

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29年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 小寺泰弘

令和2（2020）年 5月

## 目 次

### I. 総合研究報告

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

- (資料1) 日本癌治療学会2017
- (資料2) ネット解析、疾患名のヒット数
- (資料3) 厚労省小寺班、十二指腸癌キーワード
- (資料4) 希少がんセンター報告書
- (資料5) 十二指腸癌第一回議事録
- (資料6) 十二指腸癌 疾患の基本的特徴
- (資料7) アルゴリズムとCQのたたき台
- (資料8) 第六回十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会議事録
- (資料9) 十二指腸癌全国調査プロトコール
- (資料10) 診療ガイドラインオンデマンドセミナー議事録
- (資料11) dMMR 1<sup>st</sup>
- (資料12) JSCO2019 MSI questionair result v2
- (資料13) 暫定的提言 (英語)
- (資料14) 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療の  
ガイドライン作成プロジェクト会議 議事録
- (資料15) 臓器横断的ゲノム診療のガイドライン(資金と利益相反)
- (資料16) 臓器横断的英語版
- (資料17) Ann Oncol
- (資料18) 2019 後腹膜肉腫診療ガイドライン作成組織
- (資料20) 【RPSCPG】診療アルゴリズム190310
- (資料21) RPSCPGスコープ最終
- (資料22) 第1回 陰茎癌ガイドライン全体会議 (議事録)
- (資料23) 陰茎癌診療ガイドライン作成委員会 第二回全体会議 議事録
- (資料24) SEGAガイドラインweb掲載版
- (資料25) 成人膠芽腫診療ガイドライン改訂案
- (資料26) 転移性脳腫瘍診療ガイドライン改訂案
- (資料27) PCNSL\_GL改訂
- (資料28) 脳腫瘍ガイドラインより
- (資料29) 厚労科研・会議一覧

### II. 研究成果の刊行に関する一覧表

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）  
（総合）研究報告書

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に関する研究

研究代表者 小寺 泰弘 名古屋大学医学部附属病院長

研究要旨

希少癌の中から需要が高いと思われる癌種について、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、作成委員会の結成を支援し、ガイドライン作成に関わる費用を提供するのが本研究の主な活動内容である。その結果として希少癌を扱う研究者の交流が深まり、リアルワールドデータの活用を含む研究の促進が可能になると考えた。ガイドライン作成は可能な限り Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに則って行うことを推奨するが、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作業から得られる教訓を生かし、希少癌のガイドライン作成の新たな手法を確立することが本研究の副次的な目的であった。さらにガイドライン作成の手法に習熟した研究者の育成にも資する研究であったと考える。研究期間内に「脳腫瘍診療ガイドライン第2版」、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」という成果物の完成をみた。さらに十二指腸癌、後腹膜肉腫、陰茎癌のガイドラインが2020年度内に完成する見通しとなっている。

研究分担者

室 圭（愛知県がんセンター中央病院薬物療法部 部長）

藤原 俊義（岡山大学医歯薬学総合研究科 消化器外科学教授）

川井 章（国立がん研究センター中央病院・希少がんセンター長、骨軟部腫瘍科長）

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）

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）

杉山 一彦（広島大学病院がん化学療法科教授）

西山 博之（筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科学教授）

神波 大己（熊本大学大学院生命科学研究部 泌尿器科学教授）

安藤 雄一（名古屋大学医学部附属病院 化学療法部教授）

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教授）

廣田 誠一（兵庫医科大学医学部 病理診断部門教授）

橋口陽二郎（帝京大学医学部附属病院 下部消化管外科教授）

本間 明宏（北海道大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授）

庄 雅之（奈良県立医科大学医学部 消化器・総合外科教授）

研究協力者

吉野孝之（国立がん研究センター東病院 消化器内科長）

三嶋沙織（国立がん研究センター東病院 がん専門修練医）

A. 研究目的

研究の背景

希少癌とは疫学的には年間の罹患率が人口10万人当たり6例未満の癌というように数字に基づいて定義されている(Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511)が、より重要な概念として、数が少ないがゆえに診療・受療上、不利な状況にあると考えられる癌種を指す場合もある。希少癌は診療に必要な情報に乏しいために診療にあたって医療者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

明が不十分で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得にくい。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てその治療方針を探ることもあり、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。

一方、希少癌の定義を満たす癌がすべての癌の22%をしめるとの報告(Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511)がある。すなわち、特定の希少癌に罹患する確率は低い、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。

そこで、本邦初の癌診療ガイドラインである胃癌治療ガイドラインが果してきた役割を振り返ると、第1版が出版された2001年当時の日本胃癌学会アンケート調査によれば、臨床試験によるエビデンスが予想外に少ないこともあり、同一施設内でも医師により治療方針が異なる状況が明るみになった。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、様々な治療が医師の裁量で行われていた。その後第5版まで版を重ねる中でガイドラインへのアドヒアランスは高くなり、わが国全体で標準治療が共有され、研究的治療は臨床試験として実施されるようになってきている。その後多くの疾患や病態についてガイドラインが作成され利用されているが、胃癌の例で見るとガイドラインが治療の均てん化において果たす役割は極めて大きい。希少癌であればこそ、自力で資料を集めるところから始めるのではなく、ガイドラインで疾患の概略や治療法についての治験が得られれば非常に有用と思われる。

ガイドラインの作成そのものについても多くの議論がなされ、進歩が見られた。Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017では重要な臨床的課題についてはClinical Question (CQ)として問いかけ、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形でガイドラインの作成が進められる。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点で、希少癌の診療ガイドラインも作成可能ではないかと考えられた。日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会で希少癌のガイドライン作成について議論を進めたが、こうした手法でガイドラインを作成するには資金が必要であり、希少癌のガイドライン作成には収益上の利点がないことから、まとまった研究資金の獲得が必要とされた。一方で、ガイドライン作成の過程で多くの研究者が出会い、共同作業をする中から他施設共同の調査・研究が活性化し、引いては希少癌の診療体制の整備につながるという利点も考えられた。

### 研究の目的

ガイドライン作成の需要がある癌種を何らかの方法で取捨選択し、可能な限りMinds診療ガイドライン作成マニュアル2017の手法で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し、何らかの提言を残す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が収集され、人材育成がなされ、希少癌診療について理解が深まることにも期待した。

### B. 研究方法

希少癌のガイドライン作成についての当初の構想は、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。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、臓器・領域毎の診療ガイドラインは各臓器、あるいは領域を代表するいずれかの学会で作成されており、必ずしも臓器・領域横断的な学会が主導して作成できるものではない実態が判明した。また、希少癌診療ガイドラインは作成には相応のコストを要するものであり、需要は明らかであるものの利潤を生むものではなく、各学会には各々の事情や財政状況もあることから、本研究の遂行には可能な限り公的資金の獲得が望ましいとの結論に至り、本研究の申請を決め

た。  
そこで、研究費獲得と同時にのガイドラインを作成すべき希少癌の選定に入った。2017年度には医療情報の収集、拡散を職務とする医療情報メディア、メディカルノート社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、検討した。また、病名と共に検索される他のキーワードの検索を行い、Clinical Question (CQ)の抽出が可能かどうか検討した。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。

こうした中で、希少癌を取り扱う診療科が集結する日本癌治療学会学術集会においては2017年に藤原俊義研究分担者を中心にビッグデータの解析およびガイドラインの作成に関わる合同シンポジウムを開催し、各領域でのガイドライン作成状況を拝聴し、そのノウハウや進捗状況、問題点などを共有するとともに、小寺研究代表者が本研究の紹介を行った(資料1)。

ガイドラインに真に求められている情報の一つとして、希少癌を扱っている医療機関名や専門性を有する医師の個人名の情報という項目が存在し、これについてはどこまで追求、公開するのか、さらに深い議論が必要であった。患者の「どうすればよいのか」という問いに対して「ここに行ってこの医師の診療を受ければよい」という解答を提供できれば、希少癌をめぐる問題の一部は解決できることになる。しかし、研究者間の協議により、この類の情報提供においては本研究では慎重に考えざるを得ないと結論付けた。この点については、少し詳細にこの場で述べておくこととする。

2017年度の研究開始当初に行われた東班「希少がんの定義と集約化に向けたデータ収集と試行のための研究」との合同討議の中で、希少癌にもいくつかのタイプがあることを知った。ひとつは集約化をある程度進めるべき疾患(第1のタイプ)で、その典型例が骨軟部腫瘍であり、現状では全国の病院で各々極めて少数例の診療が行われている。診断結果の解釈、手術適応、術式、集学的治療の内容等がまちま

ちであり、各医療機関で乏しい情報と経験をもとに治療が行われることになる。病理診断においてもコンサルテーションの結果として不一致例が判明している。このような疾患では一定レベルの集約化が望ましく、そのために学会が主導して全国にサルコーマセンターをつくる構想がある。

もうひとつは眼腫瘍(第2のタイプ)であり、これは診療できる医師・医療機関が極めて少なく、高度な集約化が行われているため一定の医療レベルは担保できるが、そうした医療機関から遠い多くの患者にとってはアクセスが大きな問題となる。対策としては戦略的に専門施設を増やすしかない。東班ではこの2つの疾患を希少癌の代表として現状の把握と対策を進めていた。

加えて、第3のタイプとして、十二指腸癌、小腸癌といった希少癌が考えられる。術式さえ決まれば手術そのものは胃、膵臓、胆管、大腸など隣接する他臓器の手術に習熟していれば実施できるため、消化器外科のスタッフが揃った医療機関であれば診療することは可能であるが、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(言い換えれば、何が過大で何が不十分なのかもわかっていない)。また正式に保険償還される薬物療法が存在しない(最近小腸癌でFOLFOX療法の公知申請が行われた)。これらの類型に基づいて希少癌を医療者の視点で分類すると、診療方法に関わる情報さえあれば自施設で治療が可能、あるいは治療の実施を希望するものと、自施設で治療を行うリソースがなく、速やかに専門施設に紹介したいものに2分される。医療機関や専門医の情報は第2のタイプには必須であるが、これを第1、あるいは第3のタイプに広げると、各病院で行なおうとする診療に制限を加える結果ともなり、病院経営の観点からはそこにコンフリクトが生じる可能性がある。第1のタイプについてはガイドラインの策定により行うべき治療、求められる診療レベルが明確になることによって、自然に専門病院に紹介する流れができ、時を同じくして専門病院を特定できる情報が拡散されることが望まれる。第3のタイプについては、徒に患者の利便性を損なうことなく、より幅広い医療機関で対応することが可能であるが、そのためにも診療ガイドラインが早急

に必要と言えよう。

以上の情報と考察を踏まえ、主に第3のタイプ、次いで第1のタイプの希少癌を対象にガイドライン作成を進めることとした。2017年度内に日本脳腫瘍学会、日本泌尿器科学会、日本整形外科学会、日本頭頸部外科学会、大腸癌研究会のガイドライン委員長を個別に訪問し、本班研究の趣旨を説明し、当該ガイドラインの作成についての個々の学会における課題を検討した上で希少癌のガイドラインの作成を打診した。具体的な希少癌としては本研究における検索結果を基に各学会の事情を鑑みて決定することとなった。各学会のガイドライン作成において要請を受けた人材（腫瘍内科医、放射線治療医、病理医など）を分担研究者の力を借りて日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本病理学会などから紹介することと、作成に要する会議開催や文献検査の費用を負担することにより作成に協力することを本研究の主たる使命と位置付けた。

## C. 研究結果

### 1. ガイドラインを作成すべき疾患の策定

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行った。この結果、GIST、悪性リンパ腫、脳腫瘍、肉腫、十二指腸癌、網膜芽細胞腫、小腸癌が上位であった（資料2）。一部の疾患では病名と共に検索される他のキーワードの検索により、ネットユーザーが問うているClinical Question（CQ）が浮き彫りになる可能性の追求も試みた（例：十二指腸癌、資料3）。この手法は糖尿病等のヒット数の多い疾患では有効との情報があったが、ヒット数の少ない希少癌においては限界があることが分かった。

また、川井研究分担研究者による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2014～2016に寄せられた相談内容の解析では、相談時の病名は上位より肉腫（サルコーマ、うちわけは脂肪肉腫、子宮肉腫、平滑筋肉腫等）、悪性黒色腫（メラノーマ）、原発不明癌、悪性リンパ腫、GIST、神経内分泌腫瘍、眼腫瘍、脳腫瘍、悪性中脾腫、胸腺腫瘍、胚細胞腫瘍等であった（資料4）。

さらに別途行われた国立がん研究センター希少がんセンターでの研究では、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、かつ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が選択され、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げられた（資料4）。

2. 各領域におけるガイドライン作成の実際  
**消化器領域**での希少癌と言え、小腸癌が挙げられる。2017年12月に大腸癌研究会のガイドライン委員長である橋口陽二郎研究分担者と協議し、大腸癌研究会で小腸癌を含む小腸腫瘍についてガイドラインに先立って「取扱い規約」の作成を進める方針であることを確認した。「取り扱い規約」は病理分類を含む本格的な書物であり、ここで整理された疾患概念を基に将来的にガイドライン作成も考慮するとのことであった。しかし、小腸癌の一部に分類される十二指腸癌については解剖学的に膵頭部や Vater 乳頭部が絡み、外科治療は胃外科、膵臓外科で担当されていることから、他の部位の小腸癌とは独立してガイドラインを作成する意義があるとの合意が得られ、トライツ靭帯の左縁を大腸癌研究会で扱う小腸癌との境界として、十二指腸癌のガイドラインは別途作成することにした。

近年上部内視鏡検査が頻用され、上部消化管が深部まで観察されるようになったことから、腺腫や表在癌が数多く診断されるようになり、内視鏡下切除、腹腔鏡内視鏡合同手術なども試みられるようになった。その一方で、進行例には膵頭十二指腸切除術をはじめとする高難度な手術も必要とされることから、この機会にガイドラインを策定する意義は大きいと考えられた。庄雅之研究分担者をガイドライン作成委員長とし、小寺泰弘研究代表者、藤原俊義研究分担者も加わって日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会から委員を募り、2018年8月16日に第1回作成委員会を開催（議事録：資料5、疾患の基本的特徴：資料6）して以来活発にガイドライン作成を進めてきた。これまでにアルゴリズムを作成（資料7）、CQの策定、そこからの絞り込みとシステマティックレビューを終了し、2020年2月に第6回の作成委員会を開催し、

選択された 19 個の CQ について voting を行った (資料 8)。しかし、惜しくも 6 個の CQ において意見が分かれ、3 月に再度の委員会開催を予定していたが、コロナ禍のために実施できなかった。その他の CQ については推奨文や解説文の執筆が開始されており、2020 年度中の完成を目標としている。

また、本研究では 2008 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日に日本肝胆膵外科学会認定施設で集積された十二指腸癌の外科的治療に関わる情報を元に、臨床病理学的特徴と予後との関連を検証する後ろ向きコホート研究を実施 (資料 9) し、既に集積を終えている。十二指腸癌の占拠部位や進行度に応じた手術術式の実態から手術合併症の頻度、リンパ節郭清の範囲や郭清部位毎の転移率に至る膨大なデータが得られており、このデータの解析から得られるエビデンスは現在作成中のガイドラインの改定時に用いられることになる。この他、NCD を用いたより広範囲の施設を対象とするコホート研究も準備されている。

本ガイドラインの作成委員の一部は 2019 年 7 月 3 日に日本医療機能評価機構で行われた診療ガイドライン作成オンデマンドセミナーに参加し、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 についての講義と実習を受けた (資料 10)。このような機会を利用してガイドライン作成の技術に習熟するとともに、ガイドライン作成委員会やこれに伴うメール審議などを重ねることで、ガイドライン作成に習熟した委員が育成されていることが、実際に作成委員会に参加することで実感された。

一方、十二指腸癌を除く小腸癌については橋口陽二郎研究分担者が大腸癌研究会を基盤に小腸悪性腫瘍プロジェクト研究を立ち上げ、同プロジェクト参加 50 施設に小腸癌を含む小腸腫瘍についてアンケート調査を行って 1600 例以上の主要について疫学、診断、病態、治療、予後などのデータを集積した。これで「小腸腫瘍取扱い規約」の作成に必要な準備が整った。このうち原発性小腸癌は 227 例が集積されており、73%が外科的切除、9%が内視鏡的切除、41%が薬物療法を受けていた。臨床試験はほとんど行われておらずエビデンスレベルは低いながら、このデータと文献検索に基づいてガイドラインを作成する意義があるとの結論に至っている。

GIST については主に分子標的治療薬の開発が進み薬物療法のエビデンスが構築されていることから、既に日本癌治療学会、日本胃癌学会によりガイドラインが策定されている。現在廣田誠一研究分担者を委員長として改定が進められているが、これまでは Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに沿った形で作成されていなかったことから、本研究ではシステマティックレビューチームの立ち上げや文献検索に対して支援を行い、システマティックレビューの講演会への参加を促して人材育成の一助とした。

**ゲノム医療**の時代に入り、特定の分子生物学態特性を持つ癌を臓器横断的に治療することも考えられた。これらの腫瘍は希少フラクションとなることから、本研究の対象になりうると考え、2018 年度には dMMR 固形癌の、2019 年度はこれに加えて NTRK 融合遺伝子陽性固形癌も加えた診療ガイドラインを作成した。

dMMR 固形癌においては室圭研究分担者から提案を受け、吉野孝之研究協力者 (国立がん研究センター東病院消化管内科長) を中心に日本癌治療学会と国立がん研究センターの協力により 2018 年 3 月に第 1 回プロジェクト会議を開催した (議事録: 資料 11) のを皮切りに現状把握から作業を開始すべく国内でのアンケート調査を行った。この結果は三島沙織研究協力者 (国立がん研究センター東病院消化内科) により第 57 回日本癌治療学会学術集会で報告されている (資料 12)。さらに会議を重ね、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 Clinical Question を作成、メール審議などを経て 2019 年 2 月 3 日に第 2 回のプロジェクト会議で voting を行って推奨度を決定し、「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暫定的臨床提言」(ここではガイドラインという名称は避けたが、事実上臓器横断的ゲノム診療のガイドラインの第 1 版となる) を作成、パブリックコメントを経て公表した。その英語版は 2020 年 2 月に International Journal of Clinical Oncology に掲載された (資料 13)。

2019 年度からは吉野孝之研究協力者の主導で小児領域を含むこととなり、日本癌治療学会と日本臨床腫瘍学会が日本小児血液腫瘍学会の協力の元で

行うプロジェクトに発展させた。NTRL 癒合遺伝子陽性固形癌を新たに追加して議論の上でCQを作成し、2019年8月3日のプロジェクト会議(資料14)でCQに対するvotingを行った。この内容は2019年秋に「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」として金原出版より出版され(資料15)、その英語版を2020年3月にInternational Journal of Clinical Oncologyで公表(資料16)した。さらに2019年の第57回日本癌治療学会学術集会上に際して日本癌治療学会以外に日本臨床腫瘍学会、米国臨床腫瘍学会(ASCO)、欧州臨床腫瘍学会

(ESMO)における指導的な立場の研究者の参集を求めて国際会議を行い、それまでに選択していたCQについてvotingを行い、ガイドラインの国際版を完成させ、公表した(資料17)。

**整形外科領域**で扱われる主要には四肢の軟部肉腫が多くみられ、これも希少癌の定義を満たすが、川井章研究分担者を中心に既にガイドラインが作成されている。しかし、同様の腫瘍が後腹膜に発生することがあり、臨床的にはしばしば巨大な腫瘍を形成する。その診療には多くの診療科が関わり、かつ治療方針も必ずしもまとまっていない状況にある。そこで後腹膜原発軟部腫瘍のガイドラインの作成が提案され、2018年に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)を作成主体とした作成委員会(ガイドライン作成委員11名、システマティックレビュー委員20名、事務局1名)が結成された(資料18)。このガイドライン作成においては作成手順の作成や文献検索について有償で国際医学情報センターに支援を受けることとした。また、交通費等を支弁してシステマティックレビューチームの若手構成員のガイドライン作成会議への出席を可能とし、人材育成の一助とした。2019年3月、11月に作成会議が開催され、疾患の基本的特徴(資料19)、アルゴリズム(資料20)が完成した。そして2020年1月までに3つの重要臨床課題『診断、初発病変の診療、転移再発病変の診療』と13個のクリニカルクエスト(CQ)が決定された(資料21)。その後システマティックレビューチームによる検討でこのうちCQ2つが不適当と評価され、11

個のCQについて推奨を作成予定である。システマティックレビューチームではいくつかのメタアナリシスも行われ、これらについては論文化が予定されている。

2020年2月を最後にコロナ禍で2019年度内の委員会開催が延期されて現在に至っている。ゆえに、目前となっていたガイドラインの完成も遅れることになるが、2020年度中には完成する見通しである。

一方、レックリングハウゼン病(神経線維腫症1型、以下NF1)患者の生命予後を最も低下させる悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)については他の軟部肉腫と異なる性格を有し、別項目としてガイドラインが必要となる。診療に際し、先行する叢状神経線維腫の悪性転化するタイミングの判断が重要となる。したがって病理診断科の参加が極めて重要であり、また外科治療は整形外科、皮膚科、形成外科で実施され、内科治療は腫瘍内科、NF1が遺伝病であることから遺伝カウンセラーの参加も必要となる。西田佳弘研究分担者(日本レックリングハウゼン病学会理事)が同理事会でMPNST診療ガイドライン策定について了承を得た。現在各科、遺伝カウンセラーのガイドライン委員メンバーを選定している。また、NF1の患者団体である特定非営利活動法人レックリングハウゼン病ネットワークを設立し、患者参加型のガイドライン作成の準備を進めている。

**泌尿器科領域**では学会におけるガイドライン作成が活発であるが、比較的頻度が高い癌種への対応がきちんとなされている分、希少癌へ広げる熱意はそこまで高くない状況であった。しかし、がん診療連携拠点病院の院内がん登録データベースを基に希少癌や希少組織型を示す腫瘍の発生割合、予後、診療体制などを把握することは可能であることがわかり、ガイドライン作成への道筋は存在すると考えられた。

また、その臓器由来の癌として通常とは異なる組織型のもの(variant-histology)が存在し、生物学的特性が異なる点に注目した。本研究では、膀胱癌診療ガイドラインの改訂に際して、VIII.希少癌という章を新設し、Key-wordサーチによる文献検索の上、CQを立てずに総論という形式で文献検索結果を記述した。具体的には疫学・病理所見については通常の組織型である膀胱癌の疫学、病理所見とは別に記載した。治療法についても組織型



別に神経内分泌腫瘍では術前補助化学療法による予後改善の可能性が、少ない症例でかつSEERデータベースのような大規模データベース解析から示唆されている事等を記載した。また、腺癌等においてはFOLFOXやGemFLP、神経内分泌腫瘍（小細胞癌）ではエトポシド+シスプラチンという膀胱癌では保険承認されていない治療レジメンが組織型に準じて使用されていること等を記載した。本研究で要請した陰茎癌のガイドライン作成については2019年4月に作成委員会が発足し、2回の作成会議（議事録：資料22、資料23）とメール会議を経て2020年1月に8つのCQ案が固定され、文献検索が開始された。ガイドラインは2020年度下半期で完成予定となっている。

**脳腫瘍領域**では病理学的に150種類以上という多くの腫瘍があり、その各々について頻度が低いために、ほぼすべての脳腫瘍が希少癌の定義を満たしている。従って脳腫瘍学会のガイドライン作成委員長である杉山一彦研究分担者を筆頭に脳腫瘍を担当する医師は日常的に希少癌と対峙しており、ガイドライン作成への意欲は最も高いように感じられた。一方で、以前よりガイドライン委員がガイドライン作成委員会に自費で参加して来た歴史があり、作成における財政面には問題を抱えていた。従って本研究で作成費用を支援する意義は大きく、研究の初期である2017年度より本研究のほぼ全実施期間にわたって活発に作成会議を開催し、これまでに小児・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（資料24）、次いで自主的に髄芽腫（資料25）、橋神経膠腫、転移性脳腫瘍（資料26）、中枢神経悪性リンパ腫（資料27）のガイドラインの作成、さらには改訂を行ってきた。これらの成果を一冊にまとめたものが「脳腫瘍診療ガイドライン2019年版」として金原出版から発行された（資料28）。これは前述の「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」と並び、本研究で研究期間内に出版された成果物となった。さらにびまん性浸潤性橋神経膠腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍のガイドライン草稿がほぼ完成し、現在、パブリックコメント応募の準備中である。小児上衣腫については2020年度下半期、視路・視床下部神経膠腫、成人神経膠腫については2020年度下半期にその草稿を完成予定で

あり、包括的な脳腫瘍診療ガイドライン作成を目指している。

上衣下巨細胞性星細胞腫のガイドラインはとりわけエビデンスが少ない中、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、希少癌のガイドライン作成におけるモデルケースの一つになりうる。

**頭頸部外科領域**は口腔、鼻副鼻腔、上咽頭、中咽頭、下咽頭、喉頭、甲状腺、唾液腺など癌の発生源母地が多岐にわたり、癌の年間発生数は院内がん登録の集計からすべてを合わせると約2万例と推定されるが、各々の癌が希少癌の様相を呈する。臨床試験によるエビデンスの構築は困難であるため、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。外部組織にデータマネジメントを委託し、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増加し、わが国の頭頸部癌の約3分の2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、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例を解析している。一方、発生数がわが国で年間数十例の更に希少な癌として嗅神経芽細胞腫、頸動脈小体腫瘍、外耳道癌などがあげられる。これらの症例は扱う施設に限られ集約化する傾向にあるので、各々で研究班を発足させ、ガイドライン作成に向けての動きが始まっている。頭頸部癌診療ガイドラインは本研究の開始時期に丁度改定が終了し、2018年版として出版が決まっていたことから、小寺研究代表者が同版のレビューを行ったものの、新たなガイドライン作成作業は研究機関内には行われなかった。しかし、本研究の中で全国登録を基に次期改定に向けての準備が進んでおり、前述の嗅神経芽細胞腫、頸動脈小体腫瘍、外耳道癌が新たな章として加えられるものと期待される。

#### **希少癌ガイドライン作成にあたっての工夫**

十二指腸癌診療ガイドラインにおいては、各CQに対するシステムティックレビューを行うために文

文献検索を実施したが、いずれのCQにおいても質の高いエビデンスは乏しく、少数例の後方視的研究、症例集積研究に留まるのみであった。エビデンスの総量は推奨作成に影響するが、議論を行う上で何らかの指針を作成する必要があり、領域毎にシステムティックレビューに採用する文献の選定基準を取り決め（例：10例未満の症例集積は除外、症例報告は除外する等）、吟味を行う方針とした。推奨度決定に際して、エビデンスが乏しいCQに関しては「明確な推奨が出来ない」、もしくは今後のエビデンス構築が必要な項目いわゆる「Future research question」とする案も検討されたが、希少癌領域では将来的にも明確なエビデンスが出ないことも予想されるため、エビデンスレベルが低くとも現段階で判明している内容に基づいて推奨すべき診療内容を示す意義があるという結論に至った。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おらず、ガイドラインには相当慎重な記載が必要と考えたが、それでも現時点のbest practiceと考えられるものを抽出して記載すべきであるという結論に達した。そこで、現在の医療情勢や実臨床を十分に考慮し、投票によりガイドライン作成委員の意見を反映したコンセンサスを決定した。「Future research question」にするのは容易であるが、それは必ずしも目の前の患者に資するものにはならないと考えた。

後腹膜肉腫で国際的に用いられている診療指針もconsensus paperであり、質の高い前向き研究によるエビデンスは少ない。レジストリデータの活用やメタアナリシスを通じてエビデンスが乏しい中でもその質を上げていく努力が必要で、現在の国際レジストリの規模から考えると、より高いエビデンスの創出は可能との感触が得られた。したがって、ここでもbest practiceに基づいてガイドラインを策定し、それを基に得られるリアルワールドデータを解析することは希少癌においては有用と考えた。

陰茎癌ではエビデンスレベルの高い知見が非常に少ないため、NCCNガイドラインやEAUガイドラインといった海外のガイドラインを紐解いても高いレベルのエビデンスに基づいた推奨がなされている領域は少なく、エキスパートによるコンセンサスに基づいた推奨となっている領域がほとんどであった。そのため①疫学、②病理、③診断、④治療、⑤経過観察、⑥QOLの各領域毎に複数のCQを設定してシステムティックレビューを行う手法は現実的ではなく、現在までに得られている知見を統合した総論の記述を中心とし、高いレベルの存在する領域のみ総論とは別個にCQを設定し、推奨文、推奨レベルを決定するという方針をとった。このスタイルはEAUガイドラインに準じたものである。

このように各々のガイドラインで作成のポイントが示されたが、CQを設定してエビデンスに基づく回答を作成する手法の限界と、それでもbest practiceにコンセンサスの上で到達する熱意が示された。最後に希少癌の種類が圧倒的に多い脳腫瘍領域で得られたガイドライン作成のコツを述べる。核となる専門家2名以上を何とか選定して、ガイドラインの構想を討論し、箇条書きでも良いので作成する（項目草稿と呼んでいる）。次にこれらの専門家がガイドライン作成実務者を10名弱を目安に選定指名する。systematic review委員は指名でも良いし、公募で選ぶこともできるが、大事なのはsystematic reviewに対するe-learningを含む教育を手厚くすることである。その上で、1. CQに対する回答の作成においてはoutcomeをできるだけ少なくする。評価シート作成過程でさらに減らしてもよい。Outcome毎に評価シートを作成しなければならないので、必要かどうか迷うようであれば、まずはoutcomeから外すのがよい。2. 希少がんではRCTはまず無いので、エビデンス総体作成には定性的評価シートを用いることとなる。このシートはバイアスリスク、非一貫性、不正確、非直接性、出版バイアス、など聞き慣れない項目が多いが、Mindsの講習会等に参加すればすぐに慣れる。また、症例報告や単施設の後方的解析の論文がほぼすべてとなるので、バイアスリスク、非一貫性、不正確、非直接性、出版バイアスなどの評価は多くは-2となることも理解できるであろう。

3. 多くの作成委員がエビデンス総体を理解するのは定性的評価シートだけでは困難である。特にエビデンス総体作成に関わっていなければ理解不能である。これらを克服するためにはやはり古典的な構造化抄録を作成して、委員全体に情報を共有するのが一番である。

4. systematic review にはプロである図書館司書や業者に参加してもらうべきである。

5. ガイドライン作成にはやはり資金が必要である。熱意、手弁当では長期的展望に立ったガイドライン作成は困難である。

#### D. 考察

Minds診療ガイドライン作成マニュアルが編纂される前は、ガイドラインは基本的にはその領域の文献に精通している委員が集まって合議しながら作成されており、必ずしも系統だった文献検索がなされていたわけではない。「胃癌治療ガイドライン」は歴史が古いだけに主に教科書形式で書かれており、Minds診療ガイドライン作成マニュアルによる作成手法の導入が遅れ、CQを設定したのは第4版からであり、第5版(2018年版)においてもCQ以外に教科書形式の部分を持している。したがって、日本胃癌学会のアンケート調査によれば現在でも読者の50%程度は「胃癌治療ガイドライン」を通読していることがわかった。Systematic review teamの結成がされていなかった第4版、第5版の製作費用は300万円未満であり、そのほぼすべてがガイドライン作成委員の交通費と会議室の費用であった。一方、製薬会社等の企業も大きな関心を持つ内容であり、ガイドライン出版の結果としての印税をはじめとする収入は支出を大きく上回っていた。また、英訳されたガイドラインはkiller contentとして学会誌Gastric Cancerのimpact factorにも影響した。言い換えれば5大癌のガイドラインとなれば、学会にとって収入源になりうるものである。それでも改定第6版の準備にかかっている胃癌学会のガイドライン委員会では現時点で既に500万円を投入している。今回からMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠するために企業による文献検索を含むガイドライン作成支援を受けているからであり、Mindsの手法が理想的なガイドライン作成方法であることは論を待たないが、作成者にとっては手間とコスト

がかかることも明らかである。

一方、希少癌のガイドラインは存在すれば患者と遭遇した時には有用であるが、使用頻度が高いものではなく、作成には困難とコストを伴うものであり、必ずしも学会が意欲的に作成に取り組むとは限らない。本研究においてもっとも熱意を感じたのは脳腫瘍領域であり、会議の日程を見ても3年間の研究期間の早いうちからガイドライン作成委員会が開催されており、全研究期間を通じて活動的であった(資料29)。それまでも研究者らが自費で集まって自主的に作成していた経緯があった。班会議での議論によれば、業務上取り扱う腫瘍のほぼすべてが希少癌であることからおのずとそのような流れができていたとの事情がうかがえた。しかし、同じことを他の領域の学会に期待するのは容易ではなく、作成が決まってから実際に組織的な動きが出てくるまでに1年以上を要した学会もあった。昨今は学会運営も容易ではなく、多くの学会が活動資金のやりくりで苦慮しているところである。5大癌のガイドラインのように利益が出るガイドラインでなければ、作成に至るには何らかのきっかけが必要と思われる。また、作成委員にとっても日常の仕事に加えて加わる負荷であり、大きな注目を集める研究内容ではないかもしれないことから、委員を引き受けるには最低限の金銭的負担が担保される必要があろう。

その上で、作成委員の知的好奇心を満たす疾患であるかどうかも重要な因子となる。今回ガイドライン作成を開始した後腹膜肉腫と十二指腸癌はいずれも消化器外科医にとってはGIST以来の希少癌となる(ただし、後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成には消化器外科医のみならず多くの診療科が関わっている)。いずれにおいてもガイドライン作成委員が速やかに決定され、委員の間で自主的に自施設の症例をまとめた論文(論文発表の4)やシステマティックレビューのメタ解析の論文などが作成されつつある。また、アンケート調査やNCDを利用した付随研究も積極的に進められている。希少癌でありながら意義のある分子標的が見つかったことから臨床試験によるエビデンスが格段に増えたGISTとは異なり、臨床試験によるエビデンスがほとんど存在しない疾患である。しかし、いずれも日常的に一

定の頻度で遭遇して対応に苦慮することがある疾患であること、特に十二指腸癌においては近年早期診断例も増え、治療法に様々なヴァリエーションがあることなどが予想以上に強い作成意欲につながったものと考えられる。特に十二指腸癌診療ガイドラインにおいては、若手の委員が積極的にMindsガイドライン作成マニュアルの勉強会等に参加した結果、その内容への理解、習熟度がガイドライン作成の過程で格段に向上していた。このようなガイドライン作成に関わることが当該希少癌の診療のみならずガイドライン作成における人材育成につながることを強く実感した。

「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」と「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」においては臓器横断的な希少フラクションへの対応となり、純然たる希少癌には相当しないという批判もあろう。しかし、PMDA希少がん対策専門部会の報告書「希少がんの臨床開発を促進するための課題と提言2017」で述べられているように、希少フラクションに対する診療についても診療の質の向上にはガイドラインの整備が有効であると考えた。エビデンスが少ない希少癌においては今後は真っ先にパネル診断を行うことで最適な薬剤に到達できる可能性があり、臓器横断的なゲノム診療はまさに希少癌の診療にすぐにも役立つスキームであると考えている。今後コンパニオン診断が可能な分子標的薬が増えてくれば、ゲノム診療のガイドラインは疾患毎に作成された希少癌ガイドラインに対して横串のような位置づけになり、相補的に使用されることになるものと期待している。

## E. 結論

研究期間内に「脳腫瘍診療ガイドライン2019年版」、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」を出版できたが、他に十二指腸癌診療ガイドライン、後腹膜肉腫診断ガイドライン、陰茎癌診療ガイドラインが新規ガイドラインとして完成間近である。こうしたガイドライン作成の過程で活発な人材交流が行われ、人材育成がなされたのも本研究の成果と考えている。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Mishima S, **Muro K** (著者 16 名中 9 番目), **Nishiyama H** (著者 16 名中 11 番目), **Kodera Y** (著者 16 名中 15 番目) et al. Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. *Int J Clin Oncol* 2020; 25:217-239.
2. Naito Y, **Nishiyama H** (著者 26 名中 12 番目), **Kodera Y** (著者 16 名中 24 番目), et al. Japan society of clinical oncology/Japanese society of medical oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and periatric patients with neurotropic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors, cooperated by the Japanese society of pediatric hematology/oncology. *Int J Clin Oncol* 2020; 25:403-417.
3. Yoshino T, Pentheroudakis G, **Kodera Y** (著者19人、15番目) et al. JSCO/ESMO/ASCO/JSMO/TOS: International expert consensus recommendations for tumor-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol* 2020 Apr 6 [Epub ahead of print].
4. Sassa N, Yokoyama Y, **Kodera Y** (著者 9 名中 8 番目), et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of retroperitoneal tumors: a comprehensive data collection from multiple departments. *Int J Clin Oncol* 2020 Jan 16 [Epub ahead of print].
5. Japanese Gastric Cancer Association (corresponding author: **Y. Kodera**). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5<sup>th</sup> edition). *Gastric Cancer* 2020 Feb 4 [Epub ahead of print].
6. Mizuno K, Ito T, **Kodera Y** (著者23名中16番目), et al. Real world data of injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies. *J Gastroenterol* 2020 Mar 2 [Epub ahead of print].
7. Okada N, Iwama S, **Kodera Y** (著者33名中24番目), et al. Anti-thyroid antibodies and thyroid echo pattern at baseline as risk factors for thyroid dysfunction induced by anti-programmed cell death-1 antibodies: a prospective study. *Br J Cancer* 2020

- 122(6):771-777.
8. Haga Y, Hiki N, Kinoshita T, Ojima T, Nabeya Y, Kuwabara S, Seto Y, Yajima K, Takeuchi H, Yoshida K, **Kodera Y**, Fujiwara Y, Baba H. Treatment option of endoscopic stent insertion or gastrojejunostomy for gastric outlet obstruction due to gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Gastric Cancer* 2020 Jan 25 [Epub ahead of print].
  9. Nakagawa N, Yamada S, Sonohara F, Takami H, Hayashi M, Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, **Kodera Y**. Clinical implications of Naples prognostic score in patients with resected pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; 27(3): 887-895.
  10. Sunagawa Y, Yamada S, Sato Y, Morimoto D, Sonohara F, Takami H, Inokawa Y, Hayashi M, Kanda M, Tanaka C, Kobayashi D, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, Fujii T, **Kodera Y**. Novel prognostic implications of DUPAN-2 in the era of initial systemic therapy for pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2019 Oct 30 [Epub ahead of print].
  11. Misawa K, Mochizuki Y, Sakai M, Teramoto H, Morimoto D, Nakayama H, Tanaka N, Matuuo T, Ito Y, Ito S, Tanaka K, Uemura K, Morita S, **Kodera Y**. Randomized clinical trial of extensive intraoperative peritoneal lavage versus standard treatment for resectable advanced gastric cancer (CCOG1102 trial). *Br J Surg* 2019; 106(12): 1602-1610.
  12. Hattori N, Nakayama G, Uehara K, Aiba T, Ishigure K, Sakamoto E, Tojima Y, Kanda M, Kobayashi D, Tanaka C, Yanada S, Koike M, Fujiwara M, Nagino M, **Kodera Y**. *Int J Clin Oncol* 2020; 25(1): 118-125.
  13. Inoue T, Ito S, Kanda M, Niwa Y, Nagaya M, Nishida Y, Hasegawa Y, Koike M, **Kodera Y**. Preoperative six-minute walk distance as a predictor of postoperative complication in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2000; 33(2).
  14. 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* 2019; 37(15): 1296-1304.
  15. Kanda M, Shimizu D, Tanaka H, Kobayashi D, Hayashi M, Takami H, Niwa Y, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, **Kodera Y**. Synaptotagmin XIII expression and peritoneal metastasis in gastric cancer. *Br J Surg*. 2018; 105(10): 1349-1358.
  16. Kanda M, Murotani K, Tanaka H, Miwa T, Umeda S, Tanaka C, Kobayashi D, Hayashi M, Hattori N, Suenaga M, Yamada S, Nakayama G, Fujiwara M, **Kodera Y**. Integrated multigene expression panel to prognosticate patients with gastric cancer. *Oncotarget*. 2018.9(27):18775-18785.
  17. Sonohara F, Inokawa Y, Hayashi M, Yamada S, Sugimoto H, Fujii T, **Kodera Y**, Nomoto S. Prognostic value of long non-coding RNA HULC and MALAT1 following the curative resection of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2017.7(1):16142
  18. Kanda M, Murotani K, Sugimoto H, Miwa T, Umeda S, Suenaga M, Hayashi M, Hattori N, Tanaka C, Kobayashi D, Yamada S, Fujiwara M, **Kodera Y**. An integrated multigene expression panel to predict long-term survival after curative hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017.8(41):71070-71079.
  19. Miwa T, Kanda M, Tanaka H, Tanaka C, Kobayashi D, Umeda S, Iwata N, Hayashi M, Yamada S, Fujii T, Fujiwara M, **Kodera Y**. FBXO50 Enhances the Malignant Behavior of Gastric Cancer Cells. *Ann Surg Oncol*. 2017.24(12):3771-3779.
  20. Nishikawa K, Takahashi T, Takaishi H, Miki A, Noshiro H, Yoshikawa T, Nishida Y, Iwasa S, Miwa H, Masuishi T, Boku N, Yamada Y, **Kodera Y**, Yoshida K, Morita S, Sakamoto J, Saji S, Kitagawa Y. Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-naive patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102). *Int J Cancer*. 2017.140(1):188-196
  21. **Kodera Y**, Takahashi N, Yoshikawa T, Takiguchi N, Fujitani K, Ito Y, Miyamoto K, Takayama O, Imano M, Kobayashi D, Miyashita Y, Morita S, Sakamoto J. Feasibility of weekly intraperitoneal versus intravenous paclitaxel therapy delivered from the day of radical surgery for gastric cancer: a preliminary safety analysis of the INPACT study, a randomized controlled trial. *Gastric Cancer*. 2017.20(1):190-199.
  22. Kobayashi D, Ishigure K, Mochizuki Y, Nakayama H, Sakai M, Ito S, Kojima H, Kajikawa M, Ando M, **Kodera Y**. Multi-institutional prospective feasibility study to

explore tolerability and efficacy of oral nutritional supplements for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy (CCOG1301). Gastric Cancer. 2017. 20(4):718-727

## 2. 学会発表

1. 小寺泰弘、安藤雄一、室圭、川井章、小田義直、藤原俊義：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55回日本癌治療学会学術集会、横浜、2017年10月.
2. 藤原俊義、小寺泰弘、平田公一、北川雄光：日本癌治療学会「がん診療ガイドライン (jsco-cpg.jp)」アクセス状況. 第55回日本癌治療学会学術集会、横浜、2017年10月.
3. 三嶋沙織、谷口浩也、小寺泰弘、吉野孝之. Current clinical practice pattern in routine deficient DNA mismatch repair tests to identify patients who are appropriate for immunotherapy: Internet questionnaire across Japanese Oncology Societies. 第57回日本癌治療学会学術集会 International Oral Session. 2019年 福岡.

## 3. 著書

1. 脳腫瘍学会編 脳腫瘍診療ガイドライン 2019年版 金原出版 2019
2. 日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会編 成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版 2019年10月 金原出版 2019

## 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

# 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

日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員長	小寺泰弘
日本癌治療学会ガイドライン統括・連絡委員長	藤原俊義
日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員長(当時)	室 圭
日本病理学会コンサルテーション委員長	小田義直
国立がん研究センター希少がんセンターセンター長	川井 章

# 第55回日本癌治療学会学術集会 COI 開示

筆頭発表者名: 小寺泰弘

私の今回の演題に関連して、開示すべきCOIは  
ありません



# 胃癌 治療ガイドライン



医師用 2014年5月改訂 第4版

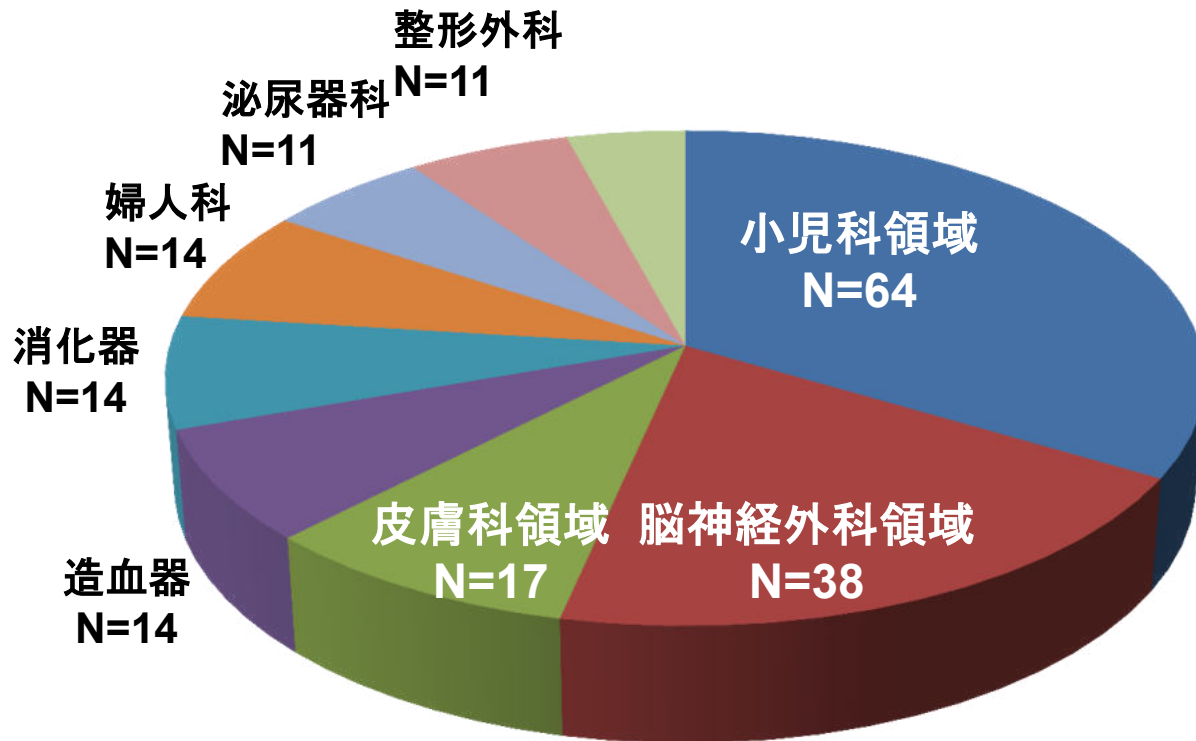
日本胃癌学会 編

金原出版株式会社

**Japanese Guidelines for Treatment of Gastric Cancer 4<sup>th</sup> edition**

# 名古屋大学IRB 過去5年間で審査した抗癌剤の「適応外使用」

希少癌ゆえにレジメンが認証されていない  
再発時、二次治療での使用など



# がん診療ガイドライン作成・改定委員会

## がん診療ガイドライン作成・改定委員会の役割

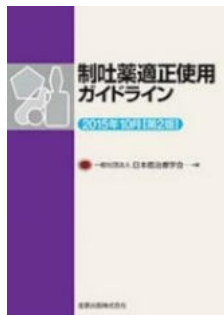
1. **本学会として作成すべき診療ガイドラインについて検討し、**理事会で必要と認められた場合、作成ワーキンググループを設置し、作成作業を統括する。
2. 本学会において作成された診療ガイドラインの改訂の要否を判断し、必要な場合には、担当ワーキンググループに改訂の勧告を行う。
3. 本学会において作成された診療ガイドラインの事後の評価について、必要な場合には、担当ワーキンググループに評価実施の勧告を行い、また、担当組織を整備・統括する。
4. 本学会に診療ガイドライン作成(他団体との合同も含む)の要請があった場合、その妥当性を判断し、対応を決定する。  
(統括・連絡委員会と協議)



# 領域横断的ガイドラインの作成と改訂

がん診療ガイドライン作成・改訂委員会：小寺泰弘委員長

- 制吐薬適正使用ガイドライン改訂WG 佐伯俊昭 委員長  
(2015年10月第2版発行)



- G-CSF 適正使用ガイドライン改訂WG 木浦 勝行 委員長  
(ver. 4 2017/4/3 [jsco-cpg.jp](http://jsco-cpg.jp)にて公開)

- 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WG



青木大輔 委員長



## 他学会との連携

がん診療ガイドライン作成・改訂委員会：小寺泰弘委員長

日本臨床腫瘍学会、日本腎臓学会、日本腎臓病薬物療法学会

- がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016 堀江順郎委員長



日本臨床腫瘍学会

- 高齢者のがん薬物療法ガイドライン  
(2018/4公開予定)

安藤雄一委員長

日本胃癌学会

- GIST診療ガイドライン改定WG
- GIST診療ガイドライン評価WG  
(改定開始)

廣田誠一委員長  
馬場秀夫委員長

# 日本癌治療学会ガイドライン作成・改定委員会

委員長	小寺泰弘	名古屋大学	消化器外科
副委員長	藤原俊義	岡山大学	消化器外科
委員	明石定子	昭和大学	乳腺外科
	安部能成	千葉県立保健医療大学	緩和医療
	安藤雄一	名古屋大学	化学療法部
	小野 慈	自治医科大学	小児外科
	梶山広明	名古屋大学	産婦人科
	川井 章	国立がん研究センター	骨軟部腫瘍科
	島田英昭	東邦大学	消化器外科
	長島文夫	杏林大学	腫瘍内科
	西山博之	筑波大学	泌尿器外科学
	室 圭	愛知県がんセンター	薬物療法部
	吉田雅博	日本医療機能評価機構	

# 「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書」の取り組むべき課題

平成24年6月 第2期目のがん対策推進基本計画が閣議決定

取り組むべき施策として、「患者が安心して適切な医療を受けられるよう、専門家による集学的医療の提供などによる適切な標準的治療の提供体制、情報の集約・発信、相談支援、研究開発等のあり方について、希少がんが数多く存在する小児がん対策の進捗等も参考にしながら検討する。」と示された。

平成27年3月、厚生労働省健康局に「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会」を設置→報告書

## 〔取り組むべき課題〕



〔「各テーマ別の取り組むべき施策」に盛り込まれた主要な内容〕

- 病理診断：病理診断の質の向上、専門性の研鑽を可能とする体制整備、病理コンサルテーションのさらなる整備
- 医療提供体制
  - 治療：的確な専門施設・専門医の情報を公開し、集約化を進める
  - 人材育成：希少がんの経験を蓄積した医療機関を確保し、医師の教育・育成を行う。
- 情報の集約・発信：情報の質を担保した上で、必要な情報を発信し、早期に適切な医療機関につなぐ
- 相談支援：国立がんセンター希少がんセンターの「希少がんホットライン」と連携する等の適切な対応ができる相談員の教育、確保
- 研究開発：集約化により、希少がんの臨床試験・基礎研究を進めやすい環境を整備





# 厚生労働省研究班： 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



相談者のニーズを把握

日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会

日本病理学会  
コンサルテーション  
委員会

日本整形外科学会、日本脳腫瘍学会、日本泌尿器科学会等

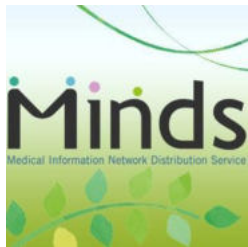
軟部肉腫(改定)、成人膠芽腫(改定)、  
陰茎癌、小腸癌、頭頸部腫瘍(新規)

各疾患の診療経験が豊富な医療機関の把握

各疾患の診療経験が豊富な医師の把握

各疾患の診断経験が豊富な病理医の把握

エビデンスが少ない  
希少癌のガイドライン  
作成の手法を確立





# 厚生労働省研究班： 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



相談者のニーズを把握

日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会

日本病理学会  
コンサルテーション  
委員会

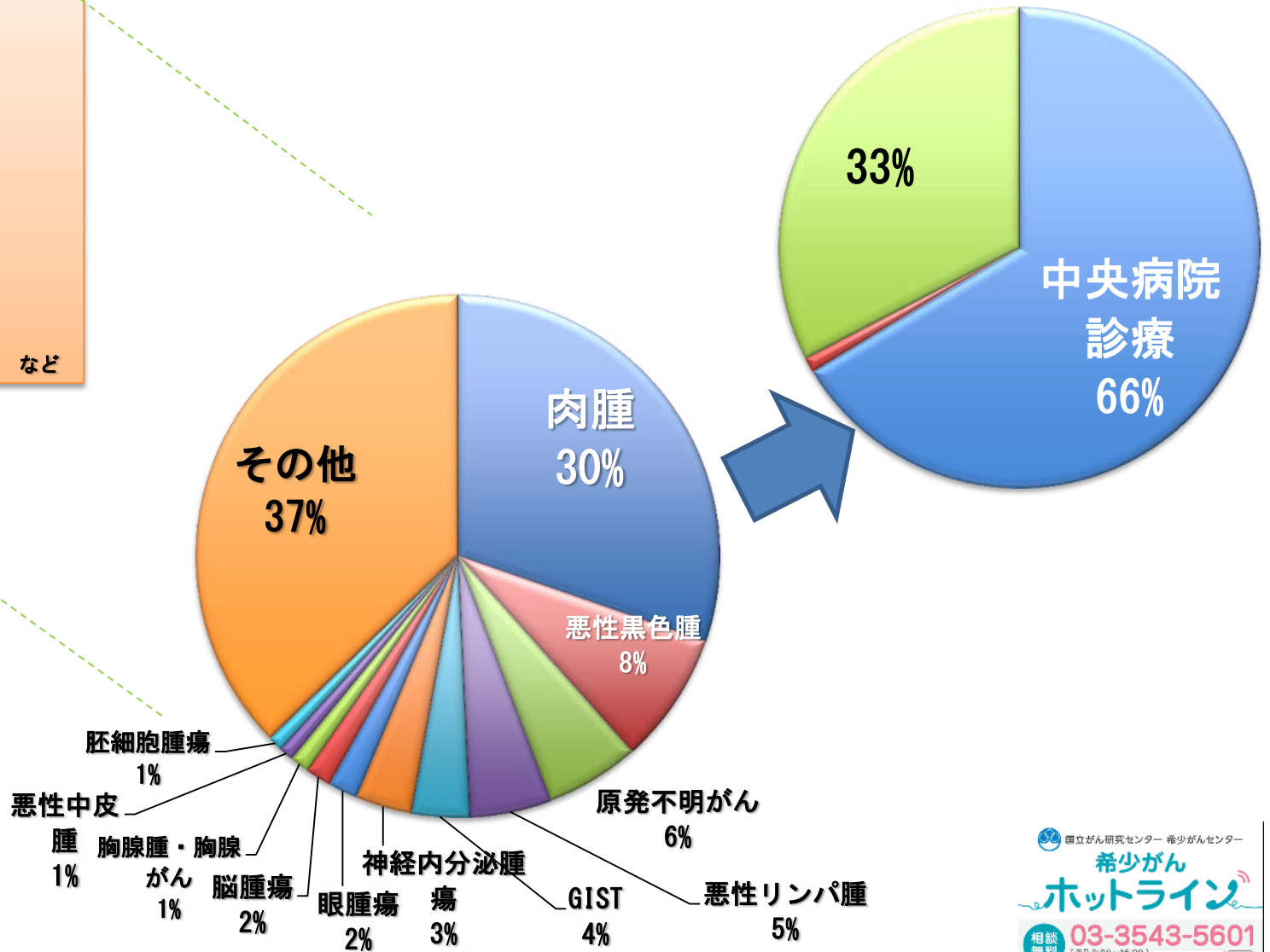
日本整形外科学会、日本脳腫瘍学会、日本泌尿器科学会等

## 研究班として実際に行うこと

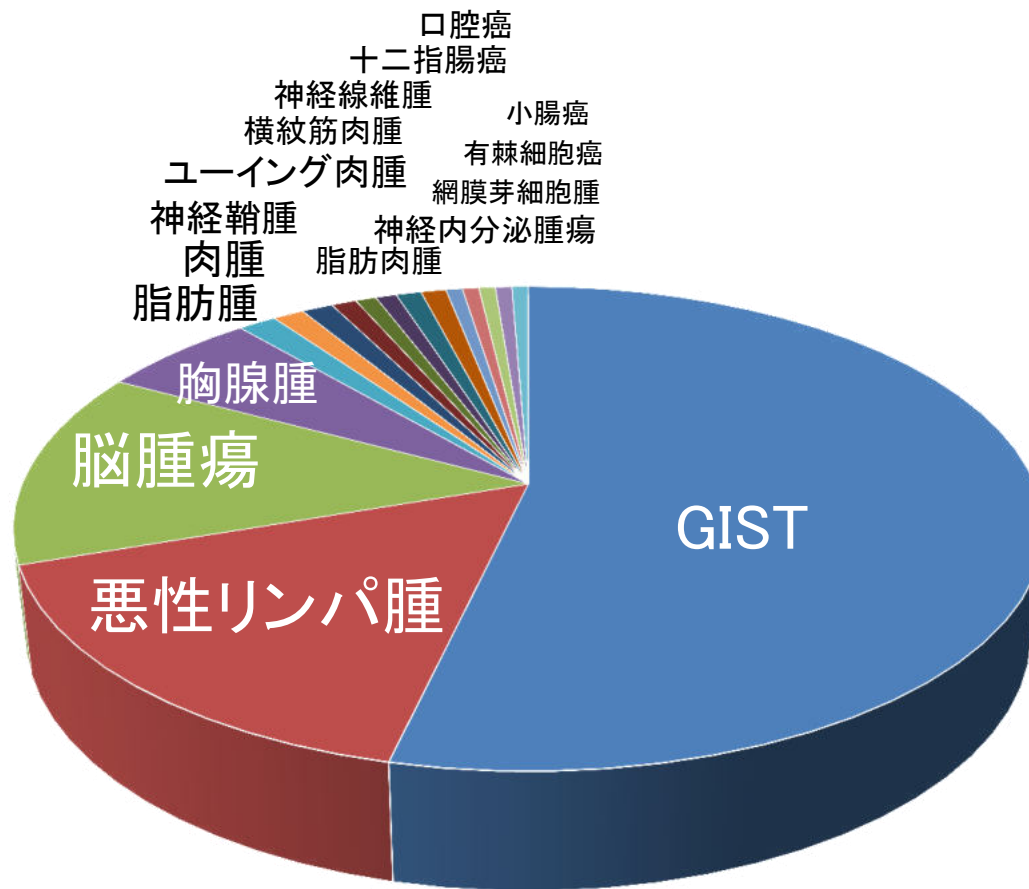
1. 希少癌の実情調査(国立がん研究センター希少がんセンター中心)
2. ガイドラインの提案、各学会ガイドライン委員との折衝
3. 希少癌のガイドライン策定に伴う交通費、会議費用、文献検索費用などの負担
4. 希少癌のガイドライン策定に必要な委員の派遣(腫瘍内科医、患者代表など)

# 「希少がんホットライン」相談時の患者の病名 2014年1月～2016年7月 7241名

- 聴器がん
- 腺様嚢胞がん
- 嗅神経芽細胞腫
- 口腔がん
- 尿管がん
- 副腎がん
- 腹膜がん
- 腔・外陰がん
- 神経内分泌がん
- 小腸がん
- 肛門がん
- 乳房外パジェット病
- 汗腺がん
- メルケル細胞がん
- 成人T細胞白血病/リンパ腫 など



# ネット検索のヒット数の解析



日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン  
杉山一彦委員長

日本泌尿器科学会ガイドライン委員会  
江藤正俊委員長

日本整形外科学会 軟部腫瘍ガイドライン  
川井 章先生

日本癌治療学会 GIST診療ガイドライン作成WG  
(日本胃癌学会) 廣田誠一委員長

日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン

杉山一彦委員長

日本泌尿器科学会ガイドライン委員会

江藤正俊委員長

日本整形外科学会 軟部腫瘍ガイドライン

川井 章先生

日本癌治療学会 GIST診療ガイドライン作成WG

(日本胃癌学会)

廣田誠一委員長

頭頸部癌診療ガイドライン

林 隆一理事長、丹生健一委員長

小腸癌？肛門管癌？

## (資料2)

Ad group	Keyword	Currency	Avg. Monthly Searches (exact match only)	Competition	Suggested bid
Keyword Ideas	GIST	JPY	165000	0.01	95
Keyword Ideas	悪性リンパ腫	JPY	49500	0.23	67
Keyword Ideas	脳腫瘍	JPY	40500	0.11	35
Keyword Ideas	脂肪腫	JPY	18100	0.05	93
Keyword Ideas	胸腺腫	JPY	4400	0.03	194
Keyword Ideas	肉腫	JPY	3600	0.03	84
Keyword Ideas	神経鞘腫	JPY	3600	0.03	24
Keyword Ideas	ユーイング肉腫	JPY	2900	0.02	251
Keyword Ideas	横紋筋肉腫	JPY	2400	0.01	
Keyword Ideas	神経線維腫	JPY	2400	0	20
Keyword Ideas	十二指腸癌	JPY	2900	0.08	264
Keyword Ideas	脂肪肉腫	JPY	1900	0.03	88
Keyword Ideas	神経内分泌腫瘍	JPY	1900	0.05	240
Keyword Ideas	網膜芽細胞腫	JPY	1900	0.02	50
Keyword Ideas	有棘細胞癌	JPY	1900	0.03	331
Keyword Ideas	口腔がん	JPY	2900	0.08	94
Keyword Ideas	小腸がん	JPY	1900	0.1	236
Keyword Ideas	胚細胞腫瘍	JPY	1600	0.01	130
Keyword Ideas	血管肉腫	JPY	1600	0.15	106
Keyword Ideas	慢性リンパ性白血病	JPY	1300	0.13	32
Keyword Ideas	平滑筋肉腫	JPY	1300	0.13	74
Keyword Ideas	骨軟骨腫	JPY	1300	0.02	195
Keyword Ideas	皮膚腫瘍	JPY	1300	0.05	225
Keyword Ideas	軟骨肉腫	JPY	1000	0.04	94
Keyword Ideas	外陰がん	JPY	1000	0.03	24
Keyword Ideas	内軟骨腫	JPY	1000	0.01	
Keyword Ideas	滑膜肉腫	JPY	1000	0.02	
Keyword Ideas	悪性胸膜中皮腫	JPY	880	0.29	83
Keyword Ideas	デスモイド腫瘍	JPY	880	0.01	
Keyword Ideas	骨巨細胞腫	JPY	880	0.01	
Keyword Ideas	脊索腫	JPY	880	0	
Keyword Ideas	肛門がん	JPY	880	0.24	84
Keyword Ideas	胸腺がん	JPY	590	0.09	223
Keyword Ideas	腹膜がん	JPY	590	0.3	80
Keyword Ideas	メルケル細胞癌	JPY	590	0.05	377
Keyword Ideas	神経内分泌癌	JPY	480	0.09	152
Keyword Ideas	尿管癌	JPY	390	0.09	8
Keyword Ideas	消化管間質腫瘍	JPY	390	0.06	55
Keyword Ideas	乳房外パジェット病	JPY	320	0.02	
Keyword Ideas	嗅神経芽細胞腫	JPY	320	0.01	
Keyword Ideas	悪性末梢神経鞘腫瘍	JPY	320	0.05	22

Keyword Ideas	線維肉腫	JPY	260	0.01	
Keyword Ideas	孤立性線維性腫瘍	JPY	260	0.02	
Keyword Ideas	類上皮肉腫	JPY	260	0.01	
Keyword Ideas	眼瞼腫瘍	JPY	210	0.12	16
Keyword Ideas	胞巢状軟部肉腫	JPY	170	0.01	
Keyword Ideas	明細胞肉腫	JPY	140	0.03	
Keyword Ideas	眼腫瘍	JPY	140	0.02	
Keyword Ideas	未分化多形肉腫	JPY	140	0.01	
Keyword Ideas	粘液線維肉腫	JPY	140	0.01	
Keyword Ideas	副腎がん	JPY	140	0.11	77
Keyword Ideas	原発不明がん	JPY	140	0.12	122
Keyword Ideas	動脈瘤様骨嚢腫	JPY	110	0.05	153
Keyword Ideas	脈絡膜悪性黒色腫	JPY	110	0.02	
Keyword Ideas	悪性腹膜中皮腫	JPY	90	0.4	176
Keyword Ideas	眼内リンパ腫	JPY	70	0.1	25
Keyword Ideas	視神経腫瘍	JPY	70	0.1	4
Keyword Ideas	腔がん	JPY	70	0.16	48
Keyword Ideas	単純性骨嚢腫	JPY	40	0.01	
Keyword Ideas	淡明細胞肉腫	JPY	40	0.02	
Keyword Ideas	涙腺癌	JPY	50	0.26	123
Keyword Ideas	悪性骨巨細胞腫	JPY	20	0.02	
Keyword Ideas	腺様嚢胞がん	JPY	20	0.02	
Keyword Ideas	聴器がん	JPY	10	0.18	
Keyword Ideas	子宮の肉腫	JPY	10	0.18	
Keyword Ideas	眼窩肉腫	JPY	10	0	
Keyword Ideas	眼付属器リンパ腫	JPY			
Keyword Ideas	後腹膜の肉腫	JPY			
Keyword Ideas	骨原発の線維肉腫	JPY			
Keyword Ideas	小児の血液・リンパのがん	JPY			
Keyword Ideas	小児の肉腫	JPY			
Keyword Ideas	体幹の肉腫	JPY			
Keyword Ideas	頭頸部の肉腫	JPY			
Keyword Ideas	軟部の肉腫	JPY			
Keyword Ideas	皮膚隆起性線維肉腫	JPY			
Keyword Ideas	アダマンチノーマ	JPY			
Keyword Ideas	骨原発の血管肉腫	JPY			
Keyword Ideas	骨原発の平滑筋肉腫	JPY			
Keyword Ideas	小児の固形悪性腫瘍	JPY			
Keyword Ideas	骨の肉腫	JPY			



希少がん	
Keyword	Avg. monthly searches
十二指腸癌	4,833
十二指腸癌 症状	350
十二指腸癌 ステージ	233
十二指腸癌 手術	233
十二指腸癌 画像	233
十二指腸癌 生存率	183
十二指腸癌 ガイドライン	117
十二指腸癌 名医	117
十二指腸癌 原因	117
十二指腸癌 転移	117
十二指腸癌 予後	117
十二指腸癌 ブログ	83
十二指腸癌 化学療法	83
十二指腸癌 治療	83
十二指腸癌 ステージ4	67
十二指腸癌 ステージ分類	67
十二指腸癌 抗癌剤治療	50
十二指腸癌 末期 症状	50
十二指腸癌 tnm	33
十二指腸癌 内視鏡手術	33
十二指腸癌 抗癌剤	33
十二指腸癌 手術 名医	33
十二指腸癌 手術できない	33
十二指腸癌 取扱い規約	33
十二指腸癌 痛み	17
十二指腸癌 内視鏡	17
十二指腸癌 肝臓転移	17
十二指腸癌 検査	17
十二指腸癌 好発部位	17
十二指腸癌 食事	17
十二指腸癌 手術費用	17
十二指腸癌 初期	17
十二指腸癌 術後	17
十二指腸癌 術式	17
十二指腸癌 取り扱い規約	17
十二指腸癌 肺転移	17
十二指腸癌 バイパス手術	17
十二指腸癌 病院	17
十二指腸癌 分類	17
十二指腸癌 余命	17
十二指腸癌 リンパ節転移	17
十二指腸癌 stage	17
十二指腸癌 腫瘍マーカー	17
十二指腸癌 ステージ3	17
十二指腸癌 末期	17
十二指腸癌 胃切除	10
十二指腸癌 遺伝	10
十二指腸癌 icd10	10
十二指腸癌 胃癌	10
十二指腸癌 胃型	10
十二指腸癌 uicc	10

希少がん	
Keyword	Avg. monthly searches
希少がん	1,200
希少がんとは	150
希少がん ブログ	117
希少がん 種類	117
希少がん ホットライン	117
希少がん なっちゃん	50
希少がん 定義	50
国立がんセンター 希少がん	33
希少がん セミナー	17
希少がん 病院	17
希少がん net	17
希少がん 厚生労働省	10
希少がん meet the expert	10
希少がん 対策ワーキンググループ	10
希少がん 対策専門部会	10
希少がん mte	10
希少がん 治験	10
希少がん 国立がん研究センター	10
希少がん 一覧	10
希少がん wiki	10
希少がん 英語	10
希少がん 患者会	10
がん対策推進基本計画 希少がん	10
がんセンター 希少がん	10
希少がん gist	10
希少がん 検討会	10
国立がん研究センター中央病院 希	10
希少がん 症状	10
希少がん 新薬	10
希少がん シマウマ	10
希少がん 難病	10
希少がん 肉腫	10
希少がん ニュース	10
脳腫瘍 希少がん	10
希少がん モデル	10
厚生労働省 希少がん	10
厚生労働省 希少がん	10

希少がん	
Keyword	Avg. monthly searches
十二指腸癌 wiki	10
十二指腸癌 内視鏡治療	10
十二指腸癌 lecs	10
十二指腸癌 esd	10
十二指腸癌 英語	10
十二指腸癌 emr	10
十二指腸癌 遠隔転移	10
十二指腸癌 英文	10
十二指腸癌 黄疸	10
十二指腸癌 確率	10
十二指腸癌 看護	10
十二指腸癌 郭清	10
十二指腸癌 完治	10
十二指腸癌 開腹手術	10
十二指腸癌 関連図	10
十二指腸癌 癌取り扱い規約	10
十二指腸癌 学会	10
十二指腸癌 規約	10
十二指腸癌 胆管炎	10
十二指腸癌 危険因子	10
十二指腸癌 薬	10
十二指腸癌 血液検査	10
十二指腸癌 下痢	10
十二指腸癌 芸能人	10
十二指腸癌 高齢	10
国立がんセンター 十二指腸癌	10
十二指腸癌 再発	10
十二指腸癌 手術 算定	10
十二指腸癌 出血	10
十二指腸癌 死亡率	10
十二指腸癌 進行速度	10
十二指腸癌 上皮内癌	10
十二指腸癌 術後補助化学療法	10
十二指腸潰瘍 十二指腸癌	10
重粒子線治療 十二指腸癌	10
十二指腸癌 膵臓	10
十二指腸癌 スtent	10
十二指腸癌 腺癌	10
十二指腸癌 切除	10
十二指腸癌 cea	10
十二指腸癌 先進医療	10
十二指腸癌 早期発見	10
十二指腸癌 早期	10
十二指腸癌 組織型	10
十二指腸癌 球部	10
十二指腸癌 食べ物	10
十二指腸癌 体重	10
十二指腸癌 大腸癌	10
十二指腸癌 治療費	10
十二指腸癌 腸閉塞	10
十二指腸癌 闘病記	10
十二指腸癌 吐血	10
十二指腸癌 取り扱い	10
十二指腸癌 取扱い	10
十二指腸癌 糖尿病	10
十二指腸癌 とは	10
十二指腸癌 治る	10
十二指腸癌 生検	10

希少がん	
Keyword	Avg. monthly searches
十二指腸癌 入院期間	10
十二指腸癌 乳頭部	10
十二指腸癌 入院	10
十二指腸癌 年齢	10
猫 十二指腸癌	10
十二指腸癌 発生率	10
十二指腸癌 頻度	10
十二指腸癌 貧血	10
十二指腸癌 病期	10
十二指腸癌 病理	10
十二指腸癌 病態	10
十二指腸癌 ピロリ菌	10
十二指腸癌 腹水	10
十二指腸癌 folfox	10
十二指腸癌 腹膜播種	10
十二指腸癌 深達度	10
十二指腸癌 腹腔鏡	10
十二指腸癌 部位	10
十二指腸癌 閉塞	10
十二指腸癌 放射線治療	10
十二指腸癌 本	10
十二指腸癌 放射線	10
十二指腸癌 マーカー	10
十二指腸癌 名医 三澤	10
十二指腸癌 免疫染色	10
十二指腸癌 有名人	10
十二指腸癌 予防	10
十二指腸癌 リンパ節郭清	10
十二指腸癌 リンパ節	10
十二指腸癌 罹患率	10
十二指腸癌 良性	10
十二指腸癌 レジメン	10
十二指腸癌 論文	10
十二指腸癌 割合	10
十二指腸癌 ct	10
十二指腸癌 pd	10
十二指腸癌 pdf	10
十二指腸癌 5年生存率	10
胃癌 十二指腸癌	10
犬 十二指腸癌	10
icd10 十二指腸癌	10
uicc 十二指腸癌	10
十二指腸癌 進行度	10
十二指腸癌 水平脚	10
十二指腸癌 ステージ2	10
十二指腸癌 ステージ1	10
ピロリ菌 十二指腸癌	10
tnm分類 十二指腸癌	10
tnm 十二指腸癌	10

主ながんKW	
Keyword	Avg. monthly searches
子宮頸がん	135000
大腸がん	90500
膵臓がん	60500
白血病	49500
乳がん	49500
前立腺がん	49500
肺がん	40500
胃がん	40500
皮膚がん	40500
肝臓がん	27100
食道がん	22200
多発性骨髄腫	22200
膀胱癌	27100
卵巣がん	22200
甲状腺がん	18100
骨肉腫	14800
腎臓がん	14800
子宮癌	18100
喉頭がん	18100
咽頭がん	18100
小児がん	9900
すい臓がん	9900
褐色細胞腫	8100
悪性黒色腫	5400
中皮腫	3600
骨腫瘍	3600
精巣腫瘍	2400
軟部腫瘍	2400
神経膠腫	1900
胆管がん	1900
有棘細胞癌	1900
血管肉腫	1600
神経芽細胞腫	1300
舌がん	1300
上顎癌	1600
軟部肉腫	1000
胆道癌	1300
胆のうがん	1600
尿路上皮癌	720
神経腫	880
絨毛性疾患	390
膵神経内分泌腫瘍	480
腎細胞がん	210
口唇がん	260
小児固形腫瘍	50
肺神経内分泌腫瘍	50
消化管神経内分泌腫瘍	50
腎盂尿管がん	40
消化管ホルモン産生腫瘍	30

主な希少がんKW	
Keyword	Avg. Monthly Searches (exact match only)
悪性リンパ腫	49500
gist	8100
子宮肉腫	2900
十二指腸癌	2900
口腔がん	2900
神経内分泌腫瘍	1900
小腸がん	1900
胚細胞腫瘍	1600
皮膚腫瘍	1300
外陰がん	1000
肛門がん	880
デスモイド腫瘍	720
腹膜がん	590
神経内分泌癌	480
尿膜管癌	390
嗅神経芽細胞腫	320
胞巣状軟部肉腫	170
明細胞肉腫	140
眼腫瘍	140
副腎がん	140
原発不明がん	140
悪性腹膜中皮腫	90
腔がん	70
淡明細胞肉腫	40
腺様嚢胞がん	20
聴器がん	10

アルファベットの略語は意味が重複することが多いため、正確な検索クエリと検索数を計測できません（パニック障害のPD、痔頭十二指腸切除術のPDなど）

CEA	20,167
cea 腫瘍マーカー	2,167
Keyword	Avg. monthly searches
加瀬亮	123,333
布施明	55,167
visaカード	45,167
visaデビット	45,167
セアカゴケグモ	37,000
アセアン	37,000
汗疱	37,000
レアセドウ	30,167
早稲アカ	24,667
CEA	20,167
オセアニア	20,167
ヴィセアイシャドウ	20,167
visaギフトカード	13,500
visaプリペイド	9,000
イセアクリニック	7,333
エセアカ	7,333
背脂	6,000
ニセアカシア	6,000
能世あんな	6,000
伊勢安土桃山文化村	4,833
visaポイント	4,833
腫瘍マーカー cea	4,000
偽アルドステロン症	4,000
加瀬あつし	3,167
cea 腫瘍マーカー	2,167
汗明	2,167
汗アレルギー	2,167
布施明 君は薔薇より美しい	2,167
ユンセア	2,167
セアト	1,667
ニセアカギ	1,667
能勢アスレチック	1,667
ホセアルトゥーベ	1,667
cea 基準値	1,467
luna sea ライブ	1,467
luna sea 歌詞	1,467
加瀬亮 結婚	1,467
血液検査 cea	1,467
boseアウトレット	1,467
ルセア	1,467
背脂max	1,200
伊勢赤福	1,200
加瀬亮 アウトレイジ	1,200
早稲アカ ブログ	1,200
早稲アカ 個別	1,200
zeal 意味	1,200
ssエア	983

CA19-9	13,500
Keyword	Avg. monthly searches
CA19-9	13,500
ca19-9 高値	1,467
ca19-9 腫瘍マーカー	983
ca19-9 基準値	650
ca19-9 異常高値	533
ca19-9 数値	533
ca19-9 とは	533
ca19-9 読み方	533
ca19-9 偽陽性	433
ca19-9 擬陽性	433
ca19-9 卵巣	350
腫瘍マーカー ca19-9 癌 確率	233
ca19-9 正常値	233
ca19-9 単位	183
ca19-9 糖尿病	183
ca19-9 上昇 原因	183
ca19-9 異常高値 原因	150
ca19-9 高値 異常なし	150
ca19-9 病名	150
ca19-9 肺癌	117
ca19-9 100以上	83
ca19-9 検査	83
腫瘍マーカー cea ca19-9	83
ca19-9 軽度上昇	67
ca19-9 婦人科	67
卵巣嚢腫 腫瘍マーカー ca19-9	67
ca19-9 胃癌	50
ca19-9 子宮内膜症	50
ca19-9 数値 高い	50
膵臓 腫瘍マーカー ca19-9	50
血液検査 ca19-9 数値	50
ca19-9 大腸がん	50
ca19-9 大腸癌	50
ca19-9 高値 糖尿病	50
ca19-9 卵巣嚢腫	50
ca19-9 再検査	33
ca19-9 子宮筋腫	33
ca19-9 膵臓癌	33
ca19-9 高値 体質	33
ca19-9 高値 卵巣	33
ca19-9 マーカー	33
ca19-9 異常値	17
ca19-9 eclia法	17
ca19-9 癌	17
癌腫瘍マーカー ca19-9	17
ca19-9 喫煙	17
ca19-9 間質性肺炎	17

CEA	20,167
cea 腫瘍マーカー	2,167
Keyword	Avg. monthly searches
baseアプリ	983
布施明コンサート	983
boseアンプ	983
ocean view ryokan 攻略	983
cea 高値	800
cea とは	800
アセアンセンター	800
伊勢改	800
luna sea 新曲	800
usエアウェイズ1549便不時着水事故	800
オセアノン	800
オセアン	800
尾瀬あきら	800
加瀬亮 髪型	800
ビセン	800
ヴィセアヴァン ティント	800
布施明 息子	800
ホセアブレイユ	800
寄せ集め 英語	800
よせあつめブルース	800
早稲アカdays	800
3ceアイシャドウ	800
cea 検査	650
cea 脳外科	650
伊勢網元食堂	650
加瀬亮 メガネ	650
布施明 ハーフ	650
店アプリ	650
早稲アカ nn	650
cea マーカー	533
aceアカデミー	533
伊勢朝日駅	533
usエアウェイズ	533
エセアカ たぬき	533
偽アプリ	533
布施明 嫁	533
布施明 マイウェイ	533
馬瀬あずさ	533
ユンセア 整形前	533
寄せ集め	533
よせあつめ	533
早稲アカ バイト	533
イセアクリニック 渋谷	533
cea 正常値	433
usエアフォース	433
エセアカ 2ch	433
加瀬亮 cm	433
加瀬亮 映画	433
小瀬アイスアリーナ	433
偽アスペルガー症候群	433
偽アマゾン	433
macエア	433
museアルバム	433
ルセア fe	433
cea 数値	350
イセアモア	350
キセニア	350

CA19-9	13,500
Keyword	Avg. monthly searches
ca19-9 検査方法	17
ca19-9 甲状腺	17
ca19-9 更年期	17
ca19-9 下げる方法	17
ca19-9 腫瘍マーカー 大腸がん	17
ca19-9 膵臓	17
膵臓 ca19-9	17
ca19-9 精密検査	17
ca19-9 胆石	17
ca19-9 値	17
ca19-9 乳がん	17
ca19-9 半減期	17
ca19-9 偏高	17
ca19-9 指数	17
ca19-9 yüksekliği	17
血液検査 ca19-9 婦人科	17
糖類抗原 ca19-9	17
ca19-9 悪性リンパ腫	10
ca19-9 アーキテクト	10
ca19-9 アミラーゼ	10
ca19-9 一過性上昇	10
ca19-9 炎症	10
ca19-9 オプション	10
ca19-9 肝臓	10
ca19-9 感度 特異度	10
ca19-9 看護	10
ca19-9 皮様嚢腫	10
ca19-9 カットオフ値	10
ca19-9 潰瘍性大腸炎	10
ca19-9 がん	10
ca19-9 気管支拡張症	10
ca19-9 急上昇	10
ca19-9 胆管癌	10
ca19-9 機器間差	10
ca19-9 筋腫	10
ca19-9 血液型	10
ca19-9 血糖値	10
ca19-9 血糖	10
ca19-9 検査 病名	10
ca19-9 経過観察	10
ca19-9 原因	10
ca19-9 月経	10
ca19-9 構造	10
ca19-9 抗原決定基	10
ca19-9 ゴロ	10
ca19-9 算定回数	10
ca19-9 査定	10
ca19-9 最高値	10
ca19-9 下がる	10
ca19-9 下げるには	10
ca19-9 下がらない	10
ca19-9 子宮体癌	10
ca19-9 腫瘍	10
ca19-9 女性	10
ca19-9 腎臓	10
ca19-9 腎不全	10
ca19-9 徐々に上昇	10

CEA	20,167
cea 腫瘍マーカー	2,167
Keyword	Avg. monthly searches
koseアイシャドウ	350
ソセアミ	350
偽アルドステロン	350
布施明 歌詞	350
boseアプリ	350
早稲アカ 偏差値	350
早稲アカ春期講習	350
3ce明洞	350
cea 単位	283
あせあせ 顔文字	283
オセアニア 久留米	283
くせあふじこ	283
ルナシー事件luna sea	283
3ceアマゾン	283
cea 医療	233
cea 手術	233
cea 上昇	233
佐瀬昌盛	233
dice赤羽	233
necエアコン	233
ホセアントニオ	233
gsエアロ	233
cea フランス	183
cea 偽陽性	183
cea 肺がん	183
luna sea フェス	183
luna sea 乱	183
オセアン カタログギフト	183
koseアスタブラン	183
佐瀬麻友子	183
ピセアブンゲンス	183
ホセア書	183
mceaホールディングス	183
cea 脳	150
cea 値	150
御所飴本舗	150
瀬々敦子	150
ssエアインプレ	150
pacエアコン	150
ロセアン	150
kceアカデミー	150
lsエアロ	150
cea 癌	117
cea 腫瘍マーカー 基準値	117
cea セブ	117
cea 病名	117
ssエア カスタム	117
テセアラ	117
tesエアコン	117
necエアコンリモコン	117
ピセアタンノール	117
ホセア	117
三瀬明神山	117
三瀬頭	117
瘦せアプリ	117
寄せ集めゲッター	117
lsエアサス	117

CA19-9	13,500
Keyword	Avg. monthly searches
ca19-9 腎結石	10
ca19-9 術後上昇	10
ca19-9 上昇率	10
ca19-9 ストレス	10
ca19-9 推移	10
ca19-9 生理	10
ca19-9 生理中	10
ca19-9 cea 上昇	10
ca19-9 cea 高値	10
ca19-9 胆嚢	10
ca19-9 タバコ	10
ca19-9 高値 精密検査	10
ca19-9 大腸	10
cea ca19-9 大腸	10
ca19-9 知恵袋	10
ca19-9 中文	10
ca19-9 点数	10
ca19-9 低値	10
ca19-9 適応病名	10
cea ca19-9 点数 判断料	10
デルモイド ca19-9	10
ca19-9 糖鎖	10
ca19-9 透析	10
ca19-9 特異度	10
ca19-9 何科	10
ca19-9 内膜症	10
ca19-9 内科	10
ca19-9 偽陽性率	10
ca19-9 妊娠中	10
ca19-9 妊娠初期	10
ca19-9 尿潜血	10
ca19-9 排卵	10
ca19-9 範囲	10
ca19-9 肺腺癌	10
肺がん 腫瘍マーカー ca19-9	10
ca19-9 低い	10
ca19-9 貧血	10
ca19-9 非特異反応	10
ca19-9 微熱	10
ca19-9 ピロリ菌	10
ca19-9 腹水	10
ca19-9 副腎	10
ca19-9 不妊	10
ca19-9 分子量	10
ca19-9 ブログ	10
ca19-9 変動	10
ca19-9 平均値	10
ca19-9 保険点数	10
ca19-9 保険病名	10
ca19-9 慢性膵炎	10
血液検査 見方 ca19-9	10
ca19-9 免疫染色	10
ca19-9 もともと高い	10
ca19-9 薬剤	10
ca19-9 由来	10
ca19-9 読み	10
ca19-9 陽性	10

CEA	20,167
cea 腫瘍マーカー	2,167
Keyword	Avg. monthly searches
3ceアイライナー	117
cea 看護	83
cea 喫煙	83
cea 検査値	83
cea 検査方法	83
cea 高値 異常なし	83
cea 乳癌	83
cea clia法	83
hisエアホテル割	83
間瀬明	83
miceアンバサダー	83
魅せ足コスメ	83
リセア	83
rose秋元順子	83
cea 検査 病名	67
cea フィリピン	67
木瀬歩	67
diceアイドル	67
見せ合い 意味	67
yui sea 歌詞	67
リセアパルトマン	67
pceaとは	67
53 by the sea ハワイ	67
cea 意味	50
cea 異常高値	50
cea 採血	50
cea 術後 看護	50
cea 腺癌	50
cea 糖尿病	50
cea ルシエス at	50
usエア-1493	50
ssエア中古	50
メセアージュ	50
もせあ	50
racエアコン	50
ロセアンナ	50
nceaとは	50
3ce赤リップ	50
cea 胃がん	33
cea 癌胎児性抗原	33
cea 血液	33
cea 軽度上昇	33
cea 甲状腺	33
cea 腫瘍マーカー 高値	33
cea 乳がん	33
cea 半減期	33
cea 免疫染色	33
cea レセプト 病名	33
cea ca19-9 病名	33
ケセア クーポン	33
コセアカアメンボ	33
御所飴本舗 通販	33
嵩山浅間神社	33
ssエアスプール	33
necエアコン修理	33
baseアプリ android	33
ピセア	33

CA19-9	13,500
Keyword	Avg. monthly searches
ca19-9 陽性率	10
ca19-9 要精密検査	10
ca19-9 卵巣腫瘍	10
ca19-9 ルイス	10
ca19-9 ルイス抗原	10
ca19-9 レセプト	10
ca19-9 レセプト病名	10
ca19-9 若い女性	10
ca19-9 cea 違い	10
ca19-9 deęerleri	10
ca19-9 erhöhung	10
wskaznik ca19-9	10
ca19-9 yüksek	10
ca19-9 1万	10
ca19-9 2万	10
ca19-9 300以上	10
ca19-9 4桁	10
腫瘍マーカー ca19-9 40	10
糖抗原19-9測定(ca19-9)	10
アレルギー ca19-9	10
ca125 ca19-9 基準値	10
ca125 ca19-9 子宮内膜症	10
血液検査 ca19-9 eclia法	10
十二指腸潰瘍 ca19-9	10
スキルス ca19-9	10
生理 ca19-9	10
婦人科 腫瘍マーカー ca19-9	10
リパーゼ ca19-9	10
腫瘍マーカー ca19-9 120	10
ca19-9 50以上	10

CEA	20,167
cea 腫瘍マーカー	2,167
Keyword	Avg. monthly searches
痩せあるある	33
乱 luna sea	33
lsエアサス故障	33
cea 規格	17
cea 健康診断	17
cea 抗体	17
cea 査定	17
cea 腫瘍マーカー 糖尿病	17
cea 正常	17
cea 大腸癌	17
cea 治療	17
cea 適応病名	17
cea 肺腺癌	17
cea 標準値	17
cea 保険点数	17
cea マーカー 数値	17
cea 陽性	17
cea 読み方	17
cea 略語	17
cea 留学	17
cea 1000以上	17
cea 861とは	17
usエアホース	17
きせあやこ	17
クセありソング	17
クセあり温泉	17
jicエアサス	17
逗子海岸海の家field and sea	17
チセアイポリー	17
ネセア モンクレール	17
pacエアコンとは	17
パセアール	17
パセアシュテ	17
boseアクティブエンジンサウンド	17
museアルバム新作	17
museアルバムランキング	17
メセアージュ 国分寺	17
痩せアイテム	17
ロセアンパリ	17
hsエアロ	17
j luna sea 結婚	17
j タトゥー luna sea	17
3ce明洞店	17
53 by the sea ランチ	17
cea アメリカ	10
cea 悪性リンパ腫	10
cea 上がる 原因	10
cea 医療 略語	10
cea 委員長	10
cea 英語	10
cea 炎症	10
cea オペ	10
cea 合併症	10
cea ガイドライン	10
cea 癌以外	10
cea ガンマーカー	10
cea 胸水	10

CEA	20,167
cea 腫瘍マーカー	2,167
Keyword	Avg. monthly searches
cea 急上昇	10
cea 禁煙	10
cea 禁煙 下がる	10
cea 擬陽性	10
cea グルノーブル	10
cea 血管	10
cea 頸動脈	10
cea 原子力	10
cea 原因	10
cea 抗血小板薬	10
cea 骨肉腫	10
cea 誤差	10
cea 再検査	10
cea 算定	10
cea 再発	10
cea 下がった	10
cea 下げる	10
cea 手術適応	10
cea シフラ	10
cea 腫瘍マーカー 婦人科	10
cea 術後	10
cea 推移	10
cea スクリーニング	10
cea ストレス	10
cea 髄様癌	10
cea 髄液	10
cea 正式名称	10
cea 染色	10
cea 前立腺癌	10
cea 喘息	10
cea 全米家電協会	10
cea 測定法	10
cea 増加	10
cea タバコ	10
cea 胆石	10
cea 高血糖	10
cea 大腸がん 数値	10
cea 直腸癌	10
cea って何	10
cea 使い方	10
cea 適応	10
cea 点数	10
cea 手順	10
cea 透析	10
cea 動脈	10
cea ドレーン	10
cea 内頸動脈	10
cea 内シャント	10
cea 人間ドック	10
cea 偽陰性	10
cea 偽陽性 原因	10
cea 燃烧	10
cea 脳外科 合併症	10
cea 脳外 看護	10
cea 肺炎	10
cea ハイリスク	10
cea 低い	10



CEA	20,167
cea 腫瘍マーカー	2,167
Keyword	Avg. monthly searches
cea 膝	10
cea 貧血	10
cea 微増	10
cea 婦人科	10
cea 分子量	10
cea 扁平上皮癌	10
cea 変動	10
cea 平均値	10
cea ヘパリン	10
cea 保険適応	10
cea 保険病名	10
cea 膀胱癌	10
cea 麻酔管理	10
cea 薬剤	10
cea 有用性	10
cea 卵巣癌	10
cea 略	10
cea 理研	10
cea レセプト	10
cea ca19-9 単位	10
cea clia法 数値	10
cea letiとは	10
cea leti フランス	10
cea 10以上	10
cea 100以上	10
cea 20以上	10
cea 200以上	10
cea 3桁	10
cea-861-dとは	10
エセアカ ふわっち	10
エセ愛国者	10
オセアニアじゃあ常識なんだよ	10
オセアニア学会	10
ガセアスフォーム	10
基準値 cea	10
キセアコア	10
癖あるある	10
くせあ	10
グセアルス	10
グッズ luna sea	10
ごせあげる	10
座間味 sea step	10
ザックカバー sea to summit	10
逗子 otodama sea studio	10
逗子 sea magic	10
逗子海岸 otodama sea studio	10
髄液 cea	10
髄様癌 cea	10
zedd lost at sea 和訳	10
zedd lost at sea 歌詞	10
ゼノ sea hunter	10
ソセアタ	10
taceアイエーコール	10
diceアワード	10
diceアワード 2017	10
sseアリーナ	10
ssエアライン	10

CEA	20,167
cea 腫瘍マーカー	2,167
Keyword	Avg. monthly searches
ssえあ	10
通販 sea	10
ナセア	10
偽アラハギーロ	10
馳せ合う	10
馳せ合う 古語	10
馳せ合う 意味	10
ハセアト	10
はせあやか	10
パセアナ	10
びせあばん	10
びせアバン	10
ピセアエゾ	10
ピセアタンノール 森永	10
ホセアサウマキ	10
ホセアルカディオ	10
ホセアンヘル	10
見せ合い 英語	10
museアカデミー	10
むせ上がる咳	10
八瀬秋元町	10
ヤセアマダイ	10
揺れて揺れて luna sea	10
ライブ luna sea	10
リセ垢	10
リセ垢とは	10
リセ垢 line	10
ルセア 支援	10
ルセア 個体値	10
ルセア レイヴァン	10
ルセア 性別	10
nsエアシャワー	10
j 機材 luna sea	10
lseアカデミー	10
ncea 日本の大学	10
nceaレベル3 大学進学	10

内視鏡の粘膜切除術	533
esd 内視鏡	3167
emr 内視鏡	800
Keyword	Avg. monthly searches
内視鏡の粘膜切除術	533
内視鏡の粘膜切除術 看護	50
内視鏡の粘膜切除術 点数	17
内視鏡の粘膜切除術 大腸	17
内視鏡の粘膜切除術 費用	17
内視鏡の粘膜切除術 ポリペクトミー	17
内視鏡の粘膜切除術 適応	17
内視鏡の粘膜切除術 保険点数	17
胃がん 内視鏡の粘膜切除術	17
emr 内視鏡の粘膜切除術	17
内視鏡の粘膜切除術 保険	10
内視鏡の粘膜切除術 胃癌	10
内視鏡の粘膜切除術 胃がん	10
内視鏡の粘膜切除術 運動	10
内視鏡の粘膜切除術 観察項目	10
内視鏡の粘膜切除術 合併症	10
内視鏡の粘膜切除術 クリニカルパス	10
内視鏡の粘膜切除術 検査	10
内視鏡の粘膜切除術 コード	10
内視鏡の粘膜切除術 算定	10
内視鏡の粘膜切除術 診療報酬	10
内視鏡の粘膜切除術 食事	10
内視鏡の粘膜切除術 食道がん	10
小腸 内視鏡の粘膜切除術	10
内視鏡の粘膜切除術 術後	10
内視鏡の粘膜切除術 スネア	10
内視鏡の粘膜切除術 前処置	10
内視鏡の粘膜切除術 kコード	10
内視鏡の粘膜切除術 手順	10
胃癌 内視鏡の粘膜切除術 適応	10
内視鏡の粘膜切除術 同意書	10
内視鏡の粘膜切除術 生検	10
内視鏡の粘膜切除術 入院期間	10
内視鏡の粘膜切除術 入院	10
内視鏡の粘膜切除術 パリエット	10
内視鏡の粘膜切除術 副作用	10
内視鏡の粘膜切除術 方法	10
内視鏡の粘膜切除術 ポリープ	10
内視鏡の粘膜切除術 麻酔	10
内視鏡の粘膜切除術 目的	10
ユーチューブ 内視鏡の粘膜切除術	10
内視鏡の粘膜切除術 歴史	10
食道がん 内視鏡の粘膜切除術	10

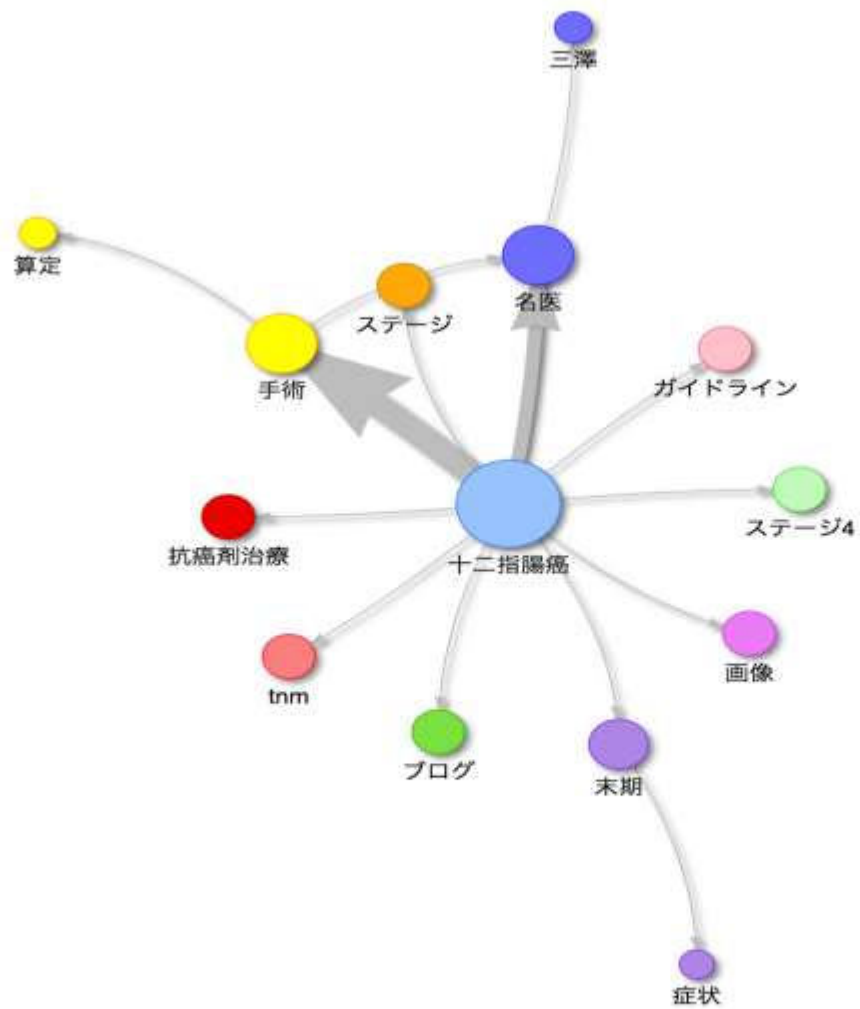
膵頭十二指腸切除術	2,167
pd 医療	2100
pppd 手術	350
Keyword	Avg. monthly searches
膵頭十二指腸切除術	2,167
膵頭十二指腸切除術 術後	533
膵頭十二指腸切除術 予後	233
膵頭十二指腸切除術 看護	183
膵頭十二指腸切除術 合併症	183
膵頭十二指腸切除術 術後 食事	150
膵頭十二指腸切除術 ドレーン	150
膵頭十二指腸切除術 食事	117
膵頭十二指腸切除術 術式	117
膵頭十二指腸切除術 術後 看護	83
膵頭十二指腸切除術後	83
膵頭十二指腸切除術 再建	67
膵頭十二指腸切除術 ブログ	67
膵頭十二指腸切除術 術後合併症	50
膵頭十二指腸切除術 手順	33
膵頭十二指腸切除術 手術時間	33
膵頭十二指腸切除術 時間	17
膵頭十二指腸切除術 糖尿病	17
膵臓 癌 膵頭十二指腸切除術	17
膵頭十二指腸切除術 術後 経過	17
膵頭十二指腸切除術 食事指導	17
膵頭十二指腸切除術 凶	17
膵頭十二指腸切除術 生存率	17
膵頭十二指腸切除術 チャイルド法	17
膵頭十二指腸切除術 動画	17
膵頭十二指腸切除術 費用	17
膵頭十二指腸切除術 名医	17
膵頭十二指腸切除術 pd	17
膵頭十二指腸切除術 5年生存率	17
下部胆管癌 膵頭十二指腸切除術	17
胆管癌 膵頭十二指腸切除術	17
膵頭十二指腸切除術 英語	10
膵頭十二指腸切除術 アミラーゼ	10
膵頭十二指腸切除術 アミラーゼ値	10
膵頭十二指腸切除術 アルコール	10
膵頭十二指腸切除術 mesenteric approach	10
膵頭十二指腸切除術 胃膵吻合	10
膵頭十二指腸切除術 インスリン	10
膵頭十二指腸切除術 胃管	10
膵頭十二指腸切除術 胃内容排出遅延	10
膵頭十二指腸切除術 icu	10
膵頭十二指腸切除術 イレウス	10
膵頭十二指腸切除術 胃十二指腸動脈	10
膵頭十二指腸切除術 痛み	10
膵頭十二指腸切除術 胃瘻	10
膵頭十二指腸切除術 ipmn	10
膵頭十二指腸切除術 上腸間膜動脈	10

膵頭十二指腸切除術	2,167
pd 医療	2100
pppd 手術	350
Keyword	Avg. monthly searches
膵頭十二指腸切除術 whipple	10
膵頭十二指腸切除術 栄養	10
膵頭十二指腸切除術 影響	10
膵頭十二指腸切除術 栄養障害	10
膵頭十二指腸切除術 エレンタール	10
膵頭十二指腸切除術 英訳	10
eras 膵頭十二指腸切除術	10
膵頭十二指腸切除術 温存	10
膵頭十二指腸切除術 嘔吐	10
膵頭十二指腸切除術 大阪	10
膵頭十二指腸切除術 黄疸	10
膵頭十二指腸切除術 看護計画	10
膵頭十二指腸切除術 観察項目	10
膵頭十二指腸切除術 柿田式	10
膵頭十二指腸切除術 関連図	10
膵頭十二指腸切除術 観察	10
膵頭十二指腸切除術 解剖	10
膵頭十二指腸切除術 仮性動脈瘤	10
膵頭十二指腸切除術 回復	10
膵頭十二指腸切除術 感染	10
膵頭十二指腸切除術 合併症 頻度	10
膵頭十二指腸切除術 ガイドライン	10
膵頭十二指腸切除術 胆管癌	10
膵頭十二指腸切除術 胆管炎	10
膵頭十二指腸切除術 胆管	10
膵頭十二指腸切除術 胆管ドレーン	10
膵頭十二指腸切除術 器械出し	10
膵頭十二指腸切除術 急性膵炎	10
膵頭十二指腸切除術 術後 胆管炎	10
胆管癌 膵頭十二指腸切除術 再発	10
膵頭十二指腸切除術 クリニカルパス	10
膵頭十二指腸切除術 クリティカルパス	10
膵頭十二指腸切除術 血管	10
膵頭十二指腸切除術 血糖	10
膵頭十二指腸切除術 経腸栄養	10
膵頭十二指腸切除術 血糖値	10
膵頭十二指腸切除術 件数	10
膵頭十二指腸切除術 経過	10
膵頭十二指腸切除術 血管処理	10
膵頭十二指腸切除術 血行再建	10
膵頭十二指腸切除術 検査	10
膵頭十二指腸切除術 下痢	10
膵頭十二指腸切除術 減黄	10
膵頭十二指腸切除術 術後 下痢	10
膵頭十二指腸切除術 後遺症	10
膵頭十二指腸切除術 高齢者	10
膵頭十二指腸切除術 今永法	10
膵頭十二指腸切除術 高血糖	10
膵頭十二指腸切除術 高齢	10
膵頭十二指腸切除術 再建方法	10
膵頭十二指腸切除術 再建 図	10
膵頭十二指腸切除術 再発	10
膵頭十二指腸切除術 再建術	10
膵頭十二指腸切除術 酒	10
膵頭十二指腸切除術 再手術	10
膵頭十二指腸切除術 最新	10
膵頭十二指腸切除術 死亡率	10

膵頭十二指腸切除術	2,167
pd 医療	2100
pppd 手術	350
Keyword	Avg. monthly searches
膵頭十二指腸切除術 脂肪肝	10
膵頭十二指腸切除術 手技	10
膵頭十二指腸切除術 種類	10
膵頭十二指腸切除術 出血量	10
膵頭十二指腸切除術 消化管再建	10
膵頭十二指腸切除術 手術数	10
膵頭十二指腸切除術 術後 ドレーン	10
膵頭十二指腸切除術 スtent	10
膵頭十二指腸切除術 成功率	10
膵頭十二指腸切除術 切除血管	10
膵頭十二指腸切除術 切除範囲	10
膵頭十二指腸切除術 説明	10
膵頭十二指腸切除術 生活	10
膵頭十二指腸切除術 退院指導	10
膵頭十二指腸切除術 胆嚢	10
膵頭十二指腸切除術 退院	10
膵頭十二指腸切除術 体験談	10
膵頭十二指腸切除術 胆道再建	10
膵頭十二指腸切除術 体重減少	10
膵頭十二指腸切除術 胆汁漏	10
膵頭十二指腸切除術 胆嚢癌	10
膵頭十二指腸切除術 胆汁	10
膵頭十二指腸切除術 体重	10
膵頭十二指腸切除術 ダンピング	10
膵頭十二指腸切除術 ダンピング症候群	10
膵頭十二指腸切除術 大建中湯	10
膵頭十二指腸切除術 中心静脈カテーテル	10
膵頭十二指腸切除術 チューブ	10
膵頭十二指腸切除術 腸瘻	10
膵頭十二指腸切除術 中心静脈圧	10
膵頭十二指腸切除術 腸閉塞	10
膵頭十二指腸切除術 チャイルド変法	10
膵頭十二指腸切除術 child	10
膵頭十二指腸切除術 知恵袋	10
膵頭十二指腸切除術 pppd	10
膵頭十二指腸切除術 ppi	10
膵頭十二指腸切除術 適応	10
膵頭十二指腸切除術 点数	10
膵頭十二指腸切除術 低血糖	10
膵頭十二指腸切除術 低アルブミン	10
膵頭十二指腸切除術 転移	10
膵頭十二指腸切除術 とは	10
膵頭十二指腸切除術 闘病記	10
膵頭十二指腸切除術 術後 糖尿病	10
膵頭十二指腸切除術 ドレーン管理	10
膵頭十二指腸切除術 ドレーン 色	10
膵頭十二指腸切除術 動脈	10
膵頭十二指腸切除術 ドレナージ	10
膵頭十二指腸切除術 難易度	10
膵頭十二指腸切除術 難治性下痢	10
膵頭十二指腸切除術 流れ	10
膵頭十二指腸切除術 二期再建	10
膵頭十二指腸切除術 入院期間	10
膵頭十二指腸切除術 入院	10
膵頭十二指腸切除術 年齢	10
膵頭十二指腸切除術 術後 熱	10
膵頭十二指腸切除術 発熱	10

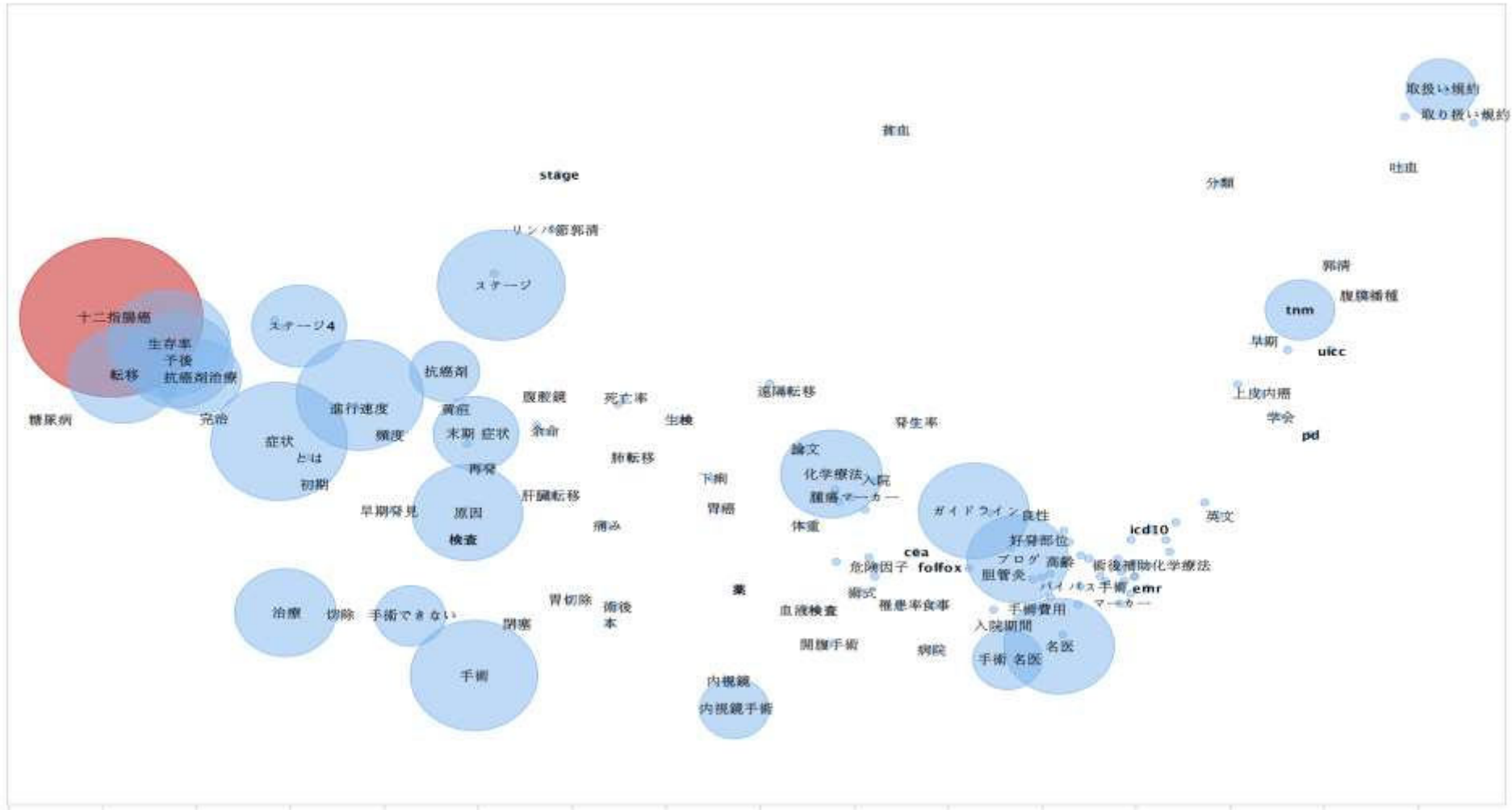
膵頭十二指腸切除術	2,167
pd 医療	2100
pppd 手術	350
Keyword	Avg. monthly searches
膵頭十二指腸切除術 吐き気	10
膵頭十二指腸切除術 排液 色	10
膵頭十二指腸切除術 腹痛	10
膵頭十二指腸切除術 術後 吐き気	10
膵頭十二指腸切除術 術後 発熱	10
膵頭十二指腸切除術 晩期合併症	10
膵頭十二指腸切除術 パス	10
膵頭十二指腸切除術 貧血	10
膵頭十二指腸切除術 病院	10
膵頭十二指腸切除術 ビデオ	10
膵頭十二指腸切除術 腹腔鏡	10
膵頭十二指腸切除術 吻合	10
膵頭十二指腸切除術 吻合部潰瘍	10
膵頭十二指腸切除術 腹腔内膿瘍	10
膵頭十二指腸切除術 腹腔内ドレーン	10
膵頭十二指腸切除術 腹水	10
膵頭十二指腸切除術 副作用	10
膵頭十二指腸切除術 吻合部	10
膵頭十二指腸切除術 腹腔内出血	10
膵頭十二指腸切除術 部位	10
膵頭十二指腸切除術 術後 ブログ	10
膵頭十二指腸切除術 便秘	10
膵頭十二指腸切除術 縫合不全	10
膵頭十二指腸切除術 保険点数	10
膵頭十二指腸切除術 方法	10
膵頭十二指腸切除術 本	10
膵頭十二指腸切除術 保険	10
膵頭十二指腸切除術 麻酔	10
膵頭十二指腸切除術 右胃大網動脈	10
膵頭十二指腸切除術 難しい	10
膵頭十二指腸切除術 門脈合併切除	10
膵頭十二指腸切除術 門脈	10
膵頭十二指腸切除術 輸血	10
膵頭十二指腸切除術 余命	10
膵頭十二指腸切除術 ランキング	10
膵頭十二指腸切除術 リンパ節郭清	10
膵頭十二指腸切除術 リンパ節	10
膵頭十二指腸切除術 リスク	10
膵頭十二指腸切除術 略語	10
膵頭十二指腸切除術 離床	10
膵頭十二指腸切除術 リパクレオン	10
膵頭十二指腸切除術 リハビリ	10
膵頭十二指腸切除術 良性	10
膵頭十二指腸切除術 歴史	10
膵頭十二指腸切除術 ロストチューブ	10
膵頭十二指腸切除術 論文	10
膵頭十二指腸切除術 child変法	10
膵頭十二指腸切除術 d2	10
膵頭十二指腸切除術 dge	10
膵頭十二指腸切除術 pdf	10
膵頭十二指腸切除術 rtbd	10
胃癌 膵頭十二指腸切除術	10
ipmn 膵頭十二指腸切除術	10
インスリノーマ 膵頭十二指腸切除術	10
肝硬変 膵頭十二指腸切除術	10
クリニカルパス 膵頭十二指腸切除術	10
膵頭十二指腸切除術 術後 血糖	10

膵頭十二指腸切除術	2,167
pd 医療	2100
pppd 手術	350
Keyword	Avg. monthly searches
高齢者 膵頭十二指腸切除術	10
pppd 膵頭十二指腸切除術	10
腹腔鏡 膵頭十二指腸切除術	10
麻酔 膵頭十二指腸切除術	10
pd 膵頭十二指腸切除術	10



ハブとなるテーマ										
十二指腸癌	手術	tnm	ブログ	画像	末期	ステージ	名医	ガイドライン	ステージ4	抗癌剤治療

Classify data



2017 年（平成 29 年度）厚生労働科研小寺班

国立がん研究センター分担研究成果報告

分担研究者 川井 章

研究協力者 岩田慎太郎、加藤陽子

本年度は、1. 現在入手可能な既存の診療ガイドラインに掲載されていない希少がんを検索、新たに診療ガイドラインを作成すべき疾患のリストアップを行うとともに、2. 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希少がんホットラインにかかってきた相談内容から相談件数の多い希少がんの抽出を行った。

## 1. 希少がん診療ガイドラインの対象となる疾患候補の選定

希少がんは症例が少なく、標準的治療が確立されていない、もしくは症例数の比較的多い他の腫瘍に準じて治療が行われている例も少なくない。一方、ある種の希少がんは臓器横断的な疾患として、現存する悪性腫瘍診療ガイドラインの中に部分的に掲載されているものもあり、ガイドライン整備状況は疾患毎にさまざまである。

このような状況から、希少がんに対する診療ガイドラインの作成を始めるにあたっては、新たに診療ガイドラインの作成が必要な疾患候補を選定することが重要となる。

### 【方法】

#### A) 既存の診療ガイドラインに掲載されていない希少がんの検索

「希少がん医療・支援のあり方に関する検討会報告書（平成 27 年）」に掲載されている「院内がん登録を使ったがん種別の頻度」は、欧州の関連学会の連合プロジェクトである RARECARE が 2011 年に報告した RARECARE 分類に、2008 年から 2011 年の本邦での院内がん登録の患者数を適応させたものである。この表に掲載されている希少がんを対象として、2017 年 9 月の時点で発表されている様々な悪性腫瘍診療ガイドライン（表 1）の中に、それらの標準的治療に関する記載が存在するかどうかを検索した。

#### B) 領域別専門家パネルによるガイドライン作成の必要性の検討

国立がん研究センター希少がんセンターに所属する各領域の専門医師により、上記手順でリストアップされた疾患候補のうち、新たな希少がん診療ガイドラインとして作成することが望ましいものを選定した。

### 【結果】

この作業の結果、A) 14 の希少がんが既存のガイドラインに未掲載であることが明らかとなった。B) さらに領域別専門家による検討の結果、8 の希少がんが新たに診療ガイドラインを作成すべき疾患として抽出された（表 2）。

## 2. 希少がんホットラインの解析

2014 年から 2016 年（3 年間）の「希少がんホットライン」新規相談者数は、9,606 名であった。相談者の内訳は、患者本人 50%、家族 29%、医師 10%、MSW8%、看護職 1%、その他 2%であった。

「希少がんホットライン」を知った理由は、ネットで検索 40%、医療機関からの紹介 30%、患者会・支援団体からの紹介 10%、新聞・雑誌を見た 5%、がん相談支援センターからの紹介 5%、不明 10%であった。ネット検索のキーワードは、肉腫、サルコーマ、GIST、神経内分泌腫瘍、原発不明がん、ATL などのがん種名、希少がん診療に携わっている医師名、原発の分からないがん、“まれ”ながん、“珍しい”がん、希少がん、小児がんなどであった。

相談時の病名は、肉腫（サルコーマ）30%、悪性黒色腫（メラノーマ）8%、原発不明がん 6%、悪性リンパ腫 5%、GIST（消化管間質腫瘍）4%、神経内分泌腫瘍 3%、眼腫瘍 2%、脳腫瘍 2%、悪性中皮腫 1%、胸腺腫・胸腺がん 1%、胚細胞腫瘍 1%、その他 37%であった。

相談全体の 30%と最も相談が多かった肉腫（サルコーマ）の内訳は、脂肪肉腫 14%、子宮肉腫 12%、平滑筋肉腫 7%、粘液線維肉腫 6%、骨肉腫 4%、血管肉腫 3%、ユーイング肉腫 3%、滑膜肉腫 2%、横紋筋肉腫 2%であった。

その他 37%の内訳は、聴器がん、腺様嚢胞がん、嗅神経芽細胞腫、口腔がん、尿膜管がん、副腎皮質がん、褐色細胞腫・パラガングリオーマ、陰茎がん、絨毛性腫瘍、卵巣の境界型悪性腫瘍、腹膜がん、膣・外阴がん、神経内分泌がん、小腸がん、肛門がん、基底細胞がん、有棘細胞がん、乳房外パジェット病、汗腺がん、メルケル細胞がん、慢性リンパ性白血病、成人 T 細胞白血病・リンパ腫、悪性組織球腫、骨髄増殖性腫瘍、肝芽腫、神経芽腫、ウィルムス腫瘍、悪性葉状腫瘍、炎症性偽線維芽腫瘍、遺伝性のがん（BRCA, リンチ, MEN, その他）、心臓の腫瘍、NUT 癌（NUT midline carcinoma）などであった。



表1 検索対象とした既存の悪性腫瘍診療ガイドライン

	タイトル	発行年月	監修・著编者	出版社等
遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016年版		2016/11/22	大腸癌研究会	金原出版
科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2013年版		2013/10	日本肝臓学会	金原出版
科学的根拠に基づくエナメル上皮膚腫の診療ガイドライン 2015年度版		2015/12/25	日本口腔腫瘍学会	学術社
外陰がん・陰がん治療ガイドライン 2015年版		2015/08/10	日本婦人科腫瘍学会	金原出版
科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン 2013年版		2013/05	日本口腔腫瘍学会	金原出版
甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010年版		2010/01	日本内分泌外科学会	金原出版
子宮頸癌治療ガイドライン 2011年版		2011/11	日本婦人科腫瘍学会	金原出版
子宮体がん治療ガイドライン 2013年版		2013/12	日本婦人科腫瘍学会	金原出版
小児がん診療ガイドライン 2016年版		2016/8/10	日本小児血液・がん学会	金原出版
小児白血病・リンパ腫診療ガイドライン 2016年版		2016/02/25	日本小児血液・がん学会	金原出版
GIST診療ガイドライン 2014年4月改訂【第3版】		2014/4/20	日本癌治療学会	金原出版
腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014年版		2014/04/01	日本泌尿器科学会	メデイカレビュー社
腎癌診療ガイドライン 2011年版		2011/11	日本泌尿器科学会	金原出版
肺癌診療ガイドライン 2016年版		2016/10/25	日本肺癌学会	金原出版
脊・消化管神経内分分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン		2015/04/10	日本神経内分分泌腫瘍研究会	金原出版
脳腫瘍診療ガイドライン1 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 2016年版		2016/07/25	日本脳神経外科科学会	金原出版
精巣腫瘍診療ガイドライン 2015年版		2015/01/20	日本泌尿器科学会	金原出版
前立腺癌診療ガイドライン 2016年版		2016/10/20	日本泌尿器科学会	メデイカレビュー社
造血器腫瘍診療ガイドライン WEB版 (第1.2版)		2014/10/30	日本血液学会	日本血液学会
エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン 改訂第2版		2014/11/01	日本肝胆脾外科学会	医学図書出版
大腸癌治療ガイドライン 医師用 2016年版		2016/11/22	大腸癌研究会	金原出版
頭頸部癌診療ガイドライン 2013年版		2013/06	日本頭頸部癌学会	金原出版
軟部腫瘍診療ガイドライン 2012		2012/03	日本整形外科学会	南江堂
科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン(1)治療編 2015年版		2015/07/02	日本乳癌学会	金原出版
科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン(第2版) 第1部 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 第2版		2015/07/09	日本皮膚悪性腫瘍学会	金原出版
科学的根拠に基づく皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン(第2版) 第2部 皮膚リンパ腫診療ガイドライン 第2版		2015/07/09	日本皮膚悪性腫瘍学会	金原出版
膀胱癌診療ガイドライン 2015年版		2015/04/30	日本泌尿器科学会	医学図書出版
卵巣がん治療ガイドライン 2015年版		2015/4/15	日本婦人科腫瘍学会	金原出版
EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2016年版 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む		2016/12/20	日本肺癌学会	金原出版
胃癌治療ガイドライン 第4版		2014/5	日本胃癌学会	金原出版
食道癌診療ガイドライン 2017年版 第4版		2017/6/19	日本食道学会	金原出版

## 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

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がん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のご指摘あり）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、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 承認がむつかしい可能性、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。

十二指腸癌ガイドライン統括委員会

山上裕機 日本肝胆膵外科学会理事 膵癌診療ガイドライン改定委員

小寺泰弘 厚労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」班長、日本胃癌学会理事長

山本雅一 日本肝胆膵外科学会理事長

藤原俊儀 厚労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」班員

室 圭 厚労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」班員、日本胃癌学会理事

十二指腸癌ガイドライン作成委員会

日本肝胆膵外科学会

庄 雅之 奈良県立医科大学消化器・総合外科 教授

藤井 努 富山大学消化器外科 教授

江口英利 大阪大学消化器外科 准教授

永川裕一 東京医科大学外科 准教授

樋口亮太 東京女子医科大学消化器外科 講師

山田 豪 名古屋大学消化器外科 講師

岡田健一 和歌山県立医科大学外科学第二講座 講師

日本胃癌学会

外科

山下裕玄 東京大学消化器外科 准教授

布部創也 がん研有明病院胃外科 副部長

黒田新士 岡山大学消化管外科 助教

青山 徹 神奈川県立がんセンター 消化器外科

金治新悟 神戸大学食道医長外科 助教

消化器内科

藤城光弘 東京大学内視鏡外科

角嶋直美 静岡県立静岡がんセンター内視鏡科

化学療法科

成田有季哉 愛知県がんセンター中央病院薬物療法部

病理

牛久哲男 東京大学病理 准教授

メディカルスタッフ、患者団体等

システマティックレビューチーム

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<sup>1)2)</sup>。第2部に発生したも

ののうち乳頭部周囲（periampullary: Vater 乳頭開口部から 2 cm 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と、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<sup>3)</sup>。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<sup>4)5)</sup>。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<sup>5)6)</sup>である。

胆道癌取り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<sup>7)</sup>、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<sup>8)</sup>、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<sup>9)</sup>。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<sup>10)11)</sup>。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/ $\beta$  カテニン経路が深くかかわることが示唆されている<sup>12)</sup>。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<sup>10)</sup>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<sup>7)</sup>。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<sup>7)</sup>。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<sup>13)</sup>。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<sup>5)6)</sup>。症状としては腹痛が最も多いが<sup>14)</sup>、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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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<sup>16)</sup>。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、特に家族性ポリポー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<sup>17)18)</sup>。

(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 LECS<sup>19)</sup>による治療例も報告されている<sup>19)</sup>。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<sup>7) 15)</sup>。腫瘍の局在より、術式は膵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<sup>20)</sup>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<sup>21)22)</sup>。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<sup>21)</sup>。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<sup>23)~25)</sup>、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<sup>15)</sup>。

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<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>。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<sup>28)</sup>。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<sup>29)</sup>。

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<sup>30)</sup>。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<sup>31)</sup>。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<sup>32)</sup>。

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) 臍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。

### 3 - 3 スコープ

- 1) 自己紹介等
- 2) 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)
- 3) ガイドライン作成の主体について (小寺、山上)
- 4) 費用負担について
- 5) ドラフトについて
- 6) アルゴリズム、スコープ作成に向けて

庄委員長にお願いすること

議事録等を作成する若手の参加

COI の管理

膵癌等のガイドラインにおいてどうだったか、ここではどうするか

CQ に対して独立した systematic review team を組織するか

どこまで Minds に沿った作成委員会とするか (メディカルスタッフ、患者団体等を委員に加えるか)

Patient, Problem, Population

解剖学的にどこまでを十二指腸癌としてガイドラインの守備範囲とするか

十二指腸腺腫や他の腫瘍も扱うか

診断、早期、進行、切除不能では異なる 分野別に動くか→適正な人数は?

Interventions

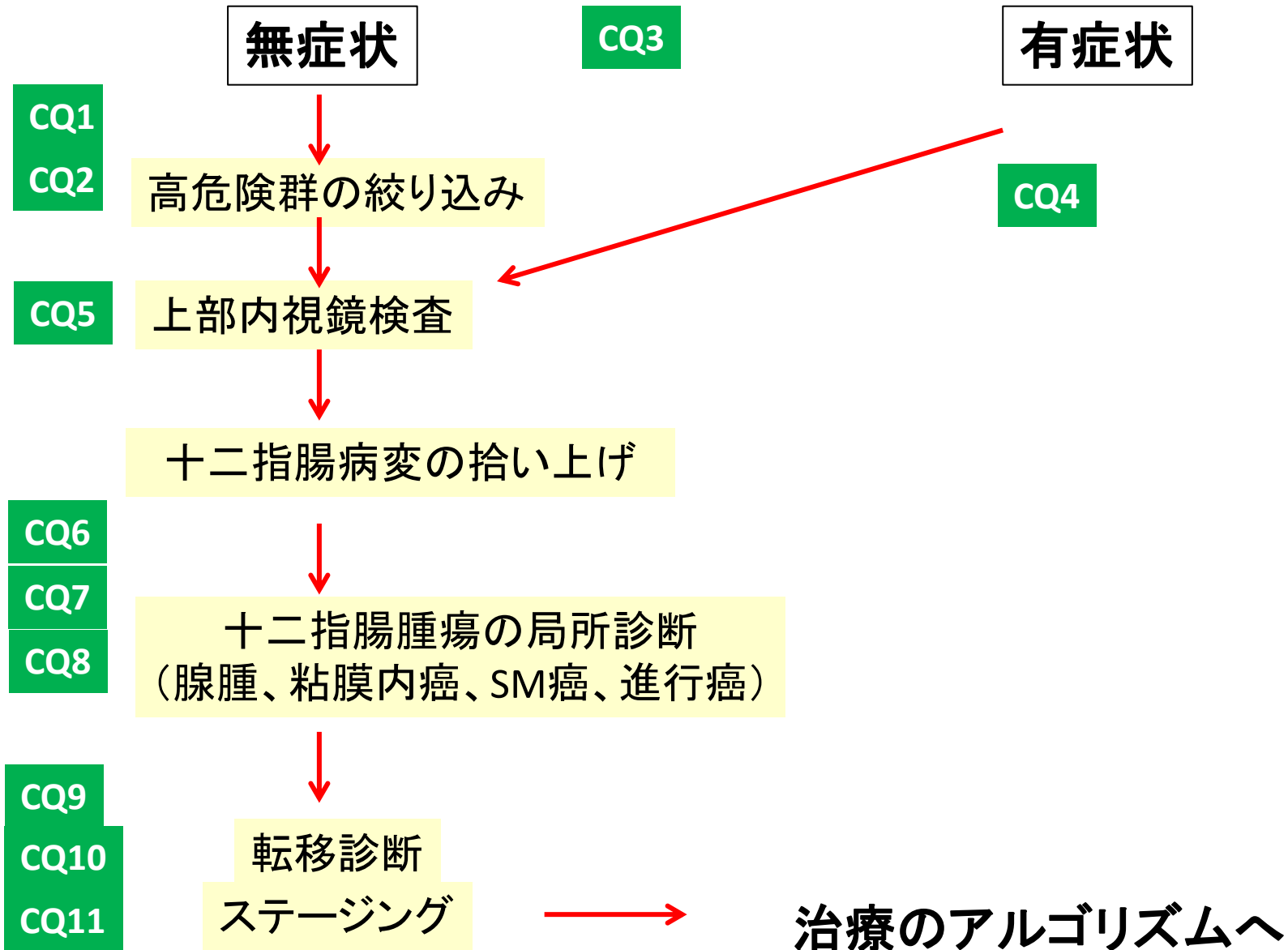
Comparisons, Controls, Comparators

Outcome

# 診断アルゴリズム(案)

(資料7)

Page4参照



# 治療アルゴリズム(案)

CQ12

十二指腸上皮性腫瘍

CQ13

腺腫、十二指腸癌 cT1(M)N0

CQ14

十二指腸癌 cT1(SM)以深

CQ15

CQ17

CQ16

10mm以下

20mm以下

20mm超える

cT1(SM)N0

cT1-3(SM)N1以上

切除不能

EMR (cold)  
経過観察

EMR  
(ESD)

(EMR)  
ESD  
LECS  
外科部分切除

部切LNsampling,  
PD

PD

化学療法  
緩和療法  
ステント  
EUS-GJB

CQ18

CQ19

CQ20

CQ21

CQ22

CQ13

外科subgroup, 化療subgroup

# 切除後アルゴリズム(案)

内視鏡切除後

腺腫 / 十二指腸癌 pT1(M)

十二指腸癌 pT1(SM)

断端(-)かつ  
ly0, v0

HM(+), ly0, v0

VM(+), or ly/v(+)

2-3ヶ月後EGD

CQ24

追加外科切除

CQ26

局所再発

CQ25

無

有

1年後EGD

腺腫/十二指腸癌cT1(M)なら  
再内視鏡治療の検討

- CQ1 十二指腸腫瘍の高危険群は何か？ (FAP, alcohol, tobacco, gender, HP?)
- CQ2 FAP患者における十二指腸スクリーニング、サーベイランスは必要か？
- CQ3 十二指腸腫瘍の分子生物学的特徴は何か？
- CQ4 十二指腸腫瘍で見られる症状は何か？
- CQ5 十二指腸腫瘍における最適な内視鏡観察法は何か？  
(どこまで挿入すべきか、スコープの選択は、ストレッチは必要か)
- CQ6 十二指腸腫瘍の診断に生検は必要か？
- CQ7 十二指腸腫瘍における腫瘍類似病変にはどのようなものがあるか。
- CQ8 術前に腺腫と癌は鑑別可能か
- CQ9 表在性十二指腸癌に対してcT1(M)とcT1(SM)を鑑別する方法として何を推奨するか？
- CQ10 転移診断には何を用いる？
- CQ11 規約は胃に準じるのか、大腸の準じるのか？  
←十二指腸規約は作成待ち(大腸癌研究会)

- CQ12 FAP患者における多発十二指腸腫瘍に対し推奨される治療法は？
- CQ13 十二指腸腺腫に治療を行うべきか？
- CQ14 Stage別治療法の選択は？
- CQ15 内視鏡治療の選択方法は？
- CQ16 どのような症例が内視鏡治療の適応となるのか？(サイズ、局在)
- CQ17 十二指腸上皮性腫瘍に対する内視鏡治療は推奨されるか？  
(施設要件などは必要か)
- CQ18 内視鏡治療(EMR,ESD)における十二指腸穿孔の発生率、死亡率は？
- CQ19 内視鏡切除後の縫縮は必要か
- CQ20 内視鏡切除の偶発症予防の方法には何かあるか  
(PGA,縫縮、OTSC,チューブ留置)
- CQ21 内視鏡切除による穿孔時にはどのような対応が必要か  
(手術のタイミング、ドレナージなど)
- CQ22 十二指腸ステントの適応は？
- CQ23 超音波内視鏡下胃空腸吻合術の適応は？



# 切除後 Clinical Questions (案)

CQ24 内視鏡治療を行い、pT1(SM)だった場合に、追加治療は必要か？

CQ25 治療後のサーベイランス、フォローアップの間隔は？（癌、腺腫の場合）

CQ26 内視鏡治療後の局所再発に最適な治療法は？(cold,EMR,APC,ope?)

# 外科的治療ガイドライン アルゴリズム(案)

Duodenal cancer

M0

M1

cTis

cT1

cT2/T3

cT4

cT1a (M)

cT1b (SM)

CQ1

CQ2

cN0

cN1/N2

CQ3 \*

CQ6

Endoscopic Resection (LECS)

Partial resection, Gastrectomy, III/IV resection

Pancreatoduodenectomy, III/IV resection D2

Pancreatoduodenectomy, Combined resection

Chemotherapy, Radiotherapy, Palliative surgery, Palliative care medicine

CQ4 \*

CQ4 \*

CQ5

CQ9

After surgery

p Stage 0/I

p Stage II/III

CQ7 \* CQ8 \*

Observation

Adjuvant chemotherapy

\* 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, 臍温存十二指腸切除, 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、胆膵型)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？

Duodenal cancer

M0

M1

cTis

cT1

cT2/T3

cT4

cT1a (M)

cT1b (SM)

cN0

cN1/N2

Endoscopic resection

Partial resection,  
Gastrectomy,  
III/IV resection

Pancreatoduodenectomy,  
D2

Pancreatoduodenectomy,  
Combined resection

Chemotherapy,  
Radiotherapy,  
Palliative surgery,  
Palliative care medicine

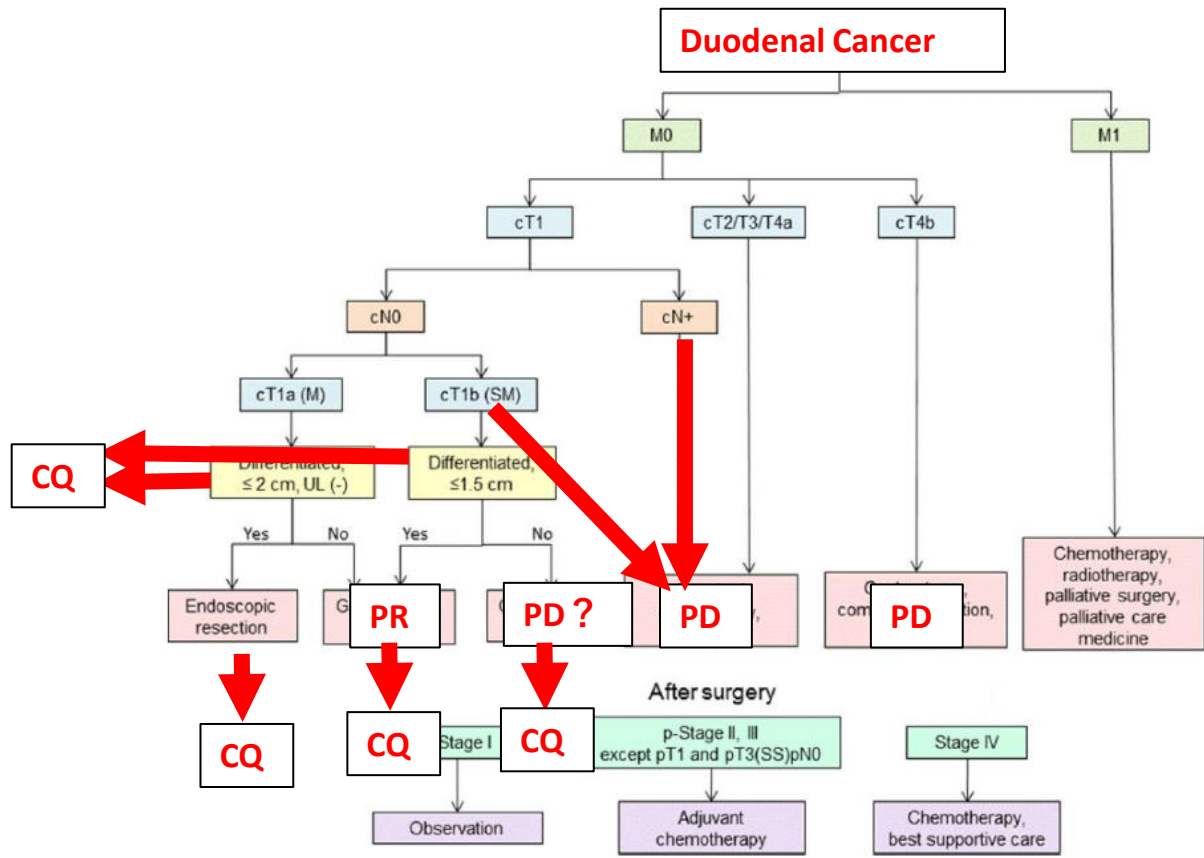
After surgery

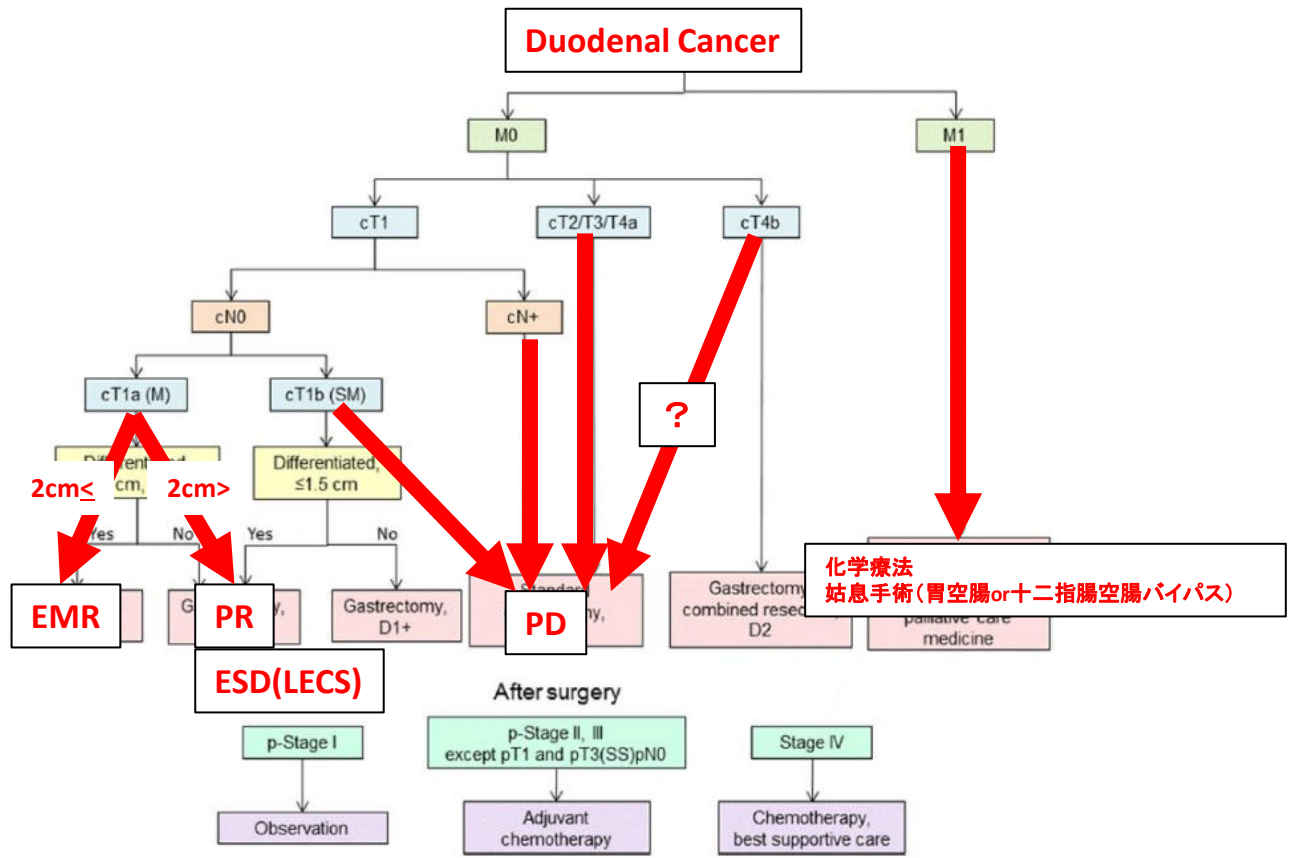
p Stage 0/I

p Stage II/III

Observation

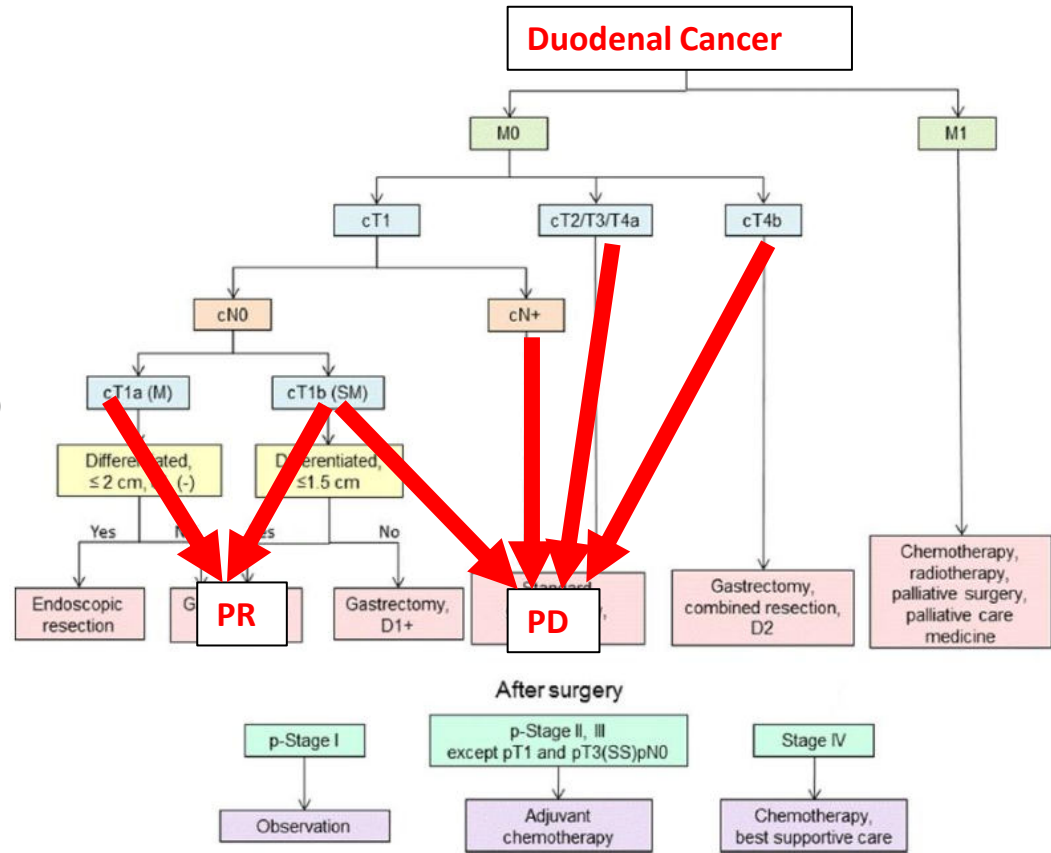
Adjuvant chemotherapy

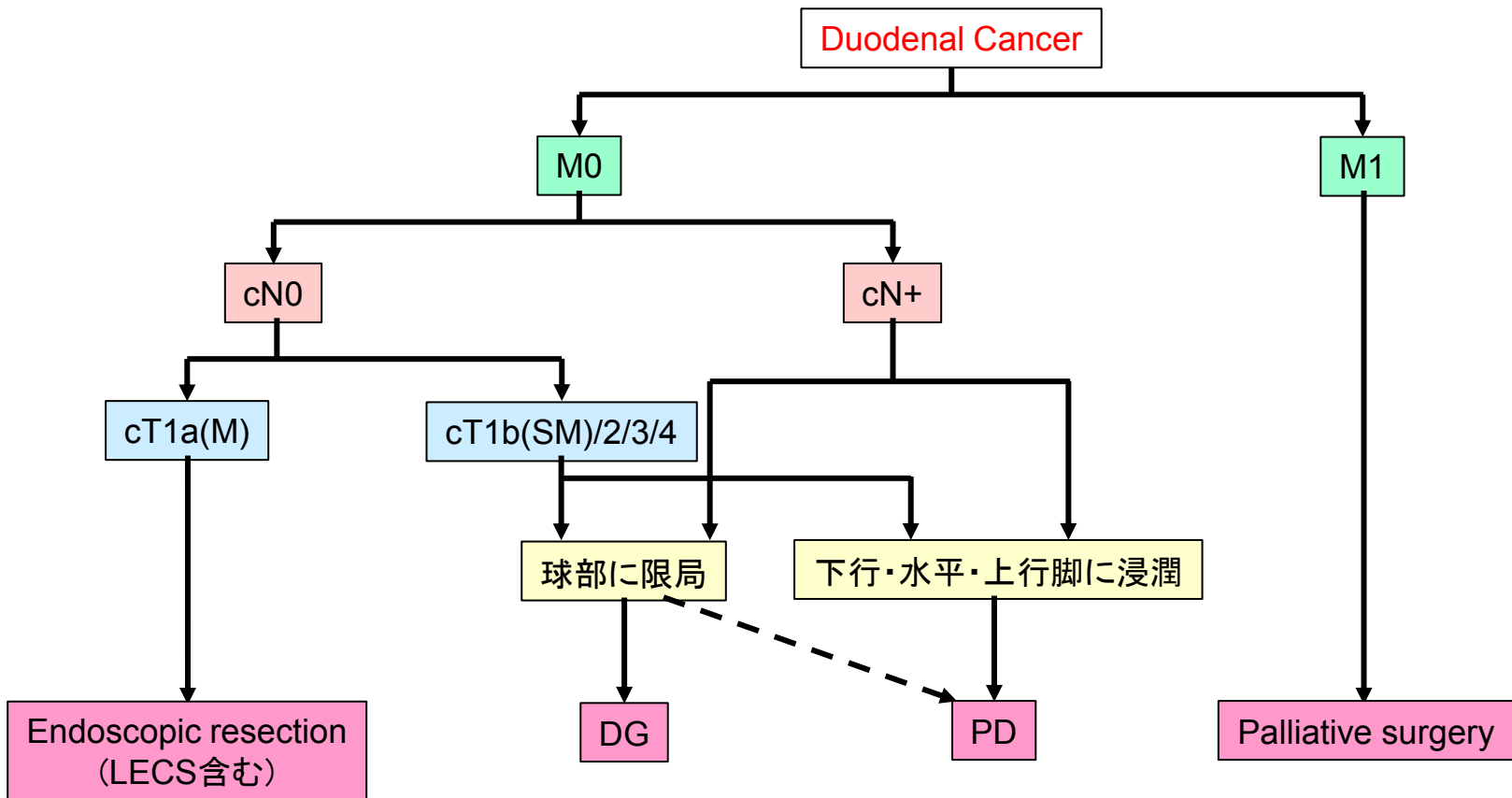




PD：胰頭十二指腸切除術

PR：十二指腸部分切除術（縮小手術）







## Clinical Questions 全提案①

- cq1 至適な手術術式は何か？ →CQ4
- cq2 術後補助療法は推奨されるか？ →CQ6
- cq3 深達度によるリンパ節郭清を含めた至適術式 →CQ2、CQ3、CQ4
- cq4 m癌であれば縮小手術は許容されるか？ →CQ2
- cq5 sm以深であれば、臍頭十二指腸切除術が必要か？ →CQ3
- cq6 領域リンパ節とは？(D1,D2とは？) →CQ3
- cq7 腫瘍主座による至適術式 →CQ4
- cq8 球部病変であれば、胃癌に準じた切除が妥当か？ →CQ4
- cq9 第III-IV部病変の場合、III/IV部切除だけで妥当か？ →CQ4
- cq10 第III-IV部病変の場合、SMA周囲LN節郭清は必要か？ →CQ3
- cq11 腫瘍主座により、LN節郭清範囲は異なるか？ →CQ3
- cq12 乳頭部前後による補助化学療法の選択 →CQ8
  - ・乳頭部口側病変：胃癌？乳頭部肛側病変：大腸癌？
- cq13 亜分類・免疫染色などにより、型分類が可能か？ →別グループ
- cq14 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？ →CQ1
- cq15 非乳頭部十二指腸癌に対する腹腔鏡内視鏡合同手術の適応は？ →CQ5
- cq16 十二指腸水平脚の表在型腫瘍に対して推奨される術式は？ →CQ4

## Clinical Questions 全提案②

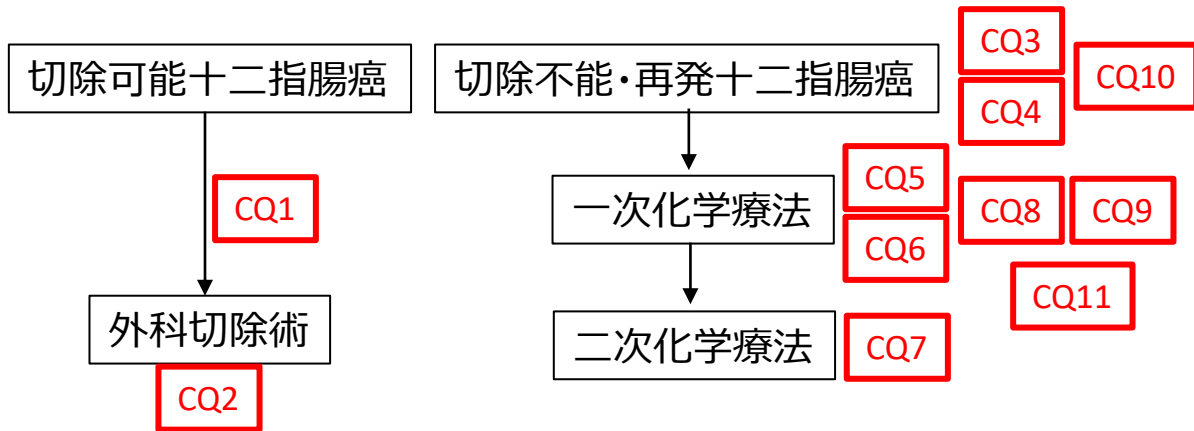
- cq17 腹腔鏡によるアプローチは推奨されるか？ →CQ5
- cq18 非乳頭部十二指腸癌(SM以深)に対するリンパ節郭清は推奨されるか？ →CQ3
- cq19 十二指腸癌根治切除後の補助化学療法は推奨されるか？ →CQ7
- cq20 治癒を目的とする手術療法の定義とその種類は何か？ →open question
- cq21 どのように切除範囲を決定するか？ →open question
- cq22 切除術式はどのように選択するか？ →open question
- cq23 手術療法においてリンパ節郭清は必要か？ 郭清範囲？ →CQ3
- cq24 緩和手術の定義と臨床的意義 →CQ6
- cq25 減量手術の定義と臨床的意義 →CQ6
- cq26 幽門側胃切除術が適応となる病変の局在と進行度は？ →CQ4
- cq27 臍頭十二指腸切除術が必要な病変の局在と進行度は？ →CQ4
- cq28 それぞれの局在(球部・下行脚・水平脚)における病変の至適リンパ節郭清範囲は？ →CQ3
- cq29 粘膜内がんにおいて内視鏡治療は推奨されるか？ →CQ1(内視鏡治療マター)
- cq30 SM以深のがんにおいて、臍頭十二指腸切除は推奨されるか？ →CQ4
- cq31 十二指腸腫瘍に対する、腹腔鏡下切除は推奨されるか？ →CQ5

## Clinical Questions 全提案③

- cq32 外科的切除の適応となる十二指腸癌とはどのようなものか？  
(**切除不能の十二指腸癌の定義**はどのようなものなのか?) →CQ6
- cq33 切除術式で推奨される術式はなにか? →CQ4  
(PD, 局所切除, LECS, 臍温存十二指腸切除, 球部の場合, 幽門側胃切除)
- cq34 リンパ節郭清の意義はあるのか? →CQ3
- cq35 推奨される郭清範囲は存在するのか? →CQ3
- cq36 内視鏡切除後に外科的追加切除が必要な症例は? →CQ4(別グループと重複)
- cq37 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?  
→CQ6
- cq38 推奨される術式はあるか?(胃空腸吻合, 十二指腸空腸吻合, 胃/腸ろう造設) →CQ6
- cq39 十二指腸癌のハイリスクにはどのようなものがあるか? →別グループ
- cq40 十二指腸における腫瘍類似病変にはどのようなものがあるか。 →別グループ
- cq41 どのような十二指腸腫瘍で癌を疑うべきか? →別グループ
- cq42 十二指腸腫瘍の診断で行うべき検査は? →別グループ
- cq43 十二指腸腺腫や良性十二指腸腫瘍に治療を行うべきか? →別グループ
- cq44 どのような症例が内視鏡治療の適応になるのか? →別グループ

## Clinical Questions 全提案④

- cq45 どのような症例がLECSの適応になるのか？ →open question
- cq46 どのような症例が縮小手術の適応になるのか？ →CQ4
- cq47 縮小手術にはどのような術式があるか →CQ1、CQ4
- cq48 どのような症例がPPPD/PDの適応になるのか？ →CQ4
- cq49 手術は症例の多い施設で行われるべきか？ →CQ9
- cq50 切除後の予後因子はどのようなものか？ →別グループ
- cq51 リンパ節郭清はどこまでおこなうべきか →CQ3
- cq52 十二指腸癌術後の生存率は？ →別グループ
- cq53 術後補助化学療法は行われるべきか？ →CQ7
- cq54 切除例に対する術後放射線療法・術後化学放射線療法は行われるべきか？ →CQ7
- cq55 切除不能十二指腸癌とはどのようなものか？ →CQ6
- cq56 切除不能十二指腸癌に対する十二指腸ステントorバイパス手術はどちらが推奨されるか？ →CQ6
- cq57 切除不能十二指腸癌に対するファーストラインの化学療法は何か？ →別グループ
- cq58 切除不能十二指腸癌に対するセカンドラインの化学療法は何か？ →別グループ
- cq59 切除不能十二指腸癌に放射線・化学放射線療法は行われるべきか？ →別グループ
- cq60 十二指腸水平脚早期癌に隣温存十二指腸切除術は許容されるか？ →CQ4



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

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？

第六回十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会議事録

2020年2月23日(日)10時00分～16時00分  
於:TKP 東京駅セントラルカンファレンスセンター

出席者

庄, 青山, 山下, 金治, 角嶋, 藤城, 室, 成田, 樋口, 藤井, 布部, 山田, 岡田, 井口, 山本, 金高, 堀松, 江島, 黒田, 浦岡, 江口, 永川, 加藤, 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

小寺, 山上, 牛久, 本間

(順不同, 敬称略)

議題

1 ガイドライン作成: 推奨作成(推奨文草案の供覧及び推奨度投票)

1.1 投票方法確認

- ・推奨度決定方法の確認(別紙参照)
- ・各 CQ に対して経済的/学術的利益相反に該当する委員は投票を辞退する(論文は筆頭著者及び Corresponding author が対象).
- ・疫学などの Background CQ には推奨をつけない。

1.2 疾患概念・診断・内視鏡治療

CQ1-1 「十二指腸癌の疫学について」(担当:角嶋先生)

- ・CQ 文・推奨文草案通り. Background CQ として推奨無し.

CQ1-2 「十二指腸癌のリスクは何か?」(担当:角嶋先生)

- ・CQ 文・推奨文草案通り. Background CQ として推奨無し.

CQ2-1 「十二指腸腺腫は治療対象か?」(担当:山本先生)

- ・CQ 文の変更無し.
- ・最終推奨文「非乳頭部十二指腸腺腫は治療対象であることを弱く推奨する。」に決定。(行うことを弱く推奨する:24/24 [100%]). 角嶋先生は参考文献著者のため投票辞退)
- ・組織が進行する→「異型度が増す」という表現に変更する. 治療が必要な理由は解説文に記載する.
- ・本 CQ における対象として Sporadic 症例と FAP 症例を分けて検討している経緯を解説文に記載する.

CQ2-2 「十二指腸腫瘍における腺腫と癌の鑑別をどのように行うか?」(担当:山本先生)

- ・推奨文に具体的な方法(デジタル画像強調法)を推奨文に明記すると強制力を持ちかねない.
- ・本来, 腺腫と癌の鑑別診断は病理で行うものではないという意見. 外科治療を前提とした場合は生検診断を行うことが一般的である. →CQ の意図として, 「内視鏡治療を前提した場合, (生検により内視鏡治療が困難になることがあるため)どこまで生検診断を行うべきか? 生検は求められるか?」ということ, Optical biopsy に関する推奨が意識されている. 一方, ガイドライン読者は広義の診断としてとらえる可能性があり, 作成側の意図が十分に伝わるかが不明.
- ・CQ 文・推奨文に「癌と腺腫の鑑別には生検が標準であるが」「内視鏡診断における」「内視鏡治療を考慮した場合」等の文言追加する意見, 推奨文を「内視鏡診断(白色光, デジタル画像強調法)や生検で総合的に診断する。」と包括的な回答にする意見.
- ・腺腫と癌の鑑別であって, (外科的治療や内視鏡治療など)治療法選択のための診断ではないこと, 検索ワードは内視鏡治療に限定していないことにも留意が必要.
- ・推奨文を「十二指腸腫瘍における腺腫と癌の鑑別には内視鏡診断と生検診断と内視鏡診断を含めて総合的に行うことを弱く推奨する。」で保留. 両方が必須であると受け取られかねない

表現は避ける。普遍性を考慮し、内視鏡診断に関する記載に特化しすぎないこと、原則は生検診断であるが生検診断を行わない方が良い場合もあることなども解説文に明記することを検討。

・推奨文を2段階にする意見(1. 癌と腺腫の最終診断は原則、病理組織診断による。2. 内視鏡治療を考慮する場合は内視鏡診断を弱く推奨する)。それぞれで推奨度を投票(ただし、前者は Background CQ であると考えられる)。

・CQ 文を「十二指腸腫瘍における腺腫と癌の鑑別には何が推奨されるか？」で一旦保留。

・推奨草案を「腺腫と癌の鑑別には組織診断が標準であるが、内視鏡治療を考慮する場合に、内視鏡診断で実施することを弱く推奨する。」で一旦保留。

・最終決定に至らず、次回全体会議に持ち越す。

#### CQ3-1 「MとSMの鑑別には何を用いる？」(担当:井口先生)

・CQ 文を「粘膜内癌と粘膜下層癌の鑑別には何が推奨されるか？」に修正することを全体で合意。

・正式な取り扱い規約がないため、「粘膜内癌」「粘膜下層癌」と記載する。

・最終推奨文「内視鏡を用いた肉眼型や色調で評価することを弱く推奨する。」に決定。(行うことを弱く推奨する:25/25 [100%])

#### CQ3-2 「遠隔転移診断」(担当:井口先生)

・CQ 文を「遠隔転移診断に何が推奨されるか？」に修正することを全体で合意。

・十二指腸癌を対象に検索すると対象文献は総論が1編のみ。造影CTが肝転移の検出に有効である可能性と報告されている。

・MRIやPETをどうするか？エビデンスはないが、現在の医療では日常的に実施されているという事実も考慮して委員会全体のコンセンサスとするべきではないかという意見。

・推奨文を「遠隔転移診断に造影CT検査を行うことを弱く推奨する。」で一旦保留。

・エビデンスレベルも未決。文献の数、推奨決定に至る根拠が有識者のコメントであれば「D:非常に弱い」となる。

・外科治療CQ3との整合性も考慮する。

・最終決定に至らず、次回全体会議に持ち越す。

#### CQ4-1 「治療ごとの成績」(担当:藤城先生)

・CQ 文を「十二指腸腫瘍に対する各種内視鏡治療の適応基準は何か？」に修正することを全体で合意。

・十二指腸腺腫を含む検討であることを解説文に明記する。

・最終推奨文「Polypectomy, EMR, ESD, LECSなどが行われているものの、各種治療法の適応基準はあきらかではない。」に決定。(推奨無し:25/25 [100%])

#### CQ4-2 「術者・施設要件はあるのか(ESD・LECSなど)」(担当:藤城先生)

・CQ 文を「各種内視鏡治療の術者・施設要件は何か？」に修正することを全体で合意。

・LECSは保険収載される見通しであるが、未だエビデンスが乏しいため今回のCQ、推奨草案から除外する。

・推奨草案中の high volume center の基準が明らかでない → 手技に習熟した術者、施設という表現に改める。

・CQに対する回答としては手技を実施しても良い条件を作成するべきという意見 → 明確な基準をもうけることは困難。安全性の観点から「手技に習熟していない者が安易にESDを行わないように喚起する」ことを意図とした推奨を作成する。

・EMR等、その他の内視鏡治療に関しては解説文に明記する。

・最終推奨文「術者・施設要件はあきらかではないが、ESDは手技に習熟した術者、施設による施行が弱く推奨される。」に決定。(行うことを弱く推奨する:25/25 [100%])

#### CQ5 「十二指腸非乳頭部表在性腫瘍に対する内視鏡治療後の偶発症予防は必要か？」(担当:加藤先生)



- ・CQ 文を「十二指腸非乳頭部表在性腫瘍に対する内視鏡治療後の偶発症予防は推奨されるか？」に修正することを全体で合意。
- ・エビデンスの総括:C(弱)
- ・すべての内視鏡治療ではなく EMR・ESD 時であることを推奨文に明記する。
- ・実臨床では施設の実情に応じて偶発症予防を実施されていることを考慮する。
- ・遅発性偶発症→偶発症, 治療後→治療時に文言を統一。
- ・最終推奨文「十二指腸 EMR, ESD 施行時に粘膜縫縮や PGA シートによる創部の被覆を含めた偶発症の予防を行うことを弱く推奨する。」に決定。(行うことを弱く推奨する:24/24 [100%], 加藤先生は参考文献著者のため投票辞退)

#### CQ6-1 「内視鏡治療後に追加手術を要する病変とは？」(担当:浦岡先生)

- ・CQ 文を「内視鏡治療後に外科的治療を行う推奨基準は何か？」に修正することを全体で合意。
- ・遺残病変に対する内視鏡的追加切除ではないことを意図して「外科的治療」と表現する。
- ・術式については外科 CQ で述べる。
- ・CQ に対する回答を 1 対 1 対応にするため, 分割切除に関する記述は推奨草案及び解説文から削除する。
- ・最終推奨文「粘膜下層癌, 脈管侵襲症例では追加手術を行うことを弱く推奨する。」に決定。(行うことを弱く推奨する:24/24 [100%], 角嶋先生は参考文献著者のため投票辞退)

#### CQ6-2 「内視鏡治療後のサーベイランスは, 局所ならびに異時性再発の早期発見に有用か？」(担当:加藤先生)

- ・CQ 文を「内視鏡治療後局所再発ならびに異時性多発の早期発見のために, 内視鏡によるサーベイランスは推奨されるか？」に修正することを全体で合意。
- ・最終推奨文「内視鏡治療後局所再発の早期発見のために内視鏡によるサーベイランスは, 行うことを弱く推奨する。」に決定。(行うことを弱く推奨する:25/25 [100%])
- ・異時性多発・サーベイランス間隔・期間に関するエビデンスがなかったため推奨文で言及しなかったことを解説文に明記する。

### 1.3 外科治療

#### CQ1 「十二指腸癌に対する外科的治療においてリンパ節郭清は推奨されるか？」(担当:山田先生)

- ・CQ 文の変更無し。
- ・提案する→「弱く推奨する」に統一。
- ・最終推奨文「十二指腸癌に対する外科的治療において, リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する。ただし, 粘膜内病変ではリンパ節郭清を省略できる可能性がある。」に決定。(行うことを弱く推奨する:24/25 [96%], 推奨無し:1/25 [4%])
- ・リンパ節郭清(膵頭十二指腸切除術)を行うことが生存期間延長に寄与するかどうかは確定的ではない一方で, 膵頭十二指腸切除術には合併症リスクを伴うことから, リンパ節郭清を行うことを推奨しないという意見もあった。

#### CQ2 「深達度や占拠部位を考慮し, 膵頭十二指腸切除を行うことと比較して, それ以外の術式を行うことは推奨されるか？」(担当:金治先生)

- ・CQ 文を「深達度や占拠部位を考慮し, 膵頭十二指腸切除術以外の術式を行うことは推奨されるか？」に修正することを全体で合意。
- ・CQ1 ではリンパ節郭清を行う術式として膵頭十二指腸切除術を念頭に置いているが, 実臨床では球部病変に対する幽門側胃切除術やⅢ部病変に対する分節切除術なども行われていることを鑑み, 占拠部位を考慮した術式も推奨するという意見→リンパ節転移頻度に関するエビデンスが乏しいため, いずれの術式も否定/肯定ができない。
- ・「①標準は膵頭十二指腸切除術である。②部位によっては他の術式も考慮される。」と②段階に分けた推奨作成にするという意見。→「標準(原則)」という表現は強制力が強くなる可能性。

・最終推奨文「粘膜下層以深の十二指腸癌では、臍頭十二指腸切除術以外の術式を行わないことを弱く推奨する。」に決定。(行わないことを弱く推奨する:20/25 [80%], 推奨無し:5/25 [20%])

・ガイドライン委員会の現時点でのコンセンサスとして、リンパ節郭清を行う術式とは臍頭十二指腸切除術であるという結論に至った。ただし、施設の実情や患者の状態に応じて、部位によってはその他の術式も選択肢として許容され得るという意見もあった。今後の研究課題であるという議論であったことを解説文に明記する。

CQ3「十二指腸癌外科切除後はどのようなフォローアップが推奨されるか？」(担当:青山先生)

・癌の再発診断を目的とした経過観察であることを明確にするため、CQ文を「十二指腸癌外科切除後の再発診断にはどのようなフォローアップが推奨されるか？」に修正することを全体で合意。

・術後のフォローアップ方法・間隔などを意図したCQであるが、フォローアップの期間・間隔に関しては不明であることを解説文に明記する。

・具体的なモダリティに関するエビデンスもないため、一般論として各種画像検査を推奨することを記載。臍頭十二指腸切除術後に内視鏡検査は必要ないと考えられるため草案より削除する。

・診断・内視鏡CQ3-2との整合性をとるべきか？ →治療前遠隔転移診断と術後再発診断は必ずしも同一ではないので、多少の齟齬は許容されると考える。

・血液検査を方法に加えるか？ →再発診断は画像診断で行うという考えに基づいて血液検査の必要性は明記しない。解説文に明記する。

・最終推奨文「十二指腸癌外科切除後は遠隔転移や局所再発の診断のために各種画像検査による慎重な経過観察を行うことを弱く推奨する。」に決定。(行うことを弱く推奨する:25/25 [100%])

CQ4「閉塞症状を伴う切除不能十二指腸癌に対する消化管吻合術や内視鏡的ステント挿入は推奨されるか？」(担当:金高先生)

・CQ文の変更無し。

・消化管吻合術と内視鏡的ステント挿入術の優劣ではなく、介入の意義を意図したCQ。

・Best supportive care に対する intervention の益・害を明らかにした文献はないが、実際には介入によりQOL改善やその後の薬物療法により生存期間延長を享受する患者がおり、日常臨床で実施されていることを考慮する。

・最終推奨文「消化管吻合術や内視鏡ステント挿入は、有効性が期待できる場合は行うことを弱く推奨する。」に決定。(行うことを弱く推奨する:25/25 [100%])

・ここにおける有効性では有効性はQOL改善や生存期間延長などを包括していることを解説文に明記する。

・介入に関する有効性のエビデンスは乏しく、推奨無しという案も検討されたが、実臨床をもとにガイドライン作成委員の意見を反映したコンセンサスであることを解説文に明記する。

#### 1.4 薬物療法

・次回委員会で討議予定

## 2 次回委員会

2.1 日時, 場所未定. 未決の CQ に関して討議, 推奨作成予定.

## 3 その他

3.1 システムティックレビュー協力者の所属・氏名確認.

3.2 推奨文解説の作成.

十二指腸癌外科的切除症例の  
臨床病理学的因子と予後に関する研究

研究代表者

奈良県立医科大学 消化器・総合外科学

教授 庄 雅之

〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840 番地

TEL 0744-22-3051 内線 3419 FAX 0744-24-6866

E-mail m-sho@naramed-u.ac.jp

研究事務局

奈良県立医科大学 消化器・総合外科学

診療助教 中川 顕志

〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840 番地

TEL 0744-22-3051 内線 3419 FAX 0744-24-6866

E-mail k-nakagawa@naramed-u.ac.jp

2019年4月10日 作成 (第1版)

## 目次

### 0. 概要

#### 0.1. シェーマ

#### 0.2. 目的

#### 0.3. 対象

#### 0.4. 予定症例数, 研究期間

#### 0.5. 問合せ

### 1. 目的

#### 1.1. 背景

#### 1.2. 研究の科学的合理性の根拠

#### 1.3. 適格基準

#### 1.4. 除外基準

#### 1.5. 検体採取時の同意の取得状況（保管検体を用いる研究の場合）

#### 1.6. 研究デザイン

#### 1.7. 研究期間

#### 1.8. 予定症例数

#### 1.9. 設定根拠

#### 1.10. 症例記録（Case Report Form : CRF）の作成

#### 1.11. CRF の自己点検

#### 1.12. CRF の送付

#### 1.13. CRF の保管

#### 1.14. CRF の修正手順

#### 1.15. 研究対象者への説明

#### 1.16. 同意

#### 1.17. 個人情報の利用目的

#### 1.18. 利用方法（匿名化の方法）

#### 1.19. データの二次利用

#### 1.20. 安全管理責任体制（個人情報の安全管理措置）

#### 1.21. 保存

#### 1.22. 廃棄

#### 1.23. 研究参加に伴って予測される利益と不利益の要約

#### 1.24. 研究計画の登録

#### 1.25. 研究結果の登録

#### 1.26. 研究結果の公表

#### 1.27. 研究機関の名称, 研究責任医師の氏名

1.28. 研究事務局, 共同研究機関, 研究責任者の役割・責任

1.29. 統計解析, 研究事務局, データセンター

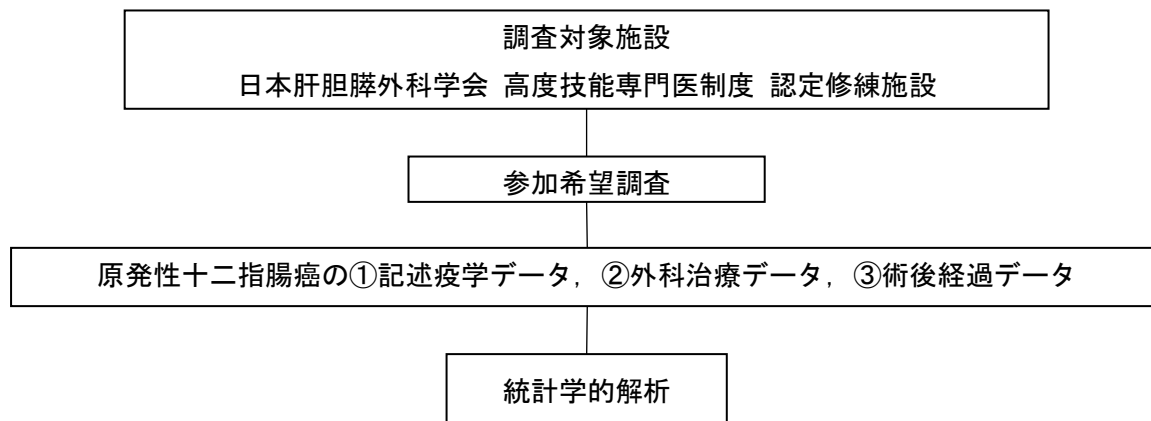
1.30. 研究に関する問合せ窓口

引用文献

別添 共同研究機関及び責任者一覧

## 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

十二指腸癌外科的切除症例の臨床病理学的因子と予後との関連を検証する。

### 0.3. 対象

当該施設において2008年1月から2017年12月の期間に、十二指腸癌に対して外科的切除を施行された症例。

### 0.4. 予定症例数, 研究期間

- (1) 予定症例数：1200例
- (2) 研究期間：2019年6月～2021年12月（追跡期間：2008年1月～2019年6月）

### 0.5. 問合せ先

- (1) 適格基準, 治療変更基準等, 臨床的判断を要するもの：研究代表者 庄 雅之
- (2) 登録手順, 記録用紙 (CRF) 記入等：研究責任者 中川 顕志

## 目的

十二指腸癌外科的切除症例の臨床病理学的因子と予後との関連を検証する。

## 背景と研究計画の根拠

### 1.1. 背景

十二指腸癌は全消化管の約 0.3%と稀な疾患であるため、治療成績や予後因子などについてまとまった報告は少ない<sup>1-6</sup>。従来、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渡る。一方、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、その適応には不明な点が多い<sup>7,8</sup>。また、病理学的特徴と予後との関係も十分に解明されておらず、至適治療方針の確立に至っていないのが現状である。

本研究では、十二指腸癌外科的切除症例の臨床病理学的特徴と予後との関連の検証から、術式や補助化学療法を含む、より適切な十二指腸癌治療指針を検討することを目的とする。

### 1.2. 研究の科学的合理性の根拠

十二指腸癌はその希少性ゆえに、第Ⅲ相臨床試験による十分な科学的根拠を元に確立された治療が存在しない。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り不十分である。十二指腸患者の生命予後向上に真に貢献するには、その病態を解明し至適治療戦略を確立することが必要であるが、単施設が一定期間に経験する症例は少数であり、エビデンスレベルの高い検討に必要な症例数を確保することは困難であると考えられる。そこで、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提案した。いまだ医学的根拠の乏しい十二指腸癌治療の実態を調査し、臨床病理学的因子と予後との関連の検証から、長期生存に必要な要因を明らかにする意義は大きいと考えられる。

## 研究対象者の選定方針

### 1.3. 適格基準

当研究参加施設 138 施設（別添）において 2008 年 1 月から 2017 年 12 月の期間に、十二指腸癌（悪性上皮性腫瘍）に対して外科的切除を施行された症例。

### 1.4. 除外基準

研究参加拒否の申し出があった症例

十二指腸乳頭部癌、神経内分泌腫瘍、GIST・悪性リンパ腫等の非上皮性腫瘍、転移性腫瘍

## 1.5. 検体採取時の同意の取得状況(保管検体を用いる研究の場合)

本研究では保管検体を用いない。

## 研究の方法, 期間

### 1.6. 研究デザイン

- ・多施設後ろ向き観察研究

### 1.7. 研究期間

倫理審査委員会の承認日から2021年12月31日まで

## 調査項目・方法

調査・検査項目

- 1) 通常の診療範囲内で収集する項目

「主要評価項目」

十二指腸癌術後生存期間, 無再発生存期間

「副次評価項目」

十二指腸癌予後因子

解剖学的及び病理組織学的特徴とリンパ節転移の関連性

補助化学療法と予後の関連性

腫瘍マーカーと臨床病理学的因子及び予後との関連性

収集するデータ

(術前項目)

年齢, 性別, BMI, ASA, 既往歴, 肉眼型, 病変部位 (I 部, II 部, III 部, IV 部), 血液検査所見 (術前リンパ球数, ヘモグロビン, アルブミン, CRP), 腫瘍マーカー値 (血清 CEA, CA19-9)

(手術関連項目)

手術日, 術式, 手術時間, 出血量, 輸血の有無, リンパ節郭清の有無, リンパ節郭清個数, 他臓器合併切除の有無

(術後項目)

病理診断 (UICC 第 8 版に準じる: 腫瘍径, 壁深達度, リンパ節転移個数, リンパ節転移部位, 組織型, 脈管侵襲, 癌遺残度, 腹水細胞診), 術後合併症 (Clavien-Dindo 分類), 術後在院日数, 術後補助療法の内容・施行期間, 最終予後確認日, 再発確認日, 再発有無, 再発部位, 転帰, 死因

- 2) 本研究のために特別に収集する項目

なし

評価方法

集積した症例データを用い, 主要評価項目, 副次評価項目に関して, 以下に示す統計学的手法を



用いて解析する。

## 予定症例数, 設定根拠

### 1. 8. 予定症例数

予定症例数：①本学 20 例 ②全体（多施設の場合） 1200 例

### 1. 9. 設定根拠

十二指腸癌はその解剖学的特性から、術式として膵頭十二指腸切除術を施行されることが最も多いと予想される。そこで、調査対象施設として日本肝胆膵外科学会の高度技能専門制度認定修練施設とした。また、局所切除術（腹腔鏡内視鏡合同手術）や幽門側胃切除術などをも行われていると予想されるため、当該施設の消化管外科も対象とした。我々の過去の臨床経験から、1施設あたりの年間症例数が1~2症例程度であると見積もり、研究参加138施設の10年間の症例数から試算すると該当症例数は2070例である。施設間症例数格差やデータ欠損などを勘案し、1200例の症例を集積予定とした。単一の症例集積数としては海外を含めて過去最大規模のものであり、十二指腸癌の病態解明に十分な症例集積が可能であると考えられる。

## 統計解析

### 解析方法

集積した症例を、Kaplan-Meier法およびLog-rank検定にて予後を解析する。術後の予後関連因子を、集積した背景データから単変量解析および多変量解析(Cox比例ハザードモデル)で検討する。2群間の割合の比較にはPearsonのカイ2乗検定を用いる。共変量の調整のためにLogistic回帰分析を行う。2群間の平均値の比較にはt検定を用いる。層別解析を行い、共変量の調整のために共分散分析を行う。

## データの管理方法, 自己点検の方法

### 1. 10. 症例記録(Case Report Form: CRF)の作成

- (1) CRFの記載の記入及び訂正は研究者等（担当医）が行う。
- (2) 研究協力者は、原資料が存在しその客観性が保証できる場合は、原資料からCRFに転記することが出来る。

### 1. 11. CRFの自己点検

- (1) 研究者等は、CRF内容と原資料（診療録、生データ等）の整合を確認する。
- (2) CRFと原資料に矛盾がある場合、その理由を説明する記録を作成する。
- (3) 研究機関の研究責任者または研究分担者は、作成されたCRFについてその内容を点検し、確認した上で共同研究機関の名称・研究責任者の氏名等を記載し当施設に提供してもらう。

## 1.12. CRF の送付

研究機関の研究責任者は、作成したCRFを電子メールでデータセンターに提出し、写しを保管する。提出先は下記とする。

### (CRFの提出先)

データセンター 井岡 真理子 [duodenum@naramed-u.ac.jp](mailto:duodenum@naramed-u.ac.jp)

住所：〒634-8521 奈良県橿原市四条町840番地 消化器・総合外科学 医局

TEL：0744-22-3051 内線3419

## 1.13. CRF の保管

研究機関の研究責任者は、作成したCRFを定められた手順にて原本または複写をデータセンターに提出し、写しを保管する。

## 1.14. CRF の修正手順

CRFを訂正する場合、研究機関の研究責任者はCRFの変更又は修正の記録を定められた手順にて提出しその写しを保管する。

## インフォームド・コンセントを受ける手続

### 1.15. 研究対象者への説明

該当なし

### 1.16. 同意

同意は取得せず、研究開始前に以下の情報を、原則、研究対象者のいる診療科のホームページ上で公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする

①研究概要（対象・目的・方法；他の機関へ提供する場合はその方法を含む.）、②研究の開示、③個人情報への扱い、④研究機関名、⑤研究責任者名、⑥相談窓口⑦研究対象者に研究への参加を拒否する権利を与える方法

## 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続

該当なし

## インフォームド・アセントを得る場合の手続

該当なし

## 情報公開の手続

本研究は、人体から採取された試料等を用いない研究であることから、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けず、研究の目的を含む研究の実施について情報を公開する。倫理委員会で承認の得られた情報公開資料をホームページに掲載することにより情報公開を行う。

## 個人情報等の取扱い

### 1.17. 個人情報の利用目的

研究の正しい結果を得るために、治療中だけではなく治療終了後も長期間にわたり研究対象者個人を特定して調査を行うこと、取得した情報を適切に管理することを目的として個人情報を利用する。

### 1.18. 利用方法(匿名化の方法)

研究対象者の個人情報は、研究対象者ID、生年月日を利用し、これ以外の個人情報は研究機関からデータセンターに開示しない。診療録番号は研究対象者IDに変換し、対応表により管理する。自施設、他施設のいずれにおいてもセキュリティに配慮した区域で管理する。

### 1.19. データの二次利用

二次利用しない。

### 1.20. 安全管理責任体制(個人情報の安全管理措置)

研究機関の研究責任者は、個人情報利用にあたり安全管理対策を講じ情報流出リスクを最小化する。

## 試料・情報等の保存・廃棄の方法

### 1.21. 保存

研究責任医師、研究機関の研究責任者、倫理委員会の設置者は、試料・情報等を以下の通り保存する。

保存者	保存する試料・情報等	保存期間
研究責任医師 研究機関の研究責任者	○人体から取得した試料・情報 ○研究機関において保存すべき 研究に係る文書または原資料 ○手順書 等	研究終了から5年もしくは論文等の発表から3年まで保管

## 1.22. 廃棄

研究責任医師、研究機関の研究責任者は、個人情報に注意して廃棄する。

### **研究対象者に生じる負担、予測されるリスク(起こりうる有害事象を含む)・利益、これらの総合的評価、負担・リスクを最小化する対策**

## 1.23. 研究参加に伴って予測される利益と不利益の要約

### (1) 予測される利益

本研究参加に伴う直接的な利益はないが、本邦における希少癌である十二指腸癌外科診療の実態が明らかにされるとともに、長期生存に寄与する因子を明らかにすることで、今後の十二指腸癌診療向上への貢献につながる。本研究で行われる診療行為はいずれも本研究の対象に対して適応が承認され保険適用され、いずれの治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、研究対象者の試験期間中の診療費はすべて研究対象者の保険および研究対象者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、研究対象者が本研究に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。

### (2) 予測される危険と不利益

本研究は患者情報による後方視的観察研究であり、診療録を用いた研究であるため個人情報の流出する危険性が懸念されるため厳重な情報管理を行う。具体的にはカルテから情報を得た時点で氏名、住所、生年月日等の個人を特定できる情報は削除し、個人情報とは無関係な番号を付番することによる、対応表を用いた匿名化を行う。データ解析の際には匿名化後のデータのみを扱うため、個人を特定できる情報は含まない。研究の成果を学会あるいは誌上に公開する際にも、個人を特定できる形で公表しないよう、厳重な管理を行う。本研究は患者情報による後方視的観察研究であるため、対象者に健康被害が生じることはない。

### **研究の資金源、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に関する利益相反に関する状況**

厚生労働省「稀少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の向上」研究班より科研費の提供

## 知的財産

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、奈良県立医科大学 消化器・総合外科に帰属する。具体的な取扱いや配分は協議して決定する。

## 研究に関する情報公開の方法

## 1.24. 研究計画の登録

登録を要しない。

## 1. 25. 研究結果の登録

研究責任医師は、公開データベース等に研究終了後に研究結果を登録しない。

## 1. 26. 研究結果の公表

研究責任医師は、研究終了後、研究対象者の個人情報保護に措置を講じた上で、遅滞なく研究結果を医学雑誌等に公表する。

結果の最終公表を行った場合、遅滞なく研究機関の長に報告する。

### 研究機関の長への報告内容, 方法

研究責任医師は、以下を研究機関の長に「研究の進捗状況等に関する報告書」により報告する。

- ・研究の進捗状況
- ・研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- ・研究終了／中止, 結果の概要

### 研究対象者等, その関係者からの相談等への対応

研究全般に関する問合せ窓口

(連絡先) 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 中川 顕志 連絡先 k-nakagawa@naramed-u.ac.jp  
TEL: 0744-22-3051 内線3419

プライバシーポリシーに関する問合せ窓口

(連絡先) 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 中川 顕志 連絡先 k-nakagawa@naramed-u.ac.jp  
TEL: 0744-22-3051 内線3419

### 研究対象者等に経済的負担または謝礼がある場合, その旨, その内容

なし

研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等、重要な知見が得られる可能性がある場合、研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む)の取扱い

なし

### 業務内容, 委託先の監督方法

なし

試料・情報が同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性／他の研究機関に提供する可能性がある場合、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

なし

## 研究計画書の変更

研究計画書を変更する場合、研究責任医師、研究機関の研究責任者は、倫理委員会の審査を経て研究機関の長の承認を得る。

研究計画書内容の変更を、改正・改訂の2種類に分けて取扱う。その他、研究計画書の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。

### (1) 改正 (Amendment)

研究対象者の危険を増大させる可能性のある、または主要評価項目に影響を及ぼす研究計画書の変更。各研究機関の承認を要する。以下の場合が該当する。

- ①被験者に対する負担を増大させる変更（採血、検査等の侵襲の増加）
- ②重篤な副作用の発現による除外基準等の変更
- ③有効性・安全性の評価方法の変更
- ④症例数の変更

### (2) 改訂 (Revision)

研究対象者の危険を増大させる可能性がなく、かつ主要評価項目に影響を及ぼさない研究計画書の変更。各研究機関の承認を要する。以下の場合が該当する。

- ①被験者に対する負担を増大させない変更（検査時期の変更）
- ②研究期間の変更
- ③研究者の変更

### (3) メモランダム／覚え書き (Memorandum)

研究計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らす、特に注意を喚起する等の目的で、研究責任医師から研究関係者に配布する研究計画書の補足説明。

## 研究の実施体制

### 1. 27. 研究機関の名称, 研究責任医師の氏名

研究代表機関・代表者：奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 教授 庄 雅之

### 1. 28. 研究事務局, 共同研究機関, 研究責任者の役割・責任

- ① 研究責任者：中川 顕志, 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学, 連絡先 k-nakagawa@naramed-u.ac.jp
- ② 研究事務局：中川 顕志, 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学, 連絡先 k-nakagawa@naramed-u.ac.jp
- ③ 共同研究機関・責任者：別添一覧参照

## 1. 29. 統計解析, 研究事務局, データセンター

- ① データセンター 井岡 真理子 住所: 〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840 番地 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 医局 TEL: 0744-22-3051 内線 3419 [duodenum@naramed-u.ac.jp](mailto:duodenum@naramed-u.ac.jp)
- ② 統計解析責任者: 氏名 中川 顕志, 所属 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学, 連絡先 [k-nakagawa@naramed-u.ac.jp](mailto:k-nakagawa@naramed-u.ac.jp)
- ③ データ管理者: 氏名 井岡 真理子 住所: 〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840 番地 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 医局 TEL: 0744-22-3051 内線 3419 [duodenum@naramed-u.ac.jp](mailto:duodenum@naramed-u.ac.jp)

## 1. 30. 研究に関する問合せ窓口

- ① 研究対象者(参加者)の登録方法: 連絡先 井岡 真理子, 所属 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学, 連絡先 [duodenum@naramed-u.ac.jp](mailto:duodenum@naramed-u.ac.jp), 住所: 〒634-8521 奈良県橿原市四条町840番地 消化器・総合外科学 医局 TEL: 0744-22-3051 内線3419
- ② 有害事象発生時の対応方法: 連絡先 井岡 真理子, 所属 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学, 連絡先 [duodenum@naramed-u.ac.jp](mailto:duodenum@naramed-u.ac.jp), 住所: 〒634-8521 奈良県橿原市四条町840番地 消化器・総合外科学 医局 TEL: 0744-22-3051 内線3419

## 引用文献

1. Bakaen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? Archives of surgery. 2000;135:635-41; discussion 41-2.
2. Hung FC, Kuo CM, Chuah SK, Kuo CH, Chen YS, Lu SN, et al. Clinical analysis of primary duodenal adenocarcinoma: an 11-year experience. Journal of gastroenterology and hepatology. 2007;22:724-8.
3. Lee SY, Lee JH, Hwang DW, Kim SC, Park KM, Lee YJ. Long-term outcomes in patients with duodenal adenocarcinoma. ANZ journal of surgery. 2014;84:970-5.
4. Solaini L, Jamieson NB, Metcalfe M, Abu Hilal M, Soonawalla Z, Davidson BR, et al. Outcome after surgical resection for duodenal adenocarcinoma in the UK. The British journal of surgery. 2015;102:676-81.
5. Jang BS, Park HJ, Kim K, Jang JY, Kim SW, Oh DY, et al. Role of Adjuvant Chemoradiotherapy for Duodenal Cancer: An Updated Analysis of Long-Term Follow-Up from Single Institution. World journal of surgery. 2018;42:3294-301.
6. Li D, Si X, Wan T, Zhou Y. Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: A systematic review. Asian journal of surgery. 2018.
7. Hoteya S, Yahagi N, Iizuka T, Kikuchi D, Mitani T, Matsui A, et al. Endoscopic submucosal dissection for nonampullary large superficial adenocarcinoma/adenoma of the duodenum: feasibility and long-term outcomes. Endoscopy international open. 2013;1:2-7.
8. Goda K, Kikuchi D, Yamamoto Y, Takimoto K, Kakushima N, Morita Y, et al. Endoscopic diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors in Japan: Multicenter case series. Digestive endoscopy. 2014;26 Suppl 2:23-9.

別添

共同研究機関及び責任者一覧

施設名	診療科名	担当者
済生会吹田病院	消化器・乳腺外科	寒原芳浩
名古屋大学医学部附属病院	腫瘍外科	水野隆史
兵庫県立がんセンター	消化器外科	藤野泰宏
香川大学医学部附属病院	消化器外科	岡野圭一
福井大学医学部附属病院	第一外科	村上 真
京都第二赤十字病院	外科	谷口弘毅
東京慈恵会医科大学附属病院第三病院	外科	岡本友好
川崎市立川崎病院	内視鏡室	相浦浩一
東京慈恵会医科大学附属病院	肝胆膵外科	古川賢英
東京慈恵会医科大学葛飾医療センター	外科	薄葉輝之
市立豊中病院	外科・消化器外科	野口幸藏
三重大学医学部附属病院	肝胆膵・移植外科	水野修吾
大阪府済生会中津病院	外科・消化器外科	新関 亮
弘前大学医学部附属病院	消化器外科	石戸圭之輔
名古屋市立大学病院	消化器・一般外科	松尾洋一
亀田総合病院	消化器外科	山田成寿
勤医協中央病院	消化器外科	吉田 信
仙台厚生病院	消化器外科	乙供 茂
九州大学病院	第一外科	森 泰寿
久留米大学病院	消化器外科	久下 亨
京都桂病院	消化器センター・外科	西躰隆太
大阪国際がんセンター	消化器外科	和田浩志
新潟県立中央病院	外科	青野高志
北野病院	消化器外科	内田洋一朗
近畿大学医学部附属病院	外科	松本逸平
君津中央病院	外科	海保 隆
長野市民病院	消化器外科	関 仁誌
金沢大学附属病院	消化器・腫瘍・再生外科学	田島秀浩
浜松医科大学医学部附属病院	第二外科	坂口孝宣
福島県立医科大学附属病院	肝胆膵・移植外科	丸橋 繁
広島大学病院	第一外科	中川直哉
福井県済生会病院	外科	寺田卓郎



岐阜大学医学部附属病院	腫瘍外科	今井 寿
奈良県総合医療センター	消化器・肝臓・胆のう・膵臓外科	高 濟峯
熊本赤十字病院	外科	横溝 博
大分大学医学部附属病院	消化器外科	平下禎二郎
東京医科歯科大学医学部附属病院	肝胆膵外科	小川康介
静岡県立静岡がんセンター	肝胆膵外科	大木克久
九州がんセンター	肝胆膵外科	杉町圭史
高知大学医学部附属病院	消化器外科	並川 努
北海道大学病院	消化器外科Ⅱ	海老原裕磨
大垣市民病院	外科・消化器外科・小児外科・乳腺外科	前田敦行
岡山済生会総合病院	外科	三村哲重
和歌山県立医科大学附属病院	外科学第2講座	岡田健一
虎の門病院	消化器外科	橋本雅司
山形大学医学部附属病院	第一外科	高橋良輔
岩国医療センター	外科・消化器外科・乳腺外科	木村裕司
横浜市立大学附属病院	消化器・腫瘍外科	小坂隆司
豊橋市民病院	一般外科	平松和洋
北里大学病院	肝胆膵外科	田島 弘
防衛医科大学校病院	肝・胆・膵外科	永生高広
東北大学病院	総合外科 肝胆膵・移植グループ	川口 桂
総合南東北病院	消化器センター	阿部 幹
山口大学大学院	消化器・腫瘍外科学	永野浩昭
兵庫医科大学	肝・胆・膵外科	鈴木和大
札幌厚生病院	外科	田原宗徳
前橋赤十字病院	外科	荒川和久
広島市立広島市民病院	外科	塩崎滋弘
JA 尾道総合病院	外科・内視鏡外科・肛門科	天野尋暢
日本大学医学部附属板橋病院	消化器外科	中山壽之
JA 広島総合病院	外科	佐々木 秀
国立がん研究センター東病院	肝胆膵外科	後藤田直人
大阪医科大学	一般・消化器外科学教室	廣川文鋭
愛知県がんセンター	消化器外科部	奥野正隆
呉医療センター・中国がんセンター	外科	首藤 毅
宮崎大学医学部附属病院	肝胆膵外科	旭吉雅秀
市立秋田総合病院	理事兼副院長	佐藤 勤

群馬県済生会前橋病院	外科・腹腔鏡外科センター	細内康男
新潟県立新発田病院	外科	塚原明弘
鹿児島大学病院	消化器・乳腺・甲状腺外科	田上聖徳
熊本大学医学部附属病院	消化器外科	山下洋市
杏林大学医学部附属病院	消化器・一般外科	鈴木 裕
福山市民病院	消化器外科、肝胆膵外科	日置勝義
神戸市立医療センター中央市民病院	外科	北村好史
埼玉県立がんセンター	消化器外科	網倉克己
神奈川県立がんセンター	肝胆膵外科	森永聡一郎
北九州市立医療センター	消化器外科、内視鏡外科	小菌真吾
富山県立中央病院	外科	天谷公司
東京医科大学八王子医療センター	消化器外科・肝胆膵外科	千葉斉一
長崎医療センター	外科	黒木 保
熊本地域医療センター	外科	杉田裕樹
東京女子医科大学	消化器外科学（消化器・一般外科）	樋口亮太
JCHO 九州病院	肝胆膵外科	川本雅彦
春日井市民病院	外科	山田美保子
埼玉医科大学国際医療センター	消化器外科（肝胆膵外科）	渡邊幸博
武蔵野赤十字病院	外科	高松 督
島根大学医学部	消化器総合外科	川畑康成
大阪赤十字病院	消化器外科	森 章
新潟大学	消化器一般外科	廣瀬雄己
富山大学	消化器・腫瘍・総合外科	吉岡伊作
茨城県立中央病院 地域がんセンター	診療情報室	須能まゆみ
愛媛県立中央病院	消化器外科	河崎秀樹
慶応義塾大学	外科学教室 一般・消化器外科	北郷 実
名古屋セントラル病院	消化器外科	大島健司
大阪大学医学部附属病院	消化器外科	岩上佳史
天理よろづ相談所病院	消化器外科	待本貴文
東京医科大学茨城医療センター	消化器外科	鈴木修司
八尾市立病院	外科	橋本安司
群馬大学医学部附属病院	総合外科学講座 肝胆膵外科学分野	新木健一郎
市立函館病院	消化器外科	中西一彰
自治医科大学付属さいたま医療センター	外科	渡部文昭
北海道消化器科病院	外科	田本英司
大阪警察病院	消化器外科	古川健太
自治医科大学	消化器一般外科	三木 厚

大分県立病院	外科	宇都宮 徹
市立宇和島病院	外科	中村太郎
愛媛大学	肝胆膵移植外科	坂元克考
岩手医科大学	肝胆膵移植外科	片桐弘勝
国立病院機構大阪医療センター	外科	宮本敦史
聖マリアンナ医科大学	消化器・一般外科	小林慎二郎
いわき市医療センター	外科	吉田 寛
山形県立中央病院	外科	飯澤 肇
大阪市立総合医療センター	肝胆膵外科	金沢景繁
堺市立総合医療センター	肝胆膵外科	中平 伸
ベルランド総合病院	肝胆膵外科	小川雅生
磐田市立総合病院	外科	落合秀人
帝京大学	外科（肝胆膵）	川村幸代
獨協医科大学埼玉医療センター	外科	野呂拓史
東京医科大学病院	消化器外科	刑部弘哲
藤田医科大学ばんなね病院	消化器外科	浅野之夫
旭川医科大学	外科	今井浩二
福山医療センター	消化器外科	北田浩二
大津赤十字病院	外科	廣瀬哲朗
藤田医科大学	外科	安田 顕
秋田大学医学部附属病院	消化器外科	打波 宇
栃木県立がんセンター	肝胆膵外科	富川盛啓
信州大学医学部附属病院	外科	清水 明
昭和大学病院	消化器・一般外科	青木武士
松山赤十字病院	外科	的野る美
東邦大学医療センター大森病院	外科	前田徹也
関西医科大学	胆膵外科	里井壯平
関西労災病院	肝・胆・膵外科	武田 裕
名古屋第一赤十字病院	一般消化器外科	三宅秀夫
東京大学医学部附属病院	肝胆膵外科	有田淳一
岡山大学病院	消化器外科学	黒田新士
がん研究会有明病院	肝・胆・膵外科	伊藤寛倫
東京大学医学部附属病院	胃食道外科	山下裕玄

厚生労働委託事業 EBM 普及推進事業  
診療ガイドライン作成オンデマンドセミナー 議事録

日時：2019年7月3日(水) 13:00～17:00

場所：日本医療機能評価機構 10階大会議室

参加者 金高、廣瀬、丸川、關谷、橋本、金治、青山、黒田、本間、井口、中川、堤、木口、樋口、中澤、能澤、布部、藪内、吉田、角嶋 (順不同 敬称略)

## 概要

1. オリエンテーション 講師(森實氏、佐々木氏)紹介
2. 講義① 診療ガイドライン作成の全体像  
MINDS 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 を参照しながら、診療ガイドライン作成の全体像(スコープ作成、システマティックレビュー(SR)、推奨作成、最終化)について学んだ。
3. 講義② 診療ガイドライン作成のための SR 総論  
SR の定義、定性的 SR、定量的 SR、レジストリー(PROSPERO)の紹介、SR のフロー(1.エビデンス収集、2.スクリーニング、3.個々の報告評価、4.総体評価、5.SR レポート)および推奨作成に必要な情報として「エビデンスの確実性」「益と害のバランス」について学んだ。
4. 実習 I 個々の研究報告評価  
実際の randomized-controlled study(RCT)の論文例を用い、報告評価法を学ぶためにアウトカム毎の評価ドメイン(バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確性、出版バイアス)を個人で評価し、次に二人 1 組でその評価について議論した。最後に、模範回答例を参考に考え方のプロセスを学んだ。
5. 講義③ メタアナリシス  
メタアナリシスの手法、ソフトウェアの紹介、結果を示す Forest plot や Funnel Plot の見方について学んだ。また、研究間の異質性のアセスメントとしては統計学的な異質性の評価では測定困難であることから、バイアスリスク、非直接性、報告バイアス、非一貫性などの定性的評価と合わせてメタアナリシスの結果を評価することを学んだ。
6. 実習 II メタアナリシス  
Review Manager (RevMan)を用いて 3 つの RCT 論文のメタアナリシスを実際に行った。
7. 講義④ エビデンス総体評価  
エビデンス総体の確実性について、質と強さのグレーディング、グレードに関わるドメイン(バイアスリスク、非一貫性、非直接性、不精確性、出版バイアス、効果の大きさ、量反応関係、効果減弱交絡因子)について学んだ。
8. 実習 III エビデンス総体評価  
4 つの RCT のメタアナリシスを例として用い、バイアスリスク、非一貫性、不精確性を評価し、エビデンスの強さと重要性の総体評価を個々で行い、次に二人 1 組でその評価を議論した。最後に模範解答例とその考え方のプロセスを学んだ。
9. 質疑応答、アンケート記入

厚生労働省・平成 29 年度がん対策推進総合研究事業「希少がん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)」班会議

進行固形腫瘍患者における DNA ミスマッチ修復機能欠損検査ガイドライン作成プロジェクト 第 1 回プロジェクト会議 議事録

日時

平成 30 年 3 月 4 日(日) 17:00～19:00

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  
吉野 孝之 国立がん研究センター東病院  
室 圭 愛知県がんセンター中央病院  
谷田部 恭 愛知県がんセンター中央病院  
赤木 究 埼玉県がんセンター  
西山 博之 筑波大学  
高野 忠夫 東北大学  
平沢 晃 慶応義塾大学  
西原 広史 慶應義塾大学  
前田 修 名古屋大学  
落合 淳志 国立がん研究センター先端医療開発センター  
土原 一哉 国立がん研究センター先端医療開発センター  
池田 公史 国立がん研究センター東病院  
三島 沙織 国立がん研究センター東病院  
馬場 英司 九州大学 (オブザーバー)  
北野 滋久 国立がん研究センター中央病院 (オブザーバー)  
藤原 豊 国立がん研究センター中央病院 (オブザーバー)  
廣中 秀一 大分大学 (オブザーバー)  
成田 有希哉 愛知県がんセンター中央病院 (オブザーバー)  
谷口 丈晃 三菱総合研究所  
折居 舞 三菱総合研究所  
川上 明彦 三菱総合研究所

・ Agenda overview / objectives Current situation of MSI-H Cancer (吉野)

・ MSI-H / dMMR cancer に対する抗 PD-1 抗体の米国での承認・治療開発の現状、日本国内のデータと取り組みについて説明。

・多癌種にわたる希少フラクションの検討となるため、JSMO を中心として本ガイドライン作成を策定することも考えられた。しかしながら、現在 JSMO は、がん免疫療法ガイドライン改訂版作成作業中であり、改訂版の中に本件を盛り込もうとすると大幅な内容変更と膨大な追加作業が必要となる。現時的に困難である。また、JSMO 内で本ガイドライン策定のために新たな組織を構築することは業務や作成メンバー招集の観点で不可能である。以上から JSMO での策定は極めて困難であると判断した。適切な人材が少ない癌種(婦人科・泌尿器系がんなど)での検討が必要であり、JSCO と連動した研究費(希少がんへの小寺班)がある点から JSCO 主導で本プロジェクトを企画したただし、他学会(JSMO、日本病理学会、検査系の学会など)との連携や協力は必須であろう(愛知がん・室先生)。

#### ・ Issue on MSI-H Non-CRC (赤木)

・ DNA mismatch repair、検査、臨床的意義、Lynch syndrome について説明。ガイドラインを作成する上での考えられる問題提起。

#### ・ Next generation MSI-H / dMMR testing (土原)

・ 国内で行われている NGS パネルを用いたデータを紹介。4 月よりがんゲノム医療中核拠点病院が指定されるにあたり、考えられているゲノム関連検査の種類とその活用方策について説明。

#### ・ Proposed ASCO / JSCO initiative Survey (三島)

・ MSI-H / dMMR cancer に対する日本・ESMO・NCCN ガイドラインの現状について説明。予定している Survey 内容を紹介。

・ 現在世界全体でコンセンサスが得られていない状況である。ASCO / JSCO 共同でガイドラインをまず作成し、その後日本の医療現状に合わせた日本語版のガイドライン策定を予定している。(東病院・吉野先生)

Q. 年次的に大腸がん・胃がん・子宮内膜がんで MSI/MMR test 施行率が pembrolizumab の承認前から比較的高いのは、以前から Lynch syndrome として確立されているためであり、その承認後の上昇もそのベースがある分、普及しやすかったのではないかと。逆に NCCN ガイドラインに記載があるにも関わらず 4 割程度の施行率というのはむしろ低いとも考えられるが、どう考えているのか。(愛知がん・室先生)

A. Universal screening として確立している領域でも検査率は高いとは言えない。企業とは独立で全癌腫において Survey を行い、それをもとに discussion することに意味があると考えられる。(東病院・吉野先生)

・ 産婦人科学会発刊のガイドラインでは遺伝性腫瘍の観点より外来診療レベルでも考慮するように推奨されている。(慶応大学・平沢先生)

・ Survey については現在アメリカ側と交渉中である。日米間の比較や年次変化の調査を予定している。(東病院・吉野先生)

・ 臓器横断的というだけでなく、原発不明がんという観点からも進めていく事が重要である。(愛知がん・谷田部先生)

Q. どの程度のタイムラインを予定しているのか。アメリカでの Survey とガイドラインは関係あるの

か。やるべきプロジェクトではあるが、厚労省等が認めた範囲でガイドラインを作成していくべきではないか。臓器横断的なガイドラインを作成する為には JSCO が調整し各学会共同で連携していくべきではないか。(がんセンター・落合先生)

A. 1年以内の作成を予定している。Surveyを行い、データの存在しない癌腫を含め専門家からの意見を反映したガイドライン作成が必要である。既に承認されているアメリカでの現状を調査し、世界でのコンセンサスが得られるガイドラインを作成する。その後日本の現状に合わせたものへ調整する事が重要である。本メンバーでガイドラインを作成していく予定である。JSCO 理事会の許可は得られているが、プロジェクトが始動したばかりであり細かい点については調整中である。(東病院・吉野先生)

JSCO 主導で臓器横断的にガイドラインを作成するために各学会と連携して進めていく。(名古屋大学・小寺先生、愛知がん・室先生)

Q. 今まで ASCO / JSCO 共同でガイドラインを作るという経験は JSCO にあるのか。ASCO が作成したガイドラインに対し日本がコメントするという形をとるのか。(筑波大・西山先生)

A. 今までに ASCO / JSCO 共同で行った経験はない。JSCO・JSMO はガイドラインを協力して作成する方向性をとっており、JSCO 主導で問題ないと考えられる。(名古屋大学・小寺先生) JSCO 主導で進めていく。作成も日本が主導し行っていく予定である。(東病院・吉野先生) JSMO ではがん免疫療法ガイドライン改訂版を現在作成しており、両学会が情報共有しながら JSCO 主導で行う方が良いと考えている。(愛知がん・室先生)

室先生からの経緯のご説明は理にかなっていると考えられるため、JSCO 主導で作成されることに問題はないと考えます。(中央病院・北野先生)

・このガイドラインを作成するにあたりそれぞれの先生方に専門家として contribute して欲しいと考えている。(東病院・吉野先生)

・小児がんを本ガイドラインに含むか

現在まだ小児がんにおける MSI-H / dMMR についてのデータはない。200 例の小児がんを対象とした試験が行われており、その結果が初めての報告となる。(東病院・吉野先生)

・小児がんについても Survey を行い、本質的にはガイドラインへ含めた方が良いのではないかと。(中央病院・藤原先生)

・小児がんについては全体数が少ないため、本ガイドラインへ含める事が理想的であると考えられる。(がんセンター・落合先生)

・小児がんの専門家と相談し進めていく。一度、名古屋大学の有識者と相談する。(東病院・吉野先生)

・アメリカでも小児がんを成人の考え方の枠組みに盛り込み進めていく方向でいる。(Dr. Sharon Plon, Professor, Departments of Pediatrics/Hematology-Oncology, Molecular and Human Genetics, and Human Genome Sequencing Center, Baylor College of Medicine. Director, Cancer Genetics and Genomics Program at Texas Children's Hospital. Co-chair, Germline Reporting Committee, Children's Oncology Group/NCI Pediatric MATCH) (がんセンター・土原先生)

・JCCG(日本小児がん研究グループ)の中央診断と情報共有を進めていくのが良い。成育医療センターの加藤先生と一度相談するのが良いのではないかと。(がんセンター・落合先生)

Q. Survey について、どの line が推奨されるかという点については癌腫によって異なるがどのようにしていくのか。(中央病院・藤原先生)

A. 癌腫毎に異なった選択が出来るように Survey を作成している。(東病院・吉野先生)

・頻度の低い腫瘍を扱うことになるが、その頻度がその他の MSI に関連する遺伝子(POLE 等)と同等な

までになることはないか、その場合はどの遺伝子変異までを扱うべきか議論が必要である。(愛知がん・谷田部先生)

Q. ASCO/JSCO のすみ分けはどのようになっているのか。検査のみを対象とするのか。(大分大学・廣中先生)

A. すみ分けはまだ決まっていない。臨床医がどのような対象に、どのような検査をやるか、どのような治療を行うかについてまで踏み込んだものを作成する。(東病院・吉野先生)

Q. まずは各臓器毎に構築し、共通部分を総論として作成するのが良いのではないか。(埼玉がん・赤木先生)

A. ASCO 側とも協議になるが、エッセンスを抽出し作成していく。(東病院・吉野先生)

Q. 投与歴がないような腫瘍についてはどのように作り込んでいくか。(筑波大・西山先生)

A. Survey に subspecialty も網羅出来るように作成している。(東病院・吉野先生)

・来年度の資金源については現在調整している。(東病院・吉野先生)

文責 三島沙織、吉野孝之、小寺泰弘





# Current Clinical Practice Pattern In Routine Deficient DNA Mismatch Repair Tests To Identify Patients Who Are Appropriate For Immunotherapy

– Internet Questionnaire Across Japanese Oncology Societies –

**Saori Mishima<sup>1)</sup>, Hiroya Taniguchi<sup>1)</sup>, Yasuhiro Kodera<sup>2)</sup>, Takayuki Yoshino<sup>1)</sup>**

1) Department of Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East

2) Department of Gastrointestinal Surgery, Nagoya University

The 57th Annual Meeting of the Japan Society of Clinical Oncology

## **Disclosure of Conflict of Interest**

*Name of first author: Saori Mishima*

I have no COI  
with regard to our presentation.

# Backgrounds

- An anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor was established for the treatment of deficient DNA Mismatch Repair (dMMR) advanced/recurrent solid tumors<sup>1)2)</sup>.
- In December 2018, pembrolizumab was approved and reimbursed in Japan for this tumor-agnostic indication.
- This decision potentially affects current clinical practice pattern.
- A little is known about current clinical practice pattern in routine dMMR tests to identify patients who are appropriate for immune checkpoint inhibitors.

1) Diaz LA. et al. *Ann Oncol.* 2019; 30(suppl\_5): 11740

2) Lenz HJ. et al. *JCO.* 2019; 37(suppl\_15): 3521

# Objective

- The objective of this survey is to better understand current clinical practice patterns for MSI / MMR tests to identify patients that are appropriate for immune checkpoint inhibitors.

# Methods

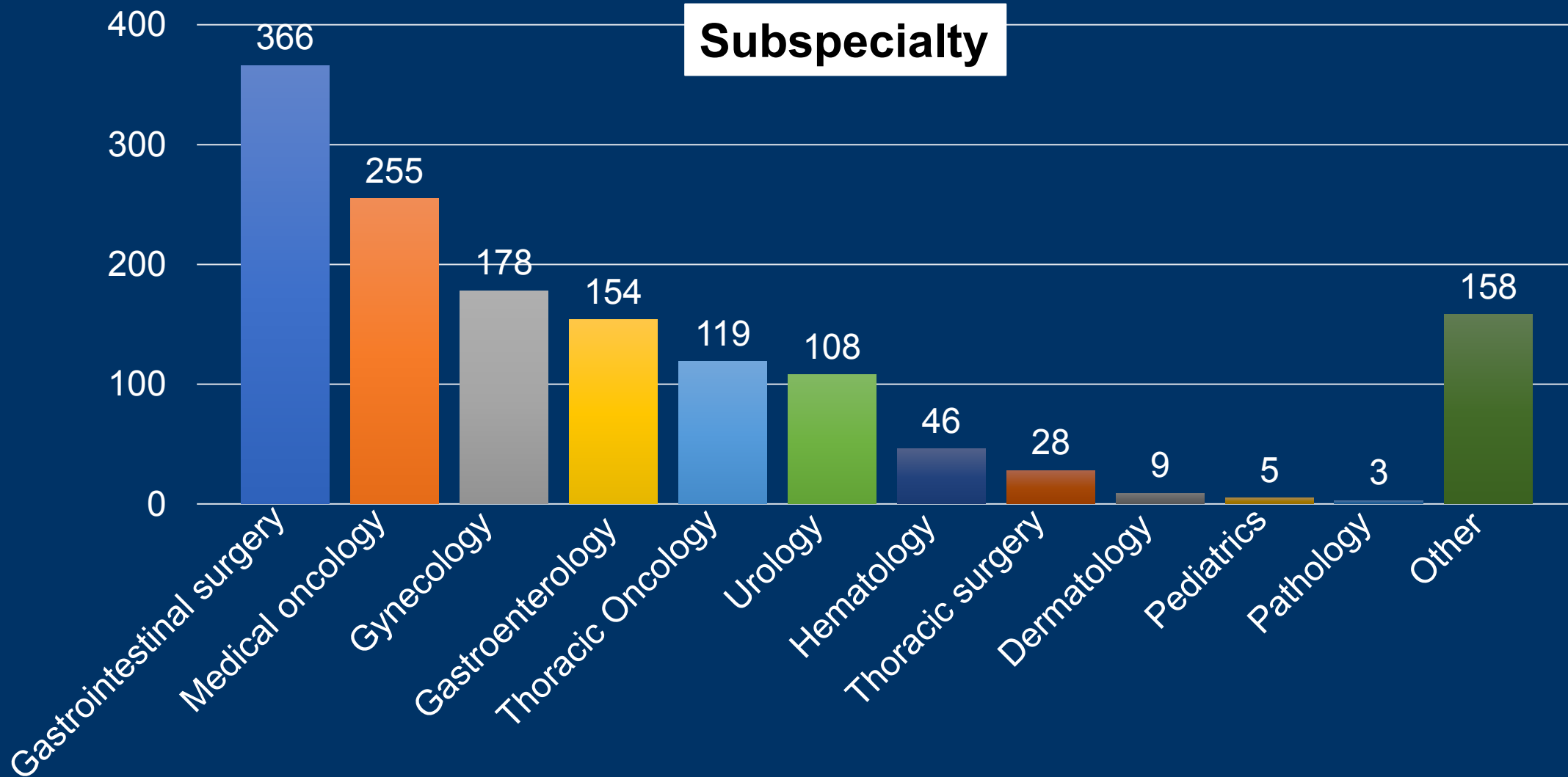
- Official internet questionnaire was conducted from January 15th to February 15th in 2019 toward physician members in Japan Society of Clinical Oncology (JSCO) and Japanese Society of Medical Oncology (JSMO).

# Survey Results

- Total response: 1,325 physicians

\*Multiple answers allowed

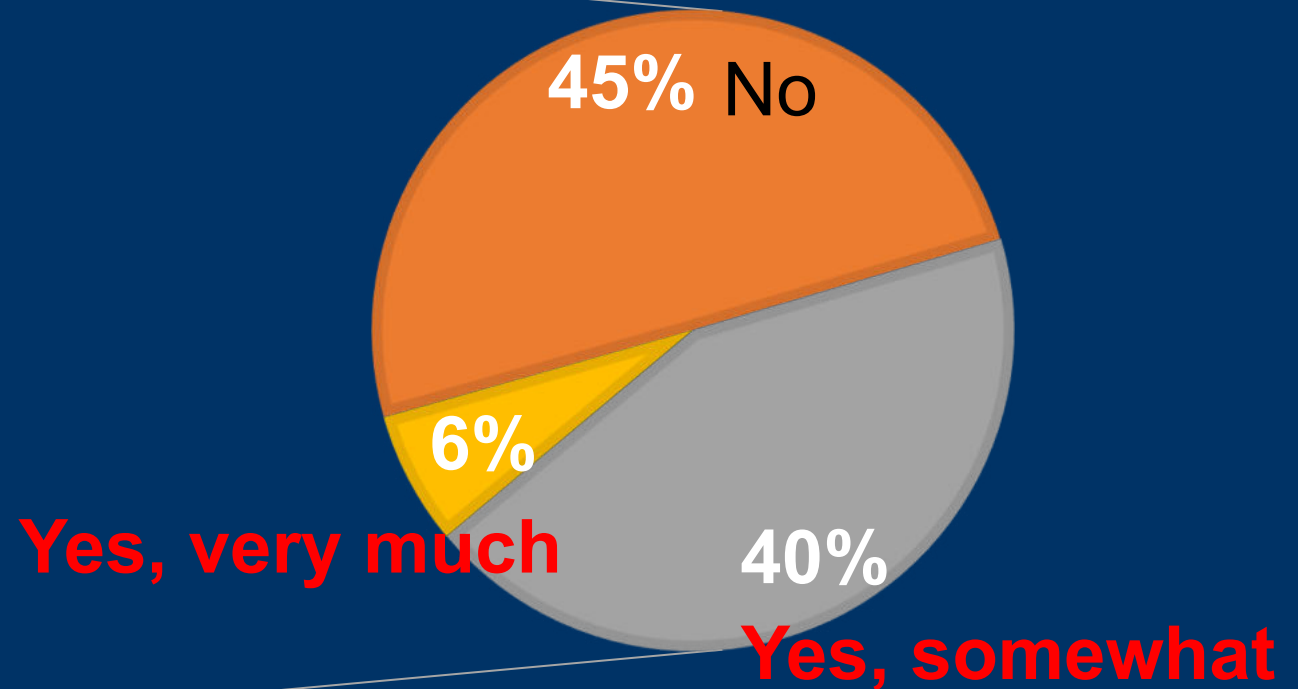
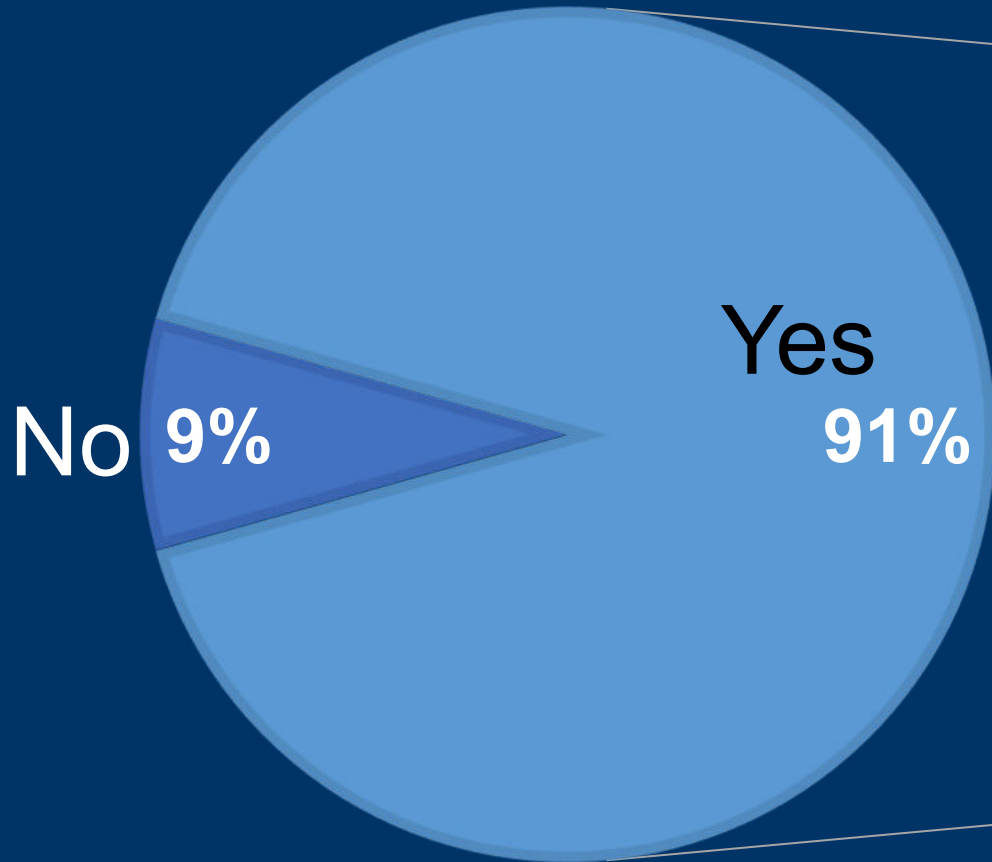
## Subspecialty



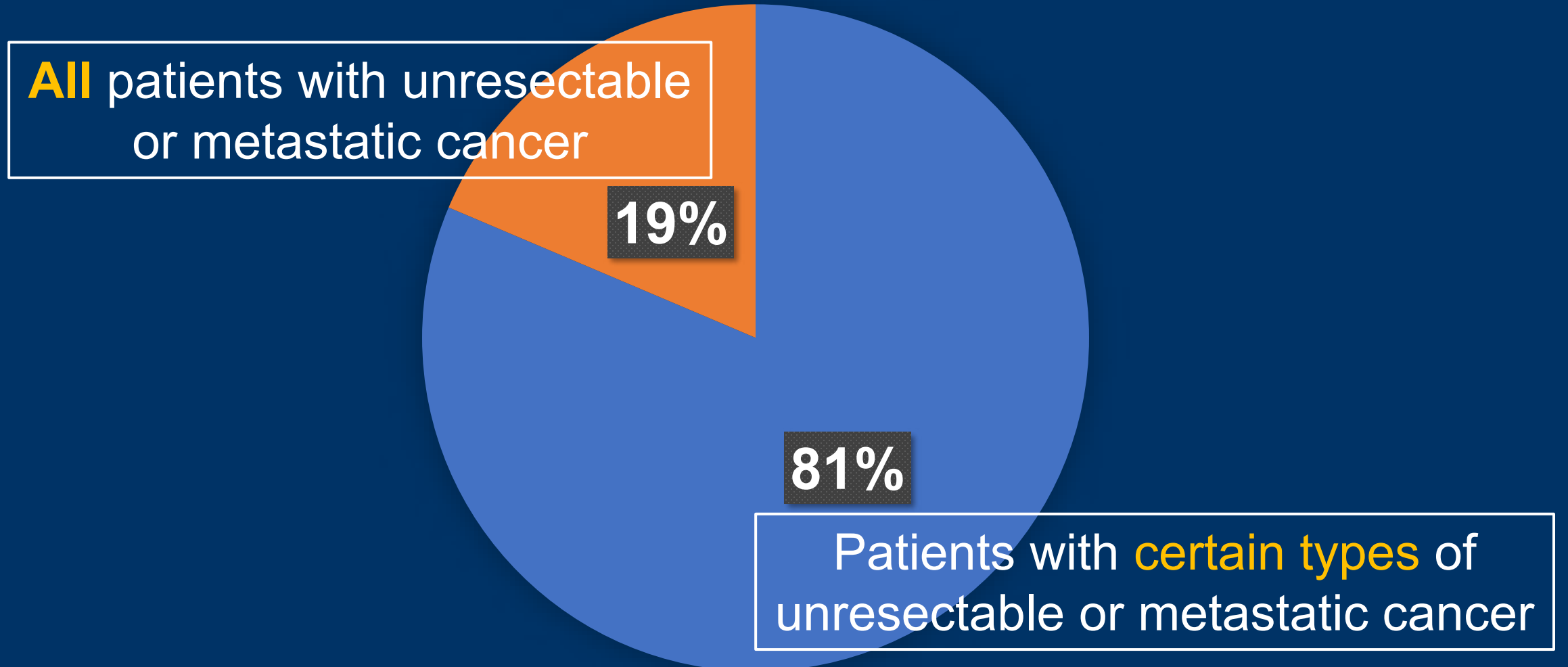
# Awareness

Q. Are you aware that pembrolizumab has been approved for patients with locally progressive and metastatic microsatellite instability-high (MSI-H) cancers in Japan?

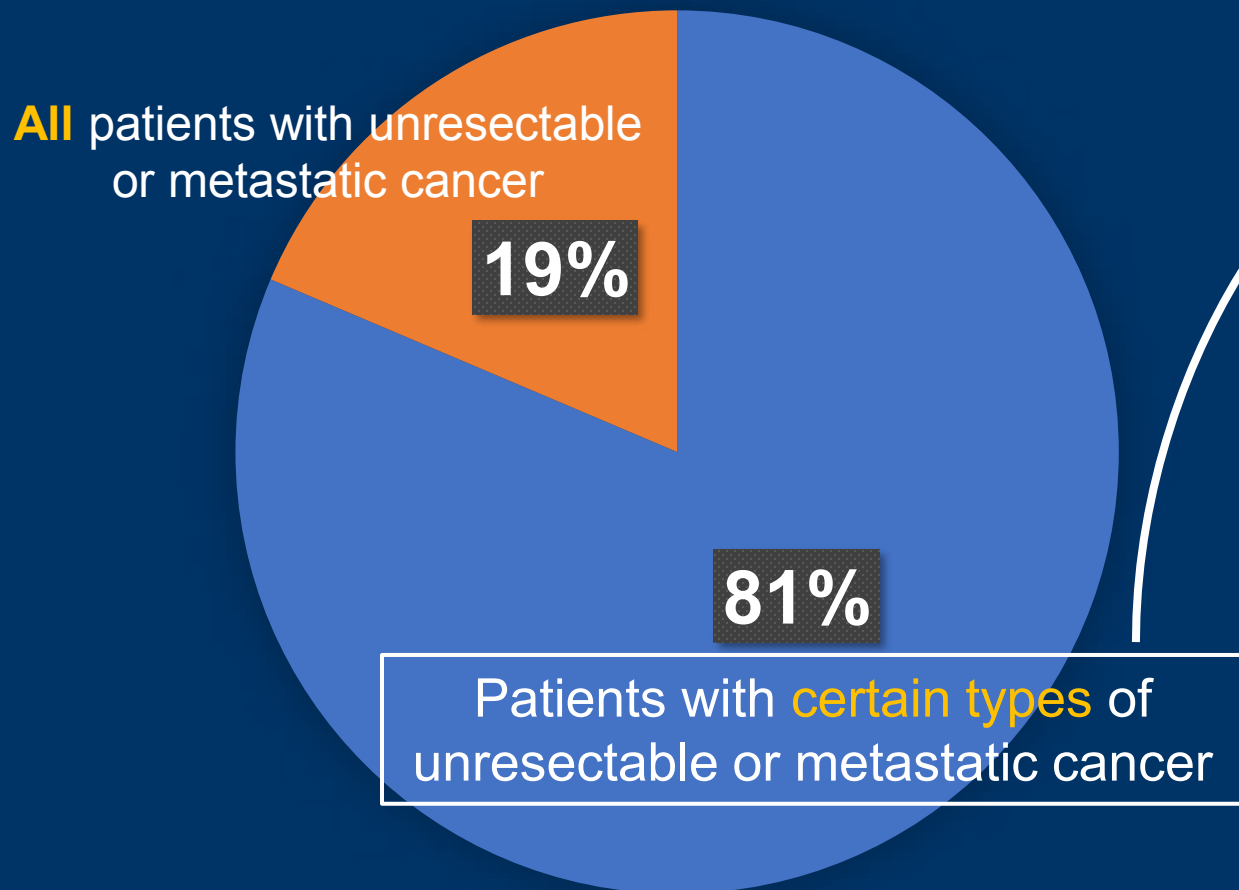
Q. Does this indication affect your clinical practice?



# Q1. Who should be tested?



# Q1. Who should be tested?



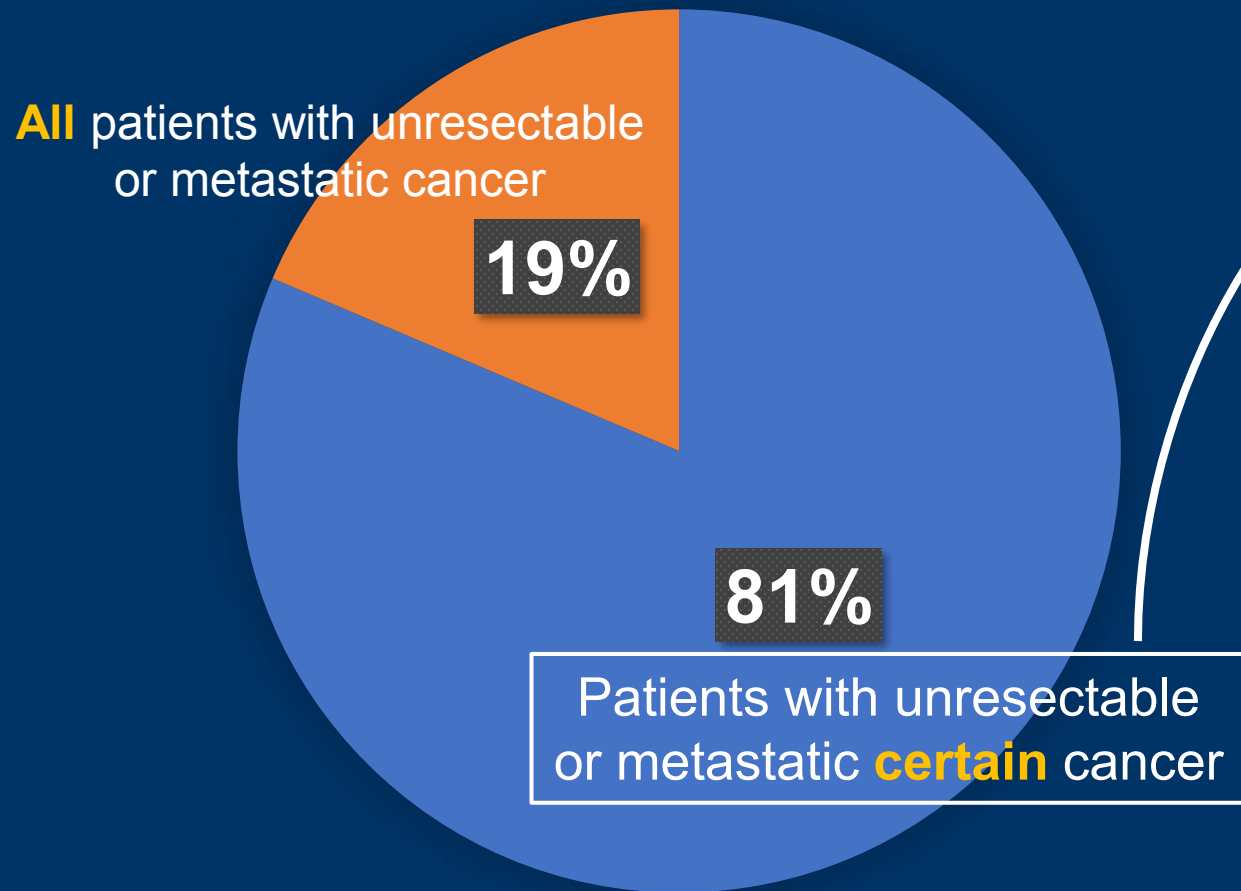
Q. Which indicators are important for you to accept MSI / MMR tests?

\*Multiple answers allowed

Answers	No	%
Organ-specific cancer for which immune checkpoint inhibitors are not approved	627	63.7%
Cases with clinicopathological features which MSI-H/dMMR is suspected	465	47.3%
Cases with a family history suspicious of Lynch syndrome	450	45.7%
Prevalence	206	20.9%
Total	984	100.0%



# Q1. Who should be tested?

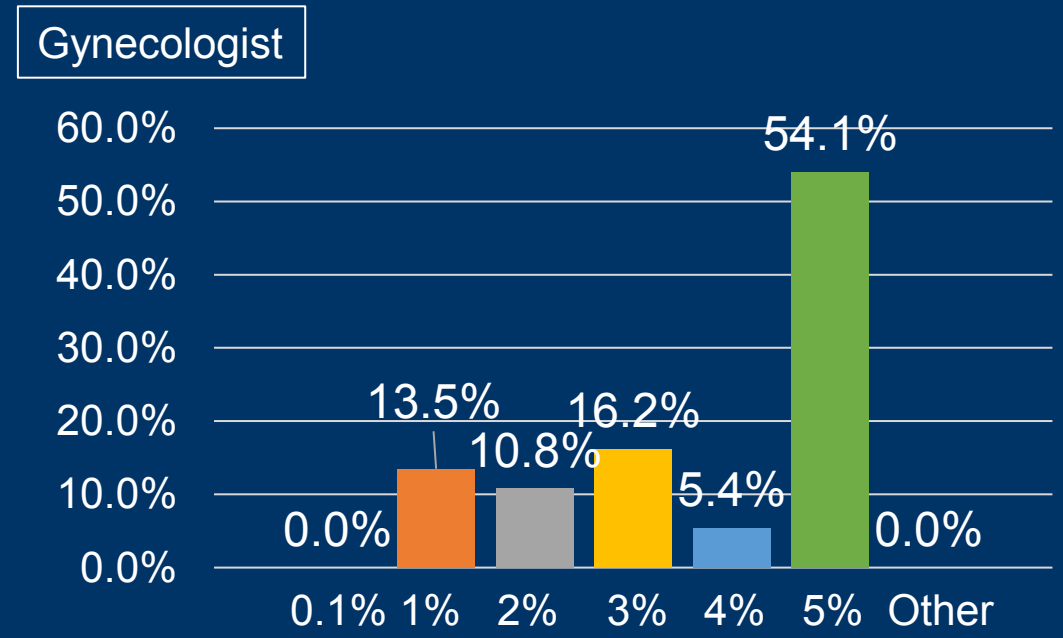
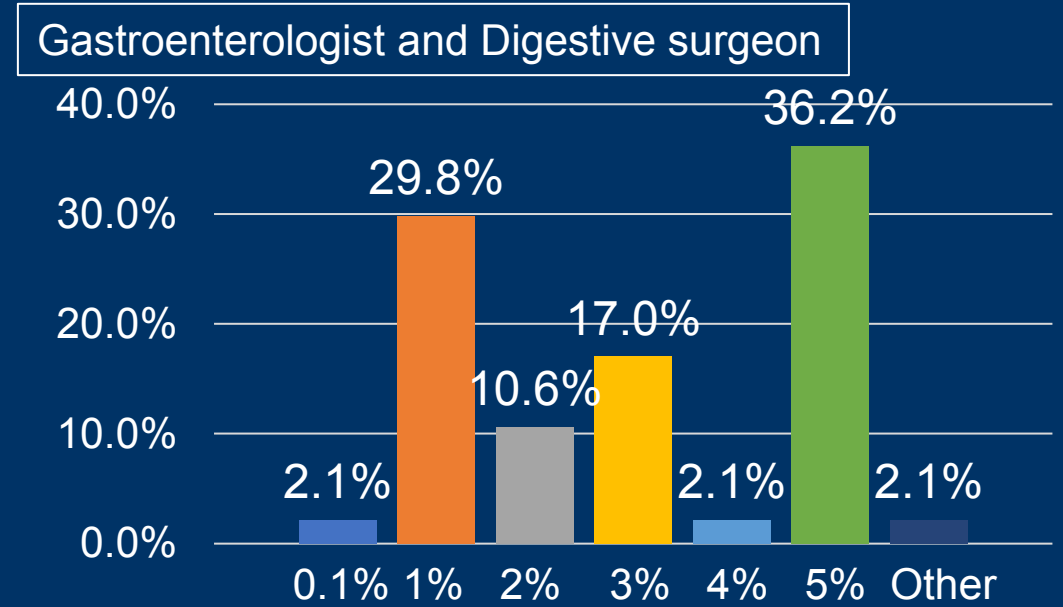
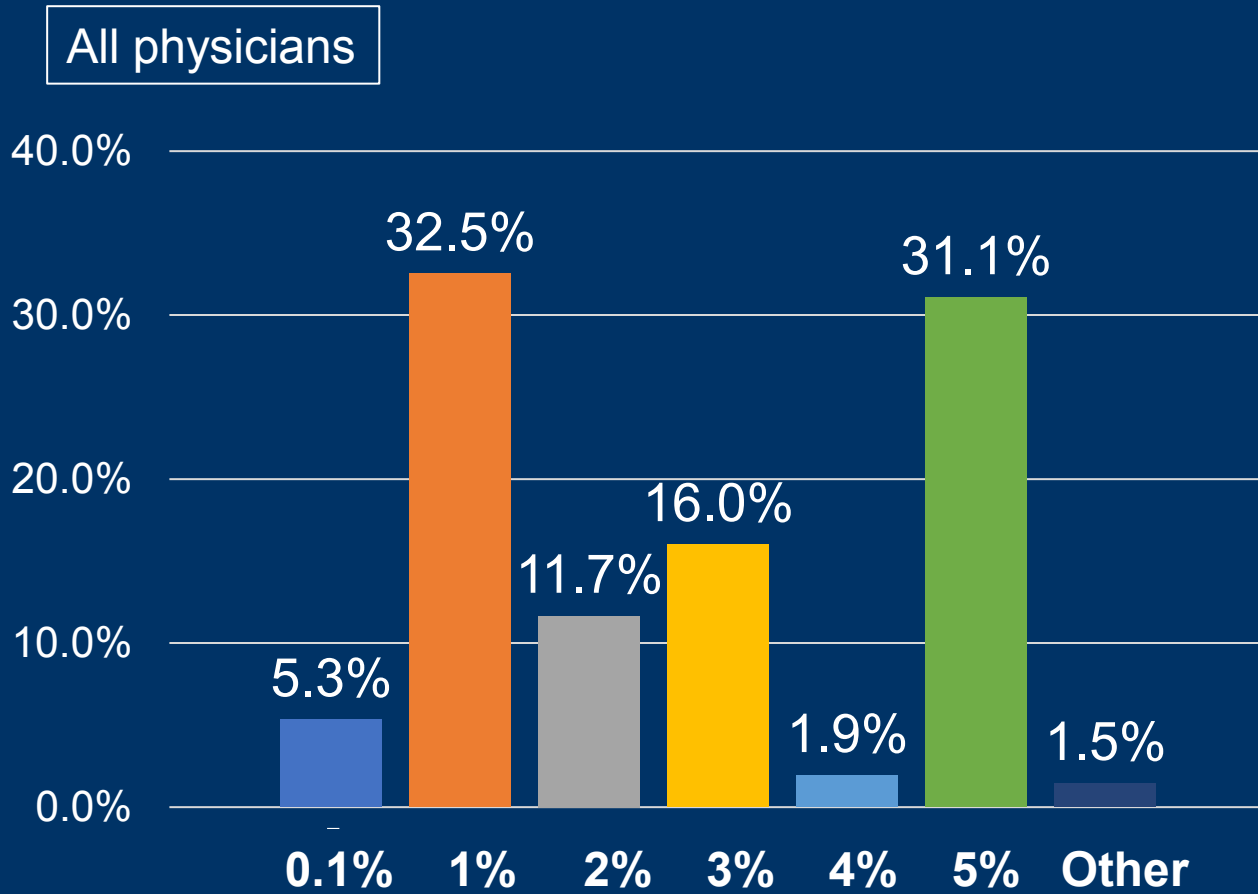


Q. Which indicators are important for you to accept MSI / MMR tests?

\*Multiple answers allowed

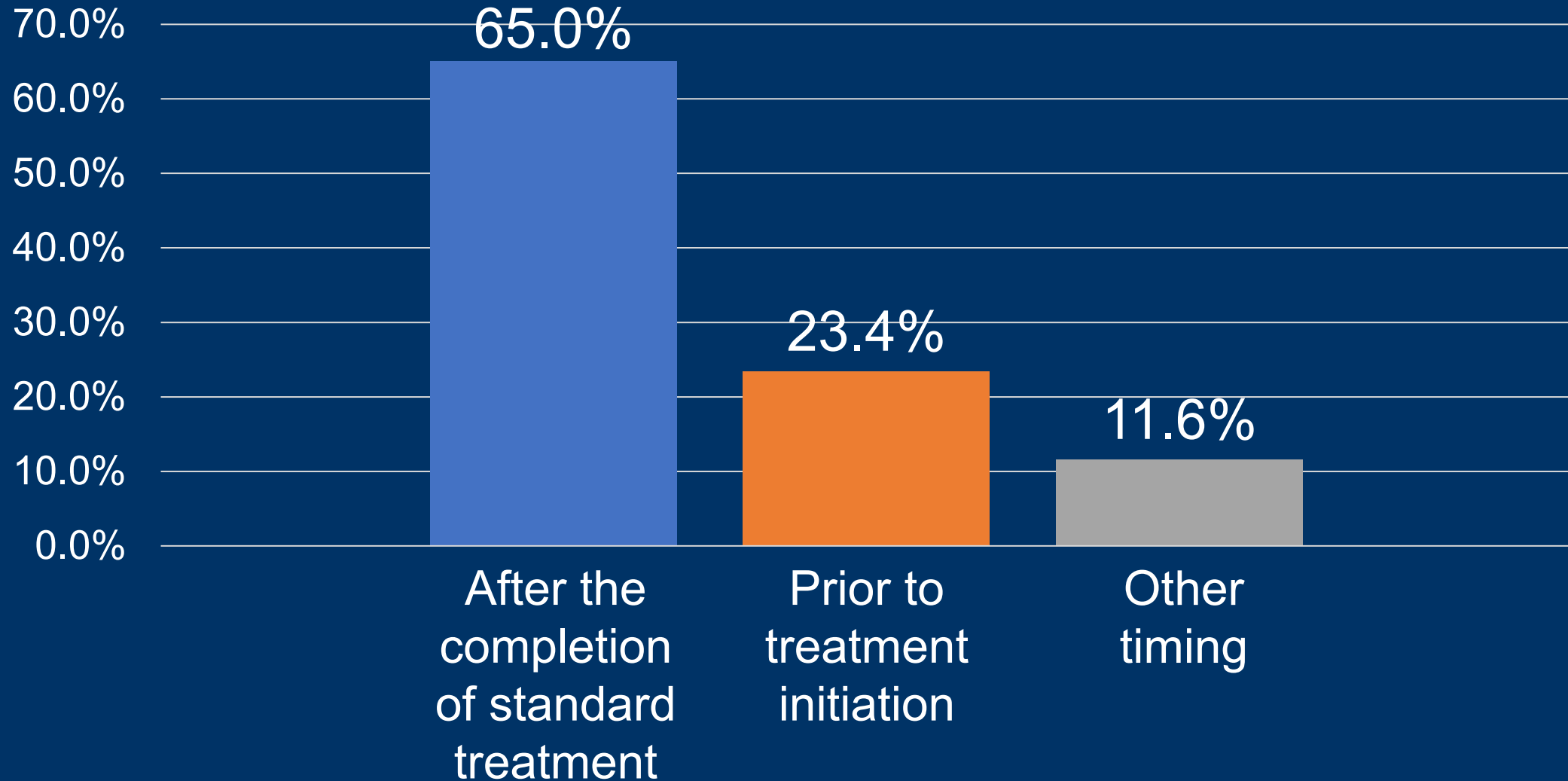
Answers	No	%
Organ-specific cancer for which immune checkpoint inhibitors are not approved	627	63.7%
Cases with clinicopathological features which MSI-H/dMMR is suspected	465	47.3%
Cases with a family history suspicious of Lynch syndrome	450	45.7%
Prevalence	206	20.9%
Total	984	100.0%

# Q1-1. What is the threshold prevalence of MSI-H/dMMR for which you consider recommending the MSI / MMR tests?



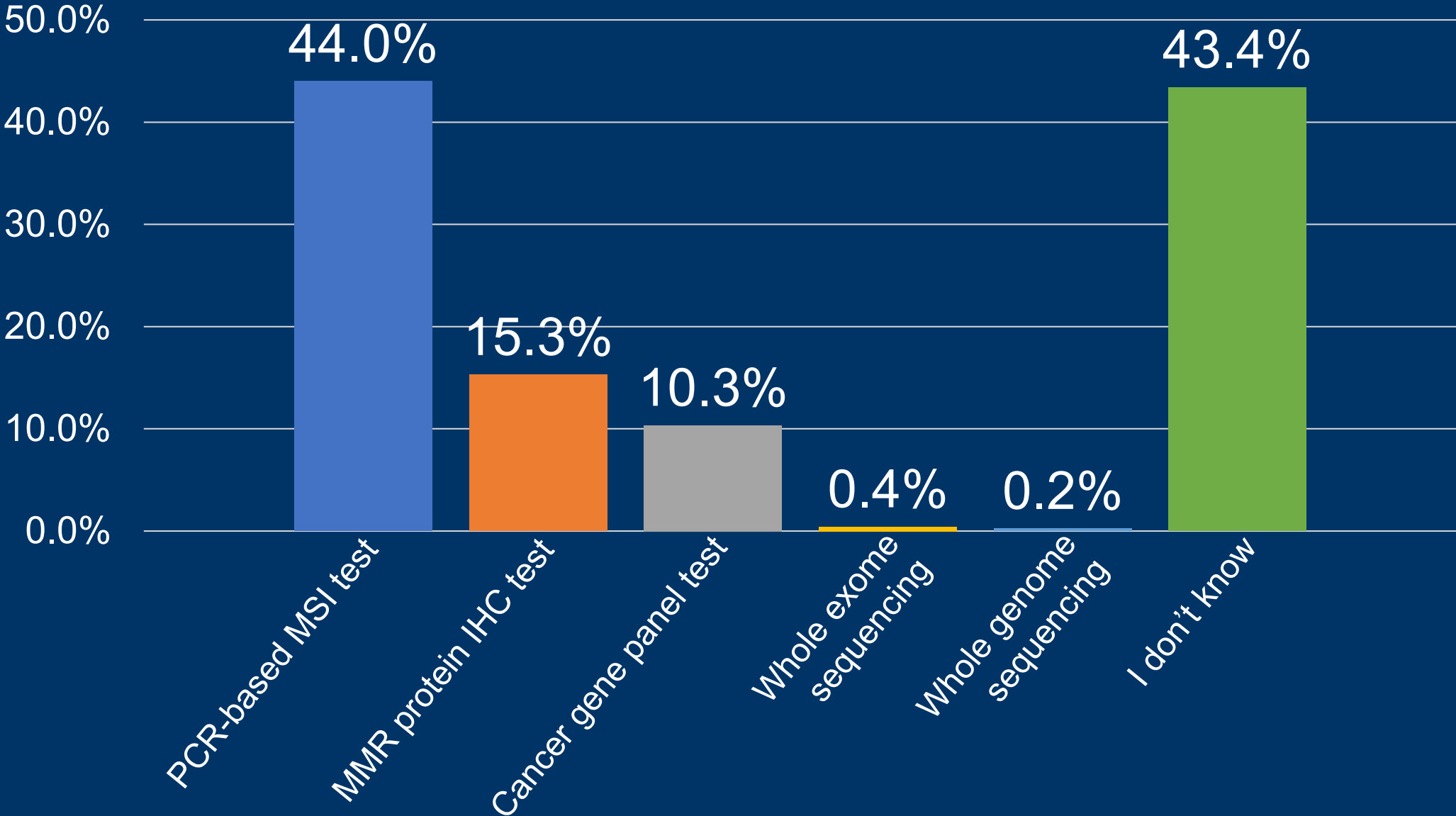
## Q2. At which time point do you consider testing for MSI / MMR?

\*Multiple answers allowed



# Q3. Which test do you order to evaluate MSI-H / dMMR in tumor?

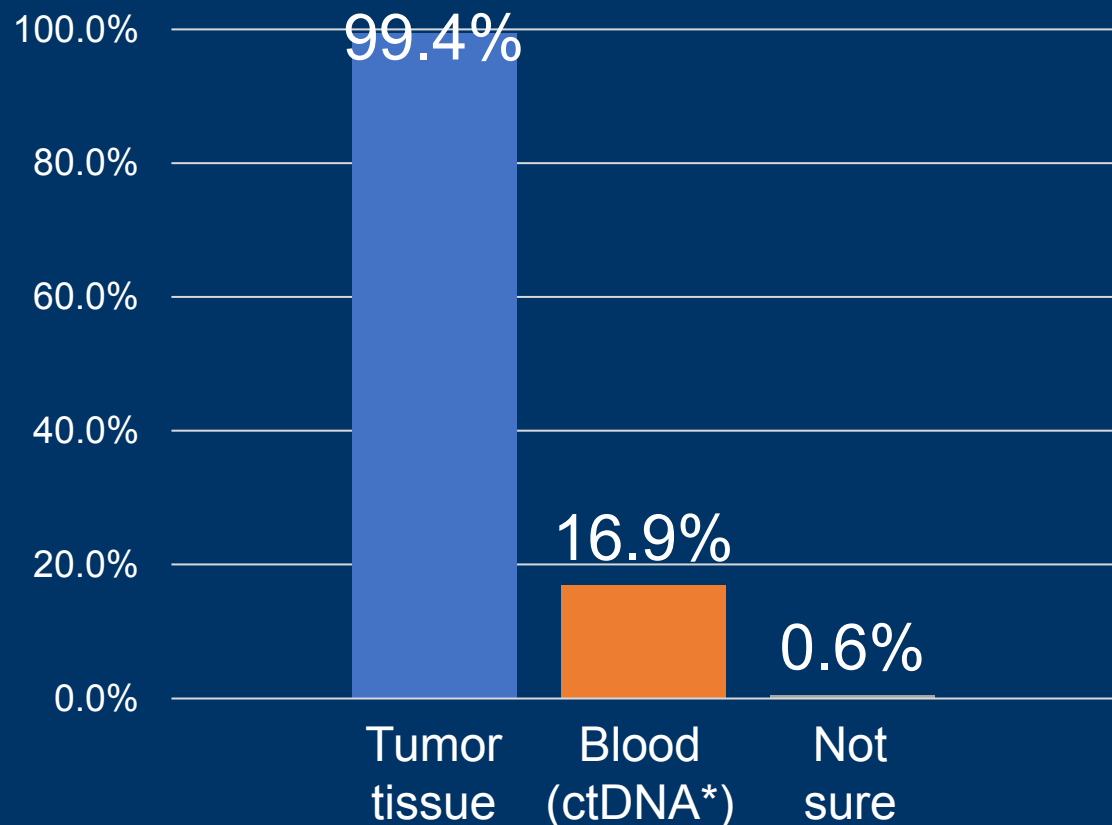
\*Multiple answers allowed



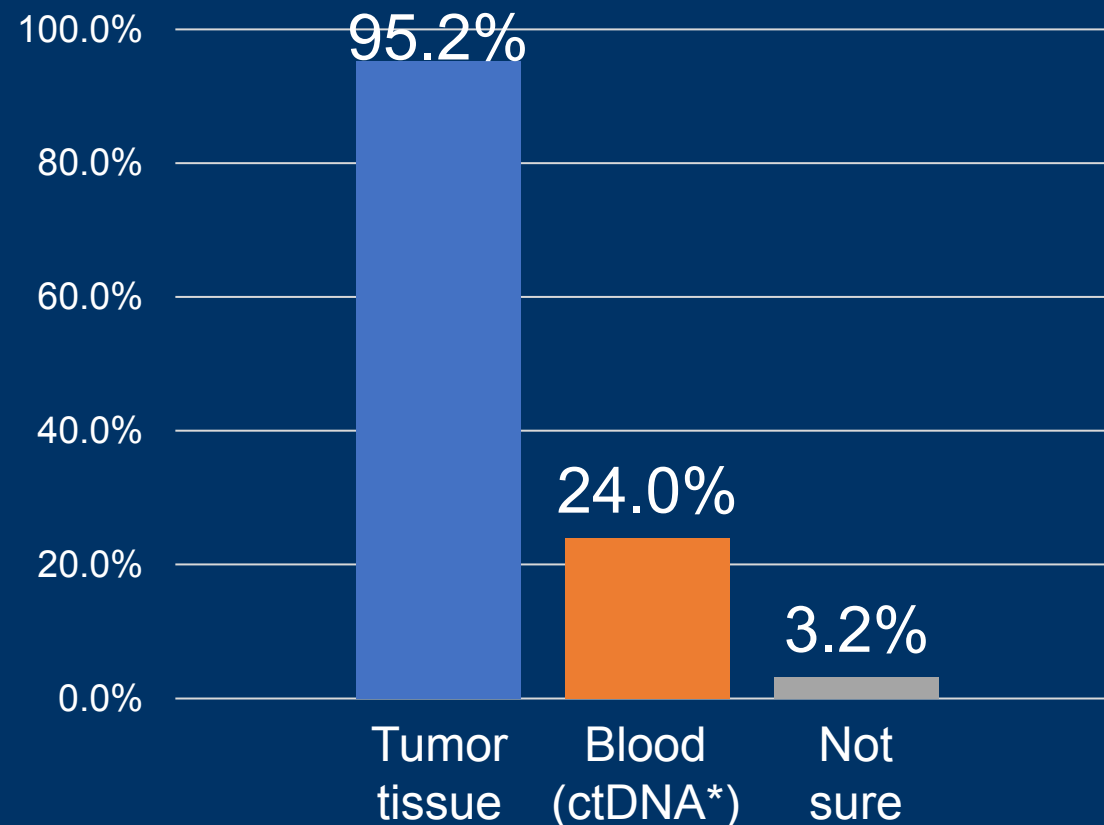
# Q4. Which sample do you use for MSI / MMR tests (PCR / Cancer gene panel test )

\*Multiple answers allowed

PCR

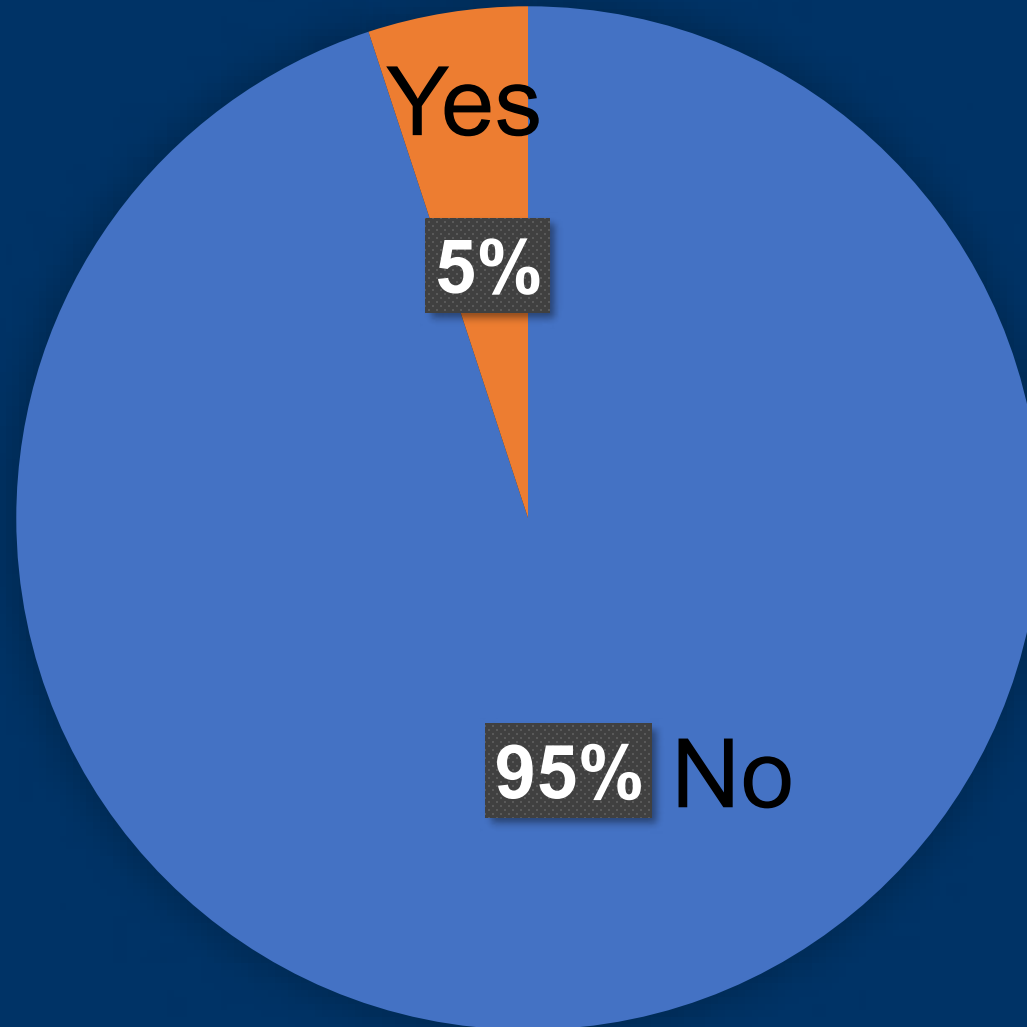


Cancer gene panel test

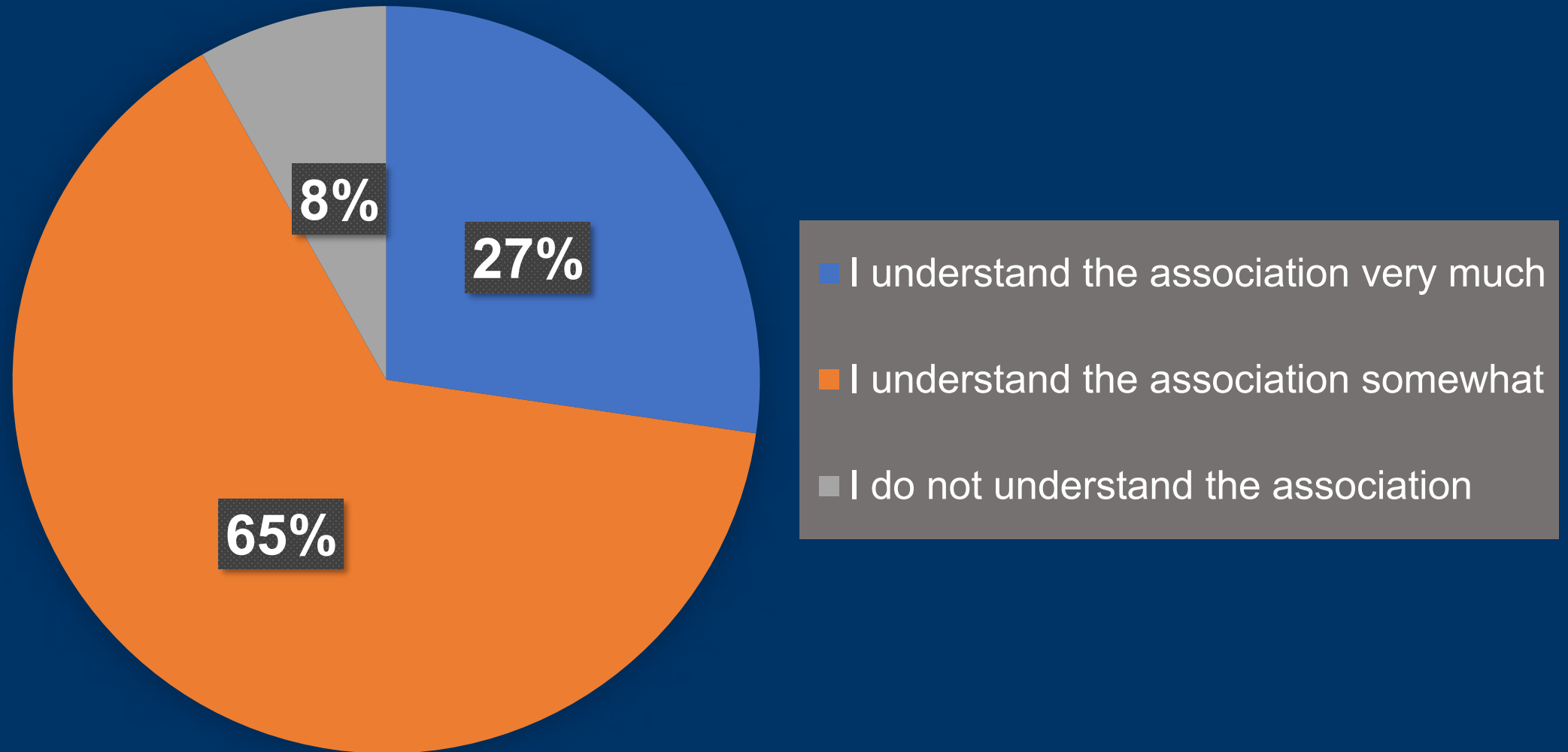


\*Circulating tumor DNA

**Q5. Have you ever administered immunotherapy to patients based on the results of MSI / MMR tests?**

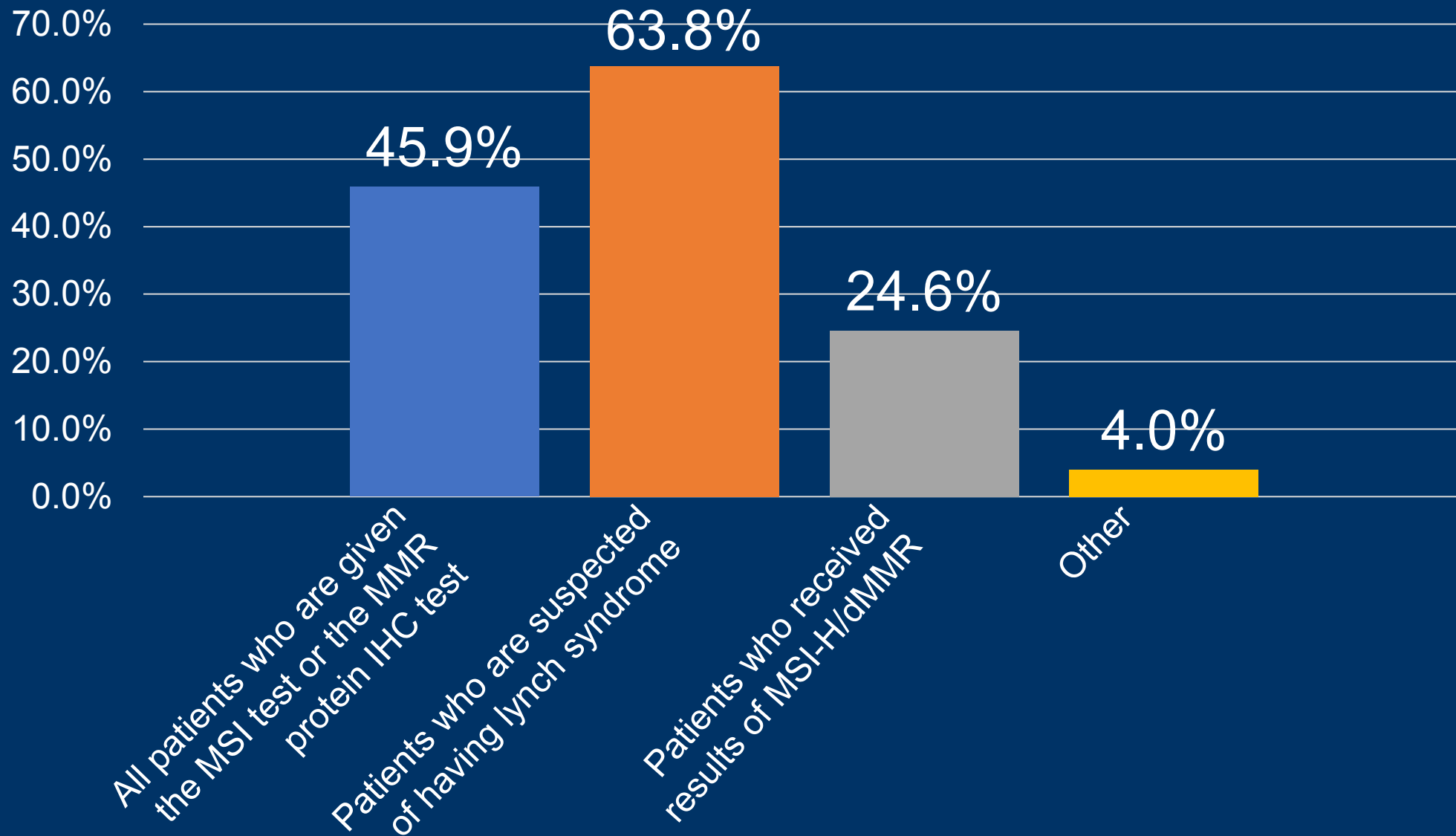


## Q6. How aware are you of the association between Lynch syndrome and MMR deficiency?



# Q7. Which patients do you discuss the consideration of Lynch syndrome?

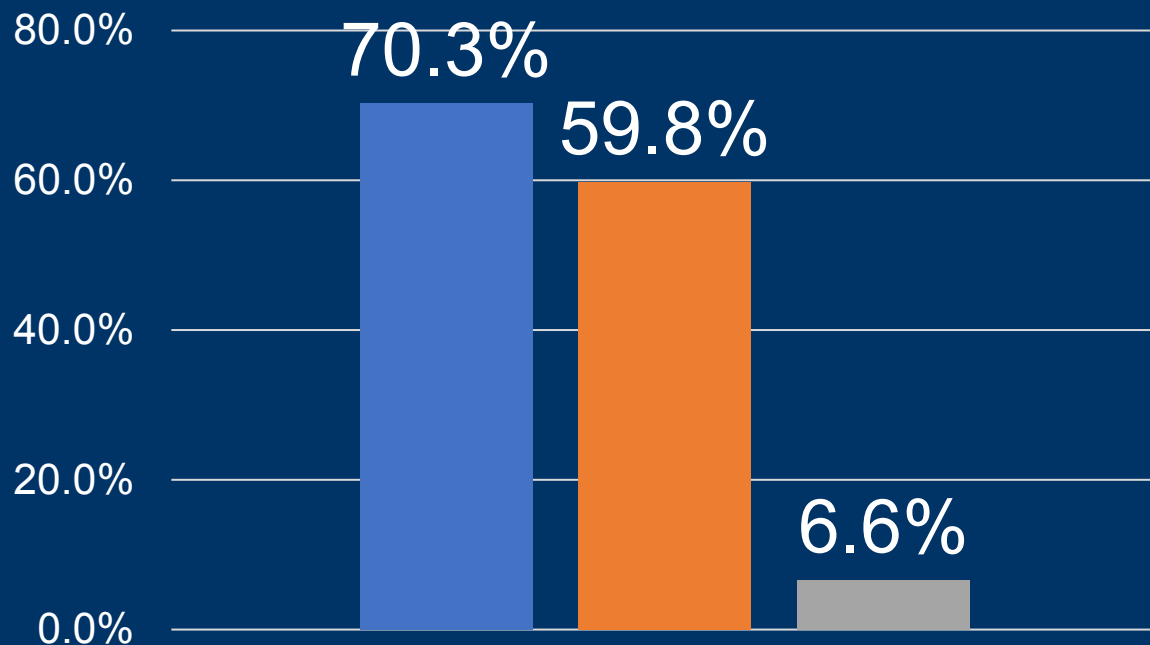
\*Multiple answers allowed





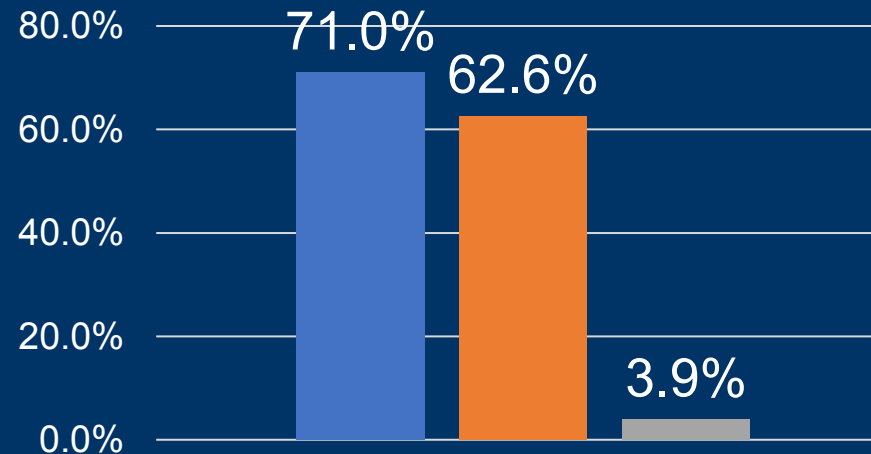
# Q7-1. How do you suspect patients harbor Lynch syndrome?

All physicians

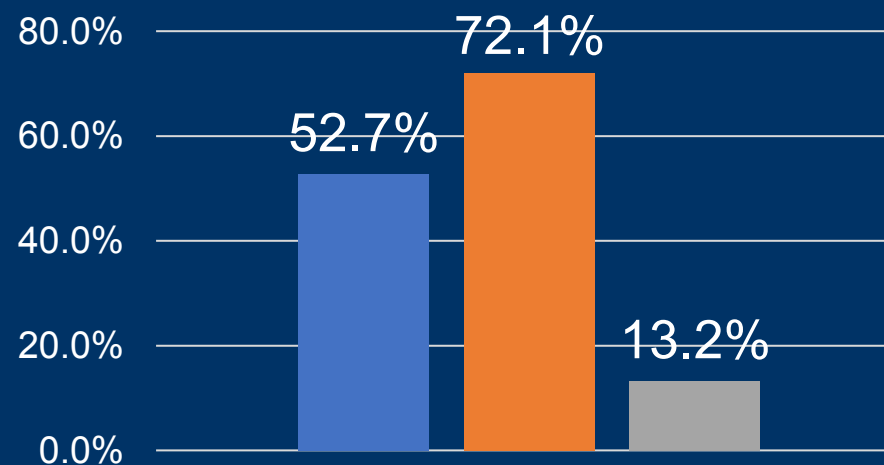


- Those who meet the Bethesda standard
- Those who meet the Amsterdam standard
- Other

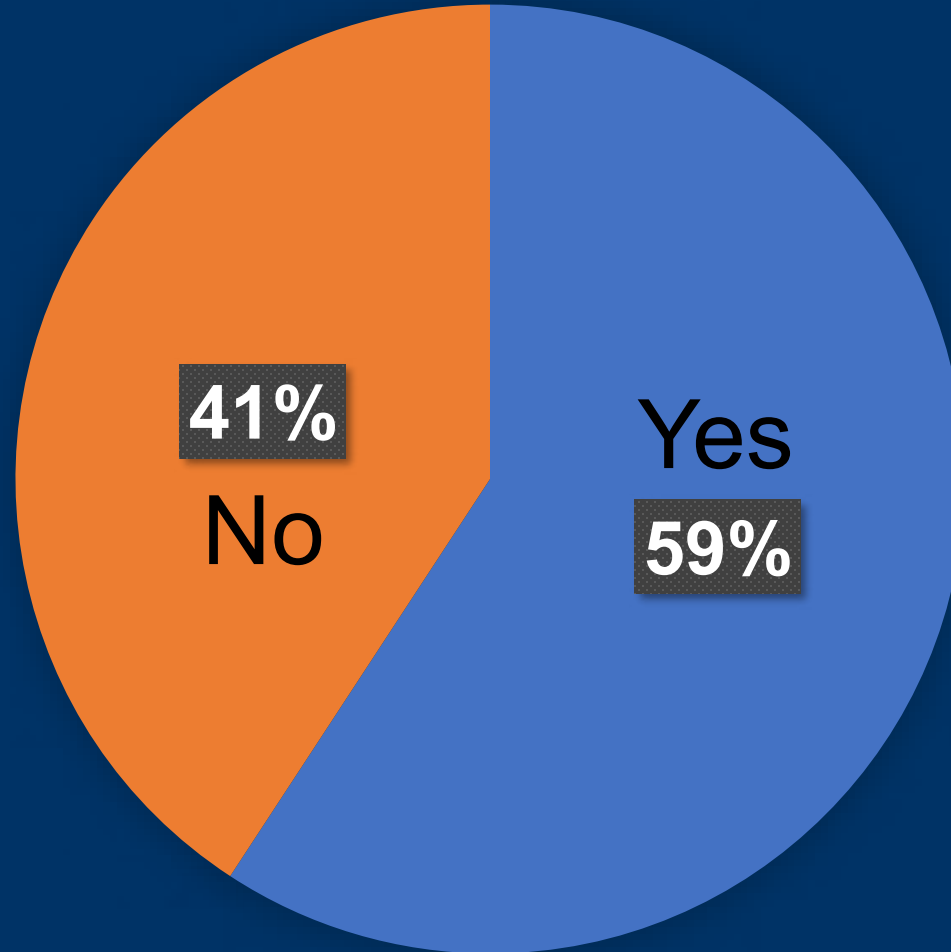
Gastroenterologist and Digestive surgeon



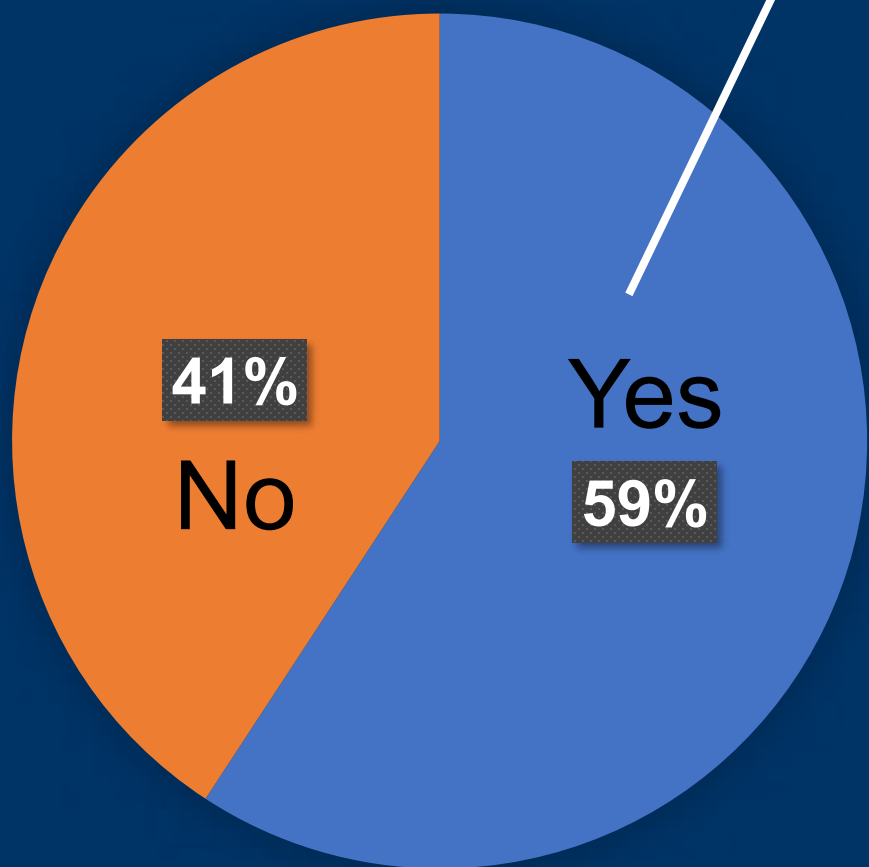
Gynecologist



# Q8. Have you ever referred patients to genetic diagnostic & counseling system?

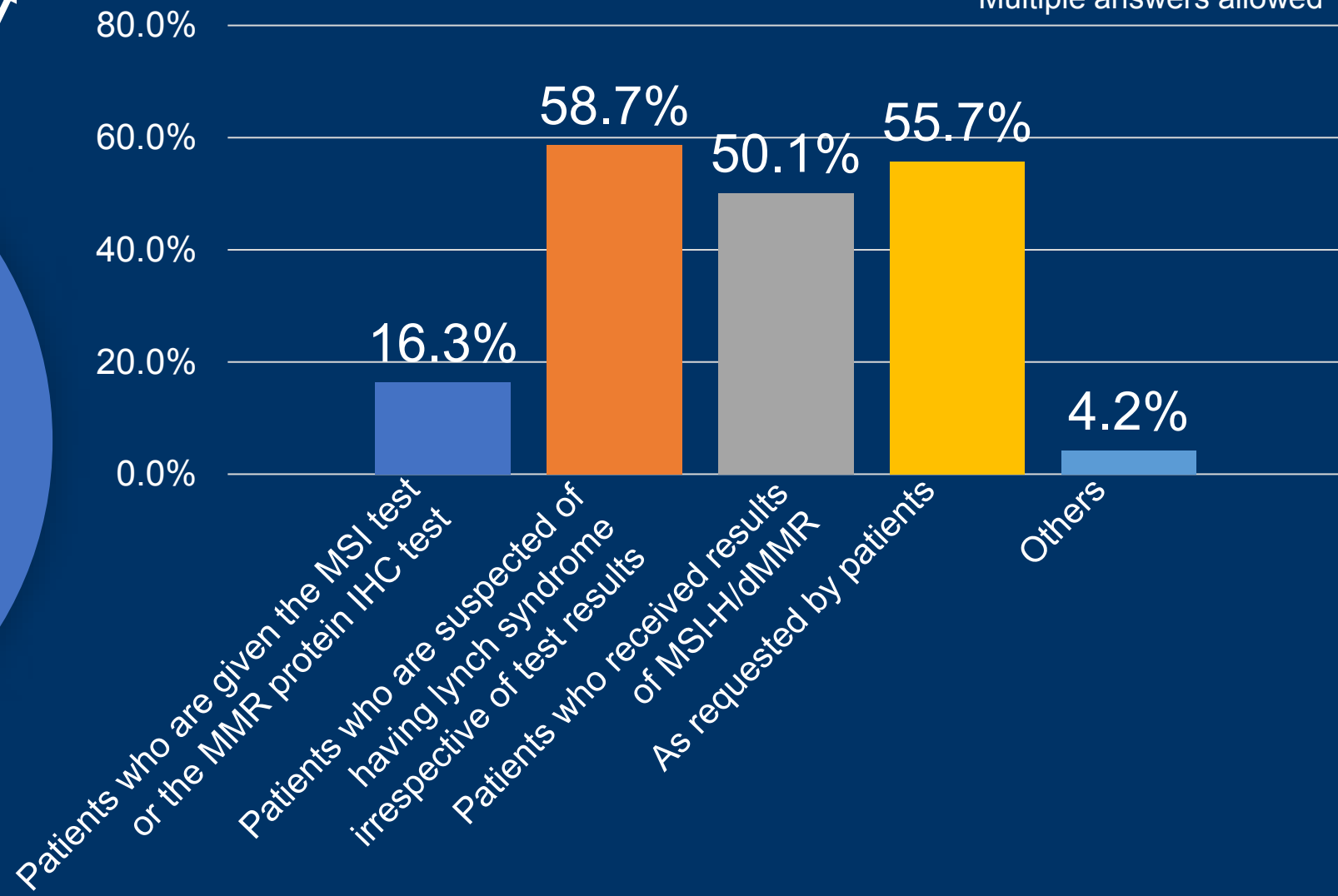


# Q8. Have you ever referred patients to genetic diagnostic & counseling system?

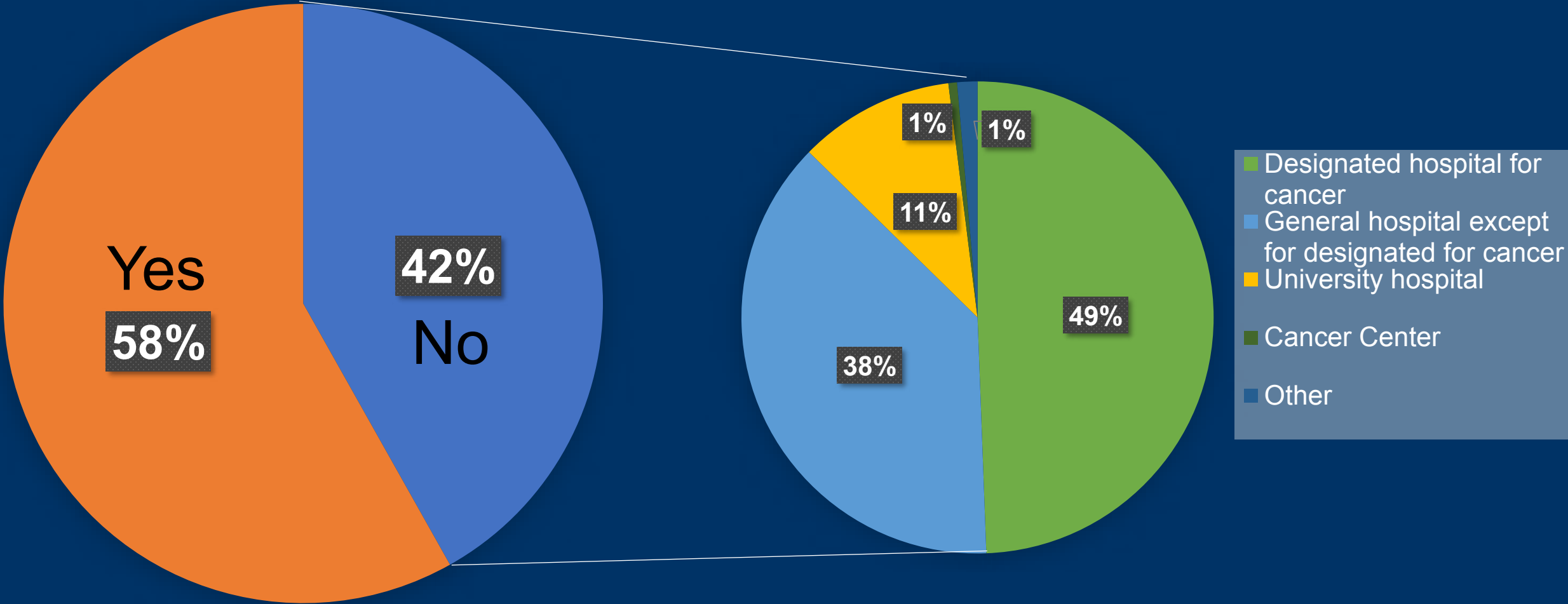


## Q8-1. Which patients do you introduce to those system?

\*Multiple answers allowed



# Q9. Does the organization you work for have a genetic diagnostic & counseling system?



# Summary

- 1,325 physicians participated in this questionnaire.
- Almost all physicians were aware of pembrolizumab being reimbursed for dMMR advanced/recurrent solid tumors. This tumor-agnostic indication affected their clinical practice.
- The majority of physicians conduct a routine MSI / MMR tests for not all but certain patients with advanced/recurrent solid tumors, particularly for
  - Specific cancer subtypes with a relatively high prevalence of dMMR and/or where an immune checkpoint inhibitor is not approved.
  - Clinicopathological features that dMMR is suspected, and with a family history suspicious of Lynch syndrome.
- About 40% of physicians conduct a routine dMMR test without a genetic diagnostic & counseling system.

# Conclusion

- This questionnaire to Japanese physicians reveals various ways of thinking for a routine dMMR test and indicates the necessity to establish genetic diagnostic & counseling system.
- Since the JSCO-hosted, JSMO-cooperated, provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in pts with dMMR tumors has been published in March 2019, a follow-up survey to investigate chronological advance will be planned in 2020.



# Acknowledgments



All physicians who cooperate to this survey

JSCO and JSMO to support this survey

All costs relating to this survey were covered from Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) Innovative Cancer Practical Medical Research Business “Construction of a national shared genetic analysis/diagnostic system and development of a research program by an Expert Panel formed of multicenter, multidisciplinary experts using the genetic screening platform formed by the Cancer Genome Screening Project for Individualized Medicine in Japan” (research representative—Takayuki Yoshino, 18ck0106233h0003).



# 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 Mishima<sup>1</sup> · Hiroya Taniguchi<sup>1</sup> · Kiwamu Akagi<sup>2</sup> · Eishi Baba<sup>3</sup> · Yutaka Fujiwara<sup>4</sup> · Akira Hirasawa<sup>5</sup> · Masafumi Ikeda<sup>6</sup> · Osamu Maeda<sup>7</sup> · Kei Muro<sup>8</sup> · Hiroshi Nishihara<sup>9</sup> · Hiroyuki Nishiyama<sup>10</sup> · Tadao Takano<sup>11</sup> · Katsuya Tsuchihara<sup>12</sup> · Yasushi Yatabe<sup>13</sup> · Yasuhiro Kodera<sup>14</sup> · Takayuki Yoshino<sup>1</sup>

Received: 10 June 2019 / Accepted: 16 June 2019  
© The Author(s) 2019

## 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, has 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

## 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, has 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.

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10147-019-01498-8>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Hiroya Taniguchi  
hirtanig@east.ncc.go.jp

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 08 July 2019

Springer



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 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 US, 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.

## About the guidelines

### 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 cares 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 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.

## 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 (5) 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.

## Introduction

### 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 “[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 “[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].

### 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 “[dMMR testing methods](#)”) showed large variations among reports, in which the populations analyzed and the testing methods used also differ. In

**Table 1** Degrees of recommendation and decision criteria

Degree of recommendation	Decision criteria
Strong recommendation (SR)	There is sufficient evidence and the benefits of testing outweigh the losses for patients
Recommendation (R)	There is certain evidence, considering the balance between benefits and losses for patients
Expert consensus opinion (ECO)	A certain consensus has been obtained although evidence and information that shows patient benefits cannot be said to be sufficient
No recommendation (NR)	There is no evidence

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 “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].

### 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 (5930 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.

### Clinicopathological features of dMMR gastrointestinal cancer

In Europe and the US, 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-sided 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 US and approximately 8–19% in Asian countries [16]. It has been reported that dMMR gastric cancer commonly

**Table 2** Prevalence of Lynch syndrome by cancer type and MSI status [8]

Cancer type	Total	MSI-H/I (%)	%MSI-H/I Lynch
Total count	15,045	326 (2.2%)	53 (16.3%, 0.35%)
Colorectal	826	137 (16.5%)	26 (19.0%, 3.1%)
Endometrial	525	119 (22.7%)	7 (5.9%, 1.3%)
Small bowel	57	17 (29.8%)	2 (11.8%, 3.5%)
Gastric	211	13 (6.1%)	2 (15.4%, 0.9%)
Esophageal	205	16 (7.8%)	0 (0%, 0%)
Bladder/urothelial	551	32 (5.8%)	12 (37.5%, 2.2%)
Adrenal	44	19 (43.1%)	2 (10.5%, 4.5%)
Prostate	1048	54 (5.1%)	3 (5.6%, 0.29%)
Germ cell	368	33 (9.0%)	1 (3.0%, 0.27%)
Soft tissue sarcoma	785	45 (5.7%)	2 (4.4%, 0.25%)
Pancreatic	824	34 (4.1%)	5 (14.7%, 0.61%)
Mesothelioma	165	6 (3.6%)	1 (16.7%, 0.61%)
CNS tumors	923	30 (3.3%)	1 (3.3%, 0.11%)
Ovarian	343	46 (13.4%)	0 (0%, 0%)
Lung	1952	94 (4.8%)	0 (0%, 0%)
Renal cell	458	11 (2.4%)	0 (0%, 0%)
Breast	2371	150 (6.3%)	0 (0%, 0%)
Melanoma	573	25 (4.3%)	1 (4.0%, 0.17%)
Other cancer type <sup>b</sup>	2816	144 (5.1%)	0 (0%, 0%)

*MSI-I* MSI-indeterminate

<sup>b</sup>Other cancer type includes less common tumors, the majority of which were ampullary carcinoma, anal carcinoma, appendiceal carcinoma, osteosarcoma, peripheral nerve sheath tumor, choriocarcinoma, cervical cancer, neuroendocrine tumor, neuroblastoma, thymic tumor, pheochromocytoma, vaginal carcinoma, Wilms tumor, cancer of unknown primary, head and neck cancer, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, chondrosarcoma, Ewing sarcoma, non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and retinoblastoma

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.

### 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

**Table 3** Clinicopathological features of dMMR colorectal cancer

	Ratio to dMMR colorectal cancer (%)	<i>BRAF</i> mutation	Clinicopathological features
Lynch-associated	20–30	Rarely	More common in juvenile Multiple cancer (synchronous and metachronous) Right-sided colon Poorly differentiated adenocarcinoma
Sporadic	70–80	High frequency	More common in elderly female Right-sided colon Poorly differentiated adenocarcinoma

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 two types of tumors [22]. Thus, there are no consistent views.

Although it was reported from Japan that the frequency of dMMR in pancreatic cancers was 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.

#### 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:

**Table 4** Clinicopathological features of dMMR hepato-biliary-pancreatic cancer

	Clinicopathological features
Lynch-associated	Gall bladder cancer: good prognosis Pancreatic cancer: good prognosis
Sporadic	Hepatocellular carcinomas: high-grade malignancy Bile duct cancer: more common in juvenile Pancreatic cancer: good prognosis

$P=0.076$ ), 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].

#### 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

**Table 5** Clinicopathological features of dMMR endometrial cancer

Clinicopathological features	
Lynch-associated	More common in juvenile and isthmus uteri Endometrioid carcinoma is more common, but there are also clear cell carcinoma, serous carcinoma, and sarcoma Carriers of the <i>MSH6</i> pathogenic variant are recognized as having a comparatively high risk of endometrial cancer
Sporadic	Low grade (well-differentiated) endometrioid carcinoma is more common

**Table 6** Clinicopathological features of dMMR urological cancer

Clinicopathological features	
Lynch-associated	Urothelial cancer: more common in juvenile female Prostate cancer and germ cell carcinoma are also lynch-associated cancer
Sporadic	Unknown

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.

### 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.

#### 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 five 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 two or more markers is determined to be MSI-H and positive MSI for only one 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 three 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

**Table 7** Panel for MSI testing

MSI testing (FALCO)	
Marker	Sequencing structures
BAT25	Mononucleotide repeats
BAT26	Mononucleotide repeats
NR21	Mononucleotide repeats
NR24	Mononucleotide repeats
MONO27	Mononucleotide repeats

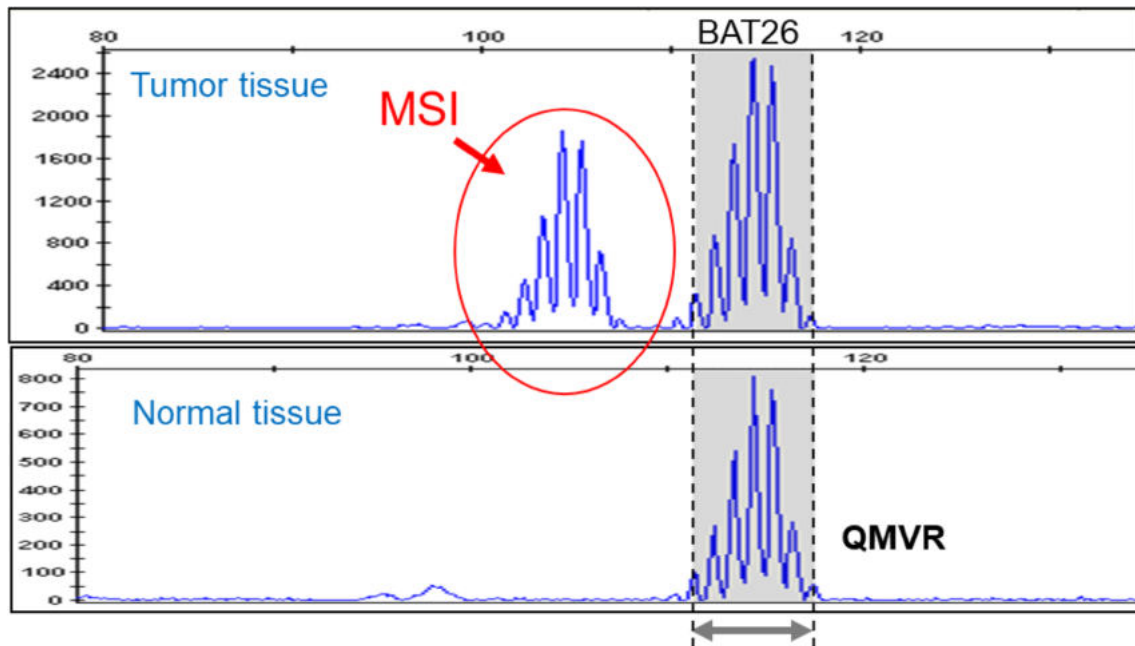
markers [pentaplex and the MSI test kit (FALCO)] are often used. BAT25 and BAT26, mononucleotide repeat markers used in many panels, are high in both sensitivity and specificity for MSI [42].

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 that 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 “[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.

**Table 8** Quasi-monomorphic variation range (QMVR) decided by 149 specimens from healthy Japanese individuals [43]

	NR21	BAT26	BAT25	NR24	MONO27
Japanese	98.4–104.4	111.4–117.4	121.0–127.0	129.5–135.5	149.9–155.9
Patil et al. [44]	98–104	112–118	121–127	129–135	149–155



**Fig. 1** MSI analysis of BAT26. Area with a gray background was QMVR of BAT26. In tumor tissue, the sizes of microsatellites (patterns framed by red lines) are different from those seen in normal tissue

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.

#### 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 four proteins are expressed, the tumor is determined to be MMR proficient, and if the expression of at least one 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 four proteins, MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2. However, if the evaluation of the four proteins is difficult, because the amount of specimens is limited or for other reasons, screening only with MSH6 and PMS2 is acceptable [46].

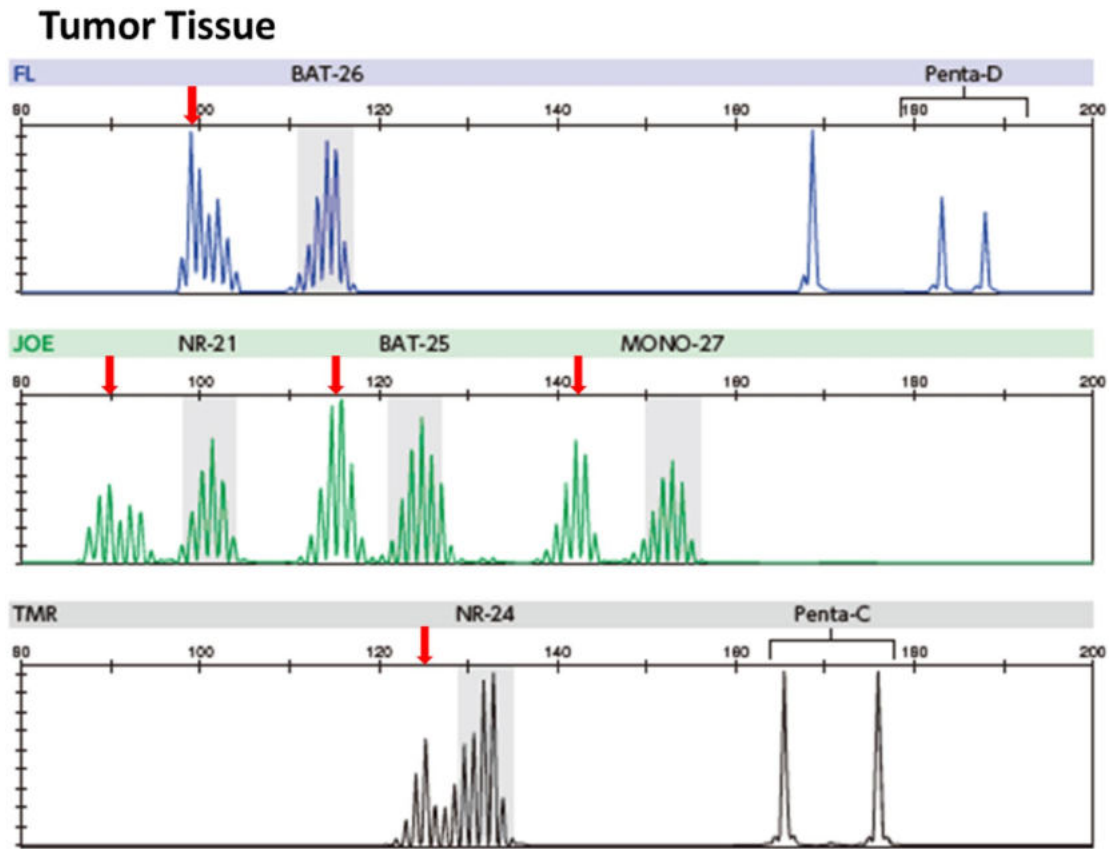


Fig. 2 MSI-H case (colorectal cancer). Microsatellite instability (MSI)-positive (↓)

### NGS testing

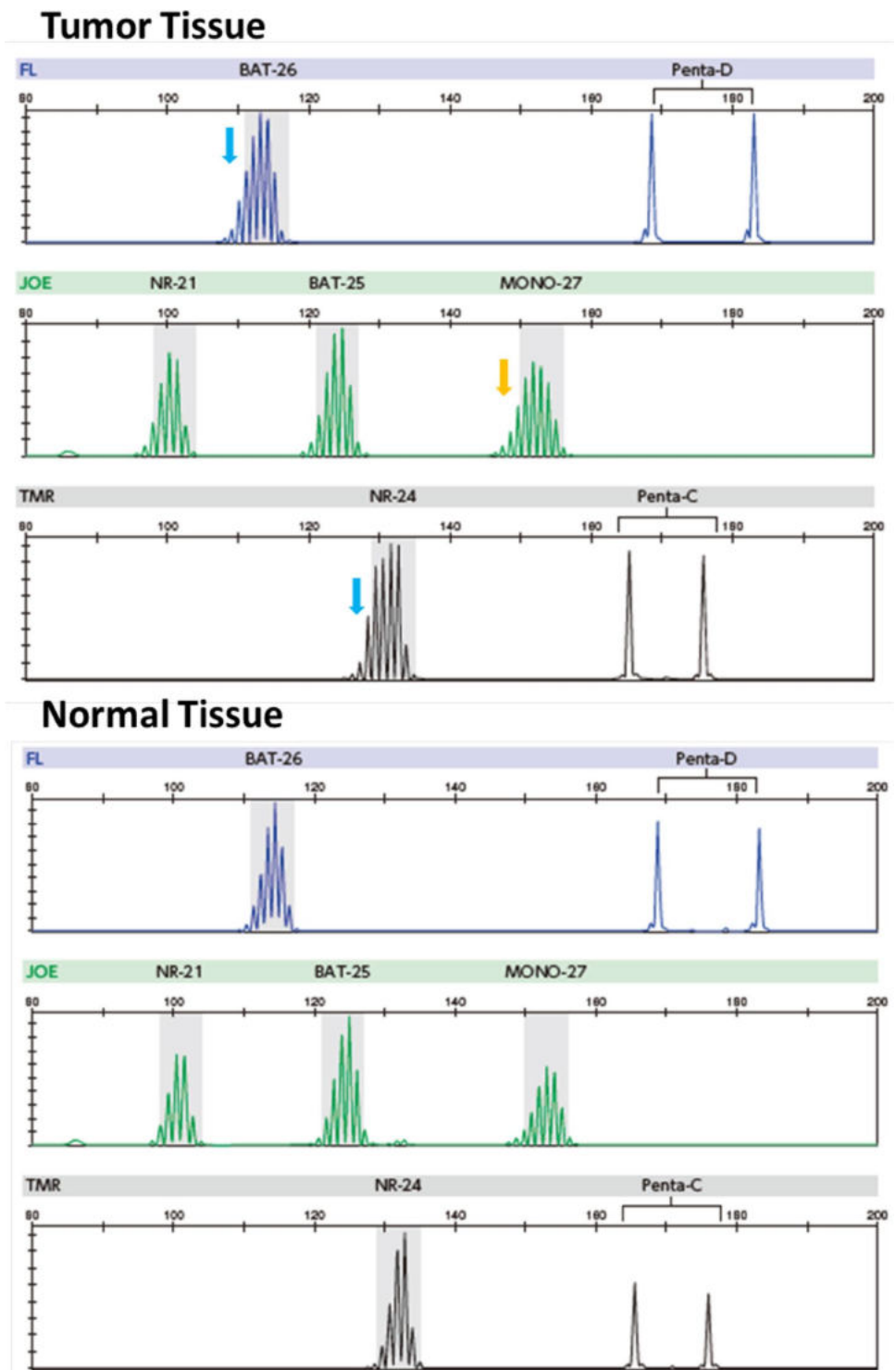
The evaluation of deficient MMR function using the NGS techniques is broadly divided into methods that target only microsatellite regions and those that evaluate MMR function as part of comprehensive cancer genome profiling. As an example of the former, the MSIplus panel has been reported [47]. This 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) [9], and the MANTIS algorithm [50]. 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.

### 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 [51–53], 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 [54, 55] when specimens are

**Fig. 3** MSI-H case that need attention in decision (endometrial cancer). In tumor tissue, there were two markers (↓) that need attention in decision. In comparison with markers in normal tissue, these patterns were defined as MSI positive. Moreover, there was one additional marker that defined as MSI-positive compared with normal tissue



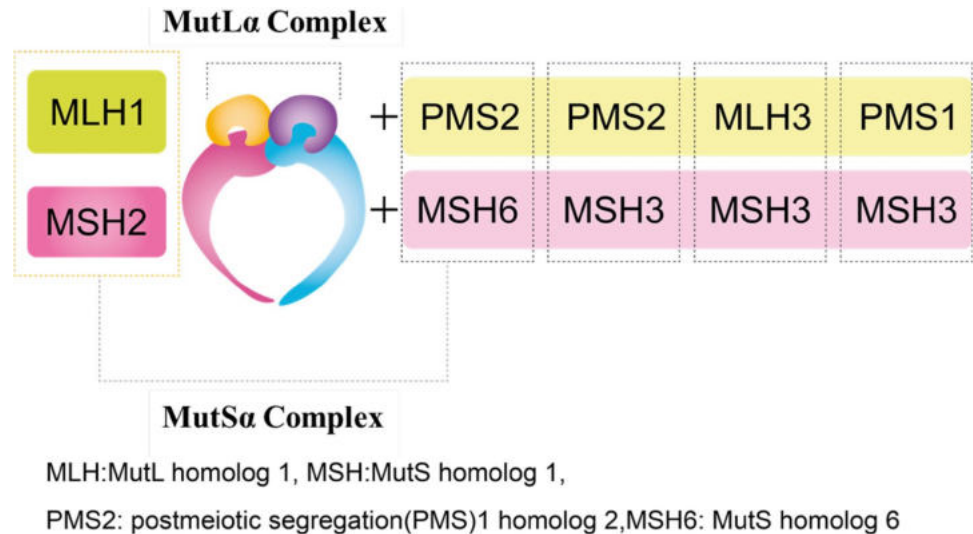
collected at different timepoints, it is desirable to use specimens that have not yet been modified by pharmacotherapy for dMMR testing.

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



**Fig. 4** MMR protein human MutL $\alpha$ /MutS $\alpha$  complex



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.

### 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. [56]. 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.

**Table 9** Suspected mutant genes in immunostaining for MMR proteins

Mutant gene	Expression in immunostaining			
	MLH1	MSH2	PMS2	MSH6
<i>MLH1</i>	–	+	–	+
<i>MSH2</i>	+	–	+	–
<i>PMS2</i>	+	+	–	+
<i>MSH6</i>	+	+	+	–

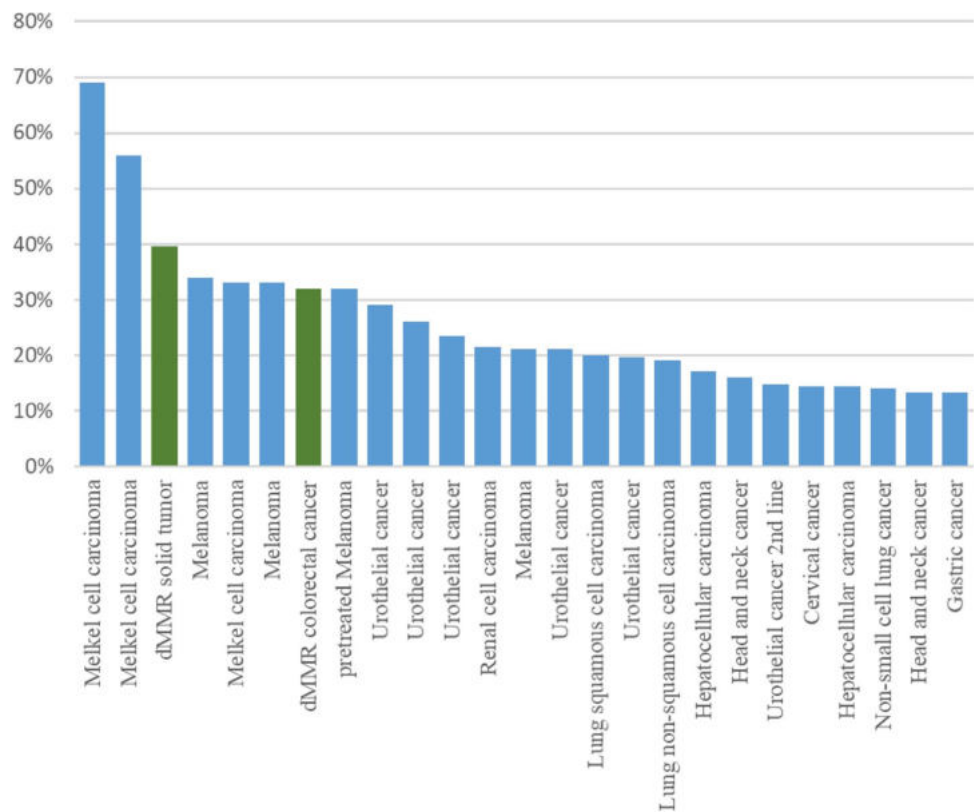
When staining results other than the patterns in the table are obtained, confirm the adequacy of staining before considering the possibility that the patient is exceptional and perform MSI testing if needed

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 [7]. 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

**Fig. 5** Objective response rate with PD-1/PD-L1 inhibitors by cancer type and trial. Note: each bar represents one clinical trial (green bar: dMMR tumor)



(OS) was reached and no obvious differences were detected among different types of solid tumors [7].

Moreover, the KEYNOTE-164, a phase II study of pembrolizumab in patients with dMMR colorectal cancers, was conducted with two 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 [57]. Similarly, in the KEYNOTE-158 study, a phase II study of pembrolizumab in the 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  $\geq$  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 [58].

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%) [57]. 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%) [58]. 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").

## 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 US. 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 US, a universal screening in which MSI testing or IHC is performed in all (or  $\leq 70$  years) 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.

**Table 10** Cumulative lifetime risk of Lynch syndrome-associated neoplasms

Cancer subtype	Cumulative risk (%)
Colorectal cancer	54–74% (male), 30–52% (female)
Endometrial cancer	28–60%
Gastric cancer	5.8–13%
Ovarian cancer	6.1–13.5%
Small-bowel cancer	2.5–4.3%
Bile duct cancer	1.4–2.0%
Pancreatic cancer	0.4–3.7%
Urothelial cancer	3.2–8.4%
Brain tumor	2.1–3.7%
Sebaceous gland tumor	1–9% <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Partial Amendment of JSCCR guidelines 2016 for the clinical practice of hereditary colorectal cancer

[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 [59]. 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.

## 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 five 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

**Table 11** Summary of recommendations

Recommendations	Level
1. Patients for whom dMMR testing is recommended	
1-1. For patients with advanced 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	SR
1-2. 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	ECO
1-3. 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	NR
1-4. 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	NR
1-5. 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	R
2. dMMR-testing methods	
2-1. As dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors, MSI testing is highly recommended	SR
2-2. As dMMR testing for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors, IHC is recommended	R
2-3. 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	R
3. Medical care system	
3-1. It is highly recommended that dMMR testing be conducted in an environment that can ensure technical accuracy and the quality of the results	SR
3-2. It is highly recommended that dMMR testing be conducted in an environment with established genetic diagnostic and genetic counseling systems	SR
3-3. It is highly recommended that immune checkpoint inhibitors are used in an environment, where adequate measures can be taken in response to irAEs	SR

SR strong recommendation, R recommendation, ECO expert consensus opinion, NR no recommendation

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 Check-Mate-142 study) reported good outcomes with the ORRs of 31% and 55%, respectively, and the median PFSs was not reached in either group [60, 61]. 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 [60, 61]. 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% [62]. 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,

**Table 12** Results of the KEYNOTE-164 study (cohort A) and KEYNOTE-158 study [53, 54]

	<i>N</i>	Response rate <i>n</i> (%)
Colorectal cancer	61	17 (28%) <sup>a</sup>
Non-colorectal cancer	94	35 (37%) <sup>b</sup>
Endometrial cancer	24	13 (54%)
Gastric cancer	13	6 (46%)
Small-bowel cancer	13	4 (31%)
Pancreatic cancer	10	1 (10%)
Bile duct cancer	9	2 (22%)
Adrenocortical cancer	3	1 (33%)
Mesothelioma	3	0 (0%)
Small cell lung cancer	3	2 (67%)
Cervical cancer	2	1 (50%)
Neuroendocrine carcinoma	2	0 (0%)
Thyroid cancer	2	0 (0%)
Urothelial cancer	2	1 (50%)
Brain tumor	1	0 (0%)
Ovarian cancer	1	0 (0%)
Prostate cancer	1	0 (0%)
Retroperitoneal tumor	1	1 (100%)
Salivary gland cancer	1	1 (100%)
Sarcoma	1	1 (100%)
Testicular tumor	1	0 (0%)
Tonsil cancer	1	1 (100%)

<sup>a</sup>ORR for dMMR colorectal cancer 95% CI 17–41%

<sup>b</sup>ORR for dMMR non-colorectal cancer 95% CI 28–48%

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  $\geq$  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. The 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).

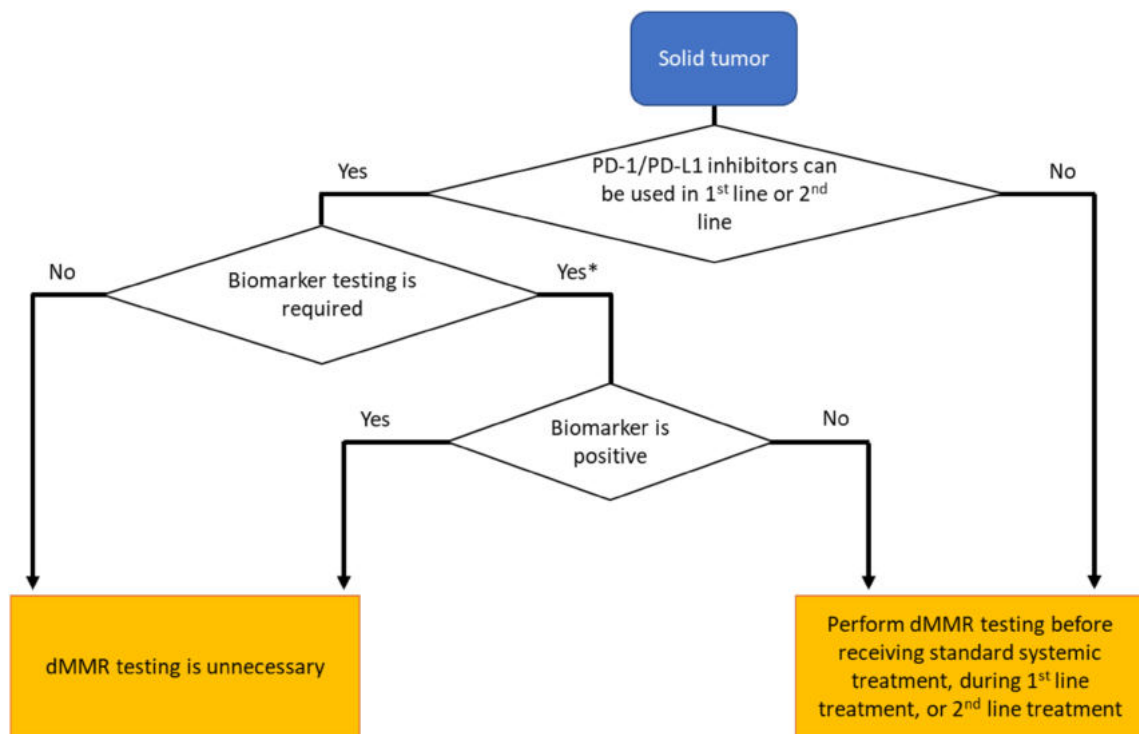
For solid tumors for which PD-1/PD-L1 inhibitors can be used in second- or later-line treatment irrespective of MMR function, the applicability of PD-1/PD-L1 inhibitors is judged irrespective of MMR function. Therefore, in principle, it is not necessary to perform dMMR testing. For gastric cancer, nivolumab 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 [63]. 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.

**Table 13** Cancer type for which PD-1/PD-L1 inhibitors can be used in clinical practice (in brackets are field application procedure for approval (as of April 2019)

Cancer type	Biomarker	Treatment line	Agent
Melanoma	None	1st line	Nivolumab Pembrolizumab
Non-small cell lung cancer	PD-L1 positive <sup>a</sup>	1st line	Atezolizumab Durvalumab Nivolumab Pembrolizumab
Renal cell carcinoma	None	2nd line 1st line	Nivolumab (Avelumab) (Pembrolizumab)
Head and neck cancer	None	2nd line	Nivolumab Pembrolizumab
Gastric cancer	None	3rd line	Nivolumab
Mesothelioma	None	2nd line	Nivolumab
Urothelial cancer	None	2nd line	Pembrolizumab
Merkel cell carcinoma	None	1st line	Avelumab
Small cell lung cancer	None	1st line	(Atezolizumab)
Breast cancer	PD-L1 positive	1st line	(Atezolizumab)

<sup>a</sup>When using alone as 1st line treatment



**Fig. 6** Recommendations by cancer type. \*Since biomarkers, such as expression of PD-L1, have different priorities, you should note to perform biomarker testing and dMMR testing at the same time or sequentially

**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 [64] and ONO-4538-21 study [65]). 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 [66]. 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 [67], 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 PD-1/PD-L1 inhibitors is also recommended for tumors that develop in patients with Lynch syndrome.

## 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 five 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 [68]. 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 [60]. 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 five 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 $\alpha$  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 [60], 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 [69, 70]. 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 [71]. 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% [72]. 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 [72]. 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]

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

Because FoundationOne CDx includes MSI testing using the NGS method, the comprehensive cancer genome



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

In the five KEYNOTE studies and the Checkmate-142 study conducted for the application for the FDA approval of pembrolizumab, screening tests for dMMR did not include NGS testing. However, the determination of MMR function using NGS testing and MSI testing has a similar measurement principle in that a repeat number of microsatellites is used to determine whether a tumor is dMMR, and it has been reported that the concordance rates between these tests were extremely high, 99.4% in colorectal cancers, and 96.5% in solid tumors other than colorectal cancers [73]. Moreover, when inconsistent cases were analyzed, they were dMMR by IHC, suggesting that NGS testing is more useful. Therefore, it is scientifically unnecessary to perform testing using the MSI test kit (FALCO), a companion diagnostic, or IHC to reconfirm the status determined to be MSI-H by NGS testing, for which analytical validity has been established in the determination of MSI. Thus, an NGS testing approach for which analytical validity has been established is recommended as a dMMR-testing method for determining eligibility for PD-1/PD-L1 inhibitors.

[Note: Liquid biopsy test]

The usefulness of liquid biopsy, which uses body fluid samples such as blood and urine to diagnose the condition of a tumor instead of directly using tumor tissues, has also been reported. The blood usually has a certain amount of free DNA, but the amount of free DNA increases in cancer patients. DNA present in plasma, regardless of whether it is from normal cells or tumor cells, is called cell-free DNA (cfDNA). Because cfDNA in a 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%) [74, 75]. 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) [73, 76]. 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 [60], 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

**Table 14** Relationships and percentages of concordance among TMB-H, MSI-H, and PD-L1 expression by tumor cells in different cancers [76]

%	TMB-H and MSI-H and PD-L1+ (%)	TMB-H and/or MSI-H and PD-L1+ (%)	TMB-H and PD-L1+ (%)	MSI-H and PD-L1+ (%)	TMB-H and MSI-H (%)
Total	2.9	11.9	11.4	3.4	10.0
Colorectal cancer	12.8	14.6	14.0	13.4	44.2
Oesophago-gastric adenocarcinoma	14.6	16.8	16.8	14.6	27.7
Melanoma	0.0	32.0	32.0	0.0	0.0
Non-small cell lung cancer	0.5	12.7	12.5	0.7	0.8
Endometrial cancer	5.2	10.5	7.6	8.3	31.0

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-h clinical care system that can promptly provide proper diagnosis and treatment of adverse drug reactions in case serious adverse drug reactions occur. Because there are a variety of irAEs, a system to cooperate with experts specializing in respective organs and pathologies needs to be established at the institution or partner institutions. Moreover, it is desirable to have an established team medical care system in which healthcare professionals who are engaged in cancer-related clinical practice and have specialized knowledge and skills perform screening for pain, including monitoring for adverse drug reactions, and share the information with attending physicians.

## Conclusion

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

## Remarks

### 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 Tables S3 and 4.

## Recommendations in various guidelines

### 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.

### ESMO guidelines

**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 counseling.
- MSI testing has strong predictive value for the use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with mCRC.

**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 counseling.
- Tumour MMR testing has strong predictive value for the use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with mCRC.

**ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumor mutational burden: a systematic review-based approach** Summary of recommendations for MSI testing in the framework of immunotherapy are shown in Supplemental Table S6.

### Descriptions in guidelines in Japan

Lynch syndrome and screening are described in the “JSCCR guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer,” “JSCCR Guidelines 2016 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer,” “Japanese Society of Medical Oncology Clinical Guidelines: Molecular Testing for Colorectal Cancer Treatment, Third Edition” and “Guideline for Gynecological Practice in Japan.” (Colorectal cancer-related guidelines also include a description of PD-1 inhibitors.) “The statement for use of pembrolizumab

monotherapy in patients with advanced/recurrent MSI-H esophageal or gastric cancer” has been disclosed by Japanese Gastric Cancer Association. “Guidelines for Cancer Immunotherapy” describe immunotherapy, the management of irAEs, and evidence of immunotherapy for individual cancer types (including dMMR solid tumors).

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

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

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** BE received honoraria from Eli Lilly and Chugai; and research funding from MSD, Ono, Taiho, Takeda, Eli Lilly, and Merck Serono. FY received honoraria from AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, and ONO; and research funding from Abbvie, AstraZeneca, BMS, Daiichi-Sankyo, Eisai, Incyte, Merck Serono, MSD, and Novartis. IM received honoraria from Bayer, Eisai, Taiho, and Novartis; and research funding from Ono, AstraZeneca, Taiho, Merck Serono, Bayer, Yakult, Kyowa Hakko Kirin, Eisai, Eli Lilly, Baxter, ASLAN, Nano Carrier, Chugai, Novartis, Bristol-Myers Squibb, and Cmic. KY received honoraria from Taiho, Ono, MSD, and Bristol-Myers Squibb; and research funding from Taiho, Ono, and MSD. MO reports research funding from Eli Lilly. MK received honoraria from Chugai, Takeda, Eli Lilly, Taiho, Ono, Bayer, Sanofi, and Bristol-Myers Squibb; and research funding from Gilead Sciences, Merck Serono, MSD, Daiichi Sankyo, Sanofi, Ono, Shionogi, Pfizer, and Kyowa Hakko Kirin. TH received honoraria from Takeda, Taiho, Chugai, and Eli Lilly; and research funding from Takeda. TT received honoraria from Bayer and Taiho. TY reports research funding from Novartis, MSD, Sumitomo Dainippon Pharma, Chugai, Sanofi, Daiichi-Sankyo, Parexel, and Ono. YY received honoraria from Chugai, MSD, Pfizer, Novartis, AstraZeneca and BMS. AK, HA, MS, NH, NH, and TK report no potential conflicts of interest.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

## References

- Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R et al (2011) Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat* 32(4):407–414
- Niessen RC, Hofstra RM, Westers H et al (2009) Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 48(8):737–744
- Goel A, Nguyen TP, Leung HC et al (2011) 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* 128(4):869–878
- Lynch HT, de la Chapelle A (2003) Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 348(10):919–932
- Peltomaki P (2005) Lynch syndrome genes. *Fam Cancer* 4(3):227–232
- McGivern A, Wynter CV, Whitehall VL et al (2004) Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Fam Cancer* 3(2):101–107
- Le DT, Durham JN, Smith KN et al (2017) Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357(6349):409–413
- Latham A, Srinivasan P, Kemel Y et al (2019) Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 37(4):286–295
- Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J et al (2016) Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 22(11):1342–1350
- Funkhouser WK Jr, Lubin IM, Monzon FA et al (2012) Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 14(2):91–103
- Asaka S, Arai Y, Nishimura Y et al (2009) Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes’ A to Dukes’ B. *Carcinogenesis* 30(3):494–499
- Ishikubo T, Nishimura Y, Yamaguchi K et al (2004) The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males. *Cancer Lett* 216(1):55–62
- Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T et al (2017) Metastatic pattern of stage IV colorectal cancer with high-frequency microsatellite instability as a prognostic factor. *Anticancer Res* 37(1):239–247
- Kajiwara T, Shitara K, Denda T et al (2016) 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*. 34(suppl\_15):abstr 3537
- Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y et al (2004) Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 108(2):237–242
- An JY, Kim H, Cheong JH et al (2012) Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer* 131(2):505–511
- Yamamoto H, Perez-Piteira J, Yoshida T et al (1999) Gastric cancers of the microsatellite mutator phenotype display characteristic genetic and clinical features. *Gastroenterology* 116(6):1348–1357
- Choi YY, Bae JM, An JY et al (2014) Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol* 110(2):129–135
- Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E et al (2005) HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology* 128(3):590–599

20. Chiappini F, Gross-Goupil M, Saffroy R et al (2004) Microsatellite instability mutator phenotype in hepatocellular carcinoma in non-alcoholic and non-virally infected normal livers. *Carcinogenesis* 25(4):541–547
21. Goepfert B, Roessler S, Renner M et al (2019) Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 120(1):109–114
22. Roa JC, Roa I, Correa P et al (2005) Microsatellite instability in preneoplastic and neoplastic lesions of the gallbladder. *J Gastroenterol* 40(1):79–86
23. Cloyd JM, Chun YS, Ikoma N et al (2018) Clinical and genetic implications of DNA mismatch repair deficiency in biliary tract cancers associated with Lynch syndrome. *J Gastrointest Cancer* 49(1):93–96
24. Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H et al (2001) Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. *Cancer Res* 61(7):3139–3144
25. Humphris JL, Patch AM, Nones K et al (2017) Hypermutation in pancreatic cancer. *Gastroenterology* 152(1):68–74
26. Cloyd JM, Katz MHG, Wang H et al (2017) Clinical and genetic implications of DNA mismatch repair deficiency in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *JAMA Surg* 152(11):1086–1088
27. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK et al (2018) Evaluating mismatch repair deficiency in pancreatic adenocarcinoma: challenges and recommendations. *Clin Cancer Res* 24(6):1326–1336
28. Lupinacci RM, Goloudina A, Buhard O et al (2018) Prevalence of microsatellite instability in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 154(4):1061–1065
29. Riazzy M, Kalloger SE, Sheffield BS et al (2015) Mismatch repair status may predict response to adjuvant chemotherapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol* 28(10):1383–1389
30. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH et al (2009) Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 10(4):400–408
31. Pal T, Permeth-Wey J, Kumar A et al (2008) Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res* 14(21):6847–6854
32. Goodfellow PJ, Buttin BM, Herzog TJ et al (2003) Prevalence of defective DNA mismatch repair and MSH6 mutation in an unselected series of endometrial cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(10):5908–5913
33. Kim J, Kong JK, Yang W et al (2018) DNA mismatch repair protein immunohistochemistry and MLH1 promoter methylation testing for practical molecular classification and the prediction of prognosis in endometrial cancer. *Cancers* 10(9):E279
34. Barrow E, Robinson L, Alduaij W et al (2009) Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 75(2):141–149
35. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD et al (2013) Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat* 34(3):490–497
36. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T et al (2017) Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget* 8(68):112258–112267
37. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S et al (2011) Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 305(22):2304–2310
38. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG et al (2010) Dutch Lynch Syndrome Study Group. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 102(3):193–201
39. Huang D, Matin SF, Lawrentschuk N et al (2018) Systematic review: an update on the spectrum of urological malignancies in Lynch syndrome. *Bladder Cancer* 4(3):261–268
40. Harper HL, McKenney JK, Heald B et al (2017) Upper tract urothelial carcinomas: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. *Mod Pathol* 30(1):146–156
41. Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M et al (2018) Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol* 12(8):1286–1295
42. Brennetot C, Buhard O, Jourdan F et al (2005) Mononucleotide repeats BAT-26 and BAT-25 accurately detect MSI-H tumours and predict tumor content: implications for population screening. *Int J Cancer* 113(3):446–450
43. Bando H, Okamoto W, Fukui T et al (2018) Utility of the quasi-monomorphic variation range in unresectable metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Sci* 109(11):3411–3415
44. Patil DT, Bronner MP, Portier BP et al (2012) A five-marker panel in a multiplex PCR accurately detects microsatellite instability-high colorectal tumors without control DNA. *Diagn Mol Pathol* 21(3):127–133
45. Wang Y, Shi C, Eisenberg R et al (2017) Differences in microsatellite instability profiles between endometrioid and colorectal cancers: a potential cause for false-negative results? *J Mol Diagn* 19(1):57–64
46. Shia J, Tang LH, Vakiani E et al (2009) 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* 33(11):1639–1645
47. Hempelmann JA, Scroggins SM, Pritchard CC et al (2015) MSI-plus for integrated colorectal cancer molecular testing by next-generation sequencing. *J Mol Diagn* 17(6):705–714
48. FoundationOne SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED)
49. Middha S, Zhang L, Nafa K et al (2017) Reliable pan-cancer microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data. *JCO Precis Oncol*. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00084>
50. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA et al (2017) Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. *JCO Precis Oncol*. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00073>
51. Haraldsdottir S, Roth R, Pearlman R et al (2016) Mismatch repair deficiency concordance between primary colorectal cancer and corresponding metastasis. *Fam Cancer* 15(2):253–260
52. Barnetson R, Eckstein R, Robinson B et al (2003) There is no increase in frequency of somatic mutations in metastases compared with primary colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Genes Chromosomes Cancer* 38(2):149–156
53. Jung J, Kang Y, Lee YJ et al (2017) Comparison of the mismatch repair system between primary and metastatic colorectal cancers using immunohistochemistry. *J Pathol Transl Med* 51(2):129–136
54. Bao F, Panarelli NC, Rennert H et al (2010) Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 34(12):1798–1804
55. Watanabe Y, Koi M, Hemmi H et al (2001) A change in microsatellite instability caused by cisplatin-based chemotherapy of ovarian cancer. *Br J Cancer* 85(7):1064–1069
56. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K et al (1992) Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 11(11):3887–3895
57. The safety and effectiveness of pembrolizumab in KYNOTE-164 study in Japanese application dossier
58. The safety and effectiveness of pembrolizumab in KYNOTE-158 study in Japanese application dossier

59. Domingo E, Laiho P, Ollikainen M et al (2004) BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet* 41(9):664–668
60. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al (2017) 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* 18(9):1182–1191
61. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al (2018) Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 36(8):773–779
62. Segal NH, Wainberg ZA, Overman MJ et al (2019) Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with microsatellite instability-high (MSI-H) tumors. *J Clin Oncol* 37(suppl\_4):abstr670
63. Muro K, Van Cutsem E, Narita Y et al (2019) 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
64. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al (2018) Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 378(19):1789–1801
65. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al (2010) Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol* 28(18):3042–3047
66. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al (2018) Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *N Engl J Med* 379(24):2342–2350
67. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP et al (1994) Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res* 54(7):1645–1648
68. The safety and effectiveness of pembrolizumab in KEYNOTE-016 study, KEYNOTE-164 study (Cohort A), KEYNOTE-012 study, KEYNOTE-028 study, KEYNOTE-158 study in FDA application dossier
69. Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W et al (2005) Tumours from MSH2 mutation carriers show loss of MSH2 expression but many tumours from MLH1 mutation carriers exhibit weak positive MLH1 staining. *J Pathol* 207(4):385–395
70. Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G et al (2002) Evaluation of microsatellite instability and immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations in hereditary non-polyposis colon cancer families. *Cancer Res* 62(12):3485–3492
71. Bellizzi AM, Frankel WL (2009) Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol* 16(6):405–417
72. Cohen R, Hain E, Buhard O et al (2018) Association of primary resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic colorectal cancer with misdiagnosis of microsatellite instability or mismatch repair deficiency status. *JAMA Oncol*. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4942>
73. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N et al (2018) Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med* 7(3):746–756
74. Artyomenko A, Sikora M, Lefterova M et al (2018) Microsatellite instability detection by targeted sequencing of cell-free DNA. *Ann Oncol* 29(suppl\_8):abstr 1190P
75. Deng A, Yang J, Lang J et al (2018) Monitoring microsatellite instability (MSI) in circulating tumor DNA by next-generation DNA-seq. *J Clin Oncol* 36(suppl\_15):abstr 12025
76. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al (2019) 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. *Ann Oncol*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Affiliations

Saori Mishima<sup>1</sup> · Hiroya Taniguchi<sup>1</sup> · Kiwamu Akagi<sup>2</sup> · Eishi Baba<sup>3</sup> · Yutaka Fujiwara<sup>4</sup> · Akira Hirasawa<sup>5</sup> · Masafumi Ikeda<sup>6</sup> · Osamu Maeda<sup>7</sup> · Kei Muro<sup>8</sup> · Hiroshi Nishihara<sup>9</sup> · Hiroyuki Nishiyama<sup>10</sup> · Tadao Takano<sup>11</sup> · Katsuya Tsuchihara<sup>12</sup> · Yasushi Yatabe<sup>13</sup> · Yasuhiro Kodera<sup>14</sup> · Takayuki Yoshino<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Division of Molecular Diagnosis and Cancer Prevention, Saitama Cancer Center, Saitama, Japan

<sup>3</sup> Department of Oncology and Social Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

<sup>4</sup> Department of Respiratory Medicine, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo, Japan

<sup>5</sup> Department of Clinical Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Okayama, Japan

<sup>6</sup> Department of Hepatobiliary and Pancreatic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan

<sup>7</sup> Department of Clinical Oncology and Chemotherapy, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

<sup>8</sup> Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

<sup>9</sup> Genomics Unit, Keio Cancer Center, Keio University, Tokyo, Japan

<sup>10</sup> Department of Urology, Tsukuba University, Tsukuba, Japan

<sup>11</sup> Department of Gynecology and Obstetrics, Tohoku University, Sendai, Japan

<sup>12</sup> Department of Translational Research, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center, Tokyo, Japan

<sup>13</sup> Department of Pathology and Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan

<sup>14</sup> Department of Gastrointestinal Surgery, Nagoya University, Nagoya, Japan

成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的診療のガイドライン作成プロジェクト会議  
議事録

日時：平成31年8月3日（土） 9：00～12：00

場所：TKP 東京駅セントラルカンファレンスセンター 12階 カンファレンスルーム 12C

出席者（委員）

池田 公史（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）

岡野 晋（国立がん研究センター東病院 頭頸部内科）

加藤 俊介（順天堂大学医学部 腫瘍内科学）

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学）

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 トランスレーショナルインフォマティクス分野）

寺島 慶太（国立成育医療研究センター 小児がんセンター脳神経腫瘍科）

内藤 陽一（国立がん研究センター東病院 乳腺・腫瘍内科）

檜山 英三（広島大学病院 小児外科第一外科）

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）

細井 創（京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学 小児科）

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）

谷田部 恭（国立がん研究センター 中央病院 病理診断科）

吉野 孝之（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

協力者

五十嵐 中（横浜市立大学医学群 健康社会医学ユニット）

オブザーバー

栗本 景介（名古屋大学 消化器外科2）

片山 晴一（金原出版）

・プロジェクト概要説明・進捗状況報告

進捗報告、実施体制について説明。

・ガイドライン draft について概要説明

・ガイドライン名称

①：11、②：1（加藤先生）、③なし、④：1（細井先生）、⑤：1（岡野先生）、⑥：1（小寺先生「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」）

①と⑥で voting 行い、⑥に決定。英語名も変更予定。

・MMR パートの CQ について前回の voting の結果を確認

Q. I 版作成時から新たなエビデンスが出て変更が必要になった箇所はあるか。(土原先生)

A. 特にない。パブコメから大きな変更点はなかった。(三島先生)

・cMMRD については追記が必要である。(寺島先生)

⇒cMMRD の項を寺島先生に追記していただく。

・「家族性腫瘍」⇒「遺伝性腫瘍」に「二次的所見」⇒「germline findings いわゆる二次的所見」に変更が必要。「変異」については初出のところに「変異 (病的バリエント)」と変更するのが良いのではないか。(平沢先生)

⇒用語についてのサイドメモを平沢先生に追記していただく。

・dMMR-CQ に対する voting は evidence が新たに出てきていない事を鑑み、次回改訂時には再 voting が必要であるが、今回は endorse する方針となった。

#### ・Voting

・委員 16 票での投票

・4.1-1「*NTRK* 融合遺伝子と相互排他的な遺伝子異常を有する固形がん患者では、*NTRK* 融合遺伝子検査は」: NR

Q. 相互排他的の定義をどうするか。(谷田部先生)

A. 定義することは難しい。現在のところ相互排他的と考えられている遺伝子のみ列記している。(内藤先生) 悪生黒色腫・大腸がん *RAF* を追記する。(吉野先生)

SR: 0

R: 0

ECO: 6 (平沢・三島・谷田部・土原・加藤・高野)

・エビデンスが出てこない。相互排他的といえるかどうか分からないと考える。(土原先生)

・MMR と同様に頻度情報を国内のものをしっかり作っていく予定である。(吉野先生)

NR: 10

・4.1-2「*NTRK* 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、*NTRK* 融合遺伝子検査を」: SR

Q. 質問の文章について「特に *ETV6-NTRK* 融合遺伝子検査」と記載する必要があるか。(加藤先生)

A. 高頻度に検出されている融合遺伝子が *ETV6-NTRK* であるため記載した。(内藤先生)

⇒削除することとなった。

SR: 16

R: 0

ECO: 0

NR: 0

・4.1-3「上記以外のすべての転移・再発固形がん患者で、*TRK* 阻害薬の適応を判断するために *NTRK* 融合遺伝子検査を行うことを」: R

Q. 4.1-2 と 4.1-3 の位置づけはどのような事を想定しているのか。(土原先生)

A. 頻度により推奨度が変わる可能性があるため CQ を別に作成した。(吉野先生)

Q. 検査をする時期についてはどのように考えているか。(細井先生)



A. 検査実施時期については別の CQ として項目立てている。(内藤先生)

SR : 7

R : 7

ECO : 2 (細井・前田)

- ・「行わない」という判断が間違いと考えられることを懸念する。(前田先生)
  - ・費用面・頻度面を考慮し、主治医・患者の判断でよいと考える。(細井先生)
  - ・臨床的な背景によって対象患者を除外しない、できないというメッセージを入れたほうが良い(不明)
- ⇒このような意見があったことを CQ 内に記載する。

NR : 0

・4.2「根治治療可能な固形がん患者に対しても、NTRK 融合遺伝子の検査を」

Q. この CQ に対するエビデンスについて本文に記載があるか。(土原先生)

A. エビデンスが乏しいため、本文に記載していない。(内藤先生)

この領域こそ必要な領域と考えている。小児腫瘍の場合、TRK 阻害薬投与により臓器温存できる可能性がある。(吉野先生)

癌種より治療方針が変わる可能性がある。(細井先生)

根治治療をどの様に考えるのかという点が重要である。(加藤先生)

この CQ に対して頻度情報を考慮しなければいけないのではないか。(寺島先生)

⇒高頻度とその他に分けて voting する。

・早期がんを含めるとガイドラインの名称と合わない。(平沢先生)

⇒ガイドライン名を変更するかどうか検討し、ガイドライン名は変更せず、CQ を「早期がん」ではなく「根治治療可能な固形がん」と変更する方針となった。

・有効性については頻度情報とは関連ない。この CQ は頻度により分けて voting する必要はないのではないか。(谷口先生)

・高頻度-R

SR : 8

R : 7

ECO : 1 (谷田部)

・絶対的に再発しないような疾患に対しても推奨するかというと、必要ない可能性がある。

NR : 0

・低頻度-ECO

SR : 1 (吉野)

・効果を考慮するとやるべきである。

R : 4 (内藤・谷口・三島・池田)

ECO : 10

NR : 1 (土原)

・この文言では胃癌も大腸癌もしないといけない状況になってしまう。

・「標準治療が確立されていない」という文言を追加してはどうか。(前田先生)

・小児領域では標準治療があったとしても、長期的な影響が及ぶ可能性がある。それであれば TRK 阻害薬の長期的な影響はまだ不明であるが、選択肢となり得る。(寺島先生)

⇒文中に記述追加する。

・4.3 「標準治療開始前あるいは標準治療中から NTRK 融合遺伝子の検査を行うことを」-SR

Q. Acquired の evidence はないという認識で良いか。(檜山先生)

A. Mutation については耐性機序として報告があるが、fusion についてはない。(内藤先生) Acquired について文献的考察を本文内に追加する。

Q. 将来 Liquid biopsy でできるようにならないか。(細井先生)

A. 出来る様になるみこみ。ただし、来年承認されるものについては NTRK 1 のみである。もう少し先になる。(吉野先生) 文献的考察や今後への期待について文中に記載する。

SR : 12

R : 3 (小寺・細井・加藤)

ECO : 1 (前田)

・やらなくてもよい場合を考慮している。

NR : 0

・5.1 「TRK 阻害薬の適応を判断するために、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を」

・現在のパネルの限界 (どのパネルで NTRK がどこまで測定出来るのか) については本文に付記する必要がある (表として追加)。NCC オンコパネルと F1 については記載する必要があるのではないかな。

⇒分析学的妥当性=個々のパネルについてではなく、NTRK1-3 が測定できるという文言を追記する。

SR : 15⇒16

R : 1 (平沢) ⇒SR

・MMR との文言を比較しており R とした。

ECO : 0

NR : 0

・5.2a 「NTRK 融合遺伝子の検査法として FISH を」-NR

・一部の inversion は検出できない可能性がある。(谷田部先生)

Q. Fusion partner は問わず FISH で測定することは出来るのか。(寺島先生)

A. 離れていれば検出できる。Inversion では距離がなく検出しにくい。(谷田部先生)

SR : 0

R : 0

ECO : 0

NR : 16

・5.2b 「NTRK 融合遺伝子の検査法として PCR を」-推奨度なし

Q. NGS でない PCR のみの kit はあるか。(土原先生)

A. 開発中のものがある。(吉野先生)

・OncoPrint も PCR に入る可能性がある。(谷田部先生)

⇒谷田部先生にコメント追記していただく。

SR : 0

R : 0

ECO : 10

NR : 6 (内藤・池田・前田・小寺・寺島・加藤)

・5.2「NTRK 融合遺伝子が高頻度に検出されることが知られているがん種では、FISH あるいは PCR による NTRK 融合遺伝子（特に ETV6-NTRK3 融合遺伝子）検査を」-ECO

Q. ETV6 の逆位の頻度はどの程度か。（土原先生）

A. まれである。（谷田部先生）

SR : 0

R : 10

ECO : 6 (吉野・平沢・前田・小寺・細井・寺島)

NR : 0

・5.2 では Screening の結果陽性でなかった場合の再検査の有無（対処）を記載する必要がある。（谷田部先生）

・5.3「TRK 阻害薬の適応を判断するために IHC を」-

・ Screening-R

・頻度が低いと検査に出さなくなる。Screening 検査の意義を考慮しなければならない。癌種毎の頻度と発生率との表があると望ましい。（谷田部先生）

・企業が data を持っている可能性がある。⇒問い合わせ。（内藤先生）

Q. IHC 陽性となった場合の NGS 陽性率はどうか。（土原先生）

A. 使用する抗体によりかなり異なる。また、検討されている症例数も少ない。（内藤先生）

・アルゴリズムの optional の部分はどうか。（谷口先生）

⇒検討し optional は削除する方針となった。

・肺がんでは臨床背景によって検査を行わないことを推奨しないとしている。（谷田部先生）

・小児腫瘍の場合には頻度の低い腫瘍はデータがないため、今後やっていると永遠にわからない。（寺島先生）

SR : 2 (檜山・谷田部)

・頻度が低い癌ほど強く推奨していかないと、今後わからないままになってしまう。（谷田部）

R : 11

ECO : 3 (吉野・細井・前田)

・ベストな抗体が現時点ではバリデイトされていない。（吉野先生）

NR : 0

・アルゴリズムでは陰性だったときに追加検査は推奨しないという事になっているが、検査の限界等のことを付記する必要がある。（谷口先生）

・治療判断のための-NR

Q. Amp と fusion で効果が違うと効果が違うが、amp で IHC 陽性となりうるのか。(加藤先生)

A. データがない。類似例として ALK では amp で IHC 陽性はまれである。(谷田部先生)

Q. Mutation と fusion の違いあるか。(寺島先生)

A. Mutation では症例により overexpression であったという報告はある。(谷田部先生)

SR : 0

R : 0

ECO : 1 (寺島)

・癌種によってはわざわざ NGS しなくても良い。TAT を考慮しても望まれる。

⇒本文内に付記する。

NR : 14

棄権 : 1 (内藤)

・ 5.4 「NTRK 融合遺伝子の検査法として NanoString を」 -NR

・ NanoString という用語を用いてよいか。

⇒検討して会社名ではあるが用いることとした。

Q. NanoString を用いた臨床試験は行われているか。(土原先生)

A. ない。ただし、登録された症例のうち、NanoString で検出された症例がはいっている。(内藤先生)

Q. NanoString をここに入れる必要あるか。(谷田部先生)

A. ESMO のガイドラインに入っているためあえて入れている。(内藤先生)

感度が高くなれば安価で検査することができる。(寺島先生)

SR : 0

R : 0

ECO : 0

NR : 15

棄権 : 1 (細井)

・ 6.1 「TRK 阻害薬の使用を」 -SR

SR : 16

R : 0

ECO : 0

NR : 0

・ 6.2 「標準治療が確立したがん種においても初回治療から TRK 阻害薬の使用を」 -R

・それぞれの先生より専門臓器におけるご意見を頂いた。背景としてランダム化比較試験を行うことが不可能な対象であり、試験間の有効性を比較せざるを得ないこと、NTRK 阻害薬の長期投与のデータ、耐性化についての情報が不足していることを文中に追記する必要がある。

SR : 3 (土原・内藤・吉野)

R : 10

ECO : 3 (小寺・細井・前田)

NR : 0

- ・医療経済的な側面について

五十嵐先生が8月10日までに現状最新のものを記載する。

#### ・今後の予定

- ・NTRKについてもIJCOに投稿する。11月を予定。
- ・8月5日の週にはJSCO・JSMOの理事長・事務局より小児・血液学会の方へ依頼状を送る。
- ・JSMO理事長・JSCO理事長・小児・血液学会理事長より寄稿文をいただく。
- ・評価委員を各学会にお願いしている。8月中旬にはJSCO評価委員にReviewお願いする。
- ・9月中に金原出版に完成版をお渡しする。

文責：三島沙織・内藤陽一・谷口浩也・吉野孝之

# 成人・小児進行固形がんにおける 臓器横断的ゲノム診療の ガイドライン

第2版 2019年10月

Clinical Practice Guidelines for Tumor-Agnostic Treatments  
in Adult and Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors  
toward Precision Medicine

Led by Japan Society of Clinical Oncology (JSCO) and Japanese Society of Medical Oncology (JSMO),  
cooperated by The Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO)

一般社団法人 日本癌治療学会 / 公益社団法人 日本臨床腫瘍学会 編

一般社団法人 日本小児血液・がん学会 協力

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①SRが70%以上の場合にはSR、②①を満たさずSR+Rが70%以上の場合にはR、③①②を満たさずSR+R+ECOが70%以上の場合にはECO、④①-③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、現時点では強い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。本ガイドラインも適宜アップデートしていく予定であるが、実臨床における薬剤使用にあたっては、最新の医学情報を確認し、適切使用に努めていただきたい。

## 1.4 | 資金と利益相反

### 1) 資金

本ガイドライン作成に関連する資金は、日本癌治療学会および日本臨床腫瘍学会により拠出した。なお、日本癌治療学会では厚生労働省・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)より資金提供を受けた。

### 2) 利益相反 (COI)

日本癌治療学会・日本臨床腫瘍学会「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」第2版作成ワーキンググループのCOIについては、それぞれの学会において審査を行った。COIの詳細はviiiページからxiページを参照されたい。

#### **サイドメモ** 生殖細胞系列バリエーション・二次的所見に関する用語の取り扱いについて

- ・最近「変異・突然変異」(mutation)の代わりに「バリエーション・多様体」(variant)が使われるようになってきている。例えばHuman Genome Variation Societyでは、mutationを使用せずに、variant (variation)という用語を用いることを宣言している。同様に多型(polymorphism)を用いないように宣言しており、今後は本邦でも「バリエーション」を用いることが推奨される。
- ・がんゲノム医療で同定される生殖細胞系列バリエーションについては「二次的所見」(secondary findings)の語が使用されてきたが、最近海外では「germline findings」と称される傾向にある。理由として①がん遺伝子パネル検査では「あえて」それらの遺伝子を検出している、②BRCA1/2やミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系列バリエーションが同定された場合、それは治療標的となるため「一次的」ともいえる、③生殖細胞系列バリエーションを保持している当事者が「二次的」と称されることに違和感を感じる、等が挙げられる。

本ガイドラインでは、現在広く一般的に使用されている「変異」・「二次的所見 (secondary findings)」をあえて使用している箇所もあることに留意されたい。



# Japan society of clinical oncology/Japanese society of medical oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and pediatric patients with neurotrophic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors, cooperated by the Japanese society of pediatric hematology/oncology

Yoichi Naito<sup>1,18</sup> · Saori Mishima<sup>1,17</sup> · Kiwamu Akagi<sup>2,18</sup> · Ataru Igarashi<sup>3,17</sup> · Masafumi Ikeda<sup>1,17</sup> · Susumu Okano<sup>1,17</sup> · Shunsuke Kato<sup>4,18</sup> · Tadao Takano<sup>5,17</sup> · Katsuya Tsuchihara<sup>1,17</sup> · Keita Terashima<sup>6,17</sup> · Hiroshi Nishihara<sup>7,18</sup> · Hiroyuki Nishiyama<sup>8,17</sup> · Eiso Hiyama<sup>9,17</sup> · Akira Hirasawa<sup>10,17</sup> · Hajime Hosoi<sup>11,16,17</sup> · Osamu Maeda<sup>12,18</sup> · Yasushi Yatabe<sup>13,17</sup> · Wataru Okamoto<sup>9,18</sup> · Shigeru Ono<sup>14,19</sup> · Hiroaki Kajiyama<sup>12,17</sup> · Fumio Nagashima<sup>15,17</sup> · Yutaka Hatanaka<sup>16,18</sup> · Mitsuru Miyachi<sup>11,16</sup> · Yasuhiro Kodera<sup>12,17</sup> · Takayuki Yoshino<sup>1,18</sup> · Hiroya Taniguchi<sup>1,17</sup>

Received: 13 December 2019 / Accepted: 20 December 2019 / Published online: 24 January 2020  
© The Author(s) 2020

## Abstract

**Background** The development of novel antitumor agents and accompanying biomarkers has improved survival across several tumor types. Previously, we published provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors. Recently, efficacy of tropomyosin receptor kinase inhibitors against *neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK)* fusion gene-positive advanced solid tumors have been established as the second tumor-agnostic treatment, making it necessary to develop the guideline prioritized for these patients.

**Methods** Clinical questions regarding medical care were formulated for patients with *NTRK*-positive advanced solid tumors. Relevant publications were searched by PubMed and Cochrane Database. Critical publications and conference reports were added manually. Systematic reviews were performed for each clinical question for the purpose of developing clinical recommendations. The committee members identified by Japan Society of Clinical Oncology (JSCO) and Japanese Society of Medical Oncology (JSMO) voted to determine the level of each recommendation considering the strength of evidence, expected risks and benefits to patients, and other related factors. Thereafter, a peer review by experts nominated from JSCO, JSMO, and Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology, and the public comments among all Societies' members was done.

**Results** The current guideline describes 3 clinical questions and 15 recommendations for whom, when, and how *NTRK* fusion should be tested, and what is recommended for patients with *NTRK* fusion-positive advanced solid tumors.

**Conclusion** In the *NTRK* guideline, the committee proposed 15 recommendations for performing *NTRK* testing properly to select patients who are likely to benefit from tropomyosin receptor kinase inhibitors.

**Keywords** *Neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK)* fusion · Tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor · Advanced solid tumor · Tumor-agnostic treatment · Clinical practice guideline

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s10147-019-01610-y>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Yoichi Naito  
ynaito@east.ncc.go.jp

Extended author information available on the last page of the article

## Introduction

Historically, cancer care has been conducted based on the multifaceted evaluation of a case, such as the pathological diagnosis and staging of the disease, benefits and risks of treatments, and the patient's preference. The identification of the primary site and determination of histological



type are important clinical information that forms the basis for determining treatment strategy. A recent advance in molecular biology has revealed the various biological characteristics of tumors and has enabled clinical development of tumor-agnostic drugs beyond the organ specificity of diseases.

In tumor-agnostic therapy, drugs are selected on the basis of biology beyond the primary site and type of cancer. In December 2018, in Japan, an anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) antibody drug, pembrolizumab, was approved for advanced/recurrent deficient DNA mismatch repair (dMMR) solid cancers. This is the first drug in Japan for tumor-agnostic indications. Moreover, the efficacy of tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitors against *neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK)* fusion gene-positive advanced solid cancers was demonstrated, and the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved larotrectinib in November 2018 and entrectinib in August 2019. Larotrectinib was also approved by European Medicines Agency (EMA) in September 2019. In Japan, entrectinib was approved in June 2019, which was earliest in the world. Entrectinib was the second tumor-agnostic drug approved in Japan.

The present guidelines systematically describe the items to be considered when selecting tumor-agnostic drugs including the timing and methods of testing, the positioning of each drug, and clinical care systems.

This article is a summary of the part describing *NTRK* in "Clinical Practice Guidelines for Tumor-Agnostic Treatments in Adult and Pediatric Patients with Advanced Solid Tumors toward Precision Medicine (*in Japanese*)". The part regarding dMMR has already been reported elsewhere [1].

The present guidelines provide a guide to diagnosis and treatment and should be utilized in clinical practice according to the recommendation levels described and by adjusting them for individual patients. They are expected to contribute to improving treatment outcomes in patients with solid cancer by utilizing them to perform appropriate tests and treatments on appropriate patients at appropriate timing.

## Materials and methods

The current guidelines systematically describe items to be considered when treating patients with *NTRK* fusion-positive solid tumors, including the timing and methods of testing *NTRK* fusions, as well as the positioning of TRK inhibitor therapy. 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.

In the preparation of the guidelines, clinical questions (CQs) were formulated, and evidence for recommendation to each CQ was gathered by literature search for PubMed and Cochrane database (from January 1980 to August 2019). Moreover, critical publications and presentations in the international conferences not included above were added manually. Each search term and result for literature search appeared in each CQ. Based on the systematic review conducted according to the collected evidence, the committee members voted to determine a recommended level for each CQ (Table 1). The recommended levels were determined according to the strength of evidence for each CQ, potential benefit, demerit 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 strong recommendation (SR) accounted for at least 70% of the vote, the committee's opinion was SR; (2) if (1) was not met, but SR + recommendation (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 + expert consensus opinion (ECO) accounted for at least 70% of the vote, the committee's opinion was ECO; (4) if not recommended (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 strength of evidence. It is also possible

**Table 1** Degrees of recommendation and decision criteria

Degree of recommendation	Decision criteria
Strong recommendation [SR]	There is sufficient evidence and the benefits of testing outweigh the losses for patients
Recommendation [R]	There is certain evidence, considering the balance between benefits and losses for patients
Expert consensus opinion [ECO]	A certain consensus has been obtained although evidence and information that shows patient benefits cannot be said to be sufficient
Not recommended [NR]	There is no evidence

that the accumulation of new evidence in the future will lead to substantial changes in the descriptions in the text and recommended levels.

## Results

### Neurotrophic receptor tyrosine kinase (*NTRK*)

The *NTRK* 1 gene was discovered in a gene transfer assay using colorectal cancer tissue and reported as a cancer gene, *OncB*, by Pulciani, Barbacid, et al. in 1982 [2]. *NTRK* gene family members known to date are *NTRK1–3* (Table 2). *NTRK1–3* encode tyrosine receptor kinases, tropomyosin receptor kinase (TRK) A, TRKB, and TRKC, respectively. TRKA is expressed in the nervous system and gets phosphorylated when neurotrophin nerve growth factor (NGF) binds to it [3, 4]. Known ligands are brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin (NT)-4 for TRKB and NT-3 for TRKC. Although NT-3 binds to other TRKs, it has the highest affinity with TRKC. TRKA regulates pain and body temperature, TRKB controls movement, memory, emotion, appetite, and body weight, and TRKC affects proprioception. The binding of a ligand to TRK induces the autophosphorylation of intracellular tyrosine residues, which activates downstream pathways including the phospholipase C (PLC)- $\gamma$ , mitogen-activated protein kinase (MAPK), and phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT pathways, resulting in the differentiation, survival, and proliferation of cells [5, 6].

Among various alterations of the *NTRK* genes, missense variants of the *NTRK* genes and *NTRK* fusions are important in terms of the treatment of malignant tumors.

**Table 2** *NTRK* gene family

Gene	<i>NTRK 1</i>	<i>NTRK 2</i>	<i>NTRK 3</i>
Synonyms	MTC; TRK; TRK1; TRKA; TRK-A; p140-TRKA	OBHD; TRKB; TRK-B; EIEE58; GP145-TRKB	TRKC; GP145-TRKC; gp145(TRKC)
Locus	1q23.1	9q21.33	15q25.3
NCBI Entrez Gene	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4914">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4914</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4915">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4915</a>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4916">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4916</a>

Both *NTRK* and TRK are used to describe either the name of gene or protein; in the current guideline, we describe *NTRK* for gene name and TRK for protein

### Alteration and amplification

The alteration of the *NTRK* genes has been reported in tumors such as colorectal cancer, lung cancer, malignant melanoma, and acute leukemia. However, TRK activity of these altered genes is similar to or lower than that of the wild type (Table S1) [5, 7, 8]. Although association between the alteration of the *NTRK* genes and the development of malignant tumors has not been elucidated, it has been reported that if a tumor has the alteration of the *NTRK* genes (such as solvent front mutation, gatekeeper mutation, and glycine mutation of Asp-Phe-Gly (DFG) at the beginning of the activation loop), it becomes resistant to TRK inhibitors, larotrectinib, and entrectinib (Table 3). Moreover, an *NTRK1* splice variant, TRKA III, and an inframe deletion mutant ( $\Delta$ TRKA) were reported in neuroblastoma and acute myeloid leukemia. These alterations are tumorigenic [8, 9]. As for the association between the *NTRK* genes and diseases other than malignant tumors, congenital insensitivity to pain with anhidrosis type IV, a hereditary disease, has a pathological variant of the *NTRK1* gene. The amplification of the *NTRK* genes has been reported in tumors such as breast cancer, cutaneous basal cell cancer, lung cancer, and neuroblastoma. Although it has been reported that TRKA and TRKC expression in neuroblastoma indicate a good prognosis [10], its tumorigenicity or significance as a target of treatment has not yet been elucidated.

### Rearrangement

*NTRK* fusions (rearrangement) are tumorigenic genetic alterations reported in many cancer types [11]. Through intrachromosomal or interchromosomal translocation, a fusion gene is formed with a 3' part of the *NTRK1–3* genes encoding the kinase region and a 5' part of a partner gene (various genes have been reported). A ligand-independent kinase activation induced by the formation of a fusion gene is considered to contribute to carcinogenesis.

### Frequency of *NTRK* fusions by cancer type

*NTRK* fusions are found in a wide variety of cancer types (Table 4) [12–15]. However, the frequency of *NTRK* fusions is low in general, being 0.31% in the analysis result of The Cancer Genome Atlas (TCGA) database ( $n = 9966$ ) [6]. On the other hand, there are rare cancer types in which *NTRK* fusions are found at a high frequency, such as secretory carcinoma of the salivary gland (mammary analogue secretory carcinoma: MASC) [16, 17], secretory breast carcinoma [18–20], infantile fibrosarcoma (congenital

**Table 3** TRK inhibitors and resistant mutations

		entrectinib	larotretinib	crizotinib	cabozantinib	foretinib	merestinib	LOXO-195	ONO-5390556	TPX-0005
TRKA	WT	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	F589L	S	R					S		
	G595R	R	R		R	R	R	S	S	S
	G667C	R	R		S	S	S	S	S	S
	G667S	S	R							
	A608D		R							
TRKB	WT	S	S	S	S	S	S	S	S	S
TRKC	WT	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	G623R	R	R					S		S
	G696A		R					S		
	F617L		R							

WT wild type, S sensitive, R resistant

**Table 4** Reported frequency of NTRK fusion in various types of tumors

Tumor	Reported frequency	Frequency by TCGA database
Infantile fibrosarcoma (congenital fibrosarcoma)	90–100%	86–91%
Secretory breast carcinoma	80–100%	92%
Mammary analogue secretory carcinoma of the salivary gland	80–100%	93–100%
Congenital mesoblastic nephroma	83%	
Pediatric high-grade glioma	40% (< 3 years)	40% (< 3 years), 5.3% <sup>a</sup>
Melanoma	16% (Spitzoid tumors)	0.21% (1/476)
Cholangiocarcinoma	4%	
Gastrointestinal stromal tumor (GIST)	0.5–3%	
Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT)	3%	
Thyroid cancer	2%	2.34% (12/513)
Colorectal cancer	1%	0.97% (3/310)
Sarcoma	1%	0.76% (2/263)
Head and neck squamous cell carcinoma	< 1%	0.38% (2/522)
Non-small cell carcinoma (NSCLC)	< 1%	0.18% (1/541)
Pancreatic adenocarcinoma	< 1%	0.56% (1/179)
Low-grade glioma		0.94% (5/534), 2.5% (3/120) <sup>a</sup>
Glioblastoma multiforme		0.56% (1/180)
Cervical cancer		0.33% (1/306)
Breast cancer		0.18% (2/1119)
Melanoma (pediatric)		11.11% (1/9) <sup>a</sup>
B-cell acute lymphoid leukemia		0.14% (1/716) <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Data from St. Jude PeCan Data Portal (<https://pecan.stjude.cloud/#/!/about>)

fibrosarcoma) [21–24], congenital mesoblastic nephroma, and pediatric high-grade glioma (younger than 3 years old) [25].

As for secretory carcinoma of the salivary gland (mammary analogue secretory carcinoma), Skalova et al. in the Czech Republic reported the presence of ETS translocation variant 6 (*ETV6*)-*NTRK3* fusion genes in tumors that developed in the salivary gland histologically resembling secretory breast carcinoma in 2010 [26]. It has been reported that MASC is more frequently found in men, and the mean age of onset is 44 years [27].

Secretory breast carcinoma is a very rare breast cancer; its frequency is <0.15% among all breast cancers, with the median age of onset of 25 years, and it is found in both sexes [28]. Secretory breast carcinoma is triple-negative in many cases and has *ETV6-NTRK3* fusion genes. Although the prognosis is good, there have been reports of very late recurrence.

Infantile fibrosarcoma accounts for 12% of infantile malignant tumors. It has also been reported that 36–80% of infantile fibrosarcomas are congenital. It is rare that children 2 years of age or older develop infantile fibrosarcoma. Infantile fibrosarcoma frequently develops in limbs and has *ETV6-NTRK3* fusion genes. It has a better prognosis than adult fibrosarcoma. The efficacy of chemotherapy and cases of spontaneous regression has been reported [29].

Congenital mesoblastic nephroma is the most frequent renal tumor in infants 3 months of age or younger. It is recognized as a low-grade tumor with a good prognosis. It infrequently develops in both kidneys and is sometimes accompanied by hypercalcemia.

High-grade gliomas in children, particularly in infants younger than 3 years old, have better life prognoses than high-grade gliomas in older children and adults, and do not have alterations of the histone *H3.1* or *H3.3* gene, which are found in tumors in older children at a high frequency, or of the *isocitrate dehydrogenase (IDH) 1* or *IDH2* gene, which are found in tumors in young adults at a high frequency. Recently, it has been reported that *NTRK fusions* are found at a high frequency in tumors in infants [25].

As for lung cancer, in a study in 4872 patients at 7 institutions, *NTRK fusions* were found in 11 patients (0.23%). Of them, six patients (55%) were male, eight patients (73%) were non-smokers/light smokers, and the median age was 47.6 years [30]. Nine of the 11 patients had adenocarcinoma. *NTRK fusions* were also detected in squamous cell carcinoma and neuroendocrine carcinoma.

In most gastrointestinal stromal tumors (GISTs), genetic alterations of *KIT* or *platelet-derived growth factor A (PDG-FRA)* gene that activate their functions are detected, while wild-type GIST, in which these genetic alterations are not detected, accounts for approximately 10% of all GISTs. *NTRK fusions* are found in wild-type GISTs.

According to the Cancer Information Service ("Cancer Registration and Statistics in Japan" by the Cancer Information Service, National Cancer Center Japan; <https://ganjoho.jp/public/index.html>), the number of patients with breast cancer was 76,257 (women) in 2014, that with lung cancer 112,618, and that with colorectal cancer 134,453. Assuming that *NTRK fusions* are found in 0.18% of breast cancers, 0.18% of lung cancers (non-small cell lung cancers), and 0.97% of colorectal cancers on the basis of data from the TCGA, the numbers of patients with *NTRK fusion*-positive breast cancer, lung cancer, and colorectal cancer are calculated to be 137, 202, and 1304, respectively, per year. Assuming that secretory breast carcinomas account for 0.15% of all breast cancers, the number of patients with secretory breast carcinomas is calculated to be 114 per year. It should be noted that, although the frequency of *NTRK fusion*-positive cancers is generally low among major cancers, the absolute number of *NTRK fusion*-positive major cancers is not small due to the high morbidity of major cancers even when compared to rare cancer types in which *NTRK fusions* are found at a high frequency. At this point, there are no sufficient data to determine whether the frequency of *NTRK fusions* differs between early cancers and advanced cancers. Further study on this issue is required in the future.

## NTRK testing methods

Methods for detecting *NTRK fusions* include testing by next-generation sequencing (NGS) methods, reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), fluorescence in situ hybridization (FISH), and immunohistochemistry (IHC) [31, 32]. The NGS tests use not only DNA sequencing but also RNA sequencing. Most methods using DNA sequencing also analyze genetic alterations other than *NTRK fusions* at the same time. In Japan, the OncoGuide™ NCC Oncopanel System and FoundationOne® CDx Cancer Genomic Profile have been approved for cancer genomic profiling. In addition to these, OncoPrint™ Target Test and Todai OncoPanel are currently being used as advanced medical care. Some NSG tests are set to detect only known fusion partners and cannot detect unknown partners. They also have problems with repetitive regions and the tiling of entire introns. Therefore, it is suggested that they have lower sensitivity for detecting chromosomal translocation and inversion. There are some RNA sequencing methods that can detect *NTRK fusions* irrespective of fusion partners. However, they have problems such that the use of panels specific to the fusion genes is required. FISH and RT-PCR have been used commonly for the detection in previous reports. However, these methods can analyze only single or a few genetic alterations. FISH can easily detect the presence of fusion genes irrespective

of fusion gene partners, while RT-PCR cannot detect fusion gene partners other than known ones, which is a problem. Although IHC does not detect fusion genes themselves, there has been a report that when no TRK protein expression was detected by IHC using an antibody cocktail, no *NTRK fusions* were found.[33] Therefore, the validity of IHC as a screening test is being examined. A gene expression analysis developed by NanoString Technologies, Inc. (hereinafter referred to as "NanoString") uses probes with unique molecular fluorescent barcodes that are specific to the sequences of target molecules. The probes are hybridized with target nucleic acid and then fixed on the surface of a cartridge. The sequence of the color barcodes bound to each target sequence is digitally counted using a fluorescent scanner. This gene expression analysis is expected to obtain good counting results of RNA samples prepared from formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) specimens. Since there are no sufficient data regarding the detection of *NTRK fusions*, further studies are required in the future.

## TRK inhibitors

Examples of drugs with TRK inhibitory activity are shown in Table 5. Currently, the clinical development of entrectinib and larotrectinib is underway in Japan. Entrectinib is an oral tyrosine kinase inhibitor that inhibits ROS1, TRK, and ALK. At the European Society for Medical Oncology

(ESMO) 2018 Congress, results from a pooled analysis of three studies in patients with *NTRK fusions*, STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001 studies, were presented [34]. The response rate among 54 patients with soft tissue sarcoma, non-small cell lung cancer, secretory carcinoma of the salivary gland, and other tumors was 57.4%. Major adverse events included taste disorder (47.1%), constipation (27.9%), fatigue (27.9%), diarrhea (26.5%), peripheral edema (23.5%), dizziness (23.5%), and increased creatinine (17.6%). Entrectinib was approved for *NTRK fusion*-positive solid cancers by the FDA in August 2019, was granted PRIME (PRIority MEDicines) designation by the European Medicines Agency (EMA) in October 2017, and was also approved for *NTRK fusion*-positive advanced/recurrent solid cancers in Japan in June 2019.

Larotrectinib is a selective oral TRK inhibitor. At the ESMO 2018 Congress, combined results from clinical studies in patients with *NTRK fusions*, a phase 1 study in adults, a phase 1/2 study in children, and a phase 2 basket study, were reported [35]. Most of the patients had salivary gland tumor, soft tissue sarcoma, or thyroid cancer. The results of the pooled analysis of 109 patients showed the response rate of 81%. Major adverse events included fatigue, nausea, dizziness, vomiting, increased aspartate aminotransferase, and cough. Larotrectinib was approved by the FDA in November 2018. In July 2019, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) issued a recommendation for conditional marketing authorization. In Japan, clinical trials are currently underway.

**Table 5** Examples of drugs with TRK inhibitory activity

	IC50 (nM)			Target other than TRK (IC50 < 500 nM)
	TRKA	TRKB	TRKC	
Entrectinib	2	0.1	0.1	ALK, ROS1
Larotrectinib	9	4	4	—
Cabozantinib	NA	7	NA	ALK, AXL, BLK, BTK, EPHA4, EPHB4, FAK, FLT1, FLT3, FLT4, FYN, KDR, KIT, LYN, MAP2K1, MET, PDGFRB, RAF1, RET, RON SAPK4, TIE2, YES
Crizotinib	1	1	NA	ABL, ALK, ARG, AXL, FES, LCK, LYN, MER, MET, RON, ROS1, SKY, TIE2, YES
Altiratinib	0.9	4.6	0.8	MET, TIE2 VEGFR2
Belizatinib	< 3	< 3	< 3	ALK
BMS-754807	7	4	NA	AURKA, AURKB, FLT3, IGF1R, INSR, MET, RON
Danusertib	31	NA	NA	ABL, AURKA, AURKB, AURKC, FGFR1, RET
DS-6051b	< 2	< 2	< 2	ALK, ROS1
LOXO-195	4	2	1	—
Merestinib	15–320	15–320	15–320	AXL, DDR1, DDR2, FLT3, MET, MERTK, MKNK1, MKNK2, MST1R, ROS1, TEK
MK-5108	2	13	NA	ABL, AURKA, AURKB, AURKC, AXL, BRK, EPHA1, EPHA2, FLT1, FLT4, GSK3A, JNK3, KDR, LOK, MER, PTK5, ROS, TIE2, YES
PLX-7486	< 10	< 10	< 10	AURKA, AURKB, CSF1R, MAP3K2, MAP3K3
Sitravatinib	5	9	NA	RET, CBL, CHR4q12, DDR, AXL, DDR1, DDR2, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHB2, EPHB4, FLT1, FLT3, FLT4, KDR, KIT, MER, MET, PDGFRA, RET, RON, ROS, SRC

## Global status of approval of TRK inhibitors for patients with *NTRK* fusion-positive solid tumors (as of October 2019)

The approval status in Japan and by the FDA and EMA are shown in Supplemental Table S2.

### Recommendations in various guidelines

The descriptions of *NTRK* fusion testing and TRK inhibitors in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines are summarized in Table S3 (as of November 2019).

Among the ESMO guidelines, the 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) state "If an ABC patient presents with a tumor with an *NTRK* fusion, treatment with a TRKi is a possible consideration." (Expert opinion/C).

The ESMO recommendations on the standard methods to detect *NTRK* fusions in daily practice and clinical research [36] propose the following algorithm (Fig. S1).

### Algorithm for *NTRK* testing

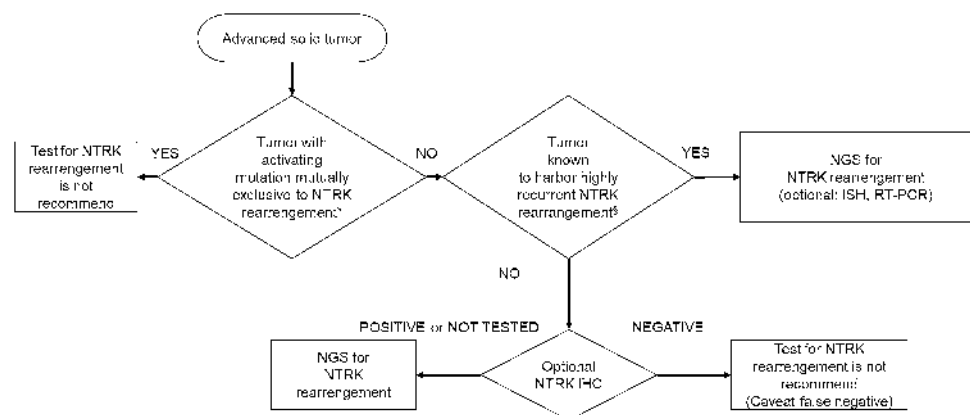
Figure 1 summarizes the implementation of a rational approach for the detection of *NTRK1/2/3* fusions. To avoid the useless testing, we employed the algorithm of "mutually exclusive"; however, it should be noted that since the data regarding which mutation is mutually exclusive to *NTRK* fusions are limited, it is encouraged that the treating physician pay attention to the latest data.

### CQs (Table 6)

In recent years, clinical trials have reported the efficacy of TRK inhibitors for the treatment of advanced solid tumors with *NTRK* fusion gene-positive advanced solid tumors. In Japan, a TRK inhibitor in adult and pediatric patients with *NTRK* fusion-positive advanced solid tumors, regardless of the primary tumor site, has 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. The clinical recommendations propose the following 15 requirements in 3 CQs regarding the *NTRK* fusion testing performed to select patients who are likely to benefit from TRK inhibitors.1i

1. *NTRK* fusion testing is not recommended for patients with solid cancers that have genetic alterations mutually exclusive with *NTRK* fusions.
2. *NTRK* fusion testing is strongly recommended for known cancer types in which *NTRK* fusions are detected at a high frequency.
3. *NTRK* fusion testing is recommended for all patients with metastatic/recurrent solid cancers other than those described above to determine the applicability of TRK inhibitors.
4. *NTRK* fusion testing is recommended for patients with known cancer types in which *NTRK* fusions are detected at a high frequency even when their solid cancers can be radically treated.
5. *NTRK* fusion testing is considered for all patients with early solid cancers other than those described above to determine the applicability of TRK inhibitors.
6. It is strongly recommended that *NTRK* fusion testing should be performed before the start of the standard treatment or during the standard treatment.
7. For determining the applicability of TRK inhibitors, NGS tests for which analytical validity has been established are strongly recommended.

**Fig. 1** Algorithm for *NTRK* testing. §: Tumors such as secretory carcinoma of the salivary gland (mammary analogue secretory carcinoma), secretory breast carcinoma, infantile fibrosarcoma (congenital fibrosarcoma), congenital mesoblastic nephroma, and pediatric high-grade glioma (younger than 3 years old). \*: Refer to CQ1. NB At this point, the optimal antibodies for TRK immunostaining have not been identified



**Table 6** Summary of recommendations

Recommendations	Level
CQ1: Targets of <i>NTRK</i> fusion testing	
CQ1-1. Is <i>NTRK</i> fusion testing recommended for patients with metastatic/recurrent solid cancers?	
1. <i>NTRK</i> fusion testing is not recommended for patients with solid cancers that have genetic alterations mutually exclusive with <i>NTRK</i> fusions	NR
2. <i>NTRK</i> fusion testing is strongly recommended for known cancer types in which <i>NTRK</i> fusions are detected at a high frequency	SR
3. <i>NTRK</i> fusion testing is recommended for all patients with metastatic/recurrent solid cancers other than those described above in order to determine the applicability of TRK inhibitors	R
CQ1-2. Is <i>NTRK</i> fusion testing recommended for patients with early solid cancers?	
1. <i>NTRK</i> fusion testing is recommended for patients with known cancer types in which <i>NTRK</i> fusions are detected at a high frequency even when their solid cancers can be radically treated	R
2. <i>NTRK</i> fusion testing is considered for all patients with early solid cancers other than those described above to determine the applicability of TRK inhibitors	ECO
CQ1-3. When should <i>NTRK</i> fusion testing be performed?	
It is strongly recommended that <i>NTRK</i> fusion testing should be performed before the start of the standard treatment or during the standard treatment	SR
CQ2: Testing methods for detecting <i>NTRK</i> fusions	
CQ2-1: Are NGS tests recommended for determining the applicability of TRK inhibitors?	
For determining the applicability of TRK inhibitors, NGS tests for which analytical validity has been established are strongly recommended	SR
CQ2-2: Are FISH and PCR recommended for the detection of <i>NTRK</i> fusions?	
1. FISH is not recommended as a screening test for <i>NTRK</i> fusions	NR
2. At this point, it is not possible to determine whether PCR is recommended as a screening test for <i>NTRK</i> fusions	None
3. Testing for <i>NTRK</i> fusions (particularly <i>ETV6-NTRK3</i> fusion genes) using FISH or PCR may be performed for known cancer types in which <i>NTRK</i> fusions are detected at a high frequency	ECO
CQ2-3: Is IHC recommended for the detection of <i>NTRK</i> fusions?	
1. IHC is recommended as a screening test for <i>NTRK</i> fusions	R
2. IHC is not recommended for determining the applicability of TRK inhibitors	NR
CQ3: Treatment for <i>NTRK</i> fusions	
CQ3-1: Are TRK inhibitors recommended for unresectable/metastatic/recurrent solid cancers possessing <i>NTRK</i> fusions?	
The use of TRK inhibitors is strongly recommended	SR
CQ3-2: When should TRK inhibitors be used?	
The use of TRK inhibitors from the initial treatment is recommended	R

NR Not recommended, SR Strong recommendation, R Recommendation, ECO Expert consensus opinion, NGS next-generation sequencing, FISH: fluorescence in situ hybridization, PCR polymerase chain reaction, IHC: immunohistochemistry

8. FISH is not recommended as a screening test for *NTRK* fusions.
  9. At this point, it is not possible to determine whether PCR is recommended as a screening test for *NTRK* fusions.
  10. Testing for *NTRK* fusions (particularly *ETV6-NTRK3* fusion genes) using FISH or PCR may be performed for known cancer types in which *NTRK* fusions are detected at a high frequency.
  11. IHC is recommended as a screening test for *NTRK* fusions.
  12. IHC is not recommended for determining the applicability of TRK inhibitors.
  13. NanoString is not recommended as an *NTRK* fusion testing method for determining the applicability of TRK inhibitors.
  14. The use of TRK inhibitors is strongly recommended.
  15. The use of TRK inhibitors from the initial treatment is recommended.
- Please keep in mind that these clinical recommendations will be revised in a timely manner, along with continuously and steadily advancing cancer treatment and new knowledge on biomarkers.
- We will explain each CQ in detail.

### CQ1: targets of *NTRK* fusion testing

PubMed was searched with the keywords "NTRK or neurotrophic tropomyosin receptor kinase," "neoplasm," and "tested or diagnos\* or detect\*." The Cochrane Library was

also searched with similar keywords. The time range of the search was from January 1980 to August 2019. From PubMed, 70 papers were extracted, and from the Cochrane Library, 1 paper was extracted. Four papers were added by manual search. By the primary screening, 68 papers were extracted, and by the secondary screening, 68 papers were extracted. These papers underwent a qualitative systematic review.

CQ1-1: Is *NTRK fusion* testing recommended for patients with metastatic/recurrent solid cancers?

1. *NTRK fusion* testing is not recommended for patients with solid cancers that have genetic alterations mutually exclusive with *NTRK fusions*.

Recommendation level: Not recommended [SR: 0, R: 0, ECO: 6, NR: 10]

2. *NTRK fusion* testing is strongly recommended for known cancer types in which *NTRK fusions* are detected at a high frequency.

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

3. *NTRK fusion* testing is recommended for all patients with metastatic/recurrent solid cancers other than those described above to determine the applicability of TRK inhibitors.

Recommendation level: Recommendation [SR: 7, R: 7, ECO: 2, NR: 0]

Clinical studies of entrectinib and larotrectinib, TRK inhibitors, have been conducted in patients with unresectable or metastatic solid cancers irrespective of the line of treatment and have demonstrated high efficacy. *NTRK fusions* have been observed irrespective of cancer types, although at a low frequency. Moreover, no reliable biomarkers that can determine the presence or absence of *NTRK fusions* in clinical settings have been established. Therefore, we strongly recommend the testing for all metastatic/recurrent solid cancers in which the presence of *NTRK fusions* has been reported, to determine the applicability of TRK inhibitors [37]. We also strongly recommend the testing for tumors such as secretory carcinoma of the salivary gland (mammary analogue secretory carcinoma), secretory breast carcinoma, infantile fibrosarcoma (congenital fibrosarcoma), congenital mesoblastic nephroma, and pediatric high-grade glioma (younger than 3 years old), because *NTRK fusions* (in particular *ETV6-NTRK3* fusion genes) are detected at a high frequency in these diseases. Because *NTRK fusions* are

mutually exclusive with other driver mutations, if mutually exclusive genetic alterations [e.g., *epidermal growth factor receptor (EGFR)* gene mutations, *anaplastic lymphoma kinase (ALK)* fusion genes, and *ROS1* fusion genes in non-small cell lung cancers; *rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF)* gene mutations in malignant melanoma and colorectal cancer; and *KIT* gene mutations in GIST] of mitogenic pathways (groups of genes encoding the growth factor receptor, RAS, and MAPK pathways) are detected, a search for *NTRK fusions* is not necessary.

During the voting, it was pointed out that whether testing is performed should be determined at the discretion of the attending physician and patient taking into account the cost and frequency.

CQ1-2: Is *NTRK fusion* testing recommended for patients with early solid cancers?

1. *NTRK fusion* testing is recommended for patients with known cancer types in which *NTRK fusions* are detected at a high frequency even when their solid cancers can be radically treated.

Recommendation level: Recommendation [SR: 8, R: 7, ECO: 1, NR: 0]

2. *NTRK fusion* testing is considered for all patients with early solid cancers other than those described above to determine the applicability of TRK inhibitors.

Recommendation level: Expert consensus opinion [SR: 1, R: 4, ECO: 10, NR: 1]

At present, the significance of TRK inhibitors as neoadjuvant/adjuvant therapy for patients with solid cancers possessing *NTRK fusions* has not been established. However, in a phase 1 study of larotrectinib in pediatric patients [38], a partial response was obtained following the administration of larotrectinib in five patients and resection was subsequently performed. In three of them, tumors were completely resected. Because it has been reported that patients with metastatic/recurrent solid cancers possessing *NTRK fusions* had a high response rate to TRK inhibitors, *NTRK fusion* testing is recommended for patients with known cancer types in which *NTRK fusions* are detected at a high frequency. *NTRK fusion* testing may also be considered for radically treatable solid cancers other than the abovementioned types, taking into consideration the applicability of neoadjuvant therapy. If the use of TRK inhibitors is considered to reduce the long-term effects (late complications) of curative standard treatment particularly in children, the accumulation



of long-term follow-up data of patients treated with TRK inhibitors is necessary, in addition to *NTRK* fusion testing.

CQ1-3: When should *NTRK* fusion testing be performed?

It is strongly recommended that *NTRK* fusion testing should be performed before the start of the standard treatment or during the standard treatment.

Recommendation level: Strong recommendation [SR: 12, R: 3, ECO: 1, NR: 0]

At this point, there has been no study report that compared the effectiveness of the standard treatment and that of TRK inhibitors in patients with metastatic/recurrent solid cancers possessing *NTRK* fusions. The efficacy of TRK inhibitors was shown in the first line, and a high response rate has been reported. To prevent the loss of therapeutic opportunity for a patient who should be treated with TRK inhibitors because of the progress of the disease, we strongly recommend that *NTRK* fusion testing should be performed before the start of the standard treatment or during the standard treatment.

## CQ2: testing methods for detecting *NTRK* fusions

PubMed was searched with the keywords "NTRK or neurotrophic tropomyosin receptor kinase," "neoplasm," "NGS," "In Situ Hybridization," "IHX," "NanoString," and "Polymerase Chain Reaction." The Cochrane Library was also searched with similar keywords. The time range of the search was from January 1980 to August 2019. From PubMed, 129 papers were extracted, and from the Cochrane Library, 5 papers were extracted. One paper was added by manual search. By the primary screening, 13 papers were extracted, and by the secondary screening, 13 papers were extracted. These papers underwent a qualitative systematic review.

CQ2-1: Are NGS tests recommended for determining the applicability of TRK inhibitors?

For determining the applicability of TRK inhibitors, NGS tests for which analytical validity has been established are strongly recommended.

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

During the development of entrectinib and larotrectinib, various methods including NGS, FISH, and RT-PCR were used to determine the applicability of TRK inhibitors. Because reported *NTRK* fusions vary over *NTRK1–3* genes and have various fusion partners, NGS tests that can detect fusion genes of all *NTRK1–3* genes are recommended. When a genetic test panel is used, it is necessary to check the range of *NTRK* fusions the panel can detect. Some panels can only detect *NTRK* fusions with known fusion partners, but other panels can detect *NTRK* fusions irrespective of fusion partners. The analytical validity of tests is also important. In daily clinical practice, FFPE specimens are expected to be used. When fixing and storing specimens, and extracting DNA and RNA from them, it is desirable to follow guidelines established separately (Guidelines on the Handling of Pathological Tissue Samples for Genomic Research and Medicine, edited by the Japanese Society of Pathology).

As for the detection of *NTRK* fusions, FoundationOne® CDx Cancer Genome Profile is approved as a companion diagnostic for entrectinib and can detect *NTRK1* fusion genes, *NTRK2* fusion genes, and *ETV6-NTRK3* fusion genes. Companion diagnostics for larotrectinib, which is approved in overseas countries, are being developed.

In both cases of a companion diagnosis and a comprehensive genetic analysis such as cancer genomic profiling, the use a test whose analytical validity has been established is recommended. In addition, because cancer genomic profiling, also examined factors other than *NTRK* fusions, "Guidelines on the Development of Designated Core Hospitals for Cancer Genomic Medicine" (partially revised on July 19, 2019) and guidelines issued by relevant academic societies need to be referred to in the latter case.

CQ2-2: Are FISH and PCR recommended for the detection of *NTRK* fusions?

1. FISH is not recommended as a screening test for *NTRK* fusions.

Recommendation level: Not recommended [SR: 0, R: 0, ECO: 0, NR: 16]

2. At this point, it is not possible to determine whether PCR is recommended as a screening test for *NTRK* fusions.

Recommendation level: None [SR: 0, R: 0, ECO: 10, NR: 6]

3. Testing for *NTRK* fusions (particularly *ETV6-NTRK3* fusion genes) using FISH or PCR may be performed for known cancer types in which *NTRK* fusions are detected at a high frequency.

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

Because *NTRK fusions* vary over *NTRK1-3*, FISH and PCR have limitations in detecting them. Although break-apart probes for *NTRK1-3* have been reported for FISH, performing three FISH assays in screening causes problems in cost and convenience. Regarding PCR, because the preservation of RNA in FFPE is problematic and the ranges of partner genes are unknown, it is not possible to judge what degree of detection accuracy can be ensured for PCR. Therefore, PCR cannot be recommended. However, if single gene tests that can solve these problems are developed, the PCR method needs to be reexamined. Although amplicon sequencing is based on the same principle as the PCR method, it can detect other genetic alterations and the detection accuracy has been specified. Therefore, amplicon sequencing will be discussed along with NGS.

Because almost all fusion genes detected in secretory carcinoma of the salivary gland (mammary analogue secretory carcinoma), secretory breast carcinoma, infantile fibrosarcoma (congenital fibrosarcoma), congenital mesoblastic nephroma, pediatric high-grade glioma (younger than 3 years old), etc., are *ETV6-NTRK3* fusion genes, the use of FISH or PCR may be considered.

In addition, it has been reported for other fusion genes that some of them cannot be detected by any of IHC, FISH, and NGS [39]. Therefore, careful attention should be paid to the false-positive and false-negative results of each testing method and close cooperation between clinicians and pathologists is required [40]. In particular, if *NTRK fusions* are not detected in known cancer types in which *NTRK fusions* are detected at a high frequency, it is desirable to confirm the results by other testing methods.

Conditions for approval of entrectinib include the provisions, "entrectinib should be administered to patients who are confirmed to be positive for the *NTRK fusion* by an experienced pathologist or testing facility. Approved in vitro diagnostics should be used for testing." Therefore, attention to these provisions is required.

CQ2-3: Is IHC recommended for the detection of *NTRK fusions*?

1. IHC is recommended as a screening test for *NTRK fusions*.

Recommendation level: Recommendation [SR: 2, R: 11, ECO: 3, NR: 0]

2. IHC is not recommended for determining the applicability of TRK inhibitors.

Recommendation level: Not recommended [SR: 0, R: 0, ECO: 1, NR: 14, Abstain: 1]

Although IHC is a method for detecting TRK protein, a positive IHC result does not mean the presence of an *NTRK fusion*. Therefore, IHC is not recommended as a test for determining the applicability of TRK inhibitors. However, there has been a report of a study using an antibody cocktail, in which *NTRK fusions* were not detected when IHC was negative. Therefore, NGS or other tests can be omitted when IHC was negative, and IHC is expected to be valid as a screening test. It has been reported that in 33,997 patients, the sensitivity and specificity of DNA-based panel sequencing were 81.1% and 99.9%, respectively, and those of IHC (clone EPR17341) were 87.9% and 81.1% when an RNA-based panel (MSK-Fusion) was used as a control [41]. In this report, the sensitivity and specificity for sarcoma were not good, and the RNA-based panel was recommended. At this point, the optimal antibodies for IHC have not yet been identified, and sensitivity and specificity vary depending on the antibodies used. Therefore, care should be taken for false-positive and false-negative results when interpreting the test results. However, because test results can be obtained rapidly, further development in the future is expected.

CQ2-4: Is NanoString\* recommended for determining the applicability of TRK inhibitors?

NanoString is not recommended as an *NTRK fusion* testing method for determining the applicability of TRK inhibitors.

Recommendation level: Not recommended [SR: 0, R: 0, ECO: 0, NR: 15, Abstain 1]

\*: A gene expression analysis developed by NanoString Technologies, Inc. (referred to as "NanoString") uses probes with unique molecular fluorescent barcodes that are specific to the sequences of target molecules. The probes are hybridized with target nucleic acid and then fixed on the surface of a cartridge. The sequence of the color barcodes bound to each target sequence is digitally counted using a fluorescent scanner.

Because the validity of NanoString in detecting *NTRK fusions* has not been demonstrated, NanoString is not recommended as a *NTRK fusion* testing method for determining the applicability of TRK inhibitors.

### CQ3: treatment for *NTRK fusions*

PubMed was searched with the keywords "NTRK or neurotrophic tropomyosin receptor kinase," "neoplasm," "treatment," and "TRK inhibitor." The Cochrane Library

was also searched with similar keywords. The time range of the search was from January 1980 to August 2019. From PubMed, 132 papers were extracted, and from the Cochrane Library, 6 papers were extracted. Two papers were added by manual search. By the primary screening, 38 papers were extracted, and by the secondary screening, 11 papers were extracted. These papers underwent a qualitative systematic review.

CQ3-1: Are TRK inhibitors recommended for unresectable/metastatic/recurrent solid cancers possessing *NTRK fusions*?

The use of TRK inhibitors is strongly recommended.

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

The efficacy of entrectinib and larotrectinib, TRK inhibitors, for solid cancers possessing *NTRK fusions* has been demonstrated. Although studies comparing TRK inhibitors and other drugs have not been conducted at this point, response rates of TRK inhibitors are high. Moreover, adverse events by TRK inhibitors are mild in severity. Thus, the benefit of TRK inhibitors is considered to far outweigh the risk. It is also unlikely that the preference of patients varies. From these considerations, the use of TRK inhibitors is strongly recommended for solid cancers possessing *NTRK fusions*.

At this point, no studies comparing the standard treatment and TRK inhibitors have been conducted. Therefore, if the standard treatment is available, whether a patient should be treated with the standard treatment or TRK inhibitors should be determined individually, taking into consideration anticipated effects, expected adverse events, and late toxicity of respective treatments.

CQ3-2: When should TRK inhibitors be used?

The use of TRK inhibitors from the initial treatment is recommended.

Recommendation level: Recommendation [SR: 3, R: 10, ECO: 3, NR: 0]

The efficacy of entrectinib, a TRK inhibitor, for solid cancers possessing *NTRK fusions* has been demonstrated in patients who received the initial treatment, and, although studies comparing TRK inhibitors and other drugs have not been conducted, response rates of TRK inhibitors are high. Moreover, adverse events by TRK inhibitors are mild in

severity. Thus, the benefit of TRK inhibitors is considered to far outweigh the risk. Therefore, the use of TRK inhibitors from the initial treatment is recommended.

At this point, no studies comparing the standard treatment and TRK inhibitors have been conducted. Therefore, if the standard treatment is available, whether a patient should be treated with the standard treatment or TRK inhibitors should be determined individually, taking into consideration the anticipated effects, expected adverse events, and late toxicity of respective treatments.

## Cost effectiveness

An agency that evaluates the cost effectiveness of certain drugs and reflects such information in determining whether the drug can be used in the public healthcare system (whether it should be covered by benefits) and in adjusting reimbursement prices (price control) is called a health technology assessment (HTA) agency. Many evaluations have been performed about the cost effectiveness of immune checkpoint inhibitors in patients with existing indications, i.e., non-small cell lung cancer, melanoma, kidney cancer, and other diseases by HTA agencies in many overseas countries. In Japan, where an HTA pilot program was introduced in 2016, the cost effectiveness data of nivolumab (Opdivo) and pembrolizumab (Keytruda) have been examined. As of September 2019, among TRK inhibitors, only entrectinib (Rozlytrek) is included in the National Health Insurance price list. However, entrectinib was not selected as the drug whose cost effectiveness data are to be submitted.

At this point, there has been no paper that has evaluated the cost effectiveness of entrectinib and larotrectinib, which are approved and unapproved drugs in Japan, respectively. As for evaluation by HTA agencies, the British NICE [42, 43] and the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [44, 45] are currently evaluating these drugs, but at present, these evaluations have not yet been finalized. At any rate, the cost effectiveness evaluation is definitely important. In the future, the evaluation of the cost effectiveness of TRK inhibitors for *NTRK* fusion gene-positive patients is desired, as well as that of immune checkpoint inhibitors for MSI-H patients.

Genomic medicines that we have focused on in the present paper often target patients with diseases for which no other treatments exist. When evaluating such drugs, decision making based not only on the value of cost effectiveness (i.e., whether ICER is large or small) but also on the evaluation of other ethical/social factors and the effect on the entire finances is important. (Because an ICER value is independent of the number of patients, the effect on finances needs to be evaluated separately. This point is often misunderstood.) Previously, orphan drugs were outside the

scope of cost effectiveness evaluation. However, extremely expensive therapeutic drugs [Kymriah, a chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapy, and Zolgensma for spinal muscular atrophy] have become widely known and it has now become essential to quantitatively evaluate cost effectiveness for determining the values of such therapies. Unlike efficacy and safety data, it is essential to incorporate domestic data (particularly for costs) into cost effectiveness data. It is highly desired to perform a cost effectiveness evaluation using the data incorporating Japanese data at an appropriate time after the launch of a drug.

## Discussion

Regarding the cancer genome profile by NGS, the appropriate number of tests and the timing of the tests have not been determined by randomized controlled trials. However, as shown in the current guidelines, considering that tumor-agnostic treatment will become more widely used, it is strongly recommended that *NTRK* fusion be tested at the start of systemic therapy.

Regarding the number of tests, it is necessary to consider the purpose and implication of repeated tests and what method to use. It is known that specific *NTRK* mutations at the kinase domain bring resistance to TRK inhibitors. Therefore, *NTRK* mutations will be examined when the tumor which has been originally sensitive to TRK inhibitors become resistant following the administration of TRK inhibitors. It seems reasonable to consider second-generation TRK inhibitors which could overcome first-generation TRK inhibitor resistance; however, further investigation is needed.

Currently, investigation of mechanism for secondary resistance to certain molecular targeted therapy has been widely performed across cancers. From this point of view, it is not appropriate to limit the examination to only once in lifetime, but the appropriate timing and number of examinations are yet determined as they should be balanced with medical resources and costs.

Tumor-agnostic approach will become more common and the accompanying drug will be developed in near future. Potential examples of such tumor-agnostic targets other than *NTRK* include (but not limited to) *ALK*, *BRAF*, *BRCAness*, *FGFR*, *HER2*, *HER3*, homologous recombination deficiency (HRD), *KRAS*, *RET*, *ROSI*, tumor mutation burden (TMB) high.

## Conclusion

*NTRK* fusion is a rare but significant target for treatment across the tumor type. Clinicians must properly identify such rare but critical therapeutic targets to avoid missing

the chance to provide therapeutic agents at the right time, through the right way, and to the right patients. In the *NTRK* guideline, the panel recommends the requirements for performing *NTRK* testing properly to select patients who are likely to benefit from TRK inhibitors.

**Acknowledgements** This guideline was led by Japan Society of Clinical Oncology (JSCO)/Japanese Society of Medical Oncology (JSMO) collaboration, cooperated by The Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO). The authors would like to thank Prof. Y. Kitagawa, the president of JSCO, Mr. S. Akimoto, and Mr. Y. Yamamoto as the JSCO secretariat for their on-site assistance. The authors would like to thank Prof. Y. Ishioka, the president of JSMO, Mr. D. Kawashima, and Ms. H. Nishizawa as the secretariat of JSMO for their on-site assistance. The authors would like to thank Prof. H. Hosoi, the president of JSPHO for support. The authors would like to thank BIC ([www.bic.co.jp](http://www.bic.co.jp)) for the English language review.

**Funding** This guideline was supported by following funds: JSCO and JSMO Funds, including the Ministry of Health, Labour, and Welfare General Research Enterprise for Promoting Cancer Measures "Improvement in the quality of systems for providing medical treatment through the creation of guidelines for diagnosing rare forms of cancer" (Research Representative—Yasuhiro Kodera, (H29-measures against cancers- public-013)).

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** All committee members and peer review members were nominated by each Society, and the conflict of interest (COI) control is conducted by each Society's regulation.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

## References


- Mishima S, Taniguchi H, Akagi K et al. (2019) Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. *Int J Clin Oncol*. doi: 10.1007/s10147-019-01498-8. (Epub ahead of print).
- Pulciani S, Santos E, Lauver AV et al (1982) Oncogenes in solid human tumours. *Nature* 300(5892):539–542
- Klein R, Jing SQ, Nanduri V et al (1991) The TRK proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell* 65(1):189–197
- Kaplan DR, Hempstead BL, Martin-Zanca D et al (1991) The TRK proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science* 252(5005):554–558

5. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S (2016) NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 1(2):e000023
6. Okamura R, Boichard A, Kato S et al (2018) Analysis of NTRK Alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. *JCO Precis Oncol*. <https://doi.org/10.1200/po.18.00183>
7. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A (2018) NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 15(12):731–747
8. Tacconelli A, Farina AR, Cappabianca L et al (2005) Alternative TrkAIII splicing: a potential regulated tumor-promoting switch and therapeutic target in neuroblastoma. *Future Oncol* 1(5):689–698
9. Reuther GW, Lambert QT, Caligiuri MA et al (2000) Identification and characterization of an activating TrkA deletion mutation in acute myeloid leukemia. *Mol Cell Biol* 20(23):8655–8666
10. Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ et al (1993) Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med* 328(12):847–854
11. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC (2015) TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov* 5(1):25–34
12. Stransky N, Cerami E, Schalm S et al (2014) The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 5:4846
13. Zehir A, Benayed R, Shah RH et al (2017) Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 23(6):703–713
14. Shi E, Chmielecki J, Tang CM et al (2016) FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in "Wild-Type" gastrointestinal stromal tumors. *J Transl Med* 14(1):339
15. Brenca M, Rossi S, Polano M et al (2016) Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *J Pathol* 238(4):543–549
16. Skálová A, Vanecek T, Simpson RH et al (2016) Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands: molecular analysis of 25 ETV6 gene rearranged tumors with lack of detection of classical ETV6-NTRK3 fusion transcript by standard RT-PCR: report of 4 cases harboring ETV6-X gene fusion. *Am J Surg Pathol* 40(1):3–13
17. Bishop JA, Yonescu R, Batista D et al (2013) Utility of mammaglobin immunohistochemistry as a proxy marker for the ETV6-NTRK3 translocation in the diagnosis of salivary mammary analogue secretory carcinoma. *Hum Pathol* 44(10):1982–1988
18. Del Castillo M, Chibon F, Arnould L et al (2015) Secretory breast carcinoma: a histopathologic and genomic spectrum characterized by a joint specific ETV6-NTRK3 gene fusion. *Am J Surg Pathol* 39(11):1458–1467
19. Makretsov N, He M, Hayes M et al (2004) A fluorescence in situ hybridization study of ETV6-NTRK3 fusion gene in secretory breast carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 40(2):152–157
20. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D et al (2002) Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell* 2(5):367–376
21. Knezevich SR, McFadden DE, Tao W et al (1998) A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet* 18(2):184–187
22. Rubin BP, Chen CJ, Morgan TW et al (1998) Congenital mesoblastic nephroma t(12;15) is associated with ETV6-NTRK3 gene fusion: cytogenetic and molecular relationship to congenital (infantile) fibrosarcoma. *Am J Pathol* 153(5):1451–1458
23. Orbach D, Brennan B, De Paoli A et al (2016) Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: the European paediatric soft tissue sarcoma study group experience. *Eur J Cancer* 57:1–9
24. Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA et al (2000) Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol* 24(7):937–946
25. Wu G, Diaz AK, Paugh BS et al (2014) The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet* 46(5):444–450
26. Skalova A, Vanecek T, Michal M et al (2010) Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 34(5):599–608
27. Sethi R, Kozin E, Remenschneider A et al (2014) Mammary analogue secretory carcinoma: update on a new diagnosis of salivary gland malignancy. *Laryngoscope* 124(1):188–195
28. SR Lakhani IO, Ellis SJ, Schnitt et al (2012) WHO classification of tumours of the breast. WHO classification of tumours 4 IARC Publications Lyon
29. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW et al (2013) WHO classification of tumours of soft tissue and bone. WHO classification of tumours, vol 5, 4th edn. IARC Publications, Lyon
30. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC et al (2018) Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol*. <https://doi.org/10.1200/po.18.00037>
31. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM et al (2017) Pan-Trk Immunohistochemistry Is an efficient and reliable screen for the detection of NTRK fusions. *Am J Surg Pathol* 41(11):1547–1551
32. Abel H, Pfeifer J (2015) Translocation detection using next-generation sequencing. In: Kulkarni S, Pfeifer J (eds) *Clinical genomics*, 1st edition, Elsevier/Academic Press, Amsterdam.
33. Murphy DA, Ely HA, Shoemaker R et al (2017) Detecting gene rearrangements in patient populations through a 2-step diagnostic test comprised of rapid IHC enrichment followed by sensitive next-generation sequencing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 25(7):513–523
34. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al (2019) Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol*. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
35. Lassen UN, Albert CM, Kummar S et al (2018) Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. *Ann Oncol* 29(suppl\_8):ix23–ix27. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy430>
36. Marchiò C, Scaltriti M, Ladanyi M et al (2019) ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz204> **Epub ahead of print**
37. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR (2019) Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol* 72(7):460–467
38. Robinson GW, Gajjar AJ, Gauvain KM et al (2019) Phase 1/1B trial to assess the activity of entrectinib in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors including central nervous system (CNS) tumors. *J Clin Oncol* 37(15\_suppl):10009
39. Davies KD, Le AT, Sheren J et al (2018) Comparison of molecular testing modalities for detection of ROS1 rearrangements in a cohort of positive patient samples. *J Thorac Oncol* 13(10):1474–1482
40. Solomon JP, Hechtman JF (2019) Detection of NTRK fusions: merits and limitations of current diagnostic platforms. *Cancer Res* 79(13):3163–3168

41. Solomon JP, Linkov I, Rosado A et al (2019) NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0324-7> **Epub ahead of print**
42. NICE.GID-TA10414. Entrectinib for treating NTRK fusion-positive solid tumours. . <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10414>
43. NICE.GID-TA10229. Larotrectinib for treating advanced solid tumours with TRK fusions. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10229>. Accessed 01 Nov 2019
44. CADTH. pCODR 10159. Larotrectinib for Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) Locally Advanced or Metastatic Solid Tumours. <https://cadth.ca/larotrectinib-neurotrophic-tyrosine-receptor-kinase-ntrk-locally-advanced-or-metastatic-solid>. Accessed 01 Nov 2019
45. CADTH. pCODR 10157. Entrectinib (TBD) for Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) Fusion-Positive Solid Tumours. <https://cadth.ca/entrectinib-tbd-neurotrophic-tyrosine-receptor-kinase-ntrk-fusion-positive-solid-tumours>. Accessed 01 Nov 2019

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## Affiliations

Yoichi Naito<sup>1,18</sup>  · Saori Mishima<sup>1,17</sup> · Kiwamu Akagi<sup>2,18</sup> · Ataru Igarashi<sup>3,17</sup> · Masafumi Ikeda<sup>1,17</sup> · Susumu Okano<sup>1,17</sup> · Shunsuke Kato<sup>4,18</sup> · Tadao Takano<sup>5,17</sup> · Katsuya Tsuchihara<sup>1,17</sup> · Keita Terashima<sup>6,17</sup> · Hiroshi Nishihara<sup>7,18</sup> · Hiroyuki Nishiyama<sup>8,17</sup> · Eiso Hiyama<sup>9,17</sup> · Akira Hirasawa<sup>10,17</sup> · Hajime Hosoi<sup>11,16,17</sup> · Osamu Maeda<sup>12,18</sup> · Yasushi Yatabe<sup>13,17</sup> · Wataru Okamoto<sup>9,18</sup> · Shigeru Ono<sup>14,19</sup> · Hiroaki Kajiyama<sup>12,17</sup> · Fumio Nagashima<sup>15,17</sup> · Yutaka Hatanaka<sup>16,18</sup> · Mitsuru Miyachi<sup>11,16</sup> · Yasuhiro Kodera<sup>12,17</sup> · Takayuki Yoshino<sup>1,18</sup> · Hiroya Taniguchi<sup>1,17</sup>

<sup>1</sup> Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1 Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan

<sup>2</sup> Saitama Cancer Center, Saitama, Japan

<sup>3</sup> Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, Japan

<sup>4</sup> Juntendo University, Tokyo, Japan

<sup>5</sup> Tohoku University, Sendai, Japan

<sup>6</sup> National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>7</sup> Keio University, Tokyo, Japan

<sup>8</sup> Tsukuba University, Ibaraki, Japan

<sup>9</sup> Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japan

<sup>10</sup> Okayama University, Okayama, Japan

<sup>11</sup> Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

<sup>12</sup> Nagoya University Hospital, Nagoy, Japan

<sup>13</sup> National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

<sup>14</sup> Jichi Medical University, Tochigi, Japan

<sup>15</sup> Kyorin University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>16</sup> Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan

<sup>17</sup> Japan Society of Clinical Oncology (JSCO), Tokyo, Japan

<sup>18</sup> Japanese Society of Medical Oncology (JSMO), Tokyo, Japan

<sup>19</sup> Japanese Society of Pediatric Hematology/Oncology (JSPHO), Tokyo, Japan

## Journal Pre-proof

JSCO/ESMO/ASCO/JSMO/TOS: International expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or *NTRK* fusions

T. Yoshino, G. Pentheroudakis, S. Mishima, M.J. Overman, K.-H. Yeh, E. Baba, Y. Naito, F. Calvo, A. Saxena, L.-T. Chen, M. Takeda, A. Cervantes, H. Taniguchi, K. Yoshida, Y. Kodaera, Y. Kitagawa, J. Tabernero, H. Burris, J.-Y. Douillard

PII: S0923-7534(20)36386-9

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.299>

Reference: ANNONC 140

To appear in: *Annals of Oncology*

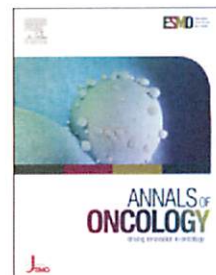
Received Date: 28 January 2020

Accepted Date: 15 March 2020

Please cite this article as: Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, Overman MJ, Yeh KH, Baba E, Naito Y, Calvo F, Saxena A, Chen LT, Takeda M, Cervantes A, Taniguchi H, Yoshida K, Kodaera Y, Kitagawa Y, Tabernero J, Burris H, Douillard JY, JSCO/ESMO/ASCO/JSMO/TOS: International expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or *NTRK* fusions, *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.299>.

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.



## **JSCO/ESMO/ASCO/JSMO/TOS: International expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or *NTRK* fusions**

### **Authors:**

T. Yoshino<sup>1</sup>, G. Pentheroudakis<sup>2</sup>, S. Mishima<sup>1</sup>, M.J. Overman<sup>3</sup>, K.-H. Yeh<sup>4</sup>, E. Baba<sup>5</sup>, Y. Naito<sup>6</sup>, F. Calvo<sup>7</sup>, A. Saxena<sup>8</sup>, L.-T. Chen<sup>9</sup>, M. Takeda<sup>10</sup>, A. Cervantes<sup>11</sup>, H. Taniguchi<sup>1</sup>, K. Yoshida<sup>12</sup>, Y. Koderu<sup>13</sup>, Y. Kitagawa<sup>14</sup>, J. Tabernero<sup>15</sup>, H. Burris<sup>16</sup>, J.-Y. Douillard<sup>17</sup>

### **Affiliations:**

1. *Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan;*
2. *Department of Medical Oncology, University of Ioannina, Ioannina, Greece;*
3. *Department of Gastrointestinal Medical Oncology, Division of Cancer Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA;*
4. *Department of Medical Oncology, National Taiwan University Cancer Center and Cancer Research Center, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan;*
5. *Department of Oncology and Social Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan;*
6. *Department of Experimental Therapeutics/Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan;*
7. *Department of Clinical Pharmacology, University of Paris and Institute Gustave Roussy, Villejuif, France;*
8. *Department of Medicine, Division of Hematology & Medical Oncology, Thoracic Oncology Service, Weill Cornell Medicine, New York, New York, USA;*
9. *National Institute of Cancer Research, National Health Research Institutes, Tainan, Taiwan;*
10. *Department of Medical Oncology, Kindai University, Osaka, Japan;*
11. *CIBERONC, Department of Medical Oncology, Institute of Health Research, INCLIVIA, University of Valencia, Valencia, Spain;*
12. *Department of Surgical Oncology, Gifu University, Graduate School of Medicine, Gifu, Japan;*
13. *Department of Gastrointestinal Surgery, Nagoya University, Nagoya, Japan;*
14. *Department of Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan;*
15. *Medical Oncology Department, Vall d' Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institute of Oncology (V.H.I.O.), Barcelona, Spain;*
16. *Chief Medical Officer, The Sarah Cannon Research Institute, Nashville, Tennessee, USA;*
17. *Chief Medical Officer, ESMO, Lugano, Switzerland*



**Corresponding author:**

Professor Takayuki Yoshino, MD, PhD

Director,

Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology,

National Cancer Center Hospital East,

6-5-1, Kashiwanoha,

Kashiwa, 277-8577,

Japan

Tel: +81-4-7134-6920

Fax: +81-4-7134-6928

Email: [tyoshino@east.ncc.go.jp](mailto:tyoshino@east.ncc.go.jp)

**Manuscript statistics:**

Word count: 10565 incl. abstract (n=222), tables (n=1029), refs (n=2605) and conflict of interest disclosures (n=623).

Figures: 0 + 0 supplementary Figures

Tables: 3 + 13 supplementary Tables.

References: 93

**Abstract**

A Japan Society of Clinical Oncology (JSCO)-hosted expert meeting was held in Japan on 27 October 2019 which comprised experts from the JSCO, the Japanese Society of Medical Oncology (JSMO), the European Society for Medical Oncology (ESMO), the American Society of Clinical Oncology (ASCO), and the Taiwan Oncology Society (TOS). The purpose of the meeting was to focus on what we have learnt from both microsatellite instability (MSI)/deficient mismatch repair (dMMR) biomarkers in predicting the efficacy of anti-programmed death-1 (PD-1)/programmed death ligand-1 (PD-L1) immunotherapy, and the neurotrophic tyrosine receptor kinase (*NTRK*) gene fusions in predicting the efficacy of inhibitors of the tropomyosin receptor kinase (TRK) proteins, across a range of solid tumour types. The recent regulatory approvals of the anti PD-1 antibody pembrolizumab and the TRK inhibitors larotrectinib and entrectinib, based on specific tumour biomarkers rather than specific tumour type, have heralded a paradigm shift in cancer treatment approaches. The purpose of the meeting was to develop international expert consensus recommendations on the use of such tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours. The aim was to generate a reference document for clinical practice, for pharmaceutical companies in the design of clinical trials, for ethics committees in the approval of clinical trial protocols and for regulatory authorities in relation to drug approvals, with a particular emphasis on diagnostic testing and patient selection.

N=222 words

**Key words:**

Microsatellite instability, mismatch repair, *NTRK*, tumour-agnostic, recommendations

**Running title:**

**Recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours**

## Introduction

The last two years have seen a paradigm shift in the regulatory approval of cancer treatments with the approval of the first two agents, pembrolizumab and larotrectinib, for the treatment of solid tumours based on the presence of specific biomarkers rather than on tumour site, and thus establishing the precedent of tumour-agnostic therapies.

The first of these agents, pembrolizumab, is a well-known anti-programmed death-1 (PD-1) T-cell receptor antibody, [1-3]. In 2015, a small investigator-initiated study (KEYNOTE-016) showed colorectal cancer (CRC) patients with deficient mismatch repair (dMMR), treated with pembrolizumab, to achieve immune-related objective response (ORR) and progression-free survival (PFS) rates at 20 weeks of 40% and 78%, respectively [4]. In May 2017, the United States (US) Food and Drug Administration (FDA) approved pembrolizumab, for the treatment of adult and paediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or dMMR solid tumours, based on data from 149 patients from five single-arm studies [5]. Thus, pembrolizumab became the first drug to receive a tumour-agnostic approval [6]. In December 2018, The Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) approved pembrolizumab for the treatment of adult patients with advanced MSI-H tumours [7].

These approvals in turn are supported by the results of an expanded proof-of-concept study which showed MSI/dMMR to predict response to PD-1 blockade across a range of solid tumour types [8], and by a review of immune checkpoint blockade therapies in patients with MSI/dMMR tumours [9]. Additionally, another monoclonal antibody that targets the PD-1 receptor, nivolumab, had previously been approved by the FDA for the treatment of adults and children with MSI or dMMR metastatic CRC that had progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan, as a single agent and subsequently in combination with ipilimumab [10, 11].

In November 2018, larotrectinib, a tyrosine kinase inhibitor of the tropomyosin receptor kinase (TRK) proteins, TRKA, TRKB, and TRKC, encoded for by the neurotrophic tyrosine receptor kinase genes *NTRK1*, *NTRK2* and *NTRK3* respectively, became the second drug to receive tumour-agnostic FDA approval, for the treatment of adult and paediatric patients with solid tumours with *NTRK* gene fusions [12, 13]. In 2019, larotrectinib became the first tumour-agnostic cancer treatment to be approved in the European Union.

Following on from these first approvals, in 2019, Japan and subsequently the FDA approved entrectinib, a selective tyrosine kinase inhibitor that targets TRKA, TRKB and TRKC, and the ROS1 and ALK proteins [14], for patients with *NTRK* fusion-positive advanced, recurrent solid tumours [15]. These tumour-agnostic agent approvals however, pose several clinical questions regarding not only MSI/MMR/*NTRK* testing, but also the sequence of administration of these agents in the treatment pathways of patients with MSI/dMMR or *NTRK* fusion-positive solid tumours. Also, going forward, should all cancer patients be tested, and if so, when, and using which test(s).

The European Society for Medical Oncology (ESMO) recommendations on MSI testing for immunotherapy, and for the detection of patients with tumours with *NTRK* fusions, were published in May 2019 [16] and July 2019 [17], respectively. Also, the Japan Society of Clinical Oncology (JSCO)

published 'provisional clinical opinion' guidelines for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with dMMR tumours, in July 2019 [18]. In order to respond to the potential changes in clinical practice envisaged following the tumour-agnostic agent approvals described above, and those anticipated for other agents in the future, the JSCO convened a face-to-face meeting, in Japan, in October 2019, of international experts in the field of oncology representing the oncology societies of Europe (ESMO), the United States (ASCO), and two additional Asian societies namely, the Japanese Society of Medical Oncology (JSMO) and the Taiwan Oncology Society (TOS). The ultimate aim of the meeting was to develop the present international expert consensus recommendations on tumour agnostic therapies based on the results of expert voting on a series of preformulated recommendations focussing on patients with advanced (unresectable or metastatic) MSI/dMMR and *NTRK* fusion-positive solid tumours, as outlined below.

### **Aim**

The aim of the meeting was to generate a document that could provide guidance for the use and management of the currently approved tumour-agnostic therapies in patients with solid tumours, and to aid clinical trial design for both these agents and those currently under development, going forward.

### **Scope**

The meeting focused exclusively on the tumour-agnostic therapies associated with MSI/dMMR and *NTRK* fusions.

### **Methodology**

#### **Composition of the expert panel and aims**

This manuscript represents the opinion of 19 experts in oncology, representing JSCO and JSMO, ESMO, ASCO and TOS, who took part in a survey of clinical questions (CQs) devised to test our thinking on the management of patients with MSI/dMMR and *NRK* fusion-positive tumours in the era of tumour-agnostic drug approvals.

#### **Clinical questions and proposed recommendations**

In preparation for the meeting, six identical CQs relating to the MSI/dMMR and *NTRK* precision agnostic-therapy approaches were formulated by Drs. T. Yoshino, S. Mishima, Y. Naito, H. Taniguchi and J-Y. Douillard and approved by all the experts (Table 1). The evidence to support the two sets of recommendations proposed in response to these CQs was provided by searching the PubMed and Cochrane databases using the search terms listed in supplementary Tables S-1 and S-2 for MSI/MMR and *NTRK*, respectively. The details of the number of records identified in response to each clinical question during the systematic review, and the number of records finally used in the synthesis of the recommendations are presented in supplementary Tables S-3 and S-4 for MSI/MMR and *NTRK*, respectively. The two sets of proposed recommendations made in response to each CQ, relating to MSI/dMMR and *NTRK* fusion-positive tumours together with the proposed levels of evidence (LoE) and grades of recommendation (GoR), based on an adapted version of the 'Infectious Diseases

Society of America-United States Public Health Service Grading System' (supplementary Table S-5) [19], were then circulated to all 19 experts to gather their acceptance or otherwise of the recommendations made (see supplementary Tables S-6 and S-7). The responses of the experts had to represent science-based opinion assuming that all drugs, diagnostic and testing modalities were available to them.

### Final consensus statements

Where there was full agreement between all voting parties for the recommendations made in response to each CQ no further discussion was required. However, where there was an absence of full agreement, a modified Delphi process was used during the final voting process at the face-to-face working meeting, to develop each of the disputed recommendations towards a consensus. The experts present were asked to vote on their level of agreement (LoA) for a particular recommendation, based on the evidence available, on a scale of A to E, where A = accept completely, B = accept with some reservation, C = accept with major reservation, D = reject with some reservation and E = reject completely (supplementary Table S-5) [19]. A consensus was considered to have been achieved when  $\geq 80\%$  of experts voted to accept completely (A), or accept with some reservation (B), a specific recommendation made in response to a particular clinical question. A recommendation was considered to have been rejected when  $>80\%$  of the voting members indicated 'reject completely' (E) or 'reject with some reservation' (D).

### Results and meeting outcomes

In the initial pre-meeting surveys, the 19 experts reported on the applicability of the 10 recommendations developed in response to the six CQs (Table 1) in relation to MSI/dMMR tumours (supplementary Table S-8), and on the applicability of the 13 recommendations developed in response to the same six CQs for the treatment of patients with tumours with *NTRK* gene fusions (supplementary Table S-9).

Of the 23 recommendations developed in response to the six CQs across both biomarker categories, 13 were fully agreed upon during the pre-meeting surveys. An unqualified response of YES in the pre-meeting survey equated with 'accept completely' in the final voting, giving a LoA of A = 100%. The remaining 10 draft recommendations, four for MSI/MMR (supplementary Table S-8), and six for *NTRK* (supplementary Table S-9) were discussed and voted upon at the face-to-face meeting. Each of the four groups/organisations represented at the face-to-face meeting (i.e. JSCO/JSMO, ESMO, ASCO, TOS) had the right to one vote each per recommendation. Where changes to the text of the original recommendations were made, these are indicated in bold both in the main text of the manuscript and in the two summary tables of the final consensus recommendations Tables 3 and 4. In addition, the final voting patterns, in terms of GoR, LoE and LoA, were recorded for each recommendation.

### Background to development of MSI/dMMR status as a predictive biomarker

Cancers deficient in MMR (dMMR) are associated with short tandem-repeat sequences (microsatellites) and are characterised by exceptionally high numbers of somatic mutations due to

errors in DNA MMR. Such cancers are classified as exhibiting MSI, which is the phenotype of dMMR. Tumour dMMR status is the consequence of mutations in the *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, or *EPCAM* genes.

Historically, tumour MSI/MMR status has been used to guide prognosis for patients with stage II CRC and to potentially predict the efficacy of chemotherapy in patients with CRC [20]. However, MSI/dMMR is also found to varying degrees, in the other tumour types [21-23]. This, together with the recent evidence that MMR deficiency is predictive of response to immune checkpoint inhibitors [8, 24], and the agnostic approval of pembrolizumab, based on tumour MSI/MMR status, points to MSI/MMR status becoming increasingly important in the management of cancer patients in the era of precision therapy. It therefore seems prescient to determine in which patients MSI/MMR testing is appropriate, and when and which tests for MSI/MMR tumour status should be performed.

### **Recommendations in response to the CQs for MSI/MMR**

Six of the 10 draft recommendations made in response to the six CQs in relation to MSI/MMR (Table 1) were accepted completely in the pre-meeting survey, i.e. LoA A = 100% (supplementary Table S-8). Thus, theoretically four recommendations (CQs1-1 and 1-3, CQ3-2 and CQ6) had to be discussed at the face-to-face meeting. However, in reality some of the other recommendations were revised. All 10 recommendations are discussed in the text below and changes made to the original recommendations (supplementary Table S-6) indicated in **bold** text.

#### **CQ1: Should all patients with a solid tumour be tested for MSI/MMR?**

*Recommendation CQ1-1. Patients with **advanced (unresectable or metastatic) solid tumours with a high incidence** of MSI/dMMR should be tested for their MSI/MMR status.*

*[LoE: III, GoR for testing: **A**, LoA: **A = 100%**]*

*Recommendation CQ1-2. Patients with advanced (**unresectable or metastatic**) solid tumours with a **low incidence of MSI/dMMR** should be **considered** for MSI/MMR testing.*

*[LoE: III, GoR for testing: **B**, LoA: **A = 100%**]*

*Recommendation CQ1-3. Patients with **localised resectable non-colorectal tumours** should not be considered for MSI/MMR testing outside of a clinical trial, **unless Lynch syndrome is clinically suspected**.*

*[LoE: V, GoR for testing: **D**, LoA: **A = 100%**]*

All the experts agreed with and accepted completely 'recommendation CQ1-2' above in the pre-meeting survey (supplementary Table S-8). However, the experts thought the tumours highly likely to harbour MSI/dMMR in 'recommendation CQ1-1' should be better defined, together with the definition of early disease as it applied to 'recommendation CQ1-3', as early disease is not included in the label. A pooled-data analysis of four large population-based cohorts of CRC patients has shown universal screening of CRC patients using tumour MMR testing, to be more sensitive than clinical criteria [25] in

diagnosing Lynch syndrome. Thus, patients with tumours which may be MSI/dMMR, and for whom MSI/MMR testing is generally recommended, should include patients clinically suspected of having Lynch syndrome, and elderly female CRC patients with tumours with a mucinous component or with a *BRAF p.V600E* mutation [26]. A summary of tumours highly likely to harbour MSI/dMMR is provided in supplementary Table S-10, based on data from a study of 15,045 patients with >50 different cancer types (NCT01775072) [22]. The wording of recommendation CQ1-1 was revised to specify '**advanced (unresectable or metastatic) solid tumours with a high incidence of MSI/dMMR**' and the GoR revised to an A. All the experts agreed with and accepted completely [A = 100%], the revised recommendation.

Also, although all the experts agreed with and accepted completely '*recommendation CQ1-2*' above during the pre-meeting survey, at the face-to-face meeting there was considerable discussion about the cost/economic issues of testing patients with solid tumours associated with a low incidence of MSI/dMMR. However, because the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors has been clearly and consistently demonstrated in advanced solid tumours with MSI/dMMR [8, 10, 11, 27], the expert opinion was that MSI/MMR testing should be **considered** to determine eligibility for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors for all patients with advanced solid tumours ('*recommendation CQ1-2*'). Clearly, in principle, it is not necessary to perform MSI/MMR testing for solid tumours for which PD-1/PD-L1 inhibitors can be used in the second- or later-line treatment settings irrespective of MMR functionality. However, MSI/MMR testing may be considered if it provides predictive value for PD-1/PD-L1 inhibitors and may prompt their use earlier in the treatment path minimising the percentage of patients who will miss out on immunotherapy as a result of rapid clinical deterioration. Thus, the '*recommendation CQ1-2*' that '*patients with advanced solid tumours should be tested for MSI/MMR*' was revised to read '*Patients with advanced (unresectable or metastatic) solid tumours with a low incidence of MSI/dMMR should be considered for MSI/MMR testing*', making it optional depending on treatment location and cost concerns. The GoR for testing was revised to **B**, and the experts present agreed with and accepted completely [A = 100%] the revised recommendation. In the case of '*recommendation CQ1-3*' where the recommendation was that patients with early stage disease should not be tested outside of a clinical trial setting, the experts expressed concern over the definition of early disease, and thought that general testing needed to be separated from testing in situations where Lynch syndrome was suspected, and the text was revised accordingly (see above and Table 2). The use of immune check-point inhibitors in MSI/dMMR early stage colon cancer is presently evaluated in clinical trials. Furthermore, it is known that MSI/dMMR status is a favourable prognostic factor for CRC, particularly for stage II CRC [20, 28, 29] in which MSI/dMMR status has negative implications in terms of benefit from 5-fluorouracil (5-FU) adjuvant chemotherapy [20, 29]. As a consequence, it is considered desirable to perform MSI/MMR testing to assess the requirement for adjuvant chemotherapy in patients with early-stage (stage II) CRC, although not in the early stages of any other tumour type. After the revisions highlighted in bold text above, all the experts agreed with and accepted completely '*recommendation CQ1-3*' [A=100%]. The GoR for testing was revised to D.

## **CQ2. When is the optimal timing for tests for MSI/MMR?**

**Recommendation CQ2.** MSI/MMR status should be tested prior to or during the standard treatment for advanced (**unresectable or metastatic**) solid tumours.

[LoE: V, GoR: A, LoA: A = 100%]

Since the turnaround time for MSI/MMR testing is 1–2 weeks, MSI/MMR testing should be performed early to determine a patient's eligibility for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors. Additionally, in the case of solid tumours for which the applicability of PD-1/PD-L1 inhibitors is judged appropriate based on a biomarker other than MSI/MMR status, such as PD-L1 expression, and that biomarker is negative, MSI/MMR testing is recommended, because these drugs are expected to be effective if the tumour is MSI/dMMR [18]. The general feeling of the experts was that the ideal scenario would be to test at the time of diagnosis and tissue availability, when there may be only one chance at biopsy. All the experts agreed with and accepted completely 'recommendation CQ2' [A=100%].

### **CQ3. Which tests are recommended for determining MSI/MMR status?**

**Recommendation CQ3-1.** IHC is highly recommended for testing.

[LoE: III, GoR for testing: A, LoA: A = 100%]

**Recommendation CQ3-2.** PCR is recommended for testing **either upfront or when IHC is equivocal or not available.**

[LoE: III, GoR for testing: B, LoA: A = 75%, B = 25%]

**Recommendation CQ3-3.** **Validated** NGS is recommended for testing **either upfront or when IHC is equivocal or not available.**

[LoE: III, GoR for testing: B, LoA: A = 75%, B = 25%]

All the experts agreed with and accepted completely 'recommendations CQ3-1 and CQ3-3 in the pre-meeting survey. However, there was a query over the suggestion in 'recommendation CQ3-2' that PCR is highly recommended for testing.

Tumour MSI/MMR status can be tested using immunohistochemistry (IHC), polymerase chain reaction (PCR) and more recently by Next Generation Sequencing (NGS) techniques [30]. The expression of MMR proteins (MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2) in tumour tissue is typically examined by IHC in the first instance to evaluate whether the tumour is dMMR, and is the approach recommended in the recently published ESMO recommendations on MSI (MMR) testing for immunotherapy in cancer [16]. If IHC expression of at least one protein is lost the tumour is considered to be dMMR. If the IHC results are equivocal, the ESMO recommendation is to use MSI-PCR, based on PCR amplification of microsatellite markers [16]. However, there was considerable discussion amongst the experts at the face-to-face meeting about the use of PCR ('recommendation CQ3-2'). For example, it was agreed that conventional MSI-PCR which was developed and validated for colon cancer was an excellent approach for patients with CRC, but that its accuracy was inferior in



other tumour types such as endometrial and prostate cancers [21, 31]. A five poly-A panel comprising five poly-A mononucleotide repeats is the panel recommended by ESMO for MSI-PCR testing, due to its higher sensitivity and specificity [32], with MSI defined as 'loss of stability in  $\geq 2$  of the five microsatellite markers' [16]. In addition, IHC is not reimbursed in all countries, and MSI-PCR is the upfront test of choice, and is also generally indicated for the assessment of dMMR in cancers belonging to the spectrum of Lynch syndrome cancer types. The MSI-PCR test kit FALCO has been approved in Japan as a companion diagnostic for pembrolizumab [18]. After discussion, the experts from Japan, Taiwan and ESMO agreed with and accepted completely [A = 75%] the revised '*recommendation CQ3-2*' (see revisions in bold text above), while the representatives of ASCO could only accept the revised recommendation with some reservation [B = 25%].

NGS represents an alternative molecular test for the detection of tumour MSI status [21, 33], and includes several techniques [21, 34, 35]. NGS also has the potential to determine tumour mutation burden (TMB). Interestingly, in the clinical trials conducted for the application to the FDA for the approval of pembrolizumab, the screening tests for MSI/MMR did not include NGS. However, the reported concordance rates between NGS testing and MSI-PCR testing and between NGS and IHC are both extremely high [36]. NGS testing has the potential to become the test of choice going forward for determining patient eligibility for treatment with PD-1/PD-L1 inhibitors, but should only be carried out at selected specialist centres or through validated central laboratory methods. It might also offer the potential to assess tumour response during anti-PD-1 therapy [37, 38]. Experts from three of the four groups/organisations represented agreed with and accepted completely [A = 75%] the revised '*recommendation CQ3-3*', whilst those of the fourth could only accept the revised recommendation with some reservation [B = 25%]. The GoR for testing was revised to a **B**.

#### **CQ4. What is the appropriate biospecimen for testing for MSI/MMR?**

*Recommendation CQ4. Formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue blocks are appropriate for testing.*

[LoE: V, GoR: A, LoA: **A = 100%**]

All the experts agreed with and accepted completely '*recommendation CQ4*', and the supporting evidence in the pre-meeting survey.

Thus, the expert opinion was that the recommended specimens for MSI/MMR testing should be FFPE tissue blocks of surgical specimens. Also, since MLH1 and MSH6 protein expression is possibly lost after cisplatin-containing therapy [39, 40] and MSH6 protein expression is reported to be lost after neoadjuvant radiation [41], it is desirable to use specimens for testing that have not been exposed to cisplatin or radiation therapy. A freshly frozen tissue specimen may be used if it is histologically confirmed that there are sufficient tumour cells, for the specific testing method, contained in the specimen. As stated previously (CQ2), the general feeling was that ideally testing should be done at the time of diagnosis and tissue availability, when there may be only one chance at biopsy.

**CQ5. Which treatment is recommended for MSI/dMMR patients?**

*Recommendation CQ5. PD-1/PD-L1 inhibitors are strongly recommended for patients with MSI/dMMR tumours.*

[LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]

All the experts agreed with and accepted completely [A = 100%] 'recommendation CQ5', and the supporting evidence in the pre-meeting survey.

PD-1 inhibitors are strongly recommended for the treatment of patients with MSI/dMMR solid tumours based on the evidence from the clinical trials of pembrolizumab [4, 5, 8, 42, 43]. In addition both nivolumab monotherapy and nivolumab/ipilimumab combination therapy have demonstrated activity in MSI/dMMR metastatic CRC patients [10, 11], and more recently nivolumab has been shown to be effective in non-colorectal tumours that are dMMR [44]. The PD-L1 inhibitor durvalumab, has also demonstrated efficacy in two ongoing studies, (a phase II trial in MSI/dMMR CRC and a phase I/II trial in patients with MSI/dMMR solid tumours) [27].

**CQ6. Where in the treatment algorithm should immunotherapy be used in the treatment of patients with MSI/dMMR solid tumours?**

*Recommendation CQ6. We recommend immunotherapy for patients with MSI/dMMR during the course of their therapy when no other satisfactory treatment options exist depending on the clinical context.*

[LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]

All the experts except one agreed with and accepted completely 'recommendation CQ6', and the supporting evidence in the pre-meeting survey, but eventually the recommendation was reworded to be less prescriptive in terms of the timing of immunotherapy.

PD-1 inhibitors have demonstrated efficacy in patients with previously-treated MSI/dMMR solid tumours [4, 5, 8, 10, 42, 45]. Thus, pembrolizumab and nivolumab can be considered for second- or later-line treatment in patients with MSI/dMMR solid tumours. Also, a recent case report describes dual immune checkpoint blockade with ipilimumab plus nivolumab, following sequential therapy with the PD-1 and PD-L1 inhibitors pembrolizumab and atezolizumab, in a patient with Lynch syndrome and metastatic colon and localised urothelial cancers [46]. This suggests that, for some patients with MSI/dMMR tumours, multiple sequential immune checkpoint therapies may be beneficial. The GoR was revised to **A**.

**Background to the development of *NTRK* fusions as a biomarker for TRK inhibitors**

Oncogenic *NTRK* gene fusions induce tumour cell proliferation and activate various cancer-related downstream signalling pathways [13, 17, 47]. *NTRK1* gene fusions were first identified in colon cancer [48, 49] but have since been identified in a range of adult and paediatric tumours together with gene fusions involving the *NTRK2* and *NTRK3* genes [50-54]. However, although *NTRK* gene fusions are

common in a small number of rare adult and paediatric tumour types, they also occur at lower frequencies in many common tumour types (supplementary Table S-11) [17, 55]. Nearly always the 3' region of the *NTRK* gene is joined with the 5' region of an unrelated fusion partner gene [13, 17, 55]. Currently, approximately 80 different 5' fusion partners have been identified but the best known of the *NTRK* fusions is the *ETV6-NTRK3* gene fusion which occurs in >95% of secretory carcinomas of the breast [56].

Larotrectinib and entrectinib are TRK inhibitors, and are currently being investigated in patients with oncogenic *NTRK 1, 2, and 3* gene fusions [12, 15, 57-59]. Their recent approval for the tumour-agnostic treatment of patients with *NTRK* fusions means that there is a need for guidance on the diagnosis and treatment of patients with tumours with *NTRK* fusions. The ESMO has recently published recommendations on the standard methods to detect *NTRK* fusions in daily practice and also for clinical research. Two other key publications on *NTRK* fusion detection across multiple assays [60-62] and the molecular characterisation of cancers with *NTRK* fusions [63] have also recently been published. It is hoped that these publications will help inform the consensus recommendations generated below in response to the CQs in Table 1.

#### **CQ1: Should all patients with solid tumours be tested for *NTRK* fusion?**

*Recommendation CQ1-1. Patients with advanced (unresectable or metastatic) solid tumours without actionable and driver gene mutations/fusions/amplifications should be tested for NTRK fusion.*

[LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%]

*Recommendation CQ1-2. Patients with advanced (unresectable or metastatic) solid tumours which are highly likely to harbour NTRK fusions should be tested for NTRK fusion, especially ETV6-NTRK3 fusion.*

[LoE: V, GoR: A, LoA: A = 100%]

*Recommendation CQ1-3. Patients with advanced (unresectable or metastatic) solid tumours other than above (CQ1-1 and 1-2) should be considered for testing for NTRK fusions.*

[LoE: V, GoR: A, LoA: A = 100%]

*Recommendation CQ1-4. Patients with locally-advanced tumours with a high incidence of NTRK fusion should be tested when considering neoadjuvant therapy before resection.*

[LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%]

All the experts agreed with and accepted completely 'recommendations CQ1-1 and CQ1-2' above in the pre-meeting survey (supplementary Table S-9). However, they thought that the wording of recommendations CQ1-1 to CQ1-3 should be revised to specify **advanced (unresectable or metastatic)** solid tumours, to better define advanced disease, and the wording of 'recommendation

CQ1-4' refined to better define early disease. These changes are highlighted in bold text in 'recommendations CQ1-3 and CQ1-4' above.

However, at the face-to-face meeting the experts' recommendation was that the wording of 'recommendation CQ1-1' was revised to '**patients without driver gene mutations/fusions/amplifications should be tested**', as the original wording was felt to be confusing, as currently, there are no published data showing the coexistence of an *NTRK* fusion and certain actionable drivers (*EGFR*, *ALK* and *ROS1* in NSCLC, *KIT* in gastrointestinal stromal tumour, and *BRAF* in NSCLC and malignant melanoma) [53, 64]. Also, an independent analysis of the available datasets for any overlap between *NTRK* fusions and other mutations, in particular oncogenes/driver gene mutations, according to tumour type (GENIE dataset), identified an overlap with certain in-frame mutations, but not with key actionable mutations [65, 66].

*NTRK* fusions have been reported to occur with a frequency of 75-100%, in infantile fibrosarcoma (congenital fibrosarcoma) [67-71], secretory carcinoma of the breast [56, 72, 73], MASC [74-77], and congenital mesoblastic nephroma [71], mostly as *ETV6-NTRK3* fusions, and these patients should therefore be tested ('recommendation CQ1-2'). In common tumours which harbour *NTRK* fusions at low frequency [50-52, 78], various partner genes have been reported. However, since TRK inhibitors have been shown to have excellent activity in patients with *NTRK* fusions, with acceptable toxicity [12, 13, 15, 79, 80], all patients with unresectable or metastatic advanced solid tumours, other than those described in 'recommendations CQ1-1 and 1-2' above, should be considered for testing for *NTRK* fusions to avoid missing the opportunity of treatment with a TRK inhibitor ('recommendation CQ1-3'). Finally, although there is only limited evidence to support the clinical utility of TRK inhibitors in patients with early-stage solid tumours [81], it was felt that the high response rate of TRK inhibitors in tumours harbouring *NTRK* fusions meant that the use of a TRK inhibitor in the neoadjuvant setting could be considered, with complete rewording of the initial recommendation to better define early-stage solid tumours (see bold text 'recommendation CQ1-4' above), and the GoR revised to **B**. All the experts agreed with and accepted completely [A = 100%] the revised recommendation.

## **CQ2. When is the optimal timing for tests for *NTRK* fusion?**

*Recommendation CQ2. *NTRK* fusion **testing** should be **considered** prior to or during the standard treatment for advanced solid tumours.*

[LoE: V, GoR: **B**, LoA: **A = 100%**]

The experts queried the initial recommendation in the pre-meeting survey. The general feeling was that testing for *NTRK* fusions should be considered prior to or during standard first- or subsequent-line therapy for advanced solid tumours characterised by a high frequency of *NTRK* fusions, and otherwise only in the context of a larger NGS panel that is being conducted to identify other mutations. Thus, the recommendation was reworded (see bold text above) and the GoR revised to **B** and accepted completely [A = 100%] by all the experts present.

**CQ3. Which tests are recommended for determining *NTRK* fusions?**

*Recommendation CQ3-1. IHC (immunohistochemistry) is not recommended for confirming NTRK fusion. It may be used for screening to enrich for patients with NTRK fusions.*

[LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%]

*Recommendation CQ3-2. In situ hybridisation (ISH, e.g. Fluorescence ISH [FISH]) for ETV6-NTRK3 fusion is recommended for patients with tumours which are highly likely to harbour NTRK fusions. ISH is not recommended for patients other than the above.*

[LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%]

*Recommendation CQ3-3. Reverse transcriptase (RT)-PCR for ETV6-NTRK3 fusion is recommended for patients with tumours which are highly likely to harbour NTRK fusions.*

[LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%]

*Recommendation CQ3-4. Next Generation Sequencing (NGS) which detects NTRK fusion is recommended for testing NTRK fusion.*

[LoE: V, GoR: C, LoA: A = 100%]

All the experts agreed with and accepted completely [A = 100%] the four recommendations listed above without revision. A fifth recommendation, originally CQ3-4, regarding the predictive value of nanostring technology was deleted due to a paucity of data, and the original '*recommendation CQ3-5*' (supplementary Table S-9) became '*recommendation CQ3-4*'.

IHC examines the expression of the TRK proteins but does not directly detect *NTRK* fusions [82-84]. Thus, negative protein expression determined by TRK IHC only predicts a lack of *NTRK* fusions [85]. Consequently IHC, when positive, may be used to enrich for patients with *NTRK* fusions as part of a two-step process for their detection. It is noted that IHC shows lower sensitivity for *NTRK3* fusions, and both sensitivity and specificity were poor in sarcomas in one report [62]. ISH is also not recommended for the routine detection of *NTRK* fusions in all patients, but can be used in patients with tumours which are highly likely to harbour *ETV6-NTRK3* fusions. RT-PCR [77, 86] is designed to identify only known fusion partners and breakpoints, and is not recommended for routine detection of *NTRK* fusions in all patients, although it could be used for patients with tumours that are highly likely to harbour *ETV6-NTRK3* fusions. DNA-based NGS on the other hand is effective for the detection of *NTRK* fusions [52, 54]. Although, not all the *NTRK* fusions can be identified, especially those involving *NTRK2* and *NTRK3* where large intronic regions can render DNA-based detection challenging. RNA sequencing on the other hand [85, 87] offers an approach for the *de novo* detection of transcribed fusion genes. Thus, validated NGS methods which cover *NTRK* fusions regardless of fusion partner are recommended [88]. The application of all these techniques is described in detail in the ESMO recommendations [17]. The challenge in terms of diagnosis is to find a method that allows the rapid, accurate testing of a large number of patients.

**CQ4. What is the appropriate biospecimen for testing for *NTRK* fusions?**

*Recommendation CQ4. Both fresh samples as well as archival tissue samples properly fixed and preserved are appropriate for testing.*

[LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%]

Three studies were included in the qualitative synthesis of this recommendation [62, 79, 89], and all the experts agreed with and accepted completely [A = 100%] the ‘*recommendation CQ4*’ without revision.

Archival formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) tissue sections are appropriate for IHC, FISH, RT-PCR and anchored multiplex (PCR) NGS if properly fixed and preserved [85]. The quality of the archival material to be tested is crucial, and FFPE RNA in particular, is known to be labile. In the basket study of entrectinib, both fresh and archival tissue was used [15]. It may be necessary to recommend that, when necessary, patients should be re-biopsied to obtain appropriate tissue for examination.

**CQ5. Which treatment is recommended for patients with *NTRK* fusions?**

*Recommendation CQ5. TRK inhibitors are strongly recommended for patients with *NTRK* fusion.*

[LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]

Although there has been no study comparing the two TRK inhibitors (larotrectinib, entrectinib), approved for tumour agnostic therapy, with other standard treatment options, they have shown high and durable responses [13, 15, 59, 79], coupled with relatively mild toxicity profiles. Thus, based on the available evidence TRK inhibitors are strongly recommended for patients with *NTRK* fusions.

**CQ6. Where in the treatment algorithm should a TRK inhibitor be used in the treatment of patients with *NTRK* fusion-positive solid tumours?**

*Recommendation CQ6. We recommend TRK inhibitors for patients with *NTRK* fusions during the course of therapy when no other satisfactory treatment options exist depending on the clinical context.*

[LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]

The Japanese (JSCO, JSMO) TOS and ASCO experts agreed with and accepted completely the initial recommendation (supplementary Table S-9) in the pre-meeting survey, but the ESMO experts thought that the recommendation should only apply to patients with tumours known to frequently harbour *NTRK* fusions for whom there was no other effective first-line treatment. In the case of

tumours with an alternative effective first-line treatment option and an *NTRK* fusion, some physicians may opt for the use of TRK inhibitors in later line settings. 'Recommendation CQ6' was reworded to reflect this and the GoR revised to **A**, and all the experts accepted [A = 100%] the revision. Currently, despite the efficacy of TRK inhibitors, including in the first-line setting, there is no study comparing a TRK inhibitor with standard of care for patients with *NTRK* fusion-positive solid tumours.

### **Implications of prevalence of MSI and *NTRK* fusions in adult and paediatric tumours on recommendations for testing**

These recommendations, particularly those developed in response to the CQs1 above for testing patients for both MSI/dMMR and known/likely *NTRK* fusions are made in the knowledge that the prevalence of MSI/dMMR is low in most common solid tumours and the prevalence of known/likely *NTRK* fusions in most common tumour types is extremely low. We investigated the prevalence of MSI, *NTRK* rearrangements and high TMB (>20 mutations/Mb), in solid tumours from adult (age  $\geq 18$  years) and paediatric (age <18 years) patients. Comprehensive genomic profiling of >300 cancer-related genes was performed by Foundation Medicine (Cambridge, MA, USA) as previously described in detail [90, 91]. Analysis was performed on 217,086 samples across different solid tumour types, which already had their MSI status and TMB score determined [92, 93] (supplementary Tables S-12 and S-13). To avoid overestimation of prevalence in rare cancers, the figures were reported only for those tumour types with data for >500 adult patients and >100 paediatric patients.

These data support the low prevalence of MSI and known/likely *NTRK* fusions in common tumours and show that MSI is more prevalent in adult (as high as 15.09% in endometrial tumours, 1.65% overall in 212,704 adult profiles) than in paediatric solid tumours (as high as 0.84% in kidney tumours, 0.23% overall in 4,382 paediatric profiles) and that conversely known/likely *NTRK* fusions are more prevalent in paediatric (as high as 4.7% in soft tissue sarcomas, 1.10% overall in 4,382 paediatric profiles) than in adult (highest at 2.49% in salivary gland tumours, 0.20% overall in 212,704 adult profiles) tumours. The percentage of patients with a high TMB was much higher than for either MSI or known/likely *NTRK* rearrangements in adult tumours (as high as 54.60% in skin tumours, 6.32% overall in 212,704 adult profiles) but was low in paediatric patients (maximum 2.25% in gliomas, 0.91% overall in 4,382 paediatric profiles).

### **Conclusion**

The results of the voting by the experts from Asia, Europe and the United States, both before (supplementary Tables S-8 and S-9) and after (Tables 2 and 3) the face-to-face meeting, showed high concordance across the different geographical regions for the testing for, and treatment of, patients with either MSI/dMMR tumours or solid tumours with *NTRK* fusions.

Thus, these recommendations can be considered to be international expert consensus recommendations for the treatment of patients with either MSI/dMMR tumours or solid tumours with *NTRK* fusions. The ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) score for pembrolizumab and TRK inhibitors in the agnostic therapy setting have not been confirmed, but the preliminary scores are 3 for both, the highest score attainable for efficacy evaluated on single-trial data.

As the numbers of clinically relevant predictive biomarkers for the treatment of solid tumours increases, it is likely that NGS will become the key diagnostic tool to inform our treatment decisions. Genomic profiling of tumors to identify other potentially targetable alterations (such as *ALK*, *BRAF*, *BRCAness*, *FGFR*, *HER2*, *HER3*, homologous recombination deficiency (HRD), *KRAS*, *RET*, *ROS1* and TMB-high), which can be used in tumour-agnostic treatment approaches, is ongoing. Thus, the era of focussing on a tumour's molecular biology has arrived, and will alter our approach to future drug development.

### Acknowledgements

The authors would like to thank the JSCO staff, Y. Yamamoto and the ESMO Scientific Coordinator, Ms. K. Marinoni, for their work in the preparation for the meeting, and Drs M. Futamura, K. Kurimoto, N. Matsuhashi and T. Takahashi for their on-site assistance and support as JSCO observers. The authors would like to acknowledge the voluntary contributions from both Dr R. Dienstmann MD of the Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO) who released to us the GENIE dataset, and Foundation Medicine (FMI, Cambridge Massachusetts, USA) in analysing the prevalence of *NTRK* fusions, MSI and TMB-H status in common solid tumours. Dr A. Kinsella, Cancer Communications and Consultancy Ltd, Knutsford, Cheshire, UK, is acknowledged for her assistance in the preparation of the manuscript funded by JSCO.

### Funding

All costs relating to this consensus conference were covered by the JSCO from central dedicated funds. There was no external funding of the event or the manuscript production.

### Disclosure

EB, has received research funding from Taiho, Chugai, Astellas, Merck biopharma, Daiichi-sankyo, Ono, Kyowa-Kirin and Takeda; HB has received fees for consultancy/advisory roles paid to his institution from Mersana, AstraZeneca, FORMA therapeutics, Janssen, Novartis, Roche/Genetech, MedImmune, BMS, Celgene, Incyte, Boehringer Ingelheim, Eisai and Tolero Pharmaceuticals, and research funding paid to his institution from AstraZeneca, Novartis, MedImmune, BMS, Celgene, Incyte, Janssen, Roche/Genetech, MacroGeneics, Boehringer Ingelheim, Lilly, Seattle Genetics, Merck, Agios, Jounce Therapeutics, Moderna Therapeutics, CytomX Therapeutics, GlaxoSmithKline, Verastem, Tesaro, Immunocore, Takeda, Millennium, Biomed Valley Discoveries, TG therapeutics, eFFECTOR Therapeutics, Gilead Sciences, BioAlta, CicloMED, Loxo, Vertex, Harpoon Therapeutics, Jiangsu Hengrui Medicine, Arch, Kyocera, Arvinas and Revolution Medicines; AC has received fees for consultancy/advisory roles from Merck Serono, Roche, Beigene, Bayer, Servier, Eli Lilly, Novartis, Takeda, Astellas and Pierre Fabre, and research funding from Genentech, Merck Serono, Roche, Beigene, Bayer, Servier, Eli Lilly, Novartis, Takeda, Astellas, Fibrogen, Amcure, Sierra Oncology, AstraZeneca, Medimmune, BMS and MSD; FC has received fees for consultancy/advisory roles from Phillips, NL.; L-TC has received research funding from Novartis, Merck Serono, TTY, Polaris, SyncorePharm, Pfizer, and BMS, honoraria from ONO, Eli Lilly, MSD, PharmaEngine, TTY, SyncorePharm, Novartis, AstraZeneca and Ipsen, patents and royalties for ENO-1 mAb from HuniLife, and is a Scientific Advisory Board member at PharmaEngine and a board member at SinoPharm Taiwan, Ltd.; Y K. has received fees for consultancy/advisory roles from Ono and BMS research funding from Taiho, Chugai, Yakult, Daiichi-Sankyo, MerckSerono, AsahiKASEI, EA Pharma, Otsuka Pharmaceuticals, Takeda, Shionogi, Kaken Pharmaceuticals, Kowa Pharmaceuticals, Astellas, Medicon, Dainippon Sumitomo Pharmaceuticals, Taisho Toyama Pharmaceuticals, Kyouwahakko



Kirin, Pfizer Japan, Ono, NIHON, Japan Blood Products Organization, Medtronic Japan, Sanofi K.K., and grants from Eisai, Tsumura, KCI Licensing, Inc, Abbott Japan, .Fuji Film and Toyama Chemical Co.; Y.Ko has receive research funding from, Taiho, Chugai, Takeda, MSD, Nihon Kayaku, Yakult, Lilly Japan, Ono, EA Pharma, Novartis, Daiichi-Sankyo, BMS and Sanofi; YN has received fees for consultancy/advisory roles from Eli Lilly, AstraZeneca, Chugai, Pfizer, Novartis, Eisai, Bayer, Fuji Film Toyama Chemistry, Shionogi, Taiho, Ono, Gardent Health, Kyowahakko Kirin and Mundi Farma; MJO has received fees for consultancy/advisory roles From Janssen Research and Development LLC, Agilvax, Takeda Pharmaceuticals (Japan), Acrotech Biopharma, Promega, Genetech Inc., and Novartis Pharmaceticals and research funding from Roche, BMS, Merck, AstraZeneca and Nouscom; GP has received fees for consultancy/advisory roles from Roche, Merck and Amgen and research funding from : Roche, Amgen, Novartis, MSD, BMS, Pfizer, Boehringer and Astra Zeneca; AS has received fees for consultancy from Genetech, AstraZeneca and Medtronic and for advisory boards from AstraZeneca and Takeda; JT has received fees for consultancy/advisory roles from Array Biopharma, AstraZeneca, Bayer, BeiGene, Boehringer Ingelheim, Chugai, Genentech, Genmab A/S, Halozyme, Imugene Limited, Inflection Biosciences Limited, Ipsen, Kura Oncology, Eli Lilly, MSD, Menarini, Merck Serono, Merrimack, Merus, Molecular Partners, Novartis, Peptomyc, Pfizer, Pharmacyclics, ProteoDesign SL, Rafael Pharmaceuticals, F. Hoffmann-La Roche Ltd., Sanofi, SeaGen, Seattle Genetics, Servier, Symphogen, Taiho, VCN Biosciences, Biocartis, Foundation Medicine, HaliDX SAS and Roche Diagnostics; MT has received fees for consultancy/advisory roles from Chugai ; HT has received research funding from Sysmex, Takeda and Daiichi-Sankyo; KHY has received fees for consultancy/advisory roles from Amgen, Boehringer Ingelheim, Bayer, BMS, MSD, Merck Serono, Eli Lilly, Ono and Takeda; KY has received fees for consultancy/advisory roles from Abbott, Abbvie, Asahi Kasei Pharma, Astellas, Biogen Japan, Celgene, Chugai, Covidien Japan, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli Lilly Japan, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, KCI, Kyowahakko Kirin, Meiji Seika Pharma, Meck Serono, MSD, Nippon Kayaku, Novartis, Ono Pharm., Otsuka Pharm., Sanofi, Taiho Pharm., Toray Medical, Tsumura and Yakult Honsha; TY has received research funding from Novartis Pharma K.K., MSD K.K., Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., Chugai , Sanofi K.K., Daiichi Sankyo, Parexel International Inc., Ono, GlaxoSmithKline K.K. and Boehringer Ingelheim Japan. JYD and SM declare no conflicts of interests.

### **Key message**

The authors consolidated their expertise to provide a series of expert recommendations which can be used to provide guidance to clinical investigators, pharmaceutical companies, ethics committees, independent review boards and regulatory agencies when working on or reviewing agnostic therapy clinical research trials, with a view to ensuring the collection of meaningful data from such trials.

396 characters with spaces

Journal Pre-proof

## References

1. Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol* 2016; 39: 98-106.
2. Hui E, Cheung J, Zhu J et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science* 2017; 355: 1428-1433.
3. Krueger J, Rudd CE. Two Strings in One Bow: PD-1 Negatively Regulates via Co-receptor CD28 on T Cells. *Immunity* 2017; 46: 529-531.
4. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520.
5. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 3753-3758.
6. FDA approval. <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-keytruda-pembrolizumab-first-cancer-any-solid-tumor-specific-genetic-feature-4538.htm>.
7. The Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency approval. <https://www.mrknewsroom.com/news-release/oncology/mercks-keytruda-pembrolizumab-receives-five-new-approvals-japan-including-adva>.
8. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409-413.
9. Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 54.
10. 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: 1182-1191.
11. 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: 773-779.
12. Drlon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378: 731-739.
13. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 705-714.
14. Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E et al. Entrectinib: a potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24: 1493-1500.
15. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion positive tumours: Pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Annals Oncol* 2018; 29: ix175.
16. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al. 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. *Ann Oncol* 2019;
17. Marchio C, Scaltriti M, Ladanyi M et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect NTRK fusions in daily practice and clinical research. *Ann Oncol* 2019; 30: 1417-1427.
18. Mishima S, Taniguchi H, Akagi K et al. Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition. *Int J Clin Oncol* 2019;
19. Dykewicz CA, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139-144.
20. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-257.
21. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 2016; 22: 1342-1350.
22. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 286-295.

23. Ishida H, Yamaguchi T, Tanakaya K et al. Japanese society for Cancer of the colon and rectum (JSCCR) Guidelines 2016 for the clinical practice of hereditary colorectal cancer (Translated version). *J of Anus, Rectum and Colon* 2018; 2: S1-S51.
24. Dudley JC, Lin M-T, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite instability as a marker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 813-820.
25. Moreira L, Balaguer F, Lindor N et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA* 2012; 308: 1555-1565.
26. Aparicio T, Schischmanoff O, Poupardin C et al. High prevalence of deficient mismatch repair phenotype and the V600E BRAF mutation in elderly patients with colorectal cancer. *J Geriatr Oncol* 2014; 5: 384-388.
27. Segal N, 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: 670-670.
28. Hutchins G, Southward K, Handley K et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1261-1270.
29. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3219-3226.
30. 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; 2017:
31. Hempelmann JA, Lockwood CM, Konnick EQ et al. Microsatellite instability in prostate cancer by PCR or next-generation sequencing. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 29.
32. 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: 869-878.
33. Nowak JA, Yurgelun MB, Bruce JL et al. Detection of Mismatch Repair Deficiency and Microsatellite Instability in Colorectal Adenocarcinoma by Targeted Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn* 2017; 19: 84-91.
34. Kautto EA, Bonneville R, Miya J et al. Performance evaluation for rapid detection of pan-cancer microsatellite instability with MANTIS. *Oncotarget* 2017; 8: 7452-7463.
35. Niu B, Ye K, Zhang Q et al. MSIsensor: microsatellite instability detection using paired tumor-normal sequence data. *Bioinformatics* 2014; 30: 1015-1016.
36. 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: 746-756.
37. Cabel L, Proudhon C, Romano E et al. Clinical potential of circulating tumour DNA in patients receiving anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 639-650.
38. Riaz N, Havel JJ, Makarov V et al. Tumor and Microenvironment Evolution during Immunotherapy with Nivolumab. *Cell* 2017; 171: 934-949 e916.
39. Bao F, Panarelli NC, Rennert H et al. Neoadjuvant therapy induces loss of MSH6 expression in colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1798-1804.
40. 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: 1064-1069.
41. Goldstein J, Wu W, Borrás E et al. Can microsatellite status of colorectal cancer be reliably assessed after neoadjuvant therapy. *Clinical Cancer Research* 2017; 23: 5246-5254.
42. Marabelle A, Fakih MG, Lopez J et al. Association of tumor mutational burden with outcomes in patients with select advanced solid tumors treated with pembrolizumab in KEYNOTE-158. *Annals Oncol* 2019; 30 (suppl 5): v475-v532.
43. Diaz LA, Jr., Le D, Maio M et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: Updated analysis of phase II KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies. *Annals Oncol* 2019; 30: 1170.
44. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ et al. Nivolumab Is Effective in Mismatch Repair-Deficient Noncolorectal Cancers: Results From Arm Z1D-A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study. *J Clin Oncol* 2019
45. Le D, Kavan P, Kim T et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with advanced microsatellite instability-high (MSI-H) colorectal cancer: KEYNOTE-164. *Annals of Oncology* 2018; 29 (suppl\_5): v107.
46. Winer A, Ghatalia P, Bubes N et al. Dual Checkpoint Inhibition with Ipilimumab plus Nivolumab After Progression on Sequential PD-1/PDL-1 Inhibitors Pembrolizumab and

- Atezolizumab in a Patient with Lynch Syndrome, Metastatic Colon, and Localized Urothelial Cancer. *Oncologist* 2019; 24: 1416-1419.
47. Yan L, Zhang W. Precision medicine becomes reality-tumor type-agnostic therapy. *Cancer Commun (Lond)* 2018; 38: 6.
  48. Martin-Zanca D, Hughes SH, Barbacid M. A human oncogene formed by the fusion of truncated tropomyosin and protein tyrosine kinase sequences. *Nature* 1986; 319: 743-748.
  49. Pulciani S, Santos E, Lauver AV et al. Oncogenes in solid human tumours. *Nature* 1982; 300: 539-542.
  50. Brenca M, Rossi S, Polano M et al. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *J Pathol* 2016; 238: 543-549.
  51. Okamura R, Boichard A, Kato S et al. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol* 2018; 2018:
  52. Shi E, Chmielecki J, Tang CM et al. FGFR1 and NTRK3 actionable alterations in "Wild-Type" gastrointestinal stromal tumors. *J Transl Med* 2016; 14: 339.
  53. Stransky N, Cerami E, Schalm S et al. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 2014; 5: 4846.
  54. Zehir A, Benayed R, Shah RH et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* 2017; 23: 703-713.
  55. Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN, Aisner DL. Detection of Tumor NTRK Gene Fusions to Identify Patients Who May Benefit from Tyrosine Kinase (TRK) Inhibitor Therapy. *J Mol Diagn* 2019; 21: 553-571.
  56. Tognon C, Knezevich SR, Huntsman D et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer Cell* 2002; 2: 367-376.
  57. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 2016; 1: e000023.
  58. Drlon A, Siena S, Ou SI et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017; 7: 400-409.
  59. Drlon A. TRK inhibitors in TRK fusion-positive cancers. *Ann Oncol* 2019; 30: viii23-viii30.
  60. Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: viii16-viii22.
  61. Solomon JP, Hechtman JF. Detection of NTRK Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms. *Cancer Res* 2019; 79: 3163-3168.
  62. Solomon JP, Linkov I, Rosado A et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol* 2019;
  63. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019; 32: 147-153.
  64. Prasad ML, Vyas M, Horne MJ et al. NTRK fusion oncogenes in pediatric papillary thyroid carcinoma in northeast United States. *Cancer* 2016; 122: 1097-1107.
  65. Jiao X, Lokker A, Snider J et al. Co-occurrence of NTRK fusions with other genomic biomarkers in cancer patients *Annals Oncol* 2019; 30 (suppl 5): v25-v54.
  66. Wilson TR, Sokol ES, Trabucco SE et al. Genomic characteristics and predicted ancestry of NTRK1/2/3 and ROS1 fusion-positive tumours from >165,000 pan-solid tumours. *Annals Oncol* 2019; 30 (suppl 5): v159-v193.
  67. Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA, Sorensen PH. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 937-946.
  68. Fletcher CDM, Bridge, J.A., Hogendoorn, P., Mertens, F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition. 2013.
  69. Knezevich SR, McFadden DE, Tao W et al. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet* 1998; 18: 184-187.
  70. Orbach D, Brennan B, De Paoli A et al. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer* 2016; 57: 1-9.
  71. Rubin BP, Chen CJ, Morgan TW et al. Congenital mesoblastic nephroma t(12;15) is associated with ETV6-NTRK3 gene fusion: cytogenetic and molecular relationship to congenital (infantile) fibrosarcoma. *Am J Pathol* 1998; 153: 1451-1458.

72. Del Castillo M, Chibon F, Arnould L et al. Secretory Breast Carcinoma: A Histopathologic and Genomic Spectrum Characterized by a Joint Specific ETV6-NTRK3 Gene Fusion. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1458-1467.
73. Makretsov N, He M, Hayes M et al. A fluorescence in situ hybridization study of ETV6-NTRK3 fusion gene in secretory breast carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 40: 152-157.
74. Bishop JA, Yonescu R, Batista D et al. Utility of mammaglobin immunohistochemistry as a proxy marker for the ETV6-NTRK3 translocation in the diagnosis of salivary mammary analogue secretory carcinoma. *Hum Pathol* 2013; 44: 1982-1988.
75. Boon E, Valstar MH, van der Graaf WTA et al. Clinicopathological characteristics and outcome of 31 patients with ETV6-NTRK3 fusion gene confirmed (mammary analogue) secretory carcinoma of salivary glands. *Oral Oncol* 2018; 82: 29-33.
76. Skalova A, Vanecek T, Sima R et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 599-608.
77. Skalova A, Vanecek T, Simpson RH et al. Mammary Analogue Secretory Carcinoma of Salivary Glands: Molecular Analysis of 25 ETV6 Gene Rearranged Tumors With Lack of Detection of Classical ETV6-NTRK3 Fusion Transcript by Standard RT-PCR: Report of 4 Cases Harboring ETV6-X Gene Fusion. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 3-13.
78. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2018; 15: 731-747.
79. Lassen UN, Albert CM, Kummar S et al. Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: an expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. *Annals of Oncology* 2018; 29: viii133-viii148.
80. Laetsch TW, Hawkins DS. Larotrectinib for the treatment of TRK fusion solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019; 19: 1-10.
81. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer* 2018; 124: 4241-4247.
82. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol* 2017; 41: 1547-1551.
83. Lezcano C, Shoushtari AN, Ariyan C et al. Primary and Metastatic Melanoma With NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 1052-1058.
84. Rudzinski ER, Lockwood CM, Stohr BA et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies NTRK Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 927-935.
85. Murphy DA, Ely HA, Shoemaker R et al. Detecting Gene Rearrangements in Patient Populations Through a 2-Step Diagnostic Test Comprised of Rapid IHC Enrichment Followed by Sensitive Next-Generation Sequencing. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017; 25: 513-523.
86. Milione M, Ardini E, Christiansen J et al. Identification and characterization of a novel SCYL3-NTRK1 rearrangement in a colorectal cancer patient. *Oncotarget* 2017; 8: 55353-55360.
87. Frattini V, Trifonov V, Chan JM et al. The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. *Nat Genet* 2013; 45: 1141-1149.
88. Pfarr N, Kirchner M, Lehmann U et al. Testing NTRK testing: Wet-lab and in silico comparison of RNA-based targeted sequencing assays. *Genes Chromosomes Cancer* 2019;
89. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2019;
90. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 2013; 31: 1023-1031.
91. He J, Abdel-Wahab O, Nahas MK et al. Integrated genomic DNA/RNA profiling of hematologic malignancies in the clinical setting. *Blood* 2016; 127: 3004-3014.
92. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 2017; 9: 34.
93. Hartmaier RJ, Albacker LA, Chmielecki J et al. High-Throughput Genomic Profiling of Adult Solid Tumors Reveals Novel Insights into Cancer Pathogenesis. *Cancer Res* 2017; 77: 2464-2475.

**Table 1. The six identical clinical questions (CQs) formulated for the treatment and management of patients with MSI/dMMR or *NTRK* fusion-positive tumours from which two separate series of recommendations were developed, i.e. one series of clinical recommendation for each clinical situation**

CQ no.	CQs
CQ1	Should all patients with solid tumours be tested for MSI/MMR or <i>NTRK</i> fusions?
CQ2.	When is the optimal timing for tests for MSI/MMR or for <i>NTRK</i> fusions?
CQ3	Which tests are recommended for determining MSI/MMR status or <i>NTRK</i> fusions?
CQ4	What is the appropriate biospecimen for testing for MSI/MMR or <i>NTRK</i> fusions?
CQ5	Which treatment is recommended for MSI/dMMR patients or patients with <i>NTRK</i> fusions?
CQ6	Where in the treatment algorithm should immunotherapy be used in the treatment of patients with MSI/dMMR solid tumours or a TRK inhibitor be used in the treatment of patients with <i>NTRK</i> fusion positive solid tumours?
Abbreviations: dMMR, deficient in (DNA) mismatch repair; MSI, microsatellite instability; <i>NTRK</i> , neurotrophic tyrosine receptor kinase; TRK, tropomyosin receptor kinase.	

Table 2. Summary of the expert recommendations for the treatment of patients with MSI/dMMR solid tumours

<b>CQ1. Should all patients with solid tumour be tested for MSI/MMR?</b>	
1-1	Patients with <b>advanced (unresectable or metastatic)</b> solid tumours <b>with a high incidence</b> of MSI/dMMR should be tested for their MSI/MMR status. [LoE: III, GoR for testing: A, LoA: A = 100%]
1-2	Patients with advanced ( <b>unresectable or metastatic</b> ) solid tumours with a <b>low incidence of MSI/dMMR</b> should be <b>considered</b> for MSI/MMR testing. [LoE: III, GoR for testing: B, LoA: A = 100%]
1-3	Patients with <b>localised resectable non-colorectal tumours</b> should not be considered for MSI/MMR testing outside of a clinical trial, <b>unless Lynch syndrome is clinically suspected</b> . [LoE: V, GoR for testing: D, LoA: A = 100%]
<b>CQ2. When is the optimal timing for tests for MSI/MMR?</b>	
	MSI/MMR should be tested prior to or during the standard treatment for advanced ( <b>unresectable or metastatic</b> ) solid tumours. [LoE: V, GoR: A, LoA: A = 100%]
<b>CQ3. Which tests are recommended for determining MSI/MMR status?</b>	
3-1	IHC is highly recommended for testing. [LoE: III, GoR for testing: A, LoA: A = 100%]
3-2	PCR is recommended for testing <b>either upfront or when IHC is equivocal or not available</b> . [LoE: III, GoR for testing: B, LoA: A = 75%, B = 25%]
3-3	<b>Validated</b> NGS is recommended for testing <b>either upfront or when IHC is equivocal or not available</b> . [LoE: III, GoR for testing: B, LoA: A = 75%, B = 25%]
<b>CQ4. What is the appropriate biospecimen for testing for MSI/MMR?</b>	
	Formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks are appropriate for testing. [LoE: V, GoR: A, LoA: A = 100%]
<b>CQ5. Which treatment is recommended for MSI/dMMR patients?</b>	
	PD-1/PD-L1 inhibitors are strongly recommended for patients with MSI/dMMR tumours. [LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]
<b>CQ6. Where in the treatment algorithm should immunotherapy be used in MSI/dMMR solid tumours?</b>	
	<b>We recommend immunotherapy for patients with MSI/dMMR during the course of their therapy when no other satisfactory treatment options exist depending on the clinical context</b> . [LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]



Abbreviations: dMMR, deficient in (DNA) mismatch repair; GoR, grade of recommendation; IHC, immunohistochemistry; LoA, level of agreement; LoE, level of evidence; MSI, microsatellite instability; MMR, mismatch repair; NGS, next generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction; PD-1 programmed (cell) death protein-1; PD-L1, programmed death ligand-1.

Journal Pre-proof

**Table 3. Summary of the expert recommendations for the treatment of patients with solid tumours with *NTRK* fusions**

<b>CQ1. Should all patients with solid tumours be tested for <i>NTRK</i> fusion?</b>	
1-1	Patients <b>with advanced (unresectable or metastatic)</b> solid tumours without actionable and <b>driver gene mutations/fusions/amplifications</b> should be tested for <i>NTRK</i> fusion. [LoE: V, GoR: B, <b>LoA: A = 100%</b> ]
1-2	Patients with <b>advanced (unresectable or metastatic)</b> solid tumours which are <b>highly likely to harbour <i>NTRK</i> fusions</b> should be tested for <i>NTRK</i> fusion, especially <i>ETV6-NTRK3</i> fusion. [LoE: V, GoR: A, <b>LoA: A = 100%</b> ]
1-3	Patients with <b>advanced (unresectable or metastatic)</b> solid tumours other than above (CQ1-1 and 1-2) should be considered for testing for <i>NTRK</i> fusions. [LoE: V, GoR: A, <b>LoA: A = 100%</b> ]
1-4	<b>Patients with locally-advanced tumours with high incidence of <i>NTRK</i> fusion should be tested when considering neoadjuvant therapy before resection.</b> [LoE: V, GoR: B, <b>LoA: A = 100%</b> ]
<b>CQ2. When is the optimal timing for tests for <i>NTRK</i> fusion?</b>	
	<i>NTRK</i> fusion <b>testing</b> should be <b>considered</b> prior to or during the standard treatment for advanced (unresectable or metastatic) solid tumour. [LoE: V, GoR: B, <b>LoA: A = 100%</b> ]
<b>CQ3. Which tests are recommended for determining <i>NTRK</i> fusions?</b>	
3-1	IHC (immunohistochemistry) is not recommended for confirming <i>NTRK</i> fusion. It may be used for screening to enrich patients with <i>NTRK</i> fusion. [LoE: V, GoR: B, <b>LoA: A = 100%</b> ]
3-2	<i>In situ</i> hybridization (ISH, eg. FISH) for <i>ETV6-NTRK3</i> fusion is recommended for patients with tumours which are highly likely to harbour <i>NTRK</i> fusions. ISH is not recommended for patients other than the above. [LoE: V, GoR: B, <b>LoA: A = 100%</b> ]
3-3	RT-PCR for <i>ETV6-NTRK3</i> fusion is recommended for patients with tumours which are highly likely to harbour <i>NTRK</i> fusions. [LoE: V, GoR: B, <b>LoA: A = 100%</b> ]
3-4	Next Generation Sequencing (NGS) which detects <i>NTRK</i> fusion is recommended for testing for <i>NTRK</i> fusion. [LoE: V, GoR: C, <b>LoA: A = 100%</b> ]
<b>CQ4. What is the appropriate biospecimen for testing for <i>NTRK</i> fusions?</b>	
	Both fresh samples as well as archival tissue samples properly fixed and preserved are appropriate for testing. [LoE: V, GoR: B, <b>LoA: A = 100%</b> ]
<b>CQ5. Which treatment is recommended for patients with <i>NTRK</i> fusions?</b>	

	TRK inhibitors are strongly recommended for patients with <i>NTRK</i> fusions. [LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]
<b>CQ6. Where in the treatment algorithm should a TRK inhibitor be used in the treatment of patients with <i>NTRK</i> fusion-positive solid tumours?</b>	
	<b>We recommend TRK inhibitors for patients with <i>NTRK</i> fusions during the course of therapy, when no other satisfactory treatment options exist, depending on the clinical context.</b> [LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]

Abbreviations: FISH, fluorescence in situ hybridisation; GoR, grade of recommendation; IHC, immunohistochemistry; ISH, in situ hybridisation; LoA, level of agreement; LoE, level of evidence; NGS, next generation sequencing; *NTRK*, neurotrophic tyrosine receptor kinase; PCR, polymerase chain reaction; RT-PCR, reverse transcriptase PCR; TRK, tropomyosin receptor kinase.

## 【2-2 ガイドライン作成組織】

## 診療ガイドライン作成組織

(1) 診療ガイドライン 作成主体	学会・研究会名	厚生科研費「希少症診療ガイドライン」の作成を通じた医療提供体制の質向上」研究班
	関連・協力学会名	日本整形外科学会
	関連・協力学会名	日本泌尿器科学会
	関連・協力学会名	日本癌治療学会
	関連・協力学会名	日本臨床腫瘍学会
	関連・協力学会名	日本病理学会
	関連・協力学会名	日本医学放射線学会
	関連・協力学会名	日本婦人科腫瘍学会
	関連・協力学会名	日本サルコーマ治療研究学会

(2) 診療ガイドライン 統括委員会	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
	○	川井章	国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍科 科長	日本サルコーマ治療研究学会	
		秋山達	自治医大さいたま医療センター整形外科教授	日本整形外科学会	
		西山博之	筑波大学腎泌尿器外科教授	日本泌尿器科学会	
		小寺泰弘	名古屋大学消化器外科教授	日本癌治療学会	
		安藤正志	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部医 長	日本臨床腫瘍学会	
		小田義直	九州大学形態機能病理学教授	日本病理学会	
		荒井保明	国立がん研究センター中央病院放射線診断 科	日本医学放射線学会	
		加藤友康	国立がん研究センター中央病院婦人腫瘍科 科長	日本婦人科腫瘍学会	

(3) 診療ガイドライン 作成事務局	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		岩田慎太郎	国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍 科	日本サルコーマ治療研究学会	

(4) 作成委員 (整形・泌尿器・癌治か らは2名、他は1名)	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		阿江啓介	癌研有明病院整形外科長	日本整形外科学会	
		片桐浩久	静岡がんセンター整形外科部長	日本整形外科学会	
		篠原信雄	北海道大学泌尿器科教授	日本泌尿器科学会	
		野々村祝夫	大阪大学泌尿器科教授	日本泌尿器科学会	
		横山幸浩	名古屋大学腫瘍外科講師	日本癌治療学会	
		中村哲	神戸大学食道胃腸外科准教授	日本癌治療学会	
		本多和典	愛知県がんセンター中央病院薬物療法部	日本臨床腫瘍学会	
		久岡正典	産業医科大学第一病理教授	日本病理学会	
		曾根美雪	国立がん研究センター中央病院放射線診断 科、IVRセンター	日本医学放射線学会	
		竹原 和宏	四国がんセンター婦人科部長	日本婦人科腫瘍学会	
	国定俊之	岡山大学整形外科准教授	日本サルコーマ治療研究学会		

(6) SR委員 (整形・泌尿器・癌治か らは3名、他は2名)	代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会	作成上の役割
		筑紫聡	愛知県がんセンター中央病院整形外科部長	日本整形外科学会	
		小林英介	国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍 科	日本整形外科学会	
		小林寛	東京大学整形外科	日本整形外科学会	
		駒井 好信	癌研有明病院泌尿器科	日本泌尿器科学会	
		込山元清	国立がん研究センター中央病院泌尿器科・後 腹膜腫瘍科	日本泌尿器科学会	
		藤本直浩	産業医科大学泌尿器科教授	日本泌尿器科学会	
		石井健太	名古屋大学腫瘍外科	日本癌治療学会	
		瀧口豪介	神戸大学食道胃腸外科	日本癌治療学会	
		茂田浩平	慶應義塾大学外科	日本癌治療学会	
				日本臨床腫瘍学会	
				日本臨床腫瘍学会	
		松山篤二	産業医科大学第一病理講師	日本病理学会	
		山下享子	癌研有明病院病理	日本病理学会	
		伊藤千尋	国立がん研究センター中央病院放射線診断 科、IVRセンター	日本医学放射線学会	
		井垣 浩	国立がん研究センター中央病院放射線治療 科	日本医学放射線学会	
		坂井美佳	四国がんセンター婦人科	日本婦人科腫瘍学会	
		宇野雅哉	国立がん研究センター中央病院婦人腫瘍科	日本婦人科腫瘍学会	
		遠藤誠	九州大学整形外科	日本サルコーマ治療研究学会	
		竹中聡	大阪大学整形外科	日本サルコーマ治療研究学会	
		前嶋愛子	国立がん研究センター中央病院泌尿器科・後 腹膜腫瘍科	日本サルコーマ治療研究学会	

## 後腹膜肉腫診療ガイドライン

## — 疾患トピックの基本的特徴 —

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<sup>1</sup>。

## 【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<sup>2-4</sup>。

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、腹部腫瘍、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。

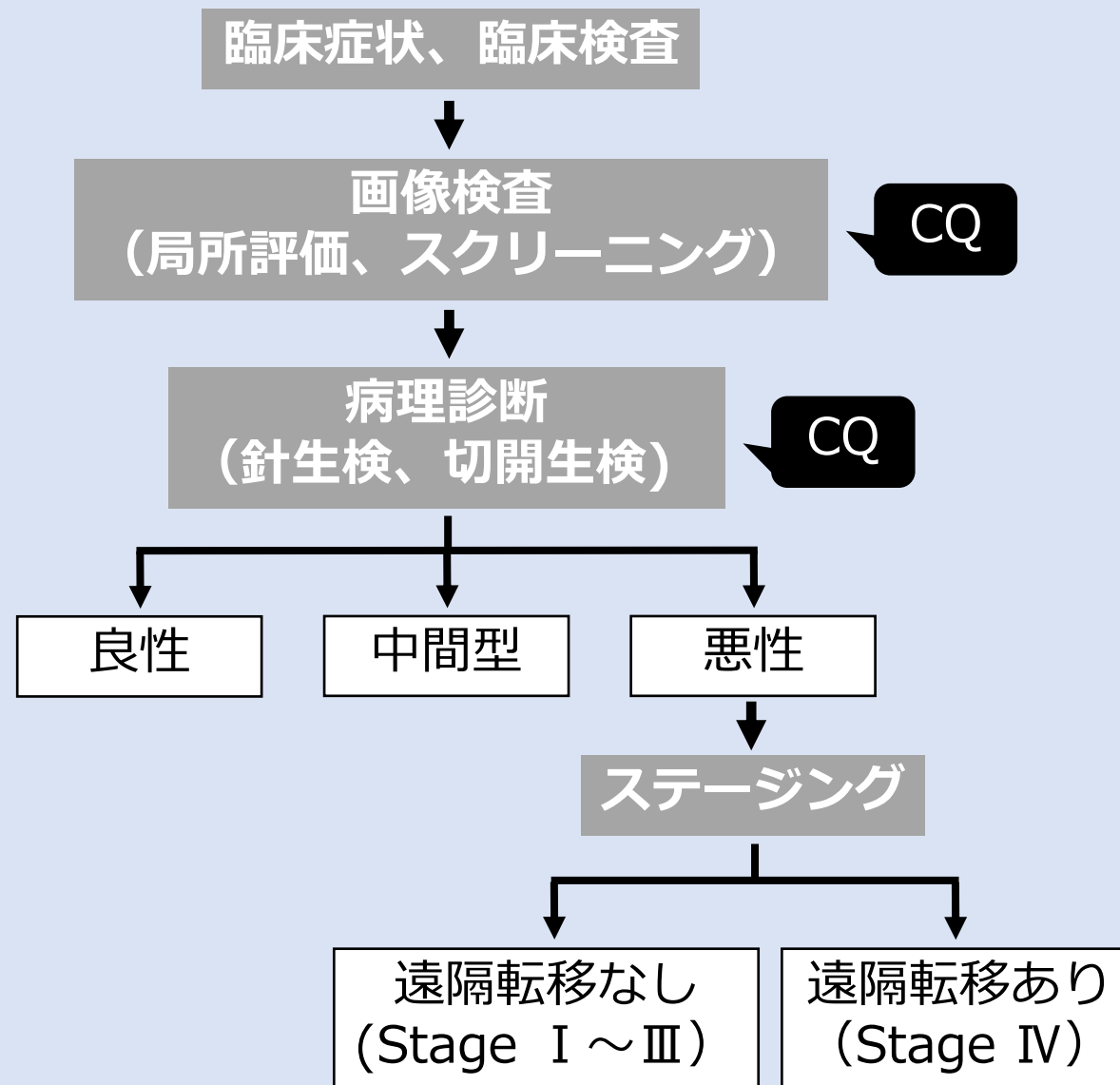
重粒子線治療の有効性を示した報告がある。

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。

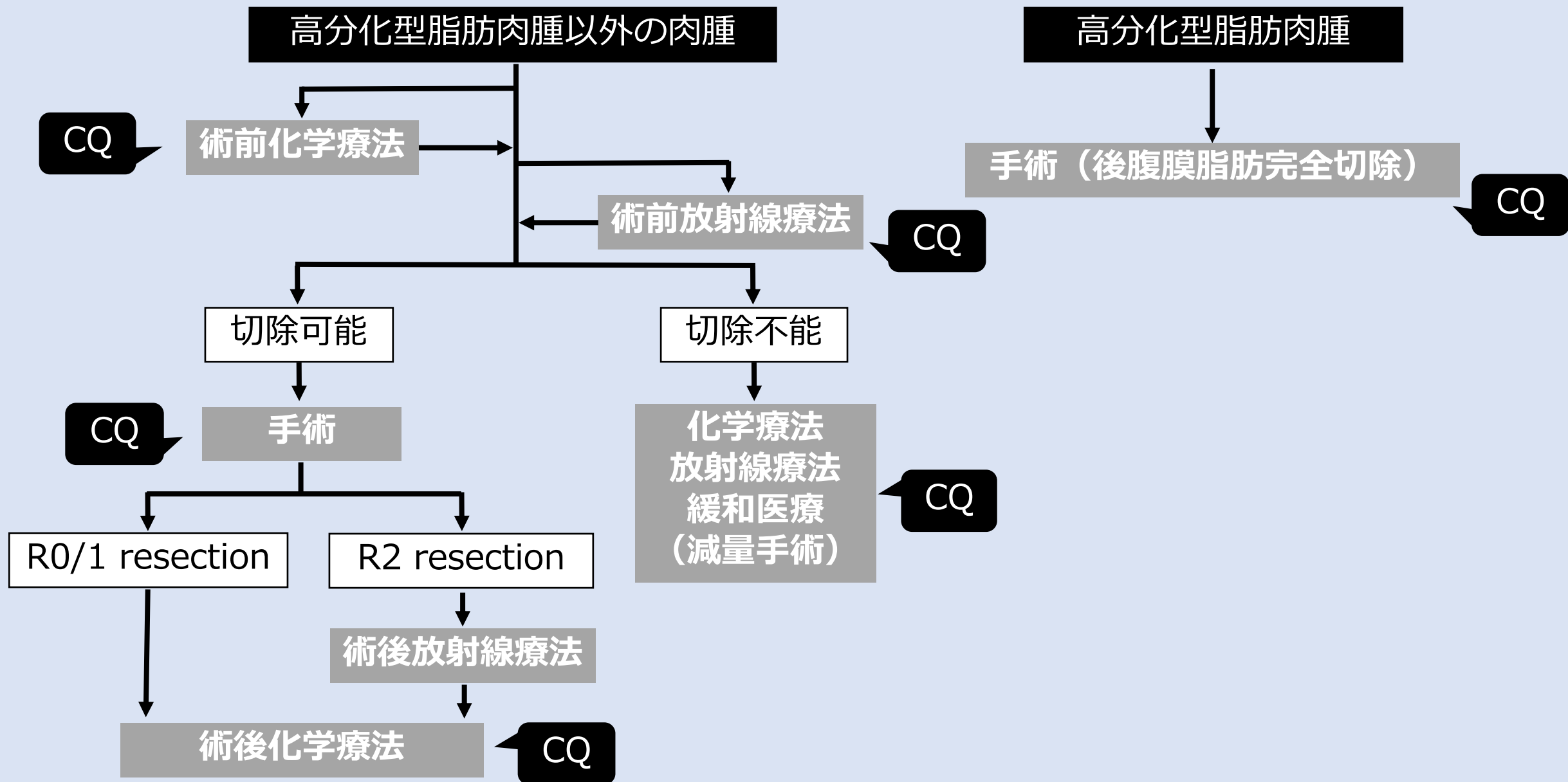
1. Strauss, D. C., Hayes, A. J. & Thomas, J. M. Retroperitoneal tumours: Review of management. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 93, 275–280 (2011).
2. Gronchi, A. et al. Personalizing the Approach to Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma: Histology-specific Patterns of Failure and Postrelapse Outcome after 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

(資料20)



# 後腹膜肉腫治療のアルゴリズム





【3-3 スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
(1) タイトル	後腹膜肉腫診療ガイドライン	
(2) 目的	後腹膜肉腫患者における以下のアウトカムを改善することを目的とする。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 正診率の向上</li> <li>・ 生存率（全生存率および無病生存率）の向上</li> <li>・ 有害事象発生率の低下</li> <li>・ 治療後機能の改善</li> <li>・ 医療コストの低減</li> <li>・ QOLの改善 など</li> </ul>	
(3) トピック	成人における後腹膜肉腫の診断及び治療	
(4) 想定される利用者、利用施設	後腹膜肉腫の診療に関する医療従事者および患者とその関係者	
(5) 既存ガイドラインとの関係	本邦においては、後腹膜肉腫の診療に関するガイドラインは存在しない。 海外では、欧州におけるESMOガイドライン、米国におけるNCCNガイドラインの他、Trans-Atlantic RPS Working Groupから Concensus approachが出されている。	
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題1	<b>重要臨床課題1「後腹膜腫瘍の診断」</b> 後腹膜腫瘍の診断において、特徴的な臨床症状や適切な病理・画像診断法、鑑別すべき疾患などについて明らかにする必要がある。また後腹膜腫瘍に対する生検の実施の可否や生検方法などについて、さらに手術検体の断端評価方法とその意義についても検討が必要である。
	重要臨床課題2	<b>重要臨床課題2「初発後腹膜肉腫の治療」</b> 切除可能な初発後腹膜肉腫に対する外科療法の適応や切除方法、さらに放射線治療および薬物療法などの補助療法の意義と適応について、明らかにする必要がある。
	重要臨床課題3	<b>重要臨床課題3「再発・切除不能後腹膜肉腫の治療」</b> 再発後腹膜肉腫に対する再切除の適応や切除方法について明らかにする必要がある。また切除不能と判断された後腹膜肉腫に対する放射線治療および薬物療法などの意義と適応についても検討が必要である。
(7) ガイドラインがカバーする範囲	本ガイドラインがカバーする範囲（疾患） <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 成人後腹膜肉腫</li> </ul> 本ガイドラインがカバーする範囲（診断・治療） <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 病理診断、画像診断、外科的治療、薬物療法、放射線療法、フォローアップ方法</li> </ul> 本ガイドラインがカバーしない範囲（疾患） <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後腹膜良性腫瘍、小児後腹膜肉腫</li> </ul> 本ガイドラインがカバーしない範囲（診断・治療） <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 代替療法</li> </ul>	
(8) クリニカルクエスション（CQ）	CQ1	後腹膜腫瘍の診断において、生検の実施は推奨されるか？

	CQ2	後腹膜肉腫に対する手術において、病理学的切除断端評価の実施は推奨されるか？
	CQ3	後腹膜腫瘍の診断において、MRIやPET-CTの実施は推奨されるか？
	CQ4	後腹膜腫瘍と鑑別を要する婦人科腫瘍にはどのようなものがあるか？
	CQ5	後腹膜肉腫において、R0切除の実施は推奨されるか？
	CQ6	後腹膜肉腫において、補助化学療法の実施は推奨されるか？
	CQ7	後腹膜肉腫において、補助放射線療法の実施は推奨されるか？
	CQ8	後腹膜肉腫において、粒子線療法の実施は推奨されるか？
	CQ9	後腹膜肉腫において、high volume centerでの治療は推奨されるか？
	CQ10	再発後腹膜肉腫において、外科的切除の実施は推奨されるか？
	CQ11	切除不能後腹膜肉腫において、減量手術の実施は推奨されるか？
	CQ12	切除不能後腹膜肉腫において、薬物療法の実施は推奨されるか？
	CQ13	切除不能後腹膜肉腫において、放射線治療の実施は推奨されるか？

## 2. システマティックレビューに関する事項

(1) 実施スケジュール	<ul style="list-style-type: none"> <li>・文献検索（1ヶ月）</li> <li>・文献の選出（2ヶ月）</li> <li>・エビデンス総体の評価および統合（2ヶ月）</li> </ul>
(2) エビデンスの検索	<p>(1) エビデンスタイプ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・既存の診療ガイドライン、システマティックレビュー・メタアナリシス論文、個別研究論文をこの順番の優先順位で検索する。</li> <li>・個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。</li> </ul> <p>(2) データベース</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Medline、医中誌、Cochrane Libraryを対象とする。</li> </ul> <p>(3) 検索の基本方針</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・文献データベースによる検索は、疾患名による一括検索を行う。</li> <li>・介入の検索に際しては、PICOフォーマットを用いる。PとIと研究デザインの組み合わせを基本とし、必要に応じCも特定する。Oは特定しない。</li> <li>・検索対象期間は、すべてのデータベースについて、2019年9月末までとする。</li> </ul>
(3) 文献の選択基準、除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・既存の診療ガイドライン、システマティックレビュー論文が存在する場合はこれを第一優先とする。</li> <li>・上記が無い場合、個別研究論文を対象に新たにシステマティックレビューを実施する。この場合、対象論文はRCTがある場合はこれを優先して対象とし、無い場合は介入研究もしくは観察研究（対照群があるもの）を対象とする。</li> </ul>
(4) エビデンスの評価と統合の方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エビデンスの評価は、ガイドライン作成委員とは独立したシステマティックレビュー委員によって行われる。</li> <li>・個々の研究のアウトカムについてバイアスリスクの評価を実施する。</li> <li>・エビデンス総体の評価と統合は Minds診療ガイドライン作成マニュアル 2017に基づいて行う。</li> </ul>

### 3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項

<b>(1) 推奨作成の基本方針</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>・推奨の決定は、システマティックレビュー委員によって作成された資料を参考に、ガイドライン作成委員によって行われる。</li><li>・ガイドライン作成委員会においてCGIに対する推奨草案および解説を作成し、会議により総意形成を行う。</li></ul>
<b>(2) 最終化</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>・追加すべき事項（活用方法、評価方法など）を記載し、ガイドライン草案を作成する。</li><li>・利害関係にある複数の関連医学会の疾患専門医とプライマリケア医、その他の医療職、疫学専門家、法律専門家、患者・市民などを指名して外部評価を行う。</li><li>・また、関連学会からのパブリックコメントを募集する。</li><li>・上記評価を参考として、ガイドラインの最終化を行う。</li></ul>
<b>(3) 外部評価の具体的方法</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>・外部評価およびパブリックコメントより収集されたコメントに対し、ガイドライン草案の内容変更の必要性を討議し、対応を決定する。</li></ul>
<b>(4) 公開の予定</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>・上記ステップを経て、ガイドライン統括委員会の合意を得たうえで委員長が公開の最終決定をする。</li><li>・公開方法は、ガイドライン統括委員会が協議のうえ決定する。</li><li>・公開後にMindsにガイドラインを提出し、AGREE IIによる評価を受け、ガイドラインの妥当性についての評価を受け、外部評価の一環とする。</li></ul>





## 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、舛森直哉、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の部分を占めると思われるが、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）

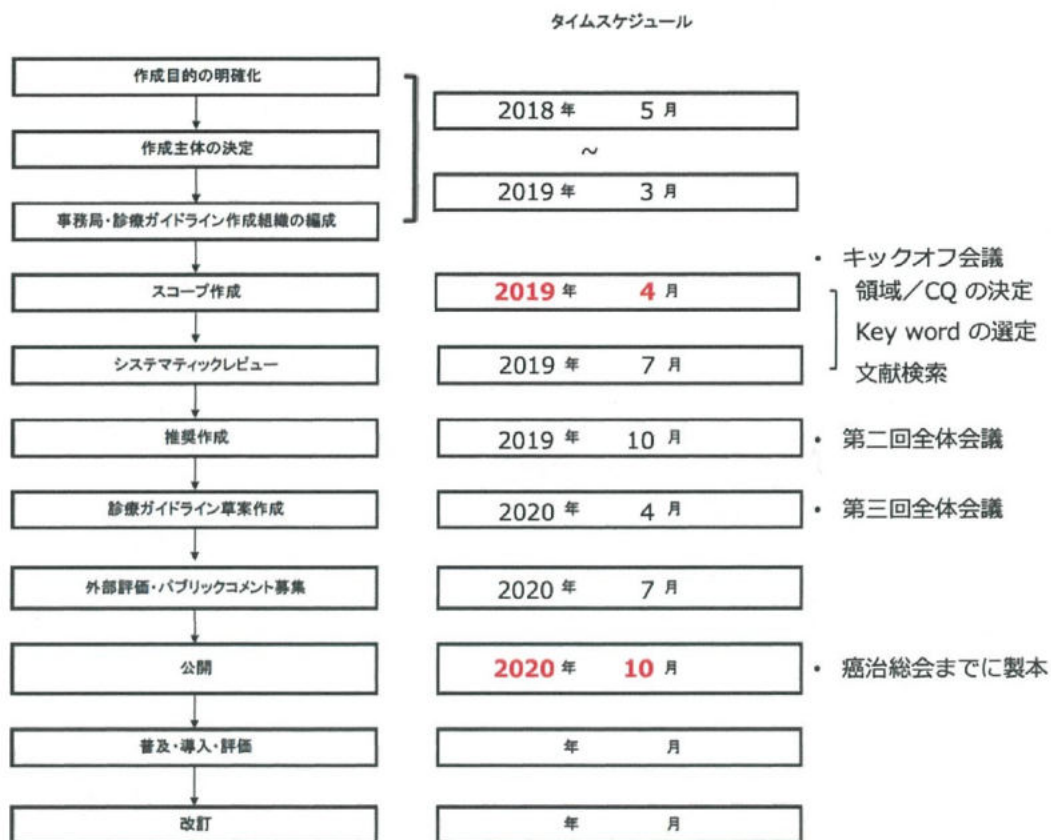
#### 4.3 全身化学療法→腫瘍内科・筑波

#### 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

舛森委員)

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。

舛森委員)

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マ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も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。推奨ということにな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。明らかにやっは駄目だとわかっている点については、やっ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取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っ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いと思うが、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いと思うが。

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 が見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、そのスケジュールが良いと思う。

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。

陰茎癌診療ガイドライン作成委員会 第二回全体会議（議事録）

日時:2019年10月24日(木) 18:00~19:30

場所:福岡サンパレスホテル&ホール 4階第3会議室

出席者 18名(敬称略):神波大己、高橋 悟、舛森直哉、田中俊明、西山博之、

木村友和、湯村 寧、仲野正博、雑賀隆史、齋藤誠一、吳屋真人、秋元哲夫、玉田 勉、山本亮、高橋 哲、三浦裕司、山口隆大、杉山 豊

欠席者 8名(敬称略):矢尾正祐、古家琢也、三宅秀明、杉山貴之、三浦徳宣、安藤雄一、都築豊徳、樋之津史郎

《本日の Agenda》

- 1) 項目タイトルと必須論文の確認、修正および Fix
- 2) CQ 文案の確認、修正および Fix
- 3) 陰茎癌診療アルゴリズム案の作成
- 4) タイムテーブルの修正

＜神波教授より始めのご挨拶＞

本日は、ガイドラインの基本方針について再確認を行いたい。希少癌において、CQ 設定をするのは構わないが、そのためにシステマティックレビューを行うとすると新たにチームを作って大変な作業を行わないといけないが、陰茎癌のような希少癌でそこまでのことを行う意義は乏しいのでシステマティックレビューは行わないこととする。想定以上に CQ 設定があったが、Minds2017 に則った形の CQ 設定が本当に可能かどうか議論のメインにして行きたい。今回のガイドラインでは、エキスパートオピニオンの色合いが強い NCCN ガイドラインよりも、論文を評価してなるべくエビデンスレベルを検証しようとしている EAU のガイドラインの書き方を参考にしているが、EAU ガイドラインにおいてもエビデンスレベルの記載があるのは全体を通してたったの 24 カ所しかなかった。そのことも踏まえて本当に CQ を設定できるのかどうか議論したい。

文献検索の方より、CQ を作らない場合の具体的なイメージを掴むために項目タイトルと、論文検索で検索式を作った際に必須論文が必ず含まれるようにするために必須論文を 3 つに絞るよう求められた。個々の領域毎に、項目タイトル、CQ、キーワード、キー論文について見て行きたいと思う。また、共通のキーワードとして、penile cancer があるが、penile neoplasms で統一したいと思う。

＜領域 1: 疫学(琉球、熊本)＞

特に問題なし。

(西山委員)

疫学のところは、総説として書く中で文献検索用の CQ で、その CQ のキーワードがこれという議論でいいのか？

(神波委員長)

疫学は、CQ は設定しないので、このキーワードで引っ掛かってきて、かつキー論文が含まれるということになる。実際に記載する際に、後で追加の論文を自前で加えることはできるので、それらを元に総説を書いていくことになる。

(高橋悟先生)

保険病名で検索すると、臨床的に陰茎癌と診断された人が、どのくらい手術がやられているか、どのような治療が行われているか、ある程度の国内の数字がわかるので、そういうのも疫学の記載に参考になるのであってもいいと思う。

(西山委員)

院内癌登録の陰茎癌のデータベース(2008-2009)の解析が終わって論文化して投稿しているが、間に合わないのので、引用という形にはならないのだが参考になる。

(高橋悟先生)

厚生労働省の HP に昨年載っていて、調べたら数は出せるので、HP を文献として引用すれば、アップデートなデータを載せることができる。後日調査して事務局に提出する。

(神波委員長)

なお、キーワードに関しては、英語と日本語、両方要求されている。

<領域 2: 病理(都築)> (都築先生:欠席)

項目タイトル、キーワードも多過ぎると思うので、個別に問い合わせしてみる。

(神波委員長)

西山先生、膀胱癌では、キーワードはどのくらいで検索をかけましたか？

(西山委員)

数は覚えていないが、希少癌の病理は総説で書いてあって、都築先生はそちらも委員だったので同じやり方でされていると思う。樋之津先生も交えて話し合ってもらいたいと思う。

(舩森委員)

キー論文として教科書が挙げられているが、検索で引っ掛かってくるのか？

(神波委員長)

都築先生と個別に話し合ってみるが、論文は後から追加することになると思う。

EAU のガイドラインを見ると、病理学的評価という部分でしか推奨度の記載はないので、疫学と病理に関しては CQ 設定なしでいいかと思う。

<領域 3.1: 局所診断(岐阜、横市)>



(神波委員長)

CQ 設定に関しては、オープンクエスチョンではなく、具体的なクローズドクエスチョンでお願いしていたと思う。この CQ は、「根治治療を実施する前に陰茎腫瘍生検は推奨されるか？」でいいと思う。キーワードも多いので、相談しながら絞っていくといいと思う。

(湯村委員)

prognosis 以下は不要と思うので整理したいと思う。

(神波委員長)

EAU のガイドラインでも penile biopsy は推奨されているが、画像診断に関しては、weak となっているので参考にしてみたらいいと思う。

### <領域 3.2: リンパ節診断(岐阜、横市)>

(神波委員長)

正常なリンパ節のリンパ節生検についての CQ 設定だがこれでいいでしょうか？

(西山委員)

触知可能なリンパ節は生検はせずに郭清するというので、コメントの中で触知するリンパ節の場合も記載するというのでいいでしょうか？

(神波委員長)

総説の中で書いてもらうといいと思う。

EAU のガイドラインでも推奨されているが、この CQ はもう少し具体的にリスク分類と絡めて書かどうかだが、2本立てにして、低リスクの場合は経過観察が推奨されるとするかどうか。リスク分類に関して統一したものがなく、三宅先生の領域とも整合性を取る必要がある。

(西山委員)

このガイドラインは今後ひな形になっていくので、ある程度世界の標準に追いついたものでないといけないうえ、海外ではどうしているかどうかを記載し、今回のガイドラインはエデュケーショナル意味がかなりあるので、総論に EAU と NCCN のリスク分類については書くが、リスク分類がない以上決められないのでファジーな感じで第1版は出すのに集中した方がいいと思う。

### <領域 3.3: 画像診断(玉田、山本、高橋)>

(神波委員長)

CQ がオープンクエスチョンになっている。局所、所属リンパ節、遠隔転移それぞれについて複数立てていいので、具体的なクローズドクエスチョンでお願いしたいと思う。

(高橋委員)

CQ を立てるとなると論文数などから対応できるのは遠隔転移の PET ぐらいになると思う。CQ が立てられないものに関しては、コメントを付けたいと思う。

<領域 3.4: 病期分類(愛媛、浜松)>

(神波委員長)

CQ がオープンクエストになっている。EAU のガイドラインではリスク分類の点で記述し推奨しているが、この分野は CQ ではなく総説として書くのがいいと思う。

(雑賀委員)

三宅先生とも相談するが、ここは、CQ は立てられないと思う。

<領域 3.5: 腫瘍マーカー(愛媛、浜松)>

(神波委員長)

CQ がオープンクエストになっている。SCC など個々の腫瘍マーカーに絞って CQ が立てられるのであればそうして欲しい。EAU のガイドラインでは、腫瘍マーカーは SCC についても推奨に関する記載はなく、事実が記載されているのみである。

(雑賀委員)

ここも CQ はなくていいと思う。

<領域 4.1.1: 局所手術(琉球、熊本)>

(神波委員長)

日本でやってない治療も存在するので、紹介だけに留める手術もある。この CQ に関しては、「早期」というのを具体的にした方がいいと思う。キーワードも、もう少し詰めたほうが良いと思われる。

(山口委員)

わかりました。

<領域 4.1.2: 局所放射線(秋元)>

(神波委員長)

EAU では、局所放射線については T 病期別に、根治療法あるいは緩和療法としての推奨の記載がある。キーワードは、アジュバントのみとなっているが、どうでしょうか？

(秋元委員)

アジュバントだけではない。palliative を入れるかどうかだが。

(神波委員長)

それでは会議後に個別に相談したいと思う。

(西山委員)

ステージ別に章立てをして、それぞれの治療法について書いていくのか？

(神波委員長)

それぞれの治療法の総論の中でステージごとの考え方を書いてもらえばいいと思っている。

<領域 4.2.1: 所属リンパ節手術(岐阜、横市)>

(神波委員長)

リンパ節の大きさについては、NCCN ではサイズで分けられているが、リンパ節の大きさをどうするかという議論がある。今回、サイズは決めないで触知するものは推奨するとする。

(湯村委員)

転移症例で明らかに骨盤内リンパ節腫大がある症例をどうするか、CQ が立てられるかどうか迷ったが。

(神波委員長)

M1 症例は薬物療法との組み合わせも関係してくるので、この CQ はこれでいいと思う。

( 委員)

郭清範囲は CQ に入れた方がいいか？

(神波委員長)

データはなく、解説に入れてもらえばいいと思う。

<領域 4.2.2: 所属リンパ節放射線(秋元)>

(神波委員長)

EAU のガイドラインでは palliative 以外は推奨されない。アジュバントも有用であるというデータはないとなっているが、どうしましょうか？

(秋元委員)

アジュバントは有用でないという論文があるので、それを総説で書く。

(神波委員長)

治療的な放射線治療に関してはどうですか？キーワードについてはどうですか？

(秋元委員)

総説にきちんと書く。キーワードは post operative を追加する。

<領域 4.3: 全身化学療法(腫瘍内科、筑波)>

(神波委員長)

全身化学療法については、日本で保険上認められたものはないが、EAU のガイドラインではエビデンスが示され強く推奨されているものもあるが、どうしますか？

(西山委員)

このガイドラインで使えるようにして欲しいと書かれると、これを根拠に保険で認めてもらえるようになるかもしれない。

(高橋委員)

陰茎癌に保健適応のある治療薬はない。希少癌の場合は、医学的に推奨されるかどうかをガイドラインにきちんと書いて、解説のところでは本邦の実状を書くといい。ガイドラインにきちんと書くと、保健審査委員でも意思統一できるし、将来公知申請できる可能性もある。

( 委員)

そのためにも CQ 案を作って強く推奨するとした方がいいと思うが。

(三浦委員)

CQ 案を出して作っていたので、今度送ります。

<領域 4.4: 再発治療(腫瘍内科、浜松)>

(神波委員長)

局所の再発ということでいいですね。

(三浦委員)

そうです。

(神波委員長)

CQ はオープンクエスチョンになっているので、CQ が立てられるのであれば明確なクエスチョンをお願いします。

(西山委員)

局所再発に対する放射線治療も含まれるのですよね？

(神波委員長)

総説に書いてもらうが、放射線治療も含まれるので、ここにも秋元先生に入ってもらうことにします。局所治療は EAU ガイドラインでも推奨されている。

<領域 5: 経過観察(札幌、筑波)>

(神波委員長)

EAU ガイドラインでは強く推奨されているが、確固たるものではないので、意見を入れながら総説を書くということでもいいですか？

(田中委員)

キーワードに関してですが、QOL ではなくフォローアップを入れます。

<領域 6: QOL(札幌、筑波)>

(神波委員長)

具体的な評価方法があるのかないのかを想定していたが、どのようなコンセプトですか？

(田中委員)

EAU ではセクシャルファンクションばかりで、ヘルス面も入れたいと思う。キーワードに関しては、sexual function を入れたいと思う。

( 委員)

排尿に関して言及したものはないだろうか？

( 委員)

ないならないで調べて見る価値はある。キーワードに voiding function を入れたらいいと思う。

<事務局からのお願い>

キー論文の記載は書式統一をお願いします。後で事務局より統一書式について送ります。

アルゴリズム案も見て頂き、各領域毎に必ずフィードバックをお願いします。

(西山委員)

もう少し大雑把なものでもいいと思う。CQ がどこにあるか、総説がどこにあるのかがわかるくらいで良いと思う。

<タイムテーブルの修正>

来年4月の第三回全体会議までに文献検索を終わらせ、原稿の素案作成まで行い、全体で評価したいと考えている。来年7月にはパブコメに出したいと考えている。

(西山委員)

CQ の文章や推奨文の書き方が難しいと思う。全体会議の前にメールでやり取りして根回しをしておいた方がよいと思う。

(神波委員長)

メーリングリストを活用し全体会議までに個別会議をさせよう。文献検索前に、キー論文、キーワード、項目タイトル、CQ 文面など、事務局と個別にやり取りをさせよう。

(神波委員長)

全体を通して何かありますか？

(三浦先生)

このガイドラインでは、HPV のワクチンについて触れるのですか？

(神波委員長)

今回は、検討項目にはなく留保と言うことで。

次回の陰茎癌診療ガイドライン第三回会議は、第108回日本泌尿器科学会総会会期中(2020年4月23日～26日)とした。

上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) 診療ガイドライン

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

第 1 版

平成 30 年 9 月

## 目次

## 前付

ガイドラインサマリー

診療アルゴリズム

用語・略語一覧

## (I) 作成組織・作成方針

## 1. 作成組織

## 1.1. 作成主体

## 1.2. 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) 診療ガイドライン作成グループ

## 1.3. システマティックレビューチーム (SR チーム)

## 1.4. 外部評価委員会

## 2. 作成経過

## 2.1. 作成方針

## 2.2. 使用上の注意

## 2.3. 利益相反

## 2.4. 作成資金

## 2.5. 組織編成

## 2.6. 作成工程

## 2.7. 推奨の強さ・エビデンスレベル

## (II) 公開後の取り組み

## 1. 公開後の組織体制

## 2. 導入

## 3. 有効性評価

## 4. 改訂

## (III) スコープ

## 1. 疾患トピックの基本的特徴

## 1.1. 臨床的特徴

## 1.2. 疫学的特徴

## 1.3. 診療の全体的な流れ

## 2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

## 3. システマティックレビューに関する事項

## 4. 推奨決定から最終化, 公開に関する事項

#### (IV) 推奨

1. 画像診断：CQ1, CQ2
  - 1.1 サマリー
  - 1.2 解説
  - 1.3 システマティックレビュー結果
  - 1.4 引用文献
2. 手術：CQ3
  - 2.1 サマリー
  - 2.2 解説
  - 2.3 システマティックレビュー結果
  - 2.4 引用文献
3. 薬物療法：CQ4
  - 3.1 サマリー
  - 3.2 解説
  - 3.3 システマティックレビュー結果
  - 3.4 引用文献
4. 放射線治療：CQ5
  - 4.1 サマリー
  - 4.2 解説
  - 4.3 システマティックレビュー結果
  - 4.4 引用文献



## ガイドラインサマリー

## 1. 画像診断

**CQ1**：結節性硬化症と診断された患者のフォローアップにおいて、頭部画像診断（MRI または CT）検査は無症候性 SEGA の診断率を高めるために有用か？

**推奨**：結節性硬化症と診断された患者のフォローアップにおいて、無症候性 SEGA の診断率を高めるために、頭部画像診断（MRI または CT）検査を行うことを提案する。(2C)

**CQ2**：非急性症候性または無症候性の SEGA 患者に対して、定期的な頭部画像診断（MRI または CT）検査は有用か？

**推奨**：非急性症候性または無症候性の SEGA 患者に対して、定期的な頭部画像診断（MRI または CT）検査を行うことを提案する。(2C)

## 2. 手術

**CQ3**：非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対する外科的摘出は、急性症候性となってから行われる場合と比較して有用か？

**推奨**：非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的摘出は、急性症候性となる前に外科的摘出を行うことを提案する。(2C)

## 3. 薬物療法

**CQ4**：非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か？

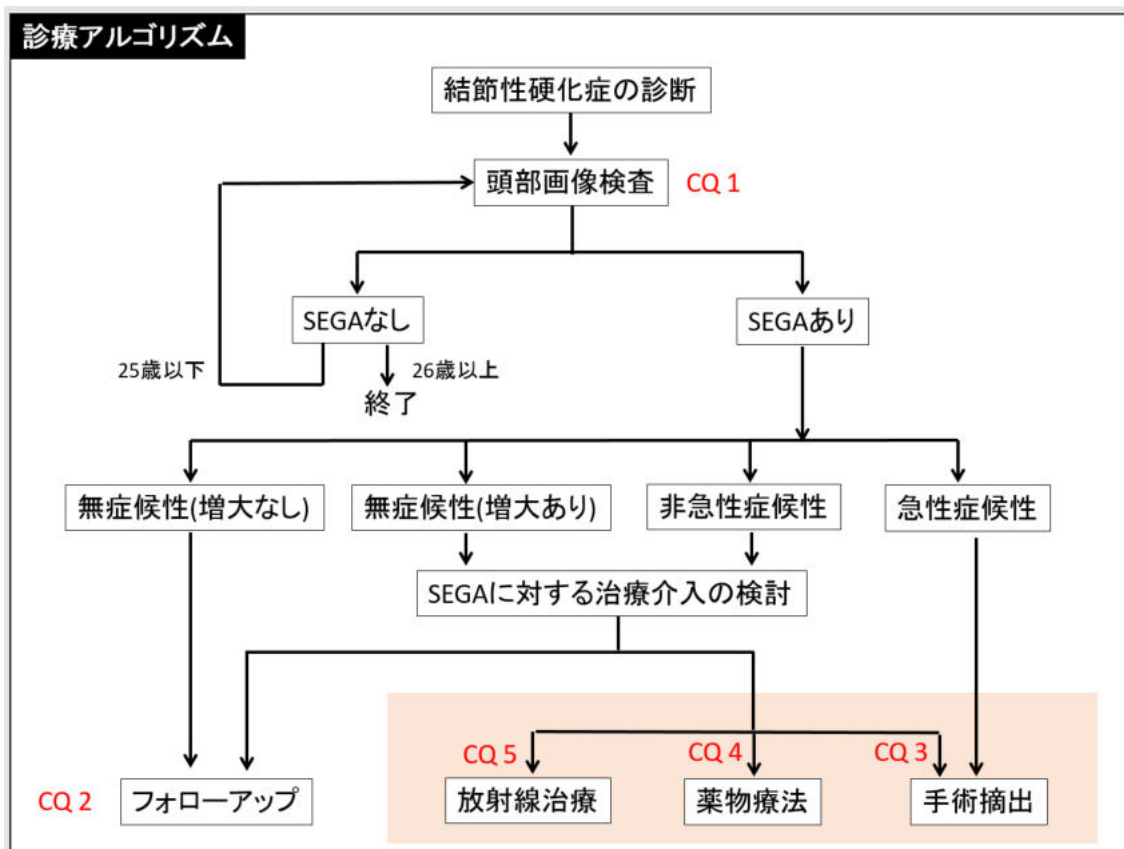
**推奨**：非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬の投与を提案する。(2C)

## 4. 放射線治療

**CQ5**：外科的切除の対象とならない非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して放射線治療は有用か？

**推奨**：非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に放射線治療を行わないことを提案する。(2D)

診療アルゴリズム



## 用語・略語一覧

## 重要用語の定義

用語名	解説
上衣下結節 (subependymal nodule : SEN)	側脳室上衣下に認められる通常 10mm 以下の結節性病変。多発することが多い。石灰化を伴うこともある。腫瘍性増殖を示すことは原則としてないが、モンロー孔近傍に存在する場合は SEGA との鑑別が必要となる。
腎血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma : AML)	結節性硬化症の腎臓にしばしば両側性、多発性に発生する血管・平滑筋・脂肪から構成される腫瘍。10 歳以降に発生することが多い。しばしば無症状のまま増大して巨大化する。突然、腫瘍内出血を生じることもある。腫瘍の大きさ、腫瘍血管の動脈瘤の状態などを考慮して治療を選択する。
体細胞変異	突然変異による <i>TSC</i> 遺伝子変異が体細胞系列の細胞集団に生じたもの。突然変異が生殖細胞系列との分化前に発生すると、体細胞変異は生殖細胞変異と共存するが、分化後であればどちらか一方の系列に限定したモザイクとなる。
大脳皮質結節 (cortical tuber)	結節性硬化症に合併する脳病変の一つ。大脳皮質に通常は複数の腫瘍状結節を形成する。結節の皮質下白質は MRI T2 強調画像で高信号域を示し、深部に向かう放射状神経細胞移動線を認めることがある。腫瘍性増大・神経活動も示すことはないが、周辺脳組織にてんかん原性を伴うことがある。
肺リンパ脈管平滑筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM)	平滑筋様の腫瘍細胞が肺で増殖して多発性のう胞を形成する。結節性硬化症の女性患者で 20~40 歳に発症することが多い。初期は無症状だが、進行すると自然気胸や動作時呼吸困難を生じるため、臨床的に重要な肺病変である。
不全型 (モザイク等)	結節性硬化症では個々の患者の表現度の差異が大きく臨床診断基準を満たさない不全型が存在する。その一つの機序としてモザイク変異が知られる。これは <i>TSC</i> 遺伝子変異が、受精後の突然変異で生じた場合であり、遺伝子変異を持つ細胞と持たない細胞が体内で混合する。この場合、結節性硬化症の臨床発現形態は遺伝子変

	異を持つ細胞にのみ発現するため不全型となる。
mTOR	細胞成長・増殖に不可欠なキナーゼタンパク。ラパマイシン（細胞の成長・増殖を抑制，mTOR 活性を抑制する薬物）の結合タンパク。異常な活性亢進は結節性硬化症や腫瘍性病変などの原因となる。
mTOR シグナル伝達経路	インスリン・成長因子の刺激を受け，栄養・エネルギーのレベルを検知して，TSC1/TSC2 複合体がそれらの情報を統合し，Rheb (Ras homolog enriched in brain) を介して mTOR 複合体 1 (mTORC1) 活性を制御することにより細胞の成長・増殖，細胞骨格形成，栄養の取り込み，細胞死 (アポトーシス) 抑制などを調節する経路。
TSC1 遺伝子	染色体 9q34 に位置し hamartin タンパクをエンコードする。結節性硬化症の発症には TSC1/TSC2 遺伝子変異が関与する。TSC2 と結合して複合体 (TSC complex) を形成し，mTOR シグナル伝達経路において mTOR 活性を抑制する。
TSC2 遺伝子	染色体 16p13.3 に位置し tuberin タンパクをエンコードする。TSC1 と結合して複合体を形成し，mTOR 活性を抑制する。

## 略語一覧

略語名	正式名称	和語
AML	angiomyolipoma	血管筋脂肪腫
LAM	lymphangiomyomatosis	リンパ脈管平滑筋腫症
mTOR	mammalian (または mechanistic) target of rapamycin	
QOL	quality of life	クオリティオブライフ，生活の質
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
SEGA	subependymal giant cell astrocytoma	上衣下巨細胞性星細胞腫
SEN	subependymal nodule	上衣下結節
TSC	tuberous sclerosis complex	結節性硬化症

## (I) 作成組織・作成方針

## 1. 作成組織

## 1.1. 作成主体

編集：特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会

監修：一般社団法人 日本脳神経外科学会関連

協力学会：一般社団法人 日本小児神経外科学会

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会

公益社団法人 日本放射線腫瘍学会

日本結節性硬化症学会

本ガイドライン作成にあたっては、日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会がガイドライン統括委員会としての役割を果たしている。日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の構成委員と所属は相反開示と共に別に記す。

## 1.2. 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA) 診療ガイドライン作成グループ

代表	氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
○	市川 智継	香川県立中央病院 脳神経外科/脳神経外科	SEGA ガイドライン作成ワーキンググループ委員長 統括
	隈部 俊宏	北里大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	SEGA ガイドライン作成ワーキンググループ副委員長 外科的治療に関する CQ
	坂本 博昭	大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科/小児脳神経外科	放射線治療に関する CQ
	師田 信人	東京都立小児総合医療センター 脳神経外科/小児脳神経外科	診断に関する CQ
	安藤 雄一	名古屋大学医学部附属病院 化学療法部/腫瘍内科	ガイドライン作成方法の監修
	水口 雅	東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学分野/小児科	薬物療法に関する CQ
	久保田雅也	国立成育医療研究センター 神経内科/神経内科	薬物療法に関する CQ

## 1.3. システマティックレビューチーム (SR チーム)

代表	氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
○	師田 信人	東京都立小児総合医療センター 脳神経外科/小児脳神経外科	診断

	井原 哲	東京都立小児総合医療センター 脳神経外科/脳神経外科	診断
○	隈部 俊宏	北里大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	外科的治療
	斉藤 竜太	東北大学 脳神経外科/脳神経外科	外科的治療
○	水口 雅	東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学分野/小児科	薬物療法
	久保田雅也	国立成育医療研究センター 神経内科/神経内科	薬物療法
	佐藤 敦志	東京大学医学部 小児科/小児科	薬物療法
○	坂本 博昭	大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科/小児脳神経外科	放射線治療
	國廣 誉世	大阪市立総合医療センター 小児脳神経外科/小児脳外科	放射線治療

#### 1.4. 外部評価委員会

代表	氏名	所属機関/専門分野	所属学会
	新井 一	順天堂大学医学部・大学院医学研究科/脳神経外科	日本脳神経外科学会
	樋野興夫	順天堂大学大学院医学研究科分子病理病態学/病理学	日本結節性硬化症学会
	北川雄光	慶応義塾大学医学部・医学研究科 外科学（一般・消化器）/外科	日本癌治療学会
	南 博信	神戸大学大学院医学研究科・医学部 内科学講座 腫瘍・血液内科学分野/内科	日本臨床腫瘍学会
	茂松直之	慶応義塾大学医学部・医学研究科 放射線科学（治療）/放射線科	日本放射線腫瘍学会
	高橋孝雄	慶応義塾大学医学部・医学研究科 小児科学/小児科	日本小児神経学会
	坂本博昭	大阪市立総合医療センター/小児脳外科	日本小児神経外科学会
	檜山英三	広島大学大学院医歯薬保健学研究科応用生命科学部門 外科学（第一外科）/外科	日本小児血液・がん学会
	平岡まゑみ		TS つばさの会
	吉田雅博	国際医療福祉大学消化器外科学教室/外科	

## 2. 作成経過

### 2.1. 作成方針

SEGAに対する治療選択肢が増えた中、エビデンスを整理し、病態分類に基づく診療アルゴリズムと診療ガイドラインを示すことによって、SEGAを合併する結節性硬化症患者

の生命予後と機能予後の改善を目的とする。

## 2.2. 使用上の注意

基本的に、小児および成人の脳腫瘍、結節性硬化症を診療する医師を対象とするガイドラインであるが、想定される利用の対象は、小児および成人の脳腫瘍、結節性硬化症を診療する医療施設のスタッフ、患者・家族を含む。本ガイドラインがカバーする範囲は、結節性硬化症に合併するSEGAである。なお結節性硬化症患者にみられるその他の神経系の異常や、他臓器の合併症は、本ガイドラインのカバーする範囲に含まれない。

## 2.3. 利益相反

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・協力委員、並びに上衣下巨細胞性星細胞腫診療ガイドライン作成ワーキンググループ委員、同システムティックレビュー委員の利益相反は別に記載する。

## 2.4. 作成資金

本ガイドライン作成に要した資金は、

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会  
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」班  
(班長：小寺泰弘)

より拠出し、他の資金提供等は一切ない。

## 2.5. 組織編成

**ガイドライン統括委員会**：ガイドライン作成を統括する脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会は、2009年11月に特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会の内部組織として設置され、当時の理事と協力委員3名で構成された。その後、特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会の新理事が委員として加わった。また、対象疾患ごとに関連学会から協力委員の参加を得ている。

**ガイドライン作成グループ**：脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会から選出された5名に加えて、新たに関連学会からの協力委員2名に参加いただいた。

**システムティックレビューチーム**：重要臨床課題ごとにSRチームを2～3名で編成した。対象とするSEGAが希少疾患であること、また、脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会として初めてのMindsに準拠するガイドライン作成であることをふまえて、各チームひとりずつガイドライン委員が兼任することとした。

## 2.6. 作成工程

**準備**：2014年11月30日の脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会で、SEGAのガイドライン

作成グループが発足。上記のように7名の委員を決定した。

**スコープ**：ドラフトを作成し、メール回覧のうえ、メール討議を行い、改変を繰り返してver.1.5を完成させた。これを2015年10月20日に委員全体にメールで回覧し意見を募った。その後、アウトカムの設定など修正を加えたver.1.9.4をもって最終稿とした。

**システムティックレビュー**：2015年10月に開始。Minds 2014に準拠した方法に慣れていないため予想より時間を要した。さらに、SEGAという希少疾患の特殊性ゆえにエビデンスが少なく、Mindsに準拠した方法の適用が困難な場面に遭遇した。

**推奨作成**：重要臨床課題（CQ）ごとに担当委員が草案を作成し、メールで討議した。2016年10月16日にガイドライン作成グループによるミーティングを開催し、各CQに対する推奨の強さについて討議し、決定のための投票を行った。欠席者はメールで投票した。最終的に2016年12月4日の脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会にて参加委員全員の投票により決定。

**最終化**：外部評価を行い、意見を反映させる。

**公開**：2017年、脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会で最終承認を得たのちに公開される。

## 2.7. 推奨の強さ・エビデンスレベル

### (1) 推奨の強さの提示方法について

Minds 2014に従い、推奨の強さにエビデンスの強さを併記する。

従来の「エビデンスレベル」、「推奨グレード」は用いない。

- |  |
|--|
| <p>例) 1)患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する(1A)<br/>         = (強い推奨, 強い根拠に基づく)</p> <p>2)患者 P に対して治療 C にくらべ治療 I を行うことを提案する(2C)<br/>         = (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)</p> <p>3)患者 P に対して治療 C も治療 I も行わないことを提案する(2D)<br/>         = (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)</p> <p>4)患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する(1B)<br/>         = (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)</p> |
|--|

(Minds 2014 より引用)

### (2) エビデンスの強さについて



**表 5-1 推奨作成のための、エビデンス総体の総括  
(アウトカム全般のエビデンスの強さ)**

A(強)	: 効果の推定値に強く確信がある
B(中)	: 効果の推定値に中程度の確信がある
C(弱)	: 効果の推定値に対する確信は限定的である
D(とても弱い)	: 効果の推定値がほとんど確信できない

(Minds 2014 より引用)

## (II) 公開後の取り組み

### 1. 公開後の組織体制

脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会ならびに本ガイドライン作成グループは、診療ガイドライン公開後も活動を継続し、診療ガイドラインの導入促進、有効性評価、診療ガイドラインの推奨に影響を及ぼす新たな研究の出現チェックなどを行う。システムティックレビュー委員は解散する。

### 2. 導入

ガイドラインの活用を促進するために、「詳細版」をもとに「実用版」を準備する。簡易版と一般向けを準備する予定は今のところないが、活用状況に応じて将来的に検討する余地はある。公開方法は、電子版は特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会ホームページで公開、冊子版は書籍として発売を予定している。

ガイドラインの適用にあたっての促進要因としては、まず、結節性硬化症は指定難病になっており、患者の経済的負担は軽減されていることが挙げられる。また、ガイドラインで扱うすべての診療内容は保険で承認されている医療行為である。阻害要因としては、結節性硬化症が希少疾患であるために、経験を積み重ねた専門性の高い医師が少ないという点が挙げられる。

### 3. 有効性評価

診療ガイドラインの有効性を評価するために、診療ガイドラインの導入によって患者アウトカムが改善したかどうかを、クオリティーインディケータ (QI) により評価する。評価は、ガイドライン委員会が結節性硬化症患者の診療件数の多い施設に依頼する。

### 4. 改訂

本診療ガイドラインは、作成時点におけるエビデンス、価値観、社会環境に基づいて作成されているが、新しいエビデンスの登場や医療を取り巻く社会情勢の推移によって、推奨の内容も変化しうると予想される。そこで、改訂が必要となってくるが、どのくらいの期間、どのような方法で改訂を行うかについては、今後の状況変化に応じて、脳腫瘍診療ガイドライン拡大作成委員会で検討し決定する。なお、結節性硬化症に対する薬物療法に関しては、近年、新たなエビデンスの出現が加速しており、今後できる限り遅延なくガイドラインに反映できるよう努める必要があると考えている。

### (Ⅲ) スコープ

#### 1. 疾患トピックの基本的特徴

##### 1.1. 臨床的特徴

上衣下巨細胞性星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma : SEGA) は、一部の特殊な症例 (孤立性 SEGA) を除き、結節性硬化症の患者に特異的に合併する中枢神経病変である。結節性硬化症は、SEGA、腎血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma : AML) , 肺リンパ脈管平滑筋腫症 (lymphangiomyomatosis :LAM) , 顔面血管線維腫 (facial angiofibroma) などの、*TSC1* 遺伝子または *TSC2* 遺伝子の変異により発生する過誤腫や、てんかん、知的障害、自閉症などの行動異常をはじめとしたさまざまな症状を呈しうる全身性疾患である。結節性硬化症の診断は、臨床的診断基準に基づき、補助的診断として遺伝子診断が用いられる (表 1)。臨床診断基準で結節性硬化症と診断できない不全型 (モザイク等) の例が、数年を経過して診断されることがあるので注意を要する。

表 1 結節性硬化症の診断基準

(難病情報センターより引用 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4385>)

#### 1) 遺伝学的診断基準

*TSC1* または *TSC2* 遺伝子の病因となる変異が正常組織からの DNA で同定されれば、結節性硬化症の確定診断 (Definite) に十分である。病因となる変異は、*TSC1* または *TSC2* タンパクの機能を不活化したり (例えば out-of-frame 挿入・欠失変異やナンセンス変異)、タンパク産生を妨げる (例えば大きなゲノム欠失) ことが明らかに変異、あるいはタンパク機能に及ぼす影響が機能解析により確立しているミスセンス変異と定義される。それ以外の *TSC1* または *TSC2* 遺伝子の変化で機能への影響がさほど確実でないものは、上記の基準を満たさず、結節性硬化症と確定診断するには不十分である。

結節性硬化症患者の 10~25% では一般的な遺伝子検査で変異が同定されず、正常な検査結果が結節性硬化症を否定する訳ではなく、結節性硬化症の診断に臨床的診断基準を用いることに何ら影響を及ぼさない事に留意すべきである。

#### 2) 臨床的診断基準

##### a) 大症状

- ① 白斑 (脱色素斑) (長径 5mm 以上の白斑 3 つ以上) <sup>註1</sup>
- ② 顔面血管線維腫 (3 つ以上) または線維性頭部局面 (前額線維性局面)
- ③ 爪 (囿) 線維腫 (2 つ以上)
- ④ シャグリンパッチ (粒起革様皮)
- ⑤ 多発性網膜過誤腫
- ⑥ 皮質結節または大脳白質放射状神経細胞移動線 (複数) <sup>註2</sup>
- ⑦ 上衣下結節 (SEN)
- ⑧ 上衣下巨細胞性星細胞腫 (SEGA)

- ⑨心横紋筋腫<sup>註3</sup>
- ⑩肺リンパ脈管平滑筋腫症 (LAM) <sup>註4,註5</sup>
- ⑪血管筋脂肪腫 (AML) (2つ以上) <sup>註5,註6</sup>

b) 小症状

- ①散在性小白斑 (紙吹雪様皮膚病変, 金平糖様白斑)
- ②歯エナメル小窩 (3つ以上)
- ③口腔内線維腫 (2つ以上)
- ④網膜無色素斑
- ⑤多発性腎嚢胞
- ⑥腎以外の過誤腫

c) 注釈

註1: 乳幼児期に生じたものに限る。

註2: 皮質結節と大脳白質放射状神経細胞移動線がつながっている場合は1つと数える。

註3: 胎児期, 新生児期, 乳児期に生じたものに限る。

註4: 肺以外のリンパ脈管平滑筋腫症 (LAM) を含めて良い。

註5: LAM と AML は大症状であるが, この2つの組み合わせのみでは大症状1つと数えられ, 他の症状がない場合は確定診断の基準を満たさない。

註6: 腎および腎以外の AML を含む。

3) 診断のカテゴリー

**Definite** (遺伝学的診断基準による確定診断): *TSC1* または *TSC2* 遺伝子の病因となる変異が正常組織からの DNA で同定される。

**Definite** (臨床的診断基準による確定診断): 大症状2つ, または大症状1つと2つ以上の小症状のいずれかを満たす。

**Probable** (臨床的診断基準による疑い診断): 大症状1つ, または小症状2つ以上のいずれかが認められる。

SEGAは側脳室の上衣下層から発生するWHO grade 1の低悪性度の腫瘍である。ほとんどが側脳室のモンロー孔近傍に好発するが, 側脳室壁や脳弓, 内包, 基底核など脳実質内の発生, 多発性の報告がある。SEGAは出生時から発生していることがあるが, 20~25歳以後に新たに発生することは稀である<sup>1)</sup>。SEGAは緩徐に増大するため, ある程度の大きさに達するまでは無症候であることが多いが, 小児期から思春期にかけて発症することが多い。増大すると, 神経脱落症状, 視力障害, てんかんの悪化, 認知障害の増強および行動変化などの臨床症状を引き起こす。いずれもモンロー孔の閉塞による水頭症が関与することが多く, さらに水頭症の悪化により, 頭蓋内圧亢進症状をきたしたり, 生命の危機に瀕する危険性がある。ただし, 発達遅滞を伴っている患者も少なくなく, 症状や体の不調を言葉で訴えられず, 診断が遅れることが多いので注意を要する。また, 急速な増大によ

り腫瘍内出血をきたすことがある。

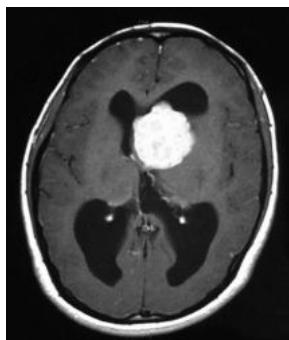
## 1.2. 疫学的特徴

結節性硬化症患者の頻度は世界的に10,000人に1人と言われ、本邦でも同程度と考えられ<sup>2)</sup>、全国でおよそ1万人の患者がいると推定されている。SEGAの結節性硬化症患者における発現率は5～20%といわれ<sup>1)</sup>、結節性硬化症患者の死亡の原因の一つである<sup>3)</sup>。

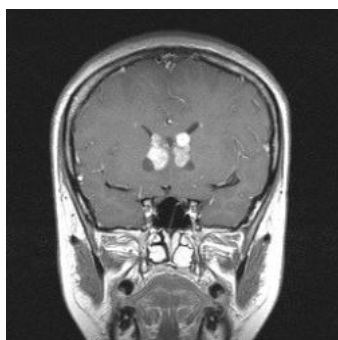
## 1.3. 診療の全体的な流れ

結節性硬化症に伴う神経病変としては、SEGAのほか、大脳皮質結節（cortical tuber）、上衣下結節（subependymal nodule：SEN）、放射状大脳白質神経細胞移動線が知られているが、臨床上SENとSEGAの鑑別が重要である（図1）。SEGAの画像診断基準（表2）は、「尾状核視床溝（caudothalamic groove）も含むモンロー孔近傍に位置する病変で、（1）最大径1cm以上、（2）経時的に増大する上衣下腫瘍（造影効果の有無を問わない）」となっている<sup>1)</sup>。通常SEGAでは著しい造影効果を示すが、増大傾向を示す上衣下病変では造影効果がなくともSEGAとみなすべき点に注意を要する。

図1 結節性硬化症に伴う神経病変の画像所見



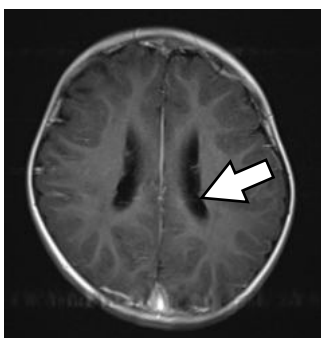
水頭症を伴うSEGA



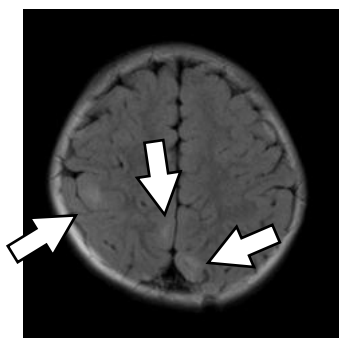
両側性SEGA



腫瘍内出血を起こしたSEGA



上衣下結節 (subependymal nodule : SEN)



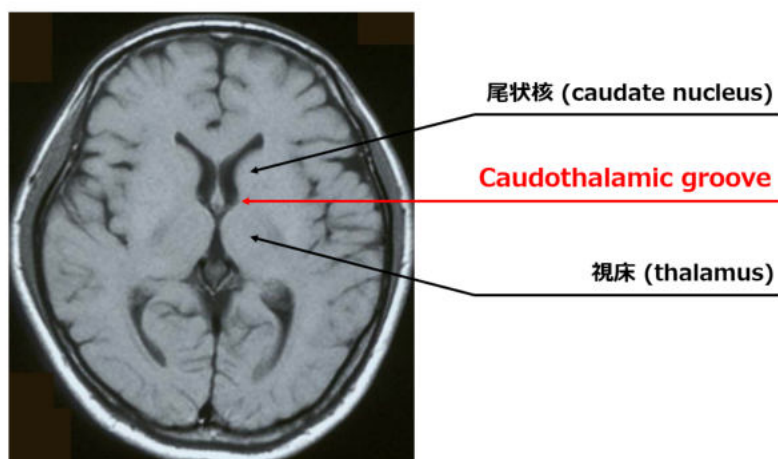
大脳皮質結節 (cortical tuber)

表2 SEGAの画像診断基準 (International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference 2012)

尾状核視床溝 (caudothalamic groove) も含むモンロー孔近傍に位置する病変で、以下の条件を満たすもの

- (1) 最大径1cm以上,

(2) 経時的に増大する上衣下腫瘍（造影効果の有無を問わない）



なお、SENは5～10mm未満で通常造影されず増大しないが、SEGAに進展する可能性があるといわれている。したがって、結節性硬化症が疑われる患者では、まず診断のために神経学的評価と画像検査を行い、SEGAが発見された後も定期的な検査により経時的な観察を継続すれば、増大を早期に発見することができる。画像検査は、可能な限りMRI検査を行い必要に応じて造影も追加する。水頭症の有無もチェックする。ただし、知的障害・自閉症を伴う場合は鎮静下の検査となることもあるため、その適応と方法に特別な配慮が必要であり、場合によってはCT検査で代用される。

SEGAに対する治療は、腫瘍の制御と神経症状の予防ないし改善、水頭症のコントロールを目的とし、病態によって異なる。病態は、①急性症候性、②非急性症候性、③無症候性（増大あり）、④無症候性（増大なし）の4段階に分類する（表3）<sup>1,4)</sup>。

①急性症候性とは、急性閉塞性水頭症や腫瘍からの出血により症候性となり、ただちに治療を要する病態である。②非急性症候性とは、腫瘍に起因する非急性の神経症状や、説明のできない症状の悪化がみられる場合である。また、無症候性であっても、著しい脳室拡大や急速な拡大傾向、腫瘍周囲の著しい脳浮腫や脳圧排所見など、近い将来症候性になりうると考えられるsubclinicalの画像所見がみられるものを含む。③無症候性（増大あり）とは、腫瘍に起因する神経症状は認めないが、経時的な画像検査で腫瘍の増大傾向を認めているものである。④無症候性（増大なし）とは、腫瘍に起因する神経症状なく、経時的な画像所見でも腫瘍の増大傾向を認めないものである。

表3 SEGAの病態分類

病態分類	説明
急性症候性	急性閉塞性水頭症や腫瘍からの出血により症候性となり、ただちに治療を要するもの
非急性症候性	腫瘍に起因する非急性の神経症状や、説明のできない症状の悪化

	がみられるもの 無症候性であっても、著しい脳室拡大や急速な拡大傾向、腫瘍周囲の著しい脳浮腫や脳圧排所見など、近い将来症候性になりうる と考えられるsubclinicalの画像所見がみられるもの
無症候性（増大あり）	腫瘍に起因する神経症状は認めないが、経時的な画像検査で腫瘍の増大傾向を認めているもの
無症候性（増大なし）	腫瘍に起因する神経症状なく、経時的な画像検査でも腫瘍の増大傾向を認めないもの

急性症候性の場合は外科的切除が第一選択であり、全摘出により治癒する可能性が高い。また、SEGAに伴う水頭症は、多くの場合は摘出により解消されるが、腫瘍摘出後にも脳室拡大・水頭症症状が改善しない場合には脳室-腹腔シャント術、あるいは脳室-脳槽間内シャント術の適応を検討する。なお、水頭症を伴うSEGAの外科的切除が速やかに行えない場合は、水頭症に対する外科的処置を行って一時的な症状の改善を行うことがあるが、外科的切除をいつどのようにして行うかなど、あらかじめSEGAに対する治療方法を十分に検討しておく必要がある。手術適応を検討するうえで、腎血管筋脂肪腫（AML）や肺リンパ脈管平滑筋腫症（LAM）などの合併症による全身状態を考慮する必要があるが、SEGAは、それらによる腎機能や肺機能の障害が出現する成人期よりも前に発症することが多いので、問題になることは少ない。非急性症候性、無症候性（増大あり）で、外科的切除が危険あるいは困難と判断される場合は薬物療法や放射線治療が行われることがある。また、外科的完全切除が困難な場合は手術前あるいは手術後に薬物療法や放射線治療が行われることがある。しかし、現状では非急性症候性や無症候性（増大あり）の状況での治療方針は明確ではないので、この点についてのクリニカルクエスチョンを主に作成した。

結節性硬化症の原因遺伝子である *TSC1* と *TSC2* は、mTORシグナル伝達経路の負の調節因子であり、結節性硬化症に伴うSEGAの治療薬として、mTOR阻害薬が日本で2012年12月に承認された。mTOR阻害薬の有用性を示した臨床試験は、病状が安定しており手術を必要としないが、画像上増悪傾向のあるSEGAを対象としている<sup>5)</sup>。投与量は、血中薬物濃度を指標に調節する必要がある。腫瘍縮小効果が得られる率は高く、通常は3カ月以内の早い時期に効果が確認でき、投与継続により長期間にわたり腫瘍縮小効果が持続する。したがって、一般的な抗腫瘍薬に比べると、投与期間は長期になる。ただし、投与を中止すると、いったん縮小していた残存腫瘍が再増大することがある。また、間質性肺炎、感染症、口内炎などの副作用があり、安全性については、妊孕性などまだ明らかにされていない点もある。したがって、mTOR阻害薬は、外科的切除の対象とならない患者での有力な治療選択肢となりうるが、その適応は、現時点では明確な基準はなく、症例ごとに検討する必要がある。また、結節性硬化症に合併するてんかん、腎AML、皮膚病変に対して副次的効果が認められることもあるが、SEGA以外ではAMLに対してのみ承認されている。



いずれの治療を選択するかは、個々の症例ごとに、病状・病期、SEGAの治療歴、合併症の病状、手術の難易度、施設の経験値、患者・家族の希望、などを考慮して総合的に判断する。また、SEGAと診断され、画像検査によるフォローアップを行う場合は、腫瘍増大により起こりうる症状につき、患者ならびに家族が理解し対処できるよう、十分な説明を行う。

#### 参考文献

- (1) Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol.* 2013; 49(6): 439-44. [PMID: 24138953]
- (2) Ohno K. Molecular epidemiology of tuberous sclerosis. In: Niimura M, Otsuka F, Hino O (eds.), *Phacomatosis in Japan*. Japan Scientific Press/Karger, Tokyo, 1999, pp53-71.
- (3) Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, et al. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66(8): 792-6. [PMID: 1861550]
- (4) Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49(4): 255-65. [PMID: 24053983]
- (5) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9861): 125-32. [PMID: 23158522]

#### 2. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

- (1) タイトル：SEGA の診療ガイドライン
- (2) 目的：生命予後と機能予後の改善
- (3) トピック：診断、生命予後と機能予後の改善
- (4) 想定される利用者、利用施設：小児および成人の脳腫瘍、結節性硬化症を診療する医療者、患者・家族。日本における一般的な医療が提供できる医療施設。
- (5) 既存ガイドラインとの関係：海外では、2012年に結節性硬化症に関する国際コンセンサスカンファレンスが開催され、その討論の結果合意の得られた内容に関して、論文化されている。日本国内では、日本皮膚科学会から結節性硬化症の診断基準および治療ガイドラインが2008年に発表されており、その中にSEGAに関するガイドラインも含まれている。ただし本ガイドラインは、日本でmTOR阻害薬が結節性硬化症に合併するSEGAに対する治療として認可される前のガイドラインである。

## (6) 重要臨床課題

課題 1：診断

課題 2：手術摘出

課題 3：薬物療法

課題 4：放射線治療

(7) ガイドラインがカバーする範囲：結節性硬化症に合併する SEGA なお、結節性硬化症患者にみられるその他の神経系の異常や、他臓器の合併症は、本ガイドラインのカバーする範囲に含まれない。

## (8) CQ リスト

課題 1：診断

CQ1：結節性硬化症と診断された患者のフォローアップにおいて、頭部画像診断 (MRI または CT) 検査は無症候性 SEGA の診断率を高めるために有用か？

CQ2：非急性症候性または無症候性の SEGA 患者に対して、定期的な頭部画像診断 (MRI または CT) 検査は有用か？

課題 2：手術摘出

CQ3：非急性症候性または無症候性 (増大あり) の SEGA に対する外科的摘出は、急性症候性となってから行われる場合と比較して有用か？

課題 3：薬物療法

CQ4：非急性症候性または無症候性 (増大あり) の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か？

課題 4：放射線治療

CQ5：外科的切除の対象とならない非急性症候性または無症候性 (増大あり) の SEGA に対して放射線治療は有用か？

## 3. システマティックレビューに関する事項

(1) 実施スケジュール 文献検索：1 カ月

文献の選出：1 カ月

エビデンス総体の評価と統合：2 カ月

(2) エビデンスの検索

## ①エビデンスタイプ

- ・既存のガイドライン：海外では、2012 年に結節性硬化症に関する国際コンセンサスカンファレンスが開催され、その討論の結果合意の得られた内容に関して、SEGA についても論文化されている。日本国内では、日本皮膚科学会から結節性硬化症の診断基準および治療ガイドラインが 2008 年に発表されており、その中に SEGA に関するガイドラインも含まれている。
- ・個別研究論文：ランダム化比較試験 (RCT) の報告は、海外から 2 報あるのみ。その他、非ランダム化比較試験、観察研究を検索対象にする。稀少疾患であるゆえに

症例報告も重要であり検索対象にするが、選択する場合は理由を記載。

#### ②データベース

- ・個別研究論文：主に PubMed
- ・systematic review/metaanalysis 論文について：Cochrane になし
- ・既存のガイドラインの検索：不要

#### ③検索方法

- ・介入の検索に関しては PICO フォーマットを用いる。

#### ④検索対象期間

- ・すべてのデータベースで 2015 年 11 月まで

#### (3) 文献の選択基準，除外項目

採択条件を満たす観察研究がない場合，システマティックレビューは実施しない。

#### (4) エビデンスの評価と統合の方法

エビデンス総体の強さの評価は「Minds 作成手引き 2014」の方法に基づく。

エビデンス総体の統合は質的な統合を基本とし，適切な場合が量的統合を実施。

### 4. 推奨決定から最終化，公開に関する事項

これらの項目はすべて脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の基本方針に従う。

#### (1) 推奨作成の基本方針

推奨の決定は，作成グループの審議に基づく。推奨の決定には，エビデンスの評価と統合で求められた「エビデンスの強さ」「益と害のバランス」の他，「患者の価値観の多様性」「経済学的な視点」も考慮して，推奨とその強さを決定する。推奨の強さの決定方法は，GRADE grid に準じて，SEGA ガイドライン委員の 70%以上の同意が集約された場合は，推奨の強さを決定する。すべての項目が 70%未満の場合は，結果を公表したうえで再投票すると決めた。さらに，この結果を脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会に諮り，出席者の 70%以上の賛同で承認とした。

#### (2) 最終化

外部評価を実施し，結果を最終版に反映させる。外部評価では，患者団体にも評価を依頼し，患者・家族の希望や価値観が反映されるように配慮する。

#### (3) 外部評価の具体的方法

外部評価委員・機関・団体が個別にコメントを提出する。ガイドライン作成グループは，各コメントに対して診療ガイドラインを変更する必要性を討議して，対応を決定する。

#### (4) 公開の予定

外部評価への対応が終了したら，脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会が公開の最終決定をする。

## (IV) 推奨

## 1. 画像診断：CQ1, CQ2

## 1.1. サマリー

**CQ1**：結節性硬化症と診断された患者のフォローアップにおいて、頭部画像診断（MRIまたはCT）検査は無症候性SEGAの診断率を高めるために有用か？

**推奨**：結節性硬化症と診断された患者のフォローアップにおいて、無症候性SEGAの診断率を高めるために、頭部画像診断（MRIまたはCT）検査を行うことを提案する。

**(2C)**

**CQ2**：非急性症候性または無症候性のSEGA患者に対して、定期的な頭部画像診断（MRIまたはCT）検査は有用か？

**推奨**：非急性症候性または無症候性のSEGA患者に対して、定期的な頭部画像診断（MRIまたはCT）検査を行うことを提案する。 **(2C)**

## 1.2 解説

## (1) CQ の設定について

結節性硬化症に伴う神経病変としては、SEGAのほか、皮質結節、SEN、放射状大脳白質神経細胞移動線が知られているが、臨床上SENとSEGAの鑑別が重要である。SEGAは出生時から発生していることがあるが、20～25歳以後に新たに発生することは稀である。SEGAは緩徐に増大するため、ある程度の大きさに達するまでは無症候であることが多いが、小児期から思春期にかけてモンロー孔の閉塞による水頭症で発症することが多い。また、腫瘍内出血をきたすことがある。したがって、結節性硬化症が疑われる患者では、まず診断のために神経学的評価と画像検査を行い、その後も定期的な画像検査を継続して、SEGAの発生、増大を早期に発見する必要があると考えられている。

以上に基づき、CQに対する推奨を作成するためにアウトカムを以下のように設定した。

**CQ1** アウトカム：画像によりSEGAと診断した患者の割合

**CQ2** アウトカム：フォローアップ画像で増大を認めた患者の割合

## (2) 推奨の解説

結節性硬化症にSEGAが合併することはよく知られているが、画像診断上のSEGAの定義については必ずしも統一された見解が存在しているわけではなく、文献ごとに異なるのが現状である。2012年に開催されたInternational Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012では以下のように記載されている<sup>1)</sup>。

尾状核視床溝も含むモンロー孔近傍に位置する病変で以下のいずれかを示す。

1：最大径1cm以上

2：経時的に増大する上衣下腫瘍（造影効果の有無を問わない）

**CQ1**

頭部画像検査，具体的には MRI/CT が結節性硬化症と診断された患者において，無症候性 SEGA 診断率向上の有用性評価を直接の対象とした文献は認められなかった。一方で，限定された特定地域の結節性硬化症患者を対象とした画像診断における無症候性 SEGA の診断について触れた文献が 1 編存在した<sup>2)</sup>。この文献では英国 Wessex における結節性硬化症有病率は人口 10 万人あたり 4.9 名であり，無症候性結節性硬化症患者で MRI 検査に同意した 41 名中 7 名 17% で SEGA が診断されている。結節性硬化症治療センターにおける無症候性 SEGA の診断に触れた文献も 1 編認められた<sup>3)</sup>。この文献の施設はオランダ全土における結節性硬化症患者の 3 次紹介医療センターであり，造影 CT を施行した 214 名の患者中 43 名 20% に SEGA を認めている。両側性 SEGA は 43 名中 9 名 21%，水頭症合併は SEGA 患者中の 6 名 14% であった。両文献の SEGA 診断基準は Monro 孔周辺に存在する最大径 1cm 以上あるいは造影効果を伴う病変であり，いずれも CT による診断結果である。画像診断による SEGA 診断率には症候性および無症候性の症例も含まれる。そのため，症候性に対する手術施行例のみを対象とした従来の SEGA 診断率より高い。これは，頭部画像診断が無症候性 SEGA の診断率を高めるために有用であることを示唆する所見と考えられる。しかし，文献としてはいずれも症例集積であり，エビデンスレベルは低い。そのためエビデンス強度は C（弱い）とした。

SEGA 自体は増大していく腫瘍である<sup>2,4,7,11)</sup>。SEGA の 10% は SEN から増大してくるとも言われ，SEN の一部，とりわけモンロー孔周辺の SEN では経時的に SEGA に進展することがある<sup>1,7,11-13)</sup>。SEGA の増大は個人差もあり予測困難である。そのため，無症候性 SEN でも定期的画像経過観察が必要となる<sup>12)</sup>。経時的画像診断は SEGA 前状態の SEN，あるいは発症初期の SEGA が明らかな腫瘍に増大していく過程を捉えることを可能とする<sup>1,7)</sup>。この点でも，頭部画像診断は無症候性 SEGA の診断率を高めるために有用と考えられるが，文献のエビデンスレベルはいずれも低い。初回 MRI/CT にて SEGA を認めなかった場合に経時的画像診断が必要か，もし必要とした場合に経過観察をどのくらいの間隔で行うか，について明確なエビデンスを示して記載した論文は認めなかった。

International Tuberosus Sclerosis Complex Consensus Conference 2012 では，これまでに SEGA を発症していない無症状の結節性硬化症患者においても 25 歳までは 1～3 年毎の MRI を提言している<sup>14-16)</sup>。

注意すべきは石灰化のみの SEN 病変は MRI では診断困難であり<sup>4)</sup>，ガドリニウム造影画像でも鑑別は困難な点にある<sup>5,17)</sup>。SEGA はほぼ全例石灰化を伴い，モンロー孔周辺から発生する。SEN の石灰化は SEGA の石灰化より小さいが，SEGA に増大する SEN はモンロー孔近傍に存在する。画像上は SEN の所見のみであった 5 歳時より経過観察し，7 歳時に SEN 病変の腫瘍性増大を確認し SEGA と診断，その後 12 歳時に水頭症を生じた時点で手術を施行した長期経過観察例も報告されている<sup>18)</sup>。無症候性結節性硬化症患者，とりわけ小児患者において，いずれかの時期に CT/MRI によるモンロー孔近傍部の SEN 病変の存在確認は，その後の SEGA への進展の可能性を予測する上で意義があると考えら

れる<sup>1,8,13)</sup>。

SEGA の診断について造影所見 (+) を基にした場合と、結節の大きさ (>1cm) により診断している場合とがある。International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference 2012 では、増大しつつある腫瘍陰影を示せば大きさ・造影効果に関係なく SEGA と診断するとしている<sup>16)</sup>。また、診断法として古い論文では CT を用い、1980 年代後半以降では MRI の占める割合が大きくなっている<sup>8,9,16)</sup>。厳密な意味で、各文献における SEGA の診断基準・診断法の非一貫性は明らかであるが、推奨作成にあたってはその点は考慮していないことに留意されたい。

推奨の決定は、委員全員の投票により行われたが、7 割以上の賛成で原案の推奨文が可決された。

## CQ2

急性症候性 SEGA では外科治療の適応となる (CQ3 参照) が、非急性症候性の一部または無症候性 (腫瘍増大なし) の場合は経過観察となる。SEGA は経過観察中にも増大あるいは症状増悪する可能性があり、経過観察を行うにあたっては定期的画像検査が必要となる。非急性症候性または無症候性 SEGA 患者に対する定期的頭部画像診断検査の有用性を直接の検討対象とした文献は認められなかった。一方で、なんらかの治療対象となった患者における経時的 SEGA 増大が報告されている。Franz 等は mTOR 阻害薬の SEGA に対する有効性と安全性確立を目的に RCT を施行したが、その中のプラセボ群 37 名中 6 名 16% に平均経過観察期間 9.4 カ月で SEGA の増大を認めている<sup>10)</sup>。他の文献も合わせると SEGA 増大は 14~49% に認められている<sup>4,6)</sup>。Franz 文献は RCT に基づくものであるが、プラセボ群における SEGA 増大はあくまで副次的結果であり、論文の主眼とは異なる。そのため、この論文を持ってエビデンスレベルを上げることは問題があると考えられるので、エビデンス強度は C (弱い) とした。

SEGA の増大速度については個人差があるものの最大径で毎年 1~10mm 増大すると報告され、年平均の増大速度は 4~5mm と推定されている<sup>4,6,11)</sup>。以上より、経時的に増大する SEGA に対して、非急性症候性または無症候性の時点であっても定期的に頭部画像診断検査を施行することは、急性症候性となる前段階での治療介入を可能とするので、臨床上有用と考えられる<sup>19)</sup>。

定期的頭部画像診断の頻度・期間に言及した文献は複数存在するが、RCT のような形で最適な画像診断頻度を検証した報告は認められない。SEGA の増大には SEGA 自体の大きさと、診断時の年齢が問題となる。SEGA の大きさととの関係では、Wheles らは 5~10mm 以上の SEGA では 3~6 カ月毎、5mm 以下では 12 カ月毎の MRI 検査を勧めている<sup>20)</sup>。Józwiak らは 1cm 以上の SEGA に対しては半年毎の MRI を推奨している<sup>14)</sup>。年齢依存性に増大する SEGA では、患者の年齢も重要である。Józwiak らは 20 歳までは 2 年毎の MRI が必要とし、それ以降は腫瘍の大きさが安定しているなら経過観察は不要と述べている<sup>14)</sup>。Jiang らは非手術例で SEGA が疑われたとき、あるいは手術例で全摘出できなかった

たときは3～6カ月毎のMRIを提言している<sup>6)</sup>。いずれの報告でも、SEGAが増大傾向にあるときは3～6カ月毎の検査を勧めている<sup>6,14,15)</sup>。CQ1の解説部分にも述べた通り、International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference 2012では、これまでにSEGAを発症していない無症状の結節性硬化症患者において25歳までは1～3年毎のMRIを提言している<sup>14-16)</sup>。しかし、定期的画像診断の期間設定については、SEGAの増大速度以外の学術的根拠はなく、年齢・臨床経過（腫瘍増大経過）・非症候性水頭症（脳室拡大）の有無をもとに症例ごとに判断する必要があると考えられる。SEGA増大速度に関連する文献はいずれも症例集積の中での後方視的分析に基づくものであり、エビデンス強度を覆すだけの根拠はないと判断した。

推奨の決定は、委員全員の投票により行われたが、1回目の投票で原案に対する7割以上の賛成が得られなかったため、議論と投票を繰り返し、3回目の投票で決定した。議論のポイントとなったのは推奨の強さで、エビデンスの強さと実臨床に基づく確信の強さの間に乖離が生じたためであった。議論の末、現状としては、SEGAの自然歴に関しては、稀少疾患であるがゆえにまだまだ明らかでないことが多く、エビデンスも非常に少ないので、整合性に欠ける推奨をするほどでないという結論に至った。

最後に、CQ1、CQ2の画像診断に伴う患者・家族の負担について論じた論文は認めなかった。定期的画像診断検査に関しては、近年の報告はほとんどがMRIを用いて施行されている。しかし、小さな石灰化病変の検出はCTの方が優れている<sup>4)</sup>。また、発達障害を伴う小児の場合はMRI撮影時の鎮静麻酔施行が医療社会状況により本邦においては容易でないという特殊性を配慮すると、放射線曝露の問題は残るが、日常臨床においてはCTの有用性も考慮する必要がある [参照：MRI検査時の鎮静に関する共同提言 <https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20150129.pdf> (2015年1月29日に一部修正) 日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会]。どちらの検査手技を選択するかは施設毎・患者毎に個別に検討する必要があると考えられる。

なお、CQ1に関して推奨されている画像診断は1-3年毎、CQ2に関してSEGA診断後の画像診断はSEGAの大きさにより3-12カ月毎であり、早期診断・治療介入を可能とすることを考慮すると経済的に過度の負担になるとは考えにくく、医療経済的効果に見合った資源の利用になると考えられる。

### 1.3 システマティックレビュー結果

このクリニカルクエスチョンに答えるために、結節性硬化症患者に合併するSEGAの画像診断について、下記検索式にて2015年11月に文献検索を行った。

#	検索式	文献数
#1	subependymal giant cell / radiology	75
#2	#1 AND diagnosis	73

#3	subependymal nodule / radiology	17
#4	#1 AND #3	5
#5	#1 OR #3	87
#6	#1 OR #3 Filters: Abstract; Humans; English	60

検索 word は subependymal giant cell astrocytoma, radiology, diagnosis, subependymal nodule を用い、PubMed 上で AND あるいは OR で組み合わせた上で、abstract, human, english でフィルターをかけた。その結果、60 件の文献を検討対象候補とした。さらに関連文献などを通し 3 文献を追加した 63 文献を選出した。

これらの抄録を第 1 回スクリーニング対象とし、CQ と関連性が高いと考えられた 30 文献を選出した。SEGA そのものが稀少疾患であることを反映し、画像診断そのものを対象とした前方視的研究はなく、多くが症例集積・報告に準じる論文であった。

ガイドライン作成にあたっては、この中より各 CQ に対応している情報を含んだ 10 文献を選択し、システマティックレビューを行った。

CQ1 に関しては、結節性硬化症と診断された患者において、無症候性 SEGA 診断率向上の有用性評価を直接の対象とした文献は認めなかった。特定地域の結節性硬化症患者を対象とした画像診断における無症候性 SEGA の診断について触れた文献では無症候性結節性硬化症患者で MRI 検査に同意した 41 名中 7 名 17% で SEGA が診断されている。結節性硬化症治療センターにおける無症候性 SEGA の診断に触れた文献では造影 CT を施行した 214 名の患者中 43 名 20% に SEGA を認めている。

CQ2 に関しては、定期的頭部画像診断検査の有用性を直接の検討対象とした文献は認めなかった。一方で、mTOR 阻害薬の SEGA に対する有効性と安全性確立を目的にランダム化比較試験 (RCT) を施行した文献において論文の主眼と異なる副次的前方視的結果ではあるが、プラセボ群 37 名中 6 名 16% に平均経過観察期間 9.4 カ月で SEGA の増大を認めたと報告されている。他の文献も合わせると SEGA 増大は 14~49% に認められている。

なお、稀少疾患である SEGA においては、症例集積・症例報告も重要となるため、内容に応じて推奨および解説作成に採用した。しかし、ここで採用した症例集積文献の中で、50 例以上の母集団を持つ論文は 1 編のみであった。

#### 1.4 引用文献

##### 【システマティックレビュー採用論文】

- 1) Nabbout R, Santos M, Rolland Y, et al. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66(3): 370-5. [PMID: 10084537]
- 2) O'Callaghan FJ, Martyn CN, Renowden S, et al. Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. *Arch*



- Dis Child. 2008; 93(9): 751-4. [PMID: 18456692]
- 3) Adriaensen ME, Schaefer-Prokop CM, Stijnen T, et al. Prevalence of subependymal giant cell tumors in patients with tuberous sclerosis and a review of the literature. *Eur J Neurol.* 2009; 16(6): 691-6. [PMID: 19236458]
  - 4) Cuccia V, Zuccaro G, Sosa F, et al. Subependymal giant cell astrocytoma in children with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst.* 2003; 19(4): 232-43. [PMID: 12715190]
  - 5) Harter DH, Bassani L, Rodgers SD, et al. A management strategy for intraventricular subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 13(1): 21-8. [PMID: 24180681]
  - 6) Jiang T, Jia G, Ma Z, et al. The diagnosis and treatment of subependymal giant cell astrocytoma combined with tuberous sclerosis. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27(1): 55-62. [PMID: 20422196]
  - 7) Torres OA, Roach ES, Delgado MR, et al. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis. *J Child Neurol.* 1998; 13(4): 173-7. [PMID: 9568761]
  - 8) Altman NR, Purser RK, Post MJ. Tuberous sclerosis: characteristics at CT and MR imaging. *Radiology.* 1988; 167(2): 527-32. [PMID: 3357966]
  - 9) McMurdo SK Jr, Moore SG, Brant-Zawadzki M, et al. MR imaging of intracranial tuberous sclerosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1987; 148(4): 791-6. [PMID: 3493666]
  - 10) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9861): 125-32. [PMID: 23158522]

【その他の参考論文】

- 11) Ouyang T, Zhang N, Benjamin T, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: current concepts, management, and future directions. *Childs Nerv Syst.* 2014; 30(4): 561-70. [PMID: 24549759]
- 12) Nishio S, Morioka T, Suzuki S, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: clinical and neuroimaging features of four cases. *J Clin Neurosci.* 2001; 8(1): 31-4. [PMID: 11322123]
- 13) Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49(4): 243-54. [PMID: 24053982]
- 14) Józwiak S, Nabbout R, Curatolo P; participants of the TSC Consensus Meeting for SEGA and Epilepsy Management. Management of subependymal giant cell

- astrocytoma (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol. 2013; 17(4): 348-52. [PMID: 23391693]
- 15) Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013; 49(4): 255-65. [PMID: 24053983]
  - 16) Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. Pediatr Neurol. 2013; 49(6): 439-44. [PMID: 24138953]
  - 17) Pinto Gama HP, da Rocha AJ, Braga FT, et al. Comparative analysis of MR sequences to detect structural brain lesions in tuberous sclerosis. Pediatr Radiol. 2006; 36(2): 119-25. [PMID: 16283285]
  - 18) Morimoto K, Mogami H. Sequential CT study of subependymal giant-cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis. Case report. J Neurosurg. 1986; 65(6): 874-7. [PMID: 3772487]
  - 19) de Ribaupierre S, Dorfmueller G, Bulteau C, et al. Subependymal giant-cell astrocytomas in pediatric tuberous sclerosis disease: when should we operate? Neurosurgery. 2007; 60(1): 83-89; discussion 89-90. [PMID: 17228255]
  - 20) Wheless JW, Klimo P Jr. Subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex: considerations for surgical or pharmacotherapeutic intervention. J Child Neurol. 2014; 29(11): 1562-71. [PMID: 24105488]

## 2. 手術 : CQ3

### 2.1 サマリー

**CQ3** : 非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対する外科的摘出は、急性症候性となつてから行われる場合と比較して有用か？

**推奨** : 非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的摘出は、急性症候性となる前に外科的摘出を行うことを提案する。(2C)

### 2.2 解説

#### (1) CQ の設定

International Tuberous Sclerosis Complex Consensus 2012 には、SEGA に対する唯一の治療法は外科的切除であると記載されている。SEGA は急性症候性・非急性症候性・無症候性（腫瘍増大あり）・無症候性（腫瘍増大なし）の 4 つの病態に分類可能であるが、手術療法を適応する上で一番問題となるのは、非急性症候性または無症候性（増大あり）の場合であり、下記のようなクリニカルクエストとアウトカムを作成した。

**CQ** : 非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対する外科的摘出は、急性症

候性となってから行われる場合と比較して有用か？

アウトカム：1) 有害事象・QOL 低下

2) 全摘出率

3) 再発率・再摘出率

## (2) 推奨の解説

SEGA は全摘出することにより完治せしめることが可能である<sup>4)</sup>。急性症候性では生命の危機から脱却するために手術摘出が最優先される<sup>5)</sup>。また無症候性（腫瘍増大なし）の場合は経過観察で構わない。これらに関しては同意が得られている。

非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対しての最良の治療選択肢を決めるには、意志決定過程において、①予想される腫瘍拡大速度、②mTOR 阻害薬使用時の期待される腫瘍抑制効果と長期使用による合併症、③手術合併症リスク・有害事象、④費用、⑤治療期間、⑥結節性硬化症関連併存疾患への影響度、について考慮する必要がある<sup>4,5)</sup>。①については腫瘍増大速度は個人差が大きく予測困難、②は現時点で不明である。③と⑤に関しては、後述のように多分に術者の技量に依存し施設間較差が大きいために一般化することができない。④に関しては、結節性硬化症は、2015 年 7 月に難病指定を受けており、成人も含め医療経済的には負担が軽減されているが、検査、治療、入院に伴う負担は小さくない。手術効果による医療費減免効果は不明である。⑥は個別に検討せざるを得ない。以上のような理由に加えて、それぞれの治療方法に対する患者（家族）の理解度の違いと治療に対する好みが変わるため、この治療に対する患者（家族）の意向は、大きくばらつくと考えられる。

残念ながら、過去の報告から SEGA に対する手術による有害事象発生率・全摘出率・再発率・再摘出率といった確率に対しては全く返答不能であり、QOL 低下・水頭症の改善・予防といった内容に関しては定性的返答さえも不可能であった。

合併症発生に関して、わずかながら Kotulska (Poland)<sup>1)</sup>、2014 と Harter (USA)、2014<sup>2)</sup> の論文が論じている。Kotulska らの論文<sup>1)</sup>では、Poland の多施設において 2000～2012 年に治療した 57 例（64 腫瘍）中 4 例（6.2%）が術後に死亡している。死亡 4 例のうち、3 例が術後 7 日以内の死亡であり、1 例は痙攣重積、1 例は後出血、1 例は心停止であった。残る 1 例は残存腫瘍の急な増大に伴う急性水頭症で 3 カ月後に死亡していた。手術合併症は、片麻痺、水頭症、出血、認知機能低下が主なものであった。手術合併症発生率は腫瘍径 <2cm, 2～3cm, 3～4cm, >4cm, 両側性腫瘍でそれぞれ 0%, 30.8%, 66.7%, 73%, 67%であった。また、3 歳以下の小児や症候性の症例に頻度が高い傾向を認めた。以上より、予後不良因子としては、3 歳未満、両側性腫瘍、腫瘍径 2cm 以上、症候性、部分切除、を指摘している。一方 Harter らの論文<sup>2)</sup>では、New York University Langone Medical Center 単施設において 1997～2011 年に治療した 18 例（22 腫瘍）を検討し、手術死亡はなく、急性合併症発生頻度は例中 2 例で、いずれも回復したと報告している。彼らは 90.9%に全摘出もしくはほぼ全摘出に近い亜全摘出を達成し、これらの再発はなかったものの、全体の半数に脳室腹腔短絡術が必要であったことを注意している。ち

なみに過去の報告では、脳室腹腔短絡術は6～27%で行われていた。

手術時期を考える上で、合併症発生率は腫瘍径が2～3cm以下での治療成績が良好であるという報告が多く<sup>1,4,6,7)</sup>、手術決断の一つの目安にはなるかもしれない。しかし、ゆっくりと進行し、しかもある年齢(20歳代半ば)に達すると腫瘍拡大が停止する<sup>5)</sup>腫瘍に対して、必ず合併症発生のリスクを伴う手術介入時期の決定はやはり難しい。その理由は、前述のように、①腫瘍増大速度は個人差が大きく拡大速度を予想する方法がないために、「急性症候性になる前」を正確に判断することができないこと、②mTOR阻害薬<sup>2,4,5,8)</sup>が使用可能となっているものの、非急性症候性または無症候性(増大あり)の段階で、この薬剤を使用した後の反応性と長期投与による合併症発生が予想できないこと、が主な理由となる。今後この2点を解明しない限り、手術時期の推奨は明らかにはできないと考えられる。

特殊な事例としてcongenital (neonatal) SEGA<sup>3,9)</sup>・両側性病変があげられるが、前者に対しては、生後待機的に手術を行うことで良好な予後が得られる可能性が示唆されているため、できれば新生児期を過ぎるまで水頭症を管理して経過を見た上での摘出<sup>3)</sup>を、後者に対しては二期的手術も考慮すべきであると報告<sup>2)</sup>されている。

### 2.3 システマティックレビュー結果

このクリニカルクエスチョンに答えるために、下記検索式にて2015年11月に文献検索を行った。

#	検索式	文献数
#1	"subependymal giant cell"[All Fields]	390
#2	(Astrocytoma/surgery[mesh] OR Brain Neoplasms/surgery[mesh] OR Brain/surgery[mesh] OR Neurosurgical Procedures[mesh] OR Microsurgery[mesh])	
#3	#1 AND #2	79

この79論文すべてに対してシステマティックレビューを行い、まず構造化抄録を作成した。

この結果、エビデンスとしては前向き比較試験は存在せず、サンプルサイズとしても最大で57例(Kotulska, 2014)の後方視的検討であった。したがって手術療法に関して学術的検討を行うデータはほとんどcase report, case seriesに頼るしかなかった。

アウトカムとして設定した3項目に、バイアスリスクなくアウトカムに答えることのできる論文は基本的に存在していなかった。この中である程度参考になる論文として、Kotulska, 2014<sup>1)</sup>とHarter, 2014<sup>2)</sup>の論文が挙げられるが、有害事象発生率・全摘出率・再発率・再摘出率といった確率に対しては全く返答不能であり、QOL低下・水頭症の

改善・予防といった内容に関しては定性的返答も不能であった。

したがって、手術療法で設定した今回のクリニカルクエスチョンに対しての推奨文は、case report, case series と 3 つの International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference 2012 の報告<sup>4,5,9)</sup> を定性的にまとめたものとなった。

非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対する手術療法を選択する上で、一番問題となるのは、そのタイミングであるが、自然経過の中での腫瘍増大の予測と、mTOR 阻害薬使用後の腫瘍抑制効果の 2 点がポイントとなると思われる。前者に関しては画像 follow と腫瘍拡大に関する論文から 4～5mm/年というデータが存在するが確認されておらず、後者に関しては mTOR 阻害薬使用後の超長期成績が存在しないために、現時点ではやはり明らかなデータが存在しないと言わざるを得ない。

推奨の決定は、委員全員の投票により行われたが、7 割以上の賛成で原案の推奨文が可決された。

## 2.4 引用文献

### 【システマティックレビュー採用論文】

- 1) Kotulska K, Borkowska J, Roszkowski M, et al. Surgical treatment of subependymal giant cell astrocytoma in tuberous sclerosis complex patients. *Pediatr Neurol.* 2014; 50(4): 307-12. [PMID: 24507694]
- 2) Harter DH, Bassani L, Rodgers SD, et al. A management strategy for intraventricular subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J Neurosurg Pediatr.* 2014; 13(1): 21-8. [PMID: 24180681]
- 3) Kotulska K, Borkowska J, Mander M, et al. Congenital subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex. *Childs Nerv Syst.* 2014; 30(12):2037-42. [PMID: 25227171]

### 【その他の参考論文】

- 4) Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol.* 2013; 49(6): 439-44. [PMID: 24138953]
- 5) Krueger DA, Northrup H; International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberos Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49(4): 255-65. [PMID: 24053983]
- 6) Berhouma M. Management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex: the neurosurgeon's perspective. *World J Pediatr.* 2010; 6(2): 103-10. [PMID: 20490765]

- 7) Moavero R, Pinci M, Bombardieri R, et al. The management of subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis: a clinician's perspective. *Childs Nerv Syst.* 2011; 27(8): 1203-10. [PMID: 21305305]
- 8) Wheless JW, Klimo P Jr. Subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex: considerations for surgical or pharmacotherapeutic intervention. *J Child Neurol.* 2014; 29(11): 1562-71. [PMID: 24105488]
- 9) Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol.* 2013; 49(4): 243-54. [PMID: 24053982]

### 3. 薬物療法 : CQ4

#### 3.1 サマリー

**CQ4** : 非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的切除の対象と  
ならない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か？

**推奨** : 非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的切除の対象と  
ならない場合に mTOR 阻害薬の投与を提案する。(2C)

#### 3.2 解説

##### (1) CQ の設定

SEGA を治療するための mTOR 阻害薬による薬物療法については近年、多くの論文が刊行されてきた。非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA は、全摘出できれば治癒が期待できる。そこで、薬物療法の適応となるのは外科的切除の対象とならない場合（多発性あるいは浸潤性の腫瘍、腫瘍が摘出不能部位にある、全身合併症により心・肺・腎機能に重度の障害がある、術後の残存腫瘍あるいは再発で複雑化した病態にある、患者が手術を拒否した場合など）である。下記のようなクリニカルクエスションとアウトカムを作成した。

**CQ** : 非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に mTOR 阻害薬投与は有用か？

アウトカム : 1) 腫瘍体積の縮小 (50%以上)

2) 副作用 (全てのグレード, グレード 3~4)

##### (2) 推奨の解説

結節性硬化症の原因遺伝子として *TSC2* (1993 年), *TSC1* (1997 年) が同定されたことを契機として結節性硬化症の病態解明が急速に進んだ。両遺伝子のタンパク産物は複合体を形成し, mammalian (または mechanistic) target of rapamycin (mTOR) 信号伝達系の中流に位置し, この系を抑制的に制御する。結節性硬化症の主たる病態は mTOR 系下流の異常な活性亢進であること, また結節性硬化症に伴う SEGA や腎血管筋脂肪腫 (AML) では体細胞変異などの機序により mTOR 活性がさらに高まっていることが解明

された。これらの知見にもとづき、結節性硬化症に伴う腫瘍の治療として mTOR 阻害薬による化学療法が始められた。mTOR 阻害薬にはラパマイシン（シロリムス）とその誘導体であるエベロリムス、テムシロリムスなど（ラパログと総称される）がある。これらの薬物は、薬物代謝上の若干の違いはあるものの、薬効や副作用はほとんど変わらない。はじめ臓器移植後の免疫抑制薬として開発されたが、のちに悪性・良性腫瘍に対する抗腫瘍薬、ステント血栓症予防薬として応用が広がった。

結節性硬化症に伴う SEGA を治療するための mTOR 阻害薬としては、シロリムスが 2006 年から、エベロリムスが 2010 年から報告され始めた。関連する論文は数十に及ぶものの、その中で多数の症例を集積しエビデンスの基盤となりうる研究は 5 論文（うち RCT 1 論文<sup>1)</sup>、症例集積 4 論文<sup>2-5)</sup>）と僅少であった。

mTOR 阻害薬の益（効果）に関わるアウトカムとして、無イベント生存率（EFS）延長や生活の質（QOL）向上に関する有用な情報はこれらの研究には乏しく、腫瘍サイズ減少が事実上唯一の指標であった。mTOR 阻害薬の投与を 6 カ月～3 年にわたって続けた後に 32～56%の患者で 50%以上の腫瘍体積縮小が観察されたことから<sup>1-5)</sup>、エビデンスとしてはまだ弱いながらも、mTOR 阻害薬の腫瘍縮小効果は確実と考えられた。ただし、本研究における薬物用量は、本邦における用量と異なる点がシステマティックレビューにおいて非直接性のバイアスとして指摘されている。大多数の患者の臨床経過として、投与開始後 3 カ月後には腫瘍が縮小し、投与を続ける限り 3 年程度はその効果が持続する。しかし腫瘍が消失することはない。また投薬を中止するとその後に腫瘍が再び増大することが報告されていた。なお、3 年を超える長期間にわたって薬物療法を継続する必要があるのか、継続した際に効果は持続するのかについては、いまだ知見がなかった。また治療開始の基準、手術療法との優劣、術前化学療法（ネオアジュバント化学療法）に関する研究もなかった。mTOR 阻害薬内服は全身療法であるため、SEGA 以外の結節性硬化症症状（顔面血管線維腫、腎血管筋脂肪腫、てんかん、自閉症ほか）に対する副次的効果も期待されるが、これについての記載もきわめて乏しかった。

mTOR 阻害薬の害（有害事象）に関しては口内炎、感染症など多彩な副作用が記載されていたが、グレード 3～4 の重大な副作用の頻度は高くなく、概ね忍容可能と判断されていた。口内炎ないし口腔内潰瘍は大多数の患者（およそ 80%）に見られる副作用である。投与開始直後の数カ月に多く、それを過ぎると減る傾向があるとされる。感染症も高頻度に見られ、胃腸炎、肺炎、上気道炎、中耳炎、結膜炎などが記載されていた<sup>2-5)</sup>。その多くは軽症で、mTOR 阻害薬との因果関係も明瞭でない。しかし少数ながら重篤な肺炎、敗血症や肝炎の報告も散見される。月経異常（無月経など）、皮疹（痒疹ないし痒疹様発疹）、血液検査異常（コレステロール、トリグリセリドの高値）はそれぞれ 10%以上に見られた<sup>2-5)</sup>。また mTOR 阻害薬投与に際しては、低頻度だが重篤となりやすい間質性肺疾患への注意が求められる。なお、小児の成長発達、将来の生殖能力などを含めた長期的な問題については、いまだ知見がきわめて乏しい。

以上より、現段階で mTOR 阻害薬による薬物療法については、益が害を上回り、推奨

に値する治療オプションの一つである。しかし長期的な益と害に関する知見が不足しており、今後さらなる研究が必要と考えられた。

推奨の決定は、委員全員の投票により行われたが、7割以上の賛成で原案の推奨文が可決された。

### 3.3 システマティックレビュー結果

このクリニカルクエスチョンに答えるために、下記検索式にて2015年11月に文献検索を行った。

#	検索式	文献数
#1	"subependymal giant cell"[All Fields]	402
#2	astrocytoma/drug therapy[mesh]	7,754
#3	Tuberous sclerosis/drug therapy[mesh]	566
#4	#2 or #3	82,865
#5	#1 AND #4	58

この58論文から一次スクリーニングで32論文を選んで集め、システマティックレビューを行い、まず構造化抄録を作成した。

これらの論文中、多数の症例を集積しエビデンスの基盤となりうる研究は僅少であり、二次スクリーニング後には5論文（RCT 1<sup>1)</sup>、症例集積 4<sup>2-5)</sup>）しか残らなかった。

これらの論文ではmTOR阻害薬投与を6月～3年続けた後に32～56%の症例で50%以上の腫瘍体積縮小が観察されたことから、エビデンスとしては弱いながらも、mTOR阻害薬の益（腫瘍縮小効果）は確実と考えられた。ただし3年を超える長期間、薬物療法を継続する必要があるのか、継続した際に効果は持続するのかについては、いまだ知見がない現状である。

mTOR阻害薬の害（有害事象）に関しては口腔内潰瘍、感染症など多彩な副作用が記載されているが、グレード3～4の重大な副作用の頻度は高くなく、概ね忍容可能と判断された。ただし小児の成長発達、将来の生殖能力などを含めた長期的な問題については十分な知見が得られていない。

また薬価が非常に高価であり、治療期間が長い年月にわたるため、患者または行政にかかる費用負担が大きいことも問題となりうる。

以上より、現段階でmTOR阻害薬による薬物療法については、益が害を上回り、推奨に値する治療オプションの一つと考えられるが、長期的な益と害に関する知見が不足しており、今後さらなる研究が必要と考えられた。

### 3.4 引用文献



- 1) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381(9861): 125-32. [PMID: 23158522]
- 2) Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*. 2006; 59(3): 490-8. [PMID: 16453317]
- 3) Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 363(19): 1801-11. [PMID: 21047224]
- 4) Krueger DA, Care MM, Agricola K, et al. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology*. 2013; 80(6): 574-80. [PMID: 23325902]
- 5) Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. *Lancet Oncol*. 2014; 15(13): 1513-20. [PMID: 25456370]

#### 4. 放射線治療 : CQ5

##### 4.1 サマリー

**CQ5** : 外科的切除の対象とならない非急性症候性または無症候性（増大あり）のSEGAに対して放射線治療は有用か？

**推奨** : 非急性症候性または無症候性（増大あり）のSEGAに対して、外科的切除の対象とならない場合に放射線治療を行わないことを提案する。 **(2D)**

##### 4.2 解説

###### (1) CQ の設定

SEGA は全摘出できれば治癒が期待できる低悪性度神経膠腫（WHO grade I）である。この腫瘍に対し放射線治療が選択される機会は少ないが、他の神経膠腫と同様に考えれば手術、薬物療法が有効でない場合、放射線治療が治療選択肢として想定される。しかし、実際に放射線治療を推奨できるかどうかを決定するためには、腫瘍の縮小効果と有害事象として放射線障害等の問題を検討する必要がある。よって、下記のようにクリニカルクエスションに対する推奨を作成するため、アウトカムを下記のように設定した。

**CQ** : 外科的切除の対象とならない非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して放射線治療は有用か？

アウトカム : 1) 腫瘍コントロール率

2) 有害事象・QOL 低下

###### (2) 推奨の解説

SEGA は腫瘍が全摘出できれば治癒が期待できる低悪性度神経膠腫（WHO grade I）であるため放射線治療が選択されることは少なく、これに関連する論文も非常に少ない。

文献を検索すると、複数例の SEGA に対する放射線治療の効果を主に検討したのは 1 つの報告のみであった<sup>1)</sup>。この報告では、初期治療として 4 例、手術後再増大 1 例、手術後残存 1 例の計 6 例に対し、定位放射線治療であるガンマナイフを用いて放射線治療を行い、平均 73 カ月（42～90 カ月）の経過観察期間では 5 例で腫瘍制御が可能であったとしている。それ以外では、ガンマナイフの治療効果について検討された論文の中で SEGA が含まれていたのは 3 つの報告<sup>2,3,8)</sup>があった。種々の脳腫瘍（137 例 148 腫瘍）に対するガンマナイフ後の腫瘍体積を検討した Park らの報告では、低悪性度神経膠腫 15 例の中に SEGA が 2 例含まれ、この 2 例ではガンマナイフ後平均 7 カ月（4～17 カ月）という非常に短い経過観察期間であるが腫瘍縮小効果があったと報告している<sup>3)</sup>。12 例の低悪性度神経膠腫に対するガンマナイフの効果を検討した Henderson らの報告では、SEGA の 2 例中 1 例は治療後に増大し手術が必要になったと報告している<sup>4)</sup>。また 21 例の低悪性度神経膠腫に対してガンマナイフの効果を検討した報告<sup>8)</sup>には SEGA が 3 例あり、その全例が治療後に腫瘍が増大し手術が必要になったと報告している。これら SEGA に対してガンマナイフが施行された上記の 4 つの報告<sup>1,3,4,8)</sup>の計 13 例中 5 例（38%）がガンマナイフ後に増大し、腫瘍制御の効果として十分な結果ではなかった。また、10 例の SEGA の治療結果をまとめた報告<sup>5)</sup>の中で、線量など詳細な記載はなかったが、摘出後の残存病変に対し放射線治療を施行した 1 例が増大し手術が必要であったと報告している。これらの報告では症例数が少なく、さまざまな治療対象で、論文間で結果にばらつきがあるなどエビデンスレベルは非常に低いものではあるが、ガンマナイフが SEGA に対して腫瘍制御に十分な効果があるとはいえない。一方、ガンマナイフによる放射線治療の有害事象については Park らの報告のみであり、経過観察期間平均 73 カ月（42～90 カ月）では有害事象はなかったが、さらなる症例数と長期の結果がより正確に評価には必要であると考察している<sup>1)</sup>。

分割照射においては、SEGA 摘出後の残存病変に対してリニアックによる分割照射を施行し、8 年後に照射野である右側頭葉内側に膠芽腫をきたした報告<sup>4)</sup>や、放射線治療の種類や線量の記載はないが、手術後再発病変に対する放射線治療の数年後に SEGA の近接部位に膠芽腫をきたした報告<sup>6)</sup>がある。このように分割照射では放射線治療後の晩期障害で二次がん（膠芽腫）が発生する可能性があり、SEGA に対して分割照射をすべきでないという報告がある<sup>4)</sup>。

以上の報告例から、SEGA に対する放射線治療としてガンマナイフによる腫瘍制御の有効性は十分ではなく、ガンマナイフによる有害事象の報告はないものの、その判定にはさらなる長期の経過観察と症例の蓄積が必要とされる。リニアックによる分割照射は腫瘍制御の効果は不明であり、放射線治療に伴う二次がんとして長期経過で膠芽腫の発生という生命予後を悪化させる重篤な有害事象が報告されているため、施行すべきではないと思われる。2012 年に行われた結節性硬化症に対する International Tuberos Sclerosis

Complex Consensus Conference 2012 の報告<sup>7)</sup>で、SEGA に対する放射線治療は治療の有効性は示されず、二次がんの発生の可能性が強調されている。結論として、報告例が少ないのでエビデンスレベルは非常に低いが、現時点でガンマナイフやリニアックによる分割照射による放射線治療は、いずれも SEGA に対して益が害を上回る有効な治療とはいえないため、行わないことを提案する。

推奨の決定は、委員全員の投票により行われたが、全員の賛成一致で原案の推奨文が可決された。

今後の検討課題としては、「mTOR 阻害薬投与によって SEGA の縮小効果が得られないが外科的治療を施行しない場合、あるいは、SEGA の摘出後の再発病変や残存病変の増大に対し、放射線治療は有用か？」については検討する必要がある。

#### 4.3 システマティックレビュー結果

このクリニカルクエスチョンに答えるために、下記検索式にて 2015 年 11 月に文献検索を行った。

#	検索式	文献数
#1	"subependymal giant cell(All Fields)"	390
#2	#1 AND ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms])	21
#3	#1 AND radiation	7
#4	#1 AND radiosurgery	2

この#2, #3, #4 の合計 30 論文で一次スクリーニングを行った。論文の abstract において SEGA に対する放射線治療ではないもの、SEGA が含まれていないもの、放射線治療をしたかどうか不明なもの、薬物療法のみの記載しかないものを除外し、16 論文を除外した。

一次スクリーニングで残った 14 論文とこれらの論文で引用されていた 4 論文、計 18 論文において二次スクリーニングを行った。二次スクリーニングで、review のみの論文および SEGA に対して放射線治療を行っていない論文は除外し、アウトカム 1) 腫瘍コントロールに対して、腫瘍コントロールが不明なものおよび症例報告は除外した。アウトカム 2) 有害事象・QOL 低下に対して、有害事象に記載がないものは除外したが、このアウトカムは、重要な有害事象という「害」が含まれていたため、症例報告 1 論文も採用した。二次スクリーニング後に 7 論文が残った。

アウトカム 1) 腫瘍コントロールでは、SEGA に対する放射線治療（ガンマナイフ）の効果を検討しているものは 1 論文<sup>1)</sup>で、この論文でも 6 例のみと非常に少数例の報告であった。そのため放射線治療の腫瘍縮小効果を可能な限り論文上で検討するために、さまざま

まな脳腫瘍に対するガンマナイフ後の腫瘍体積を検討した 1 論文<sup>3)</sup>のうち SEGA 2 例、低悪性度神経膠腫に対するガンマナイフの効果の検討した 2 論文<sup>2,8)</sup>のうち SEGA がそれぞれ 2 例と 3 例が含まれていたためこれら 3 論文はアウトカム 1) の評価のため採用した。また、一施設で SEGA に対する治療をまとめた 1 論文<sup>5)</sup>のうち、放射線治療を施行していた SEGA 1 例が含まれていたため、この 1 論文もアウトカム 1) の評価のため採用し、合計 5 論文、14 例に対して検討した。

アウトカム 2) 有害事象・QOL 低下では、SEGA に対する放射線治療の効果を検討している論文で、有害事象の有無について記載があった 1 論文<sup>1)</sup>は採用した。また、SEGA 19 例のうち放射線治療を行った 1 例で重要な有害事象を認めたと報告した 1 論文<sup>6)</sup>と症例報告ではあったものの、重篤な有害事象を認めたと報告した 1 論文<sup>4)</sup>も重要な「害」と判断したため、合計 3 論文を採用した。

アウトカム 1) 腫瘍コントロールに関して、採用した 5 論文のうち、腫瘍コントロールできたものは 14 例中 8 例の 57%のみであった。これらの経過観察期間は、SEGA に対するガンマナイフの効果を検討していた 1 論文<sup>1)</sup>の 3 例が、平均 73 カ月 (42~90 カ月) と記載があったものの、その他、放射線治療を施行した SEGA に対する詳細な経過観察期間は不明であり、長期に経過観察されているか不明であった。放射線治療のうちガンマナイフで検討された 4 論文<sup>1-3,8)</sup>の 13 例中 5 例で増大し、摘出術が必要であった。またこれらの論文のうち 6 例中 5 例で腫瘍制御が平均 73 カ月 (42~90 カ月) 経過観察期間において可能であったとする報告<sup>1)</sup>や、3 例中 3 例で増大し効果がないとする報告<sup>8)</sup>があることから SEGA に対するガンマナイフの効果は非常にばらつきがあった。またこれらの論文では、手術後残存病変、手術後再発病変、無症候性の増大病変や無増大病変など治療対象はさまざまな状態の例であった。残りの 1 論文<sup>5)</sup>では放射線治療の線量、種類は不明であったが、増大し手術加療が必要であったと報告されていた。これらのことからエビデンスレベルは非常に低いものであるが、現在、SEGA に対する放射線治療の腫瘍コントロールにおいて放射線治療、ガンマナイフにおいても効果があるとは結論できない。

放射線治療の有害事象・QOL 低下である「害」に関して、採用した 3 論文のうち、SEGA 6 例に対してガンマナイフを施行した論文<sup>1)</sup>では、経過観察期間が平均 73 カ月 (42~90 カ月) で有害事象はなかったと報告されている。症例報告の 1 例は、手術後残存部位に対して分割照射を施行後 8 年で照射野である右側頭葉内側に膠芽腫をきたした例が報告<sup>4)</sup>されている。最後の 1 論文<sup>6)</sup>では、放射線治療の種類や線量に記載がないが、手術後再発病変に対する放射線治療数年後に SEGA の近接部位に膠芽腫を来したと報告されている。現在、症例数が少なく、バイアスの評価も困難であるものの、SEGA という低悪性度神経膠腫に対する放射線治療の「害」の評価には、長期の経過観察が必要である。分割照射では重篤な「害」として放射線治療後の晩期障害として二次がん (膠芽腫) が発生する可能性があり、すべきでないとの報告<sup>4)</sup>がある。SEGA に対するガンマナイフは「害」の報告は現在のところ報告されていないが、長期の経過観察がさらに必要と考えられる。

以上より、現段階で SEGA に対する放射線治療のうち、分割照射は腫瘍コントロールに対する効果は不明であり、長期の経過で膠芽腫の発生という重篤な害が報告されているため、害が益を上回り、推奨できない。ガンマナイフも腫瘍コントロールに対する効果に現時点で有効性は示されず、有害事象の報告はないもののその判断にはさらなる長期経過観察が必要であるため、益が害を上回るとは結論できない。現段階で、分割照射、ガンマナイフいずれも SEGA に対して益が害を上回るとはいえず有効とはいえないと判断した。

今後、さらなる長期的な益と害に関する知見が必要と考えられた。

これらの経過より、推奨文としては下記のような結果となった。

「非急性症候性または無症候性（増大あり）の SEGA に対して、外科的切除の対象とならない場合に 放射線治療を行わないことを提案する。」

#### 4.4 引用文献

##### 【システマティックレビュー採用論文】

- 1) Park KJ, Kano H, Kondziolka D, et al. Gamma Knife surgery for subependymal giant cell astrocytomas. Clinical article. J Neurosurg. 2011; 114(3): 808-13. [PMID: 20950089]
- 2) Henderson MA, Fakiris AJ, Timmerman RD, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for low-grade astrocytomas. Stereotact Funct Neurosurg. 2009; 87(3): 161-7. [PMID: 19321969]
- 3) Park YG, Kim EY, Chang JW, et al. Volume changes following gamma knife radiosurgery of intracranial tumors. Surg Neurol. 1997; 48(5): 488-93. [PMID: 9352814]
- 4) Matsumura H, Takimoto H, Shimada N, et al. Glioblastoma following radiotherapy in a patient with tuberous sclerosis. Neurol Med Chir (Tokyo). 1998; 38(5): 287-91. [PMID: 9640965]
- 5) SSinson G, Sutton LN, Yachnis AT, et al. Subependymal giant cell astrocytomas in children. Pediatr Neurosurg. 1994; 20(4): 233-9. [PMID: 8043461]
- 6) Torres OA, Roach ES, Delgado MR, et al. Early diagnosis of subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis. J Child Neurol. 1998; 13(4): 173-7. [PMID: 9568761]
- 7) Wang LW, Shiau CY, Chung WY, et al. Gamma Knife surgery for low-grade astrocytomas: evaluation of long-term outcome based on a 10-year experience. J Neurosurg. 2006; 105 Suppl: 127-32. [PMID: 18503345]

##### 【その他の参考論文】

- 8) Roth J, Roach ES, Bartels U, et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. Pediatr Neurol. 2013;

49(6): 439-44. [PMID: 24138953]

成人膠芽腫診療ガイドライン（改訂案）

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

平成 30 年 9 月

成人膠芽腫診療ガイドライン（改訂案）

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

平成 30 年 9 月



## 目 次

## ■総論

- 1-1 本ガイドラインの目的
- 1-2 対象患者
- 1-3 利用対象者
- 1-4 成人膠芽腫の概括
  - 1. 膠芽腫の定義
  - 2. 膠芽腫の予後因子
- 1-5 フローチャート
- 1-6 CQ と推奨の一覧
- 1-7 ガイドライン統括委員会
- 1-8 成人膠芽腫ガイドライン改訂 working group
- 1-9 利益相反
- 1-10 改訂予定
- 1-11 文献検索

## ■Clinical Question

- CQ1 成人初発膠芽腫に対する手術療法はどのような意義があるか？
- CQ2 成人初発膠芽腫に対する放射線治療はどのような意義があるか？
- CQ3 成人初発膠芽腫に対する化学療法の種類と意義はどのようなものがあるか？
- CQ4 悪性神経膠腫（初発・再発）を含めた悪性脳腫瘍に対して、開頭腫瘍摘出術の際のタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的療法は有効か？
- CQ5 膠芽腫に対する、交流電場腫瘍治療システム（NovoTTF-100A システム）の使用は有効か？
- CQ6 成人再発膠芽腫に対する治療はどのように行うか？
- CQ7 高齢者初発膠芽腫に対して手術後どのような治療が推奨されるか？

## 総論

### 1-1 本ガイドラインの目的

膠芽腫（glioblastoma）に罹患している個々の成人症例において、適切な治療方針を検討するうえで必要となる重要な臨床事項を臨床的疑問（clinical question：CQ）として提示し、現時点でのエビデンスに基づく推奨事項を述べる。

### 1-2 対象患者

膠芽腫に罹患した成人患者。

### 1-3 利用対象者

脳腫瘍診療に従事する医師。

### 1-4 成人膠芽腫の概括

#### 1. 膠芽腫の定義

神経膠腫は神経細胞の支持組織であるグリア細胞から発生すると考えられている原発性脳腫瘍であり、神経膠腫の内訳としては星細胞腫が神経膠腫の約80%を占める<sup>1)</sup>。

WHO分類においては、原発性脳腫瘍はその病理組織学的な悪性度と予後の組合せによって良い方から悪い方へgrade I～grade IVに細分類されるが、膠芽腫はgrade IVの星細胞腫に相当する。膠芽腫は、1931年にPenfieldによって命名された。Grade IおよびIIの星細胞腫はあわせて分化型星細胞腫と呼ばれるのに対し、歴史的にはgrade III（退形成性星細胞腫）およびIV（膠芽腫）をあわせて悪性神経膠腫（malignant glioma）と呼ばれることもある。過去の多くの臨床研究においてこのgrade IV（膠芽腫）およびIII（退形成性星細胞腫）、退形成性乏突起膠腫や退形成性乏突起星細胞腫が悪性神経膠腫（malignant glioma）という用語のもとに同時に扱われている<sup>2)</sup>。

膠芽腫単独では頭蓋内腫瘍の約10%を占め、多くは成人に発生する。年代別では50～60歳に多く発生し、やや男性に多い。好発部位は大脳半球で、前頭葉に最も発生しやすい。脳実質への強い浸潤性格を有し、脳梁を介して反対側の大脳白質への進展もある。組織学的には、細胞密度が高く、円形、紡錘形などさまざまな形態を示す細胞がみられる。腫瘍細胞の核には、クロマチンの増量、大小不同、多核、巨核があり、核分裂像も多数認められる。大小の壊死像があり、壊死巣周囲の核の偽柵状配列（pseudopalisading）は特徴的な構造である<sup>2)</sup>。その臨床経過によって、前病変なく発生する原発性膠芽腫（primary glioblastoma）とgrade IIやIIIの神経膠腫から悪性転化する形で膠芽腫と診断される続発性膠芽腫（secondary glioblastoma）に区別され、前者はやや高齢者に多い傾向がある<sup>2)</sup>。病理形態学的に両者の鑑別は困難であるが、遺伝子異常のパターンをみるとかなり明確な違いがあり、特にクエン酸回路に関与する酵素であるisocitrate dehydrogenase 1/2（IDH1/2）をコードするIDH1/2遺伝子の変異は

原発性膠芽腫では稀で、続発性膠芽腫の多くで見られることが近年明らかになっている<sup>3,4)</sup>。

膠芽腫は標準治療が可能な患者においてさえ、生存期間中央値が 14.6 カ月であり、ほぼ治療不能な疾患である<sup>1)</sup>。長い間、術後放射線治療が生存期間を有意に延長させる唯一の治療方法であり、化学療法は生存期間延長に寄与しない、あるいはわずかに延長させるだけであるとされてきた<sup>5)</sup>。しかし 2005 年に発表されたランダム化比較試験において、テモゾロミド (temozolomide) の放射線治療との併用とその後の維持療法の有効性が認められ、テモゾロミド化学療法が広く行われるようになった<sup>6)</sup>。

## 2. 膠芽腫の予後因子

Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001-2004) によれば、膠芽腫の 5 年生存割合は 10% 程度である<sup>1)</sup>。Curran らは、米国 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の臨床試験に登録された 1578 例の悪性神経膠腫の背景因子と治療因子を recursive partitioning analysis (RPA) によって分析した。予後に影響する因子として、組織型 (grade)、年齢、手術摘出度 (亜全摘 vs 部分摘出)、術前の全身状態 (Karnofsky performance status : KPS, mental status, symptomatic time)、照射線量、術後の全身状態を挙げている<sup>7)</sup>。RTOG はさらに膠芽腫に絞って症例を追跡し、1,672 例について解析した結果を 2011 年に発表した<sup>8)</sup>。この解析では original の RPA クラス V と VI を新しいクラス V にまとめて単純化した結果、①年齢、②術前の全身状態 (KPS)、③手術摘出度、④術後の全身状態、の 4 項目のみでの分類となっている (図 1)。RPA クラス III, IV, V の各群における生存期間中央値は、それぞれ 17.1 カ月、11.2 カ月、7.5 カ月であり、各群間で生存期間は統計学的有意差がある<sup>8)</sup>。

近年は腫瘍の遺伝子解析による予後因子に関する報告も多く、その代表的なものとしては DNA 修復酵素 O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) をコードする MGMT 遺伝子のプロモーター領域メチル化と予後との相関が挙げられる。MGMT は DNA アルキル化薬 (ニトロソウレア系薬剤、DNA メチル化薬) による DNA 修飾を修復する酵素であるが、その遺伝子のプロモーター領域に CpG-island があり、ここがメチル化されるとタンパク発現が抑制される。Esteller らはカルムスチン (carmustine : BCNU) の治療を受けた神経膠腫患者において腫瘍 DNA を解析し、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化が化学療法後の腫瘍の縮小と、全生存期間および無増悪生存期間の延長に相関していることを報告し、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化が他の影響を受けない独立した予後因子であり、かつ年齢や一般状態 (performance status : PS) よりも強い予後因子であることを報告した<sup>9)</sup>。現在、膠芽腫治療において広く使用されているテモゾロミドもアルキル化薬であることから、Hegi らは、Stupp らが行った臨床試験において MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化を検索した。全登録症例 573 例中 307 例で検体が集められ、うち 206 例でメチル化の有無が検出された (全体の 36% の症例)。206 例中 45% の腫瘍において MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化が確認された。メチル化症例のうちテモゾロミド治療群の生存期間中央値は、21.7 カ月であり、放射線治療単独群の同中央値 15.3 カ月に比べて統計学的な有意差が証明された<sup>10)</sup>。

一方、非メチル化症例群では、テモゾロミドの有無による全生存期間の差は小さく、有意差はなかった。

また、Riveraらは、後方視的なデータ解析ではあるが、初発膠芽腫 225 例の MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化を解析した。DNA アルキル化薬以外による治療を受けた症例、つまり、放射線単独治療においても MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無が生命予後と関係することを示した<sup>11)</sup>。その後も数多くの研究において MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無が予後と相関することは示されているが、その機構が本当に MGMT 遺伝子発現の抑制を介するものなのかどうかなど、その詳細は今後の研究結果を待たなければならない。神経膠腫における MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化は、ニムスチン (nimustine : ACNU) やテモゾロミドを含むアルキル化薬に対する腫瘍の治療効果の有用な予測因子のみならず、放射線治療も含めた予測因子もしくは予後因子の一つである可能性も議論となっている。ただし MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化を判定する方法はさまざまなものが提唱されており、標準化された手段はないことも記憶に留める必要がある。

成人膠芽腫 22 例について、2 万個以上の遺伝子が網羅的に解析された結果、先に述べた IDH1 遺伝子変異が膠芽腫の 12% に認められることが発見された。詳細にみると、この遺伝子異常は続発性膠芽腫の大多数に認められるが、原発性膠芽腫にはこの変異はほとんど観察されないことが判明した。また、IDH1 遺伝子変異のある膠芽腫は変異のない膠芽腫に比べて生存期間が有意に長く、IDH1 遺伝子変異も有用な予後因子であることが判明している<sup>3,4)</sup>。

米国で推進されている The Cancer Genome Atlas (TCGA) project の一つとして Phillipsらは、260 例の初発膠芽腫について遺伝子発現のプロファイリング解析を施行し、4 つのパターン proneural, neuronal, classical, mesenchymal に分類できることを提唱している。この中で、神経細胞の発生に関わる遺伝子の発現が亢進しているタイプ (proneural) が、より長い生存期間を示すことを報告した<sup>12)</sup>。

Noushmehrらは、やはり TCGA project の一環として 272 例の膠芽腫について、全ゲノムのメチル化の状態を解析し、多数の遺伝子のプロモーター領域においてメチル化が認められる一群があることを示し、これを glioma-CpG island methylator phenotype (G-CIMP) と名付けた。G-CIMP は、遺伝子発現における proneural タイプと臨床的な続発性膠芽腫にかなり重複することが見出されており、さらに IDH1 遺伝子変異とも密接に相関していることが示唆されている<sup>13)</sup>。

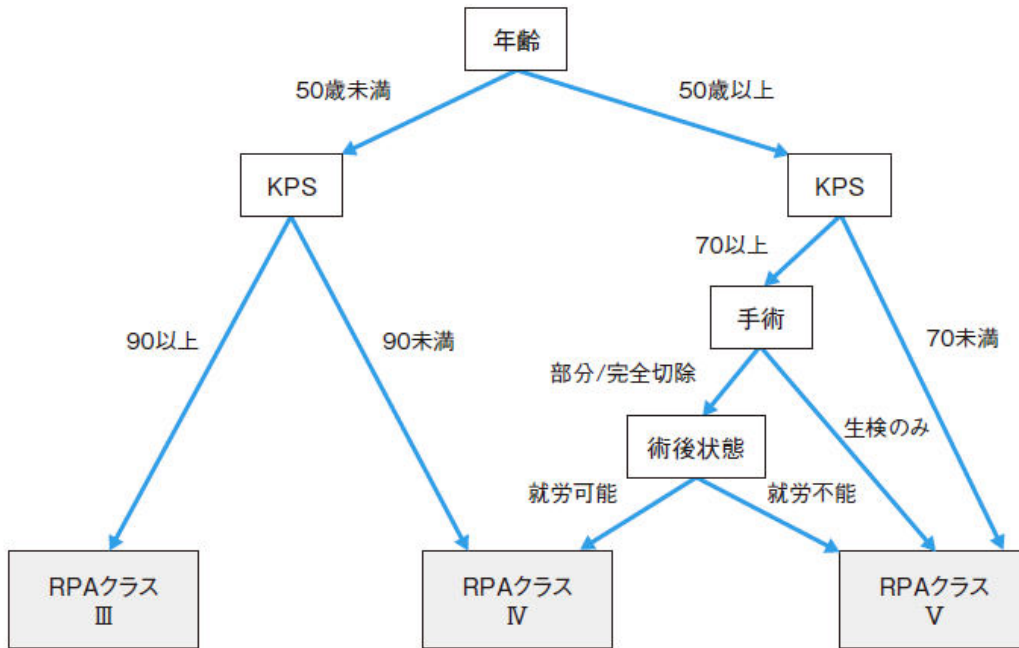
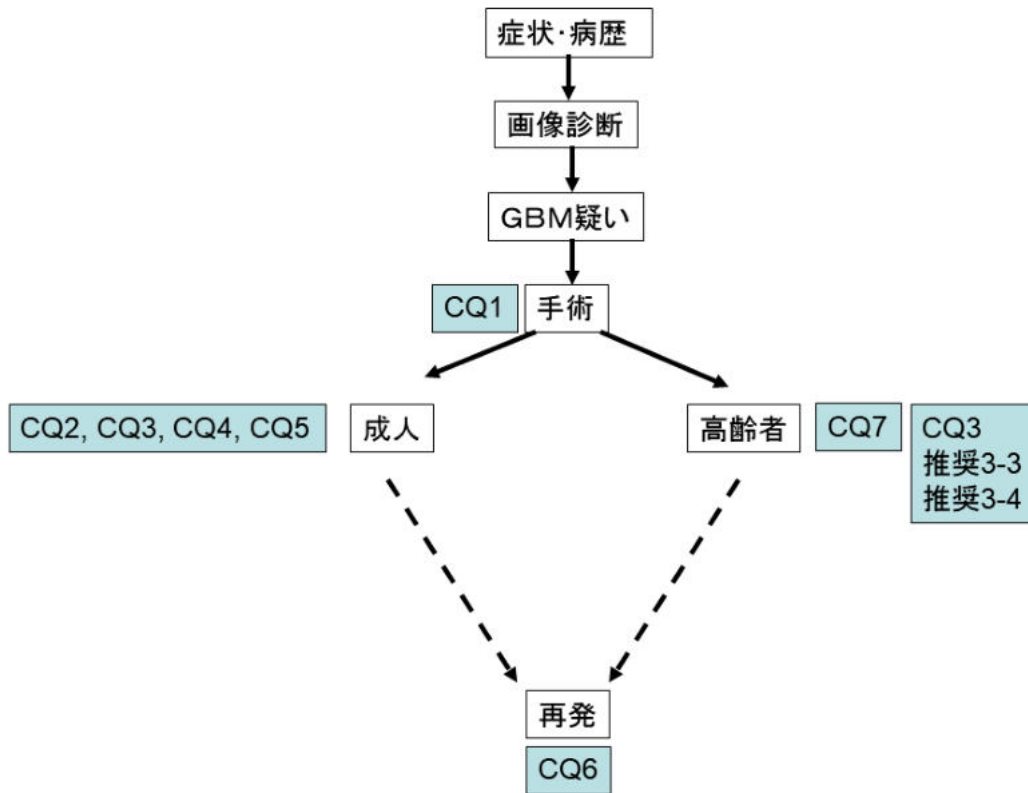


図1 膠芽腫に対する Recursive Partitioning Analysis（文献5より改変）

1-5 フローチャート



1-6 CQと推奨の一覧

Clinical Question	推奨	推奨 グレード
CQ1	成人初発膠芽腫に対する手術療法はどのような意義があるか？	C1
CQ2	成人初発膠芽腫に対する放射線治療はどのような意義があるか？	A C2
CQ3	成人初発膠芽腫に対する化学療法の種類と意義はどのようなものがあるか？	A C1 C1 C1 C1 C2 C1 C1
CQ4	悪性神経膠腫（初発・再発）を含めた悪性脳腫瘍に対して、開頭腫瘍摘出術の際のタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的療法は有効か？	C1
CQ5	膠芽腫に対する、交流電場腫瘍治療システム（NovoTTF-100A システム）の使用は有効か？	B

CQ6	成人再発膠芽腫に対する治療はどのように行うか？	推奨 1 症例によっては、再発膠芽腫に対して再手術を考慮してもよい。	C1
		推奨 2 成人再発膠芽腫に対して全身・局所化学療法を考慮してもよい。	C1
		推奨 3 成人再発膠芽腫治療において局在した病変の制御を目的として、定位放射線照射を考慮してもよい。	C1
CQ7	高齢者初発膠芽腫に対して手術後どのような治療が推奨されるか？	推奨 1 高齢者においても、 <u>テモゾロミドを併用した化学放射線療法を考慮する。</u>	B
		推奨 2 高齢者における放射線治療では、 <u>線量の減量と照射期間の短縮を考慮する。</u>	B
		推奨 3 高齢者において、MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化症例はテモゾロミド単独療法を考慮してもよい。	C1
		推奨 4 高齢者において、 <u>化学療法が困難な場合、放射線単独療法を考慮する。</u>	C1

### 1-7 ガイドライン統括委員会

本ガイドラインの作成にあたり、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はガイドライン統括委員会の役割を果たしている。日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の構成委員と所属は別に記す。

### 1-8 成人膠芽腫ガイドライン改訂working group

氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
青木 友和	京都医療センター 脳神経外科/脳神経外科	委員
荒川 芳輝	京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学/脳神経外科	委員
上羽 哲也	高知大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
唐澤 克之	都立駒込病院 放射線診療科/放射線治療科	委員
田宮 隆	香川大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
中洲 敏	社会医療法人誠光会草津総合病院 脳腫瘍治療科/脳神経外科	委員
宮武 伸一	大阪医科大学附属病院がんセンター 脳神経外科/脳神経外科	委員
武笠 晃丈	熊本大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員長

**1-9 利益相反**

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の構成委員、ガイドライン改訂 working group 委員の利益相反は別に開示する。

**1-10 改訂予定**

2021年3月に改訂を行う予定である。

**1-11 文献検索**

2017年4月の時点までのMEDLINEにて、glioma あるいは glioblastoma を含むキーワードに文献検索を行った。これら機械的文献検索以外に委員によるハンドサーチでの重要文献の追加も適宜行った。そこから、各CQに対して、エビデンスのあるまたは臨床上重要な情報を提供すると考えられた論文を抽出した。

## ◆文献

- 1) Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001–2004) . 13th Edition. Neurol Med Chir (Tokyo). 2014; 54(Suppl): 1–102  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740110/>.
- 2) Kleihues P, Burger PC, Aldape KD, et al. Glioblastoma. In Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK(eds.) : Pathology & Genetics of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, IARC, 2007, pp33–49
- 3) Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multi-forme. Science. 2008;321(5897):1807–1812  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18772396>.
- 4) Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med. 2009;360(8):765–773  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228619>.
- 5) Stewart LA. Chemotherapy in adult high grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet. 2002;359(9311):1011–1018  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937180>.
- 6) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987–996  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>.
- 7) Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst. 1993;85(9):704–710  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8478956>.
- 8) Li J, Wang M, Won M, et al. Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(3):623–630



- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888136>.
- 9) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1350-1354  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070098>.
  - 10) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758010>.
  - 11) Rivera AL, Pelloski CE, Gilbert MR, et al. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2010;12(2):116-121  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20150378>.
  - 12) Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006;9(3):157-173  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530701>.
  - 13) Nounshmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell*. 2010;17(5):510-522  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399149>.

## CQ1 成人初発膠芽腫に対する手術療法はどのような意義があるか？

## 推奨

膠芽腫では、手術後の一般状態が良い場合において、手術による摘出度が高いほど、無増悪生存期間と全生存期間の改善がみられる（推奨グレード C1）。

## 解説

膠芽腫に対する手術摘出度あるいは残存腫瘍量と予後の関係に関しては、古くは術者の感覚によって手術摘出度が決定されていたこともあり、学問的信頼度は低いものであった。

手術摘出度あるいは残存腫瘍量と予後の関係を前方視的試験にて解析した研究は、フィンランドにおいて 2003 年に報告された 30 例の 65 歳以上の悪性神経膠腫症例を、生検と開頭摘出術の 2 群に振り分けたものしか存在しない<sup>1)</sup>（レベル II b）。生存期間中央値は生検群が 85 日〔95%信頼区間（confident interval : CI）：55-157〕、開頭摘出群が 171 日（95%CI : 146-278）で、有意差が確認された〔ハザード比（hazaed ratio : HR）=2.757, 95%CI : 1.004-7.568, p=0.049〕が、無増悪生存期間の有意差は認められなかった（p=0.057）。このような手術摘出度をランダムに振り分ける前方視的試験は、倫理的問題から将来的にも行われる可能性はないと考えられている。したがって、膠芽腫に対する手術摘出度あるいは残存腫瘍量と予後の関係解析は、後方視的検討およびそのメタアナリシスか、さまざまな予後に関する要因をできるだけ均等にした非ランダム化前方視的試験のなかで検討するしかない。

2001 年に Lacroix ら<sup>2)</sup>（レベル III）が、416 例の初発（233 例）および再発膠芽腫を用いて、MRI（magnetic resonance imaging）を用いた術前後の腫瘍容量解析を行い、98%以上の腫瘍摘出が行われた場合に有意に予後改善が得られると報告した。この論文の与えたインパクトは大きく、MRI 画像上の造影領域を全摘出することが膠芽腫を手術する脳神経外科医の目標となった。初発 233 例に限ると、98%以上摘出された 107 例の生存期間中央値は 13 カ月、それ未満の 126 例では 10.1 カ月であり、単変量および多変量解析でも危険率 0.02 をもって有意と検定されている。ただし、この報告は単一施設の後方視的検討結果であることに留意する必要がある。

Stummer らによる、5-アミノレブリン酸（5-ALA）蛍光診断を併用した膠芽腫摘出に関する前方視的臨床試験とその追跡報告<sup>3,4)</sup>（それぞれレベル II b, I b）は、当初の目的であった蛍光診断を用いることにより摘出度が上昇し、生命予後が改善するという結果は得られなかったものの、副次的に膠芽腫に対する MRI 画像上の造影領域の全摘出の意義を明らかにした。243 例の膠芽腫に対する摘出度と生命予後の検討から、全摘出した場合とそうでない場合の生存期間中央値はそれぞれ 16.7 カ月（95%CI : 11.4-14.6）と 11.8 カ月（95%CI : 7.2-10.2）であり、全摘出により 4.9 カ月の生存期間延長が得られると報告された（HR=1.752, 95%CI : 1.258-2.438, p=0.0004）。しかし、年齢（p=0.0123）、KPS（p=0.1714）、重要な部位（p=0.0231）、浸潤度（p=0.1375）と両群の背景に相違があり、結果の解釈には注意が必要であ

る。

2011年に Sanai ら<sup>5)</sup>（レベルⅢ）によって、UCSFにおいて摘出術と標準的放射線化学療法が行われた連続500例の初発膠芽腫における、手術摘出度と予後との検討が報告された。手術摘出度が78%以上であれば生命予後は改善し、95~100%といった高い摘出度になっても摘出度に応じて段階的に予後は良好となるという結果であった<sup>5)</sup>（レベルⅢ）。単一施設での後方視的試験という問題は避けられないが、比較的均一な治療が行われ、慎重な統計解析により評価されたこの報告より、膠芽腫では手術摘出度が高いほど良好な治療予後が得られると考えられる。

以上より、膠芽腫に対しては可能であれば腫瘍容量をできる限り少なくすることを目的とした摘出術が推奨される。しかしながら、これは全症例に対して全摘出を目指すべきかどうかの方向性を決定するものではない。前述の Lacroix らの検討では、MRI画像上の壊死の有無・年齢・KPSの各項目にポイントをつけて4群に分類し、MRI画像上で壊死がなく、より若年で、KPSの高い群において98%以上の摘出の意義が有意であったと報告されている<sup>2)</sup>（レベルⅡb）。さらに脳のどの領域にどのような浸潤形式で腫瘍が存在するかによって、手術適応は大きく異なり、この点に関する議論は未だ不十分であり、コンセンサスが得られていないことに注意すべきである。また手術によって生ずる神経脱落症状は決して無視できないことも常に留意しなくてはならない。目標とすべきことは、最小限の手術合併症と最大限の摘出率を達成することにある。

#### ◆文献

- 1) Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, et al. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people— a randomised study. *Acta Neurochir(Wien)*. 2003;145(1):5-10(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12545256>.
- 2) Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95(2):190-198(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780887>.
- 3) Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, et al. ALA Glioma Study Group. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol*. 2008;10(6):1025-1034(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18667747>.
- 4) Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al. ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008;62(3):564-576; discussion 564-576(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425006>.
- 5) Sanai N, Polley MY, McDermott MW, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115(1):3-8(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417701>.

## CQ2 成人初発膠芽腫に対する放射線治療はどのような意義があるか？

## 推奨 1

70 歳以下の成人初発膠芽腫に対し，放射線治療を行う。照射方法は総線量 60 Gy を 6 週間かけて行う（1 日 1 回 2 Gy，5 日間/1 週間）。（推奨グレード A）

## 推奨 2

成人初発膠芽腫に対する放射線治療として追加および単独での定位放射線照射を行わない。（推奨グレード C2）

## 解説

Anderson らは，1963～1967 年の間に治療された膠芽腫 108 例に対して術後放射線治療施行群（51 例，平均照射量 45 Gy）と未施行群（57 例）の 2 群でランダム化比較試験を行った。その結果，放射線治療未施行群では 1 年生存割合が 0%であったが，放射線治療施行群では 19%であった（ $p < 0.05$ ）<sup>1)</sup>（レベル Ib）。Walker らは，悪性神経膠腫 303 例に対して，手術のみ（42 例），カルムスチン（carmustine：BCNU）化学療法のみ（68 例），放射線治療のみ（93 例），放射線治療とカルムスチン化学療法併用（100 例）の 4 群のランダム化比較試験を施行した。照射に対するカルムスチンの上乗せ効果は統計学的には示されなかったものの，前述の順に生存割合が改善することを報告した（表 1）<sup>2)</sup>（レベル Ib）。

表 1 Walker らの悪性神経膠腫 303 例に対する比較試験（文献 2）の p 値

試験治療 \ 対象治療	BSC 42 例 MST 17.0 Ws	BCNU 68 例 MST 25.0 Ws	Radiation 93 例 MST 37.5 Ws	Radiation + BCNU 100 例 40.5 Ws
BSC	(-)	0.02	0.01	0.01
BCNU	(-)	(-)	0.13	0.06
Radiation	(-)	(-)	(-)	0.26

MST: median survival time (生存期間中央値), Ws: weeks, BSC: best supportive care, BCNU: carmustine  
青字: 有意差を認める

いずれも Cox の log-lank model による

さらに，Walker らは退形成性星細胞腫または膠芽腫の計 467 例に対する術後補助療法として，放射線治療（全脳照射 60 Gy）＋カルムスチン群，放射線治療（全脳照射 60 Gy）＋セムスチン（semustine：methyl-CCNU）群，放射線治療（全脳照射 60 Gy）単独群，セムスチン化学療法単独群の 4 群でのランダム化比較試験を行い，セムスチン化学療法単独群に対して他の放射線治療を含む 3 群が生存割合にて統計学的に有意差をもって上回っていることを報告

した（表 2）<sup>3)</sup>（レベル Ib）。

表 2 Walker らの悪性神経膠腫 467 例に対する比較試験（文献 3）の p 値

試験治療 対象治療	m-CCNU 81 例 MST 24.0 Ws	Radiation 94 例 MST 36.0 Ws	Radiation+BCNU 92 例 MST 51.0 Ws	Radiation+m-CCNU 91 例 MST 42.0 Ws
m-CCNU	(-)	0.016	<0.001	0.006
Radiation	(-)	(-)	0.108	0.668
Radiation + BCNU	(-)	(-)	(-)	0.244

MST : median survival time（生存期間中央値）, Ws : weeks, m-CCNU : semustine, BCNU : carmustine  
青字 : 有意差を認める

いずれも Cox の log-lank model による

さらに 1981 年にはスカンジナビアのグループから興味ある報告がなされている。118 例のテント上星細胞腫 grade III/IV を第 1 群（放射線治療 45 Gy+プラセボ, 45 例）、第 2 群（放射線治療 45 Gy+ブレオマイシン, 45 例）、第 3 群（best supportive care, 38 例）の 3 群にランダム化し生存期間を比較した。ブレオマイシン投与が生存期間延長に寄与することはなかったが、グループ 1, 2 の放射線治療群（生存期間中央値 10.8 カ月）はグループ 3（生存期間中央値 5.2 カ月）に比較して有意に生存期間が延長した<sup>4)</sup>（レベル Ib）。

これらの臨床研究は照射方法や統計学的デザインが古いものであるため、単純に現在の臨床の場にそのまま外挿できるものではないが、best supportive care に比較して放射線治療の有効性を示す証左と考えることができる。

上述の Walker らの臨床研究やスカンジナビアでの臨床試験では全脳照射が採用されていたが、現在は全脳照射ではなく局所照射が一般的に行われている。局所照射と全脳照射の比較試験は存在しないため、局所照射が優れているとの明確なエビデンスはないが、以下の研究報告から局所照射が標準治療であると総合的に勘案されている。

Hochberg らは、膠芽腫での再発は原発巣から 2 cm 以内の局所再発が 90% を占めると報告しており<sup>5)</sup>（レベル III）、他にも膠芽腫の再発は多くが局所再発であるとするいくつかの同様の研究報告がある<sup>6-8)</sup>（いずれもレベル III）。これらの研究報告は、全脳照射が必須ではないことを示唆すると思われる。また、1973 年には、60 例の膠芽腫治療解析から、43.98~52.72 Gy の幅の照射線量において局所照射された症例の生命予後が良い可能性を示唆する後方視的研究報告<sup>9)</sup>（レベル III）や、571 例の悪性神経膠腫に対する臨床試験 Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001 の副次解析において、60.2 Gy（35 回/7 週間）の全脳照射群（406 例）と全脳照射 43 Gy（25 回/5 週間）に 17.2 Gy（10 回/2 週間）の局所照射併用群（155 例）両群間で両群間の生存割合に有意差を認めなかった（ $p=0.30$ ）<sup>10)</sup>（レベル Ib）とする報告から、

全脳照射は回避される傾向にある。

照射線量に関して東京大学のグループは、初発悪性神経膠腫（gradeⅢ／Ⅳ）に対して高線量（80～90 Gy）放射線治療の観察研究の結果から生命予後延長の可能性を示唆しているが、同時高線量群では通常照射群に比べて白質障害が高頻度に観察されたとも報告している<sup>11)</sup>（レベルⅢ）。一方で、1983年、Changらは、悪性神経膠腫626例を登録した第Ⅲ相ランダム化比較試験〔Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ならびに Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)〕において、60 Gy／6～7週から70 Gy／8～9週へ総線量の増加に伴い、性格変化（24% vs 31%）、言語障害（10% vs 17%）、高次機能障害（25% vs 48%）の発症頻度が上昇し、QOLが低下する傾向を示し、かつ生存割合においては、有意な改善はみられなかった<sup>12)</sup>（レベルⅡb）。2005年にStuppらの報告<sup>12,13)</sup>（いずれもレベルⅡb）において、第Ⅲ相試験としては初めて局所照射単独治療（60 Gy，6週間）が成人膠芽腫に対する標準治療群（control arm）に採用され、さらにこの標準治療群に対してテモゾロミドの上乗せ効果が示された。よって、現在のところ高齢者と小児を除く初発成人膠芽腫は、1日1回照射、1日線量2 Gy，6週間で総線量60 Gyの局所照射が世界的に行われている<sup>13)</sup>（レベルⅡb）。

膠芽腫に関する定位放射線照射に関してRTOGは、長径40 mm以下のテント上初発膠芽腫203例に対する定位手術的照射（stereotactic radiosurgery：SRS）の追加の有用性を検証する多施設共同ランダム化比較試験を行っている。BCNU化学療法（80 mg／m<sup>2</sup> 3日間，8週間ごと，6サイクル）に通常放射線治療（60 Gy）を施行する群と同様の治療に加えてSRS（15～21 Gy）を追加する2群を比較検討した。生存期間中央値はそれぞれ13.6カ月（95%CI：11.0-14.8）と13.5カ月（95%CI：11.2-15.2）であり、両群間に統計学的な有意差はなく、通常放射線治療にSRSの上乗せ効果は証明できなかった（p=0.5711）。以上の結果より、初発膠芽腫の治療においては、通常放射線治療にSRSを追加することの有効性がないことが示された<sup>14)</sup>（レベルⅡb）。

現状では成人初発膠芽腫に対する放射線治療として、追加および単独での定位放射線照射を推奨する積極的なエビデンスは乏しい。

#### <注意>

カルムスチン（carmustine：BCNU）：注射薬は国内未承認，徐放性ポリマーは悪性神経セムスチン（semustine：methyl-CCNU）：国内未承認

#### ◆文献

- 1) Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol.* 1978;17(6):475-484(レベルⅠa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/216238>.
- 2) Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978;49(3):333-343(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/355604>.

- 3) Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med.* 1980;303(23):1323-1329(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7001230>.
- 4) Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer.* 1981;47(4):649-652(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6164465>.
- 5) Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology.* 1980;30(9):907-911(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6252514>.
- 6) Garden AS, Maor MH, Yung WK, et al. Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother Oncol.* 1991;20(2):99-110(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1851573>.
- 7) Liang BC, Thornton AF, Jr., Sandler HM, et al. Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg.* 1991;75(4):559-563(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1653309>.
- 8) Levin VA, Maor MH, Thall PF, et al. Phase II study of accelerated fractionation radiation therapy with carboplatin followed by vincristine chemotherapy for the treatment of glioblastoma multi-forme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(2):357-364(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7673023>.
- 9) Ramsey RG, Brand WN. Radiotherapy of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 1973;39(2):197-202(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4352589>.
- 10) Shapiro WR, Green SB, Burger PC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg.* 1989;71(1):1-9(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2661738>.
- 11) Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, et al. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison. *Lancet Oncol.* 2005;6(12):953-960(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321763>.
- 12) Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer.* 1983;52(6):997-1007(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6349785>.
- 13) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-996(レベル

Ib)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>.

- 14) Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmus-tine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):853-860(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15465203>.



**CQ3** 成人初発膠芽腫に対する化学療法の種類と意義はどのようなものがあるか？

#### A テモゾロミド

##### 推奨 1

18 歳以上 70 歳以下の成人初発膠芽腫患者に対して、手術後、経口内服薬テモゾロミドを放射線治療期間中、ならびに放射線終了後投与する（Stupp プロトコール）。（推奨グレード A）

##### 解説

テモゾロミド（temozolomide）は経口薬として腸管吸収性にすぐれた第 2 世代のアルキル化薬で、さらに血液脳関門を通過しやすいという利点を持つ。2005 年に発表された成人初発膠芽腫に対するランダム化比較試験の結果により、その有効性が証明され、膠芽腫に対する標準治療薬と位置づけられた<sup>1)</sup>（レベル Ib）。

上記試験は European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）と National Cancer Institute of Canada（NCIC）両グループを中心とした多施設共同試験であり、18 歳以上 70 歳以下の成人初発膠芽腫 573 例に対して手術後、放射線単独治療（60 Gy）を標準治療（control arm）とし、放射線治療（60 Gy）+テモゾロミド併用化学療法とそれに続くテモゾロミド補助化学療法を試験治療とするランダム化比較試験である。

テモゾロミドの具体的な投与方法は、

① 放射線治療期間中、テモゾロミド 75 mg/m<sup>2</sup>を放射線治療終了日まで 49 日間を上限として連日内服（併用化学療法）。

②放射線治療終了日から 4 週間の休薬期間を設け、以下の維持化学療法を開始する。

③ テモゾロミド 150~200 mg/m<sup>2</sup>を 5 日間内服・23 日間休薬（5-day on/23-day off）とし、28 日を 1 サイクルとした維持化学療法を 6 サイクル行う。

維持化学療法中のテモゾロミド投与量は、1 サイクル時は 150 mg/m<sup>2</sup>/日とし、1 サイクル中に血液毒性を認めなかった場合、2 サイクル以降は 200 mg/m<sup>2</sup>/日に増量を行うこととした（Stupp プロトコール）。この結果、放射線単独治療群（286 例）と Stupp プロトコール群（287 例）の生存期間中央値はそれぞれ、12.1 カ月（95%CI: 11.3-13.0）と 14.6 カ月（95%CI: 13.2-16.8）であり、有意差をもって Stupp プロトコール群の全生存期間延長を認めた（HR = 0.63, 95%CI: 0.52-0.75, p<0.001）。血液毒性は標準治療群と比べると、試験治療群において有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events: CTCAE）でグレード 3 以上の血液毒性の頻度が数%増える程度であった。非血液毒性のなかでは倦怠感が最も多く観察されたが、その出現頻度は標準治療群 26%、試験治療群 33%と両群で有意差はなかった。その他の非血液毒性においても大きな差を認めなかった。有害事象については両群で特記すべき差異はなく、Stupp プロトコールは安全性の高い治療方法であると考えられた。

この臨床試験に関しては、最近長期経過観察の結果が報告された<sup>2)</sup>（レベル Ib）。放射線単

単独治療群と Stupp プロトコール群の生存割合はそれぞれ、2年：10.9% vs 27.2%，3年：4.4% vs 16.0%，4年：3.0% vs 12.1%。5年：1.9% vs 9.8%であり，Stupp プロトコール群で有意差をもって生存割合が高値であった（HR=0.6，95%CI：0.5-0.7， $p<0.0001$ ）。5年という長期生存割合においても，初発膠芽腫に対して Stupp プロトコール群が放射線単独治療群に比較して有効であることが示された。

その後，日本人においても，テモゾロミドの薬物動態や副作用，治療有効性に人種差がないことが証明されている<sup>3,4)</sup>（いずれもレベルⅡa）。

2005年に発表された Stupp プロトコールでは，テモゾロミド補助化学療法は最高6サイクルまでの施行が計画された<sup>1)</sup>（レベルⅡb）。その後の膠芽腫に対する前方視的な臨床研究では補助化学療法を何サイクル行うべきか，サイクル数を規定するような試みはなされておらず，補助化学療法施行サイクル数の標準化に関する論理的根拠は得られていない。以下に補助化学療法施行サイクル数に参考となる臨床研究を掲げる<sup>5,6)</sup>（いずれもレベルⅢ）。

1997～2003年においてドイツの50施設で，悪性神経膠腫患者（gradeⅢ/Ⅳ）を12サイクル以上のテモゾロミド5-day on/23-day offでの治療（施行サイクル数中間値：13サイクル）を行った結果を解析した。その結果，無増悪生存期間中央値は，15.5カ月であり，グレード3以上の有害事象は，約10%であった<sup>5)</sup>。Stupp プロトコールにおいて，補助化学療法を13サイクル前後まで延長することは毒性の観点から容認できる治療法であることが示唆された。

Urgitiらは，後方視的研究において52例の初発膠芽腫を，テモゾロミド（5-day on/23-day off）による補助化学療法を6サイクルで中止した23例と7サイクル以上続けた29例を比較した。両群間で年齢，KPSや手術摘出度，MGMT遺伝子プロモーター領域のメチル化などの予後因子は大きな偏りは認められなかったが，生存期間中央値は，それぞれ16.5カ月と24.6カ月（ $p=0.031$ ）であり，6サイクル以上行った群において，生命予後が延長することを報告した<sup>6)</sup>（レベルⅢ）。

テモゾロミドの薬理作用はDNAにメチル基を付加することに基づくが，その抗腫瘍活性はDNAのグアニン塩基のO6位をメチル化することによるものが最も大きい。MGMTはメチル化グアニン塩基からメチル基を除去しDNAのメチル化を修復し，自身はメチル化され不活性体となる。不活性体であるメチル化MGMTは細胞内で分解される。この修復過程は不可逆的であるため，メチル化DNAの部分が多ければ，MGMTにより修復反応を促進させれば理論上，MGMT活性を著明に低下させることが可能になる<sup>7)</sup>（レベルⅡb）。即ちテモゾロミドを早急に腫瘍細胞に曝露させ，DNAのメチル化を促進し，MGMTによるDNA修復過程を活性化させ，MGMTを枯渇化することにより，テモゾロミド耐性を克服できる可能性が提示されてきた<sup>8,9)</sup>（いずれもレベルⅡa）。

テモゾロミドの曝露期間を増加させる治療法の代表はテモゾロミド増量療法であるが<sup>10,11)</sup>（いずれもレベルⅡa），初発膠芽腫における Stupp プロトコールの維持化学療法部分のテモゾロミドを増量する治療法は以下の臨床試験の結果，その効果を否定された。

RTOG, EORTC と North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) によって初発膠芽腫を対象に行われた第Ⅲ相試験(RTOG0525)は, Stupp プロトコルを標準治療として, Stupp プロトコル維持化学療法部分を 3-week on/1-week off (75–100 mg/m<sup>2</sup>/日) とする試験治療を採用した。1,173 例の登録があり, 833 例がランダム化割り付けされた。その結果, 生存期間中央値(標準治療 16.6 カ月, 試験治療 14.9 カ月,  $p=0.63$ , HR=1.03, 95%CI: 0.88–1.20) と無増悪生存期間中央値(それぞれ 5.5 カ月, 6.7 カ月,  $p=0.06$ , HR=0.87, 95%CI: 0.75–1.00) とともに 2 群間で有意差を示すことができなかった。MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化群は非メチル化群に比べ有意差をもって全生存期間(それぞれ 21.2 カ月, 14.0 カ月,  $p<0.01$ , HR=0.58, 95%CI: 0.48–0.69), 無増悪生存期間(それぞれ 8.7 カ月, 5.7 カ月,  $p<0.01$ , HR=0.61, 95%CI: 0.52–0.73) の延長が示され, 治療反応性 ( $p=0.021$ ) も良好であった。放射線併用期の代表的な有害事象はリンパ球減少症(全症例の 12%), 好中球減少症(全症例の 3.6%), 血小板減少症(全症例の 6.8%) であり, 好中球減少症での治療関連死 1 例が発生したが, 日和見感染症は観察されなかった。維持化学療法期では試験治療群にグレード 3 以上の有害事象が有意差をもって高率に認められ(それぞれ 34%, 53%,  $p<0.001$ ), 多くはリンパ球減少症と疲労であった<sup>12)</sup>(レベル Ib)。

#### <注意>

テモゾロミドの 3-week on/1-week off: 添付文書に記載されていない投与方法で, 国内では承認されていない。

#### ◆文献

- 1) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987–996(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>.
- 2) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC–NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459–466(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269895>.
- 3) Aoki T, Nishikawa R, Mizutani T, et al. Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians. *Int J Clin Oncol.* 2007;12(5):341–349(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17929115>.
- 4) 西川 亮, 渋谷壮一郎, 丸野元彦, 他. 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する Temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討 多施設共同第Ⅱ相試験. 癌と化学

- 療法. 2006;3(9):1279-1285(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16969025>.  
 Nishikawa R, Shibui S, Maruno M, et al. [Efficacy and safety of monotherapy with temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma at first relapse--a phase II clinical study]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006; 33(9): 1279-1285. Japanese
- 5) Hau P, Koch D, Hundesberger T, et al. Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. *Neurology*. 2007;68(9):688-690(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325277>.
  - 6) Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC. Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2012;108(1):173-177(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382781>.
  - 7) Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer*. 2003;88(7):1004-1011(レベル II b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671695>.
  - 8) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1350-1354(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070098>.
  - 9) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758010>.
  - 10) Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia(GICNO). *Br J Cancer*. 2006;95(9):1155-1160(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024124>.
  - 11) Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3357-3361(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664483>.
  - 12) Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4085-4091(レベル II b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101040>.

#### 推奨 2

**Stupp** プロトコール治療を遂行中、放射線治療終了後に偽増悪（pseudoprogression）が示唆される場合はテモゾロミド維持化学療法を継続する。（推奨グレード C1）

#### 解説

Chamberlain らは成人初発膠芽腫に対して、Stupp プロトコールを施行した 51 例中、26

例（51%）で6カ月以内に臨床症状および画像上の増悪を認め、そのうち15例（29%）に腫瘍の再摘出術が行われ、7例の病理所見において壊死像が大部分であったと報告した。この事実より、初期治療早期での画像上の造影病変の増大のみで病勢進行と判断し治療法を変更してしまうと、Stupp プロトコールの治療効果を正確に判定できなくなる可能性を指摘している<sup>1)</sup>（レベルⅢ）。本論文以降、治療早期に造影病変の増大にもかかわらず、臨床症状の悪化に乏しく、摘出組織での組織所見が壊死像主体である病態を偽増悪（pseudoprogression）と呼称することが定着した。

一方、Brandes らは、成人初発膠芽腫に対して Stupp プロトコールを行った症例で、MRI 所見の経過から判断した pseudoprogression の有無と、初回摘出組織の MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化状態との関係について前方視的に検討した。Pseudoprogression の出現と無増悪生存期間・全生存期間の相関についても解析している。103 例中、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化を認めた 36 例、非メチル化症例は 67 例であった。維持化学療法直前に、MRI 上造影病変の増大が観察されたのは 103 例中 50 例であり、この 50 例におけるテモゾロミド（temozolomide）維持化学療法 2 サイクル後の MRI 所見は、pseudoprogression（病変縮小または不変）状態 32 例、true progression（症状増悪の認められた評価病変増大）状態 18 例であった。本 50 例のなかで MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化 23 例のうち pseudoprogression が観察されたものは 21 例（91%）、非メチル化 27 例のうち pseudoprogression が観察されたものは 11 例（41%）であった。以上の結果より、腫瘍の MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化と pseudoprogression の発現に有意な相関が示された（ $p=0.0002$ ）。また、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化と pseudoprogression の出現は、生存期間延長とそれぞれに有意に相関していることが判明した（それぞれ  $p=0.001$ ,  $p=0.045$ ）<sup>2)</sup>（レベルⅡb）。

Pseudoprogression の場合は化学放射線治療後 3 カ月以降に腫瘍縮小が観察される傾向が強くなり、真の増悪との鑑別が可能になってくる。逆に 3 カ月以内では真の増悪例との鑑別が特に問題となってくる<sup>3)</sup>（レベルⅣ）。造影部分の増大にもかかわらず神経症状の悪化のない場合は、pseudoprogression の可能性も考え、さらに数サイクルのテモゾロミドの維持化学療法を追加するのが望ましい。両者の鑑別が困難な場合は、積極的に手術を行い、組織診断を行うことも重要である。今後、さらなる経験の蓄積により、pseudoprogression のより正確な頻度や病態への理解を深めていかなければならない。

#### ◆文献

- 1) Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, et al. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 2007;82(1):81-83(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16944309>.
- 2) Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol.*

2008;26(13):2192-2197(レベルⅡb)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445844>.

- 3) Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):453-461(レベルⅣ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452856>.

### 推奨 3

初発または再発悪性神経膠腫に対するテモゾロミド治療において、適宜ニューモシスチス肺炎に対する予防処置を行う。(推奨グレード C1)

### 解説

初発膠芽腫を対象としたテモゾロミド (temozolomide) 治療の第Ⅱ相試験の中間解析において 15 例中 2 例にニューモシスチス (*pneumocystis jirovecii*) 肺炎が報告され、その予防処置を講じる必要が緊急に発生した<sup>1)</sup> (レベルⅢ)。この際に参考とされたのは human immunodeficiency virus (HIV) 感染者に対するニューモシスチス肺炎予防策であり<sup>2)</sup> (レベルⅡb)、具体的にはスルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole・trimethoprim) 合剤 (ST 合剤：国内承認薬の倍量力価を含有) の内服、またはペンタミジン (pentamidine) の噴霧吸入であった<sup>3)</sup> (レベルⅡa)。この企業主導治験においては、放射線治療時とそれに続く休業期間 4 週間の計 10 週間に、このいずれかの処置が義務づけられ、以降、第Ⅱ相試験<sup>1)</sup> (レベルⅢ)、続く第Ⅲ相試験<sup>4)</sup> (レベルⅡb) においていずれもテモゾロミド併用群にニューモシスチス肺炎は観察されなかった。

ニューモシスチス肺炎の罹患はテモゾロミド使用時のリンパ球減少症や CD4 陽性細胞の減少と関連している可能性が示唆されており、テモゾロミド使用にあたっては適宜その予防策を講じる必要がある<sup>5)</sup> (レベルⅢ)。

上記報告に従って、我が国でのニューモシスチス肺炎の予防対策として

①ST 合剤 1 錠を隔日あるいは連日内服 (4 週間継続を 1 サイクルとする)

②ペンタミジン 300 mg を 1 回噴霧吸引 (4 週間を 1 サイクルとする)

が推奨される。

ST 合剤は安価で、ニューモシスチス肺炎予防の第一選択であるが、皮膚そう痒感、皮疹等の発現頻度が高く、これら症状発現時には速やかに②に変更する。アトバコン (atovaquone) は、2012 年 4 月にニューモシスチス肺炎の予防措置として我が国で保険承認されたが、テモゾロミド使用時のニューモシスチス肺炎予防の第一選択薬ではなく、HIV 感染者やニューモシスチス肺炎のリスクを有する患者 (目安として CD4 陽性細胞数が 200/mm<sup>3</sup> 未満、ニューモシスチス肺炎の既往歴がある等) における予防薬という位置づけで使用されている。

そのほかにテモゾロミド使用時に発生しうる感染症としてサイトメガロウイルス (cytomegalovirus) 感染症があげられる。特にサイトメガロウイルス肺炎は、ST 合剤等によ

るニューモシスチス肺炎予防措置を行っている患者で間質性肺炎様所見が観察された場合には第一に疑う必要がある。ニューモシスチス肺炎患者では血清 $\beta$ -D グルカンが高値であるが、サイトメガロウイルス肺炎・感染症では、血清 $\beta$ -D グルカン正常・pp65 抗原（C7-HRP）の高値が診断の補助となる。サイトメガロウイルス感染症にはガンシクロビル（ganciclovir）の投与が有効である<sup>5)</sup>（レベルV）。

#### <注意>

ペンタミジン（pentamidine）：ニューモシスチス肺炎の予防目的で使用する場合は適応外使用

アトバコン（atovaquone）：ニューモシスチス肺炎の予防目的で使用する場合は、ニューモシスチス肺炎のリスク（CD4 陽性細胞数が目安として 200/mm<sup>3</sup> 未満，ニューモシスチス肺炎の既往歴がある等）を有する患者を対象とする。

#### ◆文献

- 1) Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diag-nosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. J Clin Oncol. 2002;20(5):1375-1382(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870182>.
- 2) Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunode-ficiency virus infection. N Engl J Med. 2000;342(19):1416-1429(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10805828>.
- 3) 西川 亮, 渋井壮一郎, 丸野元彦, 他. 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する Temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討 多施設共同第II相試験. 癌と化学療法. 2006;33(9):1279-1285(レベルII a)
- 4) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-996(レベルII b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>.
- 5) 大野 誠, 沖田典子, 成田善孝. テモゾロミドと日和見感染—ニューモシスチス肺炎とサイトメガロウイルス・B型肝炎ウイルスの活性化について—脳神経外科速報 2013;23(3):316-323(レベルV)

#### 推奨 4

初発または再発悪性神経膠腫に対するテモゾロミド治療を行う場合、血清中の HBs 抗原, HBc 抗体, HBs 抗体を測定し、肝臓専門医や内科医と相談して、その患者の B 型肝炎状態に応じた対応を適切に行う。(推奨グレード C1)

## 解説

以前より HBs 抗原陽性の B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) キャリアに合併した造血器腫瘍や固形がんの患者において、がん薬物療法による HBV の急激な増殖、すなわち HBV の再活性化により致死的な重症肝炎が発症することが知られていた。このような HBV 再活性化は、がん薬物療法を受ける HBV キャリアの 24~53% に発症すると報告されており、劇症化する割合が高く、抗ウイルス薬を投与しても予後不良である<sup>1)</sup> (レベル V)。したがって、がん薬物療法を受ける HBV キャリアでは、肝炎が発症する前から抗ウイルス薬の投与を開始することが重要である<sup>1)</sup> (レベル V)。一方、HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性の HBV 既往感染例では、従来は臨床的には疾病の治癒状態と考えられてきたが、肝臓や末梢血単核球内では低レベルながら HBV-DNA の複製が長時間持続し、リツキシマブ (retuximab) などの免疫抑制作用のある薬剤の投与により、HBV の再活性化と重症肝炎が発生することも明らかになっている<sup>1)</sup> (レベル III)。このような既往感染例からの HBV 再活性化を de novo B 型肝炎と呼び、その頻度は移植後やリツキシマブを含む併用化学療法などを受けた高リスク群で 10~20%、通常の全身化学療法では 1.0~2.7% と報告されている<sup>1)</sup> (レベル V)。HBV 再活性化には不明な点も多いものの、がん化学療法薬や免疫抑制薬の投与により HBV が免疫系のサーベイランスから逃れ肝細胞内で増殖し、主には治療終了後に生じる cytotoxic T cell の rebound immune response により、広範な感染肝細胞の破壊を伴う重症肝炎が惹起されるものと考えられている。また HBV 遺伝子には glucocorticoid enhancement element が存在し、ステロイドにより直接的にウイルス複製が助長されることも要因の一つとされている<sup>1)</sup> (レベル V)。

初発膠芽腫において Stupp プロトコールの放射線化学療法後早期に、HBV の再活性化を来たし、重症肝炎を呈した症例が 4 例報告されている<sup>25)</sup> (いずれもレベル IV)。4 例中 3 例で初期治療前の HBs 抗原が陽性、1 例は不明であり、ステロイド使用・不使用、使用状況の詳細も記載されていない。そのためテモゾロミド (temozolomide) によるリンパ球減少、特に CD4 陽性細胞の細胞数低下・機能低下が直接 HBV 再活性化に関連しているとは断定できないが、4 例中 1 例は重症肝炎により死亡していることや、HBV 再活性化による重症肝炎は致死率が高いことは衆知の事実であるため、テモゾロミド使用に際しては HBV 再活性化について十分な注意喚起が必要である。

我が国における HBV 感染者は総人口の 0.8%、約 100 万人程度存在すると推定されており、厚生労働省「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班」および「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の合同ワーキンググループは、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」を策定している<sup>1)</sup> (レベル III)。それによれば、免疫抑制・化学療法を受ける全患者に対して HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のスクリーニング検査を行い、HBs 抗原陽性例すなわち HBV キャリアでは肝臓専門医と十分な連携を取りながら抗ウイルス薬の投与を行うよう推奨されている。一方、HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性の HBV 既往感染例については、HBV-DNA 定量の定期的なモニタリングを行



うこととしている。すなわち、de novo B型肝炎ではその発症に先立ってHBV-DNA量が上昇するため、HBV-DNA量が検出感度以上になった時点で直ちに抗ウイルス薬投与を開始するとされている。また、de novo B型肝炎の多くががん薬物療法の終了後に発症しているため、HBV-DNAのモニタリングは治療期間中および終了後も少なくとも12カ月まで継続すべきとしている。これら記載は臨床試験からの知見の裏打ちには乏しいが、HBV再活性化による重症肝炎は致死率が高いことから、上記「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に沿った対応が望ましい<sup>1)</sup>。

#### ◆文献

- 1) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. 肝臓. 2009;50(1):38-42(レベルV)
- 2) Chheda MG, Drappatz J, Greenberger NJ, et al. Hepatitis B reactivation during glioblastoma treatment with temozolomide: a cautionary note. Neurology. 2007;68(12):955-956(レベルIV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372135>.
- 3) Grewal J, Dellinger CA, Yung WK. Fatal reactivation of hepatitis B with temozolomide. N Engl J Med. 2007;356(15):1591-1592(レベルIV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429098>.
- 4) Fujimoto Y, Hashimoto N, Kinoshita M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with temozolomide for malignant glioma: a case report and recommendation for prophylaxis. Int J Clin Oncol. 2012;17(3):290-293(レベルIV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21809177>.
- 5) Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after glioblastoma treatment with temozolomide—case report. Neurol Med Chir(Tokyo). 2011;51(10):728-731(レベルIV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027252>.

## B ニトロソウレア系薬剤

### 推奨 5

初発成人膠芽腫に対してニムスチン単剤あるいはニムスチンを含む化学療法を用いる。(推奨グレード C1)

### 解説

1980年のWalkerらの報告で、悪性神経膠腫に対してニトロソウレア系薬剤と放射線治療を含む治療法の予後が良好な傾向にあったことから、米国を中心に、神経膠腫に対してはニトロソウレア系薬剤 [カルムスチン (carmustine : BCNU), セムスチン (semustine : methyl-CCNU), ロムスチン (lomustine : CCNU)] が中心的な治療薬となった<sup>1)</sup> (レベルIII)。1993年、初発退形成星細胞腫 (2,362例)、膠芽腫 (3,004例) を対象とした大規模なメタアナリシ

スが行われ、放射線治療にニトロソウレア系薬剤を併用することにより、1年生存割合が10.1%上昇した（95%CI：6.8-13.3%）という報告がなされた<sup>2)</sup>（レベルIa）。以降、ニトロソウレア系薬剤を併用する化学放射線療法が世界的に初発退形成星細胞腫および膠芽腫に対する標準治療であると考えられるようになった。日本では、2006年にテモゾロミド（temozolomide）が保険適用となるまで放射線治療と国内承認薬であるニムスチン（nimustine：ACNU）の併用療法が膠芽腫において、第Ⅲ相試験はなされていないものの、いわばみなし標準治療として広く行われていた<sup>3-5)</sup>（いずれもレベルⅢ）。

ニムスチンを含む化学療法は膠芽腫に対して一定の効果は示しているものの、テモゾロミドとの抗腫瘍効果を比較する第Ⅲ相試験や放射線治療への上乗せ効果を検証する第Ⅲ相試験は行われていない。またニムスチンを含む化学療法はテモゾロミドに比べ有害事象が強い傾向があるという側面もある。以下に、成人初発膠芽腫に対して放射線治療とニムスチン単独、あるいはニムスチンを含む化学療法の効果を評価した臨床研究を紹介する。

京都脳腫瘍グループは、97例の初発膠芽腫に対して、放射線治療（60 Gy）とニムスチン（60 mg/m<sup>2</sup> 第1治療日）、カルボプラチン（carboplatine）（110 mg/m<sup>2</sup> 第1治療日）、ビンクリスチン（vincristine）（0.6 mg/m<sup>2</sup> 第1・8・15治療日）、インターフェロン-β（interferon-β）（10 μg/日、週3回、第1週から第7週まで）併用化学療法の効果と安全性を第Ⅱ相試験で検討した。グレード3以上の毒性は10~20%を示した。無増悪生存期間中央値は10カ月（95%CI：8-12）であり、生存期間中央値は16カ月（95%CI：13-20）であった<sup>6)</sup>（レベルⅡa）。

ドイツのNeuro-Oncology Workingグループ（NOA）は、初発悪性神経膠腫患者に対して標準的放射線療法に併用する化学療法をニムスチン+シタラビン（cytarabine：Ara-C）群とニムスチン+テニポシド（teniposide：VM26）群の2群にランダム化割り付けする第Ⅲ相試験を計画した（NOA-01）。1994~2000年まで、375例の患者が登録され、初発膠芽腫おける生存期間中央値はそれぞれ15.7カ月と17.3カ月、2年生存割合はそれぞれ29%と25%であり、両群間に有意差を認めなかった（HR=1.02, p=0.889）<sup>7)</sup>（レベルIb）。

また、英国では1988~1997年の間に15施設で悪性神経膠腫674例の患者を対象にランダム化比較試験が行われた。放射線治療単独群と放射線治療に併用してPCV療法（プロカルバジン（procarbazine）100 mg/m<sup>2</sup> 第1~10治療日、ロムスチン100 mg/m<sup>2</sup> 第1治療日、ビンクリスチン1.5 mg/m<sup>2</sup>（最大2 mg）第1・8・15治療日）を6週間ごとに施行する2群を設定し、PCV療法の上乗せ効果を検証した。放射線単独治療群310例、PCV療法併用群307例が登録され、生存期間中央値は放射線単独治療群9.5カ月に対してPCV療法併用群10カ月であり、両者の間に有意差はなかった（HR=0.95, 95%CI：0.81-1.11, p=0.50）。よって、悪性神経膠腫に対してPCV療法は有意な上乗せ効果を示すことはできなかった<sup>8)</sup>（レベルIb）。

Japan Clinical Oncology Group（JCOG）は、悪性神経膠腫（星細胞腫 gradeⅢ/Ⅳ）に対して放射線治療に加えてニムスチン80 mg/m<sup>2</sup>を第1および第36治療日に投与する対象治療群（A群）とプロカルバジン80 mg/m<sup>2</sup>（第1~10治療日および第36~45治療日連日投与）

＋ニムスチン 80 mg/m<sup>2</sup>（第 8 および第 43 治療日）を投与する試験治療群（B 群）の 2 群を比較検討した（JCOG0305）。維持療法として、それぞれの化学療法を 56 日ごとに 12 サイクル繰り返す予定とした。19 施設より 111 例が登録された。膠芽腫に限れば生存期間中央値は A 群（40 例）16.2 カ月、B 群（41 例）18.7 カ月、無増悪生存期間中央値は A 群 6.0 カ月、B 群 6.3 カ月であった。全生存期間では両群間に有意差は認められなかった。有害事象として、グレード 3 以上の白血球減少は、A 群 38.9%、B 群 73.2%、血小板減少は A 群 5.6%、B 群 50.0% に観察された<sup>9)</sup>（レベル II a）。

#### <注意>

カルムスチン（carmustine：BCNU）：注射薬は国内未承認、徐放性ポリマーは悪性神経膠腫に対して承認

セムスチン（semustine：methyl-CCNU）：国内未承認

ロムスチン（lomustine：CCNU）：国内未承認

カルボプラチン（carboplatin）：膠芽腫に対しては適応外使用

シタラビン（cytarabin：Ara-C）：膠芽腫に対しては適応外使用

テニポシド（teniposide：VM26）：国内未承認

#### ◆文献

- 1) Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med.* 1980;303(23):1323-1329(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7001230>.
- 2) Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer.* 1993;71(8):2585-2597(レベル Ia)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453582>.
- 3) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al. Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg.* 1986;64(1):53-57(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3455717>.
- 4) Matsutani M, Nakamura O, Nakamura M, et al. Radiation therapy combined with radiosensitizing agents for cerebral glioblastoma in adults. *J Neurooncol.* 1994;19(3):227-237(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7807173>.
- 5) Yoshida J, Kajita Y, Wakabayashi T, et al. Long-term follow-up results of 175 patients with malignant glioma: importance of radical tumour resection and postoperative adjuvant therapy with interferon, ACNU and radiation. *Acta Neurochir (Wien)* . 1994;127(1-2):55-59(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7942182>.
- 6) Aoki T, Takahashi JA, Ueba T, et al. Phase II study of nimustine, carboplatin, vincristine, and interferon-beta with radiotherapy for glioblastoma multiforme: experience of the Kyoto Neuro-Oncology Group. *J Neurosurg.* 2006;105(3):385-391(レ

ベル II a)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16961130>.

- 7) Weller M, Muller B, Koch R, et al. Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3276-3284(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12947063>.
- 8) Medical Research Council Brain Tumor Working P. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):509-518(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208845>.
- 9) Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, et al. Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):511-521(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228988>.

## C インターフェロン-β

### 推奨 6

成人初発膠芽腫患者に対して、Stupp プロトコールへのインターフェロン-β の併用投与を行わない。(推奨グレード C2)

### 解説

強い抗ウイルス作用を有する生理活性物質として同定された I 型インターフェロン(interferon α/β) は、抗腫瘍作用を含めた様々な作用を示し、1980 年頃より、国内外で膠芽腫・悪性神経膠腫治療に使用されてきた<sup>1)</sup>(レベル II a)。1994 年、Yoshida らは過去 20 年間において放射線とニムスチンとインターフェロン-β の併用で治療を行った悪性神経膠腫 175 例(110 例の膠芽腫と 65 例の退形成星状細胞腫)の長期成績を後方視的に解析し報告した。完全寛解例(全摘出例と治療による完全反応例を含む)は 23%であり、完全寛解例の 3 年および 5 年生存割合はそれぞれ 42%と 24%であった。問題となる有害事象は観察されなかった<sup>2)</sup>(レベル III)。2006 年には Colman らが初発膠芽腫 109 例に対するインターフェロン-β の補助療法の第 II 相試験の結果を報告した。初発膠芽腫に対して手術後放射線治療を行い、その後インターフェロン-β (600 万単位/body, 筋肉内投与)を週 3 回投与した。生存期間中央値は 13.4 カ月であり、同施設での historical control に比較して有意差はないものの生存期間が延長する傾向を認めた(HR=1.27, 95%CI:0.94-1.63, p=0.19)<sup>3)</sup>(レベル II a)。

一方、Natsume らは、ヒトグリオーマ細胞株に於いて、インターフェロン-β が p53 の誘導を介して O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT)の発現を抑制し、グリオーマ細胞のテモゾロミド感受性を高めることを示した<sup>4)</sup>。また、in vivo モデルにおいてもインターフェロン-β はテモゾロミドの治療効果を高めることを示した<sup>5)</sup>。

これらの臨床研究結果や基礎実験のデータから、現在の標準治療である **Stupp** プロトコールにインターフェロン-β を併用することで、さらなる治療効果が得られる可能性が仮説として提唱され、本邦でインターフェロン-β とテモゾロミド併用療法の第 I 相試験 (**INTEGRA study**) が行われた<sup>6)</sup>。初発および再発悪性神経膠腫(膠芽腫, 退形成性星細胞腫, または, 退形成性乏突起膠細胞系腫瘍)を対象とし、**Stupp** プロトコールの放射線・テモゾロミド併用療法期にインターフェロン-β (300 万単位/回, 隔日週 3 回点滴静注)を併用, 維持治療期にはテモゾロミド(5 日間投与, 28 日間隔)にインターフェロン-β(300 万単位/回/日, 28 日間隔)を併用し, 6 サイクル以上施行することとした。初発例には導入・維持治療両方が, 再発例には維持治療が行われた。その結果, 有害事象は, 初回再発退形成性星細胞腫に対するテモゾロミド単独療法の国内第 II 相試験と比べて大きな違いはなく, 同治療の安全性は認容できると考えられた<sup>6)</sup> (レベル II b)。さらに, **Motomura** らによる, 初発成人膠芽腫連続 68 症例の後方視的解析では, 対照群(**Stupp**プロトコール)の生存期間中央値 12.7 カ月に対しインターフェロン-β 併用群は 19.9 カ月であった<sup>7)</sup>(レベル III)。特に予後不良と考えられる **MGMT** プロモーター非メチル化症例に限定した解析でも, 生存期間中央値は対照群 12.5 カ月に対し, インターフェロン-β 併用群は 17.2 カ月で生存期間延長効果を認めた。多変量解析では, インターフェロン-β の併用は, 独立した予後予測因子であった。

これらの結果を踏まえ, 2010 年 4 月より, 初発成人膠芽腫(20~75 歳)に対する, インターフェロン-β +テモゾロミド併用化学放射線療法の **Stupp**プロトコールに対する優越性を探索する多施設共同ランダム化第 II 相試験 (**JCOG0911**) が行われた<sup>8)</sup> (レベル Ib)。122 名が登録され, 試験治療群には導入治療部分の **Stupp** プロトコールにインターフェロン-β (300 万単位/回, 隔日週 3 回点滴静注)を併用, 維持治療は **Stupp** プロトコールの維持化学療法部分にインターフェロン-β (300 万単位/回/日, 28 日間隔)を併用し, 2 年間継続することとした。対照群は **Stupp** プロトコールを 2 年間継続することとした。生存期間中央値は対照群 20.3 カ月に対してインターフェロン-β 群 24 カ月で, 試験治療の優越性は示されなかった(HR 1.00, 95% CI 0.65–1.55; one-sided log rank p = 0.51)。無増悪生存期間中央値は, 対照群 10.1 カ月に対してインターフェロン-β 群 8.5 カ月であった(HR 1.25, 95% CI 0.85–1.84; two-sided p = 0.25)。サブグループ解析にて, 男性, 若年(49 歳以下), **ECOG PS0** の患者において, 試験治療群で生存期間が延長されたが有意差は認めなかった。好中球減少やリンパ球減少などの有害事象が試験治療群で多く観察された<sup>8)</sup> (レベル Ib)。

#### ◆文献

- 1) 永井政勝. 悪性脳腫瘍に対する BRM 療法の進歩. 癌と化学療法. 1991;18(2):188-94(レベル II a)
- 2) Yoshida J, Kajita Y, Wakabayashi T, et al. Long-term follow-up results of 175 patients with malignant glioma: importance of radical tumour resection and postoperative adjuvant therapy with interferon, ACNU and radiation. Acta Neurochir(Wien). 1994;127(1-2):55-59(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7942182>.
- 3) Colman H, Berkey BA, Maor MH, et al. Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of conventional radiation therapy followed by treatment with recombinant

- interferon-beta for supratentorial glioblastoma: results of RTOG 9710. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):818-824(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887285>.
- 4) Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T, et al. IFN-beta down-regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide. *Cancer Res.* 2005;65(17):7573-7579  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140920>.
- 5) Natsume A, Wakabayashi T, Ishii D, et al. A combination of IFN-beta and temozolomide in human glioma xenograft models: implication of p53-mediated MGMT downregulation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61(4):653-659  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564708>.
- 6) Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, et al. A multicenter phase I trial of combination therapy with interferon-beta and temozolomide for high-grade gliomas (INTEGRA study) : the final report. *J Neurooncol.* 2011;104(2):573-577(レベル II b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21327711>.
- 7) Motomura K, Natsume A, Kishida Y, et al. Benefits of interferon-β and temozolomide combination therapy for newly diagnosed primary glioblastoma with the unmethylated MGMT promoter: A multicenter study. *Cancer.* 2011;117(8):1721-1730  
 (レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21472719>.
- 8) JCOG0911 : <http://www.jcog.jp/basic/clinicaltrial/index.html> (レベル Ib)

#### D カルムスチン徐放性ポリマー

##### 推奨 7

成人初発膠芽腫手術においてカルムスチン徐放性ポリマーを留置する。(推奨グレード C1)

##### 解説

悪性神経膠腫の化学療法は、全身毒性などの限界より高濃度薬剤を腫瘍へ十分に到達させることが困難である。Sipos らのグループは、生物分解性ポリマーにがん化学療法薬を包み込んで局所的に徐放する方法を開発した<sup>1)</sup> (レベル II b)。

続いて同薬が初発悪性神経膠腫 (grade III/IV) 患者においても有効なことを検証するためのランダム化比較試験が施行された。同意取得後、手術前にカルムスチン (carmustine: BCNU) 徐放性ポリマー処置群とプラセボ群にランダム化割り付けされた患者において、摘出術中の迅速病理診断で悪性神経膠腫の疑いと診断された場合、カルムスチン徐放性ポリマーまたはプラセボが腫瘍摘出腔に留置された。両群で 244 例が登録され、全例に手術後 60 Gy の放射線治療が行われた。生存期間中央値はカルムスチン徐放性ポリマー群で 13.9 カ月、プラセボ群 11.6 カ月であり、有意差をもってカルムスチン徐放性ポリマー群が優れていた (HR=0.71, 95% CI : 0.52-0.96, p=0.03)。また、有害事象に大きな差は観察されなかった<sup>2)</sup> (レベル Ib)。ただし、膠芽腫に限っての解析 (カルムスチン徐放性ポリマー群 101 例、プラセボ群 106 例) では全生存期間に有意差は認められなかった (HR=0.76, 95% CI : 0.55-1.05, p=0.10)。

上記以外の成人初発膠芽腫に対するカルムスチン徐放性ポリマー留置を含めた治療成績の

検討は後方視的なものである。Johns Hopkins Hospital からの報告では初発膠芽腫に対しカルムスチン徐放性ポリマー留置後放射線治療を行った 78 例の生存期間中央値 12.4 カ月、カルムスチン徐放性ポリマー留置後 Stupp プロトコルを施行した 30 例の生存期間中央値 20.7 カ月であった<sup>3)</sup>（レベルⅢ）。Göttingen University からの報告では 44 例の成人初発膠芽腫に対し、カルムスチン徐放性ポリマー留置後 Stupp プロトコルを施行した場合、無病生存期間中央値 7.0 カ月、生存期間中央値 12.7 カ月であった<sup>4)</sup>（レベルⅢ）。さらにこれらを含めた臨床研究を総括した報告によれば、成人膠芽腫新規診断例に対してカルムスチン徐放性ポリマー留置を含む化学放射線治療成績は概ね良好であるが、予後因子にばらつきが有り、Stupp プロトコルと前方視的な比較検証はなされておらず、あくまで後方視的研究という制限をもって評価すべき結果となっている<sup>5)</sup>（レベルⅢ）。

一方で徐放性ポリマー製剤留置後の本剤の CT/MRI 上の特徴的な経時的変化や air 形成<sup>6,7)</sup>（いずれもレベルⅢ）、摘出腔の進行性増大<sup>8)</sup>（レベルⅢ）といった諸現象、本剤留置後、周囲脳実質の浮腫増強、手術創治癒遷延、髄液漏、頭蓋内感染、BCNU 成分の脳室系への拡散等も留意すべき項目である<sup>5,8,9)</sup>（いずれもレベルⅢ）。

#### ◆文献

- 1) Sipos EP, Tyler B, Piantadosi S, et al. Optimizing interstitial delivery of BCNU from controlled release polymers for the treatment of brain tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;39(5):383-389(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054951>.
- 2) Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable car-mustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003;5(2):79-88(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672279>.
- 3) McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2009;110(3):583-588(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046047>.
- 4) Bock HC, Puchner MJ, Lohmann F, et al. First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: a multicenter experience. *Neurosurg Rev.* 2010;33(4):441-449(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20706757>.
- 5) Gutenberg A, Lumenta CB, Braunsdorf WE, et al. The combination of carmustine wafers and temozolomide for the treatment of malignant gliomas. A comprehensive review of the rationale and clinical experience. *J Neurooncol.* 2013;113(2):163-174(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23535992>.
- 6) Hammoud DA, Belden CJ, Ho AC, et al. The surgical bed after BCNU polymer wafer placement for recurrent glioma: serial assessment on CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(5):1469-1475(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12704070>.
- 7) Prager JM, Grenier Y, Cozzens JW, et al. Serial CT and MR imaging of carmustine

wafers. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21(1):119-123(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669235>.

- 8) Della Puppa A, Rossetto M, Ciccarino P, et al. The first 3 months after BCNU wafers implantation in high-grade glioma patients: clinical and radiological considerations on a clinical series. Acta Neuro-chir(Wien). 2010;152(11):1923-1931(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20703889>.
- 9) De Bonis P, Anile C, Pompucci A, et al. Safety and efficacy of Gliadel wafers for newly diagnosed and recurrent glioblastoma. Acta Neurochir(Wien). 2012;154(8):1371-1378(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718138>.

## E 血管新生阻害薬

### 推奨 8

成人初発膠芽腫患者に対して、Stupp プロトコールにベバシズマブの併用を考慮してもよい。  
 (推奨グレード C1)

### 解説

ベバシズマブ (bevacizumab) は血管上皮成長因子に対するヒト化モノクローナル抗体であり、我が国では初発および再発の悪性神経膠腫の他、大腸がん、肺がん、乳がん、卵巣がん、子宮頸がんに対する治療薬として承認を得ている薬剤である。成人初発膠芽腫に対するベバシズマブの Stupp プロトコールへの上乗せ効果を二重盲検法で検証したランダム化第Ⅲ相試験は AVAglio 試験と RTOG0825 試験の 2 つであり、いずれもその結果が 2014 年に発表された<sup>1,2)</sup>。

AVAglio 試験では、co-primary endpoints の 1 つである無増悪生存期間は、中央値でプラセボ群 6.2 カ月、ベバシズマブ群 10.6 カ月であり、HR 0.64 (95%CI : 0.55-0.74,  $p < 0.0001$ ) とベバシズマブ群において有意な延長を認めた<sup>1)</sup> (レベル Ib)。このベバシズマブ群での無増悪生存期間の延長は、サブグループ横断的に認めていた。もう 1 つの primary endpoint である全生存期間は、中央値でプラセボ群 16.7 カ月、ベバシズマブ群 16.8 カ月、HR 0.88 (95% CI : 0.76-1.02,  $p = 0.010$ ) と両群に有意差を認めなかった。

RTOG0825 試験では、主要評価項目の 1 つである無増悪生存期間は、中央値でプラセボ群 7.3 カ月、ベバシズマブ群 10.3 カ月であり、HR 0.79 (95%CI : 0.66-0.94,  $p = 0.007$ ) という AVAglio 試験と同様の結果であった<sup>2)</sup> (レベル Ib)。しかし、RTOG0825 試験では無増悪生存期間に関してあらかじめ有意水準を両側検定で  $p < 0.004$  と設定しているため、この結果は統計学的に有意水準には達していないと判定された。もう 1 つの主要評価項目である全生存期間は、中央値でプラセボ群 16.1 カ月、ベバシズマブ群 15.7 カ月、HR 1.13 (95%CI : 0.97-1.37,  $p = 0.21$ ) と有意差を認めなかった。

このように 2 つの試験において、無増悪生存期間と全生存期間は数値としてはほぼ一致した結果が得られ、主要評価項目のうち無増悪生存期間はベバシズマブ群で一定の延長を認めた。



しかしながら、両試験の画像上の無増悪生存期間が、特に血管新生阻害療法の画像評価による病変の真の増悪の判定での弱点が指摘されている MacDonald 基準により測定されていることから、結果の解釈には注意が必要である。実際、より厳密なエンドポイントとされる全生存期間は、いずれの試験でも上乗せ効果を確認できなかった。なお、クロスオーバーの比率、すなわちプラセボ群において再発時にベバシズマブを使用している症例の割合は、AVAglio 試験では約 30%、RTOG0825 試験では約 50% ではないため、これらの試験から再発時にベバシズマブを初めて投与することの全生存期間への影響を判断することは難しい。

QOL の検討においては、2 つの試験での評価結果が一致しなかった。AVAglio 試験では、secondary endpoint の 1 つとして QOL 解析を掲げ、health-related QOL に関する EORTC QLQ-C30 と脳腫瘍特異的な指標である BN20 を評価の指標とした。主な解析項目として QLQ-C30 では全般的健康状態、身体機能、社会生活機能を、BN20 では運動機能、コミュニケーション能力の 5 項目と事前に設定し経時的に測定したのに加え、その他の 21 項目についても評価を行った<sup>3)</sup> (レベル III)。質問票のスコア (100 点満点換算) が試験前のベースラインから、10 点以上低下した場合を悪化と定めた。悪化までの期間をプラセボ群とベバシズマブ群で比較したところ、上記 5 つの項目すべてにおいてベバシズマブ群で悪化までの期間が延長しており ( $p < 0.001$ )、その他 21 項目についても、ベバシズマブで有意に悪化までの期間が延長していた ( $p < 0.05$ )。ただし、ほとんどの項目でベースラインからの低下は 10 点未満で、両群ともに臨床的に意味のあるほどの変化を認めなかった。Health-related QOL の低下は再発進行時に認めており、無増悪の間はベバシズマブ上乗せが health-related QOL に与える影響は特になかった。屋内生活の自立が可能な目安とされる KPS 70 以上の状態が、中央値でプラセボ群 6 カ月に対してベバシズマブ群 9 カ月と 3 カ月延長した。ベバシズマブ群の方が、ステロイドを必要とする患者が少なかった。

一方、RTOG0825 試験では、附随研究として臨床症状評価に MD Anderson 症状評価表-脳腫瘍版 (MDASI-BT) を、認知機能評価に HVLTR, TMT, COWA を、QOL の評価に EORTC QLQ-C30/BN20 を用い、これらの指標を同一症例で経時的に追跡評価した。事前に定めたプロトコルに従い PD となった症例はその時点からこの解析から除外されている。その結果、ベバシズマブ群において経時的にこれらいずれのスコアも悪化する傾向が認められた。

このように両試験とも無増悪生存期間はベバシズマブ投与によって延長しているにもかかわらず、health-related QOL 評価、認知機能評価の結果は、2 つの試験で一致しなかった。その原因には、QOL 解析方法の違いが挙げられているが、その他に調査票回収率など調査のコンプライアンスの関与も考えられる。AVAglio 試験では QOL 検査が副次評価項目であったため、試験開始後 1 年の時点ではほぼ 8 割の患者で施行されているが、RTOG0825 試験では QOL 解析は附随研究に位置づけられており、試験開始から 34~46 週の時点での検査結果回収率が約 5 割に留まっている。ただし、health-related QOL に関しては、再発進行に伴い増悪した患者を除けば、両試験ともベバシズマブ上乗せによる改善は認めないという点で、共通した結果であった。

有害事象について AVAglio 試験では、重篤な有害事象は、プラセボ群 (25.6%) よりベバシズマブ群 (38.8%) で有意に多く認め (p < 0.001)、同様に、グレード 3 以上の有害事象は、プラセボ群 (51.3%) よりベバシズマブ群 (66.8%) で有意に多く認めた (p < 0.001)。ベバシズマブ群において高血圧 (グレード 3 以上: 11.3%) や蛋白尿 (同: 5.4%) がプラセボ群に比べて多く観察された。また動脈塞栓血栓症もグレード 3 以上の症例が 5.0%とプラセボ群の 1.3%より多かった (p = 0.003)。その他のベバシズマブ群でより多く観察された重篤な有害事象は、出血、創傷治癒合併症、消化管穿孔、うっ血性心不全であった。RTOG0825 試験では、ベバシズマブ群で多くみられた化学放射線療法時の重篤な有害事象は、好中球減少 (7.3% vs. 3.7%) と血栓塞栓症 (10.2% vs. 7.7%) であり、維持療法中の重篤な有害事象もベバシズマブ群で多く、高血圧 (4.2% vs. 0.9%)、血栓塞栓症 (7.7% vs. 4.7%)、創傷治癒障害 (1.5% vs. 0.9%)、疲労 (13.1% vs. 9.0%)、消化管穿孔 (1.2% vs. 0.4%)、出血 (1.5% vs. 0.9%)、好中球減少 (10.0% vs. 5.1%) であった。このように、両試験の有害事象プロファイルは類似した結果であり、ベバシズマブ群では重篤な有害事象が多く観察された。ただし、AVAglio 試験データの有害事象を中心とした解析では、これら有害事象は、標準治療や再手術の施行の障害になるほどのものではないとの結果も報告されている<sup>4)</sup> (レベル III)。

このように、両試験ともに全生存期間の延長が認められないため、ベバシズマブ投与により効果を認めるサブグループを同定することが重要と考えられる。AVAglio 試験で増悪時に治療が行われなかった症例を解析すると、ベバシズマブ投与群での全生存期間の延長を認めるため、増悪時に治療ができそうもない初発膠芽腫患者に対しては、Stupp プロトコールへの上乗せ効果が期待できる可能性があると考えられた<sup>5)</sup> (レベル III)。また、AVAglio 試験にて収集した腫瘍検体の遺伝子発現解析から proneural, mesenchymal, proliferative, unclassified 群に分けて予後との関連を検証したところ、IDH1 wild-type の proneural type でベバシズマブ上乗せ効果が認められた (全生存期間 12.8 カ月 vs. 17.1 カ月, p = 0.002)<sup>6)</sup> (レベル III)。これにより、初発膠芽腫では IDH1 wild-type の proneural type がベバシズマブの治療効果予測因子であることが示唆されたが、この結果が実臨床に反映されるためには、proneural type を同定しうる比較的容易な検査法の開発が必要であり、また他のコホートにおける validation も望ましく、現時点での臨床的な有用性は限定的である。

#### ◆文献

- 1) Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. 2014; 370: 709-722(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24552318>.
- 2) Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. 2014; 370: 699-708(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24552317>.
- 3) Taphoorn MJ, Henriksson R, Bottomley A, et al. Health-Related Quality of Life in a Randomized Phase III Study of Bevacizumab, Temozolomide, and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. J Clin Oncol. 2015; 33: 2166-2175(レベル III)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014298>.

- 4) Saran F, Chinot OL, Henriksson R, et al. Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: comprehensive safety results during and after first-line therapy. Neuro Oncol. 2016; 18: 991-1001(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809751>.
- 5) Chinot OL, Nishikawa R, Mason W, et al. Upfront bevacizumab may extend survival for glioblastoma patients who do not receive second-line therapy: an exploratory analysis of AVAglio. Neuro Oncol. 2016; 18: 1313-1318(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006178>.
- 6) Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, et al. Patients With Proneural Glioblastoma May Derive Overall Survival Benefit From the Addition of Bevacizumab to First-Line Radiotherapy and Temozolomide: Retrospective Analysis of the AVAglio Trial. J Clin Oncol. 2015; 33: 2735-2744(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124478>.

**CQ4 悪性神経膠腫（初発・再発）を含めた悪性脳腫瘍に対して、開頭腫瘍摘出術の際のタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的療法は有効か？**

**推奨**

悪性神経膠腫（初発・再発）を含めた悪性脳腫瘍に対して、開頭腫瘍摘出術の際のタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的療法を考慮してもよい。（推奨グレード C1）

**解説**

光線力学的治療（**photodynamic therapy**）は、光感受性物質（**photosensitizer**）と低出力レーザーの光線力学的反応で発生する一重項酸素の細胞障害を用いる治療である。光線力学的治療は、我が国では、肺癌、食道癌、胃癌、子宮頸癌／異形成、加齢黄斑変性症、悪性脳腫瘍に対する治療として承認を得ている。悪性神経膠腫（初発・再発）を含めた悪性脳腫瘍に対するタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的療法の効果を検証した臨床試験は以下に記載する 2 報告<sup>1,2)</sup>のみであり、ランダム化第Ⅲ相試験による有効性の検討は実施されていない。

Akimoto らは、2006 年から 2008 年まで単施設で腫瘍摘出術と腫瘍浸潤脳領域に対するタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的治療の安全性と有効性を検討した<sup>1)</sup>（レベルⅡb）。Eloquent area への浸潤を認め、全摘出不能である初発悪性神経膠腫 6 例、再発悪性神経膠腫 8 例を対象とした。初発悪性神経膠腫においては奏効率 80%であり、無増悪生存期間中央値 23 カ月であった。初発膠芽腫 4 例では無増悪生存期間中央値 18 カ月、全生存期間中央値 31 カ月であった。再発悪性神経膠腫では奏効率 25%、無増悪生存期間中央値 3 カ月、全生存期間中央値 9 カ月であった。光線力学的治療に伴う有害事象を認めなかった。

Muragaki らは、2 施設において初発悪性神経膠腫 21 例、再発悪性神経膠腫 1 例を対象にタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的治療の安全性と有効性を治験にて検討した<sup>2)</sup>（レベルⅡa）。全症例においては全生存期間中央値 27.9 カ月、無増悪生存期間中央値 20 カ月、局所無増悪生存期間中央値 22.5 カ月であった。初発膠芽腫 13 例においては、全生存期間中央値 24.8 カ月、無増悪生存期間中央値 12 カ月、局所無増悪生存期間中央値 20 カ月であった。タラポルフィンナトリウムを投与された 27 例で関連の可能性が低い有害事象が 22.2%に認められた。皮膚の有害事象は 7.4%で認められた。これらの臨床試験結果から、タラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的治療に大きな有害事象は生じることなく安全性が認められた。特に初発膠芽腫に対する有効性が示唆される。本試験結果に基づいて 2013 年に悪性脳腫瘍に対するタラポルフィンナトリウムを用いた光線力学的療法が我が国で承認された。

◆文献

- 1) Akimoto J, Haraoka J, Aizawa K: Preliminary clinical report on safety and efficacy of photodynamic therapy using talaporfin sodium for malignant gliomas. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 9:91-99, 2012(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22594978>.
- 2) Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Nitta M, et al: Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. *J Neurosurg* 119:845-852, 2013(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23952800>.

### CQ5 膠芽腫に対する、交流電場腫瘍治療システム（NovoTTF-100A システム）の使用は有効か？

#### 推奨

初発テント上膠芽腫に対して手術と化学放射線療法の初期治療後、化学療法の維持療法時に交流電場腫瘍治療システム（NovoTTF-100A システム）の使用追加を考慮する。（推奨グレード B）

#### 解説

交流電場療法は有糸分裂中の細胞を標的とした 2 方向の腫瘍治療電場（Tumor Treatment Fields : TTF）を順次印加する治療法である。この交流電場が有糸分裂中期の核分裂停止を誘発し、有糸分裂後期～終期に、高分子／細胞小器官を細胞分裂溝に押しやり構造的破壊を誘発するという。交流電場療法の効果は方向性や強度および周波数に依存し、基礎実験では膠芽腫の適正周波数は 200kHz で強度は $\geq 1\text{V/cm}$ であった。臨床的に最低 4 週間効果的な治療を継続する必要があると考えられている。

初発膠芽腫患者において、NovoTTF-100A システム + テモゾロミド治療をテモゾロミド単独治療と比較する第 III 相試験（EF-14）が実施された。標準治療であるテモゾロミド併用化学放射線療法の初期治療の 4～7 週間後 2:1 にランダム化され、NovoTTF-100A システム+ テモゾロミド維持治療 6 クール群（試験群）とテモゾロミド維持治療 6 クール群（対照群）の治療を行った。初回再発後、試験群は NovoTTF-100A システム + セカンドライン治療（化学療法±手術±SRS）、対照群はセカンドライン治療を 24 カ月後あるいは 2 度目の増悪まで施行した<sup>1)</sup>。

試験は 315 例（210 例 vs. 105 例）を対象とした中間解析の結果、FDA から早期の有効中止を勧告された。最終的に 695 例（466 例 vs. 229 例）が解析対象となり、主要評価項目であるランダム化からの無増悪生存期間中央値が、試験群 7.2 カ月 が対照群 4.0 カ月と比較し有意に長かった（HR = 0.621, p = 0.0013）。また副次評価項目である生存期間中央値も試験群が 20.5 カ月 で、対照群の 15.6 カ月と比較し有意に長く（HR = 0.666, p = 0.0042）、2 年生存率も有意に高かった（48% vs 32%; p = 0.0058）。また、試験群は対照群と比較し重篤な有害事象発生の有意な増加はなく、最も一般的（ $\geq 10\%$ ）な有害事象は、血小板減少症、貧血、便秘、嘔吐、疲労、医療機器装着部位の反応、頭痛、痙攣、鬱状態であり、NovoTTF-100A システムに関連した最も一般的な有害事象は、軽度から中等度の皮膚有害事象だった<sup>1)</sup>（レベル Ib）。

これらの結果より、オープン試験という批判はあるものの前向きランダム化試験によって無増悪生存期間中央値、生存期間中央値共に有意な延長を示した治療法であり、米国の NCCN® ガイドラインで初発膠芽腫の標準的治療の選択肢として推奨されている（カテゴリー 2A）。本邦での臨床経験は少ないものの物理力を使用した本治療法であるため薬剤のような人種特有の有害事象は考えにくい。医療経済の議論はあるが、初発膠芽腫患者での使用が推奨される。

EF-14 試験に先立ち、237 例の再発膠芽腫患者に対してランダム化第 III 相試験（EF-11 試験）が施行された。NovoTTF-100A システム単独群（120 例）と医師選択の化学療法群（117 例）を多施設でランダム化比較したところ、生存期間中央値が試験群 6.6 カ月、対照群が 6.0 カ月と有意差を認めなかった（ $p = 0.27$ ）<sup>2)</sup>（レベル Ib）。NovoTTF-100A システムの優越性は証明できなかったものの、効果が同等であった化学療法と比較して有害事象が軽度であり、日米両国で再発膠芽腫を適応に薬事承認された。

この米国承認後に NovoTTF-100A システムを使用した 457 人の再発膠芽腫患者に関する市販後調査（PRiDe 試験）報告がある。交流電場腫瘍治療システムによる生存の明確な予後予測因子はコンプライアンスであり、1 日あたり 18 時間以上の使用群が 18 時間未満群と比較し生存期間が長かった。また、初回再発群が 2 回目や 3 回目以上再発群と比較し成績が良好であった<sup>3)</sup>（レベル III）。

以上から、再発膠芽腫患者については、治療選択肢の一つと考えられる。

#### <注意>

交流電場腫瘍治療システム（NovoTTF-100A システム）：薬事承認されているが、再発膠芽腫への保険適応なし(自費)

#### ◆文献

- 1) Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(23):2535-2543(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26670971>.
- 2) Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. Eur J Cancer. 2012;48(14):2192-2202(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608262>.
- 3) Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A™ system for glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). Semin Oncol. 2014;41(5)(suppl 6):S4-S13(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25213869>.

## CQ6 成人再発膠芽腫に対する治療はどのように行うか？

## A 手術

## 推奨 1

症例によっては、再発膠芽腫に対して再手術を考慮してもよい。（推奨グレード C1）

## 解説

再発膠芽腫に対する再摘出術は、腫瘍塊によって生じている症状軽減のみならず、ステロイド投与量の減量や併用する追加療法の効果を高める意義が指摘されている。高い術前 PS (KPS 70 以上)・全摘出・若年者 (50 歳未満)・初発から再発までの期間が長いこと (6 カ月以上), 等を満たす症例が、再手術により生存期間が延長されると報告されてきた<sup>1,2)</sup> (いずれもレベル III)。しかし、いずれも初発膠芽腫に比較してさらに不均一な症例群を対象とした後方視的検討であり、再発膠芽腫に対する再手術の意義は確立していない。

Park らは NIH recurrent GBM scale を用いて、再発膠芽腫に対する手術適応を検討した。NIH recurrent GBM scale とは、KPS score が 80% 以下・腫瘍容積が 50 cm<sup>3</sup> 以上・MSM (motor-speech-middle cerebral artery) score (推定される運動・言語領域及び M1-M2 segment を含むかどうか) が 2 以上という 3 項目について、それぞれ 1 point を与え、0~3 points まで 4 段階に分類する方法である。まず National Institutes of Health (NIH) における 34 例の連続再発膠芽腫症例に関して、この NIH recurrent GBM scale と再発後の生存期間を検討後、Brigham and Women's Hospital (BWH) における 109 例の連続再発膠芽腫症例を用いて検証した<sup>3)</sup> (レベル III)。その結果、予後良好群 (0 point)・予後中間群 (1~2 points)・予後不良群 (3 points) の間で有意に生命予後が異なり (生存期間中央値はそれぞれ 10.8・4.5・1.0 カ月)、これは BWH における検証結果でも証明された (生存期間中央値はそれぞれ 9.2・6.3・1.9 カ月)。

このように、予後良好群と中間群では再摘出後に比較的長期間生存可能であったという結果から、これらの群に対しては再手術を考慮すべきであると結論づけている<sup>3)</sup> (レベル III)。しかし、この解析結果に関しては、予後不良群が NIH, BWH とともに 3 例ずつでしかないこと、術後に化学療法を含めた追加治療を行っていないことが問題点として指摘されている。すなわち、化学療法の併用により、再発膠芽腫に対する手術療法はより有意義になり得る可能性が示唆されている。実際に、再発膠芽腫に可及的再摘出術と併用してカルムスチン徐放性ポリマー留置や IL13-PE38QQR の convection-enhanced delivery が用いられた第 II, III 相試験では、生存期間中央値は 35.3~50.3 週と比較的良好な結果が得られており、再発膠芽腫に対する手術療法の意義を高める上で総合的な治療の有用性が示唆される<sup>4,5)</sup> (それぞれレベル II b, I b)。

North American Brain Tumor Consortium にて行われた再発膠芽腫に対する様々な薬剤を用いた 19 の第 II 相試験に対してメタアナリシスが行われ、再発時に再摘出を行った 181 例と



行わなかった 412 例の 6 カ月無増悪生存割合と全生存割合が検討された<sup>6)</sup>（レベル Ia）。その結果、両群間には有意差は認められず、再発膠芽腫に対しての新規治療方法を模索するうえで、再摘出の有無により層別化する必要はないと結論づけている。しかし、今回の結果は再摘出術のすべて必要性を否定するものではなく、再発時の頭蓋内圧亢進症状や局所症状を緩和し、追加治療に十分耐えられるようにするために再摘出術は重要である、と考察に記載されている点は注目すべきである。彼らは、再摘出術の意義を、再発時に手術を必要とせず治療可能な症例と、塊として存在する腫瘍により状態が悪化している症例を手術により均衡化（“balance the scales”）することにあると表現している。

再発膠芽腫に対する再摘出術の適応を個々の症例において明確に決定することは困難であるが、再摘出がその予後改善に重要な意義を有する症例は存在し、さらに追加治療を行うことにより膠芽腫全体の予後改善の可能性が示唆されているといえよう。

#### ◆文献

- 1) Barbagallo GM, Jenkinson MD, Brodbelt AR. ‘Recurrent’ glioblastoma multiforme, when should we reoperate? *Br J Neurosurg.* 2008;22(3):452-455(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568742>.
- 2) Helseth R, Helseth E, Johannesen TB, et al. Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(3):159-167(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20298491>.
- 3) Park JK, Hodges T, Arko L, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2010;28(24):3838-3843(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644085>.
- 4) Quinn JA, Jiang SX, Carter J, et al. Phase II trial of Gliadel plus O6-benzylguanine in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):1064-1068(レベル II b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188181>.
- 5) Kunwar S, Chang S, Westphal M, et al. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(8):871-881(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511192>.
- 6) Clarke JL, Ennis MM, Yung WK, et al. Is surgery at progression a prognostic marker for improved 6-month progression-free survival or overall survival for patients with recurrent glioblastoma? *Neuro Oncol.* 2011;13(10):1118-1124(レベル Ia)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813511>.

## B 化学療法

### 推奨 2

成人再発膠芽腫に対して全身・局所化学療法を考慮してもよい。(推奨グレード C1)

### 1. 通常量テモゾロミド

欧米での多施設共同臨床試験として、テモゾロミド (temozolomide) 未治療の再発膠芽腫に対するテモゾロミドの有効性を検討する比較化第Ⅱ相試験が施行された。1995～1997 年にかけて、225 例の初回再発（前治療としてテモゾロミドは未使用）の膠芽腫に対して、テモゾロミド投与群とプロカルバジン投与群を比較した。テモゾロミドは、一日 150～200mg/m<sup>2</sup> を 5 日間連続投与し、28 日を 1 サイクルとして繰り返し施行した（5-day on/23-day off）。プロカルバジンは一日あたり 125～150 mg/m<sup>2</sup> の同薬を 28 日間連続内服し、28 日休薬する（56 日を 1 サイクル）投与法を繰り返し行った。6 カ月無増悪生存割合は、テモゾロミドは 21%（95%CI：13-29）であり、プロカルバジンは 8%（95%CI：3-14）であり（HR=1.54, p=0.08）、無病生存期間中央値はそれぞれ 12.4 週と 8.32 週であった（HR=1.47, 95%CI：1.11-1.95, p=0.0063）。毒性は許容範囲であった。この結果をもって欧米では再発悪性神経膠腫に対してテモゾロミドの保険適応が認められた<sup>1)</sup>（レベルⅡb）。続いて我が国において同薬の有効性を検討するためテモゾロミド未治療の成人退形成性星細胞腫（星細胞腫 gradeⅢ）初回再発患者 32 例に対して上記投与方法による国内第Ⅱ相試験が行われた。6 カ月での無増悪生存割合は 40.6%、無増悪生存期間中央値は 4.1 カ月であった。テモゾロミド未治療の再発悪性神経膠腫に対して 5-day on/23-day off 投与方法は我が国においても安全に遂行可能であり、優れた忍容性を持つことが判明した<sup>2)</sup>（レベルⅡa）。

### 2. ニトロソウレア系薬剤

ドイツの研究グループが 2003～2008 年における前治療としてテモゾロミド (temozolomide) を使用した再発膠芽腫 32 例に対して、ニムスチン (nimustine : ACNU) を含むプロトコールで治療した結果を報告している。単独ニムスチン投与は 14 例でテニポシド (teniposide : VM26) との併用は 17 例であった。6 カ月無増悪生存期間は、20%であった。グレード 3 以上の有害事象を 50%に認めた。再発膠芽腫に対してのテモゾロミドの成績と比較して副作用は強いが、6 カ月無増悪生存期間は同等であった<sup>3)</sup>（レベルⅢ）。

海外においては、再発膠芽腫に対して、ロムスチン (lomustine : CCNU) が第Ⅲ相試験のコントロール群として投与され、やはり 20%程度の 6 カ月無増悪生存割合が報告されている<sup>4)</sup>（レベルⅡb）。

#### <注意>

テニポシド (teniposide : VM26) : 国内未承認

ロムスチン (lomustine : CCNU) : 国内未承認

### 3. インターフェロン-β

再発膠芽腫・退形成性星状細胞腫患者に対するインターフェロン-β (interferon-β) の多施設共同第Ⅰ/Ⅱ試験が、1986～1988 年に米国の 6 つの施設で行なわれた。インターフェロ

ン-β（90-540万単位）が1週間に3回点滴静注された。すべての患者は初期治療として放射線療法がなされており、多くの患者は一種類以上の化学療法を受けていた。登録72例の患者のうち、65例（膠芽腫41例、退形成性星細胞腫24例）が評価可能であり、15例（23%）は病変が縮小、18例（28%）は変化を認めず、無増悪生存期間中央値は23週であった<sup>5)</sup>（レベルⅡa）。

我が国では再発膠芽腫・退形成性星細胞腫に対するテモゾロミド（temozolomide）（5-day on / 23-day off 投与）とインターフェロン-β 300万単位（28日ごと投与）の併用化学療法の安全性を検討する第Ⅰ相試験が行われ、有害事象は認容できるものであることが確認された<sup>6)</sup>（レベルⅡb）。

#### 4. カルムスチン徐放性ポリマー

再発悪性神経膠腫に対するカルムスチン（carmustine : BCNU）徐放性ポリマーの効果を評価するために、ランダム化比較試験を施行した。Primary endpoint は試験薬留置後の全生存期間とされた。27施設において222人の再発悪性脳腫瘍患者が登録され、カルムスチン徐放性ポリマー留置群110例、プラセボ留置群112例にランダム化割り付けされた。カルムスチン徐放性ポリマー留置群の生存期間中央値は31週、プラセボ留置群のそれは23週であり、primary endpoint の全生存期間は単変量解析では有意差を認めなかった（HR=0.83, 95% CI : 0.63-1.10, p=0.19）。しかし、post-hoc に多変量解析を用いて年齢、人種、摘出量、照射法、化学療法の有無、組織診断の因子で調整すると、カルムスチン徐放性ポリマー留置群はプラセボ留置群に比べて全生存期間は有意に延長した（HR=0.67, 95%CL : 0.51-0.90, p=0.006）<sup>7)</sup>（レベルⅡb）。同試験において、膠芽腫のみを選択し、同様に post-hoc に多変量解析を用いて因子調整すると、カルムスチン徐放性ポリマー留置群（72例）はプラセボ留置群（73例）に比べて有意にHRが低下した（HR=0.67, 95%CL : 0.48-0.95, p=0.02）<sup>7)</sup>（レベルⅡb）。

再発膠芽腫に対する本剤の有効性・安全性については成人初発膠芽腫と同様に今後の厳密な検討が必要である<sup>8)</sup>（レベルⅢ）（初発膠芽腫に対するカルムスチン徐放性ポリマーの項：CQ3の推奨7, p33参照）。

#### 5. ベバシズマブ

膠芽腫は大部分が血管内皮成長因子を発現しているため、血管内皮成長因子に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブ（bevacizumab）は腫瘍血管増殖を選択的に阻害し、膠芽腫の治療薬となる可能性が示されていた<sup>9,10)</sup>（いずれもレベルⅡa）。引き続き計画された臨床試験では、再発膠芽腫患者（初回再発患者89%、第2回再発11%）を対象としてベバシズマブの単独投与群とベバシズマブとイリノテカン（irinotecan）併用群の2群に分け、6カ月間無増悪生存割合をprimary endpointとして比較、検討している。ベバシズマブ単独群では36%（85例中31例）、併用群では51%（82例中42例）が6カ月間、腫瘍の増大を認めな

かった。**Historical control**において6カ月間無増悪生存割合は15%程度と考えられるため、ベバシズマブは、再発膠芽腫の有効な治療薬となる可能性が示された<sup>11)</sup>（レベルIIa）。米国では、これらの結果を受けて再発膠芽腫患者に対するベバシズマブの使用が米国食品医薬品局（FDA）により暫定的に認可された。

我が国では再発悪性神経膠腫に対するベバシズマブ単独療法の有効性・安全性を検討することを目的として、多施設共同第II相試験が開始された。**Stupp**プロトコールでの治療後の初回再発を中心とした悪性神経膠腫を対象として、ベバシズマブ10 mg/kgを2週間隔で病勢進行まで投与した。**Primary endpoint**は再発膠芽腫での6カ月無増悪生存割合、**secondary endpoint**は再発膠芽腫および全症例に対する6カ月無増悪生存割合、奏効割合、全生存期間、安全性とした。病変評価はMacdonald基準を用いた。2009年8月から2010年7月に31例（初回病理診断膠芽腫29例、gradeIII神経膠腫2例）が登録された。膠芽腫患者中初回再発17例、再々発12例であった。膠芽腫再発患者29例の6カ月無増悪生存割合は33.9%（90%CI：19.2–48.5）、無増悪生存期間中央値3.3カ月（95%CI：2.8–6.0）、奏効割合27.6%、1年生存割合34.5%（90%CI：20.0–49.0）、全生存期間10.5カ月（95%CI：8.2–12.4）であった。全32例中7例（24.1%）で6カ月以上の奏効が確認された。ベバシズマブ投与回数中央値は6回であった。主な有害事象は尿蛋白（41.9%）、高血圧（32.3%）、下痢（25.8%）であり、グレード3以上のものは41.9%に発現した。治療を要した高血圧は6例（19.4%）に観察され、ベバシズマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は4例（12.9%、虫垂炎、深部静脈血栓症、心不全、痙攣）に認められた。投与中止に至った有害事象は脳出血（グレード1）と好中球減少（グレード2）の2例（6.5%）であった。これらの結果より、ベバシズマブ単独療法は、我が国においても忍容性が高く、膠芽腫再発例を含めた再発悪性神経膠腫に対する有望な治療法の一つであると思われる<sup>12)</sup>（レベルIIa）。

ただし、ベバシズマブ投与時には画像検査上の造影剤増強域の縮小、脳浮腫の縮小といった効果、およびこれらに対応する臨床症状の改善は比較的早期に現れるが、画像上の病巣の縮小と病勢の制御が相関しない症例が存在すること、投与後の再発・再増大の際には腫瘍の浸潤域（T2高信号域）の拡大が著明な傾向があること、造影剤増強域の増大を示さずに臨床症状の悪化がみられること等の問題点が指摘されている<sup>13,14)</sup>（いずれもレベルIII）。

#### <注意>

イリノテカン（irinotecan）：適応外使用

#### 6. テモゾロミド増量法

悪性神経膠腫のテモゾロミド（temozolomide）耐性に関係するDNA修復酵素O6-methyl-guanine-DNA methyltransferase（MGMT）は修復反応に伴って不活化された後、再び活性型に戻ることなく分解される。DNAがメチル化されている箇所が多ければ多いほどMGMTがDNAの修復に費やされ、分解・枯渇化することが想定されていた<sup>15)</sup>（レベルIIb）。

すなわち腫瘍に対するテモゾロミド露出を増加させることにより MGMT が発現している腫瘍に対してもテモゾロミドの抗腫瘍効果を上げることが理論上可能であり、この仮説に基づいていくつかの、テモゾロミド増量プロトコールが試されている。代表的なプロトコールは、1-week on/1-week off 投与、3-week on/1-week off 投与、連日投与の3種類である<sup>16-18)</sup>（それぞれレベル II a, I b, II a or III）。

ドイツの脳腫瘍グループでは、90例の再発悪性神経膠腫患者を対象として、一日投与量 150 mg/m<sup>2</sup>とし、1-week on/1-week off 投与で増量化学療法の第II相試験を実施した。通常用量の 5-day on/23-day off 投与より強い毒性は認められなかった。グレード4以上の血液毒性は、2.6%であり、11例（12%）にグレード4以上のリンパ球減少症を認めたが、遷延性リンパ球減少も日和見感染も観察されなかった。6カ月の無増悪生存割合は、43.8%、無増悪生存期間中央値は24週（95%CI: 17-26）であった。生存期間中央値は38週（95%CI: 30-46）、1年生存割合は23%であり、一定の安全性と有効性が示唆された<sup>16)</sup>（レベル II a）。

英国脳腫瘍グループでは、447例の化学療法の前治療歴のない再発悪性神経膠腫に対して PCV [プロカルバジン (procarbazine), ロムスチン (lomustine : CCNU), ビンクリスチン (vincristine)], テモゾロミド 5-day on/23-day off 投与とテモゾロミド 3-week on/1-week off 投与の3群間で比較試験を行っている<sup>17)</sup>（レベル Ib）。9カ月時点での治療完遂率はそれぞれ17%、26%、13%であった。主な有害事象は3群間で大きな差がなかった。PCVをテモゾロミド全体の治療と比較すると、12カ月の生存割合において PCV 群とテモゾロミド群には、有意差は認めなかった（HR=0.91, 95%CI: 0.74-1.11, p=0.350）。テモゾロミド投与群では 5-day on/23-day off 治療群と 3-week on/1-week off 治療群における12週無増悪生存割合はそれぞれ63.6%と65.7%と同程度であった（p=0.745）が、無増悪生存期間（HR=1.38, 95%CI: 1.05-1.82, p=0.023）、生存割合（HR=1.32, 95%CI: 0.99-1.75, p=0.056）、QOL（6カ月間 QOL を10ポイント改善した割合:それぞれ49%と19%, p=0.005）と、5-day on/23-day off 投与において良い傾向が示唆された。腫瘍制御、QOL改善の点で 3-week on/1-week off 投与群は 5-day on/23-day off 投与群に比べて高い有効性を示すことができなかった。

RESCUE Study と命名されたカナダでの臨床研究では Stupp プロトコールで治療された後に再発を認めた膠芽腫 91例に対して、再増大が観察されるまでテモゾロミド 50 mg/m<sup>2</sup>を毎日連続投与する治療法の有効性が検討された<sup>18)</sup>（レベル II a or III）。

この91例はまず再発様式から

B1: 維持治療6サイクル未満で再発

B2: 6サイクル以上で再発（サイクルの中断なし）

B3: 6サイクル以上施行し、かつ2カ月以上のテモゾロミド無治療期間の後に再発

の3群に分類されている。91例全体の6カ月の無増悪生存割合は、23.9%であった（B1:27.3%, B2: 7.4%, B3: 35.7%）。1年生存割合は B1, B2, B3 グループそれぞれ 27.3%, 14.8%と 28.6%であった。グレード3以上の有害事象は悪心・嘔吐（6.7%）、疲労感（5.8%）が観察さ

れた。この結果より再発膠芽腫に対するテモゾロミド  $50 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$  の連続投与は、有害事象も限定的であり、維持療法早期の再発例や、テモゾロミドが一度有効性を示し、かつテモゾロミド無治療期間を有する症例では、治療選択肢の一つとなる可能性が示唆された<sup>18)</sup>（レベルⅡa）。

以上より、テモゾロミドの総投与量を増量する治療法が再発膠芽腫において生存期間を延長させる可能性を期待した臨床研究は現時点では肯定的なもの、否定的なもの、いずれも存在しており、今後の研究の展開が注目される。

#### <注意>

テモゾロミド 1-week on/1-week off 投与, 3-week on/1-week off 投与, 連日投与: 添付文書に記載された投与方法・投与量以外の投与方法

### 7. プラチナ製剤

Yung らは、1991 年に再発悪性神経膠腫に対してカルボプラチン (carboplatin) 単剤の治療の有効性を報告した。30 例の再発悪性神経膠腫患者に対して、カルボプラチン  $400\sim 450 \text{ mg}/\text{m}^2$  を 4 週おきに投与した。奏効割合は 14%、無増悪生存期間中央値は 26 週であった。軽微な血小板減少と顆粒球減少は観察されたが、重篤な合併症はなかった。グレード 3 以上の骨髄抑制は約 10%程度であった<sup>19)</sup>（レベルⅡa）。

再発悪性神経膠腫に対するカルボプラチンとエトポシド (etoposide) による併用化学療法を使用した第Ⅱ相試験には 2 つの報告がある。Jeremic らは 38 例の再発悪性神経膠腫患者に対してカルボプラチン  $300 \text{ mg}/\text{m}^2$  (3 日間), エトポシド  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  (5 日間) を 4 週間ごとに投与した。奏効割合 21%、無増悪生存期間中央値は 42.5 週であった。グレード 3 以上の白血球減少は 37%、血小板減少は 42%に観察された<sup>20)</sup>（レベルⅡa）。また、France-schi らは再発膠芽腫 25 例と再発退形成性星細胞腫 5 例, 計 30 例に対して、放射線治療後に 4 週ごとに、3 日間連続して一日あたりカルボプラチン  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  とエトポシド  $120 \text{ mg}/\text{m}^2$  を投与した。6 カ月無増悪生存割合が 33.3%、無増悪生存期間中央値は 4 カ月、生存期間中央値は 10 カ月であった。グレード 3/4 の好中球減少を 30 例中 13 例 (32.5%) に認めた<sup>21)</sup>（レベルⅡa）。

我が国でも Aoki らにより、低用量のイホスファミド (ifosfamide), カルボプラチン, エトポシド (ICE) 療法の第Ⅱ相試験が行われている。1999 年 7 月～2005 年 3 月までの 39 例の再発膠芽腫が登録された。イホスファミド ( $1000 \text{ g}/\text{m}^2/\text{日}$ , 第 1, 2, 3 治療日), カルボプラチン ( $110 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ , 第 1 治療日), エトポシド ( $100 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{日}$ , 第 1, 2, 3 治療日) を 6 週間ごとに投与する化学療法を行った。グレード 3/4 の血液学的毒性は 8%。臨床検査値の異常は 12%に出現した。奏効割合 25%、無増悪生存期間中央値は 17 週, 6 カ月, 12 カ月無増悪生存割合はそれぞれ 39%と 11%であった<sup>22)</sup>（レベルⅡa）。

プラチナ製剤を含んだ化学療法は再発悪性膠芽腫, 再発悪性神経膠腫に一定の治療効果を示しているが、プロトコール構成薬剤が我が国では神経膠腫に対して適応がないこと, 入院治療

が必要になる場合が稀ならず存在すること等が、今後の対応課題である。

<注意>

- カルボプラチン (carboplatin) : 適応外使用
- エトポシド (etoposide) : 適応外使用
- イホスファミド (ifosphamide) : 適応外使用

◆文献

- 1) Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000;83(5):588-593(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944597>.
- 2) 西川 亮, 渋井壮一郎, 丸野元彦, 他. 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する Temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討 多施設共同第II相試験. *癌と化学療法*. 2006;33(9):1279-1285(レベル II a)
- 3) Huppold C, Roth P, Wick W, et al. ACNU-based chemotherapy for recurrent glioma in the temozolo-mide era. *J Neurooncol*. 2009;92(1):45-48(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987781>.
- 4) Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1168-1174(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124186>.
- 5) Yung WK, Prados M, Levin VA, et al. Intravenous recombinant interferon beta in patients with recurrent malignant gliomas: a phase I / II study. *J Clin Oncol*. 1991;9(11):1945-1949(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1658242>.
- 6) Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, et al. A multicenter phase I trial of combination therapy with interferon-beta and temozolomide for high-grade gliomas (INTEGRA study) : the final report. *J Neurooncol*. 2011;104(2):573-577(レベル II b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21327711>.
- 7) Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet*. 1995;345(8956):1008-1012(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723496>.
- 8) De Bonis P, Anile C, Pompucci A, et al. Safety and efficacy of Gliadel wafers for newly diagnosed and recurrent glioblastoma. *Acta Neurochir(Wien)*. 2012;154(8):1371-1378(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718138>.
- 9) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4722-4729(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947719>.
- 10) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(4):1253-

- 1259(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317837>.
- 11) Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4733-4740(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720927>.
  - 12) Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, et al. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(10):887-895(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22844129>.
  - 13) Iwamoto FM, Abrey LE, Beal K, et al. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma. *Neurology*. 2009;73(15):1200-1206(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822869>.
  - 14) Yamasaki F, Kurisu K, Aoki T, et al. Advantages of high b-value diffusion-weighted imaging to diagnose pseudo-responses in patients with recurrent glioma after bevacizumab treatment. *Eur J Radiol*. 2012;81(10):2805-2810(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100373>.
  - 15) Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer*. 2003;88(7):1004-1011(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671695>.
  - 16) Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3357-3361(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664483>.
  - 17) Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4601-4608(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855843>.
  - 18) Perry JR, Bélanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2051-2057(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308655>.
  - 19) Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ. Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1991;9(5):860-864(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1849986>.
  - 20) Jeremic B, Gruzicic D, Jevremovic S, et al. Carboplatin and etoposide chemotherapy regimen for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1074-1077(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1318951>.
  - 21) Franceschi E, Cavallo G, Scopece L, et al. Phase II trial of carboplatin and etoposide for patients with recurrent high-grade glioma. *Br J Cancer*. 2004;91(6):1038-1044(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15305187>.
  - 22) Aoki T, Mizutani T, Nojima K, et al. Phase II study of ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with a first recurrence of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*.



2010;112(1):50-56(レベルⅡa)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538050>.

### C 定位放射線照射

#### 推奨 3

成人再発膠芽腫治療において局在した病変の制御を目的として、定位放射線照射を考慮してもよい。(推奨グレード C1)

#### 解説

Combs らは、再発膠芽腫患者に対して定位放射線照射を行った結果を報告した<sup>1)</sup>(レベルⅡb)。初期診断時 32 例の患者の年齢中央値は 56 歳(33~76 歳)であった。初回照射と定位放射線照射までの期間中央値は 10 カ月で、定位放射線照射として行われた線量中央値は、80%の等線量で 15 Gy(10~20 Gy)であった。化学療法の併用はなかった。グレード 2 以上の急性毒性はなく、放射線壊死を含む重篤な晩期毒性は、観察されなかった。定位放射線照射後の生存期間中央値は 10 カ月、無増悪生存期間中央値は 7 カ月であった<sup>1)</sup>(レベルⅡb)。

膠芽腫患者において、標準的放射線治療(60 Gy)が過去に施行されていたとしても、再発時には種々の放射線照射装置を用いた追加照射は可能である。しかし、再発膠芽腫に対する定位手術的照射あるいは定位放射線治療の前方視的なランダム化比較試験はこれまでに施行されておらず、大多数のデータは後方視的研究であり、さらにその適応が全身状態の良い患者、かつ小さな腫瘍径である場合に限定されているため<sup>2)</sup>(レベルⅢ)、今後のランダム化比較試験を含めた詳細な検討が待たれるところである。

#### ◆文献

- 1) Combs SE, Widmer V, Thilmann C, et al. Stereotactic radiosurgery(SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme(GBM). *Cancer*. 2005;104(10):2168-2173(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220556>.
- 2) Romanelli P, Conti A, Pontoriero A, et al. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereo-tactic radiotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurg Focus*. 2009;27(6):E8(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951061>.

## CQ.7 高齢者初発膠芽腫に対して手術後どのような治療が推奨されるか？

## 推奨 1

高齢者においても、テモゾロミドを併用した化学放射線療法を考慮する。（推奨グレード B）

## 推奨 2

高齢者における放射線治療では、線量の減量と照射期間の短縮を考慮する。（推奨グレード B）

## 推奨 3

高齢者において、MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化症例はテモゾロミド単独療法を考慮してもよい。（推奨グレード C1）

## 推奨 4

高齢者において、化学療法が困難な場合、放射線単独療法を考慮する。（推奨グレード C1）

## 解説

膠芽腫において単独で最も検出力の高い予後因子は年齢である。米国 Surveillance, Epidemiology, and End Results データベースを用いた 1993～2007 年の膠芽腫患者 19,674 例の検討では、膠芽腫患者の生存期間中央値は高齢になるにつれて著しく低下し、特にテモゾロミド使用開始前後での生存期間中央値の変化の検討では 20～44 歳群：13.5 カ月→18.5 カ月に延長が認められたのに対し、65～79 歳群：5.5 カ月→6.5 カ月に留まった。さらに 80 歳以上の群では 3.5 カ月で生存期間の延長を認めなかった<sup>1)</sup>（レベル III）。加えて、70 歳以下の成人膠芽腫に対する標準治療を確立した Stupp らの第 III 相試験における副次的解析においても、患者が高齢になるほどハザード比が上昇、すなわちテモゾロミドの上乗せ効果が薄れることが示されている<sup>2,3)</sup>（いずれもレベル Ib）。

これらの状況を踏まえ、高齢者初発膠芽腫・悪性神経膠腫の治療を考えるうえで示唆に富む臨床研究がなされている。

70 歳以上の初発退形成性星細胞腫または膠芽腫で KPS スコア 70 以上の 85 例の患者において放射線治療（50 Gy, 1.8 Gy/日）と best supportive care を比較する第 III 相試験が行われている。85 例の対象者の年齢中央値は 73 歳（70～85 歳）であった。中間解析において放射線治療群の優越性が明らかとなったため、試験が中止となった。生存期間中央値はそれぞれ best supportive care 群が 16.9 週、放射線治療群が 29.1 週であった（HR=0.47, 95%CI: 0.29-0.76, p=0.002）<sup>4)</sup>（レベル Ib）。また、60 歳以上の初発膠芽腫患者 100 例を対象とした標準照射法 60 Gy/30 fr に対する短期照射法 40 Gy/15 fr の非劣性を検討するランダム化比較試験では、6 カ月生存割合、全生存期間ともに短期照射法の標準照射法に対する非劣性が証明された（HR=0.89, 95%CI: 0.59-1.36, p=0.57）。生存期間中央値はそれぞれ 5.1 カ月と 5.6 カ

月、6カ月生存割合はそれぞれ44.7%、41.7%であった<sup>5)</sup>（レベルIb）。後年、限られた医療資源の中で、高齢者・フレイル患者への放射線照射期間のさらなる短縮が有力な治療選択肢となり得るかを示すため、50歳以上かつKPS 50~70の例および65歳以上かつKPS 50以上の膠芽腫患者98例を対象にした国際多施設共同ランダム化比較試験が行われた。生存期間中央値は25 Gy/5 frで7.9カ月（95% CI: 6.3-9.6）に対し、40 Gy/15 frで6.4カ月（95% CI: 5.1-7.6）で同等の結果（p=0.988）で、無増悪生存期間・QOLについても有意差を認めず、標準照射40 Gy/15 frに対する短期照射25 Gy/5 frの非劣性が示された<sup>6)</sup>（レベルIb）。本研究の副次的解析として、65歳以上の高齢者61例を対象を絞った検討が行われている。対象となった患者の約70%がECOG PS 2, 3に相当（25 Gy/5 fr群の69%、40 Gy/15 fr群の63%がKPS 50~70）し、両群ともにテモゾロミド投与は行われていない。結果は母研究と同様であり、生存期間中央値は25 Gy/5 fr: 6.8カ月（95% CI: 4.5-9.1）および40 Gy/15 fr: 6.2カ月（95% CI: 4.7-7.7）で明らかな差を認めなかった。KPS低値（50~70）の群においても、生存期間・QOLについて両群に明らかな差を認めなかった。高齢者において、超短期照射25 Gy/5 frは標準照射40 Gy/15 frに対して非劣性であることが示され、65歳以上の高齢者、とりわけ全身状態不良やテモゾロミド投与が困難な患者において、さらなる照射期間の短縮が治療選択肢となり得ることが示された<sup>7)</sup>（レベルIII）。

Brandesらは、65歳以上の初発膠芽腫患者79例に対して放射線単独治療（59.4 Gy/33 fr, 1.8 Gy/日）（1993~1995年）、同放射線治療後PCV〔プロカルバジン（procarbazine）、ロムスチン（lomustine: CCNU）、ビンクリスチン（vincristine）〕維持化学療法（1995~1997年）、および同放射線治療後テモゾロミド維持化学療法（150 mg/m<sup>2</sup>/日, 5-day on/23-day off）（1997~2000年）の3群を行い、3群の治療成績を比較する第II相試験を行っている<sup>8)</sup>（レベルIIb）。この研究の結果、3群の生存期間中央値はそれぞれ11.2カ月（95% CI: 9.43-13.35）、12.7カ月（95% CI: 11.2-18.74）そして14.9カ月（95% CI: 13.37-24.35）となり、放射線治療後テモゾロミド維持化学療法群は放射線単独治療群と比較して有意な優越性が認められた。通常放射線治療後にテモゾロミド維持化学療法を行うことが高齢者において有効である可能性が示された。

ドイツのNeuro-oncology Working GroupによるNOA-08試験は、2005~2009年の期間において、KPSスコアが60以上で、65歳以上の退形成性星細胞腫または膠芽腫患者412例（膠芽腫患者が約9割を占める）に対して、放射線治療（54~60 Gy）群に対する増量テモゾロミド（1日投与量100 mg/m<sup>2</sup>, 1-week on/1-week off）群の非劣勢を検証する第III相ランダム化比較試験である。主要評価項目は全生存期間とし、非劣勢マージンは25%とした。生存期間中央値は、放射線治療群9.6カ月（95% CI: 8.2-10.8）、テモゾロミド群8.6カ月（95% CI: 7.3-10.2）（HR=1.09, 95% CI: 0.84-1.41, p=0.033）で、有害事象も容認できる範囲であったため、テモゾロミド単独投与治療の非劣勢が示された<sup>9)</sup>（レベルIb）。さらにはMGMT遺伝子プロモーター領域のメチル化症例においてテモゾロミド単独投与治療は選択肢の一つとなり得ることが示された。しかし、逆にMGMT遺伝子プロモーター領域非メチル化症例にお

いてテモゾロミド単独投与治療は放射線単独治療より全生存期間、無増悪生存期間が有意に短縮する傾向になることも判明し、採取組織の MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化測定を行わない場合には、テモゾロミド単独投与をすべきではない<sup>9)</sup>（レベル Ib）。

Nordic 研究は、60 歳以上の初発膠芽腫 342 例に対して、放射線治療（60 Gy, 1 回 2 Gy, 6 週間）群（100 例）を標準治療とし、短期照射（34 Gy, 1 回 3.4 Gy, 2 週間）群（123 例）、テモゾロミド（200 mg/m<sup>2</sup>/日, 5-day on/23-day off）による 6 サイクルの化学療法群（119 例）の試験治療、それぞれの優越性を検証するランダム化第Ⅲ相試験である<sup>10)</sup>（レベル Ib）。全生存期間を主要評価項目とした。3 群の生存期間中央値は、それぞれ 6 カ月（95%CI: 5.1-6.8）、7.5 カ月（95%CI: 6.5-8.6）、8.3 カ月（95%CI: 7.1-9.5）であり、テモゾロミド群は標準放射線治療群に対して有意な生存期間の延長を示したが（HR=0.70, 95%CI: 0.52-0.93, p=0.01）、短期照射群は標準的放射線治療群に比較して有意な生存期間延長を示すことはできなかった（HR=0.85, 95%CI: 0.64-1.12, p=0.24）。70 歳以上の患者に限定すれば標準放射線治療群に比べて短期照射群、テモゾロミド群はそれぞれ有意に生存期間の延長が認められた（短期照射群 HR=0.59, 95%CI: 0.37-0.93, p=0.02, テモゾロミド群 HR=0.35, 95%CI: 0.21-0.56, p<0.0001）。また 70 歳以上の患者において短期照射群とテモゾロミド群の間には全生存割合において有意差は観察されなかった（HR=0.72, 95%CI: 0.50-1.05, p=0.09）。テモゾロミド群において MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化症例は非メチル化症例に比べて生存期間の延長が観察されたが（HR=0.56, 95%CI: 0.34-0.93, p=0.02）、標準あるいは短期照射群全体の中では MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化は生命予後に影響を与えなかった。テモゾロミド群ではグレード 3/4 の好中球減少（12 例）、血小板減少（18 例）が観察されており、高齢者ではよりきめ細かい治療管理が要求されることを示唆している。

NCIC と EORTC の共同研究で、短期照射を標準治療群とし短期照射時にテモゾロミド連日併用投与に加えて終了後 6 サイクルのテモゾロミド維持化学療法を行う治療群のランダム化第Ⅲ相試験が行われた。年齢 65 歳以上の膠芽腫 562 例について、放射線単独療法（40 Gy/15 fr）と放射線療法+テモゾロミド併用投与（40 Gy/15 fr, 75 mg/m<sup>2</sup>）を各々 281 例ずつ割付けた。全生存期間を主要評価項目とした。生存期間中央値はテモゾロミド併用群 9.3 カ月・放射線単独群 7.6 カ月（HR=0.67, 95%CI: 0.56-0.80, p<0.001）で、短期照射にテモゾロミドを併用する化学放射線療法の有効性が確認された。また年齢層別の平均生存期間については、65～70 歳：テモゾロミド併用群 8.7 カ月・放射線単独群 8.3 カ月（HR=0.93, 95%CI: 0.48-0.83）であるのに対し、71～75 歳：テモゾロミド併用群 9.3 カ月・放射線単独群 7.6 カ月（HR=0.63, 95%CI: 0.48-0.83）、76 歳以上：テモゾロミド併用群 10.0 カ月・放射線単独群 7.1 カ月（HR=0.53, 95%CI: 0.38-0.73）で、より高齢の群での短期照射・テモゾロミド併用療法の有益性が見出された。本研究の結果からは、70 歳が短期照射+テモゾロミド併用療法の恩恵を受ける一つの線引きであるように推察された。特に MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化を示す例では、テモゾロミド併用群 13.5 カ月・放射線単独群 7.7 カ月（HR=0.53, 95%CI: 0.38-0.73, p<0.001）で、生存期間の延長が顕著であった。一方、MGMT 遺伝子プロモーター領域非メチ

ル化例でも生存期間中央値はテモゾロミド併用群:10.0 カ月・放射線単独群 7.9 カ月 (HR 0.75, 95%CI : 0.56-1.01,  $p<0.055$ ) で統計学的有意差は認められないながらも、臨床的には意義深い生存予後延長が観察された。ただし本研究は神経症状が比較的軽い群が対象であり、状態不良例に対する治療については課題として残されている<sup>11)</sup> (レベル Ib)。

以上の試験を総括すると、高齢者の初発膠芽腫患者においては、生存期間延長の観点からは術後放射線治療を考慮することが重要であり、状態の良い患者では放射線治療および化学療法が考慮される。放射線治療は 60 Gy/30 fr/6 週間の通常の照射法に比べて、高齢者においては短期照射(34 Gy/10 fr/2 週間, 40 Gy/15 fr/3 週間など)が有望である。手術後、採取組織のMGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化を検討し、メチル化症例では、短期照射・テモゾロミド併用療法が有効な治療選択肢である。メチル化症例では、テモゾロミド単独治療も選択肢となり得るが、短期照射・テモゾロミド併用療法とテモゾロミド単独治療のランダム化第Ⅲ相試験による比較はなされていない。非メチル化症例でも併用療法が有効である可能性があるが、テモゾロミド単独療法の有効性は乏しい。化学療法が困難な場合、放射線単独療法は選択肢の一つである。

#### <注意>

テモゾロミド 1-week on/1-week off 投与：添付文書に記載された投与方法・投与量以外の投与方法

MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化測定：保険承認、保険償還されていない検査法

#### ◆文献

- 1) Darefsky AS, King JT Jr, Dubrow R. Adult glioblastoma multiforme survival in the temozolomide era: a population-based analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results registries. *Cancer*. 2012; 118(8):2163-2172(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21882183>.
- 2) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-996(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>.
- 3) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459-466(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269895>.
- 4) Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1527-1535(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429084>.

- 5) Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1583-1588(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051755>.
- 6) Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2015; 33(35):4145-4150(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392096>.
- 7) Guedes de Castro D, Matiello J, Roa W, et al. Survival outcomes with short-course radiation therapy in elderly patients with glioblastoma: Data from a randomized phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98(4):931-938(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28602417>.
- 8) Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer.* 2003;97(3):657-662(レベル II b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548608>.
- 9) Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2012;13(7):707-715(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578793>.
- 10) Malmström A, Grnberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):916-926(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877848>.
- 11) Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1027-1037(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296618>.

成人転移性脳腫瘍診療ガイドライン (改訂案)

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

平成 30 年 9 月

## 目 次

### ■総論

- 1-1 本ガイドラインの目的
- 1-2 対象患者
- 1-3 利用対象者
- 1-4 成人転移性脳腫瘍の概括
  - 1. 成人転移性脳腫瘍の現状
  - 2. 神経学的機能障害および症状と生命予後への影響
  - 3. 原発巣の違いによる病態の差異
  - 4. リスク因子と生存期間の予測
  - 5. 治療前評価と治療効果判定
- 1-5 フローチャート
- 1-6 CQと推奨の一覧
- 1-7 ガイドライン統括委員会
- 1-8 成人転移性脳腫瘍ガイドライン改訂 working group
- 1-9 利益相反
- 1-10 改訂予定
- 1-11 文献検索

### ■Clinical Question

- CQ1-a 単発あるいは少数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？
- CQ1-b 多数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？
- CQ2 転移性脳腫瘍の治療のなかで薬物療法（分子標的治療薬を含む）はどう選択するのか？
- CQ3 再発の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？
- CQ4 髄膜がん腫症に対する治療はどう選択するのか？
- CQ5 頭蓋骨転移に対する治療はどう選択するのか？
- CQ6 転移性脳腫瘍に対するステロイドや浸透圧利尿薬はどう使用するのか？
- CQ7 転移性脳腫瘍に対する抗てんかん薬はどう使用するのか？



## 総論

### 1-1 本ガイドラインの目的

固形がんの転移性脳腫瘍、髄膜がん腫症、頭蓋骨転移に罹患している個々の成人症例において、適切な治療方針を検討するうえで必要となる重要な臨床事項を、以下の章において clinical question (CQ) として提示し、現時点でのエビデンスに基づく推奨事項を述べる。

### 1-2 対象患者

固形がんの転移性脳腫瘍、髄膜がん腫症、頭蓋骨転移に罹患している成人の患者。

### 1-3 利用対象者

脳腫瘍診療に従事する医師。

### 1-4 成人転移性脳腫瘍の概括

#### 1. 成人転移性脳腫瘍の現状

症候性の転移性脳腫瘍はがん患者の 8～10%に発生すると報告され<sup>1,2)</sup>、剖検データによる頭蓋内転移の頻度は 16～26%である<sup>3-5)</sup>。日本における罹患者数について正確なデータはないが、年間数万人以上と推計されており、原発性の中枢神経系腫瘍よりもはるかに多いと見積もられている<sup>5-7)</sup>。

転移性脳腫瘍は全人的な生活の質 (Quality of Life : QOL) と生存期間に強い影響を与える<sup>8,9)</sup>。臨床腫瘍学の目覚ましい進歩により患者の生存期間が延長するにつれ、遅発性合併症としての転移性脳腫瘍の罹患率は増大している<sup>10)</sup>。一方では、MRI など診断技術の開発や定位放射線照射 (stereotactic irradiation : STI) など治療法の進歩が広く普及しつつある。このような背景とともに、転移性脳腫瘍の治療方針は放射線治療を基盤とするものから、最近では集学的治療の視点から広く考察されるようになり、予後分類システム、外科的摘出術と STI の比較、治療の伴う認知機能の低下など、さらに多くの臨床課題が検討されるようになっている。

転移性脳腫瘍の治療方針は、脳転移の数や大きさ、がん種ごとの生物学的特徴、全身状態や治療歴など多様な患者背景と、各施設で適用できる治療手段などを考慮する必要がある。個々の患者情報を整理し、またバイアスを最小とするために、複数の診療科や多職種によるカンファレンス (カンサー・ボード) など、少なくとも脳神経外科、原発巣を担当する診療科、放射線治療科の合議による治療方針の決定が望ましい。本ガイドラインは、成人の固形がんの転移性脳腫瘍、髄膜がん腫症、頭蓋骨転移について、これらの治療方針の議論の出発点となり、より適切な判断を行うために臨床医と患者を支援するものである。なお、脊髄転移、脊椎転移、造血器腫瘍の脳転移は除いている。

転移性脳腫瘍の 77～87%は天幕上、15～25%は天幕下に発生する<sup>5,11,12)</sup>。血行性に転移

するため、特に小動脈にがん細胞が塞栓して転移が始まると考えられている<sup>5)</sup>(レベルIII)。剖検と画像診断の結果などから、単発は 32～53%、多発は 47～68%と報告されている<sup>4, 5,11,12)</sup>。転移の個数が治療成績に影響することから、治療戦略を検討する研究では転移の個数が重要な因子となり、転移の個数によって対象を限定して研究が実施されてきた。少数個では、1990 年の Patchell らのランダム化比較試験から始まり、それ以降もエビデンスレベルが高い研究が単発で 4 件、1～3 個で 2 件、1～4 個で 1 件報告されている<sup>13-19)</sup>。一方、多数個の転移については、後方視的な研究が多いが、近年いくつかのランダム化比較試験が報告されている<sup>20,21)</sup>。また、STI を受けた患者の追跡調査によると、単発では 13%、2～3 個では 34%、4～5 個では 100%に新規病変が出現したという報告がある<sup>22)</sup>。また、定位手術的照射(stereotactic radiosurgery : SRS) で治療された 117 例の前方視的研究では、新規病変が出現するまでの中央値は転移の個数が 1～2 個では 14.3 カ月、3 個以上では 4.3 カ月であったと報告されている<sup>23)</sup>。ただし、これらの研究では、画像診断による個数の評価の限界<sup>24)</sup>、個数の評価に CT のみも容認する場合があるなどさまざまな条件下で実施されていること、またそれらの条件に変遷があることに注意が必要である。

本ガイドラインでは、治療方針の検討にあたっては単発と多発と二分するよりも、単発、少数個、多発個の 3 群に分けたうえでエビデンスを整理することが妥当と考えた。最近の臨床研究の傾向も踏まえ、1 と 2 個の間、および 4 と 5 個の間に暫定的な 2 カ所の境界を採用し、**表 1** のマトリックスに示される推奨を解説する。

表 1 本ガイドラインで採用した転移の個数による各治療法の推奨グレード

治療法	腫瘍摘出術	定位放射線照射	全脳照射	薬物療法
単発	推奨 B	推奨 B	推奨 B	症状がない場合 推奨 C1
少数個(2～4 個)	推奨 C1	<u>推奨 B</u>	推奨 B	
多数個 (5 個以上)	推奨 C1	推奨 C1	推奨 A	

## 2. 神経学的機能障害および症状と生命予後への影響

転移性脳腫瘍や髄膜がん腫症によって出現する神経学的障害には、巣症状、てんかん発作、頭蓋内圧亢進症状、高次機能障害と精神症状がある。髄膜がん腫症では、これらに加えて髄膜刺激症状、脳神経症状、肩／後頸部／背部痛、頭痛を呈する。これらはいずれも患者の日常生活の活動性 (performance status : PS) を著しく低下させる。一般に、転移性脳腫瘍や髄膜がん腫症は、診断後の生存期間中央値はおよそ 3 カ月程度である<sup>25,26)</sup>。

このように転移性脳腫瘍や髄膜がん腫症は、神経学的機能障害による全人的機能の低下、ときに原発巣に対する治療の中断を余儀なくさせるため、他の臓器への転移とは異なる対応が必要である<sup>27)</sup>。原発巣および脳病変以外の遠隔転移に対する治療の必要性と切迫性、転移性脳腫瘍を除いた状況を仮定して予想される余命、転移性脳腫瘍による神経症状の QOL への影響と進行の予測、重要臓器の機能障害などについて、速やかな情報収集とともに、原発巣を担当する診療科との協議が必須である。これらの総合的な検討をもとに、転

移性脳腫瘍による生命予後への影響がそれ以外による影響と比較して同等以上であれば、原則として転移性脳腫瘍の治療が優先する。これは、転移性脳腫瘍の治療が、人格の保護、不可逆的な脳機能障害の回避、PSの改善につながることを前提としているからに他ならない。転移性脳腫瘍をもつ患者の死因は、中枢神経死、他臓器病変の進行、または治療関連死に分けられる。したがって、転移性脳腫瘍に対する治療の重要な目的は、中枢神経死と神経学的機能障害を減らすあるいは遅らせることである。臨床研究においてはこれらを評価項目とすべきであるが、実際の臨床では中枢神経死と他臓器病変の進行による死亡を鑑別することはしばしば困難である。

### 3. 原発巣の違いによる病態の差異

#### (1) 転移性脳腫瘍の頻度

転移性脳腫瘍の半数は肺がんから、二番目に乳がんから発生するとされる。がん種別には、小細胞肺癌の40%以上、非小細胞肺癌の17~25%、乳がんの1.4~5%の患者に転移性脳腫瘍を認める<sup>1)</sup>。また、悪性黒色腫から発生する転移性脳腫瘍の頻度も高く、進行例では30%以上と報告されている<sup>2)</sup>。臨床的には単発は前立腺がん、消化器がん、腎細胞がんが多く、多発は小細胞肺癌、乳がん、悪性黒色腫、非小細胞肺癌の順に多く発見される<sup>12)</sup>。がんの既往をもたない患者に症候性の転移性脳腫瘍が発見される頻度は5~40%までさまざまであり、転移性腫瘍の3~15%では、詳細な全身検索を実施しても原発巣が不明であったと報告されている<sup>12)</sup>。

転移性脳腫瘍発生のリスク因子は、原発巣によって異なる。肺がんでは小細胞肺癌、乳がんではサブタイプのひとつであるトリプルネガティブ乳がん（ホルモン受容体およびHER2がともに陰性）、悪性黒色腫では頭頸部発生と原発部の潰瘍形成が有意なリスク因子とされ、これらについては全身的には進行がんではなくとも脳転移が発生することがある<sup>5,29-31)</sup>。〔註釈：乳がんのサブタイプとは、エストロゲン受容体（estrogen receptor : ER）とプロゲステロン受容体（estrogen receptor : PgR）、HER2、Ki-67などによって定義された分類である〕。

転移性脳腫瘍による症状は、がん種や組織型による違いよりも、転移部位と周囲の脳浮腫の程度に依存する。肺がん、悪性黒色腫、乳がん、腎細胞がん、甲状腺がん、絨毛がん、肝細胞がんは、脳内出血をきたしやすく卒中様の発症もみられる<sup>32,33)</sup>。

#### (2) 髄膜がん腫症の頻度

髄膜がん腫症は、がん細胞が軟膜やくも膜に広がりをもって浸潤あるいは播種をきたした病態であり、がん患者の4~15%に発生するとされ、最近は増加傾向にある<sup>34)</sup>。患者数では、肺がんと乳がんが多くを占めており、つぎに欧米では悪性黒色腫が多く、日本では消化器がんが多い<sup>34,35)</sup>。がん種別の発生では、悪性黒色腫からが最も頻度が高い。髄膜がん腫症を発症してからの生存期間は乳がんが最も長く、悪性黒色腫が最も短い<sup>36)</sup>。髄膜への転移は血行性、リンパ行性、あるいは直接的に波及して浸潤する。転移性脳腫瘍の治療中に髄膜がん腫症を発症することがあり、悪性黒色腫や後頭蓋窩の転移の場合に多いとされる<sup>37)</sup>。

## (3) 治療の概要とがん種別の感受性

## ①腫瘍摘出術

術前画像診断や術中モニタリングの発達、低侵襲手術の普及によって、腫瘍摘出術が原因となる死亡は減少している。ただし、腫瘍摘出術の成績をがん種別に比較した報告はない。ピースミールの摘出法は、一括切除(en-block 摘出)またはSRSと比較して、術後の髄膜がん腫瘍が多い<sup>37,38)</sup>。悪性黒色腫、肺がん、乳がんでは術後に播種を起しやすく、特に悪性黒色腫は術後早期に播種をきたす危険性が高い<sup>32)</sup>。

## ②放射線治療

STIが発達したことによって、手術侵襲を避け、短期間で完遂する放射線治療が普及した。歴史的には、全脳照射は50年以上にわたって中心的治療であり、エビデンスレベルの高い研究も多い。全脳照射の適応は、腫瘍摘出術またはSTIの適応がない場合、腫瘍摘出術またはSTI治療後の補助治療(アジュバント)、5個以上の多発腫瘍の場合などである。有害事象は数週間程度で発症する急性反応、1~6カ月の早期反応、6カ月以降の晩期障害に分けられ、長期の経過観察では白質障害が50~90%に出現するという報告がある<sup>39)</sup>。この白質障害が全て認知機能障害、QOLの低下と結びつくわけではないが、海馬に從属する認知機能障害の他に、脳組織の炎症による認知機能の障害とその予防法に関する知見が蓄積されつつある<sup>40)</sup>。また、転移性脳腫瘍患者の認知機能障害には多数の因子が関与しており、腫瘍、治療(放射線、抗がん薬、抗てんかん薬など)、患者(年齢・糖尿病の合併など)の条件に影響される<sup>41)</sup>。Meyersらは、ランダム化比較試験のsecondary endpointとしての解析により、認知機能の低下は転移性脳腫瘍の大きさに比例するとした<sup>42)</sup>。また、別のランダム化比較試験のsecondary endpointの報告では、被検者の減少により12カ月までの分析にとどまるが、腫瘍摘出術またはSRS後に補助療法として全脳照射を受けた群では複数の健康関連QOL指標の一時的な低下が認められている<sup>43)</sup>。このように転移性脳腫瘍の患者の認知機能障害・QOLに関する研究は、生命予後や全身状態による制約を受ける。

放射線壊死はSRS後の数カ月~3年間に7~50%に出現すると報告されている<sup>44)</sup>。臨床的に問題となる症例は1~6%とされ、一般にはステロイドの投与が行われるが、外科的治療が必要になる場合もある<sup>44,46)</sup>。放射線感受性は腎細胞がん、悪性黒色腫、肉腫では低く、小細胞肺癌、胚細胞腫では高い、その他のがん種は中間と考えられている(表2)<sup>47,48)</sup>。なお、放射線感受性が低いがん種に対しても、STIが有効な場合がある<sup>42)</sup>。予防的全脳照射の有効性が証明されているのは小細胞肺癌のみである<sup>49)</sup>。

表2 がん腫による放射線感受性

高	小細胞肺癌, 胚細胞腫瘍
中	乳がん, 非小細胞肺癌など
低	悪性黒色腫, 腎細胞がん, 肉腫

## ③薬物療法

一般に中枢神経系は血液脳関門によって守られているため、水溶性薬剤や分子量の大きい抗体薬などはこれを通過しにくい。また、転移性脳腫瘍そのものによる薬剤耐性も重要な問題である<sup>50</sup>。しかし、分子標的治療薬の開発をはじめとして、がんの全身薬物療法が急速に進歩しているなか、転移性脳腫瘍を対象とする新たな薬物療法への期待も高い。中枢神経症状の有無、それぞれの腫瘍の薬物療法への感受性、薬剤の血液脳関門通過性などを総合的に判断し、有効な治療法のひとつとして選択される機会が増えている<sup>50</sup>。一方、全身投与された薬物による中枢神経毒性については、放射線障害と同様に急性期および慢性期の障害がそれぞれ認識されており、病態とリスク因子の研究が行われている<sup>51</sup>。

#### ④ベストサポर्टィブケア

腫瘍摘出術、放射線治療、薬物療法は、ある程度のリスクを受け入れながら積極的な治療的介入を行うことにより、根治、延命、症状緩和や機能の改善を目指すものである。これに対して、ベストサポर्टィブケア (best supportive care : BSC) では、病変に対する直接の治療は終了して、症状緩和と看取りなどにケアと支援の重点をおく。ときに患者の家族も BSC の対象となる。キャンサー・ボードなどで原発巣と中枢神経系の病変、全身状態を正確に評価したうえで、積極的治療のリスクが期待される効果を上回ると判断される場合、中枢神経の病態がすでに不可逆的で重篤な状態であると判断される場合、また患者自身の希望も考慮して選択される。神経学的症状の緩和方法には、ステロイド薬や抗てんかん薬などの投薬、多職種による神経学機能障害の援助が含まれる<sup>52</sup>。

#### 4. リスク因子と生存期間の予測

放射線治療や外科的治療の技術革新、そして薬物療法の進歩により、転移性脳腫瘍の治療を原発巣の特性や患者の臨床的な背景に基づいて個別化すべきであるという認識が広まっている。同時に、転移性脳腫瘍の患者の予後因子は非常に多岐にわたり、単純な方針では個々の適応判断には対応できないことも認識されている。さらに、治療方針の決定には、患者の将来の生存期間、生活像、全身治療の可能性、施設ごとに選択可能な治療モダリティを十分に把握する必要がある。

このような背景のもとに、1997年 Gaspar らは、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 臨床試験に登録された 1,200 人のデータの後方視的解析のもとに、予後因子として Recursive Partition Analysis (RPA) 指標を発表した<sup>9</sup>。その後、この指標は多数の患者群で検証され、臨床研究における層別化因子として使用されてきた (表 3)<sup>53</sup>。しかし、RTOG-RPA 指標には、原発巣による分類がない、転移の個数が考慮されていない、最近の分子標的治療薬をはじめとする全身薬物療法の進歩に対応していないという弱点があった。

2008年 Sperduto らにより、4 件の RTOG 臨床研究データの多変量解析の結果から、Graded Prognostic Assessment (GPA) が発表された (表 4)<sup>54</sup>。これは有意なリスク因子の重要度によって点数化し、合計点グループごとに生存期間を提示する方法である。その後、GPA は転移性脳腫瘍の個数を加味し、原発巣ごとに分けた診断別指標に発展した。診断別 GPA では、乳がん、肺がん (小細胞および非小細胞)、消化器がん、悪性黒色腫、腎細胞がんの各疾患別に評価因子とスコアの割付けが決められており、それぞれ生存期間

を予測できる(表 5) 54)。GPA の他にも複数の予後予測スコアが提唱され、現在も検証が続けられるとともに、臨床試験の患者層別化因子として使用されている。各指標に用いられる Karnofsky performance status (KPS) については表 6 を参照いただきたい。

さらに、上記の群間比較から、患者ごとの生命予後を算出する方法として、リスク因子の合計点をノモグラムでプロットし、推定余命へ換算する方式が種々提案されている 55,56)。複数のがん種を含む場合と、原発がんの特異的なノモグラムを作成する場合がある(註釈: ノモグラムとは二次元の図表であり、既知のスコアから作成した直線上の目盛りを結ぶことにより、関数計算の解を求めることができる)。

前記の RTOG-RPA と GPA は、RTOG による臨床試験の多数のデータの後方視的解析に基づいてリスク因子と生存期間を推定したものである。対象は全脳照射を受けた肺がんや乳がんの症例が多く、したがってあくまで全脳照射を前提とした臨床の参考とすべきであり、STI が普及した日本の実情とは異なる可能性を念頭におく必要がある。また、GPA のスコア腫瘍摘出術後の生存期間とは関連したが、3 カ月後の生存率、合併症や PS の改善とは関連しなかったとの報告もある 57)。同様にノモグラムも後方視的に解析された評価であり、その治療体系はデータを収集した時期によって異なることにも注意が必要である。がんの全身療法や医療技術の急速な進歩を踏まえて、これらの予後予測は常に改訂されなければならない。

髄膜がん腫症にはこのような多数症例のデータを解析した指標は発表されていない。生存期間の延長に寄与する因子は、乳がんであること、PS が良好であること、原病の診断から髄膜がん腫症の診断まで1年以上経過していること、髄注化学療法などの報告がある 39)。

表 3 Recursive Partitioning Analysis (RPA) 9,52)

クラス	患者の特徴	生存期間 (月) (中央値)	
		オリジナル 1979～1993 年 9)	Review 1997～2008 年 52)
I	次のすべて KPS70%以上 65 歳未満 原発巣がコントロールされている 頭蓋外転移なし	7.1	15～29
II	KPS70%以上かつクラス I に該当しない	4.2	5.5～11
III	KPS60%以下	2.3	1.4～9

表 4 オリジナルの Graded Prognostic Assessment (GPA) のスコア因子 53)

スコア因子
-------

年齢
KPS
中枢神経系への転移の個数
頭蓋外への転移

表 5 診断別 GPA のスコア因子<sup>54)</sup>

診断	スコア因子
小細胞肺癌と非小細胞肺癌	年齢, KPS, 頭蓋外への転移, 脳転移の個数
悪性黒色腫	KPS, 脳転移の個数
乳がん	KPS, サブタイプ, 年齢
腎細胞がん	KPS, 脳転移の個数
消化器がん	KPS

表 6 Karnofsky Performance Status (KPS)

100%	正常, 臨床症状なし
90%	軽い臨床症状あるが, 正常の活動可能
80%	かなり臨床症状あるが, 努力して正常の活動可能
70%	自分自身の世話はできるが, 正常の活動・労働は不可能
60%	自分に必要なことはできるが, ときどき介助が必要
50%	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40%	動けず, 適切な医療および看護が必要
30%	全く動けず, 入院が必要だが死はさしせていない
20%	非常に重症, 入院が必要で精力的な治療が必要
10%	死期が切迫している
0%	死亡

## 5. 治療前評価と治療効果判定

### (1) 治療前画像診断

神経学的症状が急激に発生した場合、緊急の単純 CT で頭蓋内出血、急性水頭症、脳ヘルニアなどの正確な状況を把握しなければならない。鑑別診断、治療適応の判断、また STI の標的同定には、腫瘍自体の数や性質について、脳 CT よりも脳 MRI の感度が優れている<sup>55)</sup>。特に後頭蓋窩病変や髄膜がん腫症では脳 MRI による診断が望ましい。日本医学放射線学会／日本放射線科専門医会・医会編による「画像診断ガイドライン 2013 年版」によると、造影 MRI による画像診断を推奨している<sup>56)</sup>。通常量の造影剤では不明確な症例や単発の転移では造影剤を 2 倍量使用することが望ましいとされるが、他の撮像条件には規定はない。米国神経放射線学会の「MRI 画像診断ガイドライン」では、脳病変には切片厚 5mm 以下、切片間 2.5mm 以下、必要に応じてより薄いスライス厚にしてもよいとされている<sup>60)</sup>。

一方、STIの際には、頭部を固定後に、より薄いスライス厚（1～3mm厚）で3D撮影を行う。SRS単独では脳内の遠隔再発のリスクが高いことが明らかとなり、そのため可能な限り小病変を検出して治療標的とする試みがなされている。ただし、STIでは腫瘍体積の合計が生命予後や局所コントロールにおける有意な因子であるものの、転移の個数は重要な因子ではないとの報告がある<sup>61</sup>。

通常の診断用MRI画像と高分解能MRIで高用量の造影剤を用いた画像を比較した研究では、40%で新たに病変が発見されており、初回の病変数が多いほど新病変の頻度も高かった<sup>24</sup>。一方、転移性脳腫瘍の検出を目的として1.5テスラMRI画像を用いた136例の前向き研究では、造影剤の3倍量投与は偽陽性が増加するため、全ての症例に有用ではなく、通常量の造影剤では診断が未確定の症例や単発と診断された症例に限って推奨している<sup>62</sup>。このように、小さい病変や造影されにくい病変は、MRIでも検出しきれない可能性を念頭におく必要がある。

2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography（FDG ポジトロン断層法：FDG-PET検査）は、転移性脳腫瘍と脳とのコントラストが得られないため、転移性脳腫瘍の診断には適していない<sup>63</sup>。また、播種性病変を疑う症例では、造影前後のFLAIR画像とT1強調画像で小脳の矢状断および大脳の冠状断に注目すると、造影FLAIRで脳溝内の造影病変が明らかになる場合がある<sup>64</sup>。

## （2）治療前全身評価

原発巣がコントロールされているか、頭蓋外の重要臓器への転移の有無、その他の背景を確認するために、腫瘍マーカーを含む血液検査、循環器系検査、および一般的な身体所見による評価を行う。原発巣や他臓器への転移の評価にはFDG-PETが勧められ、それが実施困難な場合には体幹部の造影CTおよび骨シンチグラフィが勧められる<sup>65</sup>。ただし、原発巣のステージによってはFDG-PETが不要とされる<sup>66</sup>。治療方針の決定には、転移性脳腫瘍が制御されたと仮定して、その他の臓器、全身病態の評価による予後の推定が必須である。

## （3）治療効果判定

従来は生存期間と画像上の局所・脳内遠隔の制御が治療効果の判定指標とされることが多かったが、近年では神経学的症候、認知機能を含む高次機能、PS、QOLも治療効果の指標として重視される傾向にある<sup>49</sup>。手術摘出度の評価には、組織炎症と残存腫瘍の見極めのため、術後72時間以内の造影検査が推奨される。CTよりも造影MRIが空間分解能において優れている<sup>59,60</sup>。

### ①画像評価

局所の再発、遠隔再発、治療による浮腫などを観察するため、治療直後、1カ月後、その後は3カ月ごとに1年間後まで神経学的診察とMRI診断の継続が行われることが多いが、必要に応じて間隔を短縮する。1年後からは、脳を含む全身の状態を参考に間隔を判断する。

効果判定にはResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）評価法、WHO評価法、Macdonald評価法、体積測定その他が用いられてきた<sup>66-68</sup>。なかでもRECIST



法は、固形がんの治療効果を評価するために開発され、腫瘍医にはなじみのある評価法である。おもな判定基準は、完全奏効 (complete response : CR) = 画像上で全標的病変の消失, 部分奏効 (partial response : PR) = 長径の和が 30%以上減少, 進行 (progressive disease : PD) = 最小の長径の和と比較して 20%以上増加, 安定 (stable disease : SD) = PR には縮小が不十分かつ PD には増大が不十分である。より客観的に CR, PR を評価確定するには 4 週間以上の間隔で, また SD の確定には 6~8 週以上の間隔で再検査する。一方, 髄膜がん腫瘍の画像評価は困難なことがあり, 髄液所見, 神経学的臨床所見を総合して判断する。

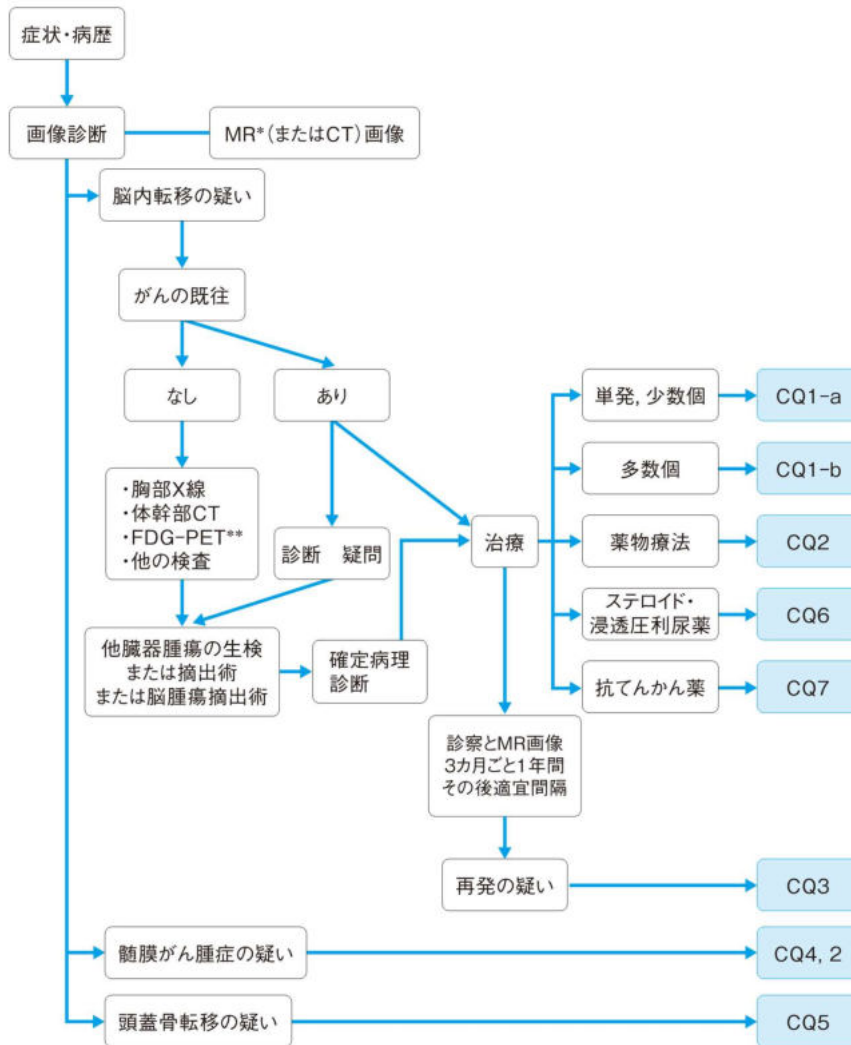
### ②放射線壊死の診断

STI 後の数カ月から約 1 年後に出現する放射線壊死と局所再発との鑑別は重要な課題である。出現時期, 神経症状, 通常の造影 MRI の所見などからは鑑別困難である。CT 灌流画像, MRI 灌流画像, MR スペクトロスコピー, 拡散係数画像 (apparent diffusion coefficient map : ADC map), 単フォトン放射断層撮影装置 (single photon emission computed tomography : SPECT), 陽電子放射断層撮影 (PET) などが用いられるが, いずれも感度と特異性をさらに向上させる必要がある<sup>69)</sup>。

### ③生存期間

転移性脳腫瘍の診断後から, 死亡までの生存期間をデータとすることが多い。前述のように, 中枢神経死と, 他臓器の障害による死亡とを分けることが理想であるが, がん末期の場合には, その鑑別はしばしば困難である。

1-5 フローチャート



\* T2強調, FLAIR, 造影 T1 強調, 拡散強調画像で評価することが望ましい。  
 \*\*原発巣が特定できないとき等

1-6 CQと推奨の一覧

Clinical Question		推奨	推奨 グレード
CQ1-a	単発あるいは少数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？	推奨 1 全脳照射を行う。	B
		推奨 2 KPS の良い症例で全摘出可能な腫瘍では腫瘍摘出術+全脳照射を行う。 ・単発の場合	B
		・少数個の場合	C1
		推奨 3 3cm 以下の腫瘍に対しては全脳照射に加えて定位放射線照射 (STI) を行う。 ・単発の場合	B
		・少数個の場合	B

		推奨 4 薬物療法に高感受性とされる腫瘍（小細胞肺癌など）を除き， <u>嚴重なフォローアップを前提に STI 単独治療を行う。</u>	<u>B</u>
		推奨 5 腫瘍の薬物療法感受性によっては薬物療法を行ってもよい。 (本章 CQ2 参照)	C1
		推奨 6 機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には摘出術を行ってもよい。	C1
CQ1-b	多数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？	推奨 1 全脳照射を行う。	A
		推奨 2 全脳照射に STI を加えてもよい。	C1
		推奨 3 腫瘍の薬物療法感受性によっては薬物療法を行ってもよい。 (本章 CQ2 参照)	C1
		推奨 4 機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には腫瘍摘出術を行ってもよい。	C1
		推奨 5 <u>腫瘍の個数, 体積の合計, 照射回数を十分に考慮し, 嚴重なフォローアップを前提に STI 単独治療を行ってもよい。</u>	<u>C1</u>
CQ2	転移性脳腫瘍の治療のなかで薬物療法(分子標的治療薬を含む)はどう選択するのか？	推奨 1 症候性または近い将来に脳局所治療を必要とする転移性脳腫瘍では，原則として放射線治療または腫瘍摘出術を優先する。	A
		推奨 2 薬物療法に高感受性とされる腫瘍では，全身薬物療法を単独または転移性脳腫瘍への局所治療と並行して行う。	B
		推奨 3 推奨 2 に該当しない固形腫瘍では，頭蓋外に明らかながん病変があり，かつ転移性脳腫瘍による症状がない場合には，転移性脳腫瘍および頭蓋外病変への効果を期待して全身薬物療法を優先してもよい。	C1
		推奨 4 髄膜がん腫症では，それぞれの腫瘍の薬物療法感受性を根拠として全身薬物療法または抗がん薬の髄腔内投与を行ってもよい。	C1
CQ3	再発の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？	推奨 1 全脳照射が行われていない症例に関しては全脳照射を追加するように勧められる。	C1
		推奨 2 定位放射線照射（STI）後の長径 3 cm 以下の新規脳内病変には STI を考慮してもよい。	C1
		推奨 3 全脳照射後の長径 3 cm 以下の再発には STI を行うよう勧められる。	C1
		推奨 4 腫瘍の種類によっては薬物療法を考慮してもよい。 (本章 CQ2 参照)	C1
		推奨 5 機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には摘出術を考慮してもよい。	C1
CQ4	髄膜がん腫症に対する治療はどう選択するのか？	推奨 1 腫瘍の広がりおよび粗大病変の存在に応じて放射線治療を行うことが勧められる。	C1
		推奨 2 腫瘍の種類によって薬物療法を行ってもよい。	C1
		推奨 3 髄膜がん腫症に伴う水頭症には髄液シャントあるいはドレナージを行ってもよい。	C1

CQ5	頭蓋骨転移に対する治療はどうか？	推奨 1 症候性または近い将来に局所治療を必要とする頭蓋骨転移には放射線治療を行う。	B
		推奨 2 薬物療法に高感受性とされる腫瘍では、薬物療法を単独あるいは放射線治療と組み合わせて行うよう勧められる。	C1
		推奨 3 全身の転移性骨腫瘍を有する患者に対して、あるいは骨関連事象のリスクが高い頭蓋骨転移の場合、骨関連事象の発現を軽減するために、ビスホスホネート製剤（ゾレドロン酸）またはヒト型抗 RANKL（NFκB 活性化受容体リガンド）モノクローナル抗体薬（デノスマブ）を投与する。	B
		推奨 4 外科治療は、脳神経症状の早急な解除、静脈洞閉塞の回避、整容、または病理診断を目的に、厳格な適応判断のもとに行うよう勧められる。	C1
CQ6	転移性脳腫瘍に対するステロイドや浸透圧利尿薬はどうか？	推奨 1 神経症状を呈する腫瘍周辺の浮腫に対しては、ステロイドや浸透圧利尿薬を使用する。	B
CQ7	転移性脳腫瘍に対する抗てんかん薬はどうか？	推奨 1 てんかん発作の既往がある場合に使用することが勧められる。	C1
		推奨 2 てんかん発作の既往のない場合は、腫瘍摘出術および定位放射線照射の周術期などを除き、予防的な抗てんかん薬は使用しない。	C2
		推奨 3 抗てんかん薬を使用する場合は、抗がん薬を含めた他剤との薬物相互作用に注意する。	C1

### 1-7 ガイドライン統括委員会

本ガイドラインの作成にあたり、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はガイドライン統括委員会の役割を果たしている。日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の構成委員と所属は別に記す。

### 1-8 成人転移性脳腫瘍ガイドライン改訂 working group

氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
青山 英史	新潟大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍放射線医学分野/放射線治療科	委員
安藤 雄一	名古屋大学医学部附属病院 化学療法部/腫瘍内科	委員

園田 順彦	山形大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員長
中洲 敏	社会医療法人誠光会草津総合病院 脳腫瘍治療科/脳神経外科	委員
中洲 庸子	滋賀医科大学脳神経外科・英語科/脳神経外科	委員
宮北 康二	国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科	委員
若林 俊彦	名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科/脳神経外科	委員

### 1-9 利益相反

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の構成委員、ガイドライン改訂 working group 委員の利益相反は別に開示する。

### 1-10 改訂予定

2021年3月に改訂を行う予定である。

### 1-11 文献検索

今回の改訂では、初版の作成時に検索をした期限以降の2013年8月から2017年12月の時点までのMEDLINE、The Cochrane Libraryにて、brain metastases x clinical study or clinical trialを検索式として検索を行った。これら機械的文献検索以外に委員によるハンドサーチでの重要文献の追加も適宜行った。渉猟しえた転移性脳腫瘍に関する論文のなかで、各臨床的疑問（clinical question : CQ）に対してエビデンスのある、または臨床的重要な情報を提供すると考えられた論文を抽出した。

#### ◆文献

- 1) Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94(10):2698-2705  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173339>.
- 2) Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2865-2872  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15254054>.
- 3) Aronson SM, Garcia JH, Aronson BE. Metastatic neoplasms of the brain: Their frequency in relation to age. *Cancer*. 1964;17(5):558-563  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14159805>.
- 4) Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978;19:579-592  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=570349>.
- 5) Takakura K, Sano K, Hojo S, et al. A Pathology of metastases affecting the central nervous system. In *Metastatic tumors of the central nervous system*. Takakura K, Sano K, Hojo S, et al, eds. Igaku-Shoin, Tokyo, 1982, pp.5-111

- 6) Nakasu Y, Mitsuya K. [Multidisciplinary management of brain metastases.] *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010;37(2):204-210. Japanese  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20154474>.
- 7) Shibui S. [The present status and trend of brain tumors based on the data of the Brain Tumor Registry of Japan.] *Brain Nerve*. 2012;64(3):286-290. Japanese  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22402723>.
- 8) Mehta MP, Shapiro WR, Glantz MJ, et al. Lead-in phase to randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation for patients with brain metastases: centralized assessment of magnetic resonance imaging, neurocognitive, and neurologic end points. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3445-3453  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12177105>.
- 9) Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(4):745-751  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9128946>.
- 10) Carden CP, Agarwal R, Saran F, et al. Eligibility of patients with brain metastases for phase I trials: time for a rethink? *Lancet Oncol*. 2008;9(10):1012-1017  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19071257>.
- 11) Delattre JY, Krol G, Thaler HT, et al. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. 1988;45(7):741-744  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3390029>.
- 12) Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, et al. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996;78(8):1781-1788  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8859192>.
- 13) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990;322(8):494-500  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>.
- 14) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993;33(6):583-590  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8498838>.
- 15) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996;78(7):1470-1476  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8839553>.
- 16) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1665-1672  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627>.
- 17) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483-91  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.
- 18) Muacevic A, Wowra B, Siefert A, et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multi-centre phase III trial. *J Neurooncol*. 2008;87(3):299-307

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18157648>.
- 19) Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):134-141  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041710>.
  - 20) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):387-395  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621620>.
  - 21) Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2016;388(10055):2004-2014  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604504>.
  - 22) Kihlström L, Karlsson B, Lindquist C. Gamma Knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years experience. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1993;61 Suppl 1:45-50  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115755>.
  - 23) Sheehan JP, Yen CP, Nguyen J, et al. Timing and risk factors for new brain metastasis formation in patients initially treated only with Gamma Knife surgery. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(3):763-768  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20225924>.
  - 24) Hanssens P, Karlsson B, Yeo TT, et al. Detection of brain micrometastases by high-resolution stereotactic magnetic resonance imaging and its impact on the timing of and risk for distant recurrences. *J Neurosurg*. 2011;115(3):499-504  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639696>.
  - 25) Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*. 1981;48(2):384-394  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237407>.
  - 26) Sause WT, Crowley J, Eyre HJ, et al. Whole brain irradiation and intrathecal methotrexate in the treatment of solid tumor leptomeningeal metastases—a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol*. 1988;6(2):107-112  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3225633>.
  - 27) Nguyen TD, Abrey LE. Brain metastases: old problem, new strategies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(2):369-388  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17512454>.
  - 28) Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1239-1246  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343559>.
  - 29) Quan AL, Videtic GM, Suh JH. Brain metastases in small cell lung cancer. *Oncology(Williston Park)*. 2004;18(8):961-972  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328892>.
  - 30) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol*. 2013;112(3):467-472

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462853>.
- 31) Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, et al. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer*. 2011;117(8):1711-1720  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21472718>.
  - 32) Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol*. 2009;91(3):307-313  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18949445>.
  - 33) Velandar AJ, DeAngelis LM, Navi BB. Intracranial hemorrhage in patients with cancer. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(4):373-381  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22528522>.
  - 34) Chamberlain MC. Leptomeningeal metastases: A review of evaluation and treatment. *J Neurooncol*. 1998;37(3):271-284  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9524085>.
  - 35) Waki F, Ando M, Takashima A, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *J Neurooncol*. 2009;93(2):205-212  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043775>.
  - 36) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982;49(4):759-772  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6895713>.
  - 37) Suki D, Hatiboglu MA, Patel AJ, et al. Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis. *Neurosurgery*. 2009;64(4):664-674  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19197219>.
  - 38) Ahn JH, Lee SH, Kim S, et al. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection. *J Neurosurg*. 2012;116(5):984-993  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22339161>.
  - 39) Johannesen TB, Lien HH, Hole KH, et al. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumour survivors after radiotherapy. *Radiotherapy Oncol*. 2003;69(2):169-176  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14643954>.
  - 40) Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, et al. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol*. 2012;2:73  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22833841>.
  - 41) Khuntia D, Brown P, Li J, et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol*. 2006;24(8):1295-1304  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525185>.
  - 42) Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):157-165  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14701778>.
  - 43) Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy



- versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):65-72  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213105>.
- 44) Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6:48  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575163>.
- 45) Wiggensraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, et al. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol.* 2011;98(3):292-297  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21316787>.
- 46) Stockham AL, Tievsky AL, Koyfman SA, et al. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2012;109(1):149-158  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22638727>.
- 47) Brown PD, Brown CA, Pollock BE, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with “radioresistant” brain metastases. *Neurosurgery.* 2002;51(3):656-665  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12188943>.
- 48) Meyners T, Heisterkamp C, Kueter JD, et al. Prognostic factors for outcomes after whole-brain irradiation of brain metastases from relatively radioresistant tumors: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2010;10:582  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20977700>.
- 49) Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al; EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(7):664-672  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699816>.
- 50) Drappatz J, Wen PY. Chemotherapy and targeted molecular therapies for brain metastases. *Expert Rev Neurother.* 2006;6(10):1465-1479  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17078787>.
- 51) Soussain C, Ricard D, Fike JR, et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet.* 2009;374(9701):1639-1651  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897130>.
- 52) Nieder C, Mehta MP. Prognostic indices for brain metastases--usefulness and challenges. *Radiat Oncol.* 2009;4:10  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261187>.
- 53) Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):510-514  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931798>.
- 54) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):419-425  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203767>.
- 55) Barnholtz-Sloan JS, Yu C, Sloan AE, et al. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro Oncol.* 2012;14(7):910-918  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22544733>.

- 56) Ahn HK, Lee S, Park YH, et al. Prediction of outcomes for patients with brain parenchymal metastases from breast cancer (BC): a new BC-specific prognostic model and a nomogram. *Neuro Oncol.* 2012;14(8):1105-1113  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22693244>.
- 57) Jakola AS, Gulati S, Nerland US, et al. Surgical resection of brain metastases: the prognostic value of the graded prognostic assessment score. *J Neurooncol.* 2011;105(3):573-581  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21660540>.
- 58) Seute T, Leffers P, ten Velde GP, et al. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI) . *Cancer.* 2008;112(8):1827-1834  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18311784>.
- 59) 日本医学放射線学会編. 画像診断ガイドライン 2013年版. 金原出版, 東京, 2013, p84-85
- 60) ACR-ASNR Practice guideline for performing and interpreting magnetic resonance imaging (MRI) of the brain.  
[http://www.asnr.org/sites/default/files/guidelines/MRI\\_Brain.pdf](http://www.asnr.org/sites/default/files/guidelines/MRI_Brain.pdf)
- 61) Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh NR, et al. Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):656-661  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898384>.
- 62) Sze G, Johnson C, Kawamura Y, et al. Comparison of single-and triple-dose contrast material in the MR screening of brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(5):821-828  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9613494>.
- 63) Hendriks LE, Bootsma GP, de Ruyscher DK, et al. Screening for brain metastases in patients with stage III non-small cell lung cancer: Is there additive value of magnetic resonance imaging above a contrast-enhanced computed tomography of the brain? *Lung Cancer.* 2013;80(3):293-297  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23518381>.
- 64) Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, et al. FLAIR MR imaging for diagnosing intracranial meningeal carcinomatosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(6):1585-1588  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11373237>.
- 65) Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649440>.
- 66) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-216  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437>.
- 67) Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *J Clin Oncol.* 2006;24(20):3245-3251  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16829648>.
- 68) Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, et al. Response criteria for phase II

- studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990;8(7):1277-1280  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2358840>.
- 69) Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2010;99(1):81-88  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20058049>.

**CQ1-a** 単発あるいは少数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？**推奨 1**

全脳照射を行う。(推奨グレード B)

**推奨 2**

KPS の良い症例で全摘出可能な腫瘍では腫瘍摘出術＋全脳照射を行う。

- ・単発の場合 (推奨グレード B)
- ・少数個の場合 (推奨グレード C1)

**推奨 3**

3cm 以下の腫瘍に対しては全脳照射に加えて定位放射線照射 (STI) を行う。

- ・単発の場合 (推奨グレード B)
- ・少数個の場合 (推奨グレード B)

**推奨 4**

薬物療法に高感受性とされる腫瘍 (小細胞肺癌など) を除き, 嚴重なフォローアップを前提に STI 単独治療を行う。(推奨グレード B)

**推奨 5**

腫瘍の薬物療法感受性によっては薬物療法を行ってもよい。(推奨グレード C1, 本章 CQ2 参照)

**推奨 6**

機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には摘出術を行ってもよい。(推奨グレード C1)

**CQ1-b** 多数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？**推奨 1**

全脳照射を行う。(推奨グレード A)

**推奨 2**

全脳照射に STI を加えてもよい。(推奨グレード C1)

**推奨 3**

腫瘍の薬物療法感受性によっては薬物療法を行ってもよい。(推奨グレード C1, 本章 CQ2 参照)

**推奨 4**

機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には腫瘍摘出術を行ってもよい。(推奨グレード C1)

**推奨 5**

腫瘍の個数、体積の合計、照射回数を十分に考慮し、嚴重なフォローアップを前提に STI 単独治療を行ってもよい。(推奨グレード C1)

**解説**

定位放射線照射 (STI) の普及に伴い、転移性脳腫瘍の臨床研究は、単発もしくは少数個 (2~4 個) と多数個 (5 個以上) に分けて行われるようになった。しかしながら、MRI 撮像方法 (スライス厚、造影剤の使用量) によって、転移個数の判定が異なる場合がある点に注意が必要である。

転移性脳腫瘍の治療において、全脳照射は歴史的に標準治療として確立されたものである。2000 年代前半までは、主に全脳照射に腫瘍摘出術や STI などの局所照射を加える意義を検証するという観点でランダム化比較試験が行われてきた<sup>1-4)</sup>(いずれもレベル Ib)。2006 年に日本から 4 個以下 (3cm 以下) で全身状態が良好な症例を対象とした STI 単独治療と STI+全脳照射の併用治療のランダム化比較試験 (JROSG 99-1) が報告され、全脳照射を加えなくても生存期間に差は認めないことが証明された<sup>5)</sup>(レベル Ib)。一方、STI 単独治療が行われた場合には、局所の腫瘍再発率や頭蓋内の遠隔部再発が全脳照射を併用した群より有意に上昇することも示された。さらに、2011 年には EORTC から (EORTC22952-26001)、2016 年には Brown ら (NCCTG N0574) が、3 個以下の脳転移を対象として、STI 単独治療と STI+全脳照射 (EORTC は STI と手術摘出を含む) のランダム化比較試験を報告した。その結果も日本で行われたものと同様であり、局所治療後の全脳照射の追加による生存期間の延長は認められていない<sup>6,7)</sup>(レベル Ib)。一方、2016 年の小規模な RCT (59 例) の報告では、単発転移に対して 2 年生存期間および神経死の割合は、術後摘出腔に対する STI よりも全脳照射のほうが優れていた<sup>8)</sup>。

全脳照射を施行することの患者の QOL や認知機能に与える影響については議論をされているところである。日本と EORTC の研究では、KPS を指標とした QOL を維持する期間には差がなかった<sup>5,6)</sup>(いずれもレベル Ib)。認知機能については、4 カ月の時点での記銘力 (Hopkins Verbal Learning Test-Revised) が全脳照射群で有意に低下したとする報告と、逆に照射後 2 年頃までは全脳照射による腫瘍再発予防効果によって認知機能 (MMSE) が維持されるとする報告がある<sup>8-10)</sup>(いずれもレベル Ib)。他に腫瘍制御率と認知機能温存率の相関性を示した別の報告もある<sup>11)</sup>(レベル Ib)。

このような議論を元に、前述の NCCTG N0574 試験は、認知機能の評価をプライマリーエンドポイントとして STI 単独治療と STI+全脳照射を比較した<sup>7)</sup>。2016 年の報告では、照射後 3 カ月目の QOL および認知機能は STI 単独治療群で有意に良好で、12 カ月目での

認知機能にも有意差があった(レベル Ib)。一方、標準治療とされてきた全脳照射について、手術・STI が適応にならない非小細胞性肺癌脳転移患者に対する best supportive care とのランダム化比較試験が 2016 年に報告された (QUARTS) <sup>12)</sup>。60 歳未満などの subgroup で全脳照射の有効性が示唆されたが、全体では best supportive care と比較して全生存期間や QOL での差が認められなかった (レベル Ib)。したがって、治療法と治療タイミングは各症例・原発巣の状態に応じた個別の選択がさらに重要になると考えられる。

これらのことを踏まえ、以下にこれまで論文報告されたランダム化比較試験の結果をもとに各治療法を概説する。なお、以下の研究はいずれも放射線治療の感受性が高い小細胞肺癌や悪性リンパ腫、胚細胞腫瘍からの脳転移、また小児例が除外された研究である点にも注意されたい。

## 1. 単数あるいは少数 (2~4 個) の転移性脳腫瘍

### (1) 全脳照射単独群と腫瘍摘出術＋全脳照射群の比較

単発の転移性脳腫瘍を対象とした全脳照射単独群と腫瘍摘出術＋全脳照射群のランダム化比較試験は 3 つある。

1990 年に Patchell らは、KPS 70 以上の 48 例に対して全脳照射単独群 (36 Gy/12 分割) と腫瘍摘出術＋全脳照射群の比較試験を行った<sup>1)</sup> (レベル Ib)。その結果、生存期間中央値は腫瘍摘出術＋全脳照射群の 40 週に対して全脳照射単独群では 15 週であり、腫瘍摘出術＋全脳照射群で有意に生存期間中央値の延長を認めた。また、局所再発割合は全脳照射単独群の 52% に対して腫瘍摘出術＋全脳照射群では 20% と優れており、治療後の KPS も腫瘍摘出術＋全脳照射群で優っていた。

続いて、1993 年に Vecht らも、WHO スケール 2 (日中の 50% 以上離床している) よりも状態の良い 63 例を対象とする全脳照射単独群と腫瘍摘出術＋全脳照射群の試験結果を報告した<sup>2)</sup> (レベル Ib)。その結果、生存期間中央値は全脳照射単独群の 6 カ月に対して腫瘍摘出術＋全脳照射群では 10 カ月であり、腫瘍摘出術＋全脳照射群が生存期間で有意に上回っていた。また、原発巣がコントロールされている場合の腫瘍摘出術＋全脳照射群の生存期間は 12 カ月であることから、腫瘍摘出術を加えることの有効性は原発巣がコントロールされている場合に特に顕著であった。

これに対して、1996 年に米国の Mintz らは KPS 50 以上の 84 例を対象とした同様の試験を報告した<sup>3)</sup> (レベル Ib)。生存期間中央値は全脳照射単独群 6.3 カ月、腫瘍摘出術＋全脳照射群 5.6 カ月であり、生存期間の延長は示されなかった。その理由として、対象集団の KPS が低かったこと、原発巣がコントロールされていない患者が多く含まれていたために頭蓋外病変が重要な予後因子であったことが考えられている。

### (2) 腫瘍摘出術単独群と腫瘍摘出術＋全脳照射群の比較

単発の転移性脳腫瘍を対象とした腫瘍摘出術単独群と腫瘍摘出術＋全脳照射群のランダム化比較試験は 2 つある。

1998 年に Patchell らは腫瘍摘出術単独群と腫瘍摘出術＋全脳照射群 (50.4 Gy/28 分割) を比較した 95 例の試験結果を報告している<sup>13)</sup> (レベル Ib)。全生存期間に有意差は認めら

れなかったが、脳内の局所再発率が腫瘍摘出術＋全脳照射群の 18%に対して、腫瘍摘出術単独群では 70%と有意に多かった。

また、2011年に報告された EORTC 22952-26001 試験では、1～3 個の転移性脳腫瘍を有する症例を対象に、STI 単独群もしくは腫瘍摘出術単独群に対して、それらに全脳照射を追加した群の比較を行っている<sup>6)</sup> (レベル Ib)。全体 347 例のうち 279 例 (81%) は単発の転移性脳腫瘍であった。その結果、STI 単独群もしくは腫瘍摘出術単独群と比較して、全脳照射の追加により術後 2 年時の局所再発率は 59%から 27%、新規病変の出現は 42%から 23%にいずれも有意に減少していた。しかしながら、全脳照射の追加による全生存期間の延長効果は認められなかった。また、試験登録時の転移個数別のサブグループ解析は示されていない。2013 年に本試験の health-related quality of life (HRQOL) に関する研究結果が報告されており、STI 単独群もしくは腫瘍摘出術単独群と比較して、それらに全脳照射を追加した群では HRQOL の複数の指標で一時的な低下が認められていた<sup>14)</sup> (レベル Ib)。

単施設の後方視的研究ではあるが、Bindal らが 3 個までの転移性脳腫瘍の全摘出術を受けた患者と、リスク因子を対応させた単発の転移性脳腫瘍の患者をそれぞれ 26 例抽出して比較した<sup>15)</sup> (レベル III)。全例で摘出術後に全脳照射 (30 Gy/10 分割) が行われていた。全症例の 46%が悪性黒色腫であった点に注意が必要であるが、生存期間と局所コントロールには有意差がなかった。

### (3) 全脳照射単独群と STI＋全脳照射併用群の比較

少数個の転移性脳腫瘍を対象とした全脳照射単独群と STI＋全脳照射併用群のランダム化比較試験は 2 つある。そのうち 1 つは患者集積が不良であり結論を得るに至らなかった。

RTOG によって行われた研究 (RTOG9508) では、総登録数 331 例のうち、186 例 (56%) が単発性であった。全 331 例を用いた両治療群間の生存期間に有意差は認めなかったが、単発のみを扱ったサブグループ解析において、生存期間中央値は全脳照射単独群と STI＋全脳照射併用群でそれぞれ 4.9 カ月、6.5 カ月であり、STI＋全脳照射併用群で有意に良好であった<sup>16)</sup> (レベル Ib)。

### (4) STI 単独群と STI＋全脳照射併用群の比較

単発もしくは少数個の転移性脳腫瘍を対象とした STI 単独群と STI＋全脳照射併用群を比較したランダム化比較試験は 4 つある。

このうち 4 個以下の転移性脳腫瘍を対象として日本で行われた研究 (JROSG 99-1) では、総登録数 132 例のうち単発の転移性脳腫瘍は 68 例であったが、単発例のみのサブグループ解析は行われていない<sup>5)</sup> (レベル Ib)。全体の生存期間は STI 単独群で 8.0 カ月、STI＋全脳照射併用群で 7.5 カ月であり有意差は認められなかった。

前述の EORTC 22952-26001 試験では、脳腫瘍摘出術もしくは STI ののち、全脳照射と経過観察が比較されている<sup>6)</sup> (レベル Ib)。単発の転移性脳腫瘍のみのサブグループ解析は示されていないが、局所治療 (脳腫瘍摘出術もしくは STI) のみの群とそれに全脳照射を加えた群の生存期間中央値はそれぞれ 10.7 カ月と 10.9 カ月であり、やはり両群間に有意差を認めなかった。しかし、転移性脳腫瘍が死因となった割合は局所治療のみの群では 44%であり、全脳照射併用群の 28%よりも有意に高かった。

一方、MD Anderson Cancer Center で行われた試験は 3 個以下の転移性脳腫瘍を対象としており、総登録数 58 例のうち単発の転移性脳腫瘍は 33 例であった。しかし、STI+全脳照射併用群で認知機能低下が認められたため途中で中止となっており、単発例のみの解析も行われていない<sup>16)</sup> (レベル Ib)。

2016 年に報告された、3 個以下の脳転移に対する NCCTG N0574 試験でも、登録者数 213 名で生存期間は STI 単独治療群 10.4 カ月、全脳照射併用群 7.4 カ月と有意差はなかった。また年齢、全身転移の状況、脳転移の個数による差も認められなかった<sup>7)</sup> (レベル Ib)。

また、頭蓋内の腫瘍制御については、4 つの試験すべてにおいて、STI (あるいは腫瘍摘出術) を行った局所および頭蓋内遠隔部再発の制御は全脳照射併用群で有意に優れていたと報告されている。

2015 年に報告された、JROSG 99-1 試験の二次解析で、非小細胞性肺がんの 88 例のうち DS-GPA 値 2.5-4.0 の群では生存期間の有意な延長が全脳照射併用群で認められた (STI+全脳照射併用 16.7 カ月 vs STI 単独 10.6 カ月)<sup>17)</sup>。一方、NCCTG N0574 試験を除く 3 件の RCT について 2015 年の meta-analysis では、全生存期間の差は 2 つの治療群で差がなかったものの、50 歳以下の患者では STI 単独治療でも遠隔転移をきたす確率は高くなく、この年齢群では STI 単独治療群の生存期間が延長していた<sup>18)</sup> (レベル Ia)。生存期間に関して全脳照射を追加して益のある subgroup に関しては、まだ議論を重ねる必要があると考えられる。

これらの結果と前述の認知機能に対する全脳照射の影響を踏まえて嚴重なフォローアップが行えることを前提に、少数個で腫瘍サイズが大きくない場合には STI 単独治療推奨できると結論づけられる。

#### (5) STI 単独群と腫瘍摘出術+全脳照射群の比較

2008 年に Muacevic らが報告した STI 単独群と腫瘍摘出術+全脳照射群のランダム化比較試験は、患者登録が進まず途中で中止となっている<sup>19)</sup> (レベル Ib)。STI 単独群 31 例と腫瘍摘出術+全脳照射群 33 例の解析では、生存期間、中枢神経病変による死亡に差は認められなかった。STI は低侵襲であり治療期間も短いこと、局所制御率も高いことから、遠隔部の再発に対する救済的な STI の効果についてさらに評価が必要としている。

#### (6) STI+全脳照射併用群と腫瘍摘出術+全脳照射群の比較

STI+全脳照射併用群と腫瘍摘出術+全脳照射群のランダム化比較試験については、2011 年に Roos らより報告されているが、この試験も患者登録が進まず途中で中止となっている<sup>20)</sup> (レベル Ib)。一方、後方視的研究では、STI+全脳照射併用群と腫瘍摘出術+全脳照射群に生存期間の差が認められていない。Rades らは、1~3 個の転移性脳腫瘍に対して 52 例ずつのマッチドペア分析を報告している。その結果、単変量解析では STI+全脳照射併用群が 1 年後の生存割合、頭蓋内および局所の制御割合において腫瘍摘出術+全脳照射群よりも優れていたが、多変量解析では生存割合に有意差は認められなかった<sup>21)</sup> (レベル III)。

2017 年に日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) から腫瘍摘出術+全脳照射群と腫瘍摘出術+STI 群とのランダム化比較試験 (JCOG0504) の総括報告書が公表された<sup>22)</sup>。この試験は 4 個以下の転移性脳腫瘍に対して実施され、他の研究と同様に全生存期間に有意差は



なく、全脳照射に対する SRS の非劣性が証明された。この試験でも脳内無増悪生存期間は全脳照射群で優れていたが、MMSE 評価および performance status に有意差は検出されなかった。

## 2. 多数個の転移性脳腫瘍

多発性の転移性脳腫瘍に対する標準治療は歴史的に全脳照射である。放射線治療と対症療法（ステロイド内服）を比較したランダム化比較試験は、1971 年の Horton らの報告がある<sup>23)</sup>（レベル Ib）。本試験の結果、対症療法（ステロイド内服）のみの群と全脳照射群の生存期間中央値はそれぞれ 10 週と 14 週であった。これ以降、標準治療を全脳照射と据えてさまざまな臨床試験が行われてきた。2016 年に報告された、前述の QUARTZ 試験は、非小細胞肺癌からの脳転移に対して、摘出術や SRS の適応がない患者 534 人を対象とし、best supportive care のみと全脳照射のランダム化比較試験である<sup>12)</sup>。5 個以上の病変を有する患者が 32.6%を占め、この群では全脳照射のほうが HR 1.37 (95%CI : 1.01-1.86) で生存期間の延長を示した（レベル Ib）。

全脳照射のスケジュールが治療成績に及ぼす影響については、複数のランダム化比較試験で検討されてきた。それらのスケジュールには、20Gy/4~5 分割、30Gy/15 分割、30Gy/10 分割、40Gy/20 分割などが含まれる<sup>4,24-27)</sup>（いずれもレベル Ib）。スケジュール間で生存期間の有意差は示されていないが、頭蓋内腫瘍制御は 20Gy/4~5 分割と 40Gy/20 分割を比較した 2 つのランダム化比較試験において 40Gy/20 分割が有意に優れていた<sup>4,24)</sup>（いずれもレベル Ib）。神経機能障害については、加速過分割 54.4Gy/34 分割と 30Gy/10 分割では差はなかったと報告されている<sup>28)</sup>（レベル Ib）。

4 または 5 個以上の転移性脳腫瘍を対象として腫瘍摘出術の意義を検証した研究は報告されておらず、単施設の後方視的研究が数件報告されているのみである。単発・多発の転移性脳腫瘍に対する腫瘍摘出術の効果を後方視的に検討した Paek らの報告では、多発転移か単発転移であるかは手術後の生存期間に有意な影響を与えず、RPA クラス I のみが有意な因子であった<sup>29)</sup>（レベル III）。この研究では、76 例が多発の転移性脳腫瘍であったが転移個数は記載されていない。また、Iwadate らの単発・多発の転移性脳腫瘍 138 例の解析では、全摘・亜全摘以上の症例において単発転移と多発転移の間に生存期間の有意差は認められなかった<sup>30)</sup>（レベル III）。

JLGK 0901 試験は我が国の多施設による非ランダム化介入試験で、10 個以下の転移病変に対する SRS 単独治療を行い、治療後生存期間を比較して 2014 年に発表された<sup>31)</sup>。対象は病変の最大長径 3cm 未満、最大体積 10ml 未満、合計体積 15ml 以下として、1,194 例が登録された。治療後 72%に全身薬剤治療が行われ、13%で局所再発、58%で脳内新規病変が出現しており、その 77%に対してサルベージ治療が行われた。結果は、病変 1 個の群で生存期間が有意に長く（13.6 カ月）、2~4 個と 5~10 個の群間には（各々 10.8 カ月）差がなかった（レベル II a）。この試験の結果、合計体積 15ml 以下の 10 個以下の病変に対して SRS 単独治療と、その後の注意深い経過観察とサルベージ治療が推奨される選択肢のひとつとなった。

## ◆文献

- 1) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494-500(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>.
- 2) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993;33(6):583-590(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8498838>.
- 3) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer.* 1996;78(7):1470-1476(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8839553>.
- 4) Davey P, Hoegler D, Ennis M, et al. A phase III study of accelerated versus conventional hypofractionated whole brain irradiation in patients of good performance status with brain metastases not suitable for surgical excision. *Radiother Oncol.* 2008;88(2):173-176(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855546>.
- 5) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295(21):2483-2491(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.
- 6) Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant Whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):134-141(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041710>.
- 7) Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(4):401-409(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458945>.
- 8) Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K, et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol.* 2016;121(2):217-224(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27793446>.
- 9) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1037-1044(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201>.
- 10) Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1388-1395(レベル 1b)

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674975>.
- 11) Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):157-165(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14701778>.
  - 12) Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2016;388(10055):2004-2014(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604504>.
  - 13) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*. 1998;280(17):1485-1489(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809728>.
  - 14) Soffietti R, Kocher M, Abacioglu U, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):65-72(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213105>.
  - 15) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg*. 1993;79(2):210-216(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8331402>.
  - 16) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1665-1672(レベル Ib)
  - 17) Aoyama H, Tago M, Shirato H; Japanese Radiation Oncology Study Group 99-1 (JROSG 99-1) Investigators. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):457-464(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181254>.
  - 18) Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(4):710-717(レベル Ia)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25752382>.
  - 19) Muacevic A, Wowra B, Siefert A, et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multi-center phase III trial. *J Neurooncol*. 2008;87(3):299-307(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18157648>
  - 20) Roos DE, Smith JG, Stephens SW. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial. *Clin Oncol*. 2011;23(9):646-651(レベル Ib)

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592754>.
- 21) Rades D, Kueter JD, Veninga T, et al. Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45(3):400-404(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062269>.
  - 22) 日本臨床腫瘍研究グループ ホームページ WWW.jcog.jp/document/s\_0504.pdf
  - 23) Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1971;111(2):334-336(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5541678>.
  - 24) Graham PH, Bucci J, Browne L. Randomized comparison of whole brain radiotherapy, 20 Gy in four daily fractions versus 40 Gy in 20 twice-daily fractions, for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):648-654(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836153>.
  - 25) Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, et al. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981;7(7):891-895(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6171553>.
  - 26) Priestman TJ, Dunn J, Brada M, et al. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol*. 1996;8(5):308-315(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8934050>.
  - 27) Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(3):571-574(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336134>.
  - 28) Regine WF, Scott C, Murray K, et al. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(3):711-717(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597813>.
  - 29) Paek SH, Audu PB, Sperling MR, et al. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery*. 2005;56(5):1021-1034, discussion 1021-1034(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15854250>.
  - 30) Iwate Y, Namba H, Yamaura A. Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases. *Anticancer Res*. 2000;20(1B):573-7(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10769728>.
  - 31) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):387-95(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621620>.

**CQ2** 転移性脳腫瘍の治療のなかで薬物療法（分子標的治療薬を含む）はどう選択するのか？

#### 推奨 1

症候性または近い将来に脳局所治療を必要とする転移性脳腫瘍では、原則として放射線治療または腫瘍摘出術を優先する。(推奨グレード A)

#### 推奨 2

薬物療法に高感受性とされる腫瘍では、全身薬物療法を単独または転移性脳腫瘍への局所治療と並行して行う。(推奨グレード B)

#### 推奨 3

推奨 2 に該当しない固形腫瘍では、頭蓋外に明らかながん病変があり、かつ転移性脳腫瘍による症状がない場合には、転移性脳腫瘍および頭蓋外病変への効果を期待して全身薬物療法を優先してもよい。(推奨グレード C1)

#### 推奨 4

髄膜がん腫症では、それぞれの腫瘍の薬物療法感受性を根拠として全身薬物療法または抗がん薬の髄腔内投与を行ってもよい。(推奨グレード C1)

#### 解説

一般に薬物療法の転移性脳腫瘍に対する局所効果は放射線治療や腫瘍摘出術と比較して劣るため、症状を有する転移性脳腫瘍では原則として放射線治療または腫瘍摘出術を優先する。

がん薬物療法の進歩による予後の改善とともに、転移性脳腫瘍が特に無症状で発見される機会が増えている。これら転移性脳腫瘍に対する全身薬物療法の適応は、血液脳関門による薬物分布の制限を考慮しつつも、それぞれの腫瘍の薬物療法に対する感受性を根拠として判断する。特に良好な予後が期待できる場合には、全脳照射による晩期障害の回避を目的に薬物療法を優先してもよい。

#### 1. 脳転移を有する、薬物療法に高感受性とされる腫瘍（頭蓋内原発を除く胚細胞腫瘍、絨毛がんあるいは中枢神経原発を除く悪性リンパ腫など）

転移性脳腫瘍に対しても全身薬物療法は有効な治療手段であるため、全身薬物療法を単独、または転移性脳腫瘍への局所治療と並行して行う。

中枢神経系原発を除く非ホジキンリンパ腫の中枢神経系への転移はほとんどが髄膜がん腫症である。中枢神経系への移行が良好であるメトトレキサート（MTX）の高用量全身投与（3g/m<sup>2</sup>以上）を含む薬物療法を行う。髄膜がん腫症では抗がん薬の髄腔内投与を考慮す

るが、MTX やシタラピンが使用される。脳転移または髄膜がん腫症を有する 20 例の後方視的検討では、高用量 MTX とイホスファミドの全身投与により 12 例の完全奏効 (CR) と 6 例の部分奏効を認めた<sup>1)</sup> (レベル III)。中枢神経病変に対するリツキシマブの全身投与の意義は明らかではない。

非ホジキンリンパ腫のうち特に中枢神経再発のリスクが高い場合には、予防的に高用量 MTX の全身投与または抗がん薬の髄腔内投与を行う。標準治療である R-CHOP (抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、プレドニゾロン) に高用量 MTX を併用した 65 例の後方視的解析によると、中枢神経系の再発は 2 例 (3%) に認めた<sup>2)</sup> (レベル III)。また、全身薬物療法により CR が得られた 68 例のうち、髄腔内投与を行わなかった 39 例では中枢神経系の再発を 6 例 (15%) に認めたが、予防的に MTX とヒドロコルチゾンの髄腔内投与を行った 29 例では中枢神経系の再発を認めなかった<sup>3)</sup> (レベル II a)。

頭蓋内原発を除く胚細胞腫瘍の転移性脳腫瘍患者では、全身薬物療法を初回治療として単独、または脳局所の放射線治療もしくは腫瘍摘出術と併用して行う<sup>4)</sup> (レベル III)。薬物療法未実施の小細胞肺癌の転移性脳腫瘍患者では、転移性脳腫瘍に対する腫瘍縮小効果は頭蓋外病変と同等という報告と頭蓋外病変と比較して低いという報告がある<sup>5)</sup> (レベル III)。

## 2. 無症状の脳転移を有する、薬物療法に高感受性とはされない固形腫瘍

頭蓋外に明らかながん病変があり、かつ転移性脳腫瘍による症状がない、または近い将来において脳局所治療を必要としない場合には、それぞれの腫瘍の薬物療法に対する感受性を根拠として全身薬物療法を行ってもよい。全身薬物療法によって転移性脳腫瘍および頭蓋外病変への効果が期待できるため、頭蓋外病変のコントロールによる予後の改善、全脳照射を遅らせることによる晩期障害の回避が期待できる可能性がある。髄膜がん腫症に対する MTX の髄腔内投与の有用性は十分には確立されておらず、血液毒性や薬剤性白質脳症などの副作用が問題になる。乳がん、肺がん、悪性リンパ腫を含む髄膜がん腫症 52 例に対して MTX またはチオテパ(国内販売中止)の髄腔内投与を比較した試験では、16 例 (31%) で髄液細胞診は陰性となったが、いずれにおいても神経症状の改善は得られず、39 例 (75%) は 8 週以内に神経症状が増悪した<sup>6)</sup> (レベル Ib)。

乳がんの転移性脳腫瘍患者または髄膜がん腫症に対して、経口フッ化ピリミジン薬であるカペシタピンの有効性を示す症例報告がある<sup>7)</sup> (レベル IV)。ヒト上皮成長因子受容体 HER2/neu 陽性乳がんでは、抗 HER2 モノクローナル抗体であるトラスツズマブによる予後の改善と、トラスツズマブの脳内移行が血液脳関門のために不良であることから、これらの結果として転移性脳腫瘍を来す症例が増加している。一方、ペルツズマブとトラスツズマブエムタンシン (T-DM1) の第 III 相試験のサブ解析では、それぞれ頭蓋内病変に対する有効性が示唆されている<sup>8,9)</sup> (いずれもレベル III)。現在のところ、HER2 陽性乳がんの転移性脳腫瘍の診断時において全身病変が増悪していない場合、全身薬物療法の内容は変更せずに転移性脳腫瘍への局所治療を並行して行う考え方が一般的である<sup>10)</sup> (レベル V)。また、脳転移による症状がない HER2 陽性乳がんの転移性脳腫瘍患者では、HER2 および

EGFR の 2 つのチロシンキナーゼ受容体を阻害する経口の低分子化合物ラパチニブとカペシタビンの併用療法を行ってもよい。フランスで行われた第Ⅱ相試験 (LANDSCAPE 試験) では、44 例のうち 29 例 (66%) で転移性脳腫瘍の縮小が認められ、病勢進行までの期間中央値は 5.5 カ月であった 11 (レベルⅡb)。この試験には頭痛などの軽度の神経症状を有する患者が含まれており、そのうち 6 割で症状の改善を認めた。乳がんの髄膜がん腫瘍に対して MTX の髄腔内投与が行われることがあるが、小規模の比較試験によると全身投与のみと比較して髄腔内投与を併用する意義は認められていない 12 (レベルⅡa)。

非小細胞肺癌では無症状の転移性脳腫瘍を有する患者に対する初回治療としての全身薬物療法の有用性を示す報告がある。全身薬物療法を行った群と全脳照射後に全身薬物療法を行った群を比較した試験では、薬物療法による頭蓋内外の腫瘍縮小効果はほぼ同等であり、また両群間の生存期間に差を認めなかった 13 (レベルⅡb)。また、無症状の転移性脳腫瘍を有する 43 例に対して、初回治療としてシスプラチンとペメトレキセドの併用療法を行った第Ⅱ相試験では、転移性脳腫瘍の縮小を 18 例 (42%) に認めた 14 (レベルⅡb)。一方、上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異を有する非小細胞肺癌では、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブによる転移性脳腫瘍や髄膜がん腫瘍に対する効果が報告されている 15,16 (それぞれレベルⅡa, Ⅱb)。また、ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌でも、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブによる転移性脳腫瘍に対する効果が報告されている 17-19 (それぞれレベルⅣ, Ⅱa, Ⅱa)。

腎がんでは、スニチニブを中心とするチロシンキナーゼ阻害薬など分子標的治療薬により治療効果が飛躍的に向上しており、転移性脳腫瘍を有する場合の安全性について報告されている。スニチニブの拡大アクセス (患者救済のために未承認薬の使用を認める制度) の対象となった患者の後方視的解析では、転移性脳腫瘍を有する 324 例のうち 30 例 (9%) に腫瘍縮小を認め、無増悪生存期間中央値は 5.3 カ月であり、全体 4,543 例の奏効割合 16%、無増悪生存期間中央値 9.4 カ月と比較すると効果が乏しいことが示唆された 20 (レベルⅢ)。一方、ソラフェニブの欧州における拡大アクセスの解析では、転移性脳腫瘍を有する 28 例の安全性と無増悪生存期間は全体 1,150 例と同等であった 21 (レベルⅢ)。アキシチニブ、mTOR 阻害薬テムシロリムスやエベロリムスによる腎がんの転移性脳腫瘍に対する効果は明らかではない。

悪性黒色腫では、従来の殺細胞性抗がん薬の有効性は確立しておらず、腫瘍摘出術と放射線治療が主体である。しかし、細胞障害性 T リンパ球抗原 4 (CTLA-4) に対するモノクローナル抗体イピリムマブ 22 (レベルⅡa)、BRAF 遺伝子変異 (主に V600E) を有する悪性黒色腫では BRAF キナーゼ阻害薬ベムラフェニブやダブラフェニブの転移性脳腫瘍に対する有効性が報告されている 23,24 (それぞれレベルⅣ, Ⅲ)。PD-1 に対するモノクローナル抗体であるニボルマブとペムブロリズマブによる転移性脳腫瘍に対する効果についてはまだ明らかではないが、新規抗がん薬の登場により、近い将来に治療戦略が大きく変貌すると予想される。

高分子化合物であるモノクローナル抗体薬は血液脳関門を通過しないため、通常は全身投与による転移性脳腫瘍への効果は期待できない。血管内皮細胞増殖因子 (vascular

endo-thelial growth factor : VEGF) に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブは大腸がん、肺がん、乳がんに対して薬物療法と併用で用いられるが、転移性脳腫瘍からの出血のリスクについては慎重に判断する。しかし、転移性脳腫瘍があるという理由のみで一様に投与回避する必要はなく、非小細胞肺癌では転移性脳腫瘍に対する有効性を示唆する報告がある<sup>25,26)</sup> (それぞれレベル Ia, II b)。

放射線増感作用を期待して、あるいは全身薬物療法として抗がん薬を放射線治療に同時併用する治療法の有用性は確立していない。非小細胞肺癌では、全脳照射とエルロチニブの併用によって中枢神経系病変に高い奏効割合が認められたという報告と、全脳照射+定位放射線照射とエルロチニブまたはテモゾロミドの併用によって副作用が増強し生存期間が短縮する傾向にあったという報告があり、日常臨床で放射線治療にエルロチニブを併用するだけの十分なエビデンスはない<sup>27,28)</sup> (それぞれレベル II b, Ib)。

#### ◆文献

- 1) Fischer L, Korfel A, Kiewe P, et al. Systemic high-dose methotrexate plus ifosfamide is highly effective for central nervous system (CNS) involvement of lymphoma. *Ann Hematol.* 2009; 88(2):133-139(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18679681>.
- 2) Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer.* 2010; 116(18):4283-4290(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564149>.
- 3) Tomita N, Kodama F, Kanamori H, et al. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2002; 95(3):576-580(レベルII a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209750>.
- 4) Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15(4):1449-1454(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193339>.
- 5) Seute T, Leffers P, Wilmink JT, et al. Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2079-2083(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648509>.
- 6) Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1993; 11(3):561-569(レベルIb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445432>.
- 7) Ekenel M, Hormigo AM, Peak S, et al. Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer. *J Neurooncol.* 2007; 85(2):223-227(レベルIV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611719>.
- 8) Swain SM, Baselga J, Miles D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with



- pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. Ann Oncol. 2014; 25(6):1116-1121(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685829>
- 9) Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. Ann Oncol. 2015 ;26(1):113-119(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25355722>
- 10) Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014 ;32(19):2100-2108(レベルⅤ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799487>
- 11) Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol. 2013; 14(1):64-71(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23122784>
- 12) Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. Eur J Cancer. 2004; 40(18):2726-2733(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15571954>
- 13) Lee DH, Han JY, Kim HT, et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: result of a randomized pilot study. Cancer. 2008;113(1):143-149(レベルⅠb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18459180>
- 14) Barlesi F, Gervais R, Lena H, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). Ann Oncol. 2011;22(11):2466-2470(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321089>
- 15) Jamal-Hanjani M, Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. Clin Cancer Res 2012;18(4):938-944(レベルⅠa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167408>
- 16) Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor gene mutations and brain metastases. J Thor Oncol. 2016;11(3):380-390(レベルⅠb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823294>
- 17) Costa DB, Shaw AT, Ou SHI, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. J Clin Oncol. 2015;33(17):1881-1888(レベルⅣ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624436>
- 18) Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant

- ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2014;15(10):1119-1128(レベルII a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25153538>.
- 19) Kim DW, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):452-463(レベルII a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26973324>.
- 20) Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2015;113(1):12-19(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086878>.
- 21) Beck J, Procopio G, Bajetta E, et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. Ann Oncol. 2011; 22(8):1812-1823(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324953>.
- 22) Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(5):459-465(レベルII a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456429>.
- 23) Rochet NM, Kottschade LA, Markovic SN. Vemurafenib for melanoma metastases to the brain. N Engl J Med. 2011;365(25):2439-2441(レベルIV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188003>.
- 24) Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(11):1087-1095(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051966>.
- 25) Besse B, Lasserre SF, Compton P, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. Clin Cancer Res. 2010;16(1):269-278(レベルIa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20028762>.
- 26) Besse B, Le Moulec S, Mazières J, et al. Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAIN): a nonrandomized, phase II study. Clin Cancer Res. 2015;21(8):1896-1903(レベルII b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25614446>.
- 27) Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31(7):895-902(レベルII b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341526>.
- 28) Sperduto PW, Wang M, Robins HI, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(5):1312-1318(レベルIb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391814>.

**CQ3 再発の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？****推奨 1**

全脳照射が行われていない症例に関しては全脳照射を追加するように勧められる。(推奨グレード C1)

**推奨 2**

定位放射線照射 (STI) 後の長径 3 cm 以下の新規脳内病変には STI を考慮してもよい。(推奨グレード C1)

**推奨 3**

全脳照射後の長径 3 cm 以下の再発には STI を行うよう勧められる。(推奨グレード C1)

**推奨 4**

腫瘍の種類によっては薬物療法を考慮してもよい。(推奨グレード C1, 本章 CQ2 参照)

**推奨 5**

機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には摘出術を考慮してもよい。(推奨グレード C1)

**解説****1. 定位放射線照射 (STI) 後の再発**

STI 後の再発に対する STI 再照射は、新規脳内病変 (遠隔部位への再発) と局所再発に分けて考える必要がある。Hanssens らは定位手術的照射 (SRS) 後の患者の前方視的観察にもとづき、新規の脳内病変に対して SRS を再度行った 251 例について解析した<sup>1)</sup> (レベル III)。SRS 再照射後の生存期間中央値は 9.6 カ月であり、新病変の出現までの中央値は 7.5 カ月であった。生存期間は年齢、性別、がんの種類、全脳照射の有無とは関係がなかった。単発転移は多発転移より生存期間が長く (それぞれ 16 カ月と 8.3 カ月)、転移数が 2~4 個の患者では 5 個以上の患者よりも長期に生存した (それぞれ 10 カ月と 5.8 カ月)。一方、局所再発の場合の再照射についての報告は少なく<sup>2,3)</sup> (いずれもレベル III)、放射線性壊死との鑑別や、再照射による壊死のリスクを低減するために線量の減量や分割が必要である。

全体として STI による再治療後の生存期間中央値は 7.5~9.6 カ月、1 年間の局所制御割合 57~95%であり、70%以上で 1 年以内に新規に脳内病変が出現する<sup>1,3)</sup> (いずれもレベル III)。KPS, RPA クラス、全身のがんの状況、多発かどうかは予後関連因子として報告されている。このように STI は再発時の治療としての高いエビデンスはないものの、比較的低いリスクで有効な治療効果が得られること、全脳照射を回避できることから腫瘍径が小さい新規の脳内病変には考慮すべき治療である。どのような症例が局所再発時にサルベージの STI の適応になるかについては今後症例の蓄積が必要であるが、当面は全脳照射や腫

瘍摘出術などが治療として適当ではない比較的小さい病変に限られるべきであろう。

STI 後の再発はしばしば全脳照射で治療される。初回治療として STI 単独での治療群と全脳照射を加えた群とを比較した臨床研究では、STI 単独群の 70%以上で 1 年以内に脳内再発を認め、その約 1/3 に全脳照射が行われている<sup>4,5)</sup> (いずれもレベル Ib)。Sneed らの多施設共同試験でも SRS 単独での治療を受けた患者 268 例中 98 例に救済治療が行われ、そのうち 63 例は全脳照射を含んだ治療を受けている<sup>6)</sup> (レベル III)。このように全脳照射は比較的高頻度に行われているにもかかわらず、その治療成績の記載は少ない。前述の Hanssens らの研究では STI 後の再発に対してサルベージの全脳照射を行った 75 例の平均生存は 3.8 カ月にすぎなかったと述べられているが、対象がより状態の悪い患者に偏っていた可能性があるとしている。

STI 後のサルベージの全脳照射の治療成績や有害事象については不明な点が多く、再発時に全脳照射で治療するか STI で再治療するかの明確な指針はない。全脳照射がよいと考えられる場合としては、腫瘍の数が多いか腫瘍体積が大きい場合、または髄腔内播種を伴う場合である。さらに患者の年齢と期待できる余命なども勘案して決めるべきである。STI の良い適応でそれが比較的容易に実施できる施設では STI が好まれる傾向にある。局所再発の場合には腫瘍摘出術も考慮する必要がある (後述)。一般に薬物療法の転移性脳腫瘍に対する局所効果は放射線治療や腫瘍摘出術と比較して劣るため、症状を有する転移性脳腫瘍では原則として放射線治療または腫瘍摘出術を優先する。

## 2. 全脳照射後の再発

全脳照射後の再発時の STI については、多数の症例報告によりその有効性が示されており、生存中央値 7.8~10.0 カ月、1 年の局所制御率 57~91.3%、1 年での遠隔転移出現率 14~58%と報告されている<sup>7,12)</sup> (いずれもレベル III)。SRS では線量の減量が必要であり、腫瘍径 20 mm 以下で 24 Gy, 21~30 mm で 18 Gy, 31~40 mm で 15 Gy が推奨されている (RTOG90-05)<sup>13)</sup> (レベル IIb)。Cabello らは多施設共同研究で全脳照射併用治療後の再発に SRS (15~20 Gy) を行った 310 例の結果から、がん種により予後因子が異なることを報告した<sup>7)</sup> (レベル III)。乳がんでは年齢 (50 歳未満)、腫瘍の合計の大きさ、全脳照射から SRS までの期間が有意に生存期間と関係した。非小細胞肺癌では転移の数、KPS (> 60)、原発巣のコントロールが関係し、悪性黒色腫では腫瘍体積の合計が関係した。STI からの生存期間中央値は全体で 8.4 カ月であり、単発の場合では多発より長かったが、多発の場合は個数とは関係がなかった。これら以外に、乳がんでは HER2 陽性患者の予後が良いことが報告されている<sup>10)</sup> (レベル III)。以上の結果より、全脳照射後の 3 cm 以下の再発に関しては STI による治療が推奨され、がん種により違いはあるが KPS 70 以上で全身のコントロールができており、転移の数が少数あるいは腫瘍体積の合計が小さいものが良い適応と考えられる。

全脳照射後の再発時の全脳再照射の有効性については議論が分かれている。一般に、再照射からの生存中央値は 2~5.2 カ月と短い<sup>14-18)</sup> (いずれもレベル III)。放射線治療の追加による合併症が問題になるが、10~30Gy の照射では比較的少なく症状の改善が期待できる

ため、有用性とする意見も多い<sup>14,16-18)</sup>(いずれもレベルⅢ)。Sonらの報告では、全脳照射を行った380例のうちSTIの対象とならない多数の再発を有する患者17例に再照射を行い、そのうち80%では症状が改善している<sup>17)</sup>(レベルⅢ)。生存中央値は全体で5.2カ月であり、全身コントロールが良好な患者では19.8カ月、良好ではない患者では2.5カ月であった。合併症は軽微であり、症例を選択したうえでの再照射は有効であると結論している。なお、これらの症例には小細胞肺癌が6例含まれており、悪性黒色腫のような放射線抵抗性の腫瘍は含まれていない点に注意が必要である。

一方、Hazukaらは全脳照射後の転移性脳腫瘍455例のうち44例に全脳再照射を行ったが、有効例は稀であったと報告している<sup>15)</sup>(レベルⅢ)。1例は再治療から1年以上生存したが、全体の生存期間中央値は8週であり、症状の改善も27%で認められたにすぎなかった。放射線壊死は剖検を行った8例中3例で認められており、そのうち2例では死亡原因と推定されている。Akibaらの報告では奏効割合(完全奏効+部分奏効)は55%であったが、認知機能障害が32%に認められている<sup>14)</sup>(レベルⅢ)。全脳再照射は、STIなどの他の方法の適応とならない患者において一時的な改善を得るための姑息的治療としては有用かもしれない。しかし、放射線壊死、認知機能障害、下垂体機能低下等の合併症のリスクがあるため、年齢、全身の状態、腫瘍の放射線感受性などを含めて考慮する必要がある。

### 3. 腫瘍摘出術

再発の転移性脳腫瘍に対する大規模な研究やエビデンスの高い報告はない。KanoらはSRS後の再発58例に腫瘍摘出術を行い、生存中央値は7.7カ月であったと報告している<sup>19)</sup>(レベルⅢ)。このうち術後6, 12, 24カ月後の生存はそれぞれ65, 30, 16%、局所制御割合はそれぞれ71, 62, 43%であった。単変量解析ではRPAクラス、KPS、全身のがんの状態、STIからの期間が生存に関連した。病理学的には55%が腫瘍の再発、残りが再発と放射線壊死の混合であった。腫瘍摘出術による死亡率は1.7%であり、重篤な合併症を6.9%に認めた。KPS中央値は術前80、術後1カ月では90であった。SRSから腫瘍摘出術までの期間は悪性黒色腫で短く、乳がんでは長い傾向があったが、がん種による全生存期間に差は認めなかった。STI後の再増大病変には放射線壊死の場合があり、多くの場合これらの術前診断は困難である<sup>20)</sup>(レベルⅢ)。放射線壊死の場合は、一般的に摘出後の治療成績は良好である<sup>20,21)</sup>(いずれもレベルⅢ)。

Bindalらは初回治療として腫瘍摘出術を受けた後に再発した48例(うち31例は初回治療として全脳照射も併用)に対して再手術を行い、生存中央値は11.5カ月であったと報告している<sup>22)</sup>(レベルⅢ)。全身のがんの広がり、4カ月未満の再発、40歳以上、乳がん、悪性黒色腫が予後不良因子であった。術後死亡はなく、5例で一過性の神経症状の悪化を認めしたが、いずれも30日以内に回復している。KPSは33例に改善を認めており、11例では不変であった。

全体としてKPSやRPAクラス、全身のコントロールが良好であることが予後因子として重要であり、さらに前治療からの期間に関連するという報告もある<sup>19,20,23,24)</sup>(いずれもレベルⅢ)。年齢や組織型に関しては一致がみられない。また、再手術後の生存中央値は10

カ月前後である<sup>19-25)</sup>(いずれもレベルⅢ)。術後死亡は1~2%前後, KPSは改善または不変であったという報告がある<sup>21-25)</sup>(いずれもレベルⅢ)。術後合併症の発生率は初回手術と大きく変わらず, 軽度のを含めて20%前後である。神経学的な悪化は0~6.9%と報告されており, 運動野, 言語野などの症候発現域で高い。

このように, STI後の局所症候性進行病変やSTIの適応とならない再発病変では, KPSが70以上で原発巣がコントロールされている場合には脳内の他病変の有無を考慮しながら摘出術を行うことで生命予後が改善する可能性があり, しばしばQOLの改善も期待できる。

#### ◆文献

- 1) Hanssens P, Karlsson B, Vashu R, et al. Salvage treatment of distant recurrent brain metastases with Gamma Knife surgery. *Acta Neurochir(Wien)*. 2012;154(2):285-290(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22146846>.
- 2) Kwon KY, Kong DS, Lee JI, et al. Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(2):132-137(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930821>.
- 3) Rush S, Elliott RE, Morsi A, et al. Incidence, timing, and treatment of new brain metastases after Gamma Knife surgery for limited brain disease: the case for reducing the use of whole-brain radiation therapy. *J Neurosurg*. 2011;115(1):37-48(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417707>.
- 4) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483-2491(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.
- 5) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037-1044(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201>.
- 6) Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(3):519-526(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062592>.
- 7) Caballero JA, Sneed PK, Lamborn KR, et al. Prognostic factors for survival in patients treated with stereotactic radiosurgery for recurrent brain metastases after prior whole brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):303-309(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079723>.
- 8) Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer*. 2008;113(8):2198-2204(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18780319>.
- 9) Harris S, Chan MD, Lovato JF, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy after failure of whole-brain radiotherapy in patients with small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):e53-e59(レベルⅢ)

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342297>.
- 10) Kelly PJ, Lin NU, Claus EB, et al. Salvage stereotactic radiosurgery for breast cancer brain metastases: outcomes and prognostic factors. *Cancer*. 2012;118(8):2014–2020(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21918959>.
  - 11) Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. Reirradiation of brain metastases with radiosurgery. *Radiother Oncol*. 2012;102(2):192–197(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880387>.
  - 12) Noël G, Proudhon MA, Valery CA, et al. Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients. *Radiother Oncol*. 2001;60(1):61–67(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11410305>.
  - 13) Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(2):291–298(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10802351>.
  - 14) Akiba T, Kunieda E, Kogawa A, et al. Re-irradiation for metastatic brain tumors with whole-brain radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(4):264–269(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323551>.
  - 15) Hazuka MB, Kinzie JJ. Brain metastases: results and effects of re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15(2):433–437(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2841266>.
  - 16) Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases—single centre experience. *Clin Oncol(R Coll Radiol)*. 2007;19(7):532–538(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662582>.
  - 17) Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):e167–e172(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620583>.
  - 18) Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, et al. Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(3):585–590(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8621282>.
  - 19) Kano H, Kondziolka D, Zorro O, et al. The results of resection after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurosurg*. 2009;111(4):825–831(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19425892>.
  - 20) Truong MT, St Clair EG, Donahue BR, et al. Results of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery*. 2006;59(1):86–97; discussion 86–97(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823304>.
  - 21) Jagannathan J, Bourne TD, Schlesinger D, et al. Clinical and pathological characteristics of brain metastasis resected after failed radiosurgery. *Neurosurgery*. 2010;66(1):208–217(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20023552>.
  - 22) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg*. 1995;83(4):600–604(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7674007>.
  - 23) Vecil GG, Suki D, Maldaun MV, et al. Resection of brain metastases previously

treated with stereo-tactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 2005;102(2):209-215(レベルⅢ)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15739546>.

- 24) Al-Zabin M, Ullrich WO, Brawanski A, et al. Recurrent brain metastases from lung cancer: the impact of reoperation. *Acta Neurochir(Wien).* 2010;152(11):1887-1892(レベルⅢ)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20617447>.

- 25) Arbit E, Wroński M, Burt M, et al. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 1995;76(5):765-773(レベルⅢ)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625178>.



**CQ4 髄膜がん腫症に対する治療はどう選択するのか？****推奨 1**

腫瘍の広がりおよび粗大病変の存在に応じて放射線治療を行うことが勧められる。(推奨グレード C1)

**推奨 2**

腫瘍の種類によって薬物療法を行ってもよい。(推奨グレード C1)

**推奨 3**

髄膜がん腫症に伴う水頭症には髄液シャントあるいはドレナージを行ってもよい。(推奨グレード C1)

**解説**

固形がんの髄腔内播種病変に対する放射線治療の有効性に関しては一致した意見がない<sup>1-6)</sup> (いずれもレベルⅢ)。いずれも後方視的な研究であるが、肺癌、乳がん、胃がんによる髄膜がん腫症に対して全脳照射を追加した群と無施行群の比較では生存期間に差はなかったと報告されている<sup>1-3)</sup> (いずれもレベルⅢ)。一方、Gani らは肺癌および乳がん患者に対して全脳照射単独で治療を行い、生存期間中央値は 8.1 週、6 カ月および 12 カ月での生存割合はそれぞれ 26%、15%であったことより、髄注化学療法を行えないような患者では放射線治療は有用だろうと結論している<sup>4)</sup> (レベルⅢ)。脳病変には一般的に全脳照射が行われることが多いが、全脊髄照射にまで無条件に照射野を広げることには反対意見が強い。全脊髄照射は骨髄機能を低下させることにより、全身薬物療法の実施を困難にする点にも留意しなければならない。一方、占拠性病変では髄腔内投与の抗がん薬は腫瘍内に十分に浸透しないと考えられ、放射線治療はそのような病変部位局所に用いられることがある。脊髄の症候性病変への照射は、痛みなどの症状緩和に有用なことがある。また、髄液灌流のブロックを起こしている部位への照射では、約半数において髄液灌流の回復が認められたという報告がある<sup>7)</sup> (レベルⅢ)。最近、上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異を有する非小細胞肺癌による髄膜がん腫症に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (エルロチニブやゲフィチニブ) と放射線治療の併用が有効であるとする報告が散見されるようになっている<sup>5)</sup> (レベルⅢ)。また、非小細胞肺癌の脳実質内転移では放射線治療に EGFR 変異の有無にかかわらずエルロチニブを上乗せした群ではむしろ生存中央値が短くなる傾向があり、副作用の増強が関連している可能性も指摘されている点には注意が必要である (RTOG0320)<sup>8)</sup> (レベルⅡa)。今後の分子標的治療の発展により治療法が変わる可能性があるが、現時点では固形がんの髄膜がん腫症に対する姑息的な治療として全脳照射、粗大病変部や髄液灌流のブロックを起こしている部位に対して症状緩和を目的とした局所照射を考慮することが推奨される。

髄膜がん腫症に伴う水頭症は頭痛や嘔吐、認知機能障害をきたして QOL を悪化させる。

脳室腹腔シャント術やドレナージ術等により、これらの症状の8割前後は改善する<sup>9,11)</sup>(いずれもレベルⅢ)。これらの報告では脳室腹腔シャント術後の生存期間中央値は2~3カ月であるが、シャント術後に何らかの治療を追加した群での生存期間はさらに長くなる傾向にある。問題点としては、シャント術等により髄注化学療法の実施が困難となる点が挙げられる。しかし、Linらはon-off valve(シャントの流れを一時的に止めることのできるバルブ)を備えた脳室腹腔シャントシステムは、リザーバー設置による髄注化学療法より全生存期間の有意な延長があり、症状緩和が得られると報告している<sup>10)</sup>(レベルⅢ)。また、Zagaらは圧可変式バルブの圧設定を高くすることによって髄腔内の抗がん薬濃度を維持できる可能性を示したが、多数例での検討は行われていない<sup>12)</sup>(レベルⅣ)。合併症には、圧設定不全等のシャント機能不全が10%程度で認められることや感染、稀ではあるが硬膜下血腫、脳内血腫、腹膜播種などの報告がある。

#### ◆文献

- 1) Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):382-385(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22089116>.
- 2) de Azevedo CR, Cruz MR, Chinen LT, et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol.* 2011;104(2):565-572(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21234642>.
- 3) Oh SY, Lee SJ, Lee J, et al. Gastric leptomeningeal carcinomatosis: multi-center retrospective analysis of 54 cases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(40):5086-5090(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19860003>.
- 4) Gani C, Muller AC, Eckert F, et al. Outcome after whole brain radiotherapy alone in intracranial leptomeningeal carcinomatosis from solid tumors. *Strahlenther Onkol.* 2012;188(2):148-153(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22231633>.
- 5) Nakamura Y, Takahashi T, Tsuya A, et al. Prognostic factors and clinical outcome of patients with lung adenocarcinoma with carcinomatous meningitis. *Anticancer Res.* 2012;32(5):1811-1816(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22593466>.
- 6) Hermann B, Hültenschmidt B, Sautter-Bihl ML. Radiotherapy of the neuroaxis for palliative treatment of leptomeningeal carcinomatosis. *Strahlenther Onkol.* 2001;177(4):195-199(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11370554>.
- 7) Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of <sup>111</sup>Indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *Neurology.* 1996;46(6):1674-1677(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8649568>.
- 8) Sperduto PW, Wang M, Robins HI, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with

- temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(5):1312-1318(レベルII a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391814>.
- 9) Lee SH, Kong DS, Seol HJ, et al. Ventriculoperitoneal shunt for hydrocephalus caused by central nervous system metastasis. *J Neurooncol.* 2011;104(2):545-551(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21274592>.
- 10) Lin N, Dunn IF, Glantz M, et al. Benefit of ventriculoperitoneal cerebrospinal fluid shunting and intra-thecal chemotherapy in neoplastic meningitis: a retrospective, case-controlled study. *J Neurosurg.* 2011;115(4):730-736(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21721878>.
- 11) Omuro AM, Lallana EC, Bilsky MH, et al. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology.* 2005;64(9):1625-1627(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15883329>.
- 12) Zada G, Chen TC. A novel method for administering intrathecal chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases and shunted hydrocephalus: case report. *Neurosurgery.* 2010;67(3 Suppl Operative):onsE306-7; discussion onsE7(レベルIV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679917>.

**CQ5 頭蓋骨転移に対する治療はどう選択するのか？****推奨 1**

症候性または近い将来に局所治療を必要とする頭蓋骨転移には放射線治療を行う。(推奨グレード B)。

**推奨 2**

薬物療法に高感受性とされる腫瘍では、薬物療法を単独あるいは放射線治療と組み合わせて行うよう勧められる。(推奨グレード C1)

**推奨 3**

全身の転移性骨腫瘍を有する患者に対して、あるいは骨関連事象のリスクが高い頭蓋骨転移の場合、骨関連事象の発現を軽減するために、ビスホスホネート製剤（ゾレドロン酸）またはヒト型抗 RANKL（NF $\kappa$ B 活性化受容体リガンド）モノクローナル抗体薬（デノスマブ）を投与する。(推奨グレード B)

**推奨 4**

外科治療は、脳神経症状の早急な解除、静脈洞閉塞の回避、整容、または病理診断を目的に、厳格な適応判断のもとに行うよう勧められる。(推奨グレード C1)

**解説**

骨転移は、進行前立腺がんの 90%、進行乳がんの 70~80%、進行非小細胞肺癌の 30~40%に発生する<sup>1)</sup> (レベル III)。一般に、頭蓋骨転移は全身の骨転移に伴って出現する。特に頭蓋底への転移は、Laigle-Donadey の 279 例の報告によると、前立腺がん (38.5%)、次いで乳がん (20.5%) に多く、他にもさまざまながん種から転移する<sup>2)</sup> (レベル III)。

頭蓋円蓋部の転移は必ずしも QOL を低下させることはないが、骨からの硬膜への浸潤、上矢状・横静脈洞の閉塞の回避、ときに整容を目的として治療方針を検討する。一方、頭蓋底への転移は、脳神経障害、疼痛、頭蓋内圧亢進などにより QOL を低下させることが多く、迅速な診断と治療が必要である。頭蓋底転移の発見と診断には、Greenberg による 5 症候群の分類が有用である (表 1)<sup>3)</sup> (レベル IV)。特に嚥下困難、複視、三叉神経痛や後頭後頸部の激痛は患者にとって重大な障害になる。これらの症状が出現したときは、MRI によって造影前 T1 強調画像と造影脂肪抑制 T1 強調画像とを比較して診断する<sup>4)</sup> (レベル III)。X 線撮影、骨条件 CT、骨シンチグラフィも有用である。また、画像診断が困難な場合でも、上記のような症状が出現している場合には放射線治療を勧めてもよいとする意見もある<sup>2)</sup>。

症候性の骨転移に対する放射線治療の有効率は一般に 50~80%と高く、特に疼痛の緩和に有効である<sup>5)</sup> (レベル Ia)。また、症状の出現から速やかに開始されるほど効果は高い。症状出現から 1 カ月以内に放射線治療を開始した場合には 87%の患者で症状が改善したが、

3カ月を超えると25%にすぎなかったという報告がある<sup>6)</sup>(レベルIV)。定位放射線照射の適応は3cm以下の病変、初期治療および術後残存病変や再発病変であり、奏効割合は65～90%と報告されている<sup>7)</sup>(レベルIV)。また、症状がない場合であっても静脈洞閉塞のリスクがある場合、急速に増大する病変によって重篤な症状が出現する可能性がある場合には、それらを回避するために放射線治療が勧められる。

頭蓋骨転移は、全身の骨転移の一部と捉え、それがQOLを低下させる場合には、それぞれの腫瘍の薬物療法感受性を根拠として、全身薬物療法すなわち薬物療法や内分泌療法を行う。さらに、骨転移に特異的な薬物療法として、ビスホスホネート製剤(ゾレドロン酸)またはヒト型抗RANKL(NF $\kappa$ B活性化受容体リガンド)モノクローナル抗体薬(デノスマブ)の投与が行われる。前立腺がんを除外した固形がんの患者を対象に、骨関連事象(skeletal related events : SRE)発生率と発生までの時間を指標として、ゾレドロン酸とプラセボの比較試験が行われている<sup>8)</sup>(レベルIb)。9カ月目までのSRE出現率はゾレドロン酸投与群で35～38%、プラセボ群では44%であり、SRE発生までの期間はゾレドロン酸によって有意に延長した。ゾレドロン酸とデノスマブを比較した3つのランダム化比較試験を統合した解析によると、ゾレドロン酸と比較してデノスマブはSREを17%減少させたと報告されている<sup>9)</sup>(レベルIb)。また、両薬剤のSRE予防効果には、過去のSREの有無、年齢を含む患者側の因子は関与していなかった。これらの結果より、転移性骨腫瘍を有する患者に対しては、骨転移による症状の有無に関わらず、SREを予防する目的でゾレドロン酸またはデノスマブを投与するよう勧められる。

ゾレドロン酸をはじめとするビスホスホネート製剤に共通する副作用として、顎骨壊死と腎障害が知られている。顎骨壊死のリスク因子は、口腔内の感染症、直近の歯科的処置、長期間の投与などである。また、腎機能障害患者では血漿中濃度が増加するため、クレアチニンクリアランスに基づいて投与量を調整する。一方、デノスマブによる顎骨壊死の頻度も、ゾレドロン酸との比較試験の結果より、ゾレドロン酸と同程度と報告されている<sup>10)</sup>(レベルIa)。デノスマブは腎機能による投与量調整は不要であるが、臨床試験では重度の腎障害の患者は除外されており、腎障害患者への適応は慎重に判断する。さらに、低カルシウム血症予防のためにカルシウムとビタミンDの経口補充、カルシウム値のモニタリングが必須である<sup>11)</sup>(レベルIb)。ゾレドロン酸は点滴投与、デノスマブは皮下投与の違いがある。処方例として、①ゾレドロン酸4mg3～4週ごと点滴投与、②デノスマブ120mg4週ごと皮下投与、などが考えられる。

外科治療の適応は、期待できる治療効果、侵襲性、予後などを慎重に検討して決定する。腫瘍摘出の際には、十分なサージカルマージン(安全域)を確保したうえで、また硬膜や皮膚に浸潤する場合は同時に切除する。円蓋部の転移に対する外科治療の適応には、神経学的な異常を伴う、大きな骨破壊や硬膜への浸潤がある、腫瘍が疼痛を伴う、転移が単発である、病理診断の必要があるときなどが挙げられる<sup>12)</sup>(レベルIII)。一方、特にQOLを低下させることの多い頭蓋底への転移では、原発がんの組織型、頭蓋内への進展度、サージカルマージンの状況が治療成績に影響したと報告されている<sup>13)</sup>(レベルIII)。Chamounらは、頭蓋底への転移に対して外科治療を行った27例のうち全摘出が可能であった症例は

59%に留まったことから、外科治療による根治は困難であり、その適応は少数例にすぎないため、より厳格な適応判断が必要であるとしている<sup>14)</sup>(レベルⅢ)。高齢者における外科治療の安全性については、悪性腫瘍の治療目的で頭蓋顔面手術を受けた症例の解析において、70歳以上の170例では70歳未満の1,096例と比較して、外科治療に関係した死亡率(それぞれ9%と3%)および合併症発生率(それぞれ42%と32%)は有意に高かった<sup>15)</sup>(レベルⅢ)。以上より、外科治療は、比較的若年であり、他に放射線治療や薬物療法によって治療目的を達成できない場合に限り、厳格な適応判断のもとに行うべきであろう。

表1 頭蓋骨転移における腫瘍局在と臨床症候群(文献3より作成)

Greenberg 臨床症候群 (腫瘍局在部位)	症状・徴候
眼窩	眼窩上の頭痛, 複視, 眼球突出
傍鞍部	前頭部痛, 複視
錐体骨前縁(ガッセル神経節)	顔面感覚障害, 非定型的顔面痛, 外転神経麻痺, 顔面神経麻痺
頸静脈孔	後頭部痛, 嗄声, 嚥下障害
後頭顆	後頭部痛(ときに激烈), 構語障害

#### ◆文献

- 1) Coleman RE, Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062708>.
- 2) Laigle-Donadey F, Taillibert S, Martin-Duverneuil N, et al. Skull-base metastases. *J Neurooncol*. 2005;75(1):63-69(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16215817>.
- 3) Greenberg HS, Deck MD, Vikram B, et al. Metastasis to the base of the skull: clinical findings in 43 patients. *Neurology*. 1981;31(5):530-537(レベルⅣ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6972014>.
- 4) Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, et al. Metastatic skull tumors: MRI features and a new conventional classification. *J Neurooncol*. 2011;104(1):239-245(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21110218>.
- 5) Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1423-1436(レベルⅠa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416863>.
- 6) Vikram B, Chu FC. Radiation therapy for metastases to the base of the skull. *Radiology*. 1979;130(2):465-468(レベルⅣ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/104361>.
- 7) Chamoun RB, DeMonte F. Management of skull base metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(1):61-66, vi-ii(レベルⅣ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109150>.
- 8) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3150-

- 3157(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915606>.
- 9) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phases 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012;48(16):3082–3092(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975218>.
  - 10) Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341–1347(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986094>.
  - 11) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1125–1132(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>.
  - 12) Stark AM, Eichmann T, Mehdorn HM. Skull metastases: clinical features, differential diagnosis, and review of the literature. *Surg Neurol*. 2003;60(3):219–225; discussion 225–6(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12922038>.
  - 13) Patel SG, Singh B, Polluri A, et al. Craniofacial surgery for malignant skull base tumors: report of an international collaborative study. *Cancer*. 2003;98(6):1179–1187(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973841>.
  - 14) Chamoun RB, Suki D, DeMonte F. Surgical management of cranial base metastases. *Neurosurgery*. 2012;70(4):802–809; discussion 809–810(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937928>.
  - 15) Ganly I, Patel SG, Singh B, et al. Craniofacial resection for malignant tumors involving the skull base in the elderly: an international collaborative study. *Cancer*. 2011;117(3):563–571(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20872881>.

**CQ6** 転移性脳腫瘍に対するステロイドや浸透圧利尿薬はどう使用するのか？**推奨 1**

神経症状を呈する腫瘍周辺の浮腫に対しては、ステロイドや浸透圧利尿薬を使用する。(推奨グレード B)

**解説**

転移性脳腫瘍では、腫瘍周辺の高度な浮腫のために神経症状を呈することがある。脳浮腫に対しては、鉱質コルチコイド作用の少ないデキサメタゾン、ベタメタゾンが一般的に使用され、さらに緊急時には浸透圧利尿薬も用いられる<sup>1)</sup>(レベルV)。ステロイドの使用に際しては、消化管出血や糖尿病、易感染性などの合併症に注意しつつ、長期に使用することは避け、経過をみながら適宜漸減・中止を検討する。また、中枢神経系原発悪性リンパ腫が疑われる場合には病理診断前のステロイドの使用は勧められない(3章「中枢神経系原発悪性リンパ腫」のCQ2-a参照)。一方、明らかな頭蓋内圧亢進や神経症状がない状態では、ステロイドや浸透圧利尿薬の使用は勧められない。

デキサメタゾンの投与量について明確なコンセンサスはないが、一般的には4~8 mg/日で開始されることが多い。頭蓋内圧亢進や意識障害を呈する場合には16 mg/日あるいはそれ以上の投与量も考慮する<sup>2)</sup>(レベルV)。Vechtらは、KPS 80以下の転移性脳腫瘍患者に対してデキサメタゾンを4, 8, 16 mg/日で開始してそれぞれ漸減しつつ7日あるいは28日間投与したところ、4 mg/日とそれ以上の投与量では効果に差がみられず、投与量が増えるにつれ副作用が増加したと報告している<sup>3)</sup>(レベルIb)。

転移性脳腫瘍の脳浮腫や頭蓋内圧亢進に対して浸透圧利尿薬が一般に使用されるが、その有用性を検討した臨床試験はない。浸透圧利尿薬の使用に際しては、濃グリセリン・果糖注射液やD-マンニトールの使用による電解質異常、利尿による脱水と腎機能障害、中止後の反跳現象に注意する。また、漫然と長期に使用することは避ける。

ステロイド、特にデキサメタゾンなどの糖質コルチコイドの使用に際しては、cytochrome P450の酵素誘導によりフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンなどの血中薬物濃度が低下することがある点に注意する。逆に、これらの抗てんかん薬によっても酵素誘導され、ステロイドの効果が減弱することがある(本章CQ7参照)。

## ◆文献

- 1) Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):103-114(レベルV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957014>.
- 2) Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):674-681(レベルV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834697>.
- 3) Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Does-effect relationship of



dexamethasone on karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44(4):675-680(レベルⅡb)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8164824>.

## CQ7 転移性脳腫瘍に対する抗てんかん薬はどう使用するのか？

## 推奨 1

てんかん発作の既往がある場合に使用することが勧められる。(推奨グレード C1)

## 推奨 2

てんかん発作の既往のない場合は、腫瘍摘出術および定位放射線照射の周術期などを除き、予防的な抗てんかん薬は使用しない。(推奨グレード C2)

## 推奨 3

抗てんかん薬を使用する場合は、抗がん薬を含めた他剤との薬物相互作用に注意する。(推奨グレード C1)

## 解説

てんかん発作の既往がある転移性脳腫瘍に対しては抗てんかん薬を使用することが勧められる。しかし、てんかん発作の既往のない場合、予防的な抗てんかん薬の使用が有効であるという十分なエビデンスはなく、一般には抗てんかん薬の投与は行わない<sup>1)</sup>(レベルV)。ただし、広範な浮腫を伴うテント上病変など、てんかん発作を伴うことが強く予想される場合には予防的な抗てんかん薬が用いられることもある。Forsythらは、原発性40例および転移性60例の計100例の脳腫瘍患者を対象に抗てんかん薬の発作抑制効果についてランダム化比較試験を行ったが、全体および転移性だけのサブグループ解析のいずれにおいても有意差は認められなかった<sup>2)</sup>(レベルIb)。米国神経学会(American Academy of Neurology)は、4つのランダム化比較試験のメタアナリシスにおいても抗てんかん薬による発作抑制効果は認められていないことから、抗てんかん薬の使用は推奨していない<sup>3)</sup>(レベルIa)。さらに、2008年のThe Cochrane Database of Systematic Reviewによっても脳腫瘍患者に対する予防的な抗てんかん薬の使用による発作抑制効果は示されておらず、一方、副作用は有意に増加していた<sup>4)</sup>(レベルIa)。ただし、これらの結果は、抗てんかん薬としてフェニトイン、フェノバルビタール、バルプロ酸を使用した臨床試験である点に注意が必要である。

抗てんかん薬を使用する場合には、薬物相互作用、特に薬物代謝酵素である**チトクローム P450 (cytochrome P450 : CYP)**の酵素誘導に注意が必要である(表1)<sup>5-7)</sup>(いずれもレベルV)。すなわち、フェノバルビタールやカルバマゼピン、フェニトインなど一部の抗てんかん薬を長期間使用すると酵素誘導によってCYP活性が増強するため、CYPによる薬物代謝を受けるパクリタキセルや塩酸イリノテカンなどの殺細胞性抗がん薬、あるいはイマチニブ、ゲフィチニブ、テムシロリムスなどの分子標的治療薬の血中薬物濃度が低下して、ときに薬物効果にも影響することがある。また、デキサメタゾンの長期使用によってもCYP3A4の酵素誘導が起こることが知られている。新規の抗てんかん薬であるレベチラセタムやガバペンチンは、薬物代謝酵素の誘導が少なく、臨床において問題となるような

薬物相互作用が少ないという特徴をもつが、薬物療法時の相互作用のデータは乏しい。

表 1 抗てんかん薬の cytochrome P450 への影響

薬物相互作用への影響	抗てんかん薬
酵素誘導あり	カルバマゼピン, フェニトイン, フェノバルビタール, プリミドン
酵素阻害あり	バルプロ酸
問題となる相互作用はなし	ラモトリギン, レベチラセタム, トピラマート, ゾニサミド, ガバペンチン, プレガバリン

(文献 7 より改変)

#### ◆文献

- 1) Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):97-102(レベル V)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957015>.
- 2) Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumor. *Can J Neurosci.* 2003;30(2):106-112(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12774949>.
- 3) Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;54(10):1886-1893(レベル Ia)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822423>.
- 4) Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, et al. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(2):CD004424(レベル Ia)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425902>.
- 5) Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther.* 2008;30(8):1385-1407(レベル V)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18803983>.
- 6) Kargiotis O, Markoula S, Kyritsis AP. Epilepsy in the cancer patient. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(3):489-501(レベル V)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21305288>.
- 7) Sperling MR, Ko J. Seizures and brain tumors. *Semin Oncol.* 2006;33(3):333-341(レベル V)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769422>.

中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）診療ガイドライン（改訂案）

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

平成 30 年 9 月

## 目次

### ■総論

- 1-1 本ガイドラインの目的
- 1-2 対象患者
- 1-3 利用対象者
- 1-4 中枢神経系原発悪性リンパ腫の概括
  - 1. 中枢神経系原発悪性リンパ腫
  - 2. 予後規定因子
  - 3. PCNSL の治療前評価と治療効果判定
  - 4. 治療法
  - 5. 遅発性中枢神経障害
- 1-5 フローチャート
- 1-6 CQと推奨の一覧
- 1-7 ガイドライン統括委員会
- 1-8 中枢神経系原発悪性リンパ腫ガイドライン改訂working group
- 1-9 利益相反
- 1-10 改訂予定
- 1-11 文献検索

### ■Clinical Question

(手術)

CQ1 PCNSL の診療における手術の位置づけは？

(ステロイド療法)

CQ2-a 診断確定前にステロイド療法は施行するべきか？

CQ2-b 診断確定後のステロイド療法の位置づけは？

(Staging・全身検査, 眼科検査)

CQ3 脳リンパ腫に対して眼科的検査, 全身精査は必要か？

(寛解導入療法①初発時治療)

CQ4 PCNSL に対してどのような初発時治療が推奨されるか？

(寛解導入療法②多剤併用療法)

CQ5 PCNSL に対する寛解導入療法として多剤併用化学療法が推奨されるか？

(寛解導入療法③リツキシマブ)

CQ6 PCNSL に対してリツキシマブの併用は推奨されるか？

(放射線治療の意義と実際)

CQ7-a PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射野が推奨されるか？

CQ7-b PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射線量が推奨されるか？

① 寛解導入療法 CR 後の「地固め」照射

② 寛解導入療法 PR 以下の際や, 再発時の救済照射

③ 薬物療法不応の際の代替治療としての照射

④ 緩和照射の場合

(大量化学療法)

CQ8 PCNSL に対して自家幹細胞移植を伴う大量化学療法は推奨されるか？

(維持療法)

CQ9 寛解導入後の維持療法は推奨されるか？

(髄注療法)

CQ10 PCNSL に対する抗がん薬の髄注療法は推奨されるか？

(BBBD)

CQ11 PCNSL に対して血液脳関門破壊療法 (BBBD) を併用した化学療法は推奨されるか？

(高齢者治療)

CQ12 高齢者 PCNSL に対してどのような治療法が推奨されるか？

(IOL 治療法)

CQ13 眼球内リンパ腫にはどのような治療法があるか？

(再発治療)

CQ14 再発 PCNSL に対し, どのような治療法が推奨されるか？

## 総論

### 1-1 本ガイドラインの目的

中枢神経系原発悪性リンパ腫（primary central nervous system lymphoma: PCNSL）に罹患されている個々の症例において、適切な治療方針を検討するうえで必要となる重要な臨床的事項を、臨床的疑問（clinical question : CQ）として提示し、現時点でのエビデンスに基づく推奨事項を述べる。

### 1-2 対象患者

PCNSLに罹患した成人患者。

### 1-3 利用対象者

脳腫瘍診療に従事する医師。

### 1-4 中枢神経系原発悪性リンパ腫の概括

#### 1. 中枢神経系原発悪性リンパ腫

中枢神経系原発悪性リンパ腫は、診断時に中枢神経系外に他の病巣を認めない中枢神経系に限局した節外性リンパ腫を指し、他臓器リンパ腫由来の二次性中枢神経系リンパ腫は含まない。

PCNSLは近年増加傾向にあり、Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008) 14<sup>th</sup> Editionによると全脳腫瘍の4.9%を占める<sup>1)</sup>。欧米ではAIDSに関連して発症する率が高くなっているが、本邦では少なく、ほとんどが免疫不全を合併しない症例である。50-70歳代の高齢者に高頻度でみられ（60歳以上が62%）、95%以上のPCNSLは非ホジキンリンパ腫（non-Hodgkin lymphoma; NHL）でB細胞由来（ほとんどが、びまん性大型B細胞リンパ腫, diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL）である。

#### 2. 予後規定因子

PCNSLにおける予後規定因子としては、これまで年齢と performance status（PS）の重要性が指摘されてきている。Radiation Therapy Oncology Group（RTOG）による最初の前方視的臨床試験（RTOG 83-15）において、年齢とKarnofsky PS（KPS）が独立した予後因子として報告された<sup>2)</sup>。その後、前方視的第II相試験で、これらの因子は常に予後因子として抽出されている<sup>3-5)</sup>。またCorryらも、62例の免疫不全のないPCNSL症例に対する後方視的解析で、年齢60歳未満、WHO PSが1以下のみが独立した有意な予後因子であったと報告している<sup>6)</sup>。

Ferreriらは、多国48施設から378例のHIV陰性PCNSL症例を集積し、解析データが揃う105例をもとに予後因子解析を行った。その結果、①年齢（60歳より高齢）[p=0.0001, odds ratio (OR) 1.02], ②PS (WHO PS2以上) (p=0.001, OR 1.64), ③血清LDH値（高値）(p=0.05,

OR 1.41), ④髄液蛋白濃度 (高値) ( $p=0.03$ , OR 1.71), ⑤深部脳病巣 (脳室周囲, 大脳基底核, 脳幹, 小脳) ( $p=0.007$ , OR 1.45) の 5 項目が独立した有意な予後不良因子として抽出された<sup>7,8)</sup>。さらに, これら 5 項目を陽性の場合に各 1 点として合計した総点数を 0~1 点の群 (予後良好群), 2~3 点の群 (予後中間群), 4~5 点の群 (予後不良群) の 3 群に分類する International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) scoring system を提唱した。2 年生存割合は, 順に  $80\% \pm 8\%$ ,  $48\% \pm 7\%$ ,  $15\% \pm 7\%$  ( $p=0.00001$ ) と有意に差が認められた<sup>7)</sup>。

その後, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) の Abrey らがより簡便な予後分類システムとして, 年齢と PS のみからなる recursive partitioning analysis (RPA) scoring system を提唱しており, 338 例の連続 PCNSL 症例中 282 例のデータを用いて予後因子を解析し, class 1 (50 歳未満), class 2 (50 歳以上かつ KPS 70 以上), class 3 (50 歳以上かつ KPS 70 未満) の 3 群に分類した<sup>9)</sup>。生存期間中央値 (median survival time; MST) は Class 1, 2, 3 で各 8.5 年, 3.2 年, 1.1 年 ( $p<0.001$ ), failure-free survival (FFS) は各 2.0 年, 1.8 年, 0.6 年 ( $p<0.001$ ) と群間で有意な差が認められた。RTOG による前方視的臨床試験の 152 症例の治療データを用いた検証的解析でも, 同様に  $p<0.001$  の有意水準で予後との相関が示された。一方, 同じ症例を上記 IELSG scoring system を用いて分類し, 予後との相関を解析すると, 0-1 点群と 2-5 点群間のみ有意差が認められた ( $p=0.006$ )。IELSG scoring system では一部の症例で髄液所見や血清 LDH のデータが欠損しており, 十分な解析ができなかった点と, 観察期間の中央値が 2 年と短かった点が影響している可能性が指摘された<sup>9)</sup>。

今後は, このような予後因子スコアを使用することで, より均てん化した臨床試験をデザインすることが望ましい。

### 3. PCNSL の治療前評価と治療効果判定

治療開始前に PCNSL の進行度や進捗度を評価し, また治療後にその治療効果を判定するためには, 国際的な基準を用いることが望ましい。International PCNSL Collaborative Group (IPCG) が 2005 年に取りまとめた PCNSL に対する神経所見を基にした治療前評価には, 以下の項目が含まれる<sup>10)</sup> (表 1)。①眼科的精査 (スリットランプ検査含む), ②gadolinium 造影脳 MRI, および安全に施行できる際に腰椎穿刺による脳脊髄液 (CSF) 採取 (悪性細胞の検出), ③脊髄症状のある症例に対しての脊髄 MRI, ④全身性悪性リンパ腫の除外のための臨床諸検査 (リンパ節, 体幹・骨盤 CT, 骨髄検査, 精巣検査) ⑤HIV 感染の有無<sup>10)</sup>。適切な治療方針の選択, 治療効果の判定や臨床試験の登録には, これらの腫瘍関連因子の精査・記録が科学的な解析には必須であり, 日常診療においても, 可能な限り施行すべきである。全身性 NHL に対する病期分類法とは異なることに留意する必要がある。なお, 治療効果判定は原則として gadolinium 造影脳 MRI にて行う。

PCNSL の治療経過上重要な晩発性認知機能障害を評価するうえで, 治療前の認知機能の客観的な評価が必須であり, 治療前の PS と神経症状・認知機能を記録することが必要である。PS の

評価基準としては、通常 KPS が使用される（表 2）。また、認知機能評価の基準としては、IPCG でも推奨されている Mini Mental Status Examination (MMSE) を使用することが望ましいが、長谷川式スケール（HDS）を代替スケールとして用いてもよい。

表 1. IPCG による PCNSL 治療効果判定（評価）基準

効果判定	腫瘍縮小効果	副腎皮質ステロイド	眼所見	髄液細胞診
CR	造影病巣なし	なし	正常	陰性
CRu	造影病巣なし	あり	正常	陰性
CRu	微細な異常所見	問わない	微小 RPE 異常	陰性
PR	50%以上の造影病巣の縮小	問わない	微小 RPE 異常 または正常	陰性
PR	造影病巣なし	問わない	硝子体または 網膜腫瘍細胞浸潤の減少	遷延または 疑い
PD	25%以上の病巣増大	問わない	再発または新規眼病巣出現	再発または 陽性
PD	頭蓋外新規病巣			

注：PD は、各項目のいずれかが認められた場合に判定される。

CR : complete response, CRu : unconfirmed complete response, RPE : retinal pigment epithelium, PR : partial response, PD : progressive disease

表 2. Karnofsky Performance Status Scale (KPS)

Karnofsky Performance Scale

普段の日常生活と仕事が可能;特にケアを必要としない	100%	正常、臨床症状なし
	90%	軽い臨床症状があるが、正常の活動可能
	80%	かなり臨床症状があるが、努力して正常の活動可能
仕事は不可能だが在宅で生活が可能;ケアが必要となるが、介助の程度は様々	70%	自身のケアはできるが、正常の活動・労働は不可能
	60%	自分に必要なことはできるが、ときどき介助が必要
	50%	ある程度の介助と頻回の医療ケアが必要
自身のケアも不可能;施設や病院でのケアが必要で、病も急速に進むことがある	40%	体がいうことをきかず、特別なケアや援助が必要
	30%	相当に体が不自由、死は差し迫っていないが入院が必要
	20%	重篤、入院が必要で、積極的な支持療法が必要
	10%	瀕死、死の直前
	0%	死亡

4. 治療法

PCNSL の治療の原則は、生検術による腫瘍組織からの病理診断確定の後、大量メトトレキサート（high-dose methotrexate : HD-MTX）療法を基盤とする化学療法と、それに引き続く全脳照射を主体とする放射線治療である。しかし、HD-MTX 単独療法および全脳照射による初期治療では、奏効割合は比較的良好であるのに対し、再発率は依然高く、最終的に腫瘍死あるいは遅発性中枢神経障害を余儀なくされることも多く、未だ機能を維持しつつ治癒に至る割合は満足でき



るレベルには達していない。そのため、近年では適切な治療管理体制の下、多剤併用の HD-MTX 基盤免疫化学療法を寛解導入療法として行い、さらに地固め療法も追加する治療法が複数実施され、高い完全奏効割合と無再発生存を示す結果が報告されている。

本ガイドラインでは、PCNSL に対する治療について、下記フローチャートに沿って、まず初発時治療について、その概要、寛解導入療法としての多剤併用療法、リツキシマブ、放射線治療を論じた後、自家幹細胞移植を用いた大量化学療法、維持療法、髄注療法、血液脳関門破綻療法について述べる。さらに重要な CQ として、本疾患の多くの患者が含まれる高齢者への治療、時に合併する眼内リンパ腫について検討した。最後に確立した治療法がまだない再発時の治療について論じた。

これらの治療法についての詳細と文献は、各 CQ の記載を参照のこと。

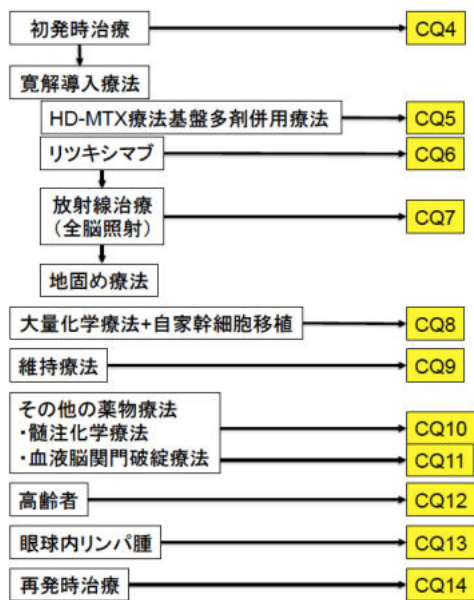
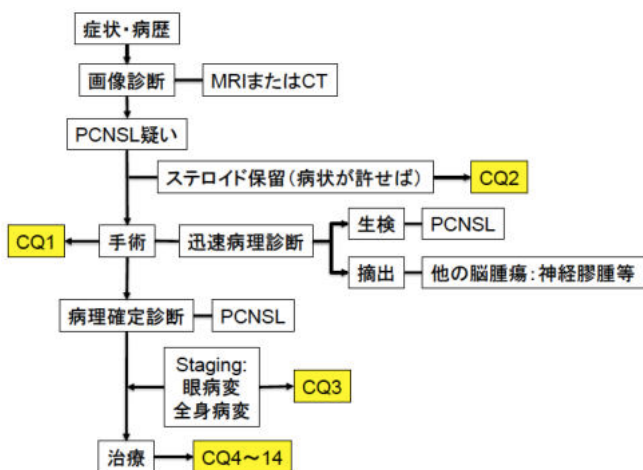
## 5. 遅発性中枢神経障害

PCNSL 症例の半数は 60 歳以上であり、高次脳機能障害や遅発性治療関連神経毒性（白質脳症）の影響を極めて受けやすい対象である。特に、60 歳以上の HD-MTX 療法と全脳照射を施行した症例群は最もハイリスク群とみなされている。Abrey らは HD-MTX 療法+MTX 髄注+全脳照射 40 Gy +局所照射 14.4 Gy+大量シタラビン（high dose cytarabine : HD-AraC）療法を行った PCNSL 症例の内、60 歳以上の症例で有意に遅発性神経毒性の発生リスクが高かった（ $p < 0.0001$ ）と報告している<sup>11)</sup>。したがって、遅発性中枢神経障害の有無や程度の評価は極めて重要で、克服しなくてはならない課題である。

一方で、高い総放射線線量、MTX 髄注療法の併用、HD-MTX 療法そのものや、照射後の化学療法の追加などのいずれも神経障害を惹起しうる治療法であり、遅発性神経毒性の原因検索とその回避については慎重な考察を要する。ハイリスクの高齢者の定義としては、60 歳以上あるいは 70 歳以上など、各報告で統一されていない。また、高齢者に遅発性神経毒性の発生リスクが高いとしても、高齢者の治療成績が十分ではなく、頭蓋内病変の制御が悪ければ、必然的に認知機能や quality-of-life（QoL）も低下するという面も、考慮する必要がある。

神経毒性の症状は、主として急速に進行する皮質下認知障害で、精神運動障害、遂行・記憶力障害、行動異常、歩行失調、失禁などが含まれる<sup>12)</sup>。このような症状や障害を科学的に評価していくためには、系統的認知機能評価法の導入が必須であり、Correa らは認知機能の 4 つの主領域（注意、遂行機能、記憶力、精神運動速度）を含む 5 つの標準化された神経精神テストと QoL 質問票を提唱している<sup>13)</sup>。今後の臨床試験のみならず、日常診療においても可能な範囲でこのような評価法を我が国でも進めて行くことが望ましい。

1-5 フローチャート



1-6 CQと推奨の一覧

Clinical Question		推奨	推奨 グレード
CQ1 (手術)	PCNSL の診療における手術の位置づけは？	推奨 PCNSL に対しては、原則として手術による組織診断が必要である。	A
CQ2-a (ステロイド療法)	診断確定前にステロイド療法は施行すべきか？	推奨 生検術前のステロイド使用は、ステロイドによる標的病変の縮小が高頻度に生じるため、手術時に生検の中率が低下するリスクがあり、可能な限り投与を控える。	C2
CQ2-b (ステロイド療法)	診断確定後のステロイド療法の位置づけは？	推奨 1 PCNSL に対するステロイド療法は、一過性の腫瘍縮小効果が認められることが多く、また、症状緩和目的に使用されることも多い。	C1
		推奨 2 ステロイドは治癒の效果に乏しいため、治癒目的の単独使用は推奨されない。	C2
CQ3 (Staging ・全身検査、眼科検査)	脳リンパ腫に対して眼科的検査、全身精査は必要か？	推奨 PCNSL では、眼球内リンパ腫や全身性悪性リンパ腫を合併することがあり、その有無を精査することが必要である。	B
CQ4 (寛解導入療法①初発時治療)	PCNSL に対してどのような初発時治療が推奨されるか？	推奨 PCNSL に対する治療では、HD-MTX 療法を基盤とする薬物療法を先行し、引き続き全脳照射による放射線治療を行うことが望ましい。 ・註 1：高齢者に対しては CQ12 を参照。 ・註 2：MTX と併用する薬剤に関しては次項 CQ5 を参照。 ・註 3：化学療法が不適切な症例では、病勢制御のため全脳照射単独療法を行う場合がある (CQ7-b ③参照)。	A
CQ5 (寛解導入療法②多剤併用療法)	PCNSL に対する寛解導入療法として多剤併用化学療法が推奨されるか？	推奨 1 PCNSL に対する初発時治療として、 <u>HD-MTX を含む多剤併用薬剤療法が推奨される。</u> 推奨 2 リツキシマブに関しては次項 CQ6 を参照。	B
CQ6 (寛解導入療法③リツキシマブ)	PCNSL に対してリツキシマブの併用は推奨されるか？	推奨 CD20 に対するキメラモノクローナル抗体リツキシマブは、MTX 基盤化学療法に併用してもよい。	C1
CQ7-a (放射線治療の意義と実際)	PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射野が推奨されるか？	推奨 照射野は眼球進展がない症例では眼球後半部を含んだ全脳が推奨される。眼球進展がある症例では全眼球を含んだ全脳が推奨される。	A
CQ7-b (放射線治療の意義と実際)	PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射線量が推奨されるか？	推奨 照射線量は 23.4～50 Gy (1 回線量 1.5～2.0 Gy) が推奨される。ただし眼球への線量は 30～36 Gy 程度に留める。	B
	①寛解導入療法 CR 後の「地固め」照射	①大量メトトレキサート (HD-MTX) 基盤をとる寛解導入療法 CR 後の「地固め」照射では全脳に	B

		対して 23.4~36 Gy (1 回線量 1.5-2.0Gy) が推奨される。	
	②寛解導入療法 PR 以下の際や、再発時の救済照射	②HD-MTX 基盤をとする寛解導入療法 PR 以下の場合には、全脳に対して 30~45 Gy (1 回線量 1.5~2.0 Gy) , 腫瘍床に対しては総線量 36~45Gy 程度の照射が推奨される。	B
	③薬物療法不適応の際の代替治療としての照射	③HD-MTX 基盤をとする寛解導入療法が適応にならない場合には、全脳に対して 30~50 Gy (1 回線量 1.5~2.0Gy) , 腫瘍床に対する総線量は 40~50Gy が推奨される。	B
	④緩和照射の場合	④緩和照射の場合は、全脳に対して 30~36 Gy 程度 (1 回線量 2.5~3.0 Gy) が推奨される。	C1
CQ8 (大量化学療法)	CNSL に対して自家幹細胞移植を伴う大量化学療法は推奨されるか?	推奨 1 初発 PCNSL に対して HD-MTX を基盤とする寛解導入化学療法後の地固め療法として、自家幹細胞移植併用大量化学療法は一般臨床として推奨される段階ではない。	C2
		推奨 2 再発 PCNSL に対する治療法として、自家幹細胞移植併用大量化学療法は一般臨床として推奨される段階ではない。	C2
CQ9 (維持療法)	寛解導入後の維持療法は推奨されるか?	推奨 寛解導入療法および地固め療法後の維持療法は、一般臨床として推奨される段階ではない。	C2
CQ10 (髄注療法)	PCNSL に対する抗がん薬の髄注療法は推奨されるか?	推奨 1 診断時の髄液細胞診が陰性の症例では髄注は推奨されない。	C2
		推奨 2 診断時の髄液細胞診が陽性の症例では髄注を行ってもよい。	C1
CQ11 (BBBD)	PCNSL に対して血液脳関門破綻療法 (BBBD) を併用した化学療法は推奨されるか?	推奨 PCNSL に対する血液脳関門破綻療法 (BBBD) 併用化学療法は、血管内治療などの特殊な治療技術を要し、現状では試験的治療の段階にある。	C2
CQ12 (高齢者治療)	高齢者 PCNSL に対してどのような治療法が推奨されるか?	推奨 遅発性中枢神経障害の発生を軽減するため、高齢者における初発時の治療として、大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法を基盤とした導入化学療法後完全奏効 (CR) となった症例については、全脳照射を減量ないし待機とした治療法を考慮する。	C1
CQ13 (IOL 治療法)	眼球内リンパ腫にはどのような治療法があるか?	推奨 1 眼球内リンパ腫の眼球内病変は、放射線照射が推奨される。	C1
		推奨 2 眼球内リンパ腫の眼球内病変には、メトトレキサート (methotrexate : MTX) の硝子体注射を試みてもよい (保険適応外)。	C1
CQ14 (再発治療)	再発 PCNSL に対し、どのような治療法が推奨されるか?	推奨 1 大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法を含む初期治療により長期間の奏効が得られた患者では、HD-MTX 療法を含む治療を試みてもよい。	C1
		推奨 2 初回治療で全脳照射を行っていない場合、もしくは追加照射が可能な場合には再発時に全脳照射を行ってもよい。	C1

### 1-7 ガイドライン統括委員会

本ガイドラインの作成にあたり、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はガイドライン統括委員会の役割を果たしている。日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の構成委員と所属は別に記す。

### 1-8 中枢神経系原発悪性リンパ腫ガイドライン改訂working group

氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
青山 英史	新潟大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍放射線医学分野/放射線治療科	委員
石澤 賢一	山形大学医学部 血液・細胞治療内科学講座/血液内科	協力委員
伊豆津宏二	国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科/血液内科	協力委員
鈴木 茂伸	国立がん研究センター中央病院 眼腫瘍科/眼科	協力委員
中洲 庸子	滋賀医科大学脳神経外科・英語科/脳神経外科	委員
永根 基雄	杏林大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員長
三島 一彦	埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科/脳神経外科	委員

### 1-9 利益相反

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の構成委員、ガイドライン改訂 working group 委員の利益相反は別に開示する。

### 1-10 改訂予定

2021年3月に改訂を行う予定である。

### 1-11 文献検索

今回の update においては、初版の作成時に検索をした期限以降の、2011年4月から2017年3月の時点までの PubMed/MEDLINE にて、central nervous system neoplasms[mh] AND (2011/4/01[PDAT]:2017/03/31[PDAT]) AND (lymphoma[mh] OR lymphoma[tiab], を検索式として検索し、1,299 件の論文を抽出した。そこから、各 clinical question に対して、適切な検索式を掛け合わせ、該当する論文を選出した。そのうえでエビデンスのあるまたは臨床上重要な情報を提供すると考えられた論文を抽出し、エビデンスレベル分類と推奨グレード分類から評価した。

なお、重要な文献を構造化抄録に抽出した（構造化抄録のある文献は、本文文献リストにて、著者名の前に●を添付）。

◆文献

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008) 14th Edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(Supplement 1):9-102.
- 2) Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(1):9-17  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1572835](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1572835).
- 3) DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4643-4648  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12488408](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12488408).
- 4) O'Neill BP, O'Fallon JR, Earle JD, et al. Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: survival advantages with combined initial therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(3):663-673  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7558957](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7558957).
- 5) Schultz C, Scott C, Sherman W, et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):556-564  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8636771](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8636771).
- 6) Corry J, Smith JG, Wirth A, et al. Primary central nervous system lymphoma: age and performance status are more important than treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(3):615-620  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9635710](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9635710).
- 7) Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):266-272  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12525518](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12525518).
- 8) Ferreri AJ, Reni M. Prognostic factors in primary central nervous system lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2005;19(4):629-649, vi  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16083827](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16083827).
- 9) Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5711-5715  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17116938](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17116938).
- 10) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5034-5043  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16083827](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16083827).

- [n&list\\_uids=15955902](#).
- 11) Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):859-863  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9508166](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9508166).
  - 12) Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol*. 2005;62(10):1595-1600  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16216945](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16216945).
  - 13) Correa DD, Maron L, Harder H, et al. Cognitive functions in primary central nervous system lymphoma: literature review and assessment guidelines. *Ann Oncol*. 2007;18(7):1145-1151  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17284616](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17284616).

## (手術)

## CQ1 PCNSL の診療における手術の位置づけは？

## 推奨

PCNSL に対しては、原則として手術による組織診断が必要である。(推奨グレード A)

## 解説

MRI・CT による画像診断により、PCNSL 典型例では高い診断率が得られる。しかし組織型の確定（ほとんどが DLBCL であるが、T-cell lymphoma やその他の組織型も存在する）や、悪性神経膠腫その他の疾患との組織学的鑑別は必要であり、PCNSL の診断を確定するためには組織診断が必須である。

手術法としては原則的に定位的もしくは開頭による生検術が施行される。PCNSL は多発性に発生することが多く、くも膜下腔や血管周囲腔・脳実質内への浸潤性進展性格が極めて強い。切迫脳ヘルニアをきたしている症例での減圧効果以外には、肉眼的全摘や部分摘出は予後に影響せず、画像上の全摘、あるいは生検でも治療成績は変わらないと報告されている<sup>1)</sup> (レベル III)。2012 年ドイツから、第 III 相試験 (German PCNSL Study Group-1) の部分解析で、亜全摘と全摘を受けた患者 (全 526 人中 137 人) は生検を受けた患者に比して有意に無増悪生存期間 (PFS) と全生存期間 (OS) が長いことを報告した<sup>2)</sup> (レベル III)。しかし、単発病変の患者が亜全摘・全摘群に多く、病変の個数を調整すると OS の有意差は消失した。現在のところ、積極的な摘出術を推奨するエビデンスは不十分と考えられている。

ただし、脳深部病巣や高齢者等患者背景因子により生検術施行のリスクが高いと判断される場合には、手術施行が困難であることもありえる。

## 文献検索式：

#1 Search (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14714

#2 Search surgery[majr] OR surgery[sh] 2753880

#3 Search ((Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT])) 633360

#4 Search #1 AND #2 AND #3 28

本改訂時の新規抽出文献数：28 件

抽出後追加文献数：0 件

本 CQ への新規追加採用文献数：1 件

## ◆文献：(○：本改訂にて追加された文献)

- 1) ●Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, et al. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol.* 1997;8(3):227-234 (レベル III)



[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9137790](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9137790).

- 2) ○Weller M, Martus P, Roth P, et al. Surgery for primary CNS lymphoma? Challenging a paradigm. *Neuro Oncol.* 2012;14(12):1481-1484 (レベル III)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22984018>.

## (ステロイド療法)

## CQ2-a 診断確定前にステロイド療法は施行すべきか？

## 推奨

生検術前のステロイド使用は、ステロイドによる標的病変の縮小が高頻度に生じるため、手術時に生検的中率が低下するリスクがあり、可能な限り投与を控える。(推奨グレード C2)

## CQ2-b 診断確定後のステロイド療法の位置づけは？

## 推奨 1

PCNSL に対するステロイド療法は、一過性の腫瘍縮小効果が認められることが多く、また、症状緩和目的に使用されることも多い。(推奨グレード C1)

## 推奨 2

ステロイドは治癒的効果に乏しいため、治癒目的の単独使用は推奨されない。(推奨グレード C2)

## 解説

糖質コルチコイドの主たる作用機序は、核内受容体を介した腫瘍細胞への直接的細胞融解効果であり、血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) の再構築効果も併せて、半数近くの症例で投与後急速な腫瘍縮小がみられる [complete response (CR) 15%, partial response (PR) 25%]<sup>1)</sup> (レベル III)。しかしこの治療効果は一過性であり<sup>2)</sup> (レベル IV)、一般に数週から数カ月で腫瘍は再燃し、根治性に乏しい。

術前のステロイド投与は、標的病巣の急速な縮小により生検による腫瘍細胞検出が困難となることがあり、また病理組織像も修飾を受けるため、術前にはできるだけステロイド投与を控えることが肝要である<sup>3)</sup> (レベル V)。ただし、強い脳浮腫や腫瘍の mass effect を伴うような場合など、臨床上必要と考えられる場合は、治療開始前の病状安定化目的のためステロイド使用もやむを得ない。

なお、初発 PCNSL 症例で、ステロイドに対する治療反応を示した症例と反応が見られなかった症例との比較では、前者で生存期間中央値が 17.9 カ月であったのに対し、後者では 5.5 カ月にすぎなかったとの報告もあり、初発時のステロイド反応性は予後良好因子である可能性が指摘されている<sup>4)</sup> (レベル V)。

## ◆文献

- 1) ●DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, et al. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. Neurology. 1990;40(1):80-86 (レベル III) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2296388](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2296388).
- 2) Pirotte B, Levivier M, Goldman S, et al. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. J Neurooncol.

1997;32(1):63-69 (レベルIV)

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9049864](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9049864).

- 3) ●Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. J Neurooncol.

1999;43(3):237-239 (レベルV)

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10563429](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10563429).

- 4) ●Mathew BS, Carson KA, Grossman SA. Initial response to glucocorticoids. Cancer.

2006;106(2):383-387 (レベルV)

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16342251](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16342251).

**(Staging・全身検査, 眼科検査)**

**CQ3 脳リンパ腫に対して眼科的検査, 全身精査は必要か?**

推奨

PCNSL では, 眼球内リンパ腫や全身性悪性リンパ腫を合併することがあり, その有無を精査することが必要である。(推奨グレード B)

**解説**

眼科的検査が必要である理由は, PCNSL 症例ではしばしば (約 10~20%) 眼球内リンパ腫を認めることにある。眼球内リンパ腫単独症例は, 脳や CSF への浸潤をきたすハイリスク群であり, 未治療の場合, 脳内への再発の根源となりやすい。したがって, PCNSL 患者に対しては眼科的検査 (スリットランプ検査含め) が必須であり, IPCG によるステージング精査<sup>1)</sup> (レベル V), National Eye Institute の診断指針にも含まれている<sup>2)</sup> (レベル V)。

また, 全身性悪性リンパ腫の精査は, もし検出された場合に中枢神経系リンパ腫が転移性腫瘍である可能性が生じる点, 中枢神経系以外の病巣を標的とする治療レジメンの検討が必要となってくる点など, 治療上極めて重要である。全身精査の方法として, PET 検査の有用性も報告されている。MSKCC における小規模の後方視的研究で, 166 例の PCNSL 疑い症例のうち, 49 例で全身 FDG-PET 検査が施行された。このうちの 11% の症例で全身 FDG-PET 検査により全身性の悪性リンパ腫が検出され, 8% の症例では全身 FDG-PET が唯一の全身病変を示す検査であった<sup>3)</sup> (レベル IV)。この結果は, 全身 PET が CT で検出できない病巣を捉えることのできる可能性を示唆するもので, PCNSL のステージングにおける有用性を示している。

HIV 陽性の免疫不全症例では, PCNSL を発症するリスクが高いことが知られており, 感染の有無をスクリーニングすることが必須である。

◆文献

- 1) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 2005;23(22):5034-5043 (レベルV)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15955902](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15955902).
- 2) Nussenblatt RB, Chan CC, Wilson WH, et al. International Central Nervous System and Ocular Lymphoma Workshop: recommendations for the future. Ocul Immunol Inflamm. 2006;14(3):139-144 (レベルV)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16827214](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16827214).
- 3) Mohile NA, Deangelis LM, Abrey LE. The utility of body FDG PET in staging primary central nervous system lymphoma. Neuro Oncol. 2008;10(2):223-228 (レベルIV)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18287338](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18287338).

**(寛解導入療法①初発時治療)****CQ4 PCNSL に対してどのような初発時治療が推奨されるか？**

推奨

PCNSL に対する治療では、HD-MTX 療法を基盤とする薬物療法を先行し、引き続き全脳照射による放射線治療を行うことが望ましい。(推奨グレード A)

- 註 1：高齢者に対しては CQ12 を参照。
- 註 2：MTX と併用する薬剤に関しては次項 CQ5 を参照。
- 註 3：化学療法が不適切な症例では、病勢制御のため全脳照射単独療法を行う場合がある (CQ7-b③参照)。

**解説**

PCNSL に対する初発時治療として、まず薬物療法による寛解導入療法を行い、その後地固め療法を行う。本 CQ では、初発時治療に用いられる各治療法について概要を以下に述べる。

**1. 全脳照射単独療法**

PCNSL は放射線感受性が高い腫瘍であるが、照射後早期に再発する傾向にある。全脳照射単独療法による生存期間中央値 (MST) は、これまでの報告をまとめると 12~18 カ月程度で、5 年生存割合も 5% ならずと、単独療法の治療効果は不十分である。すなわち、PCNSL に対する放射線単独療法は、奏効割合は高いものの早期に再発する傾向が高く、長期予後は不良である。RTOG による報告では、全脳 40 Gy に局所 20 Gy の追加照射を施行した結果、腫瘍縮小効果は 81% で得られたが、MST は 12.2 カ月に留まった (RTOG 83-15)<sup>1)</sup> (レベル IIa)。芝本らによる 1990~1999 年の本邦での放射線治療の成績は 5 年生存割合が 18% であった<sup>2)</sup> (レベル III)。従って、術後の放射線単独療法は化学療法施行困難例に限られる。

**2. CHOP 療法**

PCNSL に対する放射線単独療法の治療成績には限界があるため、化学療法と全脳照射の併用療法が検討された。全脳照射と全身性節外性 NHL の標準治療である CHOP (D) 療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dexamethasone) の併用は奏効割合 67%、MST 16 カ月であり、全脳照射単独治療成績を上回れず、有効性が証明されなかった (RTOG 88-06)<sup>3)</sup> (レベル IIa)。この結果は、cyclophosphamide と doxorubicin が BBB を透過しない非透過型薬剤であったことに主として起因すると考えられている<sup>4)</sup>。

**3. 大量メソトレキセート療法後全脳照射**

メソトレキセート (MTX) は大量に急速点滴静注投与することで血液脳関門を透過し、引き続

きのロイコボリン投与により正常細胞を救済することが可能とされている。HD-MTX 療法は単剤あるいは他剤との併用療法とその後の全脳照射併用によって、MST が有意に延長する結果が得られている。HD-MTX 単独と全脳照射併用療法では、Glass J らは 25 症例に対し、奏効割合

(objective response rate: ORR) 88%, MST 33 カ月<sup>5)</sup> (レベル **IIb**)、Trans-Tasman Radiation Oncology Group は 46 例に対し照射後 ORR 95%, MST 36 カ月<sup>6)</sup> (レベル **IIa**)、Hiraga らは 28 例に対し ORR 78.6%, MST 39.3 カ月<sup>7)</sup> (レベル **IIa**) と、放射線治療単独に比べ良好な治療成績が報告されている。本療法での神経毒性発生率は 10~15%であった。急性毒性としては、好中球減少、血小板減少、肝機能障害、嘔気・嘔吐などの消化器症状が~20%程度に認められ、稀に腎不全もみられた。本邦での PCNSL 研究会による第 II 相試験では、同様に HD-MTX 単独療法の後、全脳照射を 55 例に施行し、照射後の ORR 85%, MST 44 カ月と中間報告されている<sup>8)</sup> (レベル **IIb**)。

MTX の用量および投与時間についてはさまざまな報告があり、それぞれの投与方法を比較した試験はない。メタ解析では、3 g/m<sup>2</sup>以上で効果が高いとの報告がある<sup>9)</sup> (レベル **III**)。十分な中枢神経系移行のためには短時間 (通常 3~6 時間) での投与を行い、規定どおりのロイコボリンレスキューを行う。

#### 4. 全脳照射のタイミング

また、具体的な検証試験は行われていないが、標準的治療法である HD-MTX 療法との放射線治療の併用療法では、HD-MTX 療法を先行し、その後に全脳照射を施行する方が、MTX の治療効果の判定が可能となることと、遅発性中枢神経障害の発生リスクを軽減すると考えられている<sup>10)</sup> (レベル **III**)。

#### 5. 多剤併用による寛解導入療法 (レジメン)

上述のように初発 PCNSL に対する寛解導入療法として、HD-MTX 療法の有効性が示されているが、HD-MTX 単独療法では CR 割合は低く (30 ~50%)、引き続きの全脳照射が必要とされる。近年のアプローチとして、特に高齢者において遅発性中枢神経障害の発症のリスクである全脳照射を待機し、薬物療法のみで寛解導入をはかる試みが多く検討されている。現時点で、検証的 III 相試験による全脳照射待機治療法の優越性・非劣性は示されていないため、あくまで全脳照射による薬物寛解療法後の地固め療法が標準的治療の位置づけにある。

HD-MTX 療法を含む多剤併用薬物療法は、HD-MTX 単独療法と比較し高い奏効割合、CR 割合を期待し、主として単アーム第 II 相試験として複数の試験結果が本 PCNSL ガイドライン初版作成後に報告されている<sup>11-16)</sup> (レベル **Ib**, **IIa**)。これらの試験の多くは地固め療法として全脳照射が組み込まれている。いずれも高い ORR と CR 割合が示されており、寛解導入療法として考慮されうる治療法と考えられるが、どのような併用薬剤やレジメンが良いか、比較試験が乏しく現時点での推奨は困難である。詳細は次 CQ (CQ5) を参照のこと。

## 6. リツキシマブ

全身の DLBCL に対する標準治療に組み込まれている抗 CD20 モノクローナル抗体薬のリツキシマブに関しては、BBB の透過性が乏しいことから PCNSL への適用は疑問視される面があった。しかし、病初期には PCNSL は強く造影増強される病変として存在することから腫瘍塊部では BBB は破綻していると考えられ、初期治療における寛解導入への効果を期待し、近年の初発 PCNSL に対する薬物療法試験においてはリツキシマブを併用したレジメンが主流となっている。2016 年に報告された欧州での MATRix 試験 (IESLG #32) ではリツキシマブの HD-MTX+ HD-cytarabine 併用療法への上乗せによる生存期間延長効果の傾向が示され<sup>11)</sup> (レベル Ib)、リツキシマブの寛解導入療法での併用の可能性が示唆されている。詳細は CQ6 を参照のこと。

## 7. 大量化学療法・自家幹細胞移植

さらに寛解導入・地固め療法を強化し、全脳照射を待機することを目的として、大量化学療法 (high dose chemotherapy : HDC) に自家幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation : ASCT) を併用した治療法が試みられており、ここ数年間に複数の単アーム第 II 相試験の結果が報告された<sup>17-20)</sup> (レベル IIa)。このアプローチは高齢者に対しては高度有害事象発生のリスクが高いとされることから、治療対象者は若年者に限定される点を考慮する必要があるが、治療を完遂できた患者での有効性が示唆されており、今後の発展が注目される。適用方法としては寛解導入時の地固め療法として、また再発・初期治療不応時の salvage 療法として検討されており、前者に対しては欧米で臨床試験が進行中である。詳細は CQ8 を参照のこと。

## 8. 高齢者

PCNSL は高齢者に発症しやすく、本邦でも半数は初発時年齢が 65 歳以上であり、脳の脆弱性の観点からも遅発性中枢神経系障害のリスクを軽減するべく全脳照射を回避した治療レジメンが第 II 相試験 (ランダム化試験も含む) にて試みられている<sup>21-24)</sup> (レベル Ib, IIa)。詳細は CQ12 を参照のこと。

文献検索式:

#1 Search ((Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14653  
 #2 Search (Remission Induction[MH] OR remission[TIAB] OR induction[TIAB]) 545867  
 #3 Search ((Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT])) 625000  
 #4 Search (#1 AND #2 AND #3) 65

本改訂時の新規抽出文献数 : 65 件

抽出後追加文献数 : 2 件

本 CQ への新規追加採用文献数 : 14 件

◆文献 : (○ : 本改訂にて追加された文献)

- 1) Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(1):9-17 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1572835](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1572835).
- 2) Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):809-813 (レベル III)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15936564](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15936564).
- 3) Schultz C, Scott C, Sherman W, et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol.* 1996;14(2):556-564 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8636771](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8636771).
- 4) Ott RJ, Brada M, Flower MA, et al. Measurements of blood-brain barrier permeability in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy for primary cerebral lymphoma. *Eur J Cancer.* 1991;27(11):1356-1361  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1835848](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1835848).
- 5) Glass J, Gruber ML, Cher L, et al. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg.* 1994;81(2):188-195 (レベル IIb)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=8027800](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8027800).
- 6) O'Brien PC, Roos DE, Pratt G, et al. Combined-modality therapy for primary central nervous system lymphoma: long-term data from a Phase II multicenter study (Trans-Tasman Radiation Oncology Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):408-413 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16198065](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16198065).
- 7) Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, et al. Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. *J Neurosurg.* 1999;91(2):221-230 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10433310](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10433310).
- 8) 泉本修一, 森鑑二, 有田憲生. 中枢神経系悪性リンパ腫研究会: 悪性リンパ腫に対する HD-MTX 療法の長期成績と問題点—多施設共同研究から. 第 26 回日本脳腫瘍学会抄録集. 2008:130 (レベル IIb).
- 9) Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N, et al. Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(2):419-425 (レベル III)



- [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11567816](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11567816).
- 10) DeAngelis LM, Yahalom J, Heinemann MH, et al. Primary CNS lymphoma: combined treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Neurology*. 1990;40(1):80-86 (レベル III) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=2296388](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2296388).
  - 11) Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(5):e217-227 (レベル Ib) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132696>.
  - 12) Ferreri AJM, Ciceri F, Brandes AA, et al. MATILDE chemotherapy regimen for primary CNS lymphoma: results at a median follow-up of 12 years. *Neurology*. 2014;82(15):1370-1373 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634458>.
  - 13) Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1620-1625 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122>.
  - 14) Laack NN, O'Neill BP, Ballman KV, et al. CHOD/BVAM chemotherapy and whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):476-482 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800387>.
  - 15) Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3971-3979 (レベル IIa) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038>.
  - 16) Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3061-3068 (レベル IIa) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569323>.
  - 17) Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2016;3(8):e388-e397 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27476790>.
  - 18) Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, et al. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma—a long-term follow-up study. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2670-2675 (レベル IIb) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473593>.
  - 19) Kiefer T, Hirt C, Späth C, et al. Long-term follow-up of high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamatologie und Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1809-1812 (レベル IIb) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115927>.
  - 20) Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;125(9):1403-1410 (レベル IIa) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568347>.

- 21) ○Fritsch K, Kasenda B, Hader C, et al. Immunochemotherapy with rituximab, methotrexate, procarbazine, and lomustine for primary CNS lymphoma (PCNSL) in the elderly. *Ann Oncol.* 2011;22(9):2080-2085 (レベル IIa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21303800>.
- 22) ○Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia.* 2017;31(4):846-852 (レベル IIa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843136>.
- 23) ○Omuro A, Chinot O, Taillandier L, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e251-259 (レベル IIb) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688235>.
- 24) ○Pulczynski EJ, Kuittinen O, Erlanson M, et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. *Haematologica.* 2015;100(4):534-540 (レベル IIa)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480497>.

## (寛解導入療法②多剤併用療法)

## CQ5 PCNSL に対する寛解導入療法として多剤併用化学療法が推奨されるか？

## 推奨 1

PCNSL に対する初発時治療として、HD-MTX を含む多剤併用薬剤療法が推奨される (推奨グレード B)。

## 推奨 2

リツキシマブに関しては次項 CQ6 を参照。

## 解説

HD-MTX 単独療法+全脳照射により、PCNSL の治療成績は生存期間中央値 (MST) が 33~44 カ月と放射線治療単独に比べ改善したが、依然長期の寛解や治癒に至る症例は少ない。より治療成績の向上を目的として、HD-MTX 療法に他剤を併用する多剤併用 HD-MTX 療法+全脳照射が試みられている。併用薬としては、プロカルバジン (PCZ)、シクロホスファミド (CPA)、ビンクリスチン (VCR)、チオテパ (国内販売中止) シタラビン (AraC)、カルムスチン (BCNU: 本邦未承認薬)、リツキシマブ (CQ6 参照) などが使用されている。

## 1. (R)・MPV-A= (リツキシマブ)・MTX+PCZ+VCR+AraC

MSKCC で行われた第 II 相試験 (52 症例) では、5 サイクルの HD-MTX (3.5g/m<sup>2</sup>)、プロカルバジン (PCZ)、ビンクリスチン (VCR) 併用療法後に全脳照射を施行し、さらに HD-AraC による地固め療法が施行された (MPV-A 療法)。60 歳以上では全脳照射が待機される症例も含まれたが、MST が 51 カ月と HD-MTX 単独療法の治療成績を上回る成績が報告され、PFS の中央値も 129 カ月と極めて良好であった (レベル IIa)。しかし、一方で治療関連神経毒性は最終的には 30%に発生し、初期治療で全脳照射を行った 60 歳以上の症例では 75%と高頻度で出現している。RTOG (RTOG 93-10) では同様に HD-MTX に PCZ, VCR, および MTX 髄注, 照射後 AraC を加えた治療を 102 症例に施行したが、MST は 37 カ月に留まり、15%に重篤な神経障害を認めている (レベル IIa)。

MSKCC からはその後 MPV-A 療法にリツキシマブを初期寛解導入療法に併用する多剤併用免疫化学療法の R-MPV-A レジメンの治療成績が報告された (MSK-01-146 試験)<sup>3)</sup>。この単アーム第 II 相試験では、R-MPV を 5 サイクルもしくは 7 サイクル施行後に完全奏効となった場合、全脳照射は 23.4Gy に減量し、地固めの HD-AraC 療法を追加した。全 52 例中 30 例 (60%) で R-MPV 療法後に CR となり減量照射が行われ、主要評価項目の減量照射施行例での 2 年 PFS は 77%、mPFS は 7.7 年、mOS は未到達であった。全例での mPFS は 3.3 年、mOS は 6.6 年、全治療終了後の追跡でも認知機能や MRI 上の白質変化に有意な悪化は認めなかった。主たる有害事象は好中球減少症で、4 例が毒性中止 (腎機能障害、イレウス、発熱性好中球減少、憩室破裂) し、治

療関連死は6%であった<sup>3)</sup> (レベルIIa) (リツキシマブに関してはCQ6を参照のこと)。

Omuroらは同様に32例(年齢中央値57歳, KPS中央値80)に対しR-MPV療法(5~7サイクル)後, チオテパ+CPA+ブザルファン併用(TBC療法)による大量化学療法(HDC)と自家幹細胞移植(ASCT)を行う単アーム第II相試験を実施した<sup>4)</sup>。追跡期間45カ月で, R-MPVの奏効割合は97%, mPFS・mOSは未到達, 2年PFSおよびOSは各79%, 81%と良好な成績が認められたが, 治療関連死が3例(10%)に生じた(レベルIIa)(註: チオテパは本邦では非発売)。

## 2. シタラピン (AraC) (R) -MA= (リツキシマブ) +MTX+AraC

PCNSLに対するHD-MTX療法を行った19の前向き臨床試験の結果を解析したメタアナリシスが2001年に報告され, 有意に予後良好であった3g/m<sup>2</sup>以上のMTX投与量の症例に限ると, AraCの追加が多変量解析にて生存期間の延長効果が認められた<sup>5)</sup> (レベルIII)。この結果を受けて, 2009年にInternational Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)はHD-MTX療法+全脳照射群と, HD-AraCをHD-MTXに追加する併用群を比較するランダム化第II相試験

(IELSG #20)の治療成績を報告した<sup>6)</sup> (レベルIb)。79症例を2群に分け, ORRはHD-MTX群で40%, 併用群で69% (p=0.009), 3年FFS割合は単独群で21%, 併用群で38% (p=0.01)

(HR 0.54), 3年生存割合は単独群32%, 併用群46% (p=0.07) (HR 0.65)と, AraC併用群で治療反応性と無増悪生存期間の延長効果が認められた。しかし毒性はAraC併用群で明らかに強く, グレード3/4の高度血液毒性がMTX単独群では15%に留まったのに対し, AraC併用群では92%にみられ, また治療関連死も8% (MTX単独群では3%)に出現した。HD-AraC併用はG-CSFなどの予防的治療を必要とし, 75歳以上の高齢者には推奨できないとしている。また, 本試験でのMTX単独群での治療間隔は3週間ごとであり, 通常の2週間ごとの治療間隔に比べ長いことから投与量強度(dose intensity)が相対的には低く, 全体の奏効割合も低めであることなど, 本試験結果の今後の検証が必要と考えられる。

## 3. チオテパ, リツキシマブ

欧州のIELSGでは, 初発PCNSLに対し, 上記のHD-MTX+HD-AraC療法を対照に, 抗体薬のリツキシマブ, およびチオテパの上乗せ効果を探索するランダム化第II相試験を実施した

(IELSG #32試験: MATRix試験)<sup>7)</sup>。70歳以下の227例(平均年齢57歳)をグループA: MTX+AraC併用群(MA) (75例), B: MA+リツキシマブ群(69例), C: MAR+チオテパ群(75例)の3群にランダム化し, 主要評価項目の寛解導入療法後のCR割合は, A群23%, B群30%, C群49%, 奏効割合はA群53%, B群74%, C群83%であった。B群はA群に対して有意に奏効し(p=0.012), PFS, OSにおいても奏効傾向を示した(PFS: p=0.051, OS: p=0.095)。C群はA群に対して有意に奏効(p=0.0001), B群に対しても奏効傾向(p=0.053)が認められた(レベルIb)<sup>7)</sup>。グレード4の血液毒性はリツキシマブ+チオテパ併用群(C群)で他群より多く発

生したが、感染性合併症の発生割合は3群間で同等であった。グレード4の非血液毒性は稀で、寛解導入療法期の治療関連死は6%であった。したがって、初発PCNSLに対し、リツキシマブの併用、さらにはチオテパの併用は有力な治療法と考えられ、現在の多くの臨床試験ではリツキシマブが寛解導入療法の一部となっている。一方、チオテパは本邦では発売中止となっているため使用することはできない(リツキシマブに関してはCQ6を参照のこと)。

#### 4. テモゾロミド (PCNSLは適用外)

膠芽腫の標準治療薬であるテモゾロミド(TMZ)はBBB透過性が良好なアルキル化剤のため、浸潤性が強くアルキル化系抗がん剤が適応となっているPCNSLに対する有効性が期待される薬剤である(現在は適用外)。再発PCNSLに対しての効果が報告されたことを受け、2つの単アーム第II相試験がTMZを初期寛解導入療法に組み込んだレジメンで実施された。CALGB 50202試験では、MT-R (MTX+TMZ+リツキシマブ)療法5サイクルによる導入後、CR例で全脳照射を回避し、CYVE (エトポシド/シタラビン)療法による地固め療法を行った。44例(年齢中央値61歳)が登録され、主要評価項目のMT-R後のCR割合は66%、2年PFSは全体で57%、CYVE地固めを完了した患者群では77%であった<sup>8)</sup>(レベルIIa)。グレード4の好中球減少、血小板減少が各55%、50%に認められたが、その80%が地固めCYVE療法後に生じ、1例感染による死亡があった。MT-Rによるグレード4の有害事象は低頻度であった。

RTOG 0227試験では、MT-R併用による寛解導入療法後に全脳照射(36 Gy)を行い、その後TMZ単独による維持療法(10サイクル)を行う単アーム第I/II相試験が実施された。第II相は53例(平均年齢57歳)で、主要評価項目の2年OSは80.8%、2年PFS 63.6%、奏効割合85.7%、CTCAEグレード3/4の有害事象は照射前に66%、照射後治療は45%であった<sup>9)</sup>(レベルIIa)。この結果は、RTOGによるPCNSLに対する過去の試験と比較し最も優れた成績であった。

TMZはPCZと同じくMTICが抗腫瘍効果を発揮する誘導体であり、PCZに比べ毒性が軽い特徴を有することから、これらの試験結果から今後PCZに代わり多剤併用寛解導入療法に組み入れられる可能性がある。Omuroらは、60歳以上の高齢者初発PCNSLに対するMPV-A療法とMTX+TMZ(MT)療法を比較するランダム化第II相試験(ANOCEF-GOELAMS)を実施した<sup>10)</sup>。95例をMT群48例(年齢73歳)、MPV-A群47例(同72歳)に割り付け、主要評価項目の1年PFSは、MT群、MPV-A群ともに36%と有意差を認めなかったが、mPFSは各6.1カ月、9.5カ月、mOSは各14カ月、31カ月、奏効割合は各71%、82%とMPV-A療法群が良好な傾向がみられた(レベルIb)。

現在本邦では、JCOG脳腫瘍グループが70歳以下の初発PCNSLを対象に、HD-MTXを3サイクル後、全脳照射(CR例で30 Gy、非CR例では30 Gy+局所照射10 Gy)にTMZを併用し、照射後に維持TMZ療法を2年間継続する試験治療群を、TMZを用いない標準治療群を比較するランダム化第III相試験を先進医療B下で実施中である(JCOG 1114)。

## 5. その他のレジメン

その他、MATILDE 療法 (MTX+AraC+イダルビシン+チオテパの併用療法) 後に全脳照射を施行する第 II 相試験 (41 例, 年齢中央値 57 歳) では, 主要評価項目の MATILDE 療法後の CR 割合は 44%, 5 年 PFS および OS は各 24%, 30%であった<sup>11)</sup> (レベル IIa)。また 65 歳以上の高齢者を対象とした PRIMAIN 試験では, リツキシマブ+MTX+PCZ+ロムスチン (CCNU) の併用療法を 3 サイクル行い, PCZ による維持療法を実施した (107 例, 年齢中央値 73 歳)<sup>12)</sup>。主要評価項目の 3 サイクル後の CR 割合は 35.5%, 2 年 PFS および OS は各 37.3%, 47.0%であった。治療関連死が 9 例 (9%) に認められた (レベル IIa)。Laack らは 70 歳までの 36 例に CHOD 療法 (CPA+VCR+デキサメサゾン) 後に BCNU+AraC+MTX 併用 (BVAM 療法) を行う第 II 相試験を行った。主要評価項目の 1 年 OS は 64%, mOS は 18.5 カ月, mTTP は 12.3 カ月にすぎなかった。28%でグレード 3/4 の中枢神経毒性が認められたとしている<sup>13)</sup> (レベル IIa)。

以上より, HD-MTX と併用する多剤併用薬剤療法は一定の奏効と生存延長効果が多くの第 II 相試験で示されており, 初期寛解導入療法として使用することを考慮してよいと考えられるが, ランダム化第 III 相試験での検証は未実施であることを念頭にレジメンを選択することが望ましい。

<注意>

カルムスチン (carmustine: BCNU): 注射薬は国内未承認, 徐放性ポリマーは承認

テモゾロミド (temozolomide: TMZ): 適応外

チオテパ (thiotepa): 国内非販売

文献検索式:

#1 Search ((Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB]))) 14634

#2 Search (Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols[MH] OR Drug Therapy Combination[MH] OR (((combination[TIAB] OR multiagent\*[TIAB] OR multidrug\*[TIAB]) AND (chemotherapy[TIAB] OR therapy[TIAB])) NOT medline[SB])) 307108

#3 Search (Remission Induction[MH] OR remission[TIAB] OR induction[TIAB]) 545923

#4 Search ((Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT])) 625229 #5 Search (#1 AND #2 AND #3 AND #4) 37

本改訂時の新規抽出文献数: 37 件

抽出後追加文献数: 3 件/計 40 件

本 CQ への新規追加採用文献数: 9 件

◆文献：（○：本改訂にて追加された文献）

- 1) ●Gavrilovic IT, Hormigo A, Yahalom J, et al. Long-term follow-up of high-dose methotrexate-based therapy with and without whole brain irradiation for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4570-4574 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17008697](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17008697).
- 2) ●DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4643-4648 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12488408](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12488408).
- 3) ○Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3971-3979 (レベル IIa)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038>.
- 4) ○Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood.* 2015;125(9):1403-1410 (レベル IIa)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568347>.
- 5) ●Reni M, Ferreri AJ, Guha-Thakurta N, et al. Clinical relevance of consolidation radiotherapy and other main therapeutic issues in primary central nervous system lymphomas treated with upfront high-dose methotrexate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(2):419-425 (レベル III)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11567816](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11567816).
- 6) ●Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet.* 2009;374(9700):1512-1520 (レベル Ib)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19767089](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19767089).
- 7) Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(5):e217-e227 (レベル Ib) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132696>.
- 8) ○Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3061-3068 (レベル IIa)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569323>.
- 9) ○Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1620-1625 (レベル IIa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122>.
- 10) ○Omuro A, Chinot O, Taillandier L, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e251-e259 (レベル Ib)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688235>.

- 11) ○Ferreri AJM, Ciceri F, Brandes AA, et al. MATILDE chemotherapy regimen for primary CNS lymphoma: results at a median follow-up of 12 years. Neurology. 2014;82(15):1370-1373 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634458>.
- 12) ○Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). Leukemia. 2017;31(4):846-852 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843136>.
- 13) ○Laack NN, O'Neill BP, Ballman KV, et al. CHOD/BVAM chemotherapy and whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary central nervous system lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(2):476-482 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20800387>.



（寛解導入療法③リツキシマブ）

CQ6 PCNSL に対してリツキシマブの併用は推奨されるか？

推奨

CD20 に対するキメラモノクローナル抗体リツキシマブは、MTX 基盤化学療法に併用してもよい。（推奨グレード C1）

解説

抗 CD20 キメラモノクローナル抗体リツキシマブは、CD20 陽性 B 細胞性リンパ腫に対して、その有用性が示されており、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫ではリツキシマブ併用 CHOP 療法（R-CHOP 療法）、濾胞性リンパ腫に対してはリツキシマブ単剤あるいはリツキシマブ併用化学療法が標準治療となっている。

PCNSL においては、BBB を透過しにくいなどの問題点があるものの、近年リツキシマブ併用化学療法の有効性、忍容性が MSKCC<sup>1,2)</sup>、Cancer and Leukemia Group B（CALGB）<sup>3)</sup>、RTOG<sup>4)</sup> で実施された第 II 相試験で示された（レベル IIa）。

さらに International Extranodal Lymphoma Study Group は、MTX 基盤化学療法と MTX 基盤化学療法にリツキシマブあるいはリツキシマブとチオテパを追加した MATRix レジメンの 3 群を比較するランダム化第 II 相試験を実施した。その結果完全寛解率は、MTX 基盤療法 23% に対してリツキシマブ追加群 30%、MATRix レジメン 49% であり、リツキシマブ追加群（ $p=0.020$ ）、MATRix レジメン（ $p=0.0007$ ）ともに有意に改善した<sup>5)</sup>（レベル Ib）。ただし本試験は 2X2 のデザインで、導入療法のランダム化の結果のみの公表である点、留意しなければならない。

現段階で第 III 相試験の結果は未公表であるが、リツキシマブ投与が禁忌でない限り、MTX 基盤化学療法にリツキシマブ追加を考慮してもよい。

文献検索式：

#1 Search (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14634

#2 Search Rituximab[MH] OR Rituximab[TIAB] 17431

#3 Search (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 654863

#4 Search #1 AND #2 AND #3 68

本改訂時の新規抽出文献数：66 件

抽出後追加文献数：2 件

本 CQ への新規追加採用文献数：5 件

◆文献：（○：本改訂にて追加された文献）

- 1) ○Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. J Clin Oncol. 2013;31(31):3971-3979 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038)
- 2) ○Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. Blood. 2015;125(9):1403-1410 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568347.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568347)
- 3) ○Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). J Clin Oncol. 2013;31(25):3061-3068 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569323.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569323)
- 4) ○Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. J Clin Oncol. 2016;34(14):1620-1625 (レベル IIa)  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122)
- 5) ○Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. Lancet Haematol. 2016;3(5):e217-e227 (レベル Ib)  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132696.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132696)

(放射線治療の意義と実際)

**CQ7-a PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射野が推奨されるか？**

推奨

照射野は眼球進展がない症例では眼球後半部を含んだ全脳が推奨される。眼球進展がある症例では全眼球を含んだ全脳が推奨される。(推奨グレード A)

**CQ7-b PCNSL に対する放射線治療ではどのような照射線量が推奨されるか？**

- ① 寛解導入療法 CR 後の「地固め」照射
- ② 寛解導入療法 PR 以下の際や、再発時の救済照射
- ③ 薬物療法不適応の際の代替治療としての照射
- ④ 緩和照射の場合

推奨

照射線量は 23.4～50 Gy (1 回線量 1.5～2.0 Gy) が推奨される。ただし眼球への線量は 30～36 Gy 程度に留める。(推奨グレード B)

- ① 大量メトトレキサート (HD-MTX) 基盤をとる寛解導入療法 CR 後の「地固め」照射では全脳に対して 23.4～36 Gy (1 回線量 1.5-2.0Gy) が推奨される。(推奨グレード B)
- ② HD-MTX 基盤をとる寛解導入療法 PR 以下の場合には、全脳に対して 30～45 Gy (1 回線量 1.5～2.0 Gy) , 腫瘍床に対しては総線量 36～45Gy 程度の照射が推奨される。(推奨グレード B)
- ③ HD-MTX 基盤をとる寛解導入療法が適応にならない場合には、全脳に対して 30～50 Gy (1 回線量 1.5～2.0Gy) , 腫瘍床に対する総線量は 40～50Gy が推奨される。(推奨グレード B)
- ④ 緩和照射の場合は、全脳に対して 30～36 Gy 程度 (1 回線量 2.5～3.0 Gy) が推奨される。(推奨グレード C1)

**解説**

PCNSL は、極めて高い浸潤性増殖性格を持つため、照射野は歴史的に全脳照射が推奨されてきた。実際、国内多施設で行った後方視的研究によると、安全域 4 cm 以下の局所照射で有意に照射野外再発が多く、また生存期間も短かった<sup>1)</sup> (レベル III)。したがって、初回治療で定位放射線照射などの病巣に限局した局所照射のみを行うことは不適切と考えられる。ただし前述の後方視的研究は 1994 年以前に治療された症例での検討であるため HD-MTX 基盤の寛解導入後の局所照射の役割については再考の余地が残されている<sup>2)</sup> (レベル III)。

照射線量に関しては、1980年代に照射単独治療が施行された198例の解析において、腫瘍局所に総線量50 Gy以上で治療された症例で有意に予後が良好であったとの報告がなされた<sup>3)</sup> (レベルⅣ)。しかしながらPCNSLにおける世界初の前方視臨床試験であるRTOG 83-15では、全脳40 Gy照射後に20 Gyの局所追加照射が行われたが、生存期間中央値(MST)は11.6カ月に留まり、追加照射による腫瘍制御や生存期間延長効果は認められなかった<sup>4)</sup> (レベルⅡa)。全脳照射線量減量の試みとして、化学療法でCRとなった症例に対して30.6 Gyとする臨床試験が行われたが、対照の全脳照射45 Gyと比較して、3年生存割合が前者で60%に留まり、後者の92%と比べて有意に不良であった。特に、60歳未満の若年症例で有意に再発率増大、生存割合低下が認められた<sup>5)</sup> (レベルⅡa)。この結果は、この試験で使用されたCHOD/BVAM療法(シクロホスファミド、ドキソルビン、ビンクリスチン、デキサメタゾン(CHOD)/カルムスチン、ビンクリスチン、MTX、シタラビン(BVAM)などのMTXを基盤としない化学療法との併用の際には、全脳照射線量30.6 Gyは不十分であることを示唆している。Yahalomらが提唱する国際リンパ腫放射線治療グループからのガイドラインではHD-MTX基盤をとる寛解導入療法の適応とならない症例における推奨線量は全脳に対して40~50 Gyとしている<sup>6)</sup> (レベルⅤ)。一方、国内多施設共同で行われた後方視的研究では、全脳照射線量40 Gy以上、腫瘍への局所線量50 Gy以上を行っても生存期間延長は見られず、全脳照射線量、腫瘍床への局所線量それぞれとして30~39.9 Gy、40~49.9 Gyが適切であるとしている<sup>2)</sup> (レベルⅣ)。これらの結果を踏まえHD-MTX基盤をとる寛解導入療法が適応にならない場合の推奨線量は全脳に対して30~50 Gy(1回線量1.5~2.0 Gy)、腫瘍床に対する総線量は40~50 Gyとした。

HD-MTX基盤をとる寛解導入療法によりCRを達成した場合、認知機能低下のリスクを低減するため、全脳照射の線量は減量される方向に進んでいる。RTOG 93-10では過分割照射36 Gy(1.2 Gy×2回/日)を行い、従来の45 Gy照射群と同様の治療結果が得られた。しかし、過分割照射による神経毒性の軽減が期待されたが、45 Gy照射群と比べgrade 5の神経毒性出現までの期間は遅延するものの、発生率に有意差は認められなかった<sup>7)</sup> (レベルⅡa)。RTOG02-27でもRTOG 93-10と同様の過分割照射36 Gy(1.2 Gy×2回/日)が採用され、生存期間中央値3.6年、2年全生存、無増悪生存割合は80.8%、63.6%という成績が得られた。こちらの試験における認知機能についての解析では、治療後の認知機能は治療前よりも改善し、その後有意な低下は認めなかったとしている<sup>8)</sup> (レベルⅡa)。Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)のグループは多剤併用免疫化学療法(R-MPV: リツキシマブ+HD-MTX+プロカルバジン+ビンクリスチン)でCRとなった症例群に対しては全脳照射の線量を23.4 Gy(1回線量1.8 Gy)に留め、照射後に大量シタラビン(HD-AraC)療法を地固め療法として追加する第Ⅱ相試験を行った。全52例中30例(60%)でR-MPV療法後にCRとなり減量照射が行われた。主要評価項目である2年無増悪生存期間(PFS)は、減量照射施行例で77%、PFS中央値(mPFS)は7.7年、MSTは未到達であった。全治療終了後の追跡でも認知機能やMRI上の白質変化に有意な悪化は認めなかった<sup>9)</sup> (レベルⅡa)。Ferreriらは、HD-MTX基盤による初期化学療法によりCRを達成した

PCNSL 症例に対して、地固め照射として全脳照射を 40 Gy 以上施行した群と、30~36 Gy を施行した群について、後方視的解析を行った。再発率 (前者 46%, 後者 30%), 5 年無再発率 (同 51% vs. 50%,  $p=0.26$ ) ともに有意差はなく、全脳照射線量は 36 Gy が望ましいと報告している<sup>10)</sup> (レベル III)。以上より、HD-MTX 基盤により寛解導入療法により CR を達成した場合の全脳照射推奨線量は 23.4~36 Gy とした。

一方で、HD-MTX 基盤とする寛解導入療法で PR 以下の場合には、CR を得られた場合より高線量が必要と考えられている。ドイツのグループによる大規模多施設共同ランダム化第 III 相試験 (G-PCNSL-SG-1) では全脳照射 45 Gy (1 回線量 1.5 Gy) が用いられた<sup>11,12)</sup> (レベル Ib)。MSKCC のグループは HD-MTX 療法後に主に 45 Gy の全脳照射線量が用いられた場合の認知機能を MTX 単独治療群と比較検討し、前者では後者に比べて重篤な認知機能低下を認める症例の割合は有意に高いと報告している<sup>13)</sup> (レベル III)。EORTC 20962 では HD-MTX 後に全脳照射線量を 30 Gy とし、局所総線量 40 Gy とする研究を行った。治療を行えた 51 人中、HD-MTX 後に CR が得られたのは 17 人 (33%) に留まったが、生存期間中央値は 46 カ月であった<sup>14)</sup> (レベル IIa)。Yahalom らが提唱した国際リンパ腫放射線治療グループのガイドラインでは寛解導入療法の反応が不十分である場合の適切な全脳照射線量は 36~45 Gy (1 回線量 1.5~1.8 Gy) とされている<sup>6)</sup> (レベル V)。前述の国内多施設遡及試験では寛解導入療法に HD-MTX を用いた場合の全脳照射線量は 30~39.9 Gy が適切であるとしている<sup>2)</sup> (レベル IV)。これらの結果を踏まえ、寛解導入療法で PR 以下の場合の推奨線量は脳に対して 30~45 Gy (1 回線量 1.5~2.0 Gy)、腫瘍床に対しては総線量 36~45 Gy 程度とした。

なお、全身状態が極めて不良であるなど治療の目的が緩和の場合は、放射線による晩期有害反応は問題とならないため 1 回線量を 2.5~3.0 Gy とし、総線量 30~36 Gy 程度まで照射することを推奨する (レベル V)<sup>6)</sup>。

高齢者 PCNSL 症例に対する照射に関しては、別項 (CQ12) を参照のこと。

#### 文献検索式:

- #1 Search (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14634
- #2 Search (Radiotherapy[MH] OR Radiotherapy[SH] OR ((radiation[TIAB] AND (therapy[TIAB] OR treatment[TIAB] OR procedure[TIAB])) OR radiotherapy[TIAB]) NOT medline[SB])) 273681
- #3 Search (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 654863
- #4 Search #1 AND #2 AND #3 74

本改訂時の新規抽出文献数: 74 件

抽出後追加文献数：2件

本CQへの新規追加採用文献数：6件

◆文献：（○：本改訂にて追加された文献）

- 1) ●Shibamoto Y, Hayabuchi N, Hiratsuka J, et al. Is whole-brain irradiation necessary for primary central nervous system lymphoma? Patterns of recurrence after partial-brain irradiation. *Cancer*. 2003;97(1):128-133 (レベル III)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12491514](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12491514).
- 2) ○Shibamoto Y, Sumi M, Takemoto M, et al. Analysis of radiotherapy in 1054 patients with primary central nervous system lymphoma treated from 1985 to 2009. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(10):653-660 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25034088>.
- 3) Murray K, Kun L, Cox J. Primary malignant lymphoma of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg*. 1986;65(5):600-607 (レベル IV)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=3772445](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3772445).
- 4) ●Nelson DF, Martz KL, Bonner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(1):9-17 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1572835](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1572835).
- 5) ●Bessell EM, Lopez-Guillermo A, Villa S, et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):231-236 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11773174](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11773174).
- 6) ○Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):11-31 (レベル V)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863750>.
- 7) ●Fisher B, Seiferheld W, Schultz C, et al. Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group study (RTOG) 9310: an intergroup phase II combined modality treatment of primary central nervous system lymphoma. *J Neurooncol*. 2005;74(2):201-205 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16193393](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16193393).
- 8) Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol*. 2016;34(14):1620-1625 (レベル IIa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122>.
- 9) ○Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3971-3979 (レベル IIa)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038>.
- 10) ●Ferrerri AJ, Verona C, Politi LS, et al. Consolidation radiotherapy in primary central

nervous system lymphomas: impact on outcome of different fields and doses in patients in complete remission after upfront chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):169-175 (レベル III)

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20584577](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20584577).

- 11) ○Korfel A, Thiel E, Martus P, et al. Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2015;84(12):1242-1248 (レベル Ib)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25716362>.
- 12) ●Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1036-1047 (レベル Ib)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20970380](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20970380).
- 13) ○Correa DD, Shi W, Abrey LE, et al. Cognitive functions in primary CNS lymphoma after single or combined modality regimens. *Neuro Oncol*. 2012;14(1):101-108 (レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22013168>.
- 14) ○Poortmans PM, Kluijn-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4483-4488 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14597741](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14597741).

**(大量化学療法)****CQ8 PCNSL に対して自家幹細胞移植を伴う大量化学療法は推奨されるか？****推奨 1**

初発 PCNSL に対して HD-MTX を基盤とする寛解導入化学療法後の地固め療法として、自家幹細胞移植併用大量化学療法は一般臨床として推奨される段階ではない。 (推奨グレード C2)

**推奨 2**

再発 PCNSL に対する治療法として、自家幹細胞移植併用大量化学療法は一般臨床として推奨される段階ではない。 (推奨グレード C2)

**解説**

自家幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation : ASCT) を併用した大量化学療法 (high-dose chemotherapy : HDC) が PCNSL の初発、再発ともに試みられている。

The Groupe Ouest Est d'Etude des Leucemies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS) は、初発 PCNSL に対し、初期治療 [MBVP 療法:メソトレキセート (MTX), BCNU (国内未承認), VP16, メチルプレドニゾロン]+全脳照射 30 Gy の後、地固め療法として BEAM レジメン (BCNU, エトポシド, AraC, メルファラン) による骨髄破壊性大量化学療法 (myeloablative HDC) の第 II 相試験を 60 歳未満の症例に施行し、4 年無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) が各 46%, 64%であったと報告した<sup>1)</sup> (レベル IIa)。

また、Illerhaus らは、65 歳未満の初発症例に対し、同様に初期化学療法 (HD-MTX), 強化療法 AraC+チオテパ (国内販売中止) に引き続き地固め療法として BCNU/チオテパによる myeloablative HDC を施行した。5 年生存割合は 69%を予測しているが、地固めの後に全脳照射 45 ~50 Gy を追加している<sup>2)</sup> (レベル IIa)。Illerhaus らはさらに ASCT 併用 HDC で完全奏効 (CR) 非到達例にのみ全脳照射を追加する方式で 13 例を治療し、3 年無病生存割合 (disease-free survival : DFS) と 3 年生存割合は 77%に達したと報告している<sup>3)</sup> (レベル III)。

これらの報告では、生存割合は比較的良好な結果がみられているが、通常 69 歳未満の若年症例のみが対象になり、PCNSL で半数以上を占める 70 歳以上の高齢者は通常治療対象とならないという選択バイアスが大きい結果であることに留意が必要である。

Abrey らは BEAM レジメンによる HDC-ASCT を含む初発 PCNSL に対する治療プロトコールの結果を報告しているが、無イベント生存期間 (event-free survival : EFS) の中央値 5.6 カ月と予後は不良であった<sup>4)</sup> (レベル IIa)。

2012 年 Kasenda らは、前記 Illerhaus の 2006 年と 2008 年のシリーズを合計して長期観察の結果を報告した。HD-MTX 8 g/m<sup>2</sup> に AraC/チオテパで導入し、コンディショニングは BCNU/チオテパによった。追跡期間中央値は 120 カ月。年齢中央値 54 歳 (27~67) の対象患者 43 人のうち、2 年生存が 81%, 5 年生存が 70%であった。CR を達成した 34 人中 12 人が再発したが、



そのうち6人は5年以上経過してからの再発だった<sup>5)</sup> (レベル IIb)。2013年 Schorb らは、初期治療として HDC/ASCT を受けた Illerhaus の症例を含む105人の多施設後方視的研究の結果を報告した。一部の患者は全脳照射を受けた。年齢中央値54歳 (23~70)、奏効割合 (ORR) は95%、生存期間中央値 (median survival time; MST) が121カ月であった<sup>6)</sup> (レベル III)。

2015年 Omuro ら、2016年 Illerhaus らが第II相試験の結果を報告し、いずれも ORR が90%以上で、後者の PFS は74カ月を超えた<sup>7,8)</sup>。Omuro らの報告は、年齢中央値57歳 (23~67) の対象患者32人に R-MPV で寛解導入し、コンディショニングはシクロホスミド/ブザルファン/チオテパを投与した。81%が HDC/ASCT に進み、2年生存率が81%であった<sup>8)</sup> (レベル IIa)。Illerhaus らの報告は、年齢中央値56歳 (51~66) の対象患者79人にリツキシマブ+MTX+チオテパ+AraC で寛解導入し、コンディショニングはリツキシマブ/BCNU/チオテパが投与された。92%が HDC/ASCT に進み、3年生存率が81%だった<sup>7)</sup> (レベル IIa)。

HDC (前処置) レジメンは種々あり、おそらくそれによって成績が異なり、チオテパを基盤とするものが良いようであるが、日本国内ではこの薬剤は販売中止となっている。臨床試験の対象は60歳代後半までの全身臓器機能が良好な患者であるにもかかわらず、0~10%の治療関連死が報告されている<sup>5,9)</sup>。HDC/ASCT は効果が期待されるが、臨床試験において実施することが望ましい。

#### 註1:

再発あるいは治療抵抗性 PCNSL に対する HDC/ASCT に関しては、文献検索対象期間後の以下の論文を参照のこと。

HD-MTX 療法に抵抗性または再発の患者に対して、2017年 Kasenda らは多施設単アーム試験の結果を報告した。年齢中央値54歳 (27~67) の対象患者39人のうち32人が HDC/ASCT に進み、うち PR の6人には全脳照射を実施した。2年 PFS 46%、2年 OS が56.4%であった<sup>9)</sup> (レベル IIa)。

#### 註2:

初発 PCNSL に対する HDC/ASCT に関しては、以下の論文が検索対象期間後に発表されている。期間外のため、今回のアップデートと推奨には直接影響しない。

Ferreri らは、全脳照射群と HDC/ASCT 群の比較を行ったランダム化第II相試験の結果を報告した。IELSG-32 試験の地固め療法において二次ランダム化を実施し、70歳以下の118人が登録されて、主評価項目の2年 PFS には2群間に有意差がなかった。認知機能検査スコアの2年変化は、全脳照射群では注意力、遂行能力が有意に悪化し、HDC/ASCT 群では注意力、遂行能力、記憶力、および QOL が有意に改善した。治療関連死は HDC/ASCT 群の2人であった<sup>10)</sup> (レベル IIb)。

文献検索式：

- #1 Search (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14634
- #2 Search (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexpl] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 654863
- #3 Search ((Transplantation, Autologous[MH] AND Stem Cell Transplantation[MH]) OR ((autologous[tiab] AND transplant\*[TIAB]) AND stem[TIAB]) NOT medline[MH])) 17376
- #4 Search #1 AND #2 AND #3 28

本改訂時の新規抽出文献数：28 件

抽出後追加文献数：3 件

本 CQ への新規追加採用文献数：6 件

◆文献：（○：本改訂にて追加された文献）

- 1) ●Colombat P, Lemevel A, Bertrand P, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(6):417-420 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16951691](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16951691).
- 2) ●Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3865-3870 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16864853](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16864853).
- 3) Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica.* 2008;93(1):147-148 (レベル III)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18166803](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18166803).
- 4) Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4151-4156 (レベル IIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14615443](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14615443).
- 5) ○Kasenda B, Schorb E, Fritsch K, et al. Prognosis after high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in primary CNS lymphoma--a long-term follow-up study. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2670-2675 (レベル IIb)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473593>.
- 6) ○Schorb E, Kasenda B, Atta J, et al. Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Haematologica.* 2013;98(5):765-770 (レベル III)

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23300179>.
- 7) ○Illerhaus G, Kasenda B, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a prospective, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Haematology*. 2016;3(8):e388-e397 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27476790>.
  - 8) ○Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood*. 2015;125(9):1403-1410 (レベル IIa) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25568347>.
  - 9) ○Kasenda B, Ihorst G, Schroers R, et al. High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group. *Leukemia*. 2017;31(12):2623-2629 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28559537>.
  - 10) ○Ferreri AJM, Cwynarski K, Pulczynski E, et al. Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e510-e523 (レベル Ib) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29054815>.

**(維持療法)****CQ9 寛解導入後の維持療法は推奨されるか？****推奨**

寛解導入療法および地固め療法後の維持療法は、一般臨床として推奨される段階ではない。(推奨グレード C2)

**解説**

維持化学療法は寛解導入療法および地固め療法後に、腫瘍の長期制御を目指して行われる。

NABTT が施行した第 II 相試験 (NABTT-9607) では、大量メトトレキサート (methotrexate)

(HD-MTX) (8 g/m<sup>2</sup>) を寛解導入療法とし、完全奏効 (CR) になった症例に HD-MTX による地固めの後維持療法を 28 日毎に 11 回施行し、無増悪生存期間 (PFS) は 12.8 カ月であったと報告されている<sup>1)</sup> (レベル IIa)。最近、経口アルキル化剤で維持療法を行う 3 つの臨床研究が報告された。

NRG Oncology group が施行した RTOG0227 試験は単アームの第 I/II 相試験で、

HD-MTX に rituximab, temozolomide (TMZ) を加えた化学療法後、多分割照射 36 Gy と 10 サイクルの TMZ による維持治療が行われた。主要評価項目の 2 年生存割合は 80.8% であり、2 年 PFS 割合は 63.6% で、遅発性神経毒性は少なく (1/42)、先行の RTOG 9310 試験に比較し有意に優れた治療成績であった<sup>2)</sup> (レベル IIa)。本治療法は初発 PCNSL に対する標準治療の候補であるが、放射線量を減じ維持化学療法を行う本治療の有用性をさらに検証する必要がある。

Nordic Lymphoma Group は、18~65 歳までの若年者 39 例に対しては HD-MTX-Ara-C を基盤に、rituximab, ifosfamide, vincristine (VCR), cyclophosphamide, vindesine, dexamethasone, decycyte を組み合わせ、強化した導入化学療法を 6 サイクル行い、66~75 歳までの高齢者には HD-MTX-Ara-C を基盤に rituximab, TMZ, vindesine, dexamethasone, decycyte を用いた若年者に比べ治療強度を下げた導入化学療法後、奏効したものには TMZ で維持療法をする第 II 相試験を行った<sup>3)</sup>。高齢者では導入化学療法を軽くしても若年者との生存期間に有意な差がなく (2 年 OS, 55.6% vs. 60.7%, p=0.4)、CR 後の再発も高齢者で少ない (28% vs. 63%) ことから、TMZ で維持療法を行うことが有望な治療法であるとしている (CQ12 を参照) (レベル IIa)。

同じく 65 歳以上の高齢者を対象とし、rituximab, HD-MTX, procarbazine, lomustine を併用した初期治療 (R-MPL) と procarbazine による維持療法を施行したドイツの単アーム第 II 相試験では、CR 割合 35.5%、PR 割合 14%、mPFS 10.3 カ月、mOS 20.7 カ月であった<sup>4)</sup> (CQ13 を参照) (レベル IIa)。

現在、維持療法の意義に関してはフランスで HD-MTX 基盤化学療法 (R-MPVA) 後 CR 症例をランダム化し、rituximab, MTX, TMZ による 7 サイクルごとの維持化学療法の有無により再発までの期間を比較する第 III 相試験 (BLOCAGE-01) (NCT02313389) が行われている。また本邦では JCOG 脳腫瘍グループが、初発 PCNSL に対して HD-MTX 療法後ランダム化し、照射

治療群とテモゾロミド併用放射線治療+テモゾロミド維持療法群を比較するランダム化第III相試験（JCOG1114）を実施しており、これらの試験結果による維持療法の有効性の検証が待たれる。

以上より、複数の第II相試験の結果、特に高齢患者において初期治療の強度を減じ、維持療法を行う意義の可能性が示唆されている。しかし、現時点では初期治療後の維持療法の有用性は第III相試験等による検証がされておらず、さらに臨床試験で検証されるべき治療方策であり、よりレベルの高いエビデンスが集積されるまでは、積極的に推奨される段階ではない。

文献検索式：

- #1 Search (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14736
- #2 Search Maintenance Chemotherapy[MH] OR (maintenance[TIAB] NOT medline[SB]) OR Chemotherapy, Adjuvant[MH] 60827
- #3 Search (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) AND humans[MH] 455402
- #4 Search #8 AND #9 AND #10 2

本改訂時の新規抽出文献数：2件

抽出後追加文献数：3件

本CQへの新規追加採用文献数：4件

◆文献：（○本CQへの新規追加採用）

- 1) ○Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1044-1049 (レベルIIa)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12637469](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12637469).
- 2) ○Glass J, Won M, Schultz CJ, et al. Phase I and II Study of Induction Chemotherapy With Methotrexate, Rituximab, and Temozolomide, Followed By Whole-Brain Radiotherapy and Postirradiation Temozolomide for Primary CNS Lymphoma: NRG Oncology RTOG 0227. *J Clin Oncol.* 2016;34(14):1620-1625 (レベルIIa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022122>.
- 3) ○Pulczynski EJ, Kuittinen O, Erlanson M, et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. *Haematologica.* 2015;100(4):534-540 (レベルIIa)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480497>.
- 4) ○Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia.* 2017;31(4):846-852 (レベルIIa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843136>.

**(髄注療法)****CQ10 PCNSL に対する抗がん薬の髄注療法は推奨されるか?****推奨 1**

診断時の髄液細胞診が陰性の症例では髄注は推奨されない。(推奨グレード C2)

**推奨 2**

診断時の髄液細胞診が陽性の症例では髄注を行ってもよい。(推奨グレード C1)

**解説**

PCNSL はしばしばくも膜下腔浸潤をきたすため、大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法に MTX を主とする髄注療法の併用が予防的治療として臨床試験でも施行されてきた。髄注のルートとしては、脳室内 Ommaya reservoir、腰椎穿刺などが挙げられる。しかし、症例対照比較後方視的研究では、MTX 髄注による生存期間延長、腫瘍制御、神経毒性に関する効果は認められなかった<sup>1,2)</sup> (レベル III)。その他、AraC やヒドロコルチゾンも髄注に使用されるが、明らかな治療効果の検証はされていない。

さらに、髄注に伴う合併症として Ommaya reservoir 感染、くも膜炎、白質脳症などが指摘されている。40 症例以上の髄腔内播種陽性症例を検討した複数の報告(陽性率は 10~20%程度が主)からも、播種陽性による生存予後への影響は否定的な結果が多く<sup>3)</sup> (レベル III)、また HD-MTX や大量シタラビン (HD-AraC) により通常殺腫瘍細胞効果に足る髄液内濃度が得られるため、現在進行中の臨床試験では、予防的抗がん薬髄注は含まれないことが一般的となっている。

しかし、初期導入療法に髄注を行わない治療法では、同じ化学療法に髄注を加えた場合と比べ、早期に且つ高率に再発を認めたとする小規模の非比較試験の報告もある<sup>4,5)</sup> (レベル IIb)。髄液細胞診陽性の PCNSL 症例に対しては、MTX を主とする抗がん薬髄注療法が行われることもあるのが実情である。リツキシマブの髄注の効果について症例報告が続き、2016 年に報告された第 II 相臨床試験では、全身薬物療法に加えて、リツキシマブ、MTX、AraC、デキサメサゾン<sup>6)</sup>を脳室内に投与し、奏効率が 94% と高かった<sup>6)</sup> (レベル IIb、リツキシマブ髄注は本邦の保険適用外)。

**文献検索式:**

- #1 Search ((Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14736
- #2 Search (Injections, Spinal[MH] OR "spinal injection"[TIAB] OR "intraspinal injection"[TIAB]) 15090
- #3 Search ((Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR

prospective[TIAB] OR trial[TIAB] AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 633670  
#4 Search (#1 AND #2 AND #3) 7

-  
 本改訂時の新規抽出文献数 : 7 件  
 抽出後追加文献数 : 0 件  
 本 CQ への新規追加採用文献数 : 1 件

◆文献 : (○ : 本改訂にて追加された文献)

- 1) ●Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology*. 2002;58(10):1513-1520 (レベル III)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12034789](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12034789).
- 2) Khan RB, Shi W, Thaler HT, et al. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol*. 2002;58(2):175-178 (レベル III)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12164690](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12164690).
- 3) Kiewe P, Fischer L, Martus P, et al. Meningeal dissemination in primary CNS lymphoma: diagnosis, treatment, and survival in a large monocenter cohort. *Neuro Oncol*. 2010;12(4):409-417 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308318>.
- 4) Pels H, Juergens A, Glasmacher A, et al. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. *J Neurooncol*. 2009;91(3):299-305 (レベル IIb)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18931887](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18931887).
- 5) Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4489-4495 (レベル IIb)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14597744](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14597744).
- 6) ○Qian L, Zhou C, Shen J, et al. Treatment of newly diagnosed B-cell origin primary CNS lymphoma with systemic R-IDARAM chemotherapy and intrathecal immunochemotherapy. *Oncotarget*. 2016;7(18):25783-25790 (レベル IIb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27029056>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5041943/pdf/oncotarget-07-25783.pdf>.

**（BBBD）**

**CQ11 PCNSL に対して血液脳関門破綻療法（BBBD）を併用した化学療法は推奨されるか？**

推奨

PCNSL に対する血液脳関門破綻療法（BBBD）併用化学療法は、血管内治療などの特殊な治療技術を要し、現状では試験的治療の段階にある。（推奨グレード C2）

**解説**

血液脳関門を開放し、薬剤の脳実質内到達度を亢進する目的で血液脳関門破綻療法（blood-brain barrier disruption : BBBD）を併用した化学療法が試みられてきている<sup>1,2)</sup>（レベル IIb, IV）。近年の主たる薬剤は D-マンニトールを用いた治療法であるが、MTX を動注する治療経験が最近報告された。149 症例での成績は、CR が 57.8%、生存期間中央値が 3.1 年であった<sup>3)</sup>（レベル III）。BBBD は治療方法が複雑であり、特殊な専門治療チームの存在が欠かせないことから、一般化は難しいと考えられる。

**文献**

- 1) Neuwelt EA, Goldman DL, Dahlborg SA, et al. Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption: prolonged survival and preservation of cognitive function. J Clin Oncol. 1991;9(9):1580-1590 (レベル IIb)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1875220](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1875220).
- 2) Neuwelt EA, Diehl JT, Vu LH, et al. Monitoring of methotrexate delivery in patients with malignant brain tumors after osmotic blood-brain barrier disruption. Ann Intern Med. 1981;94(4 pt 1):449-454 (レベル IV)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=6782926](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6782926).
- 3) Angelov L, Doolittle ND, Kraemer DF, et al. Blood-brain barrier disruption and intra-arterial methotrexate-based therapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma: a multi-institutional experience. J Clin Oncol. 2009;27(21):3503-3509 (レベル III)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19451444](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19451444).



**(高齢者治療)****CQ12 高齢者 PCNSL に対してどのような治療法が推奨されるか？****推奨**

遅発性中枢神経障害の発生を軽減するため、高齢者における初発時の治療として、大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法を基盤とした導入化学療法後完全奏効 (CR) となった症例については、全脳照射を減量ないし待機とした治療法を考慮する。 (推奨グレード C1)

**解説**

60 歳以上あるいは 70 歳以上の高齢者 PCNSL 症例に対しての治療は、全脳照射により高率に遅発性中枢神経障害の出現が生じるなど、未だ確立していない。

治療後の遅発性神経毒性 (delayed neurotoxicity) は、進行性の認知障害など、腫瘍の再発がなくとも急速に患者の QOL を低下させる主因となり、その原因の一つに全脳照射が挙げられ、近年高齢者 PCNSL 例に対する治療の開発動向は非照射化学療法が主体となっている。高齢者では HD-MTX 療法の毒性が懸念されるが、grade 3~4 の有害事象は 10%未満であり、腎機能、MTX 血中濃度のモニター・管理を適切にすれば、腎機能に応じた用量の調整を行う必要はあるものの HD-MTX 療法は遂行可能である<sup>1)</sup>。

60 歳以上の初発高齢者 PCNSL を対象とした 1996~2014 年の前方視的および後方視的研究から 13 研究 (405 例) を抽出し、さらに 378 例の症例を追加した計 783 例を対象としたメタアナリシス<sup>2)</sup>の結果では、KPS が 70 以上で予後が良いことが示されている。また HD-MTX を基盤とする化学療法により生存期間は延長し、さらに多剤併用 HD-MTX 療法の方が HD-MTX 単独療法より PFS は有意に改善し OS も良好であった。さらに HD-MTX に 2 剤以上の経静脈的化学療法を加えた積極的治療と、HD-MTX に 1 剤の経口アルキル化剤 (プロカルバジン (PCZ) あるいはテモゾロミド (TMZ)) を加えた治療を比較したところ、積極的治療を行っても奏効割合や生存期間に有意な影響は及ぼさないことが示され、HD-MTX には経口アルキル化剤の併用が推奨される結果であった。さらに放射線治療を加えると、とりわけ KPS 70 未満の患者に対しては無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) の延長に寄与するが、遅発性神経毒性のリスクが有意に増強することが示されている<sup>2)</sup> (レベル III)。この結果から、高齢者にも HD-MTX 療法が可能であれば行うべきであり、さらに 1 剤のアルキル化剤を加えることも勧められる。

現時点で唯一の第 III 相試験である G-PCNSL-SG-1 のサブ解析の報告では、HD-MTX 基盤化学療法に対する奏効割合 (44% 対 57%, p=0.016)、PFS (4 カ月 対 7.7 カ月, p=0.014)、OS (12.5 カ月 対 26.2 カ月, p<0.001) はいずれも有意に 70 歳未満に比べ 70 歳以上の高齢者で不良であった。Grade 3/4 の白血球減少も高齢者で有意に多かった (34% 対 21%, p=0.007)。また化学療法で CR になった症例でも 70 歳以上の高齢者では早期に再発しており (16.1 カ月 対 35 カ月, p=0.024)、予後改善には地固め療法、あるいは維持療法が必要であるという結果である<sup>3)</sup> (レベル III)。

フランスのグループ (ANOCEF-GOELAMS) は 60 歳以上の高齢者を対象とした初のランダム化第 II 相試験で、2 つの HD-MTX を基盤とした化学療法レジメンを比較しており、MPV-A (MTX + PCZ + ビンクリスチン, シタラビン (AraC)) 療法の方が HD-MTX + TMZ に比較し統計的有意差はないものの PFS 中央値 (mPFS) : 9.5 カ月 対 6.1 カ月, mOS : 31 カ月 対 14 カ月と治療成績のよいことを報告した<sup>4)</sup> (レベル Ib)。両者の毒性は中等度と差はなく、遅発性神経毒性は認められず、同グループは今後高齢者 PCNSL に対する標準治療群として MPV-A を基本にした治療開発を推奨している。また前述のように、少数例ではあるが、R-MPV 療法に低線量全脳照射 (23.4 Gy) と Ara-C による地固めを行う治療<sup>5)</sup>や、リツキシマブ、HD-MTX、TMZ (MT-R) による導入療法後エトポシドと HD-Ara-C (EA) による地固め療法で照射は回避する治療法<sup>6)</sup>は比較的 performance status がよい高齢者に対して有望である (CQ5 参照)。

65 歳以上を対象とし、HD-MTX、PCZ、ロムスチンに リツキシマブを併用した寛解導入化学療法 (R-MPL) と PCZ による維持療法を施行したドイツでの単アーム第 II 相試験 (PRIMAIN 試験) においては、CR 割合は 35.5%、PR 割合 14%、mPFS 10.3 カ月、mOS 20.7 カ月であった。なお初期治療で感染症の合併症が多かったため途中でプロトコール治療からロムスチンが除かれた (R-MP)。R-MPL と R-MP で予後には差はなく、grade 3 以上の有害事象は R-MPL で 87%、R-MP で 71.1%、toxic death は R-MPL で 10.1%、R-MP で 5.3% にみられ、高齢者には R-MP 療法が遂行可能であると結論した<sup>7)</sup> (レベル IIa)。

最近、Nordic Lymphoma Group は 18~65 歳までの若年者に対してはリツキシマブ、HD-MTX-AraC を基盤に多剤で強化した寛解導入化学療法を行い、66~75 歳までの高齢者には若年者に比べ治療強度を下げた寛解導入化学療法後、奏効したものには TMZ による維持治療を行う第 II 相試験を施行した<sup>8)</sup>。導入化学療法終了後の全奏効割合 (overall response rate) は若年者 69.2%、高齢者 80.8%、2 年の生存割合は若年者で 60.7%、高齢者 55.6%、OS 中央値 (mOS) はいずれの年齢群でも未到達であり、2 年-PFS は若年者で 33.1%、高齢者で 44.4% であった。一方、高齢者では 11% の治療関連死を認め HD-AraC に起因するものであった。生存期間は高齢者において劣っておらず、CR 後の再発も高齢者で少ない (28% vs. 63%) ことから、高齢者では若年者よりも導入化学療法の強度を下げ、TMZ で維持療法を行うことが期待される治療法であると結論している (レベル IIa)。現在、維持療法の意義に関しては、HD-MTX 基盤化学療法 (R-MPVA) 後 CR 症例をランダム化しリツキシマブ、MTX、TMZ による 7 カ月ごとの維持化学療法の有無で再発までの期間を比較する第 III 相試験 (BLOCAGE-01 (NCT02313389)) がフランスで行われており、その結果が待たれる。

以上より、高齢者 PCNSL に対しても腎機能をモニターし毒性を減らす管理を適切に行えば、HD-MTX を基盤とした化学療法は可能である。全脳照射による遅発性中枢神経障害の発生を避けるため、寛解導入化学療法後 CR になった症例には、通常線量の全脳照射は再発まで待機あるいは避けるべきであり、低線量全脳照射 (23.4 Gy) は考慮してもよいと考えられる。高齢者は導入化学療法で CR になってもいまだ PFS は短く、予後改善のためには安全で効果のある地固め療法

や維持化学療法の開発が必要と考えられる。

文献検索式：

#1 (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14663

#2 (Aged[MH] OR elderly[tiab]) 2713925

#3 (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 656336

#4 #1 AND #2 AND #3 125

本改訂時の新規抽出文献数：125件

抽出後追加文献数：0件

本CQへの新規追加採用文献数：7件

◆文献：（○：本改訂にて追加された文献）

- 1) ●Jahnke K, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate toxicity in elderly patients with primary central nervous system lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16(3):445-449 (レベル III)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15653703](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15653703).
- 2) ○Kasenda B, Ferreri AJ, Marturano E, et al. First-line treatment and outcome of elderly patients with primary central nervous system lymphoma (PCNSL)--a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1305-1313 (レベル III)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25701456>.
- 3) ○Roth P, Martus P, Kiewe P, et al. Outcome of elderly patients with primary CNS lymphoma in the G-PCNSL-SG-1 trial. *Neurology.* 2012;79(9):890-896 (レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895585>.
- 4) ○Omuro A, Chinot O, Taillandier L, et al. Methotrexate and temozolomide versus methotrexate, procarbazine, vincristine, and cytarabine for primary CNS lymphoma in an elderly population: an intergroup ANOCEF-GOELAMS randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2015;2(6):e251-259 (レベル Ib) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688235>.
- 5) ○Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3971-3979 (レベル IIa)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101038>.
- 6) ○Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3061-3068 (レベル IIa)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569323>.
- 7) ○Fritsch K, Kasenda B, Schorb E, et al. High-dose methotrexate-based immuno-chemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study). *Leukemia.* 2017;31(4):846-852 (レベル IIa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27843136>.
- 8) ○Pulczynski EJ, Kuitinen O, Erlanson M, et al. Successful change of treatment strategy in elderly patients with primary central nervous system lymphoma by de-escalating

induction and introducing temozolomide maintenance: results from a phase II study by the Nordic Lymphoma Group. Haematologica. 2015;100(4):534-540 (レベル IIa)  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25480497>.

**(IOL 治療法)****CQ13 眼球内リンパ腫にはどのような治療法があるか？****推奨 1**

眼球内リンパ腫の眼球内病変は、放射線照射が推奨される。(推奨グレード C1)

**推奨 2**

眼球内リンパ腫の眼球内病変には、メトトレキサート (methotrexate: MTX) の硝子体注射を試みてもよい (保険適用外)。(推奨グレード C1)

**解説**

眼球内リンパ腫は、原発性と続発性に分けられる。続発性は全身のリンパ腫の眼球内転移であり、主に血行性に脈絡膜に病変を生じる。原発性の眼球内リンパ腫は、PCNSL の亜型として位置づけられており、病変は硝子体、網膜および網膜下、視神経に生じる。そのため、現在では原発性眼球内リンパ腫を硝子体網膜リンパ腫 (primary vitreo-retinal lymphoma : VRL) と呼称することが多い。本ガイドラインは原発性 VRL が対象であるが、慣習的に用いられている眼球内リンパ腫の呼称を用いる。

PCNSL 症例ではしばしば眼球内リンパ腫を認める (約 10~20%)。腫瘍細胞浸潤は主に硝子体、網膜および網膜下、視神経のいずれにも生じうる。約半数の症例で霧視感、視野・視覚障害を訴える。したがって、PCNSL 症例に対してはスリットランプ検査を含む眼科的精査が必須であり、International PCNSL Collaborative Group (IPCG) によるステージング精査に含まれている<sup>1)</sup> (レベル V)。また、National Eye Institute の診断指針にも述べられている<sup>2)</sup> (レベル V)。脳病変を伴わない眼球内リンパ腫単独の症例もあるが、ぶどう膜炎との鑑別がしばしば困難である。眼球内リンパ腫単独症例は、脳や脳脊髄液 (cerebro-spinal fluid : CSF) への浸潤をきたす high risk 群であり、未治療の場合、脳内への再発の根源となりやすい。

眼球は薬剤の到達性に劣るため、放射線照射もしくは MTX の硝子体内局注療法 (保険適用外) が初回治療として用いられる<sup>3)</sup>。眼球内病変に対する治療法としては、放射線照射は有効であり、病巣の制御としては優れている<sup>4)</sup> (レベル III)。歴史的に眼球内リンパ腫は PCNSL の亜型であることから眼球と脳全体を含む照射野が一般的に使用されてきた<sup>5)</sup> (レベル III)。実際、眼球内リンパ腫の 60~85% で 29 カ月以内に頭蓋内再発をきたすという報告もある<sup>6,7)</sup> (レベル III)。一方で脳に再発してもその時点で治療可能であることから、予防的全脳照射を行わずに、眼球に限局した照射野を用いるという考え方もある<sup>3,8,9)</sup> (レベル III, V)。両照射法を比較した臨床研究は存在しないためその優劣は定まっていない<sup>10)</sup>。後者の場合、多くの症例では両側眼球に腫瘍進展がみられるため両側眼球を含んだ照射野が用いられる。しかしながら病変が片眼にのみ限局している場合には病側に限局した照射野が用いられることもある。その際、対側眼に再発した場合に再度照射が行えるようビーム入射方向を工夫する必要がある。照射線量は 30~36Gy 程度が

用いられる<sup>3,10)</sup> (レベル III, V)。

薬物療法に関しては、MTX やシタラピン (AraC) の全身投与 (大量療法) により眼球内にも薬剤は到達するが、至適濃度の獲得は不確定であり、再発も多いとされる<sup>11)</sup> (レベル IIb)。MTX の硝子体内局注療法は、ほぼ 100% 奏効という有効性を示すが、生存期間の延長効果はみられず、高率で眼合併症をきたし (73%)、かつ視力障害も 27% の症例で認められるとの報告がある<sup>12,13)</sup> (レベル III)。また最近ではリツキシマブの硝子体内局注療法も試みられている<sup>14)</sup> (レベル IV)。眼球内リンパ腫を合併する PCNSL の最大のシリーズ (221 症例の解析) では、眼球内リンパ腫を認めない PCNSL 症例群の予後と同様であり、眼局所治療により無再発期間は延長するが生命予後は改善しなかったと報告されている<sup>8)</sup> (レベル III)。

生命予後は中枢神経病変の有無に依存するため、眼球内病変の制御に加えて中枢神経病変の予防が期待される。IPCG による眼球内リンパ腫のシリーズでは、83 症例での治療内容 (全身化学療法か全脳照射・硝子体注射などの局所療法) による中枢神経系への再発率や予後の差は明らかではなかったとしている<sup>15)</sup> (レベル III)。欧州の多施設共同研究も同様に 78 症例で眼局所治療群、全身治療群、局所と全身治療の併用群で中枢神経系への再発率や予後の差はなかったとしている<sup>16)</sup> (レベル III)。一方で、MTX の硝子体内局注で眼病変消褪後に MTX 大量療法を追加することにより中枢神経病変の発症が予防される可能性が報告されている<sup>17,18)</sup> (レベル IIb)。また R-MPV 療法 (リツキシマブ, MTX, プロカルバジン, ピンクリスチン) と放射線治療の併用も試みられている<sup>19)</sup> (レベル IV)。

(註: 今回の論文検索の期間後、単アーム試験として R-MPV+MTX 硝子体内局注療法+放射線全脳照射による成績が報告されている<sup>19)</sup> (レベル IIa) 。)

したがって、現状では、眼球内リンパ腫に対しての標準的治療法は確立していないが、放射線照射以外の治療法として、眼内病変は MTX 硝子体内局注治療で制御可能であり、大量 MTX もしくは R-MPV 療法を併用することで中枢神経病変の出現を予防できる可能性がある。現時点では中枢神経病変の有無、年齢や併発疾患などの患者背景、硝子体局所治療による眼合併症などの病状を考慮して、症例により治療選択を行うことが望ましい。

註: MTX の眼内 (硝子体内) 注射は保険適用外。

文献検索式:

#1 Intraocular Lymphoma[MH] OR ((vitreoretinal[TIAB] OR subconjunctival[TIAB] OR intraocular) AND lymphoma\*[TIAB]) 709  
 #2 (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexpl] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) 656642  
 #3 #1 AND #2 37

本改訂時の新規抽出文献数: 37 件

コメントの追加 [y1]: 文献 18 ですが、次々行で「レベル IV」となっており、どちらが正しいか不明です。

コメントの追加 [y2]: 同上

抽出後追加文献数 : 8 件

本 CQ への新規追加採用文献数 : 9 件

◆文献 : (○ : 本改訂にて追加された文献)

- 1) Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJ, et al. Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5034-5043 (レベル V)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15955902](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15955902).
- 2) Nussenblatt RB, Chan CC, Wilson WH, et al. International Central Nervous System and Ocular Lymphoma Workshop: recommendations for the future. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14(3):139-144 (レベル V)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16827214](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16827214).
- 3) ○Chan CC, Sen HN. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma. *Discov Med.* 2013;15(81):93-100 (レベル ●)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23449111>.
- 4) Ferreri AJ, Blay JY, Reni M, et al. Relevance of intraocular involvement in the management of primary central nervous system lymphomas. *Ann Oncol.* 2002;13(4):531-538 (レベル III)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12056702](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12056702).
- 5) Akpek EK, Ahmed I, Hochberg FH, et al. Intraocular-central nervous system lymphoma: clinical features, diagnosis, and outcomes. *Ophthalmology.* 1999;106(9):1805-1810 (レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10485554>.
- 6) ○Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist.* 2011;16(11):1589-1599 (レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22045784>.
- 7) ○Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;242(11):901-913 (レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15565454>.
- 8) ●Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group Report. *Neurology.* 2008;71(17):1355-1360 (レベル III)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18936428](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18936428).
- 9) ○Teckie S, Yahalom J. Primary intraocular lymphoma: treatment outcomes with ocular radiation therapy alone. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(4):795-801 (レベル ●)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23822539>.
- 10) ○Yahalom J, Illidge T, Specht L, et al. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(1):11-31 (レベル ●)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25863750>.
- 11) Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, et al. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2003;9(2):711-715 (レベル II b)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12576439](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12576439).

コメントの追加 [y3]: 青字部分 : CQ13 の文献ですが、レベルが入っていませんでしたので本文から類推できる範囲で入れました。ご確認ください。  
赤字部分 : 文献 3, 9, 10, 18 は不明でしたので「●」にしてあります。ご確認ください。

- 12) Frenkel S, Hendler K, Siegal T, et al. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(3):383-388 (レベルIII)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=18303160](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18303160).
- 13) ●Smith JR, Rosenbaum JT, Wilson DJ, et al. Role of intravitreal methotrexate in the management of primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Ophthalmology*. 2002;109(9):1709-1716 (レベルIII)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12208721](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12208721).
- 14) Itty S, Pulido JS. Rituximab for intraocular lymphoma. *Retina*. 2009;29(2):129-132 (レベルIV)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=19202422](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19202422).
- 15) Grimm SA, Pulido JS, Jahnke K, et al. Primary intraocular lymphoma: an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group Report. *Ann Oncol*. 2007;18(11):1851-1855 (レベルIII)  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17804469](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17804469).
- 16) ○Riemens A, Bromberg J, Touitou V, et al. Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma: a 17-center European collaborative study. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(2):191-197 (レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412269>.
- 17) ○Akiyama H, Takase H, Kubo F, et al. High-dose methotrexate following intravitreal methotrexate administration in preventing central nervous system involvement of primary intraocular lymphoma. *Cancer Sci*. 2016;107(10):1458-1464 (レベルIIb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27412324>.
- 18) ○Cheah CY, Milgrom S, Chihara D, et al. Intensive chemoimmunotherapy and bilateral globe irradiation as initial therapy for primary intraocular lymphoma. *Neuro Oncol*. 2016;18(4):575-581 (レベル●)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26487691>.
- 19) ○Kaburaki T, Taoka K, Matsuda J, et al. Combined intravitreal methotrexate and immunochemotherapy followed by reduced-dose whole-brain radiotherapy for newly diagnosed B-cell primary intraocular lymphoma. *Br J Haematol*. 2017;179(2):246-255 (レベルIIa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28699673>.



**(再発治療)****CQ14 再発 PCNSL に対し、どのような治療法が推奨されるか？****推奨 1**

大量メトトレキサート (HD-MTX) 療法を含む初期治療により長期間の奏効が得られた患者では、HD-MTX 療法を含む治療を試みてよい。 (推奨グレード C1)

**推奨 2**

初回治療で全脳照射を行っていない場合、もしくは追加照射が可能な場合には再発時に全脳照射を行ってもよい。 (推奨グレード C1)

**解説**

PCNSL の多くは初期治療後の CR にもかかわらず再発を余儀なくされる。また 10% に近い症例では、全身性の再発をきたす。再発時の PCNSL に対する有効な標準治療法は未だ確立しておらず、エビデンスレベルの高い前方視的臨床試験も乏しい。

初発時に HD-MTX 療法が奏効し、一定の期間の奏効が得られた場合 HD-MTX 療法を含む二次治療は合理的な選択肢となる。Plotkin らの後方視的解析では、MTX を含む初回治療後、中央値 24.4 カ月で再発した PCNSL 患者に対して、HD-MTX による再治療の奏効割合は 91% (20/22)、2 回目の再治療では 100% (4/4) であり、全生存期間中央値 (MST) も初回再発後 61.9 カ月と良好であった<sup>1)</sup> (レベル III)。Pentosova らの後方視的解析でも MPV (MTX+プロカルバジン+ビンクリスチン) 療法に代表される HD-MTX を含む初回治療に奏効した後再発した 39 人に対して、診断後中央値 26 カ月の時点で HD-MTX を含む再治療 (うち 6 人は HD-MTX 単独) の奏効割合は 85%、完全奏効割合は 75% で、無増悪生存期間中央値 (mPFS) は 16 カ月、生存期間中央値 (MST) は 41 カ月であった<sup>2)</sup> (レベル III)。

この他に再発 PCNSL に対して効果が確認されている治療に、シタラビン (AraC) 大量療法や AraC 大量を含む多剤併用化学療法が挙げられる。Soussain らは、再発・難治性 PCNSL に対して AraC 大量療法とエトボシドの併用療法 (CYVE) を行い、22 人中 8 人で CR、4 人で PR が得られ、その後、自家移植併用大量化学療法が行われた<sup>3)</sup> (レベル III)。全身性非ホジキンリンパ腫の再発・難治例に対して広く用いられている AraC 大量療法を含む多剤併用化学療法 (ESHAP 療法や DHAP 療法) の、再発 PCNSL に対する有効性が後方視研究により示唆されている (22 人、奏効割合 59%)<sup>4)</sup> (レベル III)。この他に再発 PCNSL を対象とした HD-MTX 療法や AraC 大量療法を含まない多剤併用化学療法として、リツキシマブ、イホマミド、エトボシド併用療法 (R-IE) の有用性も後方視研究により示唆されている<sup>5)</sup> (レベル III)。なお、再発時の自家移植併用大量化学療法については、CQ9 を参照のこと。

再発腫瘍に対して放射線治療は有効な救済治療である<sup>6)</sup> (レベル III)。再発あるいは治療抵抗性 PCNSL に対し全脳照射単独療法は画像上の奏効割合が 74~79% と報告されており、照射後の

MSTは10.9カ月から16カ月である<sup>7-9)</sup> (レベルIII~IV)。その照射法については初回治療に全脳照射が使われなかった場合と使われた場合に分けて考える必要がある。前者の場合は初回治療に準じ、全脳照射を軸として考える必要がある。後者の場合には初回治療で用いられた線量によっては全脳への再照射は困難な場合が多い。その場合は定位照射を含めた局所照射が行われることがある<sup>10)</sup> (レベルIII)。

再発PCNSLに対して、テモゾロミド (temozolomide : TMZ) (現在PCNSLに対しては保険適用外) 単独療法は25%の奏効割合を示した<sup>11)</sup> (レベルIIa)。リツキシマブ+TMZの第II相試験も報告されており、奏効割合53%、MST14カ月であった<sup>12)</sup> (レベルIIb)。TMZはPCNSLには適応はないものの、期待される治療薬の一つである<sup>13)</sup> (レベルIII)。この他、葉酸拮抗薬ペメトレキセド (PCNSLに対しては保険適用外) の単独療法は、再発・難治性PCNSLに対して奏効割合55%、mPFS5.7カ月、MST10.1カ月であった<sup>14)</sup> (レベルIIa)。

その他の新規治療薬としては、PCNSLではPD-L1遺伝子異常に伴いPD-L1の発現が亢進していることから、抗PD-1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待されている。同様に、PCNSLではCD79BやMYD88などの遺伝子の変異が高率にみられ、B細胞受容体下流のシグナル伝達系が活性化していることから、ブルトンチロシンキナーゼ (BTK) 阻害薬の効果が期待されている。これらの薬剤については少人数での検討の後、多数例での前向き臨床試験が進行しており、今後、再発・難治性PCNSLに対する治療選択肢に加わることが期待される。

文献検索式：

#1 (Central Nervous System Neoplasms[MH] AND Lymphoma[MH]) OR ((PCNSL[TIAB] OR "primary central nervous system lymphoma" [TIAB] OR CNS[TIAB] OR (primary[TIAB] AND brain[tiab] AND lymphoma[TIAB]) NOT MEDLINE[SB])) 14692

#2 Neoplasm Recurrence, Local[MH] OR ((recurrence\*[TIAB] OR relapse\*[TIAB]) NOT medline[SB]) 142172

#3 (Randomized Controlled Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Cohort Studies[MH:noexp] OR Follow-Up Studies[MH] OR Prospective Studies[MH] OR Clinical Trial, Phase II[PT] OR Clinical Trial, Phase III[PT] OR Clinical Trial, Phase IV[PT] OR Clinical Trial[PT] OR prospective[TIAB] OR trial[TIAB]) AND (2011/4[PDAT]:2017/03[PDAT]) NOT (Animals[MH] NOT Humans[MH]) 641790

#4 #1 AND #2 AND #3 64

本改訂時の新規抽出文献数：64件

抽出後追加文献数：9件

本CQへの新規追加採用文献数：6件

◆文献：(○：本改訂にて追加された文献)

- 1) ●Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. Clin Cancer Res. 2004;10(17):5643-5646 (レベルIII) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355887>.
- 2) Pentsova E, Deangelis LM, Omuro A. Methotrexate re-challenge for recurrent primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol. 2014;117(1):161-165 (レベルIII) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24481997>.

- 3) ○Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. J Clin Oncol. 2001;19(3):742-749 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157026>.
- 4) ○del Rio MS, Choquet S, Hoang-Xuan K, et al. Platine and cytarabine-based salvage treatment for primary central nervous system lymphoma. Journal of neuro-oncology. 2011;105(2):409-414 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21656329>.
- 5) ○Mappa S, Marturano E, Licata G, et al. Salvage chemoimmunotherapy with rituximab, ifosfamide and etoposide (R-IE regimen) in patients with primary CNS lymphoma relapsed or refractory to high-dose methotrexate-based chemotherapy. Hematol Oncol. 2013;31(3):143-150 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161567>.
- 6) ○Langner-Lemercier S, Houillier C, Soussain C, et al. Primary CNS lymphoma at first relapse/progression: characteristics, management, and outcome of 256 patients from the French LOC network. Neuro Oncol. 2016;18(9):1297-1303 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951382>.
- 7) ●Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol. 2010;67(3):291-297 (レベル IV) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20212226](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20212226).
- 8) Hottinger AF, DeAngelis LM, Yahalom J, et al. Salvage whole brain radiotherapy for recurrent or refractory primary CNS lymphoma. Neurology. 2007;69(11):1178-1182 (レベル III) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17846417](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17846417).
- 9) Khimani NB, Ng AK, Chen YH, et al. Salvage radiotherapy in patients with recurrent or refractory primary or secondary central nervous system lymphoma after methotrexate-based chemotherapy. Ann Oncol. 2011;22(4):979-984 (レベル III) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20935059](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20935059).
- 10) ○Shin SM, Silverman JS, Bowden G, et al. Relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma radiosurgery: Report of the International Gamma Knife Research Foundation. J Radiosurg SBRT. 2017;4(4):247-253 (レベル III) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296450>.
- 11) Reni M, Mason W, Zaja F, et al. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. Eur J Cancer. 2004;40(11):1682-1688 (レベル IIa) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15251157](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15251157).
- 12) Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, et al. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. Neurology. 2004;63(5):901-903 (レベル IIb) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15365145](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15365145).
- 13) Omuro AM. Is single-agent temozolomide the treatment of choice for recurrent primary central nervous system lymphoma? Nat Clin Pract Oncol. 2007;4(9):514-515 (レベル III) [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17622233](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17622233).
- 14) ○Raizer JJ, Rademaker A, Evens AM, et al. Pemetrexed in the treatment of relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma. Cancer. 2012;118(15):3743-3748 (レベル IIa) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179954>.

# 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



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の開示する (<https://www.jsn-o.com/guideline3/index3.html> 参照)。

(資料29)

会議日	会議名	場所	時間
20190413	第四回十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会	ビジョンセンター東京駅前 701 東京都中央区八重洲1-8-17 新槇町ビル7F	10:00～12:00
20190420	陰茎癌診療ガイドライン作成委員会全体会議	名古屋国際会議場 4号館 3階「437」 名古屋市熱田区熱田西町1番1号	17:00～19:0
20190518	第42回脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会	ヨコハマ グランド インターコンチネンタルホテル 3F カンヌ 神奈川県横浜市西区みなとみらい 1-1-1	7:00～8:30
20190629	第1回班会議小寺班	AP東京八重洲通り 12階Jルーム 東京都中央区京橋1丁目10番7号KPP八重洲ビル	10:00-12:00
20190703	診療ガイドラインオンデマンドセミナー	日本医療機能評価機構 10階大会議室 東京都千代田区神田三崎町1-4-17東洋ビル	13:00-17:00
20190706	第43回脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会	国立がん研究センター 新研究棟1Fセミナールーム 東京都中央区築地 5-1-1	16:00～18:00
20190718	十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会外科治療グループ	TKP品川カンファレンスセンター 東京都港区高輪3丁目-26-33京急第10ビル	17:00～19:00
20190803	成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的診療のガイドライン』第2版作成ワーキンググループ プロジェクト会議	TKP東京駅セントラルカンファレンスセンター 12階 東京都中央区八重洲1-8-16 新槇町ビル	9:00～12:00
20190914	胚細胞腫ガイドライン作成WG会議	大阪総合医療センター 3階さくら特別会議室 大阪市都島区都島本通2-13-22	15:00～
20190915	胚細胞腫ガイドライン作成WG会議	第一三共 品川R&Dセンター 大会議室 東京都品川区広町1-2-58	10:30～
20190922	第五回十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会	ビジョンセンター東京駅前 703 東京都中央区八重洲1-8-17 新槇町ビル7F	10:00～12:00
20191012	第44回脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会	リーガロイヤルホテル大阪 タワーウイング2階 牡丹の間 大阪市北区中之島5-3-68	7:00～8:30
20191023	第2回後腹膜肉腫診療ガイドライン作成委員会およびSR講習会	八重洲博多ビル3階 会議室6 福岡市博多区博多駅東2丁目18番30号	16:00～18:30
20191024	陰茎癌診療ガイドライン作成委員会 第二回全体会議	福岡サンパレスホテル&ホール 4階 第3会議室 福岡市博多区築港本町2-1	18:00～19:30

20191122	第2回 十二指腸癌診療ガイドライン外科治療グループ会議	神戸ポートピアホテル本館B1階 布引 神戸市中央区港島中町6-10-1	17:15～19:00
20191226	十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会 第3回化学療法グループ会議	TKPガーデンシティPREMIUM名古屋新幹線口バンケットルーム7E 名古屋市中村区椿町1-16 井門名古屋ビル7階	18:00～21:00
20200111	脳腫瘍診療ガイドライン Gr.II/III ガイドライン委員会	国立がん研究センター 管理棟1F 第三会議室 東京都中央区築地5-1-1	10:00～14:00
20200118 ×会議	Minds診療ガイドライン合同勉強会	東京国際フォーラム ガラス棟G40 東京都千代田区丸の内3丁目5番1号	18:00～21:00
20200111	脳腫瘍診療ガイドライン Gr.II/III ガイドライン委員会	国立がん研究センター 管理棟1F 第三会議室 東京都中央区築地5-1-1	10:00～14:00
20200121	「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」についての打ち合わせ	品川駅徒歩3分45平米明るい会議室 東京都港区高輪3-25-27	14:30～16:30
20200205 ×会議	Mindsによるメタ解析勉強会	日本医療機能評価機構 10階 大会議室 東京都千代田区三崎町1-4-17 東洋ビル	17:00～18:30
20200223	第六回十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会	TKP東京駅セントラルカンファレンスセンター カンファレンスルーム 10階 東京都中央区八重洲1-8-16 新槇町ビル	10:00～16:00
20200329 中止	第七回十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会 中止	TKP東京駅セントラルカンファレンスセンター カンファレンスルーム 10階 東京都中央区八重洲1-8-16 新槇町ビル	12:30～16:00 中止

議事録あり

議事録あり

議事録あり

江頭さん ✓

議事録あり

議事録あり

角嶋先生 ✓

議事録あり

江頭さん ✓

議事録あり

岡田先生 ✓

議事録あり

議事録あり

江頭さん ✓

議事録あり

江頭さん ✓

議事録あり

議事録あり

江頭さん ✓

議事録あり

岩田先生 ✓

議事録あり



議事録あり

議事録あり

議事録あり

議事録あり

議事録あり

議事録あり

会議室キャンセル代のみ支払済

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## &lt;ガイドライン&gt;

- ・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

## &lt;論文&gt;

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sonohara F, Inokawa Y, Hayashi M, Yamada S, Sugimoto H, Fujii T, <b>Kodera Y</b> , Nomoto S.	Prognostic value of long non-coding RNA HULC and MALAT1 following the curative resection of hepatocellular carcinoma.	Sci Rep.	7(1)	16142	2017
Kanda M, Murotani K, Sugimoto H, Miwa T, Umeda S, Suenaga M, Hayashi M, Hattori N, Tanaka C, Kobayashi D, Yamada S, Fujiwara M, <b>Kodera Y</b> .	An integrated multigene expression panel to predict long-term survival after curative hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma.	Oncotarget et.	8(41)	71070-71079	2017
Miwa T, Kanda M, Tanaka H, Tanaka C, Kobayashi D, Umeda S, Iwata N, Hayashi M, Yamada S, Fujii T, Fujiwara M, <b>Kodera Y</b> .	FBXO50 Enhances the Malignant Behavior of Gastric Cancer Cells.	Ann Surg Oncol.	24(12)	3771-3779	2017
Nishikawa K, Takahashi T, Takaishi H, Miki A, Noshiro H, Yoshikawa T, Nishida Y, Iwasa S, Miwa H, Masuishi T, Boku N, Yamada Y, <b>Kodera Y</b> , Yoshida K, Morita S, Sakamoto J, Saji S, Kitagawa Y.	Phase II study of the effectiveness and safety of trastuzumab and paclitaxel for taxane- and trastuzumab-naïve patients with HER2-positive, previously treated, advanced, or recurrent gastric cancer (JFMC45-1102).	Int J Cancer.	140(1)	188-196	2017
<b>Kodera Y</b> , Takahashi N, Yoshikawa T, Takiguchi N, Fujitani K, Ito Y, Miyamoto K, Takayama O, Imano M, Kobayashi D, Miyashita Y, Morita S, Sakamoto J.	Feasibility of weekly intraperitoneal versus intravenous paclitaxel therapy delivered from the day of radical surgery for gastric cancer: a preliminary safety analysis of the INPACT study, a randomized controlled trial.	Gastric Cancer	20(1)	190-199	2017
Kobayashi D, Ishigure K, Mochizuki Y, Nakayama H, Sakai M, Ito S, Kojima H, Kajikawa M, Ando M, <b>Kodera Y</b> .	Multi-institutional prospective feasibility study to explore tolerability and efficacy of oral nutritional supplements for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy (CCOG1301).	Gastric Cancer	20(4)	718-727	2017

Kanda M, Shimizu D, Tanaka H, Kobayashi D, Hayashi M, Takami H, Niwa Y, Yamada S, Fujii T, Sugimoto H, <b>Kodera Y.</b>	Synaptotagmin XIII expression and peritoneal metastasis in gastric cancer.	Br J Surg.	105(10)	1349-1358	2018
Kanda M, Murotani K, Tanaka H, Miwa T, Umeda S, Tanaka C, Kobayashi D, Hayashi M, Hattori N, Suenaga M, Yamada S, Nakayama G, Fujiwara M, <b>Kodera Y.</b>	Integrated multigene expression panel to prognosticate patients with gastric cancer.	Oncotarget.	9(27)	18775-18785	2018
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, <b>Kodera Y.</b>	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
Yoshida K, <b>Kodera Y.</b> , 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, <b>Kodera Y.</b>	Detection of indocyanine green fluorescence to determine tumor location during laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: Results of a prospective study.	Asian J Endosc Surg.	13(2)	160-167	2019
Tanaka C, Kanda M, Murotani K, Yoshikawa T, Cho H, Ito Y, Matsui T, Nakayama H, Yamada T, Kobayashi D, Fujiwara M, <b>Kodera Y.</b>	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
<b>Kodera Y.</b> , 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
Misawa K, Mochizuki Y, Sakai M, Teramoto H, Morimoto D, Nakayama H, Tanaka N, Matuuio T, Ito Y, Ito S, Tanaka K, Uemura K, Morita S, <b>Kodera Y.</b>	Randomized clinical trial of extensive intraoperative peritoneal lavage versus standard treatment for resectable advanced gastric cancer (CCOG1102 trial)	Br J Surg	106(12)	1602-1610	2019
Sunagawa Y, Yamada S, Sato	Novel prognostic implications	Ann	27(6)	2081-	2020

Y, Morimoto D, Sonohara F, Takami H, Inokawa Y, Hayashi M, Kanda M, Tanaka C, Kobayashi D, Nakayama G, Koike M, Fujiwara M, Fujii T, <b>Kodera Y.</b>	of DUPAN-2 in the era of initial systemic therapy for pancreatic cancer.	Surg Oncol		2089	
Mishima S, <b>Muro K</b> (著者 16 名中 9 番目), <b>Nishiyama H</b> (著者 16 名中 11 番目), <b>Kodera Y</b> (著者 16 名中 15 番目) et al.	Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition.	Int J Clin Oncol	25	217-239	2020
Naito Y, <b>Nishiyama H</b> (著者 26 名中 12 番目), <b>Kodera Y</b> (著者 16 名中 24 番目) , et al.	Japan society of clinical oncology/Japanese society of medical oncology-led clinical recommendations on the diagnosis and use of tropomyosin receptor kinase inhibitors in adult and periatric patients with neurotropic receptor tyrosine kinase fusion-positive advanced solid tumors, cooperated by the Japanese society of pediatric hematology/oncology.	Int J Clin Oncol	25	403-417	2020
Yoshino T, Pentheroudakis G, <b>Kodera Y</b> (著者 19 人、15 番目) et al.	JSCO/ESMO/ASCO/JSMO/TOS: International expert consensus recommendations for tumor-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions.	Ann Oncol	Epub ahead of print.		2020
Sassa N, Yokoyama Y, <b>Kodera Y</b> (著者 9 名中 8 番目) , et al.	Clinical characteristics and surgical outcomes of retroperitoneal tumors: a comprehensive data collection from multiple departments.	Int J Clin Oncol	Epub ahead of print.		2020
Japanese Gastric Cancer Association (corresponding author: <b>Y. Kodera</b> ).	Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5 <sup>th</sup> edition).	Gastric Cancer	Epub ahead of print.		2020
Masuishi T, Taniguchi H, Sugiyama K, Kato K, Mitani S, Honda K, Narita Y, Kadowaki S, Ura T, Andoh M, <b>Muro K.</b>	Eribulin in PRAF V600E mutant metastatic colorectal cancer: Case series and potential rationale.	Ann Oncol.	29(5)	1330-1331	2018
Narita Y, Kadowaki S, Oze I, Kito Y, Kawakami T, Machida N, Taniguchi H, Ura T, Ando M, Ito S, Tajika M, Yatabe Y, Yasui H, <b>Muro K.</b>	Establishment and validation of prognostic nomograms in first-line metastatic gastric cancer patients.	J Gastroin test Oncol.	9(1)	52-63	2018

Tabernero J, Hozak RR, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, Ciuleanu TE, Portnoy DC, Prausova J, <b>Muro K</b> , Siegel RW, Konrad RJ, Ouyang H, Melemed SA, Ferry D, Nasroulah F, Van Cutsem E.	Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study.	Ann Oncol.	29(3)	602-609	2018
Kato K, Ura T, Koizumi W, Iwasa S, Katada C, Azuma M, Ishikura S, Nakao Y, Onuma H, <b>Muro K</b> .	Nimotuzumab combined with concurrent chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal cancer: A phase I study.	Cancer Sci	109(3)	785-793	2018
Tahara M, <b>Muro K</b> , Hasegawa Y, Chung HC, Lin C, Keam B, Takahashi K, Cheng JD, Bang YJ.	Pembrolizumab in Asia-Pacific patients with advanced head and neck squamous cell carcinoma: Analyses from KEYNOTE-012.	Cancer Sci.	109(3)	771-776	2018
<b>Muro K</b> , 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
<b>Muro K</b> , Lordick F, Tsushima T, Pentheroudakis G, Baba E, Lu Z, Cho BC, Nor IM, Ng M, Chen LT, Kato K, Li J, Ryu MH, Zamaniah WIW, Yong WP, Yeh KH, Nakajima TE, Shitara K, Kawakami H, Narita Y, Yoshino T, Van Cutsem E, 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 oesophageal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS.	Ann Oncol	30	34-43	2019
Mitani S, Taniguchi H, Sugiyama K, Masuishi T, Honda K, Narita Y, Kadowaki S, Ura T, Ando M, Tajika M, Yatabe Y, <b>Muro K</b>	The impact of the Glasgow Prognostic Score on survival in second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients with <i>BRAF</i> V600E mutation	Ther Adv Med Oncol eCollection			2019
<b>Muro K</b> , Jen MH, Cheng R	Is ramucirumab and paclitaxel therapy beneficial for second-line treatment of metastatic gastric or junctional adenocarcinoma for patients with ascites? Analysis of RAINBOW phase 3 trial data.	Cancer Manag Res	20	2261-2267	2019
Watari J, Mitani S, Ito C,	Molecular alterations and	Sci Rep	9	10526	2019

Tozawa K, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Kadowaki S, Natsume S, Senda Y, Tajika M, Hara K, Yatabe Y, Shimizu Y, <b>Muro K</b> , Morimoto T, Hirota S, Das KM, Miwa H:	PD-L1 Molecular alterations and PD-L1 expression in non-ampullary duodenal adenocarcinoma: Associations among clinicopathological, immunophenotypic and molecular features.				
Honda K, Kadowaki S, Kato K, Hanai N, Hasegawa Y, Yatabe Y, <b>Muro K</b> .	Durable response to the ALK inhibitor alectinib in inflammatory myofibroblastic tumor of the head and neck with a novel SQSTM1-ALK fusion: a case report.	Invest New Drugs	37	791-795	2019
Fujii S, Yoshino T, Yamazaki K, <b>Muro K</b> , Yamaguchi K, Nishina T, Yuki S, Shinozaki E, Shitara K, Bando H, Mimaki S, Nakai C, Matsushima K, Suzuki Y, Akagi K, Yamanaka T, Nomura S, Esumi H, Sugiyama M, Nishida N, Mizokami M, Koh Y, Abe Y, Ohtsu A, Tsuchihara K	Histopathological factors affecting the extraction of high quality genomic DNA from tissue sections for next-generation sequencing.	Biomed Rep	11	171-180	2019
Hashiguchi Y, <b>Muro K</b> , Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hasegawa K, Hotta K, Ishida H, Ishiguro M, Ishihara S, Kanemitsu Y, Kinugasa Y, Murofushi K, Nakajima TE, Oka S, Tanaka T, Taniguchi H, Tsuji A, Uehara K, Ueno H, Yamanaka T, Yamazaki K, Yoshida M, Yoshino T, Itabashi M, Sakamaki K, Sano K, Shimada Y, Tanaka S, Uetake H, Yamaguchi S, Yamaguchi N, Kobayashi H, Matsuda K, Kotake K, Sugihara K	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum: Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer.	Int J Clin Oncol	25	1-42	2020
Mishima S, Taniguchi H, Akagi K, Baba E, Fujiwara Y, Hirasawa A, Ikeda M, Maeda O, <b>Muro K</b> , Nishihara H, Nishiyama H, Takano T, Tsuchihara K, Yatabe Y, Kodera Y, Yoshino T	Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition.	Int J Clin Oncol	25	217-239	2020
Nakajima TE, Yamaguchi K, Boku N, Hyodo I, Mizusawa J, Hara H, Nishina T, Sakamoto T, Shitara K, Shinozaki K, Katayama H, Nakamura S, <b>Muro K</b> , Terashima M	Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil/l-leucovorin versus 5-fluorouracil/l-leucovorin plus paclitaxel administered to patients with severe peritoneal metastases of gastric cancer	Gastric Cancer	Epub ahead of print		2020

	(JCOG1108/WJOG7312G).				
Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, Kawada J, Hosokawa A, Horie Y, Tsuji A, Moriwaki T, Tanioka H, Shinozaki K, Uchino K, Yasui H, Tsukuda H, Nishikawa K, Ishida H, Yamanaka T, Yamazaki K, Hironaka S, Esaki T, Boku N, Hyodo I, <b>Muro K</b>	Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2- positive advanced gastric or gastro- esophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT Study).	J Clin Oncol	JCO1903077		2020
Kikuchi S, Nishizaki M, Kuroda S, Tanabe S, Noma K, Kagawa S, Shirakawa Y, Kato H, Okda H, <b>Fujiwara T.</b>	Non-exposure laparoscopic endoscopic cooperative surgery (Closed-LECS) for gastric submucosal tumor.	Gastric Cancer	20	553-557	2017
Kuroda S, Kikuchi S, Hori N, Sakamoto S, Kagawa T, Watanabe M, Kubota T, Kuwada K, Ishida M, Kishimoto H, Uno F, Nishizaki M, Kagawa S, <b>Fujiwara T.</b>	Training system for laparoscopy-assisted distal gastrectomy.	Surg. Today	47	802-809	2017
Noma K, Shirakawa Y, Kanaya N, Okada T, Maeda N, Ninomiya T, Tanabe S, Sakurama K, <b>Fujiwara T.</b>	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, <b>Fujiwara T.</b>	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, <b>Fujiwara T.</b>	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, <b>Fujiwara T.</b>	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, <b>Fujiwara T.</b>	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, <b>Fujiwara T.</b>	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, <b>Fujiwara T.</b>	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
Kashima H, Noma K, Ohara T, Kato T, Katsura Y, Komoto S, Sato H, Katsube R, Ninomiya T, Tazawa H, Shirakawa Y, <b>Fujiwara T.</b>	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, <b>Fujiwara T.</b> , 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, <b>Fujiwara T.</b>	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
Sakamoto S, Kagawa S, Kuwada K, Ito A, Kajioka H, Kakiuchi Y, Watanabe M, Kagawa T, Yoshida R, Kikuchi S, Kuroda S, Tazawa H, <b>Fujiwara T.</b>	Intraperitoneal cancer-immune microenvironment promotes peritoneal dissemination of gastric cancer.	Oncoimmunology	8(12)	e1671760	2019
Ieda T, Tazawa H, Okabayashi H, Yano S, Shigeyasu K, Kuroda S, Ohara T, Noma K, Kishimoto H, Nishizaki M, Kagawa S, Shirakawa Y, Saitou T, Imamura T, <b>Fujiwara T.</b>	Visualization of epithelial-mesenchymal transition in an inflammatory microenvironment-colorectal cancer network.	Sci Rep	9(1)	16378	2019
Hirata K, Imamura M, Fujiwara T, Fukui T, Furukawa T, Gotoh M, Hakamada K, Ishiguro M, Kakeji Y, Konno H, Miyata H, Mori M, Okita K, Sato M, Shibata A, Takemasa I, Unno M, Yokoi K, Nishidate T, Nishiyama M. <b>Fujiwara T.</b>	Current status of site-specific registry system for the clinical researches: aiming for future contribution by the assessment of present medical care.	Int J Clin Oncol	24(9)	1161-1168	2019
Matsueda K, Kanzaki H, Matsueda K, Nasu J, Yoshioka M, Nakagawa M, Inoue M, Inaba T, Imagawa A, Takatani M, Takenaka R, Suzuki S, Tomoda J, Yagi T, <b>Fujiwara T.</b> , Tanaka T, Okada H.	The clinicopathological differences of sporadic non-ampullary duodenal epithelial neoplasm depending on tumor location.	J Gastroenterol Hepatol	34(9)	1540-1544	2019
Koujima T, Tazawa H, Ieda T, Araki H, Fushimi T, Shoji R,	Oncolytic virus-mediated targeting of the ERK signaling	Mol Ther Oncolytic	17	-107-117	2020



Kuroda S, Kikuchi S, Yoshida R, Umeda Y, Teraishi F, Urata Y, Mizuguchi H, <b>Fujiwara T.</b>	pathway inhibits invasive propensity in human pancreatic cancer.	s,			
Shirakawa Y, Noma K, Maeda N, Tanabe S, Sakurama K, <b>Fujiwara T.</b>	Microanatomy-based standardization of left upper mediastinal lymph node dissection in thoracoscopic esophagectomy in the prone position.	Surg Endosc	Epub ahead of print		2020
Hashimoto M, Shiwakawa Y, Maeda N, Tanabe S, Noma K, Sakurama K, Katsui K, Nishizaki M, <b>Fujiwara T.</b>	Induction chemoradiotherapy including docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil for locally advanced esophageal cancer.	Esophagus	17	127-134	2020
Kanaya N, Kuroda S, Kakiuchi Y, Kumon K, Tsumura T, Hashimoto M, Morihiro T, Kubota T, Aoyama K, Kikuchi S, Nishizaki M, Kagawa S, Tazawa H, Mizuguchi H, Urata Y, <b>Fujiwara T.</b>	Immune Modulation by Telomerase-Specific Oncolytic Adenovirus Synergistically Enhances Antitumor Efficacy With Anti-PD1 Antibody	Mol Ther	28(3)	794-804	2020
Ogura K, Higashi T, <b>Kawai A.</b>	Statistics of soft-tissue sarcoma in Japan: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan.	J Orthop Sci.	22(4)	755-764	2017
Araki Y, Yoshida A, Tanzawa Y, Endo M, Kobayashi E, <b>Kawai A.</b>	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, <b>Kawai A.</b> , 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, <b>Kawai A.</b>	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, <b>Kawai A.</b> , 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, <b>Kawai A.</b> , 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, <b>Kawai A.</b> , Eilber FC.	Local Control of Soft Tissue and Bone Sarcomas.	J Clin Oncol.	36(2)	111-117	2018
Stacchiotti S, Mir O, Le	Activity of Pazopanib and	Oncology	23(1)	62-70	2018

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, <b><u>Kawai A.</u></b>	Trabectedin in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma.	st.			
<b><u>Kawai A.</u></b> , 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, <b><u>Kawai A.</u></b>	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, <b><u>Kawai A.</u></b> , Stacchiotti S.	Anthracycline, Gemcitabine, and Pazopanib in Epithelioid Sarcoma: A Multi-institutional Case Series.	JAMA Oncol.	4(9)	e180219	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, <b><u>Kawai A.</u></b>	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
Fukushima T, Ogura K, Akiyama T, Takeshita K, <b><u>Kawai A.</u></b>	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	Integrated genetic and epigenetic analysis of myxofibrosarcoma.	Nat Commun	9(1)	2765	2018

W, Rokutan H, <b>Kawai A</b> , Tanaka S, Shibata T.					
Toki S, Wakai S, Sekimizu M, Mori T, Ichikawa H, <b>Kawai A</b> , Yoshida A.	PAX7 immunohistochemical evaluation of Ewing sarcoma and other small round cell tumours.	Histopat hology.	73(4)	645-6 52	2018
Joo MW, Kang YK, Ogura K, <b>Iwata S</b> , 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)	e0204 927	2018
<b>Iwata S</b> , 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)	525-5 31	2018
Akiyama T, Ogura K, Gokita T, Tsukushi S, <b>Iwata S</b> , Nakamura T, Matsumine A, Yonemoto T, Nishida Y, Saita K, <b>Kawai A</b> , 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)	912-9 19	2018
Tashiro K, Arikawa M, Fukunaga Y, Nakatani F, Kobayashi E, <b>Kawai A</b> , Miyamoto S.	Free latissimus dorsi musculocutaneous flap for external hemipelvectomy reconstruction.	Microsur gery.	39(2)	138-1 43	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, <b>Kawai A</b> .	Minimal clinically important differences in Toronto Extremity Salvage Score for patients with lower extremity sarcoma.	J Orthop Sci.	pii	S0949 -2658( 19)30 118-6	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, <b>Kawai A</b> , 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, <b>Kawai A</b> , Ichikawa H.	Frequent mutations of genes encoding vacuolar H <sup>+</sup> -ATPase components in granular cell tumors.	Genes Chromos omes Cancer.	58(6)	373-3 80	2019
Makise N, Sekimizu M, Konishi E, Motoi T, Kubo T, Ikoma H, Watanabe SI,	H3K27me3 deficiency defines a subset of dedifferentiated chondrosarcomas with	Mod Pathol.	32(3)	435-4 45	2019

Okuma T, Hiraoka N, Fukayama M, <b>Kawai A</b> , Ichikawa H, Yoshida A.	characteristic clinicopathological features.				
Yamazaki F, Nakatani F, Asano N, Wakai S, Sekimizu M, Mitani S, Kubo T, <b>Kawai A</b> , Ichikawa H, Yoshida A.	Novel NTRK3 Fusions in Fibrosarcomas of Adults.	Am J Surg Pathol.	43(4)	523-530	2019
Nakamura Y, Shida D, Shibayama T, Yoshida A, Matsui Y, Shinoda Y, <b>Iwata S</b> , Kanemitsu Y.	Giant multilocular prostatic cystadenoma.	World J Surg Oncol.	17(1)	42	2019
Asano N, Takeshima H, Yamashita S, Takamatsu H, Hattori N, Kubo T, Yoshida A, Kobayashi E, Nakayama R, Matsumoto M, Nakamura M, Ichikawa H, <b>Kawai A</b> , Kondo T, Ushijima	T.Epigenetic reprogramming underlies efficacy of DNA demethylation therapy in osteosarcomas.	Sci Rep.	9(1)	20360	2019
Doi T, Matsubara N, <b>Kawai A</b> , Naka N, Takahashi S, Uemura H, Yamamoto N	Phase I study of TAS-115, a novel oral multi-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors.Invest New Drugs.				2019
Tanaka K, Mizusawa J, Naka N, <b>Kawai A</b> , Katagiri H, Hiruma T, Matsumoto Y, Tsuchiya H, Nakayama R, Hatano H, Emori M, Watanuki M, Yoshida Y, Okamoto T, Abe S, Asanuma K, Yokoyama R, Hiraga H, Yonemoto T, Morii T, Ae K, Nagano A, Yoshikawa H, Fukuda H, Ozaki T, Iwamoto Y.	Ten-year follow-up results of perioperative chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide for high-grade soft-tissue sarcoma of the extremities: Japan Clinical Oncology Group study JCOG0304.	BMC Cancer.	19(1)	890	2019
Nakagawa M, Nakatani F, Matsunaga H, Seki T, Endo M, Ogawara Y, Machida Y, Katsumoto T, Yamagata K, Hattori A, Fujita S, Aikawa Y, Ishikawa T, Soga T, <b>Kawai A</b> , Chuman H, Yokoyama N, Fukushima S, Yahiro K, Kimura A, Shimada E, Hirose T, Fujiwara T, Setsu N, Matsumoto Y, Iwamoto Y, Nakashima Y, Kitabayashi I.	Selective inhibition of mutant IDH1 by DS-1001b ameliorates aberrant histone modifications and impairs tumor activity in chondrosarcoma.	Oncogene.	38(42)	6835-6849	2019
Kobayashi E, Naito Y, Asano N, Maejima A, Endo M, Takahashi S, Megumi Y, <b>Kawai A</b> .	Interim results of a real-world observational study of eribulin in soft tissue sarcoma including rare subtypes.	Jpn J Clin Oncol.	49(10)	938-946	2019
Sanada Y, Harada M,	A Japanese nationwide	J Obstet	45(10)	2021-	2019

Kunitomi C, Kanatani M, Izumi G, Hirata T, Fujii T, Suzuki N, Morishige KI, Aoki D, Irahara M, Tsugawa K, Tanimoto M, Nishiyama H, Hosoi H, Sugiyama K, <b><u>Kawai A</u></b> , Osuga Y.	survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients.	Gynaecol Res.	)	2028	
Nishida Y, <b><u>Kawai A</u></b> , Toguchida J, Ogose A, Ae K, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Takahashi K, Nishida K, Ozaki T.	Clinical features and treatment outcome of desmoid-type fibromatosis: based on a bone and soft tissue tumor registry in Japan.	Int J Clin Oncol.	24(11)	1498-1505	2019
Sekimizu M, Ogura K, Yasunaga H, Matsui H, Tanaka S, Inagaki K, <b><u>Kawai A</u></b>	Development of nomograms for prognostication of patients with primary soft tissue sarcomas of the trunk and extremity: report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan.	BMC Cancer.	19(1)	657	2019
Toki S, Kobayashi E, Yoshida A, Ogura K, Wakai S, Yoshimoto S, Yonemori K, <b><u>Kawai A</u></b> .	A clinical comparison between dedifferentiated low-grade osteosarcoma and conventional osteosarcoma.	Bone Joint J.	101-B (6)	745-752	2019
Yoshida A, Arai Y, Tanzawa Y, Wakai S, Hama N, <b><u>Kawai A</u></b> , Shibata T.	KMT2A (MLL) fusions in aggressive sarcomas in young adults.	Histopathology.	75(4)	508-516	2019
Makise N, Sekimizu M, Kobayashi E, Yoshida H, Fukayama M, Kato T, <b><u>Kawai A</u></b> , Ichikawa H, Yoshida A	Low-grade endometrial stromal sarcoma with a novel MEAF6-SUZ12 fusion.	Virchows Arch	475(4)	527-531	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, <b><u>Kawai A</u></b> , Ochiya T.	A serum microRNA classifier for the diagnosis of sarcomas of various histological subtypes.	Nat Commun.	10(1)	1299	2019
Urakawa H, Mizusawa J, Tanaka K, Eba J, Hiraga H, <b><u>Kawai A</u></b> , 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
Takeuchi A, Nomura A, Yamamoto N, Hayashi K, Igarashi K, Tandai S, <b><u>Kawai A</u></b> , Matsumine A, Miwa S, Nishida Y, Nakamura T,	Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable	BMC Musculoskelet Disord.	20(1)	68	2019

Terauchi R, Hoshi M, Kunisada T, Endo M, Yoshimura K, Murayama T, Tsuchiya H.	localized tenosynovial giant cell tumors: a study protocol.BMC				
Tashiro K, Arikawa M, Kagaya Y, Kobayashi E, <b>Kawai A</b> , Miyamoto S.	Flap reconstruction after groin and medial thigh sarcoma resection reduces the risk of lower-extremity lymphedema.	J Plast Reconstr Aesthet Surg.	72(4)	685-710	2019
Yamazaki F, Nakatani F, Asano N, Wakai S, Sekimizu M, Mitani S, Kubo T, <b>Kawai A</b> , Ichikawa H, Yoshida A.	Novel NTRK3 Fusions in Fibrosarcomas of Adults.	Am J Surg Pathol.	43(4)	523-530	2019
Oyama R, Kito F, Qiao Z, Sakumoto M, Shiozawa K, Toki S, Yoshida A, <b>Kawai A</b> , Kondo T.	Establishment of novel patient-derived models of dermatofibrosarcoma protuberans: two cell lines, NCC-DFSP1-C1 and NCC-DFSP2-C1.	Vitro Cell Dev Biol Anim.	55(1)	62-73	2019
Koike H, Nishida Y, Kohno K, Shimoyama Y, Motoi T, Hamada S, <b>Kawai A</b> , Ogose A, Ozaki T, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Ae K, Gokita T, Sakai T, Shimizu K, Ishiguro N.	Is immunohistochemical staining for $\beta$ -catenin the definitive pathological diagnostic tool for desmoid-type fibromatosis? A multi-institutional study.	Hum Pathol.	84	155-163	2019
Makise N, Sekimizu M, Konishi E, Motoi T, Kubo T, Ikoma H, Watanabe SI, Okuma T, Hiraoka N, Fukayama M, <b>Kawai A</b> , Ichikawa H, Yoshida A.	H3K27me3 deficiency defines a subset of dedifferentiated chondrosarcomas with characteristic clinicopathological features.	Mod Pathol.	32(3)	435-445	2019
Tashiro K, Arikawa M, Fukunaga Y, Nakatani F, Kobayashi E, <b>Kawai A</b> , Miyamoto S.	Free latissimus dorsi musculocutaneous flap for external hemipelvectomy reconstruction.	Microsurgery.	39(2)	138-143	2019
Yoshida A, Wakai S, Ryo E, Miyata K, Miyazawa M, Yoshida KI, Motoi T, Ogawa C, <b>Iwata S</b> , Kobayashi E, Watanabe SI, <b>Kawai A</b> , Mori T.	Expanding the Phenotypic Spectrum of Mesenchymal Tumors Harboring the EWSR1-CREM Fusion	Am J Surg Pathol.	43(12)	1622-1630	2019
Hirata M, Asano N, Katayama K, Yoshida A, Tsuda Y, Sekimizu M, Mitani S, Kobayashi E, Komiyama M, Fujimoto H, Goto T, Iwamoto Y, Naka N, <b>Iwata S</b> , Nishida Y, Hiruma T, Hiraga H, Kawano H, Motoi T, Oda Y, Matsubara D, Fujita M, Shibata T, Nakagawa H, Nakayama R,	Integrated exome and RNA sequencing of dedifferentiated liposarcoma.	Nat Commun.	10(1)	5683	2019

Kondo T, Imoto S, Miyano S, <b><u>Kawai A</u></b> , Yamaguchi R, Ichikawa H, Matsuda K.					
Yoshida KI, Nakano Y, Honda-Kitahara M, Wakai S, Motoi T, Ogura K, Sano N, Shibata T, Okuma T, <u>Iwata S</u> , <b><u>Kawai A</u></b> , Ichimura K, Yoshida A.	Absence of H3F3A mutation in a subset of malignant giant cell tumor of bone.	Mod Pathol.	32(12)	1751-1761	2019
Tsuda Y, Hirata M, Katayama K, Motoi T, Matsubara D, Oda Y, Fujita M, Kobayashi H, Kawano H, Nishida Y, Sakai T, Okuma T, Goto T, Ogura K, <b><u>Kawai A</u></b> , Ae K, Anazawa U, Suehara Y, <u>Iwata S</u> , Miyano S, Imoto S, Shibata T, Nakagawa H, Yamaguchi R, Tanaka S, Matsuda K.	Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations.	Int J Cancer.	145(12)	3276-3284	2019
Kinoshita H, Orita S, Yonemoto T, Ishii T, <u>Iwata S</u> , Kamoda H, Tsukanishi T, Inage K, Abe K, Inoue M, Norimoto M, Umimura T, Fujimoto K, Shiga Y, Kanamoto H, Furuya T, Takahashi K, Ohtori S.	J Med Case Rep.		13(1)	116	2019
Oyama R, Kito F, Takahashi M, Hattori E, Noguchi R, Takai Y, Sakumoto M, Qiao Z, Toki S, Sugawara M, Tanzawa Y, Kobayashi E, Nakatani F, <u>Iwata S</u> , Yoshida A, <b><u>Kawai A</u></b> , Kondo T.	Establishment and characterization of patient-derived cancer models of malignant peripheral nerve sheath tumors.	Cancer Cell Int.	20	58	2019
<u>Yoko Katoh</u> , Yasushi Goto, Wataru Munakata, Taro Shibata, Takuro Sakurai, Shintaro Iwata, <b><u>Akira Kawai</u></b> , Toshiro Nishida.	Meet the Expert on Rare Cancer - Social Contribution by Rare Cancer Center Annals of Oncology:30.		Issue Suppl -6		2019
<u>Yoko Katoh</u> , <b><u>Akira Kawai</u></b> , Taro Shibata, Yasushi Goto, Tatsuya Suzuki, Shintaro Iwata, Kan Yonemori, Wataru Munakata, Eriko Satomi, Akihiko Yoshida, Takuro Sakurai, Tomoko Takayama, Takahiro Higashi, Tosiro Nishida.	Rare Cancer Center - All Activities for Rare Cancer Patients!Annals of Oncology:30		Issue Suppl -6		2019
Okuma HS, Yonemori K, Narita SN, Sukigara T, Hirakawa A, Shimizu T, Shibata T, <b><u>Kawai A</u></b> ,	MASTER KEY Project: Powering Clinical Development for Rare Cancers Through a Platform	Clin Pharmacol Ther.	Epub ahead of print		2020

Yamamoto N, Nakamura K, Nishida T, Fujiwara Y.	Trial.				
Frezza AM, Assi T, Lo Vullo S, Ben-Ami E, Dufresne A, Yonemori K, Noguchi E, Siontis B, Ferraro R, Teterycz P, Duffaud F, Ravi V, Vincenzi B, Gelderblom H, Pantaleo MA, Baldi GG, Desai I, Fedenko A, Maki RG, Jones RL, Benjamin RS, Blay JY, <b>Kawai A</b> , Gounder M, Gronchi A, Le Cesne A, Mir O, Czarnecka AM, Schuetze S, Wagner AJ, Adam J, Barisella M, Sbaraglia M, Hornick JL, Meurgey A, Mariani L, Casali PG, Thornton K,	Stacchiotti S. Systemic treatments in MDM2 positive intimal sarcoma: A multicentre experience with anthracycline, gemcitabine, and pazopanib within the World Sarcoma Network.	Cancer.	126(1)	98-104	2020
Nagano A, Matsumoto S, <b>Kawai A</b> , Okuma T, Hiraga H, Matsumoto Y, Nishida Y, Yonemoto T, Hosaka M, Takahashi M, Yoshikawa H, Kunisada T, Asanuma K, Naka N, Emori M, Kubo T, Kawashima H, Kawamoto T, Yokoyama R, Tsukushi S, Sato K, Okamoto T, Hiraoka K, Morioka H, Tanaka K, Takagi T, Iwamoto Y, Ozaki T.	Osteosarcoma in patients over 50 years of age: Multi-institutional retrospective analysis of 104 patients.	J Orthop Sci.	25(2)	319-323	2020
Kobayashi H, <u>Iwata S</u> , Wakamatsu T, Hayakawa K, Yonemoto T, Wasa J, Oka H, Ueda T, Tanaka S.	Efficacy and safety of trabectedin for patients with unresectable and relapsed soft-tissue sarcoma in Japan: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group study.	Cancer.	126(6)	1253-1263	2020
Ogura K, Uehara K, Akiyama T, Shinoda Y, <u>Iwata S</u> , Tsukushi S, Kobayashi E, Hirose T, Yonemoto T, Endo M, Tanzawa Y, Nakatani F, Kawano H, Tanaka S, <b>Kawai A</b> .	Minimal clinically important differences in Toronto Extremity Salvage Score for patients with lower extremity sarcoma.	J Orthop Sci.	(2)	315-318	2020
Yoshimatsu Y, Noguchi R, Tsuchiya R, Sei A, Sugaya J, <u>Iwata S</u> , Sugiyama M, Yoshida A, <b>Kawai A</b> , Kondo T	Establishment and characterization of NCC-ssRMS1-C1: a novel patient-derived spindle-cell/sclerosing rhabdomyosarcoma cell line.	Hum Cell.			2020
Yoshimatsu Y, Noguchi R, Tsuchiya R, Sei A, Sugaya J,	Establishment and characterization of	Hum Cell			2020



<u>Iwata S</u> , Yoshida A, <b><u>Kawai A</u></b> , Kondo T.	NCC-SS3-C1: a novel patient-derived cell line of synovial sarcoma.				
Yoshimatsu Y, Noguchi R, Tsuchiya R, Kito F, Sei A, Sugaya J, Nakagawa M, Yoshida A, <u>Iwata S</u> , <b><u>Kawai A</u></b> , Kondo T.	Establishment and characterization of NCC-CDS2-C1: a novel patient-derived cell line of CIC-DUX4 sarcoma.	Hum Cell.	33(2)	427-436	2020
<b><u>Oda Y</u></b> , Yamamoto H, Kohashi K, Yamada Y, Iura K, Ishii T, Maekawa A, Bekki H. (Corresponding)	Soft tissue sarcomas: from a morphological to a molecular biological approach.	Pathol Int.	67(9)	435-446	2017
Hiraki-Hotokebuchi Y, Yamada Y, Kohashi K, Yamamoto H, Endo M, Setsu N, Yuki K, Ito T, Iwamoto Y, Furue M, <b><u>Oda Y</u></b> . (Corresponding)	Alteration of PDGFR $\beta$ -Akt-mTOR Pathway Signaling in Fibrosarcomatous Transformation of Dermatofibrosarcoma Protuberans.	Hum Pathol.	67	60-68	2017
Yamashita K, Kohashi K, Yamada Y, Ishii T, Nishida Y, Urakawa H, Ito I, Takahashi M, Inoue T, Ito M, Ohara Y, <b><u>Oda Y</u></b> , 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, <b><u>Oda Y</u></b> .	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, <b><u>Oda Y</u></b> , 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, <b><u>Oda Y</u></b> , 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, <b><u>Oda Y</u></b> , Nakashima Y.	Class III $\beta$ -Tubulin Overexpression Induces Chemoresistance to Eribulin in a Leiomyosarcoma Cell Line.	Anal Cell Pathol (Amst).	2018	8987568	2018
Iwasaki T, Yamamoto H, <b><u>Oda Y</u></b> .	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,	Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients.	Pediatr Surg Int.	35(5)	551-557	2019

<b>Oda Y, Ohga S, Taguchi T.</b>					
Takemoto J, Kuda M, Kohashi K, Yamada Y, Koga Y, Kinoshita I, Souzaki R, Taguchi T, <b>Oda Y.</b>	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, <b>Oda Y.</b>	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, <b>Oda Y.</b>	Positive correlation between the density of macrophages and T-cells in undifferentiated sarcoma.	Med Mol Morphol.	52(1)	44-51	2019
Tsuruta S, Ohishi Y, Fujiwara M, Ihara E, Ogawa Y, Oki E, Nakamura M, <b>Oda Y.</b>	Gastric hepatoid adenocarcinomas are a genetically heterogenous group; most tumors show 'chromosomal instability,' but 'MSI' tumors do exist.	Hum Pathol	88	27- 38	2019
Yamada Y, Kohashi K, Kinoshita I, Yamamoto H, Iwasaki T, Yoshimoto M, Ishihara S, Toda Y, Itou Y, Koga Y, Hashisako M, Nozaki Y, Kiyozawa D, Kitahara D, Inoue T, Mukai M, Honda Y, Toyokawa G, Tsuchihashi K, Matsushita Y, Fushimi F, Taguchi K, Tamiya S, Oshiro Y, Furue M, Nakashima Y, Suzuki S, Iwaki T, <b>Oda Y.</b>	Clinicopathological review of solitary fibrous tumors: dedifferentiation is a major cause of patient death.	Virchows Arch	475(4)	467-477	2019
Yamamoto H, Nozaki Y, Kohashi K, Kinoshita I, <b>Oda Y.</b>	Diagnostic utility of pan-Trk immunohistochemistry for inflammatory myofibroblastic tumors.	Histopathology.	76(5)	774-778	2019
Hirata M, Asano N, Katayama K, Yoshida A, Tsuda Y, Sekimizu M, Mitani S, Kobayashi E, Komiyama M, Fujimoto H, Goto T, Iwamoto Y, Naka N, Iwata S, Nishida Y, Hiruma T, Hiraga H, Kawano H, Motoi T, <b>Oda Y,</b> Matsubara D, Fujita M, Shibata T, Nakagawa H, Nakayama R, Kondo T, Imoto S, Miyano S, Kawai A, Yamaguchi R, Ichikawa H, Matsuda K.	Integrated exome and RNA sequencing of dedifferentiated liposarcoma.	Nat Commun	10(1)	5683	2019
Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Ichiki T, Kuma Y, Tanaka Y, Ide T, Ohno F, Wada-Ohno M, Yamada Y, <b>Oda Y,</b> Furue M.	Intra- and Inter-Tumor BRAF Heterogeneity in Acral Melanoma: An Immunohistochemical Analysis	Int J Mol Sci.	20(24)	6191	2019

Ito T, Takeda A, Fujiwara K, Hasegawa E, Nakao S, Ohishi Y, <b>Oda Y</b> , Yoshikawa H, Sonoda KH.	Risk factors for failure of vitrectomy cell block technique in cytological diagnosis of vitreoretinal lymphoma.	Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.	257(5)	1029-1036	2019
Kohsaka S, Tatsuno K, Ueno T, Nagano M, Shinozaki-Ushiku A, Ushiku T, Takai D, Ikegami M, Kobayashi H, Kage H, Ando M, Hata K, Ueda H, Yamamoto S, Kojima S, Oseto K, Akaike K, Suehara Y, Hayashi T, Saito T, Takahashi F, Takahashi K, Takamochi K, Suzuki K, Nagayama S, <b>Oda Y</b> , Mimori K, Ishihara S, Yatomi Y, Nagase T, Nakajima J, Tanaka S, Fukayama M, Oda K, Nangaku M, Miyazono K, Miyagawa K, Aburatani H, Mano H.	Comprehensive Assay for the Molecular Profiling of Cancer by Target Enrichment From Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Specimens.	Cancer Sci	110(4)	1464-1479	2019
Miki M, Oono T, Fujimori N, Takaoka T, Kawabe K, Miyasaka Y, Ohtsuka T, Saito D, Nakamura M, Ohkawa Y, <b>Oda Y</b> , Suyama M, Ito T, Ogawa Y.	CLEC3A, MMP7, and LCN2 as novel markers for predicting recurrence in resected G1 and G2 pancreatic neuroendocrine tumors.	Cancer Med.	8(8)	3748-3760	2019
Murayama R, Nishie A, Hida T, Baba S, Inokuchi J, <b>Oda Y</b> , Honda H.	Uptake of 18F-FDG in Adrenal Adenomas Is Associated With Unenhanced CT Value and Constituent Cells.	Clin Nucl Med.	44(12)	943-948	2019
Souzaki R, Kawakubo N, Matsuura T, Yoshimaru K, Koga Y, Takemoto J, Shibui Y, Kohashi K, Hayashida M, <b>Oda Y</b> , Ohga S, Taguchi T.	Navigation surgery using indocyanine green fluorescent imaging for hepatoblastoma patients.	Pediatr Surg Int.	35(5)	551-557	2019
Tsuda Y, Hirata M, Katayama K, Motoi T, Matsubara D, <b>Oda Y</b> , Fujita M, Kobayashi H, Kawano H, Nishida Y, Sakai T, Okuma T, Goto T, Ogura K, Kawai A, Ae K, Anazawa U, Suehara Y, Iwata S, Miyano S, Imoto S, Shibata T, Nakagawa H, Yamaguchi R, Tanaka S, Matsuda K.	Massively parallel sequencing of tenosynovial giant cell tumors reveals novel CSF1 fusion transcripts and novel somatic CBL mutations.	Int J Cancer	145(12)	3276-3284	2019
Yoshimura M, Kinoshita Y, Hamasaki M, Matsumoto S, Hida T, <b>Oda Y</b> , Iwasaki A, Nabeshima K.	Highly expressed EZH2 in combination with BAP1 and MTAP loss, as detected by immunohistochemistry, is useful for differentiating malignant pleural mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia.	Lung Cancer	130	187-193	2019

Hori Y, Yamamoto H, Nozaki Y, Fujiwara M, Taguchi K, Nishiyama K, Nakamura S, <u>Oda Y.</u>	Colorectal diffuse large B-cell lymphoma: molecular subclassification and prognostic significance of immunoglobulin gene translocation.	Hum Pathol.	96	67-78	2019
Yugawa K, Yoshizumi T, Kohashi K, Kurihara T, Yoshiya S, Takeishi K, Itoh S, Harada N, Ikegami T, Soejima Y, <u>Oda Y.</u> , Mori M.	Solitary fibrous tumor in the liver: case report and literature review.	Surg Case Rep	5(1):	68	2019
Izuwa A, Toyokawa G, Shoji F, Yamazaki K, Momosaki S, Furuya K, Yamada Y, <u>Oda Y.</u> , Takeo S.	First Case of a Primary Lung Granulosa Cell Tumor With a Mutation in the Forkhead Box L2 Gene.	J Thorac Oncol	14(5)	e100-e102	2019
Masuda Y, Tsukamoto Y, Zenitani M, <u>Oda Y.</u> , Kinoshita I, Kohashi K, Takemoto J, Hirota S, Shibata A, Koda T, Takeshima Y.	A newborn case of jejunal ALK-negative inflammatory myofibroblastic tumor with ETV6-NTRK3 fusion. <i>Pediatr</i>	Blood Cancer.	66(10)	e2790-2	2019
Miki K, Yoshimoto K, Yamada Y, Kabashima A, Kuga D, <u>Oda Y.</u> , Iihara K.	Rapid growth of metastatic brain tumor from gastric undifferentiated pleomorphic sarcoma: A case report.	Surg Neurol Int.	10	74	2019
Yorita K, Togashi Y, Nakagawa H, Miyazaki K, Sakata S, Baba S, Takeuchi K, Hayashi Y, Murakami I, Kuroda N, <u>Oda Y.</u> , Kohashi K, Yamada Y, Kiyozawa D, Michal M, Michal M.	Vocal cord inflammatory myofibroblastic tumor with mucoid deposits harboring TIMP3-ALK fusion: A potential diagnostic pitfall.	Pathol Int.	69(6)	366-371	2019
Wang H, Yoshizumi T, Itoh S, Ikegami T, Harada N, <u>Oda Y.</u> , Mori M.	Retroperitoneal schwannoma preoperatively diagnosed as liver metastasis from colon cancer: A case report	Int J Surg Case Rep.	64	31-34	2019
Iwasaki T, Kohashi K, Ohno M, Taguchi T, <u>Oda Y.</u>	Establishment and Characterization of a Novel Primitive Yolk Sac Tumour Cell Line, C587.	Anticancer Res.	40(2)	759-766	2019
Okumura Y, Kohashi K, Tanaka Y, Kato M, Maehara Y, Ogawa Y, <u>Oda Y.</u>	Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin pathway in combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: significant correlation between p-4E-BP1 expression in cholangiocarcinoma component and prognosis.	Virchows Arch.	Epub ahead of print		2020
Tsuruta S, Kohashi K, Yamada Y, Fujiwara M, Koga Y, Ihara E, Ogawa Y, Oki E, Nakamura M, <u>Oda Y.</u>	Solid-type poorly differentiated adenocarcinoma of the stomach: Deficiency of mismatch repair and SWI/SNF complex.	Cancer Sci.	111(3)	1008-1019	2020
Yoshimoto M, Yamada Y, Ishihara S, Kohashi K, Toda Y, Ito Y, Yamamoto H, Furue	Comparative Study of Myxofibrosarcoma With Undifferentiated Pleomorphic	Am J Surg Pathol.	44(1)	87-97	2020

M, Nakashima Y, <b>Oda Y.</b>	Sarcoma: Histopathologic and Clinicopathologic Review,				
Basturk O, Weigelt B, Adsay V, Benhamida JK, Askan G, Wang L, Arcila ME, Zamboni G, Fukushima N, Gularte-Mérida R, Da Cruz Paula A, Selenica P, Kumar R, Pareja F, Maher CA, Scholes J, <b>Oda Y.</b> , Santini D, Doyle LA, Petersen I, Flucke U, Koelsche C, Reynolds SJ, Yavas A, Deimling AV, Reis-Filho JS, Klimstra DS.	Sclerosing epithelioid mesenchymal neoplasm of the pancreas - a proposed new entity.	Mod Pathol.	33 (3)	456-467	2020
Ito T, Kaku-Ito Y, Murata M, Furue K, Shen C, <b>Oda Y.</b> , Furue M.	Immunohistochemical BRAF V600E Expression and Intratumor BRAF V600E Heterogeneity in Acral Melanoma: Implication in Melanoma-Specific Survival.	J Clin Med.	9(3)		2020
Narazaki T, Shiratsuchi M, Matsushima T, Tsuda M, Tsukamoto Y, Muta H, Masuda T, Kimura D, Takamatsu A, Yamamoto H, <b>Oda Y.</b> , Miyoshi H, Ohshima K, Matsuda Y, Sakamoto R, Nakashima Y, Ogawa Y.	Clinico-pathological Characteristics of Primary Adrenal Lymphomas - Potential Efficacy of Autologous Stem Cell Transplantation.	Leuk Lymphoma.		1-3	2020
Ohmura H, Ito M, Uchino K, Okada C, Tanishima S, Yamada Y, Momosaki S, Komoda M, Kuwayama M, Yamaguchi K, Okumura Y, Nakano M, Tsuchihashi K, Isobe T, Ariyama H, Kusaba H, <b>Oda Y.</b> , Akashi K, Baba E.	Methylation of drug resistance-related genes in chemotherapy-sensitive Epstein-Barr virus-associated gastric cancer.	FEBS Open Bio.	10(1)	147-157	2020
Ueda T, Koga Y, Yoshikawa H, Tanabe M, Yamana K, Oba Y, Nakashima K, Ono H, Ichimura T, Hasegawa S, Kato W, Kobayashi T, Nakayama H, Sakai Y, Yoshitake T, Ohga S, <b>Oda Y.</b> , Suzuki S, Sonoda K, Ohga S.	Survival and Ocular Preservation in a Long-Term Cohort of Japanese Patients With Retinoblastoma.	BMC Pediatr.	20 (1)	37	2020
Yahiro K, Matsumoto Y, Yamada H, Endo M, Setsu N, Fujiwara T, Nakagawa M, Kimura M, Shimada E, Okada S, <b>Oda Y.</b> , Nakashima Y.	Activation of TLR4 Signaling Inhibits Progression of Osteosarcoma by Stimulating CD8-positive Cytotoxic Lymphocytes.	Cancer Immunol Immunother.	69(5)	745-758	2020
Yamamoto M, Yoshida Y, Tuneyoshi M, Gion T, Tominaga Y, Koga Y, <b>Oda Y.</b>	"Gastric Perivascular Epithelioid Cell Tumor: A Case Report"	Ann Case Report	11	239	2020
Yugawa K, Kohashi K, Itoh S, Yoshizumi T, Sakamoto I, Tsutsui H, Mori M, <b>Oda Y.</b>	Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma After Tetralogy of Fallot	Pathol Res Pract.	216(5)	15290-8	2020

	Repair: A Case Report and Review of Literature.				
Toya M, Yamada Y, Yokoyama R, Taguchi K, Nabeshima K, Isayama T, <b><u>Oda Y.</u></b>	Dedifferentiated Low-Grade Central Osteosarcoma With Extensive Cystic Change Initially Treated as a Simple Bone Cyst.	Pathol Res Pract.	152832		2020
Onishi S, Kajiwaraya Y, Takayasu T, Kolakshyapati M, Ishifuro M, Amatya VJ, Takeshima Y, <b><u>Sugiyama K,</u></b> 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, <b><u>Sugiyama K,</u></b> Matsumoto M, Kurisu K.	Transient spontaneous regression of brainstem glioblastoma.	J Neurosurg Sci.	62(5)	610-612	2018
Hirose T, Nobusawa S, <b><u>Sugiyama K,</u></b> 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, <b><u>Sugiyama K,</u></b> 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, <b><u>Sugiyama K</u></b> 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 $\beta$ 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, <b><u>Sugiyama K,</u></b> 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, <b><u>Sugiyama K,</u></b> Hama	Prognostic importance of	Neurosurg	41(2)	621-6	2018

S, Yamasaki F, Takayasu T, Nosaka R, Muragaki Y, Kawamata T, Kurisu K.	temozolomide-induced neutropenia in glioblastoma, IDH-wildtype patients.	rg Rev.		28	
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, <b>Sugiyama K</b> , 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.	78	6186	2018
Yamasaki F, <b>Sugiyama K</b> et al.	Effect of bevacizumab against cystic components of brain tumors.	Cancer Med.	8(15)	6519-6527	2019
日本脳腫瘍学会編集（脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会 委員長 杉山一彦）	脳腫瘍診療ガイドライン2019年版	金原出版			2019
Takami H, <b>Sugiyama K</b> , et al.	Intratumoural immune cell landscape in germinoma reveals multipotent lineages and exhibits prognostic significance.	Neuropathol Appl Neurobiol.	46(2)	111-124	2020
Kawahara T, <b>Nishiyama H</b> .	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, <b>Nishiyama H</b> , 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, <b>Nishiyama H</b> .	High prevalence of hypogonadism determined by serum free testosterone level in Japanese testicular cancer survivors.	Int J Urol.	25	457-462	2018
<b>Nishiyama H</b> .	Asia Consensus Statement on	Jpn J	48	3-6	2018

	NCCN Clinical Practice Guideline for bladder cancer.	Clin Oncol.			
Kawai K, <b><u>Nishiyama H.</u></b>	Preservation of fertility of adult male cancer patients treated with chemotherapy.	Int J Clin Oncol.	24	34-40	2019
Sanada Y, <b><u>Nishiyama H.</u></b> et al.	A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients	J Obstet Gynaecol Res.	45(10)	2021-2028	2019
Nagumo Y, <b><u>Nishiyama H</u></b> et al.	Clinicopathological features of malignant urachal tumor: A hospital-based cancer registry data in Japan.	Int J Urol.	27(2)	157-162	2020
Tanaka K, <b><u>Nishiyama H</u></b> et al.	Characteristics of penile cancer in Japan: An analysis of nationwide hospital-based cancer registry data in International Journal of Urology has the following publication status.	Int J Urol.	Epub ahead of print		2020
Mishima S, <b><u>Nishiyama H.</u></b> et al.	Japan Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion for the diagnosis and use of immunotherapy in patients with deficient DNA mismatch repair tumors, cooperated by Japanese Society of Medical Oncology, First Edition.	Int J Clin Oncol.	25(2)	217-239	2020
Matsumoto H, <b><u>Nishiyama H.</u></b> et al	Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 edition by the Japanese Urological Association: Revision working position paper.	Int J Urol.	Epub ahead of print		2020
山口隆大、杉山豊、 <b><u>神波大己</u></b>	陰茎癌の診断と治療 特に原発巣について	臨床泌尿器科	73(11)	832-836	2019
Sueta D., Tabata N., Ikeda S., Saito Y., Ozaki K., Sakata K., Matsumura T., Yamamoto-Ibusuki M., Murakami Y., Jodai T., Fukushima S., Yoshida N., <b><u>Kamba T.</u></b> , Araki E., Iwase H., Fujii K., Ihn H., Kobayashi Y., Minamino T., Yamagishi M., Maemura K., Baba H., Matsui K., Tsujita K.	Differential predictive factors for cardiovascular events in patients with or without cancer history.	Medicine (Baltimore)	98(44)	e17602	2019
Baba M., Furuya M., Motoshima T., Lang M., Funasaki S., Ma W., Sun HW., Hasumi H., Huang Y., Kato I., Kadomatsu T., Satou Y., Morris N., Karim BO., Ileva L., Kalen JD., Wilan Krisna LA., Hasumi Y., Sugiyama A., Kurahashi R., Nishimoto K., Oyama M.,	Schmidt LS., Linehan WM. TFE3 Xp11.2 translocation renal cell carcinoma mouse model reveals novel therapeutic targets and identifies GPNMB as a diagnostic marker for human disease.	Mol Cancer Res.	17(8)	1613-1626	2019



Nagashima Y., Kuroda N., Araki K., Eto M., Yao M., <b>Kamba T.</b> , Suda T., Oike Y.					
Kurahashi R., Kadomatsu T., Baba M., Hara C., Itoh H., Miyata K., Endo M., Morinaga J., Terada K., Araki K., Eto M., Schmidt LS., <b>Kamba T.</b> , Linehan WM., Oike Y.	MiR-204-5p: a novel candidate urinary biomarker of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma.	Cancer Sci.	110(6)	1897-1908	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, <b>Nishida Y.</b> , 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, <b>Nishida Y.</b>	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
Koike H, <b>Nishida Y.</b> , 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 $\beta$ -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, <b>Nishida Y.</b> , 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, <b>Nishida Y.</b> , 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
<b>Nishida Y.</b> , Kawai A, Toguchida J, Ogose A, Ae K, Kunisada T, Matsumoto Y, Matsunobu T, Takahashi K, Nishida K, Ozaki T	Clinical features and treatment outcome of desmoid-type fibromatosis: based on a bone and soft tissue tumor registry in Japan.	Int J Clin Oncol.	24(11)	1498-1505	2019
<b>Nishida Y.</b> , Ikuta K.	Treatment of tenosynovial giant-cell tumour types.	Lancet Oncol	20(8)	e399	2019
<b>Nishida Y.</b> , Sakai T, Koike H,	Pazopanib for progressive	Lancet	20(10)	e555	2019

Ito K.	desmoid tumours: children, persistent effects, and cost.	Oncol.			
Shimizu K, Hamada S, Sakai T, Ito S, Urakawa H, Arai E, Ikuta K, Koike H, Ishiguro N, <b><u>Nishida Y.</u></b>	MRI characteristics predict the efficacy of meloxicam treatment in patients with desmoid-type fibromatosis.	J Med Imaging Radiat Oncol.	63(6)	751-757	2019
Milea J.M. Timbergen, Chiara Colombo, Michel Renckens, Hee Sung Kim, Joost van Rosmalen, Sébastien Salas, John T. Mullen, MD, Piergiuseppe Colombo, <b><u>Yoshihiro Nishida,</u></b> MD, Erik A.C. Wiemer, Cornelis Verhoef, Stefan Sleijfer, Alessandro Gronchi, Dirk J. Grünhagen.	The prognostic role of $\beta$ -catenin mutations in desmoid-type fibromatosis undergoing resection only: a meta-analysis of individual patient data.	Ann Surg.			2019
Sassa N, Yokoyama Y, <b><u>Nishida Y,</u></b> Yamada S, Uchida H, Kajiyama H, Nagino M, Kodera Y, Gotoh M.	Clinical characteristics and surgical outcomes of retroperitoneal tumors: a comprehensive data collection from multiple departments.	Int J Clin Oncol	Epub ahead of print		2020
Murakami N, Sakai T, Arai E, Muramatsu H, Ichikawa D, Asai S, Shimoyama Y, Ishiguro N, Takahashi Y, Okuno Y, <b><u>Nishida Y</u></b>	Targetable driver mutations in multicentric reticulohistiocytosis.	Haematologica.	105(2)	e61–e64	2020
Koike H , <b><u>Nishida Y,</u></b> Shinomura T, Zhuo L, Hamada S, Ikuta K, Ito K, Kimata K, Ushida T, Ishiguro N.	Forced Expression of KIAA1199, a Novel Hyaluronidase, Inhibits Tumorigenicity of Low-Grade Chondrosarcoma.	J Orthop Res	Epub ahead of print		2020
Desmoid Tumor Working Group. (Alman B, <b><u>Nishida Y,</u></b> et al)	The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients.	Eur J Cancer.	127	96-107	2020
Hamada S, <b><u>Nishida Y,</u></b> Takanari K, Ota T, Urakawa H, Ikuta K, Sakai T, Tsukushi S, Kamei Y, Ishiguro N.	Functional evaluation following deltoid muscle resection in patients with soft tissue sarcoma	Jap J Clin Oncol	pii	hyaa039	2020
Shimizu K, Hamada S, Sakai T, Koike H, Yoshida M, <b><u>Nishida Y</u></b>	Efficacy of low dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with extra-abdominal desmoid-type fibromatosis : A systematic review.	Jpn J Clin Oncol	50(4)	419-424	2020
Miller DT, Cortés-Ciriano I, Pillay N, Hirbe AC, Snuderl M, Bui MM, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Dickson BC, Hart J, Jones K, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, <b><u>Nishida Y,</u></b> Ullrich NJ, Wang X, Park PJ, Flanagan AM.	Genomics of MPNST (GeM) Consortium: Rationale and Study Design for Multi-Omic Characterization of NF1-Associated and Sporadic MPNSTs.	Genes (Basel)	11(4)	E387	2020

Ikeda A, Shiga K, Katagiri K, Saito D, Miyaguchi J, Oikawa SI, Tsuchida K, Asakage T, Ozawa H, <b><u>Nibu KI</u></b> , 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, <b><u>丹生健一</u></b> , 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
Shinomiya H, Uehara N, Teshima M, Kakigi A, Otsuki N, <b><u>Nibu KI</u></b> .	Clinical management for T1 and T2 external auditory canal cancer.	Auris Nasus Larynx.	46(5)	785-789	2019
<b><u>丹生健一</u></b> , 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
<b><u>本間 明宏</u></b> .	進行上顎洞癌に対する超選択的動注化学療法を併用した放射線治療による新規治療法開発に関する研究.	日耳鼻	122	844-847	2019
Monden N, Asakage T, Kiyota N, <b><u>Homma A</u></b> , Matsuura K, Hanai N, Kodaira T, Zenda S, Fujii H, Tahara M, Yokota T, Akimoto T, Iwae S, Onitsuka T, Ogawa T, Okano S, Takahashi S, Shimizu Y, Yonezawa K, Hayashi R.	A review of head and neck cancer staging system in the TNM classification of malignant tumors (eighth edition).	Jpn J Clin Oncol.	49	589-595	2019
Hanai N, Asakage T, Kiyota N, <b><u>Homma A</u></b> , Hayashi R.	Controversies in relation to neck management in N0 early oral tongue cancer.	Jpn J Clin Oncol	49	297-305	2019
amauchi S, Yokota T, Mizumachi T, Onozawa Y, Ogawa H, Onoe T, Kamijo T, Iida Y, Nishimura T, Onitsuka T, Yasui H, <b><u>Homma A</u></b> .	Safety and efficacy of concurrent carboplatin or cetuximab plus radiotherapy for locally advanced head and neck cancer patients ineligible for treatment with cisplatin.	Int J Clin Oncol.	24	468-475	2019
Sugase T, Takahashi T, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Hiramatsu K, Nishida T, <b><u>Hirota S</u></b> , 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, <b><u>Hirota S</u></b> , 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, <b><u>Hirota S</u></b> , 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

Ogata M, Satake H, Ogata T, Hatachi Y, Hara S, <b>Hirota S</b> , Yasui H.	Reduction and escalation in the dose of sunitinib were adequately effective against gastrointestinal stromal tumor of the small intestine: a case report.	Intern Med.	58	3243-3246	2019
Iemura Y, Katsushima H, Kataoka TR, <b>Hirota S</b> , Shimada T.	An unusual case of duodenal gastrointestinal stromal tumour combined with the neuronal elements.	Pathol Int.	69	414-419	2019
Katayanagi S, Yokoyama T, Makuuchi Y, Osakabe H, Iwamoto H, Sumi T, Hirano H, Katsumata K, Tsuchida A, <b>Hirota S</b> , Kawachi S	<u>Long-term survival after multidisciplinary treatment including surgery for metachronous metastases of small intestinal gastrointestinal stromal tumors after curative resection: a case report.</u>	Am J Case Rep.	20	1942-1948	2019
Nishida T, Sakai Y, Takagi M, Ozaka M, Kitagawa Y, Kurokawa Y, Masuzawa T, Naito Y, Kagimura T, <b>Hirota S</b>	<u>Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world.</u>	Gastric Cancer	23	118-125	2020
Saito Y, Takahashi T, Obata Y, Nishida T, Ohkubo S, Nakagawa F, Serada S, Fujimoto M, Ohkawara T, Nishigaki T, Sugase T, Koh M, Ishida T, Tanaka K, Miyazaki Y, Makino T, Kurokawa Y, Nakajima K, Yamasaki M, <b>Hirota S</b> , Naka T, Mori M, Doki Y.	TAS-116 inhibits oncogenic KIT signalling on the Golgi in both imatinib-naïve and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumours.	Br J Cancer.	122	658-667	2020
Arima J, Hiramatsu M, Taniguchi K, Kobayashi T, Tsunematsu I, Kagota S, Sakane J, Suzuki Y, <b>Hirota S</b> .	Multiple gastrointestinal stromal tumors caused by a novel germline <i>KIT</i> gene mutation (Asp820Gly): A case report and literature review.	Gastric Cancer.	Epub ahead of print		
Shinto E, Hida JI, Kobayashi H, <b>Hashiguchi Y</b> , 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
<b>Hashiguchi Y</b> .	Anatomic Basis Based on Embryologic Plane and Vascular Variation.	Surgical Treatment of Colorectal Cancer.	231-240, 2018		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, <b>Hashiguchi Y</b> , 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

Shinto E, Ike H, Hida JI, Kobayashi H, <b>Hashiguchi Y</b> , Kajiwara 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.	54(7)	597-607	2019
Hayama T, <b>Hashiguchi Y</b> , Okamoto K, Okada Y, Ono K, Shimada R, et al.	G12V and G12C mutations in the gene KRAS are associated with a poorer prognosis in primary colorectal cancer.	Int J Colorectal Dis.	34(8)	1491-1496	2019
Ueno H, Kanemitsu Y, Sekine S, Ishiguro M, Ito E, <b>Hashiguchi Y</b> , et al.	A Multicenter Study of the Prognostic Value of Desmoplastic Reaction Categorization in Stage II Colorectal Cancer.	Am J Surg Pathol.	43(8)	1015-1022	2019
Shinto E, Omata J, Sikina A, Sekizawa A, Kajiwara Y, Hayashi K, <b>Hashiguchi Y</b> , Hase K, Ueno H.	Predictive immunohistochemical features for tumour response to chemoradiotherapy in rectal cancer.	BJS open.	4(2)	301-309	2020
Hayama T, <b>Hashiguchi Y</b> , Okada Y, Ono K, Nemoto K, Shimada R, et al.	Significance of the 7th postoperative day neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer.	Int J Colorectal Dis.	35(1)	119-124	2020
<b>Hashiguchi Y</b> , Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al.	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer.	Int J Clin Oncol.	25(1)	1-42	2020
Nagai M, <b>Sho M</b> , 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
Nakamura K, <b>Sho M</b> , 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
Wakatsuki K, Matsumoto S, Migita K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, <b>Sho M</b> .	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
Tsujimoto A, Ueda T, Kuge H, Inoue T, Obara S, Nakamoto T, Sasaki Y, Nakamura Y, Koyama F, <b>Sho M</b> .	Long-term survival after adrenal metastasectomy from colorectal cancer: a report of two cases.	Surg Case Rep.	5(1)	61	2019
Akahori T, <b>Sho M</b> , Yanagimoto H, Satoi S, Nagai M, Nishiwada S, Nakagawa K, Nakamura K,	Phase II Study of the Triple Combination Chemotherapy of SOXIRI (S-1/Oxaliplatin/Irinotecan) in	Oncologist.			2019

Yamamoto T, Hirooka S, Yamaki S, Ikeda N.	Patients with Unresectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma				
Matsumoto S, Wakatsuki K, Migita K, Nakade H, Kunishige T, Miyao S, <b>Sho M.</b>	Anastomotic leakage following retrosternal pull-up.	Langenbecks Arch Surg.	404(3)	335-341	2019
Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, <b>Sho M.</b>	Postoperative Serum C-Reactive Protein Level Predicts Long-Term Outcomes in Stage I Gastric Cancer.	J Surg Res.	242:	323-331	2019
Nakagawa K, <b>Sho M.</b> , Akahori T, Nagai M, Nakamura K, Takagi T, Tanaka T, Nishiofuku H, Ohbayashi C, Kichikawa K, Ikeda N.	Significance of the inflammation-based prognostic score in recurrent pancreatic cancer.	Pancreatology.	19(5)	722-728	2019
Kamitani N, Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, <b>Sho M.</b>	Association of skeletal muscle loss with the long-term outcomes of esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy.	Surg Today.	49(12)	1022-1028	2019
Sasaki Y, Hokuto D, Inoue T, Nomi T, Yoshikawa T, Matsuo Y, Koyama F, <b>Sho M.</b>	Significance of Herpesvirus Entry Mediator Expression in Human Colorectal Liver Metastasis.	Ann Surg Oncol.	26(12)	3982-3989	2019
Yoshikawa T, Nomi T, Sakai K, Hayakawa M, Hokuto D, Matsuo Y, <b>Sho M.</b> , Matsumoto M.	Ischaemia-reperfusion injury with Pringle's maneuver induces unusually large von Willebrand factor multimers after hepatectomy.	Thromb Res.	183	20-27	2019
Motoi F, Kosuge T, Ueno H, Yamaue H, Satoi S, <b>Sho M.</b> , Honda G, Matsumoto I, Wada K, Furuse J, Matsuyama Y, Unno M;	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
Nagakawa Y, Sahara Y, Hosokawa Y, Murakami Y, Yamaue H, Satoi S, Unno M, Isaji S, Endo I, <b>Sho M.</b> , 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
Aoki S, Motoi F, Murakami Y, <b>Sho M.</b> , Satoi S, Honda G, Uemura K, Okada KI, Matsumoto I, Nagai M, Yanagimoto H, Kurata M, Fukumoto T, Mizuma M, Yamaue H, Unno M;	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
Nishiguchi Y, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Luo Y, Ohmori H, Kishi S, Mori S, Goto K, Yasui W, <b>Sho M.</b> , Kuniyasu	Targeting claudin-4 enhances CDDP-chemosensitivity in gastric cancer.	Oncotarget.	10(22)	2189-2202	2019

H.					
Shioyama E, Mitoro A, Ogawa H, Kubo T, Ozutsumi T, Kitagawa K, Yoshikawa M, Ueda S, Akahori T, Marugami NA, Hatakeyama K, Yamao J, <b>Sho M</b> , Ohbayashi C, Yoshiji H.	A pancreatic mucinous cystic neoplasm undergoing intriguing morphological changes over time and associated with recurrent pancreatitis: A case report.	Medicine (Baltimore).	98(28)	e16435	2019
Mizuno S, Kato H, Yamaue H, Fujii T, Satoi S, Saiura A, Murakami Y, <b>Sho M</b> , Yamamoto M, Isaji S.	Left-sided Portal Hypertension After Pancreaticoduodenectomy With Resection of the Portal Vein/Superior Mesenteric Vein Confluence in Patients With Pancreatic Cancer: A Project Study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.	Ann Surg.			2019
Tanaka T, Sato T, Nishiofuku H, Masada T, Tatsumoto S, Marugami N, Otsuji T, Kanno M, Koyama F, <b>Sho M</b> , Kichikawa K.	Selective TACE with irinotecan-loaded 40µm microspheres and FOLFIRI for colorectal liver metastases: phase I dose escalation pharmacokinetic study.	BMC Cancer.	19(1)	758	2019
Shibuya K, Jang JY, Satoi S, <b>Sho M</b> , Yamada S, Kawai M, Kim H, Kim SC, Heo JS, Yoon YS, Park JS, Hwang HK, Yoshioka I, Shimokawa T, Yamaue H, Fujii T.	he efficacy of polyglycolic acid felt reinforcement in preventing postoperative pancreatic fistula after pancreaticojejunostomy in patients with main pancreatic duct less than 3 mm in diameter and soft pancreas undergoing pancreatoduodenectomy (PLANET-PJ trial): study protocol for a multicentre randomized phase III trial in Japan and Korea.	Trials	20(1)	490	2019
Sasaki T, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Mori S, Luo Y, Ohmori H, Kawahara I, Goto K, Nishiguchi Y, Mori T, <b>Sho M</b> , Kondo M, Kuniyasu H.	Targeting claudin-4 enhances chemosensitivity of pancreatic ductal carcinomas.	Cancer Med.	8(15):	6700-6708	2019
Ohtsuka T, Nagakawa Y, Toyama H, Takeda Y, Maeda A, Kumamoto Y, Nakamura Y, Hashida K, Honda G, Fukuzawa K, Toyoda E, Tanabe M, Gotohda N, Matsumoto I, Ryu T, Uyama I, Kojima T, Unno M, Ichikawa D, Inoue Y, Matsukawa H, Sudo T, Takaori K, Yamaue H, Eguchi S, Tahara M, Shinzeki M, Eguchi H, Kurata M, Morimoto M,	A multicenter prospective registration study on laparoscopic pancreatectomy in Japan: report on the assessment of 1,429 patients.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.			2019

<p>Hayashi H, Marubashi S, Inomata M, Kimura K, Amaya K, <b>Sho M</b>, Yoshida R, Murata A, Yoshitomi H, Hakamada K, Yasunaga M, Abe N, Hioki M, Tsuchiya M, Misawa T, Seyama Y, Noshiro H, Sakamoto E, Hasegawa K, Kawabata Y, Uchida Y, Kameyama S, Ko S, Takao T, Kitahara K, Nakahira S, Baba H, Watanabe M, Yamamoto M, Nakamura M.</p>					
<p>Nishiguchi Y, Oue N, Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Ohmori H, Kishi S, Mori S, Mori T, Ikeda N, Matsumoto S, Wakatsuki K, Luo Y, Yasui W, <b>Sho M</b>, Kuniyasu H.</p>	<p>Role of Metastasis-Related Genes in Cisplatin Chemoresistance in Gastric Cancer.</p>	<p>Int J Mol Sci.</p>			