, Okugawa Y, Yoshida K, Mori Y, Yano S, Noma K, Umeda Y, Kondo Y, Kishimoto H, Teraishi F, Nagasaka T, Tazawa H, Kagawa S, **Fujiwara T**, Goel A. Activation of AZIN1 RNA editing is a novel mechanism that promotes invasive potential of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer. *Cancer Lett.* 444:127-135, 2019
 9. Morihiro T, Kuroda S, Kanaya N, Kakiuchi Y, Kubota T, Aoyama K, Tanaka T, Kikuchi S, Nagasaka T, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, **Fujiwara T**. PD-L1 expression combined with microsatellite instability/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer. *Sci Rep.* 9(1):4633, 2019
 10. Noma K, Shirakawa Y, Kanaya N, Okada T, Maeda N, Ninomiya T, Tanabe S, Sakurama K, **Fujiwara T**. Visualized evaluation of blood flow to the gastric conduit and complications in esophageal reconstruction. *J Am Coll Surg.* 226(3):241-251, 2018
 11. Kagawa S, Muraoka A, Kambara T, Nakayama H, Hamano R, Tanaka N, Noma K, Tanakaya K, Kishimoto H, Shigeyasu K, Kuroda S, Kikuchi S, Kuwada K, Nishizaki M, Shirakawa Y, **Fujiwara T**. A multi-institution phase II study of docetaxel and S-1 in combination with trastuzumab for HER2-positive advanced gastric cancer (DASH study). *Cancer Chemother Pharmacol.* 81(2):387-392, 2018
 12. Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Nishizaki M, Kagawa S, **Fujiwara T**. Sarcopenia and comorbidity in gastric cancer surgery as a useful combined factor to predict eventual death from other causes. *Ann Surg Oncol.* 25(5):1160-1166, 2018
 13. Kato T, Noma K, Ohara T, Kashima H, Katsura Y, Sato H, Komoto S, Katsube R, Ninomiya T, Tazawa H, Shirakawa Y, **Fujiwara T**. Cancer-associated fibroblasts affect intratumoral CD8+ and FoxP3+ T cells via interleukin 6 in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res.* 24(19):4820-4833, 2018
 14. Shirakawa Y, Noma K, Maeda N, Ninomiya T, Tanabe S, Kikuchi S, Kuroda S, Nishizaki M, Kagawa S, Kawahara Y, Okada H, **Fujiwara T**. Clinical characteristics and management of gastric tube cancer after esophagectomy. *Esophagus.* 15(3):180-189, 2018
 15. Watanabe M, Kagawa S, Kuwada K, Hashimoto Y, Shigeyasu K, Ishida M, Sakamoto S, Ito A, Kikuchi S, Kuroda S, Kishimoto H, Tomida S, Yoshida R, Tazawa H, Urata Y, **Fujiwara T**. Integrated fluorescent cytology with nano-biologics for peritoneally disseminated gastric cancer patients. *Cancer Sci.* 109(10):3263-3271, 2018
 16. Kuroda S, Choda Y, Otsuka S, Ueyama S, Tanaka N, Muraoka A, Hato S, Kimura T, Tanakaya K, Kikuchi S, Tanabe S, Noma K, Nishizaki M, Kagawa S, Shirakawa Y, Kamikawa Y, **Fujiwara T**. Multicenter retrospective study to evaluate the efficacy and safety of the double-flap technique as antireflux esophagogastrostomy after proximal gastrectomy (rD-FLAP Study). *Ann Gastroenterol Surg.* 3(1):96-103, 2018
 17. Tashiro K, Arikawa M, Fukunaga Y, Nakatani F, Kobayashi E, **Kawai A**, Miyamoto S. Free latissimus dorsi musculocutaneous flap for external hemipelvectomy reconstruction. *Microsurgery.* 39(2):138-143, 2019
 18. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, **Kawai A**. Minimal clinically important differences in Toronto Extremity Salvage Score for patients with lower extremity sarcoma. *J Orthop Sci.* pii: S0949-2658(19)30118-6, 2019
 19. Asano N, Matsuzaki J, Ichikawa M, Kawauchi J, Takizawa S, Aoki Y, Sakamoto H, Yoshida A, Kobayashi E, Tanzawa Y, Nakayama R, Morioka H, Matsumoto M, Nakamura M, Kondo T, Kato K, Tsuchiya N, **Kawai A**, Ochiya T. A serum microRNA classifier for the diagnosis of sarcomas of various histological subtypes. *Nat Commun.* 10(1):1299, 2019
 20. Sekimizu M, Yoshida A, Mitani S, Asano N, Hirata M, Kubo T, Yamazaki F, Sakamoto H,

- Kato M, Makise N, Mori T, Yamazaki N, Sekine S, Oda I, Watanabe SI, Hiraga H, Yonemoto T, Kawamoto T, Naka N, Funauchi Y, Nishida Y, Honoki K, Kawano H, Tsuchiya H, Kunisada T, Matsuda K, Inagaki K, **Kawai A**, Ichikawa H. Frequent mutations of genes encoding vacuolar H⁺-ATPase components in granular cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 58(6):373-380, 2019
21. Makise N, Sekimizu M, Konishi E, Motoi T, Kubo T, Ikoma H, Watanabe SI, Okuma T, Hiraoka N, Fukayama M, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. H3K27me3 deficiency defines a subset of dedifferentiated chondrosarcomas with characteristic clinicopathological features. *Mod Pathol*. 32(3):435-445, 2019
 22. Yamazaki F, Nakatani F, Asano N, Wakai S, Sekimizu M, Mitani S, Kubo T, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. Novel NTRK3 Fusions in Fibrosarcomas of Adults. *Am J Surg Pathol*. 43(4):523-530, 2019
 23. Araki Y, Yoshida A, Tanzawa Y, Endo M, Kobayashi E, **Kawai A**. Reconstruction of the Shoulder Joint with a Custom-Made Ceramic Implant After a Total Scapulectomy: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 8(1):e12, 2018
 24. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Watanabe SI, Kato T, Kinoshita T, Hiraoka N, Fukayama M, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. Extraskeletal Osteosarcoma: MDM2 and H3K27me3 analysis of 19 cases suggest disease heterogeneity. *Histopathology*. 73(1):147-156, 2018
 25. Ogura K, Susa M, Morioka H, Matsumine A, Ishii T, Hamada K, Ueda T, **Kawai A**. Reconstruction using a constrained-type hip tumor prosthesis after resection of malignant periacetabular tumors: A study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). *J Surg Oncol*. 117(7):1455-1463, 2018
 26. Yoshida A, Makise N, Wakai S, **Kawai A**, Hiraoka N. INSM1 expression and its diagnostic significance in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Mod Pathol*. 31(5):744-752, 2018
 27. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Hiraoka N, Komiyama M, Fukayama M, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. Clarifying the Distinction Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Dedifferentiated Liposarcoma: A Critical Reappraisal of the Diagnostic Utility of MDM2 and H3K27me3 Status. *Am J Surg Pathol*. 42(5):656-664, 2018
 28. Crompton JG, Ogura K, Bernthal NM, **Kawai A**, Eilber FC. Local Control of Soft Tissue and Bone Sarcomas. *J Clin Oncol*. 36(2):111-117, 2018
 29. Stacchiotti S, Mir O, Le Cesne A, Vincenzi B, Fedenko A, Maki RG, Somaiah N, Patel S, Brahmi M, Blay JY, Boye K, Sundby Hall K, Gelderblom H, Hindi N, Martin-Broto J, Kosela H, Rutkowski P, Italiano A, Duffaud F, Kobayashi E, Casali PG, Provenzano S, **Kawai A**. Activity of Pazopanib and Trabectedin in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. *Oncologist*. 23(1):62-70, 2018
 30. **Kawai A**, Goto T, Shibata T, Tani K, Mizutani S, Nishikawa A, Shibata T, Matsumoto S, Nagata K, Narukawa M, Matsui S, Ando M, Toguchida J, Monden M, Heike T, Kimura S, Ueda R. Current state of therapeutic development for rare cancers in Japan, and proposals for improvement. *Cancer Sci*. 109(5):1731-1737, 2018
 31. Tsuda Y, Ogura K, Shinoda Y, Kobayashi H, Tanaka S, **Kawai A**. The outcomes and prognostic factors in patients with osteosarcoma according to age: a Japanese nationwide study with focusing on the age differences. *BMC Cancer*. 18(1):614, 2018
 32. Frezza AM, Jones RL, Lo Vullo S, Asano N, Lucibello F, Ben-Ami E, Ratan R, Teterycz P, Boye K, Brahmi M, Palmerini E, Fedenko A, Vincenzi B, Brunello A, Desar IME, Benjamin RS, Blay JY, Broto JM, Casali PG, Gelderblom H, Grignani G, Gronchi A, Hall KS, Mir O, Rutkowski P, Wagner AJ, Anurova O, Collini P, Dei Tos AP, Flucke U, Hornick JL, Lobmaier I, Philippe T, Picci P, Ranchere D, Renne SL, Sbaraglia M, Thway K, Wagrodzki M, Wang WL, Yoshida A, Mariani L, **Kawai A**, Stacchiotti S. Anthracycline, Gemcitabine, and Pazopanib in Epithelioid Sarcoma: A Multi-institutional Case Series. *JAMA Oncol*. 4(9):e180219, 2018
 33. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, **Kawai A**. Development of a patient-oriented disease specific outcome measure of health-related quality of life (HRQOL) for musculoskeletal oncology patients. *J Orthop Sci*. pii: S0949-2658(18)30317-8, 2018
 34. Fukushima T, Ogura K, Akiyama T, Takeshita K, **Kawai A**. Descriptive epidemiology and outcomes of bone sarcomas in adolescent and young adult patients in Japan. *BMC Musculoskelet Disord*. 19(1):297, 2018
 35. Ogura K, Hosoda F, Arai Y, Nakamura H,

- Hama N, Totoki Y, Yoshida A, Nagai M, Kato M, Arakawa E, Mukai W, Rokutan H, **Kawai A**, Tanaka S, Shibata T. Integrated genetic and epigenetic analysis of myxofibrosarcoma. *Nat Commun*. 9(1):2765, 2018
36. Toki S, Wakai S, Sekimizu M, Mori T, Ichikawa H, **Kawai A**, Yoshida A. PAX7 immunohistochemical evaluation of Ewing sarcoma and other small round cell tumours. *Histopathology*. 73(4):645-652, 2018
 37. Nakamura Y, Shida D, Shibayama T, Yoshida A, Matsui Y, Shinoda Y, **Iwata S**, Kanemitsu Y. Giant multilocular prostatic cystadenoma. *World J Surg Oncol*. 17(1):42, 2019
 38. Joo MW, Kang YK, Ogura K, **Iwata S**, Kim JH, Jeong WJ, Niu X, Chinder PS, Kim HS, Seo SW, Chung YG. Post-radiation sarcoma: A study by the Eastern Asian Musculoskeletal Oncology Group. *PLoS One*. 13(10):e0204927, 2018
 39. **Iwata S**, Araki A, Funatsu H, Yonemoto T, Kamoda H, Itami M, Ishii T. Optimal surgical margin for infiltrative soft tissue sarcomas: Assessing the efficacy of excising beyond the infiltration. *J Surg Oncol*. 118(3):525-531, 2018
 40. Akiyama T, Ogura K, Gokita T, Tsukushi S, **Iwata S**, Nakamura T, Matsumine A, Yonemoto T, Nishida Y, Saita K, **Kawai A**, Matsumoto S, Yamaguchi T. Analysis of the Infiltrative Features of Chordoma: The Relationship Between Micro-Skip Metastasis and Postoperative Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 25(4):912-919, 2018
 41. Iwasaki T, Yamamoto H, **Oda Y**. Current Update on the Molecular Biology of Cutaneous Sarcoma: Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Curr Treat Options Oncol*. 20(4):29, 2019
 42. Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Y, Takemoto J, Shibui Y, Kohashi K, Hayashida M, **Oda Y**, Ohga S, Taguchi T. Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients. *Pediatr Surg Int*. 35(5):551-557, 2019
 43. Takemoto J, Kuda M, Kohashi K, Yamada Y, Koga Y, Kinoshita I, Souzaki R, Taguchi T, **Oda Y**. HuC/D expression in small round cell tumors and neuroendocrine tumors: a useful tool for distinguishing neuroblastoma from childhood small round cell tumors. *Hum Pathol*. 85:162-167, 2019 (corresponding)
 44. Shibui Y, Miyoshi K, Kohashi K, Kinoshita Y, Kuda M, Yamamoto H, Taguchi T, Iwamoto Y, **Oda Y**. Glypican-3 expression in malignant small round cell tumors. *Oncol Letters* 17: 3523-3528, 2019 (corresponding)
 45. Komohara Y, Takeya H, Wakigami N, Kusada N, Bekki H, Ishihara S, Takeya M, Nakashima Y, **Oda Y**. Positive correlation between the density of macrophages and T-cells in undifferentiated sarcoma. *Med Mol Morphol*. 52(1):44-51, 2019
 46. Yamashita K, Kohashi K, Yamada Y, Ishii T, Nishida Y, Urakawa H, Ito I, Takahashi M, Inoue T, Ito M, Ohara Y, **Oda Y**, Toyokuni S. Osteogenic differentiation in dedifferentiated liposarcoma: a study of 36 cases in comparison to the cases without ossification. *Histopathology*. 72(5):729-738, 2018 (corresponding)
 47. Yasutake N, Ohishi Y, Taguchi K, Hiraki Y, Oya M, Oshiro Y, Mine M, Iwasaki T, Yamamoto H, Kohashi K, Sonoda K, Kato K, **Oda Y**. Insulin-like growth factor II messenger RNA-binding protein-3 is an independent prognostic factor in uterine leiomyosarcoma. *Histopathology*. 72(5):739-748, 2018 (corresponding)
 48. Yoshida Y, Nobusawa S, Nakata S, Nakada M, Arakawa Y, Mineharu Y, Sugita Y, Yoshioka T, Araki A, Sato Y, Takeshima H, Okada M, Nishi A, Yamazaki T, Kohashi K, **Oda Y**, Hirato J, Yokoo H. CNS high-grade neuroepithelial tumor with BCOR internal tandem duplication: a comparison with its counterparts in the kidney and soft tissue. *Brain Pathol*. 28(5):710-720, 2018
 49. Kobayashi T, Koga Y, Ishimura M, Nakashima K, Kato W, Ono H, Sonoda M, Eguchi K, Fukano R, Honjo S, **Oda Y**, Ohga S. Fever and Skin Involvement at Diagnosis Predicting the Intractable Langerhans Cell Histiocytosis: 40 Case-Series in a Single Center. *J Pediatr Hematol Oncol*. 40(3):e148-e153, 2018
 50. Yahiro K, Matsumoto Y, Fukushima JI, Kawaguchi KI, Endo M, Setsu N, Iida K, Fukushima S, Nakagawa M, Kimura A, **Oda Y**, Nakashima Y. Class III β -Tubulin Overexpression Induces Chemoresistance to Eribulin in a Leiomyosarcoma Cell Line. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2018:8987568, 2018
 51. Onishi S, Kajiwarra Y, Takayasu T, Kolakshyapati M, Ishifuro M, Amatya VJ, Takeshima Y, **Sugiyama K**, Kurisu K, Yamasaki F. Perfusion Computed Tomography Parameters Are Useful for Differentiating Glioblastoma, Lymphoma, and Metastasis. *World Neurosurg*. 119:e890-e897, 2018
 52. Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R,

- Haratake D, Arihiro K, Ueno H, Shimomura R, Akiyama Y, **Sugiyama K**, Matsumoto M, Kurisu K. Transient spontaneous regression of brainstem glioblastoma. *J Neurosurg Sci.* 62(5):610-612, 2018
53. Hirose T, Nobusawa S, **Sugiyama K**, Amatya VJ, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H. Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and MN1 rearrangement. *Brain Pathol.* 28(5):684-694, 2018
 54. Takayasu T, Yamasaki F, Akiyama Y, Ohtaki M, Saito T, Nosaka R, Takano M, **Sugiyama K**, Kurisu K. Advantages of high b-value diffusion-weighted imaging for preoperative differential diagnosis between embryonal and ependymal tumors at 3 T MRI. *Eur J Radiol.* 101:136-143, 2018
 55. Wakabayashi T, Natsume A, Mizusawa J, Katayama H, Fukuda H, Sumi M, Nishikawa R, Narita Y, Muragaki Y, Maruyama T, Ito T, Beppu T, Nakamura H, Kayama T, Sato S, Nagane M, Mishima K, Nakasu Y, Kurisu K, Yamasaki F, **Sugiyama K** T, Iwadate Y, Terasaki M, Kobayashi H, Matsumura A, Ishikawa E, Sasaki H, Mukasa A, Matsuo T, Hirano H, Kumabe T, Shinoura N, Hashimoto N, Aoki T, Asai A, Abe T, Yoshino A, Arakawa Y, Asano K, Yoshimoto K, Shibui S; Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG). JCOG0911 INTEGRA study: a randomized screening phase II trial of interferon β plus temozolomide in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 138(3):627-636, 2018
 56. Yamasaki F, Kinoshita Y, Takayasu T, Usui S, Kolakshyapati M, Takano M, Tsuyuguchi S, Amatya VJ, Akiyama Y, Takeshima Y, **Sugiyama K**, Kurisu K. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Detection of High Lipid Levels and Low Apparent Diffusion Coefficient Is Characteristic of Germinomas. *World Neurosurg.* 112:e84-e94, 2018
 57. Saito T, **Sugiyama K**, Hama S, Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Muragaki Y, Kawamata T, Kurisu K. Prognostic importance of temozolomide-induced neutropenia in glioblastoma, IDH-wildtype patients. *Neurosurg Rev.* 41(2):621-628, 2018
 58. Kayama T, Sato S, Sakurada K, Mizusawa J, Nishikawa R, Narita Y, Sumi M, Miyakita Y, Kumabe T, Sonoda Y, Arakawa Y, Miyamoto S, Beppu T, **Sugiyama K**, Nakamura H, Nagane M, Nakasu Y, Hashimoto N, Terasaki M, Matsumura A, Ishikawa E, Wakabayashi T, Iwadate Y, Ohue S, Kobayashi H, Kinoshita M, Asano K, Mukasa A, Tanaka K, Asai A, Nakamura H, Abe T, Muragaki Y, Iwasaki K, Aoki T, Watanabe T, Sasaki H, Izumoto S, Mizoguchi M, Matsuo T, Takeshima H, Hayashi M, Jokura H, Mizowaki T, Shimizu E, Shirato H, Tago M, Katayama H, Fukuda H, Shibui S; 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.* Epub ahead of print, 2018
 59. Kawai K, **Nishiyama H**. Preservation of fertility of adult male cancer patients treated with chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 24: 34-40, 2019
 60. Kawahara T, **Nishiyama H**. Diagnosis and Treatment of MSI-H Cancer in the Urological Malignancy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 45: 1573-1576, 2018
 61. Shiraishi T, Nakamura T, Ukimura O; Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Collaborators: Ohyama C, Kanayama H, Fujimoto H, Miki T, **Nishiyama H**, Suzuki K, Eto M, Nakanishi H, Fukumori T, Naito S. Chemotherapy for metastatic testicular cancer. The first nationwide multi-institutional study by the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol.* 25: 730-736, 2018
 62. Kurobe M, Kawai K, Suetomi T, Iwamoto T, Waku N, Kawahara T, Kojima T, Joraku A, Miyazaki J, **Nishiyama H**. High prevalence of hypogonadism determined by serum free testosterone level in Japanese testicular cancer survivors. *Int J Urol.* 25: 457-462, 2018
 63. **Nishiyama H**. Asia Consensus Statement on NCCN Clinical Practice Guideline for bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 48: 3-6, 2018
 64. Koike H, **Nishida Y**, Kohno K, Shimoyama Y, Motoi T, Hamada S, Kawai A, Ogose A, Ozaki T, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Ae K, Gokita T, Sakai T, Shimizu K, Ishiguro N. Is immunohistochemical staining for β -catenin the definitive pathological diagnostic tool for desmoid-type fibromatosis? A multi-institutional study. *Hum Pathol.* 84:155-163, 2019
 65. Takeuchi A, Nomura A, Yamamoto N, Hayashi K, Igarashi K, Tandai S, Kawai A, Matsumine A, Miwa S, **Nishida Y**,

- Nakamura T, Terauchi R, Hoshi M, Kunisada T, Endo M, Yoshimura K, Murayama T, Tsuchiya H. Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors: a study protocol. *BMC Musculoskelet Disord*. 20(1):68, 2019
66. Urakawa H, Mizusawa J, Tanaka K, Eba J, Hiraga H, Kawai A, Nishida Y, Hosaka M, Iwamoto Y, Fukuda H, Ozaki T. A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1610. *Jpn J Clin Oncol*. 49(4):379-382, 2019
 67. Urakawa H, Yonemoto T, Matsumoto S, Takagi T, Asanuma K, Watanuki M, Takemoto A, Naka N, Matsumoto Y, Kawai A, Kunisada T, Kubo T, Emori M, Hiraga H, Hatano H, Tsukushi S, Nishida Y, Akisue T, Morii T, Takahashi M, Nagano A, Yoshikawa H, Sato K, Kawano M, Hiraoka K, Tanaka K, Iwamoto Y, Ozaki T. Clinical outcome of primary giant cell tumor of bone after curettage with or without perioperative denosumab in Japan: from a questionnaire for JCOG 1610 study. *World J Surg Oncol*. 16(1):160, 2018
 68. Sugiura H, Tsukushi S, Yoshida M, Nishida Y. What Is the Success of Repeat Surgical Treatment of a Local Recurrence After Initial Wide Resection of Soft Tissue Sarcomas? *Clin Orthop Relat Res*. 476(9):1791-1800, 2018
 69. Shinomiya H, Uehara N, Teshima M, Kakigi A, Otsuki N, Nibu KI. Clinical management for T1 and T2 external auditory canal cancer. *Auris Nasus Larynx*. Epub ahead of print, 2019
 70. 丹生健一, 中溝宗永, 吉本世一, 土井麻理子, 岡田昌史. 頭頸部癌全国症例登録システムの構築と臓器温存治療のエビデンスの創出. *日耳鼻会報*. 122:202-203, 2019
 71. Ikeda A, Shiga K, Katagiri K, Saito D, Miyaguchi J, Oikawa SI, Tsuchida K, Asakage T, Ozawa H, Nibu KI, Ohtsuki N, Fujimoto Y, Kaneko KI. Multi-institutional survey of carotid body tumors in Japan. *Oncol Lett*. 15(4):5318-5324, 2018
 72. 花澤豊行, 小林正佳, 中川隆之, 鴻信義, 藤本保志, 児玉悟, 讃岐徹治, 田中秀峰, 有泉陽介, 丹生健一, 朝蔭孝宏. 本邦における鼻副鼻腔腫瘍に対する内視鏡手術の現況と課題 全国アンケートからの解析結果. *日耳鼻会報*. 121(2):119-126, 2018
 73. Nishida T, Sakai Y, Takagi M, Ozaka M, Kitagawa Y, Kurokawa Y, Masuzawa T, Naito Y, Kagimura T, Hirota S, and the members of the STAR ReGISTry Study Group. Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world. *Gastric Cancer*. Epub ahead of print, 2019
 74. Iemura Y, Katsushima H, Kataoka TR, Hirota S, Shimada T. An unusual case of duodenal gastrointestinal stromal tumour combined with the neuronal elements. *Pathol Int*. Epub ahead of print, 2019
 75. Sugase T, Takahashi T, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Hiramatsu K, Nishida T, Hirota S, Saito Y, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Hanasaki K, Kishimoto T, Mori M, Doki Y, Naka T. SOCS1 gene therapy has antitumor effects in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor cells through FAK/PI3 K signaling. *Gastric Cancer*. 21(6):968-976, 2018
 76. Nishida T, Cho H, Hirota S, Masuzawa T, Chiguchi G, Tsujinaka T, Kinki GIST Study Group. Clinicopathological features and prognosis of primary GISTs with tumor rupture in the real world. *Ann Surg Oncol*. 25(7):1961-1969, 2018
 77. Kitagawa H, Kaneko M, Kano M, Ibuki Y, Amatya VJ, Takeshima Y, Hirota S, Hirabayashi N. Coexistence of gastrointestinal stromal tumor and leiomyosarcoma of the stomach presenting as a collision tumor: a case report and review of literature. *Pathol Int*. 68(5):313-317, 2018
 78. Shinto E, Ike H, Hida JI, Kobayashi H, Hashiguchi Y, Kajiwarra Y, Hase K, Ueno H, Sugihara K. Marked impact of tumor location on the appropriate cutoff values and the prognostic significance of the lymph node ratio in stage III colon cancer: a multi-institutional retrospective analysis. *J Gastroenterol*. Epub ahead of print, 2019
 79. Shinto E, Hida JI, Kobayashi H, Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Watanabe T, Sugihara K. Prominent Information of jN3 Positive in Stage III Colorectal Cancer Removed by D3 Dissection: Retrospective Analysis of 6866 Patients From a Multi-institutional Database in Japan. *Dis Colon Rectum*. 61(4):447-453, 2018
 80. Hashiguchi Y. Anatomic Basis Based on Embryologic Plane and Vascular Variation. *Surgical Treatment of Colorectal Cancer*. 231-240, 2018
 81. 橋口 陽二郎. 診療ガイドラインの再評価 今

後の方向性 大腸癌治療ガイドラインの今後の方向性. 日本外科学会雑誌. 119(5):567-568, 2018

82. Shinto E, Hida JI, Ike H, Kobayashi H, Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Sugihara K. A New N Staging System for Colorectal Cancer in the Era of Extended Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*. 25(13):3891-3897, 2018
83. Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Nakade H, Kunishige T, Miyao S, Sho M. Anastomotic leakage following retrosternal pull-up. *Langenbecks Arch Surg*. Epub ahead of print, 2019
84. Akahori T, Sho M, Yanagimoto H, Satoi S, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Ikeda N. Phase II Study of the Triple Combination Chemotherapy of SOXIRI (S-1/Oxaliplatin/Irinotecan) in Patients with Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Oncologist*. Epub ahead of print, 2019
85. Aoki S, Motoi F, Murakami Y, Sho M, Satoi S, Honda G, Uemura K, Okada KI, Matsumoto I, Nagai M, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS). Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients. *BMC Cancer*. 19(1):252, 2019
86. Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, Murakami Y, Yamaue H, Satoi S, Unno M, Isaji S, Endo I, Sho M, Fujii T, Takishita C, Hijikata Y, Suzuki S, Kawachi S, Katsumata K, Ohta T, Nagakawa T, Tsuchida A. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. *Ann Surg Oncol*. 26(6):1629-1636, 2019
87. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, Sho M, Honda G, Matsumoto I, Wada K, Furuse J, Matsuyama Y, Unno M; Study Group of Preoperative Therapy for Pancreatic Cancer (Prep) and Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer (JSAP). Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol*. 49(2):190-194, 2019
88. Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, Sho M. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer. *Surg Today*. 49(4):334-342, 2019
89. Nakamura K, Sho M, Akahori T, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Tanaka T, Kichikawa K, Tamamoto T, Hasegawa M, Mitoro A, Yoshiji H, Ikeda N. A Comparison Between Plastic and Metallic Biliary Stent Placement in Patients Receiving Preoperative Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Resectable Pancreatic Cancer. *World J Surg*. 43(2):642-648, 2019
90. Motoi F, Murakami Y, Okada KI, Matsumoto I, Uemura K, Satoi S, Sho M, Honda G, Fukumoto T, Yanagimoto H, Kinoshita S, Kurata M, Aoki S, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS). Sustained Elevation of Postoperative Serum Level of Carbohydrate Antigen 19-9 is High-Risk Stigmata for Primary Hepatic Recurrence in Patients with Curatively Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *World J Surg*. 43(2):634-641, 2019
91. Nagai M, Sho M, Akahori T, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, Tanaka T, Nishiofuku H, Kichikawa K, Ikeda N. Risk Factors for Late-Onset Gastrointestinal Hemorrhage After Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Cancer. *World J Surg*. 43(2):626-633, 2019
92. Motoi F, Satoi S, Honda G, Wada K, Shinchi H, Matsumoto I, Sho M, Tsuchida A, Unno M; Study Group of Preoperative therapy for Pancreatic cancer (PREP). A single-arm, phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and S1 in patients with resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: PREP-01 study. *J Gastroenterol*. 54(2):194-203, 2019
93. Hirono S, Kawai M, Okada KI, Fujii T, Sho M, Satoi S, Amano R, Eguchi H, Mataka Y, Nakamura M, Matsumoto I, Baba H, Tani M, Kawabata Y, Nagakawa Y, Yamada S, Murakami Y, Shimokawa T, Yamaue H. MAPLE-PD trial (Mesenteric Approach vs. Conventional Approach for Pancreatic Cancer during Pancreaticoduodenectomy): study protocol for a multicenter randomized controlled trial of 354 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Trials*. 19(1):613, 2018
94. Yasuda S, Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, Sho M. Liver Regeneration After Major Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Elderly. *J Invest Surg*.

2:1-7, 2018

95. Maeda H, Okada KI, Fujii T, Oba MS, Kawai M, Hirano S, Kodera Y, **Sho M**, Akahori T, Shimizu Y, Ambo Y, Kondo N, Murakami Y, Ohuchida J, Eguchi H, Nagano H, Sakamoto J, Yamaue H. Transition of serum cytokines following pancreaticoduodenectomy: A subsidiary study of JAPAN-PD. *Oncol Lett*. 16(5):6847-6853, 2018
96. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, **Sho M**. The Prognostic Significance of the Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Nutr Cancer*. 70(8):1237-1245, 2018
97. Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, **Sho M**. A Novel Navigation for Laparoscopic Anatomic Liver Resection Using Indocyanine Green Fluorescence. *Ann Surg Oncol*. 25(13):3982, 2018
98. Nakagawa K, Akahori T, Nishiwada S, Nagai M, Nakamura K, Tanaka T, Tamamoto T, Ohbayashi C, Hasegawa M, Kichikawa K, Ikeda N, **Sho M**. Prognostic factors for actual long-term survival in the era of multidisciplinary treatment for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 403(6):693-700, 2018
99. Doi S, Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Hatakeyama K, Ohbayashi C, **Sho M**. A neuroendocrine carcinoma with a well-differentiated adenocarcinoma component arising in Barrett's esophagus: a case report and literature review. *Surg Case Rep*. 4(1):103, 2018
100. Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Ito M, Nakade H, Kunishige T, Kitano M, Nakatani M, **Sho M**. Predictive Factors for Delayed Gastric Emptying after Distal Gastrectomy with Roux-en-Y Reconstruction. *Am Surg*. 84(6):1086-1090, 2018
101. Ishioka K, Koyama F, Kuge H, Inoue T, Obara S, Nakamoto T, Sasaki Y, Nakamura Y, Takeda M, Ohbayashi C, Kuwahara M, **Sho M**. Anal gland adenocarcinoma in situ with pagetoid spread: a case report. *Surg Case Rep*. 4(1):63, 2018
102. Satoi S, Yamamoto T, Motoi F, Matsumoto I, Yoshitomi H, Amano R, Tahara M, Murakami Y, Arimitsu H, Hirano S, **Sho M**, Ryota H, Ohtsuka M, Unno M, Takeyama Y, Yamaue H. Clinical impact of developing better practices at the institutional level on surgical outcomes after distal pancreatectomy in 1515 patients: Domestic audit of the Japanese Society of Pancreatic Surgery. *Ann Gastroenterol Surg*. 2(3):212-219, 2018
103. Urisono Y, Sakata A, Matsui H, Kasuda S, Ono S, Yoshimoto K, Nishio K, **Sho M**, Akiyama M, Miyata T, Okuchi K, Nishimura S, Sugimoto M. Von Willebrand Factor Aggravates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Neutrophil Recruitment in Mice. *Thromb Haemost*. 118(4):700-708, 2018
104. Sekita-Hatakeyama Y, Nishikawa T, Takeuchi M, Morita K, Takeda M, Hatakeyama K, Nakai T, Uchiyama T, Itami H, Fujii T, Mitoro A, **Sho M**, Ohbayashi C. K-ras mutation analysis of residual liquid-based cytology specimens from endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration improves cell block diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One*. 13(3):e0193692, 2018
105. Ishioka K, Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Yoshikawa T, Matsuo Y, Akahori T, Nishiwada S, Nakagawa K, Nagai M, Nakamura K, Ikeda N, **Sho M**. Significance of bacterial culturing of prophylactic drainage fluid in the early postoperative period after liver resection for predicting the development of surgical site infections. *Surg Today*. 48(6):625-631, 2018
106. Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Yoshikawa T, Ishioka K, Yamada T, Takahiro A, Nakagawa K, Nagai M, Nakamura K, Kanehiro H, **Sho M**. Does anatomic resection improve the postoperative outcomes of solitary hepatocellular carcinomas located on the liver surface? *Surgery*. 163(2):285-290, 2018
107. Yamamoto T, Satoi S, Kawai M, Motoi F, **Sho M**, Uemura KI, Matsumoto I, Honda G, Okada KI, Akahori T, Toyama H, Kurata M, Yanagimoto H, Yamaue H, Unno M, Kon M, Murakami Y. Is distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection effective for patients with locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma? -Multicenter surgical group study. *Pancreatol*. 18(1):106-113, 2018

2. 学会発表

1. 田中克仁, 三澤一成, 石山聡治, 福岡伴樹, 川瀬義久, 山下克也, 藤竹信一, 中村善則, 若杉健弘, 浅田崇洋, 伊藤友一, 森田智視, 小寺泰弘. 深達度SS 以深の切除可能胃癌に対する術中腹腔内大量洗浄の意義に関するランダム化比較第III 相試験の結果 (CCOG1102). 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京. 2018年4月

2. 小林大介, 石樽清, 望月能成, 中山裕史, 阪井満, 伊藤誠二, 小島宏, 梶川真樹, 安藤昌彦, 小寺泰弘. 胃癌術後患者を対象としたOral nutritional supplements の有効性に関する多施設共同臨床試験 (CCOG1301) 【Gastric Cancer】. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京. 2018年4月
3. 田中千恵, 神田光郎, 武田重臣, 田中友理, 稲岡健一, 田邊裕, 宇野泰朗, 澤木康一, 岩田直樹, 小林大介, 小池聖彦, 藤原道隆, 小寺泰弘. PGSAS37 を使用した胃切除術における前向き術後QOL 評価. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京. 2018年4月
4. Y. Koderu. K. Yoshida, M. Kochi, W. Ichikawa, Y. Kakeji, T. Sano, N. Nagao, M. Takahashi, A. Takagane, M. Nakamura, M. Kaji, H. Okitsu, T. Nomura, T. Matsui, T. Yoshikawa, J. Matsuyama, M. Yamada, Y. Ito, M. Takeuchi, M. Fujii. A randomized phase III study comparing S-1 plus docetaxel with S-1 alone as a postoperative adjuvant chemotherapy for curatively resected stage III gastric cancer (JACCRO GC-07 trial). ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2018. Chicago. 2018年6月
5. Y. Koderu. Gastric cancer surgery in Japan: Summary of surgical randomized trials. 第73回日本消化器外科学会. 鹿児島. 2018年7月
6. 小寺泰弘, 室圭, 藤原俊義, 川井章, 小田義直, 杉山一彦, 安藤雄一, 西山博之, 丹生健一. 希少癌における診療ガイドライン作成の試み. 第56回日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2018年10月
7. 安藤雄一. 切除適応のない軟部肉腫に対する化学療法. 第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 静岡. 2018年7月
8. 杉山一彦. 脳腫瘍診療ガイドラインの作成. 第56回日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2018年10月
9. 神鳥周也, 南雲義之, 木村友和, 星昭夫, 小島崇宏, 河合弘二, 奥山絢子, 東尚弘, 西山博之. 本邦における陰茎癌の特徴 院内がん登録を用いた解析. 第56回癌治療学会学術集会. 横浜. 2018年10月
10. 南雲義之, 神鳥周也, 木村友和, 河原貴史, 小島崇宏, 河合弘二, 西山博之. 院内がん登録全国集計を利用した尿路悪性腫瘍の病理組織型に関する検討. 第56回癌治療学会学術集会. 横浜. 2018年10月
11. 加藤陽子, 後藤悌, 棟方理, 柴田大朗, 櫻井卓郎, 野口瑛美, 小林英介, 岩田慎太郎, 荒川歩, 吉田朗彦, 川井章, 西田俊朗. 希少がんMeet the Expert開催報告 肉腫 (サルコーマ) について. 第2回日本サルコーマ治療研究学会. 東京. 2019年2月
12. 小田義直. 骨軟部腫瘍病理診断の現状、集約化とその問題点. 第2回日本サルコーマ治療研究学会. 東京. 2019年2月
13. 塚本充雄, 松田圭二, 大野航平, 岡田有加, 八木貴博, 福島慶久, 赤羽根拓弥, 島田竜, 堀内敦, 端山軍, 岡本耕一, 土屋剛史, 田村純子, 飯沼久恵, 野澤慶次郎, 藤井正一, 橋口陽二郎. 外科治療を行った小腸大腸原発びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫症例の検討. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京. 2018年4月
14. 飯沼久恵, 松田圭二, 橋口陽二郎. 消化器癌における血漿エクソソーム内包microRNAを用いたリキッドバイオプシーの検討. 第20回外科分子細胞治療研究会. 東京. 2018年4月
15. 島田竜, 松田圭二, 大野航平, 岡田有加, 八木貴博, 塚本充雄, 福島慶久, 堀内敦, 小澤毅士, 端山軍, 土屋剛史, 野澤慶次郎, 笹島ゆう子, 近藤福雄, 藤井正一, 橋口陽二郎. 当院で手術治療を行った原発性小腸腫瘍の検討. 第89回大腸癌研究会. 新潟. 2018年7月
16. 土屋剛史, 八木貴博, 塚本充雄, 赤羽根拓弥, 島田竜, 端山軍, 岡本耕一, 野澤慶次郎, 松田圭二, 笹島ゆう子, 藤井正一, 橋口陽二郎. 大腸内視鏡検査とCTが発見契機となった, 小腸Lipomatosisの1例. 第96回日本消化器内視鏡学会総会. 神戸. 2018年11月
17. 根本憲太郎, 松田圭二, 土屋剛史, 小澤毅士, 八木貴博, 岡田有加, 大野航平, 福島慶久, 島田竜, 端山軍, 野澤慶次郎, 橋口陽二郎. 原因不明の小腸イレウスに対し腹腔鏡補助下小腸切除術施行した後に判明した小腸癌の1例. 第31回日本内視鏡外科学会総会. 福岡. 2018年12月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

平成 29 年度厚労科研小寺班 第 1 回会議

平成 29 年 5 月 10 日 (木)

於：AP 東京丸の内

参加者 (敬称略)

研究者：小田義直、川井章、小寺泰弘、杉山一彦、西山博之

オブザーバー：厚生労働省健康局がん・疾病対策課 栗本景介、向井洋介

【議事録】

小寺研究代表者よりスライドおよび資料で小寺班の背景・目的・研究デザインの簡略な呈示と 1 年次の経過報告がなされた。

ネット検索からは GIST、悪性リンパ腫などに水をあけられるが、そのほかに軟部腫瘍、小腸癌、十二指腸癌などの疾患がピックアップされた。

川井研究代表者からいただいたデータとしては、RARECARE 分類に掲載されている希少癌を対象に診療ガイドラインとして公開されておらず、がんセンターの領域別の専門医からガイドライン作成が必要と指摘された疾患としては、小腸癌、肛門癌、陰茎癌、慢性骨髄単球性白血病、副腎癌、眼腫瘍、腹膜中皮腫、カポジ肉腫がガイドラインを作成すべき疾患の候補に挙がっていた。このうち小腸癌、肛門癌は大腸癌研究会で対応がなされる予定となっている。大腸癌研究会の橋本ガイドライン委員長には研究分担者にも加わっていただいている。ただ、研究会として資金が潤沢なので、本研究が貢献できる点は少ないかもしれない。陰茎癌は泌尿器科学会で対応予定。副腎癌は泌尿器科学会と内分泌外科学会で対応し始めていたが、野々村委員長が癌治療学会会長で多忙なためと想像されるが、現在は活動が停滞していると聞いている。その他の疾患についてはまだ対応がなされていない。

ガイドライン作成については後で領域別に報告をいただくが、2017 年度は脳腫瘍領域が最も活発であった。

室研究代表者の助言で dMMR/MSI-H という臓器横断的な希少癌フラクションについての研究もおこなった。ただしこの研究は平成 29 年度に小寺班で開始されはしたが、平成 30 年度以降は国立がん研究センター東病院の吉野先生を中心に新たな班研究として展開されることから、小寺班としての取り組みはここまでで終了する。それもあって、今年度はさらにガイドラインの作成を活発化しなければならない。

杉山研究分担者から脳腫瘍領域でのガイドライン作成状況が報告された。SEGA、髄芽腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍、びまん性浸潤性橋神経膠腫、成人神経膠腫などについて、作成が進んでいるか、作成の候補に挙がっている。全般的にガイドライン委員も協力的で、順調に作成が進んでいる。小寺研究代表者が、引き続き本研究の研究費を使用して鋭意ガイドライン作成を進めてほしいとの要請をした。改めて希少癌ガイドラインそのものが本研究の成果物であり、その作成のために研究費を提供するのが本研究の最も重要な役割であること

を確認した。

ここで小寺研究代表者より、日本医学会の調査によるガイドライン策に関わる学会の資金状況についてアンケート結果を提示した。多くのガイドラインが学会のもつ資金により作成されていた。33%のガイドラインでは作成に必要な資金は潤沢であり、22%では資金不足とのことであった。この結果からは、本研究によるガイドライン作成資金提供の需要はあまりないようにも思われる。ただし、これは5大癌のガイドラインなど、売れ行きがよく収入につながっているものを含めての数値であり、需要はあっても収入にはつながらない希少癌のガイドラインを作成するとなれば、必ずしもこの結果の通りの資金状況ではないと想定された。

さらに、SEGAのガイドラインはエビデンスが少ない中でもMindsの手法に則って作成されていることが指摘された。エビデンスが少ないという希少癌特有の悪条件下でのガイドライン作成のテクニックを確立するのが本研究の目的の一つであり、そのひとつのモデルケースとなるので、この点でも本研究に大きく研究に貢献する仕事であると評価された。

西山研究分担者より泌尿器科領域でのガイドライン未作成の腫瘍が列挙され、ガイドライン作成状況が報告された。このうち陰茎癌は泌尿器科学会としてのガイドライン作成の対象に決定しているが、作成に向けての次の一歩になかなか進むことができていない。陰茎癌のガイドラインに精巣上体、精索、陰囊などの単体では作成されないであろう希少癌を加えることも考慮される。その他、後腹膜の軟部腫瘍も泌尿器科領域で課題になっている腫瘍であるが、これは複数の学会とコラボしないと作成できない。泌尿器科領域では膀胱癌、前立腺癌など頻度の高い癌の専門家が多く、陰茎癌をはじめとする希少癌はどの医師にとっても「専門外」であり、頻度の高い癌の診療で多忙な中、なかなかガイドラインを作成する意欲がわからない状況があるという点が指摘された。これは、消化器癌の領域でも同様である。杉山研究分担者の考察は、脳腫瘍領域はそもそも全ての癌が希少癌であるため、かえって希少癌のガイドラインを作ることに特段の抵抗を感じない医師が多いのではないかというものであった。小寺研究代表者等にとっては今までに考えたことがなかった視点であり、こうした希少癌への対応についての熱意の有無が希少癌ガイドライン作成を円滑に開始できるかどうかの差異につながると考えられた。すなわち、希少癌のガイドライン作成が進まない理由は資金面だけではない可能性もある。この点については栗本技官より、厚労省から希少癌のガイドラインが求められている事実を別途アナウンスするという手段もあるかもしれないと指摘された。

西山研究分担者より非希少癌であっても、組織型や発生母地が異なる希少フラクション (Variant-subtypes) が存在し、これについても本厚労科研の対象としてガイドラインを作成する意義はありと考える点が指摘された。ただし、希少フラクション単体でのガイドライン作成は困難であるので、既存のガイドラインにCQを追加する形式での改訂は意義があるのではないかとの意見が出された。これは重要な指摘であり、例えば胃癌でも小細胞癌は

みられるが、どのように治療すべきかの記載はガイドラインには存在しない。これまでは既存のガイドラインに新たな疾患の項目（章）を加えるような議論もしてきたが、CQ を一つ加えるというだけでも意義がある可能性があり、それであれば敷居も少し低くなる可能性がある。

小寺研究代表者から、本日は欠席であるが、頭頸部領域からは唾液腺癌、嗅神経芽細胞腫などがガイドライン作成の候補に挙げられていることが報告された。

川井研究分担者から、整形外科領域のガイドライン作成状況が報告された。軟部腫瘍ガイドラインは既に作成されており、定期的な改定を行っている。デスマイオイドのガイドラインは作成の方向である。いずれにしてもすでに整形外科学会で取り組みが始まっている仕事であり、学会の資金も潤沢なので、小寺班の支援を特段に必要とすることはないのかもしれない様子であった。ただし、後腹膜腫瘍（軟部腫瘍を含む）については、整形外科のみならず泌尿器科、消化器・一般外科も含む領域横断的な疾患として、癌治療学会などを幹としてガイドラインを作成する余地はあるとのことであった。小寺班として今後取り組むべきガイドラインであると考えられた。

小田分担研究者から、軟部腫瘍の病理コンサルテーションについての情報が提供された。軟部腫瘍は多くの亜分類を含む領域であり、遺伝子診断や免疫染色をおこなわなければ正しい診断ができないものも多い。これらの手法を行えないためにコンサルトを受ける場合もある。病理学会のデータ、および九州大学のデータから、病理コンサルテーションを受けた場合の正診率や診断が変わることによって治療方針が変更となる率などについてデータが示された。このデータは西田班の班研究のデータなので、小寺班の成果報告としては報告できないことが確認されたが、興味深いデータであり、今後にも必要に応じ、脳腫瘍など病理診断が困難な他の領域で同様の検討が可能であるとのことであった。このような研究の需要がある場合の支援と、ガイドライン作成時のその領域を専門とする病理医の紹介について、引き続きお願いすることとした。

栗本技官より、個々の希少癌で薄い冊子を作成しても、これらを合わせて一つのガイドライン集を作成しても、臨床家の目に触れる機会が少ないので、本グループの現在の基本方針の通り大きなガイドラインの一項目として作成するなどして、なるべく多くの人の目に触れるようにすることが重要であると指摘された。

「希少癌診療ガイドライン作成を通じた医療提供体制の質向上」班 2018 年度第 2 回班会
議 議事録

2018 年 11 月 24 日（日本臨床外科学会会期中）

参加者

「希少癌診療ガイドライン作成を通じた医療提供体制の質向上」班員 5 名

十二指腸癌診療ガイドライン作成委員 11 名

胃癌診療ガイドライン作成委員 8 名

厚労省健康局 がん・疾病対策課 栗本景介課長補佐

1) この班会議の目標は Minds のガイドライン作成マニュアルの理解を深めることであった。このために京都大学大学院社会健康医学系健康情報学分野 中山健夫教授の講演「EBM と診療ガイドライン：最近の考え方」（約 70 分）を拝聴し、EBM の真の意味、EBM における Circumstances の重要性、Minds 2014 による診療ガイドライン作成手順、クリニカルクエスチョンの意味、エビデンス総体の評価法、推奨の方法、合意形成の方法などについて学んだ。

2) その後約 30 分にわたり活発な質疑応答を行った。

特にガイドライン作成委員会に患者代表ないしは医療職でないヒトを含むことについて、あるいは含まないことの可否→十二指腸診療ガイドラインにおいては未だ困難と思われ、将来の改定時の状況で再考すればよい。

システマティックレビューチームとして作成員とは別のチームを編成することの是非→現状では両方に属する医師がいることは構わないこと。

保険適応ではない診療内容をガイドラインに記載することの是非→許容される。ただし、ガイドラインに掲載することを保険収載に際しての手段と考えるのはよくない。

などが主な質疑内容となった。

3) その後「希少癌診療ガイドライン作成を通じた医療提供体制の質向上」班員で、これまでの資金の使用状況と今後の各診療ガイドライン作成グループの活動予定について情報交換を行った。十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会が 2 回開催され、新年に 3 回目を実施、スコープの策定を行うこと、後腹膜軟部肉腫ガイドライン作成委員会が立ち上がり、メンバーの策定を各学会に依頼したことが報告された。

十二指腸癌ガイドライン統括委員会

3-1 十二指腸癌の基本的特徴

(1) 十二指腸癌の臨床的特徴（病態生理、臨床分類、歴史的事項）

TNM 分類第 8 版では小腸癌として分類されている。なお、このステージ分類は乳頭部癌とは異なるものである。

Small Intestine (ICD-O-3 C17)

1. Duodenum (C17.0)

T-原発巣

Tis carcinoma in situ

T1 T1a 粘膜固有層か粘膜筋板までの浸潤

T1b 粘膜下層までの浸潤

T2 固有筋層までの浸潤

T3 漿膜下層か腹膜化されていない部分の筋周囲への浸潤

T4 臓側腹膜を超えるか他臓器浸潤を有するもの

N-領域リンパ節

領域リンパ節は膵十二指腸、幽門部、肝（総胆管周囲、胆嚢間周囲、肝門部）、上腸間膜動脈周囲となっている。

N0 リンパ節転移を認めないもの。病理検索された領域リンパ節が 5 個未満の場合は pN0 と判定される。

N1 リンパ節転移個数 1～2

N2 リンパ節転移個数 3 個以上

Stage

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1, T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T4	N0	M0
Stage IIIA	any T	N1	M0
Stage IIIB	any T	N2	M0
Stage IV	any T	any N	M1

乳頭部癌は胆道癌診療ガイドラインで扱われているので、今回本ガイドラインで扱う十二指腸癌は、十二指腸に発生した癌のうち乳頭部癌を除くものとする。また、空腸と回腸の腺

癌については、現在大腸癌研究会が小腸腫瘍取扱い規約の編纂を開始しており、将来的に小腸腫瘍診療ガイドラインの作成まで発展する可能性があるため、本ガイドラインにおいては小腸癌のうちの十二指腸癌のみを扱うこととする。

本ガイドラインは十二指腸癌の治療体系における手術療法の位置づけと解剖学的事情ゆえに肝胆膵外科医を含む委員会で作成する必要があると思われるため、現時点で一般の小腸腫瘍とは別にガイドラインを作成する意義はあると考えている。しかし、TNM 分類上は小腸癌の一部であること、次に述べるように、乳頭部癌の中の腸型の亜型は十二指腸癌に近い生物学的特性を持つとの見解もあることから、将来的には本ガイドラインと他のガイドラインとの併合は起こりうると考えている。

十二指腸癌の大部分は十二指腸の第2部に発生し、その次に第3・4部に多い¹⁾²⁾。第2部に発生したもののうち乳頭部周囲（perampullary: Vater 乳頭開口部から2cm 以内）に発生した癌は、小径のものでない限り厳密にはどの臓器に由来するかがわかりにくい³⁾ため、臨床報告や臨床試験では同一の疾患として扱われがちであった³⁾。しかし、厳密に分類すれば膵癌の頻度が最も高く、次いで乳頭部癌、遠位胆管癌、十二指腸癌の順であるとされている⁴⁾⁵⁾。このうち精査の上で十二指腸癌と分類されたものの頻度は5~20%程度と低いが、予後は最も良好⁵⁾⁶⁾である。

胆道癌取扱い規約には乳頭部の解剖学的区分も明示されているが、各区分における組織学的な特徴については記載されていない。乳頭部のうち開口部の外側（十二指腸乳頭（Ad）など）は十二指腸粘膜、その内部の乳頭部胆管、乳頭部膵管は膵胆管上皮で覆われていることから⁷⁾、乳頭部癌と診断されている癌の中に異なった発生母地に由来するものが混在することと、発生母地の異なる癌の生物学的特性が異なることは想定されることである。実際に乳頭部癌を腸型と膵胆管型の亜型に分類することが可能とされ⁸⁾、免疫染色を行えば膵胆管型はCDX2 陰性、MUC1 陽性であり、予後は腸型よりも不良と報告されている⁹⁾。膵胆管型の乳頭部癌においては腸型と比較して膵癌で特徴的なKRAS 変異の見られる率が高いのが特徴とする報告がある¹⁰⁾¹¹⁾。一方、十二指腸腺腫と早期の十二指腸癌においては大腸腺腫あるいはAPC 遺伝子がノックアウトされた状態と近似した遺伝子発現パターンがみられるとの報告があり、十二指腸癌の発癌には大腸癌と同様にWnt/βカテニン経路が深くかわることが示唆されている¹²⁾。このように同じ乳頭部癌の中で腫瘍の発生母地、ないしは形質によって生物学的特性や抗癌剤に対する感受性¹⁰⁾が異なることを考慮すると、今後は腸型の乳頭部癌は十二指腸癌と同列のカテゴリーとして治療方針を考えるべきなのかもしれない⁷⁾。すなわち、乳頭部癌においてはより緻密な病理学的診断がなされ、亜型により異なった治療方針や薬物療法が適用される可能性がある⁷⁾。今回、本ガイドラインにおいては乳頭癌を除く十二指腸癌を扱うこととなるが、そこで得られた知見が将来的に乳頭部癌の腸型亜型に流用される可能性は否定できない。

なお、胆道癌診療ガイドラインにおける乳頭癌に関わるCQには以下のものがある。

CQ11 乳頭部診断のセカンドステップとしてまず行うべき検査は？

CQ12 乳頭部診断のサードステップとしてはどのような診断法があるか？

CQ31 十二指腸乳頭部癌に対して局所的乳頭部切除術（外科的、内視鏡的）は推奨されるか？

CQ32 乳頭部癌切除後の予後因子にはどのようなものがあるか？

（２）十二指腸癌の疫学的特徴（罹患率、死亡率、受療率、生存率、経年変化、地域特性）

小腸の悪性腫瘍は全消化管癌の２％程度である¹³⁾。このうち回腸、十二指腸、空腸の順に頻度が高い。しかし回腸の腫瘍の多くは神経内分泌腫瘍であり、小腸の腺癌の５５．７％は十二指腸に生じる⁵⁾⁶⁾。症状としては腹痛が最も多いが¹⁴⁾、本疾患に特異的な症状はないことから、検診等で診断されたもの以外は進行例が多い¹⁵⁾。一方、わが国の１１施設による２００２～２０１３の調査では、十二指腸腺癌と小腸腺癌（空腸と回腸）の比率は７２．７％と２７．３％であり、やはり十二指腸に多かった¹⁶⁾。十二指腸癌の１４９例中６４例（４３％）は無症状で、本来十二指腸の観察が目的ではない内視鏡検査で偶発的に診断されていた¹⁶⁾。すなわち、検診等で内視鏡検査の頻度が高いわが国では偶発的に早期の十二指腸癌が見つかる機会もまた多くなっているものと考えられる。

十二指腸癌の発生要因として特段の報告はないが、特に家族性ポリポシス等に伴う十二指腸腺腫やポリープは腺癌発生のリスクと考えられている^{17) 18)}。

（３）十二指腸癌の診療の全体的な流れ（診療の全体像を疾患の臨床分類と分類された各群の患者への治療の選択という形式でまとめたものである）

腹痛、通過障害などの症状の精査で診断される場合が多いが、わが国ではスクリーニングや他疾患の診断を目的とした上部内視鏡検査で偶発的に診断される場合もある。他に CT、造影検査などが治療方針の決定に有用と思われる。

早期診断が可能であった症例においては内視鏡的切除や LECS¹⁹⁾による治療例も報告されている¹⁹⁾。より進行した癌であっても R0 切除を行うことが唯一の根治につながる治療法であることから、積極的な外科的切除の対象とされてきた^{7) 15)}。腫瘍の局在より、術式は臍頭十二指腸切除術となることが多く、十分なリンパ節郭清を行う見地からこれを推奨する報告もある²⁰⁾が、第１部ないしは第３・４部に生じたもので十分な断端が確保されれば十二指腸の segmental resection を許容すべきとの意見もある²¹⁾²²⁾。１９８８～２０１０に Surveillance, Epidemiology, and Endo Results(SEER)データベースに登録された十二指腸腺癌の解析では、臓器の合併切除を要する手術(N=865)と局所切除(N=746)の間で背景因子を調節しても予後に差がなかったと報告されている²¹⁾。一方で、リンパ節転移の有無や転移個数を予後因子とする報告も多く^{23)~25)}、リンパ節郭清が予後を改善するとの考え方につながっているが、臨床試験による明確なエビデンスはなく、stage migration が見かけ上の予後改善の原因となっている可能性も指摘されている¹⁵⁾。

術前・術後の補助療法の有用性については現時点では定説がない。また、乳頭部周囲癌を対象とした過去の臨床試験やメタアナリシスにおいては原発部位の特定が困難である場合も多いため膵癌も含まれていると思われ、厳密な意味で十二指腸癌の治療成績とは言い切れない²⁶⁾。それでも十二指腸癌を含む小腸癌を対象に行われた big data の後方視的な解析では AJCC Stage III において補助化学療法の有効性(42.4 vs. 26.1 months; $P<.001$)が認められた²⁷⁾。しかし、放射線療法を化学療法に加えることは生存期間の改善につながらなかった²⁸⁾。現在、International Rare Cancer Initiative により十二指腸癌を含む小腸癌の補助化学療法を検証する第三相試験(the BALLAD study)が実施されている²⁹⁾。

一方、進行乳頭部周囲・小腸癌を対象に行った CAPOX 療法第II相試験では小腸癌での奏効率が乳頭部周囲癌を大きく上回り、CAPOX に対する感受性が両者で異なることが示唆された³⁰⁾。その他、小腸癌に対する FOLFOX 療法の有用性を示した研究も存在する³¹⁾。十二指腸癌や一部の乳頭部周囲癌では膵癌と異なり KRAS の変異が少ないことから抗 EGFR 抗体の効果と安全性を検証する臨床試験が進められている³²⁾。

- 1) Ross RK, Harnett NM, Bernstein L, et al. Epidemiology of adenocarcinomas of the small intestine: is bile a small bowel carcinogen? Br J Cancer 1991;63:143-5.
- 2) Goldner B, Stabile BE. Duodenal adenocarcinoma: why the extreme rarity of duodenal bulb primary tumors? Am Surg 2014;80:956-9.
- 3) Sarmiento JM, Nagomey DM, Sarr MG et al. Periapillary cancers: are there differences? Surg Clin North Am 2001;81:543-55.
- 4) Chandrasegaram MD, Chen JW, Price TJ, et al. Advances in molecular pathology and treatment of periampullary cancers. Pancreas 2016;45:32-9.
- 5) Tol JA, Brosens LA, va Dieren S, et al. Impact of lymph node ratio on survival in patients with pancreatic and periampullary cancer. Br J Surg 2015;102:237-45.
- 6) He J, Ahuja N, Makary MA, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinoma at a single institution: trends over three decades. HPB (Oxford) 2014;16:83-90.
- 7) Chandrasegaram MD, Gill AJ, Samara J, et al. Ampullary cancer of intestinal origin and duodenal cancer- A logical clinical and therapeutic subgroups in periampullary cancer. World J Gastroint Oncol 2017;9:407-15.
- 8) Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, et al. Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. Jpn J Cancer Res 1994;85:161-6.
- 9) Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of vater. J Clin Oncol 2013;31:1348-56.
- 10) Schiergens TS, Reu S, Neumann J, et al. Histomorphologic and molecular phenotype predicts gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. Surgery 2015;158:151-61.

- 11) Hechtman JF, Liu W, Sadowska J, et al. Sequencing of 279 cancer genes in ampullary carcinoma reveals trends relating to histologic subtypes and frequent amplification and overexpression of ERBB2 (HER2). *Mod Pathol* 2015;28:1123-9.
- 12) Sakaguchi Y, Yamamichi N, Tomida S, et al. Identification of marker genes and pathways specific to precancerous duodenal adenomas and early stage adenocarcinomas. *J Gastroenterol* 2018; in press.
- 13) Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from Connecticut tumor registry. *Arch Surg* 20017;142:229-35.
- 14) Zhang S, Cui Y, Zhong B, Xiao W, Gong Z, Chao K, et al. Clinicopathological characteristics and survival analysis of primary duodenal cancers: a 14-year experience in a tertiary centre in South China. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:219-26.
- 15) Cloyd JM, George E, Visser BC. Duodenal adenocarcinoma: Advances in diagnosis and surgical management. *World J Gastrointest Surg* 2016;8:212-21.
- 16) Sakae H, Kanzaki H, Nasu J, et al. The characteristics and outcomes of small bowel adenocarcinoma: a multicenter retrospective observational study. *Br J Cancer* 2017;117:1607-13.
- 17) Yao T, Ida M, Ohsato K, et al. Duodenal lesions in familial polyposis of the colon. *Gastroenterology* 1977;73:1086-92.
- 18) Schnur PL, David E, Brown PW, et al. Adenocarcinoma of the duodenum and the Gardner syndrome. *JAMA* 1973;223:1229-32.
- 19) Ichikawa D, Komatsu S, Dohi O, et al. Laparoscopic and endoscopic co-operative surgery for non-ampullary duodenal tumors. *World J Gastroenterol* 2016;22:10424-31.
- 20) Sakamoto T, Saiura A, Ono Y, et al. Optimal lymphadenectomy for duodenal adenocarcinoma: Does the number alone matter? *Ann Surg Oncol* 2017;24:3368-75.
- 21) Cloyd JM, Norton JA, Visser BC, et al. Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases. *Ann Surg Oncol* 2015;22:573-80.
- 22) Meijer LL, Alberga AJ, de Bakker JK, et al. Outcomes and treatment options for duodenal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2018, in press.
- 23) Sarela AI, Brennan MF, Karpeh MS, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: importance of accurate lymph node staging and similarity in outcome to gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:380-6.
- 24) Overman MJ, Hu CY, Wolff RA, et al. Prognostic value of lymph node evaluation in small bowel adenocarcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *Cancer* 2010;116:5374-82.
- 25) Tran TB, Qadan M, Dua MM, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio and total lymph node count for small bowel adenocarcinoma. *Surgery* 2015;158:486-93.

- 26) Erdmann JI, Eskens FA, Vollmar CM, et al. Histological and molecular subclassification of pancreatic and nonpancreatic periampullary cancers: Implications for (neo) adjuvant systemic treatment. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2401-7.
- 27) Ecker BL, McMillan MT, Datta J, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma. A propensity score-matched analysis. *Cancer* 2016;122:693-701.
- 28) Ecker BL, McMillan MT, Datta J, et al. Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy in the management of patients with surgically resected duodenal adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis of a Nationwide Clinical Oncology Database. *Cancer* 2017;123:967-76.
- 29) Bogaerts J, Sydes MR, Keat N, et al. Clinical trial designs for rare diseases: Studies developed and discussed by the International Rare Cancers Initiative. *Eur J Cancer* 2015;51:271-81.
- 30) Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2009;27:2598-2603.
- 31) Zaanen A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol* 2010;21:1786-93.
- 32) Raghav K, Overman MJ. Small bowel adenocarcinomas-existing evidence and evolving paradigm. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:534-44.

3-2 アルゴリズム

- 1) 内視鏡的切除・LECS の適応
 - 2) 膵頭十二指腸切除術の適応
 - 3) 補助化学療法 の適応
 - 4) 進行・再発十二指腸癌の治療
- などを考慮して作成。

作成したアルゴリズムを基に、重要臨床課題(Key Clinical Issues)を決定

検査、治療など介入に関して患者と医療者が行う意思決定の重要ポイントの中で、アウトカムの改善が強く期待できる重要な臨床課題を重点的に取り上げる

ここから CQ の構成要素 (P, I/C, O) を抽出し、O の相対的重要性を評価し、最後に CQ を一文で表現する。

第一回十二指腸癌（腫瘍）診療ガイドライン作成委員会議事録（案）

日時：2018 年 8 月 16 日（木）

場所：東京駅八重洲カンファレンスセンター

1）今回のガイドライン作成の経緯について、および目的の明確化（小寺泰弘）

スライドを用いて以下を説明した。

「日本癌治療学会ガイドライン作成・改定委員会」の活動を通じて獲得することとなった厚労科研「希少がんの医療提供体制の質向上に資する研究」において、臓器・領域別各学会による希少癌のガイドライン作成を支援することとなった。脳腫瘍、泌尿器科、頭頸部外科、整形外科等の領域でこれまで支援を行って来た。消化器領域では小腸腫瘍の取り扱い規約が大腸癌研究会により作成されつつあり、いずれガイドラインの作成もお願いしているところである。十二指腸癌は小腸癌の一部ではあるが、解剖学的な事情から肝胆膵外科医か胃外科医が担当することが多く、診断も上部消化管を専門とする内視鏡医が行うことが多いので、空腸や回腸の癌とは切り離して日本肝胆膵外科学会、日本胃癌学会の合同でガイドラインを作成することについて、両学会の承諾を得た。なお、乳頭部癌は胆管癌のガイドラインで取り扱っているので、本ガイドラインでは原則として扱わないこととするが、乳頭部癌には腸型と胆膵型があるとの報告もあり（後ほど牛久委員より十二指腸癌にも胃型と腸型があるとのこと指摘あり）腸型は十二指腸癌に類似する疾患である可能性もあるので、ある程度内容が重複するのはやむを得ないと考えられる。

2）名古屋大学での十二指腸癌外科診療の実態（山田豪）

スライドにより単施設による十二指腸腺腫および腺癌の動向について報告された。近年十二指腸腺腫・癌が増えていること、早期の病変と進行した病変の 2 峰性の症例分布であることが示された。あくまでも単施設の報告であり、今後他施設で調査を行う可能性なども討議された。

3）委員自己紹介

資料に掲載された日本肝胆膵外科学会から外科 8 名、日本胃癌学会から外科 6 名、消化器内科（内視鏡科）2 名、化学療法科 2 名、病理 1 名で計 19 名のうち 16 名の参加が得られており、16 名が簡単に自己紹介をした。

4）ガイドライン委員会構成、委員長決定

本日出席の山上裕機、小寺、室 圭委員に山本雅一日本肝胆膵外科学会理事長、藤原俊義厚労省班研究班員を加えたガイドライン統括委員会と、そのほかのメンバーおよび室委員（重複）からなるガイドライン作成委員会という構成を提案した。ガイドライ

ン作成はガイドライン作成委員会で行う。委員長として庄 雅之委員を山上委員から推薦いただき、満場一致で決定した。

5) ガイドライン委員長にお願いする点について

今後議事録作成等に当たる若手の医師を一名メンバーに加えていただくことと、全委員の COI 管理についてお願いした。

6) 費用負担について (小寺)

「希少がんの医療提供体制の質向上に資する研究」で現在行われている他のガイドラインの作成状況が簡単に説明され、十二指腸癌（腫瘍）ガイドライン作成に必要な交通費、会議費用、文献検索費用、そのほかの研究費（全国調査、NCD データを使用した研究など）は可能な限り同厚労科研から支弁することが説明された。ただし厚労科研も額、期限共に有限であることから、状況により日本肝胆膵外科学会、日本胃癌学会に支援をお願いすることも考慮することとなった。

7) ガイドライン作成の基本方針について

原則として既に委員に送付してある Minds のガイドライン作成マニュアルに準拠する。ただし、すべてのガイドラインについて言えることであるが、全面的に準拠とはいかない場合もありうると思われる。詳細は作成委員会で検討しながら作成を進める。

ガイドラインの対象疾患

十二指腸腺腫から腺癌までを対象とするが、そのほかの腫瘍については当初は扱わないこととする（腫瘍の種類、特徴、病理像などを列挙については小腸腫瘍取扱い規約でなされると思われる、それにも期待する）。乳頭部癌は対象外とするが、研究内容として乳頭部、傍乳頭部、十二指腸の癌が交絡する可能性は避けられないであろう。

委員数の拡大

医師以外のメディカルスタッフや患者代表の参画については、今後検討する。Minds の方針からはやや逸脱するが、ある程度内容が煮詰まってから考えるということでもよいかもしれない。一方、早期の腫瘍とこれに伴う内視鏡的治療や LECS は重要な課題であり、内視鏡医メンバーの増員、化学療法を担当する委員の増員などは必要な可能性が高い。内視鏡医の増員については藤城委員、角嶋委員に考えていただく。また、CQ が決まった段階でシステマティックレビューチームとしての増員も考えられる。

8) ドラフトについて

本日の議論の叩き台（ドラフト）として小寺委員が十二指腸癌の基本的特徴（臨床的

特徴、疫学的特徴、診療の全体的な流れ) についての記載を Minds のガイドライン作成マニュアルを参考に作成したものを資料として共有した。乳頭部癌について現時点で胆道癌診療ガイドラインに取り上げられている4つの CQ にも言及した。ドラフトの内容を委員会で討議の上適宜修正、追加記載していただき、アルゴリズムの作成に活用することとする。

9) スコープの作成に向けて、その他ガイドライン作成全般について

以後は委員会でアルゴリズムの作成、これをもとにした CQ の作成に進んでいただくことを確認した。Minds のマニュアルによればすべての CQ が決まってスコープが完成したら修正してはならない等の記載もあるが、実際にはエビデンスが少ない分野でもあるので、いくつかの CQ を作成して解答を作成してみるというのもありかもしれない。

ガイドライン作成までのタイムスケジュールとしては厚労科研が維持できる今後2年間を一応の目処とするが、エビデンスが少ない分野なので検討に時間を要する可能性や、全国調査(食道胃接合部癌で山下委員が担当)を行う場合には施設での IRB 対応からデータクリーニングに至るまで相当時間を要する可能性などが指摘され、2年間というのはあくまでも努力目標とした。山上委員から、調査対象の施設を学会で認証された専門施設に絞ることで、ある程度質の向上、調査時間の短縮が図れる可能性が指摘された。青山委員から調査に際して IRB 承認がむづかしい可能性、統計家の関与が必要となる可能性などが指摘された。藤城委員から日本消化器内視鏡学会(十二指腸腫瘍の診断および低侵襲治療に関する研究会(附置研)や Japan Endoscopy Database を利用したデータ取得)や LECS 研究会(布部委員が事務局であり、十二指腸 LECS の全国調査が行われている)との連携の有用性が指摘され、鋭意進めていただくようお願いした。LECS 等保険適応でない診療のガイドラインにおける扱いについて議論した。

エビデンスの乏しい疾患におけるガイドライン作成の手法をまとめるのも厚労科研「希少がんの医療提供体制の質向上に資する研究」で期待されているアウトカムの一つであり、この点でも十二指腸癌診療ガイドライン作成の経験を活用することが提案された。

10) 今後の日程調整について

日程調整に際しては、委員会の場で行っていくと欠席者の都合が反映されないため、日を改めて行うこととなった。学会に合わせて行うことも提案され、その場合は日本癌治療学会の日程が ESMO と重なることから、JDDW の際に行うことが最適との結

論となった。

第二回十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会議事録(案)

2018年11月2日(金) 17時15分～18時15分
於:神戸国際会議場 4階「404」

出席者:

小寺, 山上, 庄, 黒田, 青山, 山下, 金治, 角嶋, 成田, 樋口, 永川, 藤井, 山田, 江口, 岡田,
井口, 浦岡, 山本, 加藤, 金高, 堀松, 赤堀(奈良医大事務担当), 中川(奈良医大事務担当)
(順不同, 敬称略)

欠席者:

室, 布部, 藤城, 牛久

(順不同, 敬称略)

議題

1. 新委員紹介:

和歌山県立医科大学消化器内科 井口幹崇 先生
群馬大学消化器・肝臓内科学 浦岡俊夫 先生
昭和大学藤が丘病院 消化器内科 山本頼正 先生
慶應義塾大学腫瘍センター 加藤元彦 先生
長崎大学移植・消化器外科 金高賢悟 先生
京都大学腫瘍薬物治療学 堀松高博 先生

2. ガイドライン作成

2.1 適応疾患確認:

十二指腸の定義および今回の対象: 十二指腸球部からトライツ靱帯左縁まで。
適応疾患: 腺癌(腺腫, 粘膜内癌を含む)。
乳頭部癌およびリンパ腫, カルチノイド等の稀な悪性腫瘍は除外。

2.2 サブグループ: アルゴリズム及びCQの草案作りをサブグループに分けて担当。 最終的には全委員の合議で決定。

1. 疾患概念/診断: 疫学, リスクファクター, 遺伝, 症状, スクリーニング, 画像診断, 病期分類等。
2. 病理
3. 内視鏡治療: EMR, ESD, LECS, スtent. (LECSは外科・内科領域横断的であることを勘案)
4. 外科治療: 手術適応, 術式。
5. 薬物療法: 補助療法, 切除不能癌
適応上は「小腸癌」という扱いになる。
従来から種々の薬物療法が行われており(小腸癌に準じた治療, 胆管癌に準じた治療, 胃癌に準じた治療など)暗中模索状態であるが, 現時点(初版)での best practice をガイドラインで提言する。
6. その他: 緩和治療(姑息的手術, スtent等), フォローアップ, 放射線治療等に関するCQ。

- 2.3 サブグループリーダー選出
疾患概念/診断: 藤城光弘 先生
病理: 牛久哲夫 先生
内視鏡治療: 角嶋直美 先生
外科治療: 岡田健一 先生
薬物療法: 堀松高博 先生

※各グループリーダーは, アルゴリズムおよびそれに基づくCQの草案作成.
※必要があれば新委員の招聘も随時可能.

3. 全国調査

- 3.1 目的: 疫学, 予後, 治療関連合併症など現時点での全国集計.
ガイドラインとは別の Project として進めて, 論文化を目標とする.
外科と内科では対象や治療法が異なるため, 統一したデータベースは様々な点で難しい可能性. 内科系, 外科系別に行うことを検討.
全国調査の方法: NCD, DPC レセプトデータ, 都道府県癌登録, JED 登録→各々に難点.
- 3.2 アンケート依頼施設:
外科系: 日本肝胆膵外科学会修練施設 (A) 111 施設 (+修練施設 (B) 106 施設).
内科系: 外科系依頼施設の当該内科に依頼することを検討.
消化器内視鏡学会内の研究会でも High volume center 11 施設を対象としたアンケート調査が進行中とのこと.
- 3.3 検討項目の設定
次回までに委員長が草案を作成し, 委員の意見を募る.

4. 次回委員会

- 4.1 2019 年 1 月 12 日 (土) 10:00-12:00
場所, ビジョンセンター東京駅前
<https://www.visioncenter.jp/tokyo/ekimae/>
- 4.2 次回審議事項, 目標
次回委員会までにアルゴリズム及び CQ 草案の作成.
次回委員会でアルゴリズム案, CQ案の検討. 全国調査の検討項目設定

5. その他

- 5.1 厚労科研「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」第二回班会議 兼 中山健夫教授による Minds ガイドラインマニュアルにおけるガイドライン作成の考え方についての講演会
日時: 11 月 24 日 (土) 10:00~12:00, 場所: ザ・プリンスさくらタワー東京 2階「S6-9」

今後の検討課題.

- ・患者代表の参加について.
- ・放射線治療医師の参加について.

第三回十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会議事録

2019年1月12日(土) 10時00分～12時00分
於: ビジョンセンター東京駅前 702

出席者

小寺, 庄, 黒田, 青山, 山下, 金治, 角嶋, 成田, 樋口, 永川, 牛久, 藤城, 布部, 山田, 江口, 岡田, 井口, 浦岡, 山本, 加藤, 金高, 堀松, 赤堀(奈良医大事務担当), 中川(奈良医大事務担当)

(順不同, 敬称略)

欠席者

山上, 室, 藤井

(順不同, 敬称略)

議題

1. ガイドライン作成: 各サブグループ アルゴリズム・CQ 提示

1.1 疾患概念・診断・内視鏡治療(担当: 藤城先生)

- ・診断アルゴリズム(有症状/無症状)
- ・内視鏡治療アルゴリズム(10mm 以下, 20mm 以下, 20mm 以上)
- ・切除後アルゴリズム
- ・内視鏡治療アルゴリズムは十二指腸癌独自のアルゴリズムを作成(胃癌・大腸癌と異なる)
- ・治療アルゴリズム及び CQ のうち, T1b (SM 以深部) 該当部, 内視鏡切除後追加切除, 外科切除後フォローは外科グループが担当. LECS, バイパスは両グループ共同
- ・SM 浸潤距離別の治療指針は CQ 候補に入れる.
- ・病変の部位別による内視鏡治療法の細分化は要しないと考えるが, 内視鏡治療の可否別の指針を作成する.
- ・治療アルゴリズム見出し: 十二指腸上皮性腫瘍→NET は除外するため, 再考が必要.
- ・診断アルゴリズム: 高危険群 Lynch 症候群について→CQ でコメントする.
- ・対象疾患 十二指腸癌. その他の疾患は鑑別疾患として CQ でコメントする.

1.2 外科治療(担当: 岡田先生)

- ・内科作成の治療アルゴリズムに外科治療アルゴリズムを組み込むことを検討.
- ・CQ1 は内視鏡治療グループで検討.
- ・CQ7, 8: 補助化学療法 化学療法グループで検討.
- ・CQ2: LECS 内視鏡治療グループと共同で検討.
- ・外科切除後フォローアップに関する CQ 追加を検討する.
- ・LECS は現在保険未認可(2020 年に収載の見通し). 保険適応外治療(化学療法含む)も議論の結果に応じてガイドラインに掲載する. ただし, 記載する際は保険適応外であることの言及は必要. CQ に対するコメント内で結果に至った過程を明示する.
- ・局所進行症例や遠隔転移症例に関する切除の意義はエビデンスが極めて乏しいため, 今回のガイドラインでは一般的な認識に沿って指針を作成する.

- ・術式の細分化に関しては文献検索及びグループ内でのディスカッションで検討.
- ・壁深達度は UICC に準じる.
- ・症状緩和手術→外科グループ内で指針を検討

1.3 化学療法グループ (担当:堀松先生)

- ・CQ2, 5-10 を検討項目とする方針.
- ・化学療法グループ CQ1, 2:外科 CQ7, 8 と重複. 化学療法グループで担当.
- ・化学療法グループ CQ4:外科 CQ6 と重複. 外科治療グループで担当.
- ・保険適応外の化学療法を網羅するかどうか:記載を検討するが,「保険適応外」と明示する(前述). 実臨床では大腸癌や胃癌などに準じて行われていると考えられるが(下記 病理組織診断基準 胃/腸型にも関連), 文献的に検討したうえで指針を提示することで, 適応外申請の一助になり得る可能性.
- ・CQ8:分子標的治療薬 化学療法の括りで検討.
- ・CQ9:MSI 病理グループと共同で検討.
- ・CQ11:今回は検討しない見通し.
- ・CQ1:放射線治療について. 日本では一般的ではない. 放射線治療医師の参加を募るか, 今回は言及しないか, などを再考.

1.4 病理グループ (担当:牛久先生)

- ・CQ1:SM 癌追加治療の基準は?→現状では SM 癌は追加切除が基本とされている. 症例集積されれば基準が変わる可能性.
- ・CQ2:規約(病理学的評価項目) 胃/大腸取り扱い規約と概ね共通するが, 十二指腸固有の特徴(胃型, 腸型)を追加.
- ・CQ3:組織診断基準 胃型→胃に準じる, 腸型→大腸に準じる等, 共通した基準の確立を検討
- ・CQ4:非浸潤性 SM 浸潤 食道癌の食道腺伸展, 胆嚢癌の RAS 伸展などに準じた扱いとすることを記載する.
- ・CQ5:SM 浸潤距離 各々の組織学的亜型(胃/大腸)に準じるが, 非浸潤性 SM 浸潤の考慮が必要であることを記載.
- ・CQ6:遺伝子検査 現在市販キットは「MSI 検査キット(FALCO)」、将来的な HER2, RAS 検査などの可能性について言及.
- ・病変主座別のリンパ節 Station の定義をどうするか? 発生やリンパ流は? 検討
- ・内科 CQ7:腫瘍類似病変→病理グループにも担当頂く.
- ・非浸潤性 SM 浸潤の銘記により, 内視鏡切除後の追加切除の適応が変わる可能性がある. 複数の病理医によるコンセンサスが望ましい?
- ・本来取り扱い規約に掲載する項目もあるが, 規約がないためガイドラインに掲載する.

1.5 文献検索

- ・CQ 毎にキーワードを設定し, Minds を通じて一括して文献検索して頂く. 抽出されてきた文献を一定の基準で絞り込みを行う.
- ・誰が Review を行うか? 文献絞り込みの方法論含め要相談.
- ・まずはサブグループ単位で CQ の絞り込みとキーワードの設定を行う.

2. 全国調査

- 2.1 ガイドライン作成委員会主導で, 外科系施設(日本肝胆膵外科学会高度技能修練施設)を対象に, 術後予後を中心としたアンケート調査を提案. 名古屋大学でも NCD を用いた研究を申請検討中.
- 2.2 本委員会としては, 外科系施設を対象として, 奈良医大作成の草案を元に全国アンケート調査を進めることを可決.

3. 次回委員会

3.1 日程調整:日時, 場所未定 各グループの進捗状況を見て後日通知

3.2 次回審議事項, 目標

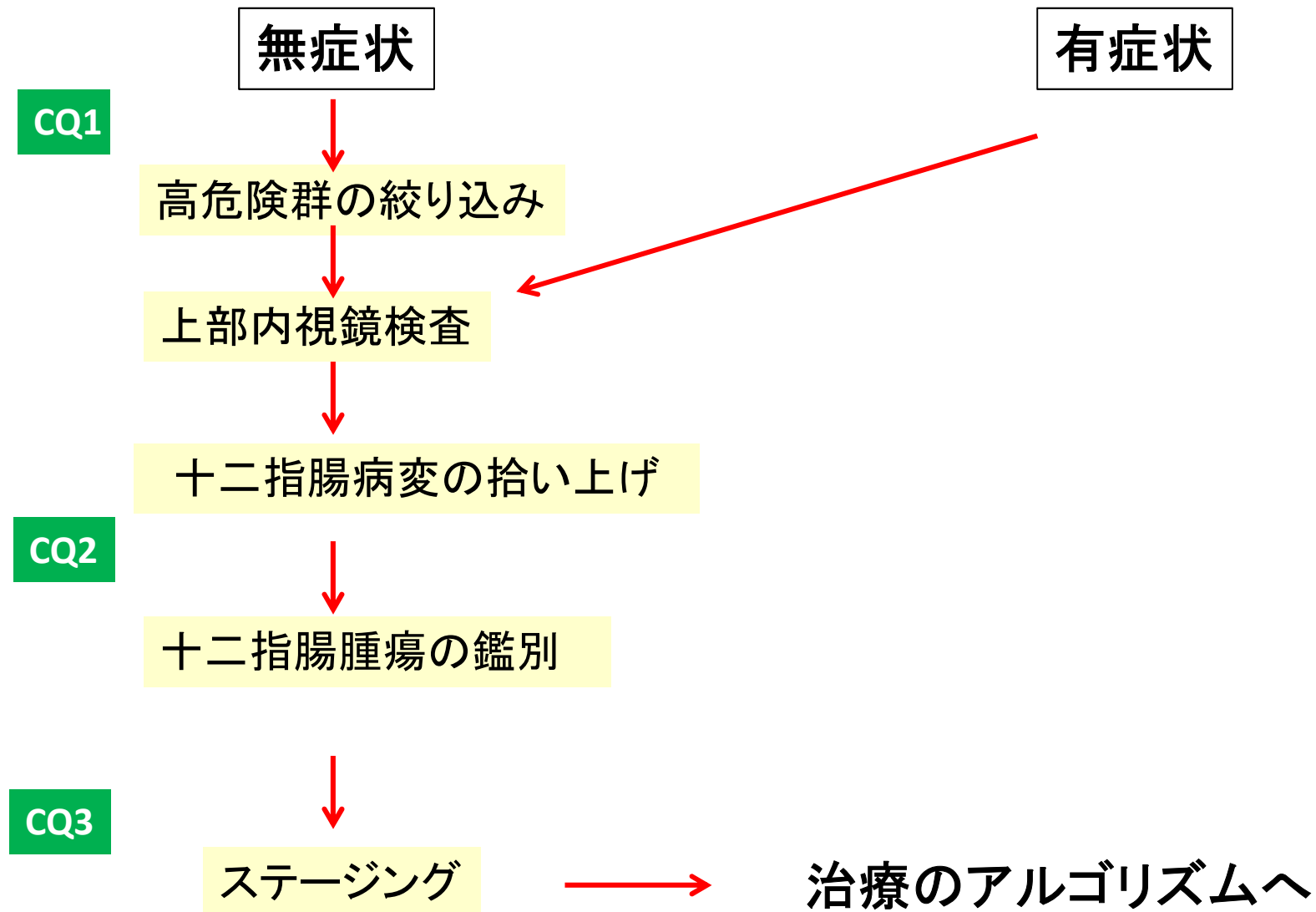
次回までに各グループで CQ 絞り込み・キーワード設定, 文献検索方法の確認

4. その他

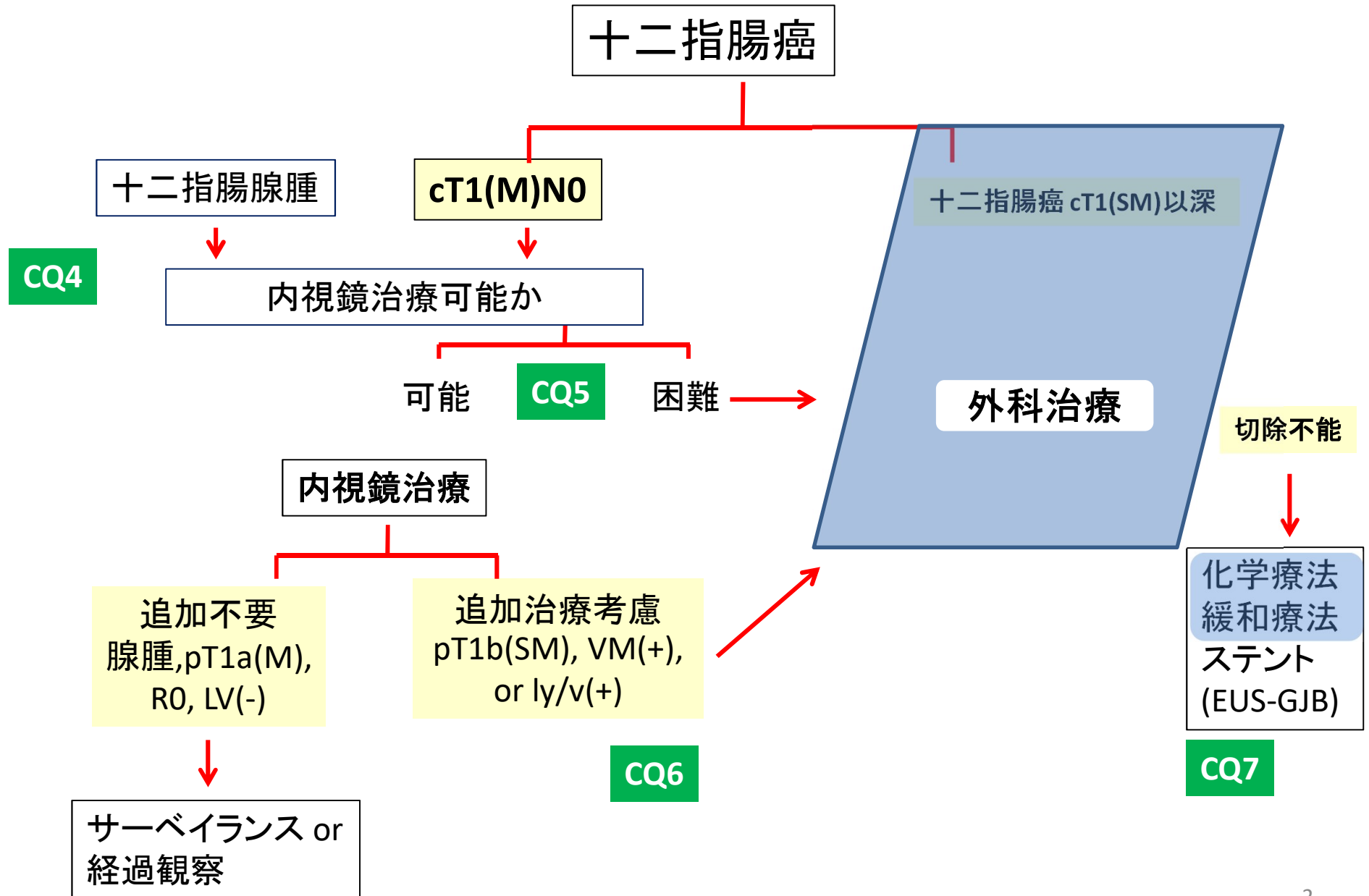
4.1 現時点で多数の CQ が創出されているが, 多すぎると対処しきれなくなる恐れがある. 内科系・外科系で重複する項目の整理, 新奇性が高い項目, 細かい項目などは除外し CQ を絞る. 専門医・高度施設だけでなく, 一般医が日常臨床で行えるという見地でガイドラインを作成する.

4.2 全体会議とは別に, 各グループ単位で随時ミーティング. その際は議事録を提出のこと. 交通費・会議室費用等は支給頂ける.

診断アルゴリズム(修正案)



治療アルゴリズム(修正案)



診断 Clinical Questions (修正案)

CQ1 十二指腸腫瘍の高危険群は何か？

CQ1-1 疫学

CQ1-2 FAP, Lynch, alcohol, tobacco, etc

CQ2 治療対象となる十二指腸病変とは？

CQ2-1 十二指腸腺腫は治療対象となりうるのか

CQ2-2 腺腫と癌の鑑別

CQ3 十二指腸癌の病期診断には何を用いる？

CQ3-1 cT1(M)とcT1(SM)の鑑別

CQ3-2 遠隔転移診断

内視鏡治療 Clinical Questions (修正案)

CQ4 内視鏡治療の方法には何があるか

CQ4-1 治療ごとの成績 (CP, LECSも含め)

CQ4-2 術者・施設要件はあるのか(ESD, LECSなど)

CQ5 十二指腸内視鏡治療後の偶発症の予防にはどのような方法があるのか？

LECSも含めた縫縮、PGAシートなど

CQ6 内視鏡治療後に追加手術を要する病変とは？

CQ6-1 SM, 脈管, VMX/1→ope

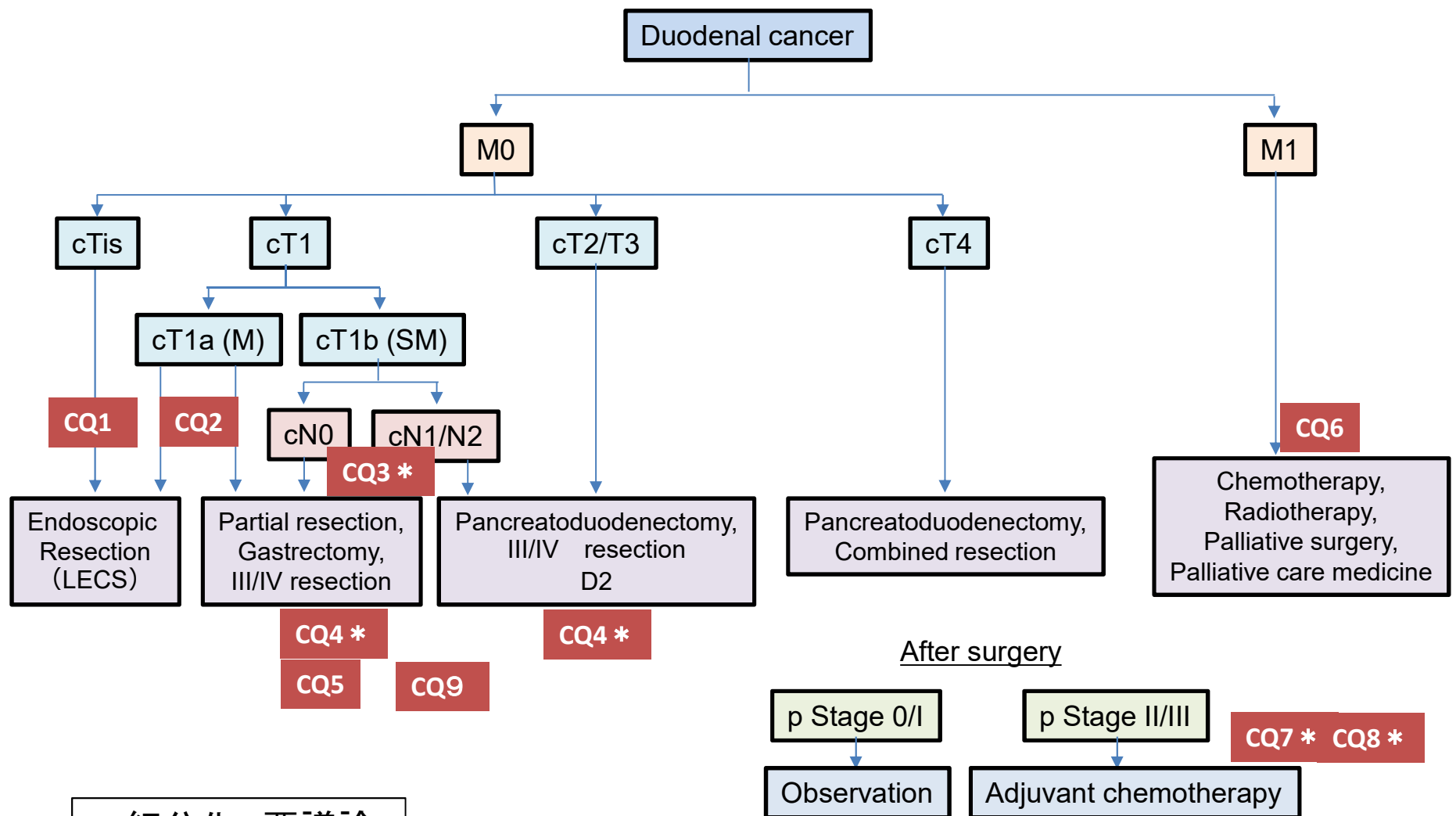
HMX/1 only →close follow

CQ6-2 内視鏡治療後のsurveillance

合同 CQxx 十二指腸領域における緩和的な治療とは？

外科的GJB, Stent, 減圧PEG, EUS-GJB

外科的治療ガイドライン アルゴリズム(案)



* 細分化、要議論

外科的治療ガイドライン

Clinical Questions 案

CQ1, 粘膜内がんにおいて内視鏡治療は推奨されるか？

CQ2 非乳頭部十二指腸表在型腫瘍に対して、腹腔鏡内視鏡合同手術はESD単独治療より推奨されるか？

CQ3 腫瘍主座による領域リンパ節(郭清の意義はあるのか?)

CQ4 深達度,郭清範囲、部位、深達度に応じて、[PD,局所切除, LECS, 脾温存十二指腸切除, 球部の場合, 幽門側胃切除]は推奨されるか？

CQ5 癌に対する手術治療に腹腔鏡によるアプローチは推奨されるか？

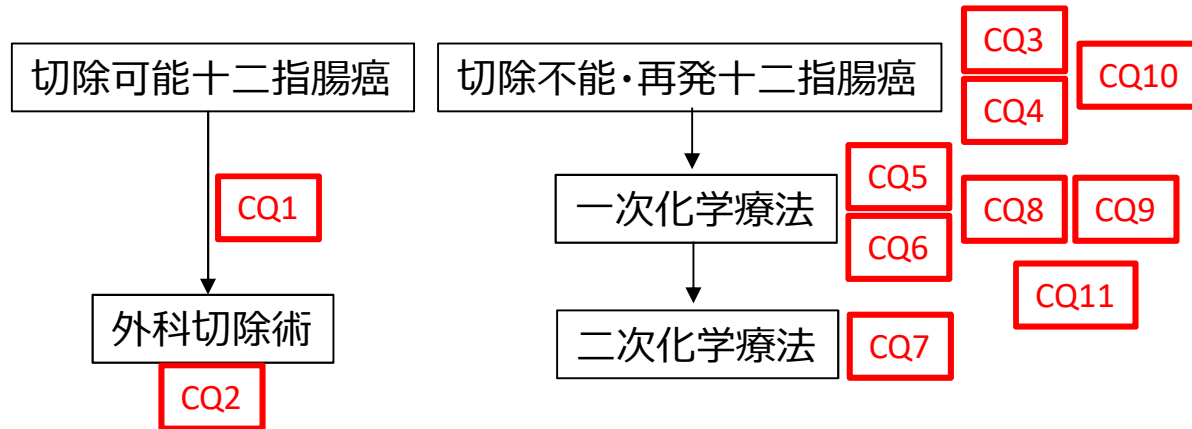
CQ6 切除不能十二指腸癌の消化管閉塞症状に対する外科的Bypass術は推奨されるか？

CQ7 切除例に対する術後放射線療法・術後化学放射線療法は推奨されるか？(化学療法、化学放射線療法、放射線療法)

CQ8 主座(乳頭部の口側・肛門側)や組織学的亜型(腸型、胆脾型)による補助化学療法の選択は推奨されるか？

CQ9 手術は症例の多い施設で行われるべきか？

化学療法CQ案



CQ1: 切除可能十二指腸癌に対して術前補助化学療法は推奨されるか？(放射線療法含む)

CQ2: 根治切除された十二指腸癌に対して術後補助化学療法は推奨されるか？

(その対象はどのようなもので推奨されるレジメンは何か？)

CQ3: 切除不能十二指腸癌にはどのようなものがあるか？(周囲血管浸潤症例や肝転移症例など) →外科

CQ4: 切除不能十二指腸癌に対してバイパス術は推奨されるか？ →外科

CQ5: 切除不能再発十二指腸癌に対する化学療法は推奨されるか？(放射線療法を含む)

CQ6: 切除不能再発十二指腸癌に対する一次療法として推奨されるレジメンは何か？

CQ7: 切除不能再発十二指腸癌に対する二次療法として推奨されるレジメンは何か？

CQ8: 切除不能再発十二指腸癌に対して分子標的治療薬の使用は推奨されるか？

CQ9: 切除不能再発十二指腸癌に対する免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか？(既治療症例に限る？)

CQ10: 切除不能十二指腸癌にMSI検査は行うべきか？行うならどのような症例にどのタイミングで行うべきか？

MSI検査を行うのであれば原発巣でも転移巣のどちらからの検体がいいのか？

また新鮮標本かホルマリン標本のどちらがいいのか？など

→病理(大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンスに準じる？)

CQ11: 切除不能再発十二指腸癌に対して化学療法が奏功して切除可能となった場合に、外科切除は推奨されるか？ →外科

病理CQ案

- CQ1 内視鏡的切除されたpT1(SM)癌の追加治療の適応基準は何か？
- CQ2 規約(病理学的評価項目)は胃に準じるのか、大腸に準じるのか？十二指腸固有の取り決めはあるか？
- CQ3 組織診断基準(癌と腺腫の鑑別)は胃に準じるのか、大腸に準じるのか？
- CQ4 ブルンネル腺内(非浸潤性)のSM進展の深達度は？
- CQ5 SM浸潤距離の測定法は？
- CQ6 切除不能再発十二指腸癌を対象に考慮すべき遺伝子検査(コンパニオン診断)は何か？

2019 年度消化器外科領域新規研究課題申請書

一般社団法人日本消化器外科学会 理事長殿

下記のとおり研究計画を申請します。

記

2019 年 1 月 15 日

申請団体		日本胃癌学会
参加団体		日本肝胆膵外科学会
研究 代 表 者	ふりがな	こでら やすひろ
	氏 名	小寺 泰弘
	勤務先名称	名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学
	勤務先所在地	〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
	Email アドレス	ykoder@med.nagoya-u.ac.jp

研究課題名	本邦における十二指腸癌に対する切除術式、リンパ節郭清範囲、周術期化学療法の実態と解剖学的部位別のリンパ節転移率に関する調査
研究種目	☐ 過去のデータを利用した研究 ☒ データ追加型研究
研究仮説（3 行程度）	十二指腸癌切除例における各所属リンパ節群の郭清個数と転移個数を調査し、転移率を十二指腸癌の進行度別、占居部位別に算出できれば、侵襲が大きな膵頭十二指腸切除術が不要な集団を特定できる。
研究目的の概略	厚生労働省がん政策研究事業「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」の一環で作成する十二指腸癌診療ガイドラインにおいて、特に切除術式の推奨に有用なデータを得る。主に十二指腸癌の占居部位別に各リンパ節群への転移頻度を調査する。
利用する National Clinical Database データ	2019 年から 2 年間に NCD データベースに記録される、新規追加項目を含むデータ（「研究の実施計画」に詳述）
対象症例	十二指腸腫瘍症例（腺腫を含む） C17.0 小腸の悪性新生物＜腫瘍＞，十二指腸
対象術式	※NCD に登録する「消化器外科専門医術式」または「NCD 術式」にて記入してください NQ0499 十二指腸ポリープ切除術（簡単）（内視鏡下） NQ0501 十二指腸ポリープ切除術（開腹） OQ0135 胃悪性腫瘍手術（広汎切除）

	OQ0140 胃悪性腫瘍手術（切除）（腹腔鏡下） OQ0269 膵頭十二指腸切除術 NQ0521 膵頭十二指腸切除術（リンパ節・神経叢郭清を伴う） OQ0271 膵頭十二指腸切除術（周辺臓器の合併切除を伴う） OQ0272 膵頭十二指腸切除術（動脈もしくは門脈再建を伴う） NQ0272 膵頭十二指腸切除術（動脈・門脈同時再建を伴う） OQ0298 小腸切除術（腹腔鏡下） OQ0299 小腸切除術（開腹） NQ0539 小腸腫瘍摘出術 NQ0547 小腸切除術（悪性腫瘍）（単純切除） NQ0549 小腸切除術（悪性腫瘍）（広汎切除） OQ0325 小腸切除術（悪性腫瘍）（腹腔鏡下） NQ0619 胃空腸吻合術 NQ0729 腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術 NQ0585 胃十二指腸ステント留置術 OQ0171 膵頭温存十二指腸切除術 OQ0153 十二指腸空腸吻合術 OQ0123 胃切除術（悪性以外）
除外条件	C17.1 小腸の悪性新生物＜腫瘍＞，空腸 C17.2 小腸の悪性新生物＜腫瘍＞，回腸 C17.3 小腸の悪性新生物＜腫瘍＞，メッケル憩室 C17.8 小腸の悪性新生物＜腫瘍＞，小腸の境界部病巣 C17.9 小腸の悪性新生物＜腫瘍＞，小腸,部位不明
結果の発信	わが国の学会の英文誌(Gastric Cancer, Annals of Gastroenterological Surgery など)に投稿
Key word：3 件	十二指腸癌 リンパ節転移率 リンパ節郭清範囲

症例登録の定義確認	添付 CRF で研究に該当する項目を確認し，本研究で使用する該当の CRF を下記にチェックしてください。 ☐ NCD 消化器外科専門医 共通項目 ☐ NCD 消化器外科専門医 医療水準評価対象術式 ☒ NCD 消化器外科専門医 肝胆膵外科高度技能専門医
-----------	--

	使用する年度：2019 年の登録可能月日～2 年間 消化器外科領域のデータ利用に応じ、日本消化器外科学会の Annual Report の確認をお願いします。 ■過去 3 年間の発表済みの Annual Report を確認しました ※日本消化器外科学会ホームページ，[データベース事業] > [データベース事業「National Clinical Database」について] よりご確認いただけます。 ■URL https://www.jsgr.or.jp/modules/education/index.php?content_id=6
倫理審査状況	☐ 倫理審査委員会に申請中/承認済 承認済の場合、審査結果と申請書類も添付をお願いいたします。 ■対応中/未申請 ※本申請書作成段階時での倫理審査計画状況を下記にご記入ください。 新規に追加していただく項目の詳細については NCD と要相談と思われる。これらが決定され次第、審査書類を作成して審査を受ける予定である。

共同研究者 1	氏名	掛地吉弘	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	神戸大学大学院 食道胃腸外科 〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2		
共同研究者 2	氏名	藤原義之	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	鳥取大学医学部 病態制御外科学 〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1		
共同研究者 3	氏名	土岐祐一郎	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2		
共同研究者 4	氏名	片井 均	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	国立がん研究センター中央病院 胃外科 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1		
共同研究者 4	氏名	吉田和弘	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	岐阜大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学 〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1		
共同研究者 5	氏名	瀬戸泰之	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	東京大学大学院医学系研究科 消化管外科学・乳腺内分泌外科学 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1		
共同研究者 6	氏名	大平雅一	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	大阪市立大学大学院医学研究科 腫瘍外科学講座 〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3		
共同研究者 7	氏名	北川雄光	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35		
共同研究者 8	氏名	山上裕機	所属団体	日本肝胆膵外科学会
	勤務先 名称・所在地	和歌山県立医科大学 第2外科 〒641-8510 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1		
共同研究者 9	氏名	江口英利	所属団体	日本肝胆膵外科学会
	勤務先 名称・所在地	大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2		
共同研究者 10	氏名	山本雅一	所属団体	日本肝胆膵外科学会
	勤務先 名称・所在地	東京女子医科大学大学院医学研究科 消化器外科学 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1		
共同研究者 11	氏名	庄 雅之	所属団体	日本肝胆膵外科学会
	勤務先	奈良県立医科大学 消化器・総合外科学教室		

	名称・所在地	〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840		
共同研究者 13	氏名	藤井 努	所属団体	日本肝胆膵外科学会
	勤務先 名称・所在地	富山大学大学院医歯薬学研究部 消化器・腫瘍・総合外科 〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630		
共同研究者 14	氏名	宇山一朗	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	藤田医科大学 総合消化器外科 〒470-1192 豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98		
共同研究者 15	氏名	國崎主税	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	横浜市立大学附属市民総合医療センター 消化器病センター 〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町 4-57		
共同研究者 16	氏名	山田 豪	所属団体	日本肝胆膵外科学会
	勤務先 名称・所在地	名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65		
共同研究者 17	氏名	大辻英吾	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器外科学部門 〒620-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465		
共同研究者 18	氏名	寺島雅典	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	静岡県立静岡がんセンター 胃外科 〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007		
共同研究者 19	氏名	布部創也	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	がん研有明病院 胃外科 〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31		
共同研究者 20	氏名	黒田新士	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1		
共同研究者 21	氏名	永川裕一	所属団体	日本肝胆膵外科学会
	勤務先 名称・所在地	東京医科大学 消化器・小児外科分野 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1		
共同研究者 22	氏名	青山 徹	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	横浜市立大学大学院医学研究科 外科治療学教室 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9		
共同研究者 23	氏名	藤原俊儀	所属団体	日本胃癌学会
	勤務先 名称・所在地	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1		

研究の背景と意義
希少癌対策は政策上きわめて重要な課題と位置付けられている。申請者が研究代表者を務める厚生労働省がん政策研究事業「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」では希少癌の診療ガイドライン作成を事業の柱としており、それを通じて当該疾患についての理解を深め、臨床研究につなげることを企図している。ネット検索数などをもとにした本事業でのこれまでの調査により、消化器癌の領域では十二指腸癌がガイドラインを作成すべき希少癌の一つに挙げられていたため、日本胃癌学会と日本肝胆膵外科学会の共同事業としてガイドライン作成委員会を2018年に設立し、これまでに3回の作成委員会を開催してきた。 小腸の悪性腫瘍は全消化管癌の2%程度であり比較的稀な疾患である。発生部位としては回腸、十二指腸、空腸の順に多いが、腺癌に限ればその55.7%は十二指腸に生じるとされる¹⁾。かつては進行して腹痛や消化管閉塞などの症状を契機に診断されることが多かったが、近年では検診等で内視鏡検査などの機会が増え、早期癌や腺腫の段階で診断されるケースも散見される。 治療としては、R0切除が唯一の根治治療であることから、積極的な外科的切除の対象とされており、進行例では十分なリンパ節郭清を行う見地から膵頭十二指腸切除術が選択されることが多いが、第I部あるいは第III/IV部に発生した症例では胃切除術や十二指腸の分節切除術も報告されている²⁾。一方、早期診断例には楔状切除が選択され、近年では内視鏡的切除やLECSも導入されている。このように、解剖学的理由により、外科的治療を行う場合の術式の選択肢がその他の部位の小腸癌に比して多岐にわたっているのが十二指腸癌の特徴であり、術式の決定に悩むことも多い。したがって、占居部位に応じたリンパ節の転移頻度や転移のリスク因子を知ることは術式の選択において重要であり、big dataに基づく解析が求められている。 さらに、進行癌ではFOLFOX療法が認可されたものの、病理学的には胃型の形質のものもあり、dMMR症例の比率が高いなど、興味深い知見が得られている。こうした状況での周術期化学療法のエビデンスは少なく³⁾、この点でのわが国における実態についても調査が望まれる。 以上より、NCDデータベースを活用した調査を行い、十二指腸癌診療ガイドラインの作成・改訂に役立てたい。
参考文献 - Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from Connecticut tumor registry. Arch Surg 2017;142:229-35. - Cloyd JM, Norton JA, Visser BC, et al. Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases. Ann Surg Oncol 2015;22:573-80. - Ecker BL, McMillan MT, Datta J, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma. A propensity score-matched analysis. Cancer 2016;122:693-701.
研究目的・詳細

上記の背景より、近年増加傾向ではあるがいまだ希少癌に相当し、エビデンスの少ない十二指腸癌について NCD によるビッグデータを活用して占居部位に応じたリンパ節の転移頻度や転移のリスク因子を解析し、合わせて周術期薬物療法の実態を調査する。その結果を十二指腸癌診療ガイドラインの作成、改定に役立てることが本研究の目的である。

本研究に必要な調査項目の多くは NCD の既存の入力項目に含まれていない。ゆえに、本研究においては NCD に追加項目の設定を依頼し、協力施設を募って前向きに調査を行う必要がある。協力施設は胃癌学会代議員か肝胆膵外科学会高度技能が所属する施設とし、本研究の主旨を十分に説明して協力いただくこととする。研究の種別としては前向きの観察研究になると思われるが、臨床研究中核病院である名古屋大学附属病院で中央一括審査を行う予定である。

ガイドラインの作成は十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会で行うが、第一版は 2019 年度に上梓予定であり、本研究のスケジュールを考慮するとその内容は第一版の改定に使用される見通しである。なお、第一版の作成のために NCD データの後方視的解析も予定しているが、現在の NCD データベースでは十二指腸癌診療を詳細に検討するために必要な入力項目が不足しており、リンパ節転移頻度などを調査することはできない。

本研究のために NCD に支払う費用は厚生労働省がん政策研究事業「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」より一部または全部負担が可能である（金額、時期については相談を要する）。

研究の実施計画
1. 研究の種類 前向き観察研究 2. 観察項目 患者生年月日、患者性別、入院日、入院時診断、原疾患、手術日、癌化学療法、放射線療法 糖尿病、術前1年以内の喫煙、喫煙歴、飲酒習慣、長期的ステロイド投与、体重減少 術式、ASA-PS 分類、手術時間、術中出血量、術中輸血の有無 腫瘍の性状、悪性腫瘍の部位、原発部位、T、N、M、癌の遺残（R）、腹腔鏡使用の有無、内視鏡使用の有無、詳細 再建術式 周辺臓器の合併切除、リンパ節郭清 術後30日以内の再手術、術後30日状態、術後有害事象およびその重症度分類 再手術、縫合不全、膵液瘻、胃内容排出遅延、胆汁瘻、腸閉塞、その他合併症 退院日 3. 追加を希望する項目 1) 占拠部位（主な占拠部位）と周在 上部（第Ⅰ部） 下行部（第Ⅱ部）・・・傍乳頭部、乳頭対側 水平部（第Ⅲ部）・・・臍側、遊離側 上行部（第Ⅳ部） 2) 以下のリンパ節における郭清リンパ節個数と転移リンパ節個数 小弯リンパ節(3) 大弯リンパ節(4d) 幽門上リンパ節(5) 幽門下リンパ節(6) 左胃動脈幹リンパ節(7) 総肝動脈幹前上部リンパ節(8a) 総肝動脈幹後部リンパ節(8p) 腹腔動脈周囲リンパ節(9) 肝動脈リンパ節(12a) 門脈リンパ節(12p) 胆管リンパ節(12b) 上臍頭後部リンパ節(13a)

下腭頭後部リンパ節(13b)

上腸間膜静脈に沿うリンパ節(14v)

上腸間膜動脈近位リンパ節(14p)

上腸間膜動脈遠位リンパ節(14d)

大動脈周囲リンパ節(16)

上腭頭前部リンパ節(17a)

下腭頭前部リンパ節(17b)

下腭リンパ節(18)

空腸間膜リンパ節

なお、14v と 17b は合わせてカウントする。

3) 浸潤臓器

胃、胆管、膵、門脈、動脈、膵外神経叢、小腸、結腸、その他

4) 術式：既存の術式に加えて、以下の術式を追加

十二指腸（分節）切除・十二指腸十二指腸吻合（開腹、腹腔鏡下）

十二指腸楔状切除（開腹、腹腔鏡下、LECS）

十二指腸切除・十二指腸空腸吻合（開腹、腹腔鏡下）

5) 再建方法：既存の方法に加えて、以下の方法を追加

胃十二指腸吻合

単純閉鎖

十二指腸十二指腸吻合

十二指腸空腸吻合

非切除・バイパス術

6) 化学療法（術前と術後に分けて記載）

実施の有無

レジメン

7) 組織型

腫瘍長径

脈管侵襲（リンパ管）

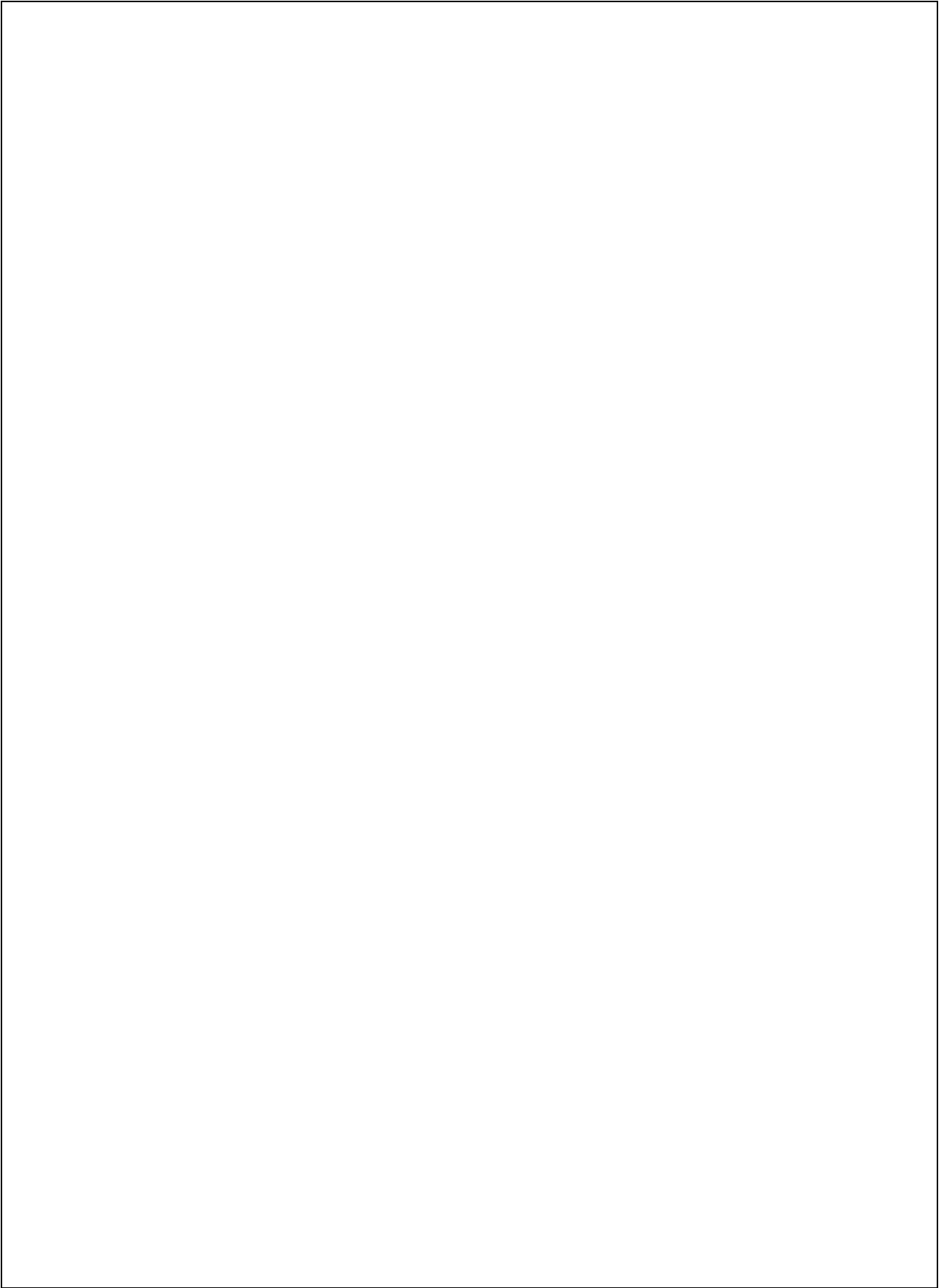
脈管侵襲（静脈）

4. 評価項目・解析方法

各リンパ節の郭清頻度と転移頻度（各リンパ節の郭清リンパ節個数と転移リンパ節個数より算出）

全般的、あるいは占拠部位別のリンパ節転移のリスク因子（ χ^2 乗検定、多変量解析などで解析）
術前の進行度別に選択された術式の頻度
合併症頻度

5. 備考, その他



以上

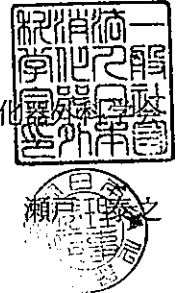


2019 年 4 月吉日

日本胃癌学会 御中

一般社団法人 日本消化器外科学会

理事長



2019 年度消化器外科領域新規研究課題の審査結果について（通知）

拝啓 陽春の候、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

平素より本学会事業運営におきまして格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、標記の件につきまして「日本消化器外科学会プロジェクト管理小委員会」、「同データベース委員会」ならびに「同理事会」にて慎重に選考いたしました結果、貴団体より申請されました下記研究課題について採択することとなりましたので、ここにご通知申し上げます。

なお、今後の研究の進め方等詳細につきましては、追ってご連絡申し上げます。

敬具

記

1. 研究代表者 : 小寺 泰弘 先生
2. 研究課題名 : 本邦における十二指腸癌に対する切除術式、リンパ節郭清範囲、周術期化学療法の実態と解剖学的部位別のリンパ節転移率に関する調査
3. 研究種目 : データ追加型研究

※本研究にかかる経費は、消化器外科データベース関連学会協議会の事業費より捻出いたします。但し、データ追加型研究の場合は、項目実装のためのシステム構築を NCD に業務委託（有料）する必要がありますので、当該研究経費の確保をお願い申し上げます。なお、データ追加型研究におけるシステム構築費用は、追加項目の仕様により変動いたしますため、研究を進める中でご相談させていただきます。

4. そ の 他

- (1) 上記研究課題は、研究終了時まで APJ-2019-03 というプロジェクト ID にて管理いたします。ご失念なきようご注意ください。
- (2) 個人情報保護法改正に伴い、実際の解析作業を進めるためには、ご所属の研究機関から倫理審査の承認を得ていただく必要があります。倫理審査が未実施の場合は、速やかに対応をお願いいたします。

承認後は、審査結果と申請書類一式を以下宛にメール添付にてご提出ください。

【ご提出先】日本消化器外科学会事務局 データベース事業部 db@jsgs.or.jp

以上

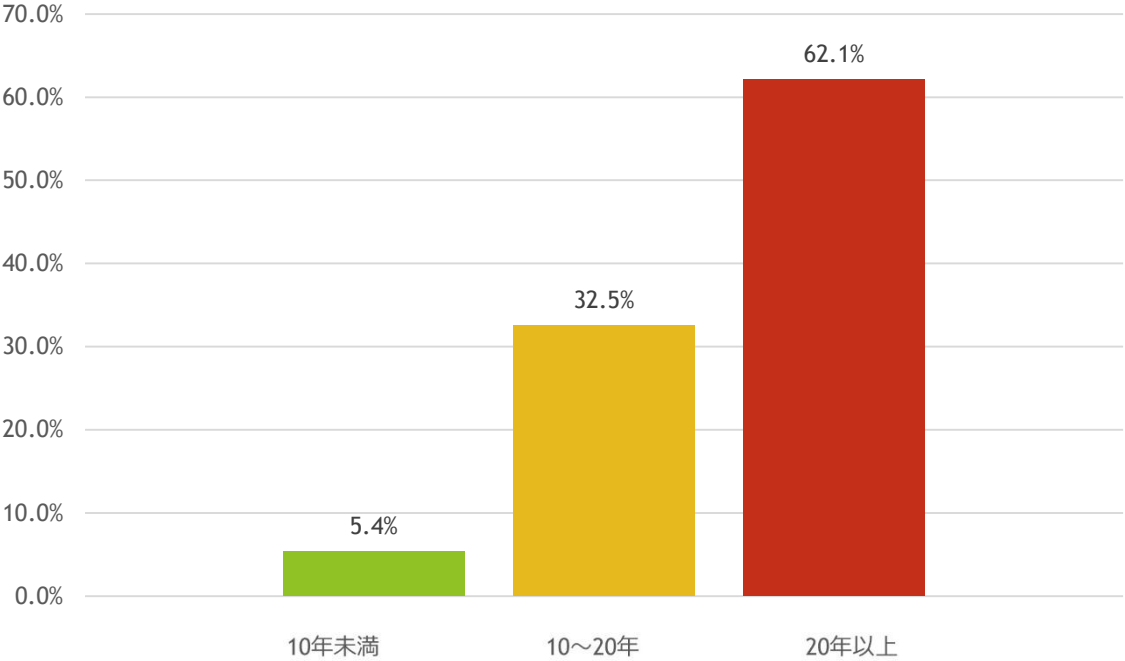
MSI-H固形がん診療に関するアンケート統計

MSI検査と治療、遺伝診療体制等に対する意識調査および現状調査

最終報告 2019年 2 月 15 日

総数 (1325人)

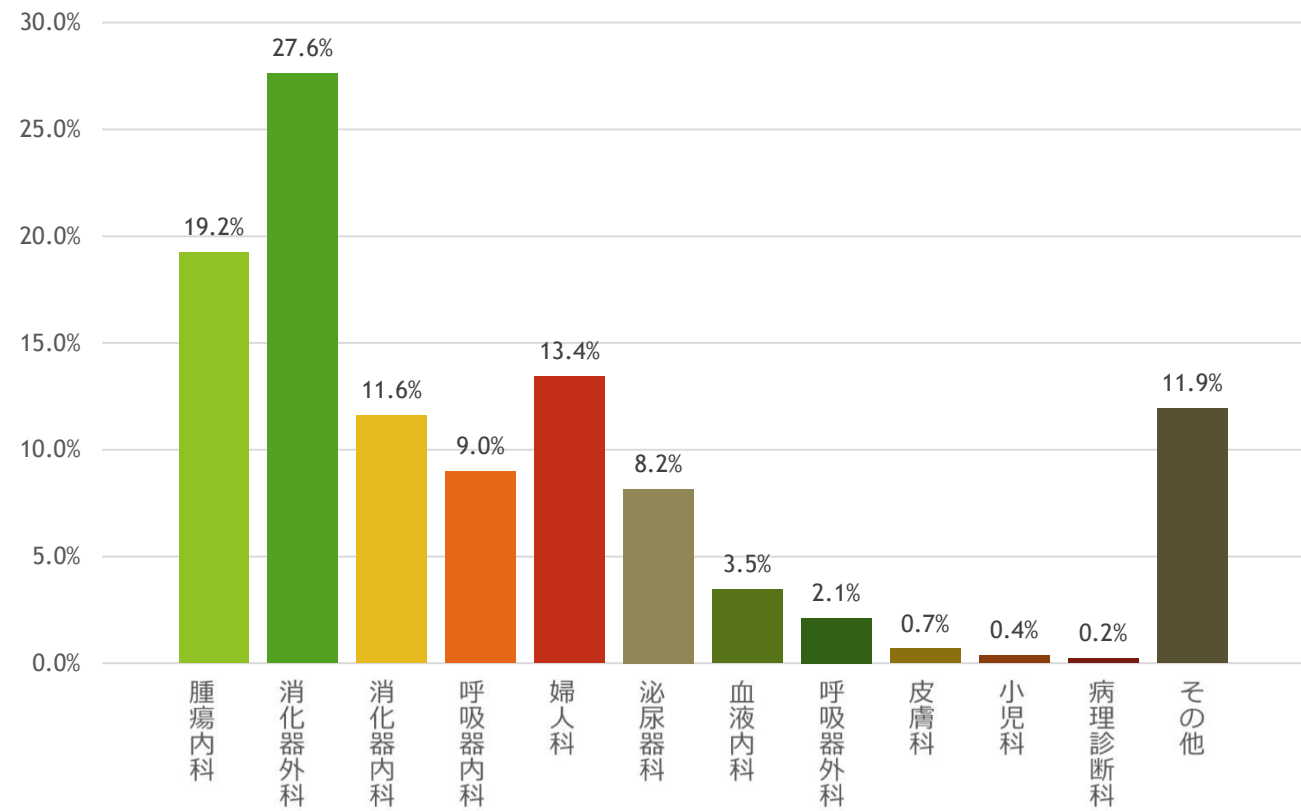
Q1. 医師年数を教えてください



回答	人	%
10年未満	71	5.4%
10～20年	431	32.5%
20年以上	823	62.1%
全体	1325	100.0%

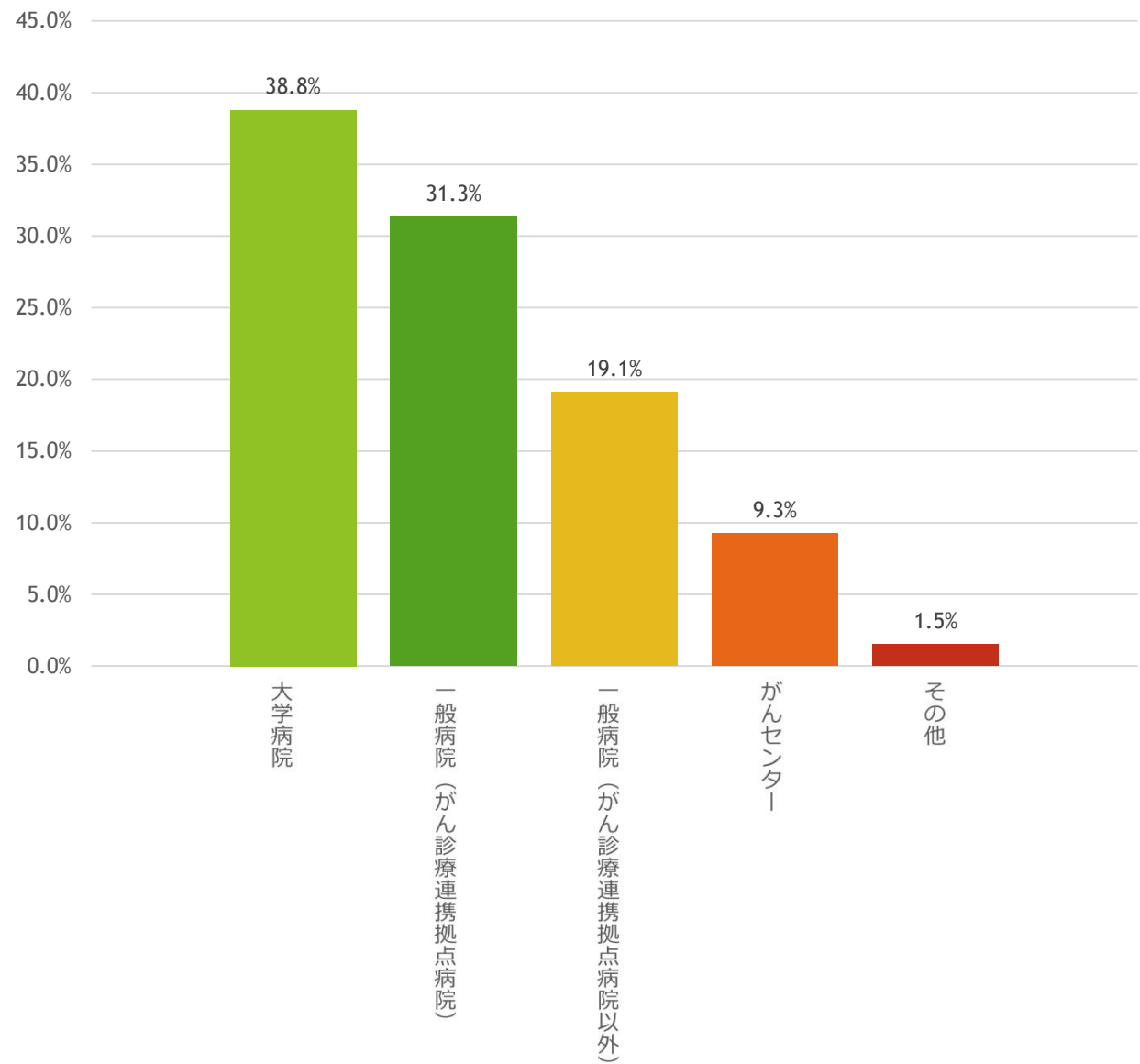
Q2. 先生の主診療科を教えてください

※複数選択可



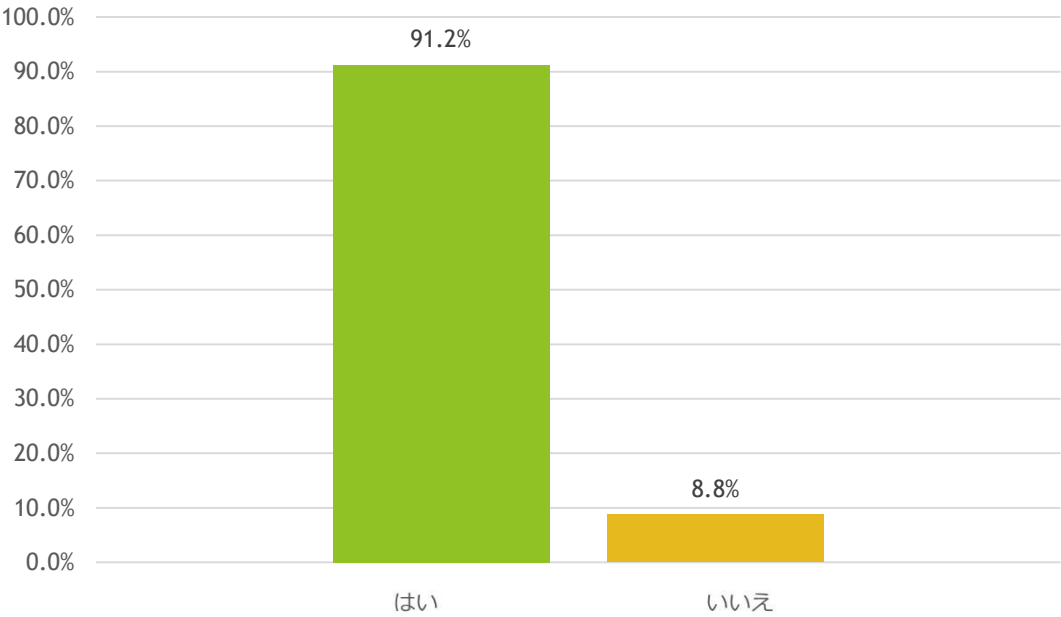
回答	人	%
腫瘍内科	255	19.2%
消化器外科	366	27.6%
消化器内科	154	11.6%
呼吸器内科	119	9.0%
婦人科	178	13.4%
泌尿器科	108	8.2%
血液内科	46	3.5%
呼吸器外科	28	2.1%
皮膚科	9	0.7%
小児科	5	0.4%
病理診断科	3	0.2%
その他	158	11.9%
全体	1325	100.0%

Q3. 先生がメインでお勤めの施設形態を教えてください



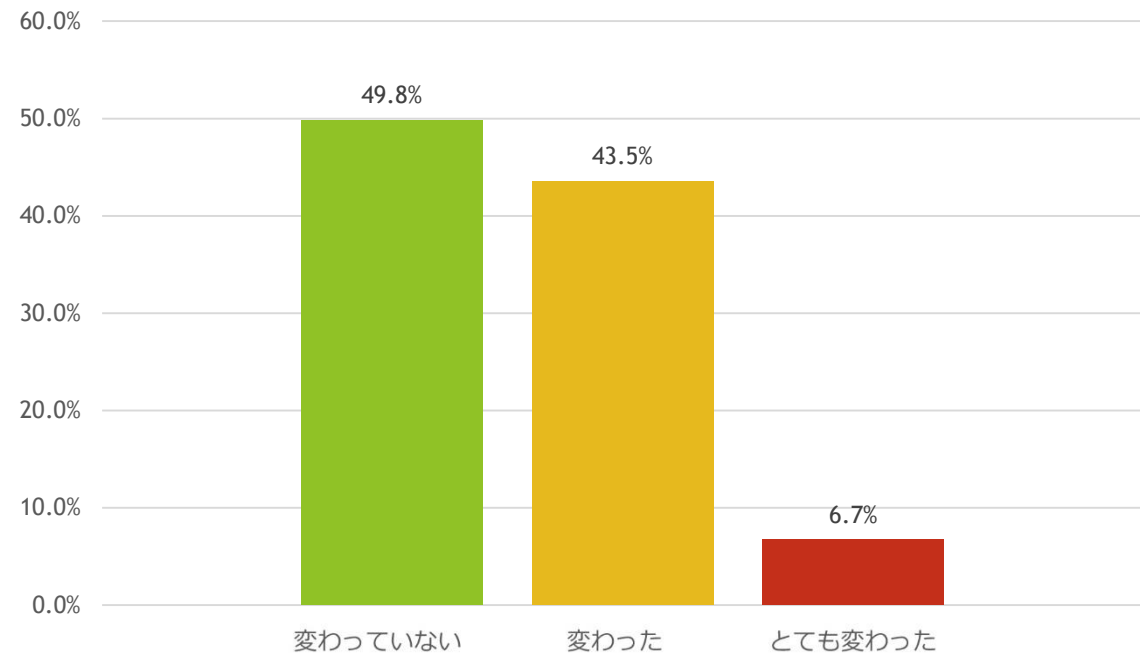
回答	人	%
大学病院	514	38.8%
一般病院(がん診療連携拠点病院)	415	31.3%
一般病院(がん診療連携拠点病院以外)	253	19.1%
がんセンター	123	9.3%
その他	20	1.5%
全体	1325	100.0%

Q4.ペンプロリズムブが本邦において局所進行または転移性の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-H)がんに対して承認された事を知っていますか



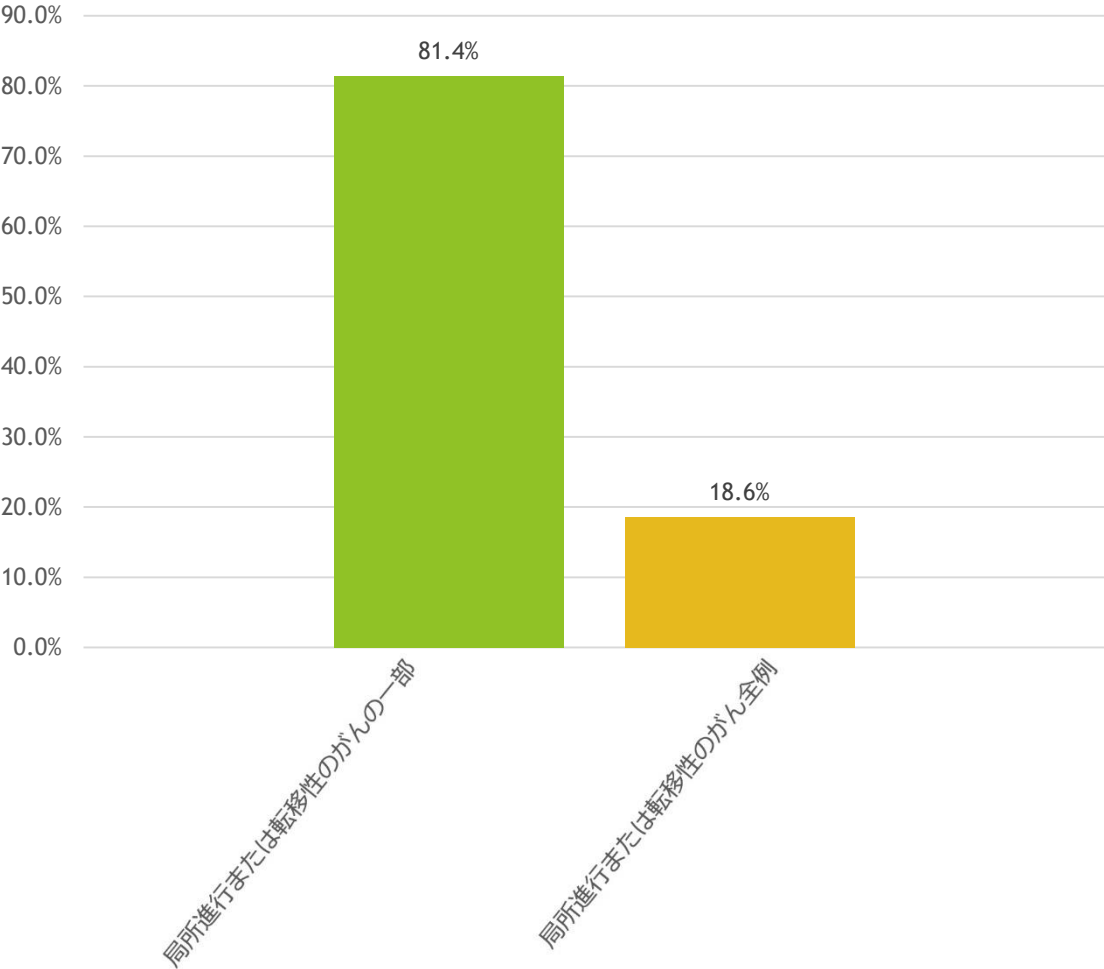
回答	人	%
はい	1209	91.2%
いいえ	116	8.8%
全体	1325	100.0%

Q5. Q4で「はい」と答えた方に質問です。これによりあなたの診療は変化しましたか



回答	人	%
変わっていない	602	49.8%
変わった	526	43.5%
とても変わった	81	6.7%
全体	1209	100.0%

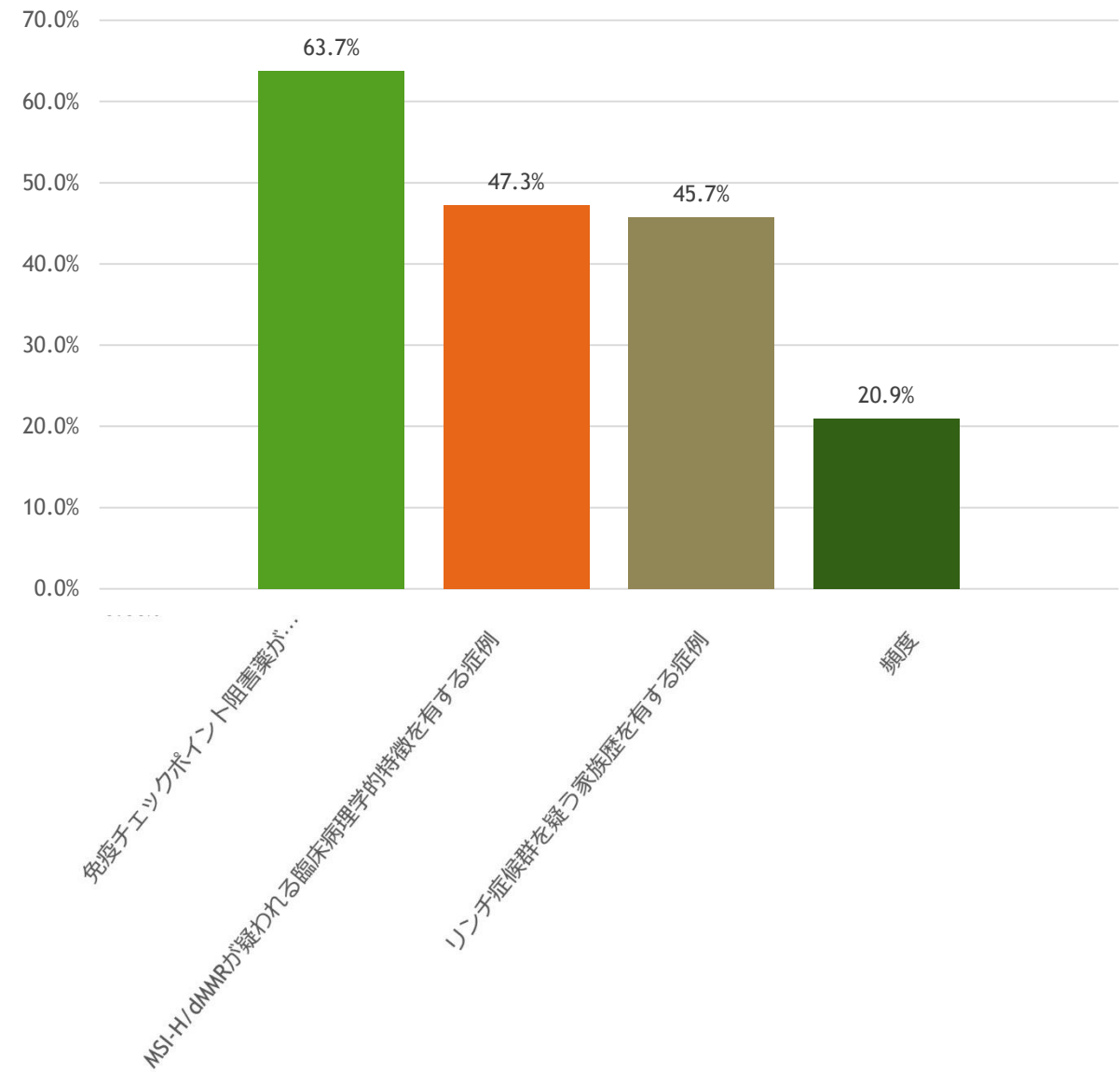
Q6. Q4.で「はい」と答えた方に質問です。どのような患者さんにMSI検査（またはMMRタンパクIHC検査）を行っていますか（または行う予定ですか）（Immunohistochemistry：IHC）



回答	人	%
局所進行または転移性のがんの一部	984	81.4%
局所進行または転移性のがん全例	225	18.6%
全体	1209	100.0%

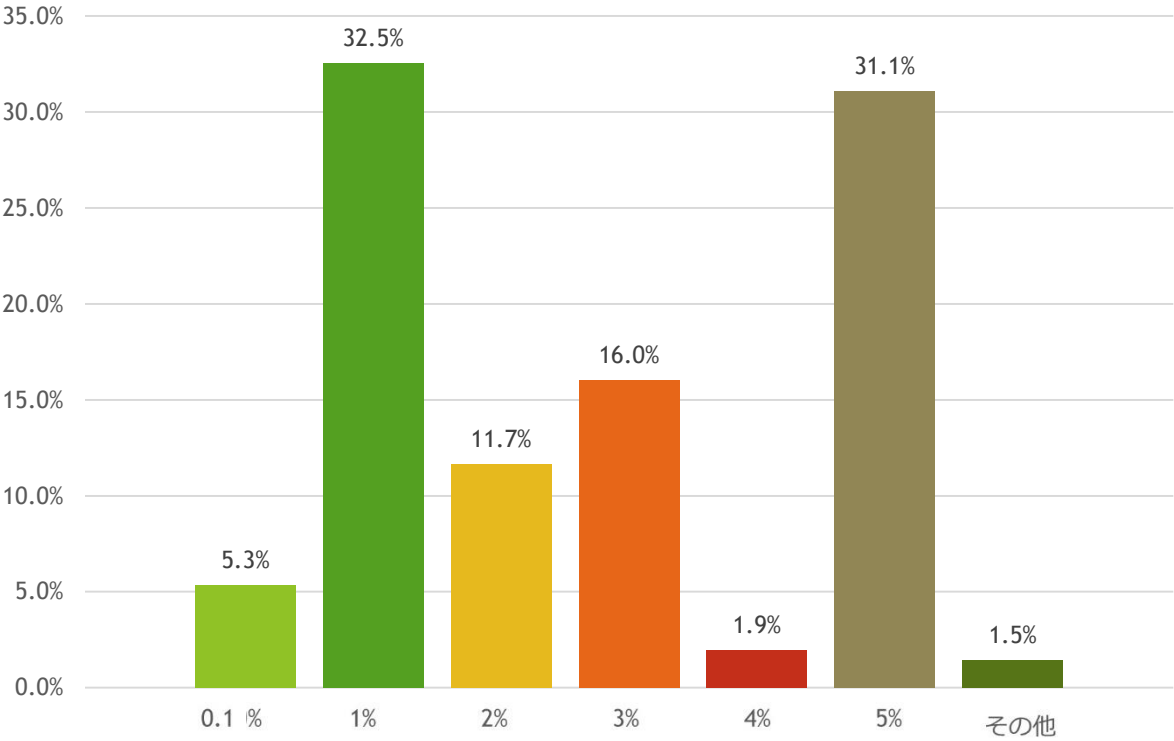
Q7. Q6で「局所進行または転移性のがんの一部」と答えた方に質問です。何を重視してMSI検査を行っていますか（または行う予定ですか）

※複数選択可



回答	人	%
免疫チェックポイント阻害薬が臓器特異的に承認されていないがん	627	63.7%
MSI-H/dMMRが疑われる臨床病理学的特徴を有する症例	465	47.3%
リンチ症候群を疑う家族歴を有する症例	450	45.7%
頻度	206	20.9%
全体	984	100.0%

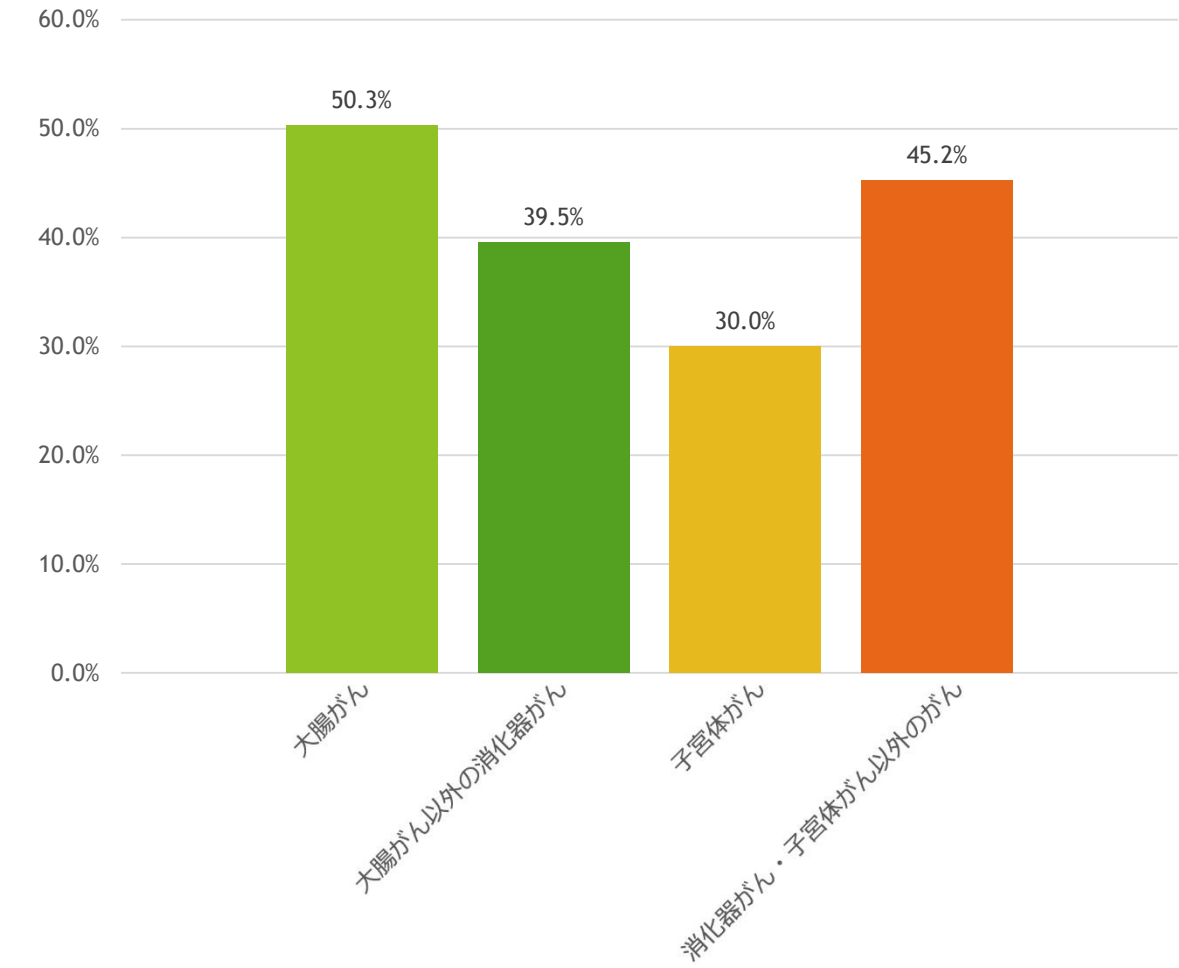
Q8. Q7で「頻度」と答えた方に質問です。MSI-Hが何%以上の頻度のがんに行いますか



回答	人	%
0.1%	11	5.3%
1%	67	32.5%
2%	24	11.7%
3%	33	16.0%
4%	4	1.9%
5%	64	31.1%
その他	3	1.5%
全体	206	100.0%

Q9. Q6で「局所進行または転移性のがんの一部」と答えた方に質問です。どの癌腫に対してMSI検査（またはMMRタンパクIHC検査）を行っていますか（または行う予定ですか）

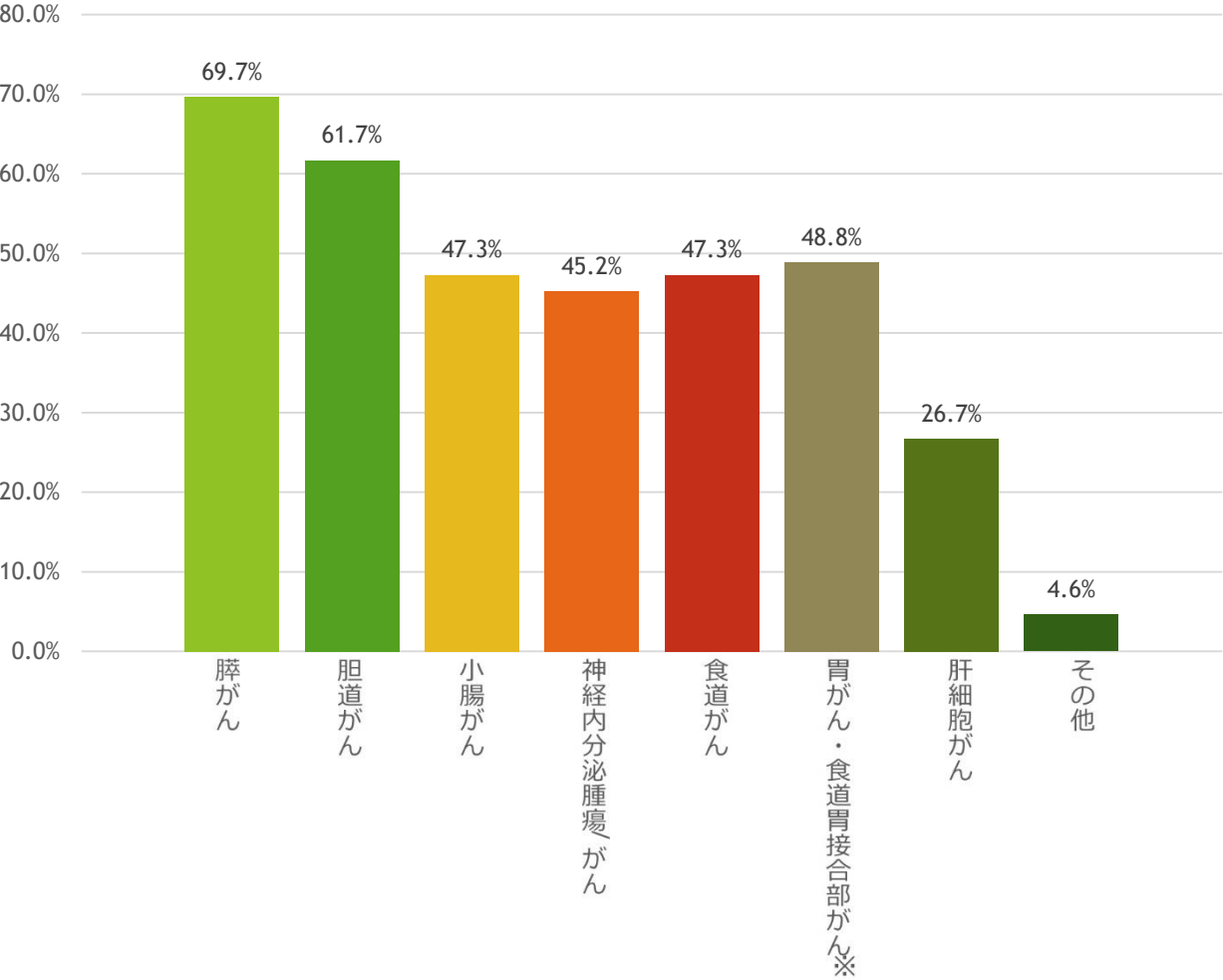
※複数選択可



回答	人	%
大腸がん	495	50.3%
大腸がん以外の消化器がん	389	39.5%
子宮体がん	295	30.0%
消化器がん・子宮体がん以外のがん	445	45.2%
全体	984	100.0%

Q10. Q9で「大腸がん以外の消化器がん」と答えた方に質問です。どの癌腫に対してMSI検査（またはMMRタンパクIHC検査）を行っていますか（または行う予定ですか）

※複数選択可

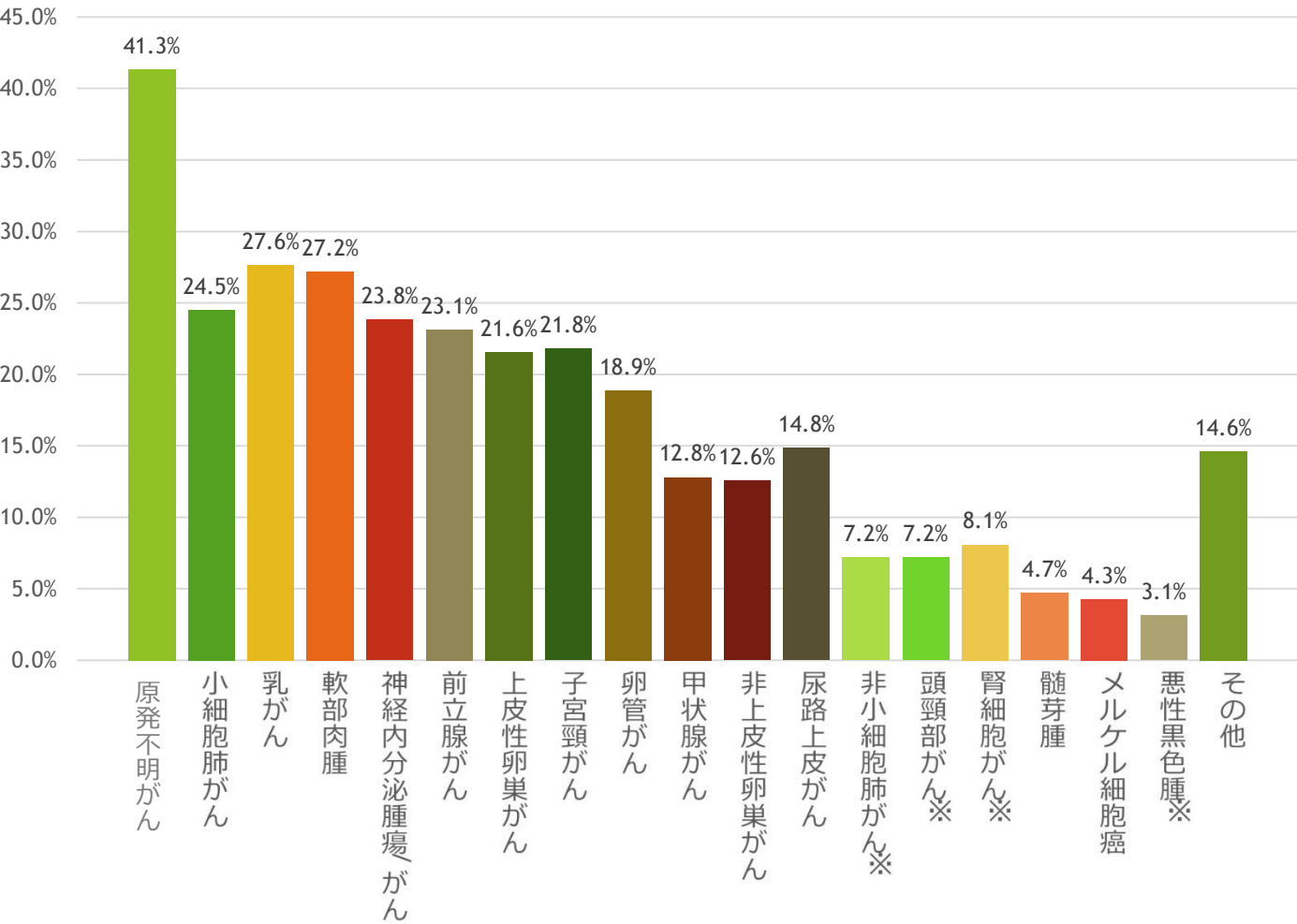


回答	人	%
膵がん	271	69.7%
胆道がん	240	61.7%
小腸がん	184	47.3%
神経内分泌腫瘍/がん	176	45.2%
食道がん	184	47.3%
胃がん・食道胃接合部がん※	190	48.8%
肝細胞がん	104	26.7%
その他	18	4.6%
全体	389	100.0%

※臓器特異的に免疫チェックポイント阻害薬が承認されている癌腫

Q11. Q9で「消化器がん・子宮体がん以外のがん」と答えた方に質問です

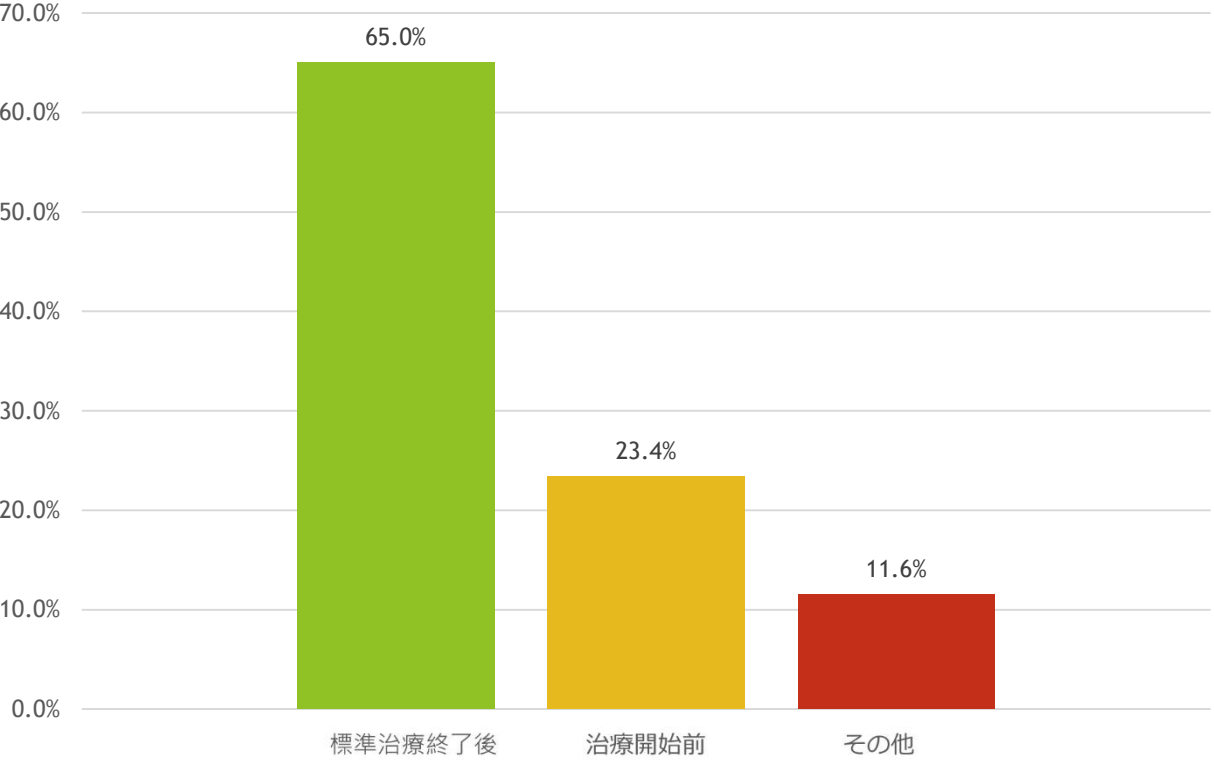
※複数選択可



※臓器特異的に免疫チェックポイント阻害薬が承認されている癌腫

回答	人	%
原発不明がん	184	41.3%
小細胞肺がん	109	24.5%
乳がん	123	27.6%
軟部肉腫	121	27.2%
神経内分泌腫瘍/がん	106	23.8%
前立腺がん	103	23.1%
上皮性卵巣がん	96	21.6%
子宮頸がん	97	21.8%
卵管がん	84	18.9%
甲状腺がん	57	12.8%
非上皮性卵巣がん	56	12.6%
尿路上皮がん	66	14.8%
非小細胞肺がん※	32	7.2%
頭頸部がん※	32	7.2%
腎細胞がん※	36	8.1%
髄芽腫	21	4.7%
メルケル細胞癌	19	4.3%
悪性黒色腫※	14	3.1%
その他	65	14.6%
全体	445	100.0%

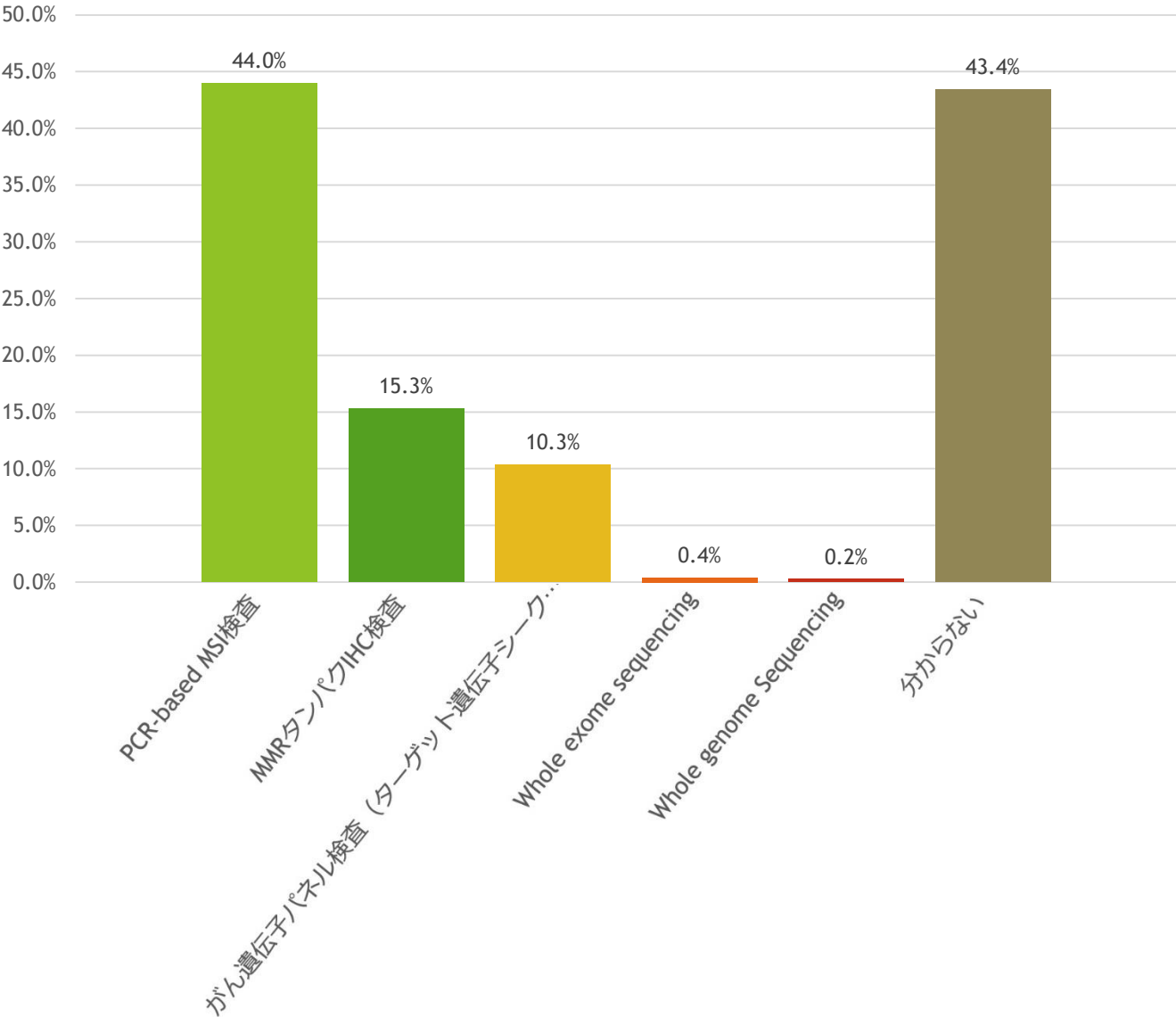
Q12.で「はい」と答えた方に質問です。いつMSI検査（またはMMRタンパクIHC検査）を行いますか



回答	人	%
標準治療終了後	786	65.0%
治療開始前	283	23.4%
その他	140	11.6%
全体	1209	100.0%

Q13. あなたの施設ではどの検査を用いてMSI/MMRの状態を評価していますか

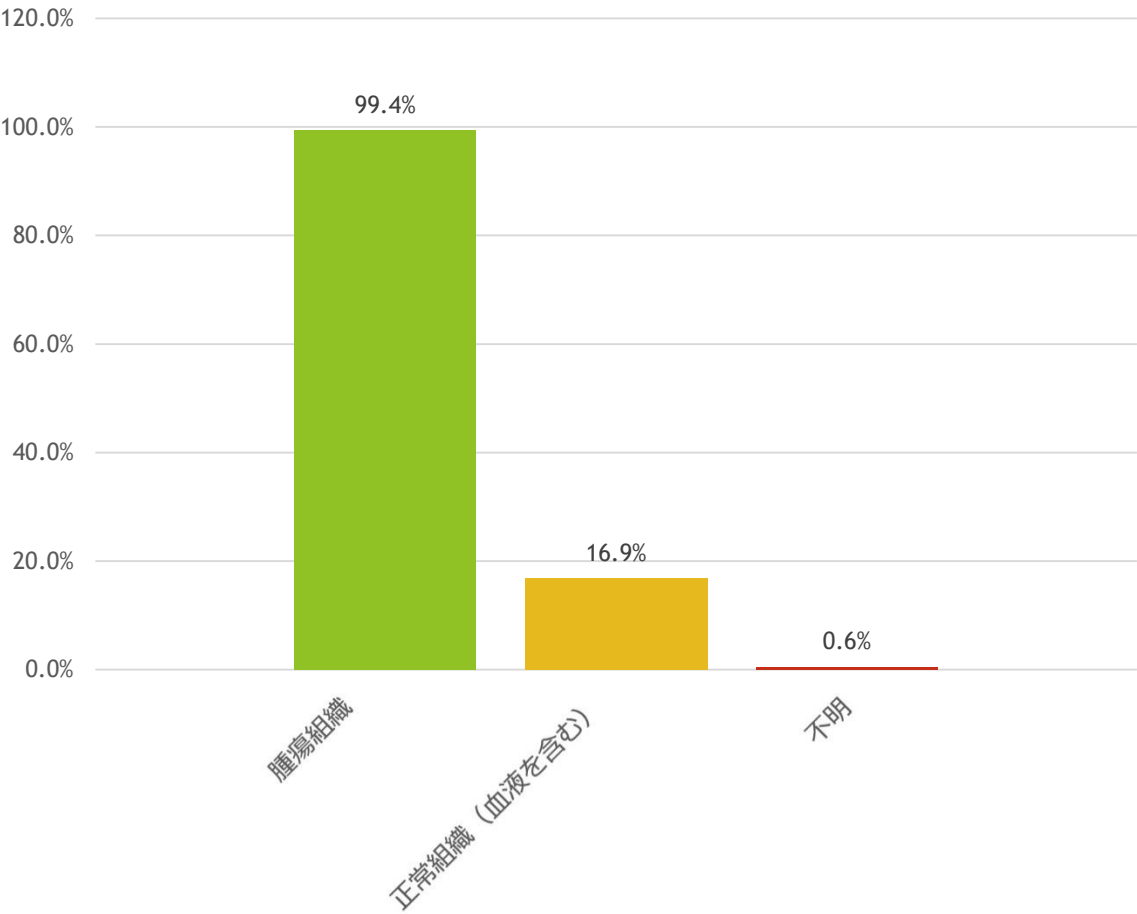
※複数選択可



回答	人	%
PCR-based MSI検査	532	44.0%
MMRタンパクIHC検査	185	15.3%
がん遺伝子パネル検査 (ターゲット遺伝子シークエンスパネル検査)	125	10.3%
Whole exome sequencing	5	0.4%
Whole genome Sequencing	3	0.2%
分からない	525	43.4%
全体	1209	100.0%

Q14. Q13で「PCR-based MSI検査」と答えた方に質問です。どの検体を用いてMSI検査を行っていますか

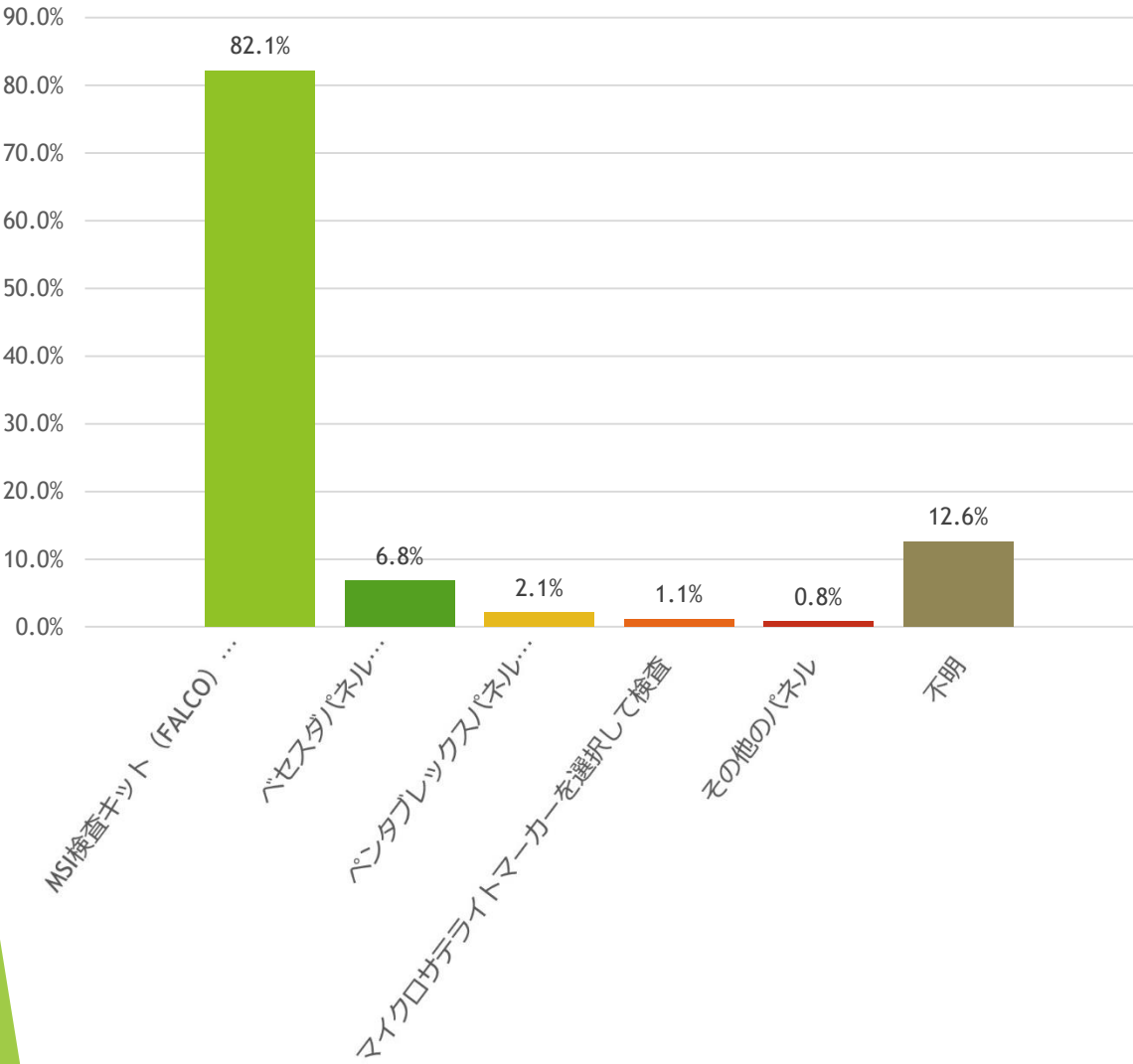
※複数選択可



回答	人	%
腫瘍組織	529	99.4%
正常組織(血液を含む)	90	16.9%
不明	3	0.6%
全体	532	100.0%

Q15. Q13で「PCR-based MSI検査」と答えた方に質問です。どのパネルまたはマイクロサテライトマーカーを用いて評価していますか

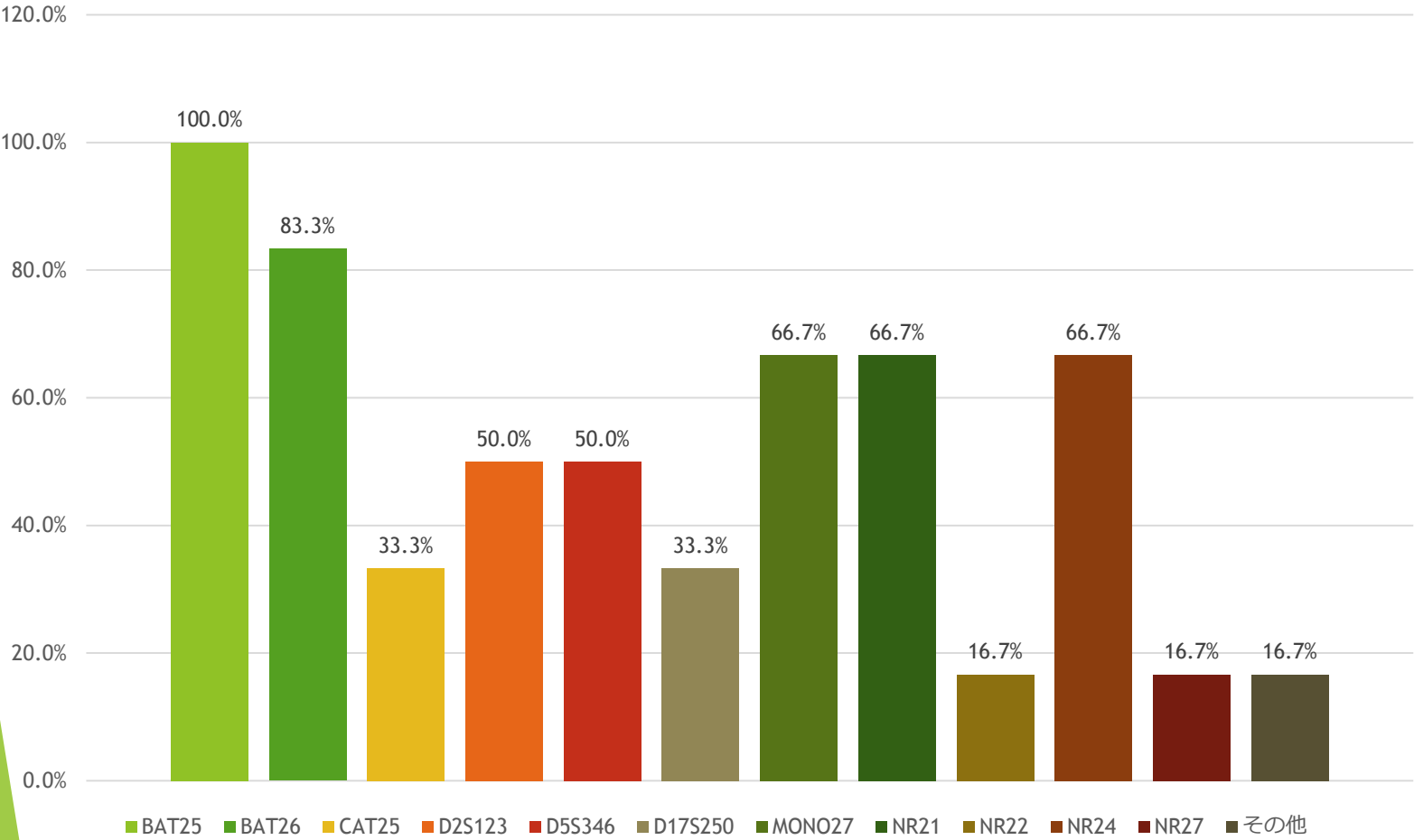
※複数選択可



回答	人	%
MSI検査キット (FALCO) (BAT25,BAT26,MONO27,NR21,and NR24)	437	82.1%
ベセスダパネル (BAT25,BAT26,D2S123,D5S346,and D17S250)	36	6.8%
ペンタブレックスパネル (BAT25,BAT26,NR21,NR24,and NR27)	11	2.1%
マイクロサテライトマーカーを選択して検査	6	1.1%
その他のパネル	4	0.8%
不明	67	12.6%
全体	532	100.0%

Q16. Q15.で「マイクロサテライトマーカースを選択して検査」と答えた方に質問です

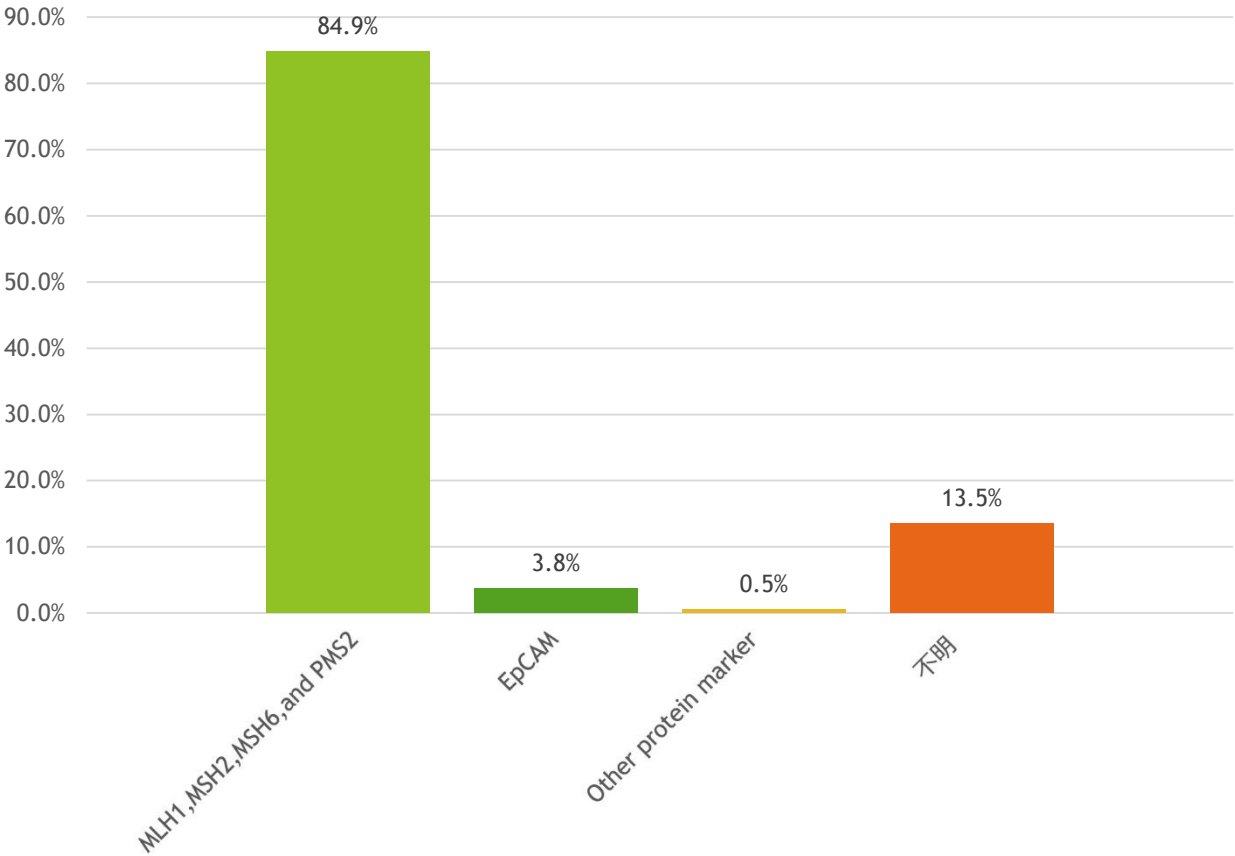
※複数選択可



回答	人	%
BAT25	6	100.0%
BAT26	5	83.3%
CAT25	2	33.3%
D2S123	3	50.0%
D5S346	3	50.0%
D17S250	2	33.3%
MONO27	4	66.7%
NR21	4	66.7%
NR22	1	16.7%
NR24	4	66.7%
NR27	1	16.7%
その他	1	16.7%
全体	6	100.0%

Q17. Q13で「MMRタンパクIHC検査」と答えた方に質問です。どのタンパクを評価していますか

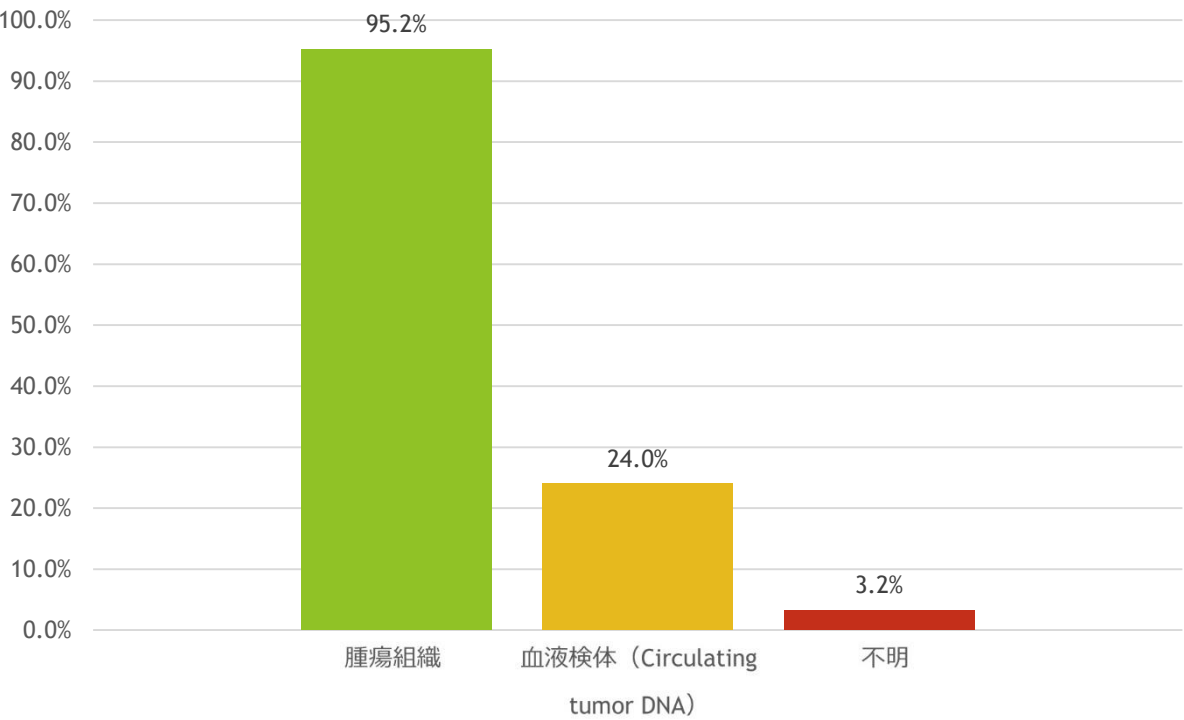
※複数選択可



回答	人	%
MLH1,MSH2,MSH6,and PMS2	157	84.9%
EpCAM	7	3.8%
Other protein marker	1	0.5%
不明	25	13.5%
全体	185	100.0%

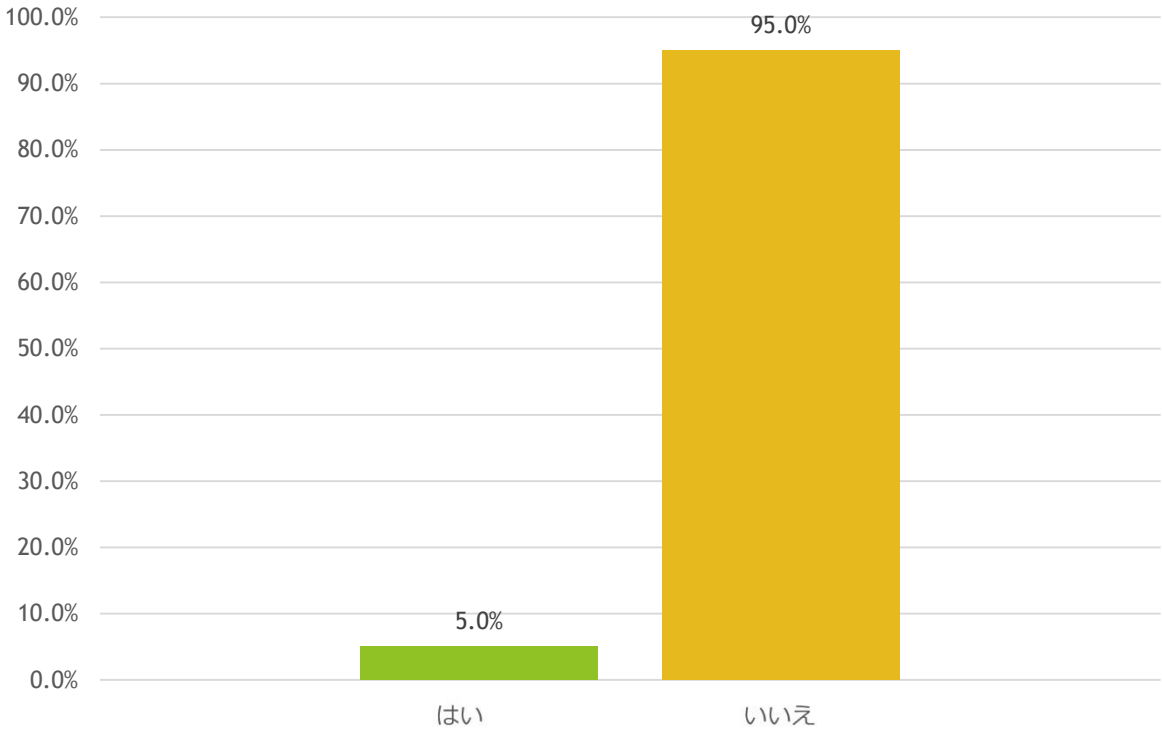
Q18. Q13で「がん遺伝子パネル検査(ターゲット遺伝子シーケンスパネル検査)」と答えた方に質問です。どの検体を用いてMSI検査を行っていますか

※複数選択可



回答	人	%
腫瘍組織	119	95.2%
血液検体 (Circulating tumor DNA)	30	24.0%
不明	4	3.2%
全体	125	100.0%

Q19. MSI/MMRの結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与したことがありますか

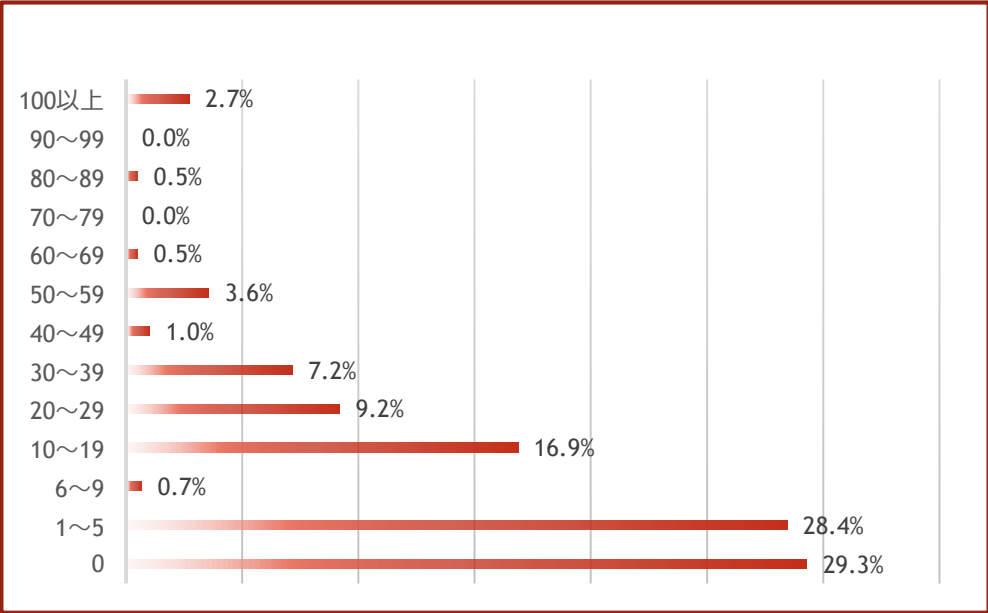


回答	人	%
はい	61	5.0%
いいえ	1148	95.0%
全体	1209	100.0%

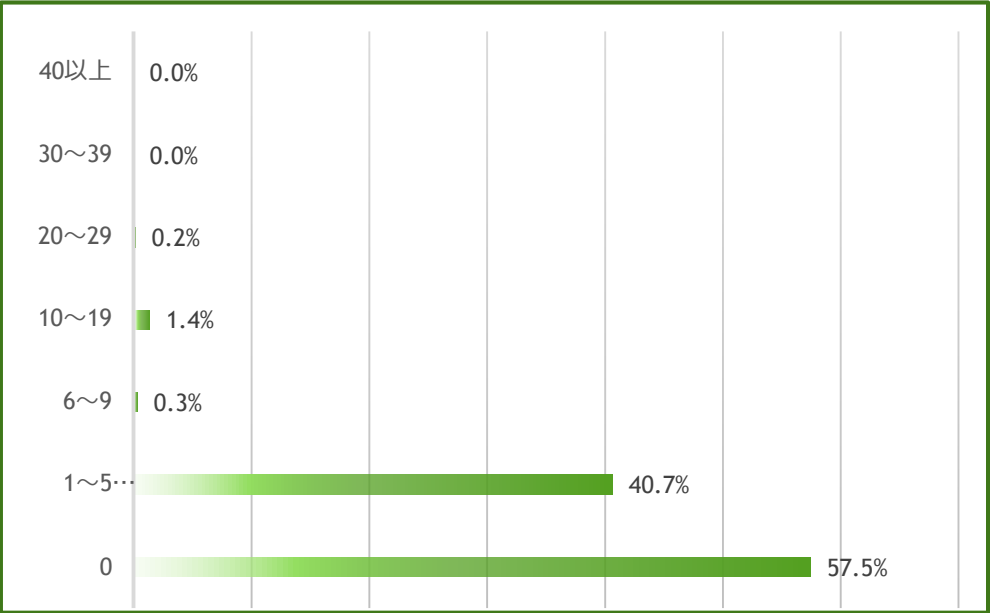
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q20.大腸がん

MSI検査を行った数
回答数：587



免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：583

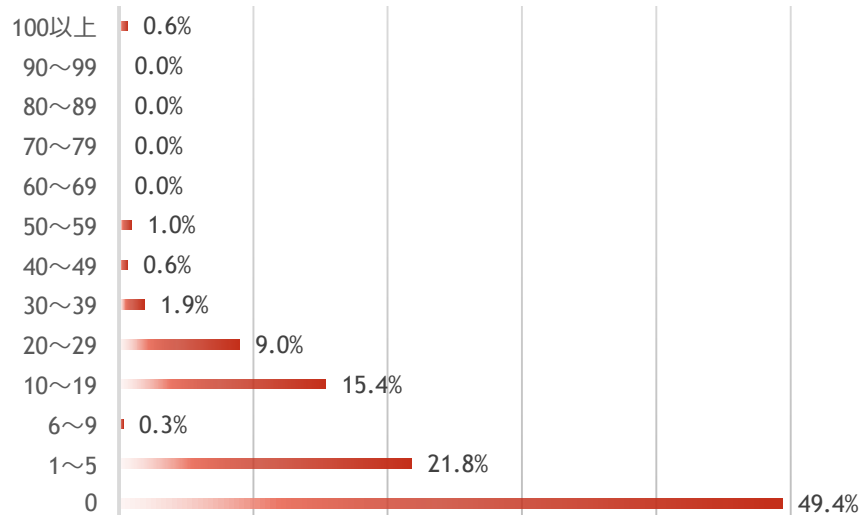


1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

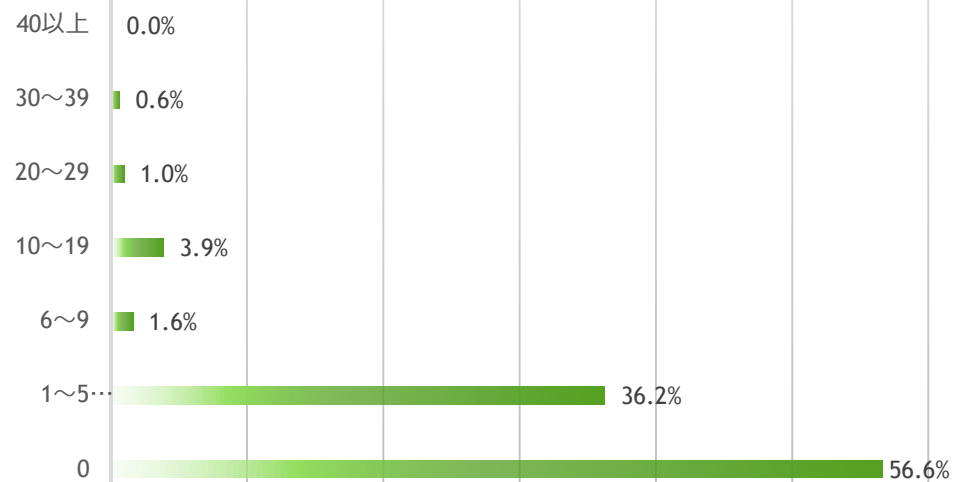
Q21胃がん・食道胃接合部がん

*臓器特異的に免疫チェックポイント阻害薬が承認されている癌腫

MSI検査を行った数
回答数：312



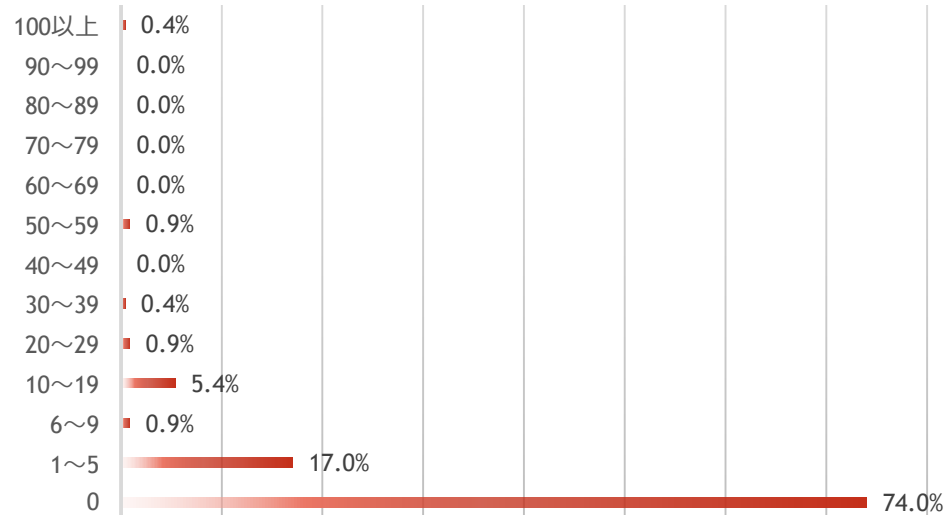
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：309



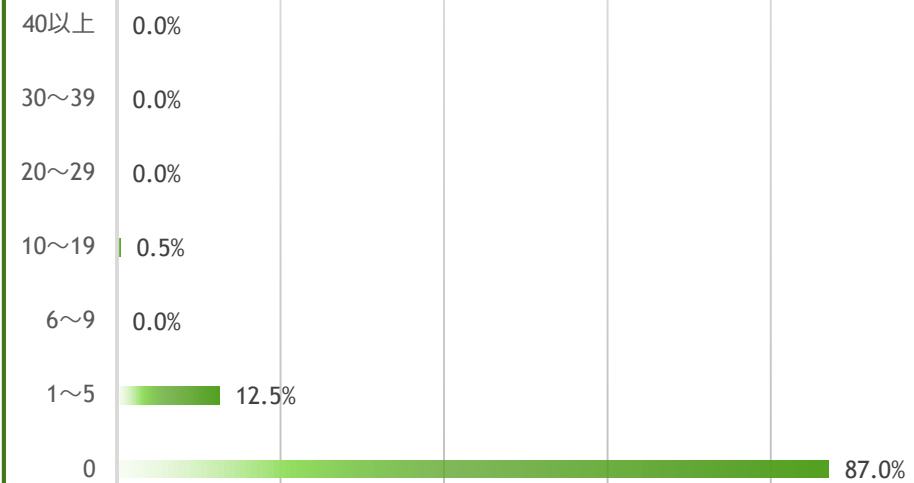
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q22.肝細胞がん

MSI検査を行った数
回答数：223



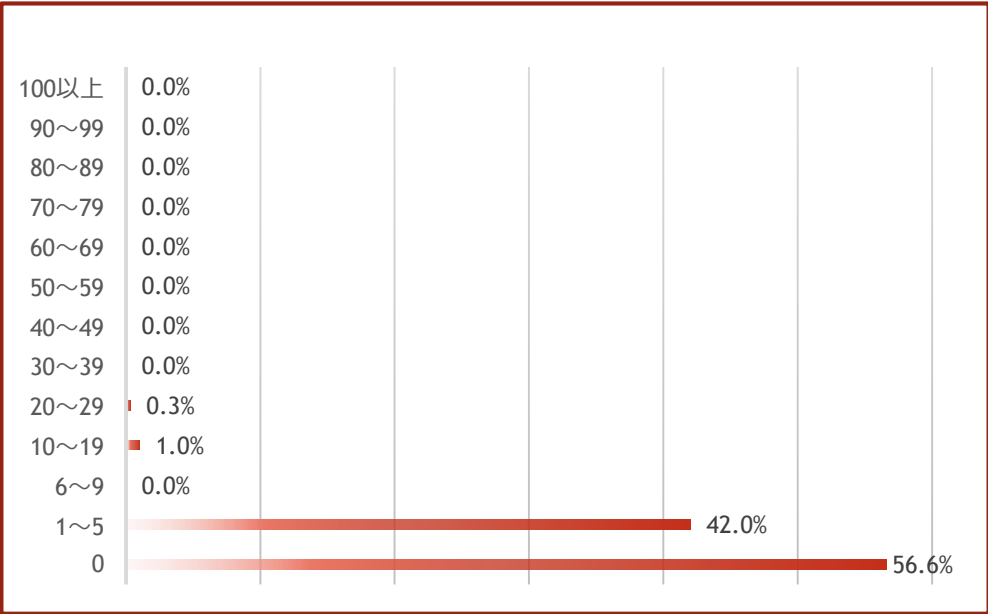
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：216



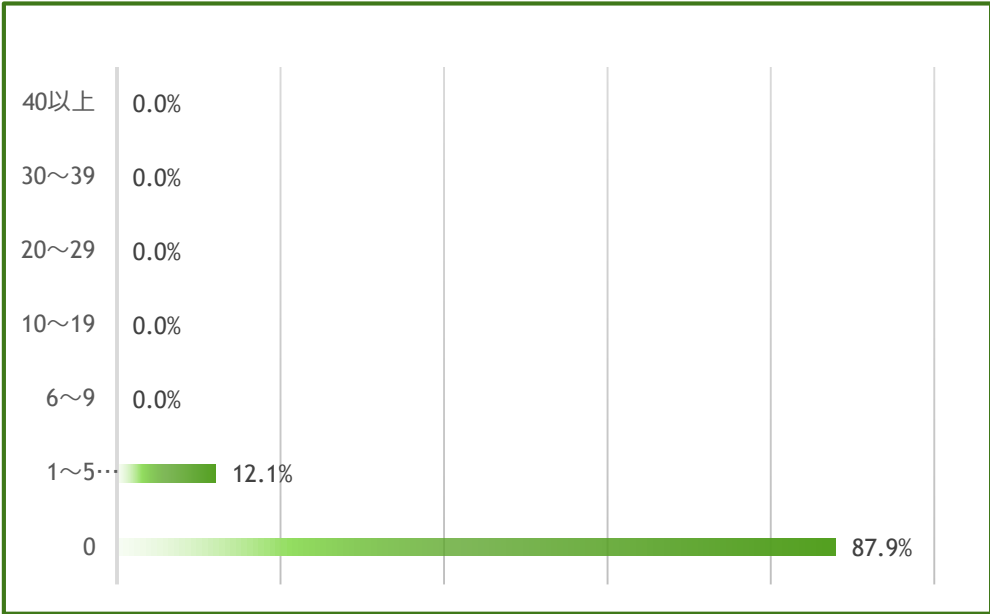
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q23.小腸がん

MSI検査を行った数
回答数：288



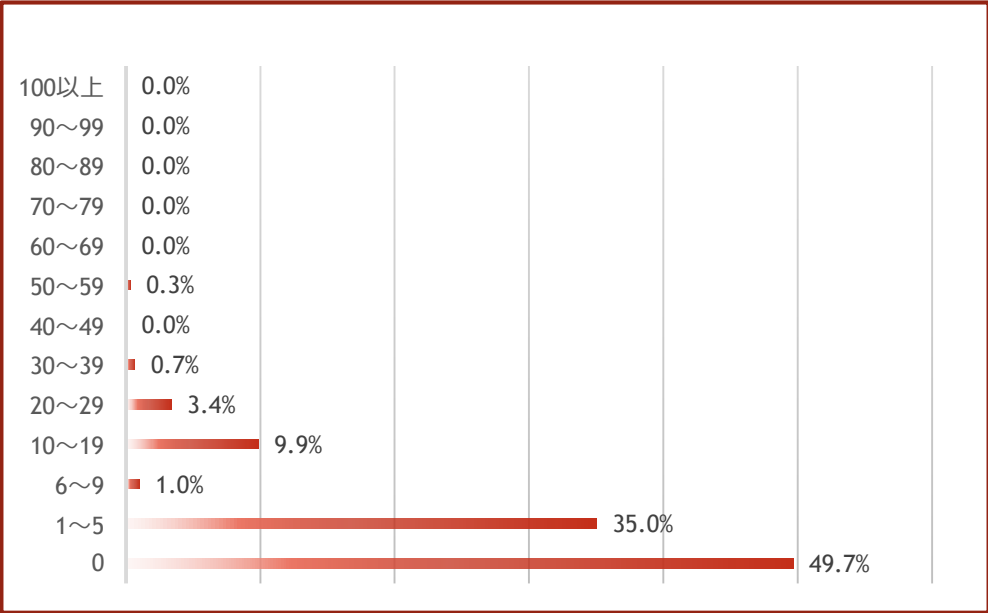
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：281



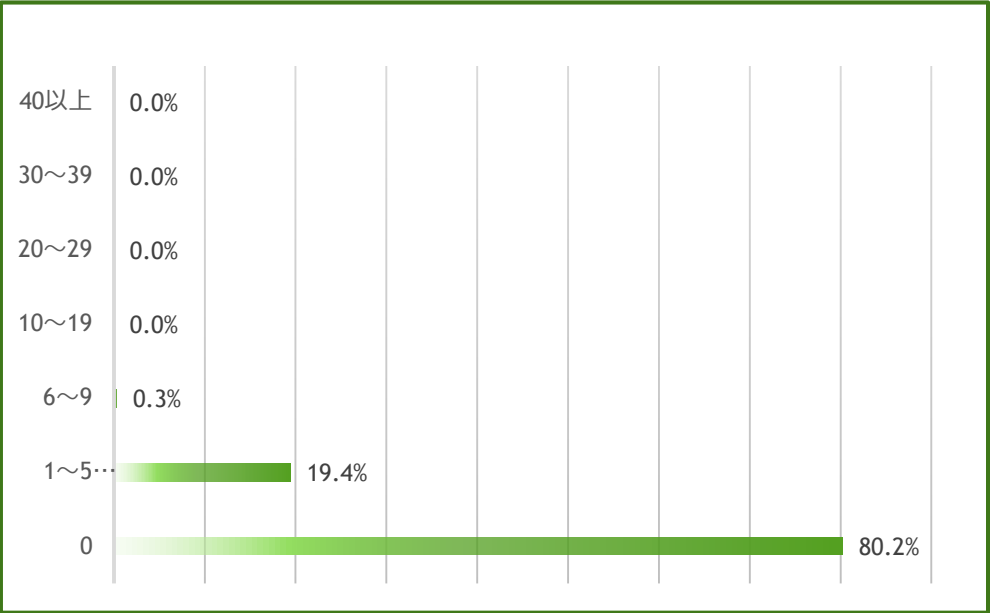
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q24.食道がん

MSI検査を行った数
回答数：294



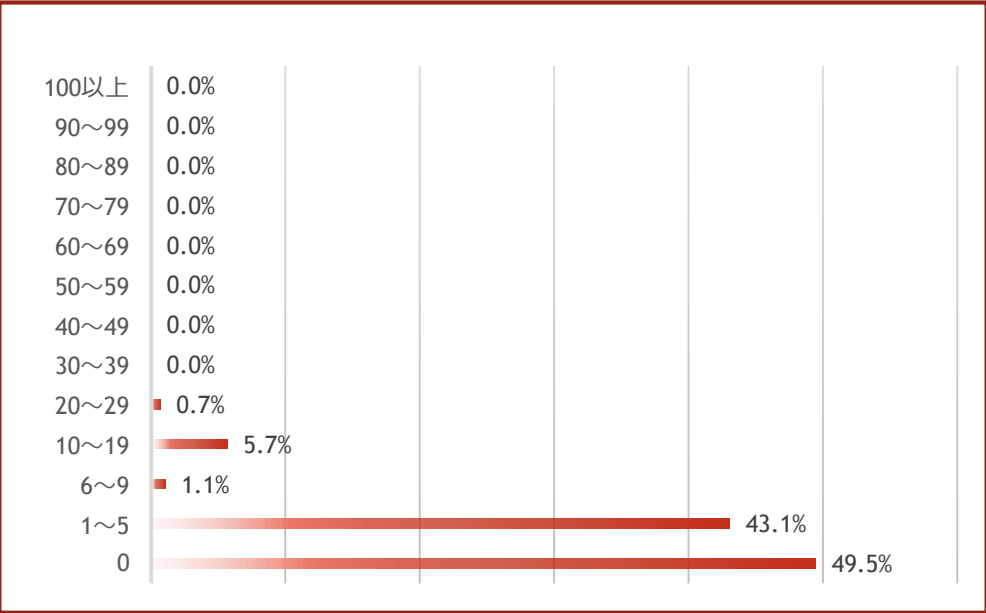
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：288



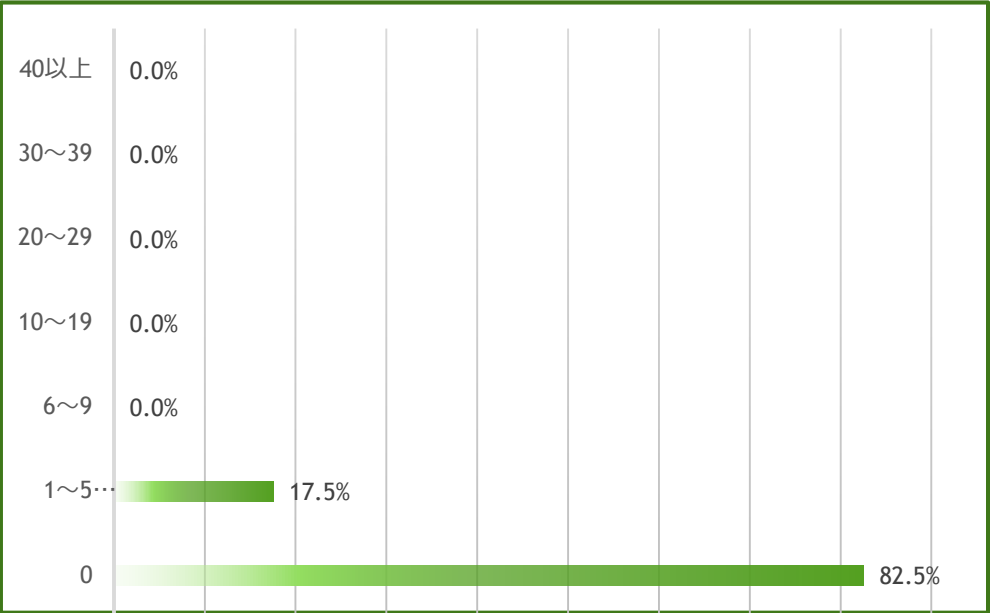
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q25.神経内分泌腫瘍/がん

MSI検査を行った数
回答数：281



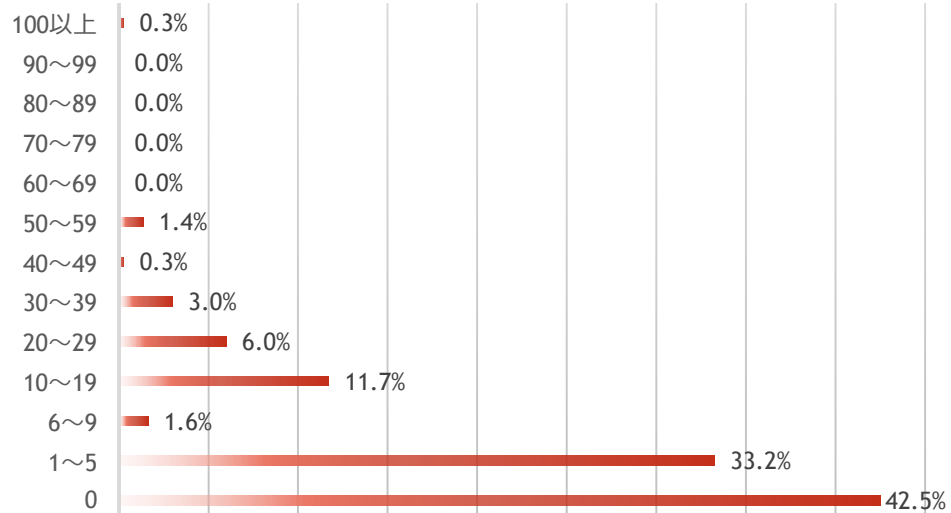
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：274



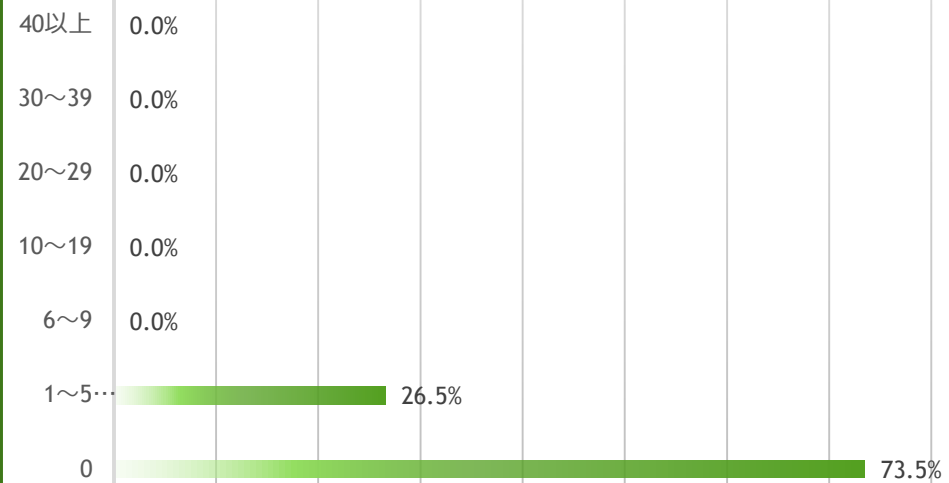
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q26.膵がん

MSI検査を行った数
回答数：367



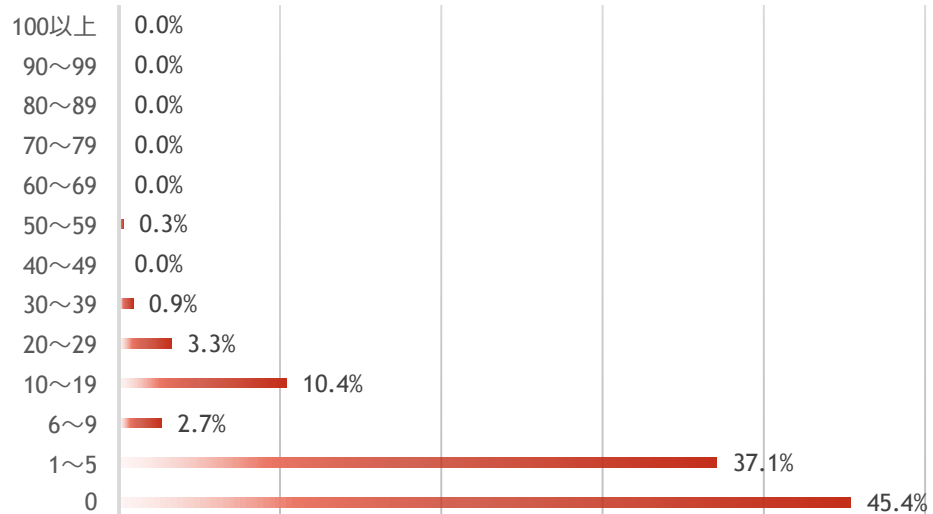
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：358



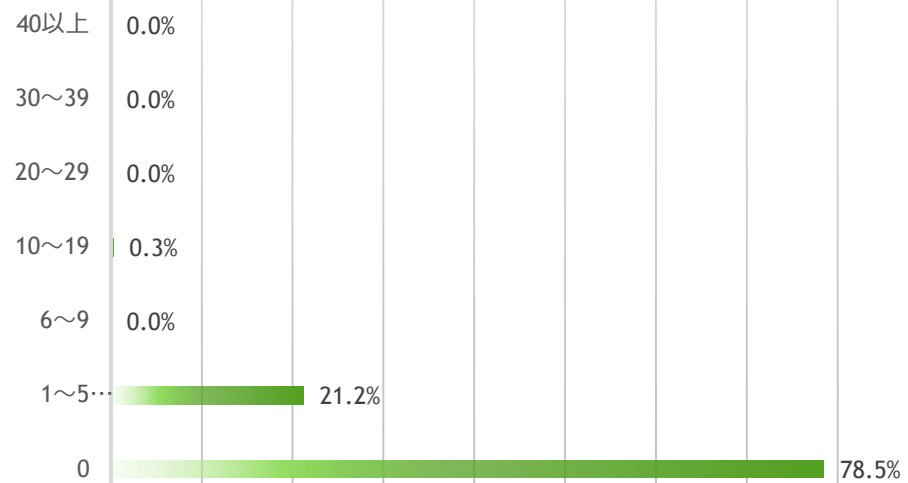
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q27.胆道がん

MSI検査を行った数
回答数：337



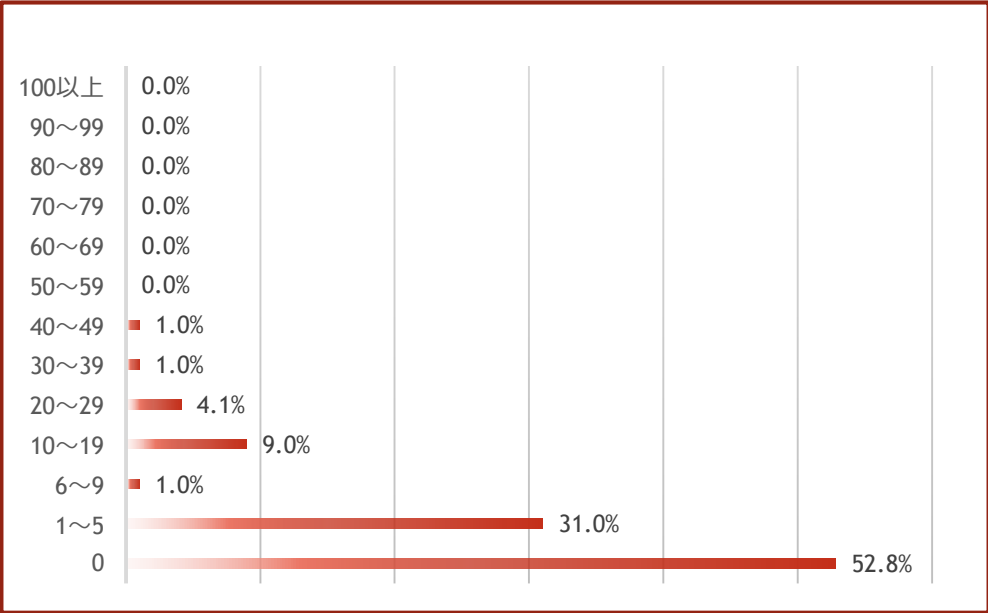
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：330



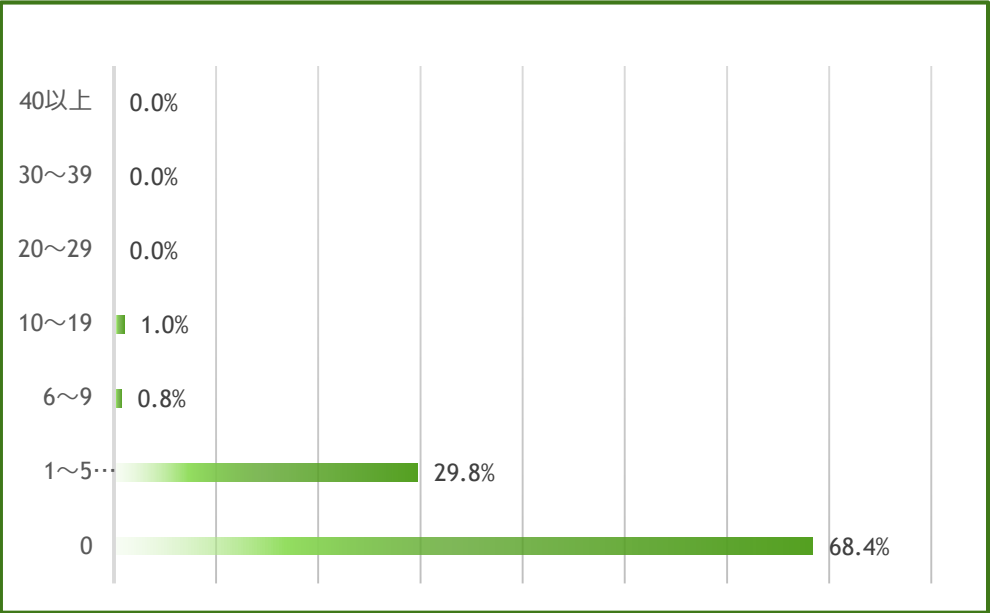
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q28.子宮体がん

MSI検査を行った数
回答数：390



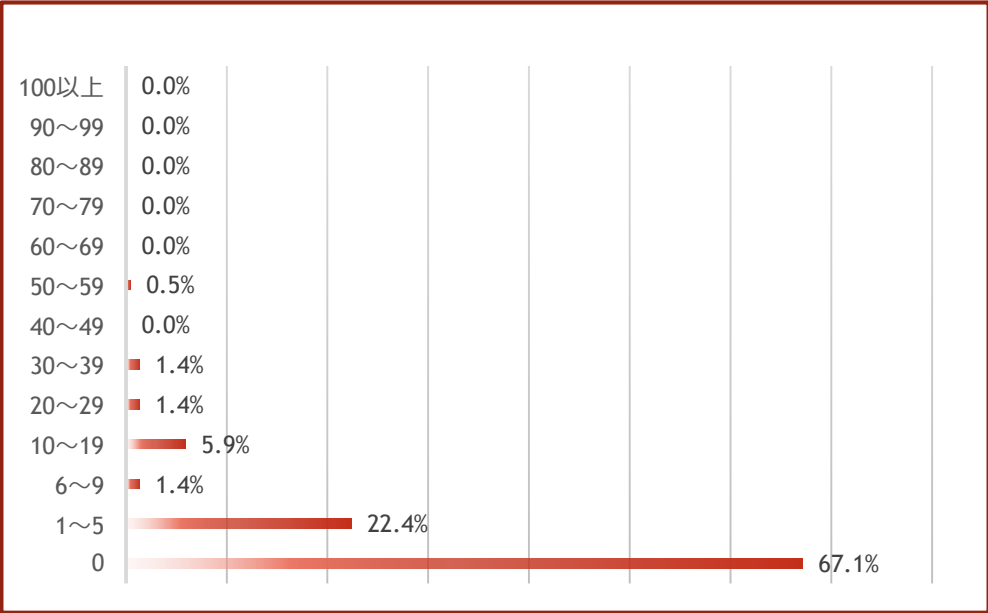
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：383



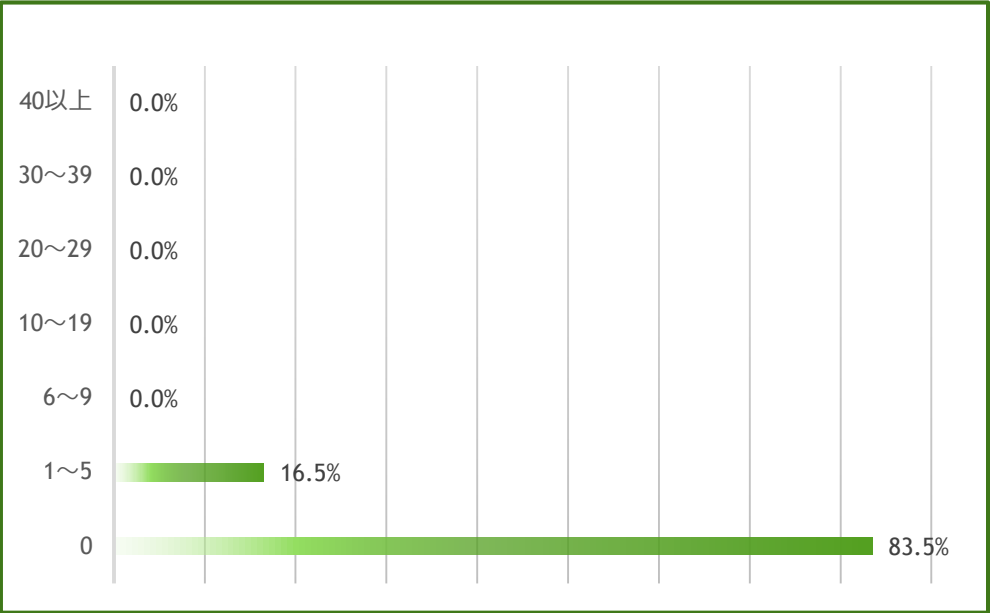
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q29.子宮頸がん

MSI検査を行った数
回答数：219



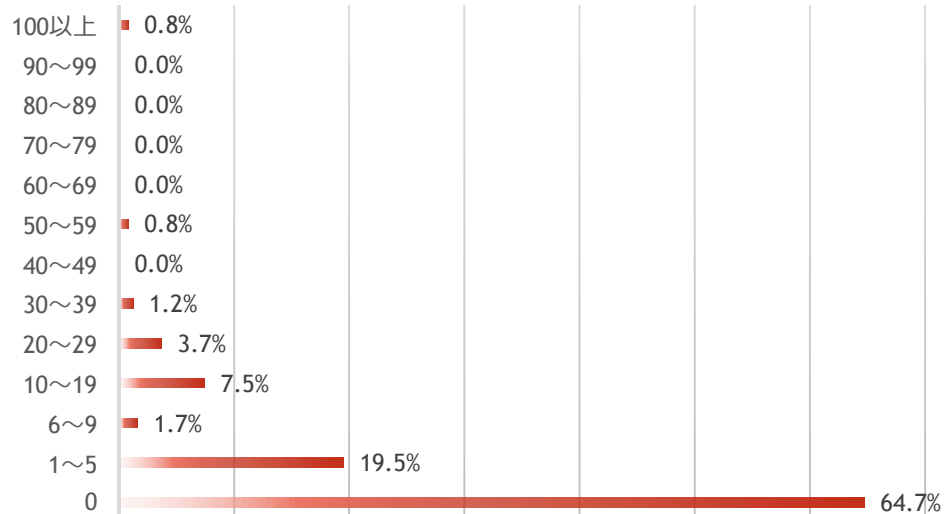
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：212



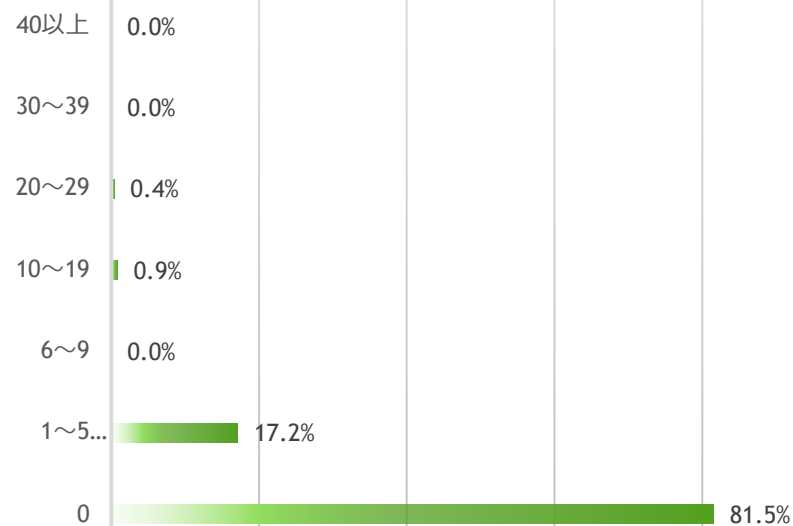
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q30.乳がん

MSI検査を行った数
回答数：241



免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：233

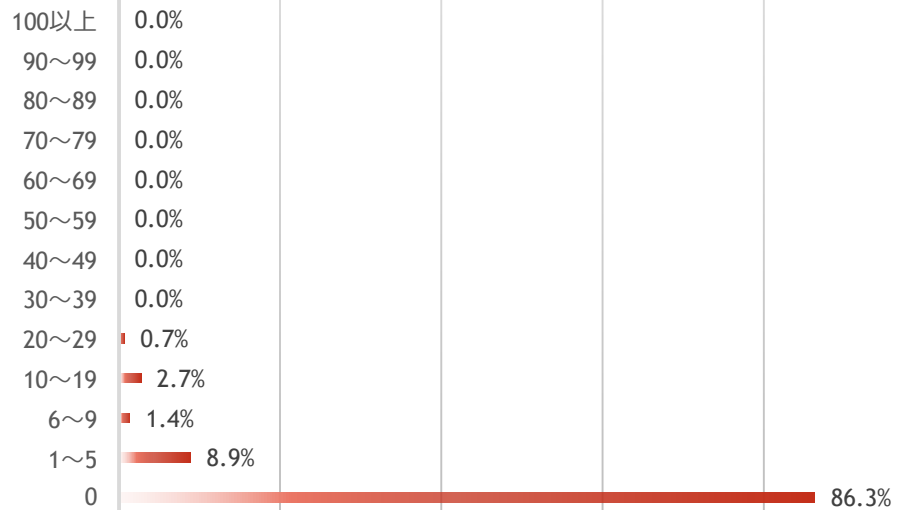


1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

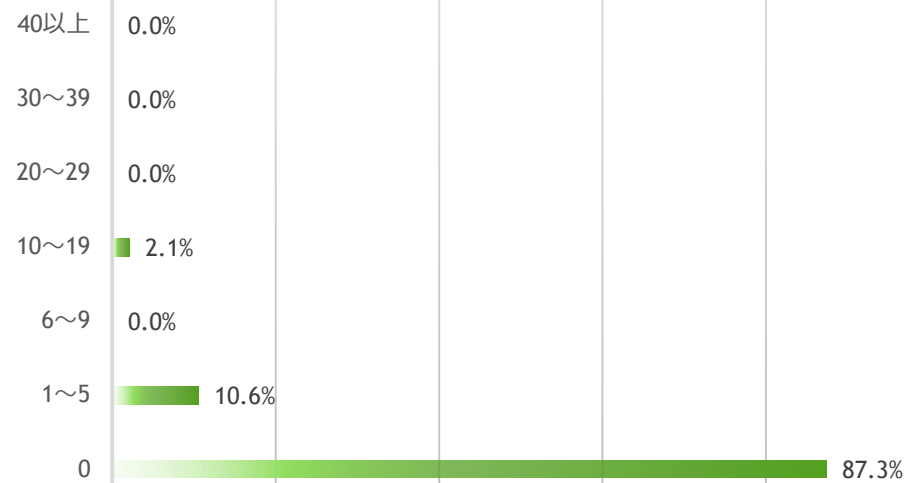
Q31頭頸部がん

*臓器特異的に免疫チェックポイント阻害薬が承認されている癌腫

MSI検査を行った数
回答数：146



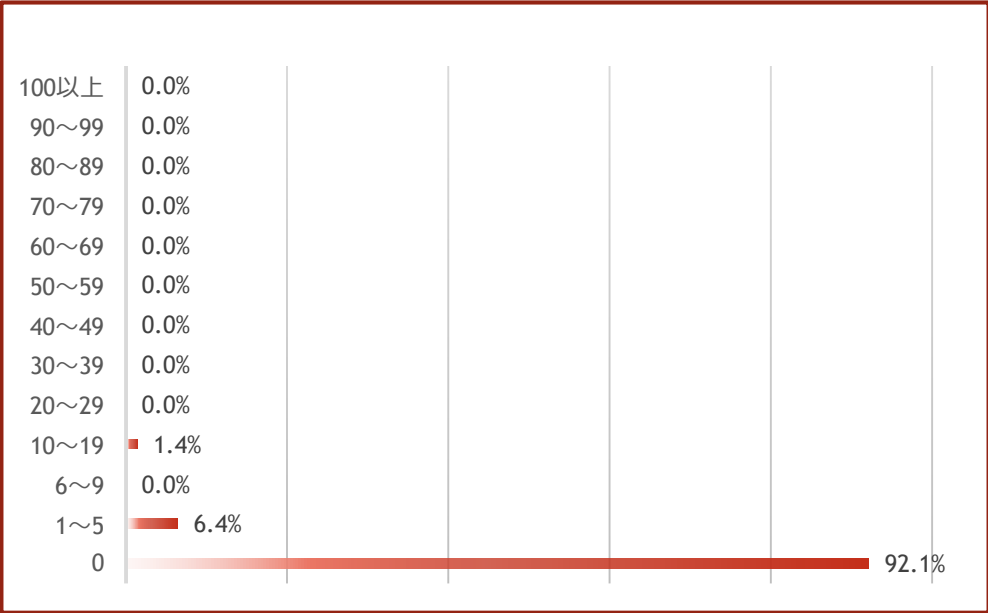
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：142



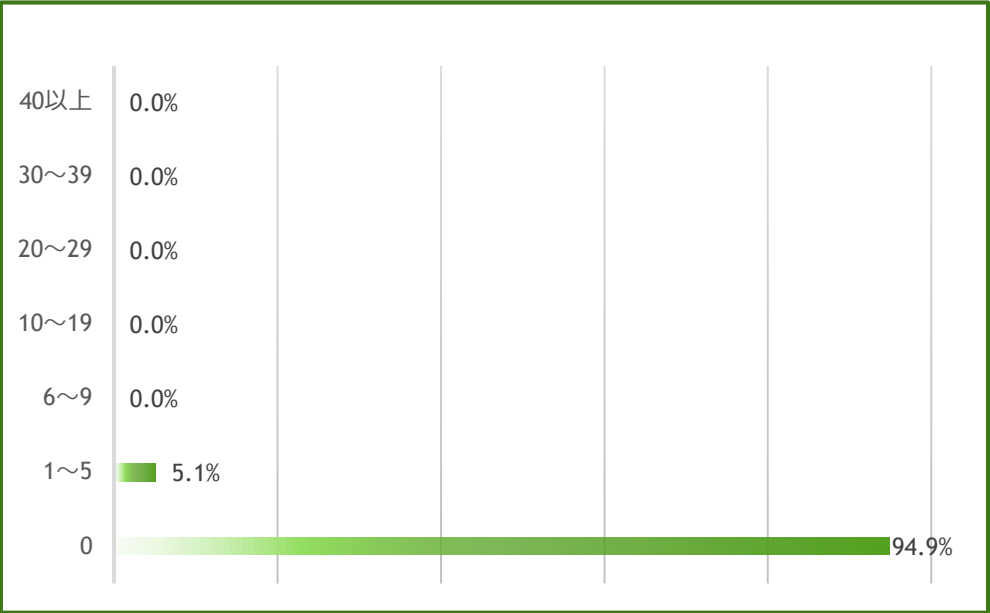
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q32.髄芽腫

MSI検査を行った数
回答数：140



免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：136

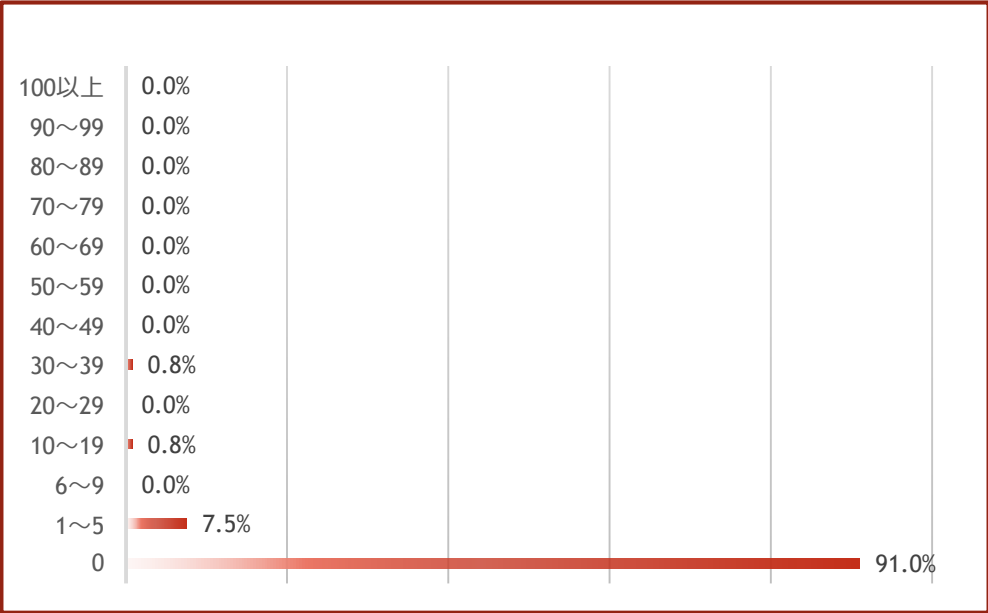


1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

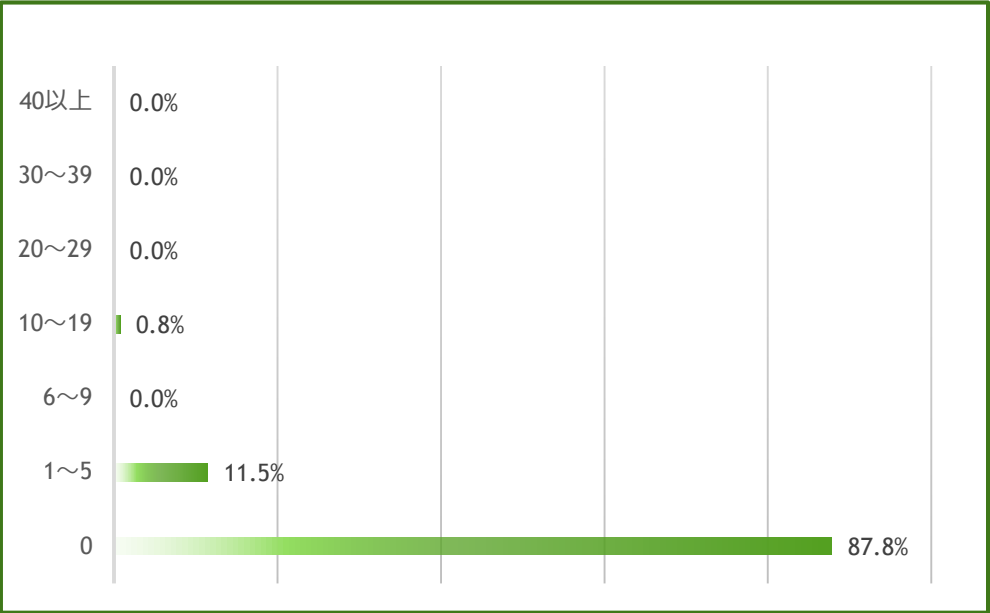
Q33悪性黒色腫

*臓器特異的に免疫チェックポイント阻害薬が承認されている癌腫

MSI検査を行った数
回答数：133



免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：131

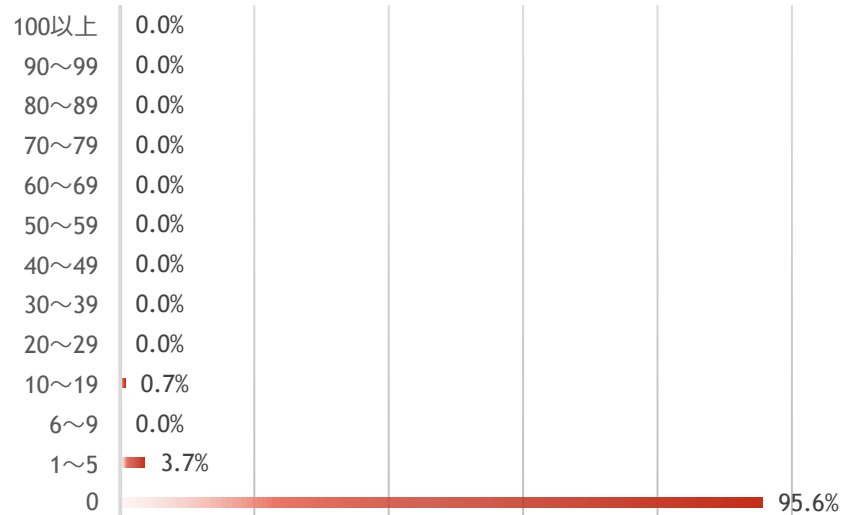


1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

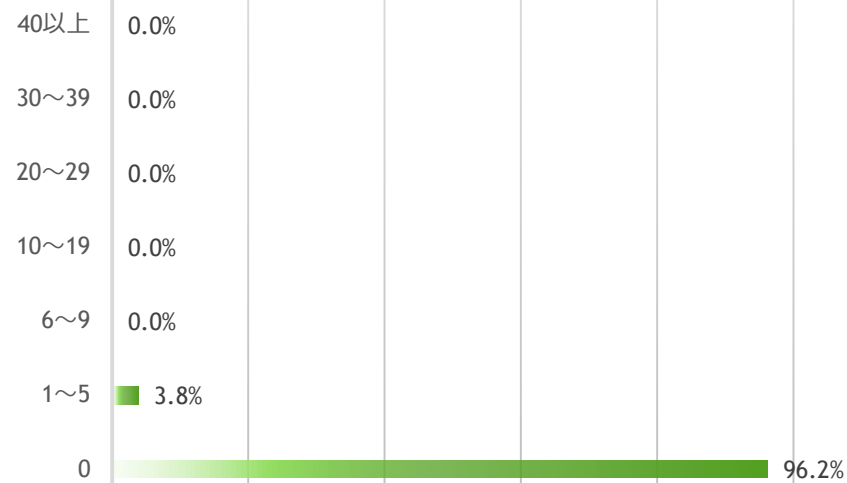
Q34.メルケル細胞癌

*臓器特異的に免疫チェックポイント阻害薬が承認されている癌腫

MSI検査を行った数
回答数：136



免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：130

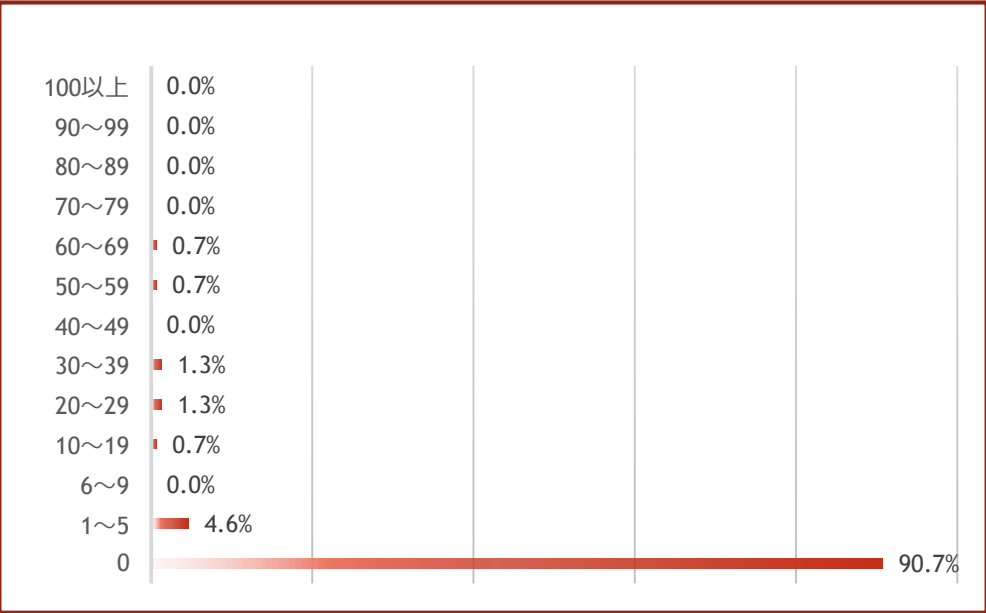


1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

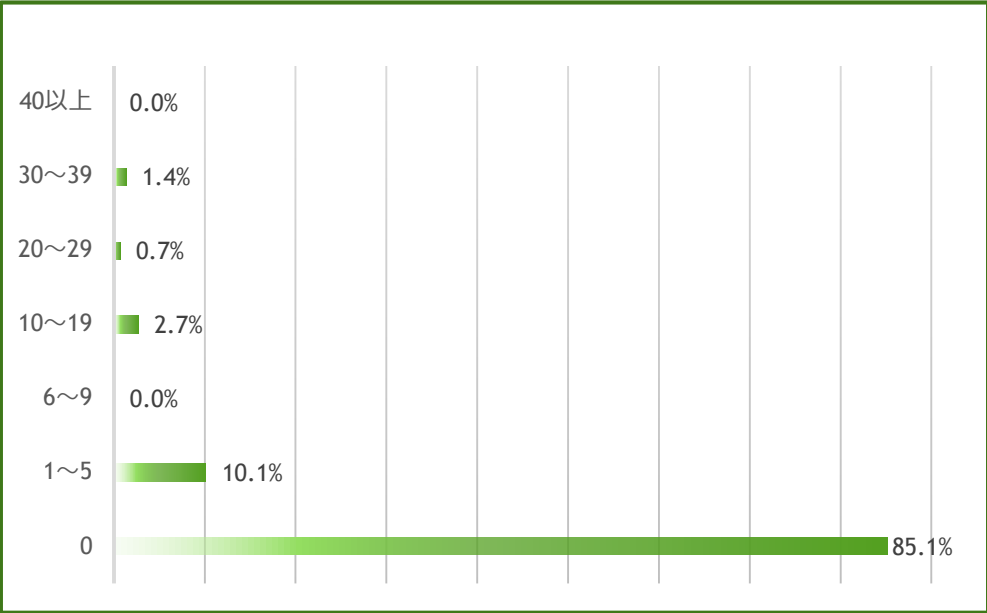
Q35非小細胞肺がん

*臓器特異的に免疫チェックポイント阻害薬が承認されている癌腫

MSI検査を行った数
回答数：151



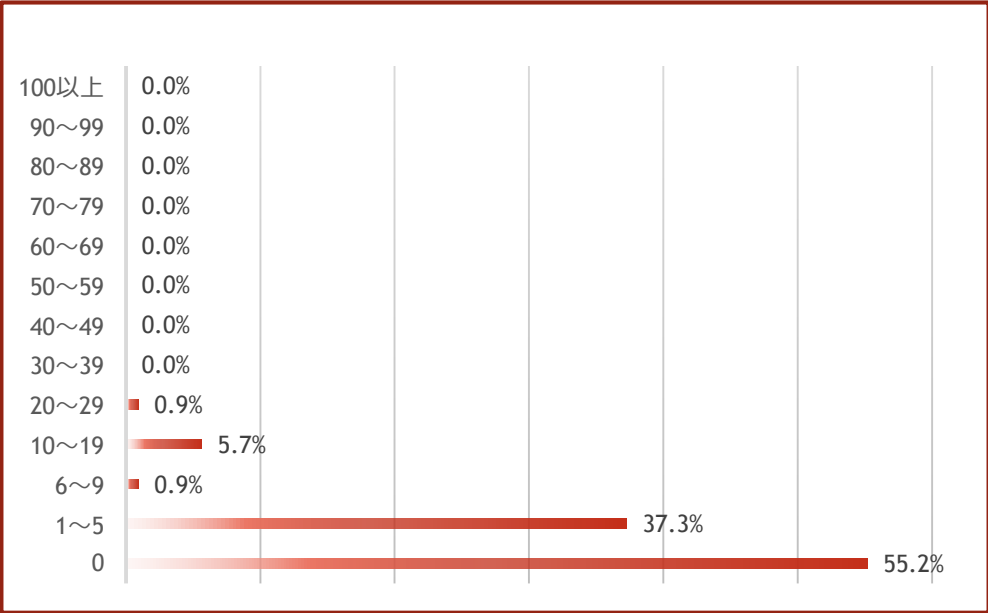
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：148



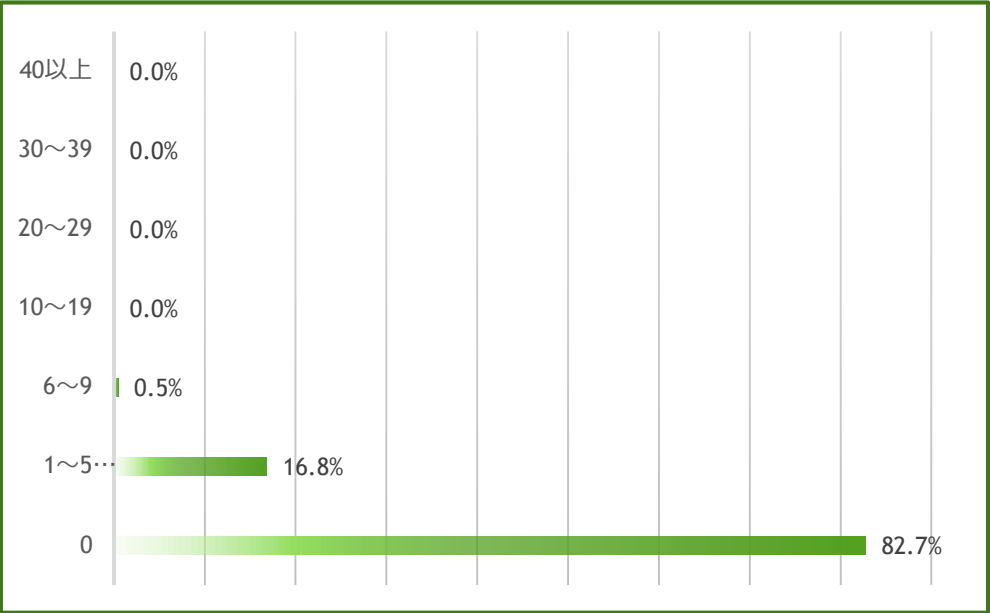
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q36神経内分泌腫瘍/がん

MSI検査を行った数
回答数：212



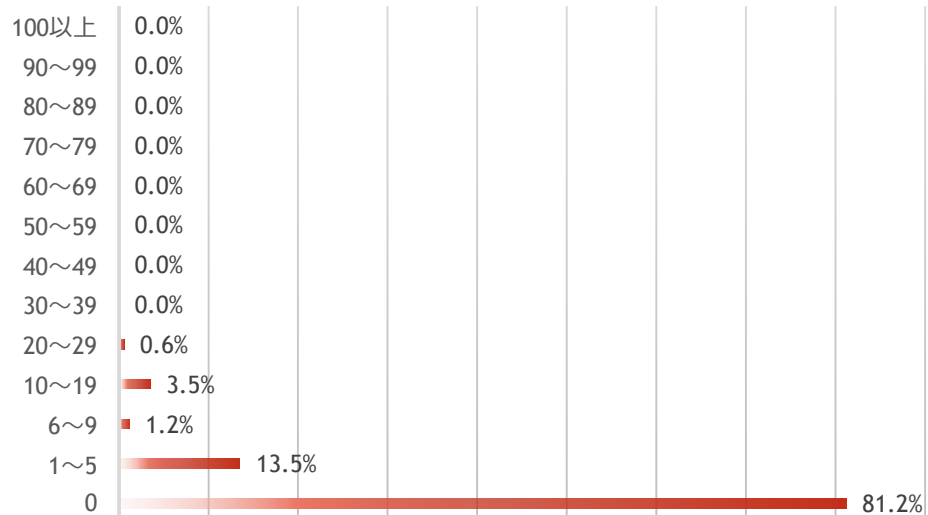
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：208



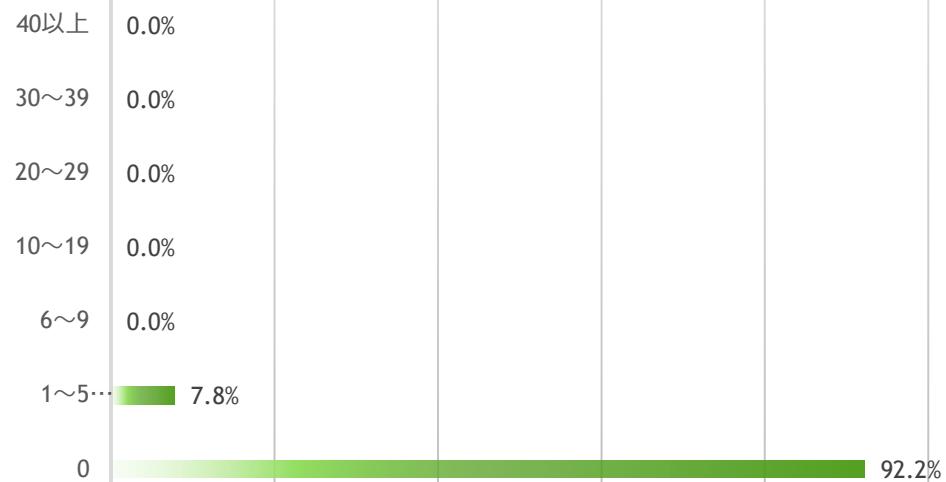
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q37非上皮性卵巣がん

MSI検査を行った数
回答数：170



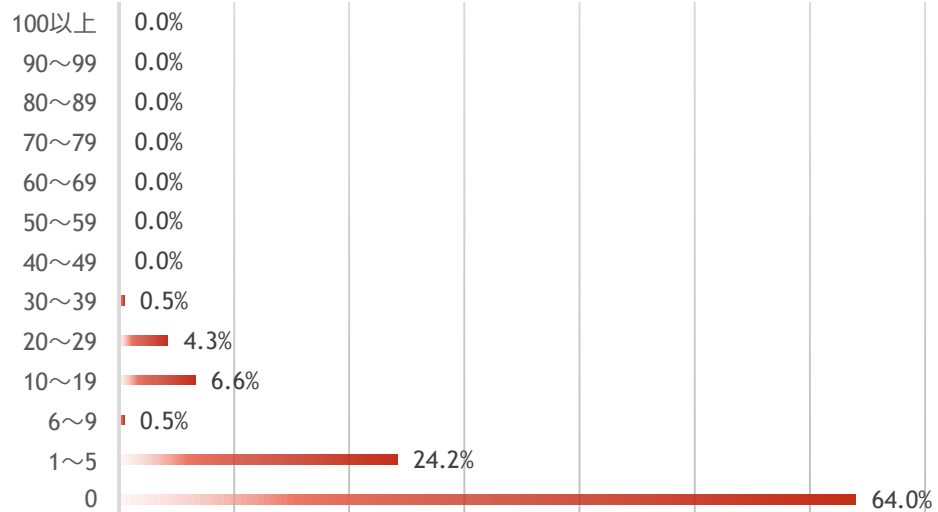
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：166



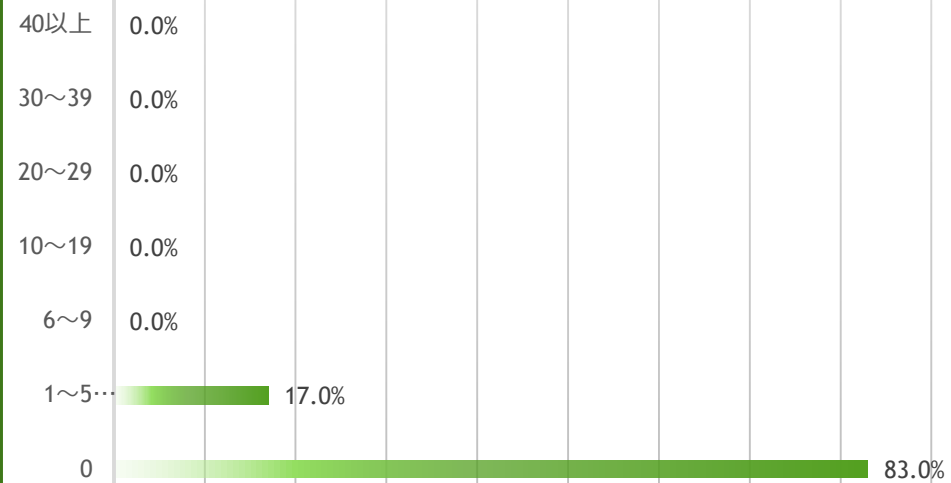
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q38上皮性卵巣がん

MSI検査を行った数
回答数：211



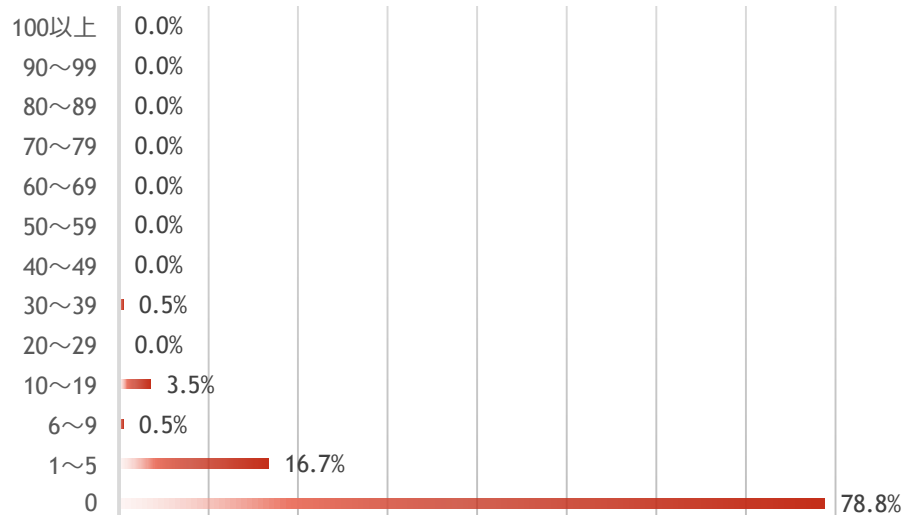
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：206



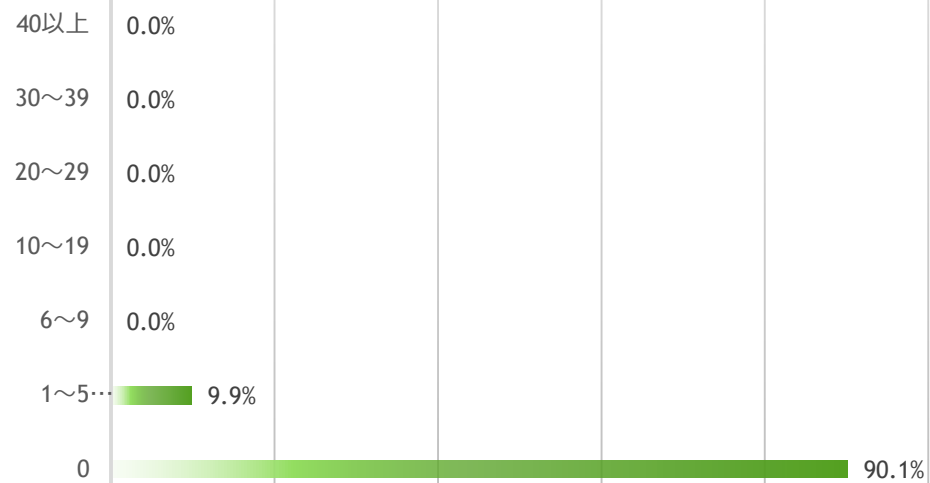
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q39卵管がん

MSI検査を行った数
回答数：198



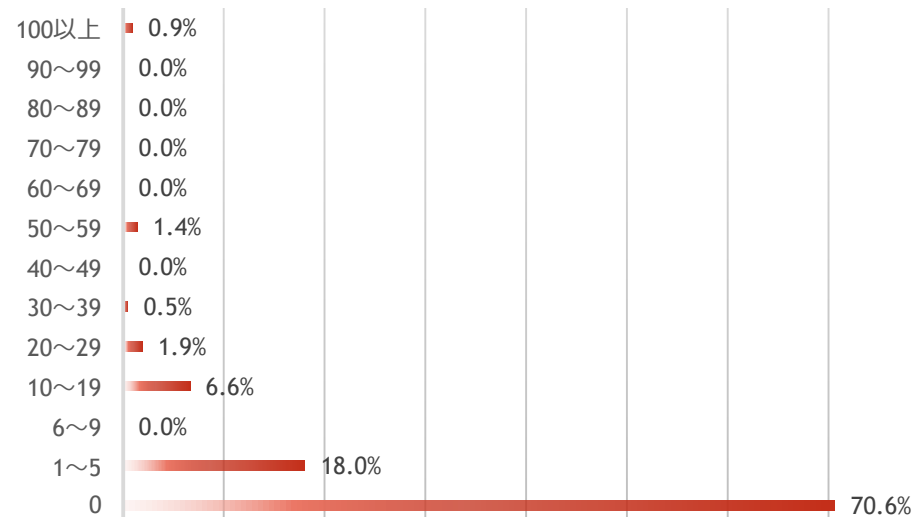
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：192



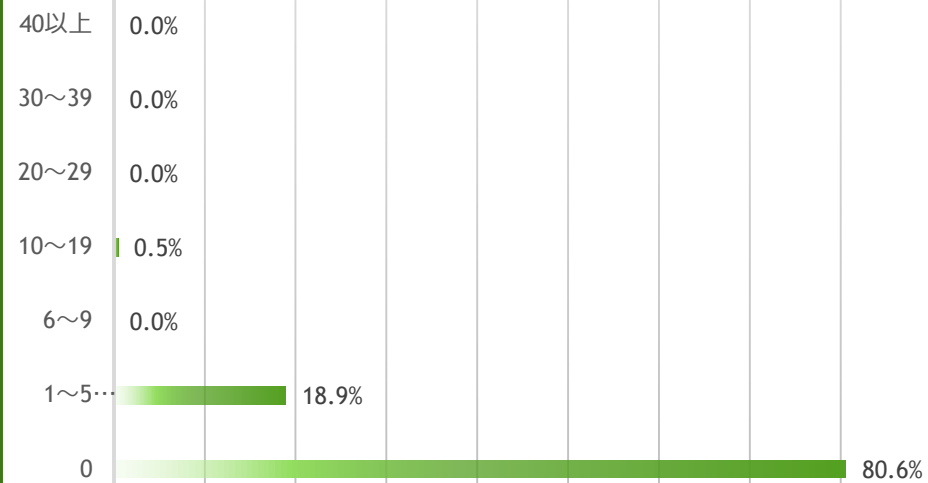
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q40前立腺がん

MSI検査を行った数
回答数：211



免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：206



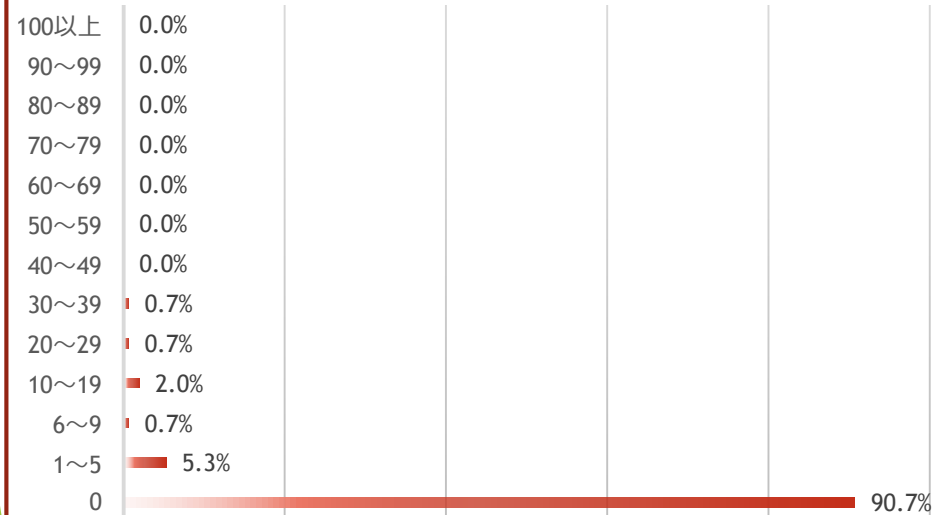
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q41腎細胞がん

*臓器特異的に免疫チェックポイント阻害薬が承認されている癌腫

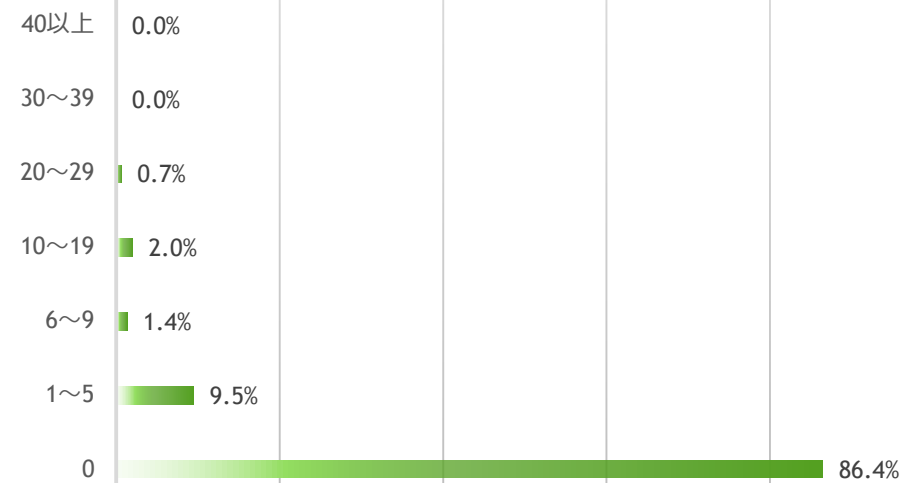
MSI検査を行った数

回答数：151



免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数

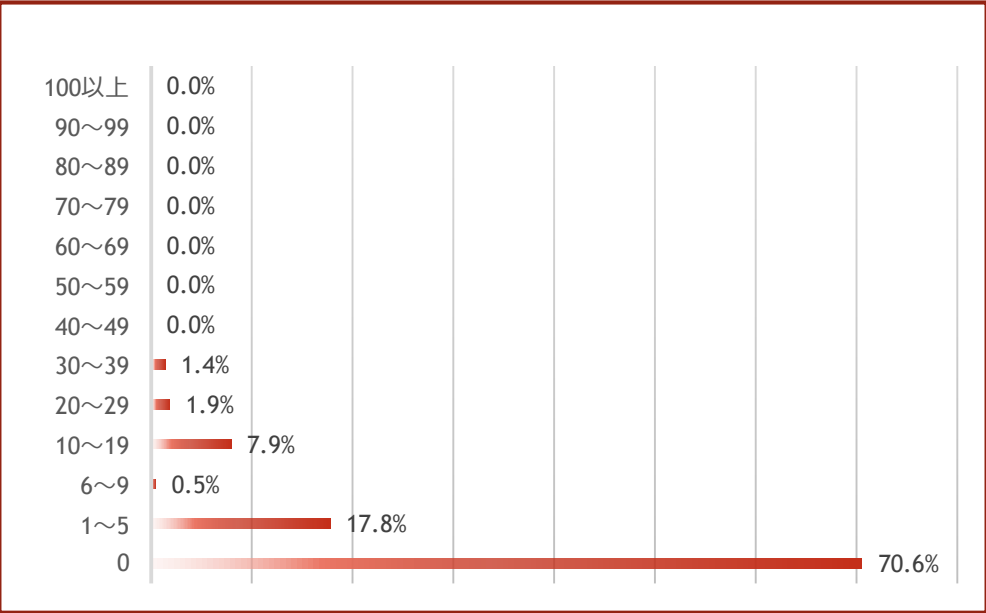
回答数：147



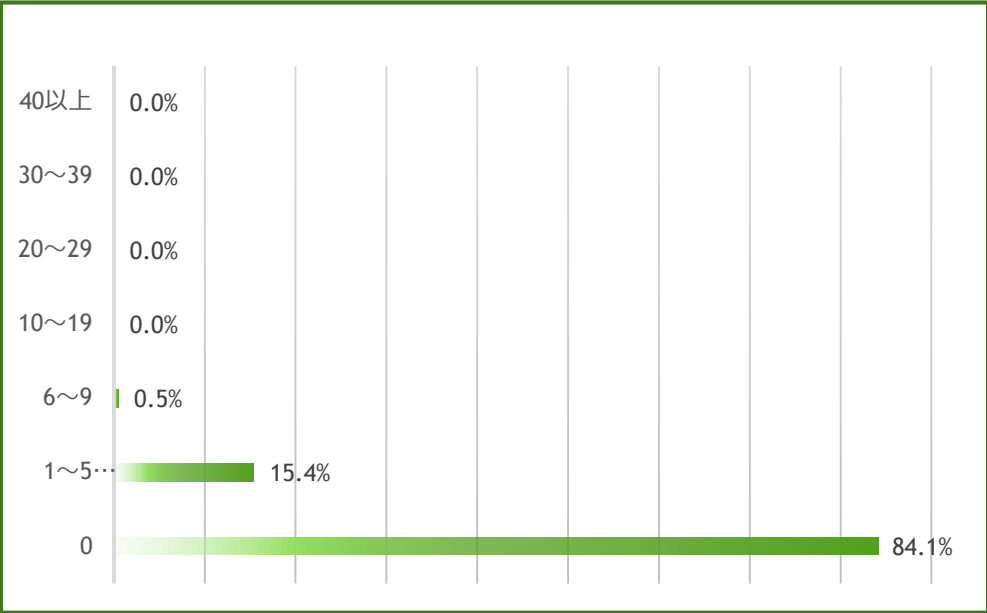
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q42小細胞肺がん

MSI検査を行った数
回答数：214



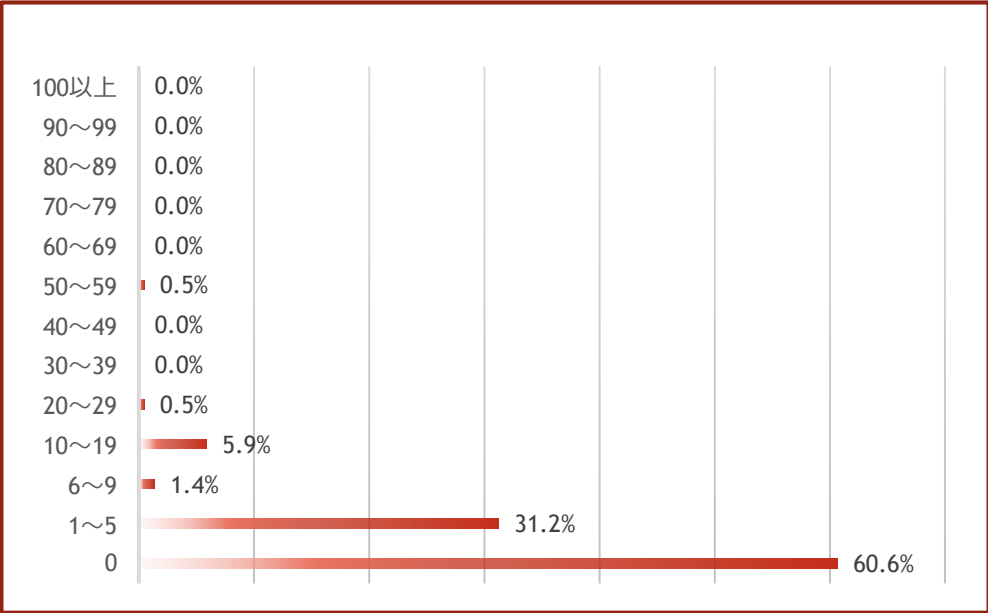
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：208



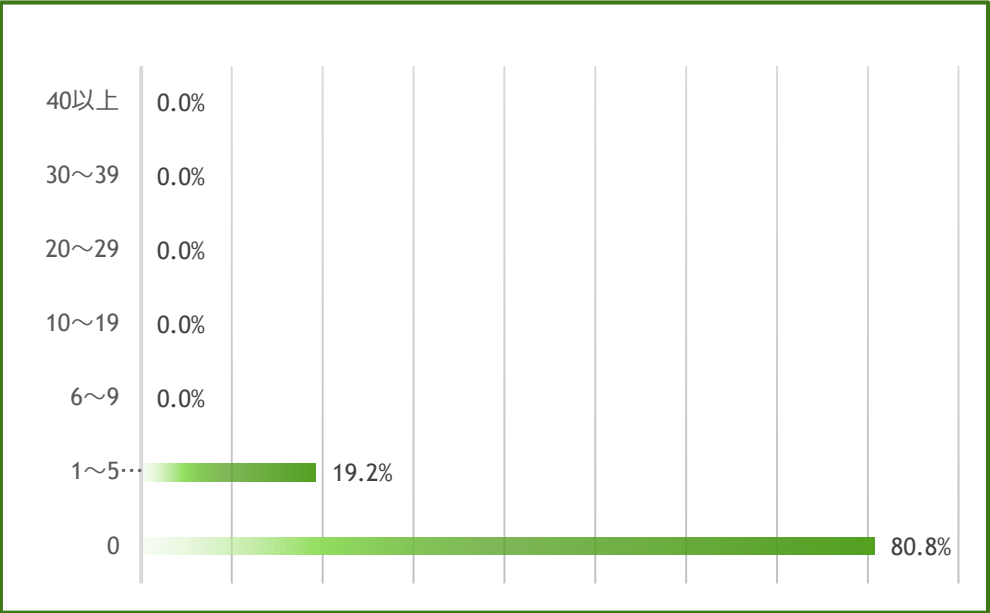
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q43軟部肉腫

MSI検査を行った数
回答数：221



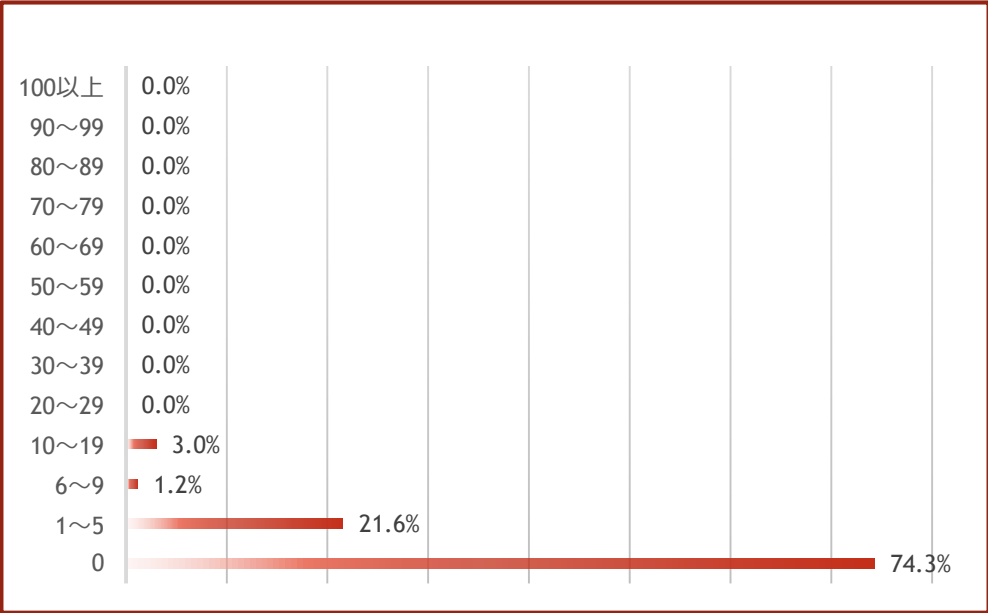
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：213



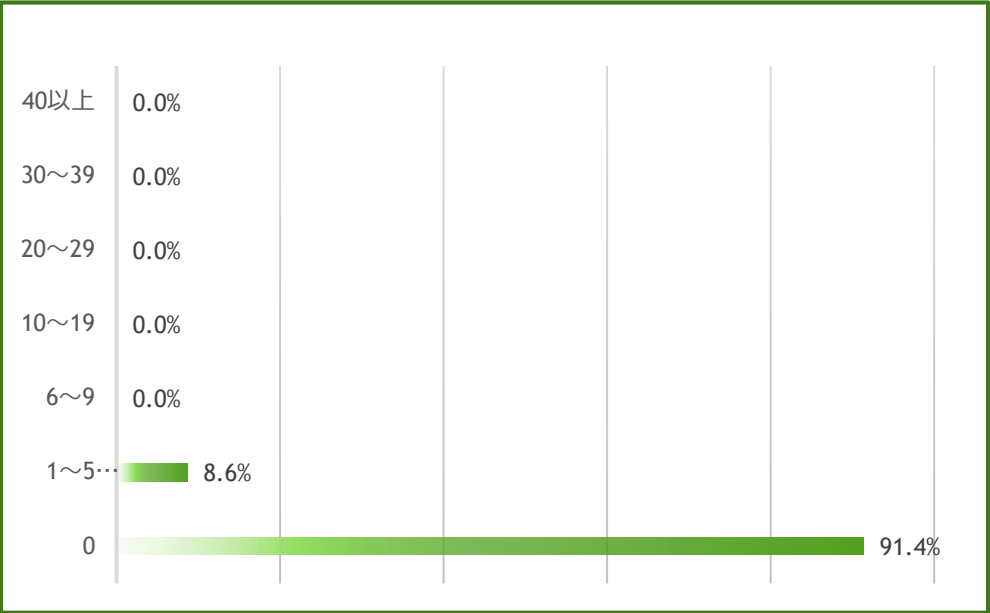
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q44甲状腺がん

MSI検査を行った数
回答数：167



免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：162

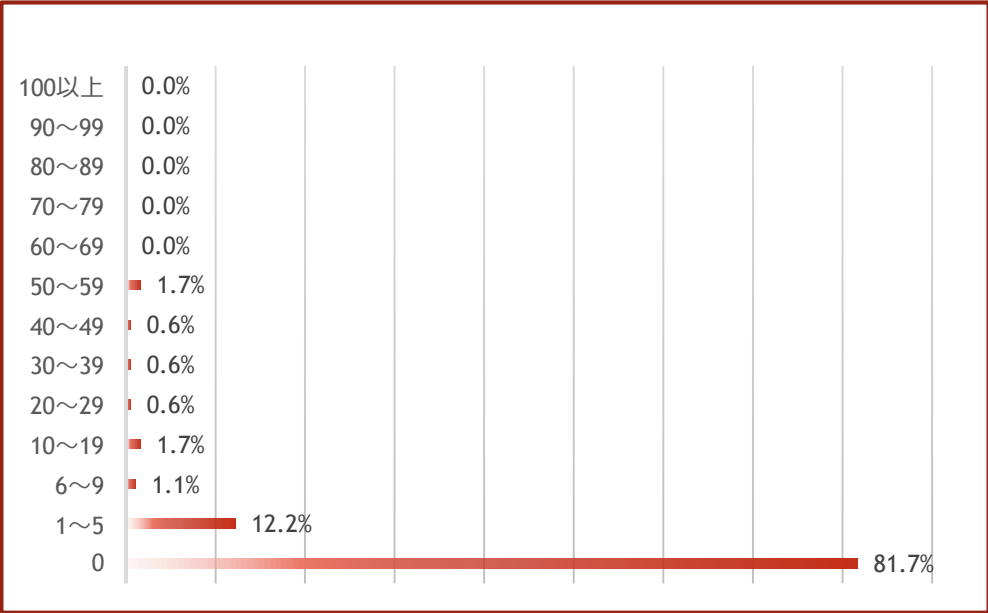


1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

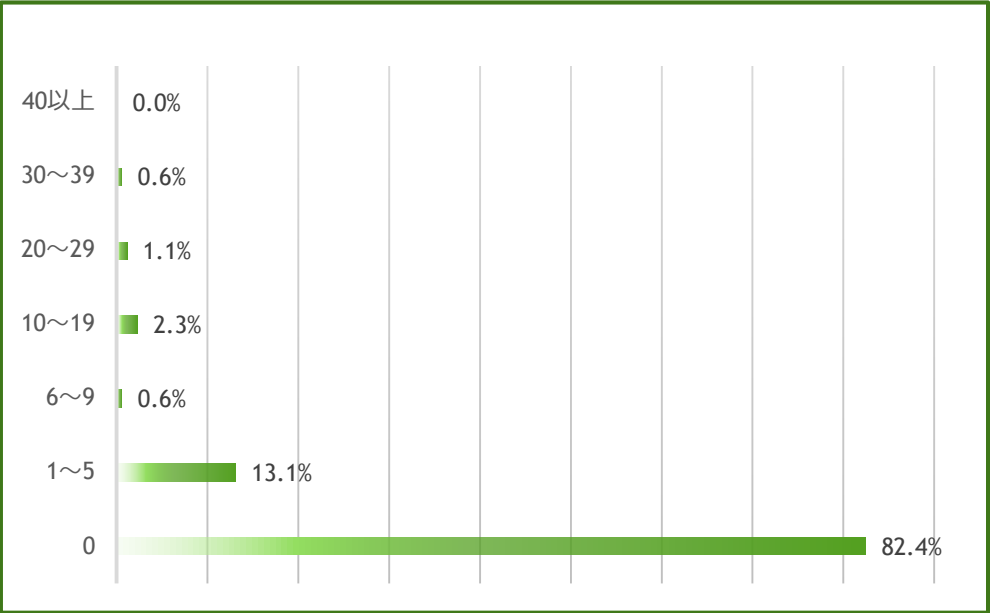
Q45尿路上皮がん

*臓器特異的に免疫チェックポイント阻害薬が承認されている癌腫

MSI検査を行った数
回答数：180



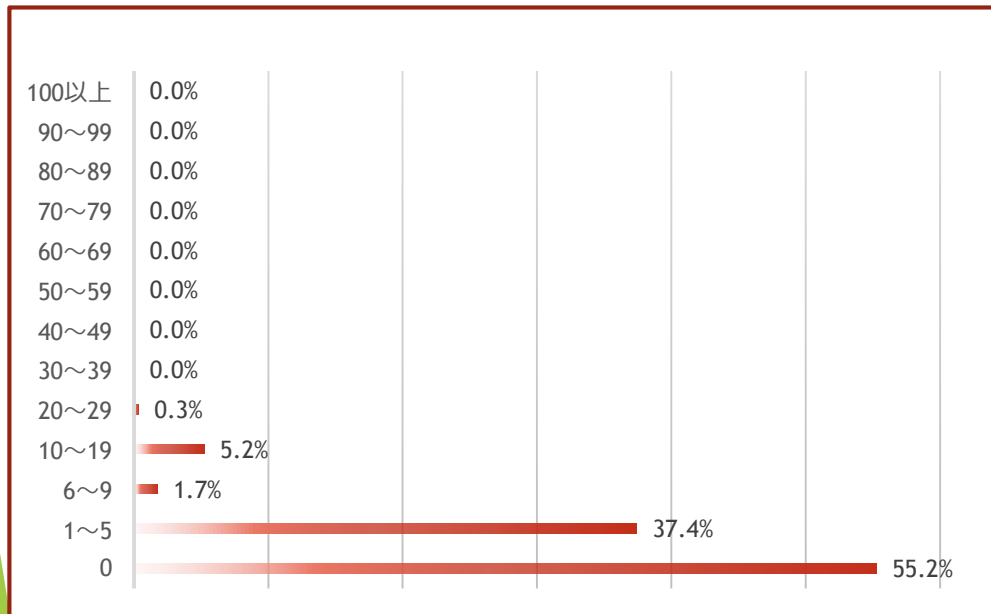
免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：176



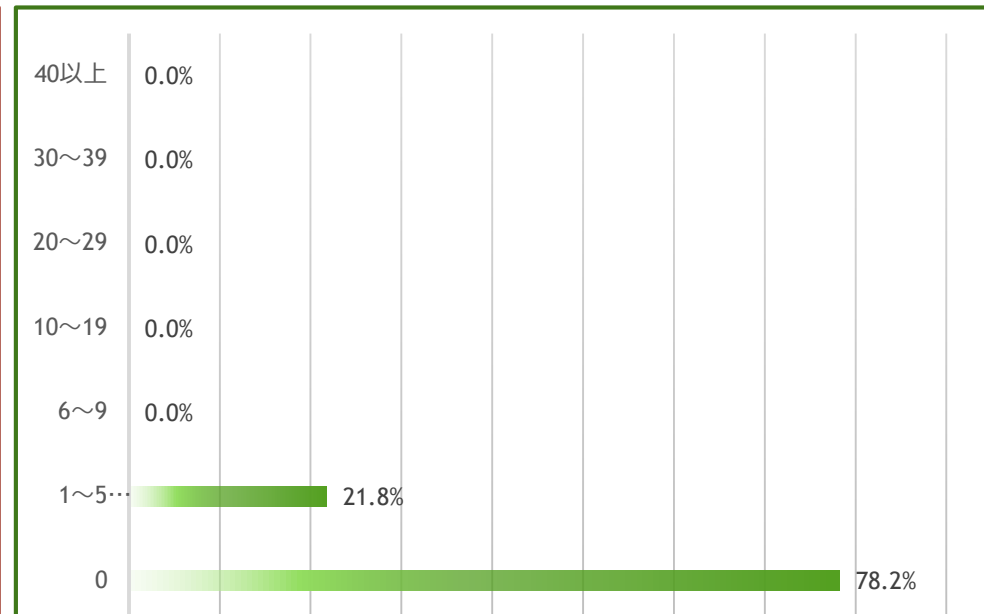
1年間にどのぐらいの患者さんにMSI検査を行いましたか(または行うことが想定されますか)
また、その結果から免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者さんは何例想定されますか

Q46原発不明がん

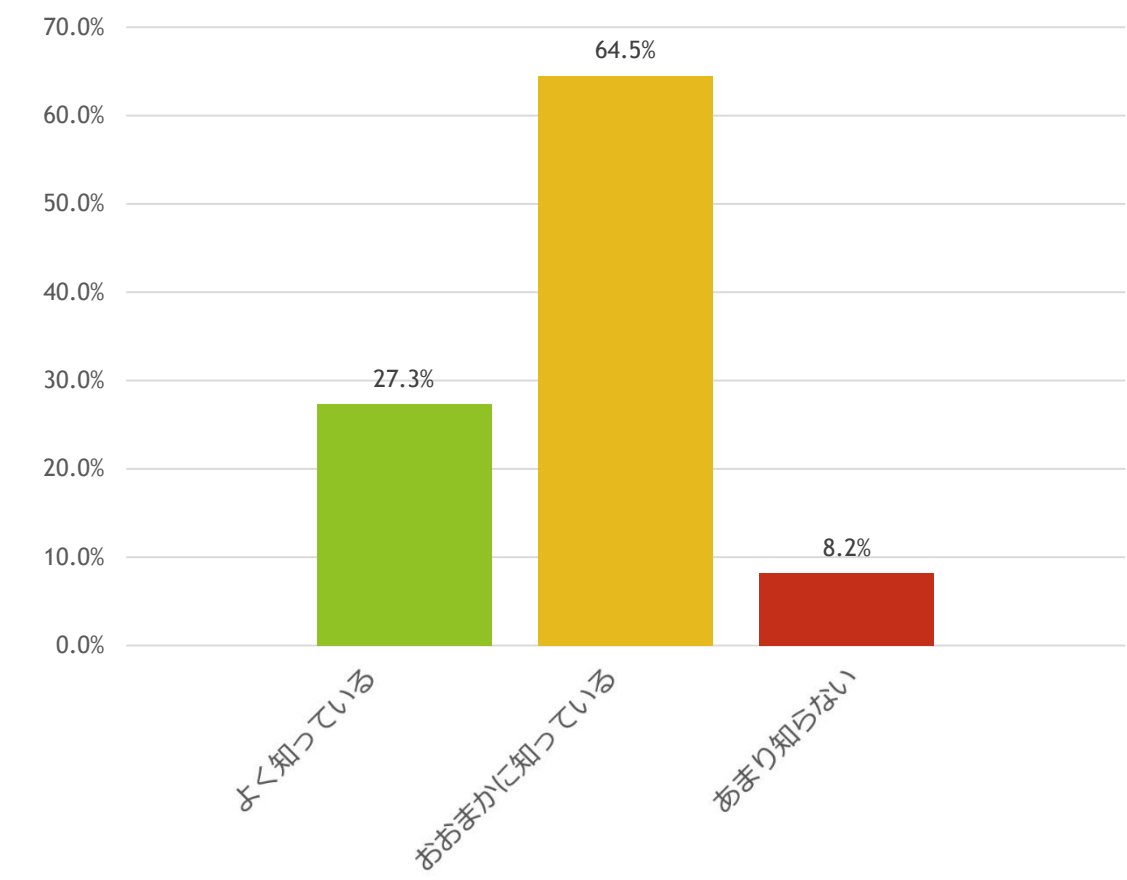
MSI検査を行った数
回答数：286



免疫チェックポイント阻害薬を投与した患者数
回答数：280



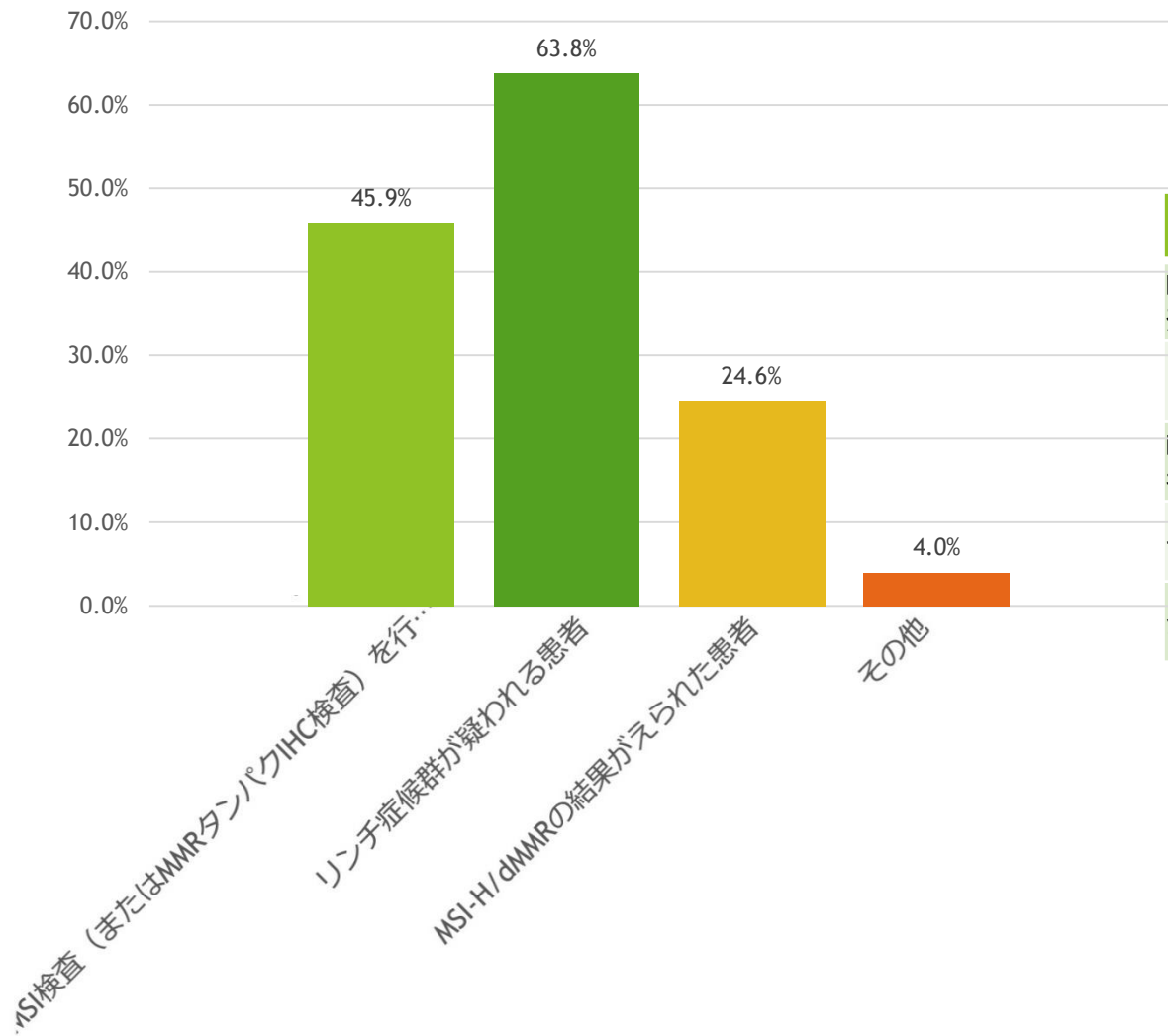
Q47. リンチ症候群について知っていますか



回答	人	%
よく知っている	330	27.3%
おおまかに知っている	780	64.5%
あまり知らない	99	8.2%
全体	1209	100.0%

Q48. どの様な患者さんにリンチ症候群について伝えていますか

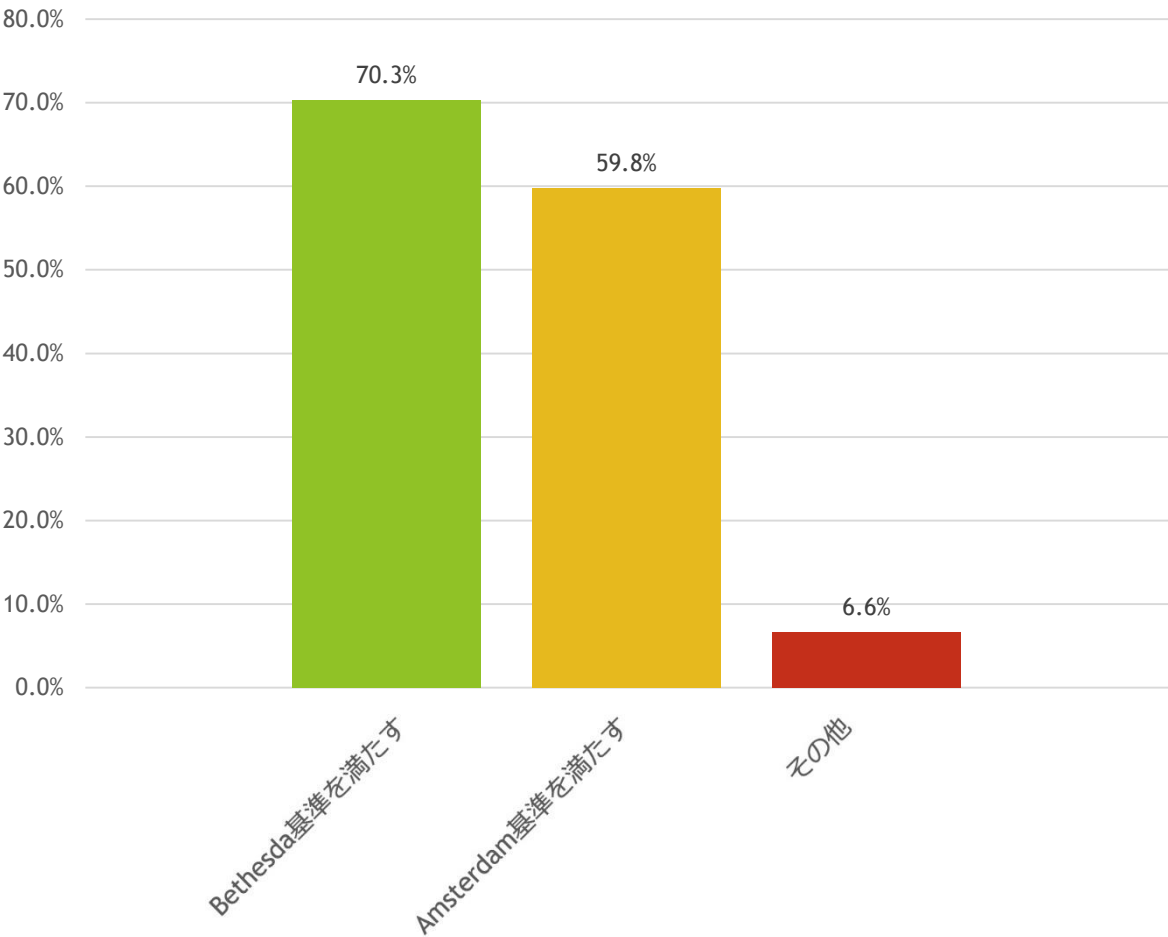
※複数選択可



回答	人	%
MSI検査（またはMMRタンパクIHC検査）を行う患者全例	555	45.9%
リンチ症候群が疑われる患者	771	63.8%
MSI-H/dMMRの結果がえられた患者	297	24.6%
その他	48	4.0%
全体	1209	100.0%

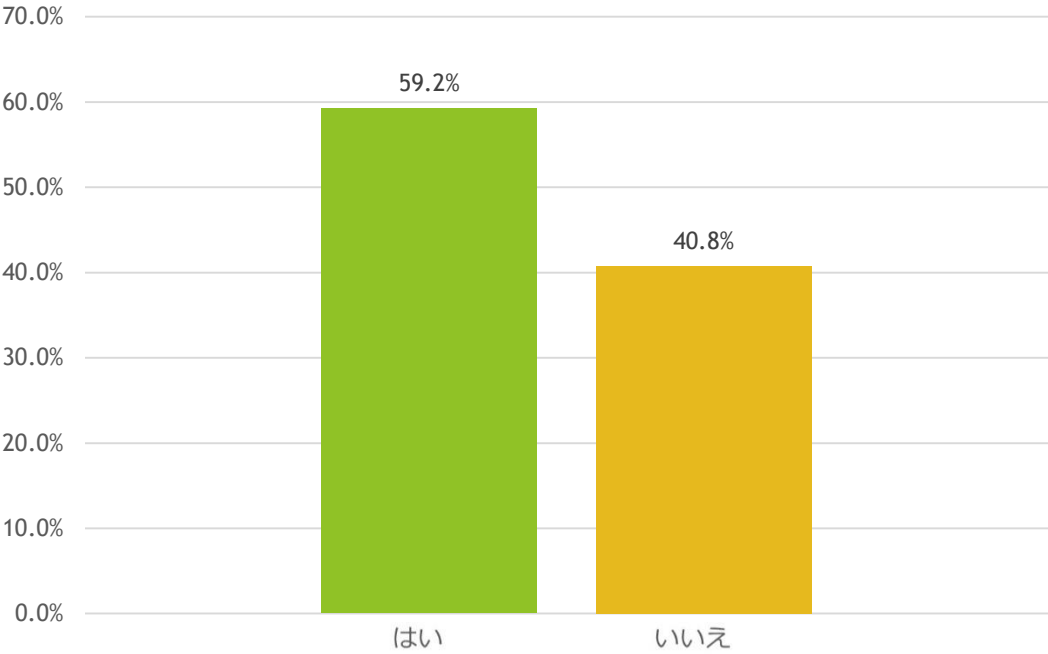
Q49. どのようにしてリンチ症候群が疑われる患者を絞っていますか

※複数選択可



回答	人	%
Bethesda基準を満たす	542	70.3%
Amsterdam基準を満たす	461	59.8%
その他	51	6.6%
全体	771	100.0%

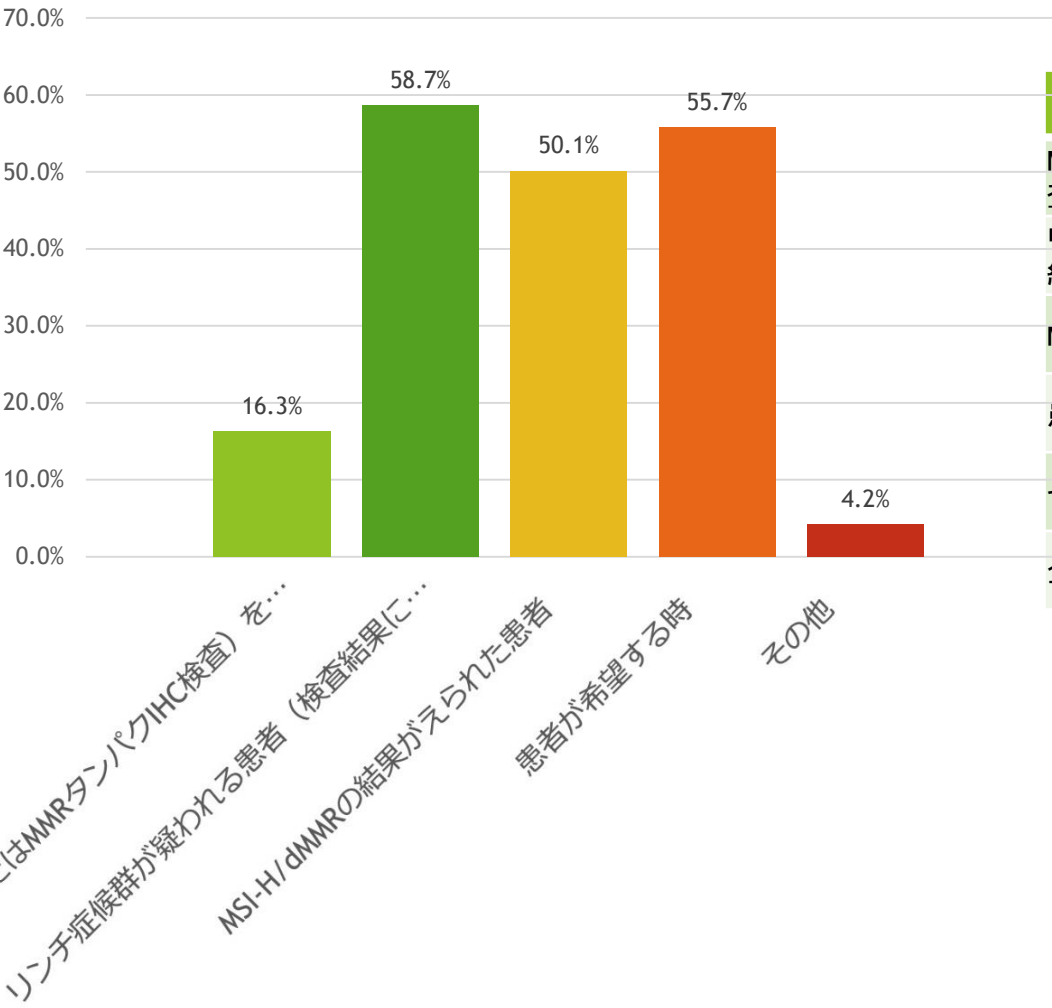
Q50. 遺伝外来や遺伝カウンセリングへ患者を紹介していますか



回答	人	%
はい	716	59.2%
いいえ	493	40.8%
全体	1209	100.0%

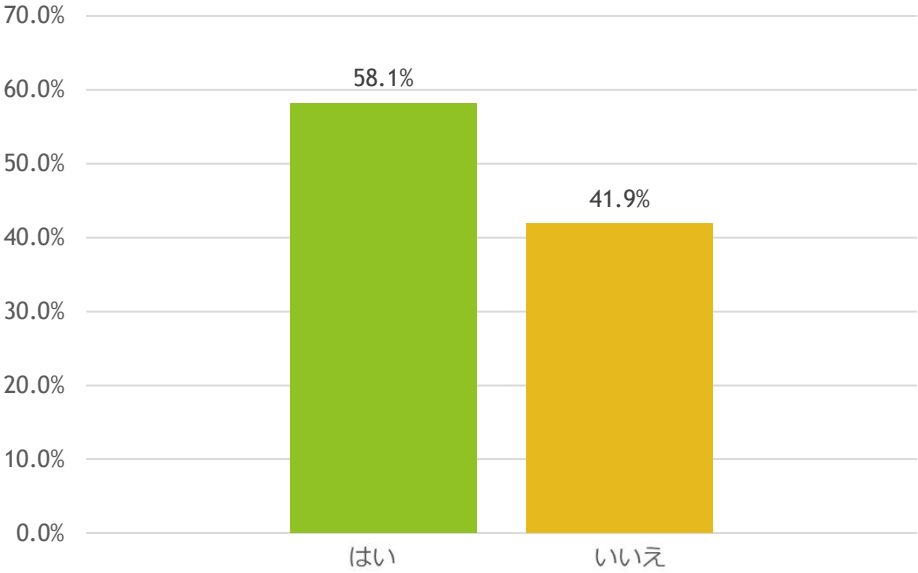
Q51. どの様な患者を紹介していますか

※複数選択可



回答	人	%
MSI検査（またはMMRタンパクIHC検査）を行う患者	117	16.3%
リンチ症候群が疑われる患者（検査結果に関わらず）	420	58.7%
MSI-H/dMMRの結果がえられた患者	359	50.1%
患者が希望する時	399	55.7%
その他	30	4.2%
全体	716	100.0%

Q52. あなたの施設内に遺伝外来や遺伝カウンセリングを実施できる体制がありますか



回答	人	%
はい	703	58.1%
いいえ	506	41.9%
全体	1209	100.0%

アンケート募集期間
2019年1月15日～2月15日
2月15日締め切り後

・国立研究開発法人日本医療研究開発機構・革新的がん医療実用化研究事業「産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 SCRUM-Japan」で組織した遺伝子スクリーニング基盤を利用した、多施設多職種専門家から構成された Expert Panel による全国共通遺伝子解析・診断システムの構築および研修プログラムの開発（研究代表者 吉野孝之）
・厚生労働省・がん対策推進総合研究事業「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）」

DNA ミスマッチ修復機能欠損を有する進行固形腫瘍患者に対するガイドライン作成

第2回 プロジェクト会議 議事録

日時

平成 31 年 2 月 3 日(日) 9:00～12:00

場所

フクラシア八重洲 3 階 G 会議室

出席者(順不同)

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学）

室 圭（愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部）

土原 一哉（国立がん研究センター 先端医療開発センター ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野）

赤木 究（埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科）

西山 博之（筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科）

平沢 晃（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 腫瘍制御学講座 臨床遺伝子医療学分野）

馬場 英司（九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座）

藤原 豊（三井記念病院 呼吸器内科）

前田 修（名古屋大学医学部附属病院 化学療法部）

高野 忠夫（東北大学病院 臨床研究推進センター）

池田 公史（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）

谷田部 恭（愛知県がんセンター中央病院 遺伝子病理診断部）

谷口 浩也（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

三島 沙織（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

吉野 孝之（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

山本 康彦（JSCO 事務局）

秋元 信吾（JSCO 事務局）

池淵貴裕（株式会社フェーズワン）

・西原先生が急用で会議を欠席されるため、Voting はその他 15 名で行う。
西原先生からは委員長へ一任すると文書で承諾いただいた。

・進捗報告

・アンケート調査については両学会より定期的にアンケート調査についてのメールを配信している。
・7 月ごろ 2nd アンケート実施し、合わせて第 57 回 JSCO 学術集会のシンポジウムにて発表を予定している。英語版も作成済みであり、米国やシンガポール等での実施も視野に入れている
・配布資料のアンケート調査結果を各自確認し、追加での解析項目希望があれば連絡を頂く。

・Draft 概要

・ガイドライン名

エビデンスとして不十分な点もあり、コンセンサスベースでの voting となること、および今後の種々の状況により推奨内容が変化し得るため「暫定的提言」とした。⇒異論なし。

・用語統一

「dMMR 判定検査法」「dMMR 固形がん」と統一した。⇒異論なし。

・赤木先生の提案

どの検査法で dMMR と判定されたかを明記する手法として提案された。

MSI 検査ではなく PCR 検査と変更する方が良いのではないか

「pMMR-MSI」という用語は混乱を招く

discordance の場合の記載をどのようにするか

という問題点があり、今後実地臨床で行っていく中でどのような用語を使用するのが適しているかを判断しながら、第 2 版の改訂時に引き続き議論する方針とする。

・Voting について

Regulatory に向けて academia の立場から「提言」していくことも考慮し、薬事承認や保険償還を考慮せずに科学的根拠に基づいて行う。

・今後進むべき方向を指し示すことができる「提言」にする必要あり。（谷田部先生）

Q. 第Ⅲ相試験のデータがなくても Strong recommendation (SR)としてよいか。（室先生）

A. 各 CQ に対する推奨について十分なエビデンスに基づかない委員のコンセンサスによる

ものも含まれると記載している (1.2 推奨度の決定)。(吉野先生)

・今後の展望について

NTRK が臓器横断的 (小児を含め) に承認される予定であり、今後臓器横断的診療ガイドラインとして広げていくことを予定している。

NTRK については 1st line からの承認、FoundationOne CDx (F1) がコンパニオンになる予定。

本提言書の英語版を作成し IJCO へ投稿することを予定している。1st author を三島先生とすることで承認された。

・頻度情報に重きを置くと、例えば 1%以下の頻度である場合、その領域ではやらないという選択をしてしまうことがある。患者さんの利益を考えた recommendation が重要である。(谷田部先生)

Q. F1 は MSI については現在コンパニオンとして認められていないが、今後承認される予定はあるか。(高野先生)

A. MSI 検査 (FALCO) との同等性試験が実施されれば、承認を得ることは可能と考えるが、それが必要かどうかという問題もある (谷口先生)

Q. F1 の結果報告書に MSI は含まれるのか。(藤原先生)

A. F1 では MSI・TMB の結果を含めて返却される予定である。NCC オンコパネルは TMB のみ検査結果報告書に含まれる。(吉野先生)

Q. 医療経済学的な観点はどのように考えるか。(土原先生)

A. 五十嵐先生に治療の経済性評価、検査の経済性評価の両方を検討してもらい、備考に記載することを考えていたが、今回は間に合わないかもしれない。第 2 版の改訂の際に追記したい。(谷口先生)

今回は医療経済については考えずに voting していく。FALCO 検査 10000 例から 15000 例検査終了時に日本人の頻度情報を出せるようにしている。(吉野先生)

Q. 癌腫ごとの治療法を考慮しながら voting していくということで問題ないか。(谷田部先生)

A. 問題ない。(吉野先生)

・CQ Voting

・CQ 1-1 NR:0, ECO:0, R:1, SR:14

Q. dMMR 判定検査とは PCR・IHC の両者を意味するのか。(西山先生)

A. KN 試験、Checkmate 試験では PCR/IHC のどちらかで dMMR と判定された患者が対象となっている。(谷口先生)

Q. 標準的な薬物療法困難のみでなく、外科手術の困難な症例も対象となるのではないか。(高野先生)

A. 「標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者」と変更する。
(吉野先生)

Q. 「治療が困難」の定義は必要ないか。(室先生)

A. 患者さんの希望も含めて対応できるよう、あえて定義しないほうが良いと考える。(吉野先生) 定義することで、harmful になる可能性があるため記載しないほうが良い。(谷田部先生)

Q. dMMR 報告がない癌腫は今後どのように考えていくか。(西山先生)

A. 頻度が不明だからと言って、検査をしないという事にはならない。今後頻度情報含め、データを構築していく必要がある。(吉野先生)

R: 赤木先生 臓器ごとにすでに承認されている領域もあるため、全臓器として考慮し R とした。

・ CQ 1-2 NR:0, ECO:5, R:9, SR:1

・ 表 13 について

見込みで記載しているものについては注釈をつけたほうが良い。(池田先生)

・ 図 8 について

胃がんでは dMMR であれば 2nd line でペムブロリズマブの使用を推奨するようにガイドラインを変更している。(馬場先生)

大腸癌では RAS/BRAF 検査を 1 次治療前に行うため、同時に行っても良いのではないかという意見があり、「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス」を現在改訂している。(谷口先生)

婦人科領域ではまだ不明なところが多く、今後どのように臨床で使用されていくか判断難しい。(平沢先生) 子宮頸癌は扁平上皮癌であり臓器特異的に適応となる予定である。(高野先生)

検体の優先度について追記が必要である。(谷田部先生)

大腸癌のみ別に記載されているが、その他の固形がんと合わせてよいのではないか。(平沢先生) ⇒合わせて記載変更する。(吉野先生)

Q. 「切除不能」の固形がんとしなくて良いか。(西山先生)

A. 追記します。(吉野先生)

Q. 癌腫毎の頻度情報は判断材料として考えるか。(室先生)

A. 頻度情報は考えなくていいと思うが、それを考慮する先生がいても良いと考える。(吉野先生)

NR:0

ECO:5 (西山先生・馬場先生・平沢先生・藤原先生・高野先生)

R : 9 (その他)

SR:1 (土原先生)

• CQ 1-3

1-3 は削除して 1-2 に合わせて記載する。

• CQ 1-4 NR:13, ECO:2, R:0, SR:0

・「局所進行でかつ転移が認められない固形がん」⇒「局所治療で根治可能な固形がん」と変更する。

NR : 13

ECO : 2 (谷口・吉野)

R : 0

SR : 0

• CQ 1-5 NR:0, ECO:0, R:0, SR:15

・「抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するために dMMR 判定検査を推奨する」と変更する。

Q. 検査に用いる検体について記載は必要ないか。(藤原先生)

A. P.24 に記載しているため、ここでは記載しない。(吉野先生) 治療により MSI 検査は影響受けないが、MMR-IHC は影響受ける可能性がある。(赤木先生)

• CQ 1-6 NR:0, ECO:0, R:6, SR:9

・リンチ症候群の患者のなかには通常の発がんメカニズムで起こるものがあり、重要である。(赤木先生)

Q. 転移巣から切除することが難しい場合もあるため、転移巣からの生検と指定しないほうが良いのではないか。(平沢先生)

A. 多重癌で臨床的に問題となっている病変という意味で記載した。多重癌の組織採取については P.24 の検体の項に移動し「臨床的に問題となる病巣から組織を可能な限り生検し」と変更する。(吉野先生)

NR:0

ECO : 0

R : 6 (西山先生・平沢先生・馬場先生・藤原先生・池田先生・谷田部先生)

SR:9

• CQ 3-1 NR:0, ECO:0, R:0, SR:15

NR:0

ECO : 0

R : 0

SR : 15

・ CQ 3-2 NR:0, ECO:0, R:0, SR:15

Q. 遺伝診療やカウンセリングが出来ないと検査できないようになってしまわないか。(室先生)

A. あえて「体制が整った枠組み」と記載しており問題ない考える。(吉野先生)

Q. がんゲノム医療中核拠点病院等の国の枠組みについての記載は不要か。(土原先生)

A. MMR-IHC 検査も含めた記載であり、その点については記載しない。(吉野先生)

・「子供への遺伝」を「血縁者への遺伝」に変更する。(平沢先生)

NR:0

ECO : 0

R : 0

SR : 15

・ CQ 3-3 NR:0, ECO:0, R:0, SR:15

Q. 認定医等の医師側についての記載は不要か。(高野先生)

A. 今まで承認された新規薬剤の要件に関して、医師側の要件について記載されているものはほとんどなく、あくまで施設要件で良いと考える。(吉野先生)

NR:0

ECO : 0

R : 0

SR : 15

・ CQ2 全体

・ CQ2-2 のミスセンスバリエーションについて赤木先生にデータを確認していただく。

・ MSI 検査を用いた再検査について

規制側も柔軟に対応するようになっており、コンパニオンの壁はなくなっていく方向にある。(土原先生)

「MSI 判定の分析的妥当性が確立された検査によって MSI-H と判定された患者に対し、他の検査での確認は科学的に不要である」と文言を変更する。この文言については 2-3 NGS のところにのみ記載する。

・ CQ 2-1 NR:0, ECO:0, R:0, SR:15

NR : 0

ECO : 0

R : 0

SR : 15

・ CQ 2-2 NR:0, ECO:0, R:6, SR:9

NR : 0

ECO : 0

R : 5 (前田先生・土原先生・室先生・赤木先生・西山先生・小寺先生)

SR : 9

・ CQ 2-3 NR:0, ECO:0, R:9, SR:6

・ 分析学的妥当性が確立された NGS 検査と変更する

NR : 0

ECO : 0

R : 9

SR : 6 (室先生・馬場先生・前田先生・三島・吉野先生・谷口先生)

・ コンパニオン診断薬としての availability を考慮して R とした。(土原先生)

・ 各先生より CQ2 についてコメント頂いた。

・ CQ 2-4

・ CQ ではなく、「注釈 PD-1 と MMR の関連」とする。

・ 総合討論

・ パブコメについて

・ 3 月に JSCO/JSMO の HP に掲載し、3 月中募集し 4 月に代表的なものに返答する。

AMED への成果物は会議の結果を盛り込んだ 4th draft を第 1 版として提出する。

・ パブコメは評価委員の評価がない段階で開始する。今後、評価委員を決めガイドラインに
していく流れを序文に記載する。

・ 今後の予定について

・ NTRK も含めた段階でガイドラインする。小児がんについても NTRK は対象となるため
小児がんの専門家との連携が必要。⇒小寺先生より桧山先生に相談していただく。

・ 次版より JSCO・JSMO 共同となる。→(後日談) 2019 年 3 月 10 日の JSMO 理事会で
室先生に報告いただく(2019 年 2 月 4 日 JSMO 事務局および室先生と電話会議)

・ JSMO の COI 要件が JSCO でも承認されたが、細則がまだである。運用については今後
理事会で検討される。

・ 第 2 版では現メンバーに加え、小児がん専門家を増やす可能性がある。

・ JSMO 側から JSCO 側へ 2 版より共同で行うことについて letter を出す予定となってい
るが、現状確認する。→(後日談) 2019 年 2 月 4 日 JSMO 事務局に催促した。

Q. 保険償還についての記載はどのようにするか。本提言書にのっとして診療し査定された場合についてどのように対応するか。(池田先生)

A. 現在の承認状況は CQ 内にも記載したが、序文・備考の中にもさらに追記する。(吉野先生)

Q. 今後免疫の専門家をメンバーとして増やすか。(土原先生)

A. 免疫チェックポイント阻害薬については JSMO の「がん免疫療法ガイドライン」を参照とする。本提言書は臓器横断的という点を重点的に整備していく。(吉野先生)

・ JSMO の「がん免疫療法ガイドライン」との齟齬はないことを確認した。

文責 三島沙織、谷口浩也、吉野孝之、小寺泰弘

日本癌治療学会提言

**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**

**Japanese Society of Clinical Oncology Provisional
Clinical Opinion For The Diagnosis And
Immunotherapy Of Patients With Deficient DNA
Mismatch Repair Tumors**

第 1 版 2019 年 3 月

編集 一般社団法人日本癌治療学会

協力 公益社団法人日本臨床腫瘍学会

資金提供

・国立研究開発法人日本医療研究開発機構・革新的がん医療実用化研究事業「産学連携全国がんゲノムスクリーニング事業 SCRUM-Japan で組織した遺伝子スクリーニング基盤を利用した、多施設多職種専門家から構成された Expert Panel による全国共通遺伝子解析・診断システムの構築および研修プログラムの開発（研究代表者 吉野孝之）

・厚生労働省・がん対策推進総合研究事業「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）

発刊にあたり

発刊によせて

Precision medicine が提唱されて久しいが、実はわが国における抗癌剤感受性試験の研究の歴史は古い。しかし、その精神は貴いが、これまでに固形癌の治療で大きな足跡を残したとはいえない。そうした中、抗 PD-1 抗体薬による新たな免疫療法が臨床に導入され、その効果が MMR 機能検査により臓器横断的に予測可能になり、加えて、この検査の費用もその後の免疫療法も保険収載されたというのはとてつもない前進であり、朗報である。問題は、エビデンスに基づく薬物療法がすでに存在する癌種も多い中、どの段階で MMR 機能検査を行い、抗 PD-1 抗体薬を使用するかである。さらに、いよいよ次世代シーケンスによる網羅的なゲノム解析が導入されようという中で、MMR 機能検査としていかなる検査方法を採用するかも大きな課題と思われた。ゆえに MMR 機能検査とその結果に基づいた免疫療法についての何らかの指針は必要と推測され、その作成が真剣に検討されたのは 2018 年 1 月 4 日の事であった。そして、MMR 機能欠損固形癌を希少癌フラクションとみなして、厚生労働省・がん対策推進総合研究事業「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」から資金を提供し、3 月 4 日にこのテーマに詳しい先生方の初顔合わせが行われた。ここで指針を作成する意義が確認され、この時のメンバーが作成ワーキンググループとなり、吉野孝之委員長の力強いリーダーシップのもと、「暫定的臨床的提言」の作成が進められた。

私も付け刃で「暫定的臨床的提言」の作成ワーキンググループに参加させていただいたが、このグループは様々な分野、領域を代表する極めてプロフェッショナルな集団であり、各委員が吉野委員長の計算しつくされた挑発に間髪を入れずに反応する感度とその発言の鋭さたるや、しっかりとした筋書きがありテンポよく展開されていくドラマを見ているような爽快感があった。濃密な時間を共有することが出来、大いに勉強になったことを感謝するばかりである。近年、ガイドライン作成に際しては一般人、あるいは患者代表をメンバーに加えることが望ましいとされているが、今回の私の役割はそのあたりであったのかもしれない。

今後のエビデンスの蓄積により、この「提言」は「ガイドライン」へと成長していく予定であるが、まずはこの形で皆様に手に取っていただき、その結果として適切な治療を患者さんに漏れなくお届けできれば幸いである。

日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員長
名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学
小寺 泰弘

日本癌治療学会『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』第1版作成ワーキンググループ

委員長

吉野 孝之（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

副委員長

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学）

作成委員

赤木 究（埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科）

池田 公史（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）

高野 忠夫（東北大学病院 臨床研究推進センター）

谷口 浩也（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

土原 一哉（国立がん研究センター 先端医療開発センター ゲノムトランスレーショナルリサーチ分野）

西原 広史（慶應義塾大学腫瘍センターゲノム医療ユニット）

西山 博之（筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科）

馬場 英司*（九州大学大学院医学研究院 九州連携臨床腫瘍学講座）

平沢 晃（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 腫瘍制御学講座 臨床遺伝子医療学分野）

藤原 豊*（三井記念病院 呼吸器内科）

前田 修（名古屋大学医学部附属病院 化学療法部）

三島 沙織（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

室 圭（愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部）

谷田部 恭（愛知県がんセンター中央病院 遺伝子病理診断部）

*日本臨床腫瘍学会推薦委員

（五十音順）

序 文

2015 年オバマ大統領（当時）は、一般教書演説において Precision Medicine Initiative を発表した。これは“Average patient”向けにデザインされていた従来の癌の治療法からの脱却を図り、遺伝子、環境、ライフスタイルに関する個人ごとの違いを組み入れた最善の癌の予防法・治療法を確立するものである。新たな癌の治療法開発のほか、研究インフラ整備のための官民連携、医療に関する規制の見直しやデータベースの構築、大規模な研究コホートの創設などを目指すというものである。現在、治療に対する反応性を正確かつ再現性よく判別することのできる客観的指標、バイオマーカーの研究が集中的に行われ、成果が生み出されている。バイオマーカーの目指すところは、薬理作用、治療効果予測、予後予測、モニタリングなど多彩であるが、その最終的な目標は、患者が最善の治療を受け、可能な限り不必要な治療や毒性を回避し、かつ医療経済的にも効果が期待出来るところにある。

2018 年 12 月、本邦において進行・再発ミスマッチ修復機能欠損固形がんに対し、抗 PD-1 抗体薬ペムブロリズマブが薬事承認された。2017 年 5 月の米国 FDA（Food and Drug Administration）承認に次ぐ世界 2 番目の承認である。これは本邦においても‘臓器横断的 Precision Medicine の幕開け’を意味する。しかしながら、現時点では十分なエビデンスがあるとはいいがたい部分もあった。したがって、本ガイドラインは、委員のコンセンサスが多く含まれることを考慮して、その位置づけを「暫定的臨床提言（Provisional Clinical Opinion）」とさせていただいた。今回、Evidence および Expert Opinion を最優先し、本邦における薬事承認・保険適用状況は一部考慮しないこととしたため、この点に留意されたい。

臓器横断的 Precision Medicine の波は次々と押し寄せてくる。先駆け審査指定制度対象品目、希少疾病用医薬品の指定を受けた ROS1/TRK 阻害剤エヌトレクチニブが NTRK 融合遺伝子陽性の固形がん患者を対象疾患として 2018 年 12 月に承認申請されている。そう遠くない将来、本ガイドラインは、『臓器横断的 Precision Medicine 実践のための診断および治療に関するガイドライン（仮称）』に進化を遂げるであろう。

頻度は（極めて）低いが、確実に効く薬がある患者をどのように同定し最適な時期に最適な治療を届けるか、これを実践することが腫瘍医の使命と言えよう。本ガイドラインは、臨床現場において珠玉の逸品となるものと信じている。

最後に、このような機会を与えてくださった日本癌治療学会、卓越した専門性を発揮いただいたすべての作成委員にまずは感謝したい。日本臨床腫瘍学会の協力にも御礼申し上げます。

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治療に関する暫定的臨床提言 委員長
国立がん研究センター東病院 消化管内科 吉野 孝之

目次

0. 要 約	8
1. 本ガイドラインについて	10
1.1 本ガイドラインの必要性和目的	10
1.2 推奨度の決定	11
2. はじめに	12
2.1 がんとミスマッチ修復機能	12
2.2 dMMR 固形がんの種類別頻度	13
2.3 dMMR 固形がんの臨床像	15
2.3.1 dMMR 消化管がんの臨床像	15
2.3.2 dMMR 肝胆膵がんの臨床像	15
2.3.3 dMMR 婦人科がんの臨床像	16
2.3.4 dMMR 泌尿器がんの臨床像	17
2.4 dMMR 判定検査法	18
2.4.1 MSI 検査	18
2.4.3 NGS 検査	24
2.4.4 dMMR 判定検査に適した材料、検査回数	24
2.5 dMMR 固形がんに対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬	25
3. リンチ症候群	28
4. クリニカルクエスチョン (CQ)	30
CQ1 dMMR 判定検査が推奨される患者	30
CQ1-1 標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を強く推奨する。	30
推奨度 Strong recommendation [SR: 15, R: 1, ECO: 0, NR: 0]	30
CQ1-2 MMR 機能に関わらず抗 PD-1/PD-L1 抗体薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を考慮する。	32
CQ1-3 局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。	34
CQ1-4 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。	35
CQ1-5 すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨する。	35
CQ2 dMMR 判定検査法	36
CQ2-1 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、MSI 検	

査を強く推奨する。	36
CQ2-2 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査を推奨する。	36
CQ2-3 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を推奨する。	37
CQ3 診療体制	40
CQ3-1 dMMR 判定検査は技術及び結果の質が保証された環境の下で実施することを強く推奨する。	40
CQ3-2 dMMR 判定検査は、遺伝診療および遺伝カウンセリング体制が整った環境の下で実施することを強く推奨する。	40
CQ3-3 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫関連有害事象への十分な対応が可能な環境のもと投与することを強く推奨する。	41
参考文献	42
備 考	48
1. ミスマッチ修復機能欠損を有する固形がん患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の国内外の承認状況（2019 年 2 月時点）	48
2. 各ガイドラインでの推奨	51
2.1 NCCN ガイドライン（2019 年 2 月時点）	51
2.2 ESMO ガイドライン	55
2.2.1 ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer	55
2.2.2 Pan-Asian Adapted ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer	55
2.3 国内ガイドラインでの記載	55
別添図表	56

0. 要 約

近年、DNA ミスマッチ修復機能欠損（Deficient Mismatch Repair: dMMR）した進行固形がんにおいて免疫チェックポイント阻害薬の有効性が多数報告されてきた。本邦においても臓器横断的に dMMR 固形がんに対する抗 PD-1 抗体薬が承認され、臨床現場での円滑な検査・治療実践のためにはガイドラインなど参考となる手引書が必要となった。

本臨床提言には、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の恩恵を得られる可能性が高い患者群を選別するために行われる dMMR 判定検査に関する下記の 11 の要件を記述した。

1. 標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を強く推奨する。
2. MMR 機能に関わらず抗 PD-1/PD-L1 抗体薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を考慮する。
3. 局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。
4. 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。
5. すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨する。
6. 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、MSI 検査を強く推奨する。
7. 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査を推奨する。
8. 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を推奨する。
9. dMMR 判定検査は技術及び結果の質が保証された環境の下で実施することを強く推奨する。
10. dMMR 判定検査は、遺伝診療および遺伝カウンセリング体制が整った環境の下で実施することを強く推奨する。
11. 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫関連有害事象への十分な対応が可能な環境のもと投与することを強く推奨する。

欧米では、ミスマッチ修復機能欠損に対する検査（dMMR 判定検査）として、マイクロサテライト不安定性検査、およびミスマッチ修復タンパク免疫染色が主に行われているが、近い将来、次世代シーケンス（Next-Generation Sequencing: NGS）検査にシフトしていくことが予測されている。本臨床提言は、このような将来的な動向も加味されているが、今後も

刻々と進歩するがん治療ならびに dMMR を含むバイオマーカーに関する新たな知見により
適時改訂されることに留意されたい。

1. 本ガイドラインについて

1.1 本ガイドラインの必要性和目的

本邦では悪性新生物（がん）により年間約 38 万人が死亡し、死因の第 1 位である。がんの治療成績向上は国民にとって非常に重要な課題である。がん薬物療法の分野では、有効な新規治療薬の登場とともに治療成績が向上し、予後が改善してきた。同時に治療前に有効性が期待できる集団を同定するバイオマーカーの開発も、がんの治療成績向上に寄与してきた。

2018 年 12 月、本邦において進行・再発 dMMR 固形がんに対し、抗 PD-1 抗体薬ペムブロリズマブが薬事承認された。臓器横断的な適応症をもつ薬剤としては国内初のケースとなる。本治療は、治療困難な固形がんへの新たな治療選択肢として期待される一方で、本治療を実地臨床に実装する上でいくつかの課題が挙げられる。

- ① 専門性の異なる多数の診療科が診断・治療に関与するため、各診療科単位あるいは各臓器がん単位で異なる診療が行われることで現場に混乱を来す可能性
- ② マイクロサテライト不安定性検査など適応を判断する検査に対する認知度の低さ
- ③ 免疫チェックポイント阻害薬特有の有害事象への対応
- ④ リンチ症候群のスクリーニングにも繋がるため、遺伝診療の体制整備

上記の課題に対し、現在発刊されている各診療ガイドラインには、dMMR を有する固形がん患者に対し免疫チェックポイント阻害薬を投与する際の要点について、一部記載があるに過ぎず、臓器横断的に要点を網羅したガイドラインはない。そのため、可能な範囲で臓器横断的な共通見解をとりまとめ、診療指針の目安を示すことは、臨床現場に混乱をもたらさないためにも重要である。

本ガイドラインでは、dMMR 固形がん患者を診療する際に留意すべき事項を、ミスマッチ修復機能欠損検査のタイミング・方法、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬療法の位置付け、診療体制を含めて系統的に記載した。さらに、近年の検査技術の進歩に伴い、次世代シーケンス法による包括的遺伝子検査や血液サンプルを用いた体細胞遺伝子検査（リキッドバイオプシー）の開発が急速に進んでいることを受けて、これら新しい検査法についても内容に含めた。本邦の実地臨床において、本ガイドラインに記載の推奨度に基づき、適切な患者に、適切な検査が行われ、適切な治療が適切なタイミングで実施されれば、固形がん患者の治療成績が向上することが期待される。

1.2 推奨度の決定

本ガイドラインの作成にあたり、臨床上の疑問についてクリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、そのCQに対する回答の根拠となるエビデンスについて、ハンドサーチで収集した。その結果をもとに、各CQに対しての推奨度を決定するため、推奨に関する委員のvotingを行い、その結果をもとに、各CQに対する推奨度を設定した（表1）。推奨度は、各CQにおけるエビデンスの強さ、想定される患者が受ける利益、損失等を参考に決定された。診療内容（検査、治療の適応症を含む）の本邦における薬事承認や保険償還状況は、votingの際には考慮しないこととし、必要に応じて備考欄に記載した。Votingにより① SRが70%以上の場合にはSR、② ①を満たさずSR+Rが70%以上の場合にはR、③ ①②を満たさずSR+R+ECOが70%以上の場合にはECO、④ ①－③に関わらずNRが50%以上の場合にはNRを全体の意見とし、①－④いずれも満たさない場合は「推奨度なし」とした。

なお、各CQに対する推奨について、現時点では十分なエビデンスに基づかないものも含まれる。また、今後の新たなエビデンスの蓄積により、本文の記載および推奨度が大きく変化する可能性がある。以上を踏まえ、本ガイドラインは、現時点での委員のコンセンサスも多く含まれることを考慮して、その位置づけを「暫定的臨床提言（Provisional Clinical Opinion）」とした。

表 1. 推奨度と判定基準

推奨度	推奨度の判定基準	記載方法
Strong recommendation (SR)	十分なエビデンスと損失を上回る利益が存在し、強く推奨される。	強く推奨する
Recommendation (R)	一定のエビデンスがあり、利益と損失のバランスを考慮して推奨される。	推奨する
Expert consensus opinion (ECO)	エビデンスや有益性情報は十分とは言えないが、一定のコンセンサスが得られている。	考慮する
No recommendation (NR)	エビデンスがなく、推奨されない。	推奨しない

2. はじめに

2.1 がんとミスマッチ修復機能

DNA 複製の際に生じる相補的ではない塩基対合（ミスマッチ）を修復する（Mismatch Repair: MMR）機能は、ゲノム恒常性の維持に必須の機能である。MMR 機能が低下している状態を MMR deficient（dMMR）、機能が保たれている状態を MMR proficient（pMMR）と表現する。MMR の機能欠損を評価する方法として MSI 検査、MMR タンパクに対する免疫染色（Immunohistochemistry: IHC）、NGS による評価法がある（詳細は「2.4 dMMR 判定検査法」を参照）。MMR 機能の低下により、1 から数塩基の繰り返し配列（マイクロサテライト）の反復回数に変化が生じ、この現象をマイクロサテライト不安定性という。マイクロサテライト不安定性により、腫瘍抑制、細胞増殖、DNA 修復、アポトーシスなどに関与する遺伝子群に修復異常による変異が集積し、腫瘍発生、増殖に関与すると考えられている。マイクロサテライト不安定性が高頻度に認められる場合を MSI-High（MSI-H）、低頻度に認められるまたは認められない場合を MSI-Low/Microsatellite Stable (MSI-L/MSS) と呼ぶ。

一部のがんでは、MMR 機能の低下が認められる。主には、MMR 遺伝子変異やプロモーター領域の異常メチル化による発現低下などが知られている。*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 遺伝子の病的バリエーションや、*MSH2* 遺伝子上流に隣接する *EPCAM* 遺伝子の欠失¹⁻³⁾が先天的に認められるものリンチ症候群と呼び、そこから発生する腫瘍をリンチ症候群関連腫瘍（Lynch-associated tumor）（「3. リンチ症候群」参照⁴⁾）と呼ぶ。一方、散発性の dMMR 固形がん（sporadic dMMR tumor）では、主に *MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の後天的な高メチル化⁶⁾が原因となることが多い。

2.2 dMMR 固形がんの種類別頻度

dMMR 固形がんはさまざまな臓器に認められ、その頻度は、人種、がんの種類、病期、遺伝性か散発性かにより大きく異なる。MSI 検査または IHC 検査（検査法については「2.4 dMMR 判定検査法」参照）による dMMR 固形がんの頻度は、対象集団や検査法の違いも含め報告によってバラツキが大きく、特に dMMR の頻度が低い固形がんでは実態が把握できていないのが現状である（別添参照）。

また、32 種類の固形がん、12,019 例を対象とした次世代シーケンス（NGS）法を用いた（検査法については「2.4 dMMR 判定検査法」参照）報告では、頻度が高かった 11 のがん腫の合計で、MSI-H は Stage I-III で約 10%、Stage IV で約 5%に認められている（図 1）⁷⁾。また、50 種以上の固形がん、15,045 例を対象としたスローンケタリング記念がんセンター（MSKCC）での解析では、MSI-H/ MSI-Indeterminate (MSI-I)とリンチ症候群関連腫瘍の頻度が表 2 のとおり報告されている⁸⁾。

図 1. NGS 検査による MSI-H 固形がんの種類別頻度⁷⁾

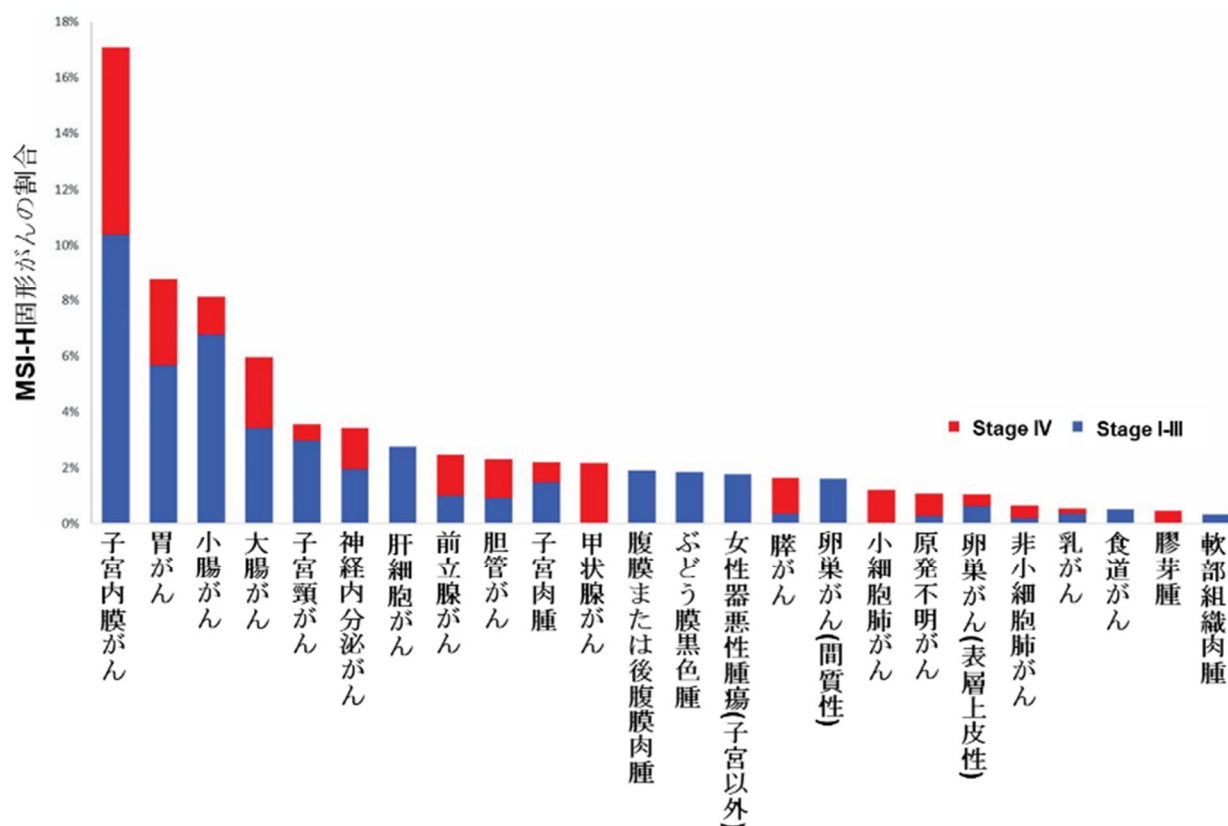


表 2. がんの種類別 MSI-H、リンチ症候群頻度⁸⁾

がんの種類	N	MSI-H/I* (頻度)	MSI-H/I 症例中の リンチ症候群 (MSI- H/I) での頻度、全体か らの頻度)
総数	15,045	326 (2.2%)	53 (16.3%, 0.35%)
大腸がん	826	137 (16.5%)	26 (19.0%, 3.1%)
子宮内膜がん	525	119 (22.7%)	7 (5.9%, 1.3%)
小腸がん	57	17 (29.8%)	2 (11.8%, 3.5%)
胃がん	211	13 (6.1%)	2 (15.4%, 0.9%)
食道がん	205	16 (7.8%)	0 (0%, 0%)
尿路上皮がん	551	32 (5.8%)	12 (37.5%, 2.2%)
副腎がん	44	19 (43.1%)	2 (10.5%, 4.5%)
前立腺がん	1048	54 (5.1%)	3 (5.6%, 0.29%)
胚細胞腫瘍	368	33 (9.0%)	1 (3.0%, 0.27%)
軟部組織肉腫	785	45 (5.7%)	2 (44.4%, 0.25%)
膀胱がん	824	34 (4.1%)	5 (14.7%, 0.61%)
中皮腫	165	6 (3.6%)	1 (16.7%, 0.61%)
中枢神経腫瘍	923	30 (3.3%)	1 (3.3%, 0.11%)
卵巣がん	343	46 (13.4%)	0 (0%, 0%)
肺がん	1952	94 (4.8%)	0 (0%, 0%)
腎がん	458	11 (2.4%)	0 (0%, 0%)
乳がん	2371	150 (6.3%)	0 (0%, 0%)
悪生黒色腫	573	25 (4.3%)	1 (4.0%, 0.17%)
その他**	2816	144 (5.1%)	0 (0%, 0%)

*MSI-I : MSI-Indeterminate

** : 乳頭がん、肛門管がん、虫垂がん、骨肉腫、末梢神経鞘腫瘍、絨毛がん、子宮頸がん、神経内分泌腫瘍、神経芽腫、胸腺腫瘍、褐色細胞腫、陰がん、ウィルムス腫瘍、原発不明がん、頭頸部がん、肝細胞がん、胆管がん、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、非ホジキンリンパ腫、白血病、網膜芽細胞腫を含む。

2.3 dMMR 固形がんの臨床像

18 種類の dMMR 固形がん（5,930 のがんエクソーム）での検討では、マイクロサテライトの状態と予後との関連性は低かったと報告されている⁹⁾。その他にも様々ながんにおいて dMMR 固形がんでの予後解析は行われているが、予後との関連性は未だ明確になっていない。

以下に dMMR 固形がんの臨床像を各がんの種類別に記載する。

2.3.1 dMMR 消化管がんの臨床像

大腸がん全体における dMMR の頻度は欧米では 13%¹⁰⁾、本邦では 6–7%^{11,12)}であるものの、Stage IV ではその頻度は低く、本邦では 1.9–3.7%とされている^{13,14)}。dMMR 大腸がんのうちでリンチ症候群が約 20–30%、散発性が約 70–80%を占め、ともに右側結腸に好発し低分化腺がんが多い。予後との関連については、Stage II では予後良好、治癒切除不能例では予後不良と報告されている。また、dMMR 大腸がんの 35–43%に *BRAF* V600E 遺伝子変異を認めるが¹⁵⁾、リンチ症候群関連大腸がんは dMMR を示しても、*BRAF* V600E 遺伝子変異を認めることはまれである⁶⁾。（表 3、詳細は「大腸癌治療ガイドライン」「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス」を参照）。

胃がん全体における dMMR の頻度は欧米では約 20–25%、アジア諸国では約 8–19%と高い¹⁶⁾。高齢女性に多く、遠位部の腸型腺癌が多く、リンパ節転移や *TP53* 変異はまれとされている¹⁷⁾。MSI-H 胃がんでは MSI-L / MSS 胃がんと比較し予後良好である事が報告されている（HR 0.76）¹⁸⁾。

小腸がん全体における dMMR の頻度は 5–45%と報告されており、比較的高頻度である¹⁹⁾。

食道がんについては報告が少なく、頻度や予後について定まった見解は得られていない。

表 3. dMMR 大腸がんの臨床的特徴

	dMMR 大腸がん に占める割合	<i>BRAF</i> 変異	臨床的特徴
リンチ症候群	20-30%	ほとんど検出されない	若年発症・多発性（同時・異時性）・右側結腸に好発・低分化腺がんの頻度が高い
散発性	70-80%	高頻度に認める	高齢女性・右側結腸に好発・低分化腺がんの頻度が高い

2.3.2 dMMR 肝胆膵がんの臨床像

肝胆膵がんでは、dMMR を呈する頻度が少なく、まとまった報告も限られている。肝細胞がんでは、dMMR の頻度が 1-3%で、進行がんのみならず、早期がんでも認められる⁷⁾。また、悪性度が高く、再発までの期間が短いことが報告されている²⁰⁾。胆道癌では散発性

の MSI-H の頻度が 1.3%という報告がある²¹⁾。若年での発症が多く²¹⁾、早期がんや進行がんともに認められる²²⁾。また、MSS と比べて、予後良好との報告²³⁾や、予後は変わらないとの報告²²⁾があり、一定の見解が得られていない。

膵がんにおける dMMR を呈する頻度は本邦から 13%²⁴⁾との報告があるが、近年の海外からの報告では 0.8-1.3%²⁵⁻²⁸⁾であり、1%前後と考えられている。予後は良好との報告が散見され^{26,27)}、免疫チェックポイント阻害剤が奏効しやすい²⁷⁾と言われている。また、術後補助療法の施行群と未施行群で再発までの期間が変わらなかったという報告²⁹⁾や、低分化で、KRAS 野生型が高率であったという報告²⁴⁾もあるが、まだその真意は明らかではない。

表 4. dMMR 肝胆道系腫瘍の臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	胆嚢癌：予後が良好 膵癌：予後は良好
散発性	肝細胞癌：悪性度が高い 胆道癌：若年発症 膵癌：予後は良好

2.3.3 dMMR 婦人科がんの臨床像

婦人科において dMMR を示すがんの種類として、子宮内膜がんが最も多く、卵巣がん・子宮頸がんにおいても認められる。一般集団の子宮内膜がんの生涯リスクは 3%であるがリンチ症候群では 27-71%であり³¹⁾、一般集団の卵巣がんの生涯リスクは 1.5%であるがリンチ症候群では 3-20%である³¹⁻³³⁾。内膜がんにおいては dMMR の頻度は 20-30%、そのうち MMR 遺伝子の生殖細胞系列に病的バリエーションが見つかる症例が約 5—20%、散発性が約 80-90%である^{33,34)}。リンチ症候群関連内膜がんと散発性内膜がんの臨床的特徴を比較すると表 5 のようになる。73 例の子宮内膜がんにおける解析では、pMMR と比較し、dMMR では無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）および全生存期間（overall survival: OS）が不良である傾向が認められたものの（PFS: $p=0.057$ 、OS: $p=0.076$ ）、リンチ症候群においては予後に関連性はなかった（PFS: $p=0.357$ 、OS: $p=0.141$ ）と報告されている³⁵⁾。

表 5. dMMR 婦人科がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	若年発症・子宮峡部に好発・散発性内膜がんと比較して明細胞がん/漿液性がん/がん肉腫の割合が高い
散発性	低悪性度の類内膜がんが多い

2.3.4 dMMR 泌尿器がんの臨床像

泌尿器科において dMMR を示すがんの種類として、腎盂・尿管がんが最も多く、前立腺がん・胚細胞腫瘍・膀胱がんにおいても認められる。腎盂・尿管がんにおける dMMR の頻度は 5-11.3%と報告されている³⁶⁾。dMMR を示す腎盂・尿管がんは、組織学的には inverted growth pattern や low stage という特徴が認められるが、腫瘍発生部位は特徴がない³⁷⁾。リンチ症候群関連腎盂・尿管がんは、一般的な腎盂・尿管がんに比し、発症年齢が若く、女性に多い³⁸⁾。また、リンチ症候群関連腎盂・尿管がんの半数以上は MSS/MSI-L であるという報告もある³⁸⁾。リンチ症候群関連腫瘍としては、腎盂・尿管がん以外には前立腺がん、胚細胞腫瘍、膀胱がんが関連する可能性が報告されている³⁶⁾。散発性 dMMR 泌尿器科がんの臨床的特徴は不明である。

表 6. dMMR 泌尿器科がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	腎盂・尿管がんは発症年齢が若く、女性に多い。前立腺がん、胚細胞腫瘍も関連する。
散発性	不明

2.4 dMMR 判定検査法

dMMR 判定検査には下記に示す MSI 検査・MMR タンパク質（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）に対する免疫染色（IHC）検査・NGS 検査がある。

2.4.1 MSI 検査

MSI 検査は、正常組織および腫瘍組織より得られた DNA からマイクロサテライト領域を PCR 法で増幅し、マイクロサテライト配列の反復回数を測定・比較判定する方法である。実際には、反復回数の違いを PCR 産物の長さの差として、電気泳動にて比較する。古典的なベセスダパネルを用いた方法では、5 つのマイクロサテライトマーカー（BAT25、BAT26、D5S346、D2S123、D17S250）の長さを腫瘍組織と正常組織で比較し、長さが異なる場合を MSI 陽性として、MSI 陽性が 2 つ以上のマーカーで認められる場合を MSI-H、1 つのマーカーでのみ認められる場合を MSI-L（low-frequency MSI）、いずれのマーカーにおいても認められない場合を MSS（Microsatellite stable）と判定する。MSI-H では腫瘍における MMR 機能が欠損（dMMR）、MSI-L/MSS では保持されている（pMMR）と判断する。ベセスダパネルは、1 塩基の繰り返しマーカーと比較し MSI の感度および特異度が劣ると報告されている 2 塩基の繰り返しマーカーが 3 つ含まれている。近年、dMMR 判定検査には、1 塩基の繰り返しマーカーのみで構成されるパネル（ペンタプレックスや MSI 検査キット（FALCO））が使用されることが多い。なお、多くのパネルに使用されている 1 塩基の繰り返しマーカーである BAT25、BAT26 は MSI の感度・特異度がともに高い³⁹⁾。

2018 年 9 月、本邦において「MSI 検査キット（FALCO）」がペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として薬事承認された。この検査キットには、1 塩基の繰り返しマーカーのみで構成されるパネル（BAT-25、BAT-26、MONO-27、NR-21、NR-24）（表 7）が用いられている。これらのマーカーは、準単型性を示し、それぞれのマーカーの Quasi-Monomorphic Variation Range（QMVR）は人種によらず一定の範囲になる（表 8）⁴⁰⁾。MSI 検査キット（FALCO）では正常組織のマイクロサテライトマーカーの長さが各マーカーで平均値 $\pm$ 3 塩基の範囲（QMVR）に収まることから、その QMVR から外れるマーカーを MSI 陽性とすれば（図 2）、腫瘍組織のみで MSI を評価することが可能である。実際、多くの固形がんにおいて腫瘍組織のみを用いた MSI-H の判定と正常組織とのペアで測定した MSI-H の判定とが一致した。

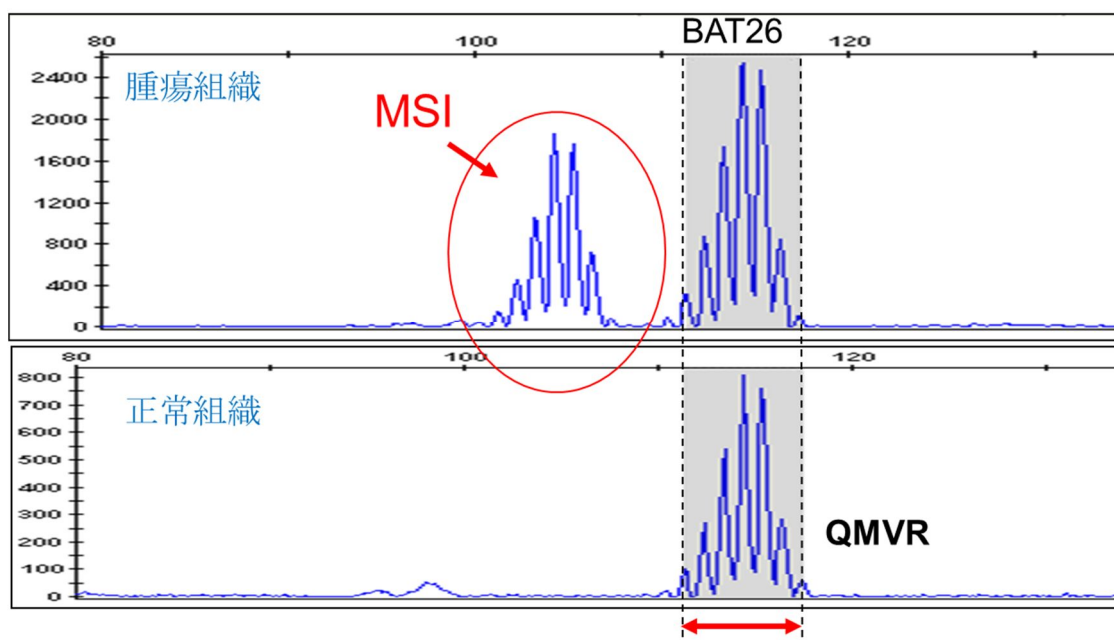
表 7. MSI 検査で使用されるパネル

MSI 検査（FALCO）	
マーカー名	配列構造
BAT25	1 塩基繰り返し
BAT26	1 塩基繰り返し
NR21	1 塩基繰り返し
NR24	1 塩基繰り返し
MONO27	1 塩基繰り返し

表 8. 健常日本人とアメリカ人の正常組織における各マーカーの QMVR⁴⁰⁾

	NR21	BAT26	BAT25	NR24	MONO27
日本人	98.4–104.4	111.4–117.4	121.0–127.0	129.5–135.5	149.9–155.9
Patil DT et al. ³¹⁾	98–104	112–118	121–127	129–135	149–155

図 2. マーカー（BAT26）の泳動波形例

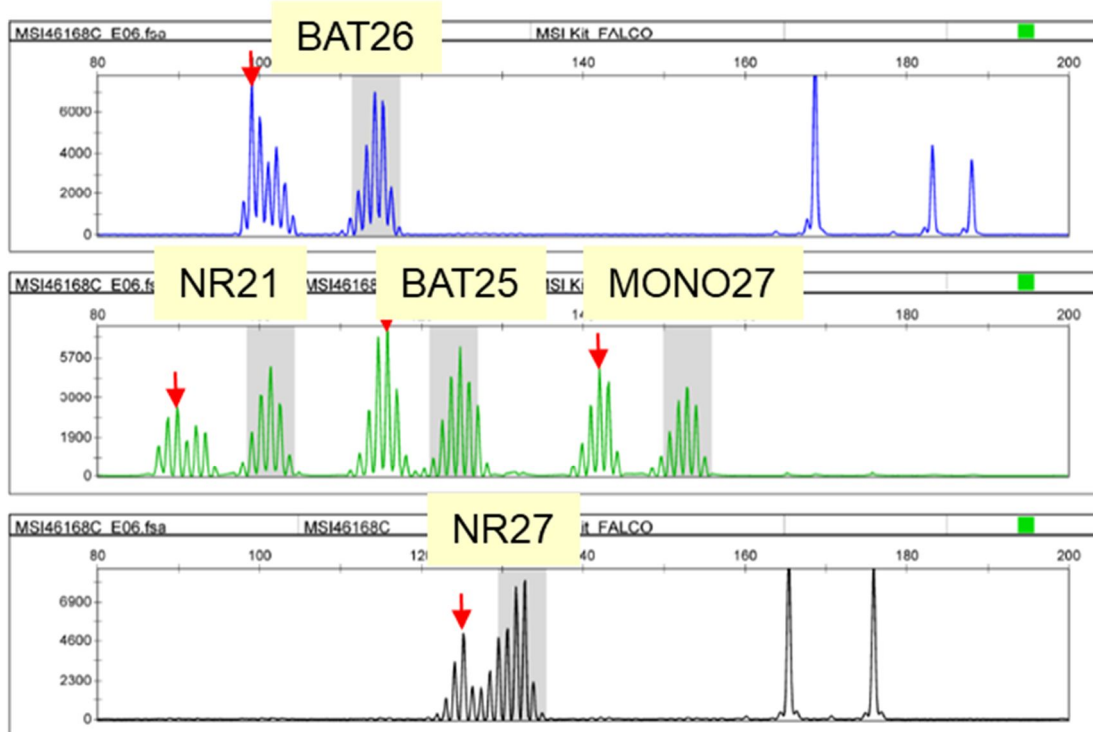


網掛け部が BAT26 の QMVR である。上段の腫瘍組織では、正常組織には見られない QMVR の外にも波形を認め、MSI 陽性と判断される。

大腸がんでは、MSI 検査と MMR タンパク質に対する免疫染色（IHC）検査（「2.4.2 MMR タンパク質免疫染色検査」参照）による dMMR 判定の一致率は 90%以上であることが報告されているが、大腸がん以外の固形がんにはやや一致率が低いものもある。その背景には、臓器により繰り返し配列異常の程度に違いがある可能性が指摘されており、大腸がんでは平均して 6 塩基の違いが出るのに対し（図 3）、他の固形がんでは 3 塩基の移動しかみられない（図 4）⁴¹⁾。MSI 検査キット（FALCO）では各マーカーで平均値 $\pm$ 3 塩基の QMVR 幅を基準としマーカー評価を行うため、移動が少ない場合には MSI 検査が偽陰性となる。脳腫瘍・尿管がん・子宮体がん・卵巣がん・胆管がん・乳がんではその様な偽陰性症例が報告されており、MSI 検査の判定に注意が必要である。特に腫瘍組織のみを用いた MSI 検査を実施する際には留意する必要がある。

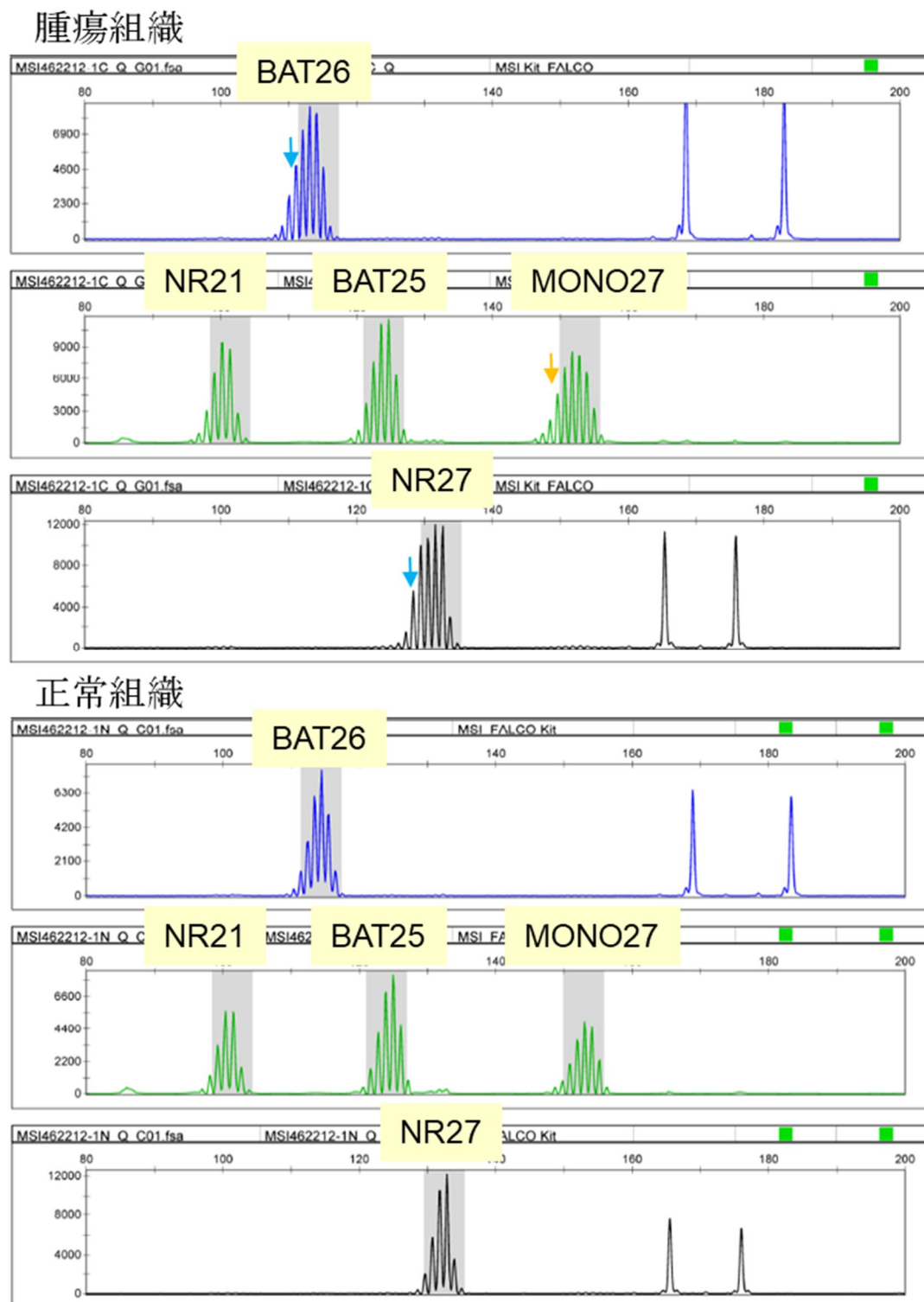
図 3. MSI-H の代表的な泳動波形例（大腸がん）

腫瘍組織



陽性と判断されるピーク (↓)

図 4. 注意が必要な MSI-H 泳動波形例（子宮体がん）



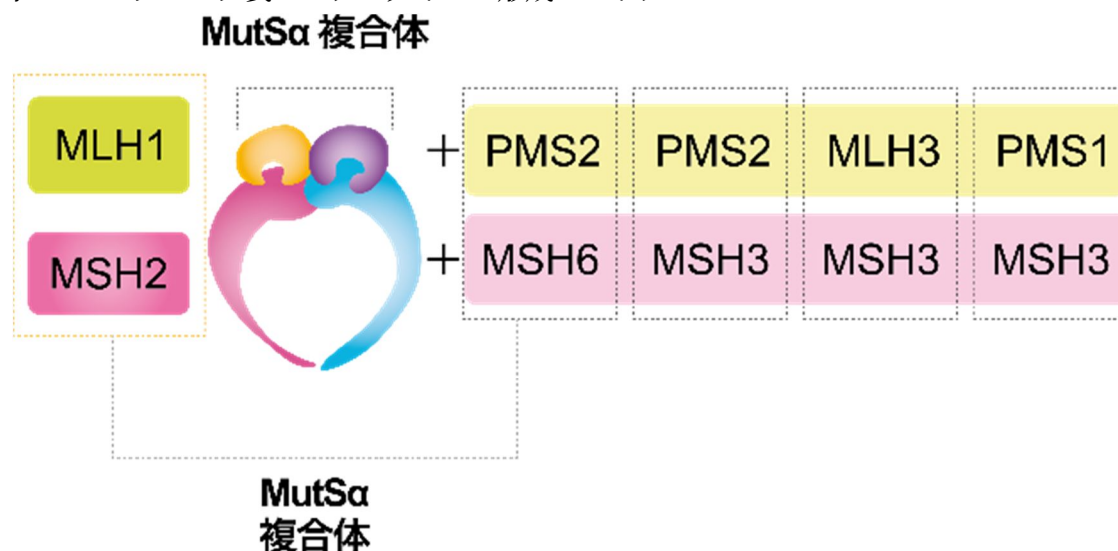
腫瘍部の検査で判定に注意を要するピーク (↓)が 2 マーカーあったため、正常部との比較による確認再検を行ったところ、判定に注意を要するピーク (↓)は共に陽性であることが確認され、追加で 1 マーカーが陽性 (↓)となり、判定は MSI-H となった。

2.4.2 MMR タンパク質に対する免疫染色検査（IHC 検査）

腫瘍組織における MMR タンパク質（MLH1、MSH2、MSH6、PMS2）の発現を免疫染色（IHC）検査によって調べ、dMMR かどうかを評価する。評価には内部陽性コントロール（非腫瘍組織における大腸粘膜の腺底部やリンパ濾胞の胚中心）を用いて染色の適切性を確認する。4 種類のタンパク質全てが発現している場合は pMMR、ひとつ以上のタンパク質発現が消失している場合を dMMR と判定する。MSI 検査ではなく IHC 検査を用いる利点として、発現消失を認めるタンパク質のパターンから dMMR の責任遺伝子の推定が可能である点が挙げられる。例えば、MSH6 は MSH2 としかヘテロダイマーを形成できないため、MSH2 遺伝子に異常があると MSH6 がタンパクとして安定できず分解されるため同時に免疫染色での発現消失を認める。逆に、MSH2 は MSH6 以外にも MSH3 ともヘテロダイマーを形成することが可能であり、MSH6 遺伝子に異常があっても MSH2 の発現は保たれる。MLH1・PMS2 についても同様に、PMS2 は MLH1 としかヘテロダイマーを形成できないが、MLH1 は PMS2 以外のタンパクともヘテロダイマーを形成できる（図 5）。多くは表 9 のような染色パターンを示す。このパターンを示さない場合には染色の妥当性を検討し、判断に迷う場合には MSI 検査等を追加することで総合的な判定を試みる。

また、MLH1/MSH2/MSH6/PMS2 の 4 つのタンパクを評価する事が推奨されるが、検体量の問題等で難しいときには MSH6 と PMS2 のみでスクリーニングすることも許容される³³⁾。

図 5. MMR タンパク質 ヘテロダイマー形成パートナー



MLH:MutL homolog 1, MSH:MutS homolog 1,

PMS2: postmeiotic segregation(PMS)1 homolog 2,MSH6: MutS homolog 6

表 9. MMR タンパク質に対する免疫染色と疑われる責任遺伝子

		免疫染色			
		MLH1	MSH2	PMS2	MSH6
遺 伝 子	<i>MLH1</i>	—	+	—	+
	<i>MSH2</i>	+	—	+	—
	<i>PMS2</i>	+	+	—	+
	<i>MSH6</i>	+	+	+	—

*表に当てはまらない染色結果が得られた場合は、例外的な患者である可能性を考慮する前に染色の妥当性を確認する。

2.4.3 NGS 検査

NGS 技術を用いた MMR 機能欠損の評価には、マイクロサテライト領域のみをターゲットとした方法と、包括的がんゲノムプロファイリングの一環として MMR 機能の評価も行う方法に大別される。前者の例として、MSIplus パネルが報告されている⁴²⁾。本法は、計 18 個のマイクロサテライトマーカー領域の長さを NGS 技術を用いて測定するもので、33%以上のマーカーで不安定性を認める場合に MSI-H と診断される。

後者の例としては、FoundationOne CDx がある。本法では包括的がんゲノムプロファイルの評価の一環として増幅された領域のうち、95 のイントロン領域のマイクロサテライトマーカーの長さの変動を評価し診断する。FoundationOne CDx では MSI 検査・IHC 検査と比較し 97%の一致率であったと報告されている⁴³⁾。その他、MSK-IMPACT を用いた MSIsensor アルゴリズム⁴⁴⁾や全エクソーム塩基配列解析(whole exome sequencing: WES)を用いた MOSAIC アルゴリズム⁴⁵⁾・MANTIS アルゴリズム⁴⁶⁾等、検査するプロファイリング領域やそこに含まれるマイクロサテライトマーカーに対する過去のデータベース、アルゴリズムにより MSI-H の判定方法は異なる。

2.4.4 dMMR 判定検査に適した材料、検査回数

検査材料としてはホルマリン固定パラフィン包埋組織ブロックが推奨される。検査方法に応じた十分量の腫瘍細胞の存在が組織学的に確認できれば、新鮮凍結組織を検査材料として使用しても良い。肝転移巣と比較しリンパ節転移巣では dMMR 判定結果の一致率が低かったという報告もある⁴⁷⁻⁴⁹⁾。一方で、原発巣と転移巣での dMMR の検査結果に差は認められないとする報告もある。腫瘍の発生メカニズムから、dMMR は腫瘍発生の比較的早い段階から存在すると考えられているため、基本的には原発巣と転移巣でその判定に変わりはないと考えられるが、採取方法や採取部位より十分量の腫瘍細胞を確保できる点を最優先に検体を選択する必要がある。検体の取り扱いについては「ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規約」等を参照されたい。複数時点で採取された検体が存在する場合には、シスプラチン含有レジメン後に MLH1 や MSH6 タンパクの発現が消失するという報告もある^{50,51)}ことを考慮すれば、薬物療法の修飾を受けていない検体を dMMR 判定検査に使用することが望ましい。

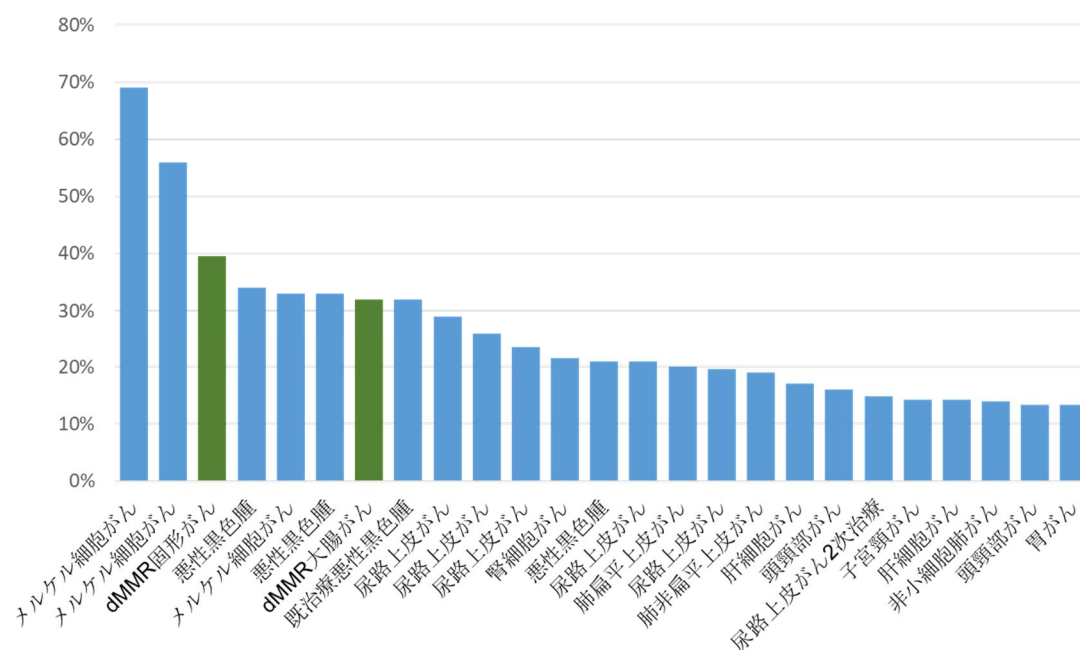
また、原発巣が複数存在する多重がんの場合には、原発巣によって dMMR 判定検査の結果が異なる可能性がある。切除不能と判断され、原発巣となり得るがんが複数存在する場合には、臨床的な判断により、より進行し治療が優先される原発巣を推定し、dMMR 判定検査を実施する。ただし、複数の原発巣候補となる病巣が存在する場合には、優先して治療対象となる転移巣から可能な限り再生検を行い、dMMR 判定検査を行うことが望ましい。なお、本邦では、リンチ症候群のスクリーニングを目的とする場合と抗 PD-1 抗体薬の適応を判定する目的で MSI 検査の保険適用があり、一方の目的で検査を実施した後に、もう一方の目的で検査を行う事は、保険診療上可能となっている。

2.5 dMMR 固形がんに対する抗 PD-1 /PD-L1 抗体薬

PD-1 (CD279) 分子は、CD28 ファミリーに属する免疫抑制性補助シグナル受容体であり、1992 年に本庶らによってクローニングされた⁵²⁾。その後、PD-1 は活性化した T 細胞・B 細胞および骨髄系細胞に発現し、そのリガンドとの結合により抗原特異的に T 細胞活性を抑制することから、末梢性免疫寛容に重要な役割を担う分子であることが明らかにされた。PD-1 のリガンドには、PD-L1 (CD274, B7-H1) と PD-L2 (CD273, B7-DC) がある。PD-1/PD-L1 経路は T 細胞免疫監視から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御機構で、様々な固形がんにおいて確認されている。

この経路を遮断するモノクローナル抗体薬として、抗 PD-1 抗体薬（ペムブロリズマブ、ニボルマブ）および抗 PD-L1 抗体薬（アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ）が実地臨床に導入されている。腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球 (Cytotoxic T lymphocyte; CTL) を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。従来の殺細胞性抗がん剤や分子標的薬とは異なる作用で抗腫瘍効果を発揮する。dMMR 固形がん以外では、2019 年 2 月現在までに FDA で 10 種類、本邦では 8 種類の固形がんに対し承認を得て、実地臨床で使用されている。既報における各固形がんに対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の奏効割合をまとめると図 6 のようになる。

図 6. がんの種類別・試験毎の抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の奏効割合



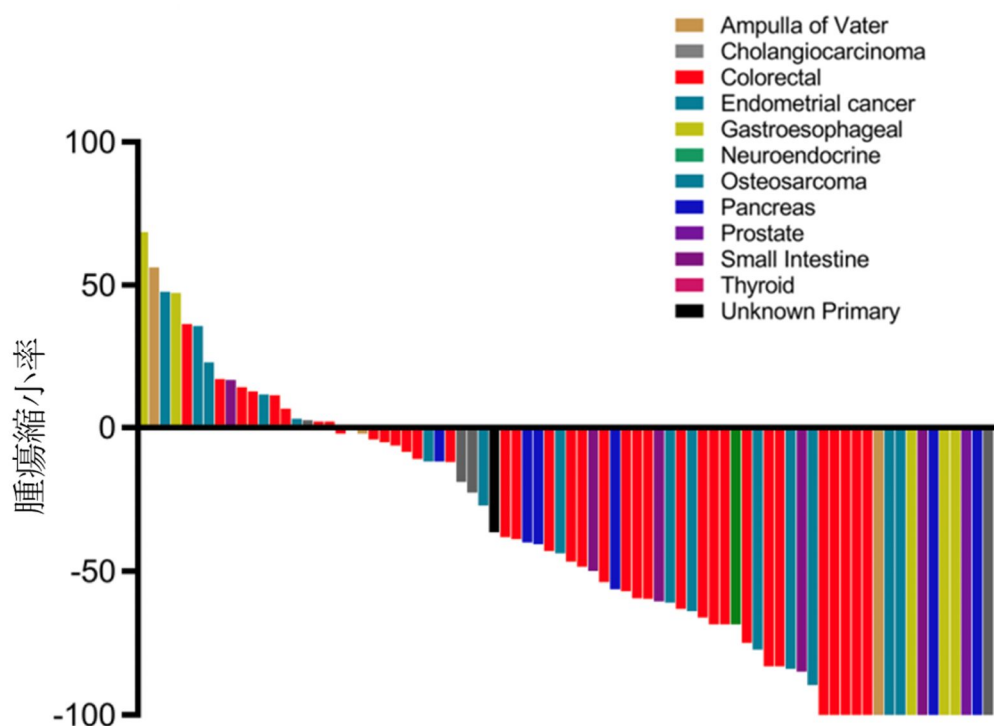
注：同じ固形がんでも試験が異なる場合には棒グラフの重複あり。緑は dMMR 固形腫瘍。

dMMR 固形がんでは MMR 機能欠損により高頻度にゲノムに変化が生じる。そのことでアミノ酸に変化を伴うタンパク質が合成されることがあり、その一部が抗原ペプチドとし

てヒト白血球抗原（Human leukocyte antigen; HLA）により提示される。その新たな抗原を neoantigen と呼び、それらは非自己として認識されるために腫瘍組織における Th1/CTL が活性化される。一方で negative feedback として PD-1 等の免疫チェックポイント分子の発現が誘導される。このように、dMMR 固形がんでは免疫系による腫瘍に対する制御機構が抑制に重要な役割を担っており、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果が期待できる。

大腸がんを含む全固形がんを対象にペムブロリズマブの有効性・安全性を探索する第Ⅱ相試験である KEYNOTE-016 試験において、12 種類の dMMR 固形がん、86 症例の結果が報告されている⁵³⁾。奏効割合（Objective Response Rate: ORR）53%（95%CI 42–64%）、完全奏効（Complete Response: CR）21%と良好な結果であった（図 7）。無増悪生存期間（progression-free survival: PFS）、全生存期間（overall survival: OS）ともに中央値に達しておらず、固形がんの種類による明らかな差は認めなかった⁵³⁾。

図 7. KEYNOTE-016 試験に登録された dMMR 固形がんにおけるペムブロリズマブの効果⁵³⁾



さらに、dMMR 大腸がん患者を対象としたペムブロリズマブ療法の第Ⅱ相試験である KEYNOTE-164 試験が、フッ化ピリミジン系薬、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴を有する患者（コホート A）と 1 レジメン以上の化学療法歴を有する患者（コホート B）の 2 つのコホートで行われた。コホート A 61 名の治療成績は ORR 28%（95%CI 17–41）、PFS 中央値 2.3 か月（95%CI 2.1–8.1）、OS 中央値未到達と良好で

あった。また、奏効期間（duration of response: DoR）は中央値未到達で、奏効が得られた患者の 82%で 6 か月以上の DoR が得られていた⁵⁴⁾。同様に、標準治療不応・不耐の dMMR 進行固形がんを対象としたペムブロリズマブ療法の第Ⅱ相試験 KEYNOTE-158 試験では、94 例での治療成績として、ORR 37%（95%CI 28–48）、PFS 中央値 5.4 か月（95%CI 3.7–10.0）、OS 中央値 13.4 か月（95%CI 10.0–未到達）と良好な結果であり、がんの種類を問わず効果が示された。また、DoR は中央値未到達、奏効が得られた患者の 51%で 6 ヶ月以上の DoR が得られ、効果が持続することも合わせて示された⁵⁵⁾。

有害事象については、KEYNOTE-164 試験において 57.4%に認められ、主な副作用（10%以上）は、関節痛（16.4%）、悪心（14.8%）、下痢（13.1%）、無力症（11.5%）、掻痒症（11.5%）であった⁵⁴⁾。KEYNOTE-158 試験では 61.7%に有害事象が認められ、主な副作用（10%以上）は、疲労（11.7%）、掻痒症（11.7%）であった⁵⁵⁾。さらに、MSI-H を有する固形がんに対してペムブロリズマブ適応追加承認時の有害事象発現頻度報告では（悪性黒色腫・非小細胞肺癌・古典的ホジキンリンパ腫・尿路上皮がん症例を含む）、Grade3 以上の有害事象が 20.7%、1%以上で認められたものとして好中球減少症（2.9%）、血小板減少症（1.3%）下痢（1.4%）、肺臓炎（1.4%）、倦怠感（1.3%）で認められたと報告されている。従来の抗悪性腫瘍薬と異なり、関節炎・悪心・倦怠感・掻痒症等の有害事象だけでなく、自己免疫疾患様の特有の免疫関連有害事象（immune-related adverse events: irAE）が出現することがあり、全身管理に注意する必要がある（詳細は「がん免疫療法ガイドライン」参照）。

3. リンチ症候群

リンチ症候群は、MMR 遺伝子の生殖細胞系列における病的バリエーションを原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。欧米の報告では全大腸がんの 2-4%と稀な疾患ではあるが、患者および家系内に大腸がん・子宮内膜がんをはじめ、様々な悪性腫瘍が発生する（表 10）ことから、その診断は臨床的に重要である。

リンチ症候群では MMR 遺伝子の片方のアレルに生殖細胞系列の病的バリエーションを有している。後天的にもう片方の野生型アレルに機能喪失型の変化（プロモーター領域のメチル化を含む）が加わると MMR 機能が損なわれ、がん化に関与すると考えられる。

本邦では、臨床情報にてアムステルダム基準Ⅱ（別添 表 1）または改訂ベセスダガイドライン（別添 表 2）を満たした場合、第 2 次スクリーニングとして MSI 検査や IHC 検査が推奨されている（別添 図 1）。欧米ではリンチ症候群を疑う所見を考慮せずに全て（あるいは 70 歳以下）の大腸がんや子宮内膜がんに対して MSI 検査や IHC 検査を実施する、ユニバーサル・スクリーニングが提唱されている。

MSI 検査、IHC 検査によりリンチ症候群が疑われた場合、確定診断として MMR 遺伝子の遺伝学的検査を考慮する。遺伝学的検査を実施する場合には、検査の対象者（患者・血縁者）を適切に選別し、遺伝学的検査の前後に遺伝カウンセリングを行う事が推奨される。現在の遺伝学的検査では検出できないような遺伝子変化がある場合リンチ症候群と確定できない症例もあり、結果の解釈は慎重に行わなければならない。

【注釈 dMMR 判定検査で dMMR と判断された患者に BRAF 遺伝子検査の有用性】

散发性大腸がんでは dMMR を示す主な原因は、MLH1 遺伝子のプロモーター領域の後天的な異常メチル化であり、このようながんでは免疫染色で MLH1/PMS2 タンパク質の発現消失を認める。また、MSI-H を示す大腸がんの 35-43%に BRAF V600E を認めるが¹⁵⁾、リンチ症候群の大腸がんでは MSI-H を示しても、BRAF V600E はほとんど認めない⁹⁾。従って、大腸がん診療では dMMR 判定検査で MSI-H または MLH1/PMS2 発現消失を示した場合、BRAF V600E の有無を確認することで、リンチ症候群か散发性大腸がんであるのか鑑別の一助となる⁵⁶⁾。ただし、PMS2 遺伝子が原因のリンチ症候群においては、発症した大腸がんの一部に BRAF V600E を認めることが報告されており注意が必要である。また、大腸がん以外の固形がんでは BRAF V600E による鑑別の有用性は報告されていない。

表 10. リンチ症候群における関連腫瘍の累積発生率（「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版」より一部改変*）

種類	累積発生率
大腸がん	54–74%（男性）、30–52%（女性）
子宮内膜がん	28–60%
胃がん	5.8–13%
卵巣がん	6.1–13.5%
小腸がん	2.5–4.3%
胆道がん	1.4–2.0%
膵がん	0.4–3.7%
腎盂・尿管がん	3.2–8.4%
脳腫瘍	2.1–3.7%
皮脂腺腫瘍	1–9%*

備考；リンチ症候群ならびに遺伝性腫瘍に関する情報については、以下を参照のこと。

「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス 第3版 2016 年 11 月」日本臨床腫瘍学会 編

「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版」大腸癌研究会 編

「マイクロサテライト不安定性（MSI）検査について」家族性腫瘍学会 編

「遺伝性腫瘍 e-Learning」ePrecision Medicine Japan

(<https://www.e-precisionmedicine.com/familial-tumors>)

4. クリニカルクエスチョン (CQ)

CQ1 dMMR 判定検査が推奨される患者

CQ1-1 標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を強く推奨する。

推奨度 Strong recommendation [SR: 15, R: 1, ECO: 0, NR: 0]

米国食品医薬局 (FDA) は、ペムブロリズマブの 5 つの臨床試験 (KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験) のうち、化学療法後に増悪した進行・再発の dMMR 固形がん患者 149 名の統合解析結果をもって、2017 年 5 月 23 日に大腸がんを含む標準治療抵抗性もしくは標準治療のない dMMR 固形がんに対してペムブロリズマブを承認した。本邦では、アップデートされた KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-158 試験の結果 (表 12) をもとに、2018 年 12 月 21 日に承認された。

表 12. KEYNOTE-164/158 試験における dMMR 固形がんの種類別奏効割合^{54,55)}

	N	奏効割合
		n (%)
大腸がん	61	17 (28%) *
大腸がん以外の固形がん	94	35 (37%) **
子宮内膜がん	24	13 (54%)
胃がん	13	6 (46%)
小腸がん	13	4 (31%)
膵がん	10	1 (10%)
胆道がん	9	2 (22%)
副腎皮質がん	3	1 (33%)
中皮腫	3	0 (0%)
小細胞肺癌	3	2 (67%)
子宮頸がん	2	1 (50%)
神経内分泌腫瘍	2	0 (0%)
甲状腺がん	2	0 (0%)
尿路上皮がん	2	1 (50%)
脳腫瘍	1	0 (0%)
卵巣がん	1	0 (0%)
前立腺がん	1	0 (0%)

後腹膜腫瘍	1	1 (100%)
唾液腺がん	1	1 (100%)
肉腫	1	1 (100%)
精巣腫瘍	1	0 (0%)
扁桃がん	1	1 (100%)

*大腸がん奏効割合 95%CI：17-41%

**大腸がん以外の固形がん奏効割合 95%CI：28-48%

また dMMR 大腸がんを対象としたニボルマブ単剤療法またはニボルマブ＋抗 CTLA4 抗体薬イピリムマブ併用療法の試験（CheckMate-142 試験）では、ORR はそれぞれ 31%、55%、PFS 中央値はそれぞれ未到達という良好な結果が報告されている^{57,58)}。治療効果は PD-L1 発現の程度や BRAF/KRAS 遺伝子変異の有無、リンチ症候群か否かに関わらず認められた。また、EORTC QLQ-C30 を用いた患者評価では、QOL や臨床症状の改善を認めた^{57,58)}。この結果をもとに 2017 年 8 月フルオロピリミジン・オキサリプラチンおよびイリノカンによる治療後に病勢進行した dMMR 転移性大腸がんに対してニボルマブ単剤療法が、2018 年 7 月にニボルマブ・イピリムマブ併用療法が FDA で承認された。抗 PD-L1 抗体薬であるデュルバルマブにおいても、dMMR 大腸がんを対象とした第Ⅱ相試験、dMMR 固形がんを対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験が行われ、ORR は大腸がんでは 22%、全体で 23%と有効性が示された⁵⁹⁾。その他にも症例報告や前向き第Ⅱ相試験の dMMR サブグループ解析などで、dMMR 固形がんに対する有効性が再現された。

dMMR 固形がんに対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性は、化学療法歴のある患者を対象に示されていることから、現時点では 1 次治療の治療選択肢とはならない。dMMR 判定検査法の turnaround time (TAT) を考慮すれば、原則として dMMR 判定検査の結果を待つことなく、臓器別に確立された 1 次治療（標準的な治療）を開始することが望ましいと考えられる。ただし、胃がんにおける HER2 検査、大腸がんにおける RAS/BRAF 検査など、臓器によっては腫瘍組織検体を用いた遺伝子検査の結果に基づいて、分子標的治療薬を用いた 1 次治療が選択される。この場合には、これらの検査と同時に dMMR 判定検査を実施しておくことも、限られた腫瘍組織検体の活用および将来的な抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の治療機会を逃さないという観点から妥当であると考えられる。一方で、非小細胞肺癌では、遺伝子検査に利用可能な腫瘍組織検体の量が限られる場合があり、EGFR、ALK や PD-L1 発現など dMMR 判定検査よりも重要度の高いバイオマーカーの検索が優先される。

また、dMMR 大腸がんでは KEYNOTE-164 試験により、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍薬、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴を有する患者（コホート A）だけでなく、1 レジメン以上の化学療法歴を有する患者（コホート B）においても 63 例での治療成績として、ORR 32% (95%CI 21–45)、PFS 中央値 4.1 か月 (95%CI 2.1–

NR)、OS 中央値未到達と良好な結果が報告されていることから、2 次治療以降でのペムブロリズマブの使用が考慮される。さらに、1 次治療例を対象とした標準治療とペムブロリズマブ療法を比較検証する第Ⅲ相試験も実施されており、本試験で dMMR 大腸がんに対する 1 次治療でのペムブロリズマブの有効性が確認されれば、1 次治療開始前の dMMR 判定検査が望ましいであろう。

がんの種類や治療ライン毎の十分な症例数での報告ではないものの、dMMR 固形がんでは一貫して抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性が確認されている。分子生物学的にも dMMR 固形がんでは共通して高い免疫原性が示唆されている。有害事象もしばしば生じる重篤な免疫関連有害事象への留意は必要であるものの、概ね忍容可能である。よって、有効性・安全性の観点から抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の臓器特異的な適応が得られていない固形がんを含めて、全ての dMMR 固形がん患者に対して、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬は有力な治療選択肢となりえる。先の臨床試験は、標準的な薬物療法が困難（治療抵抗性、有害事象による不耐、患者の希望による未実施を含める）な患者が対象であった。がん増悪時に患者の全身状態が悪化する場合も多く、dMMR 判定検査の TAT を考慮すれば、早めに dMMR 判定検査を実施し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応の有無を判断しておくことが望ましい。

以上より、標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために、dMMR 判定検査を強く推奨する。

CQ1-2 MMR 機能に関わらず抗 PD-1/PD-L1 抗体薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を考慮する。

推奨度 Expert Consensus Opinion [SR: 1, R: 10, ECO:5, NR: 0]

2019 年 4 月時点で、抗 PD-1 抗体薬および抗 PD-L1 抗体薬として実地臨床で使用可能もしくは将来的に使用可能な見込みの固形がんは表 13 のとおりである。

表 13. 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬承認済みの固形がん（カッコ内は 2019 年 4 月の時点での承認見込み）

がんの種類	患者選択	Treatment line	Agent
悪性黒色腫	なし	1st line～	ペムブロリズマブ ニボルマブ
非小細胞肺癌	PD-L1 陽性*	1st line～	ペムブロリズマブ ニボルマブ アテゾリズマブ デュルバルマブ
腎細胞がん	なし	2nd line ～	ニボルマブ**

頭頸部がん	なし	2nd line ～	ペムブロリズマブ ニボルマブ
胃がん	なし	3rd line ～	ニボルマブ
悪性胸膜中皮腫	なし	2nd line ～	ニボルマブ
尿路上皮がん	なし	2nd line ～	ペムブロリズマブ
メルケル細胞がん	なし	1st line～	アベルマブ
小細胞肺がん	なし	1st line～	アテゾリズマブ
乳がん	なし	1st line～	(アテゾリズマブ ^{***})
食道がん	PD-L1 陽性	2nd line ～	(ペムブロリズマブ) (ニボルマブ)
肝細胞がん	なし	2nd line 1st line	(ペムブロリズマブ) (ニボルマブ)

*ペムブロリズマブ単剤での投与時のみ

**イピリムマブとの併用で1次治療で承認

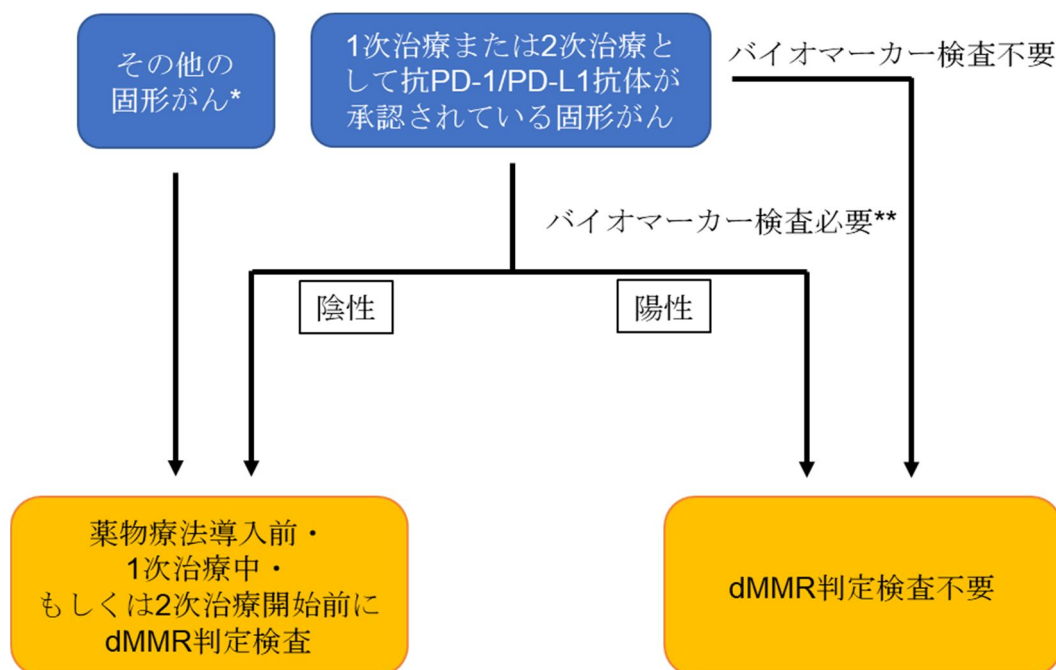
***トリプルネガティブ乳がんに対してナブパクリタキセルと併用で承認見込み

2次治療以降でMMR機能に関わらず抗PD-1/PD-L1抗体薬の使用が可能である固形がんでは、MMR機能によらず抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応が判断されることから原則としてdMMR判定検査を実施する必要はないと考えられる。ただし、胃がんにおいては、マイクロサテライト不安定性の有無に関わらずニボルマブ療法が3次治療以降での使用が推奨されているものの、dMMRに限っては2次治療以降での使用がガイドラインで推奨されている⁶⁰⁾。このように、MMR機能によって、抗PD-1/PD-L1抗体薬の治療ラインが早まることが想定される場合には、dMMR判定検査を実施することも考慮される。

また、PD-L1発現等のdMMR以外のバイオマーカーによって抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応が判断される固形がんでは、マーカーが陰性だった場合、図8のようにdMMRであれば抗PD-1/PD-L1抗体薬の有効性が期待できると考えられることから、dMMR判定検査を実施することが推奨される。

【まとめ がん種別推奨】

図 8. がんの種類別推奨



*その他の固形がん：1次治療または2次治療として抗PD-1/PD-L1抗体薬が承認されている固形がん以外

**PD-L1発現等の抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するバイオマーカーとdMMR判定検査を同時に行うか、順次行うかは、がんの種類によりバイオマーカーの優先度が異なるため留意すること

QC1-3 局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を推奨しない。

推奨度 No recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 3, NR: 13]

悪性黒色腫では、術後補助療法として抗PD-1抗体薬の有効性が示され、薬事承認されている（KEYNOTE-054試験⁶¹⁾、ONO-4538-21試験⁶²⁾）。さらに、非小細胞肺癌では白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法（CRT）後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行例（ステージⅢ）を対象とし、抗PD-L1抗体薬デュルバルマブを逐次投与する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第Ⅲ相試験であるPACIFIC試験の結果、薬事承認されている⁶³⁾。しかし、これらの試験ではMMR機能による効果の差は報告されていないことから、治療前のdMMR判定検査は原則不要である。また、それ以外の固形がんにおいては、周術期治療としての免疫チェックポイント阻害薬の有効性は確立されていないことから、局所療法で根治可能な場合には治療薬の選択のためのdMMR判定検査は原則不要である。以上より、現時点では局所進行および転移が認められない固形がん患者に対し、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判定するために、dMMR判定検査は推奨されない。

ただし、大腸がんでは、特にStageⅡ結腸がんにおいて、dMMRは予後良好因子であり、

dMMR であればフルオロピリミジンによる補助化学療法が不要であるということが知られており、補助化学療法の実施の判断のために、dMMR 判定検査を行うことが望ましいとされている（詳細は「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス第 3 版」参照）。さらに、現在、術前後の免疫チェックポイント阻害薬の有効性を検証する試験や、局所進行がんに対して放射線化学療法と併用する試験が行われており、良好な結果が得られれば局所治療で根治可能な固形がんに対しても dMMR 判定検査が必要になってくる。

CQ1-4 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。

推奨度 No recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 3, NR: 13]

一部の固形がんでは MMR 機能に関わらず抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が薬事承認されている。既に抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が投与されている場合に、異なる抗 PD-1/PD-L1 抗体薬を投与する際の効果は示されていない。よって、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬を投与する目的に、既に使用された固形がん患者に対し dMMR 判定検査は推奨しない。

CQ1-5 すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨する。

推奨度 Recommendation [SR: 10, R: 6, ECO: 0, NR: 0]

リンチ症候群関連大腸がんで dMMR の頻度は 80-90%と⁶⁴⁾高いものの、リンチ症候群の患者で発生する腫瘍が必ずしも dMMR であるとは限らない。抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性は、腫瘍の MMR 機能によって影響を受けることから、リンチ症候群の患者においても pMMR の腫瘍には抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果は期待できないと考えられる。よって、リンチ症候群の患者に発生した腫瘍に対しても、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための、dMMR 判定検査が推奨される。

CQ2 dMMR 判定検査法

CQ2-1 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、MSI 検査を強く推奨する。

推奨度 Strong recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]

KEYNOTE の 5 つの試験 (KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験) の dMMR 症例の統合解析では、各施設の判定において IHC 検査または MSI 検査で dMMR と判定された患者が登録され、ペムブロリズマブの良好な抗腫瘍効果が示されている。149 名のうち、60 名が MSI 検査のみ、47 名が IHC 検査のみ、42 名が両方の検査で dMMR と判定されている⁶⁵⁾。そのうち、14 名のみが中央検査施設での MSI 検査により MSI-H と確定されている。また、dMMR と判定された大腸がん患者を対象としたニボルマブ療法の第 II 相試験 (Checkmate-142 試験) でも、各施設での IHC 検査または MSI 検査で dMMR と判定された患者が登録され、ニボルマブの有効性が示されている⁵⁷⁾。以上より、がんの種類による違いが存在する可能性はあるものの、少なくとも IHC 検査または MSI 検査のいずれかにより dMMR と判定されれば、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の投与の適応となり得ると考えられる。

本邦では 2018 年 9 月、「MSI 検査キット (FALCO)」がペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として薬事承認されており、国内のどの施設からも本検査をオーダーすることが可能であり、検査は質保証された検査機関で実施される。また、本検査キットは腫瘍組織 40% 以上の場合には、腫瘍組織のみでも dMMR 判定が可能であり、利便性も高い⁴⁰⁾。以上より、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、MSI 検査は強く推奨される。

CQ2-2 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査を推奨する。

推奨度 Recommendation [SR: 10, R: 6, ECO: 0, NR: 0]

先に述べたように、KEYNOTE の 5 つの試験の統合解析、Checkmate-142 試験ともに各施設での IHC 検査または MSI 検査で dMMR と診断された患者を対象とし、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示されており、両試験において IHC 検査においてのみ dMMR と判定された患者においても抗 PD-1 抗体薬の有効性が示されている。実際、Checkmate-142 試験では、MSI 検査 (Bethesda パネルに用いられている 5 つのマーカーと TGFR type2) による中央判定を行っているが、各施設では dMMR と判定された 74 例中のうち 14 例が Non MSI-H と判定された。しかし、14 例のうち 3 例 (21%) で奏効が得られており⁵⁷⁾、結果が一致せずどちらか一方のみで dMMR と診断されている場合でも、免疫チェックポイント阻害薬による抗腫瘍効果は期待できると考えられる。IHC 検査は MSI 検査や NGS 検査

と比較して安価に各医療機関で実施することが可能である。ただし、2019年3月時点では国内で体外診断薬医薬品として承認された IHC 用抗体薬はないこと、抗体の種類や染色条件による違いや判定法が十分に確立されていないなど、いくつかの課題がある。以上より、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査は推奨される。(ただし、2019年3月時点では国内で体外診断薬医薬品として承認された抗体薬はない。)

MSI 検査と IHC 検査は、高い一致率が報告されている一方で、不一致例の存在も報告されている。その一例として、MMR 遺伝子の病的なミスセンスバリエーションがあげられる^{66,67)}。この場合、MMR 機能喪失したタンパク質が発現しているため、MSI 検査では MSI-H を示し dMMR と判定されるが、IHC 検査では MMR タンパクが検出され、pMMR と判定される(偽陰性)。dMMR であるこの腫瘍に対して抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果は期待できると想定される。このようなミスセンスバリエーションはリンチ症候群の5%程度を占めると報告されている⁶⁸⁾。一方で、MSI 検査の偽陰性としては、腫瘍細胞比が低い場合などが考えられる。実際、MSI 検査(FALCO)では50%以上の腫瘍細胞比が推奨されている。IHC 検査または MSI 検査による陽性的中率は90.3%と報告されている⁶⁹⁾。IHC 検査または MSI 検査で dMMR 固形がんと診断され、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬を投与された症例のうち、奏効が得られなかった症例を再度 MSI 検査と IHC 検査両方で評価すると60%が MSI-L/MSS/pMMR であったとの報告もある⁶⁹⁾。抗 PD-1/PD-L1 抗体薬による恩恵が受けられる患者を幅広く拾いあげるという観点から、両検査の特性を理解して検査を行う必要があり、偽陰性・偽陽性の理由が想定可能な場合や検査精度・結果に疑問が残る場合には、もう一方の検査を追加実施することを検討する。

CQ2-3 抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を推奨する。

推奨度 Recommendation [SR: 7, R: 9, ECO: 0, NR: 0]

本邦において、2018年12月27日、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的ながんゲノムプロファイルを取得する目的、および一部の分子標的治療薬の適応判定のため体細胞遺伝子異常を検出する目的で FoundationOne CDx が製造販売承認された。

FoundationOne CDx には NGS 法による MSI 判定も付随していることから、それぞれのがん種毎に、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査対象及び時期で、包括的ながんゲノムプロファイリング検査と同時に MSI 検査(NGS 法)が実施される。ただし、2019年3月時点では FoundationOne CDx を用いた dMMR 判定は、保険償還されておらず、また FoundationOne CDx 検査の実施には施設要件があることから、NGS 法による dMMR 判定は国内の限られた施設のみでしかアクセスできないと予想される。また、FoundationOne CDx では一定程度の failure rate があり、解析に必要な DNA 量も多いこと

から検査の feasibility に課題がある。

ペムブロリズマブの FDA 承認申請に用いられた KEYNOTE の 5 試験や Checkmate-142 試験では、dMMR のスクリーニング検査に NGS 検査は含まれていない。しかしながら、NGS 検査による MMR 機能の判定と MSI 検査は、マイクロサテライトの反復回数を用いて dMMR かどうかを判定しているという点でその測定原理も類似し、また両者の一致率は、大腸がん 99.4%、大腸がん以外の固形がん 96.5%と極めて高いことが報告されている⁷⁰⁾。さらに、不一致例を解析すると IHC 検査では dMMR であり、NGS 検査がより有用であることも示唆されている。そのため、MSI 判定の分析学的妥当性が確立された NGS 検査によって MSI-H と判定された患者に対し、コンパニオン診断薬 MSI 検査 (FALCO) や IHC 検査での再確認は科学的には不要である。以上より、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、分析的妥当性が確立された NGS 検査は推奨される。

【注釈 リキッドバイオプシー検査】

血液や尿などの体液サンプルを用いて、直接腫瘍組織を用いることなく、腫瘍の状態を診断するリキッドバイオプシー検査の有用性も報告されている。血液中には通常でも一定量の遊離 DNA が存在しているが、がん患者ではその量が増えることが知られている。正常細胞・腫瘍由来を含め、血漿中に存在する DNA を cell free DNA (cfDNA) と呼ぶ。がん患者における cfDNA は腫瘍由来のものも含まれることから、circulating tumor DNA (以下 ctDNA) と呼ばれることも多い。腫瘍組織、ctDNA をそれぞれ MSI 検査キットと NGS 検査とで検証した報告では感度 (86-100%)・特異度 (99-100%) とともに高いと報告されており^{71,72)}、検査のための腫瘍組織がない場合は、低侵襲かつリアルタイムに腫瘍の遺伝子異常を検出する検査法として ctDNA を用いた検査も期待される。

【注釈 TMB/PD-L1 と MMR の関係】

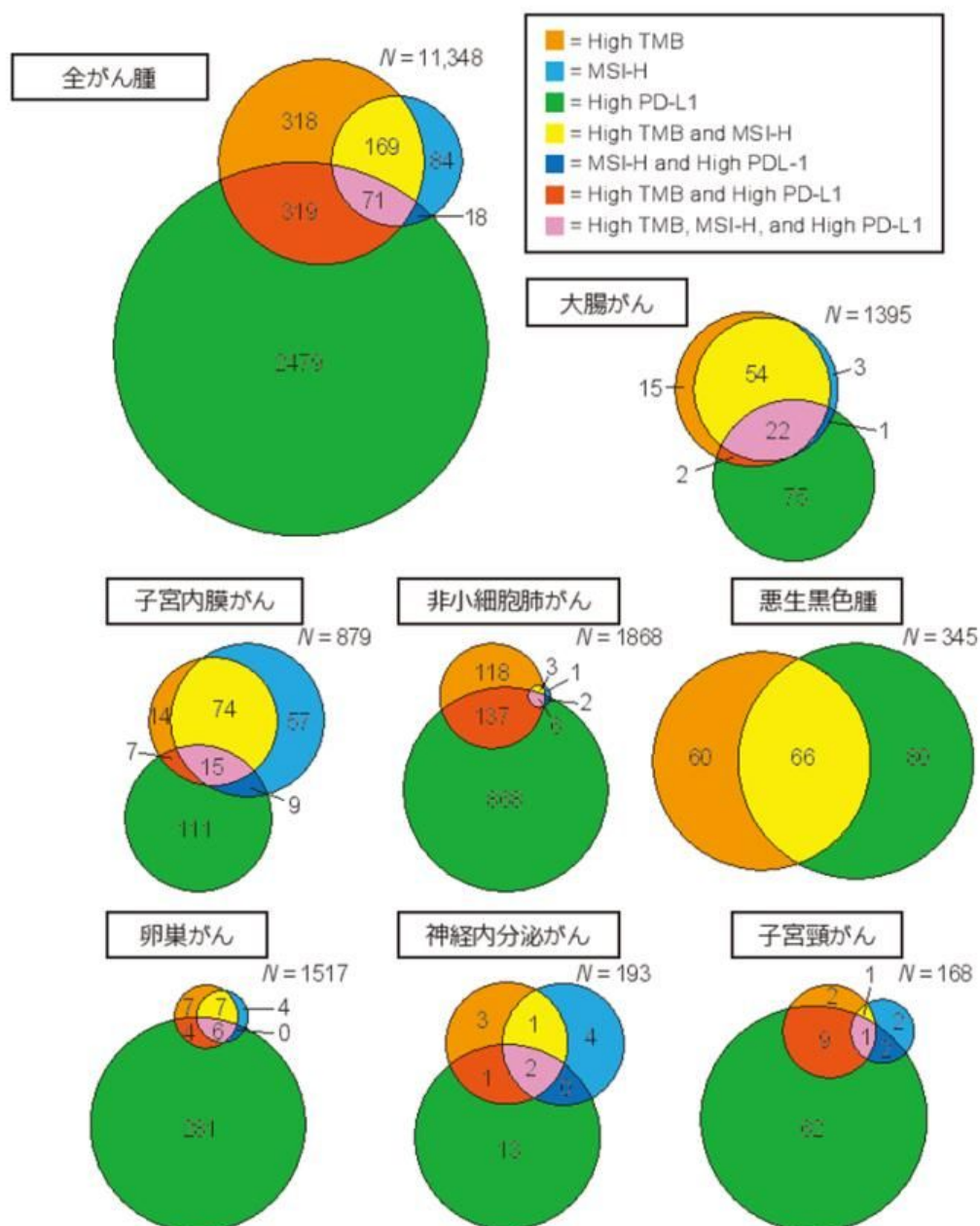
抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の有効性に対するバイオマーカーとして MSI-H、TMB-H (tumor mutation burden high)、PD-1/PD-L1 タンパク発現が報告されている。

がんの種類により因子の割合は異なり、他因子とも交絡しうるものである。11348 例の固形がんにおける MSI (NGS 法)、TMB、PD-L1 タンパク発現の関連を検証した報告では、がんの種類により頻度や交絡状況も様々である (図 9)⁷⁰⁾。現時点では抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応症に記載のあるものとして、「PD-L1 陽性 (TPS $\geq$ 50%) の化学療法未治療の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対するペムブロリズマブ」、「がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-H を有する固形がんに対するペムブロリズマブ」のみである。しかし、今後臨床試験がすすみ、新たな結果が得られることでバイオマーカー毎の適応症が拡大される可能性は十分ある。また、Checkmate-142 試験では、dMMR と判定された患者において、PD-L1 発現の有無とニボルマブの治療効果に相関を認めなかった⁵⁷⁾ことから、PD-L1 発現陰性であったとしても dMMR であれば抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の治療効果が期待でき

ると考えられる。

以上より、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための検査として TMB および PD-1/PD-L1 検査は現時点では必須ではないが、今後抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果が期待出来る患者をより選別することを目的に推奨される可能性は高い。

図 9. MSI-H / TMB-H / PD-L1 status のがんの種類毎の関連性 ⁷⁰⁾



CQ3 診療体制

CQ3-1 dMMR 判定検査は技術及び結果の質が保証された環境の下で実施することを強く推奨する。

推奨度 Strong recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]

検査の質保証の要件は施設認証、検査自体、検査従事者の水準・資格、職員に関する教育及びリスクマネジメントの観点から考える必要がある。検査施設は国際規格である ISO15189（臨床検査室—品質と能力に関する特定要求事項）や米国病理学会（College of American Pathologists ; CAP）などによる外部認定を取得・維持することにより、検査精度の信頼性を確保することが望ましい。検査自体の質保証、検査従事者の質保証に関しては「OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing」、「遺伝子関連検査に関する日本版ベストプラクティスガイドライン解説版」等に準拠して行われるべきである。検体の取り扱いについては「ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規定」参照されたい。

CQ3-2 dMMR 判定検査は、遺伝診療および遺伝カウンセリング体制が整った環境の下で実施することを強く推奨する。

推奨度 Strong recommendation [SR: 16, R: 0, RCO: 0, NR: 0]

抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応判定に用いる dMMR 判定検査は、従来リンチ症候群のスクリーニングや補助診断のために利用されてきた。よって、dMMR 判定検査を実施する際には、リンチ症候群のスクリーニングにもなり得る事を説明し、同意取得する必要がある（「日本家族性腫瘍学会診療資料」「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス第 3 版 2016 年 11 月（日本臨床腫瘍学会編）」参照）。がん診療の基本として初診時に家族歴等の評価が行われていると思われるが、結果として dMMR であることが判明した場合は、再度家族歴の確認などによりリンチ症候群の可能性を再評価する。遺伝学的検査を考慮する場合も想定されることから、その結果の解釈やその後の健康管理、血縁者への遺伝などの専門的な面談や遺伝カウンセリングについて施設内もしくは連携施設において対応できる体制を整えなければならない。

多施設多職種専門家から構成された Expert Panel による全国共通遺伝子解析・診断システムの構築および研修プログラムの開発の一環とし、日本臨床腫瘍学会などの関連学会と協働し、下記のような e-Learning サイトがあるため参照されたい。

・臓器横断的かつ遺伝子レベルでの情報についての学習 e-Learning サイト e-Precision Medicine Japan (<https://www.e-precisionmedicine.com>)

・がんと遺伝・遺伝性腫瘍についての学習サイト 遺伝性腫瘍 e-Learning (<https://www.e-precisionmedicine.com/ja/familial-tumors>)

CQ3-3 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫関連有害事象への十分な対応が可能な環境のもと投与することを強く推奨する。

推奨度 Strong recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]

免疫チェックポイント阻害薬は、様々な免疫細胞において免疫を抑制する方向に働く co-inhibitory molecules をブロックすることで腫瘍免疫を活性化・持続させる薬剤である。殺細胞性抗がん剤や分子標的薬とは異なり、がん細胞自体に作用するのではなく、免疫細胞を活性化することで効果を示す。免疫細胞活性化により irAE が出現することがあり、全身の管理が必要である。対応・処置が遅れることにより、致死的な状況になる可能性もあり、十分な対応が可能な環境で投与すべきである（それぞれの有害事象に対する対応は「がん免疫療法ガイドライン」、各がんの種類における対応は「最適使用推進ガイドライン」を含め参照）。

下記の条件を満たすことが推奨される（「最適使用推進ガイドライン」より抜粋）。

① 施設について

厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院・特定機能病院・都道府県知事が指定するがん診療連携拠点病院等で、十分ながん薬物療法を含む治療経験のある医師がいること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

医薬品情報管理に従事する専任者が配置され、製薬企業からの情報窓口、有効性・安全性等薬学的情報の管理及び医師等に対する情報提供、有害事象が発生した場合の報告業務、等が速やかに行われる体制が整っていること。

③ 副作用への対応について

重篤な副作用が発生した際に、24 時間診療体制のもと、発現した副作用に対し直ちに適切な診断と対応可能な体制が整っていること。irAE は多様であり、当該施設又は連携施設において各臓器・各病態に対する専門性を有する医師と連携できる体制が整っている必要がある。さらに、がん診療に携わる専門的な知識及び技能を有する医療従事者が副作用モニタリングを含めた苦痛のスクリーニングを行い主治医と情報を共有できるチーム医療体制が整備されていることが望ましい。

参考文献

1. Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat.* 2011; 32(4): 407-414.
2. Niessen RC, Hofstra RM, Westers H et al. Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer.* 2009; 48(8): 737-744.
3. Goel A, Nguyen TP, Leung HC et al. De novo constitutional MLH1 epimutations confer early-onset colorectal cancer in two new sporadic Lynch syndrome cases, with derivation of the epimutation on the paternal allele in one. *Int J Cancer.* 2011; 128(4): 869-878.
4. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348(10): 919-932.
5. Peltomaki P. Lynch syndrome genes. *Fam Cancer.* 2005; 4(3): 227-232.
6. McGivern A, Wynter CV, Whitehall VL et al. Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Fam Cancer.* 2004; 3(2): 101-107.
7. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357(6349): 409-413.
8. Alicia Latham, Preethi Srinivasan, Yelena Kemel et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol.* 2018 [Epub ahead of print]
9. McGivern A, Wynter CV, Whitehall VL et al. Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Fam Cancer.* 2004; 3(2): 101-107.
10. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016; 22(11): 1342-1350.
11. Asaka S, Arai Y, Nishimura Y et al. Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B. *Carcinogenesis.* 2009; 30(3): 494-499.
12. Ishikubo T, Nishimura Y, Yamaguchi K et al. The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males. *Cancer Lett.* 2004; 216(1): 55-62.
13. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res.* 2017; 37(1): 239-247.

14. Kajiwaru T, Shitara K, Denda T et al. The Nationwide Cancer Genome Screening Project for Gastrointestinal Cancer in Japan (GI-SCREEN): MSI-status and cancer-related genome alterations in advanced colorectal cancer (CRC)-GI-SCREEN 2013-01-CRC sub-study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(suppl_15): abstr 3537.
15. Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y et al. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer*. 2004; 108(2): 237-242.
16. An JY, Kim H, Cheong JH et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: Its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer*. 2012; 131(2): 505-511.
17. Yamamoto H, Perez-Piteira J, Yoshida T et al. Gastric cancers of the microsatellite mutator phenotype display characteristic genetic and clinical features. *Gastroenterology*. 1999; 116(6): 1348-1357.
18. Choi YY, Bae JM, An JY et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2014; 110(2): 129-135.
19. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology*. 2005; 128(3): 590-599.
20. Chiappini F, Gross-Goupil M, Saffroy R et al. Microsatellite instability mutator phenotype in hepatocellular carcinoma in non-alcoholic and non-virally infected normal livers. *Carcinogenesis*. 2004; 25(4): 541-547.
21. Goeppert B, Roessler S, Renner M et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2019; 120(1): 109-114.
22. Roa JC, Roa I, Correa P et al. Microsatellite instability in preneoplastic and neoplastic lesions of the gallbladder. *J Gastroenterol*. 2005; 40(1): 79-86.
23. Cloyd JM, Chun YS, Ikoma N et al. Clinical and Genetic Implications of DNA Mismatch Repair Deficiency in Biliary Tract Cancers Associated with Lynch Syndrome. *J Gastrointest Cancer*. 2018; 49(1): 93-96.
24. Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H et al. Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. *Cancer Res*. 2001; 61(7): 3139-3144.
25. Humphris JL, Patch AM, Nones K et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2017; 152(1): 68-74.
26. Cloyd JM, Katz MHG, Wang H et al. Clinical and Genetic Implications of DNA Mismatch Repair Deficiency in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg*. 2017; 152(11): 1086-1088.

27. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK et al. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(6): 1326-1336.
28. Lupinacci RM, Goloudina A, Buhard O et al. Prevalence of Microsatellite Instability in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Gastroenterology.* 2018; 154(4): 1061-1065.
29. Riazzy M, Kalloger SE, Sheffield BS et al. Mismatch repair status may predict response to adjuvant chemotherapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2015; 28(10): 1383-1389.
30. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4): 400-408.
31. Barrow E, Robinson L, Alduaij W et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet.* 2009; 75(2): 141-149.
32. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat.* 2013; 34(3): 490-497.
33. Pal T, Permuth-Wey J, Kumar A et al. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(21): 6847-6854.
34. Goodfellow PJ, Buttin BM, Herzog TJ et al. Prevalence of defective DNA mismatch repair and MSH6 mutation in an unselected series of endometrial cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(10): 5908-5913.
35. Kim J, Kong JK, Yang W et al. DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry and MLH1 Promotor Methylation Testing for Practical Molecular Classification and the Prediction of Prognosis in Endometrial Cancer. *Cancers.* 2018; 10(9): E279.
36. Harper HL, McKenney JK, Heald B et al. Upper tract urothelial carcinomas: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. *Mod Pathol.* 2017; 30(1): 146-156.
37. Harper HL, McKenney JK, Heald B et al. Upper tract urothelial carcinomas: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. *Mod Pathol.* 2017; 30(1): 146-156.
38. Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol.* 2018; 12(8): 1286-1295.
39. Brennetot C, Buhard O, Jourdan F et al. Mononucleotide repeats BAT-26 and BAT-25 accurately detect MSI-H tumours and predict tumor content: implications for population screening. *Int J Cancer.* 2005; 113(3): 446-450.

40. Bando H, Okamoto W, Fukui T et al. Utility of the quasi-monomorphic variation range in unresectable metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Sci.* 2018; 109(11): 3411-3415.
41. Wang Y, Shi C, Eisenberg R et al. Differences in Microsatellite Instability Profiles between Endometrioid and Colorectal Cancers: A Potential Cause for False-Negative Results? *J Mol Diagn.* 2017; 19(1): 57-64.
42. Hempelmann JA, Scroggins SM, Pritchard CC et al. MSIplus for Integrated Colorectal Cancer Molecular Testing by Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn.* 2015; 17(6): 705-714.
43. FoundationOne SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED)
44. Middha S, Zhang L, Nafa K et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precis Oncol.* 2017[Epub ahead of print]
45. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016; 22(11): 1342-1350.
46. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017[Epub ahead of print]
47. Haraldsdottir S, Roth R, Pearlman R et al. Mismatch repair deficiency concordance between primary colorectal cancer and corresponding metastasis. *Fam Cancer.* 2016; 15(2): 253-260.
48. Barnetson R, Eckstein R, Robinson B et al. There is no increase in frequency of somatic mutations in metastases compared with primary colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Genes Chromosomes Cancer.* 2003; 38(2): 149-156.
49. Jung J, Kang Y, Lee YJ et al. Comparison of the Mismatch Repair System between Primary and Metastatic Colorectal Cancers Using Immunohistochemistry. *J Pathol Transl Med.* 2017; 51(2): 129-136.
50. Bao F, Panarelli NC, Rennert H et al. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(12): 1798-1804.
51. Watanabe Y, Koi M, Hemmi H et al. A change in microsatellite instability caused by cisplatin-based chemotherapy of ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2001; 85(7): 1064-1069.
52. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11(11): 3887-3895.
53. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357(6349): 409-413.
54. KEYNOTE-164 承認時評価資料

55. KEYNOTE-158 承認時評価資料
56. Domingo E1, Laiho P, Ollikainen M et al. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. J Med Genet. 2004; 41(9): 664-668.
57. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018; 36(8): 773-779.
58. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018; 36(8): 773-779.
59. Segal NH, Wainberg ZA, Overman MJ et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with microsatellite instability-high (MSI-H) tumors. J Clin Oncol. 2019; 37(suppl_4): abstr670.
60. Muro K, Van Cutsem E, Narita Y et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer; a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2019; 30(1): 19-33.
61. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018; 378(19): 1789-1801.
62. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol. 2010; 28(18): 3042-3047.
63. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. N Engl J Med. 2018; 379(24): 2342-2350.
64. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. Cancer Res. 1994; 54(7): 1645-1648.
65. KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験（コホート A）、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験 FDA 承認時評価資料
66. Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W et al. Tumours from MSH2 mutation carriers show loss of MSH2 expression but many tumours from MLH1 mutation carriers exhibit weak positive MLH1 staining. J Pathol. 2005; 207(4): 385-395.
67. Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G et al. Evaluation of microsatellite instability and immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations in hereditary nonpolyposis colon cancer families. Cancer Res. 2002; 62(12): 3485-3492.
68. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. Adv Anat Pathol. 2009; 16(6): 405-417.

69. Cohen R, Hain E, Buhard O et al. Association of Primary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer With Misdiagnosis of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status. *JAMA Oncol.* 2018 [Epub ahead of print].
70. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med.* 2018; 7(3): 746-756.
71. Artyomenko A, Sikora M, Lefterova M et al. Microsatellite instability detection by targeted sequencing of cell-free DNA. *Ann Oncol.* 2018; 29(suppl_8): abstr 1190P.
72. Deng A, Yang J, Lang J et al. Monitoring microsatellite instability (MSI) in circulating tumor DNA by next-generation DNA-seq. *J Clin Oncol.* 2018; 36(suppl_15): abstr 12025.

備 考

1. ミスマッチ修復機能欠損を有する固形がん患者に対する免疫チェックポイント阻害薬の国内外の承認状況（2019年2月時点）

本邦およびFDAでの承認状況を以下に示す（表1・表2）。

表1. 本邦での承認状況

薬剤	適応の詳細
ペムブロリズマブ （商品名：キイトルード）	【効能・効果】 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-H）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 効能・効果に関連する使用上の注意 (1) 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された進行・再発の固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。 (2) 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 (3) 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の1次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、2次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。 (4) 本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。 (5) 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。 用法・用量 通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

表 2. FDA での承認状況

薬剤	適応の詳細
ペムブロリズマブ (商品名：キイトル ーダ)	INDICATIONS AND USAGE KEYTRUDA is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient ● solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options, or ● colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in the confirmatory trials. Limitations of Use: The safety and effectiveness of KEYTRUDA in pediatric patients with MSI-H central nervous system cancers have not been established. DOSAGE AND ADMINISTRATION ● MSI-H Cancer: 200 mg every 3 weeks for adults and 2 mg/kg (up to 200 mg) every 3 weeks for children. Administer KEYTRUDA as an intravenous infusion over 30 minutes.
ニボルマブ (商品名：オプジー ボ)	INDICATIONS AND USAGE ● OPDIVO, as a single agent, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. ● OPDIVO, in combination with ipilimumab, is indicated for the treatment of adults and pediatric patients 12 years and older

	with MSI-H or dMMR metastatic CRC that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. These indications are approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for these indications may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. DOSAGE AND ADMINISTRATION ● Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer ✓ OPDIVO 240 mg every 2 weeks. OPDIVO 3 mg/kg followed by ipilimumab 1 mg/kg on the same day every 3 weeks for 4 doses, then OPDIVO 240 mg every 2 weeks.
イピリムマブ (商品名: ヤーボイ)	INDICATIONS AND USAGE YERVOY, in combination with nivolumab, is indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years of age and older with microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (CRC) that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. DOSAGE AND ADMINISTRATION ● Microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer: ✓ Nivolumab 3 mg/kg followed by YERVOY 1 mg/kg on the same day every 3 weeks for 4 doses, then nivolumab 240 mg every 2 weeks.

2. 各ガイドラインでの推奨

2.1 NCCN ガイドライン（2019 年 2 月時点）

それぞれのがんの種類に対するガイドライン内での検査に対する推奨、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬に対する推奨、臓器特異的に抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が承認されているかを以下に示す（表 3）。

表 3. NCCN ガイドラインにおける MSI 検査/IHC 検査推奨

Guideline	Version. Year	Testing	Immunotherapy Indication	Organ- specific approval
Anal carcinoma	2.2018	MSI/MMR testing is not required.	Subsequent therapy ⁺⁺	No
Bladder cancer	1.2019	-	Subsequent therapy ^{* ++†#}	Yes
Bone cancer	1.2019	-	Systemic therapy for MSI-H/ MMR-D tumors [*]	No
Breast cancer	4.2018	-	-	No
CNS cancer	2.2018	-	-	No
Cervical cancer	3.2019	Consider MMR/MSI testing or PD-L1 testing for patients with recurrent, progressive, or metastatic disease.	2 nd line for MSI-H/ MMR-D tumors [*]	No
Colon cancer	4.2018	Universal MMR or MSI testing is recommended in all patients with a personal history of colon or rectal cancer.	MSI-H/ MMR-D tumors ⁺⁺	No
Rectal cancer	3.2018	Universal MMR or MSI testing is recommended in all patients with a personal	MSI-H/ MMR-D tumors ⁺⁺	No

		history of colon or rectal cancer.		
Esophageal cancer	2.2018	MMR or MSI testing should be considered on locally advanced, recurrent, or metastatic esophageal adenocarcinoma or EGJ in patients who are candidates for treatment with PD-1 inhibitors.	2nd line or subsequent therapy for MSI-H/ MMR-D tumors*	No
Gastric cancer	2.2018	MMR or MSI testing should be considered on locally advanced, recurrent, or metastatic esophageal adenocarcinoma or EGJ in patients who are candidates for treatment with PD-1 inhibitors.	For 2 nd -line or subsequent therapy for MSI-H/ MMR-D tumors*, for 3 rd -line or subsequent therapy for PD-L1 positive adenocarcinoma*	Yes
Head and neck cancer	2.2018	-	2 nd -line or subsequent therapy*	Yes
Hepatobiliary cancer	1.2019	-	MSI-H/ MMR-D tumors* 2 nd -line for patients with HCC who progressed on sorafenib ⁺	Yes, but HCC Only
Kidney cancer	3.2019	-	1 st -line (favorable risk) other recommendation regimen ⁺ 1 st -line (poor/ intermediate risk) preferred regimen ⁺	Yes

Malignant pleural mesothelioma	1.2019	-	Subsequent therapy ⁺	No
Melanoma	1.2019	-	1 st -line therapy ^{*,†}	Yes
Neuroendocrine and adrenal tumors	4.2018	Adrenocortical carcinoma: Consider MSI or MMR testing	Pembrolizumab should be considered for dMMR or MSI-H unresectable/metastatic adrenocortical tumors that have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.	No
Non-small cell lung cancer	3.2019	-	1st-line therapy ^{*,‡}	Yes
Occult primary	2.2019	The population of patients with MSI-High/MMR-deficient occult primary tumors is low. Use IHC for MMR or PCR for MSI, which are different assays measuring the same biological effect.	-	No
Ovarian cancer	2.2018	-	MSI-H/ MMR-D tumors [*]	No
Pancreatic cancer	1.2019	Consider microsatellite instability (MSI) testing and/or mismatch repair (MMR) testing on available tumor tissue	2nd line for MSI-H/ MMR-D tumors [*]	No
Penile cancer	1.2019	-	Subsequent therapy for metastatic/recurrent	No

			disease preferred regimen: MSI-H/ MMR-D tumors*	
Prostate cancer	4.2018	Consider microsatellite instability (MSI) testing and/or mismatch repair (MMR) testing	Subsequent therapy for MSI-H/ MMR-D tumors*	No
Small cell lung cancer	1.2019	-	Subsequent therapy* ⁺	Yes
Soft tissue sarcoma	2.2019	-	Systemic therapy agents and regimens: Alveolar soft part sarcoma and UPS	No
Testicular cancer	1.2019	MSI testing if progression after high-dose chemotherapy or 3 rd -line therapy	Palliative therapy for MSI-H/ MMR-D tumors*	No
Thymomas and thymic carcinomas	1.2019	-	2 nd -line systemic therapy (thymic carcinomas only)	No
Thyroid carcinoma	2.2018	-	-	No
Uterine neoplasms	3.2019	For recurrent endometrial cancer, NCCN recommends MSI-H or dMMR testing if not previously done.	Useful in certain circumstances (for MSI-H/ MMR-D tumors)*	No
Vulvar cancer	2.2019	Consider MMR/MSI testing for patients with recurrent, progressive, or metastatic disease	Chemotherapy for advanced, recurrent/metastatic disease: useful in certain circumstances (2 nd -line	No

			therapy for PD-L1 positive or MSI-H/dMMR tumors)*	
Merkel cell carcinoma	2.2019	-	Disseminated disease*+##	Yes

*Pembrolizumab, +Nivolumab, ‡Atezolizumab, †Durvalumab, #Avelumab, - No statement

2.2 ESMO ガイドライン

2.2.1 ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Recommendation: MSI testing

- MSI testing in the metastatic disease setting can assist clinicians in genetic counselling.
- MSI testing has strong predictive value for the use of immune check-point inhibitors in the treatment of patients with mCRC.

2.2.2 Pan-Asian Adapted ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Recommendation: Tumour mismatch repair (MMR) testing

- Immunohistochemistry (IHC) tests for MMR proteins or PCR tests for microsatellite instability (MSI) in the metastatic disease setting can assist clinicians in genetic counselling
- Tumour MMR testing has strong predictive value for the use of immune check-point inhibitors in the treatment of patients with mCRC

2.3 国内ガイドラインでの記載

「大腸癌治療ガイドライン」「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス」、「産婦人科診療ガイドライン（外来編）」にリンチ症候群、スクリーニングについて記載あり。（大腸癌関連ガイドラインには抗 PD-1 抗体薬についても記載あり。）「がん免疫療法ガイドライン」では免疫療法・irAE の管理・各癌腫に対する（dMMR 固形がんも含む）免疫療法のエビデンスについて記載されている。

別添図表

別添表 1. アムステルダム基準Ⅱ（1999）

少なくとも 3 人の血縁者が HNPCC*（リンチ症候群）関連がん（大腸がん、子宮内膜がん、腎盂・尿管がん、小腸がん）に罹患しており、以下の全てを満たしている。

1. 1 人の罹患者はその他の 2 人に対して第 1 度近親者である。
2. 少なくとも連続する 2 世代で罹患している。
3. 少なくとも 1 人のがんは 50 歳未満で診断されている。
4. 腫瘍は病理学的にがんであることが確認されている。
5. FAP**が除外されている。

* HNPCC：hereditary nonpolyposis colorectal cancer, ** FAP：familial adenomatous polyposis

別添表 2. 改訂ベセスダガイドライン（2004）

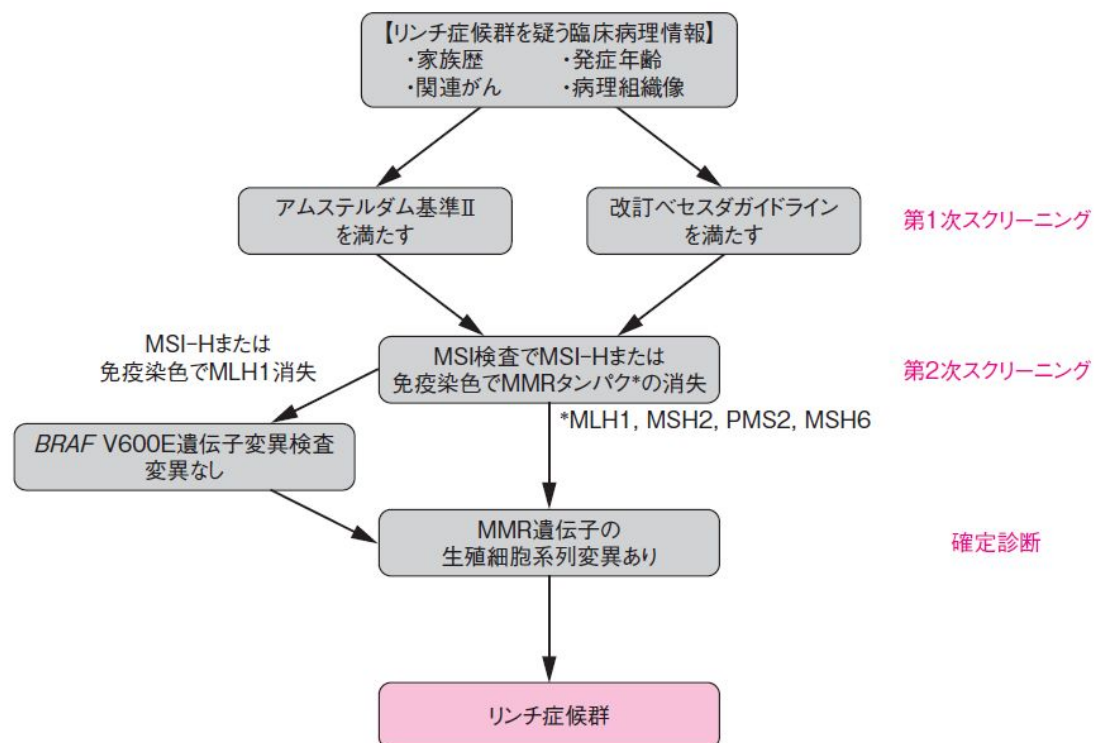
以下の項目のいずれかを満たす大腸がん患者には、腫瘍の MSI 検査が推奨される。

1. 50 歳未満で診断された大腸がん。
2. 年齢に関わりなく、同時性あるいは異時性大腸がんあるいはその他のリンチ症候群関連腫瘍*がある。
3. 60 歳未満で診断された MSI-H の組織学的所見**を有する大腸がん。
4. 第 1 度近親者が 1 人以上リンチ症候群関連腫瘍に罹患しており、そのうち一つは 50 歳未満で診断された大腸がん。
5. 年齢に関わりなく、第 1 度あるいは第 2 度近親者の 2 人以上がリンチ症候群関連腫瘍と診断されている患者の大腸がん。

*大腸がん、子宮内膜がん、胃がん、卵巣がん、膵がん、胆道がん、小腸がん、腎盂・尿管がん、脳腫瘍（通常はターコット症候群にみられる glioblastoma）、ムア・トレ症候群の皮脂腺腫や角化棘細胞腫

**腫瘍内リンパ球浸潤、クローン様リンパ球反応、粘液がん・印環細胞がん様分化、髄様増殖

別添図 1. リンチ症候群の診断手順（「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版」より引用）



**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.**

Saori Mishima¹, Hiroya Taniguchi^{1*}, Kiwamu Akagi², Eishi Baba³, Yutaka Fujiwara⁴, Akira
Hirasawa⁵, Masafumi Ikeda⁶, Osamu Maeda⁷, Kei Muro⁸, Hiroshi Nishihara⁹, Hiroyuki
Nishiyama¹⁰, Tadao Takano¹¹, Katsuya Tsuchihara¹², Yasushi Yatabe¹³, Yasuhiro Kodera¹⁴,
Takayuki Yoshino¹

Affiliation;

1. Department of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East
2. Division of Molecular Diagnosis and Cancer Prevention, Saitama Cancer Center
3. Department of Oncology and Social Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
4. Department of Respiratory Medicine, Mitsui Memorial Hospital
5. Department of Clinical Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University
6. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East
7. Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital
8. Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital
9. Genomics Unit, Keio Cancer Center, Keio University
10. Department of Urology, Tsukuba University
11. Department of Gynecology and Obstetrics, Tohoku University
12. Department of Translational Research, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center
13. Department of Pathology and Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Center Hospital
14. Department of Gastrointestinal Surgery, Nagoya University

***Correspondence:** Dr. Hiroya Taniguchi

Department of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1
Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan.

E-mail: hirtanig@east.ncc.go.jp

Abstract

Background; Novel therapeutic agents have improved survival outcomes in patients with advanced solid tumors. In parallel, the development of predictive biomarkers to identify patients who are likely to benefit from a certain treatment has also contributed to the improvement of survival. Recently, clinical trials have reported the efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of mismatch repair-deficient (dMMR) advanced solid tumors. In Japan, a PD-1 inhibitor for dMMR advanced solid tumors, regardless of the primary tumor site, have been approved. However, there are some issues related to administering immune checkpoint inhibitors in the clinical practice setting, making it necessary to develop the guidelines.

Methods; Clinical questions (CQs) regarding medical care were formulated for patients with dMMR advanced solid tumors, and evidence to the CQs was collected by manual search to prepare recommendations. Then, the committee members voted to determine the level of each recommendation considering the strength of evidence, expected risks and benefits to patients, and other factors.

Results; The current guideline, which we consider a provisional clinical opinion at this point, describes the 11 requirements to be considered in terms of patients for whom dMMR testing is recommended, the timing and methods of dMMR testing, and clinical care systems required to perform dMMR testing properly and to administer immune checkpoint inhibitors safely.

Conclusion; This provisional clinical opinion proposes the requirements for performing dMMR testing properly to select patients who are likely to benefit from immune checkpoint inhibitors and administering them safely.

Keywords; mismatch repair-deficient advanced solid tumor, dMMR, MSI-H, PD-1/PD-L1 inhibitor, Provisional Clinical Opinion

0. Summary

In recent years, many clinical trials have reported the efficacy of immune checkpoint inhibitors in the treatment of advanced solid tumors with deficient DNA mismatch repair (dMMR). In Japan, PD-1 inhibitor for advanced/recurrent microsatellite instability-high (MSI-H) solid tumors, regardless of the primary tumor site, have been approved. This has made it necessary to develop reference manuals, including guidelines, which enable smooth implementation of testing and treatment in the clinical setting.

This provisional clinical opinion proposes the following 11 requirements regarding the dMMR testing performed to select patients who are likely to benefit from PD-1/PD-L1 inhibitors.

1. For patients with solid tumors who are receiving standard systemic treatment or who have difficulty receiving any standard treatment, dMMR testing is highly recommended to determine eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors.

2. For patients with unresectable solid tumors, irrespective of MMR status, for which clinical application of PD-1/PD-L1 inhibitors has already been approved, dMMR testing should be considered to determine eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors.

3. For patients with solid tumors that are curable with local treatment, dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors is not recommended.

4. For patients with solid tumors who have already undergone treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors, dMMR testing for redetermining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors is not recommended.

5. When a tumor is detected in patients already diagnosed with Lynch syndrome, dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors is recommended.

6. As dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors, microsatellite instability (MSI) testing is highly recommended.

7. As dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors, immunohistochemistry (IHC) is recommended.

8. As dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors, an NGS testing approach for which analytical validity has been established is recommended.

9. It is highly recommended to carry out dMMR testing in an environment that can ensure technical accuracy and the quality of the results.

10. It is highly recommended to carry out dMMR testing in an environment with established genetic diagnostic and genetic counseling systems.

11. It is highly recommended that immune checkpoint inhibitors are used in an environment where adequate measures can be taken in response to immune-related

adverse events.

In Europe and the United States, MSI testing and mismatch repair protein immunostaining are the most common dMMR testing methods. However, these testing methods are expected to shift to next-generation sequencing (NGS) in the near future. Please keep in mind that this provisional clinical opinion, which also includes such future trends, will be revised in a timely manner, along with continuously and steadily advancing cancer treatment and new knowledge on biomarkers, including dMMR.

1. About the guidelines

1.1 The necessity and purposes of the guidelines

In Japan, approximately 380,000 people die of malignant neoplasm (cancer) annually, and cancer is the number one cause of death. Improving the outcome of cancer treatment is a critical issue for the Japanese public. In the field of cancer pharmacotherapy, the advent of effective novel therapeutic drugs has improved treatment outcomes and prognoses. In parallel, the development of biomarkers to identify patients for whom a certain treatment is expected to be effective before starting treatment has contributed to the improvement of cancer treatment outcomes.

In December 2018, in Japan, pembrolizumab, a PD-1 inhibitor, was approved for advanced/recurrent MSI-H solid tumors. This is the first drug in Japan for tumor-agnostic indications. This treatment is expected to be a novel treatment option for solid tumors that are difficult to cure, while there are some issues related to administering the treatment in the clinical setting:

- (1) Because many clinical departments of different specialties are involved in diagnosis and treatment, different medical care may be performed depending on the clinical department or the organ affected by cancer, causing confusion at clinical sites.
- (2) Tests that are used to judge the applicability of treatment, such as microsatellite instability testing, have a low degree of recognition.
- (3) Adverse events specific to immune checkpoint inhibitors need to be handled.
- (4) Because tests for this treatment lead to screening for Lynch syndrome, a system for genetic diagnosis and treatment needs to be established.

For the issues described above, the various clinical practice guidelines published to date only briefly describe key points in the use of immune checkpoint inhibitors in patients with dMMR solid tumors. Since no comprehensive guidelines cover all key

points regardless of primary tumor site, it is important to integrate common, tumor-agnostic views to the extent possible and provide a guide for clinical care in order to prevent confusion at clinical sites.

The current guidelines systematically describe items to be considered when seeing patients with dMMR solid tumors, including the timing and methods of testing defective mismatch repair function, the positioning of PD-1/PD-L1 inhibitor therapy, and clinical care systems. Moreover, given that recent progress in analytical techniques is facilitating rapid development of comprehensive genetic testing methods using next-generation sequencing and somatic cell genetic testing methods using blood samples (liquid biopsy), these novel testing methods are also included. In the clinical setting in Japan, if appropriate tests are performed on appropriate patients and the patients receive appropriate treatment at appropriate timing based on the recommended levels described in the present guidelines, treatment outcomes in patients with solid tumors are expected to be improved.

1.2 Determination of recommended levels

In the preparation of the guidelines, clinical questions (CQ) were formulated, and evidence for answers to the CQs was gathered by handsearch. Based on the search results, the committee members voted to determine a recommended level for each CQ (**Table 1**). The recommended levels were determined by taking into account the strength of evidence for each CQ, expected benefits and losses of patients, and other factors. In voting, whether the contents of medical care (including tests and indications) are approved or covered by health insurance in Japan was not considered. However, relevant information was described in the remarks column as needed. The committee's opinions were determined in the following manner: (1) if SR accounted for at least 70% of the vote, the committee's opinion was SR; (2) if (1) was not met, but SR + R accounted for at least 70% of the vote, the committee's opinion was R; (3) if (1) or (2) was not met, but SR + R + ECO accounted for at least 70% of the vote, the committee's opinion was ECO; (4) if NR accounted for at least 50% of the vote, the committee's opinion was NR, irrespective of the results of (1)–(3); and if none of (1)–(4) was met, there was "no recommended level."

At present, some recommendations for CQs are not based on sufficient evidence. It is also possible that the accumulation of new evidence in the future will lead to substantial changes in the descriptions in the text and recommended levels. Consequently, the guidelines are positioned as a "provisional clinical opinion," taking into account that the guidelines contain many recommendations made based on a consensus among the

committee members at the current level.

2. Introduction

2.1 Cancer and mismatch repair function

Repairing non-complementary base pairs (mismatch) that are produced during DNA replication (mismatch repair: MMR) is an essential function for maintaining genome homeostasis. The condition where the MMR function is reduced is described as MMR-deficient (dMMR) and the condition where the MMR function is maintained is described as MMR-proficient (pMMR). Methods of evaluating the loss of MMR function include MSI testing, the immunohistochemistry (IHC) of MMR proteins, and NGS (refer to "2.4 dMMR testing methods" for details). The reduced MMR function changes the number of repeats of one-base to several-base repeat sequences (microsatellites). This phenomenon is called microsatellite instability. Microsatellite instability is considered to lead to accumulated mutations due to abnormal repairs in gene groups involved in tumor suppression, cell proliferation, DNA repair, apoptosis, etc., and thus contribute to the development and growth of tumors. The condition where microsatellite instability is detected with a high frequency is described as MSI-high (MSI-H) and the condition where microsatellite instability is detected with a low frequency or not detected is described as MSI-low/microsatellite-stable (MSI-L/MSS).

In some cancers, a reduced MMR function is detected. The reduced MMR function is mainly caused by MMR gene mutations and decreased expression of MMR genes due to abnormal methylation of the promoter region. A condition in which pathogenic variants of the MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 genes or the deletion of the EPCAM gene located just upstream of the MSH2 gene [1-3] are congenitally detected is called Lynch syndrome, and tumors developing in patients with Lynch syndrome are called Lynch-associated tumors (refer to "3. Lynch syndrome" [4,5]). On the other hand, sporadic dMMR tumors are mainly caused by acquired hypermethylation in the promoter region of the MLH1 gene [6].

2.2 Frequencies of dMMR solid tumors by type

Deficient DNA mismatch repair solid tumors can be found in various organs and their frequencies vary widely depending on race, cancer type, disease stage, and whether they are hereditary or sporadic. The frequencies of dMMR solid tumors that were determined by MSI testing or IHC (for testing methods, refer to "2.4 dMMR testing methods") showed large variations among reports, in which the populations analyzed and the testing methods used also differ. In particular, the actual conditions of solid

tumors with a low dMMR frequency are not known.

In a report that analyzed 12,019 patients with 32 different types of solid tumors using NGS (for testing methods, refer to "2.4 dMMR testing methods"), among the 11 most frequent cancer types, MSI-H tumors accounted for approximately 10% of Stage I–III tumors and approximately 5% of Stage IV tumors [7]. The reported frequencies of MSI-H/MSI-indeterminate (MSI-I) and Lynch-associated tumors determined by analyzing 15,045 patients with over 50 different types of solid tumors at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) are shown in **Table 2** [8].

2.3 Clinicopathological features of dMMR solid tumors

The association between the conditions of microsatellites and prognoses was weak in a study of 18 types of dMMR solid tumors (5,930 cancer exomes) [9]. Besides this study, the outcomes of dMMR solid tumors in various cancers have been analyzed. However, the association with prognoses has not been elucidated.

The clinical features of dMMR solid tumors will be described by the type of cancer below.

2.3.1 Clinicopathological features of dMMR gastrointestinal cancer

In Europe and the United States, 15% of all colorectal cancers are dMMR [10], and in Japan, 6–7% are dMMR [11,12]. Among Stage IV cancers, the frequency is low and is reported to be 1.9–3.7% in Japan [13,14]. Approximately 20–30% of dMMR colorectal cancers are associated with Lynch syndrome and approximately 70–80% are sporadic. Both Lynch-associated and sporadic cancers occur commonly in the right-side colon and most of them are poorly differentiated adenocarcinoma. As for the association with prognoses, it has been reported that the prognoses of Stage II patients are good and the prognoses of patients for whom curative resection is not possible are poor. The BRAF V600E mutation is detected in 35–43% of dMMR colorectal cancers [15] but is rare in Lynch-associated colorectal cancers even though they are dMMR [6]. (**Table 3**; for details, refer to "Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer," "JSCCR Guidelines 2016 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer", and "Japanese Society of Medical Oncology Clinical Guidelines: Molecular Testing for Colorectal Cancer Treatment, Third Edition").

The frequencies of dMMR tumors in all gastric cancers are high, being approximately 20–25% in Europe and the United States and approximately 8–19% in Asian countries [16]. It has been reported that dMMR gastric cancer commonly occurs in elderly women; its main type is distal, intestinal-type adenocarcinoma, and lymph node metastasis and TP53 mutations are rarely seen [17]. It has also been reported that the prognosis of MSI-

H gastric cancer is better than that of MSI-L/MSS gastric cancer (HR: 0.76) [18].

The frequencies of dMMR solid tumors in all small intestine cancers are relatively high, being 5–45% [19].

There are only a few reports about esophageal cancer, and no specific views on the frequency or prognosis have been established.

2.3.2 Clinicopathological features of dMMR hepato-biliary-pancreatic cancer

Among hepato-biliary-pancreatic cancers, the frequency of dMMR tumors is low and there are a limited number of comprehensive reports. In hepatocellular carcinomas, 1–3% are dMMR tumors, which are found not only in advanced cancers but also in early cancers [7]. It has also been reported that they are high-grade and recur in a short period of time [20]. In biliary tract cancers, the frequency of sporadic MSI-H tumors is reported to be 1.3% [21]. They often develop at a young age [21], and are found among both early and advanced cancers [22]. One report showed that MSI-H tumors had better prognosis than MSS tumors [23], while another report showed that there was no difference in prognosis between these 2 types of tumors [22]. Thus, there are no consistent views.

Although it was reported from Japan that the frequency of dMMR in pancreatic cancers were 13% [24], recent reports from overseas showed the frequency is 0.8–1.3% [25-28]. Therefore, it is assumed to be around 1% currently. There are some reports showing good prognoses [26,27], and it is said that dMMR tumors readily respond to immune checkpoint inhibitors.²⁷ There is also a report that the time to recurrence did not differ between patients receiving and not receiving an adjuvant therapy [29], and another report showed that dMMR pancreatic cancers were poorly differentiated and wild-type KRAS was frequently expressed in them [24]. However, the significance of these findings has not yet been elucidated. Clinicopathological features of dMMR hepato-biliary-pancreatic cancers are summarized in **Table 4**.

2.3.3 Clinicopathological features of dMMR gynecological cancer

In gynecological cancers, dMMR is most commonly seen in endometrial cancer. In the general population, the lifetime risk for endometrial cancer is 3%, while in patients with Lynch syndrome, it is 27–71% [30]. In endometrial cancers, the frequency of dMMR is 20–30%. Approximately 5–20% of these patients have pathogenic variants of the MMR gene in the germline, while approximately 80–90% of them are sporadic [31,32]. A comparison of the clinicopathological features of Lynch-associated endometrial cancers and sporadic endometrial cancers is summarized in **Table 5**. The analysis of 173 patients with endometrial cancers reported that progression-free survival (PFS) and overall

survival (OS) in patients with dMMR endometrial cancers tended to be poorer than those in patients with proficient MMR (pMMR) endometrial cancers (PFS: P=0.057; OS: P=0.076), while in patients with Lynch syndrome there was no association with prognoses (PFS: P=0.357; OS: P=0.141) [33].

Whereas for ovarian cancer, the lifetime risk in ordinary groups is 1.5%, for Lynch syndrome, it is 3-20% [30,34,35]. In a recent report in Japan, it was stated that a pathogenic variant of an MMR gene was recognized in 2.6% of epithelial ovarian cancer cases [36].

The risk of Lynch syndrome occurring differs according to the gene, but carriers of the MSH6 pathogenic variant are recognized as having a comparatively high risk of endometrial cancer [37,38].

2.3.4 Clinicopathological features of dMMR urological cancer

Of urological cancers, dMMR is most commonly seen in renal pelvic/ureteral cancers, and also seen in prostate cancer, germ cell tumor and bladder cancer. In renal pelvic/ureteral cancers, the frequency of dMMR is 5–11.3% [39]. Deficient DNA mismatch repair renal pelvic/ureteral cancers are histopathologically characterized by an inverted growth pattern and a low stage, while there are no sites of predilection for these cancers[40]. Lynch-associated renal pelvic/ureteral cancers develop at a younger age and are more common in women than general pelvic/ureteral cancers [41]. There is also a report that more than half of Lynch-associated renal pelvic/ureteral cancers are MSS/MSI-L [41]. Besides renal pelvic/ureteral cancers, it has been reported that some prostate cancers, germ cell tumors and bladder cancers may be Lynch-associated [39]. Clinical features of sporadic dMMR urological cancers are not known. Clinicopathological features of dMMR urological cancer are summarized in **Table 6**.

2.4 dMMR testing methods

The dMMR testing methods include MSI testing, the immunohistochemistry (IHC) for MMR proteins (MLH1, MSH2 MSH6, and PMS2), and NGS testing, as shown below.

2.4.1 MSI testing

In the MSI testing method, microsatellite regions of DNA obtained from normal and tumor tissues are amplified by the PCR method and the number of repeats of microsatellite sequence is determined and compared. In practice, the lengths of PCR products, which reflect the number of repeats, are compared in electrophoresis. In a method using a classical Bethesda panel, the lengths of 5 microsatellite markers (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123 and D17S250) are compared between tumor and normal tissues.

When the lengths are different, MSI is determined to be positive, and positive MSI for 2 or more markers is determined to be MSI-H and positive MSI for only 1 marker is determined to be MSI-L (low-frequency MSI). When no positive MSI is observed for any marker, it is determined to be MSS (microsatellite stable). MMR function in a tumor is judged to be deficient (dMMR) for MSI-H tumors and as proficient (pMMR) for MSI-L/MSS tumors. The Bethesda panel contains 3 dinucleotide repeat markers, which have been reported to be less sensitive and less specific to MSI than mononucleotide repeat markers. In recent years, in dMMR testing, panels consisting of only mononucleotide repeat markers (pentaplex and the MSI test kit [FALCO]) are often used. BAT25 and BAT26, mononucleotide repeat markers used in many panels, are high in both sensitivity and specificity for MSI [42].

In September 2018, in Japan, "MSI test kit (FALCO)" was approved as a companion diagnostic for pembrolizumab. This test kit adopts a panel consisting of only mononucleotide repeat markers (BAT-25, BAT-26, MONO-27, NR-21 and NR-24) (**Table 7**). These markers display quasi-monomorphism, and the quasi-monomorphic variation range (QMVR) of each marker is within constant limits irrespective of race (**Table 8**) [43,44]. When normal tissues are analyzed with the MSI test kit (FALCO), the length of each microsatellite marker falls within the range of a mean $\pm$ 3 bases (QMVR). Therefore, by defining a marker with a length outlying the QMVR as being MSI-positive (**Fig. 1**), MSI status can be evaluated using only tumor tissues. Actually, for many solid tumors, the MSI-H status determined only with a tumor tissue was consistent with that determined with a pair of normal and tumor tissues.

For colorectal cancer, the concordance rate of the dMMR determination between MSI testing and the IHC for MMR proteins (refer to "2.4.2 Immunohistochemistry for MMR proteins") has been reported to be $\geq 90\%$. However, some solid cancers other than colorectal cancer have shown slightly low concordance rates. As a possible cause for this finding, it has been suggested that the extent of altered repeat sequences may vary among organs: on average, a 6-base shift is observed for colorectal cancer (**Fig. 2**), while only a 3-base shift is observed for other solid tumors (**Fig. 3**) [45]. The MSI test kit (FALCO) uses the QMVR of the mean $\pm$ 3 bases as a criterion for evaluating each marker. Therefore, if the extent of the shift is small, MSI will test false-negative. Such false negative results have been reported for brain tumor, ureteral cancer, uterine body cancer, ovarian cancer, bile duct cancer and breast cancer. Therefore, MSI testing results need to be interpreted cautiously, particularly when MSI testing is performed with only tumor tissues.

2.4.2 Immunohistochemistry (IHC) for MMR proteins

The expression of MMR proteins (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2) in tumor tissue is examined by IHC to evaluate whether the tumor is dMMR. In the evaluation, an internal positive control (the glandular base of the colonic mucosa or the germinal center of a lymphoid follicle in non-tumor tissue) is used to check the appropriateness of staining. If all 4 proteins are expressed, the tumor is determined to be MMR-proficient, and if the expression of at least 1 protein is lost, the tumor is determined to be dMMR. An advantage of using IHC instead of MSI testing is that genes responsible for dMMR status can be presumed based on the pattern of proteins whose expression is lost. For example, MSH6 can form a heterodimer only with MSH2. Therefore, if the MSH2 gene is altered, MSH6 becomes unstable as the protein and becomes degraded, resulting in the loss of both MSH6 and MSH2 expressions in immunohistochemistry. In contrast, MSH2 can form a heterodimer with MSH3, as well as with MSH6. Therefore, even if the MSH6 gene is altered, MSH2 expression is maintained. Similarly, PMS2 can form a heterodimer only with MLH1, but MLH1 can form heterodimers with proteins other than PMS2 (**Fig. 4**). In many cases, the staining patterns in **Table 9** are displayed. If a staining result does not show any of these patterns, check the appropriateness of staining. If a difficulty arises in judgment, perform additional testing such as MSI testing to make a comprehensive judgment.

It is recommended to evaluate 4 proteins, MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2. However, if the evaluation of the 4 proteins is difficult because the amount of specimens is limited or for other reasons, screening only with MSH6 and PMS2 is acceptable [46].

2.4.3 NGS testing

The evaluation of deficient MMR function using the NGS techniques is broadly divided into methods that target only microsatellite regions and those that evaluate MMR function as part of comprehensive cancer genome profiling. As an example of the former, the MSIplus panel has been reported [47]. This method measures the lengths of a total of 18 different microsatellite marker regions using the NGS technique. If instability is detected in 33% or more of the markers, the condition is judged to be MSI-H.

An example of the latter is the FoundationOne CDx. This method evaluates changes in the lengths of 95 intronic microsatellite markers that were amplified as part of comprehensive cancer genome profiling, to make a diagnosis. The concordance rate between results from FoundationOne CDx and those from MSI testing or IHC was reported to be 97% [48]. Other methods include the MSIsensor algorithm using MSK-IMPACT [49], the MOSAIC algorithm using whole exome sequencing (WES) [50], and the MANTIS algorithm [51]. These methods determine a condition to be MSI-H differently

depending on databases and algorithms regarding the regions to be profiled and the microsatellite markers located in the regions.

2.4.4 Specimens suitable for dMMR testing and the number of testing

Recommended specimens are formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks. If it is histologically confirmed that a sufficient amount of tumor cells for the specific testing method is contained in the relevant tissue, a freshly frozen tissue specimen may be used. There are reports that the concordance rates of determined dMMR status in lymph node metastases were lower than those in liver metastases [52-54], while there are other reports that dMMR testing results did not differ between primary lesions and metastatic lesions. Based on the mechanisms of tumor development, dMMR is presumed to be present from a relatively early phase. Therefore, the determined dMMR status is considered to be similar between primary lesions and metastatic lesions. When selecting specimens, however, a higher priority should be given to obtaining a sufficient amount of tumor cells than to the methods or sites of specimen collection. For the handling of specimens, refer to "Guidelines on the Handling of Pathological Tissue Samples for Genomic Medicine" and other related documents. Given that MLH1 and MSH6 protein expressions are reported to be lost after treatment with a regimen containing cisplatin [55,56], when specimens are collected at different time points, it is desirable to use specimens that have not yet been modified by pharmacotherapy for dMMR testing.

When multiple primaries, which have more than one primary site, are tested, the determined dMMR status can be different among the primary sites. If cancers are judged to be unresectable and more than one potential primary site is present, more advanced primary sites to be treated earlier should be estimated based on clinical judgement and tested for dMMR. However, if there is more than one primary site candidate, it is desirable to perform a biopsy again on metastatic sites to be treated earlier, to the extent possible, and dMMR testing. In Japan, MSI testing is covered by health insurance when used to screen for Lynch syndrome and to determine the applicability of PD-1/PD-L1 inhibitors. It is also allowed by health insurance to perform MSI testing for one purpose followed by performing MSI testing for another purpose.

2.5 PD-1/PD-L1 inhibitors for dMMR solid tumor

The PD-1 (CD279) molecule, which belongs to the CD28 family, is an immunosuppressive costimulatory signal receptor and was cloned by Honjo et al. in 1992 [57]. Subsequently, it was found that PD-1 is expressed in activated T cells and B cells and in myeloid cells, inhibits T cell activity in an antigen-specific manner by binding to its ligand, and plays an

important role in peripheral immune tolerance. PD-1 ligands include PD-L1 (CD274 and B7-H1) and PD-L2 (CD273 and B7-DC). The PD-1/PD-L1 pathway is the main immunoregulatory system utilized by cancer cells to escape T cell immunosurveillance and has been detected in various solid tumors.

As monoclonal antibody drugs to block this pathway, PD-1 inhibitors (pembrolizumab and nivolumab) and PD-L1 inhibitors (atezolizumab, avelumab and durvalumab) have been introduced into clinical practice. These drugs exert anti-tumor effects by reactivating anti-tumor immunity through the activation of tumor-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) in the tumor microenvironment. They exert anti-tumor effects through actions different from those of conventional cytotoxic anticancer drugs or molecular targeted drugs. Besides dMMR solid tumors, they were approved for 10 types of solid tumors by FDA and 8 types of solid tumors in Japan as of February 2019 and are used in clinical practice. Previously reported response rates of PD-1/PD-L1 inhibitors for various solid tumors are summarized in **Fig. 5**.

In dMMR solid tumors, genomic alterations occur with high frequency due to deficient MMR function, which sometimes leads to the synthesis of proteins with altered amino acids, parts of which are presented as antigenic peptides by human leukocyte antigens (HLA). These new antigens, called neoantigens, are recognized as non-self and activate Th1/CTL in tumor tissues. On the other hand, the expression of immune checkpoint molecules including PD-1 is induced, as a negative feedback. Thus, in dMMR solid tumors, regulatory mechanisms against tumors by the immune system play an important role in the suppression. Therefore, PD-1/PD-L1 inhibitors are expected to be effective.

The KEYNOTE-016 study was a phase II study to explore the efficacy and safety of pembrolizumab in patients with all solid tumors including colorectal cancer, and the outcomes from 86 patients with 12 types of dMMR solid tumors have been reported [58]. The outcomes were good with an objective response rate (ORR) of 53% (95% CI: 42–64%) and a complete response (CR) of 21%. Neither median progression-free survival (PFS) nor median overall survival (OS) was reached and no obvious differences were detected among different types of solid tumors [58].

Moreover, the KEYNOTE-164, a phase II study of pembrolizumab in patients with dMMR colorectal cancers was conducted with 2 cohorts, i.e., patients who had previously received chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin and irinotecan hydrochloride hydrate (Cohort A) and those who had previously received 1 or more regimens of chemotherapy (Cohort B). The treatment outcomes of 61 patients in Cohort A were good with an ORR of 28% (95% CI: 17–41), a median PFS of 2.3 months (95% CI: 2.1–8.1), and the median OS not reached. The median duration of response (DoR) was

not reached, and 82% of the patients who responded had a DoR of 6 months or longer [59]. Similarly, in the KEYNOTE-158 study, a phase II study of pembrolizumab in standard systemic treatment-unresponsive/intolerant patients with dMMR advanced solid tumors, the treatment outcomes of 94 patients were good with an ORR of 37% (95% CI: 28–48), a median PFS of 5.4 months (95% CI: 3.7–10.0), and a median OS of 13.4 months (95% CI: ≥ 10.0 , upper limit not reached), demonstrating efficacy irrespective of cancer types. Moreover, the median DoR was not reached, and 51% of the patients who responded had a DoR of 6 months or longer, demonstrating the sustained efficacy [60].

Adverse events were observed in 57.4% of the patients in the KEYNOTE-164 study. Common adverse drug reactions ($\geq 10\%$) were arthralgia (16.4%), nausea (14.8%), diarrhea (13.1%), asthenia (11.5%), and pruritus (11.5%) [59]. In the KEYNOTE-158 study, adverse events were observed in 61.7% of the patients, and common adverse drug reactions ($\geq 10\%$) were fatigue (11.7%) and pruritus (11.7%) [60]. Moreover, in a report on the incidences of adverse events at the time of the approval of the additional indication of pembrolizumab for MSI-H solid tumors (including patients with malignant melanoma, non-small cell lung cancer, classical Hodgkin's lymphoma, and urothelial cancer), adverse events of Grade 3 or higher were observed in 20.7% of the patients, and those observed in $\geq 1\%$ of the patients were neutropenia (2.9%), thrombocytopenia (1.3%), diarrhea (1.4%), pneumonitis (1.4%) and malaise (1.3%). Unlike conventional anticancer drugs, not only adverse events such as arthritis, nausea, malaise and pruritus but also unique autoimmune disease-like immune-related adverse events (irAEs) may occur. Therefore, careful whole-body management is required (for details, refer to the "Management of toxicities from immunotherapy: JSMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up").

3. Lynch syndrome

Lynch syndrome is an autosomal dominant hereditary disease caused by pathogenic variants of the MMR gene in the germline. Lynch syndrome is a rare disease, accounting for 2–4% of all colorectal cancers according to reports from Europe and the United States. However, since various malignant tumors including colorectal cancer and endometrial cancer develop in patients and their family (**Table 10**), it is clinically important to diagnose Lynch syndrome.

In patients with Lynch syndrome, one allele of the MMR gene has a pathogenic variant of the germline. If the other wild type allele acquires a loss-of-function alteration (including methylation in the promoter region), MMR function is lost, this is considered to contribute to cancerization.

In Japan, if clinical information of a patient meets the Amsterdam Criteria II (**Supplemental Table S1**) or the revised Bethesda Guidelines (**Supplemental Table S2**), MSI testing or IHC are recommended for the secondary screening (**Supplemental Fig. S1**). In Europe and the United States, a universal screening in which MSI testing or IHC is performed in all (or ≤ 70 -year-old) patients with colorectal cancer or endometrial cancer, irrespective of the presence of findings suggesting Lynch syndrome has been proposed.

If the result of MSI testing or IHC suggests Lynch syndrome, the genetic testing of the MMR gene should be considered for definitive diagnosis. If genetic testing is conducted, it is recommended to properly select subjects to be tested (the patient and relatives) and to provide them with genetic counseling before and after genetic testing. Some patients have genetic alterations that are not detectable by the current genetic testing methods, and a definitive diagnosis of Lynch syndrome cannot be made in these patients. Therefore, results should be interpreted carefully.

[Note: Usefulness of BRAF testing in patients who were determined to have dMMR by dMMR testing]

The main reason for sporadic colorectal cancers to become dMMR is an acquired abnormal methylation in the promoter region of the MLH1 gene. In these cancers, the loss of MLH1/PMS2 protein expression is detected by immunohistochemistry. In 35–43% of MSI-H colorectal cancers, the BRAF V600E mutation is detected [15], while in colorectal cancers in patients with Lynch syndrome, almost no BRAF V600E mutations are detected even in MSI-H cancers [9]. Therefore, in the medical care for colorectal cancer, if the dMMR testing result shows MSI-H or the loss of MLH1/PMS2 expression, checking for the BRAF V600E mutation helps distinguish Lynch-associated colorectal cancers from sporadic ones [61]. However, caution is needed because it has been reported that the BRAF V600E mutation was detected in some colorectal cancers that developed in patients with Lynch syndrome attributable to the PMS2 gene. For solid tumors other than colorectal cancer, the usefulness of a differential diagnosis with BRAF V600E mutation has not been reported.

4. Clinical questions (CQs)

The following requirements have been prepared regarding the dMMR testing performed to select patients who are likely to benefit from PD-1/PD-L1 inhibitors and the administration of them. They are shown in the form of answers to the 11 requirements we formulated followed by their recommendation levels (**Table 11**).

CQ1 Patients for whom dMMR testing is recommended

CQ1-1: For patients with solid tumors who are receiving standard systemic treatment or who have difficulty receiving any standard treatment, dMMR testing is highly recommended to determine eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors.

Recommendation level: Strong recommendation [SR: 15, R: 1, ECO: 0, NR: 0]

Based on the results of a pooled analysis of 149 patients with advanced/recurrent dMMR solid tumors that progressed after chemotherapy from 5 clinical studies of pembrolizumab (KEYNOTE-016 study, KEYNOTE-164 study (Cohort A), KEYNOTE-012 study, KEYNOTE-028 study and KEYNOTE-158 study), the United States Food and Drug Administration (FDA) approved pembrolizumab for dMMR solid tumors including colorectal cancers that are resistant to standard systemic treatment or for which no standard treatment is available, on May 23, 2017. In Japan, pembrolizumab was approved on December 21, 2018, based on the updated results of the KEYNOTE-164 study (Cohort A) and KEYNOTE-158 study (**Table 12**).

A study of nivolumab monotherapy and nivolumab/ipilimumab (an anti-CTLA4 antibody drug) combination therapy in patients with dMMR colorectal cancers (the CheckMate-142 study) reported good outcomes with the ORRs of 31% and 55%, respectively, and the median PFSs was not reached in either group [62,63]. A therapeutic effect was observed irrespective of the degree of PD-L1 expression, the presence of the BRAF/KRAS mutations, and the presence of Lynch syndrome. Patient evaluation using EORTC QLQ-C30 demonstrated improved QOL and clinical symptoms [62,63]. Based on these results, the FDA approved nivolumab monotherapy in August 2017 and nivolumab/ipilimumab combination therapy in July 2018 for metastatic dMMR colorectal cancers that progressed after treatment with fluoropyrimidine, oxaliplatin and irinotecan. For durvalumab, a PD-L1 inhibitor, a phase II study in patients with dMMR colorectal cancers and phase I/II studies in patients with dMMR solid tumors were conducted and demonstrated an efficacy with the ORR for colorectal cancers of 22% and an overall ORR of 23% [64]. Efficacy for dMMR solid tumors was reproduced in case reports and the analyses of dMMR subgroups in prospective phase II studies.

Because the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors for dMMR solid tumors was demonstrated in patients who had received chemotherapy, these drugs cannot be treatment options for the first-line treatment. Considering the turnaround time (TAT) of dMMR testing, it is desirable to start first-line treatment (standard systemic treatment) established for each organ without waiting for the result of dMMR testing, in principle. In some organs, however, first-line treatments using molecular targeted drugs are

selected based on genetic testing results using tumor tissue specimens, for example, HER2 testing for gastric cancer and RAS/BRAF testing for colorectal cancer. In such cases, performing dMMR testing along with these tests is considered to be appropriate in terms of the utilization of limited tumor tissue specimens and not losing a therapeutic opportunity with PD-1/PD-L1 inhibitors in the future. On the other hand, as for non-small cell lung cancer, the amount of tumor tissue specimens available for genetic testing is limited in some cases. In such cases, a search for biomarkers, such as the expression of EGFR, ALK and PD-L1, which is more important than dMMR testing, has priority.

As for dMMR colorectal cancer, the KEYNOTE-164 study reported good outcomes not only in patients who had received chemotherapy with fluoropyrimidines, oxaliplatin, and irinotecan hydrochloride hydrate (Cohort A) but also in 63 patients who had received one or more regimens of chemotherapy (Cohort B) with the ORR of 32% (95% CI: 21–45), the median PFS of 4.1 months (95% CI: ≥ 2.1 , upper limit not reached), and the median OS not reached. Therefore, the use of pembrolizumab in second- or later-line treatment is considered. Moreover, a phase III study comparing standard systemic treatment and pembrolizumab therapy in patients receiving first-line treatment is underway. If this study demonstrates the efficacy of pembrolizumab in first-line treatment for dMMR colorectal cancers, dMMR testing before the start of first-line treatment would be desirable.

The efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors has been confirmed consistently in dMMR solid tumors, although these reports did not have a sufficient number of patients by cancer type or by treatment line. Molecular biology also suggests a commonly high immunogenicity in dMMR solid tumors. As for adverse events, although caution is needed for the serious immune-related adverse events that often occur, they are generally tolerable. Therefore, for all patients with dMMR solid tumors, including tumors for which PD-1/PD-L1 inhibitors have no approved organ-specific indications from the viewpoint of efficacy and safety, PD-1/PD-L1 inhibitors can be a potent treatment option. Previous clinical studies were conducted in patients who had difficulty receiving standard systemic treatment (including patients with treatment resistance, intolerance due to adverse events, and not treated at patients' request). When cancer progresses, the patient's general condition is often worsened. Considering the TAT of dMMR testing, it is desirable to perform dMMR testing early to determine eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors.

Based on the above considerations, for patients with solid tumors who are receiving standard systemic treatment or who have difficulty receiving any standard treatment, dMMR testing is highly recommended to determine eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors.

CQ1-2: For patients with unresectable solid tumors, irrespective of MMR status, for which clinical application of PD-1/PD-L1 inhibitors has already been approved, dMMR testing should be considered to determine eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors.

Recommendation level: Expert Consensus Opinion [SR: 1, R: 10, ECO: 5, NR: 0]

As of April 2019, **Table 13** shows the types of solid tumors for which PD-1/PD-L1 inhibitors can be used in clinical practice or are expected to be used in the future (as of April 2019).

For solid tumors for which PD-1/PD-L1 inhibitors can be used in second- or later-line treatment irrespective of MMR function, the applicability of PD-1/PD-L1 inhibitors is judged irrespective of MMR function. Therefore, in principle, it is not necessary to perform dMMR testing. For gastric cancer, nivolumab therapy is recommended in third- or later-line treatment irrespective of the presence of microsatellite instability, but only for dMMR cancer, the guidelines recommend the use of the therapy in second- or later-line treatment [65]. Thus, if the treatment line of PD-1/PD-L1 inhibitors is expected to become earlier depending on MMR function, administration of dMMR testing is also considered.

If there is a solid tumor for which the applicability of PD-1/PD-L1 inhibitors is judged based on a biomarker other than the dMMR status such as PD-L1 expression and the biomarker is negative, dMMR testing is recommended because PD-1/PD-L1 inhibitors are expected to be effective if the tumor is dMMR, as shown in **Fig. 6**.

CQ1-3: For patients with solid tumors that are curable with local treatment, dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors is not recommended.

Recommendation level: No recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 3, NR: 13]

For malignant melanoma, PD-1 inhibitors have demonstrated efficacy as adjuvant therapy and have been approved (KEYNOTE-054 study [66] and ONO-4538-21 study [67]). For non-small cell lung cancer, durvalumab, a PD-L1 inhibitor, has been approved based on the results of the PACIFIC study, a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study of durvalumab administered sequentially in patients with unresectable locally advanced cancer (stage III) who did not show disease progression after curative concurrent chemoradiotherapy (CRT) using platinum drugs [68]. However, since no difference in efficacy due to MMR function has been reported from these studies, dMMR testing before treatment is not necessary in principle. For other solid

tumors, the efficacy of immune checkpoint inhibitors as perioperative treatment has not been established. Therefore, if the tumor is curable with local therapy, dMMR testing to select therapeutic drugs is not necessary in principle. Thus, at present, for patients with solid tumors that are not locally advanced or metastatic, dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors is not recommended.

However, it is known that dMMR is a favorable prognostic factor for colorectal cancer, particularly for stage II colon cancer, and if the cancer is dMMR, adjuvant therapy with fluoropyrimidines is unnecessary. Therefore, it is considered to be desirable to perform dMMR testing to judge the necessity of adjuvant chemotherapy (for details, refer to "Guidance on Genetic Testing in the Clinical Practice of Colorectal Cancer, Third Edition"). Moreover, currently, a study to verify the efficacy of perioperative use of immune checkpoint inhibitors and a study to concurrently use immune checkpoint inhibitors and chemoradiotherapy for locally advanced cancer are underway. If good outcomes are obtained from these studies, dMMR testing will be necessary for solid tumors curable with local therapy.

CQ1-4: For patients with solid tumors who have already undergone treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors, dMMR testing for redetermining eligibility PD-1/PD-L1 inhibitors is not recommended.

Recommendation level: No recommendation [SR: 0, R: 0, ECO: 3, NR: 13]

For some solid tumors, PD-1/PD-L1 inhibitors have been approved irrespective of MMR function. The effectiveness of a PD-1/PD-L1 inhibitor in patients who have already received another PD-1/PD-L1 inhibitor has not been demonstrated. Therefore, dMMR testing for the purpose of administration of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with solid tumors who have already received a PD-1/PD-L1 inhibitor is not recommended.

CQ1-5: When a tumor is detected in patients already diagnosed with Lynch syndrome, dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors is recommended.

Recommendation level: Recommendation [SR: 10, R: 6, ECO: 0, NR: 0]

Although the frequency of dMMR is high (80–90%) in Lynch-associated colorectal cancers [69], not all tumors that develop in patients with Lynch syndrome have dMMR. Because the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors is influenced by the MMR function of the tumor, PD-1/PD-L1 inhibitors are not expected to be effective for pMMR tumors even in patients with Lynch syndrome. Therefore, dMMR testing for determining eligibility for

- 1 PD-1/PD-L1 inhibitors is also recommended for tumors that develop in patients with
- 2 Lynch syndrome.
- 3

CQ2 dMMR testing methods

CQ2-1: As dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors, MSI testing is highly recommended.

Recommendation level: Strong recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]

The pooled analysis of patients with dMMR from 5 KEYNOTE studies (KEYNOTE-016 study, KEYNOTE-164 study (Cohort A), KEYNOTE-012 study, KEYNOTE-028 study, and KEYNOTE-158 study) that enrolled patients who were determined to be dMMR based on IHC or MSI testing performed at each study site demonstrated good anti-tumor effect of pembrolizumab. Among 149 patients, 60 patients were determined to be dMMR by MSI testing alone, 47 patients by IHC alone, and 42 patients by both tests [70]. Among them, only 14 patients were determined to be MSI-H by MSI testing performed at a central testing laboratory. A phase II study of nivolumab in patients with colorectal cancer who were determined to be dMMR (the CheckMate-142 study) enrolled patients who were determined to be dMMR by IHC or MSI testing performed at each study site and has demonstrated the efficacy of nivolumab [62]. Thus, if a cancer is determined to be dMMR by either IHC or MSI testing, it is eligible for PD-1/PD-L1 inhibitors, although there may be some differences depending on the type of cancer.

In Japan, in September 2018, "MSI test kit (FALCO)" was approved as a companion diagnostic for pembrolizumab. Any institution in Japan can order this test, and the test is performed in quality-assured testing facilities. Moreover, this test kit can determine the dMMR status by testing tumor tissue alone if tumor cells account for $\geq 40\%$ of the tumor tissue, which is therefore very convenient [45]. Thus, as a dMMR testing method for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors, MSI testing is highly recommended.

CQ2-2: As dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors, immunohistochemistry (IHC) is recommended.

Recommendation level: Recommendation [SR: 10, R: 6, ECO: 0, NR: 0]

As mentioned above, the efficacy of immune checkpoint inhibitors was demonstrated in patients enrolled in the pooled analysis of 5 KEYNOTE studies and those in the Checkmate-142 study, who were diagnosed as having dMMR based on IHC or MSI testing performed at each study site. In both analyses, the efficacy of PD-1 inhibitors was demonstrated also in patients who were determined to be dMMR by IHC alone. Actually, in the Checkmate-142 study, in which MSI was determined centrally by MSI testing (with 5 markers used in the Bethesda panel and TGF α type 2), 14 of the 74 patients who were

determined to be dMMR at each study site were judged to be non-MSI-H. However, 3 of the 14 patients (21%) responded to treatment [62], and this fact suggests that even when the results of the two tests are not consistent and the dMMR was diagnosed based only on one test, the anti-tumor effect of immune checkpoint inhibitors can be expected. Compared to MSI testing and NGS testing, IHC can be performed inexpensively at individual medical institutions. However, there are some issues. More specifically, as of March 2019, no antibody for IHC has been approved as an in vitro diagnostic in Japan; there are variations in staining depending on the antibodies and staining conditions; and the evaluation method has not been well established. Consequently, IHC is recommended as a dMMR testing method for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors. (However, as of March 2019, no antibody for IHC has been approved as an in vitro diagnostic in Japan.)

While a high concordance rate between MSI testing results and IHC results has been reported, some inconsistent cases have been reported. One example is pathogenic missense variants of the MMR genes [71,72]. In this case, proteins that have lost MMR function are expressed. Therefore, the MSI testing result indicates MSI-H and the tumor is determined to be dMMR, while in IHC, MMR proteins are detected, and the tumor is determined to be MMR-proficient (false negative). For this dMMR tumor, PD-1/PD-L1 inhibitors are presumed to be effective. It has been reported that such missense variants are observed in approximately 5% of patients with Lynch syndrome [73]. On the other hand, possible causes of false-negative cases by MSI testing include a low tumor cell ratio. Actually, a tumor cell ratio of $\geq 50\%$ is recommended for the MSI test (FALCO). The positive predictive value of IHC or MSI testing has been reported to be 90.3% [74]. It has been reported that when patients who were diagnosed with dMMR solid tumors by IHC or MSI testing and received PD-1/PD-L1 inhibitors but did not respond to the therapy were evaluated again by both MSI testing and IHC, 60% of them were found to be MSI-L/MSS/pMMR [74]. In order to extensively identify patients who can benefit from PD-1/PD-L1 inhibitors, testing should be performed based on a good understanding of the characteristics of both tests. If a false-positive or false-negative result is expected or if there are doubts about the precision or results of the test, performing the other test should be considered.

CQ2-3: As dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors, an NGS testing approach for which analytical validity has been established is recommended.

Recommendation level: Recommendation [SR: 7, R: 9, ECO: 0, NR: 0]

1 In Japan, on December 27, 2018, the FoundationOne CDx received marketing approval
2 for obtaining comprehensive cancer genome profiles of a tumor tissue from patients
3 with solid tumors and for detecting somatic cell genetic alterations to determine the
4 applicability of some molecular targeted drugs.

5 Because FoundationOne CDx includes MSI testing using the NGS method, the
6 comprehensive cancer genome profiling and MSI testing (the NGS method) can be
7 performed simultaneously for each cancer type with specimens and at the timing
8 specified in the latest guidelines and other documents issued by relevant academic
9 societies. However, as of March 2019, dMMR testing using the FoundationOne CDx is
10 not covered by health insurance, and there are requirements for facilities to perform the
11 FoundationOne CDx. Therefore, dMMR determination using the NGS method can be
12 accessed at limited facilities in Japan. The FoundationOne CDx also has problems in
13 feasibility. More specifically, it has a certain level of failure rate and needs a large amount
14 of DNA for analysis.

15 In the 5 KEYNOTE studies and the Checkmate-142 study conducted for the application
16 for the FDA approval of pembrolizumab, screening tests for dMMR did not include NGS
17 testing. However, the determination of MMR function using NGS testing and MSI testing
18 have a similar measurement principle in that a repeat number of microsatellites is used
19 to determine whether a tumor is dMMR, and it has been reported that the concordance
20 rates between these tests were extremely high, 99.4% in colorectal cancers and 96.5%
21 in solid tumors other than colorectal cancers [75]. Moreover, when inconsistent cases
22 were analyzed, they were dMMR by IHC, suggesting that NGS testing is more useful.
23 Therefore, it is scientifically unnecessary to perform testing using the MSI test kit (FALCO),
24 a companion diagnostic, or IHC to reconfirm the status determined to be MSI-H by NGS
25 testing, for which analytical validity has been established in the determination of MSI.
26 Thus, an NGS testing approach for which analytical validity has been established is
27 recommended as a dMMR testing method for determining eligibility for PD-1/PD-L1
28 inhibitors.

29 30 **[Note: Liquid biopsy test]**

31 The usefulness of liquid biopsy, which uses body fluid samples such as blood and urine
32 to diagnose the condition of a tumor instead of directly using tumor tissues, has also
33 been reported. The blood usually has a certain amount of free DNA, but the amount of
34 free DNA increases in cancer patients. DNA present in plasma, regardless of whether it
35 is from normal cells or tumor cells, is called cell-free DNA (cfDNA). Because cfDNA in a
36 cancer patient contains DNA from tumors, it is often called circulating tumor DNA

(ctDNA). Studies that verified tumor tissues and ctDNA using the MSI test kit and NGS testing reported high sensitivity (86–100%) and specificity (99–100%) [76,77]. If no tumor tissue is available for testing, therefore, a test using ctDNA is expected to detect genetic alterations in tumor cells in a minimally invasive manner and in real time.

[Note: Relationship between TMB/PD-L1 and MMR]

As biomarkers for the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors, MSI-H, tumor mutation burden-high (TMB-H), and PD-1/PD-L1 protein expression have been reported.

The proportion of these factors (biomarkers) varies among different cancer types and one factor can confound other factors. In a report of the study that verified the associations among MSI (by NGS), TMB, and PD-L1 protein expression in 11,348 patients with solid tumors, the frequency of the factors and how the factors confound each other vary depending on cancer types (**Table 14**) [75,78]. At present, the descriptions of related biomarkers in the indications of PD-1/PD-L1 inhibitors are only as follows: "pembrolizumab for advanced/recurrent non-small cell lung cancers (It may be use monotherapy if tumor tests positive for PD-L1. In regard to the PD-L1 expression ratio of tumor cells (Tumor Proportion Score; TPS), become familiar with the "related clinical trials". It should be tested by pathologists with sufficient experience, in examination facilities, and using vitro diagnostic development.)," and "pembrolizumab for advanced/recurrent MSI-H solid tumors that progressed following cancer chemotherapy." However, it is very likely that indications based on each biomarker will increase as clinical studies progress and new findings are obtained in the future. Because there was no correlation between the presence of PD-L1 expression and the therapeutic effect of nivolumab in patients diagnosed with dMMR in the Checkmate-142 study [62], PD-1/PD-L1 inhibitors are expected to be effective even when the tumor is negative for PD-L1 expression, as long as it is dMMR.

Thus, at present, TMB or PD-1/PD-L1 testing is not essential to determine the applicability of PD-1/PD-L1 inhibitors. However, it is very likely that they will be recommended in the future to further select patients for whom PD-1/PD-L1 inhibitors are expected to be effective.

CQ3 Medical care system

CQ3-1: It is highly recommended to carry out dMMR testing in an environment that can ensure technical accuracy and the quality of the results.

Recommendation level: Strong recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]

Requirements for the quality assurance of testing need to be considered in terms of facility certification, test details, levels and qualifications of testers, staff education and risk management. It is desirable that testing facilities ensure the reliability of the precision of testing by obtaining and maintaining ISO 15189 (Medical laboratories—Requirements for quality and competence), an international standard, or external certifications by the College of American Pathologists (CAP) or other organizations. The quality assurance of test details and testers should be implemented according to the "OECD Guidelines for Quality Assurance in Molecular Genetic Testing," "Japanese Best Practice Guidelines for Genetic Testing, Commentated Edition," or other relevant documents. For the handling of specimens, please refer to the "Guidelines on the Handling of Pathological Tissue Samples for Genomic Medicine."

CQ3-2: It is highly recommended to carry out dMMR testing in an environment with established genetic diagnostic and genetic counseling systems.

Recommendation level: Strong recommendation [SR: 16, R: 0, RCO: 0, NR: 0]

Deficient DNA mismatch repair testing, which is used for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors, has been utilized for screening or as an auxiliary diagnostic method for Lynch syndrome. Therefore, when dMMR testing is performed, informed consent should be obtained after explaining that this test can also be used as screening for Lynch syndrome (refer to "Clinical Practice Resources of the Japanese Society for Familial Tumors" and "Guidance on Genetic Testing in the Clinical Practice of Colorectal Cancer, Third Edition, edited by the Japanese Society of Medical Oncology, November 2016"). As part of the basic clinical practice of cancer, it is assumed that a patient's family history is taken at the first visit. However, if the patient has been found to have dMMR, the possibility of Lynch syndrome should be reevaluated by checking his or her family history again or through other methods. On the assumption that genetic testing may be considered, a system to provide expert consultation and genetic counseling about the interpretation of test results, subsequent healthcare, heredity in relatives, and other relevant topics must be established in the institution or partner institutions.

Please refer to the following e-learning sites created as part of the construction of a nationwide unified genetic analysis/diagnostic system and the development of a training program by an expert panel consisting of experts from multiple institutions and multiple occupations in collaboration with related academic societies such as the Japanese Society of Medical Oncology.

- e-Learning site about gene-level information regardless of primary tumor site: e-

Precision Medicine Japan (<https://www.e-precisionmedicine.com>)

• e-Learning site about cancer and heredity, and hereditary tumors: Hereditary Tumors e-Learning (<https://www.e-precisionmedicine.com/ja/familial-tumors>)

CQ3-3: It is highly recommended that immune checkpoint inhibitors are used in an environment where adequate measures can be taken in response to immune-related adverse events.

Recommendation level: Strong recommendation [SR: 16, R: 0, ECO: 0, NR: 0]

Immune checkpoint inhibitors activate and maintain tumor immunity by blocking co-inhibitory molecules, which work to suppress immunity in various immune cells. Unlike conventional cytotoxic anticancer drugs or molecular targeted drugs, they do not act directly on cancer cells. They exert their effect by activating immune cells. Since irAEs may occur due to the activation of immune cells, whole body management is required. Because a delay in response and treatment can lead to a fatal course, immune checkpoint inhibitors should be administered in an environment where adequate measures can be taken (for the handling of each adverse event, refer to the "Guidelines for Cancer Immunotherapy", and for measures in each cancer type, refer to the "Optimal Use Promotion Guidelines" in addition to the "Guidelines for Cancer Immunotherapy").

It is recommended to meet the following criteria (excerpted from "Optimal Use Promotion Guidelines"):

(1) About institutions

Designated cancer hospitals and advanced treatment hospitals designated by the Minister of Health, Labour and Welfare, designated cancer hospitals designated by the prefectural governor, and other hospitals that have physicians with sufficient experience in cancer treatment including cancer pharmacotherapy.

(2) About a system to manage pharmaceutical information within the hospital

The hospital has full-time staff engaged in the pharmaceutical information management and an established system to promptly implement the following actions: liaison for receiving information from pharmaceutical companies; management of pharmaceutical information including that on efficacy and safety, and provision of information to physicians; reporting of any adverse events if they should occur; and others.

(3) About the handling of adverse drug reactions

The hospital has an established 24-hour clinical care system that can promptly provide proper diagnosis and treatment of adverse drug reactions in case serious adverse drug

1 reactions occur. Because there are a variety of irAEs, a system to cooperate with experts
2 specializing in respective organs and pathologies needs to be established at the
3 institution or partner institutions. Moreover, it is desirable to have an established team
4 medical care system in which healthcare professionals who are engaged in cancer-
5 related clinical practice and have specialized knowledge and skills perform screening for
6 pain, including monitoring for adverse drug reactions, and share the information with
7 attending physicians.

8 9 **5. Conclusion**

10 Many clinical trials have reported the efficacy of immune checkpoint inhibitors in the
11 treatment of dMMR advanced solid tumors. However, there are some issues related to
12 administering immune checkpoint inhibitors in the clinical setting. We have prepared a
13 provisional clinical opinion that proposes the requirements to perform the dMMR
14 testing properly in order to select patients who are likely to benefit from immune
15 checkpoint inhibitors and to administer them safely.

16 17 **Acknowledgement**

18 This work was supported by JSCO. The authors would like to thank Prof. Y. Kitagawa, the
19 president of JSCO for support, Mr. S. Akimoto, Mr. Y. Yamamoto from the secretariat of
20 JSCO, for their on-site assistance and support during the face to face meeting of experts,
21 and BIC (www.bic.co.jp) for the English language review.

22 23 **Funding**

24 All costs relating to this manuscript were covered from following public funds; Japan
25 Agency for Medical Research and Development (AMED) Innovative Cancer Practical
26 Medical Research Business “Construction of a national shared genetic
27 analysis/diagnostic system and development of a research program by an Expert Panel
28 formed of multicenter, multidisciplinary experts using the genetic screening platform
29 formed by the Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan”
30 (research representative – Takayuki Yoshino, 18ck0106233h0003), and Ministry of
31 Health, Labour, and Welfare General Research Enterprise for Promoting Cancer
32 Measures “Improvement in the quality of systems for providing medical treatment
33 through the creation of guidelines for diagnosing rare forms of cancer” (Research
34 Representative – Yasuhiro Kodera, (H29 -measures against cancers- public-013).

35 36 **Conflicts of interest**

1
2

Reference

1. Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat.* 2011; 32(4): 407-414.
2. Niessen RC, Hofstra RM, Westers H et al. Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer.* 2009; 48(8): 737-744.
3. Goel A, Nguyen TP, Leung HC et al. De novo constitutional MLH1 epimutations confer early-onset colorectal cancer in two new sporadic Lynch syndrome cases, with derivation of the epimutation on the paternal allele in one. *Int J Cancer.* 2011; 128(4): 869-878.
4. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348(10): 919-932.
5. Peltomaki P. Lynch syndrome genes. *Fam Cancer.* 2005; 4(3): 227-232.
6. McGivern A, Wynter CV, Whitehall VL et al. Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Fam Cancer.* 2004; 3(2): 101-107.
7. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357(6349): 409-413.
8. Alicia Latham, Preethi Srinivasan, Yelena Kemel et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 286-295.
9. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016; 22(11): 1342-1350.
10. Funkhouser WK Jr., Lubin IM, Monzon FA, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2012; 14(2): 91–103.
11. Asaka S, Arai Y, Nishimura Y et al. Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B. *Carcinogenesis.* 2009; 30(3): 494-499.
12. Ishikubo T, Nishimura Y, Yamaguchi K et al. The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males. *Cancer Lett.* 2004; 216(1): 55-62.
13. Fujiiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res.* 2017; 37(1): 239-247.
14. Kajiwarra T, Shitara K, Denda T et al. The Nationwide Cancer Genome Screening

- 1 Project for Gastrointestinal Cancer in Japan (GI-SCREEN): MSI-status and cancer-
2 related genome alterations in advanced colorectal cancer (CRC)-GI-SCREEN 2013-
3 01-CRC sub-study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(suppl_15): abstr 3537.
- 4 15. Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y et al. Mutations of BRAF are associated with
5 extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J*
6 *Cancer*. 2004; 108(2): 237-242.
- 7 16. An JY, Kim H, Cheong JH et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: Its
8 prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J*
9 *Cancer*. 2012; 131(2): 505-511.
- 10 17. Yamamoto H, Perez-Piteira J, Yoshida T et al. Gastric cancers of the microsatellite
11 mutator phenotype display characteristic genetic and clinical features.
12 *Gastroenterology*. 1999; 116(6): 1348-1357.
- 13 18. Choi YY, Bae JM, An JY et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric
14 cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2014; 110(2): 129-135.
- 15 19. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E et al. HNPCC-associated small bowel cancer:
16 clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology*. 2005; 128(3): 590-599.
- 17 20. Chiappini F, Gross-Goupil M, Saffroy R et al. Microsatellite instability mutator
18 phenotype in hepatocellular carcinoma in non-alcoholic and non-virally infected
19 normal livers. *Carcinogenesis*. 2004; 25(4): 541-547.
- 20 21. Goeppert B, Roessler S, Renner M et al. Mismatch repair deficiency is a rare but
21 putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated
22 cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2019; 120(1): 109-114.
- 23 22. Roa JC, Roa I, Correa P et al. Microsatellite instability in preneoplastic and
24 neoplastic lesions of the gallbladder. *J Gastroenterol*. 2005; 40(1): 79-86.
- 25 23. Cloyd JM, Chun YS, Ikoma N et al. Clinical and Genetic Implications of DNA
26 Mismatch Repair Deficiency in Biliary Tract Cancers Associated with Lynch
27 Syndrome. *J Gastrointest Cancer*. 2018; 49(1): 93-96.
- 28 24. Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H et al. Genetic and clinical features of human
29 pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability.
30 *Cancer Res*. 2001; 61(7): 3139-3144.
- 31 25. Humphris JL, Patch AM, Nones K et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer.
32 *Gastroenterology*. 2017; 152(1): 68-74.
- 33 26. Cloyd JM, Katz MHG, Wang H et al. Clinical and Genetic Implications of DNA
34 Mismatch Repair Deficiency in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.
35 *JAMA Surg*. 2017; 152(11): 1086-1088.

- 1 27. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK et al. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic
2 Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(6):
3 1326-1336.
- 4 28. Lupinacci RM, Goloudina A, Buhard O et al. Prevalence of Microsatellite Instability
5 in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Gastroenterology.*
6 2018; 154(4): 1061-1065.
- 7 29. Riazzy M, Kalloger SE, Sheffield BS et al. Mismatch repair status may predict
8 response to adjuvant chemotherapy in resectable pancreatic ductal
9 adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2015; 28(10): 1383-1389.
- 10 30. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH et al. Management of extracolonic tumours in
11 patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4): 400-408.
- 12 31. Pal T, Permuth-Wey J, Kumar A et al. Systematic review and meta-analysis of ovarian
13 cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of
14 mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(21): 6847-6854.
- 15 32. Goodfellow PJ, Buttin BM, Herzog TJ et al. Prevalence of defective DNA mismatch
16 repair and MSH6 mutation in an unselected series of endometrial cancers. *Proc Natl*
17 *Acad Sci USA.* 2003; 100(10): 5908-5913.
- 18 33. Kim J, Kong JK, Yang W et al. DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry
19 and MLH1 Promotor Methylation Testing for Practical Molecular Classification and
20 the Prediction of Prognosis in Endometrial Cancer. *Cancers.* 2018; 10(9): E279.
- 21 34. Barrow E, Robinson L, Alduaij W et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic
22 cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin*
23 *Genet.* 2009; 75(2): 141-149.
- 24 35. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation
25 carriers. *Hum Mutat.* 2013; 34(3): 490-497.
- 26 36. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T et al. Prevalence of pathogenic germline variants
27 detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian
28 cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(68): 112258-112267.
- 29 37. Bonadona V1, Bonaïti B, Olschwang S et al. Cancer risks associated with germline
30 mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.*
31 2011;305(22):2304-2310.
- 32 38. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG et al. Dutch Lynch Syndrome Study Group. Risks of
33 Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.*
34 2010;102(3):193-201.
- 35 39. Huang D, Matin SF, Lawrentschuk N et al. Systematic Review: An Update on the
36 Spectrum of Urological Malignancies in Lynch Syndrome. *Bladder Cancer.* 2018; 4(3):

261-268.

40. Harper HL, McKenney JK, Heald B et al. Upper tract urothelial carcinomas: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. *Mod Pathol.* 2017; 30(1): 146-156.
41. Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol.* 2018; 12(8): 1286-1295.
42. Brennetot C, Buhard O, Jourdan F et al. Mononucleotide repeats BAT-26 and BAT-25 accurately detect MSI-H tumours and predict tumor content: implications for population screening. *Int J Cancer.* 2005; 113(3): 446-450.
43. Bando H, Okamoto W, Fukui T et al. Utility of the quasi-monomorphic variation range in unresectable metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Sci.* 2018; 109(11): 3411-3415.
44. Patil DT, Bronner MP, Portier BP et al. A five - marker panel in a multiplex PCR accurately detects microsatellite instability - high colorectal tumors without control DNA. *Diagn Mol Pathol.* 2012; 21(3): 127-133.
45. Wang Y, Shi C, Eisenberg R et al. Differences in Microsatellite Instability Profiles between Endometrioid and Colorectal Cancers: A Potential Cause for False-Negative Results? *J Mol Diagn.* 2017; 19(1): 57-64.
46. Shia J, Tang LH, Vakiani E et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(11): 1639-1645.
47. Hempelmann JA, Scroggins SM, Pritchard CC et al. MSIplus for Integrated Colorectal Cancer Molecular Testing by Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn.* 2015; 17(6): 705-714.
48. FoundationOne SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED)
49. Middha S, Zhang L, Nafa K et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precis Oncol.* 2017[Epub ahead of print]
50. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016; 22(11): 1342-1350.
51. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol.* 2017[Epub ahead of print]
52. Haraldsdottir S, Roth R, Pearlman R et al. Mismatch repair deficiency concordance between primary colorectal cancer and corresponding metastasis. *Fam Cancer.* 2016; 15(2): 253-260.

53. Barnetson R, Eckstein R, Robinson B et al. There is no increase in frequency of somatic mutations in metastases compared with primary colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003; 38(2): 149-156.
54. Jung J, Kang Y, Lee YJ et al. Comparison of the Mismatch Repair System between Primary and Metastatic Colorectal Cancers Using Immunohistochemistry. *J Pathol Transl Med*. 2017; 51(2): 129-136.
55. Bao F, Panarelli NC, Rennert H et al. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(12): 1798-1804.
56. Watanabe Y, Koi M, Hemmi H et al. A change in microsatellite instability caused by cisplatin-based chemotherapy of ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2001; 85(7): 1064-1069.
57. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992; 11(11): 3887-3895.
58. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409-413.
59. The safety and effectiveness of pembrolizumab in KYNOTE-164 study in Japanese application dossier.
60. The safety and effectiveness of pembrolizumab in KYNOTE-158 study in Japanese application dossier.
61. Domingo E1, Laiho P, Ollikainen M et al. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet*. 2004; 41(9): 664-668.
62. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9): 1182-1191.
63. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(8): 773-779.
64. Segal NH, Wainberg ZA, Overman MJ et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with microsatellite instability-high (MSI-H) tumors. *J Clin Oncol*. 2019; 37(suppl_4): abstr670.
65. Muro K, Van Cutsem E, Narita Y et al. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer; a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019; 30(1): 19-33.
66. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus

- 1 Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(19): 1789-1801.
- 2 67. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al. Site and timing of first relapse in stage III
3 melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*. 2010; 28(18):
4 3042-3047.
- 5 68. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after
6 Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 379(24): 2342-2350.
- 7 69. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP et al. Replication errors in benign and
8 malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer*
9 *Res*. 1994; 54(7): 1645-1648.
- 10 70. The safety and effectiveness of pembrolizumab in KEYNOTE-016 study, KEYNOTE-
11 164 study (Cohort A), KEYNOTE-012 study, KEYNOTE-028 study, KEYNOTE-158
12 study in FDA application dossier.
- 13 71. Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W et al. Tumours from MSH2 mutation carriers
14 show loss of MSH2 expression but many tumours from MLH1 mutation carriers
15 exhibit weak positive MLH1 staining. *J Pathol*. 2005; 207(4): 385-395.
- 16 72. Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G et al. Evaluation of microsatellite instability and
17 immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations
18 in hereditary nonpolyposis colon cancer families. *Cancer Res*. 2002; 62(12): 3485-
19 3492.
- 20 73. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair
21 function: a review. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16(6): 405-417.
- 22 74. Cohen R, Hain E, Buhard O et al. Association of Primary Resistance to Immune
23 Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer With Misdiagnosis of
24 Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status. *JAMA Oncol*. 2018
25 [Epub ahead of print].
- 26 75. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N et al. Microsatellite instability status determined
27 by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational
28 burden in 11,348 patients. *Cancer Med*. 2018; 7(3): 746-756.
- 29 76. Artyomenko A, Sikora M, Lefterova M et al. Microsatellite instability detection by
30 targeted sequencing of cell-free DNA. *Ann Oncol*. 2018; 29(suppl_8): abstr 1190P.
- 31 77. Deng A, Yang J, Lang J et al. Monitoring microsatellite instability (MSI) in circulating
32 tumor DNA by next-generation DNA-seq. *J Clin Oncol*. 2018; 36(suppl_15): abstr
33 12025.
- 34 78. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al. ESMO recommendations on microsatellite
35 instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-
36 L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach.

1 Ann Oncol. 2019 [Epub ahead of print]

2

3

Remarks

1. Global status of approval of immune checkpoint inhibitors for patients with dMMR solid tumors (as of February 2019)

The approval status in Japan and by the FDA are shown in **Supplemental Table S3 and 4**.

2. Recommendations in various guidelines

2.1 The NCCN guidelines (as of February 2019)

Recommendations for tests for individual cancer types, recommendations for PD-1/PD-L1 inhibitors, and whether organ-specific approval has been obtained for PD-1/PD-L1 inhibitors are shown in **Supplemental Table S5**.

2.2 ESMO guidelines

2.2.1 ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Recommendation: MSI testing

- MSI testing in the metastatic disease setting can assist clinicians in genetic counselling.
- MSI testing has strong predictive value for the use of immune check-point inhibitors in the treatment of patients with mCRC.

2.2.2 Pan-Asian Adapted ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Recommendation: Tumour mismatch repair (MMR) testing

- Immunohistochemistry (IHC) tests for MMR proteins or PCR tests for microsatellite instability (MSI) in the metastatic disease setting can assist clinicians in genetic counselling
- Tumour MMR testing has strong predictive value for the use of immune check-point inhibitors in the treatment of patients with mCRC

2.3.3 ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach

Summary of recommendations for MSI testing in the framework of immunotherapy are shown in **Supplemental Table S6**.

2.3 Descriptions in guidelines in Japan

1 Lynch syndrome and screening are described in the "JSCCR guidelines 2019 for the
2 treatment of colorectal cancer," "JSCCR Guidelines 2016 for the Clinical Practice of
3 Hereditary Colorectal Cancer," "Japanese Society of Medical Oncology Clinical
4 Guidelines: Molecular Testing for Colorectal Cancer Treatment, Third Edition" and
5 "Guideline for Gynecological Practice in Japan." (Colorectal cancer-related guidelines
6 also include a description of PD-1 inhibitors.) "The statement for use of pembrolizumab
7 monotherapy in patients with advanced/recurrent MSI-H esophageal or gastric cancer"
8 has been disclosed by Japanese Gastric Cancer Association. "Guidelines for Cancer
9 Immunotherapy" describe immunotherapy, the management of irAEs, and evidence of
10 immunotherapy for individual cancer types (including dMMR solid tumors).

別記様式第 2 号の 6 (2017 年 12 月 26 日版)

後腹膜脂肪肉腫の臨床病理学的特徴に関する 疫学研究

研究計画書 (観察研究)

研究責任者：

名古屋大学大学院医学系研究科 外科周術期管理学寄附講座
(名古屋大学医学部附属病院 消化器外科一)

職名・氏名 寄附講座教授 横山 幸浩

住所 名古屋市昭和区鶴舞町 65

直通電話番号 052-744-2222

FAX 番号 052-744-2230

e-mail yyoko@med.nagoya-u.ac.jp

研究事務局：

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学
(名古屋大学医学部附属病院 消化器外科一)

職名・氏名 病院助教 石井 健太

住所 名古屋市昭和区鶴舞町 65

直通電話番号 052-744-2222

FAX 番号 052-744-2230

e-mail kenta-i@med.nagoya-u.ac.jp

I 課題名

和文：後腹膜脂肪肉腫の臨床病理学的特徴に関する疫学研究

英文：Clinicopathological characteristics of retroperitoneal liposarcoma:

A single center descriptive study

II 研究組織

1 研究代表者（所属・職名・氏名）

名古屋大学大学院医学系研究科外科周術期管理学寄附講座

横山幸浩（寄附講座教授）

2 研究責任者（所属・職名・氏名）

名古屋大学大学院医学系研究科外科周術期管理学寄附講座

横山幸浩（寄附講座教授）

3 研究分担者（所属・職名・氏名）

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科学

石井健太（病院助教）

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科学

棚野正人（教授）

名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学

小寺泰弘（教授）

名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学

山田豪（講師）

名古屋大学医学部附属病院リハビリテーション科

西田佳弘（病院教授）

名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻、運動・形態外科学

小池宏（大学院生）

名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学

後藤百万（教授）

名古屋大学大学院医学系研究科泌尿器科学

佐々直人（講師）

4 共同研究者（所属・職名・氏名）

なし

III 研究等の概要

<研究の背景>

脂肪肉腫はまれな悪性腫瘍であり[1]、またその発生部位は四肢、後腹膜、頭

頸部と多岐にわたるため、整形外科のみならず消化器外科、泌尿器科、耳鼻科など多くの専門科にまたがる診療となることがある。中でも後腹膜の脂肪肉腫は、消化器外科、泌尿器科がその手術治療にあたることも多いが、特に本邦において、その臨床病理学的特徴はほとんど報告されておらず、最大の観察研究においてもその症例数は 25 例足らずである[2]。

＜研究の意義＞

特に本邦において、臨床病理学的特徴が十分解明されていない本疾患において、単施設ではあるが比較的大きなコホートからその疫学的情報を明らかにすることは、本疾患の診療に携わる臨床医にとって有益と考える。

＜研究の目的＞

後腹膜に発生した脂肪肉腫における臨床病理学的特徴を明らかにすること。

＜研究の科学的合理性の根拠＞

本邦において、後腹膜脂肪肉腫における臨床病理学的特徴に対する疫学研究の報告は極めて少ない[2]。

＜研究の対象＞

1 研究対象者の選択基準

2005 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日に当院で診療が行われ、画像検査、病理検査から後腹膜脂肪肉腫と診断された患者。

2 除外基準

なし

3 目標症例数

目標症例数：50 例

設定根拠：本邦における過去の報告より大きなコホートを目標とした。当院において、詳細な経過が記録されている 2005 年から 2018 年までの 14 年間を対象とした。症例数は 1 年間で 3～5 例と見込んだ。

4 取得する試料・情報

A. 人体から取得される試料

使用しない

B. 収集する情報等

既存情報

■診療目的で採取された既存情報

年齢、性別、初診日、紹介元、主訴、病悩期間、腫瘍の部位と大きさ、生検の有無、画像所見、術前診断、治療内容、手術の有無、手術日、術式、術後合併症の有無、術後在院期間、術後病理診断、その他治療（放射線療法や化学療法など）の詳細、転帰

- ・上記情報等該当時 2005 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日
- ・上記情報等の収集期間 実施承認日～2019 年 12 月 31 日
- ・情報等の保管場所 名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科学教室

<研究期間>

実施承認日～2020 年 12 月 31 日

<研究方法>

比較対象を設定しない描出的研究であり、本コホートの臨床病理学的特徴を明らかとすることが主な目的である。具体的には、初診時の年齢、性別、主訴、病悩期間などにおいて連続変数は中央値または平均値で、カテゴリカル変数は絶対数とパーセンテージを用いてその疫学的特徴を描出していく。病理型や手術成績によって overall survival や Disease free survival が異なるか否かも検討する。その際には Kaplan-Meier 曲線を作成し、Log-rank test による有意差検定を行う。また症例数が十分あれば COX 比例ハザードモデルによる多変量解析も行う。

<研究に参加した場合と参加しなかった場合の違い>

後ろ向き観察研究のため新たに実施する事項はない。

<共同研究機関>

なし

<外部委託>

なし

IV 研究の実施場所

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科学教室

V 実施に際しての倫理的配慮について

V - 1 <インフォームド・コンセントについて>

同意を取得しない。

理由：本研究においては生体試料を用いないため。また今回の研究対象者から適切な同意を受けることは、すでに死亡されている対象者も多く困難である。学術研究の用に供すること、情報公開することで拒否する機会を保証することで当該要配慮個人情報を利用する。

同意撤回のための情報公開の有無

有

V - 2 <個人情報の取り扱いについて>

1 個人情報保護の具体的方法

匿名化を行い、個人情報を保護する（対応表を作成する）

電子カルテ上でデータベースを作成し、院内所定の手続きによって電子カルテから抽出する際に研究対象者の氏名、ID、住所、手術日時等の個人を特定し得る情報を削除し代わりに新しく番号を作成する。匿名化されたデータベースは、パスワードロックされた外付けハードディスクに保管する。解析はパスワードロックしたコンピュータで行う。連結表はパスワードロックされている別の外付けハードディスクに記録し、名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学教室 臨床研究棟 1 号館 3 階（常に施錠）に保管する。連結表と匿名化研究データは、別々の外付けハードディスクに保存し、別々の場所で施錠保管する。情報は 10 年間保存する。その際、10 年経過するとハードディスク等の機構部分が経年劣化を生じて作動しなくなる可能性が高いので、別途 DVD などにパスワードロックまたは暗号化したファイルを保存する方法も併用する。

2 個人情報管理者が必要な場合

☐ 個人情報管理者の設定の必要なし

☒ 個人情報管理者の設定の必要あり

個人情報管理者 江畑智希

所属・職名・氏名： 腫瘍外科学 准教授 江畑智希

資格：医師

個人情報管理補助者

所属・職名・氏名： 腫瘍外科学 講師 國料俊男

資格：医師

V - 3 <同意の撤回>

研究に関する情報をホームページで公開し、研究への参加拒否の申し出があった際はその患者の情報を除去する。情報公開時には参加拒否の自由が保証されていること、参加拒否に不利益がないことを明示する。ただし学会発表後もしくは論文発表後には当該参加者のデータを除去できないことがあり得る。

V - 4 <対象者が未成年又は成人でも十分な判断力がないと考えられる場合への対処方法>

- ☐A 下記特例を対象にしない
- ☒B 未成年者
家族等の代諾者が研究参加拒否の権利を有する
- ☒C 十分な判断力がない成年者
家族等の代諾者が研究参加拒否の権利を有する
- ☒D 意識のない成年者
家族等の代諾者が研究参加拒否の権利を有する
- ☐E 病名に対する配慮が必要な成年者
- ☐F その他 ()

V - 5 <研究結果に関する情報公開の方法>

1 研究対象者らへの開示について

研究結果は匿名化された状態で、学会発表および論文出版を通じて発表する。発表前であっても開示希望の研究対象者においては、その対象者の情報のみを開示する。

2 研究結果の社会への公表について

研究結果は学会発表および論文出版で発表する。

V - 6 <謝礼・手当>

なし

V - 7 <費用負担>

通常診療から得られるデータのみを使用するため発生しない。

VI 既存試料・情報の利用

VI - 1 関連する試料・情報の収集と提供について

あり 手術検体などの試料から検査によって得られた情報及び手術情報などカルテより転記可能な情報を利用する。

VI - 2 人体から取得された試料の使用について

■人体から取得された試料を用いない

VI - 3 研究に使用する情報について**1 使用に関する同意の有無**

■過去に取得していないし、新たに同意を得ない。

2 過去に取得していないし、新たに同意を得ない場合で同意を取得することが困難である場合

■匿名化されているもの

□匿名加工情報又は非識別加工情報であること

3 当該既存情報が 2 に該当しない場合**3 - 1**

□別の研究において同意を得た情報である。

□当該同意が当該研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められる。

□研究情報を公開する。

3 - 2

■社会的に重要性の高い研究である。

■研究情報を公開する。

■試料提供者が拒否する機会を保障する。

VI - 4 所属機関外からの既存試料・情報の収集の有無

なし

VI - 5 所属機関外への試料・情報の提供の有無

なし

VII 期待される研究成果あるいは予測される利益

期待される研究成果

本疾患において、その臨床病理学的特徴を明らかにすることは、臨床医の本

疾患の診療内容の向上に寄与する可能性がある。また症例の集約化や、今後より大規模なデータベースを作成するという機運を高めることにもつながる可能性がある。

研究対象者が得られると期待される利益について

研究対象者が得られる直接的利益はない。

VIII 予測される危険と不利益とそれに対する配慮・補償

VIII - 1 <研究等によって対象者に生じうる危険と不快に対する具体的配慮>

匿名化された後ろ向き疫学・観察研究のため危険や不快のリスクはない。

VIII - 2 <研究対象者に健康被害が生じた場合の補償の有無及び具体的な措置>

侵襲を伴わない後ろ向き観察研究のため健康被害は生じえない。

IX 研究終了後の試料・情報の取扱い

あらかじめ定めた時期に廃棄する。

廃棄の時期：研究開始から 10 年後

廃棄の方法：紙資料はシュレッダーで粉砕処分し、電磁的データは消去用ソフトにより適切に削除する。

廃棄までの保管期間における匿名化の方法

匿名化を行い、個人情報を保護する（対応表を作成し厳重に保管する）。

バンクへの提供の有無

なし

X モニタリング・監査

1 モニタリング 行わない

2 監査 行わない

X I 研究の資金源・利益相反に関する状況

1 研究の資金源

運営費交付金

2 利益相反

本研究の研究責任者（横山幸浩）は株式会社ヤクルト社の資金提供による寄附講座に所属するため、同社と利益相反の関係にある。しかし本研究の実施は、同社から独立した名古屋大学に所属する研究責任者および研究分担者により公

正に実施され、同社は本研究計画の立案、実施、データ管理、統計解析および結果の解釈に一切関与していない。

X II 研究対象者等およびその関係者からの相談等への対応

研究対象者等およびその関係者からの問い合わせに対しては研究分担者が対応する。対象者本人であることを確認するため、対応表を参照する必要がある。電話問い合わせの際は後日かけ直すという形をとる。確認がとれた際、研究内容に関する問い合わせであれば本計画書の内容に沿って返答する。

研究への参加拒否の申し出があった際はその対象者の情報を除去する。ただしその申し出の時点で学会発表後もしくは論文発表後であった場合はデータを除去できないことがあり得る。

XIV 参考文献

[1] Seer cancer statistics review, 1975–2012. National Cancer Institute, Available

at http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/. Accessed 24 December 2018.

[2] Taguchi S, Kume H, Fukuhara H, Morikawa T, Kakutani S, Takeshima Y, et al.

Symptoms at diagnosis as independent prognostic factors in retroperitoneal liposarcoma.

Mol Clin Oncol. 2016;4(2):255–260.

第1回後腹膜肉腫診療ガイドライン統括委員会会議

議事録

日時： 平成30年10月19日（金） 9時00分～10時00分

場所： PRONTO IL BAR みなとみらい店

出席者： 小寺、西山、秋山（以上統括委員）

（敬称略）川井（委員長）、岩田（事務局）

欠席者： 安藤

1. 挨拶

川井委員長より、開会の挨拶を行った。

2. 泌尿器科肉腫の診療実態調査

西山委員より、院内がん登録を用いた泌尿器科肉腫の診療実態調査の結果について報告された（資料1）。

過去4年間の泌尿器科肉腫の総数は4019例であり、内訳は後腹膜3191例、前立腺442例、腎・副腎241例、尿管・膀胱145例であった。発生年代は尿路では70歳代が最も多く、それ以外は60歳代に多かった。手術症例は国立がん研究センター中央病院が301例と最も多く、続いてがん研有明病院、静岡がんセンターが続いた。集約化は明らかであるが、海外でのガイドライン（TARPSWG など）との方針の異同はどうか、との意見が出された。

秋山委員より、TARPSWGの実施するレジストリ研究の紹介がなされた。

3. 作成組織

岩田より、作成組織案が提示された（資料2）。

作成グループおよびSRチームの人数はそれぞれ8学会×2名＋（整形・泌尿器・外科それぞれ＋1）＝19名前後を予定することが承認された。

小寺委員より、委員の選定においてはサルコーマセンター設置施設および実質症例数

を考慮することが提案された。

西山委員より、初版は現存のガイドライン（主に海外から）のレビューを行うに止めるという意見も出されたが、協議の結果 Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に沿って作成することとなった。

作成において国際医学情報センターのサポートを受けることが承認されたが、必要経費を確認したうえで決定することとなった。

各委員の兼任は、これを認めることとなった。

西山委員より、婦人科疾患や腹腔内発生の希少肉腫に関して含められるガイドラインが無いことが厚労省からも指摘されており、本ガイドラインでこれら疾患にも言及することが提案された。

4. COI の管理方針

岩田より、COI の管理方針案が提示された（資料 2）。

小寺委員より、今年度は AMED 小寺班研究費で対処可能だが、初版作成後のアップデートを考え、資金提供を含め作成の主体を日本がん治療学会に置くことが提案され、承認された。

協議の結果、個人的 COI に関しては委員長および統括委員が提出することで同意がなされた。

5. 患者・市民参加

岩田より、患者・市民参加に関する案が提示された（資料 2）。

小寺委員より、患者・市民は意思決定の投票には参加しないことが Minds より推奨されていることが紹介された。

協議の結果、ガイドラインの草案に対する外部評価として参画していただく方針となった。

6. 作成手順・スケジュール

岩田より、作成手順・スケジュール案が提示された（資料 2）。

川井委員長より、2019 年 2 月の JSTAR 学術集会に合わせて第 1 回作成委員会を開催すること、またそれ以降は日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本癌学会の開催に合わせて会議を開くことが提案された。

7. その他

岩田より、作成されたガイドラインの公表方法について、出版とするかインターネット公表に止めるかの検討が提案された。

小寺委員より、書籍としてのボリュームや資金、また出版社からのニーズなどを考慮し、今後検討していくことが提案され、承認された。

以上

文責：岩田慎太郎

後腹膜肉腫診療ガイドライン作成委員会

第1回会議 議事録

日時： 2019年2月23日（土） 13時30分～15時00分

場所： 学術総合センター（一橋講堂）2階 中会議室1・2

出席者： 川井先生、秋山先生、安藤先生、阿江先生、片桐先生、横山先生、中村先生、
久岡先生、曾根先生、竹原先生、国定先生、筑紫先生、小林(英)先生、
小林(寛)先生、木村先生、茂田先生、松山先生、山下先生、伊藤先生、坂井先生、
宇野先生、遠藤先生、前嶋先生、込山先生、竹中先生
岩田先生(事務局)、逸見麻理子、加治美紗子（IMIC）

欠席者： 本多先生、石井先生、瀧口先生、井垣先生

1. 作成組織の説明および各委員の紹介（添付資料1）

事務局 岩田先生より作成組織の説明の後、出席した各委員より自己紹介がなされた。

泌尿器科学会からの作成委員およびSR委員、臨床腫瘍学会からのSR委員については今後決定され次第アナウンスされることとなることが報告された。

2. 作成手順の説明

岩田先生より、今後の作成手順の説明がなされた。

本CPGは日本医療機能評価機構の発行した「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」に記された方法に従って作成されること、および作成においては国際医学情報センターのサポートを受けることが報告された。

主な内容は以下のとおり。

a) スコープ

- ・ 疾患トピックの基本的特徴および診療アルゴリズムのたたき台を事務局から作成委員に提案し、メール審議で作り上げて行く。
- ・ その後重要臨床課題、CQを作成委員より提案してもらい、審議を行なった上でスコープを確定させる。CQ数は診断から治療までを含め、10個前後を想定している。
- ・ 決定したスコープのパブリックコメント募集を実施するかどうかは今後要検討。

b) システマティックレビュー

- ・ 今回のCPGでの文献検索はCochrane/MEDLINE/医中誌の3データベースを用いることとする。
- ・ 各データベースにつき、「後腹膜肉腫」をキーワードとした包括的な文献検索を行い、この文献リストからそれぞれのCQに適したものを選ぶこととする。
- ・ 検索開始前に、重要と思われる文献(=キー文献)を、作成委員・SR委員の両者から募集予定。
- ・ エビデンス総体の評価をSR委員によって実施。

c) 推奨作成

- ・ 推奨草案が作成委員によって作成されたのち、ネット会議で推奨の強さの判定を行う。
- ・ その後解説文の執筆ののちガイドラインの草案が策定される。

患者・市民参加に関しては、作成されたガイドライン草案に対する外部評価として参画していただくことが提案された。

希少疾患でありエビデンスも少ないことが予想される後腹膜腫瘍では、Mindsの方法で作成しても推奨度の低いものしかできないのではないか、という意見があったが、希少疾患においても、限ら

れたエビデンスを集約し、最善の方針を提示することが重要であるとの考え方が Minds から提案されていることから、今回の CPG では Minds の方法で作成することが提案された。
学会発表レベルで論文となっていないエビデンスはハンドサーチとして取り上げることが可能。

3. 作成スケジュールの提案

岩田先生より、作成スケジュールの提案がなされた（添付資料 2）。

- ・ 2021 年 3 月までの公開を目標とし、草案作成は 2020 年 8 月までを予定する。
- ・ 最終化されたガイドラインの公開方法として、Web 公開に止めるか、書籍化して販売とするかは、書籍としてのボリュームや資金、また出版社からのニーズなどを考慮して今後検討していく。
- ・ 今後の会議は、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本サルコーマ治療研究学会などの総会に合わせて開催する。
- ・ 上記の会議に合わせ Minds から講師を招聘し、SR や推奨作成の手順に関する講演を予定する。

4. 疾患の基本的特徴の整理について

岩田先生より、疾患トピックの基本的特徴の素案資料（添付資料 3）が提示され、意見交換がなされた。

意見を踏まえ、修正案を関係委員に回覧予定。主な内容は以下のとおり。

- ・【定義】
 - 大網、腸間膜は含める。
 - 「後腹壁」とは、遠位はどこまでが含まれるか？
 - 子宮（子宮体癌 GL に記載あり）、卵巣、膣は臓器のため除外とする。
 - 悪性度に関しては、境界型～悪性を対象とする（デスマイオイドは本邦でもガイドラインがあり除外、solitary fibrous tumor は含める）。
 - 婦人科疾患などの希少肉腫に関して含められるガイドラインが無いことが厚労省からも指摘されており、本ガイドラインでこれら疾患にも言及してはどうか→範囲が広がってしまうため、今回は除外した方が良いでしょう。
- ・【種類と頻度】
 - 「脂肪肉腫が最も多く」→高分化型・脱分化型と記載する。
- ・【予後】
 - 「局所再発」→遠隔再発も含まれる。
- ・【症状】
 - データベース上では無症状で発見されることが多い。
- ・【診断】
 - 「後腹膜肉腫の診療は」→「後腹膜肉腫の診療方針は」に修正する。
 - 画像診断ではいずれの方法(CT/MRI/PET 等)を用いるか迷うことがある（神経原生腫瘍では MRI、脱分化型脂肪肉腫では PET-CT など？）→CQ 化を検討する。
 - 針生検の要否については意見が分かれる（開腹は避けられるべき？不用意には行わない？biopsy tract は切除すべき？侵襲が高い場合や高分化型脂肪肉腫には生検は回避？サンプリングエラーの問題？）→CQ 化を検討する。

・【治療】

- 「切除は肉眼的腫瘍残存無しを得ることに努力すべきである」→初発の場合(再発は別項で検討)
- 「広範切除」→後腹膜肉腫の場合は周囲に多彩な臓器が存在するため、接する臓器や腫瘍の位置(右側/左側)、等により広範切除の是非は変わる。
- 臓器(機能)温存が最大の焦点となり得る。
- 高分化型脂肪肉腫では対応が異なる場合がある→組織型ごとに検討が必要。
- 「不完全切除(debulking)」→衰弱している患者では、衰弱の進行が止まる場合もあるため「有用性は乏しい」と一概には言えない。
- 切除縁評価はどこまで正しいか?その方法は統一化されているのか?
- 「化学療法」→周術期か否かで分けて検討が必要。
- 患者の視点から、対症療法や緩和療法に関する項目があってもよい。

・その他

- 文献検索では、海外文献がほとんどを占めることが予想されるが、本 CPG では日本の現状を反映しつつ、作成委員の意見も鑑みて作成していく。またこの CPG 作成を通じて、日本でもエビデンスを確立していくことが求められる。
- 温熱療法の取扱
海外では論文化されているため、文献検索でヒットする可能性があるが、日本の実情から鑑みると、保険未収載等の事情で推奨度が下がると思われる(後腹膜ではエビデンスは少ない?)

以上

後腹膜肉腫診療ガイドライン

ー 疾患トピックの基本的特徴 ー

Ver.1.1

2019/3/10

【定義】

本診療ガイドラインにおける後腹膜肉腫とは、後腹膜腔内の臓器以外の組織より発生した肉腫と定義する。

ここで言う後腹膜腔とは、前方は腹膜、腸間膜および大網、後方は腸筋、腰方形筋、腹横筋、腸骨筋などの後腹壁、内側は傍脊柱筋および下大静脈と大動脈、外側は腹横筋、頭側は横隔膜、尾側は腸腰筋および骨盤骨で囲まれた領域である¹。

【種類と頻度】

後腹膜肉腫の組織型には、高分化型および脱分化型を含む脂肪肉腫が最も多く、その他平滑筋肉腫、未分化多型肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、ユーイング肉腫などがある。

組織型および組織学的悪性度は、予後（局所再発率、無病生存率、全生存率）に影響を与える。

発生頻度は10万人あたり年間0.5-1人とされる。

【予後】

手術施行例の5年全生存率は、50-66%と報告されている²⁻⁴。

死亡原因は遠隔転移よりも局所再発によるものが多いとされる。

【症状】

初発症状として、腹部腫瘤、腹部もしくは背部の重い痛み、腹満感、下血、体重減少、低栄養、息切れ、衰弱などが挙げられる。

本邦においては、無症状のまま検診などで指摘されることが多い。

【診断】

後腹膜肉腫の診療方針は、多診療科にわたる診療経験の豊富な医師によるケースカンファレンスを経て決定されるべきである。

腹部および骨盤造影 CT は腫瘍の進展や組織型を類推し、biopsy のプランを立てるのに有効である。また胸部 CT は staging のために必要とされる。

MRI は造影剤アレルギーの患者や、腫瘍が脊椎や神経、筋肉などに浸潤している場合には有用な検査である。

組織型により適切な modality が異なる可能性がある（神経原生腫瘍では MRI、脱分化型脂肪肉腫では PET-CT など）

診断時に組織型を明らかにするため、生検を行うことが推奨される（生検による腫瘍播種のリスクは無視できる程度である）。ただし高分化型脂肪肉腫が疑われる場合や侵襲・リスクが高くなる場合には行わない場合もある。

生検方法は後側方からの針生検が推奨される。経腹膜的針生検や開腹・腹腔鏡的生検は避けられるべきである。

Biopsy tract を切除すべきかどうかについてのコンセンサスは無い。

切除縁評価の方法については統一化されておらず、十分な検討が必要である。

【治療】

手術は最も重要な治療法である。

初発腫瘍の場合、切除は「肉眼的腫瘍残存無し」を得ることに努力すべきである。顕微鏡的切除断端陰性を得ることは困難なことが多いが、周辺臓器を含め腫瘍が露出することなく広範切除が達成できた症例の予後は良好である。

実際の切除範囲は、接する臓器や腫瘍の位置などを勘案し、どこまで機能温存すべきかを検討して決定されるべきである。

高分化型脂肪肉腫は画像的にも肉眼的にも正常脂肪との判別はしばしば困難であるため、存在する後腹膜脂肪の完全切除が理想的である。

切除不能例に対する不完全切除（debulking）はあくまで緩和的治療と考えられるが、腫瘍により衰弱している患者では、衰弱の進行が止まる場合もあるため、その適応は慎重に判断すべきである。

化学療法の有効性については現時点で定まった推奨は無い。

滑膜肉腫や粘液型脂肪肉腫、平滑筋肉腫などの化学療法奏効性腫瘍に対しては化学療法を検討しても良い。

放射線療法の有効性については現時点で定まった推奨は無い。

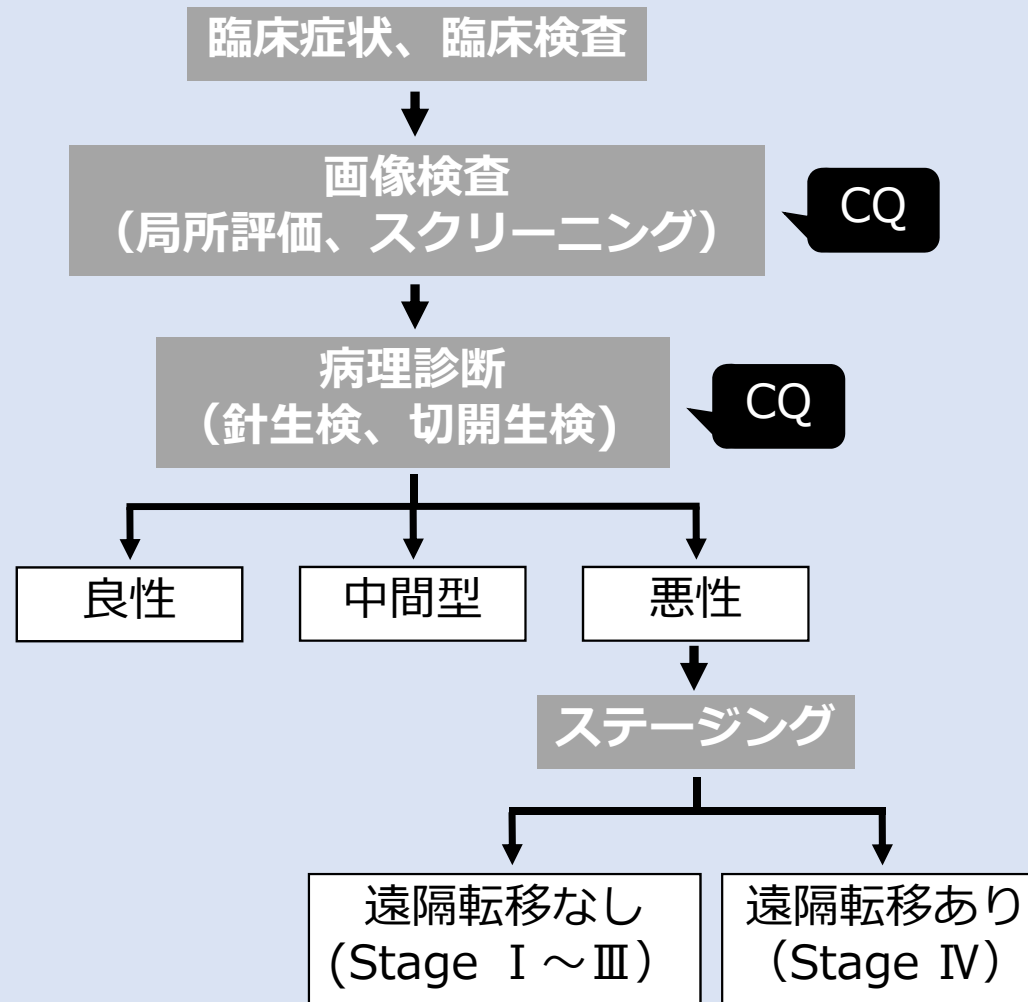
放射線化学療法の有効性については未だ明らかにはなっていない。

重粒子線治療の有効性を示した報告がある。

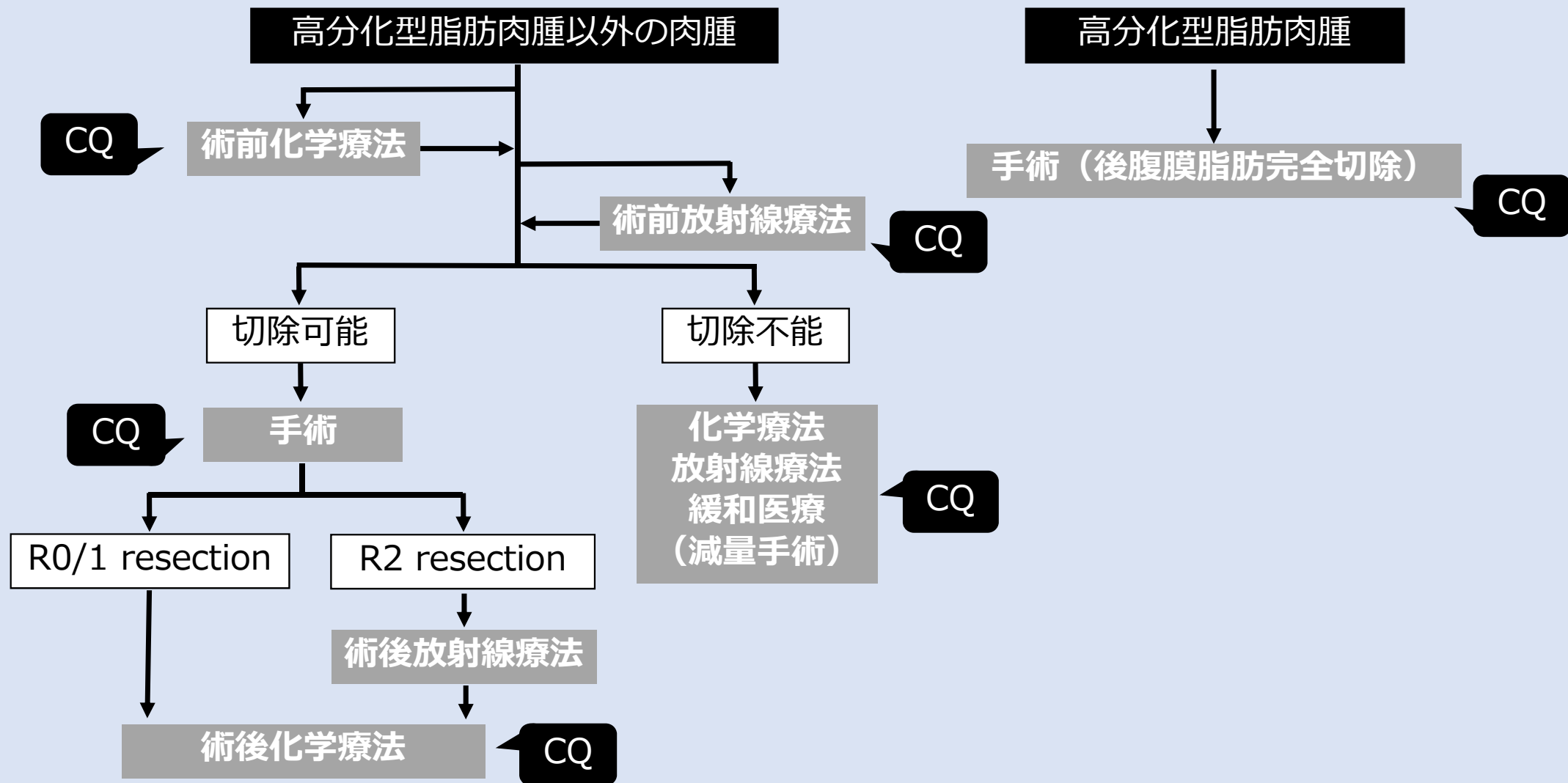
対症療法や緩和療法に関しては十分なエビデンスはない。

1. Strauss, D. C., Hayes, A. J. & Thomas, J. M. Retroperitoneal tumours: Review of management. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 93, 275–280 (2011).
2. Gronchi, A. et al. Personalizing the Approach to Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: Histology-specific Patterns of Failure and Postrelapse Outcome after Primary Extended Resection. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 1447–1454 (2015).
3. Gronchi, A. et al. Frontline extended surgery is associated with improved survival in retroperitoneal low- to intermediate-grade soft tissue sarcomas. *Ann. Oncol.* 23, 1067–1073 (2012).
4. Bonvalot, S. et al. Primary retroperitoneal sarcomas: A multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J. Clin. Oncol.* 27, 31–37 (2009).

後腹膜肉腫診断のアルゴリズム



後腹膜肉腫治療のアルゴリズム



脳腫瘍

診療ガイドライン

2019年版

1 成人脳腫瘍編・2 小児脳腫瘍編

Practical Guidelines for Neuro-Oncology 2019

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会
The Japan Society for Neuro-Oncology

編集

一般社団法人 日本脳神経外科学会
The Japan Neurosurgical Society

監修



成人脳腫瘍編

成人脳腫瘍編の改訂にあたって

1 作成の経緯

2016年に発刊した脳腫瘍診療ガイドライン（第1版）は、日本癌治療学会より日本脳神経外科学会にその作成依頼があり、日本脳神経外科学会から日本脳腫瘍学会にその作業が委託されたことが端緒である。2009年11月に日本脳腫瘍学会の内部組織として脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会（以下委員会）が設置され、その組織編成と対象疾患の絞り込みを開始、2011年5月に第1回委員会が開催された。委員会は日本脳腫瘍学会の当時の理事と3名の協力委員で構成され、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、髄芽腫、中枢神経系胚細胞腫瘍、gradeⅢ乏突起膠腫の6項目を対象に作成作業が開始された。

その後、対象疾患を成人膠芽腫、成人転移性脳腫瘍、中枢神経系原発悪性リンパ腫の3項目に絞り、日本脳腫瘍学会の新理事が委員として加わった。また、日本脳腫瘍学会、日本放射線腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会の3学会から推薦を受けて、新たに協力委員としてご参加をいただいた。

そして今回、従前ガイドライン公開後のpivotal studyの結果と薬剤や治療法の承認状況を当該改訂ワーキンググループが抽出し、改訂作業を進めた。改訂版の作成手順、エビデンスレベルの分類表、推奨グレードの分類表とその決定方法については、以下に示す通りである。改訂草案を特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会に提出し、同委員会がこの草案を承認した。これらの過程は、公益財団法人日本医療機能評価機構が示すEBM普及推進事業Minds（マインズ）の「診療ガイドライン作成の手引き2007」（Minds2007）に従った。

なお、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、各分野の改訂ポイントには各章の冒頭に示す。

2 作成手順

1. 臨床的疑問（clinical question：CQ）の作成、決定

最初に委員の全員が参加してそれぞれの対象項目の素案作成メンバーを決定し、素案作成メンバーが手術、放射線治療、化学療法等についてのCQを作成、委員会全体で討議してCQを決定した。疫学、病理分類、分子生物学、診断等についてはCQには含まず、総論の中で詳述することとした。

2. 文献検索

検索ワード、検索時期、検索手段は各章の総論をご参照いただきたい。機械的文献検索以外に委員によるハンドサーチによる重要文献の追加も適宜行った。

3. 文献吟味と推奨とその解説の作成

委員全体で拾い上げた文献の徹底的な吟味を行い、それをもとに素案作成メンバーがCQに対する推奨と解説素案を作成した。同時に構造化抄録素案の作成も行った。これら素案をメールでの回覧・討論の後、適宜、拡大ガイドライン委員会として委員が一堂に会して討論、修正を行った。このため、脳腫瘍診療ガイドライン 2019 版 [1]成人脳腫瘍編の文責は各章に掲載されている委員個々が均等に負っている。

3 エビデンスレベル分類表

エビデンスレベル	
I a	複数のランダム化比較試験のメタ分析による
I b	少なくとも一つのランダム化比較試験による
II a	少なくとも一つの非ランダム化比較試験による
II b	少なくとも一つの他の準実験的研究による
III	コホート研究や症例対照研究、横断研究などの分析疫学的研究による
IV	症例報告やケース・シリーズなどの記述研究による
V	患者データに基づかない、専門委員会の報告や権威者の意見による

4 推奨グレードの分類表とその決定方法

推奨グレードの決定は委員会委員の討議の後、多数決によって行った。

推奨グレードの分類	
A	強い科学的根拠があり、行うように強く勧められる
B	科学的根拠があり、行うように勧められる
C1	科学的根拠はないが、行うように勧められる
C2	科学的根拠がなく、行わないように勧められる
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないように勧められる

注：推奨グレード A は、強い推奨を示すことが多いが、他の治療法を排除するわけではない。（日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会委員長の手紙 2013 年 3 月 13 日）

推奨グレードの決め方	
1	エビデンスレベル
2	エビデンスの数の多さ、結論のばらつき
3	臨床的有効性の大きさ
4	臨床上の適用性
5	害やコストに関するエビデンス

5 保険承認、保険適用状況の記載

CQ ごとに解説文中に保険未承認、保険適用外の薬剤の記載がある場合は、それぞれ注意として示している。

6 外部評価

2016 年版では、本ガイドラインは以下の評価を受けた。

1. 日本脳腫瘍学会会員からのパブリック・コメント
2. 一般社団法人日本脳神経外科学会学術委員会の評価
3. 国際医療福祉大学市川病院（旧化学療法研究所附属病院）人工透析センター・一般外科教授
吉田雅博先生による、主に AGREE II による評価

4. 一般社団法人日本癌治療学会がん診療ガイドライン評価委員会による評価
なお、3 章：中枢神経系原発悪性リンパ腫は、上記に加え、

一般社団法人日本血液学会造血器腫瘍診療ガイドライン作成委員会の評価も受けた。

2019 年版では、一般社団法人日本脳神経外科学会 学術委員会 ガイドライン対応委員会の評価を受けている。

7 資金源と委員の利益相反関係

本ガイドライン作成の資金源は、特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会、および厚生労働科学研究費「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）による。

利益相反については、特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会規定により委員の自己申告を集め、同学会 COI 管理委員会によって審査を行い、その作成と利益相反に問題のないことを確認した。脳腫瘍ガイドライン拡大委員会の構成委員、ガイドライン改訂ワーキンググループ委員の利益相反は、日本脳腫瘍学会のウェブサイトに掲載する（<https://www.jsn-o.com/guideline3/index3.html> 参照）。

8 改訂

2021年3月に改訂を行う予定である。

9 おわりに

日常臨床の場で診療に携わる医師が本ガイドラインを大いに活用することによって、適切な脳腫瘍診療が広まり、患者さんの病苦が改善され、希少疾患であるが故の孤独感が緩和されることを祈念する。具体的な使用方法として、本ガイドラインを個別症例の治療方針決定に利用したり、インフォームドコンセントの場で活用すること等が想定される。また、本ガイドライン記載されている内容とは異なる治療や治療方針を選択する場合にも、その根拠として利用できる。

脳腫瘍臨床に携わる医師は本ガイドラインの使用に際しては、個々の患者さんの状況や社会規範、医療機関・医療従事者の立場を配慮し、柔軟に運用していただきたい。本ガイドラインは医師個人の裁量権を制限するものではなく、本ガイドラインを種々の医療訴訟の資料として用いることはできない。

また、本ガイドラインは患者向けではなく、あくまで脳腫瘍臨床に携わる医師を利用対象者に設定しているため、医師以外の方が利用される場合は作成目的を十分ご勘案いただくよう、改めてここに記載する。

本ガイドライン改訂にあたっては、以下の学会の協力を頂いた。ここに御礼を申し上げる次第である。

- ・公益社団法人日本放射線腫瘍学会
- ・公益社団法人日本臨床腫瘍学会
- ・一般社団法人日本血液学会
- ・公益財団法人日本眼科学会

最後に本ガイドライン作成に日夜を分かたず、ご尽力頂いた日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の委員全員に深謝申し上げます。

平成31年4月

特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会
脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会
委員長

広島大学病院がん化学療法科 杉山 一彦
副委員長

北里大学医学部脳神経外科 隈部 俊宏

第1回陰茎癌診療ガイドライン作成委員会全体会議

議事録

日時：平成31年4月20日（土） 17:00～18:30

場所：名古屋国際会議場 4号館 3階 「437」

出席者20名（敬称略）：神波大己、高橋 悟、舩森直哉、田中俊明、西山博之、木村友和、湯村 寧、仲野正博、杉山貴之、三浦徳宣、呉屋真人先、秋元哲夫、玉田勉、山本 亮、高橋 哲、三浦裕司、都築豊徳、樋之津史郎、山口隆大、杉山 豊

欠席者6名（敬称略）：矢尾正祐、古家琢也、三宅秀明、雑賀隆史、齋藤誠一、安藤雄一

《Agenda》

委員顔合わせ（自己紹介）

Minds2017に準拠した診療ガイドライン作成について（樋之津先生から）

陰茎癌診療ガイドライン作成について

- ・対象
- ・基本方針
- ・各委員の役割分担
- ・刊行までのタイムテーブル

○神波委員長からのご挨拶

○委員顔合わせ（自己紹介）（※配布資料1を参照）

作成委員および協力者の先生から自己紹介があった。

西山委員）

厚労科研小寺班『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』からの依頼を受けて、JUAが小寺班の資金援助を受けて作成することになったという経緯について説明があった。

○Minds2017に準拠した診療ガイドライン作成について（樋之津先生から）

樋之津委員よりスライドを用いてCQの推奨度を決める方法について解説して頂いた。

（※配布資料2を参照）

（要約）Minds診療ガイドラインは、診療上の重要度の高い医療行為について、最適と

考えられる推奨を提示する文書であり、1) エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価を行う、2) 益と害のバランスを考慮する、3) 患者と医療者の意思決定を支援するものでなければならない。信頼性という点で、エビデンスに基づいた科学的な判断がなされていること、また、何人が賛成し何人が反対したかを明記し、作成プロセスに不偏性 (unbiasedness) が確保され偏った判断の影響が許容範囲内であることが求められる。エビデンス総体とは、一つの CQ に対してエビデンスを収集し、選択した全ての研究報告をアウトカムごと、研究デザインごとに評価し、その結果をまとめたものであり、システマチックレビュー (SR) (メタアナリシス) を用いてバイアスを評価しながら分析・統合を行う。介入によってもたらされる結果としてのアウトカムは、益 (ベネフィット) だけではなく害 (リスク) に関しても重大なアウトカムを列挙し、SR によってエビデンス総体を評価し、益と害のバランスを推奨決定に活かさなければならない。作成委員は各領域担当に分かれ、まず CQ 作成し、Outcome とその重要度を決定することから始める。CQ は PICO で定式化し、検索式を作って論文のリストを作る。各アウトカムの重要性を分類し、最終的なエビデンス総体にどの程度反映させるかを事前に決めておく必要がある。続いてキーワード決め、文献検索をする。これまでのように個々の論文に対してエビデンス評価せず、アウトカム毎に該当する複数の論文に対して、その論文が推奨するのに適切であるかを評価し、SR を行い、エビデンス総体を評価する。論文のデザインが RCT かどうかなど評価ドメインを用いて、エビデンスの強さ (A~D) や質 (A~D) を評価する。RCT はエビデンスの確実性は高いが、5 ドメインで評価し減点する。観察研究はエビデンスの確実性は低い、3 ドメインで評価し加点する。最終的にエビデンスの確実性を判断するが、どのように評価したかを記載しなければならない。アウトカム毎のエビデンスレベルを決めた後、その CQ のエビデンス総体を決め、CQ の推奨度を決める。推奨度は行うように強く推奨するか、弱く推奨するか、あるいはやらないように強く推奨するか、弱く推奨するかの二段階に分かれる。

陰茎癌診療ガイドラインでは、

2019 年 4 月 9 日現在、PubMed で“Penile cancer”を検索すると 7758 論文が、“Penile neoplasms”では 6739 論文がヒットするが、RCT では 61 論文、SR では 36 論文しかない。陰茎癌で 10~20 の CQ を作成して、アウトカム毎の SR を作成し推奨度を決定するのは現実的ではない。陰茎癌のような希少癌では、既に RCT や SR があり CQ ができそうな所だけ CQ を作成し、その他は項目だけ定型化するのが良いと思う。作成した CQ については Minds ガイドラインの作成手引きの手順に従い、エビデンスレベルと推奨度を決める。この作業は、札幌医科大学医療統計学が全面的にサポートする。すべて総論にすると Minds ガイドラインの作成手引きに準拠したことにならず評価も低くなるので、作成し易そうな「治療」の領域から少なくとも 1 つ CQ を作成するのが良い。CQ ができない領域は、EAU や NCCN のガイドラインなどを参考に「定型化項目」

を作成するのが良い。まず各担当領域で定型化した項目を決め、項目毎にキーワードとキー論文のリストを日本医学図書館協会に送り文献検索を行い、得られた論文リストを参考に、個々の項目に関してEAUガイドラインのように「教科書形式」で本文を記載する。「定型化項目」ではPICO/PECOシートもアウトカムリストも作成しなくても良いが、項目の本文中には「益と害のバランス」について記載する必要がある。

西山委員)

総論で取り上げた論文については、何らかの方法で選択根拠を示さないといけないか？

樋之津委員)

Mindsの手引きでは、総論に引用する論文の選択根拠の示説方法については書かれていない。陰茎癌では総論が多く部分を占められると思われるが、論文の引用・非引用の根拠を後で検証できるように短いコメントで記載するのが良いのではないか。

◎対象

今回の対象は、陰茎癌診療に携わる医療関係者とする。

◎基本方針

1. エビデンスの根拠となる研究が少ないと想定されるので、既存文献を参考に定型的項目については総論を書いてゆくスタイルとする。
2. CQが作成できる領域についてはCQを作成する。
3. 陰茎癌取り扱い規約が存在しないので、病理に関する記述はある程度のページを割くこととする。

◎領域と担当

1. 疫学的事項→熊本・琉球
2. 病理学的事項→都築先生（協力者が必要であれば、適宜申請していただく）
3. 診断
 - 3.1 局所
 - 3.1.1 生検→岐阜・横市
 - 3.1.2 画像→放診断
 - 3.2 所属リンパ節→放診断
 - 3.3 遠隔転移→放診断
 - 3.4 病期分類→愛媛・浜松
 - 3.5 腫瘍マーカー→愛媛・浜松
4. 治療

4.1 局所

4.1.1 手術→琉球・熊本

4.1.2 放射線→秋元先生（協力者が必要であれば、適宜申請していただく）

4.2 所属リンパ節

4.2.1 手術→横市・岐阜

4.2.2 放射線→秋元先生（協力者が必要であれば、適宜申請していただく）

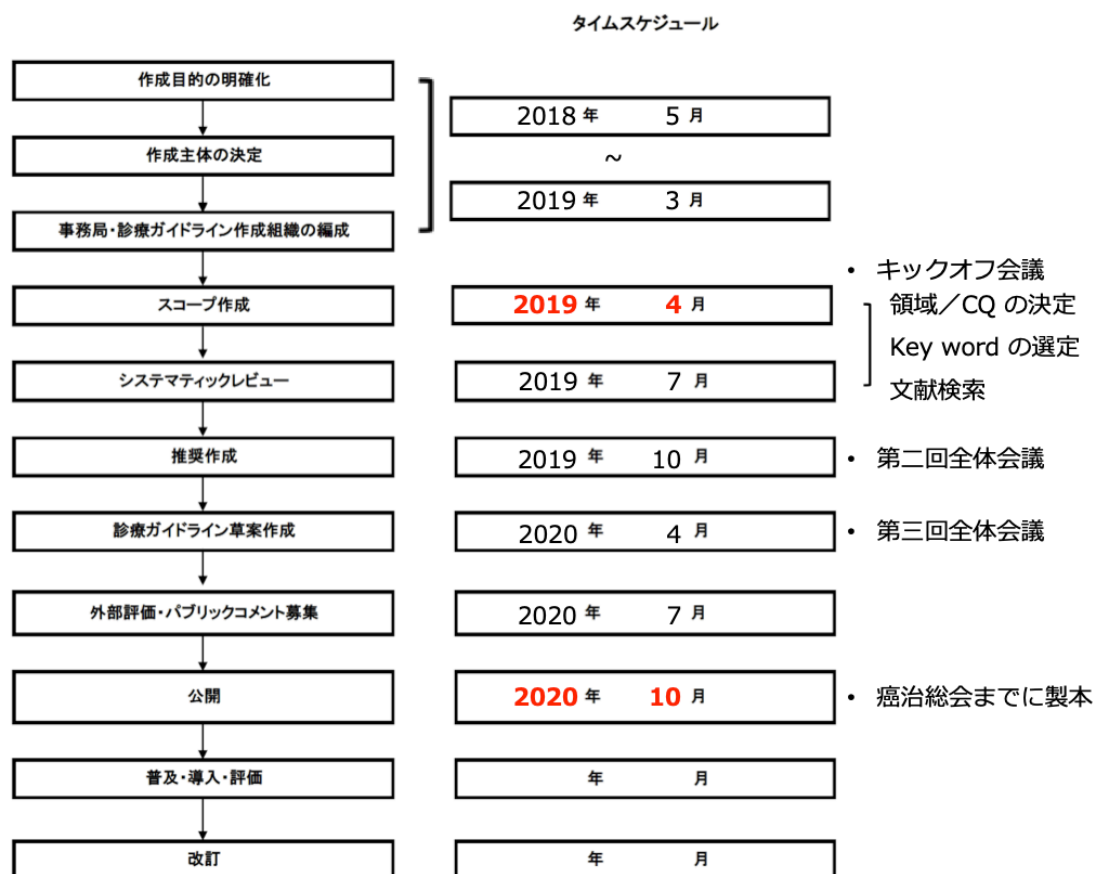
4.3 全身化学療法→腫瘍内科・筑波

4.4 再発治療→腫瘍内科・浜松

5. 経過観察→札幌・筑波

6. QOL→札幌・筑波

◎作成のタイムテーブル



【Q&A】

1. 病理の記載方法、前癌病変の取り扱い、画像の取り扱いについて

舩森委員)

取り扱い規約とガイドラインをミックスしたものを目指すということか？

西山委員)

江藤 JUA ガイドライン委員長とも話し合ったが、総論的なところが半分くらいになり、取り扱い規約に近いものになると思うが、今回は包括的にしたいと考えている。治療や放射線といった RCT があるところで、しっかりした CQ を 2 つか 3 つ作成できればと考えている。

舩森委員)

Minds のルールに従うという大前提はあるが、プラクティカルで使い勝手がいいものを目指すのが良いのでは？

西山委員)

厚労省の委員会より希少癌のガイドラインをどのように作るかコンセンサスミーティングをやってくれと要望がある（小寺班）。泌尿器科の希少癌で全て CQ を入れるのは無理があり、陰茎癌に関しては総論的なものが多くなり、取り扱い規約がないのでそれを入れるしかないと思っている。

都築委員)

規約にするには写真が必要になるが、なしにするかシェーマだけにするかなど体裁を整えておく必要がある。

神波委員長)

EAU のガイドラインには画像と病理は入っていない。画像や病理写真などを入れると相当ボリュームも増えてしまうので入れない方向で良いのでは。

都築委員)

取り扱い規約を兼ねないで EAU 型であれば、写真は入れる必要はない。

西山委員)

放射線の先生はどうですか？

玉田委員)

画像がないと言葉での一般的な内容になると思います。

2. Minds2017 準拠と方法論について

神波委員長) 少数の CQ+定型的項目で Minds2017 に準拠したと言えるのか？の対策としては、論文検索式を示すとともに論文選択の理由を記載し、個々の論文に関しては、バイアスリスク、非直線性の評価、値の抽出についても記載するという方法でやっていく。

秋元委員)

定型的項目を作成する場合、エビデンス総体は評価しなくて良いのか？

樋之津委員)

エビデンス総体は評価せずに、エビデンスとバイアスリスクの評価を記載してもらおう。

秋元委員)

アルゴリズムは作成するのか？アルゴリズム毎に CQ があると思うが、今回の場合、CQ に飛んだり、定型的項目に飛んだりすることになるのか？

西山委員)

アルゴリズムは作るが、CQ は治療と放射線、診断くらいになると思うので、アルゴリズムの中で CQ が立てられれば立てることになると思う。

神波委員長)

診療ガイドラインなので現時点での日本の現状にあったアルゴリズムを示す必要はあるが、その中で CQ は立てられる所に立てるイメージになると思う。

神波委員長)

事務局で DISEASE MANAGEMENT の所を EAU ガイドラインと NCCN ガイドラインを比較してみたが、重複していない論文も多く、それぞれのエキスパートが別個に引用論文を選別しており、逆に重複している論文はキー論文になると思われた。

舩森委員)

定型的項目では、益と害をバイアスが掛からないように引用するわけだが、論文の内容を書けば良いのか、あるいはどちらかを推奨する形で書いた方が良いのか？

西山委員)

推奨すると書くのが良いと思うが、推奨する根拠を示す必要がある。

樋之津委員)

基本的には EAU スタイルで論文の内容を淡々と記載するのが良い。推奨ということにするとその度合いはどうかとなるので、はっきり書かない方が良い。明らかにやっでは駄目だとわかっている点については、やっでは駄目としっかり書く。リスクのことも並列で書いて頂き、最終的には全員でコンセンサスをとって頂くことになる。

神波委員長) 最終的にピアレビューという形で、グループ間でお互いの原稿をチェックして頂く。

3. 未承認治療の記載について

西山委員)

化学療法で承認されていない薬が使われていることがあるが、ガイドラインにはどのように記載したらよいだろうか？

高橋悟保険委員長)

未承認の薬を載せるのはどうかという考え方がある一方で、未承認だけでも現場では常識になっている場合、ガイドラインに書くことで保険の収載に有利になるという考え方

もある。読者が保険で認められていると誤解されると困るので、使用されることは多いがこの薬剤は未承認、あるいは地域によっては審査に引っ掛かることがあるとわかるように表記する必要がある。推奨度に関しては、未承認のものについては保留とするのが良いが、読者に誤解がないように表記する必要がある。

4. 皮膚科とのオーバーラップについて

都築委員)

前癌病変に対しては皮膚科との住み分けを予めしておく必要がある。

西山委員)

婦人科の外陰部ページェットのガイドラインにはどうなっていますか？

都築委員)

微妙に載っている。前癌病変はどうか、最初から決めておいた方が良い。

神波委員長)

前癌病変を省くと局所治療が省けるので楽にはなるが、包括的ではなくなる。

都築委員)

局所は皮膚科で治してしまうことも多く、このガイドラインで局所療法をどこまで記載するのかを決める必要がある。

神波委員長)

臨床症例を一番多くまとめておられる湯村先生にお尋ねしたいが、病理学的事項を記載する場合、前癌病変や表面だけの病変の場合には皮膚科とオーバーラップしてしまうことが多いが、そこを入れるかどうかはどうしたら良いか？

湯村委員)

自施設では陰茎癌として治療することが多く、前癌病変は外してしまっても良いと思う。

都築委員)

亀頭は泌尿器科ですが、シャフトは皮膚科で治してしまうことも多く、泌尿器科に回ってこない症例も多い。亀頭だけに集中すると楽ではあるが、シャフトでも進行すると泌尿器科になる。シャフトの部分をどのように扱うかは、診断、治療にも関わってくるのでとても重要である。

西山委員)

病理学的にはオーバーラップするが、全て包括して書いて頂いて、治療や診断のところは、対象を明確にして記載すれば良いと思う。

高橋悟保険委員長)

序文でこのガイドラインの対象はこういうものであつてと住み分けすれば良いと思う。

西山委員)

今回は第1版であるのであまり大きくはせず、泌尿器科にはどういう症例が来て、病理

学的には2つの領域があると包括的に書いて頂くのが良いと思う。

神波委員長)

疫学のところで前癌病変やリスクファクターを省くわけにはいかないし、総論的な内容で記述し、診断や治療のところでは記載しないとするのが良いと思う。

三浦裕司委員)

皮膚がんのガイドラインで陰茎がんに関する記載があるのか？あるのであれば、総論的に入れれば良いと思うが、ないからと言って皮膚科の先生を入れるのは難しいのではないかな。

西山委員)

今回は第1班なので、できればこのメンバーでコンパクトな内容にと考えている。

5. 作成のタイムテーブルについて

神波委員長)

CQは限られたものしかないと思うが、各領域でキーワードを決めて頂いて文献検索を行い、CQが作れないのであれば定型的項目で事実の記載をする。CQができそうな所は、CQ案をメーリングリストに挙げて頂きコンセンサスを得た後、Mindsの手順に従いAnswerを作成する。

日泌からは2年で作成するように言われているが、1年半後の癌治までに出せるようにしたいと思う。3ヶ月で文献を集めて頂き、半年後の癌治(2回目の会議)で文案を持ち寄れないかと考えている。

西山委員)

アルゴリズムの話があったと思うが、全体の構成が一番難しいと思うので、第2回の全体会議の前にweb会議はできないか？診断と治療のところだけでもやった方が良くと思うが、各グループで取りまとめてもらう形になりますかね？キーワードの構成など文献検索の前にコンセンサスを得た方が良くと思うが。

神波委員長)

各グループに任せざるを得ないと思う。

〇〇委員)

論文検索の方法についてであるが、グループ毎に網羅的に探して行くことになるのか？

樋之津委員)

CQがある部分に関しては、キーワードと領域に関するキー論文を挙げてもらって、実際の文献検索は医学図書館協会のエキスパートにお願いする。キーワードの漏れがないかどうかキー論文の中で同時に検索して検索漏れがないようにしてリストを返してくれる。その中から選択して頂き、もし漏れているようであれば、ハンドサーチで追加してもらう。実際の文献検索は、検索式を決めてエキスパートがやってくれる。

〇〇委員)

CQ が作りにくい時は、論文を見てキー論文を決めることになるが。

樋之津委員)

エキスパートの先生に絶対外せないキーワードとキー論文を挙げてもらおうと、pubmed がつけたキーワードも含めた文献検索をしてもらい、リストを返してもらうことになる。

三浦裕司委員)

まずは、グループでキー論文とキーワードを話し合っけて決めてエキスパートに渡すということですね。

西山委員)

7 月くらいから論文検索に入るとするなら、5 月末を目標に各グループでキー論文、キーワードの選定をして頂き、一度委員長が取りまとめ、全体的にそれで良いかを確認するので良いですか？

樋之津委員)

文献検索も 1 ヶ月ほど待たされるので、そのスケジュールで良いと思う。

神波委員長)

キー論文、キーワードの選定を各グループでして頂き、5 月末までに事務局に送って頂き、事務局で取りまとめたものを皆さんにお送りする。同時並行で医学図書館協会にもアプローチを行い、7 月か 8 月には文献検索を始めたいと考えている。第 2 回目の会議は、癌治の開催期間中に考えているのでスケジュールの調整をお願いできたらと思う。

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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
（分担研究報告書）

十二指腸癌診療ガイドライン作成に関する研究

研究協力者 庄 雅之 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 教授

研究代表者 小寺泰弘 名古屋大学 消化器外科 教授

研究要旨

消化器悪性腫瘍における代表的な希少癌である十二指腸癌は、臨床病理学的に小腸癌の一部と考えられるが、小腸癌においても十二指腸癌においても十分な科学的根拠を元に確立された治療ガイドラインが存在しない。そのため、各医師の経験に基づいて胃癌や大腸癌に準じた治療が行われてきた。しかしながら、消化管内視鏡検査技術や画像検査など診断モダリティの進歩により、今後更に診断される機会が増加していくことが予想される。適切な医療を提供するうえで医療者・患者双方からのニーズが高い疾患であると考えられるため、十二指腸癌診療ガイドライン作成および十二指腸癌全国調査に着手した。

十二指腸癌診療ガイドライン作成委員

小寺 泰弘（名古屋大学消化器外科）
山上 裕機（和歌山県立医科大学外科学第二講座）

布部 創也（がん研有明病院消化器外科）
黒田 新士（岡山大学消化器外科）
青山 徹（横浜市立大学外科治療学）
山下 裕玄（東京大学胃食道外科）
金治 新悟（神戸大学食道胃腸外科学）
藤城 光弘（名古屋大学消化器内科）
角嶋 直美（静岡県立静岡がんセンター内視鏡科）
室 圭（愛知県がんセンター中央病院薬物療法部）
成田 有季哉（愛知県がんセンター中央病院薬物療法部）
牛久 哲男（東京大学医学系研究科人体病理学・病理診断学）
樋口 亮太（東京女子医科大学消化器外科）
永川 裕一（東京医科大学外科）
藤井 努（富山大学消化器・腫瘍・総合外科）
山田 豪（名古屋大学消化器外科学）
江口 英利（大阪大学消化器外科学）
岡田 健一（和歌山県立医科大学外科学第二講座）
井口 幹崇（和歌山県立医科大学消化器内科）
浦岡 俊夫（群馬大学消化器・肝臓内科学分野）
山本 頼正（昭和大学藤が丘病院消化器内科）
加藤 元彦（慶応義塾大学腫瘍センター）
金高 賢悟（長崎大学移植・消化器外科）
堀松 高博（京都大学腫瘍薬物治療学講座）

本間 義崇（国立がん研究センター中央病院頭頸部内科）
江島 泰生（獨協医科大学放射線医学講座）

A. 研究目的

消化器悪性腫瘍には多彩な癌腫があり、同一臓器から発生する悪性腫瘍においても希少な組織型である場合がある。また、小腸の様に悪性腫瘍の発生頻度が他臓器に比べて低い部位もある。ゆえに、消化器における希少癌は、病理学的に一般型とは異なる特殊な組織型であり診療に配慮が必要である場合と頻度が低い部位に発生した場合に大別されると言える。

消化器悪性腫瘍では胃癌、大腸癌、肝癌、膵癌、食道癌、胆道癌の診療ガイドラインが整備されている。また、発症率は低いものの、領域横断的に発生するため標準治療が確立した消化管間質腫瘍（GIST）や膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）ではガイドラインがすでに作成されている。一方で、小腸癌・十二指腸癌に関しても日常診療でGIST・NETと同程度経験することがあるが本邦でのガイドラインはなく、その基盤となる疫学データや第Ⅲ相臨床試験のような科学的根拠も不足している。

とりわけ十二指腸癌においては、近年の内視鏡治療及び画像診断技術の進歩に伴い、内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection; ESD）や腹腔鏡内視鏡合同手術（Laparoscopy and Endoscopy Cooperative Surgery; LECS）等が施行される機会が増えつつあるが、これらの手技の適応は確立されていない。また、内視鏡的治療適応外の病変に関しては、リンパ節郭清を伴う外科的切除が根治的治療法として施行されてきたが、十二指腸の解剖学的特性から局所切除術、膵頭十二指腸切除術、膵温存十二指腸切除術など、腫瘍の局在や進展により術式は多岐にわたる。それぞれ比較的高難度の手術であるが胃、膵臓、胆管など隣接する他臓器の手術に習熟していれば可能である。しかし、進行度に応じた術式や郭清範囲の選択に資する情報に乏しく、過大な手術や不十分な手術が行われるリスクがある。更に薬物療法においても単施設が一定期間に経験する症例は少数であり、治療成績や予後因子などについてまとまった報告が少ないため、胃癌や大腸癌に準じた治療などを各医師の経験に沿って行われているのが実情である。

上述の通り、十二指腸癌診療ガイドライン作成は、患者に適切な医療を提供するうえで医療者側のニーズに応える意味でも重要であると考えられる。

B. 研究方法

本研究ではMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し、診療ガイドラインを作成する。マニュアルに沿って、診療アルゴリズムの作成、疫学・診断、内視鏡治療、外科的治療、薬物（化学・放射線）療法の領域毎にClinical Question (CQ)を設定する。PubMedや医中誌を使用して文献検索を行い、システマ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する。また、診療ガイドライン作成に並行して、high volume centerを対象として本邦における十二指腸癌診療の実態をアンケート調査する。

C. 研究結果

1) 診療ガイドライン作成

診療ガイドライン作成委員は庄雅之（奈良県立医科大学消化器・総合外科学）委員長を中心に、アカデミックな利益相反にも配慮して委員が任命さ

れた。委員は冒頭に示すように、消化管内視鏡治療、消化管外科、膵胆道外科、腫瘍内科、放射線治療、病理診断の各専門医より構成された。

第1回診療ガイドライン作成委員会会議を2018年8月16日（東京）に開催し、作成委員の推薦・選定とロードマップ作成を行った。

第2回会議を2018年11月2日（神戸）にガイドライン作成委員21名の参加にて開催した。診療ガイドライン作成過程はMindsガイドライン作成マニュアルに準じて実施することを再確認し、診断・治療アルゴリズムの作成、領域毎のクリニカルクエスチョン(CQ)の創出を開始する方針となった。また、付随研究として全国調査の実施を決定した。

今後は、各領域のアルゴリズム及びCQの提言を行い、本会議における討論結果を踏まえて、CQの絞り込みとシステマティックレビューに用いる文献抽出に必要なキーワードの選定予定とした。

2019年度前半に文献抽出までを終了し、2019年度後半にはシステマティックレビュー結果に基づいた推奨文作成とその評価を完成させる予定となっている。

2) アンケート調査

内視鏡的治療は日本消化器内視鏡学会の附置研究会にてプロジェクト研究が進行中であるため、本研究では外科治療症例に関する全国調査を行う方針とした。十二指腸癌に関する臨床病理学的特徴と予後に関する検討の報告は少なく、少数例の症例集積研究に留まるのみである。そこで、医学的根拠の乏しい十二指腸癌治療の現状を調査するため、日本を代表する消化器外科のHigh volume centerによる多施設共同研究を立案した。本研究では2008年1月1日～2017年12月31日に調査対象施設で集積された十二指腸癌外科的治療情報を元に、臨床病理学的特徴と予後との関連を検証する予定である。研究デザインは後ろ向きコホート研究とし、患者情報は匿名化情報としてデータを集約する。なお、本研究は奈良県立医科大学医の倫理審査委員会の承認を得た上で実施する予定である

D. 考察

診断・治療アルゴリズムは、十二指腸癌診療が実臨床上は主に胃癌・大腸癌診療に準じて行われている

現状に合わせて、既出の胃癌・大腸癌診療ガイドラインを元に作成が進められた。CQは作成されたアルゴリズムを実臨床に落とし込んだ際に問題として浮上する項目を委員より広く募り、各領域の代表者が取りまとめを行った。その結果、領域毎に7~8項目のCQが提言されたが、情報量や時間的制約等を鑑みて、重複する項目や新規性の高い項目はできる限り絞り込みを行う必要性があった。

今後予想される問題点として、十二指腸癌に関するエビデンスとしてどの程度のレベルのものが抽出されてくるかという点が挙げられる。エビデンスの総量は推奨度の決定に影響するが、エビデンスがない場合は推奨度の決定に際し「明確な推奨が出来ない」として、今後のエビデンス構築が必要な項目、いわゆるFuture research questionとして設定したほうがよいとも考えられる。しかしながら、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ガイドラインを示す意義がある点も考慮する必要がある。

また、化学療法に使用される薬剤のほとんどは十二指腸癌に保険適用となっていない。同様にLECSにおいてもガイドライン作成時点で保険収載を得られていない。診療ガイドラインを一般市中病院にも広く浸透させて診断・治療の均てん化を図ることを念頭に置くと、ガイドラインにはその内容を慎重に記載する必要があると思われた。一方で、十分な科学的根拠が存在しない場合でも、現時点のbest practiceとして記載すべきであるという結論に達した。これらは他の稀少疾患ガイドライン作成上においても同様に問題点としてあげられると考えられる。Mindsのセミナーやガイドライン作成に詳しい識者の講義を通じた作成法の学習の他、他の稀少疾患ガイドライン作成経験を共有することが必要であると考えられた。

E. 結論

十二指腸癌ガイドライン作成を通じて医療の質向上への貢献になるとともに、作成経験が本研究の本質である希少疾患ガイドライン作成の方法論確立の一助になると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Nakade H, Kunishige T, Miyao S, **Sho M**. Anastomotic leakage following retrosternal pull-up. *Langenbecks Arch Surg*. Epub ahead of print, 2019
2. Akahori T, **Sho M**, Yanagimoto H, Satoi S, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Ikeda N. Phase II Study of the Triple Combination Chemotherapy of SOXIRI (S-1/Oxaliplatin/Irinotecan) in Patients with Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Oncologist*. Epub ahead of print, 2019
3. Aoki S, Motoi F, Murakami Y, **Sho M**, Satoi S, Honda G, Uemura K, Okada KI, Matsumoto I, Nagai M, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS). Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients. *BMC Cancer*. 19(1):252, 2019.
4. Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, Murakami Y, Yamaue H, Satoi S, Unno M, Isaji S, Endo I, **Sho M**, Fujii T, Takishita C, Hijikata Y, Suzuki S, Kawachi S, Katsumata K, Ohta T, Nagakawa T, Tsuchida A. Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery. *Ann Surg Oncol*. 26(6):1629-1636, 2019
5. Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, **Sho M**, Honda G, Matsumoto I, Wada K, Furuse J, Matsuyama Y, Unno M; Study Group of Preoperative Therapy for Pancreatic Cancer (Prep) and Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer (JSAP). Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05). *Jpn J Clin Oncol*. 49(2):190-194, 2019.
6. Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, **Sho M**. Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in

- patients with gastric cancer. *Surg Today*. 49(4):334-342, 2019.
7. Nakamura K, **Sho M**, Akahori T, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Tanaka T, Kichikawa K, Tamamoto T, Hasegawa M, Mitoro A, Yoshiji H, Ikeda N. A Comparison Between Plastic and Metallic Biliary Stent Placement in Patients Receiving Preoperative Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Resectable Pancreatic Cancer. *World J Surg*. 43(2):642-648, 2019
 8. Motoi F, Murakami Y, Okada KI, Matsumoto I, Uemura K, Satoi S, **Sho M**, Honda G, Fukumoto T, Yanagimoto H, Kinoshita S, Kurata M, Aoki S, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS). Sustained Elevation of Postoperative Serum Level of Carbohydrate Antigen 19-9 is High-Risk Stigmata for Primary Hepatic Recurrence in Patients with Curatively Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *World J Surg*. 43(2):634-641, 2019
 9. Nagai M, **Sho M**, Akahori T, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, Tanaka T, Nishiofuku H, Kichikawa K, Ikeda N. Risk Factors for Late-Onset Gastrointestinal Hemorrhage After Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Cancer. *World J Surg*. 43(2):626-633, 2019
 10. Motoi F, Satoi S, Honda G, Wada K, Shinchi H, Matsumoto I, **Sho M**, Tsuchida A, Unno M; Study Group of Preoperative therapy for Pancreatic cancer (PREP). A single-arm, phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and S1 in patients with resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: PREP-01 study. *J Gastroenterol*. 54(2):194-203, 2019
 11. Hirono S, Kawai M, Okada KI, Fujii T, **Sho M**, Satoi S, Amano R, Eguchi H, Mataka Y, Nakamura M, Matsumoto I, Baba H, Tani M, Kawabata Y, Nagakawa Y, Yamada S, Murakami Y, Shimokawa T, Yamaue H. MAPLE-PD trial (Mesenteric Approach vs. Conventional Approach for Pancreatic Cancer during Pancreatoduodenectomy): study protocol for a multicenter randomized controlled trial of 354 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Trials*. 19(1):613, 2018
 12. Yasuda S, Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, **Sho M**. Liver Regeneration After Major Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Elderly. *J Invest Surg*. 2:1-7, 2018
 13. Maeda H, Okada KI, Fujii T, Oba MS, Kawai M, Hirono S, Kodera Y, **Sho M**, Akahori T, Shimizu Y, Ambo Y, Kondo N, Murakami Y, Ohuchida J, Eguchi H, Nagano H, Sakamoto J, Yamaue H. Transition of serum cytokines following pancreaticoduodenectomy: A subsidiary study of JAPAN-PD. *Oncol Lett*. 16(5):6847-6853, 2018
 14. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, **Sho M**. The Prognostic Significance of the Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Nutr Cancer*. 70(8):1237-1245, 2018
 15. Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, **Sho M**. A Novel Navigation for Laparoscopic Anatomic Liver Resection Using Indocyanine Green Fluorescence. *Ann Surg Oncol*. 25(13):3982, 2018
 16. Nakagawa K, Akahori T, Nishiwada S, Nagai M, Nakamura K, Tanaka T, Tamamoto T, Ohbayashi C, Hasegawa M, Kichikawa K, Ikeda N, **Sho M**. Prognostic factors for actual long-term survival in the era of multidisciplinary treatment for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 403(6):693-700, 2018
 17. Doi S, Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Hatakeyama K, Ohbayashi C, **Sho M**. A neuroendocrine carcinoma with a well-differentiated adenocarcinoma component arising in Barrett's esophagus: a case report and literature review. *Surg Case Rep*. 4(1):103, 2018
 18. Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Ito M, Nakade H, Kunishige T, Kitano M, Nakatani M, **Sho M**. Predictive Factors for Delayed Gastric Emptying after Distal Gastrectomy with Roux-en-Y Reconstruction. *Am Surg*. 84(6):1086-1090, 2018
 19. Ishioka K, Koyama F, Kuge H, Inoue T, Obara S, Nakamoto T, Sasaki Y, Nakamura Y, Takeda M, Ohbayashi C, Kuwahara M, **Sho M**. Anal gland adenocarcinoma in situ with pagetoid spread: a case report. *Surg Case Rep*. 4(1):63, 2018
 20. Satoi S, Yamamoto T, Motoi F, Matsumoto I, Yoshitomi H, Amano R, Tahara M, Murakami Y, Arimitsu H, Hirono S, **Sho M**, Ryota H, Ohtsuka M, Unno M, Takeyama Y, Yamaue H. Clinical impact of developing

better practices at the institutional level on surgical outcomes after distal pancreatectomy in 1515 patients: Domestic audit of the Japanese Society of Pancreatic Surgery. *Ann Gastroenterol Surg.* 2(3):212-219, 2018

21. Urisono Y, Sakata A, Matsui H, Kasuda S, Ono S, Yoshimoto K, Nishio K, **Sho M**, Akiyama M, Miyata T, Okuchi K, Nishimura S, Sugimoto M. Von Willebrand Factor Aggravates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Neutrophil Recruitment in Mice. *Thromb Haemost.* 118(4):700-708, 2018
22. Sekita-Hatakeyama Y, Nishikawa T, Takeuchi M, Morita K, Takeda M, Hatakeyama K, Nakai T, Uchiyama T, Itami H, Fujii T, Mitoro A, **Sho M**, Ohbayashi C. K-ras mutation analysis of residual liquid-based cytology specimens from endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration improves cell block diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS One.* 13(3):e0193692, 2018
23. Ishioka K, Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Yoshikawa T, Matsuo Y, Akahori T, Nishiwada S, Nakagawa K, Nagai M, Nakamura K, Ikeda N, **Sho M**. Significance

of bacterial culturing of prophylactic drainage fluid in the early postoperative period after liver resection for predicting the development of surgical site infections. *Surg Today.* 48(6):625-631, 2018

24. Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Yoshikawa T, Ishioka K, Yamada T, Takahiro A, Nakagawa K, Nagai M, Nakamura K, Kanehiro H, **Sho M**. Does anatomic resection improve the postoperative outcomes of solitary hepatocellular carcinomas located on the liver surface? *Surgery.* 163(2):285-290, 2018
25. Yamamoto T, Satoi S, Kawai M, Motoi F, **Sho M**, Uemura KI, Matsumoto I, Honda G, Okada KI, Akahori T, Toyama H, Kurata M, Yanagimoto H, Yamaue H, Unno M, Kon M, Murakami Y. Is distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection effective for patients with locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma? -Multicenter surgical group study. *Pancreatology.* 18(1):106-113, 2018

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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
（分担研究報告書）

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ガイドライン（提言）策定に関する研究

研究分担者 室 圭 愛知県がんセンター 薬物療法部 部長

研究要旨

近年、DNA ミスマッチ修復機能欠損（Deficient Mismatch Repair: dMMR）した進行固形がんにおいて免疫チェックポイント阻害薬の有効性が多数報告されてきた。本邦においても臓器横断的に高頻度マイクロサテライト不安定性（Microsatellite Instability-high: MSI-H）を有する固形がんに対する抗 PD-1 抗体薬が承認され、臨床現場での円滑な検査・治療実践のためにはガイドラインなど参考となる手引書が必要となった。そこで、日本癌治療学会が中心となり、日本臨床腫瘍学会の協力のもと、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の恩恵を得られる可能性が高い dMMR を有する患者群を選別するために行われる各種 dMMR 判定検査に関して、また、検査や診療を行うにあたっての適正な臨床的対応に関して、ガイドライン（提言）策定を行った。

A. 研究の背景と研究目的

本邦では悪性新生物（がん）により年間約38万人が死亡し、死因の第1位である。がんの治療成績向上は国民にとって非常に重要な課題である。がん薬物療法の分野では、有効な新規治療薬の登場とともに治療成績が向上し、予後が改善してきた。同時に治療前に有効性が期待できる集団を同定するバイオマーカーの開発も、がんの治療成績向上に寄与してきた。

DNA複製の際に生じる相補的ではない塩基対合（ミスマッチ）を修復する（Mismatch Repair: MMR）機能は、ゲノム恒常性の維持に必須の機能である。MMR機能が低下している状態をMMR deficient（dMMR）、機能が保たれている状態をMMR proficient（pMMR）と表現する。MMRの機能欠損を評価する方法としてMSI検査、MMRタンパクに対する免疫染色（Immunohistochemistry: IHC）、NGSによる評価法がある。MMR機能の低下により、1から数塩基の繰り返し配列（マイクロサテライト）の反復回数に変化が生じ、この現象をマイクロサテライト不安定性という。マイクロサテライト不安定性により、腫瘍抑制、細胞増殖、DNA

修復、アポトーシスなどに関与する遺伝子群に修復異常による変異が集積し、腫瘍発生、増殖に関与すると考えられている。マイクロサテライト不安定性が高頻度に認められる場合をMSI-High（MSI-H）、低頻度に認められるまたは認められない場合をMSI-Low/Microsatellite Stable（MSI-L/MSS）と呼ぶ。

一部のがんでは、MMR機能の低下が認められる。主には、MMR遺伝子変異やプロモーター領域の異常メチル化による発現低下などが知られている。MLH1、MSH2、MSH6、PMS2遺伝子の病的バリエーションや、MSH2遺伝子の5'に隣接するEPCAM遺伝子の欠失が先天的に片アレルに認められるものリンチ症候群と呼び、そこから発生する腫瘍をリンチ症候群関連腫瘍（Lynch-associated tumor）と呼ぶ。まれな疾患としてMMR遺伝子の両アレルに先天的に病的バリエーションを認める体質性ミスマッチ修復欠損症候群（Constitutional mismatch repair deficiency: CMMRD）も報告されており、小児期より大腸がんあるいは小腸がんを発症する事が知られている。一方、散発性のdMMR固形がん（sporadic dMMR tumor）では、主にMLH1遺伝

子のプロモーター領域の後天的な高メチル化が原因となることが多い。

DNAミスマッチ修復機能欠損（Deficient Mismatch Repair: dMMR）を有するがんでは損傷したDNAを修復する機能に欠けることからマイクロサテライト不安定性(MSI-H)をきたす。これらはミスマッチ修復に関わる蛋白の免疫染色による検出やPCRによるMSI Test、次世代シーケンサーによるゲノム配列検索など、様々な方法で検出することが可能である。最近の報告では、dMMR/MSI-H陽性の腫瘍においては、抗PD-1抗体薬による免疫療法に感受性が高いこと、通常の抗がん剤による治療効果が低いことが明らかとなっている。

2017年5月米国FDAは、がん種を問わず、dMMR/MSI-H陽性と判定されたすべての固形癌の既治療例において、抗PD-1抗体薬（ペムブロリズマブ）を承認した。2018年3月に同様の承認要件を目指して厚生労働省に承認申請がなされ、2018年12月、本邦においても、進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性を有する固形がんに対する抗PD-1抗体薬ペムブロリズマブの薬事承認が得られた。また、同年同月、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的ながんゲノムプロファイルを取得する目的、および一部の分子標的治療薬の適応判定のため体細胞遺伝子異常を検出する目的でFoundationOne CDxが製造販売承認された。FoundationOne CDxにはNGS法によるMSI判定も付随していることから、それぞれのがん種毎に、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査対象及び時期で、包括的ながんゲノムプロファイリング検査と同時にMSI検査（NGS法）が実施されることが予想される。ただし、2019年5月時点ではFoundationOne CDxを用いたdMMR判定は、保険償還されていない。

ペムブロリズマブ承認により、dMMR/MSI-H陽性固形がんを同定するための検査体制の構築、適応疾患の決定、一連の医療体制構築が求められる。なお、切除不能進行・再発の固形がんにおけるdMMR/MSI-Hの陽性率は、子宮内膜がん10%前後、大腸がん・胃がん5%未満、肺がん、乳がん2%未満と非常に低く、各がん種の中での希少フラクションと言える。さらに、希少がんの一つである十二指腸がんを含む小腸がんでは20-30%という

高い陽性率が報告されており、その他の希少がんにおいてもdMMR/MSI-Hの解析が必要であり、今後の検討課題である。いずれにせよ、このような希少フラクションであるdMMR/MSI-Hの診断と治療を実装化するためには、病理を含む診断体制の整備、診断に用いられたゲノム解析に伴って、incidental findings (IF)/secondary findings (SF)が判明した場合の取扱いや遺伝カウンセリング等の医療体制の整備、診断・治療に関する指針（ガイドラインを含む）等を発信する責務のある癌関連学会の連携、医療現場における臓器横断的な診療体制の強化と整備、など、わが国の医療体制を抜本的に見直ししていくことが必要となる。

B. 研究方法

まずは本研究班を国立がん研究センター、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会を中心に立ち上げ、2018年3月4日にフクラシア八重洲においてプロジェクト会議が開催された。また、三菱総合研究所を介し、国内の腫瘍内科医にdMMR/MSI-H陽性固形癌に関するアンケート調査が行われた。その後、日本癌治療学会のホームページを通じて、全国の各臓器がんを診療している全診療科から、MSI-H固形がん診療に関して、大規模なアンケート調査を行った。プロジェクト会議では、こうした腫瘍の生物学的特性や検査方法に詳しい識者からの講義を拝聴し、今後の研究対象（小児がんを含むべきかどうか等）について討議した。これらを受けて、2018年夏から秋にかけてガイドライン策定のためのワーキンググループを組閣し、「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提言」（案）を策定した。

「ガイドライン」とせず「提言」としたのは、この領域において現時点で十分なエビデンスがあるとは言えない点、内容としても専門家のコンセンサスが多く含まれる点が挙げられる。最終的には「暫定的臨床提言（Provisional Clinical Opinion）」とした。この領域における日進月歩の新規知見やワーキンググループ内での多くの議論を経て、また、先述したように、本邦において2018年12月進行・再発のMSI-Hを有する固形がんに対する抗PD-1抗体薬ペムブロリズマブの薬事承認、さらに固形がん患者

を対象としたNGSとしてのFoundationOne CDxが製造販売承認されたことなどを踏まえて、提言の最終版を確定していく予定である。暫定的臨床提言の固定は2019年6月頃を予定している。

C. 研究結果 1—アンケート調査

資料10で示した、本邦の全診療科を対象とした大規模調査（合計1325人の調査）に先立ち、第一段階のアンケート調査（調査時期は本邦における進行・再発のMSI-H固形がんに対するペムブロリズマブの承認前の2018年3月）が腫瘍内科医数十人を対象に施行された。dMMR/MSI-H陽性腫瘍を同定させて抗PD-1抗体薬の適応を決定することの日常診療への影響に関して、及ぼす影響の大きさは癌種や状況によってわかれた意見となった。まず、dMMR/MSI-H検査の適応としては、大腸癌を含む消化管癌では100%、家族歴がある場合、子宮内膜癌、本邦で抗PD-1抗体薬の適応がない腫瘍、一定の陽性率を超える腫瘍などでは50%の医師が適応と考えた。一定の陽性率のそのレベルに関しては、全医師が2%と回答した。dMMR/MSI-H検査の実施時期については、全医師が全適応疾患について「治療開始前」と回答した。dMMR/MSI-H陽性の場合の治療薬については、ペムブロリズマブとニボルマブが50%ずつであった。dMMR/MSI-H陽性腫瘍の患者の治療方針決定にあたり、臓器別のエビデンスや各種臓器癌ごとのガイドラインが定める治療体系よりもdMMR/MSI-H statusを優先させて、同定の上抗PD-1抗体薬投与を考慮する方針がすべての医師で確認された。これまでに実際に行われた検査件数は大腸癌で160例、胃癌で100例、MSI-H/dMMR陽性例は各々6例であった。MSI-H/dMMR検査の内容としては、MMR蛋白の免疫染色が100%の研究者に採用されているほか、PCRによるMSI testとMulti-gene panelによる検査が半数に採用されていた。MMR蛋白としては全例でMLH1, MSH2, MSH6, PMS2が使用されていた。PCRによるMSI testの検体としてはホルマリン包埋切片が用いられており、検出キットとしてはPromega panelが100%であった。次世代シーケンサーによるMulti-gene panelにおいても検査材料としてホルマリン包埋切片が用いられていた。

MSI-H/dMMR検査を行う場合の遺伝カウンセリングのタイミングとしては、全例が陽性と判明した後で実施されていた。第二段階のアンケート調査が日本癌治療学会のホームページを通じて、全国の各臓器がんを診療している全診療科医師に対して行われた。調査時期は、本邦における進行・再発のMSI-H固形がんに対するペムブロリズマブの承認後の2019年1月15日～2月15日である。詳細は資料10を参照されたい。第一段階に比し、各医師の認識が高まっていることが注目される。

C. 研究結果 2—プロジェクト会議

2019年2月3日に第2回プロジェクト会議を開催した。MSI-H/dMMR陽性腫瘍は、その分子生物学的特性から、遺伝子変異を数多く持ち (high mutation burden)、このために腫瘍特異的新規抗原 (neoantigen) を数多く発現する。これを認識するPD-1のために免疫寛容に陥りがちであり、抗体薬によるPD-1の阻害により宿主の腫瘍免疫による抗腫瘍効果を維持することが可能となるというのが抗PD-1抗体薬の効果の機序についての現時点での解釈である。その他、癌種ごとのMSI-H/dMMR陽性腫瘍の頻度に関する研究報告、大腸癌における臨床試験での抗PD-1抗体薬に対する奏効率、無増悪生存期間等の有効性のデータが共有された。現時点でのdMMR/MSI-H検査の方法、各種検査法の利点・欠点、検出キットのシェアの詳細等が報告された。医療経済性も考慮に入れた適切な検査法を検討する必要があること、IF/SFに対して施設での遺伝カウンセリングの整備が必須なこと、診断や治療における各癌種のガイドライン等にどのように反映させていくか、等について議論された。最後に、希少フラクションではあるが、検査も治療も臨床的対応も特殊な疾患体系であるdMMR/MSI-H陽性固形腫瘍の取扱いに関しては、独立したガイドライン等の臨床指針が必要ではないか、という方向性が確認された。

C. 研究結果 3—ガイドライン（提言）策定のためのワーキンググループ組閣

以下のメンバーをワーキンググループとして組閣し、提言策定を行っている。

委員長

吉野 孝之（国立がん研究センター東病院）

副委員長

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科）

作成委員

赤木 究（埼玉県立がんセンター）

池田 公史（国立がん研究センター東病院）

高野 忠夫（東北大学病院）

谷口 浩也（国立がん研究センター東病院）

土原 一哉（国立がん研究センター）

西原 広史（慶應義塾大学腫瘍センター）

西山 博之（筑波大学医学医療系）

馬場 英司（九州大学大学院医学研究院）

平沢 晃（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科）

藤原 豊（三井記念病院）

前田 修（名古屋大学医学部附属病院）

三島 沙織（国立がん研究センター東病院）

室 圭（愛知県がんセンター）

谷田部 恭（愛知県がんセンター）

C. 研究結果 4—暫定的臨床提言

推奨に関して、以下に要約される

1. 標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を強く推奨する。
2. MMR機能に関わらず抗PD-1/PD-L1抗体薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を考慮する。
3. 局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を推奨しない。
4. 抗PD-1/PD-L1抗体薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を推奨しない。
5. すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判断するためにdMMR判定検査を推奨する。
6. 抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判定するためのdMMR判定検査として、MSI検査を強く推奨する。
7. 抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判定するた

めのdMMR判定検査として、IHC検査を推奨する。

8. 抗PD-1/PD-L1抗体薬の適応を判定するためのdMMR判定検査として、分析学的妥当性が確立されたNGS検査を推奨する。

9. dMMR判定検査は技術及び結果の質が保証された環境の下で実施することを強く推奨する。

10. dMMR判定検査は、遺伝診療および遺伝カウンセリング体制が整った環境の下で実施することを強く推奨する。

11. 免疫チェックポイント阻害薬は、免疫関連有害事象への充分な対応が可能な環境のもと投与することを強く推奨する。

D. 考察

現時点でのNCCNやESMOガイドライン、そしてわが国の各種臓器別がんのガイドラインでは、臓器横断的なdMMR/MSI-H陽性固形腫瘍の検査や治療に十分対応することはできない。欧米では、ミスマッチ修復機能欠損に対する検査（dMMR判定検査）として、マイクロサテライト不安定性検査、およびミスマッチ修復タンパク免疫染色が主に行われているが、近い将来、NGS検査にシフトしていくことが予測される。今回策定している臨床提言は、このような将来的な動向も加味していく必要があり、また、今後も刻々と進歩するがん治療ならびにdMMRを含むバイオマーカーに関する新たな知見により適時改訂していくことが求められる。

E. 結論

切除不能進行・再発固形がん患者におけるDNAミスマッチ修復機能欠損の検査および治療ガイドライン（臨床的提言）を作成することが急務である。

G. 研究発表

1. **Muro K**, Van Cutsem E, Narita Y, Pentheroudakis G, Baba E, Li J, Ryu MH, Zamanian WIW, Yong WP, Yeh KH, Kato K, Lu Z, Cho BC, Nor IM, Ng M, Chen LT, Nakajima TE, Shitara K, Kawakami H, Tsushima T, Yoshino T, Lordick F, Martinelli E, Smyth EC, Arnold D, Minami H, Tabernero J, Douillard JY: Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with

metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO
initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS,
SSO and TOS. Ann Oncol 30(1):19-33, 2019

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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
（分担研究報告書）

「後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に関する研究」

研究分担者 川井 章 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 科長
研究協力者 岩田慎太郎 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科
研究協力者 加藤陽子 国立がん研究センター希少がんセンター
研究分担者 小田義直 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学 教授

研究要旨

我が国において後腹膜肉腫診療ガイドラインを作成するにあたって、まず、国内における後腹膜肉腫の診療の状況、欧米におけるエビデンス確立の状況を、国立がん研究センター希少がんホットラインおよび国際共同研究グループ（TARPSWG）のデータより検討した。後腹膜肉腫に関する相談は希少がんホットライン全体の約6%を占め、組織型は脂肪肉腫20%、平滑筋肉腫20%、不明57%、相談時の診療施設は総合病院35%、大学病院23%、がん専門病院10%、不明・その他32%、主たる診療科は泌尿器科17%、外科15%、内科10%、整形外科8%、その他であった。TARPSWGでは、現在、後腹膜肉腫レジストリ研究など複数の共同研究が行われており、今後我が国からも参加を検討することとなった。これらの検討を基に、日本サルコーマ治療研究学会、日本病理学会など後腹膜肉腫の診断と治療に関する8学会をガイドライン作成主体として、統括委員を1名ずつ選出、2021年3月の公開を目指して後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を開始した。

代表的な希少がんである軟部肉腫は全身のいかなる部位にも発生しうるが、その15 - 20%は後腹膜に発生するとされる。後腹膜肉腫は外科的切除の困難さと再発率の高さが特徴的であり、その診療には画像・病理診断、手術・薬物療法・放射線治療など多診療科にまたがる multidisciplinary approach が必須とされている。一方、その希少性と多様性ゆえに、信頼に足るエビデンスも少なく、診療の現場では治療選択に苦慮することもあることから、適切な診療行為の指針となる診療ガイドラインの作成が求められている。

A. 研究目的

本研究は、国内外における後腹膜肉腫の診療上の課題、臨床的なエビデンス確立の状況を、国立がん研究センター希少がんホットラインおよび後腹膜肉腫に関する国際共同研究グループ（The Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group：TARPSWG）のデータより明らかにし、本邦初の後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に結びつけることを目的とした。

B. 研究方法

1. 希少がんホットラインからみた後腹膜肉腫診療の実態

希少がんホットラインは、希少がん患者の適切な診療を手助けするため、国立がん研究センター

希少がんセンターが実施している電話相談である。2014年の開設以来これまでに約25,000件の希少がん患者・家族・医療者からの相談を受けている。希少がんホットラインに相談のあった後腹膜肉腫症例を後方視的に解析し、その特徴について検討した。

2. TARPSWGにおける後腹膜肉腫研究

TARPSWGは欧州と北米の後腹膜肉腫を診療する医師を中心として2013年に設立された国際共同研究グループである。今回、2018年11月CTOS（Connective Tissue Oncology Society）meetingに合わせてローマで開催されたTARPSWG meetingに参加し、現在、欧米で進行・計画中の後腹膜肉腫の研究に関して情報収集、議論を行った。

3. 後腹膜肉腫診療ガイドライン作成

希少がんホットラインへの相談状況などより、わが国において後腹膜肉腫の診療に関与していると考えられる診療科を同定、それらの医師の所属する学会より、ガイドライン作成のための統括委員を推薦いただき、ガイドライン策定を開始した。

C. 研究結果

1. 希少がんホットラインからみた後腹膜肉腫診療の実態

希少がんホットライン相談時の疾患名を頻度順に並べると、肉腫30%、悪性黒色腫8%、原発不明がん6%、悪性リンパ腫5%、GIST4%、神経内

分泌腫瘍 3%、その他、と肉腫が最も多くを占める。肉腫の発生部位としては、四肢が約 50%、次いで、子宮、後腹膜であり、後腹膜肉腫に関する相談は希少がんホットライン全体の約 6%を占めた。

後腹膜肉腫相談例の年齢は、29～88 才(平均 61.7 才)、男女比は 1:1.2 で、相談者の居住地は関東 46%、近畿 8%、東海 6%、九州 6%、四国 6%、その他であった。相談時の診療施設は、総合病院 35%、大学病院 23%、がん専門病院 10%、不明・その他 32%であった。主たる診療科は、泌尿器科 17%、外科 15%、内科 10%、整形外科 8%、その他であった。組織型は脂肪肉腫 20%、平滑筋肉腫 20%、その他 3%、不明 57%であり、正確な組織型が十分に把握されていない(少なくとも相談者には)ことが明らかになった。相談時の状況は、治療前 28%、手術後 26%、抗がん剤治療を含む集学的治療中 17%、不明 29%であった。

2. TARPSWG における後腹膜肉腫研究

TARPSWG は、これまでに後腹膜肉腫切除後の再発様式の検討や、術後予後予測のためのノモグラム作成など、希少な後腹膜肉腫の領域で多施設共同研究による貴重なエビデンスを創出している。

現在、TARPSWG では、後腹膜肉腫レジストリ研究 (RESAR)、切除可能原発性後腹膜肉腫に対する術前放射線療法の有効性に関する第Ⅲ相前向き比較試験 (STRASS)、STRASS 試験と同様の背景を持つ患者のコホート研究 (STREXIT) など複数の研究が行われている。

RESAR 研究は、各施設で治療を受けた後腹膜肉腫患者の臨床病理学的情報を収集するレジストリ研究であり、欧州および北米を中心とした 22 施設から 530 人のデータが収集されている。STRASS 試験は、放射線治療群 (術前 50.4Gy+手術) および手術単独群の計 256 人の登録を終了し、主たる結果は今年 2019 年の ASCO で発表予定である。

現在、国立がん研究センター中央病院では、RESAR 研究および今後予定されている切除可能原発性後腹膜肉腫に対する術前化学療法の有効性に関する第Ⅲ相前向き比較試験 (STRASS 2) への参加に向けて準備を進めている。

3. 後腹膜肉腫診療ガイドライン作成

後腹膜肉腫診療ガイドライン作成は、後腹膜肉腫の診療に携わる医師の所属する 8 学会 (日本サルコーマ治療研究学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本婦人科腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会) を作成主体とした。各学会から統括委員を 1 名ずつ選出いただき、統括委員によって、ガイドライン作成委員 11 名、システムティックレビュー委員 20 名、事務局 1 名が任命された。

第 1 回統括委員会が 2018 年 10 月に開催され、新たなガイドラインは Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 に沿って作成すること、患者・

市民の参加については、作成されたガイドライン草案に対する外部評価のタイミングで参画いただくことなどが決定された。作成スケジュールとして、2021 年 3 月の公開を目指すこととなった。

第 1 回作成委員会が、日本サルコーマ治療研究学会 (JSTAR) 学術集会の開催に合わせて 2019 年 2 月に開催され、統括委員、作成委員、システムティックレビュー委員 26 名が参加した。作成手順、作成スケジュール、ならびに疾患の基本的特徴などについて意見交換を行った。その結果、新たなガイドラインが対象とする疾患として、後腹膜腔内の臓器以外の組織より発生した肉腫を対象とすること、デスモイド型線維腫症以外の中間型軟部腫瘍を含めること、婦人科領域の肉腫は対象外とすること、欧米のエビデンスのみでなくわが国の診療実態・治療体系も考慮したガイドラインとすることなどが決定された。

第 1 回作成委員会の議論を経て、2019 年 3 月までに疾患の基本的特徴および診療アルゴリズムが作られた。今後、重要臨床課題およびクリニカルクエスションの設定を行い、スコープ確定の後、システムティックレビュー、推奨文の作成を行い、ガイドラインの作成を進める予定である。

D. 考察および結語

今年度は、我が国において後腹膜肉腫診療ガイドラインを新たに作成するにあたって、まず、国内における後腹膜肉腫の診療の状況、欧米のエビデンス確立の状況を、国立がん研究センター希少がんホットラインおよび国際共同研究グループ (TARPSWG) のデータより検討した。

その結果、我が国においては、後腹膜肉腫に対する診療科・病院間での治療戦略の違いが大きいこと、今後、共同研究の推進、エビデンスに基づくわが国の医療提供体制にマッチした後腹膜肉腫治療体系の確立が必要であることなどが明らかとなった。これらの結果に基づいて、新たなガイドラインの作成主体、作成方針などが決定され、2021 年 3 月の公開を目指して作成に着手した。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tashiro K, Arikawa M, Fukunaga Y, Nakatani F, Kobayashi E, Kawai A, Miyamoto S. Free latissimus dorsi musculocutaneous flap for external hemipelvectomy reconstruction. *Microsurgery*. 39(2):138-143, 2019
2. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani

- F, Kawano H, Tanaka S, **Kawai A**. Minimal clinically important differences in Toronto Extremity Salvage Score for patients with lower extremity sarcoma. *J Orthop Sci*. pii: S0949-2658(19)30118-6, 2019
3. Asano N, Matsuzaki J, Ichikawa M, Kawauchi J, Takizawa S, Aoki Y, Sakamoto H, Yoshida A, Kobayashi E, Tanzawa Y, Nakayama R, Morioka H, Matsumoto M, Nakamura M, Kondo T, Kato K, Tsuchiya N, **Kawai A**, Ochiya T. A serum microRNA classifier for the diagnosis of sarcomas of various histological subtypes. *Nat Commun*. 10(1):1299, 2019
4. Sekimizu M, Yoshida A, Mitani S, Asano N, Hirata M, Kubo T, Yamazaki F, Sakamoto H, Kato M, Makise N, Mori T, Yamazaki N, Sekine S, Oda I, Watanabe SI, Hiraga H, Yonemoto T, Kawamoto T, Naka N, Funauchi Y, Nishida Y, Honoki K, Kawano H, Tsuchiya H, Kunisada T, Matsuda K, Inagaki K, **Kawai A**, Ichikawa H. Frequent mutations of genes encoding vacuolar H⁺-ATPase components in granular cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 58(6):373-380, 2019
5. Makise N, Sekimizu M, Konishi E, Motoi T, Kubo T, Ikoma H, Watanabe SI, Okuma T, Hiraoka N, Fukayama M, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. H3K27me3 deficiency defines a subset of dedifferentiated chondrosarcomas with characteristic clinicopathological features. *Mod Pathol*. 32(3):435-445, 2019
6. Yamazaki F, Nakatani F, Asano N, Wakai S, Sekimizu M, Mitani S, Kubo T, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. Novel NTRK3 Fusions in Fibrosarcomas of Adults. *Am J Surg Pathol*. 43(4):523-530, 2019
7. Araki Y, Yoshida A, Tanzawa Y, Endo M, Kobayashi E, **Kawai A**. Reconstruction of the Shoulder Joint with a Custom-Made Ceramic Implant After a Total Scapulectomy: A Case Report. *JBJS Case Connect*. 8(1):e12, 2018
8. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Watanabe SI, Kato T, Kinoshita T, Hiraoka N, Fukayama M, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. Extraskeletal Osteosarcoma: MDM2 and H3K27me3 analysis of 19 cases suggest disease heterogeneity. *Histopathology*. 73(1):147-156, 2018
9. Ogura K, Susa M, Morioka H, Matsumine A, Ishii T, Hamada K, Ueda T, **Kawai A**. Reconstruction using a constrained-type hip tumor prosthesis after resection of malignant periacetabular tumors: A study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). *J Surg Oncol*. 117(7):1455-1463, 2018
10. Yoshida A, Makise N, Wakai S, **Kawai A**, Hiraoka N. INSM1 expression and its diagnostic significance in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Mod Pathol*. 31(5):744-752, 2018
11. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Hiraoka N, Komiyama M, Fukayama M, **Kawai A**, Ichikawa H, Yoshida A. Clarifying the Distinction Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Dedifferentiated Liposarcoma: A Critical Reappraisal of the Diagnostic Utility of MDM2 and H3K27me3 Status. *Am J Surg Pathol*. 42(5):656-664, 2018
12. Crompton JG, Ogura K, Bernthal NM, **Kawai A**, Eilber FC. Local Control of Soft Tissue and Bone Sarcomas. *J Clin Oncol*. 36(2):111-117, 2018
13. Stacchiotti S, Mir O, Le Cesne A, Vincenzi B, Fedenko A, Maki RG, Somaiah N, Patel S, Brahmi M, Blay JY, Boye K, Sundby Hall K, Gelderblom H, Hindi N, Martin-Broto J, Kosela H, Rutkowski P, Italiano A, Duffaud F, Kobayashi E, Casali PG, Provenzano S, **Kawai A**. Activity of Pazopanib and Trabectedin in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. *Oncologist*. 23(1):62-70, 2018
14. **Kawai A**, Goto T, Shibata T, Tani K, Mizutani S, Nishikawa A, Shibata T, Matsumoto S, Nagata K, Narukawa M, Matsui S, Ando M, Toguchida J, Monden M, Heike T, Kimura S, Ueda R. Current state of therapeutic development for rare cancers in Japan, and proposals for improvement. *Cancer Sci*. 109(5):1731-1737, 2018
15. Tsuda Y, Ogura K, Shinoda Y, Kobayashi H, Tanaka S, **Kawai A**. The outcomes and prognostic factors in patients with osteosarcoma according to age: a Japanese nationwide study with focusing on the age differences. *BMC Cancer*. 18(1):614, 2018
16. Frezza AM, Jones RL, Lo Vullo S, Asano N, Lucibello F, Ben-Ami E, Ratan R, Teterycz P, Boye K, Brahmi M, Palmerini E, Fedenko A, Vincenzi B, Brunello A, Desar IME, Benjamin RS, Blay JY, Broto JM, Casali PG, Gelderblom H, Grignani G, Gronchi A, Hall KS, Mir O, Rutkowski P, Wagner AJ, Anurova O, Collini P, Dei Tos AP, Flucke U, Hornick JL, Lobmaier I, Philippe T, Picci P, Ranchere D, Renne SL, Sbaraglia M, Thway K, Wagrodzki M, Wang WL, Yoshida A, Mariani L, **Kawai A**, Stacchiotti S. Anthracycline, Gemcitabine, and Pazopanib

- in Epithelioid Sarcoma: A Multi-institutional Case Series. *JAMA Oncol.* 4(9):e180219, 2018
17. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, **Kawai A**. Development of a patient-oriented disease specific outcome measure of health-related quality of life (HRQOL) for musculoskeletal oncology patients. *J Orthop Sci.* pii: S0949-2658(18)30317-8, 2018
 18. Fukushima T, Ogura K, Akiyama T, Takeshita K, **Kawai A**. Descriptive epidemiology and outcomes of bone sarcomas in adolescent and young adult patients in Japan. *BMC Musculoskelet Disord.* 19(1):297, 2018
 19. Ogura K, Hosoda F, Arai Y, Nakamura H, Hama N, Totoki Y, Yoshida A, Nagai M, Kato M, Arakawa E, Mukai W, Rokutan H, **Kawai A**, Tanaka S, Shibata T. Integrated genetic and epigenetic analysis of myxofibrosarcoma. *Nat Commun.* 9(1):2765, 2018
 20. Toki S, Wakai S, Sekimizu M, Mori T, Ichikawa H, **Kawai A**, Yoshida A. PAX7 immunohistochemical evaluation of Ewing sarcoma and other small round cell tumours. *Histopathology.* 73(4):645-652, 2018
 21. Nakamura Y, Shida D, Shibayama T, Yoshida A, Matsui Y, Shinoda Y, **Iwata S**, Kanemitsu Y. Giant multilocular prostatic cystadenoma. *World J Surg Oncol.* 17(1):42, 2019
 22. Joo MW, Kang YK, Ogura K, **Iwata S**, Kim JH, Jeong WJ, Niu X, Chinder PS, Kim HS, Seo SW, Chung YG. Post-radiation sarcoma: A study by the Eastern Asian Musculoskeletal Oncology Group. *PLoS One.* 13(10):e0204927, 2018
 23. **Iwata S**, Araki A, Funatsu H, Yonemoto T, Kamoda H, Itami M, Ishii T. Optimal surgical margin for infiltrative soft tissue sarcomas: Assessing the efficacy of excising beyond the infiltration. *J Surg Oncol.* 118(3):525-531, 2018
 24. Akiyama T, Ogura K, Gokita T, Tsukushi S, **Iwata S**, Nakamura T, Matsumine A, Yonemoto T, Nishida Y, Saita K, **Kawai A**, Matsumoto S, Yamaguchi T. Analysis of the Infiltrative Features of Chordoma: The Relationship Between Micro-Skip Metastasis and Postoperative Outcomes. *Ann Surg Oncol.* 25(4):912-919, 2018
 25. Iwasaki T, Yamamoto H, **Oda Y**. Current Update on the Molecular Biology of Cutaneous Sarcoma: Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Curr Treat Options Oncol.* 20(4):29, 2019
 26. Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Y, Takemoto J, Shibui Y, Kohashi K, Hayashida M, **Oda Y**, Ohga S, Taguchi T. Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients. *Pediatr Surg Int.* 35(5):551-557, 2019
 27. Takemoto J, Kuda M, Kohashi K, Yamada Y, Koga Y, Kinoshita I, Souzaki R, Taguchi T, **Oda Y**. HuC/D expression in small round cell tumors and neuroendocrine tumors: a useful tool for distinguishing neuroblastoma from childhood small round cell tumors. *Hum Pathol.* 85:162-167, 2019 (corresponding)
 28. Shibui Y, Miyoshi K, Kohashi K, Kinoshita Y, Kuda M, Yamamoto H, Taguchi T, Iwamoto Y, **Oda Y**. Glypican-3 expression in malignant small round cell tumors. *Oncol Letters* 17: 3523-3528, 2019 (corresponding)
 29. Komohara Y, Takeya H, Wakigami N, Kusada N, Bekki H, Ishihara S, Takeya M, Nakashima Y, **Oda Y**. Positive correlation between the density of macrophages and T-cells in undifferentiated sarcoma. *Med Mol Morphol.* 52(1):44-51, 2019
 30. Yamashita K, Kohashi K, Yamada Y, Ishii T, Nishida Y, Urakawa H, Ito I, Takahashi M, Inoue T, Ito M, Ohara Y, **Oda Y**, Toyokuni S. Osteogenic differentiation in dedifferentiated liposarcoma: a study of 36 cases in comparison to the cases without ossification. *Histopathology.* 72(5):729-738, 2018 (corresponding)
 31. Yasutake N, Ohishi Y, Taguchi K, Hiraki Y, Oya M, Oshiro Y, Mine M, Iwasaki T, Yamamoto H, Kohashi K, Sonoda K, Kato K, **Oda Y**. Insulin-like growth factor II messenger RNA-binding protein-3 is an independent prognostic factor in uterine leiomyosarcoma. *Histopathology.* 72(5):739-748, 2018 (corresponding)
 32. Yoshida Y, Nobusawa S, Nakata S, Nakada M, Arakawa Y, Mineharu Y, Sugita Y, Yoshioka T, Araki A, Sato Y, Takeshima H, Okada M, Nishi A, Yamazaki T, Kohashi K, **Oda Y**, Hirato J, Yokoo H. CNS high-grade neuroepithelial tumor with BCOR internal tandem duplication: a comparison with its counterparts in the kidney and soft tissue. *Brain Pathol.* 28(5):710-720, 2018
 33. Kobayashi T, Koga Y, Ishimura M, Nakashima K, Kato W, Ono H, Sonoda M,

Eguchi K, Fukano R, Honjo S, Oda Y, Ohga S. Fever and Skin Involvement at Diagnosis Predicting the Intractable Langerhans Cell Histiocytosis: 40 Case-Series in a Single Center. J Pediatr Hematol Oncol. 40(3):e148-e153, 2018

34. Yahiro K, Matsumoto Y, Fukushi JI, Kawaguchi KI, Endo M, Setsu N, Iida K, Fukushima S, Nakagawa M, Kimura A, Oda Y, Nakashima Y. Class III β -Tubulin Overexpression Induces Chemoresistance to Eribulin in a Leiomyosarcoma Cell Line. Anal Cell Pathol (Amst). 2018:8987568, 2018

2.学会発表

1. 加藤陽子, 後藤悌, 棟方理, 柴田大朗, 櫻井卓郎, 野口瑛美, 小林英介, 岩田慎太郎, 荒川歩, 吉田朗彦, 川井章, 西田俊朗. 希少がん Meet the Expert 開催報告 肉腫 (サルコーマ) について. 第2回日本サルコーマ治療研究学会. 東京. 2019年2月
2. 小田義直. 骨軟部腫瘍病理診断の現状、集約化とその問題点. 第2回日本サルコーマ治療研究学会. 東京. 2019年2月

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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
（分担研究報告書）

「脳腫瘍診療ガイドラインの改定と新項目追加に関わる研究」

研究分担者 杉山一彦 広島大学病院 がん化学療法科 教授

研究要旨

上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインを完成させ、パブリックコメントを経てホームページに公開した。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、小児上衣腫については2019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年上半期に完成予定である。このように脳腫瘍領域には多くの希少癌が存在するが、ガイドライン作成作業は順調に進んでいる。

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。主にMINDS2007に準拠したガイドライン作成方法の勉強と約20種類の腫瘍に関する重要な論文の読み込みがその作業の中心であった。しかし、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。そこで、まず、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とした。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。改定作業は第1版で推奨を保留した項目（初発膠芽腫に対する術後放射線治療＋テモゾロミド化学療法に対するベバシズマブ上乗せ効果等）や出版後にエビデンスが示された項目（小数個転移に対する定位放射線治療や中枢神経系原発悪性リンパ腫に対するリツキサンの上乗せ効果等）に絞って改訂を進めることが主眼となった。

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。ガイドライン作成における問題点としては作成資金の不足があった。実情としては脳腫瘍学会会員以外に小児科医、放射線外科医、臨床腫瘍医（臨床腫瘍学会）、血液内科医などが参加しており、資金不足のために脳神経外科医の学会開催に合わせて委員会を開催しているが、これらの学会に参加しない他の診療科の医師に交通費等が支払えず、手弁当となっていた。本研究班の研究費でこうした費用をカバーすることができた。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、システマ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 版として出版予定である。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がほぼ完成しており、2019 年上半期に拡大ガイドライン委員会で承認予定、その他、小児上衣腫については 2019 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も、2020 年上半期に完成させる予定となっている。

D. 考察および結語

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っており、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る。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

・脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版

1. 論文発表

1. Onishi S, Kajiwar Y, Takayasu T, Kolakshyapati M, Ishifuro M, Amatya VJ, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K, Yamasaki F. Perfusion Computed Tomography Parameters Are Useful for Differentiating Glioblastoma, Lymphoma, and Metastasis. World Neurosurg. 119:e890-e897, 2018
2. Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Haratake D, Arihiro K, Ueno H, Shimomura R, Akiyama Y, Sugiyama K, Matsumoto M, Kurisu K. Transient spontaneous regression of brainstem glioblastoma. J Neurosurg Sci. 62(5):610-612, 2018
3. Hirose T, Nobusawa S, Sugiyama K, Amatya VJ, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H. Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and MN1 rearrangement. Brain Pathol. 28(5):684-694, 2018
4. Takayasu T, Yamasaki F, Akiyama Y, Ohtaki M, Saito T, Nosaka R, Takano M, Sugiyama K, Kurisu K. Advantages of high b-value diffusion-weighted imaging for preoperative differential diagnosis between embryonal and ependymal tumors at 3 T MRI. Eur J Radiol. 101:136-143, 2018
5. Wakabayashi T, Natsume A, Mizusawa J, Katayama H, Fukuda H, Sumi M, Nishikawa R, Narita Y, Muragaki Y, Maruyama T, Ito T, Beppu T, Nakamura H, Kayama T, Sato S, Nagane M, Mishima K, Nakasu Y, Kurisu K, Yamasaki F, Sugiyama K, Onishi T, Iwadate Y, Terasaki M, Kobayashi H, Matsumura A, Ishikawa E, Sasaki H, Mukasa A, Matsuo T, Hirano H,

- Kumabe T, Shinoura N, Hashimoto N, Aoki T, Asai A, Abe T, Yoshino A, Arakawa Y, Asano K, Yoshimoto K, Shibui S; Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG). JCOG0911 INTEGRA study: a randomized screening phase II trial of interferon β plus temozolomide in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 138(3):627-636, 2018
6. Yamasaki F, Kinoshita Y, Takayasu T, Usui S, Kolakshyapati M, Takano M, Tsuyuguchi S, Amatya VJ, Akiyama Y, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurisu K. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Detection of High Lipid Levels and Low Apparent Diffusion Coefficient Is Characteristic of Germinomas. *World Neurosurg.* 112:e84-e94, 2018
 7. Saito T, Sugiyama K, Hama S, Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Muragaki Y, Kawamata T, Kurisu K. Prognostic importance of temozolomide-induced neutropenia in glioblastoma, IDH-wildtype patients. *Neurosurg Rev.* 41(2):621-628, 2018
 8. Kayama T, Sato S, Sakurada K, Mizusawa J, Nishikawa R, Narita Y, Sumi M, Miyakita Y, Kumabe T, Sonoda Y, Arakawa Y, Miyamoto S, Beppu T, Sugiyama K, Nakamura H, Nagane M, Nakasu Y, Hashimoto N, Terasaki M, Matsumura A, Ishikawa E, Wakabayashi T, Iwadate Y, Ohue S, Kobayashi H, Kinoshita M, Asano K, Mukasa A, Tanaka K, Asai A, Nakamura H, Abe T, Muragaki Y, Iwasaki K, Aoki T, Watanabe T, Sasaki H, Izumoto S, Mizoguchi M, Matsuo T, Takeshima H, Hayashi M, Jokura H, Mizowaki T, Shimizu E, Shirato H, Tago M, Katayama H, Fukuda H, Shibui S; 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.* Epub ahead of print, 2018
- 2.学会発表**
1. 杉山一彦. 脳腫瘍診療ガイドラインの作成. 第 56 回日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2018 年 10 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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
（分担研究報告書）

泌尿器悪性腫瘍における希少癌及び希少組織型に対する
診療ガイドライン作成に向けた基盤構築に関する研究

研究分担者 西山 博之 筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科 教授
研究分担者 神波 大己 熊本大学大学院生命科学研究部 泌尿器科学分野 教授

研究要旨

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫があるが、この内、前立腺癌、膀胱癌、腎癌、腎盂尿管癌、精巣腫瘍及び褐色細胞腫では診療ガイドライン（以下ガイドライン）が整備されている。一方で、比較的頻度の高い陰茎癌を含め副腎癌や尿膜管がん等ではガイドラインはなく、そ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臨床問題となる。このような希少組織型に関する記述は極めて限定されている。本研究では今後作成が必要なガイドライン、及び既存のガイドラインに追加記載が必要な希少組織型としてどのような病型を提案すべきかを検討することを目的として、2012年—2015年のがん診療連携拠点病院院内がん登録データベースを集計し検討した。

A. 研究目的

泌尿器悪性腫瘍には多彩な癌腫があり、同一臓器から発生する癌においても希少組織型が臨床問題となる。前立腺癌、膀胱癌、腎癌、腎盂尿管癌、精巣腫瘍、褐色細胞腫では診療ガイドライン（以下ガイドライン）が整備されている。一方で、精巣腫瘍について頻度の高い陰茎癌では本邦でのガイドラインはなく、その基盤となる疫学データも不足している。また、泌尿器悪性腫瘍における希少癌や希少組織型に関する全国的なデータはなく、現行の診療ガイドラインに記載はない。

本研究は全国のがん診療連携拠点病院（以下、拠点病院と略す）の院内がん登録データベースを基に、これらの希少癌または希少組織型の発生割合、治療内容や予後を明らかにし、今後作成が必要なガイドライン、及び既存のガイドラインに追加記載が必要な希少組織型としてどのような病型を提案すべきかを検討することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では昨年度に引き続き、院内がん登録によ

る全国集計にデータが提供された症例のうち、2012年1月1日～2015年12月31日に登録された泌尿器悪性腫瘍を対象として、症例数、組織型、症例毎の病期別症例数などを検討した。研究デザインは後ろ向きコホート研究とし、陰茎癌、腎盂尿管・膀胱・尿道癌、精巣腫瘍、副腎腫瘍及び後腹膜腫瘍について解析した。また、泌尿器悪性腫瘍における希少癌及び希少組織型におけるガイドラインの作成状況の把握も行った。

C. 研究結果

1. 膀胱癌ガイドラインの改訂作業と希少癌診療

本年度は新たに尿膜管癌および尿路上皮癌亜型の解析を行った。尿膜管癌は390例が登録され、組織型としては腺癌が最多で76%を占めた。その他の組織型として尿路上皮癌（11%）、扁平上皮癌（3%）がこれに続いた。膀胱癌では尿路上皮癌が106362例に対し、尿路上皮癌亜型は2120例が登録されていた。亜型の内訳は扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌44%、腺上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌27%、微小乳頭型12%、肉腫様型12%であった。

本研究による拠点病院の各疾患における年間登録症例数は尿道癌、尿膜管癌、尿路上皮癌亜型はそれぞれ約200例、100例、500例であることが明らかとなった。NCCNガイドラインにおいては、これら膀胱癌における希少癌（尿路上皮癌亜型・特殊型、尿膜管癌、尿道癌）について、すでに記載されているが、本邦の2015年版ガイドラインでは未記載であった。2019年度に改訂版が公表される膀胱癌診療ガイドラインにおいて希少癌の項目を初めて設けることが決定された（班長：都築豊徳、委員：西山博之ほか）。

2. 陰茎がんガイドラインの作成作業

本研究により拠点病院に限定しても年間500例以上の新規陰茎癌が登録されていることが明らかとなった。しかしながら、本邦では現在までガイドラインは作成されておらず、NCCNガイドラインやEAU（欧州泌尿器科学会）ガイドラインなどを参考にして診療を行っているのが実情である。本邦と海外では保険診療システムや利用できる診療モダリティが異なる場合もあり、本邦の診療現状を加味したガイドラインに作成が必要である。このような背景に基づき、2018年11月に陰茎癌ガイドラインの作成が日本泌尿器科学会により承認され（ガイドライン作成委員長：神波大己、委員：西山博之ほか）、2019年4月13日にキックオフ会議が開催された。陰茎癌診療におけるエビデンスが未だ十分に蓄積されていないため、総論としての記述を中心として、エビデンスのある項目についてはMINDSに準じたCQを作成することとなった。

3. dMMR/MSIガイドラインにおける泌尿器科がん

2018年12月本邦において進行・再発の高頻度マイクロサイト不安定性（MSI-H）の固形がんに対し、抗PD-1抗体薬ペンブロリズマブが薬事承認された。本治療は、治療選択枝が少ない希少癌や希少組織型に対する新たな治療選択枝としても期待できるが、その一方で実地臨床に実装する上で課題も存在する。そのような社会的背景の中で、2019年3月に日本癌治療学会から「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剤を用いた診療に関する暫定的臨床提言」がなされ

た（委員長：吉野孝之、副委員長：小寺泰弘、委員：西山博之ほか）。この提言の中で、泌尿器がんにおけるMSI-Hの頻度が尿路上皮癌5.8%、副腎癌43.1%、前立腺癌5.1%、精巣腫瘍（胚細胞腫瘍）9%であることが報告された。

4. 院内がん登録を用いた泌尿器科希少癌の解析

精巣腫瘍は6504例が登録され、うち5572例（85.7%）は胚細胞腫であった。胚細胞腫の患者の平均年齢は39.7歳であり、従来の報告より高い傾向を認めた。過去4年間に31例以上の精巣胚細胞腫を治療した施設は13例（2.1%）に留まったが、他院からの紹介例を含めて検討すると35施設（5.7%）であった。

後腹膜及び男性生殖器における肉腫は2542例が登録され、脂肪肉腫が最多で1308例（51.5%）であり、平滑筋肉腫478例（18.8%）がこれに続いた。全国550施設から登録され、1施設の最大症例数は103例であったが、年間平均10例を超えていたのは2施設（0.4%）、年間1例以下という施設は289施設（52.5%）であった。

副腎癌は1130例が登録され、20歳以上が860例、20歳未満が270例であった。20歳以上では、副腎皮質癌249例（29%）、悪性褐色細胞腫122例（14%）、悪性リンパ腫291例（34%）であった。副腎皮質癌249例の年齢中央値は60歳であり、病期はI期15%、II期22%、III期14%、IV期38%、不明11%であった。病期I～IIIではほぼ全例で手術療法が行われていた。一方で、病期IVでは手術療法58%、薬物療法63%で行われていた。

D. 考察

今回の集計では、精巣胚細胞腫を過去4年間に31例以上治療した施設は、他院からの紹介例を含めると5.7%であった。一方で、泌尿器科領域の肉腫を年間10以上登録している施設は0.4%のみであり、日本の肉腫の診断治療の中核化は未だ進んでいない実情が明らかになった。本研究のデータは本邦における希少癌診療の集約化の把握に有用であると考えられた。また、希少癌にも関わらず集約化がなされていない実情を考えると、ガイドラインに基づく診療の均一化が本邦における希少癌診療の向上

に大いに貢献することが予想された。

副腎皮質癌の登録症例は年間60例と少ないが、その約40%は病期IVであった。しかしながら、年齢中央値は60歳であるにもかかわらず、病期IVにおいて薬物療法が行われた症例は63%と少なく、進行がんに対する標準治療が確立されていない現状を反映していると考えられた。進行がんに対して、近年ミトタンと抗癌剤による併用療法の有効性が証明されているが、ミトタンの投与に際しては血中濃度の測定や副腎機能障害に対する厳重な管理が必要となる。実地臨床において障壁となる可能性があり、有害事象管理の標準化が望まれる。また、MSI-Hである頻度が約40%と高く、ペンブロリズマブが有望な薬物療法として期待されるが、その治療成績は不明である。ガイドライン作成に際してはこれらの点について検討する必要があると考えられた。

E. 結論

今後、新規作成が必要なガイドライン、及び既存のガイドラインに追加記載が必要な希少組織型としてどのような病型を提案するかを検討するうえで拠点病院院内がん登録データベースが極めて有用であることが示された。院内がん登録データベースに基づき、本邦における希少癌及び希少組織における診療上の問題点に着目し、ガイドライン作成を通じて本邦の医療の質を向上したいと考えている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawai K, Nishiyama H. Preservation of fertility of adult male cancer patients treated with chemotherapy. Int J Clin Oncol. 24: 34-40, 2019
2. Kawahara T, Nishiyama H. Diagnosis and Treatment of MSI-H Cancer in the Urological Malignancy. Gan To Kagaku

Ryoho. 45: 1573-1576, 2018

3. Shiraishi T, Nakamura T, Ukimura O; Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Collaborators: Ohya C, Kanayama H, Fujimoto H, Miki T, Nishiyama H, Suzuki K, Eto M, Nakanishi H, Fukumori T, Naito S. Chemotherapy for metastatic testicular cancer. The first nationwide multi-institutional study by the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Int J Urol. 25: 730-736, 2018
4. Kurobe M, Kawai K, Suetomi T, Iwamoto T, Waku N, Kawahara T, Kojima T, Joraku A, Miyazaki J, Nishiyama H. High prevalence of hypogonadism determined by serum free testosterone level in Japanese testicular cancer survivors. Int J Urol. 25: 457-462, 2018
5. Nishiyama H Asia Consensus Statement on NCCN Clinical Practice Guideline for bladder cancer. Jpn J Clin Oncol. 48: 3-6, 2018

2. 学会発表

1. 神鳥周也, 南雲義之, 木村友和, 星昭夫, 小島崇宏, 河合弘二, 奥山絢子, 東尚弘, 西山博之. 本邦における陰茎癌の特徴 院内がん登録を用いた解析. 第56回癌治療学会学術集会. 横浜. 2018年10月
2. 南雲義之, 神鳥周也, 木村友和, 河原貴史, 小島崇宏, 河合弘二, 西山博之. 院内がん登録全国集計を利用した尿路悪性腫瘍の病理組織型に関する検討. 第56回癌治療学会学術集会. 横浜. 2018年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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
（分担研究報告書）

「希少軟部腫瘍の診療ガイドライン作成における多科連携の重要性に関する研究」

研究分担者 西田佳弘 名古屋大学医学部附属病院 リハビリテーション科

研究要旨

骨軟部腫瘍領域は希少癌、希少腫瘍の集合体であり、個々の肉腫や中間型腫瘍の性格が異なることから組織型特有の診療ガイドラインの作成が求められている。骨腫瘍、軟部腫瘍全体に対する診療ガイドライン策定は進んでいるが、個々の腫瘍についてはほとんど作成されていない。その中でデスマイド型線維腫症の診療ガイドライン策定が進んでいる。この腫瘍は良悪性中間型腫瘍であり、整形外科、形成外科、外科、頭頸部外科など、複数の科が診療を担当する可能性がある。本腫瘍に対する診療ガイドライン作成過程において、厚生労働省難治性疾患政策研究事業と本申請であるがん対策推進総合研究事業「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」班の合同会議により希少疾患のガイドライン策定で留意すべき点があきらかとなった。当初から関連各科の積極的な参加が必要であることが認識された。また神経線維腫症1型の生命予後に最も関連する悪性末梢神経鞘腫瘍の診療ガイドライン策定に向けて、当初より皮膚科、形成外科、病理診断科、整形外科、遺伝カウンセラー等が策定委員として参加し、関連各科合同の策定組織体制が確立されつつある。

A. 研究目的

原発性悪性骨軟部腫瘍（肉腫）および中間型腫瘍は希少癌・希少腫瘍の集合体である。軟部腫瘍ガイドライン（第3版改訂作業中）、骨腫瘍ガイドライン（初版策定中）は策定あるいは策定予定であるが、全体を網羅したガイドラインの内容であり、軟部腫瘍・骨腫瘍の一般的な取扱い方針をまとめたものとなっている。それぞれの腫瘍において診療方針が異なることから個々の肉腫・腫瘍に対応した診療ガイドラインの策定が必要である。骨軟部腫瘍領域では、1つの組織型に限定した診療ガイドラインとしては、腹腔外発生デスマイド型線維腫症（以下デスマイド）に対する診療ガイドライン策定作業が進んでいる。デスマイドはWHOでは良悪性中間型腫瘍に分類されているが、難治性症例が多く、世界でもデスマイド独自の診療ガイドライン策定が必要であると認識されている。本研究分担者はデスマイド診療ガイドラインの策定委員長でもある。本研究ではデスマイドの診療ガイドライン完成に際して、エ

ビデンスのシステマティックレビューを含めた進め方を理解し、多科連携による希少癌ガイドライン策定において注意すべき点を明らかにすることを目的とした。また本経験と考察をもとに悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン策定に向けた体制を構築することも目的とした。

B. 研究方法

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「腹腔外発生デスマイド型線維腫症患者の診断基準、重症度分類および診療ガイドライン確立に向けた研究」班（研究代表者：名古屋大学整形外科 西田佳弘、研究分担者：川井章）（平成26-29年度）、それに引き続いた体制として、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究」班（研究代表者 石川秀樹、研究分担者 西田佳弘）（平成30年度）と連携して、デスマイドに対する診療ガイドライン作成過程を学ぶ。腹腔外発生デスマイドの診療ガイドライ

ンは腹腔内発生を対象としてないため、当初から整形外科医中心の策定委員構成であり、草案が完成した時点でパブリックコメントを関連諸学会に求め、コメントを参考に、稀少疾患ガイドライン策定において各科連携に関する重要なポイントを明らかにする。これらの経験と考察をもとに悪性末梢神経鞘性腫瘍診療ガイドライン策定に向けた委員会を構成する。

C. 研究結果

デスモイド診療ガイドライン策定会議を平成30年8月5日（東京）、平成31年2月23日（東京）にて開催した。第1回は肉腫診療専門医11名が参加し、ガイドライン草案の学会認定、関連諸学会へのパブリックコメントの求め方、完成後にオープンアクセスにするかなどが話し合われた。また第2回は関連諸学会からのコメント（7学会よりあり）に対する対応方法について話し合われた。デスモイド診療を担当する診療科のうち整形外科以外の診療科においては、グローバルな診療アルゴリズムが未だ良く認知されていないように見受けられた。また平成31年2月24日に名古屋で開催された第10回日本レックリンゲハウゼン病学会において研究分担者の西田佳弘が会長を務め、その理事会においてレックリンゲハウゼン病学会が責任学会となって悪性末梢神経鞘腫瘍の診療ガイドラインを策定することについて同意が得られた。本学会には皮膚科、形成外科、小児科、整形外科、耳鼻科、脳外科などの診療科だけでなく、基礎医学者、遺伝カウンセラーが広く参加しているため、多科・多職種による策定委員の構成になる予定である。

D. 考察

希少癌・腫瘍については診療を担当する各科によってその疾患に関する知識の多寡があり、診療ガイドラインの存在の重要性が一層認識された。関連各科は診療の適正化に非常に前向きであることがパブリックコメントの内容から明らかになり、積極的に希少癌の診療ガイドラインを策定することは、各科の診療担当医師の啓蒙につながり、診療レベルの向上につながる事が推測された。一方、デスモイドの診療ガイドラインは日本整形外科学会が承認す

るガイドラインとなるが、次回改訂時における費用の負担元など不透明な点が残された。今後、責任学会の明確化が必要となる。改訂時には文献検索を初めとして負担すべき費用が発生するため、原資を担保することも重要であろう。また悪性末梢神経鞘性腫瘍の診療ガイドライン策定においては、良性である叢状神経線維腫の診療手順と悪性末梢神経鞘性腫瘍の診療指針が密接に関連しているため、「希少癌」の括りだけでなく、希少腫瘍—希少癌を一体として捉えたガイドライン作りが必要となる。

E. 結論

骨軟部腫瘍領域の希少疾患であるデスモイドの診療ガイドライン策定過程において、関連諸学会との連携の重要性が明らかとなり、改訂時の問題点も明確となった。悪性末梢神経鞘腫瘍については遺伝病である神経線維腫症1型に発生する叢状神経線維腫—悪性末梢神経鞘性腫瘍を一体として捉えた診療ガイドラインの策定を多科・多職種で達成することが重要である。希少癌・腫瘍の診療ガイドラインを求めている患者は多く、早急な対応が望まれる中で、デスモイドの診療ガイドライン策定を通じて問題点や留意すべき点が明らかとなった。

F. 健康危険情報 該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koike H, Nishida Y, Kohno K, Shimoyama Y, Motoi T, Hamada S, Kawai A, Ogoe A, Ozaki T, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Ae K, Gokita T, Sakai T, Shimizu K, Ishiguro N. Is immunohistochemical staining for β -catenin the definitive pathological diagnostic tool for desmoid-type fibromatosis? A multi-institutional study. Hum Pathol. 84:155-163, 2019
2. Takeuchi A, Nomura A, Yamamoto N, Hayashi K, Igarashi K, Tandai S, Kawai A, Matsumine A, Miwa S, Nishida Y, Nakamura T, Terauchi R, Hoshi M, Kunisada T, Endo M, Yoshimura K, Murayama T, Tsuchiya H. Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors: a study

protocol. BMC Musculoskelet Disord. 20(1):68, 2019

3. Urakawa H, Mizusawa J, Tanaka K, Eba J, Hiraga H, Kawai A, Nishida Y, Hosaka M, Iwamoto Y, Fukuda H, Ozaki T. A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1610. Jpn J Clin Oncol. 49(4):379-382, 2019
4. Urakawa H, Yonemoto T, Matsumoto S, Takagi T, Asanuma K, Watanuki M, Takemoto A, Naka N, Matsumoto Y, Kawai A, Kunisada T, Kubo T, Emori M, Hiraga H, Hatano H, Tsukushi S, Nishida Y, Akisue T, Morii T, Takahashi M, Nagano A, Yoshikawa H, Sato K, Kawano M, Hiraoka K, Tanaka K, Iwamoto Y, Ozaki T. Clinical outcome of primary giant cell tumor of bone after curettage with or without perioperative denosumab in Japan: from a questionnaire for JCOG 1610 study. World J Surg Oncol. 16(1):160, 2018
5. Sugiura H, Tsukushi S, Yoshida M, Nishida Y. What Is the Success of Repeat Surgical Treatment of a Local Recurrence After Initial Wide Resection of Soft Tissue Sarcomas? Clin Orthop Relat Res. 476(9):1791-1800, 2018

2.学会発表

1. Urakawa H, Mizusawa J, Tanaka K, Eba J, Hiraga H, Hosaka M, Kawai A, Nakatani F, Kobayashi E, Nishida Y, Okamoto T, Matsunobu T, Iwamoto Y, Fukuda H, Ozaki T. A randomized phase III study of denosumab before curettage for giant cell

tumor of bone: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1610. ESMO 2018 Congress. Germany. 2018 年 10 月

2. Ikuta K, Tsukushi S, Urakawa H, Arai E, Ota T, Ishiguro N, Nishida Y. Clinical outcomes after unplanned resection in patients with malignant peripheral nerve sheath tumors. 2018 Joint Global Neurofibromatosis Conference. Paris.
3. Sakai T, Nishida Y, Hamada S, Ikuta K, Ota T, Koike H, Shimizu K, Ishiguro N. Effects of matrix stiffness on cultured cells of desmoid-type fibromatosis. Connective Tissue Oncology Society 2018 Annual Meeting. Rome (Italy). 2018 年 11 月
4. Shimizu K, Hamada S, Sakai T, Urakawa H, Arai E, Ikuta K, Ota T, Koike H, Ishiguro N, Nishida Y. Signal intensity of MRI could predict the efficacy of meloxicam treatment in patients with desmoid-type fibromatosis. Connective Tissue Oncology Society 2018 Annual Meeting Rome (Italy). 2018 年 11 月
5. Nishida Y, Hamada S, Kawai A, Kunisada T, Ogose A, Matsumoto Y, Ae K, Toguchida J, Ozaki T, Hirakawa A, Sakai T, Shimizu K, Kobayashi E, Gokita T, Okamoto T, Matsunobu T. Significant risk factors of local recurrence after surgery in extra-peritoneal desmoid-type fibromatosis : a multicenter study in Japan. Connective Tissue Oncology Society 2018 Annual Meeting Rome (Italy). 2018 年 11 月

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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
（分担研究報告書）

頭頸部希少癌の診療ガイドライン作成に向けた研究

研究分担者 丹生健一

神戸大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科頭頸部外科学分野

研究要旨

我が国における頭頸部癌の年間発生数は院内がん登録の集計から約2万例と推定される。頭頸部領域には口腔、鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、甲状腺、唾液腺、原発不明癌頸部リンパ節転移と多岐に亘り、それぞれの部位に分けると症例数は更に少ない。厚生労働省の定義に従うと全ての頭頸部癌は「希少癌」であり、大規模な無作為化臨床試験を実施して、ガイドラインの根拠となるエビデンスを創出することは難しい。こうした背景から、日本頭頸部癌学会が運営する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た。新たに和歌山医大臨床研究センターにデータマネージメントを委託し、院内がん登録のデータを一括入力できる入力支援ツールを開発したことにより、登録数は安定して毎年1万例を超え、我が国の頭頸部癌の半数以上の症例の精密な臨床情報を把握できるようになった。基本データだけでは解決できないクリニカル・クエスチョンに対しては、悪性腫瘍登録と連結して web-based Case Report Form (CRF) を作成し、非介入観察研究を展開できるシステムを作り挙げ、第一弾として近年、急速に増加している HPV 関連中咽頭癌について多施設共同研究を展開し、700 例を超える症例の登録を得た。一方、頭頸部癌の多くは粘膜から発生した扁平上皮癌が占めるが、嗅上皮から発生した嗅神経芽細胞腫や頸動脈小体から発生する頸動脈小体腫瘍、外耳道癌など発生数が年間数十例の更に希少な腫瘍が存在する。これらの症例は扱う施設が限られ症例が集約する傾向にある。これらの腫瘍に対しては各々研究班を発足させ、ガイドライン作成に向けて動き出した。

A. 研究目的

頭頸部癌の我が国における年間発生数は院内がん登録の集計から約2万例と推定される。頭頸部領域には口腔、鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、甲状腺、唾液腺、原発不明癌頸部リンパ節転移と多岐に亘り、それぞれの部位に分けると症例数は更に少ない。厚生労働省の定義に従うと全ての頭頸部癌は「希少癌」であり、大規模な無作為化臨床試験を実施して、ガイドラインの根拠となるエビデンスを創出することは難しい。一方、頭頸部癌の多くは粘膜から発生した扁平上皮癌が占めるが、嗅上皮から発生した嗅神経芽細胞腫や頸動脈小体から発生する頸動脈小体腫瘍、外耳道癌など発生数が年間

数十例の更に希少な腫瘍が存在する。これらの症例は扱う施設が限られ症例が集約する傾向にある。これらの希少癌に対するガイドラインの根拠となるエビデンスの創出を目指した。

B. 研究方法

口腔、鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、甲状腺、唾液腺、原発不明癌に関しては、日本頭頸部癌学会が運営する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た。新たに和歌山医大臨床研究センターにデータマネージメントを委託し、院内がん登録のデータを一括入力できる入力支援ツ

ルを開発した。基本データだけでは解決できないクリニカル・クエスチョンに対しては、悪性腫瘍登録と連結してweb-based Case Report Form (CRF)を作成し、非介入観察研究を展開できるシステムを作り挙げ、第一弾として近年、急速に増加しているHPV関連中咽頭癌について多施設共同研究を展開した。

頸動脈小体腫瘍については日本頸動脈小体腫瘍研究会、外耳道癌についてはJCOG頭頸部癌グループ外耳道癌研究班、嗅神経芽細胞腫などの鼻腔腫瘍についてはAMED朝蔭班、頸部食道癌については日本気管食道学会「頸部食道癌に関する全国実態調査」研究班を発足させた。

C. 研究結果

全国悪性腫瘍登録数は安定して毎年1万例を超え、我が国の頭頸部癌の半数以上の症例の精密な臨床情報を把握できるようになった。観察期間が5年を超える2011年度・2012年度の登録症例を対象に予後調査も開始され、上咽頭癌に対する維持化学療法や早期舌癌に対する予防的頸部郭清の有用性を検討している。HPV関連中咽頭癌の非介入観察研究では700例を超える症例が登録され、早期癌、進行癌に対する最適な治療法、化学放射線療法におけるCDDPの至適投与量について解析している。

日本頸動脈小体腫瘍研究会では全国316施設から過去20年間399例の症例が登録された。現在、原因遺伝子であるコハク酸脱水素酵素の遺伝子変異について多施設共同研究が進行している。

JCOG頭頸部癌グループ外耳道癌研究班では17施設から181例の登録が得られ、現在、進行癌に対する最適な治療法について解析している。

D. 考察

頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業が整備され、我が国の半数以上の症例について精度の高い臨床情報が

毎年蓄積される体制が整った。予後調査も開始され、web-based CRFを用いた観察研究も順調に遂行されている。今後、ビッグデータを活用して個々の頭頸部癌患者に対する最適な治療法を示すガイドラインの根拠となるエビデンスの創出が期待される。

一方、年間発生数が50例に満たない更に希少な腫瘍については、症例が限られた施設に集約する傾向があり、全国登録による解析には馴染まない。各腫瘍ごとに集約する施設が異なるため、それぞれの腫瘍について研究班を立ち上げ、ガイドラインの作成を進めて行くべきであると考えられる。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shinomiya H, Uehara N, Teshima M, Kakigi A, Otsuki N, Nibu KI. Clinical management for T1 and T2 external auditory canal cancer. *Auris Nasus Larynx*. Epub ahead of print, 2019
2. 丹生健一, 中溝宗永, 吉本世一, 土井麻理子, 岡田昌史. 頭頸部癌全国症例登録システムの構築と臓器温存治療のエビデンスの創出. *日耳鼻会報*. 122:202-203, 2019
3. Ikeda A, Shiga K, Katagiri K, Saito D, Miyaguchi J, Oikawa SI, Tsuchida K, Asakage T, Ozawa H, Nibu KI, Ohtsuki N, Fujimoto Y, Kaneko KI. Multi-institutional survey of carotid body tumors in Japan. *Oncol Lett*. 15(4):5318-5324, 2018
4. 花澤豊行, 小林正佳, 中川隆之, 鴻信義, 藤本保志, 児玉悟, 讃岐徹治, 田中秀峰, 有泉陽介, 丹生健一, 朝蔭孝宏. 本邦における鼻副鼻腔腫瘍に対する内視鏡手術の現況と課題 全国アンケートからの解析結果. *日耳鼻会報* 121:2:119-126, 2018

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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
（分担研究報告書）

GIST ガイドライン改訂に関する研究

研究分担者 廣田 誠一 兵庫医科大学 病理学病理診断部門 教授

研究要旨

GIST (Gastrointestinal stromal tumor) は年間 10 万人に 1-1.5 人程度が発症する希少癌の一つである。GIST 診療ガイドラインは 2008 年に初版が発行され、これまでに第 3 版まで改訂が行われてきたが、これまでのガイドラインは Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準拠した形式では作成されてこなかった。本研究は、Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準拠した第 4 版の GIST 診療ガイドライン全面改訂にあたり、それを支援するものである。現在 GIST 診療ガイドラインは改定に向けて作業中であり、次年度（2019 年度）内の発行を目指している。

A. 研究目的

希少癌である GIST に関し、Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準拠した形式のガイドラインとして全面改訂を行うことを支援する。

B. 研究方法

GIST 診療ガイドラインは、2014 年に第 3 版が発行されてから時間が経過したこと、また、大型胃 GIST に対する術前補助療法の有用性に関する新たな知見が報告されたこと等から、第 4 版として改訂が必要な状況となった。そのため、2017 年 10 月 4 日に改訂に向けた最初の作業として、改訂ワーキンググループの会議が東京国際フォーラムで開催され、改訂の方針や方法などが話し合われた。その中で、これまでのガイドラインが Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準拠した形式では作成されてこなかった経緯を踏まえ、第 4 版は Minds 診療ガイドライン作成の手引きに準拠した形式で作成することが確認され、システマティックレビューチームを立ち上げることとなった。また、文献収集作業については一般社団法人日本医学図書館協会に委託して行うこととした。Minds 診療ガイドライン作成に則ったガイドラインの策定方法に関する情報を入手し、適切な対応ができるように、必要に応じて講師をお呼びすることとした。

C. 研究結果

GIST 診療ガイドラインの改訂は、まず、スコープに沿って、放射線・病理・外科・内科の各領域でアルゴリズムとクリニカルクエスチョンの策定が行われ、メール会議を含み数回の改訂ワーキンググループ会議を開催し、アルゴリズムとクリニカルクエスチョンが確定された。その後、一般社団法人日本医学図書館協会に委託して文献収集作業を行い、収集された多くの文献の中から、システマティックレビューチームによる論文の一次スクリーニングが行われた。2018 年 9 月 4 日には、フクラシア東京ステーションにおいて、各委員に Minds 診療ガイドライン作成の手引きに沿った今後のシステマティックレビューの方向性を理解してもらうために、日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部客員研究主幹の吉田雅博先生の講演を拝聴し、質疑の時間を設けた。現在、システマティックレビューチームによる文献の二次スクリーニングがほぼ終了し、構造化抄録の作成を行って、エビデンスの評価・統合の作業に入る状況にある。

D. 考察

当初の予定よりは改訂作業がやや遅れてはいるが、ようやくエビデンスの評価・統合の作業段階に入ることとなった。初期段階で各委員が、Minds 診

療ガイドライン作成の手引きに關しての十分な知識を有していなかったことが遅れの一つの原因と思われた。日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部客員研究主幹の吉田雅博先生の講演を拝聴して理解の促進を図ったが、講演日に台風の直撃が重なり、参加者が少なくなるというアクシデントがあった。吉田雅博先生の講演内容についてはWEBで閲覧できるようにはしたものの、委員全員のシステムティックレビューに關する理解が十分に得られているのかは明らかでない面もある。エビデンスの評価・統合の作業に入るに当たり、Minds診療ガイドライン作成の手引きに沿った今後のシステムティックレビューの方法につき、再度、専門家からの講演をしていただいて、今後の作業がスムーズに進むようにしたい。

E. 結論

2019年度内での、Minds診療ガイドライン作成に則ったGIST 診療ガイドラインの改訂の完了を目指すために、委員各位、特にシステムティックレビューチームの各委員の作業内容の確認・理解が必要と考えられる。

G. 研究発表

1.論文発表

1. Nishida T, Sakai Y, Takagi M, Ozaka M, Kitagawa Y, Kurokawa Y, Masuzawa T, Naito Y, Kagimura T,

Hirota S, and the members of the STAR ReGISTry Study Group. Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world. Gastric Cancer. Epub ahead of print, 2019

2. Iemura Y, Katsushima H, Kataoka TR, **Hirota S**, Shimada T. An unusual case of duodenal gastrointestinal stromal tumour combined with the neuronal elements. Pathol Int. Epub ahead of print, 2019
3. Sugase T, Takahashi T, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Hiramatsu K, Nishida T, **Hirota S**, Saito Y, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Hanasaki K, Kishimoto T, Mori M, Doki Y, Naka T. SOCS1 gene therapy has antitumor effects in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor cells through FAK/PI3 K signaling. Gastric Cancer. 21(6):968-976, 2018
4. Nishida T, Cho H, **Hirota S**, Masuzawa T, Chiguchi G, Tsujinaka T, Kinki GIST Study Group. Clinicopathological features and prognosis of primary GISTs with tumor rupture in the real world. Ann Surg Oncol. 25(7):1961-1969, 2018
5. Kitagawa H, Kaneko M, Kano M, Ibuki Y, Amatya VJ, Takeshima Y, **Hirota S**, Hirabayashi N. Coexistence of gastrointestinal stromal tumor and leiomyosarcoma of the stomach presenting as a collision tumor: a case report and review of literature. Pathol Int. 68 (5):313-317, 2018

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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
（分担研究報告書）

小腸癌診療ガイドライン作成に向けた
小腸腫瘍データベース構築、小腸腫瘍取扱い規約作成に関する研究

研究分担者 橋口 陽二郎 帝京大学医学部外科学講座
研究協力者 田中 信治 広島大学大学院医系科学研究科、内視鏡医学

研究要旨

現在、小腸腫瘍に関する取扱い規約がないため、その記述や記録が本邦で統一されていない。小腸癌治療ガイドライン作成の準備段階として、まず、小腸腫瘍取扱い規約作成が急務である。本研究では、大腸癌研究会において小腸悪性腫瘍プロジェクト研究を立ち上げ、まず、①大腸癌研究会参加施設のうち小腸悪性腫瘍プロジェクト研究委員会メンバー（内科・外科・病理）の各施設に小腸腫瘍に関するアンケート調査を行い、小腸悪性腫瘍（良性腫瘍も含めて）の実態（疫学、診断、病態、治療、予後など）を明らかにする。②小腸腫瘍の臨床診断、病理診断・分類、治療法などを整理して「小腸腫瘍取扱い規約」の作成に必要な基礎資料を作成する。

小腸癌のような希少な癌のガイドラインを作る場合は、大腸癌治療ガイドラインのように臨床試験に準じて作成するのではなく、症例報告を集めて解析するといった方法も必要であり、特殊性がある。本研究では、まずデータを集めて解析を進めていく。

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、後方視的でも多施設データを集積して解析する意義は大きい。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ガイドラインを示す意義があると考えられる。

A. 研究目的

現在、小腸腫瘍に関する取扱い規約がないため、その記述や記録が本邦で統一されていない状況にあり、一般に大腸癌取扱い規約が準用されている。本研究では、まず、小腸癌治療ガイドライン作成の準備段階として、小腸腫瘍取扱い規約作成を行う。本研究では、まず、大腸癌研究会に小腸悪性腫瘍プロジェクト研究を立ち上げ、①大腸癌研究会参加施設のうち小腸悪性腫瘍プロジェクト研究委員会メンバー（内科・外科・病理）の各施設に小腸腫瘍に関するアンケート調査を行い、小腸腫瘍（良性腫瘍も含めて）の実態（疫学、診断、病態、治療、予後など）を明らかにする。②小腸腫瘍の臨床診断、病理診断・分類、治療法などを整理して「小腸腫瘍取扱い規約」の作成に必要な基礎資料を作成する。本研究により、小腸癌に関して、Mindsの基準に適合し

た適切な診療ガイドラインを策定する基盤が構築できる。

B. 研究方法

研究期間の中で、まず始めに大腸癌研究会において小腸悪性腫瘍プロジェクト研究を立ち上げ、大腸癌研究会参加施設のうち本プロジェクト研究委員会メンバー（内科・外科・病理）の各施設に小腸腫瘍に関するアンケート調査を行い、本邦における小腸腫瘍（良性腫瘍も含めて）の疫学、診断、病態、治療、予後などを調査する。その結果をもとに、「臨床診断」、「病理診断」、「分類」、「治療法」などを整理し、「小腸腫瘍取扱い規約」を作成する。これを基盤として小腸癌治療ガイドラインを作成する。

C. 研究結果

大腸癌研究会にプロジェクト研究を立ち上げ（委員長 田中、副委員長 橋口）、第1回プロジェクト研究班会議を平成30年7月19日（新潟）、第2回プロジェクト研究班会議を平成31年1月24日（京都）にて開催した。

第1回は外科、内科、病理専門家55名が参加し、

- 1) 上記目的の確認、
- 2) アンケート対象を腺癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、カルチノイド腫瘍、内分泌細胞癌とする。
- 3) 占拠部位の表記
 - ・空腸、回腸とし、十二指腸は除外する。
- 4) 肉眼型分類の表記、5) 壁深達度の表記、
- 6) アンケート期間
 - ・原発性小腸癌の調査期間は2008年1月～2017年12月。
- 7) アンケート入力項目（別紙参照）と方法等の諸事項を確認した。

第2回は外科、内科、病理専門家53名が参加し、

- 1) アンケート入力項目と入力方法の確定
- 2) 事務局より大腸癌研究会IRBへの書類提出 → その後、各施設へのIRB提出
- 3) アンケート提出（大腸癌研究会IRB通過後に再度案内予定）
- 4) 事前配信のエクセルに各施設で症例を入力作業が確認された。

現在、各施設にて倫理委員会の承認取得、症例データ入力、集積が行われている。

D. 考察

種々の小腸腫瘍を集計するのは規約作成のためであって、「小腸癌ガイドライン」を作成するに当たっては、悪性リンパ腫など他のガイドライン等に踏み込むことはない。

現状としては、小腸癌を2つにわけ、トライツ靱帯より口側は肝胆膵領域、上部消化管領域で「十二指腸癌治療ガイドライン」を作成開始中である。トライツ靱帯より肛門側の小腸（空腸、回腸）が本研究のガイドラインを作成する対象である。

E. 結論

小腸癌のような希少な癌のガイドラインを作る場合は、大腸癌治療ガイドラインのように臨床試験に準じて作成するのではなく、症例報告を集めて解析するといった方法でやる必要もあるため特殊性がある。本研究では、まずデータを集めて解析を進めていくことが重要である。

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、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ガイドラインを示す意義があると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shinto E, Ike H, Hida JI, Kobayashi H, Hashiguchi Y, Kajiwar Y, Hase K, Ueno H, Sugihara K. Marked impact of tumor location on the appropriate cutoff values and the prognostic significance of the lymph node ratio in stage III colon cancer: a multi-institutional retrospective analysis. J Gastroenterol. Epub ahead of print, 2019
2. Shinto E, Hida JI, Kobayashi H, Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Watanabe T, Sugihara K. Prominent Information of jN3 Positive in Stage III Colorectal Cancer Removed by D3 Dissection: Retrospective Analysis of 6866 Patients From a Multi-institutional Database in Japan. Dis Colon Rectum. 61(4). 447-453, 2018
3. Hashiguchi Y. Anatomic Basis Based on Embryologic Plane and Vascular Variation. Surgical Treatment of Colorectal Cancer. 231-240, 2018
4. 診療ガイドラインの再評価 今後の方向性 大腸癌治療ガイドラインの今後の方向性. 橋口 陽二郎. 日本外科学会雑誌. 119(5): 567-568, 2018
5. Shinto E, Hida JI, Ike H, Kobayashi H, Hashiguchi Y, Hase K, Ueno H, Sugihara K. A New N Staging System for Colorectal Cancer in the Era of Extended Lymphadenectomy. Ann Surg Oncol. 25(13). 3891-3897, 2018

2. 学会発表

1. 塚本充雄, 松田圭二, 大野航平, 岡田有加, 八木貴博, 福島慶久, 赤羽根拓弥, 島田竜, 堀内敦, 端山軍, 岡本耕一, 土屋剛史, 田村純子, 飯沼久恵, 野澤慶次郎, 藤井正一, 橋口 陽二郎. 外科治療を行った小腸大腸原発びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫症例の検討. 第 118 回日本外科学会定期学術集会. 東京. 2018 年 4 月
2. 飯沼久恵, 松田圭二, 橋口 陽二郎. 消化器癌における血漿エクソソーム内包 microRNA を用いたリキッドバイオプシーの検討. 第 20 回外

科分子細胞治療研究会．東京．2018 年 4 月

3. 島田竜，松田圭二，大野航平，岡田有加，八木貴博，塚本充雄，福島慶久，堀内敦，小澤毅士，端山軍，土屋剛史，野澤慶次郎，笹島ゆう子，近藤福雄，藤井正一，橋口陽二郎．当院で手術治療を行った原発性小腸腫瘍の検討．第 89 回大腸癌研究会．新潟．2018 年 7 月
4. 土屋剛史，八木貴博，塚本充雄，赤羽根拓弥，島田竜，端山軍，岡本耕一，野澤慶次郎，松田圭二，笹島ゆう子，藤井正一，橋口陽二郎．大腸内視鏡検査と CT が発見契機となった，小腸 Lipomatosis の 1 例．第 96 回日本消化器内視鏡学会総会．神戸．2018 年 11 月

5. 根本憲太郎，松田圭二，土屋剛史，小澤毅士，八木貴博，岡田有加，大野航平，福島慶久，島田竜，端山軍，野澤慶次郎，橋口陽二郎．原因不明の小腸イレウスに対し腹腔鏡補助下小腸切除術施行した後に判明した小腸癌の 1 例．第 31 回日本内視鏡外科学会総会．福岡．2018 年 12 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

「適応外使用の現状把握と希少癌を対象とする診療ガイドライン作成に関する研究」

研究分担者 安藤雄一 名古屋大学医学部附属病院化学療法部 教授

研究要旨

本研究は「ガイドライン作成の需要がある癌種の選択」と「Minds 診療ガイドラインに沿ったガイドライン作成」という全体課題のために、一般診療における適応外使用の現状把握とともに、希少疾患（癌）の診療ガイドラインを Minds2014 に準拠して作成するための方法論の確立を目的とした。本研究の結果、都市部の大学病院におけるがん診療に関わる適応外使用申請の 9 割はがん薬物療法に関わるものであったが、その 8 割以上について科学的なエビデンスは乏しいという現状が改めて明らかとなった。また、平成 30 年 12 月に脳腫瘍のガイドライン作成グループの協力を得て、Minds2014 以前の手法で作成したガイドラインを Minds 2014 に基づいて改訂するための方法論と課題について意見交換を行った。

希少疾患（癌）の診療ガイドラインの作成のためには、まず対象となる希少疾患（癌）の選択が必要となる。希少癌を対象とする臨床試験は少なく、公開されているエビデンスのほとんどは症例報告や小数例の後ろ向き研究であるため、臨床試験のデザインを重視した従来型のエビデンス評価に基づけば診療ガイドラインの作成は困難であるため、希少癌のガイドラインが数少ないことは必然であった。しかし、現在の世界標準とされる診療ガイドラインの作成では、診療現場で実際に判断に迷いかつアウトカムの改善が期待されるクリニカルクエスチョンに対して、エビデンス総体とともに、治療による益と害、患者の価値観や希望、資源やコストなども考慮しつつ、意思決定に関わる多様な立場から構成されるパネル会議によって推奨を決定することから、たとえ臨床試験のエビデンスが乏しくても、意思決定の支援に有用なガイドラインの作成は可能である。

本研究では、診療ガイドラインを作成する希少疾患（癌）の選択のために、まず適応外使用の申請状況に着目した。適応外使用の可否の判断は、まさに診療ガイドラインのクリニカルクエスチョンであり、ガイドライン作成の対象となりうる疾患を選定するヒントになるからである。一方、実際に脳腫瘍のガイドラインの作成を行っているグループの協力を得ることにより、希少疾患（癌）の診療ガイドラインを Minds2014 に準拠して作成する際の問題や課題の抽出を試みた。

A. 研究目的

本研究は、一般診療における適応外使用の現状把握とともに、希少疾患（癌）の診療ガイドラインを

Minds2014 に準拠して作成するための方法論の確立を目的とした。

B. 研究方法

1. 大学病院における適応外使用の現状把握

医療法施行規則の一部を改正する省令等の施行に伴い、名古屋大学医学部附属病院では平成 29 年 4 月より、薬剤部未承認新規医薬品等管理室（管理室）および未承認新規医薬品等評価委員会を設置し、未承認新規医薬品、未承認薬、適応外、禁忌薬使用申請の受理、審査を行っている。がん治療に関連した未承認薬、適応外使用申請の内容について、申請書類をもとに使用目的およびエビデンスについて解析した。

2. 希少疾患（癌）の診療ガイドラインを Minds2014 に準拠して作成するための問題と課題の抽出

平成 30 年 12 月に脳腫瘍のガイドライン作成グループの協力を得て、Minds2014 以前の手法で作成した既存の診療ガイドラインを Minds2014（2017）に準拠して改訂する方法論について意見交換会を実施した。

C. 研究結果

1. 大学病院における適応外使用の現状把握

平成 29 年 4 月から平成 31 年 3 月までに管理室で受理した未承認薬使用申請 12 件、適応外使用申請 232 件を対象に解析を行った。がん治療に関連した申請は、未承認薬で 4 件（33%）、適応外使用で 136 件（59%）であった。うち、診療ガイドラインで「強い科学根拠があり、行うように強く勧められる」または「行うように勧められる」と言及されているものは未承認薬で 1 件、適応外使用

で18件(13%)であった。未承認薬、適応外使用申請合わせてがん治療に関連した申請のうち、抗悪性腫瘍薬に関係するものは約9割を占め、その他には検査薬や処置・手術時の切除部位の染色液等が6件、がん化学療法による副作用や造血幹細胞移植後合併症の治療等が8件であった。小児科からの申請が約半数を占めていた。

2. 希少疾患(癌)の診療ガイドラインをMinds2014に準拠して作成するための問題と課題の抽出

第36回脳腫瘍学会学術集会(2018年12月2-4日小田原市)開催中に学術集会のプログラムと独立して脳腫瘍診療ガイドライン作成委員会を開催した。既存の脳腫瘍診療ガイドラインをMinds2014に準拠して改訂するための具体的な方法論と課題について意見交換を行った。計39名が出席した。

D. 考察および結語

1. 大学病院における適応外使用の現状把握

本研究の結果、都市部の大学病院におけるがん診療に関わる適応外使用申請の9割は薬物療法に関わるものであったが、その8割以上について科学的なエビデンスは乏しいという現状が改めて明らかとなった。このような現状を踏まえて、未承認薬、適応外使用のリスクを審査する必要がある。さらに、適応疾患が異なる場合に加えて、小児や臓器機能に障害がある場合など、特別な配慮を要する患者集団を対象とした適正使用の基準を示す診療ガイドラインの整備も将来の課題であると考えられる。

2. 希少疾患(癌)の診療ガイドラインをMinds2014に準拠して作成するための問題と課題の抽出

希少癌が対象であっても、Minds2014に準拠した診療ガイドライン作成のプロセスは基本的に同じである。ただし、定量的なメタ解析は適しておらず、定性的なシステマティックレビューに重点を置くことになるだろう。クリニカルクエスションの設定においては、当該希少疾患に対して実施された全国調査の成績、患者登録のデータなどを元に、疾病の自然史を把握し、重要な臨床課題を抽出した上で実施することが望ましい。また、症例報告、症例集積のような論文しか入手できない場合であっても、益と害のバランス、患者の価値観・希望を考慮し、コスト・資源についても評価することで、有用な診療ガイドラインの作成が可能であると考えられる。その際に、意思決定に関わる多様な立場から構成されるパネル会議によって推奨が決定されるが、患者の立場を代表するパネル委員の選定は課題のひとつであり、患者の価値観や希望をどのように推奨決定に反映させるのが問われるだろう。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1. 学会発表

1. 安藤雄一．切除適応のない軟部肉腫に対する化学療法．第51回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会．静岡．2018年7月

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）
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
（分担研究報告書）

日本癌治療学会ガイドライン統括・連絡委員会の活動と
「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」との連携

研究分担者 藤原 俊義 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学 教授

研究要旨

日本癌治療学会は、診療科横断的ながん医療専門の統合的学会であり、2004 年以降「がん診療ガイドライン」として各臓器・領域のがん診療ガイドラインの評価とウェブ公開を推進してきた。現在、jsco-cpg.jp にて 27 領域の臓器がん別ガイドラインと 9 つの支持療法に関するガイドラインを公開している。アクセス件数は、2018 年 6 月は月 40 万件以上であり、2007 年の公開開始以降毎年増加してきている。また、第 56 回日本癌治療学会学術集会において、がん診療ガイドライン統括・連絡委員会の企画シンポジウムとして「がん診療ガイドラインの進化と利用者からの視点」を開催した。その中で、小寺泰弘研究代表者に「希少癌における診療ガイドライン作成の試み」を発表いただいた。さらに、「十二指腸癌（腫瘍）診療ガイドライン作成委員会」にも参画し、情報共有と連携を図っている。

A. 研究目的

希少癌は、10万人当たり年間6例未満の稀な癌であり、数少ない症例が各診療施設に分散するため、診断・治療の施設間格差が生じやすく、適切な診療を受ける機会が乏しいという社会的な問題がある。

本研究において、癌治療学会は横断的な学会として各専門領域の最新の学術的知見を幅広く共有し、科学的根拠に基づいた正確な情報を医療関係者および国民に広く発信することで、希少癌に対しても、質の高いがん医療の水準を保つことを目的とする。

B. 研究方法

癌治療学会がん診療ガイドライン委員会では、幹事委員会、協力委員及び評価委員からなる 29 の分科会、G-CSF および制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ、小児思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン作成ワーキンググループ、がん診療ガイドライン評価委員会が連携し、エビデンスに基づいた正確な情報を迅速にホームページ上に提供するとともに、その現状、アウトカム評価などに関して、日本癌治療学会学術集会において企画シンポジウムを開催してきた。

C. 研究結果

日本癌治療学会「がん診療ガイドライン統括・連絡委員会」では、がんの診療ガイドラインの作成・公開・評価のあり方について検討し、「がん診療ガイドライン作成・改訂委員会」、29 領域の分科会、本学会が主体となる「制吐薬適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ」、「G-CSF 適正使用ガイドライン改訂ワーキンググループ」、「小児思春期、若年がん患者の妊孕性温存に関するガイドライン作成ワーキンググループ」と協力し、jsco-cpg.jp にて 27 領域の臓器がん別ガイドラインと 9 つの支持療法に関するガイドラインを公開している。アクセス件数は 2007 年の公開開始以降毎年増加してきており、2018 年 6 月には月 401,233 件と 4 万件以上に達している。

平成 27 年の第 53 回日本癌治療学会学術集会から、がん診療ガイドラインのアウトカム評価のための企画シンポジウムを実施しており、今年度も第 56 回日本癌治療学会学術集会で「がん診療ガイドラインの進化と利用者からの視点」のテーマで開催した。本シンポジウムで、本研究代表者の小寺泰弘先生に

「希少癌における診療ガイドライン作成の試み」の講演をいただき、臓器・領域別の各学会に働きかけた結果、脳腫瘍、泌尿器科、整形外科、頭頸部外科、消化器外科の領域で希少癌のガイドラインの作成が開始ないしは予定されていることを紹介いただいた。

脳腫瘍領域では、2016 年7 月に公開された中枢神経系悪性リンパ腫(PCNSL)、成人膠芽腫(GBM)、転移性脳腫瘍(mets)の改訂版が、2018 年秋に日本脳腫瘍学会のホームページに公開される旨の報告をいただいた。5つの小児脳腫瘍(上衣下巨細胞性神経膠(subependymal giant cell astrocytoma)、髄芽腫、小児上衣腫、CNS胚細胞腫瘍、橋並びに視神経神経膠腫)、グレード2/3 の成人神経膠腫のガイドラインをMINDS 新基準(2014 年版)に準拠して作成していることも紹介された。いずれも希少疾患に相当し、第2相、第3相試験も極めて少なく、観察研究における評価シートの作成等に苦慮されているとのことであった。

泌尿器科領域では、精巣腫瘍診療ガイドライン改訂作業について報告いただいた。「精巣腫瘍診療ガイドライン2009年版」が刊行されてから5 年が経過しての改訂であり、エビデンスレベル、推奨グレードはMinds の「ガイドライン作成の手引き」の基準を用いて作成されたが、エビデンスレベルの低い、または評価の分かれるものに関しては、作成委員会の合意に基づいて行われた旨が紹介された。エビデンスの少ない事象については、クリニカルクエスション(CQ)として独立させるために「コラム」を設けて注意喚起を行ったことが改訂のポイントとして挙げられた。

日本肝胆膵外科学会からの8名、日本胃癌学会からの11名で構成される「十二指腸癌(腫瘍)診療ガイドライン作成委員会」では、4回の会議を開催し、疾患概念/診断、病理、内視鏡治療、外科治療、薬物療法のサブグループ別にアルゴリズム及びCQの草案作りを担当し、同時に現時点での疫学、予後、治療関連合併症などの情報を収集するために、アンケートによる全国調査を実施することとなった。

D. 考察

がん対策基本法に基づくがん医療の標準化の流

れの中、診療ガイドラインの普及はわが国におけるがん医療の質の向上と均霑化に大きな役割を果たしている。特に、症例経験の不足から不適切な診断・治療となりがちな希少癌に対しては、診療ガイドラインの意義は非常に大きいものと考えられる。

今後、更なる診療ガイドラインの普及が望まれるが、希少癌に対しては特に、各関連学会との協力のもと、オールジャパンでの症例登録システムを構築し、ビッグデータから導き出された質の高いエビデンスに基づくガイドラインの作成・改定を適宜行っていくことが重要である。

E. 結論

希少癌に対する診療の質の向上と標準化において、診療ガイドラインの意義は非常に大きいものと考えられる。

G. 研究発表

1.論文発表

1. Kashima H, Noma K, Ohara T, Kato T, Katsura Y, Komoto S, Sato H, Katsube R, Ninomiya T, Tazawa H, Shirakawa Y, **Fujiwara T**. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) promote the lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 144(4):828-840, 2019
2. Takeda S, Shigeyasu K, Okugawa Y, Yoshida K, Mori Y, Yano S, Noma K, Umeda Y, Kondo Y, Kishimoto H, Teraishi F, Nagasaka T, Tazawa H, Kagawa S, **Fujiwara T**, Goel A. Activation of AZIN1 RNA editing is a novel mechanism that promotes invasive potential of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer. *Cancer Lett*. 444:127-135, 2019
3. Morihiro T, Kuroda S, Kanaya N, Kakiuchi Y, Kubota T, Aoyama K, Tanaka T, Kikuchi S, Nagasaka T, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, **Fujiwara T**. PD-L1 expression combined with microsatellite instability/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer. *Sci Rep*. 9(1):4633, 2019
4. Noma K, Shirakawa Y, Kanaya N, Okada T, Maeda N, Ninomiya T, Tanabe S, Sakurama K, **Fujiwara T**. Visualized evaluation of blood flow to the gastric conduit and complications in esophageal reconstruction. *J Am Coll Surg*. 226(3):241-251, 2018

5. Kagawa S, Muraoka A, Kambara T, Nakayama H, Hamano R, Tanaka N, Noma K, Tanakaya K, Kishimoto H, Shigeyasu K, Kuroda S, Kikuchi S, Kuwada K, Nishizaki M, Shirakawa Y, **Fujiwara T**. A multi-institution phase II study of docetaxel and S-1 in combination with trastuzumab for HER2-positive advanced gastric cancer (DASH study). *Cancer Chemother Pharmacol.* 81(2):387-392, 2018
 6. Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Nishizaki M, Kagawa S, **Fujiwara T**. Sarcopenia and comorbidity in gastric cancer surgery as a useful combined factor to predict eventual death from other causes. *Ann Surg Oncol.* 25(5):1160-1166, 2018
 7. Kato T, Noma K, Ohara T, Kashima H, Katsura Y, Sato H, Komoto S, Katsube R, Ninomiya T, Tazawa H, Shirakawa Y, **Fujiwara T**. Cancer-associated fibroblasts affect intratumoral CD8+ and FoxP3+ T cells via interleukin 6 in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res.* 24(19):4820-4833, 2018
 8. Shirakawa Y, Noma K, Maeda N, Ninomiya T, Tanabe S, Kikuchi S, Kuroda S, Nishizaki M, Kagawa S, Kawahara Y, Okada H, **Fujiwara T**. Clinical characteristics and management of gastric tube cancer after esophagectomy. *Esophagus.* 15(3):180-189, 2018
 9. Watanabe M, Kagawa S, Kuwada K, Hashimoto Y, Shigeyasu K, Ishida M, Sakamoto S, Ito A, Kikuchi S, Kuroda S, Kishimoto H, Tomida S, Yoshida R, Tazawa H, Urata Y, **Fujiwara T**. Integrated fluorescent cytology with nano-biologics for peritoneally disseminated gastric cancer patients. *Cancer Sci.* 109(10):3263-3271, 2018
 10. Kuroda S, Choda Y, Otsuka S, Ueyama S, Tanaka N, Muraoka A, Hato S, Kimura T, Tanakaya K, Kikuchi S, Tanabe S, Noma K, Nishizaki M, Kagawa S, Shirakawa Y, Kamikawa Y, **Fujiwara T**. Multicenter retrospective study to evaluate the efficacy and safety of the double-flap technique as antireflux esophagogastrostomy after proximal gastrectomy (rD-FLAP Study). *Ann Gastroenterol Surg.* 3(1):96-103, 2018
- 2.学会発表
1. 小寺泰弘, 室圭, **藤原俊義**, 川井章, 小田義直, 杉山一彦, 安藤雄一, 西山博之, 丹生健一. 希少癌における診療ガイドライン作成の試み. 第56回日本癌治療学会学術集会. 横浜. 2018年10月
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
該当なし

別添 5

研究成果の刊行に関する一覧表

<ガイドライン>

- ・脳腫瘍診療ガイドライン2019年版（金原出版株式会社）
- ・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

<論文>

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshida K, Kodera Y , Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, Nagao N, Takahashi M, Takagane A, Watanabe T, Kaji M, Okitsu H, Nomura T, Matsui T, Yoshikawa T, Matsuyama J, Yamada M, Ito S, Takeuchi M, Fujii M.	Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial.	J Clin Oncol.	37(15)	1296-1304	2019
Tanaka C, Kanda M, Funasaka K, Miyahara R, Murotani K, Tanaka Y, Takeda S, Kobayashi D, Hirooka Y, Fujiwara M, Goto H, Kodera Y .	Detection of indocyanine green fluorescence to determine tumor location during laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Results of a prospective study.	Asian J Endosc Surg.	Epub ahead of print		2019
Tanaka C, Kanda M, Murotani K, Yoshikawa T, Cho H, Ito Y, Matsui T, Nakayama H, Yamada T, Kobayashi D, Fujiwara M, Kodera Y .	Long-term quality of life and nutrition status of the aboral pouch reconstruction after total gastrectomy for gastric cancer: a prospective multicenter observational study (CCOG1505).	Gastric Cancer.	22(3)	607-616	2019
Kodera Y , Yoshida K, Kumamaru H, Kakeji Y, Hiki N, Etoh T, Honda M, Miyata H, Yamashita Y, Seto Y, Kitano S, Konno H.	Introducing laparoscopic total gastrectomy for gastric cancer in general practice: a retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan.	Gastric Cancer.	22(1)	202-213	2019
Nakayama G, Mitsuma A, Sunagawa Y, Ishigure K, Yokoyama H, Matsui T, Nakayama H, Nakata K, Ishiyama A, Asada T, Umeda S, Ezaka K, Hattori N, Takami H, Kobayashi D, Tanaka C, Kanda M, Yamada S, Koike M, Fujiwara M, Fujii T, Murotani K, Ando Y, Kodera Y .	Randomized Phase II Trial of CapOX plus Bevacizumab and CapIRI plus Bevacizumab as First-Line Treatment for Japanese Patients with Metastatic Colorectal Cancer (CCOG-1201 Study).	Oncology.	23(8)	919-927	2018

Muro K , Van Cutsem E, Narita Y, Pentheroudakis G, Baba E, Li J, Ryu MH, Zamaniah WIW, Yong WP, Yeh KH, Kato K, Lu Z, Cho BC, Nor IM, Ng M, Chen LT, Nakajima TE, Shitara K, Kawakami H, Tsushima T, Yoshino T, Lordick F, Martinelli E, Smyth EC, Arnold D, Minami H, Tabernero J, Douillard JY.	Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS.	Ann Oncol.	30(1)	19-33	2019
Kashima H, Noma K, Ohara T, Kato T, Katsura Y, Komoto S, Sato H, Katsube R, Ninomiya T, Tazawa H, Shirakawa Y, Fujiwara T .	Cancer-associated fibroblasts (CAFs) promote the lymph node metastasis of esophageal squamous cell carcinoma.	Int J Cancer.	144(4)	828-840	2019
Takeda S, Shigeyasu K, Okugawa Y, Yoshida K, Mori Y, Yano S, Noma K, Umeda Y, Kondo Y, Kishimoto H, Teraishi F, Nagasaka T, Tazawa H, Kagawa S, Fujiwara T , Goel A.	Activation of AZIN1 RNA editing is a novel mechanism that promotes invasive potential of cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer.	Cancer Lett.	444	127-135	2019
Morihiro T, Kuroda S, Kanaya N, Kakiuchi Y, Kubota T, Aoyama K, Tanaka T, Kikuchi S, Nagasaka T, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, Fujiwara T .	PD-L1 expression combined with microsatellite instability/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer.	Sci Rep.	9(1)	4633	2019
Noma K, Shirakawa Y, Kanaya N, Okada T, Maeda N, Ninomiya T, Tanabe S, Sakurama K, Fujiwara T .	Visualized evaluation of blood flow to the gastric conduit and complications in esophageal reconstruction.	J Am Coll Surg.	226(3)	241-251	2018
Kagawa S, Muraoka A, Kambara T, Nakayama H, Hamano R, Tanaka N, Noma K, Tanakaya K, Kishimoto H, Shigeyasu K, Kuroda S, Kikuchi S, Kuwada K, Nishizaki M, Shirakawa Y, Fujiwara T .	A multi-institution phase II study of docetaxel and S-1 in combination with trastuzumab for HER2-positive advanced gastric cancer (DASH study).	Cancer Chemother Pharmacol.	81(2)	387-392	2018
Kuwada K, Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Nishizaki M, Kagawa S, Fujiwara T .	Sarcopenia and comorbidity in gastric cancer surgery as a useful combined factor to predict eventual death from other causes.	Ann Surg Oncol.	25(5)	1160-1166	2018

Kato T, Noma K, Ohara T, Kashima H, Katsura Y, Sato H, Komoto S, Katsube R, Ninomiya T, Tazawa H, Shirakawa Y, <u>Fujiwara T.</u>	Cancer-associated fibroblasts affect intratumoral CD8+ and FoxP3+ T cells via interleukin 6 in the tumor microenvironment.	Clin Cancer Res.	24(19)	4820-4833	2018
Shirakawa Y, Noma K, Maeda N, Ninomiya T, Tanabe S, Kikuchi S, Kuroda S, Nishizaki M, Kagawa S, Kawahara Y, Okada H, <u>Fujiwara T.</u>	Clinical characteristics and management of gastric tube cancer after esophagectomy.	Esophagus.	15(3)	180-189	2018
Watanabe M, Kagawa S, Kuwada K, Hashimoto Y, Shigeyasu K, Ishida M, Sakamoto S, Ito A, Kikuchi S, Kuroda S, Kishimoto H, Tomida S, Yoshida R, Tazawa H, Urata Y, <u>Fujiwara T.</u>	Integrated fluorescent cytology with nano-biologics for peritoneally disseminated gastric cancer patients.	Cancer Sci.	109(10)	3263-3271	2018
Kuroda S, Choda Y, Otsuka S, Ueyama S, Tanaka N, Muraoka A, Hato S, Kimura T, Tanakaya K, Kikuchi S, Tanabe S, Noma K, Nishizaki M, Kagawa S, Shirakawa Y, Kamikawa Y, <u>Fujiwara T.</u>	Multicenter retrospective study to evaluate the efficacy and safety of the double-flap technique as antireflux esophagogastrostomy after proximal gastrectomy (rD-FLAP Study).	Ann Gastroenterol Surg.	3(1)	96-103	2018
Tashiro K, Arikawa M, Fukunaga Y, Nakatani F, Kobayashi E, <u>Kawai A.</u> , Miyamoto S.	Free latissimus dorsi musculocutaneous flap for external hemipelvectomy reconstruction.	Microsurgery.	39(2)	138-143	2019
Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, <u>Kawai A.</u>	Minimal clinically important differences in Toronto Extremity Salvage Score for patients with lower extremity sarcoma.	J Orthop Sci.	pii	S0949-2658(19)30118-6	2019
Asano N, Matsuzaki J, Ichikawa M, Kawauchi J, Takizawa S, Aoki Y, Sakamoto H, Yoshida A, Kobayashi E, Tanzawa Y, Nakayama R, Morioka H, Matsumoto M, Nakamura M, Kondo T, Kato K, Tsuchiya N, <u>Kawai A.</u> , Ochiya T.	A serum microRNA classifier for the diagnosis of sarcomas of various histological subtypes.	Nat Commun.	10(1)	1299	2019
Sekimizu M, Yoshida A, Mitani S, Asano N, Hirata M, Kubo T, Yamazaki F, Sakamoto H, Kato M, Makise N, Mori T, Yamazaki N, Sekine S, Oda I, Watanabe SI, Hiraga H, Yonemoto T, Kawamoto T, Naka N, Funauchi Y, Nishida Y, Honoki K, Kawano H, Tsuchiya H, Kunisada T, Matsuda K, Inagaki K, <u>Kawai A.</u> , Ichikawa H.	Frequent mutations of genes encoding vacuolar H ⁺ -ATPase components in granular cell tumors.	Genes Chromosomes Cancer.	58(6)	373-380	2019

Makise N, Sekimizu M, Konishi E, Motoi T, Kubo T, Ikoma H, Watanabe SI, Okuma T, Hiraoka N, Fukayama M, <u>Kawai A</u> , Ichikawa H, Yoshida A.	H3K27me3 deficiency defines a subset of dedifferentiated chondrosarcomas with characteristic clinicopathological features.	Mod Pathol.	32(3)	435-445	2019
Yamazaki F, Nakatani F, Asano N, Wakai S, Sekimizu M, Mitani S, Kubo T, <u>Kawai A</u> , Ichikawa H, Yoshida A.	Novel NTRK3 Fusions in Fibrosarcomas of Adults.	Am J Surg Pathol.	43(4)	523-530	2019
Araki Y, Yoshida A, Tanzawa Y, Endo M, Kobayashi E, <u>Kawai A</u> .	Reconstruction of the Shoulder Joint with a Custom-Made Ceramic Implant After a Total Scapulectomy: A Case Report.	JBJS Case Connect.	8(1)	e12	2018
Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Watanabe SI, Kato T, Kinoshita T, Hiraoka N, Fukayama M, <u>Kawai A</u> , Ichikawa H, Yoshida A.	Extraskeletal Osteosarcoma: MDM2 and H3K27me3 analysis of 19 cases suggest disease heterogeneity.	Histopathology.	73(1)	147-156	2018
Ogura K, Susa M, Morioka H, Matsumine A, Ishii T, Hamada K, Ueda T, <u>Kawai A</u> .	Reconstruction using a constrained-type hip tumor prosthesis after resection of malignant periacetabular tumors: A study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG).	J Surg Oncol.	117(7)	1455-1463	2018
Yoshida A, Makise N, Wakai S, <u>Kawai A</u> , Hiraoka N.	INSM1 expression and its diagnostic significance in extraskeletal myxoid chondrosarcoma.	Mod Pathol.	31(5)	744-752	2018
Makise N, Sekimizu M, Kubo T, Wakai S, Hiraoka N, Komiyama M, Fukayama M, <u>Kawai A</u> , Ichikawa H, Yoshida A.	Clarifying the Distinction Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Dedifferentiated Liposarcoma: A Critical Reappraisal of the Diagnostic Utility of MDM2 and H3K27me3 Status.	Am J Surg Pathol.	42(5)	656-664	2018
Crompton JG, Ogura K, Bernthal NM, <u>Kawai A</u> , Eilber FC.	Local Control of Soft Tissue and Bone Sarcomas.	J Clin Oncol.	36(2)	111-117	2018

Stacchiotti S, Mir O, Le Cesne A, Vincenzi B, Fedenko A, Maki RG, Somaiah N, Patel S, Brahmi M, Blay JY, Boye K, Sundby Hall K, Gelderblom H, Hindi N, Martin-Broto J, Kosela H, Rutkowski P, Italiano A, Duffaud F, Kobayashi E, Casali PG, Provenzano S, <u>Kawai A.</u>	Activity of Pazopanib and Trabectedin in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma.	Oncologi st.	23(1)	62-70	2018
<u>Kawai A.</u> Goto T, Shibata T, Tani K, Mizutani S, Nishikawa A, Shibata T, Matsumoto S, Nagata K, Narukawa M, Matsui S, Ando M, Toguchida J, Monden M, Heike T, Kimura S, Ueda R.	Current state of therapeutic development for rare cancers in Japan, and proposals for improvement.	Cancer Sci.	109(5)	1731-1737	2018
Tsuda Y, Ogura K, Shinoda Y, Kobayashi H, Tanaka S, <u>Kawai A.</u>	The outcomes and prognostic factors in patients with osteosarcoma according to age: a Japanese nationwide study with focusing on the age differences.	BMC Cancer.	18(1)	614	2018
Frezza AM, Jones RL, Lo Vullo S, Asano N, Lucibello F, Ben-Ami E, Ratan R, Teterycz P, Boye K, Brahmi M, Palmerini E, Fedenko A, Vincenzi B, Brunello A, Desar IME, Benjamin RS, Blay JY, Broto JM, Casali PG, Gelderblom H, Grignani G, Gronchi A, Hall KS, Mir O, Rutkowski P, Wagner AJ, Anurova O, Collini P, Dei Tos AP, Flucke U, Hornick JL, Lobmaier I, Philippe T, Picci P, Ranchere D, Renne SL, Sbaraglia M, Thway K, Wagrodzki M, Wang WL, Yoshida A, Mariani L, <u>Kawai A.</u> Stacchiotti S.	Anthracycline, Gemcitabine, and Pazopanib in Epithelioid Sarcoma: A Multi-institutional Case Series.	JAMA Oncol.	4(9)	e180 219	2018
Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, Iwata S, Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, <u>Kawai A.</u>	Development of a patient-oriented disease specific outcome measure of health-related quality of life (HRQOL) for musculoskeletal oncology patients.	J Orthop Sci.	pii	S094 9-265 8(18) 3031 7-8	2018
Fukushima T, Ogura K, Akiyama T, Takeshita K, <u>Kawai A.</u>	Descriptive epidemiology and outcomes of bone sarcomas in adolescent and young adult patients in Japan.	BMC Musculoskelet Disord.	19(1)	297	2018

Ogura K, Hosoda F, Arai Y, Nakamura H, Hama N, Totoki Y, Yoshida A, Nagai M, Kato M, Arakawa E, Mukai W, Rokutan H, <u>Kawai A</u> , Tanaka S, Shibata T.	Integrated genetic and epigenetic analysis of myxofibrosarcoma.	Nat Commun .	9(1)	2765	2018
Toki S, Wakai S, Sekimizu M, Mori T, Ichikawa H, <u>Kawai A</u> , Yoshida A.	PAX7 immunohistochemical evaluation of Ewing sarcoma and other small round cell tumours.	Histopathology.	73(4)	645-652	2018
Nakamura Y, Shida D, Shibayama T, Yoshida A, Matsui Y, Shinoda Y, <u>Iwata S</u> , Kanemitsu Y.	Giant multilocular prostatic cystadenoma.	World J Surg Oncol.	17(1)	42	2019
Joo MW, Kang YK, Ogura K, <u>Iwata S</u> , Kim JH, Jeong WJ, Niu X, Chinder PS, Kim HS, Seo SW, Chung YG.	Post-radiation sarcoma: A study by the Eastern Asian Musculoskeletal Oncology Group.	PLoS One.	13(10)	e0204927	2018
<u>Iwata S</u> , Araki A, Funatsu H, Yonemoto T, Kamoda H, Itami M, Ishii T.	Optimal surgical margin for infiltrative soft tissue sarcomas: Assessing the efficacy of excising beyond the infiltration.	J Surg Oncol.	118(3)	525-531	2018
Akiyama T, Ogura K, Gokita T, Tsukushi S, <u>Iwata S</u> , Nakamura T, Matsumine A, Yonemoto T, Nishida Y, Saita K, <u>Kawai A</u> , Matsumoto S, Yamaguchi T.	Analysis of the Infiltrative Features of Chordoma: The Relationship Between Micro-Skip Metastasis and Postoperative Outcomes.	Ann Surg Oncol.	25(4)	912-919	2018
Iwasaki T, Yamamoto H, <u>Oda Y</u> .	Current Update on the Molecular Biology of Cutaneous Sarcoma: Dermatofibrosarcoma Protuberans.	Curr Treat Options Oncol.	20(4)	29	2019
Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Y, Takemoto J, Shibui Y, Kohashi K, Hayashida M, <u>Oda Y</u> , Ohga S, Taguchi T.	Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients.	Pediatr Surg Int.	35(5)	551-557	2019
Takemoto J, Kuda M, Kohashi K, Yamada Y, Koga Y, Kinoshita I, Souzaki R, Taguchi T, <u>Oda Y</u> .	HuC/D expression in small round cell tumors and neuroendocrine tumors: a useful tool for distinguishing neuroblastoma from childhood small round cell tumors.	Hum Pathol.	85	162-167	2019 (corresponding)
Shibui Y, Miyoshi K, Kohashi K, Kinoshita Y, Kuda M, Yamamoto H, Taguchi T, Iwamoto Y, <u>Oda Y</u> .	Glypican-3 expression in malignant small round cell tumors.	Oncol Letters.	17	3523-3528	2019 (corresponding)

Komohara Y, Takeya H, Wakigami N, Kusada N, Bekki H, Ishihara S, Takeya M, Nakashima Y, <u>Oda Y.</u>	Positive correlation between the density of macrophages and T-cells in undifferentiated sarcoma.	Med Mol Morphol.	52(1)	44-51	2019
Yamashita K, Kohashi K, Yamada Y, Ishii T, Nishida Y, Urakawa H, Ito I, Takahashi M, Inoue T, Ito M, Ohara Y, <u>Oda Y.</u> , Toyokuni S.	Osteogenic differentiation in dedifferentiated liposarcoma: a study of 36 cases in comparison to the cases without ossification.	Histopathology.	72(5)	729-738	2018 (corresponding)
Yasutake N, Ohishi Y, Taguchi K, Hiraki Y, Oya M, Oshiro Y, Mine M, Iwasaki T, Yamamoto H, Kohashi K, Sonoda K, Kato K, <u>Oda Y.</u>	Insulin-like growth factor II messenger RNA-binding protein-3 is an independent prognostic factor in uterine leiomyosarcoma.	Histopathology.	72(5)	739-748	2018 (corresponding)
Yoshida Y, Nobusawa S, Nakata S, Nakada M, Arakawa Y, Mineharu Y, Sugita Y, Yoshioka T, Araki A, Sato Y, Takeshima H, Okada M, Nishi A, Yamazaki T, Kohashi K, <u>Oda Y.</u> , Hirato J, Yokoo H.	CNS high-grade neuroepithelial tumor with BCOR internal tandem duplication: a comparison with its counterparts in the kidney and soft tissue.	Brain Pathol.	28(5)	710-720	2018
Kobayashi T, Koga Y, Ishimura M, Nakashima K, Kato W, Ono H, Sonoda M, Eguchi K, Fukano R, Honjo S, <u>Oda Y.</u> , Ohga S.	Fever and Skin Involvement at Diagnosis Predicting the Intractable Langerhans Cell Histiocytosis: 40 Case-Series in a Single Center.	J Pediatr Hematol Oncol.	40(3)	e148-e153	2018
Yahiro K, Matsumoto Y, Fukushi JI, Kawaguchi KI, Endo M, Setsu N, Iida K, Fukushima S, Nakagawa M, Kimura A, <u>Oda Y.</u> , Nakashima Y.	Class III β -Tubulin Overexpression Induces Chemoresistance to Eribulin in a Leiomyosarcoma Cell Line.	Anal Cell Pathol (Amst).	2018	8987568	2018
Onishi S, Kajiwaraya Y, Takayasu T, Kolakshyapati M, Ishifuro M, Amatya VJ, Takeshima Y, <u>Sugiyama K.</u> , Kurisu K, Yamasaki F.	Perfusion Computed Tomography Parameters Are Useful for Differentiating Glioblastoma, Lymphoma, and Metastasis.	World Neurosurg.	119	e890-e897	2018
Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Haratake D, Arihiro K, Ueno H, Shimomura R, Akiyama Y, <u>Sugiyama K.</u> , Matsumoto M, Kurisu K.	Transient spontaneous regression of brainstem glioblastoma.	J Neurosurg Sci.	62(5)	610-612	2018
Hirose T, Nobusawa S, <u>Sugiyama K.</u> , Amatya VJ, Fujimoto N, Sasaki A, Mikami Y, Kakita A, Tanaka S, Yokoo H.	Astroblastoma: a distinct tumor entity characterized by alterations of the X chromosome and MN1 rearrangement.	Brain Pathol.	28(5)	684-694	2018

Takayasu T, Yamasaki F, Akiyama Y, Ohtaki M, Saito T, Nosaka R, Takano M, <u>Sugiyama K</u> , Kurisu K.	Advantages of high b-value diffusion-weighted imaging for preoperative differential diagnosis between embryonal and ependymal tumors at 3 T MRI.	Eur J Radiol.	101	136-143	2018
Wakabayashi T, Natsume A, Mizusawa J, Katayama H, Fukuda H, Sumi M, Nishikawa R, Narita Y, Muragaki Y, Maruyama T, Ito T, Beppu T, Nakamura H, Kayama T, Sato S, Nagane M, Mishima K, Nakasu Y, Kurisu K, Yamasaki F, <u>Sugiyama K</u> T, Iwadate Y, Terasaki M, Kobayashi H, Matsumura A, Ishikawa E, Sasaki H, Mukasa A, Matsuo T, Hirano H, Kumabe T, Shinoura N, Hashimoto N, Aoki T, Asai A, Abe T, Yoshino A, Arakawa Y, Asano K, Yoshimoto K, Shibui S; Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG).	JCOG0911 INTEGRA study: a randomized screening phase II trial of interferon β plus temozolomide in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma.	J Neurooncol.	138(3)	627-636	2018
Yamasaki F, Kinoshita Y, Takayasu T, Usui S, Kolakshyapati M, Takano M, Tsuyuguchi S, Amatya VJ, Akiyama Y, Takeshima Y, <u>Sugiyama K</u> , Kurisu K.	Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Detection of High Lipid Levels and Low Apparent Diffusion Coefficient Is Characteristic of Germinomas.	World Neurosurg.	112	e84-e94	2018
Saito T, <u>Sugiyama K</u> , Hama S, Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Muragaki Y, Kawamata T, Kurisu K.	Prognostic importance of temozolomide-induced neutropenia in glioblastoma, IDH-wildtype patients.	Neurosurg Rev.	41(2)	621-628	2018

Kayama T, Sato S, Sakurada K, Mizusawa J, Nishikawa R, Narita Y, Sumi M, Miyakita Y, Kumabe T, Sonoda Y, Arakawa Y, Miyamoto S, Beppu T, <u>Sugiyama K</u> , Nakamura H, Nagane M, Nakasu Y, Hashimoto N, Terasaki M, Matsumura A, Ishikawa E, Wakabayashi T, Iwadate Y, Ohue S, Kobayashi H, Kinoshita M, Asano K, Mukasa A, Tanaka K, Asai A, Nakamura H, Abe T, Muragaki Y, Iwasaki K, Aoki T, Watanabe T, Sasaki H, Izumoto S, Mizoguchi M, Matsuo T, Takeshima H, Hayashi M, Jokura H, Mizowaki T, Shimizu E, Shirato H, Tago M, Katayama H, Fukuda H, Shibui S; 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.	Epub ahead of print		2018
Kawai K, <u>Nishiyama H</u> .	Preservation of fertility of adult male cancer patients treated with chemotherapy.	Int J Clin Oncol.	24	34-40	2019
Kawahara T, <u>Nishiyama H</u> .	Diagnosis and Treatment of MSI-H Cancer in the Urological Malignancy.	Gan To Kagaku Ryoho.	45	1573-1576	2018
Shiraishi T, Nakamura T, Ukimura O; Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Collaborators: Ohyama C, Kanayama H, Fujimoto H, Miki T, <u>Nishiyama H</u> , Suzuki K, Eto M, Nakanishi H, Fukumori T, Naito S.	Chemotherapy for metastatic testicular cancer. The first nationwide multi-institutional study by the Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association.	Int J Urol.	25	730-736	2018
Kurobe M, Kawai K, Suetomi T, Iwamoto T, Waku N, Kawahara T, Kojima T, Joraku A, Miyazaki J, <u>Nishiyama H</u> .	High prevalence of hypogonadism determined by serum free testosterone level in Japanese testicular cancer survivors.	Int J Urol.	25	457-462	2018
<u>Nishiyama H</u> .	Asia Consensus Statement on NCCN Clinical Practice Guideline for bladder cancer.	Jpn J Clin Oncol.	48	3-6	2018
Koike H, <u>Nishida Y</u> , Kohno K, Shimoyama Y, Motoi T, Hamada S, Kawai A, Ogose A, Ozaki T, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Ae K, Gokita T, Sakai T, Shimizu K, Ishiguro N.	Is immunohistochemical staining for β -catenin the definitive pathological diagnostic tool for desmoid-type fibromatosis? A multi-institutional study.	Hum Pathol.	84	155-163	2019

Takeuchi A, Nomura A, Yamamoto N, Hayashi K, Igarashi K, Tandai S, Kawai A, Matsumine A, Miwa S, Nishida Y , Nakamura T, Terauchi R, Hoshi M, Kunisada T, Endo M, Yoshimura K, Murayama T, Tsuchiya H.	Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable localized tenosynovial giant cell tumors: a study protocol.	BMC Musculoskelet Disord.	20(1)	68	2019
Urakawa H, Mizusawa J, Tanaka K, Eba J, Hiraga H, Kawai A, Nishida Y , Hosaka M, Iwamoto Y, Fukuda H, Ozaki T.	A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1610.	Jpn J Clin Oncol.	49(4)	379-382	2019
Urakawa H, Yonemoto T, Matsumoto S, Takagi T, Asanuma K, Watanuki M, Takemoto A, Naka N, Matsumoto Y, Kawai A, Kunisada T, Kubo T, Emori M, Hiraga H, Hatano H, Tsukushi S, Nishida Y , Akisue T, Morii T, Takahashi M, Nagano A, Yoshikawa H, Sato K, Kawano M, Hiraoka K, Tanaka K, Iwamoto Y, Ozaki T.	Clinical outcome of primary giant cell tumor of bone after curettage with or without perioperative denosumab in Japan: from a questionnaire for JCOG 1610 study.	World J Surg Oncol.	16(1)	160	2018
Sugiura H, Tsukushi S, Yoshida M, Nishida Y .	What Is the Success of Repeat Surgical Treatment of a Local Recurrence After Initial Wide Resection of Soft Tissue Sarcomas?	Clin Orthop Relat Res.	476(9)	1791-1800	2018
Shinomiya H, Uehara N, Teshima M, Kakigi A, Otsuki N, Nibu KI .	Clinical management for T1 and T2 external auditory canal cancer.	Auris Nasus Larynx.	Epub ahead of print		2019
丹生健一 , 中溝宗永, 吉本世一, 土井麻理子, 岡田昌史.	頭頸部癌全国症例登録システムの構築と臓器温存治療のエビデンスの創出.	日耳鼻会報	122	202-203	2019
Ikeda A, Shiga K, Katagiri K, Saito D, Miyaguchi J, Oikawa SI, Tsuchida K, Asakage T, Ozawa H, Nibu KI , Ohtsuki N, Fujimoto Y, Kaneko KI.	Multi-institutional survey of carotid body tumors in Japan.	Oncol Lett.	15(4)	5318-5324	2018
花澤豊行, 小林正佳, 中川隆之, 鴻信義, 藤本保志, 児玉悟, 讃岐徹治, 田中秀峰, 有泉陽介, 丹生健一 , 朝蔭孝宏.	本邦における鼻副鼻腔腫瘍に対する内視鏡手術の現況と課題 全国アンケートからの解析結果.	日耳鼻会報	121(2)	119-126	2018
Nishida T, Sakai Y, Takagi M, Ozaka M, Kitagawa Y, Kurokawa Y, Masuzawa T, Naito Y, Kagimura T, Hirota S , and the members of the STAR ReGISTry Study Group.	Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world.	Gastric Cancer.	Epub ahead of print		2019

Iemura Y, Katsushima H, Kataoka TR, Hirota S , Shimada T.	An unusual case of duodenal gastrointestinal stromal tumour combined with the neuronal elements.	Pathol Int.	Epub ahead of print		2019
Sugase T, Takahashi T, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Hiramatsu K, Nishida T, Hirota S , Saito Y, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Hanasaki K, Kishimoto T, Mori M, Doki Y, Naka T.	SOCS1 gene therapy has antitumor effects in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor cells through FAK/PI3 K signaling.	Gastric Cancer.	21(6)	968-976	2018
Nishida T, Cho H, Hirota S , Masuzawa T, Chiguchi G, Tsujinaka T, Kinki GIST Study Group.	Clinicopathological features and prognosis of primary GISTs with tumor rupture in the real world.	Ann Surg Oncol.	25(7)	1961 - 1969	2018
Kitagawa H, Kaneko M, Kano M, Ibuki Y, Amatya VJ, Takeshima Y, Hirota S , Hirabayashi N.	Coexistence of gastrointestinal stromal tumor and leiomyosarcoma of the stomach presenting as a collision tumor: a case report and review of literature.	Pathol Int.	68 (5)	313-317	2018
Shinto E, Ike H, Hida JI, Kobayashi H, Hashiguchi Y , Kajiwaraya Y, Hase K, Ueno H, Sugihara K.	Marked impact of tumor location on the appropriate cutoff values and the prognostic significance of the lymph node ratio in stage III colon cancer: a multi-institutional retrospective analysis.	J Gastroenterol.	Epub ahead of print		2019
Shinto E, Hida JI, Kobayashi H, Hashiguchi Y , Hase K, Ueno H, Watanabe T, Sugihara K.	Prominent Information of jN3 Positive in Stage III Colorectal Cancer Removed by D3 Dissection: Retrospective Analysis of 6866 Patients From a Multi-institutional Database in Japan.	Dis Colon Rectum.	61(4)	447-453	2018
Hashiguchi Y.	Anatomic Basis Based on Embryologic Plane and Vascular Variation.	Surgical Treatment of Colorectal Cancer.	231-240, 2018		
橋口 陽二郎.	診療ガイドラインの再評価 今後の方向性 大腸癌治療ガイドラインの今後の方向性.	日本外科学会雑誌.	119(5)	567-568	2018
Shinto E, Hida JI, Ike H, Kobayashi H, Hashiguchi Y , Hase K, Ueno H, Sugihara K.	A New N Staging System for Colorectal Cancer in the Era of Extended	Ann Surg Oncol.	25(13)	3891-3897	2018

	Lymphadenectomy.				
Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Nakade H, Kunishige T, Miyao S, Sho M.	Anastomotic leakage following retrosternal pull-up.	Langenb ecks Arch Surg.	Epub ahead of print		2019
Akahori T, Sho M , Yanagimoto H, Satoi S, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Ikeda N.	Phase II Study of the Triple Combination Chemotherapy of SOXIRI (S-1/Oxaliplatin/Irinotecan) in Patients with Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.	Oncologi st.	Epub ahead of print		2019
Aoki S, Motoi F, Murakami Y, Sho M , Satoi S, Honda G, Uemura K, Okada KI, Matsumoto I, Nagai M, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS).	Decreased serum carbohydrate antigen 19-9 levels after neoadjuvant therapy predict a better prognosis for patients with pancreatic adenocarcinoma: a multicenter case-control study of 240 patients.	BMC Cancer.	19(1)	252	2019
Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, Murakami Y, Yamaue H, Satoi S, Unno M, Isaji S, Endo I, Sho M , Fujii T, Takishita C, Hijikata Y, Suzuki S, Kawachi S, Katsumata K, Ohta T, Nagakawa T, Tsuchida A.	Clinical Impact of Neoadjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy in Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Analysis of 884 Patients at Facilities Specializing in Pancreatic Surgery.	Ann Surg Oncol.	26(6)	1629-1636	2019
Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, Sho M , Honda G, Matsumoto I, Wada K, Furuse J, Matsuyama Y, Unno M; Study Group of Preoperative Therapy for Pancreatic Cancer (Prep) and Japanese Study Group of Adjuvant Therapy for Pancreatic cancer (JSAP).	Randomized phase II/III trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and S-1 versus upfront surgery for resectable pancreatic cancer (Prep-02/JSAP05).	Jpn J Clin Oncol.	49(2)	190-194	2019
Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, Sho M.	Prognostic value of the fibrinogen-to-platelet ratio as an inflammatory and coagulative index in patients with gastric cancer.	Surg Today.	49(4)	334-342	2019
Nakamura K, Sho M , Akahori T, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Tanaka T, Kichikawa K, Tamamoto T, Hasegawa M, Mitoro A, Yoshiji H, Ikeda N.	A Comparison Between Plastic and Metallic Biliary Stent Placement in Patients Receiving Preoperative Neoadjuvant Chemoradiotherapy for	World J Surg.	43(2)	642-648	2019

	Resectable Pancreatic Cancer.				
Motoi F, Murakami Y, Okada KI, Matsumoto I, Uemura K, Satoi S, Sho M , Honda G, Fukumoto T, Yanagimoto H, Kinoshita S, Kurata M, Aoki S, Mizuma M, Yamaue H, Unno M; Multicenter Study Group of Pancreatobiliary Surgery (MSG-PBS).	Sustained Elevation of Postoperative Serum Level of Carbohydrate Antigen 19-9 is High-Risk Stigmata for Primary Hepatic Recurrence in Patients with Curatively Resected Pancreatic Adenocarcinoma.	World J Surg.	43(2)	634-641	2019
Nagai M, Sho M , Akahori T, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K, Tanaka T, Nishiofuku H, Kichikawa K, Ikeda N.	Risk Factors for Late-Onset Gastrointestinal Hemorrhage After Pancreatoduodenectomy for Pancreatic Cancer.	World J Surg.	43(2)	626-633	2019
Motoi F, Satoi S, Honda G, Wada K, Shinchi H, Matsumoto I, Sho M , Tsuchida A, Unno M; Study Group of Preoperative therapy for Pancreatic cancer (PREP).	A single-arm, phase II trial of neoadjuvant gemcitabine and S1 in patients with resectable and borderline resectable pancreatic adenocarcinoma: PREP-01 study.	J Gastroenterol.	54(2)	194-203	2019
Hirono S, Kawai M, Okada KI, Fujii T, Sho M , Satoi S, Amano R, Eguchi H, Mataka Y, Nakamura M, Matsumoto I, Baba H, Tani M, Kawabata Y, Nagakawa Y, Yamada S, Murakami Y, Shimokawa T, Yamaue H.	MAPLE-PD trial (Mesenteric Approach vs. Conventional Approach for Pancreatic Cancer during Pancreaticoduodenectomy): study protocol for a multicenter randomized controlled trial of 354 patients with pancreatic ductal adenocarcinoma.	Trials.	19(1)	613	2018
Yasuda S, Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, Sho M .	Liver Regeneration After Major Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in the Elderly.	J Invest Surg.	2	1-7	2018
Maeda H, Okada KI, Fujii T, Oba MS, Kawai M, Hirono S, Kodera Y, Sho M , Akahori T, Shimizu Y, Ambo Y, Kondo N, Murakami Y, Ohuchida J, Eguchi H, Nagano H, Sakamoto J, Yamaue H.	Transition of serum cytokines following pancreaticoduodenectomy: A subsidiary study of JAPAN-PD.	Oncol Lett.	16(5)	6847-6853	2018

Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, <u>Sho M.</u>	The Prognostic Significance of the Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma.	Nutr Cancer.	70(8)	1237-1245	2018
Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, Matsuo Y, <u>Sho M.</u>	A Novel Navigation for Laparoscopic Anatomic Liver Resection Using Indocyanine Green Fluorescence.	Ann Surg Oncol.	25(13)	3982	2018
Nakagawa K, Akahori T, Nishiwada S, Nagai M, Nakamura K, Tanaka T, Tamamoto T, Ohbayashi C, Hasegawa M, Kichikawa K, Ikeda N, <u>Sho M.</u>	Prognostic factors for actual long-term survival in the era of multidisciplinary treatment for pancreatic ductal adenocarcinoma.	Langenb ecks Arch Surg.	403(6)	693-700	2018
Doi S, Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Ito M, Kunishige T, Nakade H, Hatakeyama K, Ohbayashi C, <u>Sho M.</u>	A neuroendocrine carcinoma with a well-differentiated adenocarcinoma component arising in Barrett's esophagus: a case report and literature review.	Surg Case Rep.	4(1)	103	2018
Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Ito M, Nakade H, Kunishige T, Kitano M, Nakatani M, <u>Sho M.</u>	Predictive Factors for Delayed Gastric Emptying after Distal Gastrectomy with Roux-en-Y Reconstruction.	Am Surg.	84(6)	1086-1090	2018
Ishioka K, Koyama F, Kuge H, Inoue T, Obara S, Nakamoto T, Sasaki Y, Nakamura Y, Takeda M, Ohbayashi C, Kuwahara M, <u>Sho M.</u>	Anal gland adenocarcinoma in situ with pagetoid spread: a case report.	Surg Case Rep.	4(1)	63	2018
Satoi S, Yamamoto T, Motoi F, Matsumoto I, Yoshitomi H, Amano R, Tahara M, Murakami Y, Arimitsu H, Hirono S, <u>Sho M.</u> , Ryota H, Ohtsuka M, Unno M, Takeyama Y, Yamaue H.	Clinical impact of developing better practices at the institutional level on surgical outcomes after distal pancreatectomy in 1515 patients: Domestic audit of the Japanese Society of Pancreatic Surgery.	Ann Gastroenterol Surg.	2(3)	212-219	2018
Urisono Y, Sakata A, Matsui H, Kasuda S, Ono S, Yoshimoto K, Nishio K, <u>Sho M.</u> , Akiyama M, Miyata T, Okuchi K, Nishimura S, Sugimoto M.	Von Willebrand Factor Aggravates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Neutrophil Recruitment in Mice.	Thromb Haemost	118(4)	700-708	2018

Sekita-Hatakeyama Y, Nishikawa T, Takeuchi M, Morita K, Takeda M, Hatakeyama K, Nakai T, Uchiyama T, Itami H, Fujii T, Mitoro A, <u>Sho M</u> , Ohbayashi C.	K-ras mutation analysis of residual liquid-based cytology specimens from endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration improves cell block diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma.	PLoS One.	13(3)	e0193692	2018
Ishioka K, Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Yoshikawa T, Matsuo Y, Akahori T, Nishiwada S, Nakagawa K, Nagai M, Nakamura K, Ikeda N, <u>Sho M</u> .	Significance of bacterial culturing of prophylactic drainage fluid in the early postoperative period after liver resection for predicting the development of surgical site infections.	Surg Today.	48(6)	625-631	2018
Hokuto D, Nomi T, Yasuda S, Yoshikawa T, Ishioka K, Yamada T, Takahiro A, Nakagawa K, Nagai M, Nakamura K, Kanehiro H, <u>Sho M</u> .	Does anatomic resection improve the postoperative outcomes of solitary hepatocellular carcinomas located on the liver surface?	Surgery.	163(2)	285-290	2018
Yamamoto T, Satoi S, Kawai M, Motoi F, <u>Sho M</u> , Uemura KI, Matsumoto I, Honda G, Okada KI, Akahori T, Toyama H, Kurata M, Yanagimoto H, Yamaue H, Unno M, Kon M, Murakami Y.	Is distal pancreatectomy with en-bloc celiac axis resection effective for patients with locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma? -Multicenter surgical group study.	Pancreat ology.	18(1)	106-113	2018

平成 31 年 3 月 18 日

厚生労働大臣 殿

機関名 **名古屋大学**
所属研究機関長 職 名 **大学院医学系研究科**
氏 名 **門松 健治**

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等
いては以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 教授
(氏名・フリガナ) 小寺 泰弘 (コデラ ヤスヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

厚生労働大臣 殿

機関名 愛知県がんセンター

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 高橋 隆 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 中央病院 副院長 兼 薬物療法部・部長
(氏名・フリガナ) 室 圭 ・ムロ ケイ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	愛知県がんセンター	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

31 年 4 月 / 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 国立大学法人岡山大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 榎野 博史 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び理由については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科 教授
(氏名・フリガナ) 藤原 俊義 (フジワラ トシヨシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 4月 1日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立研究開発法人国立がん研究センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 中釜 斉

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 がん対策推進総合研究事業（がん政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 科長
（氏名・フリガナ）川井 章 ・カワイ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	☐	☒	☐		☐

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

31年 3月 10日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 久保 千春

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 小田 義直 (オダ ヨシナオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 4月17日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 越智 光夫

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 広島大学病院 がん化学療法科・教授
(氏名・フリガナ) 杉山 一彦・スギヤマ カズヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 4月 23日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人
所属研究機関長 職 名 国立大学法人
氏 名 永田 恭介

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学医療系・教授
(氏名・フリガナ) 西山 博之・ニシヤマ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019 年 4 月 11 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人熊本

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 原 田 信 志

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院生命科学研究部・教授
- (氏名・フリガナ) 神波 大己・カンバ トモミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019 年 3 月 29 日

厚生労働大臣 殿

機関名 名古屋大学

所属研究機関長 職 名 医学部附属病院

氏 名 石黒 直樹

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び審査結果について
は以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院 教授
(氏名・フリガナ) 安藤 雄一 ・ アンドウ ユウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 13日

厚生労働大臣 殿

機関名 **名古屋大学**

所属研究機関長 職 名 **医学部附属病院**

氏 名 **石黒直樹**

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等については以下のとおりです。

- 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部附属病院・病院教授
(氏名・フリガナ) 西田 佳弘・ニシダ ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	名古屋大学	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和元年 5月 8日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 武田

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 丹生 健一・ニブ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	神戸大学	☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☐ 無 ☒ (無の場合はその理由: 該当する事項がなかったため)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019 年 9 月 1 日

厚生労働大臣 殿

機関名
所属研究機関長 職 名 兵庫医科大学
氏 名 学長 野口 光

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 廣田誠一・ヒロタセイイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019 年 4 月 19 日

厚生労働大臣 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職名 学 長
氏名 冲 永 佳 史

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 がん対策推進総合研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 帝京大学医学部外科学講座 教授
(氏名・フリガナ) 橋口 陽二郎 ハシグチ ヨウジロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。