

厚生労働科学研究費補助金

がん対策推進総合研究事業

学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う

希少がん領域の人材育成に資する研究

令和2年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 小寺 泰弘

令和5（2023）年 5月

目 次

I. 総合研究報告

学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少癌領域の人材育成に

資する研究 -----1

小寺 泰弘

- (資料1) 「GIST診療ガイドライン第4版」から
- (資料2) 「GIST診療ガイドライン第4版」追加速報版
- (資料3) GISTの病理診断に関わるInternational Collaboration on Cancer Reportingからの推奨
- (資料4) 「十二指腸癌診療ガイドライン」から
- (資料5) 「十二指腸癌診療ガイドライン」英語版
- (資料6) 「十二指腸癌診療ガイドライン」における外部評価の結果
- (資料7) 十二指腸癌・日本肝胆膵外科学会アンケート調査結果の解析
- (資料8) 十二指腸癌・日本胃癌学会NCD研究計画書 最終版
- (資料9) JDDW2022 W7「非乳頭部十二指腸癌の治療戦略」における特別発言
- (資料10) 臓器横断的ゲノム検査に関する国際エキスパートパネルによる推奨
- (資料11) 「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3版」のドラフト
- (資料12) 「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3版」における外部評価の結果
- (資料13) 「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3版」補遺作成の提案書
- (資料14) 「EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能固形がんに対するネシツムマブの第 II 相バスケット試験」研究実施計画書
- (資料15) 「EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能固形がんに対するネシツムマブの第 II 相バスケット試験」先進医療実施届出書
- (資料16) 「後腹膜肉腫診療ガイドライン」から
- (資料17) 「後腹膜肉腫診療ガイドライン」における外部評価の結果
- (資料18) 「陰茎癌診療ガイドライン」から
- (資料19) 「脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編」から
- (資料20) 「頭頸部診療ガイドライン第4版」から
- (資料21) 疾患トピックの基本的特徴「嗅神経芽細胞腫」
- (資料22) 日本腹膜播種研究会シンポジウム 2022 抄録集
- (資料23) 希少がん対策研究班アンケート調査結果

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 32

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

学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少癌領域の人材育成に資する研究

研究代表者 小寺 泰弘 名古屋大学医学部附属病院長
名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学教授

研究要旨

先行研究であるがん対策推進総合研究事業「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上」に引き続いての事業として、希少癌の診療ガイドラインの作成を支援し、促進することが本研究の根幹であった。先行研究で刊行された「脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版」と「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」、そしてそれをガイドライン第 1 版と位置づけての改定版に相当する「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」に引き続いて、本研究期間中に「十二指腸癌診療ガイドライン第 1 版」、「陰茎癌診療ガイドライン第 1 版」、「後腹膜肉腫診療ガイドライン第 1 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 3 版」、「GIST 診療ガイドライン 2022 年版 (第 4 版)」、「脳腫瘍診療ガイドライン 2022 年版 (小児脳腫瘍編)」、「頭頸部癌診療ガイドライン 2022 年版 (第 4 版)」が刊行された。さらに、数多くの希少癌を抱える脳腫瘍領域においては引き続き新たな癌種のガイドラインの作成を継続しており、日本脳腫瘍学会のホームページに順次掲載されている。本研究期間中にこれらのガイドラインのいくつかは日本癌治療学会による外部評価を受け、改定に向けての貴重な助言を得た。また、学会の演題等で紹介する機会を積極的に活用して国内での使用を促進するとともに、英文化を鋭意進めて国際的な拡散をはかった。

ガイドライン作成の過程では当該希少がんの診療や研究に関わる複数診療科にまたがる人材の交流が活発に行われた。後腹膜肉腫診療ガイドラインは実に 8 学会の共同作業であり、様々な診療科の人材が一堂に会してガイドライン作成が進められた。十二指腸癌診療ガイドラインの作成においては消化器内科、消化器外科、腫瘍内科、病理診断科の比較的若い作成委員が推薦を受けて作成委員会に参集し、十二指腸癌という希少疾患の各診療科の枠を越えた病態などの情報の共有と Minds ガイドライン作成マニュアルに沿ったガイドライン作成の手法の習得が on the job training の中で積極的になされる結果となった。希少疾患ならではのデータやエビデンスの不足ゆえに、ガイドライン作成に付随して学会認定施設におけるアンケート調査やレジストリーの作成、NCD などのビッグデータを用いた研究が推進された点も有益であった。

こうしたガイドラインに則った診療においては確実な病理診断が基本であるが、これも希少癌においては大きな課題である。本研究では希少癌がん病理コンサルテーションの整備、特に骨軟部腫瘍領域や GIST での診断基準の確立や分子病理学的解析も支援した。

一方、本研究が開始されると同時に新型コロナウイルス感染拡大が起こり、対面での会議を行っていく時期が長期にわたったため、ガイドライン作成にかかわる委員会の多くが web 開催された。そこで、作成委員会の開催形式についての各委員の見解をまとめるためにアンケート調査を行った。この結果の解析も今後のガイドライン作成の指針として役立つと考えている。

研究を終了するにあたり、希少癌のガイドライン作成におけるコツや注意点について、作成主体となった研究分担者の見解をとりまとめた。

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)

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)

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)

吉野 孝之 (国立がん研究センター東病院 消化器内科長)

馬場 英司 (九州大学 医学研究院教授)

研究協力者

岩田 慎太郎 (国立がん研究センター・中央病院・医員)

三嶋沙織 (国立がん研究センター東病院 消化管内科・医員)

舛石 俊樹 (愛知県がんセンター・医長)

横山 幸浩 (名古屋大学外科周術期管理学教授)

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例未満の癌と定義されている(Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511)が、特にその中で希少であるがゆえにエビデンスに乏しく、診療上不利な癌種を指す。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。研究代表者自身は消化器外科医であり日常診療で希少癌で悩むことは比較的少ない立場だが、自施設で2年間IRB委員長を務め、多くの希少癌における薬物の適応外使用の審査を依頼され、この領域では保険適応となっている抗癌剤に限りがあり、中には文献検索により懸命に治療方針を模索しているケースも少なくないという実情を知った。しかも、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. わが国ではもう少し少ないと報告されている)もあり、希少癌への対応は重要な課題である。

本邦初のがん診療ガイドラインである胃癌治療ガ

イドライン（研究代表者も第4版、第5版の改定委員に名を連ねた）が果してきた役割を振り返ると、第6版まで版を重ねる中でガイドラインへの期待やアドヒアランスは高まり、次第にわが国全体で標準治療が共有されるようになり、研究的治療は臨床試験として実施されるようになったことが実感される。すなわち、治療の均てん化においてガイドラインが果たす役割は極めて大きい。特に希少癌の診療を行う場合には、自力で資料を集めることから治療法の検討を始めるのではなく、ガイドラインで疾患の概略や治療法についての知見が得られれば有用であろうと思われた。

こうした思いで申請した先行研究「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上」であったが、研究代表者が委員長を務める日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会においても希少癌のガイドライン作成について議論を進めたものの、多くの診療領域にまたがって数多くの希少癌が存在する中で、包括的な学会ひとつでガイドラインを作成するのは不可能であり、結局は各臓器別の学会に作成を依頼せざるをえないという実情がわかってきた。しかし、ガイドラインの多くは関係する複数の学会から作成委員を募り共同して作成する必要があり、その場合に日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員会がハブとなって作成を進める体制づくりも有意義と考えられた。

また、売り上げ部数が多くなるとは考えにくい希少癌のガイドライン作成には学会にとって収益上の利点が少ないことから、作成にはまとまった研究資金の獲得が必要であり、出版も必ずしも容易ではないことが予想された。ゆえに厚労研究の研究費を使用して、可能な領域からガイドライン作成の開始を試みるという苦しい形で先行研究は開始されたのであった。3年間の研究期間でガイドラインの完成に至るのは困難であったが、完成間

近まで進捗したガイドラインもあった。その一方で、ガイドライン作成の過程で多くの研究者が出合い、共同作業をする中から多施設共同の調査・研究が活性化していくつかの発見、論文業績に繋がり、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、少なくとも研究代表者が参加した十二指腸癌のガイドライン作成委員会においては実感され、他の委員会でも同様であると推察された。

本研究では先行研究でこのようにして開始されたガイドライン作成作業の支援を継続し、さらにこれにともなう人材交流や付随研究などの副産物の成果にも期待して進めた。

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が先行研究の目的であったが、そこで開始された作成作業が完成し、さらに各学会に紐付いて将来の改定が視野に入ることなど、各ガイドラインに持続可能性をもたせること、そしてさらに多くのガイドライン作成を手がけ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、各種希少癌に関する研究グループができて当該希少癌の研究が進むこと、その過程でこうした希少癌の診療やガイドライン作成に従事できる人材の育成がなされることにも期待した。

一方、先行研究が進められる中で国のプロジェクトとしてがんゲノム診療を行う体制の整備が進められ、「がん遺伝子パネル検査」が保険収載された。

これはがんが発生した臓器ではなく発癌や癌の進展に寄与する分子を標的とした薬物療法が可能となることを意味するものであり、希少癌であっても治療法が見つかる可能性がある点が朗報である。その反面、罹患数が多い癌であっても治療標的となる特定の分子が発現している確率が低い場合には、その分子を標的とする治療を行う立場からはその癌は希少癌、あるいはその癌種における希少フラクションになってしまうという問題がある。結局は網羅的に解析しうる分子に対する分子標的治療薬が多数開発されてこないと「がん遺伝子パネル検査」を生かすことはできない。本研究ではこの観点から臓器横断的なゲノム診療のガイドラインの作成にも取り組み、こうした分子標的治療薬の先進医療を用いた医師主導治験の支援も行った。

B. 研究方法

国立がん研究センター希少がんセンターのホットラインに置ける電話相談内容や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などから一般の方々の関心が高いがガイドラインが作成されていない癌種を抽出し、関係各学会とコンタクトを取ってガイドラインの作成を依頼し、必要に応じて日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会から作成委員を推薦した。

ガイドライン作成は各癌種のガイドライン作成委員会により「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」に沿って進められた。従って、研究代表者としては、自らが所属している作成委員会で作業を進める以外の業務としては、それ以外の作成委員会で委員会の開催など費用がかかる事業がなされた際に連絡を受け、研究費の残額を考慮しながら支援の可否を決定することと、Mindsガイドラインに関わる勉強会などの開催、年度末の研究成果のとりまとめなどが主なものとなった。本研究で

支援したガイドラインの作成委員長には日本癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員への就任を依頼し、研究者が一堂に会する機会は研究年度初頭の班会議以外に毎年日本癌治療学会学術集会に際して開催されるガイドライン作成・改訂委員会の2回が原則となった。しかし新型コロナウイルス感染拡大のため、本研究期間中はガイドライン作成・改訂委員会も中止かweb開催となった。しかし多くの委員が先行研究から留任しての活動継続となっているので、研究に大きな支障は生じなかった。

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。そうした癌の診療を得意とする医療機関や専門医の情報は後者のタイプの希少癌のガイドラインにおいては望ましい内容であるが、これを前者に広げると、各病院で行なおうとする診療に制限を加えることになりかねず、病院経営の観点からコンフリクトが生じる可能性がある。全般的に前者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、少なくとも一定のレベルの病院においては診療内容が均てん化されるものと期待される。根治手術の難易度が比較的 low、薬物療法のエビデンスも揃っているGISTなどはこのタイプである。一方、後者においては専門病院を特定できるようにするメリットは大きいと思われるが、日本サルコーマ治療研究学会のように学会としてこれに取り組んでいるケースもある一方、他の領域においてもこうした情報を漏れなく収集するのは困難であった。また、希少癌のような狭い領域の専門病院は個々の医師の異動にも影響を受けるので、得られた情報の有効期限も決して長いものではない。以上

のことから、先行研究の冒頭においては各希少癌の診療に精通した医療機関や専門医の情報を調査してガイドラインに掲載することも努力目標とはなっていたが、本研究においてもその実現は不可能であった。

C. 研究結果

1. ガイドラインを作成すべき疾患の策定

先行研究「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」におけるネット検索の解析や国立がん研究センター希少がんセンターのホットラインでの相談内容からGIST、悪性リンパ腫、脳腫瘍、肉腫（脂肪肉腫、子宮肉腫、平滑筋肉腫等）、十二指腸癌、網膜芽細胞腫、小腸癌、肉腫、悪性中皮腫、胸腺腫瘍、胚細胞腫瘍等などの疾患がガイドラインを作成する癌種の候補に上がった。こうした疾患を診療する学会のガイドライン委員長と面談して相談する中で、各学会としてガイドラインが必要な疾患について希望を募り、それらの支援をすることから先行研究は開始された。本研究においてはそこで作成が開始されたガイドラインの作成や改定の支援を継続した。

2. 消化器領域の希少癌

研究代表者が専門とする消化器の領域では日常診療はいわゆる5大癌といわれる罹患率が高い癌の診療に追われ、あまり希少癌の診療で困ることはなかった。その中で特殊なものとしてGISTがあげられる。これは消化管全般に発生するが、胃に発生する頻度が高いため2008年に日本癌治療学会、日本胃癌学会、GIST研究会の共同作業でガイドラインが作成され、その後日本癌治療学会のみで改定を重ねていた。手術療法がリンパ節郭清を伴わず、腫瘍本体に周囲の正常組織が一部付着した状態で切除する比較簡略なものである点と、分

子標的治療薬がガイドライン改定の時点で3種開発されており、薬物療法でも比較的エビデンスが揃っていることから、ガイドラインを作成するために通常の希少癌ほどの苦労はないものと思われた。しかし、廣田誠一ガイドライン作成委員長に本研究の研究分担者に加わっていただき、第4版の作成に当たっては「Mindsガイドライン作成マニュアル2017」に準拠するよう依頼した。そのため文献収集は日本医学図書館協会に委託し、システマティックレビューチームを立ち上げて作成が進められた。不慣れな作業になる中、コロナ禍の影響もあって、この改定作業は先行研究から本研究の期間まで延長され、パブリックコメント、外部評価を受けた上で2022年4月に金原出版より発売された（資料1）。結果的にシステマティックレビューチームには多くの若手研究者が参加することになり、人材育成の観点でも有意義なガイドライン改定となった。

さらに、2021年8月に4つめの分子標的薬として保険適応となったピミテスピブについての速報版が作成され（資料2）、ガイドライン本体とともに日本癌治療学会がん診療ガイドラインのホームページ(jscocpg.jp)に公開された。



また、小田義直研究分担者らは International Collaboration on Cancer Reporting の GIST

group による GIST 病理診断 data set を策定し、論文化した（資料 3）。

消化管領域でのその他の希少癌としては、小腸癌が挙げられる。先行研究では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。2020 年には「取扱い規約」の作成に必要な基礎資料を作成することを目的に後方視的なデータベースを作成し、最終的に本プロジェクト参加 44 施設より計 2,388 例（調査期間 2008 年 1 月～2017 年 12 月）の小腸腫瘍（うち原発性小腸癌 376 例）が登録された。その内訳を下記に示す。

小腸腫瘍の内訳(44施設) 計2345例

	症例数		症例数
小腸癌	715	悪性リンパ腫	685
原発癌	376	びまん性大細胞性B細胞リンパ腫	328
転移癌	266	濾胞性リンパ腫	222
NET(カルチノイド)	66	MALTリンパ腫	44
内分泌細胞癌	5	T細胞性リンパ腫	38
GIST	369	その他	54
過誤腫	172	脂肪腫	49
Peutz-Jeghers症候群	141	血管腫	39
その他	31	リンパ管腫	27
腺腫	139	迷入腺	24
家族性大腸腺腫症	76	IFP(炎症性類線維性ポリープ)	11
その他	63	その他	116

2020.6.30現在

原発性小腸癌は最終的に 376 例が集積された。原発性小腸癌の長期予後は、5 年全生存率が 53.7%と予後不良であった。Stage 別では、Stage 0, I, II, IIIa, IIIb, IV の順に、100%, 83.3%, 82.1%, 72.1%, 52.7%, 34.1%と減少していった。部位別 5 年生存率では、空腸 50.2%, 回腸 63.3%で有意差はなかった(p=0.0878)が、自覚症状の有無別では、症状なし 65.6%に対し、症状ありは 50.6%と有意に有症状例が予後不良であった(p=0.0395)。こうしたデータを後ろ盾に、小腸癌

取扱い規約作成委員会を立ち上げることができた。

2021 年にはガイドライン作成の準備もかねて小腸癌手術におけるリンパ節郭清範囲について、血行支配を元に空腸～近位側回腸に腫瘍が存在する場合(上腸間膜動脈より分岐する空腸動脈、回腸動脈より栄養される)、回盲弁より 10 cm 以上口側の遠位側回腸に存在する場合(上腸間膜動脈の末梢がすだれ状に分岐して栄養する)、回盲弁より 10 cm 以内に存在する場合(回結腸動脈からも支配を受ける)に分けて検討がなされた。

こうした調査をはじめとする様々な研究を経て大腸癌研究会「小腸癌取り扱い規約」の最終案が完成した。

ただし、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、外科治療は主に胃外科、膵臓外科が担当していることから、既に先行研究において他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大腸癌研究会との間で得られ、トライツ靱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となっていた。

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、十二指腸腫瘍に対しても内視鏡下のポリペクトミー、ESD、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、内視鏡的切除やリンパ節郭清を伴う外科手術の適応を明確化することも含め、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。そこで先行研究において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、室圭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して以来活発にガイドライン作成を進めてきた。2020年3月に推奨を作成するための voting を予定していたが新型コロナウイルス感染拡大で延期が繰り返され、結局 web 会議の定着を待って再開された。パブリックコメントの収集などを経て、「十二指腸治療ガイドライン」の完成は本研究期間中の2021年7月となった（資料4）。このガイドラインは英訳されて Journal of Gastroenterology に出版された（資料5）。



その後、「十二指腸治療ガイドライン」は日本癌治療学会ガイドライン評価委員会による AGREE II を用いた外部評価を受け、初版にして全ガイドラインの平均点を上回る総合評価を受けた（資料6）。しかし希少癌としてエビデンス総体の弱さゆえに改善の余地が指摘された点もいくつかあり、これを参考にして改善できる点は改善して改定版を作成すべく、引き続き作成委員長を務める庄雅之研究分担者を中心に第1版の作成委員会よりもやや若返った陣容で改定のための新たな作成委員会を結成し、初回の委員会を2023年1月29日に対面で開催した。

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修練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した。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、論文化することができた（資料7）。このエビデンスはガイドラインの改定に大いに資するものと期待される。

また、これとは別に小寺研究代表者らにより NCD を用いて All Japan での調査も実施された。これは外科的治療に特化したものであり、全ての NCD 登録機関で2018年～2021年に実施された十二指腸癌に対する膵頭十二指腸切除術におけるリンパ節郭清程度、転移頻度、術後合併症の頻度などを解析する研究である（資料8）。日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会名で全国の NCD 登録機関に協力を呼び掛け、研究協力者に2022年下半年に本研究用に改定した NCD データベースに web 入力していただく形で実施しており、その集積結果の解析は本報告書には間に合わない見通しだが、論文化し、「十二指腸治療ガイドライン」の中でも外科的治療についての改定に資するデータとして活用する予定である。

「十二指腸癌診療ガイドライン」作成の動きは日本消化器病学会でも注目されており、2021年11月に行われた Japan Digestive Disease Week 2021 での「統合プログラム 十二指腸腫瘍の診断と治療-外科と内科の接点」に引き続いて、2022年10月28日にも「ワークショップ7 非乳頭部十二指腸腫瘍の治療戦略」が開催され、庄研究分担者が座長をつとめ、岡田健一ガイドライン作成委員が演者として上記アンケート調査結果の概略を報告した。小寺研究代表者は特別発言の役割を

与えられ、がん対策推進総合研究事業としての「十二指腸癌診療ガイドライン」作成の経緯について述べた（資料9）。日本消化器病学会での様々な議論は示唆に富んだものであり、ここ数年における十二指腸腫瘍に対する内視鏡的切除の進歩が顕著であることが理解できた。十二指腸癌の頻度は依然として低く、外科的切除に至り膵頭十二指腸切除術が実施される頻度も低い、膵頭十二指腸切除術次第は膵癌でしばしば行われおり珍しい術式ではないことから、ガイドラインでこの術式に踏み切る場合の適応さえ明確にすれば、多数の病院で少数ずつおこなわれることになるものの大きな臨床上的問題にはならない。一方で、比較的早期に見つかり局所切除で十分と思われる場合に安全に内視鏡的切除を実績できる施設は決して多くはなく、また穿孔などの合併症を防ぐ工夫やそれが起きた場合の救済手術の方法も独特であり様々な点で外科の支援も必要であることから、進行度が低い十二指腸癌の治療には強力なチームが必要である。また、そうした医療機関における内視鏡的切除の件数は決して少なくはない事実から、自然な形である程度の集約化が進んでいる実態が明らかになった。日本内視鏡学会としては十二指腸癌診療ガイドラインから刺激を受け、内視鏡的切除というニッチな部分に特化したガイドラインの作成を視野に入れているとのことであった。

3. 成人・小児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

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時代となり、これらの腫瘍は臓器別に見れば希少癌に相当しなくても希少な疾患単位となり得ることから、本研究の対象になりうると考えたことは既に記載済である。一方、安藤雄一研究

分担者によれば、2021年度、2022年度に名古屋大学医学部附属病院で行われた遺伝子パネル検査に占める希少癌の割合は30.4%、23%であった。希少癌で上位を占めていたのは骨軟部腫瘍、原発性脳腫瘍、頭頸部腫瘍、十二指腸癌であり、すべて本研究でガイドラインを作成している癌種に相当していた。いずれにしても、がんゲノム医療で tumor agnostic に薬物療法を実施できることは希少がん診療においては大きな福音である。

先行研究では吉野孝之研究分担者が中心となり、2018年度には dMMR 固形癌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「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。2019年度にはこれに加えて NTRK 融合遺伝子陽性固形癌も加えた「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」を金原出版より出版した。この内容については ASCO, ESMO などのメンバーが揃ったコンセンサスミーティングでも賛同が得られ、英文化されている（資料10）。

その後、ミスマッチ修復蛋白の免疫組織学的検査の承認申請が行われたこと、NTRK 阻害剤のラロトレクチニブが2021年度に保険適応となる予定であったこと、Tumor mutation burden で判定した固形癌へのペンブロリズマブの保険適応が認可されること、HRD 遺伝子異常を有する進行固形癌に対する薬物療法の承認が現実味を帯びてきたこと

などから、「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3版」の作成と、これに日本小児血液・がん学会が参画することが日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会の理事会で承認された。そして日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員長である馬場研究分担者を作成委員長として2021年7月6日、12日に第1回作成ワーキングが開催され、ガイドラインのドラフトが作成された（資料11）。

これを検討した上で8月22日に第2回作成ワーキングで推奨度のvotingが行われた。11月に評価委員による評価とパブリックコメントの収集が行われ、11月24日には最終原稿が完成、校正を経て2022年2月に医学書院より出版された。

日進月歩で新たなゲノム検査が商品化されることから、これまでガイドラインの改定は急ピッチで



進められており、そのために吉野研究分担者らのチームによるとりまとめ作業に大きく依存し、一部の制作過程は省略した形となっている点是否めず、AGREE IIによる外部評価においては第2版、第3版（資料12）共にその観点での評価点が低くなった。それでも新たに①BRAFの新規項目作成、②RETの新規項目作成、③dMMRの改訂（ドスタリマブ）などの追加事案が生じており、さらな

る改定も視野に入ったが、こうした新規検査法はこれからも続々と生まれてくるものと推察されることから、サステナビリティの観点からも今回は新たな改定ではなく第3版の捕逸を作成することでこれらに対応することとなった。現時点で馬場英司研究分担者（作成委員長）が3学会あてに作成概要（資料13）を提出し、捕逸を作成の承認を得るよう尽力しているところである。

この間に、三島沙織研究協力者を中心に第3版の英訳を行った。これは膨大な作業となり、最終的には3分冊にまとめられて International Journal of Clinical Oncology 誌に投稿し、現在査読中である。

本ガイドラインの作成にかかわる中で、従来から治験による治療開発が困難で保険適応のある薬剤が少ない希少癌においては、臓器別に適応が決められた薬剤ではなくゲノム情報を基にした薬剤の選択により治療を行う時代となっていることを痛感し、こうした薬剤の開発の第一歩として、医師主導治験である「EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能固形がんに対するネシツムマブの第II相バスケット試験」を本研究で支援することとなり、主にARO費用を負担している。プロトコル作成（資料14）、先進医療の手続き（資料15）などを含め室圭研究分担者、舛石俊樹研究協力者らによる膨大な作業を要したが、2022年9月21日にスタートアップ・ミーティングを開催し、試験を開始することができた。先進医療Bであるため最初の3例は臨床研究中核病院からの登録が必要であったが、極めて希少なフラクションながら、何とかこのフェーズが終了する中で著効例も経験し、2023年3月の時点で本先進医療における参加全施設による登録が可能となり、2回目のスタートアップ・ミーティングが4月28日に開催されたところである。

4. 後腹膜肉腫診療ガイドライン

整形外科領域で扱われる腫瘍には四肢の軟部肉腫が多くみられ、これらの多くも希少癌の定義を満たすものの、既に日本整形外科学会にガイドラインを作成・改訂する体制が確立されている。しかし、同様の組織型を持つが生物学的特性が必ずしも同じではない腫瘍が後腹膜に発生することがあり、しばしば巨大な腫瘍となって臨床的に問題となる。その診療には様々な診療科が関わっており、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、先行研究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年の日本癌治療学会学術集会の際に小寺研究代表者、川井研究分担者、西山博之研究分担者、岩田慎太郎研究協力者らが集結して統括委員会を開催し、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の結成が決まった。このガイドラインの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なった。

主に先行研究でおこなわれた作成委員会は2020年2月を最後にコロナ禍のための延期されていたが、web開催の形で復活し、2021年7月に日本サルコーマ治療研究学会、日本癌治療学会を始め作成に関係した8学会から広くパブリックコメントを収集しそれに伴う微修正が加えられた。そして「後腹膜肉腫診療ガイドライン」は本研究期間内の2021年12月に医学図書出版から発行された(資料16)。なお、希少癌であるがゆえに、最終的に取り上げたCQの数は11個と少なめであり、このような分量の少ないガイドラインの出版

にも協力的な出版社として泌尿器科領域でガイドライン作成を手がけている西山博之研究分担者から医学図書出版株式会社の推奨を受けた。初版においては画像診断や病理組織像の写真などを資料として加えてvolume upをはかった上で出版に至ったが、このような出版に至る道筋も希少癌の診療ガイドラインを作成する場合の課題の1つと言える。



2023年4月に日本癌治療学会癌診療ガイドライン評価委員会によるAGREE IIによる評価結果が届き、初版にして全ガイドラインの平均点を上回り最高点とも言える7点という総合評価を受けることができた(資料17)。

さらに川井研究分担者のグループはTrans-Atlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group : TARPSWG)の多施設共同後方視的臨床研究に参加している。ここでは国際協調レジストリ研究のほかにAntiPathという切除標本の詳細な検討により周囲臓器合併切除の要否を検討する研究、BISARCという生検の病理診断と切除標本の病理診断の一致率を評価する研究が行われており、川井研究分担者からもデータが提供された。また、川井研究分担者らはEORTC soft tissue and bone sarcoma groupが主導する後腹膜肉腫に対する術前化学療法の有用性を示す第3

相試験への参加を目指して、人材育成の観点からも若手を中心に作業を進めている。

小田義直研究分担者はガイドライン作成委員として後腹膜肉腫診療ガイドラインの病理診断部門を担当するほか、同領域の病理コンサルテーションシステムのさらなる整備に尽力した。また、骨軟部腫瘍の臨床病理学的、分子病理学的解析を推進した。

5. 悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)の診療ガイドライン

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は異なる性格を有し、別項目としてガイドラインが必要となることから、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）が同学会理事会の許可を得て本研究期間にガイドライン作成が開始された。この腫瘍の診療に際しては先行する叢状神経線維腫が悪性転化するタイミングの判断が重要となるために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など、多くの領域からの人材の参画が必要であった。最終的には日本整形外科学会、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本サルコーマ治療研究学会、日本小児神経学会、日本人類遺伝学会に作成委員の選定を依頼し、15名の作成委員が選出され、さらに22名からなるシステムティックレビューチームを組織した。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を推進した点で、希少癌診療ガイドラインとしては先進的な取り組みとなった。現在CQの選定と重み付けの作業を行って

いる。叢状神経線維腫、悪性末梢神経腫瘍を専門としない作成委員もいるが、極めてまれな腫瘍である上に、多職種、多診療科によるチームで診ていく必要がある疾患であるため、本ガイドライン作成委員会自体が本疾患群に対応できる人材育成の契機になると期待されている。

6. 泌尿器科領域の診療ガイドライン

泌尿器科領域では日本泌尿器科学会においてガイドライン作成が活発に行われており、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、その範囲をさらなる希少癌へ広げる熱意はそこまで高くない状況にあった。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り、ガイドライン作成への道筋は存在した。

西山博之研究分担者は、先行研究において、その臓器由来の癌として典型的な組織型とは異なる腫瘍（variant-histology）が存在し、これらが生物学的特性においても異なっている点に着目した。そして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「尿路上皮癌亜型および特殊型総論」としてtextbook形式で尿膜管癌・尿道癌・膀胱癌のvariant-histologyについて文献検索結果を記述した。

一方、先行研究では研究代表者から日本泌尿器科学会に新たな希少癌のガイドライン作成も要請していたことから、陰茎癌のガイドライン作成が行われることとなり、2019年4月に神波大己研究分担者を委員長とする作成委員会が発足した。安藤雄一研究分担者は日本臨床腫瘍学会から薬物療法担当としてこれに加わった。陰茎癌は人口10万人当たり1人未満と極めて希少な癌であり、ランダム化比較試験やそれらに基づくメタアナリシスは皆無である

ため、ガイドラインには現時点で得られる知見を記述するにとどめ、エビデンス総体や推奨の強さの評価は行わない方針がとられた。後方視的研究であっても比較的多くの研究が存在する8項目についてCQを設定したが、システマティックレビューは事実上困難であるため、作成委員会のコンセンサスパネルにより推奨の評価およびエビデンスの強さを議論して決定した。これはEAU（欧州泌尿器科学会）のガイドラインに準じたスタイルであり、Mindsガイドライン作成マニュアルのスタイルにどうしても準拠できない場合の方策として参考にしようものと思われた。「陰茎癌診療ガイドライン」はパブリックコメント収集を経て本研究開始後の2021年7月30日に医学図書出版から発売された（資料18）。



さらに英文サマリーも International Journal of Urology に accept された。本ガイドラインについては日本泌尿器科学会総会や教育セミナーを通じて解説を行うなどして普及に努めている。

7. 脳腫瘍診療ガイドライン

最新の脳腫瘍病理分類（WHO2016 第4版 up-date 番）よれば、原発性脳腫瘍は細目数でいうと200種類近くに分類されている。亜分類でいうと髄膜腫、膠芽腫を含む神経膠腫、下垂体腺腫、神経鞘腫のいわゆる4大脳腫瘍が原発性脳腫瘍の70%を占める。原発性脳腫瘍の発生率は人口10万人あ

たり年間最大20人程度と言われており、そのうち膠芽腫を含む神経膠腫は原発性脳腫瘍の約20%にあたるため希少がんに相当する。その神経膠腫に含まれる上衣腫、びまん性浸潤性橋神経膠腫（diffuse intrinsic pontine glioma: DIPG）、視路・視床下部神経膠腫なども当然希少がんとなる。4大腫瘍以外の悪性脳腫瘍に至っては中枢神経系悪性リンパ腫が原発性脳腫瘍の3.5%、中枢神経系胚細胞腫が1.7%、髄芽腫が0.8%であり、いずれも希少がんの範疇に入る。その他、発生頻度が大変低い極めて稀な悪性脳腫瘍も数多く存在し、治療法も各々異なっている。さらには小児症例・AYA症例が多いのも特徴で、患者・家族と長期間向き合っていく必要がある。

従って日本脳腫瘍学会と日本脳神経外科学会が作成する「脳腫瘍診療ガイドライン」の作成委員長であった杉山一彦研究分担者や日本臨床腫瘍学会から薬物療法担当で参加している安藤雄一研究分担者を筆頭に、脳腫瘍を担当する医師達は日常診療において常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、本研究の開始時には既に「Mindsガイドライン作成マニュアル2017」にも精通していた。そうした立場から他の領域を俯瞰すると、（消化器外科を筆頭に）発生頻度が圧倒的に高い癌種（たとえば5大癌）を主な守備範囲とする診療科は多くの医療機関に設置されており、その結果としてその領域の希少癌は多くの医療機関に分散されることになるので、各医療機関あたりの経験値が一層少なくなり、診療に割ける労力も片手間になってしまう点が弱みであるように映っているとのことであった。

一方、「脳腫瘍診療ガイドライン」の作成に当たっては従前は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った。従

って先行研究で交通費を含む作成費用の実費を支援した意義は大きく、杉山一彦研究分担者以下委員会メンバーはほぼ全期間にわたって活発に作成会議を開催し、上衣下巨細胞性星細胞腫、髄芽腫、橋神経膠腫のガイドライン作成や転移性脳腫瘍、中枢神経悪性リンパ腫のガイドライン改訂が進められ、その成果は「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。

この勢いは本研究に入ってからでも継続され、びまん性浸潤性橋神経膠腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍、視路・視床下部神経膠腫、小児・AYA 世代上衣腫のガイドラインが新たに作成された。これに上衣下巨細胞性星細胞腫、膠芽腫のガイドラインの改定版を加えたものが「脳腫瘍診療ガイドライン小児脳腫瘍編 2022 年版」として金原出版から発刊された（資料 19）。



「脳腫瘍診療ガイドライン成人脳腫瘍編」についても 2023 年度内での出版を目指して編算を進めている。

8. 頭頸部癌診療ガイドライン

頭頸部癌は口腔、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、発生頻度の上では多くの癌が希少癌の基準に当てはまる。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頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業を整備、運営し、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ージメントを委託し、院内がん登録のデータを一括入力できる入力支援ツールを開発したことにより登録数は増加し、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臨床的・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が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た。「頭頸部癌診療ガイドライン」は先行研究の開始時期に丁度改定が終了し、2018 年版（第 3 版）として出版が決まっていたことから、先行研究においては小寺研究代表者が外部評価委員として同版のレビューを行なうにとどまった。しかし本研究期間中には全国悪性腫瘍登録事業の成果としてのデータを大々的に解析し、それを反映して改訂したガイドラインを第 4 版として 2022 年 5 月に金原出版から発刊した（資料 20）。また、この改訂に際しては多くの討議がメールやウェブ会議により行われたために本研究費の使途が多いとは言えなかったが、本研究費による成果としては、嗅神経芽細胞腫の基本的特徴について

の記載が追加されたことがあげられる（資料2-1）。なお、2023年度にはこのガイドラインの英文化が予定されている。



9. 腹膜播種診療ガイドライン

日本腹膜播種研究会は2021年に「腹膜播種診療ガイドライン第1版」を出版した。希少癌としては腹膜偽粘液腫が取り上げられている。このガイドラインについて小寺研究代表者はガイドライン外部評価委員としての役割を果たした他、第2版においては腹膜中皮腫も取り上げてもらえるよう依頼した。第59回日本癌治療学会学術集会に合わせて2021年10月23日に日本腹膜播種研究会としての第2回シンポジウムを本研究費によりハイブリッド開催し、特に大量腹水貯留時のCART療法について議論した。第3回は小寺研究代表者を世話人として2022年10月22日に神戸国際会議場でハイブリッド開催された（資料2-2）。ここでは希少癌としては腹膜偽粘液腫瘍に対する完全減量切除と術中腹腔内温熱化学療法が重要なテーマとして取り上げられた。これはグローバルには標準治療になっているが、わが国ではデバイスも治療法も保険適応とはなっていない診療内容である。腹腔内温熱化学療法について先進医療を終了し、長期フォローアップデータを待つ間に自由診療で診療を継続している国立国際医療研究センターの試みについて様々な討議を行った。その結果として、小寺研究代表者のチームは2022年12月

15日に国立国際医療研究センターを訪問し、同術式を見学し、さらなる質疑応答の機会を得た。

10. ガイドライン作成における新型コロナウイルス感染拡大の影響と作成委員会の開催形式についてのアンケート調査

2020年以来、新型コロナウイルス感染拡大を受けて診療ガイドラインの作成会議が一旦延期される状況を経て、リモート開催されるようになった。それまでの作成会議は対面形式を主としており、そこでの生々しい議論がガイドライン作成には必須と考えられていた。一方、主催学会によっては学術集会の際の開催を促したりしてコストダウンを図っており、中には先に述べたように作成委員が自費で参加しているケースもあった。元来5大癌のような頻度の高い疾患においては、診療ガイドラインが出版された暁には相当の部数の販売が期待でき、学会の収入源にすらなり得ることを小寺研究代表者は胃癌治療ガイドライン第4版、第5版の作成に関わって実感している。しかし、希少がんにおいては買い求められる部数も限られ、収益性は乏しいものと推察される。本研究の大きな目的のひとつは作成会議を開催する費用を含めてガイドラインの作成費用を支援することであり、相当の交通費、宿泊費などを見込んでいた。ところが、新型コロナウイルス感染拡大によって国内出張を伴う集会が困難になったことからガイドラインの作成方法は根幹から覆されることとなり、本研究の資金の使途にも少なからず影響が及んだ。しかし、リモート会議を主とするガイドライン作成・改訂委員会のあり方がポストコロナにおいてもずっと続けるべきかどうかには疑義も感じられた。

そこでガイドライン作成の様々な過程において会議をリモート開催することの影響、あるいは対面開催であることのメリットなどを調査し、可能であれ

ばその影響を希少がんとそれ以外の癌で比較すべく、アンケート調査を行った。作成した調査票はMedical Note社に依頼して電子化し、オンラインアンケートとして本研究の研究者が委員長あるいは委員となっているガイドラインを中心に調査への協力を依頼した。その結果252名のガイドライン作成委員、あるいはシステマティックレビューチームの構成員から御協力いただき、結果はMedical Note社によって集計された（資料23）。

回答者の年齢分布は40歳～54歳が中心で、これまでの他のガイドラインの作成歴がある医師が半数以上であった。この中で作成委員長の立場の医師12名に新型コロナウイルス感染拡大のガイドライン完成時期への影響を問うたところ、3名が半年以上の遅延を訴えていた半面、7名の委員長が影響がないと回答した。コロナ禍以前に作成委員会がリモート開催されていた例は存在せず、作成委員会が開催されたのは平日の夜間が4件、土・日・休日が5件と大部分は労務上通常の勤務時間外であった。コロナ禍では10件が「リモート開催」、1件が「主にリモート開催」であり、リモート会議が圧倒的に多くなっていたが、開催時間帯には大きな変化はなく、平日の時間外が8件、土・日・休日が4件であった。ガイドライン作成のフェーズ別に至適な開催形式について問うと、対面開催が必須、あるいは望ましいという意見が過半数に達するのは初回の委員会のみで、次いでCQの設定という回答が多く、システマティックレビュー、推奨文の作成、推奨度の決定は概ねリモート会議で可能との回答であった。一方、作成委員の立場の医師132名にガイドライン作成のフェーズ別に至適な開催形式について問うと、対面開催が必須、あるいは望ましいという意見が過半数に達した初回の委員会以外に、推奨度の決定やシステマティックレビューにおいても過半数とまでは行かないまでも対面開催を求める声が多

かった。また、どちらでもよいという回答も多くみられたが、リモート開催を望む回答は編集委員長の立場の医師よりも少なかった。

希少癌の診療ガイドラインの作成に関わった医師68名と希少がん以外の診療ガイドラインの成に関わった76名を比較すると、システマティックレビュー以外の全てのフェーズで希少癌の診療ガイドライン作成において対面開催を望む委員の比率が多く、特に初回の委員会、臨床的課題の収集、CQの設定、推奨度の決定などの場面で対面での会議開催を望む比率が高くなっていた。希少癌の診療ガイドライン作成に召集されたメンバーに全体的に若手の比率が高く、ガイドライン作成に不慣れであったことがこうした調査結果の原因としてあげられるが、作成対象が診療実績の少ない希少癌であるがゆえの戸惑いも一因である可能性が考えられた。

その後のことであるが、2023年1月に十二指腸癌診療ガイドラインの改定を目的に開催された初回の委員会は、初版の作成に関わった医員も数多く残っている中であっても日曜日に対面での開催となった。しかし以後は各作成分野に分かれて学会等開催時の対面会議とリモート会議を組み合わせ作成が進められていく予定である。

1.1. 名古屋大学医学部附属病院における希少がんセンターの設立について

厚生労働研究「希少がんの情報提供・相談支援ネットワークの形成に関する研究」の研究代表者である川井章国立がん研究センター希少がんセンター長（本研究の研究分担者）と連携し、名古屋大学医学部附属病院に希少がんセンターを設置した。これは希少がんに診療に大きく関係し、本研究とも深いつながりを持ちうることであるものとして小寺研究代表者、西田佳弘研究分担者らが中心的な役割を担いつつ進めたものである。

「希少がんの情報提供・相談支援ネットワークの形成に関する研究」では、がんセンターの代表格として国立がん研究センター、大阪国際がんセンター、大学病院の代表格として九州大学を班員として進められているが、名古屋大学では特に国立がん研究センターの取り組みを参考にしてまずはがん相談部門に希少がんホットライン（相談窓口）の設置を検討することで活動を開始した。そして各診療科で対応可能な希少がんを指定し、詳細な情報が求められたときには円滑に連携できる体制の構築を目指した。2021年6月9日にキックオフミーティングを実施した上で、同年9月24日、11月12日、そして本研究年度中の2022年5月6日に院内でコア会議を実施し、希少がん対策の必要性やこれまでの本研究での進捗状況を共有した。その後、国立がん研究センターの希少がんセンターの見学を経て2022年8月よりホットラインを開設し、週3回の10:00～14:00に電話相談を開始した。こうした活動についてプレスリリースを行い、さらにNHKや読売新聞等の取材を受けて報道していただくことができた。

その他の活動として、名古屋大学消化器外科、腫瘍外科では「後腹膜肉腫診療ガイドライン」を関連病院に送付して情報拡散に努め、特に後腹膜肉腫については症例の集約化を訴えたが、その後関連病院からの後腹膜腫瘍の紹介が顕著に増加した。特に先にサルコーマセンターを立ち上げ、多くの後腹膜腫瘍を診療していた愛知県がんセンターから大血管への浸潤が疑われる症例の紹介が持続的にあり、最後の砦としての役割も果たすようになっている。

こうした事情もあり、後腹膜肉腫診療ガイドライン作成委員であり、これらの症例の手術治療に対応している横山幸浩研究協力者は2024年に会長として日本サルコーマ治療研究学会の学術集会を担当することとなった。

D. 考察

ガイドラインの作成コスト

癌の診療ガイドラインは関係学会（基盤学会や臓器横断的な学会ではなく、その臓器・領域に特化した学会である場合が多い）から委員を募って作成されている。その記載内容が薬物や医療機器の使用に大きな影響を与えることから、昨今では委員のConflict of interest (COI)がマスコミにも取り上げられ、日本医学会からもCOIの開示のみならず委員の選考方法についても指導を受けているところである。しかし、実際その業界で名が通っており、ゆえにCOIを有する立場にいる医師達がガイドライン作成の中心となっているケースが多い。

このような委員達を一堂に集める作成委員会は日程調整に苦勞するのが常である。また、本業で極めて多忙にしている委員がその時間を割いて行う作成作業（作成委員会への出席で消費される時間はその一部にすぎず、委員会の都度、各委員が大きな宿題を与えられて帰路につくケースが多い）に対する報酬はなく、交通費などの必要経費が辛うじて支払われている場合がほとんどというのが実情である。それでも（例えば5大癌のような）注目度の高いガイドラインの作成委員に選ばれることは光栄なことであり、学会で一定の信頼を得た者のnoble obligation的な側面もある。また、若手委員にとってはその領域で指導的な立場にいる医師達と知り合い、議論をすることができる貴重な機会でもある。これは報酬の有無とはまた別に、参画への大きな動機付けとなり得るものではあろう。

作成委員への報酬以外の作成コストを検討すると、以下ようになる。Minds診療ガイドライン作成マニュアルが編纂される以前から手探りで第1版の作成が開始されていた「胃癌治療ガイドライン」は、第1版以来主に教科書形式で書かれてきた。ゆえにMinds診療ガイドライン作成マニュアルによる手法

の導入は遅れ、CQを設定したのは第4版からであり、第5版（2018年版）以降においてもCQ以外に教科書形式の部分を有している。そして、作成方法としては各委員が持つ知識をもとに収集された論文をもとに教科書が執筆されるイメージであった。臨床試験などでしっかり検討されていない領域については若手がグループを作って論文検索を行い文章を作成することもあったが、厳密な意味でのSystematic reviewが行われていたわけではない。こうした中での第4版、第5版の製作費用は各々300万円程度であり、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。「胃癌治療ガイドライン」は大きな売り上げが見込める商品でもあり、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として学会機関誌であるGastric Cancerのimpact factor向上にも大きく貢献した。言い換えれば胃癌を含め5大癌のガイドラインともなれば、学会にとっては象徴的な存在であるとともに収入源になりうるものであり、それなりの作成資金も投入しやすい。

しかし、「Minds診療ガイドライン作成マニュアル」を強く意識しはじめた「胃癌治療ガイドライン第6版」では本業で多忙な委員を支援する観点から一般財団法人国際医学情報センターに作成過程全体の進捗管理や文献検索を含めたガイドライン作成支援業務を委託しており、これに対して6,500,000円程度が請求されている。それとは別に作成委員の交通費と会議室の費用も合わせると、学会としても相当な出費となっている。本研究で「後腹膜肉腫診療ガイドライン」を作成した際に同じく国際医学情報センターにガイドライン作成支援業務を委託した費用は、おそらく文献等の分量の少なさゆえに1,896,000円で済んでいるものの、やはり「Minds診

療ガイドライン作成マニュアル」に則ったガイドライン作成には相応の資金が必要ということになる。なお、外部評価における評価の高さにも表れているが、川合章研究分担者をはじめとする「後腹膜肉腫診療ガイドライン」の作成委員はガイドライン作成の熟練者であった。ゆえにこのようなサービスについての知識も豊富であったが、十二指腸癌診療ガイドラインにおいてはこうした支援は受けておらず、作成費用は主に交通費と会議室のレンタル料金のみであった。それでも外部評価において十分に高い評価を受けることができたのは、一重に作成委員のモチベーションの高さと特に庄作成委員長および奈良県立医科大学消化器外科の教室員の方々のハードワークの賜物である。しかし、働き方改革の時代に即してその業務を分類してみると、ガイドライン作成は学会の業務であることから病院業務とは認められず、扱いとしては委員会出席は無報酬の兼業、個人で行う作業は自己研鑽になる。希少癌のガイドラインにおいてはおそらく販売部数も少なく大きな収入は見込めないものなので、本研究終了後の作成、改定費用は各学会が負担することになるものの、学会としてどこまでこうしたガイドラインの作成委員会を維持し、改定を重ねることができるか、その持続可能性はまさに今後の課題と言える。本研究期間内には結論は出ないが、本研究で作成した各々のガイドラインの売り上げなども持続可能性に影響する可能性はあろう。

ガイドライン作成委員会のありかた

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。本研究で作成された「十二指腸癌診療ガイドライン」は消化器の領域ではGIST以来の2つめの希少癌ガイドラインとなる。それでも内視鏡医の間では重要なトピックスとなりつつある領域であったことから、委員の関心や

士気は高く、ガイドラインの英語版やシステマティックレビューなどが論文化されたことから委員の業績にもなった。また、前向き臨床研究によるエビデンスは不足しているものの、ある程度の症例数が見込める疾患であるため、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。さらに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、習熟度はガイドライン作成の過程で格段に向上していることが実感された。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もつながることを強く実感することができた。

「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」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そ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られる。また、エビデンスが少ない希少癌全般について言えることとして、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る。すなわち、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で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。

このガイドラインにおいても作成委員が極めて多忙であり、作成委員会の開催日は日曜・祝日になりがちであった。従って、吉野孝之研究分担者、三嶋沙織研究協力者ら一部の研究者の尽力によってあ

る程度完成に近づいた素案を事前送信し、作成委員会の回数はなるべく絞った上で凝縮された議論の上でのコンセンサスに基づいてCQが決定され、推奨が作成された。そのためか、日本癌治療学会と日本医療機能評価機構に第2版、第3版の外部評価を依頼した結果、エビデンスの選択基準や評価結果が明確に記載されていない点、書いて違反においても十分な改善が得られていない点で、厳しい評価となった。また、改定自体の基準が明確でないという指摘もあったが、日進月歩の分野ではあり、毎年のようにいくつかの新規ゲノム検査項目が保険収載されることから、改定を急いだのは事実であるため、第3版出版以降に出てきた新たな検査項目については性急な改定ではなく第3版の捕逸を作成する方向で準備が進められている。

一方、コロナ禍でリモート会議が発達したことからガイドライン作成に新しい局面が出てきたと考えられる。特に作成委員の日程調整の難易度が、委員会の開催をリモートあるいはハイブリッド形式にすることで格段に下がった感がある。初回の顔合わせを対面中心の開催にするなど、ガイドライン作成のフェーズに合わせた開催形式を取ることや、フェーズによっては「診断」「内視鏡治療」「外科治療」「薬物療法」「病理診断」など領域別に分けて委員会を開催するなどの工夫により、ガイドラインの作成はこれまで以上に効率よく進められる可能性があると考えられる。ただし本研究で行ったアンケート調査の結果としては、希少癌のガイドライン作成に関しては一般的に対面での委員会開催を希望するガイドライン委員が多い傾向にあるという特殊性が窺えた。

希少癌ガイドライン作成にあたっての工夫

国際的な診療ガイドライン作成方法であるGRADE (Grading of Recommendations Assessment,

Development and Evaluation) は、エビデンスの要約の提示、エビデンスの質に対する評価、さらには系統的な推奨の作成といった作業工程が標準化された方法論的アプローチである。GRADEは世界中で作成された様々な疾患に関する診療ガイドラインの作成に使用されている一方、希少疾患に対しても適応可能かどうかについては不明であった。これに対し、GRADE working groupは2015年に、質的解析の導入、エキスパートによる意見の収集、疾患レジストリの活用、非直接性の許容といった、希少疾患の診療ガイドライン作成に特化したフレームワークを提案している。またこれらを適用して作成された希少疾患の診療ガイドラインを複数発表している (Pai M et al. Strategies for eliciting and synthesizing evidence for guidelines in rare diseases. BMC Med Res Methodol 2019;19:67) 。これにより、希少がんにおいても世界標準であるGRADEアプローチによる診療ガイドラインの作成が可能になったと考えられる。

本邦においては、EBM普及推進事業 (Minds) から「希少疾患における診療ガイドライン作成に関する提言」が2016年に発出されている。ここでは、希少疾患における診療ガイドラインの作成の困難さを認めつつも、希少疾患においても他の疾患と同様、基本的にはシステマティックレビューを実施し、作成作業の厳密さや作成過程の透明性の確保に留意しつつ作成を進めることが推奨されている。また個別の留意点として、全国調査の成績や患者登録のデータなどを元にClinical Questionを設定すること、英文以外の論文についても検討すること、エビデンスが希薄な場合には定性的なシステマティックレビューの実施も有用であることなどの提言が行われている。

こうした状況を踏まえ、本研究においても様々な疾患レジストリの作成が進められている。頭頸部領域

においては日本頭頸部癌学会による頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業、泌尿器科領域においてはがん診療連携拠点病院の院内がん登録データベース、後腹膜肉腫においてはTransatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group:TARPSWG) の多施設共同後方視的臨床研究、十二指腸癌においては2008年1月1日～2017年12月31日に日本肝胆膵外科学会修練施設で集積された後ろ向きコホート研究とNCD登録機関で2018年～2021年に十二指腸癌に対して臍頭十二指腸切除術が施行された症例のレジストリ、小腸腫瘍においては2008年1月～2017年12月に44施設より計2,388例の小腸腫瘍 (うち原発性小腸癌376例) を収集したレジストリなどが、今後のガイドライン作成に役立てられることになる。

Clinical Questionの構成要素としてPICOが用いられるが、「脳腫瘍診療ガイドライン」の作成委員長である杉山一彦研究分担者は希少癌の診療ガイドライン作成についてはアウトカムの数を極力絞り込むことを推奨している (「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020年版」では最大7個程度としているところを、最大4個までにするなど) 。その上で文献検索とシステマティックレビューが推奨作成に至る道のりにおいて重要な役割を担うが、文献検索においてはキーワードを十分に吟味することが重要である。その上でシステマ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case seriesや症例報告は除外する等) 、レビューに進むことになる。レビューチームには若手研究者が起用されることが多いことからシステマティックレビューに関するe-learningを含む教育を手厚くする必要がある。

推奨作成に際して、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」とする、もしくは今後のエビデンス構築が必要な項目としてCQではなく

Future research questionとする選択肢も「希少疾患における診療ガイドライン作成に関する提言」においては提案されている。しかし、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、「十二指腸癌診療ガイドライン」においては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の見解であった。具体的に言えば、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、現在の医療情勢や実臨床を十分に考慮して、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の室圭研究分担者らの見解に基づいている。

一方、「陰茎癌診療ガイドライン」では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、主に作成委員のコンセンサスに基づく推奨文、推奨レベルを決定するという方針をとった。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陰茎癌に関する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CQは少なく、エキスパートによるコンセンサスに基づいた記載内容となっている領域がほとんどであった。

このような判断を進めて行くにあたっての難しさとして、希少癌においては専門家の数が限られるという点がある。対策としては関連学会横断的にリクルートを行うと共に、場合によっては患者会などを

通じて、広く疾患の専門家を募るようにすることが挙げられる。その上で、人材育成によりサステナブルな専門家集団にしていく必要がある。ガイドライン作成作業に加わることによって疾患についての知識も幅広く習得し、専門家に育成されていくという形での人材育成の重要性は研究代表者も「十二指腸癌診療ガイドライン」の作成に際して実感してところであるが、西田佳弘研究分担者は一層頻度の低い悪性末梢神経鞘腫瘍診療のガイドラインを作成する立場から、当初は当該疾患の診療経験が少ない医師にも作成委員を委嘱せざるをえないとしている。ガイドライン委員における市民参画は他の癌種では必ずしも進んでいないが、「悪性末梢神経鞘腫瘍診療ガイドライン」の作成においては希少疾患のわりに（あるいは、そうであるがゆえに）患者会の組織が相当しっかりしており、連携が積極的になされている点が一つのモデルケースとなりうる。

E. 結論

研究期間内に「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」、「脳腫瘍診療ガイドライン 小児脳腫瘍編2022年版」を新規ガイドラインとして作成し、「頭頸部癌診療ガイドライン第4版」、「GIST診療ガイドライン第4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3版」の改定を行った。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。

さらに希少癌診療ガイドラインの作成法について各委員長の見解を取りまとめたが、希少癌によって各々異なった事情を抱えていることから、現時点では他癌種における様々な経験談を参考にしながら自身が担当する希少癌に向き合って作成を進めるしかないように思われる。

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** (著者 19 名中 1 番目). Pentheroudakis G, **Kodera Y** (著者 19 名中 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 2020:31:861-872.
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 2020:25:929-936.
5. Nakagawa K, **Sho M** (著者 17 名中 2 番目), **Kodera Y** (著者 17 名中 17 番目), et al. Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan. J Gastroenterol 2022:57(2):70-81.
6. Shimada E, Endo M, **Baba E** (著者 26 名 25 番目), et al. Does the use of peripheral immune-related markers indicate whether to administer pazopanib, trabectedin, or eribulin to advanced soft tissue sarcoma patients? J Clin Med 2021:10:4972.
7. Nakagawa K, **Sho M** (著者 29 名中 2 番目), **Kodera Y** (著者 29 名中 29 番目), et al. Clinical practice guidelines for duodenal cancer. J Gastroenterol 2022:57:927-941.
8. Yoshida M, Yabuuchi Y, **Sho M** (著者 10 名中 10 番目), et al. The incidence of non-ampullary duodenal cancer in Japan: The first analysis of a national cancer registry. J Gastroenterol Hepatol 2021:36:1216-1221.
9. **Nishida Y**, Ikuta K, Natsume A, et al. Establishment of in-hospital clinical network for patients with neurofibromatosis type 1 in Nagoya University Hospital. Sci Rep. 2021 Jun 7;11(1):11933.
10. Shiga M, Nagumo Y, **Nishiyama H** (著者 11 名中 11 番目). Discrepancy between clinical and pathological T stages in upper urinary tract urothelial carcinoma: Analysis of the Hospital-Based Cancer Registry data in Japan. Int J Urol 2021 28(8):814-819.
11. Yamaguchi T, **Nishiyama H** (著者 11 名中 11 番目), **Kamba T** (著者 11 名中 11 番目). Summary of the Clinical Practice Guidelines

- for Penile Cancer 2021 by the Japanese Urological Association. *Int J Urol* 2022;29:780-792.
12. Cho H, Nishida T, **Hirota S** (著者5名中5番目). Impact of the KIT/PDGFRα genotype on prognosis in imatinib-naïve Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Gastroenterol Surg* 2022;6:241-248.
 13. Ushimaru Y, Takahashi T, **Hirota S** (著者18名中6番目), et al. Real-world data on the efficacy and safety of adjuvant chemotherapy in Japanese patients with a high-risk of gastrointestinal stromal tumor recurrence. *Int J Clin Oncol* 2022;27:921-929.
 14. Ishii K, Nishida Y (著者9名中3番目) , **Kodera Y** (著者9名中6番目). Characteristics of primary and repeated recurrent retroperitoneal liposarcoma: outcomes after aggressive surgeries at a single institution. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50:1412-1418
 15. Yabuuchi Y, **Sho M** (著者10名中10番目) , et al. Risk factors for non-ampullary duodenal adenocarcinoma: A systematic review. *Dig Dis* 2022;40:147-155.
 16. Chihara I, **Nishiyama H** (著者19名中19番目) , et al. Clinicopathological features of adrenal malignancies: Analysis of hospital-based cancer registry data in Japan. *Int J Urol* 2022; 29:1331-1337.
 17. Chihara I, Nagumo Y, **Nishiyama H** (著者19名中19番目) . Clinicopathological features of adrenal malignancies: Analysis of hospital-based cancer registry data in Japan. *Int J Urol* 2022;29 (11):1331-1377.
 18. Tanaka K, **Kawai A** (著者34名中3番目) , et al. Perioperative Adriamycin plus ifosfamide vs. gemcitabine plus docetaxel for high-risk soft tissue sarcomas: randomized, phase II/III study JCOG1306. *Br J Cancer* 2022;127:1487-1496.
 19. Kamio S, **Kawai A** (著者5名中4番目) , et al. Epidemiology survey of myxofibrosarcoma using data from Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *Ann Surg Oncol* 2023; 30:3074-3081.
 20. Kozawa E, **Nishida Y** (著者17名中2番目) , **Kawai A** (著者17名中3番目) et al. Clinical features and treatment outcomes of dedifferentiated and grade 3 chondrosarcoma: A multi-institutional study. *Cancer Sci* 2022;113:2397-2408.
 21. **Nishida Y** (著者2名中1番目) , **Kawai A** (著者2名中2番目) Surgical treatment for extremity rhabdomyosarcoma: longitudinal national questionnaire survey in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52:362-369.
 22. Urakawa H, **Nishida Y** (著者20名中7番目) , et al. A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone. JCOG1610. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52:1021-1208.
 23. **Kawai A** (著者8名中1番目) , et al. Safety and effectiveness of eribulin in Japanese patients with soft tissue sarcoma including rare subtypes: a post-marketing observational study. *BMC Cancer* 2022;22.
 24. **Kawai A** (著者19名中1番目) , **Nishida Y** (著者19名中13番目) , **Iwata S** (著者19名中19番目) .Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practiceguidelines on the management of soft tissue tumors 2020:

- Secondary publication. *J OrthopSci* 2022;27:533-550.
25. Noh S, Nessim C, **Iwata S** (著者54名中45番目), et al. Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group. Retrospective Analysis of Retroperitoneal-Abdominal-Pelvic Ganglioneuromas: An International Study by the Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group. *Ann Surg* 2022, in press.
26. Morii T, **Iwata S** (著者54名中45番目), **Nishida Y** (著者54名中45番目), et al. Dedifferentiated liposarcoma in the extremity and trunk wall: A multi-institutional study of 132 cases by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). *Eur J Surg Oncol* 2022;49:353-361.
27. Nishikawa K, **Baba E** (著者14名中13番目), et al. A multicentre retrospective study comparing site-specific treatment with empiric treatment for unfavourable subset of cancer of unknown primary site. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52:1416-1422.
28. **Ando Y** (著者10名中1番目) et al. A rapid and durable response to larotrectonib in a patient with NTRK fusion-positive secretory carcinoma originating from the external auditory canal. *Int Cancer Conf* 2022;11:242-246.
29. Hornick JL, **Oda Y** (著者11名中6番目), et al. Dataset for reporting of gastrointestinal stromal tumors: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Histopathology* 2023;82:376-384.
30. Burasakarn P, **Sho M** (著者19名中18番目), **Kodera Y** (著者19名中19番目). Japan Duodenal Cancer Guideline Committee. Limited resection vs. pancreaticoduodenectomy for primary duodenal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2021:
31. **Nishida Y** (著者8名中1番目) et al. Limitations and benefits of FDG-PET/CT in NF1 patients with nerve sheath tumors: A cross-sectional/longitudinal study. *Cancer Science* 2021;112:1114-1122.
32. Saito Y, Hayashi T, **Homma A** (著者43名中41番目), et al. Optimization of therapeutic strategy for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: Multi-institutional observational study based on the national Head and Neck Cancer Registry of Japan. *Cancer* 2020;126:4177-4187.
33. Shiga K, Nibu K, **Homma A** (著者22名中4番目), et al. Multi-institutional Survey of Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal in Japan. *Laryngoscope* 2021;131:E870-E874.
34. Tsuchihashi K, Kusaba H, **Baba E** (著者12名中12番目). Eribulin as a first-line treatment for soft tissue sarcoma patients with contraindications for doxorubicin. *Sci Rep* 2020;10:20896.
35. Demetri GD, Antonescu CR, **Kawai A** (著者38名中20番目), et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol* 2020;31:1506-1517.
36. Nagumo Y, Kawai K, **Nishiyama H** (著者12名

- 中12番目) . Prognostic significance of non-urothelial carcinoma of bladder: analysis of nationwide hospital-based cancer registry data in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2020;50:1068-1075.
37. Nagumo Y, Kawai K, **Nishiyama H** (著者12名中12番目) . Prognostic impact of non-urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Analysis of hospital-based cancer registry data in Japan. *Int J Urol* 2021;28:54-60.
38. Kimura T, Kawai K, **Nishiyama H** (著者11名中11番目) . Impact of centralization in primary retroperitoneal sarcoma treatment: analysis using hospital-based cancer registry data in Japan. *Int J Urol* 2020;25:1687-1694.
39. Nishida T, Sakai Y, **Hirota S** (著者10名中10番目) . ReGISTry Study Group. Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stroma tumors in the real world. *Gastric Cancer* 2020;23:118-125.
40. Sasaki K, Kanda T, **Hirota S** (著者18名中6番目), et al. Sunitinib therapy for imatinib-resistant and/or intolerant gastrointestinal stromal tumors: comparison of safety and efficacy between standard and reduced dosage regimens. *Jpn J Clin Oncol* 2023;53:297-303.
41. Teranishi R, Takahashi T, **Hirota S** (著者20名中17番目), et al. Combination of pimitespib (TAS-116) with sunitinib is an effective therapy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer* 2023;152:2580-2593.
42. Teranishi R, Takahashi T, **Hirota S** (著者19名中15番目), et al. Plasma trough concentration of imatinib and its effect on therapeutic efficacy and adverse events in Japanese patients with GIST. *Int J Clin Oncol* 2023;28:680-687.
43. Teranishi R, Takahashi T, **Hirota S** (著者15名中4番目), et al. Efficacy and safety of Regorafenib in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol* 2022;27:1164-1172.
44. Nakamura H, Takami H, **Sugiyama K** (著者26名分26番目) . The Japan Society for Neuro-Oncology Guideline on the Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Germ Cell Tumors. *Neuro Oncol* 2022;24:503-515.
45. **小寺泰弘**. 希少がんの診療ガイドライン. 医学のあゆみ. 2022;281:325-329.
46. 横山幸浩、**小寺泰弘** (著者6名中6番目). 後腹膜肉腫診断ガイドラインの要点と今後の展望. *臨床外科*. 2022;9:1108-1112.
47. **小寺泰弘**. 胃癌治療ガイドライン: NCCNガイドラインとの違いは何か. *日本臨床*. 2022;80:83-88.
48. 田中千恵、中西香企、**小寺泰弘**. 消化器癌の診断・病期分類・治療・成績 消化管GIST 外科治療と成績. *消化器外科* 2021;44:796-802.
49. **小寺泰弘**. 十二指腸癌のガイドライン. *がんと化学療法*. 2020;47:1012-1015.
50. 横山幸浩、**小寺泰弘**. 後腹膜腫瘍の診断・治療の現況. *日本臨床外科学会雑誌* 2020;81:623-635.
51. **庄雅之**、中川顕志、赤堀宇広. 「十二指腸癌診療」ガイドラインの要点 特に外科治療に関して. *臨床外科* 2022. 2. 220-223.

52. 庄雅之、中川顕志、赤堀宇広. 十二指腸癌診療ガイドラインの概略. 日本消化器病学会雑誌 2022:119:95-102.
53. 吉田将雄、角島直美、庄雅之. 消化管がんの疫学 十二指腸がんの疫学. 臨床消化器内科 2021:36:868-871.
54. 橋口陽二郎 (著者13名中1番目). 原発性小腸癌の外科手術 現状と問題点. 胃と腸 2022:57:803-809.
55. 本間明宏. ここが変わった! 頭頸部癌診療ガイドライン改定のポイントと2022年版の特徴. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2022:94:902-904.
56. 加納里志、本間明宏. 希少癌治療のアップデート 唾液腺癌. 腫瘍内科 2022:30:481-486.
57. 近藤千晶、河田健司、安藤雄一. 本邦におけるがん遺伝子パネル検査の実施体制と課題. 胆と膵 2022:43:517-522.
58. 安藤雄一. がんゲノム医療の現状と課題. 現代医学 2021:68:148-149.
59. 神波大己. 日本初の陰茎癌診療ガイドライン 2021年版について. 癌と化学療法 2023:50:55-60.
60. 神波大己. HPV関連腫瘍としての陰茎癌. ENTONI 2023:281:49-58.
61. 大西俊平、山崎文之、堀江信貴、杉山一彦. WHO/CNS第5版に基づく成人神経膠腫/中枢神経系原発悪性リンパ腫の診断と治療. 腫瘍内科 2022:30:469-475.
62. 杉山一彦. 膠芽腫治療の原稿と展望 脳腫瘍ガイドライン作成を通じて. 癌と化学療法. 2020:47:1020-1025.
63. 石塚修、西山博之 (著者6名中4番目). ガイドライン・取り扱い規約作成における関連学会との連携. 日本泌尿器科学会雑誌 2022:113:S62-S64.
64. 木村友和、西山博之. 希少癌と希少サブタイプ 陰茎癌. 腫瘍内科 2021:28:19-25.
65. 近藤千紘、安藤雄一 (著者18名中13番目)、西山博之 (著者18名中15番目). 【がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022版のポイント】がんサバイバーにおける慢性腎臓病のマネジメント. 癌と化学療法 2022:49:1200-1204.
66. 井上高光、西山博之. 【Onconephrology】泌尿器科医から見たonconephrology. 日本人像学会誌 2022:64:433-439.
67. 緒方貴次、成田有季哉、室圭. MSI-high固形癌に対する免疫チェックポイント阻害薬治療と当院におけるMSI検査体制. 臨床外科 2020:75:958-966.
68. 室圭. グレリン様作用薬アナモレリン塩酸塩の位置づけ アナモレリン塩酸塩の副作用への対応. Progress in Medicine 2019:41:1121-1126.
69. 土橋賢司、馬場英司. 地域における希少がん診療提供体制 九州の場合. 医学のあゆみ 2022:281:305-309.
70. 山口亨子、伊藤守、馬場英司. 臓器横断的hがんゲノム医療の現状と将来展望. 腫瘍内科 2022:29:11-16.
71. 土橋賢司、馬場英司. 希少がん診療の課題 大学病院から見て. 日本臨床 2021:79:48-52.
72. 廣田誠一. 癌の分子病理学 (各論) 臓器がん GIST. 病理と臨床 2022:40:218-223.
73. 戸田雄、小田義直. 肉腫の病理診断 WHO診断基準2020. 日本臨床 2020:78:168-182.
74. 久保山雄介、山田裕一、小田義直、平岡伸介. 希少癌の病理診断コンサルテーション体制について. 腫瘍内科 2020:26:425-431.
75. 木下伊寿美、孝橋賢一、小田義直. 小児がんの中央病理診断一次世代につなぐために 希少

- 癌の病理診断支援体制 骨軟部腫瘍をモデルに
日本小児血液・がん学会雑誌 2021:58:215-
217.
76. 小田義直. 骨・南部腫瘍病理診断のポイント. 日本整形外科学会雑誌 2021:95:848-856.
77. 岩田慎太郎、川合章. 肉腫の診療提供体制. 医学の歩み 2022:281:315-318.
78. 岩田慎太郎. 希少がん総論 希少がん診療とガイドライン. 日本臨床2021:79:70-74.
79. 岩田慎太郎. 希少癌治療のupdate 骨軟部腫瘍. 腫瘍内科 2022:30:456-462.
80. 西田佳弘. 骨・軟部腫瘍に対する診療戦略の変遷. 日本整形外科学会雑誌 2022:96:852-860.
81. 生田国大、西田佳弘(著者6名中2番目). 後腹膜発生軟部肉腫に対する治療戦略. 整形：災害外科 2022:65:289-294.
82. 西田佳弘. 希少がん疾患各論 骨軟部腫瘍・肉腫 悪性末梢神経鞘腫瘍. 日本臨床 2021:79:511-515.
83. 西田佳弘. 希少がん デスマイド腫瘍に対する治療方針 日本と世界の診療ガイドラインにもとづいて. 臨床内科 2020:26:407-412.
2. 学会発表
1. 岩田慎太郎. 後腹膜肉腫診療ガイドラインのエッセンス. 第11回RAINBOW conference. 東京、2022年6月17日.
2. 岩田慎太郎. 軟部肉腫診療における診療科連携の重要性. 第6回日本サルコーマ治療研究会学術集会. 神戸, 2023. 2. 24.
3. 岩田慎太郎、田仲和宏、川井章、尾崎敏文. 我が国における後腹膜肉腫に対する診療科横断的診療の実態. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会. 福岡, 2023. 3. 16.
4. 小寺泰弘. 希少癌 (希少フラクション) 診療ガイドラインの現状と展望. 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会. Web開催, 2021. 2. 18.
5. 小寺泰弘. 特別発言 非乳頭部十二指腸癌の治療戦略. JDDW. 福岡, 2022. 10. 28.
6. 酒井 智久, 西田 佳弘(著者10名中2番目), 奥野 友介, 他. Phosphaturic mesenchymal tumor における新規融合遺伝子NIPBL-BEND2の同定, 第93回日本整形外科学会学術総会. 国内オンライン, 2020. 6. 11-8. 31.
7. 松延 知哉, 国定 俊之, 西田 佳弘(著者5名中5番目). デスマイド型線維腫症に対する放射線単独治療に関するシステマティックレビュー. 第93回日本整形外科学会学術総会. 国内オンライン, 2020. 6. 11-8. 31.
8. 西田 佳弘(著者9名中1番目), 浜田 俊介, 酒井 智久, 他. デスマイド腫瘍に対する診療の進歩, 第93回日本整形外科学会学術総会, 国内オンライン, 2020. 6. 11-8. 31.
9. 西田 佳弘(著者6名中1番目), 岡田 貴士, 菱田 愛加, 他. 超稀少疾患に対するリハビリテーション医療の問題点 多中心性網膜組織球症, 第57回日本リハビリテーション医学会学術総会. 国内ハイブリッド, 2020. 8. 19.
10. 西田 佳弘. レックリングハウゼン病等の難病に対する診療科横断的総合医療. 第53回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会. 国内オンライン, 2020. 9. 11-30.
11. 西田 佳弘(著者7名中1番目), 濱田 俊介, 酒井 智久, 他. 難治性デスマイド型線維腫症の化学療法 世界, 日本の診療ガイドラインに基づくデスマイド型線維腫症に対する薬物治療. 第53回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 国内オンライン, 2020. 9. 11-30.
12. 西田 佳弘(著者7名中1番目), 酒井 智久, 安藤

- 雄一(著者7名中6番目), 他. 難治性デスマイド型線維腫症の化学療法 難治性デスマイドに対する低用量メトトレキサートとビンブラスチン化学療法: 2週間間隔投与の有用性. 第53回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 国内オンライン, 2020.9.11-30.
13. Nishida Y, Nishida T, Kawai A(著者9名中9番目). A multidisciplinary association of sarcoma established in Japan: The 13th Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting, Japanese Association of Sarcoma Treatment and Research (JSTAR). 岡山, 2021. 4. 21-2.
 14. 小澤 英史, 西田 佳弘(著者17名中7番目), 岩田 慎太郎(著者17名中3番目), 他. 脱分化型およびGrade 3軟骨肉腫の特徴と治療成績 JMOG 多施設共同研究. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 広島, 2021.7.15.
 15. 永野 昭仁, 川井 章(著者20名中2番目), 岩田 慎太郎(著者20名中12番目), 西田 佳弘(著者20名中14番目), et al. 中高年齢者原発性悪性骨腫瘍に対する化学療法の dose intensity が予後に与える影響. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 広島, 2021.7.15
 16. 川井 章(著者9名中1番目), 武内 章彦, 西田 佳弘(著者9名9番目). 腱滑膜巨細胞腫患者を対象とした pexidartinib の多施設共同、2パート、非盲検、単群、国内第II相臨床試験デザイン, 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 広島, 2021.7.16.
 17. 生田 国大, 西田 佳弘(著者5名中2番目), 今釜 史郎. 進行性軟部肉腫に対するパズパニブによる一次治療の成績. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 広島, 2021.7.16.
 18. 川井 章(著者9名中1番目), 武内 章彦, 西田 佳弘(著者9名中9番目). 腱滑膜巨細胞腫を対象とした Pexidartinib の国内第II相臨床試験デザイン. 第59回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 2021.10.23.
 19. 西田 佳弘. 教育講演 希少疾患に対するリハビリテーション診療の重要性. 第58回日本リハビリテーション医学会学術集会. 京都, 2021.6.11.
 20. 西田 佳弘. 教育研修講演 5. 骨・軟部腫瘍に対する診療戦略の変遷. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術総会. 広島, 2021.7.1
 21. 西田 佳弘(著者6名中1番目), 生田 国大, 酒井 智久, 他. シンポジウム 9 ADL・QOLを考慮した難治性良性骨・軟部腫瘍診療. 叢状神経線維腫. 非典型神経線維腫に対する適切な診療方法. 第94回日本整形外科学会学術総会. 東京, 2021.5.20-21.
 22. 西田 佳弘(著者6名中1番目), 酒井 智久, 生田 国大, 他. シンポジウム 薬物療法の適応と限界. デスマイドに対する薬物治療. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 広島, 2021.7.15.
 23. 生田 国大, 西田 佳弘(著者7名中2番目), 筑紫 聡, 他. シンポジウム 後腹膜肉腫に対する集学的治療. 原発および再発後腹膜脂肪肉腫の外科治療 単施設における積極的手術療法の術後成績, 第59回日本癌治療学会学術集会. 横浜, 2021.10.22.
 24. 西田 佳弘(著者6名中1番目), 酒井 智久, 生田 国大, 他. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 広島, 2021.7.15.
 25. 岩田 慎太郎. 後腹膜肉腫診療ガイドラインのエッセンス. 第11回RAINBOW conference. 東京, 2022.6.17.

26. 岩田慎太郎. 軟部肉腫診療における診療科連携の重要性. 第6回日本サルコーマ治療研究会学会学術集会. 神戸, 2023. 2. 24.
27. 岩田慎太郎. 田仲和宏、川井章、尾崎敏文. 我が国における後腹膜肉腫に対する診療科横断的診療の実態. 第20回日本臨床腫瘍学会学術集会. 福岡, 2023. 3. 16.
28. 小田義直. 教育研修講演: 骨・軟部腫瘍病理診断のポイント. 第53回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. オンライン, 2020. 9. 11-30.
29. 小田義直. シンポジウム: 希少がんの病理診断支援—骨軟部腫瘍をモデルに—. 第62回日本小児血液・がん学会学術集会 オンライン 2020. 11. 20-22.
30. 小田義直. 要望講演: 骨軟部腫瘍の最新 WHO 分類について. 第59回日本臨床細胞学会秋期大会. 横浜, 2020. 11. 21-22.
31. 小田義直. 講演: 骨腫瘍病理診断の基本—希少がん診断のための病理医育成事業, 第2回希少がん病理診断講習会. 東京, 2020. 11. 28.
32. Oda Y. RAD-PATH-SURG Correlation Course: Select Soft Tissue Tumors, Novel Concepts. INTERDISCIPLINARY VIRTUAL BONE, SOFT TISSUE & JOINT COURSE. Members Meeting of the 48th International Skeletal Society (ISS) Annual Meeting. 2021.10.17. Web 開催
33. 伊東良広、孝橋賢一、小田義直 (著者 10 名中 10 番目). MPNST における H3K27me3 および H3K27me2 発現: 臨床病理学的特徴と免疫染色との関連性. 第110回日本病理学会総会. 東京, 2021. 4. 22.
34. 脱分化型脂肪肉腫の予後因子: 原発症例 127 例の検討, 毛利太郎、山田裕一、木下伊寿美、孝橋賢一、山元英崇、小田義直. 第110回日本病理学会総会, 東京, 2021. 4. 22, 口頭
35. 一木稔生、山田裕一、古江増隆、小田義直. 血管肉腫の形態学および遺伝学的解析. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 広島, 2021. 7. 16.
36. 薄陽祐、山田裕一、中島康晴、小田義直. 軟骨肉腫の臨床病理学的検討. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 広島, 2021. 7. 16.
37. 木村敦、戸田雄、小田義直 (著者 15 名中 14 番目)、他. 骨巨細胞腫における denosumab の治療効果に対するバイオマーカー— β カテニン染色による骨巨細胞腫の骨形成予測—, 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会, 2021. 7. 16, 広島.
38. 瀬戸山優、藤原稔史、飯田圭一郎、薛宇孝、遠藤誠、花田麻須大、松本嘉寛、小田義直 (著者 9 名中 8 番目)、他. 肘関節周囲の骨・軟部腫瘍に対する治療成績の検討. 第54回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会. 広島, 2021. 7. 16.
39. 八尋健一郎、松本嘉寛、小田義直 (著者 12 名中 11 番目)、他. TLR4 シグナルの活性化は CD8⁺T 細胞を介して骨肉腫の進行を抑制する. 第94回日本整形外科学会学術総会. 東京, 2021. 5. 23.
40. 孝橋賢一、山元英崇、小田義直 (著者 5 名中 5 番目). ワークショップ: SWI/SNF 関連肉腫. 第110回日本病理学会総会. 東京, 2021. 4. 24.
41. 孝橋賢一、山元英崇、小田義直 (著者 5 名中 5 番目). ワークショップ: 小児骨軟部腫瘍のトピックス. 第110回日本病理学会総会. 東京, 2021. 4. 24.
42. 遠藤誠、松本嘉寛、小田義直 (著者 12 名中 11 番目)、他. シンポジウム: 進行軟部肉腫に対するセカンドライン薬物療法の現状と展望. 第94回日本整形外科学会学術総会. 東京,

2021. 5. 20-23.

43. 仲正喜、山元英崇、小田義直 (著者 6 名中 6 番目). ワークショップ: 新 WHO 分類に対応できる骨軟部細胞診報告様式の提言—紡錘形細胞腫瘍を例に—骨軟部腫瘍の最新 WHO 分類における疾患概念の変化と細胞診. 第 62 回日本臨床細胞学会総会春期大会. 千葉, 2021. 6. 4-6.
44. 孝橋賢一、木下伊寿美、小田義直 (著者 5 名 5 番目). シンポジウム: NTRK 融合遺伝子陽性腫瘍の病理診断. 第 63 回日本小児血液・がん学会学術集会. オンデマンド, 2021. 11. 25-12. 17.
45. 仲正喜、山元英崇、小田義直 (著者 6 名中 6 番目). シンポジウム: 多形性を示す軟部腫瘍の細胞診とその役割. 第 60 回日本臨床細胞学会秋期大会. 米子, 2021. 11. 21.
46. 日野祐子、玉城昭彦、小田義直 (著者 12 名中 11 番目), 他. 肝切除後早期の残肝再発から腹腔内出血を来し、緊急肝移植を行なった肝芽腫の 1 例. 第 58 回日本小児外科学会学術集会. 横浜, 2021. 4. 28-30.
47. 岩崎健、林一彦、松下倫子、小田義直 (著者 8 名中 8 番目). Merkel Cell Polyomavirus—Negative Merkel Cell Carcinoma is associated with JAK-STAT and MEK/ERK pathway activation. 第 17 回日本病理学会カンファレンス. Web 開催, 2021. 8. 20-21.
48. 神波大己. HPV 関連癌の疫学からみる予防戦略: 陰茎癌・肛門癌・その他の癌と HPV 感染. 第 58 回日本癌治療学会学術集会. 京都, 2020. 10. 22-24.
49. 神波大己. 陰茎癌の診断と治療: 陰茎癌診療ガイドラインの解説. JUA 教育委員会主催 Webinar. 2022 年 2 月~3 月.
50. Kamba T. The 1st Japanese Clinical Guidelines on Penile Cancer. JUA-AUA Joint Symposium. The 109th JUA Annual Meeting. December 8th, 2021.
51. 神波大己. 『陰茎癌に遭遇して困らないための陰茎癌診療ガイドライン』. シンポジウム 5. 明日出会うかもしれない泌尿器科希少癌: そのとき困らないために. 第 109 回日本泌尿器科学会総会. 横浜. 2021 年 12 月 7 日.
52. 本間明宏、丹生健一. パネルディスカッション「ガイドラインのエッセンスと活用」頭頸部癌診療ガイドラインのエッセンスと活用. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会. 京都, 2021. 5. 13.
53. 本間明宏. 大きく変化した頭頸部癌薬物療法 第 58 回日本癌治療学会学術集会. 京都, 2020. 10. 22-24.
54. 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) の概要. ガイドライン委員会企画セッション. 第 18 回日本臨床腫瘍学会学術大会 (2021 年 2 月-3 月) オンデマンド配信
55. 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 3 版) の概要. ガイドライン委員会企画セッション. 第 19 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 京都, 2022. 2. 17-19.
56. 木原多佳子, 袁嘉茵, 廣田誠一 (著者 7 名中 7 番目). c-kit 遺伝子のエクソン 17 の Asp818Tyr 変異を有するノックインマウスの盲腸 GIST に対する HSP90 阻害薬 TAS-116 の効果. 第 110 回日本病理学会総. 東京, 2021. 4.
54. 千原尉智露、南雲義之、西山博之 (著者 8 名中 8 番目). 院内がん登録からみた本邦の副腎悪性腫瘍の現状. 第 109 回日本泌尿器科学会総会. 横浜, 2021. 12.
55. 西山博之. 泌尿器科がんに対する免疫チェックポイント阻害薬、分子標的薬を用いた術前・術

- 後治療. 第58回癌治療学会学術集会. 京都, 2020. 10. 22-24.
56. 西山博之. ゲノム病理: 尿路上皮癌治療選択におけるGame Changer 2020西日本泌尿器科総会. 沖縄, 2020. 11.
57. 西山博之. 転移性尿路上皮癌に対する治療戦略2020 第108回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 2020. 12.
58. 西山博之. 膀胱がん診療ガイドラインupdate-何が変わったか?-治療アルゴリズムおよびリスク分類の改訂ポイント 第108回日本泌尿器科学会総会. 神戸, 2020. 12.
59. 西山博之. 泌尿器がんにおけるがん薬物療法と腎機能障害. 第60回日本癌治療学会. 神戸, 2022. 10. 20-22.
60. 西山博之. 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 ～改訂ポイントと臨床現場での使い方～. 第48回尿路悪性腫瘍研究会.
61. 西山博之. 腎機能患者に対するがん薬物療法の適応と投与方法. 第65日本腎臓学会学術総会. 神戸, 2022. 6. 10-12.
62. Muro K. Keynote lecture, Checkpoint Inhibition in esophageal and metastatic gastric cancer. ESMO-GI virtual, 2020.12
63. 中田晃暢, 成田有季哉, 室圭 (著者16名中16番目). Efficacy of immune checkpoint inhibitors for gastrointestinal cancers with SWI/SNF complex genetic alterations. 第19回日本臨床腫瘍学会学術集会. 京都, 2022. 2.
64. 杉山一彦. 新しい病理分類 成人と小児大脳半球神経膠腫について. 第35回中国四国脳腫瘍研究会 教育講演 2021. 9. 24.
65. 杉山一彦. 教育セッション6. 中枢神経系悪性腫瘍 一髄芽腫を中心に-. 第59回日本癌治療学会. 横浜, 2021. 10. 21.
66. 杉山一彦. 脳腫瘍診療ガイドライン2021年版作成における困難点と今後の展望. 第39回日本脳腫瘍学会. 神戸, 2021. 12. 6.
67. 杉山一彦. 脳腫瘍長期フォローアップ Germinomaを題材に. 日本小児血液・がん学会 長期フォローアップセミナー第4回研修会. 2022. 2. 1.
68. 杉山一彦. アフタヌーンセミナー3-6 脳神経外科医にとって必要な臨床統計学. 第8169本脳神経外科学会. 横浜, 2022/9/30.
69. 杉山一彦. 領域任命理事セッション 最新知見アップデート 脳腫瘍ガイドライン 今後の展望. 第40回日本脳腫瘍学会. 鴨川, 2022/12/5.
80. 安藤雄一. 高齢者のがん治療. 基調講演. 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会. オンライン, 2021. 2. 18-21.
81. 安藤雄一. がんゲノム医療の概要: 現状と課題. 教育講演. 第41回日本臨床薬理学会学術総会. 福岡, 2020. 12. 3-5.
82. 浅古 謙太郎, 端山 軍, 橋口 陽二郎 (著者12名中12番目). 腹腔鏡下回盲部切除を行った腸重積を合併した低異型度虫垂粘液腫瘍の1例. 第59回日本腹部救急医学会総会. 沖縄, 2023. 3. 9.

3. 著書

1. 十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会・編集「十二指腸癌診療ガイドライン」2021年7月, 金原出版
2. 日本泌尿器科学会・編集、日本放射線腫瘍学会、日本医学放射線学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会・協力。「陰茎癌診療ガイドライン」2021年7月, 医学図書出版
3. 日本サルコーマ治療研究学会, 日本癌治療学会・監修, 日本整形外科学会, 日本泌尿器科学

会, 日本臨床腫瘍学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本婦人科腫瘍学会・協力.

「後腹膜肉腫診療ガイドライン」2021年12月, 医学図書出版

4. 日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会・編、日本小児血液腫瘍学会・協力 「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3版」2022年2月, 金原出版
5. 日本脳腫瘍学会・編集、日本脳神経外科学会・監修 「脳腫瘍診療ガイドライン 小児脳腫瘍編 2022年版」2022年4月, 金原出版
6. 日本癌治療学会・編、希少腫瘍研究会・協力 「GIST 診療ガイドライン第4版」2022年4月, 金原出版
7. 日本頭頸部癌学会・編集、「頭頸部癌診療ガイドライン 2022年版」2022年5月, 金原出版

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

<ガイドライン>

- ・十二指腸癌診療ガイドライン第1版
- ・陰茎癌診療ガイドライン第1版
- ・後腹膜肉腫診療ガイドライン第1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3版
- ・GIST診療ガイドライン2022年版（第4版）
- ・脳腫瘍診療ガイドライン2022年版（小児脳腫瘍編）
- ・頭頸部癌診療ガイドライン2022年版（第4版）

<書籍>

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
緒方貴次、 成田有季 哉、 <u>室 圭</u>	MSI-high固形癌に対する免疫チェックポイント阻害薬治療と当院におけるMSI検査体制		臨床外科 第75巻 第8号	医学書院		2020	958- 966
<u>室 圭</u>	Lower G.I./Colon and Rectum Cancer 大腸癌 大腸癌における各種希少遺伝子異常の診断と治療		癌と化学療法 Vo 1.47 第11号	癌と化学療法社		2020	1557- 1558
<u>室 圭</u>	消化器癌に対する免疫療法の現状と展望		消化器疾患最新の治療2021-2022	南江堂		2021	10-14
本間義崇、 堀松高博、 成田有季 哉、 <u>室 圭</u>	総論 [2] 治療「薬物療法」 各論 薬物療法CQ1-4	十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会	十二指腸癌診療ガイドライン 2021年版	金原出版	東京	2021	P. 1- 120
<u>川井 章</u>	全国骨・軟部腫瘍登録	川井 章	肉腫-基礎・臨床の最新知見-	日本臨牀社	東京	2020	35-42
<u>川井 章</u>	希少がん	川井 章	希少がん-がん診療の新たな課題-	日本臨牀社	東京	2021	7-16
<u>杉山 一彦</u>	悪性脳腫瘍治療に必要な分子標的療法の理解のために	杉山 一彦, 橋本直哉	悪性脳腫瘍のすべて Neuro-oncologyの教科書	メディカ出版	大阪	2020	10-20
山口 隆大, <u>神波 大己</u>	陰茎部分切除術	高橋 悟	Urologic Surgery Next 8: 陰茎・陰囊・アンドロロジーの手術	Medical View 社	東京都	2021	2-8
山口隆大, <u>神波大己</u>	陰茎部分切除術	高橋悟	Urologic Surgery Next 8: 陰茎・陰囊・アンドロロジーの手術	Medical View 社	東京都	2021	2-8
<u>西田 佳弘</u>	整形外科疾患 骨・軟部腫瘍 (悪性)	福井次矢/高木誠/小室一成	今日の治療指針 2020	医学書院	東京	2020	1179 -1180

<u>西田佳弘</u>	8. 骨軟部腫瘍	池田 浩／高平尚伸	PT・OTの整形外科学	文光堂	東京	2022	123-143
<u>西田佳弘</u>	I肩関節 上腕骨近位骨軟部腫瘍に対する切除と人工骨頭置換/リパース型人工肩関節置換術	今井晋二	OS NEXUS 上肢の人工関節手術	メジカルビュー社	東京	2023	15-22
<u>西田佳弘</u>	II腫瘍による切断 下肢の切断術の実際	田仲康仁、富村奈津子	四肢切断術のすべて	メジカルビュー社	東京	2023	147-157
<u>小田義直</u> (分担執筆)	悪性軟部腫瘍取り扱い規約 第4版	日本頭消え編	病理診断	金原出版株式会社		2023	21-92
<u>本間明宏</u>		日本頭頸部癌学会	頭頸部癌診療ガイドライン2022年版	金原出版株式会社	東京	2022	1-227

< 論文 >

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoshino T, Pentheroudakis G, Kodera Y (著者 19名中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	31(7)	861-872	2020
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	25(5)	929-936	2020
Ishii K, Yokoyama Y, Kodera Y (著者9名中6番目) , et al.	Characteristics of primary and repeated recurrent retroperitoneal liposarcoma: outcomes after aggressive surgeries at a single institution.	Jpn J Clin Oncol	50 (12)	1412-1418	2020
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	55(6)	653-661	2020
Kobayashi D, Mochizuki Y, Kodera Y (著者9名中9番目) , et al.	Phase II multi- institutional prospective trial of nab-paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced gastric cancer refractory to fluoropyrimidine with modified dose reduction criteria (CCOG1303).	Int J Clin Oncol	25 (10)	1793-1799.	2020

Kanda M, Koike M, Kodera Y (著者11名中11番目), et al.	An open-label single-arm phase II study of treatment with neoadjuvant S-1 plus cisplatin for clinical stage III squamous cell carcinoma of the esophagus.	Oncologist	25 (11)	e1650 -e1654	2020
Burasakarn P, Higuchi R, Kodera Y (著者19名中19番目)	Limited resection vs. pancreaticoduodenectomy for primary duodenal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis.	Int J Clin Oncol	26(3)	450-460	2021
Japanese Gastric Cancer Association (corresponding author: Y. Kodera).	Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5 th edition).	Gastric Cancer	24(1)	1-21	2021
Nakayama G, Takano N, Kodera Y (著者30名中30番目), et al.	Randomised phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin with continuous versus intermitted use of oxaliplatin as adjuvant chemotherapy for stage II/III colon cancer (COG-1302 study).	Eur J Cancer	144	61-71	2021
Kanda M, Shimizu D, Kodera Y (著者15名中15番目)	Blockade of CHRN2 signaling with a therapeutic monoclonal antibody attenuates the aggressiveness of gastric cancer cells.	Oncogene	20 (36)	5499-5504	2021
Tanaka H, Kanda M, Kodera Y (著者12名中12番目) .	G-protein subunit gamma-4 expression has potential for detection, prediction and therapeutic targeting in liver metastasis of gastric cancer.	Br J Cancer	125 (2)	220-228	2021
Shimizu D, Taniue K, Matsui Y, Hae no H, Araki H, Miura F, Fukunaga M, Shiraishi K, Miyamoto Y, Tsukamoto S, Komine A, Kobayashi Y, Kitagawa A, Yoshikawa Y, Sato K, Saito T, Ito S, Masuda T, Niida A, Suzuki M, Baba H, Ito T, Akimitsu N, Kodera Y , Mimori K.	Pan-cancer methylome analysis for cancer diagnosis and classification of cancer cell of origin	Cancer Gene Therapy	29(5)	428-436	2022
Miwa T, Yamada S, Shibuya K, Hirano K, Takami H, Watanabe T, Hayashi M, Yoshioka I, Kodera Y , Fujii T	Clip-guided local duodenectomy for safe and minimal local resection of nonampullary duodenal neoplasms	BMC Surg	22(1)	328 (1-7)	2022
Hasegawa H, Shitara K, Kodera Y (著者13名中13番目) .	A multicenter, open-label, single-arm phase I trial of neoadjuvant nivolumab monotherapy for resectable gastric cancer	Gastric Cancer	25(3)	619-628	2022
Takeji Y, Yoshida K, Kodera Y (著者18名中3番目), et al.	Three-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel versus S-1 alone in stage III gastric cancer: JACCRO GC07.	Gastric Cancer	25(1)	188-196	2022

Nakata Y, Kageyama S, <u>Kodera Y</u> (著者45名中31番目), et al.	Prognostic significance of NY-ESO-1 antigen and PIGR expression in esophageal tumors of CHP-NY-ESO-1-vaccinated patients as a djuvant therapy	Cancer Immunol	71 (11)	2743-2755	2022
Nakagawa K, Sho M, <u>Kodera Y</u> (著者17名中17番目), et al.	Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan.	J Gastroenterol	57(2)	70-81	2022
横山幸浩、砂川真輝、栗本景介、江畑智希、 <u>小寺泰弘</u>	後腹膜肉腫診療ガイドラインの要点と今後の展望	臨床外科	77(9)	1108-1112	2022
Kanda M, Terashima M, Kinoshita T, Yabusaki H, Tokunaga M, <u>Kodera Y</u> .	A multi-institutional study to evaluate the feasibility of next-generation sequencing and genomic analysis using formalin-fixed, paraffin-embedded biopsies of gastric cancer	Gastric Cancer	26(1)	108-115	2023
Nakamura M, Okamura Y, Ohshima K, Sugiura T, Ashida R, Ohgi K, Bando E, Fujiya K, Shiomi A, Kagawa H, Imamura T, Nakayama G, <u>Kodera Y</u> , Uesaka K, Ohike N, Norose T, Sasaki K, Sugino T, Ohnami S, Nagashima T, Urakami K, Akiyama Y, Yamaguchi K.	Molecular genetic positioning of small intestine and papilla of Vater carcinomas including clinicopathological classification.	Cancer Medicine		in press	2023
Narita Y, Kadowaki S, <u>Muro K</u>	Immune checkpoint inhibitor plus anti-HER2 therapy: a new standard for HER2-positive oesophagogastric cancer?	Lancet Oncol	21(6)	741-743	2020
Masuishi T, Nakajima TE, Yamazaki K, Hironaka S, Kudo C, Yoshimura K, <u>Muro K</u>	WJOG10517G: a multicenter Phase II study of mFOLFOX6 in gastric cancer patients with severe peritoneal metastases.	Future Oncol	16 (20)	1417-1424	2020
Murono K, Nozawa H, Nagata H, Ishimaru K, Sonoda H, Emoto S, Kaneko M, Sasaki K, Otani K, Kawai K, <u>Muro K</u> , Ishihara S	Efficacy of intraperitoneally administered paclitaxel for colorectal cancer with peritoneal metastases.	Int J Colorectal Dis	35 (10)	1945-1949	2020
Nakazawa T, Narita Y, Kumanishi R, Ogata T, Matsubara Y, Nozawa K, Kato K, Honda K, Masuishi T, Bando H, Kadowaki S, Ando M, Hara K, Tajika M, <u>Muro K</u>	Second-line chemotherapy for previously treated metastatic small bowel adenocarcinoma. A retrospective analysis.	Anticancer Res	41 (10)	5147-5155	2021
Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, Kim TW, Munster PN, Krauss JC, Falchook GS, Han SW, Heinemann V, <u>Muro K</u> , Strickler JH, Hong DS, Denlinger CS, Giotto G, Lee MA, Henary H, Tran Q, Park JK, Ngarmchamnanrith G, Prene H, Price TJ	Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreaK100) a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial.	Lancet Oncol	23 (1)	115-124	2022

Nakagawa K, Sho M, Fujishiro M, Kakushima N, Horimatsu T, Okada KI, Iguchi M, Uraoka T, Kato M, Yamamoto Y, Aoyama T, Akahori T, Eguchi H, Kanaji S, Kanetaka K, Kuroda S, Nagakawa Y, Nunobe S, Higuchi R, Fujii T, Yamashita H, Yamada S, Narita Y, Honma Y, Muro K , Ushiku T, Ejima Y, Yamaue H, Kodera Y	Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021	J Gastroenterology	57 (12)	927-941	2022
Ogata T, Fujita Y, Muro K	Dramatic Response to Trastuzumab Deruxtecan Rechallenge in a Patient with HER2-Positive Gastric Cancer. A Case Report.	Am J Case Rep	PMID : 35241641 PMCID : PMC8902806 DOI : 10.12659/AJR.935600		2022
Demetri GD, Antonescu CR, Bjerkeheagen B, Kawai A , et al.	Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network.	Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology.	11	1506-1517	2020
Endo M, Takahashi S, Araki N, Kawai A , et al.	Time lapse analysis of tumor response in patients with soft tissue sarcoma treated with trabectedin: A pooled analysis of two phase II clinical trials.	Cancer Medicine.	11	3656-3667	2020
Kawai A , Higashi T, Shibata T, Yoshida A, et al.	Rare cancers in Japan: definition, clinical features and future perspectives.	Japanese Journal of Clinical Oncology.	50(9)	970-5	2020
Tap WD, Wagner AJ, Kawai A , et al.	Effect of Doxorubicin Plus Olaratumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: The ANNOUNCE Randomized Clinical Trial.	JAMA	323 (13)	1266-1276	2020
Yoshida A, Arai Y, Kawai A , et al.	Expanding the clinicopathologic and molecular spectrum of BCOR-associated sarcomas in adults.	Histopathology.	76(4)	509-520	2020

Kawai A , Naka N, Shimomura A, Takahashi S, Kitano S, Imura Y, Yonemori K, Nakatani F, Iwata S, Kobayashi E, Outani H, Tamiya H, Naito Y, Yamamoto N, Doi T.	Efficacy and safety of TAS-115, a novel oral multi-kinase inhibitor, in osteosarcoma: an expansion cohort of a phase I study	Invest New Drugs.	39(6)	1559-1567.2021	2021
Iwata S, Kawai A , Ueda T, Ishii T; Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG).	Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Malignant Bone and Soft Tissue Tumors: A Prospective Multicenter Cohort Study.	Ann Surg Oncol.	28(7)	3919-3927	2021
Stacchiotti S, Frezza AM, Blay JY, Kawai A , et al	Ultra-rare sarcomas: A consensus paper from the Connective Tissue Oncology Society community of experts on the incidence threshold and the list of entities.	Cancer.	127(16)	2934-2942.2021	2021
Strauss SJ, Frezza AM, Kawai A , et al.	Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.	Ann Oncol.	32(12)	1520-1536.	2021
Gronchi A, Miah AB, Kawai A , et al.	Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.	Ann Oncol.	32(11)	1348-1365.2021	2021
Kawai A	The Shape of Tumor Treatment in this Country.	Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association.	27(3)	511-513	2022
Kawai A , Iwata S, et al.	Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020 - Secondary publication.	Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association.	27(3)	533-550	2022
Kawai A , Narahara H, Kobayashi E, et al.	Safety and effectiveness of eribulin in Japanese patients with soft tissue sarcoma including rare subtypes: a post-marketing observational study.	BMC cancer	22(1)	528	2022
Morii T, Anazawa U, Sato C, Iwata S, et al.	Dedifferentiated liposarcoma in the extremity and trunk wall: A multi-institutional study of 132 cases by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG).	Eur J Surg Oncol.	(22)00631-X	S0748-7983	2022
Takami H, Sugiyama K , et al.; Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium (the iGCT Consortium).	Intratumoural immune cell landscape in germinoma reveals multipotent lineages and exhibits prognostic significance.	Neuropathol Appl Neurobiol.	46	111-124	2020

Takeishi Y, <u>Sugiyama K</u> , et al.	Advantage of high b value diffusion-weighted imaging for differentiation of common pediatric brain tumors in posterior fossa.	Eur J Radiol.		Epub 2020 May 5	2020
Tsuyuguchi S, <u>Sugiyama K</u> , et al.	Primary and Recurrent Growing Teratoma Syndrome in Central Nervous System Nongerminomatous Germ Cell Tumors: Case Series and Review of the Literature.	World Neurosurg.	134	e360-e371	2020
Takayasu T, <u>Sugiyama K</u> , et al.	Cerebrospinal fluid ctDNA and metabolites are informative biomarkers for the evaluation of CNS germ cell tumors.	Sci Rep.	10	14326	2020
Aoki T, Kagawa N, <u>Sugiyama K</u> , Wakabayashi T, Arakawa Y, Yamaguchi S, Tanaka S, Ishikawa E, Muragaki Y, Nagane M, Nakada M, Suehiro S, Hata N, Kuroda J, Narita Y, Sonoda Y, Iwadate Y, Natsumeda M, Nakazato Y, Minami H, Hirata Y, Hagihara S, Nishikawa R.	Efficacy and safety of nivolumab in Japanese patients with first recurrence of glioblastoma: an open-label, non-comparative study.	Int J Clin Oncol.	26 (12)	2205-2215	2021
amasaki F, Nishibuchi I, Karakawa S, Kaichi Y, Kolakshyapati M, Takano M, Yonezawa U, Imano N, Taguchi A, Shimomura M, Taniguchi M, Onishi S, Okada S, Awai K, <u>Sugiyama K</u> , Nagata Y.	T2-FLAIR Mismatch Sign and Response to Radiotherapy in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma.	Pediatr Neurosurg.	56(1)	1-9	2021
Taguchi A, Kinoshita Y, Amatya VJ, Takayasu T, Takano M, Yonezawa U, Tominaga A, Takeshima Y, <u>Sugiyama K</u> , Yamasaki F.	Intratumoral hemorrhage after endoscopic third ventriculostomy for obstructive hydrocephalus caused by brain tumors.	World Neurosurg.	S1878 - 8750(21)	01673-9	2021
Narita Y, Nagane M, Mishima K, Terui Y, Arakawa Y, Yonezawa H, Asai K, Fukuhara N, <u>Sugiyama K</u> , Shinojima N, Kitagawa J, Aoi A, Nishikawa R.	Phase I/II study of tirabrutinib, a second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in relapsed/refractory primary central nervous system lymphoma.	Neuro Oncol.	23(1)	122-133	2021
Takami H, Satomi K, Fukuoka K, Fukushima S, Matsushita Y, Yamasaki K, Nakamura T, Tanaka S, Mukasa A, Saito N, Suzuki T, Yanagisawa T, Nakamura H, <u>Sugiyama K</u> , Tamura K, Maehara T, Nakada M, Nonaka M, Asai A, Yokogami K, Takeshima H, Iuchi T, Kanemura Y, Kobayashi K, Nagane M, Kurozumi K, Yoshimoto K, Matsuda M, Matsumura A, Hirose Y, Tokuyama T, <u>Kumabe T</u> , Narita Y, Shibui S, Nakazato Y, Nishikawa R, Matsutani M, Ichimura K.	Low tumor cell content predicts favorable prognosis in germinoma patients.	Neurooncol	3(1)	vdab110. doi: 10.1093/noajnl/vdab110	2021

Satomi K, Takami H, Fukushima S, Yamashita S, Matsushita Y, Nakazato Y, Suzuki T, Tanaka S, Mukasa A, Saito N, Kanamori M, <u>Kumabe T</u> , Tominaga T, Kobayashi K, Nagane M, Iuchi T, Yoshimoto K, Tamura K, Maehara T, Sakai K, <u>Sugiyama K</u> , Yokogami K, Takeshima H, Nonaka M, Asai A, Ushijima T, Matsutani M, Nishikawa R, Ichimura K.	12p gain is predominantly observed in non-germinomatous germ cell tumors and identifies an unfavorable subgroup of central nervous system germ cell tumors.	Neuro Oncol.		noab246. doi: 10.1093/neuonc/noab246.	2021
Ikeda K, Kolakshyapati M, Takayasu T, Amatya VJ, Takano M, Yonezawa U, Taguchi A, Onishi S, Takeshima Y, <u>Sugiyama K</u> , Yamasaki Y.	Diffusion-weighted imaging-gadolinium enhancement mismatch sign in diffuse midline glioma.	Eur J Radiol.	147:110103	doi: 10.1016/j.ejrad.2021.11010.	2022
Kunitomi C, Harada M, Sanada Y, Kusamoto A, Takai Y, Furui T, Kitagawa Y, Yamada M, Watanabe C, Tsugawa K, Nishiyama H, Hosoi H, Miyachi M, <u>Sugiyama K</u> , Maeda Y, Kawai K, Hamatani T, Fujio K, Suzuki N, Osuga Y.	Impact of the Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 on the practice of fertility preservation in female cancer patients in Japan.	Reproductive Medicine and Biology(RMB).	21(1):e12453.	doi: 10.1002/rmb2.12453.	2022
Tozawa A, Kimura F, Takai Y, Nakajima T, Ushijima K, Kobayashi H, Satoh T, Harada M, Sugimoto K, Saji S, Shimizu C, Akiyama K, Bando H, Kuwahara A, Furui T, Okada H, Kawai K, Shinohara N, Nagao K, Kitajima M, Suenobu S, Soejima T, Miyachi M, Miyoshi Y, Yoneda A, Horie A, Ishida Y, Usui N, Kanda Y, Fujii N, Endo M, Nakayama R, Hoshi M, Yonemoto T, Kiyotani C, Okita N, Baba E, Muto M, Kikuchi I, Morishige KI, Tsugawa K, Nishiyama H, Hosoi H, Tanimoto M, Kawai A, <u>Sugiyama K</u> , Boku N, Yonemura M, Hayashi N, Aoki D, Suzuki N, Osuga Y.	Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part 2.	nt J Clin Oncol.	27(2)	281-300	2022
Nakamura H, Takami H, Yanagisawa T, Kumabe T, Fujimaki T, Arakawa Y, Karasawa K, Terashima K, Yokoo H, Fukuoka K, Sonoda Y, Sakurada K, Mineharu Y, Soejima T, Fujii M, Shinojima N, Hara J, Yamasaki K, Fujimura J, Yamasaki F, Takahashi M, Suzuki T, Sato I, Nishikawa R, <u>Sugiyama K</u> ; guideline committee in The Japan Society for Neuro-Oncology (JSNO) Task Force on Central Nervous System Germ Cell Tumors.	The Japan Society for Neuro-Oncology Guideline on the Diagnosis and Treatment of Central Nervous System Germ Cell Tumors.	Neuro Oncol.	24(4)	503-515	2022
Nagumo Y, Kojima T, Shiga M, Kojo K, Tanaka K, Kandori S, Kimura T, Kawahara T, Kawai K, Okuyama A, Higashi T, <u>Nishiyama H</u> .	Clinicopathological features of malignant urachal tumor: A hospital-based cancer registry data in Japan.	Int J Urol.	27(2)	157-162	2020

Tanaka K, Kandori S, Nitta S, Chihara I, Kojo K, Nagumo Y, Kimura T, Kojima T, Kawai K, Okuyama A, Higashi T, <u>Nishiyama H.</u>	Characteristics of penile cancer in Japan: An analysis of nationwide hospital-based cancer registry data.	Int J Urol	27(6)	538-542	2020
Nagumo Y, Kawai K, Kojima T, Shiga M, Kojo K, Tanaka K, Kandori S, Kimura T, Kawahara T, Okuyama A, Higashi T, <u>Nishiyama H.</u>	Prognostic significance of non-urothelial carcinoma of bladder: analysis of nationwide hospital-based cancer registry data in Japan	Jpn J Clin Oncol.	50(9)	1068-1075	2020
Kimura T, Kawai K, Kandori S, Nitta S, Kojo K, Nagumo Y, Negoro H, Okuyama A, Higashi T, Kojima T, <u>Nishiyama H.</u>	Impact of centralization in primary retroperitoneal sarcoma treatment: analysis using hospital-based cancer registry data in Japan.	Int J Clin Oncol.	25(9)	1687-1694	2020
Matsumoto H, Shiraishi K, Azuma H, Inoue K, Uemura H, Eto M, Ohyama C, Ogawa O, Kikuchi E, Kitamura H, Shinohara N, Takahashi S, Tsuzuki T, Nakagawa M, Narumi Y, <u>Nishiyama H.</u> Habuchi T, Hinotsu S, Fujii Y, Fujimoto K, Fujimoto H, Mizowaki T, Matsuyama H.	Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 update by the Japanese Urological Association: Summary of the revision.	Int J Urol.	27(9)	702-709	2020
Matsumoto H, Shiraishi K, Azuma H, Inoue K, Uemura H, Eto M, Ohyama C, Ogawa O, Kikuchi E, Kitamura H, Shinohara N, Takahashi S, Tsuzuki T, Nakagawa M, Narumi Y, <u>Nishiyama H.</u> Habuchi T, Hinotsu S, Fujii Y, Fujimoto K, Fujimoto H, Mizowaki T, Matsuyama H.	Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 edition by the Japanese Urological Association: Revision working position paper.	Int J Urol.	27(5)	362-368	2020
Nagumo Y, Kawai K, Kojima T, Shiga M, Kojo K, Tanaka K, Kandori S, Kimura T, Kawahara T, Okuyama A, Higashi T, <u>Nishiyama H.</u>	Prognostic impact of non-urothelial carcinoma of the upper urinary tract: Analysis of hospital-based cancer registry data in Japan.	Int J Urol.	28(1)	54-60	2021
根来宏光、 <u>西山博之</u>	男性がん患者に対する治療時の避妊と妊孕性温存に関数情報提供の現状と将来像	癌と化学療法	48巻	644 ~ 648	2021
木村友和、 <u>西山博之</u>	陰茎がん	腫瘍内科	28巻	19~25	2021
近藤千紘、 <u>西山博之</u> ほか	【がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2022版のポイント】がんサバイバーにおける慢性腎臓病のマネジメント	癌と化学療法	49巻	1200-1204	2022
石塚修、 <u>西山博之</u> ほか	ガイドライン・取扱い規約作成における関連学会との連携	日本泌尿器化学雑誌	113巻	S62-S64	2022
井上高光、 <u>西山博之</u>	【Onconeurology】泌尿器科医から見たonconeurology	日本腎臓学会誌	64巻	433-439	2022
山口隆大、 <u>神波大己</u>	泌尿器科診療の最新スタンダード 平成の常識は令和の非常識：陰茎癌	臨床泌尿器科	74巻4号(増刊号)	93-97	2020

Yamaguchi T, Kamba T , et al.	Summary of clinical practice guidelines for penile cancer 2021 by the Japanese Urological Association	Int J Urol	29(8)	780-792	2022
神波大己	HPV 関連腫瘍としての陰茎癌	Monthly Book ENTONI	281 (3)	49-58	2023
神波大己	日本初の陰茎癌診療ガイドライン 2021 年版について	癌と化学療法	50(1)	55-58	2023
松岡歩、 安藤雄一	高齢者のがん薬物療法ガイドラインについて	日本病院薬剤師会雑誌	56巻11号	p1261-1266	2020
Nishiwaki S, Ando Y	COVID-19 pandemic and trends in clinical trials: a multi-region and global perspective.	Front Med (Lausanne)	Dec 24;8	812370	2021
Yuichi Ando , et al.(他に著者 9 名)	A rapid and durable response to larotrectinib in a patient with NTRK fusion-positive secretory carcinoma originating from the external auditory canal.	Int Cancer Conf J.	11(4)	242-246	2022
Takahiro Yamaguchi, Yuichi Ando , Tomomi Kamba, et al.(他に著者 24 名)	Summary of the Clinical Practice Guidelines for Penile Cancer 2021 by the Japanese Urological Association.	Int. J. Urol	29(8)	780-792	2022
近藤千晶、河田健司、 安藤雄一	本邦におけるがん遺伝子パネル検査の実施体制と課題.	胆と膵	43 巻6号	517-522	2022
石田秀行、近谷賢一、母里淑子、百瀬修二、長田久人、山野智基、富田尚裕、秋山泰樹、平田敬治、六車直樹、高山哲治、 西田佳弘 、石川秀樹	家族性大腸腺腫症に合併するデスマイド腫瘍の診断・治療と重症度分類の提案	遺伝性腫瘍	20巻2号	45-58	2020
西田 佳弘	【泌尿器・生殖器がん、希少がん】希少がん デスマイド腫瘍に対する治療方針 日本と世界の診療ガイドラインにもとづいて	腫瘍内科	26巻4号	407-412	2020
西田 佳弘	【肉腫－基礎・臨床の最新知見－】肉腫の組織型別治療と成績 デスマイド型線維腫症	日本臨床	78巻増刊5肉腫	682-686	2020
Yoshihiro Nishida et al,	Limitations and benefits of FDG-PET/CT in NF1 patients with nerve sheath tumors: A cross-sectional/longitudinal study.	Cancer Science	112	1114-1122	2021
Nishida Y , Urakawa H, Nakayama R, Kobayashi E, Ozaki T, Ae K, Matsumoto Y, Tsuchiya H, Goto T, Hiraga H, Naka N, Takahashi S, Ando Y, Ando M, Kuwatsuka Y, Hamada S, Ueda T, Kawai A.	Phase II clinical trial of pazopanib for patients with unresectable or metastatic malignant peripheral nerve sheath tumors.	Int J Cancer.	148 (1)	140-149	2021
西田 佳弘	骨軟部 良性軟部腫瘍・デスマイド型線維腫症の診断・治療指	最新主要文献とガイド	第1版	239-244	2021

	針	ラインでみる整形外科学レビュー 2021-'22			
<u>西田 佳弘</u>	Current Organ Topics 骨・軟部腫瘍 骨軟部に対する薬物療法—最近の話題— デスモイドに対するエビデンスに基づいた薬物療法—抗がん剤、分子標的薬	癌と化学療法	48巻3号	342-345	2021
<u>西田 佳弘</u>	希少がん がん診療の新たな課題 II希少がん疾患各論 10. 骨軟部腫瘍 (11) 悪性末梢神経鞘腫瘍	日本臨床	79巻増刊1	511-515	2021
<u>西田 佳弘</u>	巻頭言 希少疾患から学び、得られる診療の底力	日本義肢協会誌	125巻	Page1	2021
<u>Nishida Y</u> , Kawai A.	Surgical treatment for extremity rhabdomyosarcoma: longitudinal national questionnaire survey in Japan.	Jpn J Clin Oncol.	52(4)	362-369	2022
Urakawa H, Nagano A, Machida R, Tanaka K, Kataoka T, Sekino Y, <u>Nishida Y</u> , Takahashi M, Kunisada T, Kawano M, Yoshida Y, Takagi T, Sato K, Hiruma T, Hatano H, Tsukushi S, Sakamoto A, Akisue T, Hiraoka K, Ozaki T.	A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone. JCOG1610.	Jpn J Clin Oncol.	52(9)	1021-1028	2022
Kawai A, Araki N, Ae K, Akiyama T, Ozaki T, Kawano H, Kunisada T, Sumi M, Takahashi S, Tanaka K, Tsukushi S, Naka N, <u>Nishida Y</u> , Miyachi M, Yamamoto N, Yoshida A, Yonemoto T, Yoshida M, Iwata S.	Japanese Orthopaedic Association (JOA) clinical practice guidelines on the management of soft tissue tumors 2020 - Secondary publication.	J Orthop Sci.	27(3)	533-550	2022
Yamashita K, Funauchi Y, Hayakawa K, Ae K, Matsumoto S, Ikuta K, <u>Nishida Y</u> , Ueno T, Shimoyama Y, Hiruta N, Machinami R, Kawachi H, Takeuchi K.	S100-negative epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor with possible perineurial differentiation.	Virchows Arch.	480(6)	1269-1275	2022
Kozawa E, <u>Nishida Y</u> , Kawai A, Hayakawa K, Nokitaka S, Kawashima H, Iwata S, Tsuchiya H, Tsukushi S, Takenaka S, Imanishi J, Baba I, Nagano A, Morii T, Shirai T, Shimizu K, Kawano H.	Clinical features and treatment outcomes of dedifferentiated and grade 3 chondrosarcoma: A multi-institutional study.	Cancer Sci.	113(7)	2397-2408	2022
Ito K, <u>Nishida Y</u> , Hamada S, Shimizu K, Sakai T, Ohkawara B, Alman BA, Enomoto A, Ikuta K, Koike H, Zhang J, Ohno K, Imagama S.	Efficacy of auranofin as an inhibitor of desmoid progression.	Sci Rep	12(1)	11918	2022
Takeuchi A, Endo M, Kawai A, <u>Nishida Y</u> , Terauchi R, Matsumine A, Aiba H, Nakamura T, Tandai S, Ozaki T, Hoshi M, Kayano D, Okuda M, Yamamoto N, Hayashi K, Miwa S, Igarashi K,	Randomized placebo-controlled double-blind phase II study of zaltoprofen for patients with diffuse-type and unresectable	Front Oncol	12:900010		2022

Yoshimura K, Nomura A, Murayama T, Tsuchiya H.	localized tenosynovial giant cell tumors: The REALIZE study.				
Sakai T, Nishida Y , Ito K, Ikuta K, Urakawa H, Koike H, Imagama S.	Clinical results of active surveillance for extra-abdominal desmoid-type fibromatosis.	Cancer Med.	12(5)	5245-5254	2022
Tanaka K, Machida R, Kawai A, Nakayama R, Tsukushi S, Asanuma K, Matsumoto Y, Hiraga H, Hiraoka K, Watanuki M, Yonemoto T, Abe S, Katagiri H, Nishida Y , Nagano A, Suehara Y, Kawashima H, Kawano M, Morii T, Hatano H, Toguchida J, Okuma T, Takeyama M, Takenaka S, Akisue T, Furuta T, Emori M, Hiruma T, Outani H, Yamamoto T, Kataoka T, Fukuda H, Ozaki T, Iwamoto Y.	Perioperative Adriamycin plus ifosfamide vs. gemcitabine plus docetaxel for high-risk soft tissue sarcomas: randomised, phase II/III study JCOG1306.	Br J Cancer.	127 (8)	1487-1496	2022
西田佳弘 、小池 宏、生田国大、酒井智久、伊藤 鑑、今釜史郎	【整形外科画像診断・評価の進歩】MRI 骨肉腫の術前化学療法評価における拡散強調画像の有用性	整形外科	73 巻 6 号	601-604	2022
西田佳弘 、酒井智久、生田国大、小池 宏、伊藤 鑑、今釜史郎	薬物療法の適応と限界 1・2 デスマイドに対する薬物治療	日本整形外科学会雑誌	96 巻 7 号	488-493	2022
西田佳弘	骨・軟部腫瘍に対する診療戦略の変遷	日本整形外科学会雑誌	96 巻 10 号	852-860	2022
Sakai T, Okuno Y, Murakami N, Shimoyama Y, Imagama S, Nishida Y . Front Oncol.	Case report: Novel NIPBL-BEND2 fusion gene identified in osteoblastoma-like phosphaturic mesenchymal tumor of the fibula.	Front Oncol.	12:956472.		2023
Morii T, Anazawa U, Sato C, Iwata S, Nakagawa M, Endo M, Nakamura T, Ikuta K, Nishida Y , Nakayama R, Udaka T, Kawamoto T, Kito M, Sato K, Imanishi J, Akiyama T, Kobayashi H, Nagano A, Outani H, Toki S, Nishisho T, Sasa K, Suehara Y, Kawano H, Ueda T, Morioka H.	Dedifferentiated liposarcoma in the extremity and trunk wall: A multi-institutional study of 132 cases by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG).	Eur J Surg Oncol.	49(2)	353-361	2023
Nakashima Y, Yokoyama Y, Ogawa H, Sakakibara A, Sunagawa M, Nishida Y , Mizuno T, Yamaguchi J, Onoe S, Watanabe N, Kawakatsu S, Igami T, Ebata T.	Which modality is better to diagnose high-grade transformation in retroperitoneal liposarcoma? Comparison of computed tomography, positron emission tomography, and magnetic resonance imaging.	Int J Clin Oncol.	28(3)	482-490	2023
Cortes-Ciriano I, Steele CD, Piculell K, Al-Ibraheemi A, Eulo V, Bui MM, Chatzipli A, Dickson BC, Borchering DC, Feber A, Galor A, Hart J, Jones KB, Jordan JT, Kim RH, Lindsay D, Miller C, Nishida Y , Proszek PZ, Serrano J, Sundby RT, Szymanski JJ, Ullrich NJ, Viskochil D, Wang X, Snuderl M, Park	Genomic patterns of malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) evolution correlate with clinical outcome and are detectable in cell-free DNA.	Cancer Discov.	13(3)	654-671	2023

PJ, Flanagan AM, Hirbe AC, Pillay N, Miller DT.					
Arima J, Hiramatsu M, Taniguchi K, Kobayashi T, Tsunematsu I, Kagota S, Sakane J, Suzuki Y, Hirota S.	Multiple gastrointestinal stromal tumors caused by a novel germline <i>KIT</i> gene mutation (Asp820Gly): A case report and literature review.	Gastric Cancer	23	760-764	2020
Nishida T, Sakai Y, Takagi M, Ozaka M, Kitagawa Y, Kurokawa Y, Masuzawa T, Naito Y, Kagimura T, Hirota S; members of the STAR ReGISTry Study Group.	Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world.	Gastric Cancer	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, Hirota S. 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
Yamauchi A, Chinen Y, Chihara T, Ueda M, Ikenaga M, Yamada T, Hirota S.	A case of planar-type gastrointestinal stromal tumor of the transverse colon with perforation.	Clin J Gastroenterol	14(4)	1157-1162	2021
Yuan J, Kihara T, Kimura N, Hashikura Y, Ohkouchi M, Isozaki K, Takahashi T, Nishida T, Ito A, Hirota S.	Differential expression of <i>CADM1</i> in gastrointestinal stromal tumors of different sites and with different gene abnormalities.	Pathol Oncol Res	27	602008	2021
Ishida T, Takahashi T, Kurokawa Y, Nishida T, Hirota S. , Serada S, Fujimoto M, Naka T, Teranishi R, Saito T, Yamashita K, Tanaka K, Yamamoto K, Makino T, Yamasaki M, Nakajima K, Eguchi H, Doki Y.	Targeted therapy for drug-tolerant persister cells after imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumours.	Br J Cancer.	125	1511-1522	2021
Ogawa S, Nishihara M, Nakanishi T, Maeda T, Hirota S.	A rare case of extraluminally pedunculated gastrointestinal stromal tumor with postoperative metastasis to pancreas.	J Surg Case Rep.	2021	rjab422	2021
Kihara T, Yuan J, Watabe T, Kitajima K, Kimura N, Ohkouchi M, Hashikura Y, Ohkubo S, Takahashi T, Hirota S	Kihara T, Yuan J, Watabe T, Kitajima K, Kimura N, Ohkouchi M, Hashikura Y, Ohkubo S, Takahashi T, Hirota S	Exp Mol Pathol.	123	104692	2021
Cho H, Nishida T, Takahashi T, Masuzawa T, Hirota S.	Impact of the <i>KIT</i> / <i>PDGFRA</i> genotype on prognosis in imatinib-naïve Japanese patients with gastrointestinal stromal tumor.	Ann Gastroenterol Surg.	6	241-248	2021
Yuan J, Kihara T, Kimura N, Yamasaki T, Yoshida M, Isozaki K, Ito A, Hirota S.	<i>CADM1</i> promotes adhesion to vascular endothelial cells and transendothelial migration in cultured GIST cells.	Oncol Lett.	23	86	2022
Ushimaru Y, Takahashi T, Nakajima K, Teranishi R, Nishida T, Hirota S. Motoori M, Omori T, Kawabata R, Nishikawa K, Saito T, Yamashita K,	Real-world data on the efficacy and safety of adjuvant chemotherapy in Japanese patients with a high-risk of gastrointestinal stromal tumor	Int J Clin Oncol.	27	921-929	2022

Tanaka K, Makino T, Yamamoto K, Kurokawa Y, Eguchi H, Doki Y.	recurrence.				
Teranishi R, Takahashi T, Nishida T, Hirota S , Kurokawa Y, Saito T, Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka K, Makino T, Motoori M, Omori T, Nakajima K, Eguchi H, Doki Y.	Efficacy and safety of Regorafenib in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors.	Int J Clin Oncol.	27	1164-1172	2022
Nishida T, Sato S, Ozaka M, Nakahara Y, Komatsu Y, Kondo M, Cho H, Hirota S , Kagimura T, Kurokawa Y, Kitagawa Y; STAR ReGISTry Investigators.	Long-term adjuvant therapy for high-risk gastrointestinal stromal tumors in the real world.	Gastric Cancer.	25	956-965	2022
Fukada A, Takahashi T, Kurokawa Y, Asaoka T, Teranishi R, Saito T, Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka K, Makino T, Nakajima K, Umeda D, Morii E, Hirota S , Eguchi H, Doki Y.	Laparoscopic resection for recurrent gastrointestinal stromal tumors and paraganglioma in a patient with Carney-Stratakis syndrome: A case report.	Asian J Endosc Surg.	16	90-94	2023
Kanda T, Naito T, Wakai A, Iwafuchi Y, Hirota S , Ajioka Y.	Late recurrence of low-risk gastrointestinal stromal tumor of jejunum diagnosed 30 years after tumor resection: A case report and literature review.	Oncol Lett.	25	50	2023
Sasaki K, Kanda T, Matsumoto Y, Ishikawa T, Hirota S , Saijo Y.	Sunitinib therapy for imatinib-resistant and/or intolerant gastrointestinal stromal tumors: comparison of safety and efficacy between standard and reduced dosage regimens.	Jpn J Clin Oncol.	53	297-303	2023
Teranishi R, Takahashi T, Obata Y, Nishida T, Ohkubo S, Kazuno H, Saito Y, Serada S, Fujimoto M, Kurokawa Y, Saito T, Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka K, Makino T, Nakajima K, Hirota S, Naka T, Eguchi H, Doki Y.	Combination of pimitespib (TAS-116) with sunitinib is an effective therapy for imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors.	Int J Cancer.	152	2580-2593	2023
Sano D, Kihara T, Yuan J, Kimura N, Ohkouchi M, Hashikura Y, Ohkubo S, Hirota S .	Characterization of cell line with dedifferentiated GIST-like features established from cecal GIST of familial GIST model mice.	Pathol Int.			2023, in press
Teranishi R, Takahashi T, Nishida T, Kurokawa Y, Nakajima K, Koh M, Nishigaki T, Saito T, Yamamoto K, Yamashita K, Tanaka K, Makino T, Motoori M, Omori T, Hirota S , Hayashi Y, Takehara T, Eguchi H, Doki Y.	Plasma trough concentration of imatinib and its effect on therapeutic efficacy and adverse events in Japanese patients with GIST.	Int J Clin Oncol.	28	680-687	2023
飯沼 久恵, 松田 圭二, 橋口 陽二郎	消化器がんにおける血漿エクソソーム内包microRNAのバイオマーカーとしての有用性	分子細胞治療フロンティア2020		222-230	2020
橋口 陽二郎 , 小澤 毅士, 端山 軍, 野澤 慶次郎, 松田 圭二	【消化器悪性腫瘍診療におけるガイドラインの功罪】大腸癌診療におけるガイドラインの功罪	臨床雑誌 外科	82(6)	623-628	2020
松田 圭二, 橋口 陽二郎 , 端山 軍, 土屋 剛史, 野澤 慶次郎	【消化管症候群(第3版) その他の消化管疾患を含めて】空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸(下)	日本臨牀	別冊	311-315	2020

	腸閉塞 腸重積症		候群 (第3 版) IV		
Shinto E, Oki E, Shimokawa M, Yamaguchi S, Ishiguro M, Morita M, Kusumoto T, Tomita N, Hashiguchi Y , Tanaka M, Ohnuma S, Tada S, Matsushima T, Hase K.	A Validation Study for Recurrence Risk Stratification of Stage II Colon Cancer Using the 55-Gene Classifier.	Oncology	98(8)	534-541	2020
Kotaro Hama, Yuko Fujiwara, Tamuro Hayama, Tsuyoshi Ozawa, Keijiro Nozawa, Keiji Matsuda, Yojiro Hashiguchi , Kazuaki Yokoyama	Very long-chain fatty acids are accumulated in triacylglycerol and nonesterified forms in colorectal cancer tissues	Scientific reports	11(1)	6163	2020
Hayama T, Ozawa T, Asako K, Kondo R, Ono K, Okada Y, Tsukamoto M, Fukushima Y, Shimada R, Nozawa K, Matsuda K, Fujii S, Fukagawa T, Hashiguchi Y .	Impact of Colon Cancer Location on the Prognostic Significance of Nutritional Indexes and Inflammatory Markers.	In Vivo	35	1261-1269	2021
Tsuyoshi Ozawa, Yojiro Hashiguchi , Soichiro Ishihara, Tamuro Hayama, Takeshi Tsuchiya, Keijiro Nozawa, Shinichi Yamauchi, Kenichi Sugihara, Keiji Matsuda	Proposal for a post-operative surveillance strategy for stage I colorectal cancer patients based on a novel recurrence risk stratification: a multicenter retrospective study	International Journal of Colorectal Disease	36(1)	67-74	2021
Toru Beppu, Katsunori Imai, Goro Honda, Katsunori Sakamoto, Shin Kobayashi, Itaru Endo, Kiyoshi Hasegawa, Kenjiro Kotake, Michio Itabashi, Yojiro Hashiguchi , Yoshihito Kotera, Tatsuro Yamaguchi, Ken Tabuchi, Hiroto Kobayashi, Kensei Yamaguchi, Satoshi Morita, Ken Kikuchi, Masaru Miyazaki, Kenichi Sugihara, Masakazu Yamamoto, Keiichi Takahashi, Joint Committee for Nationwide Survey on Colorectal Liver Metastasis	Proposal of a novel H category-based classification of colorectal liver metastases based on a Japanese nationwide survey	Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences	28(4)	317-326	2021
松田 圭二, 橋口 陽二郎	【消化管診断・治療手技のすべて2021】小腸 診断 小腸の解剖	胃と腸	56(5)	682	2021
Tsuyoshi Ozawa, Keiji Matsuda, Soichiro Ishihara, Yoshihisa Fukushima, Ryu Shimada, Tamuro Hayama, Keijiro Nozawa, Yojiro Hashiguchi	The robust performance of carcinoembryonic antigen levels after adjuvant chemotherapy for the recurrence risk stratification in patients with colorectal cancer	Journal of surgical oncology	124(1)	97-105	2021
橋口陽二郎 , 松田圭二, 野澤 慶次郎, 端山 軍, 島田 竜, 金子 建介, 福島 慶久, 大野 航平, 浅古 謙太郎, 岡田 有加, 宮田 敏弥, 岡 志郎, 田中 信治	【原発性小腸癌-見えてきたその全貌】原発性小腸癌の外科手術現状と問題点	胃と腸 (0536-2180)	57(6)	803-809	2022
Shun Ishiyama, Takeshi Yamada, Masato Nakamura, Masanobu Enomoto, Kiichi Sugimoto, Hajime Yokomizo,	Efficacy and safety of regorafenib dose-escalation therapy for Japanese patients with refractory metastatic	International Journal of Clinical	27(8)	1300-1308	2022

Chihiro Kosugi, Ryo Ohta, Kei Ishimaru, Hiromichi Sonoda, Keiichiro Ishibashi, Hidekazu Kuramochi, Yoichiro Yoshida, Daisuke Ichikawa, Keiji Hirata, Hiroshi Yoshida, Yojiro Hashiguchi , Hideyuki Ishida, Keiji Koda, Kenji Katsumata, Kazuhiro Sakamoto	colorectal cancer (RECC study)	Oncology			
松田 圭二, 橋口 陽二郎 , 宮田 敏 弥, 浅古 謙太郎, 福島 慶久, 金子 建介, 島田 竜, 端山 軍, 野澤 慶次 郎	【術前画像の読み解きガイド-的 確な術式選択と解剖把握のため に】小腸・大腸 良性疾患 潰瘍 性大腸炎 術式選択のポイント 解剖把握と術中所見	臨床外科	77 (11)	125- 129	2022
Katsunori Sakamoto, Goro Honda, Toru Beppu, Kenjiro Kotake, Masakazu Yamamoto, Keiichi Takahashi, Itaru	Comprehensive data of 4,502 patients newly diagnosed with colorectal liver metastasis between 2015 and 2017, and prognostic data of 2,427 patients newly diagnosed with colorectal liver metastasis in 2013 and 2014: Third report of a nationwide survey in Japan.	Journal of hepato- biliary- pancreatic sciences.			2022
Toru Beppu, Kensuke Yamamura, Katsunori Sakamoto2, Goro Honda, Shin Kobayashi, Itaru Endo, Kiyoshi Hasegawa, Kenjiro Kotake, Michio Itabashi, Yojiro Hashiguchi , Yoshihito Kotera, Tatsuro Yamaguchi, Soichiro Natsume, Ken Tabuchi, Hirotochi Kobayashi, Kensei Yamaguchi, Satoshi Morita, Ken Kikuchi, Masaru Miyazaki, Kenichi Sugihara, Masakazu Yamamoto, Keiichi Takahashi	Validation study of the <scp>JSHBPS</scp> nomogram for patients with colorectal liver metastases who underwent hepatic resection in the recent era - a nationwide survey in Japan	Hepato- Biliary- Pancreatic Sciences			2022
Yoshida M, Yabuuchi Y, Kakushima N, Kato M, Iguchi M, Yamamoto Y, Kanetaka K, Uraoka T, Fujishiro M, Sho M ; Japan Duodenal Cancer Guideline Committee.	The incidence of non-ampullary duodenal cancer in Japan: The first analysis of a national cancer registry.	J Gastroentero l Hepatol.	In press	In press	2020
Burasakarn P, Higuchi R, Nunobe S, Kanaji S, Eguchi H, Okada KI, Fujii T, Nagakawa Y, Kanetaka K, Yamashita H, Yamada S, Kuroda S, Aoyama T, Akahori T, Nakagawa K, Yamamoto M, Yamaue H, Sho M , Kodera Y; Japan Duodenal Cancer Guideline Committee.	Limited resection vs. pancreaticoduodenectomy for primary duodenal adenocarcinoma: a systematic review and meta- analysis	J Clin Oncol.	Mar 26(3)	450- 460	2021
Tsutsumi K, Kato M, Kakushima N, Iguchi M, Yamamoto Y, Kanetaka K, Uraoka T, Fujishiro M, Sho M ; Japan Duodenal Cancer Guideline Committee.	Efficacy of endoscopic preventive procedures to reduce delayed adverse events after endoscopic resection of superficial nonampullary duodenal epithelial tumors: a meta-analysis of observational comparative trials.	Gastrointest Endosc	Feb 93(2)	367- 374	2021
Nakagawa K, Sho M , Okada KI, Akahori T, Aoyama T, Eguchi H, Fujii T, Higuchi R, Kanaji S, Kanetaka K,	Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan.	J Gastroentero l.	Feb;5 7(2)	70-81	2022

Kuroda S, Nagakawa Y, Nunobe S, Yamada S, Yamashita H, Yamaue H, Kodera Y; Japan Duodenal Cancer Guideline Committee.					
<u>庄 雅之</u> , 中川 顕志, 赤堀 宇広	【非乳頭部十二指腸腫瘍診療の進歩】十二指腸癌診療ガイドラインの概要	日本消化器病学会雑誌	119巻2号	95-102	2022
<u>庄 雅之</u> , 中川 顕志, 赤堀 宇広	FOCUS「十二指腸癌診療ガイドライン」の要点 特に外科治療に関して	臨床外科	77巻2号	220-223	
Nakagawa K, <u>Sho M</u> , Fujishiro M, Kakushima N, Horimatsu T, Okada KI, Iguchi M, Uraoka T, Kato M, Yamamoto Y, Aoyama T, Akahori T, Eguchi H, Kanaji S, Kanetaka K, Kuroda S, Nagakawa Y, Nunobe S, Higuchi R, Fujii T, Yamashita H, Yamada S, Narita Y, Honma Y, Muro K, Ushiku T, Ejima Y, Yamaue H, Kodera Y.	Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021	J Gastroenterol.	Dec;57(12)	927-941	2022
Yabuuchi Y, Yoshida M, Kakushima N, Kato M, Iguchi M, Yamamoto Y, Kanetaka K, Uraoka T, Fujishiro M, <u>Sho M</u>	Risk Factors for Non-Ampullary Duodenal Adenocarcinoma: A Systematic Review	Dig Dis.	40(2)	147-155	2022
Saito Y, Hayashi R, Iida Y, Mizumachi T, Fujii T, Matsumoto F, Beppu T, Yoshida M, Shinomiya H, Kamiyama R, Kitano M, Yokoshima K, Fujimoto Y, Hama T, Yamashita T, Okami K, Miura K, Fujisawa T, Sano D, Kato H, Minami S, Sugawara M, Masuda M, Ota I, Iwae S, Kawata R, Monden N, Imai T, Asakage T, Okada M, Yoshikawa T, Tanioka K, Kitayama M, Doi M, Fujii S, Fujii M, Oridate N, Nakamizo M, Yoshimoto S, <u>Homma A</u> , Nibu KI, Yane K.	Optimization of therapeutic strategy for p16-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: Multi-institutional observational study based on the national Head and Neck Cancer Registry of Japan.	Cancer	126	4177-4187	2020
Shiga K, Nibu KI, Fujimoto Y, Asakage T, <u>Homma A</u> , Mitani H, Ogawa T, Okami K, Muro S, Hirano S, Ueda T, Hanai N, Tsukahara K, Ota I, Yoshimoto S, Shinozaki T, Iwae S, Katagiri K, Saito D, Kiyota N, Tahara M, Takahashi F, Hayashi R.	Multi-institutional Survey of Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal in Japan.	Laryngoscope.	131	E870-E874	2021
Hasegawa Y, Tsukahara K, Yoshimoto S, Miura K, Yokoyama J, Hirano S, Uemura H, Sugawara M, Yoshizaki T, <u>Homma A</u> , Chikamatsu K, Suzuki M, Shiotani A, Matsuzuka T, Kohno N, Miyazaki M, Oze I, Matsuo K, Kosuda S, Yatabe Y; HNCMM Research Group.	Neck Dissections Based on Sentinel Lymph Node Navigation Versus Elective Neck Dissections in Early Oral Cancers: A Randomized, Multicenter, and Noninferiority Trial.	J Clin Oncol	39(18)	2025-2036	2021
Ronen O, Robbins KT, de Bree R, Guntinas-ichius O, Hartl DM, <u>Homma</u>	Standardization for oncologic head and neck surgery.	Eur Arch Otorhinolar	278(12)	4663-4669	2021

A , Khafif A, Kowalski LP, López F, Mäkitie AA, Ng WT, Rinaldo A, Rodrigo JP, Sanabria A, Ferlito A.		yngol			
Okano S, Homma A , Kiyota N, Tahara M, Hanai N, Asakage T, Matsuura K, Ogawa T, Saito Y, Sano D, Kodaira T, Motegi A, Yasuda K, Takahashi S, Tanaka K, Onoe T, Yokota T, Imamura Y, Ariizumi Y, Akimoto T, Hayashi R.	Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.	Jpn J Clin Oncol	51(2)	173-179	2021
Homma A , Nakamaru Y, Lund VJ, Hanna EY, Kowalski LP, Toledo RN, Mäkitie AA, Rodrigo JP, Rinaldo A, Snyderman CH, Ferlito A	Endonasal endoscopic surgery for sinonasal squamous cell carcinoma from an oncological perspective.	Auris Nasus Larynx	48(1)	41-49	2021
Shiga K, Nibu KI, Fujimoto Y, Asakage T, Homma A , Mitani H, Ogawa T, Okami K, Murono S, Hirano S, Ueda T, Hanai N, Tsukahara K, Ota I, Yoshimoto S, Shinozaki T, Iwae S, Katagiri K, Saito D, Kiyota N, Tahara M, Takahashi F, Hayashi R.	Multi-institutional Survey of Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal in Japan.	Laryngoscope	131(3)	E870-E874	2021
Taguchi J, Shimizu Y, Ariga S, Goda T, Ohhara Y, Honma R, Noguchi T, Takeuchi S, Kinoshita I, Amano T, Mizumachi T, Kano S, Takahara M, Abe T, Homma A , Dosaka-Akita H.	Phase II trial of combination treatment with S-1/cetuximab in patients with platinum-ineligible recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.	Int J Clin Oncol	26(1)	51-58	2021
Imamura Y, Kiyota N, Tahara M, Hanai N, Asakage T, Matsuura K, Ota I, Saito Y, Sano D, Kodaira T, Motegi A, Yasuda K, Takahashi S, Yokota T, Okano S, Tanaka K, Onoe T, Ariizumi Y, Homma A	Systemic therapy for salivary gland malignancy: current status and future perspectives.	Jpn J Clin Oncol	52(4)	293-302	2022
Ishi Y, Yamaguchi S, Hatanaka KC, Takakuwa E, Motegi H, Honda T, Kobayashi H, Terasaka S, Homma A , Fujimura M, Houkin K.	Cystic Intracranial Recurrence of Olfactory Neuroblastoma without Accumulation on Fluorine-18-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography.	Acta Med Okayama	76(1)	93-98	2022
Mäkitie AA, Alabi RO, Orell H, Youssef O, Almangush A, Homma A , Takes RP, López F, de Bree R, Rodrigo JP, Ferlito A	Managing Cachexia in Head and Neck Cancer: a Systematic Scoping Review.	Adv Ther	39(4)	1502-1523	2022
本間明宏	ここが変わった！頭頸部癌診療ガイドライン改訂のポイントと2022年版の特徴	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	94(11)	902-904	2022
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, Taberero 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.	Ann Oncol	Jul;31(7)	861-872	2020

Nio K, Tsuchihashi K, Taguchi K, Yoshihiro T, Yamaguchi K, Ito M, Moriyama S, Fukata M, Fujiwara T, Setsu N, Endo M, Matsumoto Y, Wakasaki T, Yasumatsu R, Ariyama H, Kusaba H, Kishimoto J, Akashi K, <u>Baba E</u>	Exploratory retrospective study of risk factors for thromboembolism treated with multi-kinase inhibitor pazopanib or lenvatinib	Int J Surg Oncol	5	e89	2020
Sakai D, Taniguchi H, Sugimoto N, Tamura T, Nishina T, Hara H, Esaki T, Denda T, Sakamoto T, Okuda H, Satoh T, Tsushima T, Makiyama A, Tsuda T, Hosokawa A, Kuramochi H, Tokunaga S, Moriwaki T, Yasui H, Ishida H, Tsuji A, Otsu S, Shimokawa H, <u>Baba E</u> , Sato M, Matsumoto S, Ozaki Y, Shinozaki K, Tamagawa H, Goto M, Kadowaki S, Fujii H, Koh Y, Yamazaki K, Hironaka S, Kishimoto J, Boku N, Hyodo I, Muro K:	Randomized phase II study of panitumumab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine, irinotecan, and oxaliplatin (WJOG 6510G)	Eur J Cancer.	135	11-21	2020
Tsuruta N, Tsuchihashi K, Ohmura H, Yamaguchi K, Ito M, Ariyama H, Kusaba H, Akashi K, <u>Baba E</u> :	RNA N6-methyladenosine demethylase FTO regulates PD-L1 expression in colon cancer cells.	Biochem Biophys Res Commun.	530 (1)	235-239	2020
Nishikawa K, Hironaka S, Inagaki T, Komori A, Otsu S, Mitsugi K, Makiyama A, Watanabe K, Tamura S, Okumura Y, Kusaba H, Esaki T, <u>Baba E</u> , Shirao K	A multicentre retrospective study comparing site-specific treatment with empiric treatment for unfavourable subset of cancer of unknown primary site.	Jpn J Clin Oncol	52	1416-1622	2022

GIST

診療ガイドライン

2022年4月改訂 第4版

Japanese Clinical Practice Guidelines for Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST),
Fourth Edition

日本癌治療学会
Japan Society of Clinical Oncology

編

協力

稀少腫瘍研究会



発刊にあたって

日本癌治療学会は、がんの予防、診断及び治療に関する研究の連絡、提携及び促進を図り、がんの医療の進歩普及に貢献し、もって学術文化の発展及び人類の福祉に寄与することを目的とし活動をしております。特に、尽力していますが医療の均てん化のためには、エビデンスに基づくがん診療ガイドラインの作成と、新規のエビデンスに基づくリアルタイムな改訂は大変重要な任務と考えています。

GISTは、全消化管に発生する間葉系腫瘍で、疫学的には10万人に1～2人と消化器がんの中で、希少がんに関する疾患です。一方で、その発生分子メカニズムの解明に伴う分子標的治療薬が開発・臨床応用されたことで、比較的早期から様々なエビデンスが構築されてきました。そういった背景を基に、希少がんとしてはいち早く2008年3月に日本癌治療学会、日本胃癌学会、GIST研究会によって『GIST診療ガイドライン』が作成・発行されました。さらに、その後、新規の薬剤開発とともに新たなエビデンスが発出されるにあわせて、2008年9月に第2版、2010年11月の第2版補訂版、2014年4月に第3版と改訂されてきました。第3版発行から、8年が経過し、その間に構築されたエビデンスを新たに取り入れ、他がんに倣う形で、Mindsに沿った検討を行うこととし、改訂作業が進められ、ここに第4版として発刊の運びとなりました。

本ガイドライン改訂は、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（平成29～令和元年度）、「学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究」班（令和2～4年度）（主任研究者：小寺 泰弘）のサポートのもと実施されました。また、これまでのガイドラインは、日本癌治療学会、日本胃癌学会、GIST研究会の3学会合同での作成であったのに対し、本改訂は希少腫瘍研究会（旧称：GIST研究会）の協力のもと、日本癌治療学会が中心となって作成を行いました。本ガイドラインは、最新の情報を網羅しかつ我が国の現状に即した内容となっており、GIST診療にご尽力されている医療従事者の方々の明日からの診療に必ずお役立ていただけるものと確信しております。

最後に、本ガイドラインの作成にご尽力いただきましたGIST診療ガイドライン改訂ワーキンググループ委員長の廣田 誠一先生をはじめと多くの関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

2022年2月

一般社団法人日本癌治療学会理事長
土岐 祐一郎

2022年8月吉日

日本癌治療学会会員各位

GIST 診療ガイドライン改訂ワーキンググループ

委員長 廣田 誠一

内科領域代表委員 澤木 明

**CHAPTER-GIST-301 試験の概要ならびにイマチニブ、スニチニブおよびレゴラフェニブに
不応または不耐の転移性/切除不能 GIST に対するピミテスピブ使用に関する提言
(GIST 診療ガイドライン速報)**

本年6月20日に「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 (GIST)」を適応症として製造販売承認を取得していた熱ショック蛋白 (Heat Shock Protein; HSP) 90 阻害薬であるピミテスピブ (商品名ジェセリ) (大鵬薬品工業) が8月18日に薬価収載されました。ピミテスピブは8月30日発売開始予定ですが、市販後全例調査のため、使用には大鵬薬品工業との契約が必要になります。

本件は GIST 診療ガイドライン第4版の「内科治療」の章に、GIST に対する4次治療薬として追記すべき内容であり、今後そのような対応をいたしますが、まずはその背景となる臨床試験および薬剤の概要につき、下記の通り情報提供いたします。

記

CHAPTER-GIST-301 試験

デザイン: 第三相プラセボ対照比較試験

研究資金提供: 大鵬薬品工業

発表論文: Kurokawa Y, Honma Y, Sawaki A, Naito Y, Iwagami S, Komatsu Y, Takahashi T, Nishida T, Doi T. Pimipib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (CHAPTER-GIST-301): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol. in press

試験の概要

CHAPTER-GIST-301 試験は、プラセボを対照として HSP90 阻害薬であるピミテスピブの PFS を比較する試験である。対象はイマチニブ、スニチニブおよびレゴラフェニブに不応または不耐の転移性/切除不能 GIST を有する患者で、ピミテスピブ群またはプラセボ群に 2:1 の割合でランダムに割り付けられた。盲検化中央画像判定により進行 (PD) と判定された場合は盲検を解除し、非盲検投与期間の組み入れ基準を満たす場合は、非盲検投与期間でピミテスピブの投与が可能であった。ピミテスピブ 160mg またはプラセボを1日1回5日間連日投与後2日間休薬のスケジュールで経口投与し、1サイクルは21日間であった。

論文における結果の要約

2018年10月31日から2020年4月30日までに86人の患者が登録され、ピミテスピブ群に58人、プラセボ群に28人が無作為に割り付けられた。盲検投与期間の PFS 中央値は、ピミテスピブ群 2.8 ヶ月

(95%CI : 1.6-2.9) 、プラセボ群 1.4 ヶ月 (95%CI : 0.9-1.8) で、プラセボ群に対するピミテスピブ群の優越性が検証された (片側 $p=0.006$ 、層別 log-rank 検定)。プラセボ群に対するピミテスピブ群のハザード比は 0.51 で、死亡または増悪のリスクを 49%減少させた。

OS 中央値は、ピミテスピブ群 13.8 ヶ月 (95%CI : 9.2-算出不能)、プラセボ群 9.6 ヶ月 (95%CI : 5.5-算出不能)、ハザード比は 0.63 であった (片側 $p=0.081$ 、log-rank 検定)。クロスオーバーによる OS へのバイアスを補正するための RPSFT モデルを用いた解析では、OS 中央値はピミテスピブ群 13.8 ヶ月 (95%CI : 9.2-算出不能)、プラセボ群 7.6 ヶ月 (95%CI : 5.3-14.9)、HR は 0.42 であった (片側 $p=0.007$ 、log-rank 検定)。

頻度の高い有害事象は下痢(74.1%)、食欲不振(31.0%)で、Grade3 以上で頻度の高い有害事象は下痢 (13.8%)であった。

本論文における結語

イマチニブ、スニチニブおよびレゴラフェニブに不応または不耐の転移性/切除不能 GIST 患者に対して、ピミテスピブはプラセボと比較して PFS および RPSFT モデルを用いて補正した OS を有意に延長し、許容できる安全性を示した薬剤である。

GIST 診療ガイドライン改訂ワーキンググループからの提言

ピミテスピブは HSP90 阻害薬である。HSP90 は分子シャペロンとして機能し、受容体型チロシンキナーゼ、シグナル伝達因子、細胞周期関連因子、転写因子等のクライアント蛋白の安定化に寄与する。ピミテスピブは、HSP90 によるクライアント蛋白の高次構造の形成を阻害することにより、腫瘍の増殖に関与するタンパクの発現量の減少、アポトーシスの誘導等を介して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられ、KIT や PDGFR α を直接阻害する既存の薬剤とは全く異なる機序で抗腫瘍効果が期待できる薬剤である。CHAPTER-GIST-301 試験においてイマチニブ、スニチニブおよびレゴラフェニブ投与後の転移性/切除不能 GIST 患者に対する PFS および補正された OS を有意に延長したことから、転移性/切除不能 GIST の 4 次治療薬としてピミテスピブを推奨する。頻度の高い有害事象として消化器症状、倦怠感、腎障害が指摘されている。10%を超える Grade3 以上の有害事象は下痢のみで、数%以下で貧血、腎障害、倦怠感や食欲不振が報告されているが、忍容性があり既存の抗がん剤で経験されるものであった。ただし、重篤ではないが HSP90 阻害薬に特徴的な夜盲(13.8%)を含めた眼障害が報告されていることから、ピミテスピブの治療を行う際には眼科との連携を考慮すべきである。

以上

REVIEW

Dataset for reporting of gastrointestinal stromal tumours: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)

Jason L Hornick,¹  Fleur Webster,² Angelo Paolo Dei Tos,^{3,4} Chris Hemmings,^{5,6} Markku Miettinen,⁷ Yoshinao Oda,⁸  Chandrajit P Raut,^{9,10,11} Brian P Rubin,¹² Margaret Von Mehren,¹³ Eva Wardelmann¹⁴ & Christopher D M Fletcher¹ 

¹Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, ²Department of Surgery, Brigham and Women's Hospital, ¹⁰Center for Sarcoma and Bone Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, ¹¹Harvard Medical School, Boston, MA, ⁷Laboratory of Pathology, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health Bethesda, Bethesda, MD, ¹²Department of Cancer Biology, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, ¹³Department of Hematology and Medical Oncology, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA, USA, ²International Collaboration on Cancer Reporting, Sydney, NSW, Australia, ³Department of Pathology, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova, Padova, ⁴Department of Medicine, University of Padua School of Medicine, Padua, Italy, ⁵Department of Anatomic Pathology, Canterbury Health Laboratories, ⁶Department of Pathology and Biomedical Science, Christchurch Clinical School, University of Otago School of Medicine, Christchurch, New Zealand, ⁸Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan and ¹⁴Gerhard-Domagk-Institute of Pathology, University of Münster, Münster, Germany

Hornick J L, Webster F, Dei Tos A P, Hemmings C, Miettinen M, Oda Y, Raut C P, Rubin B P, Von Mehren M, Wardelmann E & Fletcher C D M

(2023) *Histopathology* 82, 376–384. <https://doi.org/10.1111/his.14791>

Dataset for reporting of gastrointestinal stromal tumours: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR)

Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are the most common mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract and are among the most frequent sarcomas. Accurate diagnosis, classification, and reporting are critical for prognostication and patient management, including selection of appropriate targeted therapy. Here we report on international consensus-based datasets for the pathology reporting of biopsy and resection specimens of GIST. The datasets were produced under the auspices of the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR), a global alliance of major international pathology and cancer organizations. An international expert panel consisting of pathologists, a surgical oncologist, and a medical oncologist produced a set of core and noncore data items for biopsy and resection specimens based on a critical review and discussion of current evidence. All professionals involved were

subspecialized soft tissue tumour experts and affiliated with tertiary referral centres. Commentary was provided for each data item to explain its clinical relevance and the rationale for selection as a core or noncore element. Following international public consultation, the datasets, which include synoptic reporting guides, were finalized and ratified, and published on the ICCR website. These first international datasets for GIST are intended to promote high-quality, standardised pathology reporting. Their widespread adoption will improve consistency of reporting, facilitate multidisciplinary communication, and enhance comparability of data, all of which will ultimately help to improve the management of patients with GIST. All the ICCR datasets, including these on GIST, are freely available worldwide on the ICCR website (www.iccr-cancer.org/datasets).

Address for correspondence: Professor J L Hornick, Professor of Pathology, Harvard Medical School. Director of Surgical Pathology and Immunohistochemistry, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis St, Boston, MA 02115 USA. e-mail: jhornick@bwh.harvard.edu

Keywords: Checklist, dataset, protocol, synoptic report, guidelines, gastrointestinal stromal tumour, receptor tyrosine kinase, mutations

Introduction

Pathology structured reporting of cancer resection specimens provides essential information for patient management, clinical trials, tissue-based research, and cancer registries. Given the central role of pathology data in cancer care at an individual and population level, standardised and structured pathology reporting is critical to ensure that relevant information is complete and unambiguous and is delivered in a user-friendly format.

Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are the most common mesenchymal tumours of the gastrointestinal tract. GISTs range from minute, usually incidental and clinically insignificant lesions, to aggressive sarcomas; the latter are among the most common sarcoma types in adults. Diagnosis is generally straightforward upon histological review, in conjunction with the application of immunohistochemistry (IHC) using the Cajal cell lineage markers KIT (CD117) and DOG1 (ANO1). Assessment of the risk for malignant behaviour relies upon careful evaluation of clinical and pathologic features, chiefly including anatomic site, tumour size, and mitotic rate. The vast majority of GISTs are driven by activating mutations in *KIT* and *PDGFRA*, genes that encode transmembrane tyrosine kinase receptors; around 5% of GISTs are instead driven by inactivation of the succinate dehydrogenase (SDH) complex. Other molecular genetic drivers are rare. The specific underlying genetic alterations in clinically aggressive tumours predict response to (and therefore direct selection of) particular tyrosine kinase inhibitors; such therapies are administered not only to patients with metastatic disease but often for patients with “high risk” tumours in the neoadjuvant setting (to facilitate more limited resection) or following excision of localised tumours.

Several organizations, such as the College of American Pathologists (CAP) and the Royal College of Pathologists (RCPATH), have independently developed datasets for pathology reporting of GIST.^{1–3} The International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) coordinates the production of evidence-based international pathology reporting datasets with a consistent style and containing all the parameters needed to guide patient management. The ICCR is a collaboration of multiple pathology organizations and has alliances with international cancer organizations, including the International

Agency for Research on Cancer (IARC), the Union for International Cancer Control (UICC), and the American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Here we report on the development of the datasets for the pathology reporting of GIST, both on biopsy and resection specimens, and discuss the rationale for the inclusion of data items.

Methods

The ICCR developed a set of standard operating procedures for the process of dataset development and has also defined the selection process, roles, and responsibilities of the Chair, expert panel members, the ICCR Dataset Steering Committee representative(s) on the panel, ICCR Series Champion, and the Project Manager (<http://www.iccr-cancer.org/datasets/dataset-development>). The ICCR Series Champion provided guidance and support to the Chair of the Dataset Authoring Committee (DAC) regarding ICCR standards and ensured harmonization across the bone and soft-tissue suite of datasets. An international expert panel consisting of pathologists, a surgical oncologist, and a medical oncologist was established. Initial draft documents were produced by the Project Manager and Chair after assessment of core and noncore data items within existing international datasets for GIST. These drafts were circulated to the DAC and individual dataset items discussed at a series of coordinated videoconferences, following which an agreed version of the revised datasets was posted for open international consultation on the ICCR website for a period of 2 months. All comments received were then discussed by the DAC, and, where there was universal agreement from DAC members, resultant changes were incorporated into the datasets. The final datasets were ratified by the ICCR Dataset Steering Committee prior to publication. All the ICCR datasets, including these on GIST, are freely available worldwide on the ICCR website (www.iccr-cancer.org/datasets).

Results

SCOPE

Two separate ICCR datasets were developed for the pathology reporting of biopsy and resection specimens

for GIST. Metastatic GIST specimens were excluded from these datasets.

CORE ELEMENTS

Core elements are those that are essential for the clinical management, staging, or prognosis of the cancer. These elements will either have evidentiary support at Level III-2 or above (based on prognostic factors in the National Health and Medical Research Council [NHMRC] levels of evidence⁴). In some circumstances, where level III-2 evidence is not available, an element may be made a core element where there is unanimous agreement of the DAC. The summation of all core elements is considered to be the minimum reporting standard for a specific cancer.

A summary of the core elements for each of the GIST datasets is outlined in Table 1 (biopsy specimens) and Table 2 (resection specimens), and each is described in further detail below.

Relevant syndrome

GISTs may arise in the setting of familial or nonfamilial syndromes. Familial syndromes include Carney–Stratakis syndrome (germline mutations in *SDHX* genes; affected patients develop gastric GISTs and extra-adrenal paragangliomas), neurofibromatosis type 1 (germline mutation in *NF1*; most GISTs in this setting arise in the small intestine), and familial GIST syndrome (germline mutation in *KIT* or *PDGFRA*).^{5–8} The Carney triad is a nonfamilial syndrome most often driven by the *SDHC* promoter hypermethylation; this syndrome usually affects young women and is characterised by succinate dehydrogenase (SDH)-deficient gastric GIST, extra-adrenal paragangliomas, and pulmonary chondromas.^{9,10} Clinical behaviour, therapy, and follow-up of GISTs in these syndromes are different from sporadic GISTs.

Table 1. Core elements for the pathology reporting of gastrointestinal stromal tumour – Biopsy specimens

CORE
Relevant syndrome
Operative procedure
Tumour site
Histological tumour type
Mitotic count
Ancillary studies

Table 2. Core and noncore elements for the pathology reporting of gastrointestinal stromal tumour – Resection specimens

CORE	NONCORE
Relevant syndrome	Neoadjuvant therapy
Operative procedure	Necrosis
Tumour site	Lymphovascular invasion
Tumour focality	Response to neoadjuvant therapy
Maximum tumour dimension	Lymph node status
Histological tumour type	Coexistent pathology
Mitotic count	Pathological staging
Tumour rupture	
Risk assessment	
Margin status	
Ancillary studies	
Histologically confirmed metastases	

Operative procedure

Depending on the anatomic location, GIST may be first sampled by core-needle biopsy, fine-needle aspiration (FNA) biopsy, or, for superficially located tumours, endoscopic biopsy. It is important that sufficient tumour tissue is obtained from the biopsy for IHC and molecular genetic analysis. If an FNA biopsy is obtained, a cell block should be prepared for IHC. It is not uncommon for endoscopic biopsies to obtain only uninvolved mucosa and/or ulcer bed without diagnostic tumour tissue; a repeat biopsy (or resection) may be required for definitive diagnosis.

The type of resection varies based on the anatomic site of involvement. Gastric primary GISTs may often be managed by a local or wedge resection with excision of limited uninvolved stomach; for large tumours, subtotal or total gastrectomy or oesophago-gastrectomy may be required, depending on the specific location. GISTs of the small intestine (nonduodenal) are typically managed by segmental resection. Duodenal primary GISTs may require pancreatoduodenectomy (i.e. Whipple procedure). Depending on the tumour size and precise location, rectal primary GISTs may be managed by local excision, low anterior resection, or abdominoperineal resection. Rare primary colonic GISTs may be managed by right colectomy or segmental colectomy of other parts of the colon. Oesophageal

primary GISTs may be managed by local excision (for small tumours) or oesophagectomy. The dataset should also document other resected organs. Preoperative therapy may facilitate more limited resection, especially for oesophageal, duodenal, and rectal tumours.

Tumour site

GISTs most often arise in the stomach and nonduodenal small intestine, followed by the rectum and duodenum; primary GISTs of the oesophagus and colon are rare. Other sites may include the appendix and pancreas; however, these locations are exceptionally rarely involved. It is often difficult (or impossible) for the surgeon and the pathologist to distinguish between the jejunum and ileum, and there is no known prognostic difference for tumours arising at these sites; for these reasons, 'small intestine (non-duodenal)' is applied instead of jejunum or ileum.

So-called extragastrointestinal stromal tumours (EGISTs) are exceptionally rare and may present in the omentum, mesentery, or retroperitoneum; in some cases, attachment to the stomach or small intestine can be documented, whereas in other cases, no connection can be identified.^{11,12} Many EGISTs likely represent gastric or small intestinal GISTs that arose from the outer layer of the wall and lost attachment to the respective organ.

The primary anatomic site is an important prognostic parameter; for example, gastric primary GISTs generally have a lower risk of metastasis than small intestinal GISTs.^{13,14} For this reason, it is critical to specify the location as accurately as possible.

Tumour focality

Multifocal tumours are often associated with syndromic predisposition, such as neurofibromatosis type 1, Carney triad, and familial GIST syndrome.^{5–8} However, minute gastric GISTs (so-called 'microGISTs' <1 cm) are common in the general population,^{15,16} and may therefore accompany GISTs that present clinically in the absence of a tumour syndrome. Tumour focality is determined based on combined macroscopic and microscopic assessment. In the case of multiple synchronous tumours, the number of tumours should be recorded. A single dataset should be completed, in which the site and dimensions of the individual tumours are recorded; staging should be based on the largest tumour.

In some cases, it may be difficult to distinguish multifocality from metastatic disease; multifocal tumours most often arise in the muscularis propria, whereas metastases usually present on the serosa or within the mesentery or omentum.

Maximum tumour dimension

Tumour size is a critical parameter for assessment of risk of malignant behaviour. For multifocal tumours, a range of sizes should be reported.

Histological tumour type

Histological diagnosis is based on the 2020 World Health Organization (WHO) Classification of Soft Tissue and Bone Tumours, 5th edition.¹⁷ GISTs are most often of spindle cell type, followed by epithelioid type and mixed epithelioid and spindle cell type¹⁷; the latter two histological types are most common in the stomach. The histological tumour type may be associated with mutational status (e.g. most *PDGFRA*-mutant GISTs are of epithelioid type)¹⁸ or particular syndromes (e.g. Carney triad and Carney–Stratakis syndrome-associated GISTs are usually of epithelioid or mixed type),¹⁰ although this is not always the case.

Pleomorphic morphology in GIST is rare (<2%).¹⁹ Dedifferentiated GIST, defined as the abrupt transition from conventional spindle cell or epithelioid GIST to an anaplastic sarcomatous appearance, usually accompanied by loss of the expression of lineage markers (e.g. KIT and ANO1/DOG1), is exceptionally rare.²⁰

Mitotic count

Mitotic count is the most important feature for the assessment of risk of malignant behaviour.²¹ The mitotic count should be determined in the most mitotically active area of the tumour. The mitotic count should be reported per 5 mm². With older microscopes, 5 mm² is equivalent to 50 high-power fields (HPF). However, with most modern microscopes with wider fields, 5 mm² requires 20–25 HPFs using 40× lenses. The number of fields required to be counted to encompass 5 mm² should be calculated on individual microscopes.

In small biopsy specimens, mitotic count often cannot be reliably assessed. In such cases, it is appropriate to include a disclaimer statement to that effect, for example: "accurate assessment of mitotic count cannot be made based on this limited biopsy sample and is deferred to surgical resection." However, if the mitotic count in a limited biopsy sample is high, that information is helpful for prognostication.

Effective neoadjuvant tyrosine kinase inhibitor therapy limits the ability to accurately determine mitotic count; in such cases, it is appropriate to use 'cannot be assessed,' with an explanation.

Tumour rupture and risk assessment

The risk of malignant behaviour in GIST is associated with anatomic site, mitotic rate, and tumour size. Tumour rupture is associated with a particularly high

risk of recurrence.²² Risk assessment plays a critical role for predicting metastatic potential in the management and follow-up of patients with GIST.²³ For example, patients with GISTs who are determined to be of moderate or high risk are often treated with adjuvant imatinib mesylate, following resection of localised primary tumours.

The most widely used risk assessment system was developed by Miettinen and Lasota (2006) (see Table 3),²¹ which has been adopted by the WHO and many other organizations. Alternative risk assessment systems include prognostic nomograms and contour maps, which are quite often used by clinicians.^{23–25}

Assessing the risk of malignant behaviour based on limited biopsy material is inaccurate in a large subset of cases, most often in gastric tumours, due to underestimates of mitotic activity (see section on *Mitotic count*).²⁶

This risk assessment system should not be applied to SDH-deficient GISTs²⁷ or GISTs in patients with neurofibromatosis type 1 or other syndromes (*PDGFRA*-mutant syndrome, *KIT/PDGFR*A germline mutations, *BRAF* mutation).

Risk assessment cannot be determined following neoadjuvant therapy, since the mitotic count cannot be accurately determined in this context. It is also inappropriate to apply risk assessment to metastatic tumours.

Margin status

GISTs rarely recur locally at precisely the primary surgical site, even following excision with narrow

margins. Surgical margins vary based on primary anatomic site for GISTs, in large part owing to anatomic constraints and surgical approaches. For example, narrow margins (several millimetres) are adequate for gastric GISTs; wedge resections are often sufficient for GISTs in the stomach. Since small intestinal GISTs are managed by segmental resection, the margins in such cases are typically greater. Because of anatomic constraints around the duodenum, a Whipple procedure (with wide surgical margins) is sometimes required. Resection of primary rectal GISTs often results in narrow circumferential (radial) margins; GISTs at this site are associated with a higher risk of local recurrence in the pelvis.

Ancillary studies

IHC plays a critical role in confirming the diagnosis of GIST. The tyrosine kinase receptor KIT (CD117) and the chloride channel ANO1 (DOG1), markers of interstitial cells of Cajal lineage, are highly sensitive and specific markers for GIST.^{28–30} KIT expression is observed in 95% of cases, most often with a cytoplasmic staining pattern; a paranuclear dot-like or membranous pattern may also be seen. DOG1 is helpful to confirm the diagnosis in KIT-negative GISTs and those with weak or limited staining.^{30,31} KIT-negative GISTs (and those with weak or limited staining for KIT) most often harbour *PDGFRA* mutations.^{32,33} SDH-deficient GISTs show loss of staining for SDHB, irrespective of which *SDHX* gene is mutated (or if there is *SDHC* promoter hypermethylation; see

Table 3. Risk assessment for primary gastrointestinal stromal tumours

Tumour parameters		Risk of progressive disease ^a (%)			
Mitotic rate	Size	Gastric	Duodenum	Jejunum/Ileum	Rectum
≤5 per 5 mm ²	≤2 cm	None (0%)	None (0%)	None (0%)	None (0%)
	>2 to ≤5 cm	Very low (1.9%)	Low (8.3%)	Low (4.3%)	Low (8.5%)
	>5 to 10 cm	Low (3.6%)	(Insufficient data) ^b	Moderate (24%) ^b	(Insufficient data)
	>10 cm	Moderate (10%)	High (34%)	High (52%)	High (57%)
>5 per 5 mm ²	≤2 cm	None ^b	(Insufficient data)	High ^b	High (54%)
	>2 to ≤5 cm	Moderate (16%)	High (50%)	High (73%)	High (52%)
	>5 to ≤10 cm	High (55%)	(Insufficient data)	High (85%)	(Insufficient data)
	>10 cm	High (86%)	High (86%)	High (90%)	High (71%)

Modified version reprinted from *Semin Diagn Pathol*, 23 (2), Miettinen M and Lasota J, Gastrointestinal stromal tumours: pathology and prognosis at different sites, Pages 70–83 (2006), with permission from Elsevier.²¹

^aDefined as metastasis or tumour-related death.

^bDenotes small number of cases.

below).^{34,35} SDHB IHC can therefore be used to confirm the diagnosis of SDH-deficient GIST. SDHA loss is only observed in *SDHA*-mutant GISTs.³⁶ Despite the lack of *KIT* mutations, SDH-deficient GISTs are typically strongly positive for KIT (and DOG1).

KIT mutations are found in about 75% of GISTs, most often in exon 11 (66% overall) and exon 9 (6%); mutations in exon 13, exon 17, and other locations are rare (see Figure 1).^{37,38} *PDGFRA* mutations are identified in 10–15% of GISTs, most often in exon 18 (10–12% overall; the most common is p.D842V), rarely in exon 12 or exon 14.^{39,40} Genotype predicts the response to tyrosine kinase inhibitor therapy; for example, *KIT* exon 11-mutant GISTs have the best response to imatinib mesylate, whereas GISTs with *PDGFRA* D842V mutations show primary imatinib resistance, although such tumours respond to the tyrosine kinase inhibitor avapritinib.^{41,42}

SDH-deficient GISTs account for about 5% of GISTs overall, including the majority of gastric GISTs that lack *KIT* and *PDGFRA* mutations and most tumours occurring in paediatric patients.⁴³ SDH-deficient GISTs typically show indolent behaviour, often with late and slowly progressive metastases, and show limited response to imatinib. As mentioned previously, conventional risk stratification systems do not apply to SDH-deficient GISTs.²⁷ SDH-deficient GISTs are often associated with germline mutations in *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, or *SDHD*; these mutations are sometimes associated with Carney–Stratakis syndrome (the dyad of gastric GIST and paraganglioma).⁶ SDH-deficient GISTs that lack *SDHX* mutations usually show hypermethylation

of the *SDHC* promoter; this epigenetic dysregulation is characteristic of the Carney triad (SDH-deficient GIST, paraganglioma, and pulmonary chondroma).⁴⁴

Other genetic alterations in GIST are rare; these include *BRAF* V600E and *EGFR* mutations; biallelic *NF1* inactivation; and tyrosine kinase receptor gene rearrangements.^{45,46}

Histologically confirmed metastases

GIST most often metastasizes to the peritoneum (serosa or omentum) and liver. Spread to other distant sites is rare outside of the setting of advanced, long-standing disease.

NONCORE ELEMENTS

Noncore elements are those that were unanimously agreed by the DAC to be included in the dataset but are not supported by level III-2 evidence. These elements may be clinically important and recommended as good practice but are not yet validated or regularly used in patient management. A summary of the noncore elements for resection specimens is outlined in Table 2 and each is described below. Note, there are no noncore elements for biopsy specimens.

Neoadjuvant therapy

In some cases, resection of GIST will be performed following neoadjuvant therapy with tyrosine kinase inhibitors (e.g. imatinib mesylate). Such approaches may be used for reducing tumour size to facilitate resection.

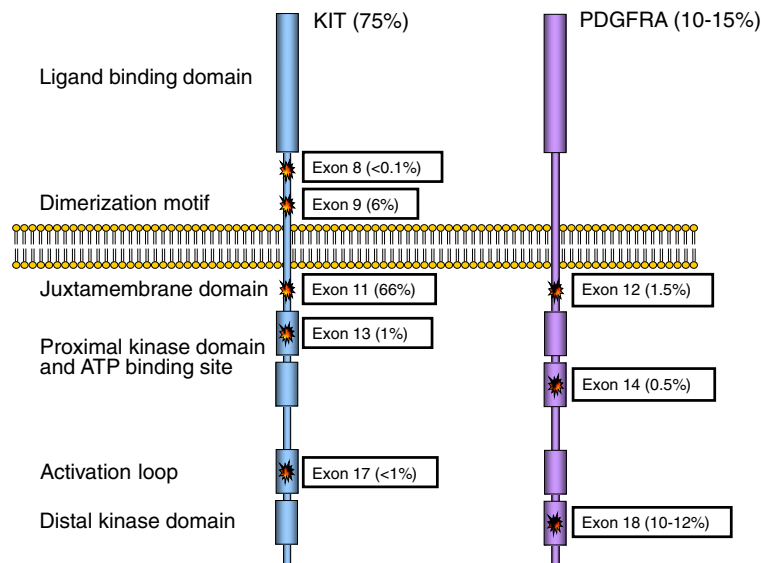


Figure 1. Distribution of *KIT* and *PDGFRA* mutations in gastrointestinal stromal tumours. Permission courtesy of Professor Jason L. Hornick.

Necrosis

The presence of necrosis is not associated with clinical behaviour in GIST. Neoadjuvant therapy may be associated with necrosis; however, most often, treated tumours show decreased cellularity and extensive hyalinised fibrotic or myxoid stroma.

Lymphovascular invasion

Lymphovascular invasion is most often seen in SDH-deficient GIST⁴³; this finding is rare in *KIT* and *PDGFRA*-mutant GISTs.

Response to neoadjuvant therapy

Effective neoadjuvant tyrosine kinase inhibitor therapy is typically associated with markedly decreased cellularity and the presence of extensive hyalinised fibrotic or myxoid stroma⁴⁷; less often, necrosis is seen. Highly cellular, mitotically active tumour is an indicator of no response; this may be seen as a clonal event within a tumour that otherwise shows extensive treatment effect. Such a finding should be documented.

Lymph node status

Lymph node metastases are rarely observed in GIST, other than for SDH-deficient tumours; such tumours frequently spread to regional lymph nodes.^{27,43} Finding lymph node metastases should prompt evaluation for SDH deficiency.

Coexistent pathology

Coexistent pathology might include inflammatory conditions of the stomach, such as *Helicobacter pylori* gastritis or chronic atrophic (autoimmune) gastritis.

Pathological staging

The primary tumour T category in the TNM classification of the UICC⁴⁸ and the AJCC⁴⁹ includes the same size cutoffs as the risk assessment system developed by Miettinen and Lasota (2006).²¹

Lymph node metastases are often associated with SDH-deficient GISTs, but are rarely seen with *KIT* or *PDGFRA*-mutant GISTs.

GISTs most often metastasize to the liver and peritoneum. Other distant metastatic sites are rare, other than in patients with longstanding, advanced disease.

This staging system should not be applied to syndromic GISTs, which are often multifocal at presentation and usually show indolent behaviour.

Discussion

Here we report on the development and content of datasets for the pathology reporting of biopsy and

resection specimens of GIST, which represents a consensus of an international, multidisciplinary group of GIST experts working in tertiary referral centres for this tumour type. The current evidence, including the relevant literature and existing guidelines, was carefully considered for the construction of these datasets.

The use of standardised reporting templates is not supported by all pathologists; application of such templates may be time-consuming and constrain reporting in cases of diagnostic uncertainty where nuance is needed.⁵⁰ However, it is widely recognised that structured pathology reporting ensures a more consistent, complete, and detailed diagnosis, thereby promoting better informed treatment decisions and patient outcomes.^{51–53} Structured reporting facilitates data extraction by cancer registries and enables artificial intelligence-based studies. Utilization of standardised reporting will increase when supported by all members of a multidisciplinary team and compatible with laboratory and clinical information systems.

In summary, we here present two international datasets for standardised reporting of GIST, in order to improve diagnosis, prognostication, therapy, and outcome for affected patients.

Author Contributions

JLH wrote the article. All authors participated in discussions about the content and edited the article.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Declarations of Interest

None.

Conflict of Interest

The authors report no relevant conflicts of interest.

Data Availability Statement

Data sharing not applicable to this article, as no datasets were generated or analysed during the current study.

References

- Royal College of Pathologists. 2020. Dataset for histopathological reporting of gastrointestinal stromal tumours. Available from: <https://www.rcpath.org/uploads/assets/6741f729-adf6-4ee6-b06144967e2d734a/g103-Dataset-for-histopathological-reporting-of-gastrointestinal-stromal-tumours.pdf> (Accessed 16th June 2022).
- College of American Pathologists. 2021. Protocol for the Examination of Biopsy Specimens From Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Available from: https://documents.cap.org/protocols/Stomach.GIST.Bx_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf (Accessed 16th June 2022).
- College of American Pathologists. 2021. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST). Available from: https://documents.cap.org/protocols/Stomach.GIST_4.2.0.0.REL_CAPCP.pdf (Accessed 16th June 2022).
- Merlin T, Weston A, Tooher R. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian 'levels of evidence'. *BMC Med. Res. Methodol.* 2009; **9**: 34.
- Maeyama H, Hidaka E, Ota H *et al.* Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 2001; **120**: 210–215.
- Pasini B, McWhinney SR, Bei T *et al.* Clinical and molecular genetics of patients with the Carney-Stratakis syndrome and germline mutations of the genes coding for the succinate dehydrogenase subunits SDHB, SDHC, and SDHD. *Eur. J. Hum. Genet.* 2008; **16**: 79–88.
- Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nuppenon N, Kindblom LG. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; **29**: 1170–1176.
- Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; **30**: 90–96.
- Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin. Proc.* 1999; **74**: 543–552.
- Zhang L, Smyrk TC, Young WF Jr, Stratakis CA, Carney JA. Gastric stromal tumors in Carney triad are different clinically, pathologically, and behaviorally from sporadic gastric gastrointestinal stromal tumors: findings in 104 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; **34**: 53–64.
- Miettinen M, Felisiak-Golabek A, Wang Z, Inaguma S, Lasota J. GIST manifesting as a retroperitoneal tumor: clinicopathologic immunohistochemical, and molecular genetic study of 112 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017; **41**: 577–585.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses—a clinicopathologic analysis of 95 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; **33**: 1267–1275.
- Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; **29**: 52–68.
- Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; **30**: 477–489.
- Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S *et al.* High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum. Pathol.* 2006; **37**: 1527–1535.
- Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F *et al.* Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; **31**: 113–120.
- IARC. Soft tissue and bone Tumours. In WHO Classification of Tumours Editorial Board ed. *WHO Classification of Tumours*. Vol. 3. 5th ed. Lyon, France: IARC Publications, 2020.
- Wardelmann E, Hrychuk A, Merkelbach-Bruse S *et al.* Association of platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gastric primary site and epithelioid or mixed cell morphology in gastrointestinal stromal tumors. *J. Mol. Diagn.* 2004; **6**: 197–204.
- Isidro RA, Hornick JL. The prognostic significance of pleomorphism in gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2022; **80**: 598–603.
- Antonescu CR, Romeo S, Zhang L *et al.* Dedifferentiation in gastrointestinal stromal tumor to an anaplastic KIT-negative phenotype: a diagnostic pitfall: morphologic and molecular characterization of 8 cases occurring either de novo or after imatinib therapy. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; **37**: 385–392.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin. Diagn. Pathol.* 2006; **23**: 70–83.
- Holmebakk T, Hompland I, Bjerkehagen B *et al.* Recurrence-free survival after resection of gastric gastrointestinal stromal tumors classified according to a strict definition of tumor rupture: a population-based study. *Ann. Surg. Oncol.* 2018; **25**: 1133–1139.
- Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J *et al.* Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol.* 2012; **13**: 265–274.
- Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A *et al.* Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009; **10**: 1045–1052.
- Rossi S, Miceli R, Messerini L *et al.* Natural history of imatinib-naïve GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011; **35**: 1646–1656.
- Mahdi Z, Zhang D, Gonzalez RS. Accuracy of risk-stratifying gastrointestinal stromal tumours using information available during biopsy. *Histopathology* 2022; **81**: 137–141.
- Mason EF, Hornick JL. Conventional risk stratification fails to predict progression of succinate dehydrogenase-deficient gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic study of 76 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2016; **40**: 1616–1621.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am. J. Pathol.* 1998; **152**: 1259–1269.
- West RB, Corless CL, Chen X *et al.* The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am. J. Pathol.* 2004; **165**: 107–113.

30. Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a study of 1840 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; **33**: 1401–1408.
31. Liegl B, Hornick JL, Corless CL, Fletcher CD. Monoclonal antibody DOG1.1 shows higher sensitivity than KIT in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors, including unusual subtypes. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; **33**: 437–446.
32. Debiec-Rychter M, Wasag B, Stul M et al. Gastrointestinal stromal tumours (GISTs) negative for KIT (CD117 antigen) immunoreactivity. *J. Pathol.* 2004; **202**: 430–438.
33. Medeiros F, Corless CL, Duensing A et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors: proof of concept and therapeutic implications. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; **28**: 889–894.
34. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA et al. SDHB immunohistochemistry: a useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. *Mod. Pathol.* 2011; **24**: 147–151.
35. Janeway KA, Kim SY, Lodish M et al. Defects in succinate dehydrogenase in gastrointestinal stromal tumors lacking KIT and PDGFRA mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011; **108**: 314–318.
36. Wagner AJ, Remillard SP, Zhang YX, Doyle LA, George S, Hornick JL. Loss of expression of SDHA predicts SDHA mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Mod. Pathol.* 2013; **26**: 289–294.
37. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; **279**: 577–580.
38. Rubin BP, Singer S, Tsao C et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res.* 2001; **61**: 8118–8121.
39. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; **299**: 708–710.
40. Corless CL, Schroeder A, Griffith D et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2005; **23**: 5357–5364.
41. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003; **21**: 4342–4349.
42. Klug LR, Khosroyani HM, Kent JD, Heinrich MC. New treatment strategies for advanced-stage gastrointestinal stromal tumours. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2022; **19**: 328–341.
43. Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, Osuch C, Rutkowski P, Lasota J. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011; **35**: 1712–1721.
44. Killian JK, Miettinen M, Walker RL et al. Recurrent epimutation of SDHC in gastrointestinal stromal tumors. *Sci. Transl. Med.* 2014; **6**: 268ra177.
45. Gasparotto D, Rossi S, Polano M et al. Quadruple-negative GIST is a sentinel for unrecognized Neurofibromatosis type 1 syndrome. *Clin. Cancer Res.* 2017; **23**: 273–282.
46. Agaimy A, Terracciano LM, Dirnhofer S et al. V600E BRAF mutations are alternative early molecular events in a subset of KIT/PDGFR α wild-type gastrointestinal stromal tumours. *J. Clin. Pathol.* 2009; **62**: 613–616.
47. Bümbling P, Andersson J, Meis-Kindblom JM et al. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br. J. Cancer* 2003; **89**: 460–464.
48. International Union against Cancer. *TNM classification of malignant Tumours*. 8th ed. New York: Brierley J, Gospodarowicz M and C. W. Wiley-Blackwell, 2016.
49. Amin M, Edge S, Greene F et al. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017.
50. Swillens JEM, Sluiter CE, Overbeek LIH, Nagtegaal ID, Hermens R. Identification of barriers and facilitators in nationwide implementation of standardized structured reporting in pathology: a mixed method study. *Virchows Arch.* 2019; **475**: 551–561.
51. Baranov NS, Nagtegaal ID, van Grieken NCT et al. Synoptic reporting increases quality of upper gastrointestinal cancer pathology reports. *Virchows Arch.* 2019; **475**: 255–259.
52. Sluiter CE, van Workum F, Wiggers T et al. Improvement of care in patients with colorectal cancer: influence of the introduction of standardized structured reporting for pathology. *JCO Clin. Cancer Inform.* 2019; **3**: 1–12.
53. Gill AJ, Johns AL, Eckstein R et al. Synoptic reporting improves histopathological assessment of pancreatic resection specimens. *Pathology* 2009; **41**: 161–167.

十二指腸癌 診療ガイドライン

2021年版

Clinical Practice Guidelines for Duodenal Cancer 2021

十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会
Japan Duodenal Cancer Guideline Committee

編



金原出版株式会社

序 文

希少がんとは疫学的に年間の罹患率が人口10万人当たり6例未満の癌を指す。その希少さゆえにエビデンスが不足しており、日常診療上問題になることが多い。各々の希少がん罹患する可能性は低いわけだが、院内がん登録に基づいた調査によれば希少がんの定義を満たす癌はすべての癌の15%にのぼるとされており、ヒトが何らかの希少がん罹患する可能性は決して低いとは言えない。したがって、希少がん対策はわが国のみならず世界中の癌診療における大きな課題である。

希少がんの問題点として、診療経験の少なさゆえに病理診断に難渋する場合がある点、手術療法においては切除範囲や郭清範囲についてのエビデンスが少ない点や稀にしか行われぬ手技を必要とする場合がある点、薬物療法においては開発治験の対象となりにくく、臨床試験によるエビデンスが存在するレジメンが特に高次治療において稀である点などが挙げられる。各担当医が時に症例報告も含めた文献検索を行って何らかの判断をしながら手探りで診療をすすめることになりがちで、あらかじめこうした検討が系統的になされていってその結果がエビデンスレベルの高さと共に記載されたもの、すなわちガイドラインがあれば、臨床の場では大いに役立つと思われる。また、われわれ日本人はこれまで国民皆保険という恵まれた制度の恩恵を受けてきたが、昨今のように非常に厳密にこれが適用されると保険収載されていない治療の実施はむずかしい。希少がんにあらゆる局面で対応できるように手技や処方箋が保険収載されているわけではないので、結果として希少がん診療においてはこの観点からも困惑する場面があり、こうした場合にもガイドラインは何らかの道しるべになるものと思われる。

このような背景から、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（2017年度～2019年度）」では希少がんのガイドライン作成をもっとも重要な使命としてきた。私は研究代表者として、消化器外科医でありながら脳腫瘍や泌尿器科領域のガイドライン作成を先行させていたが、教室の手術件数の動向からも様々な調査からも、十二指腸癌は近年増加傾向であると感じていた。胃癌のスクリーニングに内視鏡が用いられるようになり、多くの内視鏡医が乳頭部まで観察してくれるので、比較的早期の病変が見つかる契機となっているように思われた。十二指腸は消化管ではあるが、外科治療においては膀胱や胆道に触れざるを得ない複雑な解剖学的位置にあることから、和歌山県立医科大学の山上裕機教授に相談させていただいたところ、すぐに日本肝胆膵外科学会の山本雅一理事長（当時）とご相談いただき、日本胃癌学会と共にガイドラインを作成するお許しをいただいた。また、十二指腸は厳密に言えば小腸の一部であることから、小腸腫瘍の取扱い規約やガイドラインの編纂を進めておられる大腸癌研究会の橋口陽二郎ガイドライン委員長とも相談し、十二指腸癌の診療ガイドラインを別途作成するお許しをいただいた。山上教授には引き続き総括的な指導をいただきつつ奈良県立医科大学の庄雅之教授に作成委員長をお願いし、両学会から推薦を受けた比較的若いメンバー構成で2018年8月16日に東京で行われた第1回の作成委員会を皮切りに作成が開始された。以後、領域に分かれての小委員会を除いて9回にわたる作成委員会が開催され、エビデンスが少ない希少がんというハンディにもかかわらず Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに則った方法でこのような立派なガイドラインが出来上がった。まずは庄委員長以下、ガイドライン委員の先生方に深く感謝申し上げる次第である。

なお、新型コロナウイルス感染拡大の影響で作成委員会の開催を見合わせた時期があり、このために完成が数か月遅れる羽目となった。第6回以降の作成委員会はweb開催となり移動時間が省けるメリットもあったのだが、それまでに対面で会議を重ね人間関係が形成されていなければむずかしい面もあったのではないかとと思われる。しかし、現在のメンバーが中心であればwith Corona時代のガイドライン改訂も円滑に進められることであろう。庄委員長を中心に行われた大規模な調査によって改訂のために必要ないくつかのエビデンスが既に出そろい始めていることも申し添える。今後は消化器疾患の診療に関わる多くの医療者の方々に本ガイドラインをご利用いただくとともに、改訂に向けてご意見を賜れば幸いである。

私にとって、本ガイドラインはがん対策推進総合研究事業の中で自ら最初から完成まですべての行程を見届けることができた唯一のガイドラインである。そこでは作成委員会を重ねるごとに若い作成委員や事務局の方々がMinds診療ガイドライン作成マニュアルに習熟していかれる姿を目の当たりにすることができ、強い感銘を受けた。本ガイドラインの作成に関わってくださった方々は、今後は本ガイドラインの改訂のみならず他のガイドラインの作成においても中心的な役割を果たすことができるものと信じて疑わない。そこに本がん対策推進総合研究事業の真価を見た思いであったことから、後継のがん対策推進総合研究事業は「学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究(2020年度～2022年度)」と名付けた。今後も希少がん対策としてのガイドライン作成やそれに付随する研究を幅広く支援していきたいと考えている。

がん対策推進総合研究事業「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた
医療提供体制の質向上(2017年度～2019年度)」研究代表者
がん対策推進総合研究事業「学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う
希少がん領域の人材育成に資する研究(2020年度～2022年度)」研究代表者
名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学
小寺 泰弘

10 今後の改訂

今後も医学の進歩や社会情勢の変化とともに十二指腸癌に対する診療内容も変化していくと予想される。このガイドラインも定期的な見直しが必要になると考えられるが、疾患頻度に伴うエビデンス集積の見通しに配慮し、4-5年ごとをめぐりに改訂する。ただし、医学の進歩などにより治療方針に重大な影響を及ぼす新知見が確認された場合は、改訂に先んじて速報を出すなどの対応を考慮する。

11 資金

本ガイドライン作成にあたり要した費用は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（課題番号：H29-がん対策一般-013）」および「学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究（課題番号：20EA1021）」研究班（班長：名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学 小寺泰弘教授）より供出された。ガイドライン作成委員会出席に関わる旅費の支援を一部の作成委員が受けたが、報酬や原稿料などの支払いは一切なく、これらの支援が指針作成への影響を及ぼすものではなかった。特定企業からの資金提供はない。

12 利益相反に関して

・日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」^[2]に基づき、作成委員が利益相反の開示を行った。開示内容は書籍の冒頭に掲載した。

・利益相反に対する対策

委員会は内科、外科、放射線科、病理等の多分野の構成とし、意見の偏りを最小限にした。さらに、すべての推奨決定は委員長ならびに統括委員を除く全員投票とし、コンセンサスを重視した。棄権は可能とした。また、CQごとに経済的/学術的利益相反を有する委員は投票を棄権した。

13 協力者

本ガイドラインは作成協力委員の援助によって作成された。

14 参考文献

- [1] 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 他 編. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. 公益財団法人日本医療機能評価機構. https://minds.jcqh.or.jp/s/developer_manual
- [2] 日本医学会. 診療ガイドライン策定参加者資格基準ガイダンス. https://jams.med.or.jp/guideline/clinical_guidance.pdf



Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021

Kenji Nakagawa¹ · Masayuki Sho^{1,2}  · Mitsuhiro Fujishiro¹ · Naomi Kakushima¹ · Takahiro Horimatsu¹ · Ken-ichi Okada¹ · Mikitaka Iguchi¹ · Toshio Uraoka¹ · Motohiko Kato¹ · Yorimasa Yamamoto¹ · Toru Aoyama¹ · Takahiro Akahori¹ · Hidetoshi Eguchi¹ · Shingo Kanaji¹ · Kengo Kanetaka¹ · Shinji Kuroda¹ · Yuichi Nagakawa¹ · Souya Nunobe¹ · Ryota Higuchi¹ · Tsutomu Fujii¹ · Hiroharu Yamashita¹ · Suguru Yamada¹ · Yukiya Narita¹ · Yoshitaka Honma¹ · Kei Muro¹ · Tetsuo Ushiku¹ · Yasuo Ejima¹ · Hiroki Yamaue¹ · Yasuhiro Kodera¹

Received: 15 July 2022 / Accepted: 3 September 2022
© The Author(s) 2022

Abstract Duodenal cancer is considered to be a small intestinal carcinoma in terms of clinicopathology. In Japan, there are no established treatment guidelines based on sufficient scientific evidence; therefore, in daily clinical practice, treatment is based on the experience of individual physicians. However, with advances in diagnostic modalities, it is anticipated that opportunities for its detection will increase in future. We developed guidelines for duodenal cancer because this disease is considered to have a high medical need from both healthcare providers and patients for appropriate management. These guidelines were developed for use in actual clinical practice for patients suspected of having non-ampullary duodenal epithelial malignancy and for patients diagnosed with non-ampullary duodenal epithelial malignancy. In this study, a practice algorithm was developed in accordance with the Minds Practice Guideline Development Manual 2017, and Clinical Questions were set for each area of epidemiology and diagnosis, endoscopic treatment, surgical treatment, and

chemotherapy. A draft recommendation was developed through a literature search and systematic review, followed by a vote on the recommendations. We made decisions based on actual clinical practice such that the level of evidence would not be the sole determinant of the recommendation. This guideline is the most standard guideline as of the time of preparation. It is important to decide how to handle each case in consultation with patients and their family, the treating physician, and other medical personnel, considering the actual situation at the facility (and the characteristics of the patient).

Keywords Duodenal cancer · Clinical practice guidelines · Treatment · The Japan duodenal cancer guideline committee

Abbreviations

CQ	Clinical question
FAP	Familial adenomatous polyposis
RR	Risk ratio
OR	Odds ratio
M	Tumor confined to the lamina propria
SM	Tumor confined to the submucosa
EUS	Endoscopic ultrasound
CT	Computed tomography
PET	Positron emission tomography
MRI	Magnetic resonance imaging
SNADET	Superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor
EMR	Endoscopic mucosal resection
ESD	Endoscopic submucosal dissection
CP	Cold polypectomy
U-EMR	Underwater EMR
LECS	Laparoscopy and endoscopy cooperative surgery

The original version of this article appeared in Japanese as “Junishicho-gan shinryo guideline” from the Japanese Gastric Cancer Association and the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, published by Kanehara-Shuppan, Tokyo, 2021. Please see the article on the standards, methods, and process of developing the guidelines (ISBN978-4-307-20451-4).

The members of the Guidelines Committee are listed in the [Appendix](#).

✉ Masayuki Sho
m-sho@naramed-u.ac.jp

¹ The Japan Duodenal Cancer Guideline Committee, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

² Department of Surgery, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

PGA	Polyglycolic acid
OTSC	Over-The-Scope Clip
MP	Tumor invasion of the muscularis propria
SS	Tumor invasion of the subserosa
SE	Tumor invasion that is contiguous to or penetrates the serosa and is exposed to the peritoneal cavity
SI	Tumor invasion of adjacent structures
NCD	National clinical database
MSI	Microsatellite instability
MMR	Mismatch-repair
dMMR	Mismatch-repair deficient
ORR	Overall response rate

Introduction

Duodenal cancer, a representative rare cancer in gastrointestinal malignancies, is considered to be a small intestine carcinoma clinicopathologically; however, in Japan, there are no established guidelines for its treatment based on sufficient scientific evidence, and evidence, such as epidemiological data and phase III clinical trials that serve as the basis for such guidelines, are also lacking. Therefore, in daily clinical practice, its treatment is based on the experience of individual physicians and is similar to that of gastric and colorectal cancers. However, with advances in diagnostic modalities, such as gastrointestinal endoscopy and imaging, it is anticipated that opportunities for its detection will increase in future. We started to develop guidelines for management of duodenal cancer because this disease is considered to have high health-care demand by both healthcare providers and patients to provide appropriate medical care to patients. This guideline was compiled for patients with suspected non-ampullary duodenal epithelial malignancies (including adenomas and intramucosal carcinomas) and patients diagnosed with non-ampullary duodenal epithelial malignancies. The guidelines were developed for use in actual clinical practice, without limiting the gender or age of the target population.

In this study, the practice guideline was developed in accordance with the Minds Practice Guideline Development Manual 2017 [1]. In accordance with the manual, we developed a practice algorithm (Table 1, Figs. 1, 2 and 3) and formulated Clinical Questions (CQs) for each area of epidemiology, diagnosis, endoscopic treatment, surgical treatment, and drug (chemo- and radiation)-therapy. An exemplary method was used to conduct a literature search using PubMed and medical journals, followed by a systematic review, draft recommendations, and a vote on the recommendations. For all CQs, we established relevant

keywords and conducted an exhaustive primary screening of English and Japanese articles from 1945 to December 2018 (PubMed, The Cochrane Library) and from 1983 to December 2018 (Central Journal of Medicine). Reports from major international conferences and important papers were added by hand search as necessary, even outside the search period. The guideline development committee members and cooperating members independently conducted a secondary screening of the literature after the search to determine the articles to be adopted, and a systematic review was conducted. For each important outcome included in each CQ, the evidence presented by individual articles were categorized by study design, evaluated at the literature level and in aggregates, and the certainty (strength) of evidence for the CQ was ultimately determined. For those studies that had the same study design and for which efficacy measures could be evaluated quantitatively, a quantitative systematic review was conducted independently. Regarding those for which quantitative evaluation was not possible, only qualitative systematic reviews were conducted to evaluate the logic, certainty, etc. from the context.

In the manual for developing medical practice guidelines, it is assumed that a draft recommendation is prepared based on available evidence, and that the recommendation is discussed thoroughly to determine the level of recommendation. However, duodenal cancer is a rare disease, and there is little evidence based on randomized controlled trials and many retrospective studies. Therefore, the decision was based in part on discussions and a majority vote of specialists in each field. For each CQ, “balance of benefits and harms,” “patient preference,” and “impact of resources” were also comprehensively judged, and judgments were made more in line with actual clinical practice so that decisions on recommendations were not influenced solely by the level of evidence. The committee comprised members from multiple disciplines, including internal medicine, surgery, radiology, and pathology, to minimize bias in opinions. Furthermore, all recommendation decisions were made by unanimous vote, with the exception of the chairperson and supervisory committee members, to emphasize consensus. Abstentions were allowed. Members with financial/academic conflicts of interest abstained from voting. The strength of the recommendation was based on the GRADE Grid method. After consensus meetings with the committee members, a draft of guidelines was written and uploaded on the websites of the Japanese Gastric Cancer Association Society of Gastroenterology, the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the Japan Gastroenterological Endoscopy Society, the Japanese Society for Radiation Oncology, and the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum from February 15 to March 1, 2021, for public hearing. Taking into

Table 1 TNM classification of duodenal cancer, based on the UICC 8th edition of small intestine cancer

Degree of progression	TNM classification
Epithelial	Tis
Local	T1a (invades lamina propria/muscularis mucosa), T1b (submucosa) T2 (muscularis propria) T3 (involvement of submucosa/peri-muscular tissue)
Regional lymph node metastasis	N1-2
Proximal organ invasion	T4 (penetrates visceral peritoneum/invades other organs and structures)
Distant metastasis	M1

UICC Union for International Cancer Control

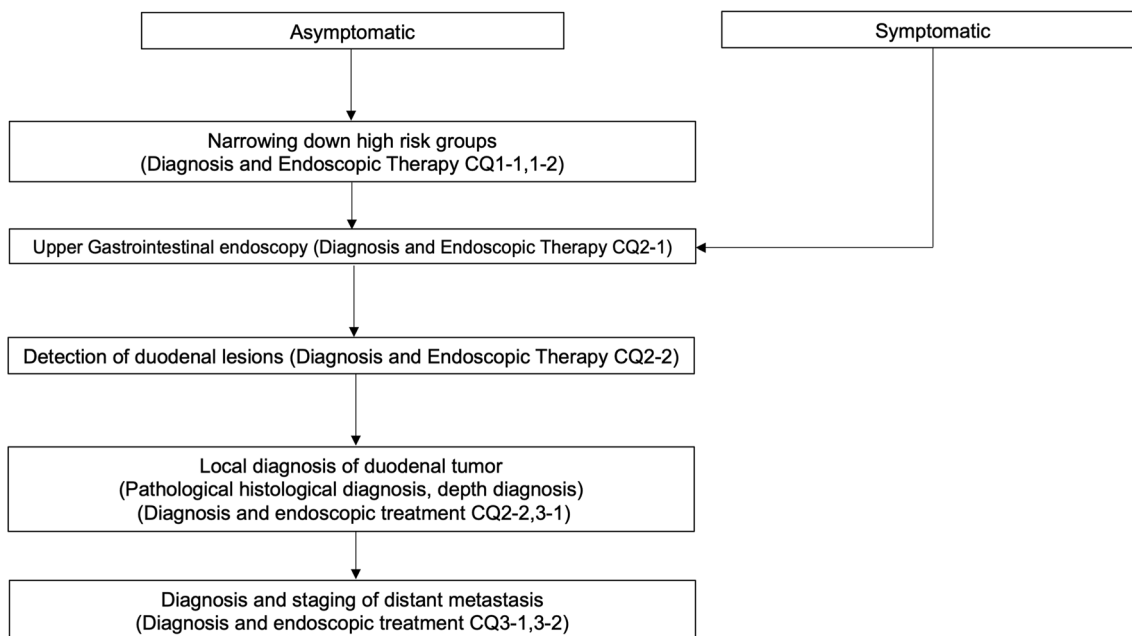


Fig. 1 Diagnosis algorithm of duodenal cancer. CQ clinical question

account the comments received from public hearing and committee members, the final revision was developed. Finally, the guidelines written in Japanese were published in August 2021.

Diagnosis and endoscopic treatment

CQ1-1. Etiology

- The number of cases of duodenal cancer is reported to be 3.0–3.7 per million population in North America and 2.9–4.3 per million population in Europe, showing a gradual increasing trend. According to data from the National Cancer Registry of Japan, 3005 cases of duodenal cancer were diagnosed in 2016, an extremely high gross incidence of 23.7 per million population (calculated based on a total population of 126,933,000).

The age of onset is in the 60–70 years age range, with a slightly higher incidence in male individuals. In Europe and the United States, it is reported that 10–22% of cases are localized at the time of diagnosis, but in Japan, 56% of cases were localized in 2016, and about half of them were treated endoscopically.

(Background Question)

Comment: The incidence is reported to be 3.0–3.7 per million population in North America [2, 3] and 2.9–4.3 per million population in Europe [4–6]. According to data from the National Cancer Registry of Japan, 3005 cases of duodenal cancers were diagnosed in 2016, with an extremely high crude rate of 23.7 per million population (calculated based on a total population of 126,993,000). Although reports from Europe indicate that there seems to be almost no difference between male and female patients [4, 6], data from the Japanese cancer registry show that

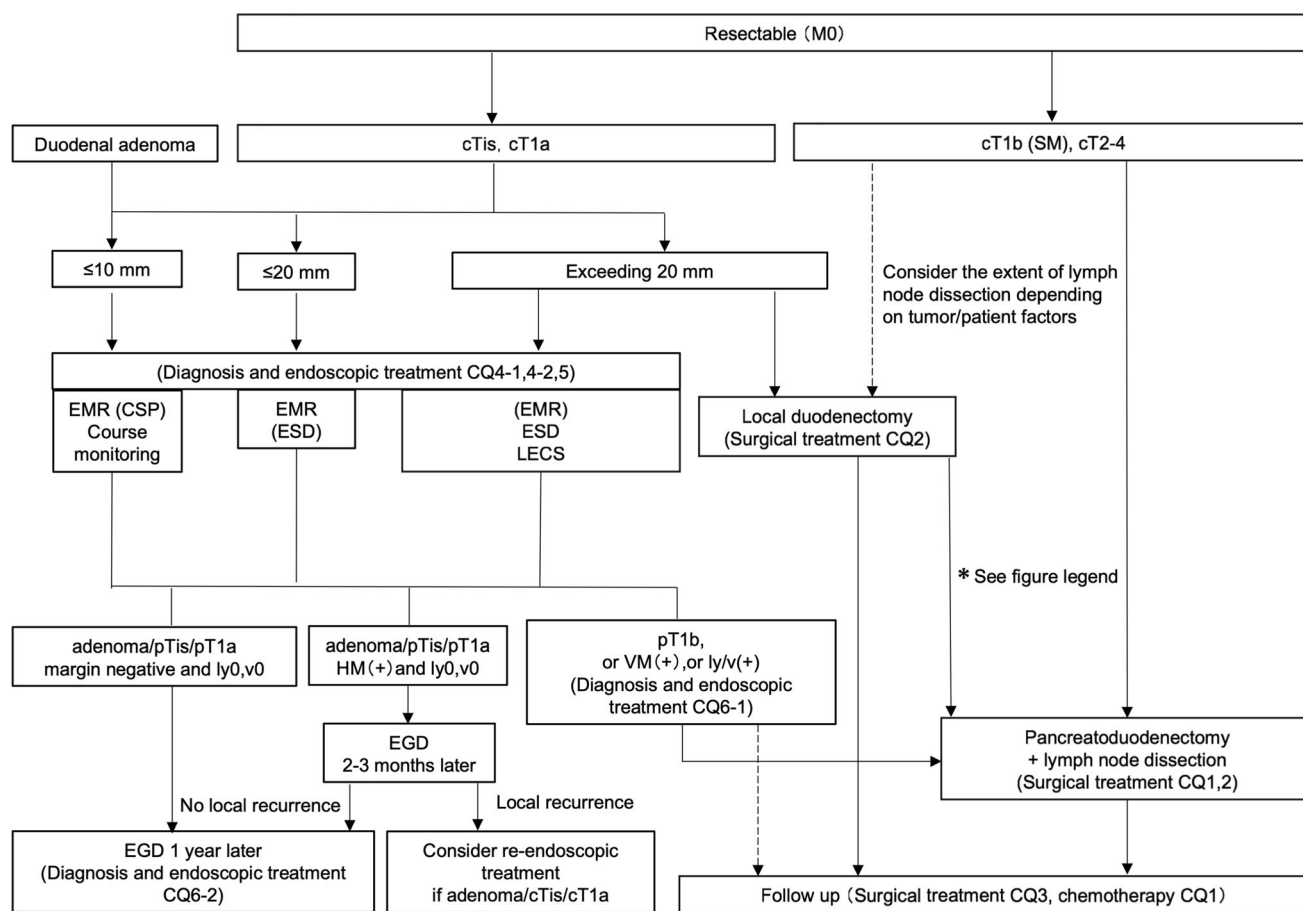


Fig. 2 Treatment algorithm of resectable duodenal cancer. Although there is no evidence for additional surgery after local resection of the duodenum, a comprehensive decision overall decision should be made whether to perform pancreato-duodenectomy plus lymph node dissection, taking into account pathological tumor and patient factors such as vascular invasion and residual cancer. *Tis* tumor confined to

the lamina propria, *SM* tumor confined to the submucosa, *CQ* clinical question, *EMR* endoscopic mucosal resection, *CSP* cold snare polypectomy, *ESD* endoscopic submucosal dissection, *LECS* laparoscopy and endoscopy cooperative surgery, *HM* horizontal margin, *VM* vertical margin, *EGD* esophagogastroduodenoscopy

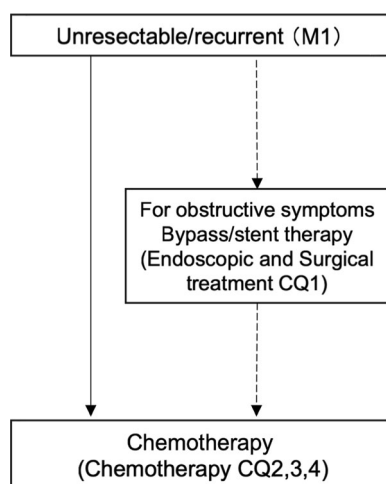


Fig. 3 Treatment algorithm of un-resectable duodenal cancer. *CQ* clinical question

male patients tend to be 1.5 times more common than female patients. The disease has been reported to be more common in people in their 60 and 70 s, accounting for approximately 55% of this age group, and the incidence increases with age [2, 4]. Approximately 10–22% of all cases have been reported to remain localized to the duodenum at the time of detection [2, 4]. In Japan, 56.4% of cases remain localized to the duodenum, 5.6% involve regional lymph nodes, 15.8% involve distant metastasis, 8.6% involve invasion of surrounding organs, and 13.6% are unknown. Additionally, approximately 48.0% of tumors that remained in the duodenal region were treated endoscopically [7].

CQ1-2. What are the risks of duodenal cancer?

- There are no known risk factors for non-ampullary duodenal cancer other than familial adenomatous polyposis of the colon (FAP).

(Background Question)

Comment: A systematic review of small intestinal cancers, including duodenal cancer, in the general population with low risk of bias reported associations with smoking, alcohol consumption, and various diseases (FAP, Crohn's disease, cholecystectomy, peptic ulcer, cystic fibrosis, etc.). However, compared to the general population, the risk ratio for duodenal cancer in patients with FAP is 330.8 (132.7–681.5) [8]. The cumulative incidence of duodenal cancer (including papillary carcinoma) has been reported to be 7.7% (3.5–16.5%) [9] at the age of 50 years, with a lifetime risk of 18% (8–28) [10]. In patients with FAP, the presence of duodenal adenoma (Risk ratio, RR 13.2 [1.6–107.2]) is a risk factor for duodenal cancer [9]. Spigelman's classification is used as the clinicopathologic classification of duodenal adenomas in patients with FAP [11]. In a retrospective cohort study [10], Spigelman stage IV (RR 6.4 [2.7–15.2]) was reported as a risk factor for duodenal cancer. In another case–control study [12], Spigelman stage IV (Odds ratio, OR 4.9 [1.6–15.1]) was also reported as a risk factor. Among the factors comprising Spigelman's classification, high grade dysplasia (OR 6.7 [1.7–26.5]) and maximum tumor diameter > 10 mm (OR 3.7 [1.1–12.1]) were reported to be associated factors. In this study, Spigelman stage IV (OR 10.7 [2.0–74.2]) was a risk factor, as was the case for non-ampullary carcinoma of the duodenum, and among its components, high grade dysplasia (OR 12.1 [1.8–81.0]) and maximum diameter > 10 mm (OR 8.8 [1.1–407.2]).

CQ2-1. Are duodenal adenomas eligible for treatment?

- Weak recommendation for treating non-ampullary duodenal adenomas.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level C)

Comment: Duodenal adenomas are divided into sporadic and familial forms. FAP is the most frequent familial form, and the Spigelman classification is usually used for duodenal adenomas associated with it. Furthermore, the indication for treatment is determined by scoring based on tumor number, size, histology, and atypia [11]. In this CQ, we performed a qualitative systematic review of sporadic duodenal adenomas [13–17]. We considered that histological atypia of non-ampullary duodenal adenomas increases with follow-up even if they are sporadic, and in a certain percentage of cases, the histological diagnosis after endoscopic treatment is more atypical than the biopsy diagnosis before endoscopic treatment.

CQ2-2. How can adenoma and cancer in duodenal tumors be differentiated?

- Although histological diagnosis by biopsy is the standard for differentiating adenomas from cancers,

performing endoscopic diagnosis when endoscopic treatment is being considered is weakly recommended.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level C)

Comment: Generally, the standard method of differentiating benign from malignant tumors of the gastrointestinal tract is biopsy before treatment. Histological diagnosis is highly specific in differentiating adenomas from carcinomas in duodenal tumors, and is a standard diagnostic method as with other gastrointestinal tumors. However, several studies have shown that the correct diagnosis rate of endoscopic diagnosis, including magnifying endoscopy with narrow-band imaging, is also comparable or higher than that of biopsy diagnosis [18–23]. Endoscopic diagnosis can also be weakly recommended when considering endoscopic treatment, including the effects of fibrosis of the lesion caused by biopsy.

CQ3-1. What is recommended to differentiate intramucosal from submucosal carcinoma?

- Evaluation by endoscopic gross type and coloration is weakly recommended.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level C)

Comment: Endoscopic gross type and color are important to distinguish M (tumor confined to the lamina propria) from SM (tumor confined to the submucosa), and endoscopic ultrasound (EUS) may be a reference finding, as several cases of SM invasion have been reported [24–26]. Future case accumulation is desirable for the diagnosis using magnifying endoscopy as well as EUS.

CQ3-2. What is recommended for diagnosis of distant metastases?

- Imaging, including contrast-enhanced CT scan, is weakly recommended.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level C)

Comment: Only one retrospective case–control report that met the intent of the CQ was found in the literature [27]. To date, computed tomography (CT) scans have been reportedly used for evaluating intramural and extramural extension of the primary tumor, vascular invasion, periduodenal adipose tissue invasion, adjacent organ invasion, lymph nodes, and other organ metastasis. The selected papers also concluded that CT examination including contrast studies can evaluate metastasis to other organs, vascular invasion, and invasion to adjacent organs, and is useful in determining whether radical resection is feasible. However, there are no reports on positron emission tomography (PET) or magnetic resonance imaging (MRI)

for duodenal cancer, and we consider these imaging tests to be effective in the diagnosis of distant metastasis, although further accumulation of case reports is desirable.

CQ4-1. What are the indications for various endoscopic treatments for duodenal neoplasms?

- Although polypectomy, EMR, ESD, LECS, etc. have been performed, the indication criteria for various treatment methods are unclear.

(Background Question)

Comment: A paper on a survey of 13 Japanese institutions regarding endoscopic treatment of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor (SNADET) is available [28]. Although the survey has the largest number (1397) of cases in a Japanese paper, carcinoid and Brunner's adenoma/hyperplasia were included in the target lesions, and it was not possible to evaluate the outcome of SNADET alone. Furthermore, no description of lesion size or indications for each treatment (endoscopic mucosal resection; EMR, endoscopic submucosal dissection; ESD, cold polypectomy; CP, underwater EMR; U-EMR, laparoscopy and endoscopy cooperative surgery; LECS) was provided, making it difficult to compare treatment outcomes. There were no randomized controlled trials of endoscopic treatment of SNADET, and most reports were retrospective observational studies. Furthermore, the reality of endoscopic treatment differs between Japan and other countries. Outside of Japan, EMR is the treatment of choice even for large tumors, and piecemeal EMR is often used, while all ESD reports are from Japan, where larger tumors are treated compared to EMR, and high en bloc and R0 resection rates are reported. The rate of recurrence was 0% [29–32]. However, the incidence of incidental adverse events was higher with ESD. The criteria for selecting EMR and ESD are currently based on the actual conditions of endoscopic treatment at each institution. Although the long-term prognosis of CP and U-EMR is unknown, it was suggested that CP and U-EMR may be effective treatment options with few complications for lesions with small tumor diameters, as there were no cases of perforation or bleeding [33, 34]. There were no observational studies of LECS and Argon plasma coagulation with more than 30 cases. From the above, it was considered difficult to establish uniform criteria for treatment methods.

CQ4-2. What are the endoscopist and facility requirements for various types of endoscopic procedures?

- Although there are no clear requirements for endoscopist and facilities, performance of ESD by endoscopist and facilities that are skilled in the technique is weakly recommended.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level C)

Comment: Although the incidence of adverse events during duodenal ESD has decreased over time, it is still higher than ESD for other organs, and there are reports of expert-led ESD in high-volume centers [28–30, 32, 35, 36], but there are only few reports from small and medium-sized centers.

There are no reports of LECS with a large number of cases. Although EMR has a lower incident rate compared to ESD, emergency surgery has been reported in some cases, and the procedure by novice endoscopist should be avoided. There were few reports from small and medium-sized facilities as an institutional requirement, but we judged that there was insufficient evidence to institutional requirements. Although the incidences of adverse events during cold snare polypectomy, cold forceps polypectomy, and U-EMR are low, and relatively safe procedures can be performed, discussions based on the R0 resection rate and other factors are also necessary. Therefore, there is little rationale for setting specific endoscopist and facility requirements.

CQ5. Are prophylactic measures recommended after endoscopic treatment of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors?

- Performance of prevention measures for adverse events during duodenal EMR and ESD, including mucosal suture and wound covering with PGA sheets, is weakly recommended.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level C)

Comment: Specific methods for the prevention of adverse events during endoscopic treatment for superficial non-ampullary duodenal tumors include clips/threaded clips or endoloops [29, 37–40], suturing with an Over-The-Scope Clip (OTSC) [32, 40, 41], or covering with a polyglycolic acid (PGA) sheet [37, 39], and laparoscopically assisted augmentation from the serosal side (so-called D-LECS) [42] were reported. While all these studies were retrospective, the incidence of adverse events was significantly reduced by taking various prevention measures. A quantitative systematic review by four editors [29, 33, 37, 39], in which comparisons were made with the target population, found that the risk was reduced by approximately 84%. However, OTSC, PGA sheets with fibrin glue are expensive. Fibrin glue is a blood product derived from donated blood and carries a low risk of infection. However, adverse events that occur after endoscopic treatment in the duodenum are often very serious, and from the viewpoint of the balance of benefits and harms, it is

recommended that measures be taken to prevent late-onset adverse events.

CQ6-1. What are the recommended criteria for surgical treatment after endoscopic treatment?

- Additional surgery in cases of submucosal carcinoma and vascular invasion is weakly recommended.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level C)

Comment: Additional surgery is recommended for submucosal carcinoma because of the high risk of local recurrence and lymph node metastasis. Although the local recurrence rate is high in patients undergoing piecemeal resection, strict follow-up can be considered because subsequent endoscopic treatment is effective and shows a good prognosis [36, 43–48]. Although there were few reports on vascular invasion after endoscopic treatment, additional surgery was recommended based on surgical treatment cases [49].

CQ6-2. Is endoscopic surveillance recommended after endoscopic treatment for early detection of local recurrence and metachronous lesions?

- Endoscopic surveillance for local recurrence after endoscopic treatment is weakly recommended.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level C)

Comment: In the qualitative systematic review conducted in this study, no high-quality studies such as prospective studies that followed a defined surveillance methodology were identified; only retrospective studies were identified. No evidence was found on the detection of metachronous lesions, as well as on the interval and duration of surveillance [29, 36, 43, 48, 50–52]. The majority of the locally recurrent lesions detected by surveillance were controlled endoscopically, and no cause specific mortality was observed. However, surveillance costs less than surgery [52], considering the balance of benefits and harms, endoscopic surveillance for the detection of local recurrence after endoscopic treatment may be beneficial, as the mortality rate due to endoscopic complications was low at 0.001% [53]. Furthermore, a high recurrence rate has been reported in lesions that have been treated in a piecemeal fashion, and surveillance is especially desirable.

Surgical treatment

CQ1. Is lymph node dissection recommended in the surgical treatment of duodenal cancer?

- Lymph node dissection is weakly recommended in the surgical treatment of duodenal cancer. However, lymph node dissection may be omitted for intra-mucosal lesions.

(Recommendation: weak, 96% agreed, evidence level D)

Comment: In previous retrospective studies in duodenal cancer, lymph node-positive cases were associated with significantly poorer prognosis [54–57]. Furthermore, numerous multivariate analyses have reported that lymph node metastasis is an independent prognostic factor along with progression, histologic differentiation, and vascular invasion [56, 58, 59]. Although there are not many reports on the frequency of lymph node metastasis according to tumor localization in the duodenum, in the first portion of duodenum, the lymph nodes in the subpyloric region (No. 6) and the posterior pancreatic head (No. 13), and in the descending part of the duodenum, the lymph nodes in the posterior pancreatic head (No. 13) and anterior pancreatic head (No. 17) are considered to be sentinel lymph nodes [60], and lymphatic flow in the transvers and ascending part of the duodenum is speculated to flow from the inferior pancreatoduodenal artery and upper jejunal artery into the lymphatic system around the superior mesenteric artery [61]. It is also possible that the preferred site of lymph node metastasis differs depending on localization [59]. Meanwhile, a study on the relationship between tumor depth and lymph node metastasis showed that the lymph node metastasis rate for submucosal carcinoma is 5–11%, and the frequency is even higher in the intrinsic muscle layer and deeper (MP; tumor invasion of the muscularis propria: 44%, SS; tumor invasion of the sub-serosa: 41%, SE; tumor invasion that is contiguous to or penetrates the serosa and is exposed to the peritoneal cavity /SI; tumor invasion of adjacent structures: 73%). In addition, it is often reported that lymph node metastasis is not observed in intra-mucosal lesions [62–66].

However, the above reports only indicate the presence and frequency of lymph node metastasis. There is no evidence that shows that lymph node dissection for duodenal cancer contributes to a prolonged prognosis. There is also no evidence regarding the optimal extent of dissection or complications associated with lymph node dissection. Therefore, evidence is needed to discuss its balance of benefits and harms can be considered. Although it is necessary to mention that the body of clear evidence for this CQ is insufficient, peripheral lymph node dissection may be considered to the extent that it can be safely resected. If the lesion is deeper than the submucosa, a surgery with surrounding lymph node dissection, such as pancreatoduodenectomy, can be performed regardless of the location of the lesion in the duodenum. Only when surgical

treatment is indicated and the lesion is judged to be intramucosal, a modified operation such as distal gastrectomy or partial duodenectomy may be considered, depending on the location of the lesion. Clinical indications are based on whether vital organ function is preserved, and performance status is maintained.

CQ2. In consideration of the depth and site of occupancy, is performing a procedure other than pancreato-duodenectomy recommended?

- In cases of duodenal cancer deeper below the submucosa, we weakly recommend that no procedure other than pancreato-duodenectomy be performed.

(Recommendation: weak, 79% agreed, evidence level C)

Comment: As discussed in CQ1, lymph node metastasis is reported to occur in duodenal cancer that extend deeper than the submucosal layer, and the frequency of lymph node metastasis increases as the depth of the disease progresses. For duodenal cancer in the submucosal layer or deeper, pancreato-duodenectomy is currently proposed as the standard procedure, taking tumor factors into consideration. However, several case series have reported that the 5-year postoperative survival rates of pancreato-duodenectomy and limited resection of the duodenum (including pancreas-sparing partial duodenectomy and local duodenectomy) for duodenal cancer are similar [49, 56–58, 67–69]; furthermore, the incidence of postoperative complications, such as operative mortality and pancreatic fistula, tend to be higher for pancreato-duodenectomy [58, 67, 70–73]. Considering these surgical results and the frequency of lymph node metastasis, local duodenal resection (including endoscopic treatment) without lymph node dissection can be selected for intramucosal cancer, regardless of the site of occupancy. In addition, the preferred site of lymph node metastasis may differ depending on the site of occupancy. Furthermore, the efficacy and safety of pancreato-duodenectomy for duodenal cancer have not been fully established. Therefore, it may be appropriate to choose a technique other than pancreato-duodenectomy, such as local resection of the duodenum with lymph node dissection proximal to the tumor, for duodenal cancers that extend deeper than the submucosa, taking tumor and patient-related factors into full consideration.

CQ3. What follow-up is recommended for diagnosis of recurrence after surgical resection of duodenal cancer?

- After surgical treatment of duodenal cancer, careful follow-up with various imaging tests is weakly recommended for the diagnosis of distant metastasis and local recurrence.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level C)

Comment: Based on the idea that early diagnosis of recurrence by periodic follow-up in other gastrointestinal cancers leads to appropriate subsequent treatment, we propose careful follow-up according to the actual situation of each case and facility.

Endoscopic and surgical treatment

CQ1. Is gastrointestinal anastomosis or endoscopic stenting recommended for un-resectable duodenal cancer with obstructive symptoms?

- Gastrointestinal anastomosis and endoscopic stent insertion are weakly recommended when these procedures are expected to be effective.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level D)

Comment: Surgical gastric jejunal bypass and endoscopic stent insertion are expected to restore oral intake and improve quality of life, as well as extend survival due to the ability to endure chemotherapy and chemoradiation. However, to date, there have been no reports on these outcomes in detail in un-resectable duodenal cancer, and the evidence for this CQ is insufficient. However, based on actual clinical practice and reflecting the opinions of the guideline drafting committee members, a consensus was reached that gastrointestinal anastomosis and endoscopic stent insertion for un-resectable duodenal cancer with obstructive symptoms are weakly recommended if they are expected to be effective.

Chemotherapy

CQ1. Is perioperative adjuvant therapy recommended for small bowel cancer, including resectable duodenal cancer?

- We weakly recommend against performing postoperative adjuvant therapy to treat resectable small bowel cancer.

(Recommendation: weak, 96% agreed, evidence level D).

Comment: A literature search for CQ identified 17 articles [57, 58, 71, 74–87]. There are no randomized controlled trials that compared surgery alone with perioperative adjuvant therapy in patients with small bowel cancer, including resectable duodenal cancer. All 17 articles are retrospective comparisons of outcomes between cases treated with surgery alone and cases treated with

perioperative adjuvant therapy, using single/multicenter treatment cases or national clinical database (NCD) data, and no articles on preoperative adjuvant therapy were identified.

Although three studies [75, 80, 81] showed an overall survival benefit with adjuvant therapy, the remaining 14 concluded that “adjuvant therapy does not contribute to an overall survival benefit”. Of those showing an overall survival benefit with adjuvant therapy, only one has been studied with a sufficient sample size, and it was concluded that the benefit was particularly high in stage III patients.

However, three meta-analysis articles [57, 84, 87] all concluded that “adjuvant therapy does not contribute to prolonged survival”. The variability of the above results is due to the fact that this was a retrospective study, therefore, selection bias among the patients was likely, and there was a large variation in perioperative treatment among the reports of chemotherapy/radiotherapy/chemoradiotherapy. Furthermore, the chemotherapy regimens employed varied widely from report to report, which may have had an impact on the results. Randomized controlled trials using a uniform treatment regimen are needed to answer this CQ.

CQ2. Are MSI, HER2, and RAS gene tests recommended for small bowel cancer, including un-resectable or recurrent duodenal cancer?

- MSI testing is strongly recommended.

(Recommendation: strong, 96% agreed, evidence level B)

- We weakly recommend against performing HER2 and RAS gene tests.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level D)

Comment: Tests for mismatch-repair defects include the microsatellite instability (MSI) test, which examines differences in microsatellite length associated with abnormal repeat counts in microsatellite regions, and the mismatch-repair (MMR) proteins (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) for immunohistochemistry, and next-generation sequencers are available. In Japan, MSI-High should be confirmed when pembrolizumab is administered to patients with duodenal cancer. In this review, there was no difference in frequency according to the testing method [88–118]. See CQ4 for information on immune checkpoint inhibitors for MSI-High cases. Since there are a certain number of MSI-High cases in duodenal cancer, and the results of the MSI-High test are expected to be effective with pembrolizumab, MSI testing is strongly recommended when tissue biopsy can be performed safely.

However, no drug has been shown to be effective for HER2 and RAS gene testing, even based on test results, and the significance of these tests is not clear at this time.

CQ3. Is systemic chemotherapy recommended for small bowel cancer, including un-resectable or recurrent duodenal cancer?

- Systemic chemotherapy with pyrimidine fluoride and oxaliplatin is weakly recommended for small intestinal cancer, including un-resectable or recurrent duodenal cancer.

(Recommendation: weak, 100% agreed, evidence level D)

Comment: Only single-arm prospective [119] and retrospective studies [83, 120–137] have investigated whether systemic chemotherapy improves prognosis in patients with small bowel cancer, including un-resectable or recurrent duodenal cancer. There have been no randomized comparative studies with best supportive care, and the results are still unclear. In retrospective studies of first-line treatment, combination therapy with pyrimidine fluoride and oxaliplatin is the most commonly used regimen, and cisplatin, irinotecan, and gemcitabine have also been reported. In a report that compared the efficacy of different treatment regimens, for pyrimidine fluoride plus oxaliplatin combination therapy, the response rate was 34–42%, median progression-free survival was 6.9–8.2 months, and median overall survival was 17.8–22.2 months; in combination with pyrimidine fluoride and cisplatin, response rates ranged from 31 to 38%, median progression-free survival ranged from 3.8 to 4.8 months, and median overall survival ranged from 9.3 to 12.6 months; and for irinotecan plus pyrimidine fluoride combination therapy, the response rate was 9–25%, median progression-free survival was 5.6–6.0 months, and median overall survival was 9.4–10.6 months. Although randomized controlled trials using a uniform treatment regimen are needed to answer this CQ, based on the above results, combination therapy based on pyrimidine fluoride and oxaliplatin is recommended as primary therapy when systemic chemotherapy is administered.

CQ4. Are immune checkpoint inhibitors recommended for small bowel cancer, including un-resectable or recurrent duodenal cancer?

- Pembrolizumab alone is strongly recommended only for previously treated un-resectable or recurrent small bowel cancer, including duodenal cancer, with MSI-High or dMMR.

(Recommendation: strong, 92% agreed, evidence level B)

Comment: To date, there have been no phase III trials of immune checkpoint inhibitors for small bowel cancer. Four papers [138–141] have reported the efficacy of pembrolizumab in small bowel cancer, including solid tumors with MSI-High overall, and the overall response rate (ORR) of pembrolizumab monotherapy ranged from 0 to 71%. A phase II trial investigating the efficacy of pembrolizumab monotherapy in 40 previously treated patients with small bowel cancer (including 24 patients with duodenal cancer) has been reported [142]. The primary endpoint of ORR was 8% (95% CI, 2–20), and the primary endpoint could not be achieved. A total of 26 patients who underwent MSI testing had an ORR of 50% in MSI-High patients ($n = 4$) and 10% in patients without microsatellite instability (microsatellite stable) ($n = 20$).

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved pembrolizumab for MSI-High or mismatch-repair deficient (dMMR) solid tumors in 2017 in the United States, and this drug was approved in Japan in December 2018. There are no reports of phase III trial results comparing pembrolizumab with existing chemotherapies for duodenal cancer. Although there are a small number of cases, the results suggest that pembrolizumab compares favorably with the response rate and safety of existing chemotherapy in the treatment of MSI-High or dMMR solid tumors. Considering that duodenal cancer with MSI-High or dMMR is a rare disease, pembrolizumab monotherapy is strongly recommended for duodenal cancer with MSI-High or dMMR.

Conclusion

These guidelines are the most standardized guidelines at the time of their creation, and do not regulate the implementation of medical treatment methods that differ from the indications described in the guidelines. It is important to decide the treatment plan for each case based on discussions with the patient/family as well as the doctors and other medical staff involved in the treatment, while considering the actual capabilities of the facility (personnel, experience, equipment, etc.) and the characteristics of the patient (shared decision making). In duodenal cancer treatment, physicians should refer to these guidelines together with their patients and try to explain the position and details of each diagnosis and treatment method in a simple manner for the patient's understanding. If a patient is to be treated differently from the treatment recommended in the guidelines, it is necessary to explain to the patient why the treatment is being chosen and to ensure that the patient fully understands the reasons.

Appendix

Members of the Guidelines Committee who created and evaluated the “Clinical practice guidelines for Duodenal Cancer 2021” are listed below. Chair: Masayuki Sho (Department of Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan) Members: Mitsuhiro Fujishiro (Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan), Naomi Kakushima (Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan), Ken-ichi Okada (Second Department of Surgery, School of Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan), Takahiro Horimatsu (Department of Therapeutic Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan), Mikitaka Iguchi (Second Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan), Toshio Uraoka (Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Gunma University, Gunma, Japan), Motohiko Kato (Division of Research and Development for Minimally Invasive Treatment, Cancer Center, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan), Yorimasa Yamamoto (Department of Gastroenterology, Showa University Fujigaoka Hospital, Kanagawa, Japan), Toru Aoyama (Department of Surgery, Yokohama City University, Yokohama, Japan), Takahiro Akahori (Department of Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan), Hidetoshi Eguchi (Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan), Shingo Kanaji (Division of Gastrointestinal Surgery, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kobe University, Kobe, Japan), Kengo Kanetaka (Department of Surgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan), Shinji Kuroda (Department of Gastroenterological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan), Kenji Nakagawa (Department of Surgery, Nara Medical University, Nara, Japan), Yuichi Nagakawa (Department of Gastrointestinal and Pediatric Surgery, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan), Souya Nunobe (Department of Gastroenterological Surgery, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan), Ryota Higuchi (Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan), Tsutomu Fujii (Department of Surgery and Science, Faculty of Medicine, Academic Assembly, University of Toyama, Toyama, Japan), Hiroharu Yamashita (Department of Digestive Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan), Suguru Yamada (Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya Central Hospital, Nagoya, Japan), Yukiya Narita

(Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan), Yoshitaka Honma (Department of Head and Neck, Esophageal Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan.), Kei Muro (Department of Clinical Oncology, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Japan), Tetsuo Ushiku (Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan), Yasuo Ejima (Department of Radiology, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan) Supervisors: Hiroki Yamaue (Second Department of Surgery, School of Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan) and Yasuhiro Kodera (Department of Gastroenterological Surgery (Surgery II), Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan).

Acknowledgements The authors thank the investigators and supporters for participating in the studies. We also express appreciation to Mr. Takaaki Suzuki and Ms. Kimi Oseto (Library of Nara Medical University) for searching the references, Ms. Akane Nakagawa, Ms. Mai Miyazaki, and Mr. Seiichi Katayama, (Kanehara-Shuppan) for their help in creating these guidelines.

Author contributions All authors participated equally in the conception of the study. KN drafted the manuscript. MS supervised the writing of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript and unanimously agreed to be accountable for all aspects of the work and to ensure that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the report are appropriately investigated and resolved.

Funding Financial support for the development of this guideline was provided by a Grant-in-Aid for Scientific Research on Health, Labor and Welfare, “Improving the quality of healthcare delivery systems through the development of guidelines for the treatment of rare cancers (Project number: H29-GANTAIKAKU-IPPAN-013)” and “Research on Improvement of Quality of Appropriate Medical Care for Rare Cancers and Human Resource Development in the Field of Rare Cancers for the Next Generation through Cooperation with Academic Societies (Project number: 20EA1021)” research group (Project leader: Professor Yasuhiro Kodera, Department of Gastroenterological Surgery (Surgery II), Nagoya University Graduate School of Medicine). Some members of the guideline development committee received support for travel expenses related to their attendance at guideline development committee meetings; however, no remuneration or manuscript fees were paid, and these supports did not influence the development of the guideline. No funds were provided by specific companies.

Declarations

Conflict of interest Any financial relationship with enterprises, businesses, or academic institutions in the subject matter or materials discussed in the manuscript are listed as follows: MSD, Ono Pharmaceutical, Medical Beebe Partners, 3D Matrix, Nihon Pharmaceuticals, Fujifilm, Olympus, Tella Pharma, ICON Japan, IQVIA Services Japan, Gunze Medical Japan, Janssen Pharma, Kyorin Pharmaceutical, Covidien Japan, Sanofi, Nippon Kayaku, Johnson & Johnson, Nichi-Iko Pharmaceutical, Central Medical, Terumo, HOYA Pentax, Mitsubishi Tanabe Pharma, Tsumura & Co., EA Pharma, Astellas Pharma, Eisai, Shionogi & Co., Daiichi Sankyo, Taiho

Pharmaceutical, Takeda Pharmaceutical, Chugai Pharmaceutical, Bayer Yakuhin, Yakult Honsha, AbbVie, Astra Zeneca, Eli Lilly Japan, Pfizer, Gilead Sciences, Merck Serono, Sumitomo Dainippon Pharma Co., Mediscience Planning Inc., Solasia Pharma, Parexel International Inc., and Amgen Astellas BioPharma.

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

1. Kojimahara N, Nakayama T, Morizane T, et al. Manual for Minds Clinical Practice Guideline Development 2017, Japan Council for Quality Health Care. https://minds.jcqh.or.jp/s/developer_manual (in Japanese).
2. Qubaiah O, Devesa S, Platz C, et al. Small intestinal cancer: a population-based study of incidence and survival patterns in the United States, 1992 to 2006. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2010;19:1908–18.
3. Schottenfeld D, Beebe Dimmer J, Vigneau F. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol.* 2009;19:58–69.
4. Bojesen R, Andersson M, Riis L, et al. Incidence of phenotypes of and survival from small bowel cancer in Denmark, 1994–2010: a population-based study. *J Gastroenterol.* 2016;51:891–9.
5. Legué L, Bernards N, Gerritse S, et al. Trends in incidence, treatment, and survival of small bowel adenocarcinomas between 1999 and 2013: a population-based study in the Netherlands. *Acta Oncol.* 2016;55:1183–9.
6. Lu Y, Fröbom R, Lagergren J. Incidence patterns of small bowel cancer in a population-based study in Sweden: increase in duodenal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol.* 2012;36:e158–63.
7. Yoshida M, Yabuuchi Y, Kakushima M, et al. The incidence of non-ampullary duodenal cancer in Japan: the first analysis of a national cancer registry. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36:1216–21.
8. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 1992;102:1980–2.
9. Yamaguchi T, Ishida H, Ueno H, et al. Upper gastrointestinal tumours in Japanese familial adenomatous polyposis patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2016;46:310–5.
10. Bulow S, Christensen IJ, Hojen H, et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis.* 2012;14: 947952.
11. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet.* 1989;2:783–5.
12. Thiruvengadam SS, Lopez R, O’Malley M, et al. Spigelman stage IV duodenal polyposis does not precede most duodenal

- cancer cases in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2019;89:345–54.e2.
13. Okada K, Fujisaki J, Kasuga A, et al. Sporadic nonampullary duodenal adenoma in the natural history of duodenal cancer: a study of follow-up surveillance. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:357–64.
 14. Cassani LS, Lanke G, Chen HC, et al. Comparison of nonampullary duodenal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis versus patients with sporadic adenomas. *Gastrointest Endosc.* 2017;85:803–12.
 15. Kakushima N, Ono H, Takao T, et al. Method and timing of resection of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc.* 2014;26(Suppl 2):35–40.
 16. Kinoshita S, Nishizawa T, Ochiai Y, et al. Accuracy of biopsy for the preoperative diagnosis of superficial nonampullary duodenal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2017;86:329–32.
 17. Goda K, Kikuchi D, Yamamoto Y, et al. Endoscopic diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors in Japan: multicenter case series. *Dig Endosc.* 2014;26(Suppl 2):23–9.
 18. Kakushima N, Yoshida M, Iwai T, et al. A simple endoscopic scoring system to differentiate between duodenal adenoma and carcinoma. *Endosc Int Open.* 2017;5:E763–8.
 19. Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, et al. Endoscopic features of nonampullary duodenal tumors with narrow-band imaging. *Hepatogastroenterology.* 2010;57:462–7.
 20. Kikuchi D, Hoteya S, Iizuka T, et al. Diagnostic algorithm of magnifying endoscopy with narrow band imaging for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc.* 2014;26(Suppl 2):16–22.
 21. Tsuji S, Doyama H, Tsuji K, et al. Magnifying endoscopy with narrow band imaging for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors before biopsy. *Stomach Intest.* 2016;51:1554–65 (in Japanese).
 22. Mizumoto T, Sanomura Y, Tanaka S, et al. Clinical usefulness of magnifying endoscopy for non-ampullary duodenal tumors. *Endosc Int Open.* 2017;5:E297–302.
 23. Kakushima N, Yoshida M, Yamaguchi Y, et al. Magnified endoscopy with narrow-band imaging for the differential diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54:28–34.
 24. Goda K, Dobashi A, Hara Y, et al. Endoscopic diagnosis of superficial nonampullary duodenal epithelial tumors. *Clin Gastroenterol.* 2014;29:1587–95 (in Japanese).
 25. Hase K, Takekoshi T, Baba Y, et al. The actual condition of early duodenal carcinoma and the indications for endoscopic treatment based on the analysis of cases reported in the literature. *Endoscopia Digestiva.* 1993;5:969–76 (in Japanese).
 26. Goda K, Dobashi A, Hara Y, et al. Endoscopic diagnosis and treatment of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Stomach Intest.* 2016;51:1575–84 (in Japanese).
 27. Kazerooni EA, Quint LE, Francis IR. Duodenal neoplasms: predictive value of CT for determining malignancy and tumor resectability. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159:303–9.
 28. Ono H, Kaise M, Nonaka S, et al. Current status of endoscopic treatment and incidental events for nonpapillary tumors of the duodenum. *Stomach Intest.* 2016;51:1585–92 (in Japanese).
 29. Hoteya S, Furuhashi T, Takahito T, et al. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for non-ampullary superficial duodenal tumor. *Digestion.* 2017;95:36–42.
 30. Yahagi N, Kato M, Ochiai Y, et al. Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal epithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2018;88:676–82.
 31. Yamamoto Y, Yoshizawa N, Tomida H, et al. Therapeutic outcomes of endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal tumor. *Dig Endosc.* 2014;26(Suppl 2):50–6.
 32. Tashima T, Ohata K, Sakai E, et al. Efficacy of an over-the-scope clip for preventing adverse events after duodenal endoscopic submucosal dissection: a prospective interventional study. *Endoscopy.* 2018;50:487–96.
 33. Maruoka D, Matsumura T, Kasamatsu S, et al. Cold polypectomy for duodenal adenomas: a prospective clinical trial. *Endoscopy.* 2017;49:776–83.
 34. Yamasaki Y, Uedo N, Takeuchi Y, et al. Underwater endoscopic mucosal resection for superficial nonampullary duodenal adenomas. *Endoscopy.* 2018;50:154–8.
 35. Perez E, Queneherve L, Margos W, et al. ESD versus EMR in non-ampullary superficial duodenal tumors: a systematic review and meta-analysis. *EIO.* 2018;06:E998–1007.
 36. Hara Y, Goda K, Dobashi A, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopically treated superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *World J Gastroenterol.* 2019;25:707–18.
 37. Kato M, Ochiai Y, Fukuhara S, et al. Clinical impact of closure of the mucosal defect after duodenal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2019;89:87–93.
 38. Maruoka D, Arai M, Kishimoto T, et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for nonampullary duodenal high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy.* 2013;45:138–41.
 39. Hosotani K, Takizawa K, Kakushima N, et al. Endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor in patients on antithrombotic therapy. *Endoscopia Digestiva.* 2018;30:1426–33 (in Japanese).
 40. Mori H, Ayaki M, Kobara H, et al. Suitable closure for post-duodenal endoscopic resection taking medical costs into consideration. *World J Gastroenterol.* 2015;21:5281–6.
 41. Tsutsumi K, Kato M, Kakushima N, et al. Efficacy of endoscopic preventive procedures to reduce delayed adverse events after endoscopic resection of superficial nonampullary duodenal epithelial tumors: a meta-analysis of observational comparative trials. *Gastrointest Endosc.* 2021;93:367–74.e3.
 42. Ichikawa D, Komatsu S, Dohi O, et al. Laparoscopic and endoscopic co-operative surgery for non-ampullary duodenal tumor. *World J Gastroenterol.* 2016;22:10424–31.
 43. Valerii G, Tringali A, Landi R, et al. Endoscopic mucosal resection of non-ampullary sporadic duodenal adenomas: a retrospective analysis with long-term follow-up. *Scand J Gastroenterology.* 2018;53:490–4.
 44. Matsumoto S, Yoshida Y. Selection of appropriate endoscopic therapies for duodenal tumors: an open-label study, single-center experience. *Int J Surg.* 2014;20:8624–30.
 45. Hoteya S, Yahagi N, Iizuka T, et al. Endoscopic submucosal dissection for nonampullary large superficial adenocarcinoma/adenoma of the duodenum: feasibility and long-term outcomes. *Endosc Int Open.* 2013;1:E2–7.
 46. Sohn JW, Jeon SW, Cho CM, et al. Endoscopic resection of duodenal neoplasms: a single-center study. *Surg Endosc.* 2010;24:3195–200.
 47. Nonaka S, Oda I, Abe S, et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumor. *Prog Dig Endosc.* 2015;87:53–7 (in Japanese).
 48. Tomizawa Y, Ginsberg GG. Clinical outcome of EMR of sporadic, nonampullary, duodenal adenomas: a 10-year retrospective. *Gastrointest Endosc.* 2018;87:1270–8.
 49. Li D, Si X, Wan T, et al. Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: a systematic review. *Asian J Surg.* 2019;42:46–52.

50. Nonaka S, Oda I, Tada K, et al. Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors. *Endoscopy*. 2015;47:129–35.
51. Valli PV, Mertens JC, Sonnenberg A, et al. Nonampullary duodenal adenomas rarely recur after complete endoscopic resection: a Swiss experience including a literature review. *Digestion*. 2017;96:149–57.
52. Klein A, Ahlenstiel G, Tate DJ, et al. Endoscopic resection of large duodenal and papillary lateral spreading lesions is clinically and economically advantageous compared with surgery. *Endoscopy*. 2017;49:659–67.
53. Furuta T, Kato M, Ito T, et al. 6th report of endoscopic complications: Results of the Ja- pan Gastroenterological Endoscopy Society Survey from 2008 to 2012. *Gastroenterol Endosc*. 2016;58:1466–91 (in Japanese).
54. Sugawara G, Yamaguchi A, Isogai M, et al. A clinicopathological study on primary carcinoma of the duodenum. *Jpn J Gastroenterol Surg*. 2001;34:1283–8 (in Japanese).
55. Inose S, Tsuchiya Y, Nomura T, et al. A clinicopathological study of our 27 cases undergone resection for primary duodenal adenocarcinoma. *Jpn J Gastroenterol Surg*. 2010;43:135–40 (in Japanese).
56. Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, et al. Surgical procedure depending on the depth of tumor invasion in the duodenal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44:224–31.
57. 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;25:2681–92.
58. Bakaen FG, Murr MM, Sarr MG, et al. What prognostic factors important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg*. 2000;135:635–42.
59. 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.
60. Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, et al. Sentinel node navigation surgery for early malignant tumor of the duodenum. *Jikeikai Med J*. 2009;56:11–7.
61. Mizuma M, Ishiyama S, Yamauchi J, et al. Four Cases of primary duodenal adenocarcinoma in the fourth portion. *Jpn J Gastroenterol Surg*. 2011;44:684–91 (in Japanese).
62. Hase Y, Kondo T, Maekawa T, et al. A case of primary early carcinoma the duodenum. *Jpn J Gastroenterol Surg*. 1989;22:127–30 (in Japanese).
63. Kawaguchi M, Kiba F, Shirasaka C, et al. A case of early duodenal cancer. *Jpn J Gastroenterol Surg*. 1990;23:1449 (in Japanese).
64. Ryu M, Watanabe K, Cho A, et al. Case report of early duodenal cancer with segmental resection and long-term survival. Review of reported Japanese cases. *J Hep Bil Pancr Surg*. 1994;4:429–34.
65. Nishiwada T, Watanabe A, Nishiguchi Y, et al. Primary duodenal carcinoma: six surgically treated cases. *Med J Pref Nara Hosp*. 2013;17:9–13 (in Japanese).
66. Abe N, Yoshimoto E, Kojima Y, et al. Surgery for advanced primary duodenal adenocarcinoma. *Endoscopia Digestiva*. 2015;27:1125–31 (in Japanese).
67. Cloyd JM, Norton JA, Visser BC, et al. Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1611 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:573–80.
68. Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, et al. 15-year experience with surgical treatment of duodenal carcinoma: a comparison of periampullary and extra-ampullary duodenal carcinomas. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:682–91.
69. Jiang QL, Huang XH, Chen YT, et al. Prognostic factors and clinical characteristics of patients with primary duodenal adenocarcinoma: a single-center experience from China. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1–6.
70. Lee CHA, Shingler G, Mowbray NG, et al. Surgical outcomes for duodenal adenoma and adenocarcinoma: a multicentre study in Australia and the United Kingdom. *ANZ J Surg*. 2018;88:157–61.
71. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg*. 1998;2:79–87.
72. Kohga A, Yamamoto Y, Sano S, et al. Surgical strategy for T1 duodenal or ampullary carcinoma according to the depth of tumor invasion. *Anticancer Res*. 2017;37:5277–83.
73. Adriano T, Mazzone G, Puma F, et al. Adenocarcinoma of the third and fourth portions of the duodenum: results of surgical treatment. *Arch Surg*. 2003;138:80–5.
74. Swartz MJ, Hughes MA, Frassica DA, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for node-positive adenocarcinoma of the duodenum. *Arch Surg*. 2007;142:285–8.
75. Moon YW, Rha SY, Shin SJ, et al. Adenocarcinoma of the small bowel at a single Korean institute: management and prognosticators. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:387–94.
76. Overman MJ, Kopetz S, Lin E, et al. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine? *Acta Oncol*. 2010;49:474–9.
77. Koo DH, Yun SC, Hong YS, et al. Adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma after curative surgery. *Oncology*. 2011;80:208–13.
78. Kim K, Chie EK, Jang JY, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for duodenal cancer: a single center experience. *Am J Clin Oncol*. 2012;35:533–6.
79. Poultides GA, Huang LC, Cameron JL, et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1928–35.
80. Young JI, Mongoue-Tchokote S, Wieghard N, et al. Treatment and survival of small-bowel adenocarcinoma in the United States: a comparison with colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:306–15.
81. 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.
82. Ostwal V, Harris C, Sirohi B, et al. Role of adjuvant chemotherapy in T2N0M0 periampullary cancers. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13:e298–303.
83. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, et al. Evaluation of prognostic factors and adjuvant chemotherapy in patients with small bowel adenocarcinoma who underwent curative resection. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16:220–7.
84. Acharya A, Markar SR, Sodergren MH, et al. Meta-analysis of adjuvant therapy following curative surgery for periampullary adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2017;104:814–22.
85. Jang BS, Park HJ, Kim K, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for duodenal cancer: an updated analysis of long-term follow-up from single institution. *World J Surg*. 2018;42:3294–301.
86. Lim YJ, Kim K. Effect of postoperative radiotherapy on survival in duodenal adenocarcinoma: a propensity score-adjusted analysis of surveillance, epidemiology, and end results database. *Int J Clin Oncol*. 2018;23:473–81.
87. Ye X, Zhang G, Chen H, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant therapy for small bowel adenocarcinoma. *PLoS ONE*. 2018;13: e0200204.
88. Overman MJ, Adam L, Adam L, et al. Phase II study of nab-paclitaxel in refractory small bowel adenocarcinoma and CpG island methylator phenotype (CIMP)-high colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2018;29:139–44.

89. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R, et al. Genomic profiling of small-bowel adenocarcinoma. *JAMA Oncol*. 2017;3:1546–53.
90. Kim SG, Chan AO, Wu TT, et al. Epigenetic and genetic alterations in duodenal carcinomas are distinct from biliary and ampullary carcinomas. *Gastroenterology*. 2003;124:1300–10.
91. Blaker H, von Herbay A, Penzel R, et al. Genetics of adenocarcinomas of the small intestine: frequent deletions at chromosome 18q and mutations of the SMAD4 gene. *Oncogene*. 2002;21:158–64.
92. Suzuki H, Hirata Y, Suzuki N, et al. Characterization of a new small bowel adenocarcinoma cell line and screening of anti-cancer drug against small bowel adenocarcinoma. *Am J Pathol*. 2015;185:550–62.
93. Adam L, San Lucas FA, Fowler R, et al. DNA sequencing of small bowel adenocarcinomas identifies targetable recurrent mutations in the ERBB2 signaling pathway. *Clin Cancer Res*. 2019;25:641–51.
94. Vanoli A, Di Sabatino A, Furlan D, et al. Small bowel carcinomas in Coeliac or Crohn's disease: clinico-pathological, molecular, and prognostic features. A study from the small bowel cancer Italian consortium. *J Crohns Colitis*. 2017;11:942–53.
95. Fu T, Sharmab A, Xie F, et al. Methylation of MGMT is associated with poor prognosis in patients with stage III duodenal adenocarcinoma. *PLoS ONE*. 2016;11: e0162929.
96. Laforest A, Aparicio T, Zaanani A, et al. ERBB2 gene as a potential therapeutic target in small bowel adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2014;50:1740–6.
97. Fu T, Pappou EP, Guzzetta AA, et al. CpG island methylator phenotype-positive tumors in the absence of MLH1 methylation constitute a distinct subset of duodenal adenocarcinomas and are associated with poor prognosis. *Clin Cancer Res*. 2012;18:4743–52.
98. Hanninen UA, Katainen R, Tanskanen T, et al. Exome-wide somatic mutation characterization of small bowel adenocarcinoma. *PLoS Genet*. 2018;14: e1007200.
99. Alvi MA, McArt DG, Kelly P, et al. Comprehensive molecular pathology analysis of small bowel adenocarcinoma reveals novel targets with potential for clinical utility. *Oncotarget*. 2015;6:20863–74.
100. Warth A, Kloor M, Schirmacher P, et al. Genetics and epigenetics of small bowel adenocarcinoma: the interactions of CIN, MSI, and CIMP. *Mod Pathol*. 2011;24:564–70.
101. Michel S, Kloor M, Singh S, et al. Coding microsatellite instability analysis in microsatellite unstable small intestinal adenocarcinomas identifies MARCKS as a common target of inactivation. *Mol Carcinog*. 2010;49:175–82.
102. Breuhahn K, Singh S, Schirmacher P, et al. Large-scale N-terminal deletions but not point mutations stabilize beta-catenin in small bowel carcinomas, suggesting divergent molecular pathways of small and large intestinal carcinogenesis. *J Pathol*. 2008;215:300–7.
103. Vanoli A, Grillo F, Mescoli C, et al. OC.11.2 Crohn's disease-associated small bowel carcinomas show distinctive histology and phenotype in comparison to sporadic cases: an Italian multicentre study. *Dig Liver Dis*. 2016;48: e111.
104. Zhang MQ, Chen ZM, Wang H. Immunohistochemical investigation of tumorigenic pathways in small intestinal adenocarcinoma: a comparison with colorectal adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19:573–80.
105. Gonzalez I, Goyal B, Xia MD, et al. DNA mismatch repair deficiency but not ARID1A loss is associated with prognosis in small intestinal adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2019;85:18–26.
106. Xia M, Singhi AD, Dudley B, et al. Small bowel adenocarcinoma frequently exhibits lynch syndrome-associated mismatch repair protein deficiency but does not harbor sporadic MLH1 deficiency. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25:399–406.
107. Kumagai R, Kohashi K, Takahashi S, et al. Mucinous phenotype and CD10 expression of primary adenocarcinoma of the small intestine. *World J Gastroenterol*. 2015;21:2700–10.
108. Svrcek M, Piton G, Cosnes J, et al. Small bowel adenocarcinomas complicating Crohn's disease are associated with dysplasia: a pathological and molecular study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:1584–92.
109. Bergmann F, Singh S, Michel S, et al. Small bowel adenocarcinomas in celiac disease follow the CIM-MSI pathway. *Oncol Rep*. 2010;24:1535–9.
110. ten Kate GL, Kleibeuker JH, Nagengast FM, et al. Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families? *Gut*. 2007;56:1198–201.
111. Gu MJ, Bae YK, Kim A, et al. Expression of hMLH1, hMSH2 and hMSH6 in small intestinal carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:2228–32.
112. Aparicio T, Svrcek M, Zaanani A, et al. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. *Br J Cancer*. 2013;109:3057–66.
113. Matsubara A, Sekine S, Kushima R, et al. Frequent GNAS and KRAS mutations in pyloric gland adenoma of the stomach and duodenum. *J Pathol*. 2013;229:579–87.
114. Diosdado B, Buffart TE, Watkins R, et al. High-resolution array comparative genomic hybridization in sporadic and celiac disease-related small bowel adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*. 2010;16:1391–401.
115. Quaaas A, Heydt C, Waldschmidt D, et al. Alterations in ERBB2 and BRCA and microsatellite instability as new personalized treatment option in small bowel carcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2019;19:21.
116. Overman MJ, Heydt C, Waldschmidt D, et al. Alterations in ERBB2 and BRCA and microsatellite instability as new personalized treatment options in small bowel carcinoma. *Br J Cancer*. 2010;102:144–50.
117. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E, et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology*. 2005;128:590–9.
118. Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al. Nationwide large-scale investigation of microsatellite instability status in more than 18,000 patients with various advanced solid cancers. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl 4): abstr803.
119. Nishikawa Y, Hoshino N, Horimatsu T, et al. Chemotherapy for patients with unresectable or metastatic small bowel adenocarcinoma: a systematic review. *Int J Clin Oncol*. 2020;25:1441–9.
120. Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer*. 1984;53:23–5.
121. Locher C, Malka D, Boige V, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology*. 2005;69:290–4.
122. Fishman PN, Pond GR, Moore MJ, et al. Natural history and chemotherapy effectiveness for advanced adenocarcinoma of the small bowel: a retrospective review of 113 cases. *Am J Clin Oncol*. 2006;29:225–31.
123. Czaykowski P, Hui D. Chemotherapy in small bowel adenocarcinoma: 10-year experience of the British Columbia cancer agency. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19:143–9.
124. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer*. 2008;113:2038–45.

125. Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, et al. Chemotherapy for small-bowel adenocarcinoma at a single institution. *Surg Today*. 2009;39:27–31.
126. Hong SH, Koh YH, Rho SY, et al. Primary adenocarcinoma of the small intestine: presentation, prognostic factors, and clinical outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2009;39:54–61.
127. Zaanan A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGE0 study. *Ann Oncol*. 2010;21:1786–93.
128. Ogata Y, Yamaguchi K, Sasatomi T, et al. Treatment and outcome in small bowel cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010;37:1454–7.
129. Zhang L, Wang L-Y, Deng Y-M, et al. Efficacy of the FOLFOX/CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: a three-center study from China. *J BUON*. 2011;16:689–96.
130. Tsushima T, Taguri M, Honma Y, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Oncologist*. 2012;17:1163–70.
131. Yhim HY, Cho SH, Kim SY, et al. Prognostic implications of thymidylate synthase gene polymorphisms in patients with advanced small bowel adenocarcinoma treated with first-line fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Oncol Rep*. 2015;34:155–64.
132. Duerr D, Ellard S, Zhai Y, et al. A retrospective review of chemotherapy for patients with small bowel adenocarcinoma in British Columbia. *J Cancer*. 2016;7:2290–5.
133. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, et al. Evaluation of prognostic factors and treatment in advanced small bowel adenocarcinoma: report of a multi-institutional experience of Anatolian society of medical oncology (ASMO). *J BUON*. 2016;21:1242–9.
134. Sakae H, Kanzaki H, Nasu J, et al. The characteristics and outcomes of small bowel adenocarcinoma: a multicentre retrospective observational study. *Br J Cancer*. 2017;117:1607–13.
135. Takayoshi K, Kusaba H, Uenomachi M, et al. Suggestion of added value by bevacizumab to chemotherapy in patients with unresectable or recurrent small bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80:333–42.
136. Hirao M, Komori M, Nishida T, et al. Clinical use of molecular targeted agents for primary small bowel adenocarcinoma: a multicenter retrospective cohort study by the Osaka gut forum. *Oncol Lett*. 2017;14:1628–36.
137. Makino S, Takahashi H, Haraguchi N, et al. A single institutional analysis of systemic therapy for unresectable or recurrent small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Res*. 2017;37:1495–500.
138. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;25(372):2509–20.
139. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357:409–13.
140. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020;38:1–10.
141. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site - when a biomarker defines the indication. *N Engl J Med*. 2017;377:1409–12.
142. Pedersen K, et al. Presented at: the ESMO 21st World Congress on Gastrointestinal Cancer; July 3–6, 2019; Abstract O-007.

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

十二指腸がん 癌診療ガイドライン 2021年版 第5版

* 7(強く同意)~1(強く不同意)

** 本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの
平均値

	項目	評価*	コメント	平均値**
DOMAIN 1. SCOPE AND PURPOSE				
1	The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	5	項目立てて記載されているのは大変結構ですが、より明確な記載をお願いします。	5.8
2	The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	5	希少がんなので限界もあると思いますが、「～は何か？」で終わるCQが多く、PICO形式が徹底されていないようです。PICO形式でのCQをご検討ください。	5.7
3	The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	7	おそらく対象として「小児を意識されていない」と思われますので、P2にある「年齢を限定しない」という記載よりも、「小児を除く」と明示された方が、誤解を招かないのではないのでしょうか。	5.5
DOMAIN 2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT				
4	The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	5	さまざまな職種の方が参加されています。それぞれの専門性をわかりやすく記載されるとよいでしょう。看護師や患者・家族の代表者の参画についても、ご検討ください。	4.9
5	The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	5	患者のQOLについての記載が一部でみられます。希少疾患であり、遺伝相談、カウンセリングなどを含め、さらに患者の視点や意向などに配慮した記載を、増やしていただくようお願いいたします。	4.5
6	The target users of the guideline are clearly defined.	6	本ガイドラインは、その内容から専門医向けの印象を受けます。広く活用されるのは大変結構ですが、「すべての臨床医」を対象とするのであれば、それにあつた配慮がさらに必要になると思います。	5.7
DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT				
7	Systematic methods were used to search for evidence.	7	文献検索方法、検索期間、検索式等が丁寧に記載されています。	5.2
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described.	5	文献検索式の詳細な記述があり、系統的な検索が行われたことが窺えます。一方で、エビデンスの採用基準に関する記載がないようです。	4.6
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	5	エビデンス総体を意識した記載がみられますが、より明確に記載されるとよいと思います。	4.8
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described.	7	投票結果の記載はありますが、推奨の決定方法や過程について、より具体的な記載が望まれます。	5.4
11	The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	5	エビデンスは少ないようですが、副作用やリスクに関してさらに検討され、記載を増やされるようお願いいたします。	5.5
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	6	エビデンスの強さと推奨の強さは、概ね一致しているように思います。抽出された論文とエビデンスの強さの関連が、より詳細に記載されるとなおよいでしょう。	5.3
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	2	パブリックコメントが行われた旨の記載がありますが、外部評価は行われていないようです。ぜひ外部評価を行っていただき、その結果や対応などについて、具体的な内容を追加記載されると良いでしょう。	5.1

	項目	評価*	コメント	平均値**
14	A procedure for updating the guideline is provided.	7	ガイドライン発刊後も委員会を残していただき、最新情報のアップデートを継続されるようお願いいたします。	5.1
DOMAIN 4. CLARITY OF PRESENTATION				
15	The recommendations are specific and unambiguous.	6	希少がんでありエビデンスは少なく、難しい面もあると思われませんが、CQはPICO形式を徹底されると、より推奨が明確になります。	5.9
16	The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	6	アルゴリズムがあり、わかりやすく工夫されています。エビデンスは乏しく難しい面もあると思われませんが、さらに充実を図ってください。	5.9
17	Key recommendations are easily identifiable.	7	CQや推奨を、わかりやすく一覧表にまとめてあります。さらに見やすくする工夫をお願いします。	5.9
DOMAIN 5. APPLICABILITY				
18	The guideline describes facilitators and barriers to its application.	5	CQ4-2では内視鏡治療について、術者や施設の条件についての言及があります。施設間格差や他科連携などについて、さらに記載の充実が望まれます。	4.9
19	The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	5	CQ・推奨一覧があります。Web版公開など、さまざまなツールを作成いただき、積極的にご活用いただければ、さらによいでしょう。	5.3
20	The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	5	希少がんであり、保険適用がない治療法等もあるのではと思います。コストやリソースに関する記述を意識していただくとよいでしょう。	4.6
21	The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	4	Quality indicatorなど診療プロセスのモニタリングに必要な項目があれば、次回改訂に際し対応してください。	4.1
DOMAIN 6. EDITORIAL INDEPENDENCE				
22	The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	6	資金源の記載はありますが、独立性についても言及してください。	5.3
23	Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	7		5.5
OVERALL GUIDELINE ASSESSMENT				
1	Rate the overall quality of this guideline.	6		5.2
2	I would recommend this guideline for use.	Yes with modifications		
	Notes	希少がんであり、エビデンスの乏しい領域にもかかわらず、丁寧に作られていると思います。各アイテムへのコメントに加え、評価委員会で上がったいくつかの点について追記します。1) CQについて: 困難とは思いますが、よりPICO形式を意識されたCQを作成いただければと思われました。2) 構成メンバーについて: 方法論の専門家がいらっしゃるは大変結構です。医師以外の医療職の参加も、検討されると良いでしょう。3) 評価委員よりの意見: 家族性大腸腺腫症、リンチ症候群を背景とした十二指腸がんについて、これらについての対応(フォローアップを含む)を記したCQがあると良いのでは、という意見が出ました。		

DOMAIN 1. SCOPE AND PURPOSE

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.

評価	5
----	---

(5.8)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	項目立てて記載されているのは大変結構ですが、より明確な記載をお願いします。
------	---------------------------------------

User's Manual Description:

This deals with the potential health impact of a guideline on society and populations of patients or individuals. The overall objective(s) of the guideline should be described in detail and the expected health benefits from the guideline should be specific to the clinical problem or health topic. For example, specific statements would be:

- Preventing (long term) complications of patients with diabetes mellitus
- Lowering the risk of subsequent vascular events in patients with previous myocardial infarction
- Most effective population-based colorectal screening strategies
- Providing guidance on the most effective therapeutic treatment and management of patients with diabetes mellitus.

Where to Look:

Examine the opening paragraphs/chapters for a description of the scope and purpose of the guideline. In some cases, the rationale or need for the guideline is described in a document separate from the guideline, for instance, in the guideline proposal. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: introduction, scope, purpose, rationale, background, and objectives.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- health intent(s) (i.e., prevention, screening, diagnosis, treatment, etc.)
- expected benefit or outcome
- target(s) (e.g., patient population, society)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?

DOMAIN 1. SCOPE AND PURPOSE

2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.

評価	5
----	---

(5.7)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	希少がんなので限界もあると思いますが、「～は何か？」で終わるCQが多く、PICO形式が徹底されていないようです。PICO形式でのCQをご検討ください。
------	---

User's Manual Description:

A detailed description of the health questions covered by the guideline should be provided, particularly for the key recommendations (see Item 17), although they need not be phrased as questions. Following the examples provided in question 1:

- How many times a year should the HbA1c be measured in patients with diabetes mellitus?
- What should the daily aspirin dosage for patients with proven acute myocardial infarction be?
- Does population-based colorectal screening using the fecal occult blood test reduce mortality of colorectal cancer?
- Is self-monitoring effective for blood glucose control in patients with Type 2 diabetes?

Where to Look:

Examine the opening paragraphs/chapters for a description of the scope and purpose of the guideline. In some cases, the questions are described in a document separate from the guideline, for instance in a search specification. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: questions, scope, purpose, rationale, and background.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- target population
- intervention(s) or exposure(s)
- comparisons (if appropriate)
- outcome(s)
- health care setting or context

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is there enough information provided in the question(s) for anyone to initiate the development of a guideline on this topic or to understand the patients/populations and contexts profiled in the guideline?

DOMAIN 1. SCOPE AND PURPOSE

3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

評価	7
----	---

(5.5)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	おそらく対象として「小児を意識されていない」と思われますので、P2にある「年齢を限定しない」という記載よりも、「小児を除く」と明示された方が、誤解を招かないのではないのでしょうか。
------	--

User's Manual Description:

A clear description of the population (i.e., patients, public, etc.) covered by a guideline should be provided. The age range, sex, clinical description, and comorbidity may be provided. For example:

- A guideline on the management of diabetes mellitus only includes patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and excludes patients with cardiovascular comorbidity.
- A guideline on the management of depression only includes patients with major depression according to the DSM-IV criteria, and excludes patients with psychotic symptoms and children.
- A guideline on screening of breast cancer only includes women, aged between 50 and 70 years, with no history of cancer and with no family history of breast cancer.

Where to Look:

Examine the opening paragraphs/chapters for a description of the target population of the guideline. The explicit exclusion of some populations (for instance children) is also covered by this item. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: patient population, target population, relevant patients, scope, and purpose.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- target population, gender and age
- clinical condition (if relevant)
- severity/stage of disease (if relevant)
- comorbidities (if relevant)
- excluded populations (if relevant)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is the population information specific enough so that the correct and eligible individuals would receive the action recommended in the guideline?

DOMAIN 2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.

評価	5
----	---

(4.9)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	さまざまな職種の方が参加されています。それぞれの専門性をわかりやすく記載されるとよいでしょう。看護師や患者・家族の代表者の参画についても、ご検討ください。
------	---

User's Manual Description:

This item refers to the professionals who were involved at some stage of the development process. This may include members of the steering group, the research team involved in selecting and reviewing/rating the evidence and individuals involved in formulating the final recommendations. This item excludes individuals who have externally reviewed the guideline (see Item 13). This item excludes target population representation (see Item 5). Information about the composition, discipline, and relevant expertise of the guideline development group should be provided.

Where to Look:

Examine the opening paragraphs/chapters, acknowledgement section or appendices for the composition of the guideline development group. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, guideline panel member list, acknowledgements, and appendices.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

*For each member of the guideline development group, the following information is included:

- name
- discipline/content expertise (e.g., neurosurgeon, methodologist)
- institution (e.g., St. Peter's hospital)
- geographical location (e.g., Seattle, WA)
- a description of the member's role in the guideline development group

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are the members an appropriate match for the topic and scope? Potential candidates include relevant clinicians, content experts, researchers, policy makers, clinical administrators, and funders.
- Is there at least one methodology expert included in the development group (e.g., systematic review expert, epidemiologist, statistician, library scientist, etc.)?

DOMAIN 2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT

5. The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.

評価	5
----	---

(4.5)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	患者のQOLについての記載が一部で見られます。希少疾患であり、遺伝相談、カウンセリングなどを含め、さらに患者の視点や意向などに配慮した記載を、増やしていただくようお願いします。
------	--

User's Manual Description:

Information about target population experiences and expectations of health care should inform the development of guidelines. There are various methods for ensuring that these perspectives inform the different stages of guideline development by stakeholders. For example, formal consultations with patients/public to determine priority topics, participation of these stakeholders on the guideline development group, or external review by these stakeholders on draft documents. Alternatively, information could be obtained from interviews of these stakeholders or from literature reviews of patient/public values, preferences or experiences. There should be evidence that some process has taken place and that stakeholders' views have been considered.

Where to Look:

Examine the paragraphs on the guideline development process. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: scope, methods, guideline panel member list, external review, and target population perspectives.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- statement of type of strategy used to capture patients'/public's' views and preferences (e.g., participation in the guideline development group, literature review of values and preferences)
- methods by which preferences and views were sought (e.g., evidence from literature, surveys, focus groups)
- outcomes/information gathered on patient/public information
- description of how the information gathered was used to inform the guideline development process and/or formation of the recommendations

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?

DOMAIN 2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT

6. The target users of the guideline are clearly defined.

評価	6
----	---

(5.7)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	本ガイドラインは、その内容から専門医向けの印象を受けます。広く活用されるのは大変結構ですが、「すべての臨床医」を対象とするのであれば、それにあった配慮がさらに必要になると思います。
------	--

User's Manual Description:

The target users should be clearly defined in the guideline, so the reader can immediately determine if the guideline is relevant to them. For example, the target users for a guideline on low back pain may include general practitioners, neurologists, orthopaedic surgeons, rheumatologists, and physiotherapists.

Where to Look:

Examine the opening paragraphs/chapters for a description of the target users of the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: target user and intended user.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- clear description of intended guideline audience (e.g. specialists, family physicians, patients, clinical or institutional leaders/administrators)
- description of how the guideline may be used by its target audience (e.g., to inform clinical decisions, to inform policy, to inform standards of care)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are the target users appropriate for the scope of the guideline?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

7. Systematic methods were used to search for evidence.

評価	7
----	---

(5.2)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	文献検索方法, 検索期間, 検索式等が丁寧に記載されています。
------	---------------------------------

User's Manual Description:

Details of the strategy used to search for evidence should be provided including search terms used, sources consulted, and dates of the literature covered. Sources may include electronic databases (e.g. MEDLINE, EMBASE, CINAHL), databases of systematic reviews (e.g. the Cochrane Library, DARE), handsearching journals, reviewing conference proceedings, and other guidelines (e.g. the US National Guideline Clearinghouse, the German Guidelines Clearinghouse). The search strategy should be as comprehensive as possible and executed in a manner free from potential biases and sufficiently detailed to be replicated.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process. In some cases the search strategies are described in separate documents or in an appendix to the guideline. Examples of commonly labelled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, literature search strategy, and appendices.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- named electronic database(s) or evidence source(s) where the search was performed (e.g., MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)
- time periods searched (e.g., January 1, 2004 to March 31, 2008)
- search terms used (e.g., text words, indexing terms, subheadings)
- full search strategy included (e.g., possibly located in appendix)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is the search relevant and appropriate to answer the health question? (e.g., all relevant databases and, appropriate search terms used)
- Is there enough information provided for anyone to replicate the search?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

評価	5
----	---

(4.6)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	文献検索式の詳細な記述があり、系統的な検索が行われたことが窺えます。一方で、エビデンスの採用基準に関する記載がないようです。
------	--

User's Manual Description:

Criteria for including/excluding evidence identified by the search should be provided. These criteria should be explicitly described and reasons for including and excluding evidence should be clearly stated. For example, guideline authors may decide to only include evidence from randomized clinical trials and to exclude articles not written in English.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process. In some cases, the inclusion or exclusion criteria for selecting the evidence are described in separate documents or in an Appendix to the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, literature search, inclusion/exclusion criteria, and appendices.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- * description of the inclusion criteria, including
 - target population (patient, public, etc.) characteristics
 - study design
 - comparisons (if relevant)
 - outcomes
 - language (if relevant)
 - context (if relevant)
- * description of the exclusion criteria (if relevant; e.g., French only listed in the inclusion criteria statement could logically preclude non-French listed in the exclusion criteria statement)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is there a rationale given for the chosen inclusion/exclusion criteria?
- Do inclusion/exclusion criteria align with the health question(s)?
- Are there reasons to believe that relevant literature may not have been considered?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.

評価	5
----	---

(4.8)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	エビデンス総体を意識した記載がみられますが、より明確に記載されるとよいと思います。
------	---

User's Manual Description:

Statements highlighting the strengths and limitations of the evidence should be provided. This ought to include explicit descriptions - using informal or formal tools/methods - to assess and describe the risk of bias for individual studies and/or for specific outcomes and/or explicit commentary of the body of evidence aggregated across all studies. This may be presented in different ways, for example: using tables commenting on different quality domains; the application of a formal instrument or strategy (e.g., Jadad scale, GRADE method); or descriptions in the text.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process for information on how the methodological quality of the studies (e.g., risk of bias) were described. Evidence tables are often used to summarize quality features. Some guidelines make a clear distinction between description and interpretation of evidence, for instance, in a results section and a discussion section, respectively.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- * descriptions of how the body of evidence was evaluated for bias and how it was interpreted by members of the guideline development group
- * aspects upon which to frame descriptions include:
 - study design(s) included in body of evidence
 - study methodology limitations (sampling, blinding, allocation concealment, analytical methods)
 - appropriateness/relevance of primary and secondary outcomes considered
 - consistency of results across studies
 - direction of results across studies
 - magnitude of benefit versus magnitude of harm
 - applicability to practice context

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are the descriptions appropriate, neutral, and unbiased? Are the descriptions complete?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.

評価	7
----	---

(5.4)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	投票結果の記載はありますが、推奨の決定方法や過程について、より具体的な記載が望まれます。
------	--

User's Manual Description:

A description of the methods used to formulate the recommendations and how final decisions were arrived at should be provided. For example, methods may include a voting system, informal consensus, and formal consensus techniques (e.g., Delphi, Glaser techniques). Areas of disagreement and methods of resolving them should be specified.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process. In some cases, the methods used to formulate the recommendations are described in separate documents or in an appendix to the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include methods and guideline development process.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- description of the recommendation development process (e.g., steps used in modified Delphi technique, voting procedures that were considered)
- outcomes of the recommendation development process (e.g., extent to which consensus was reached using modified Delphi technique, outcome of voting procedures)
- description of how the process influenced the recommendations (e.g., results of Delphi technique influence final recommendation, alignment with recommendations and the final vote)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Was a formal process used to arrive at the recommendations?
- Were the methods appropriate?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.

評価	5
----	---

(5.5)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	エビデンスは少ないでしょうが、副作用やリスクに関してさらに検討され、記載を増やされるようお願いします。
------	---

User's Manual Description:

The guideline should consider health benefits, side effects, and risks when formulating the recommendations. For example, a guideline on the management of breast cancer may include a discussion on the overall effects on various final outcomes. These may include: survival, quality of life, adverse effects, and symptom management or a discussion comparing one treatment option to another. There should be evidence that these issues have been addressed.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process for a description of the body of evidence, its interpretation, and the translation to practice recommendations. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, interpretation, discussion, and recommendations.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- supporting data and report of benefits
- supporting data and report of harms/side effects/risks
- reporting of the balance/trade-off between benefits and harms/side effects/risks
- recommendations reflect considerations of both benefits and harms/side effects/risks

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is the discussion an integral part of the guideline development process? (i.e., taking place during recommendation formulation rather than post-formulation as an afterthought)
- Has the guideline development group considered the benefits and harms equally?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

評価	6
----	---

(5.3)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	エビデンスの強さと推奨の強さは、概ね一致しているように思います。抽出された論文とエビデンスの強さの関連が、より詳細に記載されるとなおよいでしょう。
------	---

User's Manual Description:

An explicit link between the recommendations and the evidence on which they are based should be included in the guideline. The guideline user should be able to identify the components of the body of evidence relevant to each recommendation.

Where to Look:

Define and examine the recommendations in the guideline and the text describing the body of evidence that underpins them. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: recommendations and key evidence.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- the guideline describes how the guideline development group linked and used the evidence to inform recommendations
- each recommendation is linked to a key evidence description/paragraph and/or reference list
- recommendations linked to evidence summaries, evidence tables in the results section of the guideline

Additional CONSIDERATIONS:

- Is there congruency between the evidence and recommendations?
- Is the link between the recommendations and supporting evidence easy to find in the guideline?
- When evidence is lacking or a recommendation is informed primarily by consensus of opinion by the guideline group, rather than the evidence, is this clearly stated and described?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

評価	2	(5.1)	7(強く同意)~1(強く不同意) 括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値
コメント	パブリックコメントが行われた旨の記載がありますが、外部評価は行われていないようです。ぜひ外部評価を行っていただき、その結果や対応などについて、具体的な内容を追加記載されると良いでしょう。		

User's Manual Description:

A guideline should be reviewed externally before it is published. Reviewers should not have been involved in the guideline development group. Reviewers should include experts in the clinical area as well as some methodological experts. Target population (patients, public) representatives may also be included. A description of the methodology used to conduct the external review should be presented, which may include a list of the reviewers and their affiliation.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process and the acknowledgement section. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, results, interpretation, and acknowledgements.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- purpose and intent of the external review (e.g., to improve quality, gather feedback on draft recommendations, assess applicability and feasibility, disseminate evidence)
- methods taken to undertake the external review (e.g., rating scale, open-ended questions)
- description of the external reviewers (e.g., number, type of reviewers, affiliations)
- outcomes/information gathered from the external review (e.g., summary of key findings)
- description of how the information gathered was used to inform the guideline development process and/or formation of the recommendations (e.g., guideline panel considered results of review in forming final recommendations)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are the external reviewers relevant and appropriate to the scope of the guideline? Was there a rationale given for choosing the included reviewers?
- How was information from the external review used by the guideline development group?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

14. A procedure for updating the guideline is provided.

評価	7
----	---

(5.1)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	ガイドライン発刊後も委員会を残していただき、最新情報のアップデートを継続されるようお願いいたします。
------	--

User's Manual Description:

Guidelines need to reflect current research. A clear statement about the procedure for updating the guideline should be provided. For example, a timescale has been given or a standing panel is established who receives regularly updated literature searches and makes changes as required.

Where to Look:

Examine the introduction paragraph, the paragraphs describing the guideline development process and the closing paragraphs. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, guideline update, and date of guideline.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- a statement that the guideline will be updated
- explicit time interval or explicit criteria to guide decisions about when an update will occur
- methodology for the updating procedure is reported

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is there enough information provided to know when an update will occur or what criteria would trigger an update?

DOMAIN 4. CLARITY OF PRESENTATION

15. The recommendations are specific and unambiguous.

評価	6
----	---

(5.9)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	希少がんでありエビデンスは少なく、難しい面もあると思われませんが、CQはPICO形式を徹底されると、より推奨が明確になります。
------	---

User's Manual Description:

A recommendation should provide a concrete and precise description of which option is appropriate in which situation and in what population group, as informed by the body of evidence.

- An example of a specific recommendation is: Antibiotics should be prescribed in children two years or older with a diagnosis of acute otitis media if the pain lasts longer than three days or if the pain increases after the consultation despite adequate treatment with painkillers; in these cases, amoxicillin should be given for 7 days (supplied with a dosage scheme).
- An example of a vague recommendation is: Antibiotics are indicated for cases with an abnormal or complicated course. It is important to note that in some instances, evidence is not always clear cut and there may be uncertainty about the best care option(s). In this case, the uncertainty should be stated in the guideline.

Where to Look:

Define and examine the recommendations in the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: recommendations and executive summary.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- statement of the recommended action
- identification of the intent or purpose of the recommended action (e.g., to improve quality of life, to decrease side effects)
- identification of the relevant population (e.g., patients, public)
- caveats or qualifying statements, if relevant (e.g., patients or conditions for whom the recommendations would not apply)

Additional CONSIDERATIONS:

- In the event of multiple recommendations (e.g., management guidelines), is there clarity regarding to whom each recommendation applies?
- If there is uncertainty in the interpretation and discussion of the evidence, is the uncertainty reflected in the recommendations and explicitly stated?

DOMAIN 4. CLARITY OF PRESENTATION

16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.

評価	6
----	---

(5.9)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	アルゴリズムがあり、わかりやすく工夫されています。エビデンスは乏しく難しい面もあると思われませんが、さらに充実を図ってください。
------	--

User's Manual Description:

A guideline that targets the management of a disease should consider the different possible options for screening, prevention, diagnosis or treatment of the condition it covers. These possible options should be clearly presented in the guideline.

For example, a recommendation on the management of depression may contain the following treatment alternatives:

- a. Treatment with TCA
- b. Treatment with SSRI
- c. Psychotherapy
- d. Combination of pharmacological and psychological therapy

Where to Look:

Examine the recommendations and their supporting evidence. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: executive summary, recommendations, discussion, treatment options, and treatment alternatives.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- description of options
- description of population or clinical situation most appropriate to each option

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is this pertaining to a guideline broad or narrow in scope? This item may be more relevant to guidelines that are broad in scope (e.g., covering the management of a condition or issue rather than focusing on a particular set of interventions for a specific condition/issue).

DOMAIN 4. CLARITY OF PRESENTATION

17. Key recommendations are easily identifiable.

評価	7
----	---

(5.9)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	CQや推奨を, わかりやすく一覧表にまとめてあります。さらに見やすくする工夫をお願いします。
------	--

User's Manual Description:

Users should be able to find the most relevant recommendations easily. These recommendations answer the main question(s) that have been covered by the guideline and can be identified in different ways. For example, they can be summarized in a box, typed in bold, underlined or presented as flow charts or algorithms.

Where to Look:

Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: executive summary, conclusions, and recommendations. Some guidelines provide separate summaries with key recommendations (e.g., quick reference guide).

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- description of recommendations in a summarized box, typed in bold, underlined, or presented as flow charts or algorithms
- specific recommendations are grouped together in one section

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are the key recommendations appropriately selected and do they reflect the key messages of the guideline?
- Are specific recommendations grouped in a section placed near the summary of the key evidence?

DOMAIN 5. APPLICABILITY

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.

評価	5
----	---

(4.9)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	CQ4-2では内視鏡治療について、術者や施設の条件についての言及があります。施設間格差や他科連携などについて、さらに記載の充実が望まれます。
------	--

User's Manual Description:

There may be existing facilitators and barriers that will impact the application of guideline recommendations. For example:

- i. A guideline on stroke may recommend that care should be coordinated through stroke units and stroke services. There may be a special funding mechanism in the region to enable the formation of stroke units.
- ii. A guideline on diabetes in primary care may require that patients are seen and followed up in diabetic clinics. There may be an insufficient number of clinicians available in a region to enable clinics to be established.

Where to Look:

Examine the paragraph/chapter on the dissemination/implementation of the guideline or, if available, additional documents with specific plans or strategies for implementation of the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: barriers, guideline utilization, and quality indicators.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- identification of the types of facilitators and barriers that were considered
- methods by which information regarding the facilitators and barriers to implementing recommendations were sought (e.g., feedback from key stakeholders, pilot testing of guidelines before widespread implementation)
- information/description of the types of facilitators and barriers that emerged from the inquiry (e.g., practitioners have the skills to deliver the recommended care, sufficient equipment is not available to ensure all eligible members of the population receive mammography)
- description of how the information influenced the guideline development process and/or formation of the recommendations

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Does the guideline suggest specific strategies to overcoming the barriers?

DOMAIN 5. APPLICABILITY

19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.

評価	5
----	---

(5.3)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	CQ・推奨一覧があります。Web版公開など、さまざまなツールを作成いただき、積極的にご活用いただければ、さらによいでしょう。
------	--

User's Manual Description:

For a guideline to be effective it needs to be disseminated and implemented with additional materials. For example, these may include: a summary document, a quick reference guide, educational tools, results from a pilot test, patient leaflets, or computer support. Any additional materials should be provided with the guideline.

Where to Look:

Examine the paragraph on the dissemination/implementation of the guideline and, if available, the specific accompanying materials that have been produced to support the dissemination and implementation of the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: tools, resources, implementation, and appendices.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- * an implementation section in the guideline
- * tools and resources to facilitate application:
 - guideline summary documents
 - links to check lists, algorithms
 - links to how-to manuals
 - solutions linked to barrier analysis (see Item 18)
 - tools to capitalize on guideline facilitators (see Item 18)
 - outcome of pilot test and lessons learned
- * directions on how users can access tools and resources

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is there information about the development of the implementation tools and validation procedures?

DOMAIN 5. APPLICABILITY

20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.

評価	5
----	---

(4.6)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	希少がんであり、保険適用がない治療法等もあるのではと思います。コストやリソースに関する記述を意識していただくとよいでしょう。
------	--

User's Manual Description:

The recommendations may require additional resources in order to be applied. For example, there may be a need for more specialized staff, new equipment, and expensive drug treatment. These may have cost implications for health care budgets. There should be a discussion in the guideline of the potential impact of the recommendations on resources.

Where to Look:

Examine the paragraph(s) on the dissemination/implementation of the guideline or, if available, additional documents with specific plans or strategies for implementation of the guideline. Some guidelines present cost implications in the paragraphs that discuss the evidence or decisions behind the recommendations. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, cost utility, cost effectiveness, acquisition costs, and implications for budgets.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- identification of the types of cost information that were considered (e.g., economic evaluations, drug acquisition costs)
- methods by which the cost information was sought (e.g., a health economist was part of the guideline development panel, use of health technology assessments for specific drugs, etc.)
- information/description of the cost information that emerged from the inquiry (e.g., specific drug acquisition costs per treatment course)
- description of how the information gathered was used to inform the guideline development process and/or formation of the recommendations

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Were appropriate experts involved in finding and analyzing the cost information?

DOMAIN 5. APPLICABILITY

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

評価	4
----	---

(4.1)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	Quality indicatorなど診療プロセスのモニタリングに必要な項目があれば、次回改訂に際し対応してください。
------	---

User's Manual Description:

Measuring the application of guideline recommendations can facilitate their ongoing use. This requires clearly defined criteria that are derived from the key recommendations in the guideline. The criteria may include process measures, behavioral measures, clinical or health outcome measures. Examples of monitoring and audit criteria are:

- The HbA1c should be < 8.0%.
- The level of diastolic blood pressure should be < 95 mmHg.
- 80% of the population aged 50 years should receive colorectal cancer screening rates using fecal occult blood tests.
- If complaints of acute otitis media last longer than three days, amoxicillin should be prescribed.

Where to Look:

Examine the paragraph/chapter on auditing or monitoring the use of the guideline or, if available, additional documents with specific plans or strategies for evaluation of the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: recommendations, quality indicators, and audit criteria.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- identification of criteria to assess guideline implementation or adherence to recommendations
- criteria for assessing impact of implementing the recommendations
- advice on the frequency and interval of measurement
- descriptions or operational definitions of how the criteria should be measured

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are a range of criteria provided including process measures, behavioural measures, and clinical or health outcomes?

DOMAIN 6. EDITORIAL INDEPENDENCE

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.

評価	6
----	---

(5.3)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	資金源の記載はありますが、独立性についても言及してください。
------	--------------------------------

User's Manual Description:

Many guidelines are developed with external funding (e.g., government, professional associations, charity organizations, pharmaceutical companies). Support may be in the form of financial contribution for the complete development, or for parts of it (e.g., printing of the guidelines). There should be an explicit statement that the views or interests of the funding body have not influenced the final recommendations.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters on the guideline development process or acknowledgements section. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: disclaimer and funding source.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- the name of the funding body or source of funding (or explicit statement of no funding)
- a statement that the funding body did not influence the content of the guideline

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- How did the guideline development group address potential influence from the funding body?

DOMAIN 6. EDITORIAL INDEPENDENCE

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

評価	7
----	---

(5.5)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

コメント	
------	--

User's Manual Description:

There are circumstances when members of the development group may have competing interests. For example, this would apply to a member of the development group whose research on the topic covered by the guideline is also funded by a pharmaceutical company. There should be an explicit statement that all group members have declared whether they have any competing interests.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development group or acknowledgements section. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, conflicts of interest, guideline panel, and appendix.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- description of the types of competing interests considered
- methods by which potential competing interests were sought
- description of the competing interests
- description of how the competing interests influenced the guideline process and development of recommendations

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- What measures were taken to minimize the influence of competing interests on guideline development or formulation of the recommendations?

OVERALL GUIDELINE ASSESSMENT

2022/9/1 第4回がん診療ガイドライン評価委員会

1. Rate the overall quality of this guideline.

評価	6
----	---

(5.2)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した69件のガイドラインの平均値

2. I would recommend this guideline for use.

評価	Yes with modifications
----	------------------------

Yes, Yes with modifications, No

Notes

希少がんであり、エビデンスの乏しい領域にもかかわらず、丁寧に作られていると思います。各アイテムへのコメントに加え、評価委員会で上がったいくつかの点について追記します。1)CQについて:困難とは思いますが、よりPICO形式を意識されたCQを作成いただければと思われました。2)構成メンバーについて:方法論の専門家がいらっしゃるのは大変結構です。医師以外の医療職の参加も、検討されると良いでしょう。3)評価委員よりの意見:家族性大腸腺腫症、リンチ症候群を背景とした十二指腸がんについて、これらについての対応(フォローアップを含む)を記したCQがあると良いのでは、という意見が出ました。

User's Manual Description:

The overall assessment requires the AGREE II user to make a judgment as to the quality of the guideline, taking into account the appraisal items considered in the assessment process.



Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan

Kenji Nakagawa¹ · Masayuki Sho¹ · Ken-ichi Okada² · Takahiro Akahori¹ · Toru Aoyama³ · Hidetoshi Eguchi⁴ · Tsutomu Fujii⁵ · Ryota Higuchi⁶ · Shingo Kanaji⁷ · Kengo Kanetaka⁸ · Shinji Kuroda⁹ · Yuichi Nagakawa¹⁰ · Souya Nunobe¹¹ · Suguru Yamada¹² · Hiroharu Yamashita¹³ · Hiroki Yamaue² · Yasuhiro Kodera¹⁴ · the Japan Duodenal Cancer Guideline Committee

Received: 16 September 2021 / Accepted: 26 November 2021 / Published online: 6 January 2022
 © Japanese Society of Gastroenterology 2021

Abstract

Background As non-ampullary duodenal cancer is relatively rare, the optimal treatment strategy, including the appropriate surgical procedure and efficacy of adjuvant chemotherapy, remains unclear. This nationwide survey aimed to clarify the actual lymph node spread pattern and determine the optimal treatment strategy for this disease, using a large-scale database.

Methods We used a questionnaire and a retrospective registry of 1083 patients with non-ampullary duodenal cancer who had undergone surgery during 2008–2017 in 114 high-volume Japanese Society of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery-certified training institutions. Propensity score-matched analyses were conducted to minimise background bias. Cox regression was performed to identify

covariates associated with recurrence-free survival. There were distinct disparities in the nodal dissection rate according to the predominant tumor location and tumor invasion depth. Metastases were frequently observed in the peripancreatic nodes and those along the superior mesenteric artery, irrespective of tumor location. Their dissection seemed to be beneficial for improved survival. In the overall cohort, no survival benefit was observed in patients who received adjuvant chemotherapy when compared with that in patients who underwent surgery alone. Nevertheless, in the matched cohort, adjuvant chemotherapy for > 6 months was associated with a significant improvement in recurrence-free survival (median: 43.5 vs. 22.5 months, $p = 0.016$), particularly in patients with tumor invasion of the subserosa or deeper tumor invasion, lymph node

✉ Masayuki Sho
 m-sho@naramed-u.ac.jp

¹ Department of Surgery, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

² Second Department of Surgery, School of Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

³ Department of Surgery, Yokohama City University, Yokohama, Japan

⁴ Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan

⁵ Department of Surgery and Science, Faculty of Medicine, Academic Assembly, University of Toyama, Toyama, Japan

⁶ Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

⁷ Division of Gastrointestinal Surgery, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kobe University, Kobe, Japan

⁸ Department of Surgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

⁹ Department of Gastroenterological Surgery, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University Graduate School of Medicine, Okayama, Japan

¹⁰ Department of Gastrointestinal and Pediatric Surgery, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

¹¹ Department of Gastroenterological Surgery, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

¹² Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya Central Hospital, Nagoya, Japan

¹³ Department of Gastrointestinal Surgery, Nihon University Hospital, Tokyo, Japan

¹⁴ Department of Gastroenterological Surgery (Surgery II), Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

metastasis, or elevated serum carbohydrate antigen 19-9 levels.

Conclusion Pancreatoduodenectomy should be the standard procedure for advanced non-ampullary duodenal cancer. Adjuvant chemotherapy for > 6 months, especially for advanced tumors, significantly improves survival.

Keywords Duodenal cancer · Pancreatoduodenectomy · Adjuvant chemotherapy

Abbreviations

LR	Local resection
PD	Pancreatoduodenectomy
DG	Distal gastrectomy
is/M	Tumor in situ or tumor confined to the lamina propria
SM	Tumor confined to the submucosa
MP	Tumor invasion of the muscularis propria
SS	Tumor invasion of the subserosa
SE	Tumor invasion that is contiguous to or penetrates the serosa and is exposed to the peritoneal cavity
SI	Tumor invasion of adjacent structures
nos.	Number of lymph node stations
OS	Overall survival
RFS	Recurrence-free survival
HR	Hazard ratio
ASA	American Society of Anesthesiologists
CEA	Carcinoembryonic antigen
CA19-9	Carbohydrate antigen 19-9
CI	Confidence interval

Introduction

Non-ampullary duodenal cancer is a relatively rare disease with no established treatment guidelines [1, 2]. It is generally acknowledged that surgical resection is the only potentially curative treatment. Due to anatomical reasons, surgical procedures vary drastically depending on tumor location and depth of invasion, and include local resection (LR), pancreatoduodenectomy (PD), distal gastrectomy (DG), and pancreas-preserving duodenectomy. Such diversity leads to significant differences in the type of reconstruction, mortality, morbidity, and postoperative quality of life [3–8]. In addition, unlike other gastrointestinal malignancies, the survival benefit of adjuvant chemotherapy for patients with non-ampullary duodenal cancer remains controversial [9–11].

Some meta-analyses and systematic reviews have focused on the treatment of duodenal cancer [1, 12–17]. However, the majority were retrospective, single-institutional, and small case series. We conducted a nationwide survey to investigate the optimal treatment strategy for non-ampullary duodenal cancer, aiming mainly to elucidate the precise lymph node spread pattern, determine the appropriate surgical procedure and extent of lymph node dissection according to both predominant tumor location and depth of invasion, and define the role of adjuvant chemotherapy using a large comprehensive database.

Methods

Study design and population

This national questionnaire survey included patients with non-ampullary duodenal cancer who had undergone surgical treatment between January 2008 and December 2017. We selected Japanese Society of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery-certified training institutions with high volumes of hepato-biliary-pancreatic surgeries because PD, the most frequently selected type of surgical resection for this disease, is often associated with a relatively high rate of complications. The study protocol was approved by the institutional ethical review boards of all participating hospitals. Informed consent for analysis was obtained from all participants by the opt-out approach.

Definitions

The duodenum is divided anatomically into four segments: first (superior segment), second (descending segment), third (horizontal segment), and fourth (ascending segment). Patients with third or fourth segment tumors were classified into a single group (third/fourth) due to small sample size. Pathological tumor depth was classified as follows: is/M, tumor in situ or tumor confined to the lamina propria; SM, tumor confined to the submucosa; MP, tumor invasion of the muscularis propria; SS, tumor invasion of the subserosa; SE, tumor invasion that is contiguous to or penetrates the serosa and is exposed to the peritoneal cavity; and SI, tumor invasion of adjacent structures. The number of lymph node stations (nos.) was determined according to the uniform definition of pancreatic carcinoma established by the Japan Pancreas Society [18]. Procedures performed included PD, DG, and LR of the duodenum. Lymph node dissection included systematic regional lymphadenectomy and limited lymph node dissection. Perioperative complications were assessed according to the Clavien–Dindo classification [19, 20]. The indication for adjuvant

chemotherapy and selection of the chemotherapeutic regimens were left to the discretion of physicians.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using JMP software ver. 14.3 (SAS Institute Inc.). The final follow-up date was June 30, 2019. Overall survival (OS) was defined as the period from the time of surgery to the date of death from any cause or censoring until the date of the last follow-up. Recurrence-free survival (RFS) was calculated from surgery to the first detection of recurrence or earlier death of any cause. Data from patients who were alive without recurrence at the last follow-up were censored for the RFS analysis. Kaplan–Meier survival analysis and the corresponding log-rank tests were carried out to determine differences in survival rates. Categorical variables were compared using the χ -squared test. Continuous variables were compared using the Mann–Whitney *U* test or Kruskal–Wallis test. The univariate and multivariate hazard ratios (HRs) were calculated using a Cox proportional hazard model. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

A matched cohort study using propensity score methodology was used to minimize the treatment bias associated with the administration of adjuvant chemotherapy. A propensity score for each patient was calculated by logistic regression using the co-variables known to affect postoperative outcomes. One-to-one propensity score-matched study groups were created using nearest-neighbor matching without replacement. A caliper of 0.20 multiplied by the standard deviation of the logit of the propensity score was used. Outcomes were compared between the two groups before and after propensity score matching.

We used a previously described method to evaluate the therapeutic benefits of lymph node dissection [21, 22]. The frequency of metastasis at each station was determined by dividing the number of patients with metastasis at that station by the number of patients in whom that station was dissected. The cumulative 5-year OS rate of patients with metastasis at each nodal station was calculated while discounting the presence/absence of metastasis at other stations. An index of the benefit gained by dissection at each station was calculated by multiplying the frequency of metastasis by the 5-year OS rate of patients with metastasis for each station. The index was not determined for stations that had not been dissected in all patients or in which no metastasis was reported in any patients in whom the station had been dissected. Similarly, we did not determine the index when all surviving patients with metastasis at the station had been censored within a 5-year period.

Results

Clinicopathological characteristics and survival outcomes

Among 230 Japanese Society of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery-certified training institutions, 114 (49.5%) participated in this study, and 1083 patients were included in the analysis (Supplemental Fig. 1). Clinicopathological characteristics according to tumor invasion depth are presented in Table 1. The median follow-up duration was 38.3 months (0.2–137.8). The most frequent procedure in patients with SM or deeper invasion was PD, whereas LR was mostly performed in is/M patients. In addition, DG was performed for 79 patients (29%) of tumors predominantly located in the first segment (Supplemental Table 1). The rates of 30-day mortality after LR/DG/PD were 0/0/0.7%, respectively.

The 5-year OS and RFS rates were 70.8% and 69.5%, respectively. The survival curves were well stratified according to the depth of tumor invasion (Fig. 1). Furthermore, the median post-recurrence survival was 14.2 months (0.2–107.7). The 1-, 2- and 3-year post-recurrence survival rates were 55.0, 30.0 and 17.2%, respectively.

Rates of lymph node dissection and metastasis according to tumor location

As the anatomical distribution of regional lymph nodes and the pattern of lymph node metastasis influence the choice of surgical procedure, we further evaluated the incidence of metastasis in each nos. The analysis was conducted on patients with advanced (MP or deeper) tumors because the rates of lymph node dissection and metastasis among patients with is/M tumors were very low. Patients with SM were independently evaluated because their rate of positive lymph node metastasis was non-negligible but still relatively low (Table 1, Supplemental Fig. 2 and Supplemental Fig. 3).

Overall, 10,183 lymph nodes from 599 patients with advanced cancer were analyzed; the median number of harvested lymph nodes per patient was 17 (0–88). Metastasis to at least one lymph node station was found in 363 patients (61.4%). The frequency of lymph node metastasis according to tumor location and depth of invasion is summarized in Fig. 2 and Supplemental Fig. 3. For cancers predominantly in the first or second segments, lymph nodes along the common hepatic artery and hepatoduodenal, infra-pyloric, and posterior pancreatic head nodes (nos. 8, 12, 6, 13) were usually dissected. Pancreatic nodes and nodes along the superior mesenteric artery were

Table 1 Clinicopathological characteristics according to the depth of tumor invasion

	is/M (n = 398)	SM (n = 86)	MP (n = 71)	SS (n = 230)	SE/SI (n = 298)	p value
Age, years	66 (21–86)	71 (42–85)	70 (37–87)	67 (19–90)	66 (31–90)	< 0.001
Sex						0.101
Female	138 (35)	18 (21)	21 (30)	76 (33)	107 (36)	
Male	260 (65)	68 (79)	50 (70)	154 (67)	191 (64)	
BMI, kg/m ²	22.3 (13.5–38.0)	22.2 (12.3–32.7)	22.5 (17.4–34.5)	21.8 (13.5–40.9)	22.2 (13.0–34.2)	0.215
ASA classification ^a						0.633
1–2	363 (91)	80 (93)	61 (87)	208 (90)	264 (89)	
≥ 3	34 (9)	6 (7)	9 (13)	22 (10)	32 (11)	
Tumor location						< 0.001
First segment	74 (19)	33 (38)	25 (35)	50 (22)	61 (21)	
Second segment	274 (68)	49 (57)	36 (69)	135 (58)	195 (65)	
Third/fourth segments	50 (13)	4 (5)	10 (14)	45 (20)	42 (14)	
CEA, U/mL	2.3 (0.5–11.4)	3.0 (0.8–44.2)	2.3 (0.5–16.3)	2.5 (0.2–47.9)	2.9 (0.4–285.0)	< 0.001
CA19-9, U/mL	9 (1–229)	9 (1–207)	9 (1–229)	16 (1–2915)	29 (1–67,700)	< 0.001
Surgical procedure						< 0.001
Pancreatoduodenectomy	157 (39)	42 (49)	53 (75)	195 (84)	281 (94)	
Local resection	214 (54)	21 (24)	8 (11)	21 (9)	14 (5)	
Distal gastrectomy	27 (7)	23 (27)	10 (14)	14 (6)	3 (1)	
Lymph node dissection	190 (48)	65 (76)	66 (93)	214 (93)	288 (97)	< 0.001
Morbidity ≥ Clavien–Dindo IIIa	91 (23)	26 (30)	24 (34)	73 (32)	110 (37)	< 0.001
30-day mortality	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	4 (1)	0.051
Tumor size, mm	23 (1–95)	18 (1–88)	30 (5–120)	40 (5–115)	41 (7–162)	< 0.001
Positive lymph node metastasis	6 (2)	12 (14)	26 (37)	122 (54)	215 (73)	< 0.001
No. of harvested lymph nodes	1 (0–56)	7 (0–50)	14 (0–42)	15 (0–74)	19 (0–88)	< 0.001
No. of metastatic lymph nodes	0 (0–2)	0 (0–6)	0 (0–5)	0 (0–19)	1 (0–56)	< 0.001
Histological differentiation type ^b						< 0.001
Differentiated	383 (96)	81 (94)	57 (80)	183 (80)	236 (79)	
Undifferentiated	14 (4)	5 (6)	14 (20)	47 (20)	62 (21)	
Residual tumor ^c						< 0.001
R0	390 (98)	82 (98)	68 (99)	217 (96)	267 (91)	
R1	8 (2)	2 (2)	1 (1)	10 (4)	28 (9)	
Adjuvant chemotherapy						< 0.001
Initiated	4 (1)	4 (5)	17 (24)	98 (43)	155 (52)	
> 6 months	4 (1)	3 (3)	12 (17)	59 (27)	90 (30)	

Data are expressed as median (range) for continuous variables and number (percentage) for categorical variables

BMI body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in metres squared), *ASA* American Society of Anesthesiologists, *CEA* carcinoembryonic antigen, *CA19-9* carbohydrate antigen 19–9, *is/M* tumor in situ or confined to the lamina propria, *SM* tumor confined to the submucosa, *MP* tumor invades the muscularis propria, *SS* tumor invades the subserosa, *SE* tumor invasion is contiguous to the serosa or penetrates the serosa and is exposed to the peritoneal cavity, *SI* tumor invades adjacent structure

^aMissing value for each variable: 4

^bMissing value for each variable: 1. ^cmissing value for each variable: 10

preferentially dissected in cancers predominantly in the third/fourth segments, while the frequency of dissection for nos. 8 and 6 remained below 50%. The frequency of nodal dissection along the left gastric artery and around the celiac

axis area (nos. 7, 9) was very low, regardless of tumor location or depth.

Metastasis rates were relatively high at nos. 13, 14, and 17 in all cancers. The rate of metastasis at nos. 6 was low, but not negligible in the first and second segments. The

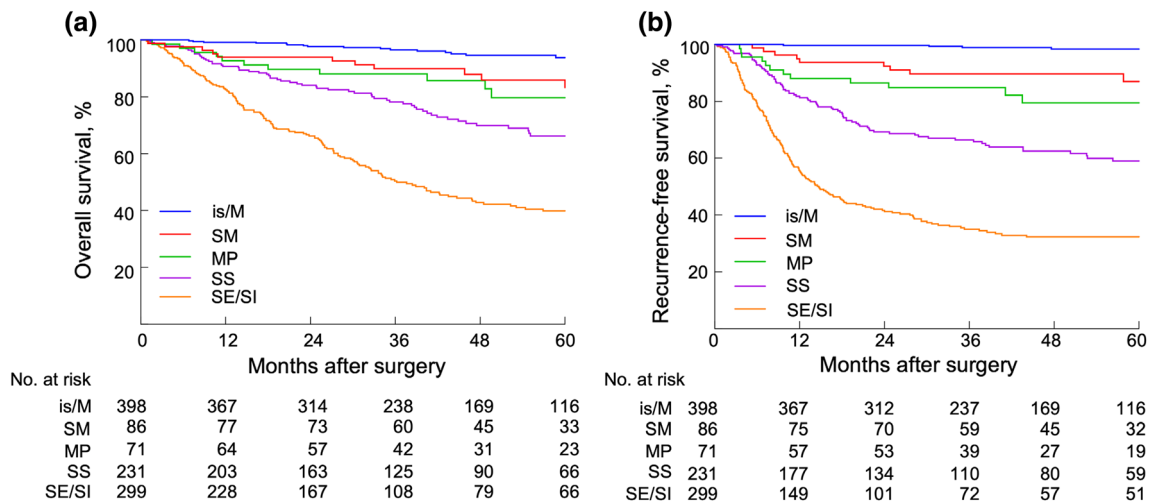


Fig. 1 Cumulative survival curves according to the depth of tumor invasion. **a** Overall and **b** recurrence-free survival analysis. is/M tumor in situ or confined to the lamina propria, SM tumor confined to the submucosa, MP tumor invades the muscularis propria, SS tumor

invades the subserosa, SE tumor invasion is contiguous to the serosa or penetrates the serosa and is exposed to the peritoneal cavity, SI tumor invades adjacent structure

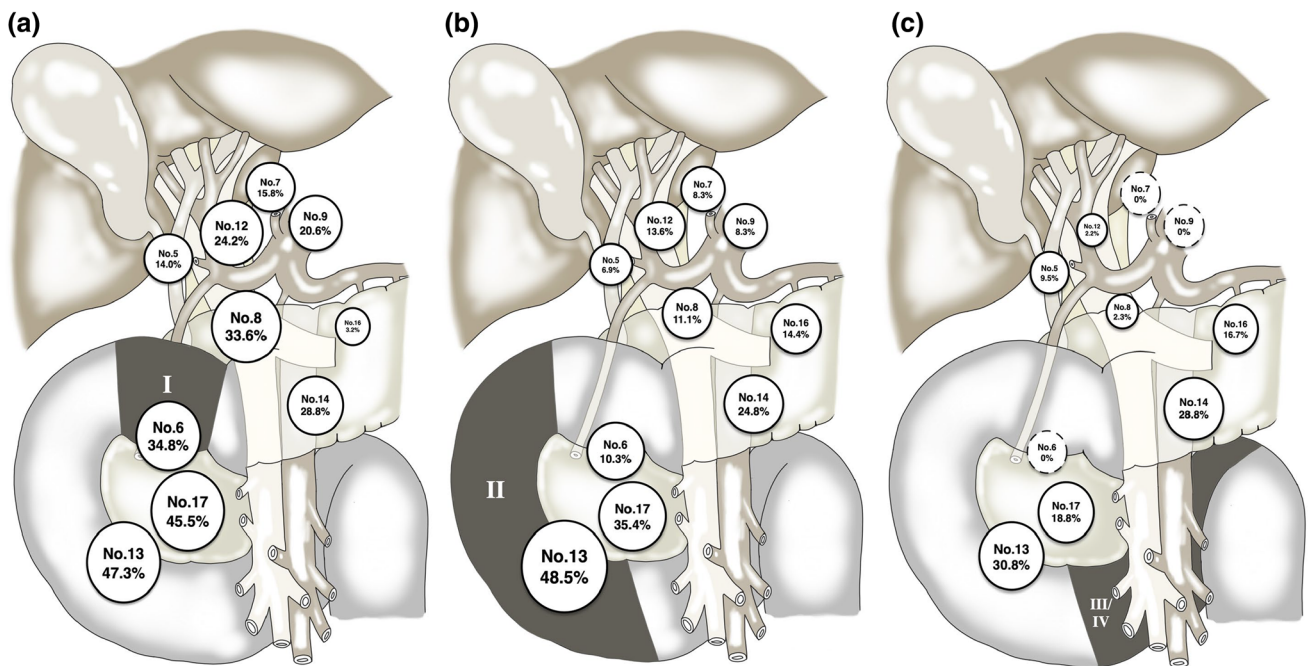


Fig. 2 Distribution of lymph node metastasis in MP or deeper non-ampullary duodenal cancer according to tumor location. **a** the first segment ($n = 136$), **b** the second segment ($n = 366$), **c** the third/fourth segments of the duodenum ($n = 97$) No. 5, supra-pyloric; No. 6, infra-pyloric; No. 7, left gastric artery; No. 8, along the common hepatic

artery; No. 9, around the celiac axis; No. 12, hepatoduodenal; No. 13, posterior pancreatic head; No. 14, along the superior mesenteric artery; No. 17, anterior pancreatic head; No. 16, para-aortic lymph nodes

rates of metastasis at nos. 5, 7, and 9 were extremely low and unrelated to tumor location or depth. However, this might be a reflection of their low dissection rates.

Estimated survival benefit of nodal dissection

Table 2 shows the frequency of lymph node metastases, 5-year OS rate for involvement at each nodal station, and survival benefit index of advanced cancer (MP/SS/SE/SI) according to tumor location. For tumors predominantly in the second segment, the index was highest for nos. 13

followed by 17 and 14. The index values for these stations were also high in cancers predominantly located in the first segment. The frequency of metastases in those stations was equivalent, even in III/IV segment-predominant cancer, while the index values were low despite the optimal cut-off value not being clear. For cancers predominantly in the first segment, the index values were also high in nos. 6, 12, and 8. In contrast, the index value of para-aortic lymph nodes was very low in all cancers.

Impact of adjuvant chemotherapy for non-ampullary duodenal cancer

Adjuvant chemotherapy was administered to 278 (25.7%) patients. The most frequent regimen was S-1 monotherapy (*n* = 220), followed by capecitabine plus oxaliplatin (*n* = 24), modified FOLFOX6 (fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin, *n* = 15), S-1 plus gemcitabine (*n* = 3), S-1 plus irinotecan (*n* = 3), tegafur/uracil (*n* = 3), capecitabine monotherapy (*n* = 2), gemcitabine monotherapy (*n* = 2), S-1 plus oxaliplatin (*n* = 2), paclitaxel monotherapy (*n* = 1), 5-FU monotherapy (*n* = 1), irinotecan plus bevacizumab (*n* = 1), and S-1 plus cisplatin (*n* = 1). Median duration of treatment was 7.4 months (0.1–64.4).

In the overall cohort, there were significant differences in age, ASA classifications, tumor location, CA19-9 level, surgical procedure, rate of lymph node dissection, tumor size, tumor depth, rate of positive lymph node metastasis, histological differentiation type, residual tumor between

patients with and without adjuvant chemotherapy administration. To control for treatment bias, one-to-one propensity score matching was performed using these covariables, creating 188 well-balanced pairs of patients (Table 3). In the overall cohort, the RFS of patients who started adjuvant chemotherapy and received it for over 6 months was shorter than those who underwent surgery alone or received adjuvant chemotherapy for less than 6 months (median RFS 28.8 months vs. not reached, *p* < 0.001; Supplemental Fig. 4a and 44.1 months vs. not reached, *p* < 0.001; Supplemental Fig. 4b). In the matched cohort, there was no difference in RFS between patients who started adjuvant chemotherapy and those that did not (median RFS 29.2 vs. 41.1 months, *p* = 0.819; Supplemental Fig. 4c), but the RFS of those who received adjuvant chemotherapy for over 6 months was significantly better than that of those who received less than 6 months’ treatment (median RFS 43.5 vs. 22.5 months, *p* = 0.016; Supplemental Fig. 4d). The median duration of adjuvant therapy of those who received over 6 months in matched cohort was 10.1 months (6.2–64.4). The OS of patients who received adjuvant chemotherapy for over 6 months was also significantly better than that of those who received less than 6 months’ treatment (median OS not reached vs. 48.2 months, *p* < 0.001).

Cox proportional hazards regression analysis of RFS was performed to evaluate the prognostic importance of adjuvant chemotherapy. Univariate analysis identified ASA (American Society of Anesthesiologists) classification,

Table 2 Incidence, 5-year survival rate, and calculated therapeutic benefit index for lymph node dissection in advanced non-ampullary duodenal cancer

Nodal station	Frequency of lymph node metastasis (%)			5-year survival rate of patients with metastatic nodes (%)			Therapeutic benefit index ^a		
	I (<i>n</i> = 136)	II (<i>n</i> = 366)	III/IV (<i>n</i> = 97)	I	II	III/IV	I	II	III/IV
No. 5	14.0	6.9	9.5	Censored	42.9	Censored	NA	3.0	NA
No. 6	34.8	10.3	0	47.0	0	-	16.4	0	NA
No. 7	15.8	8.3	0	0	0	-	0	0	NA
No. 8	33.6	11.1	2.3	29.0	18.8	0	9.8	2.1	0
No. 9	20.6	8.3	0	Censored	0	-	NA	0	NA
No. 12	24.2	13.6	2.2	57.4	29.6	0	13.9	4.0	0
No. 13	47.3	48.5	30.8	48.1	36.0	0	22.8	17.5	0
No. 14	28.8	24.8	28.8	58.2	31.1	11.7	16.8	7.7	3.4
No. 17	45.5	35.4	18.8	33.1	33.0	0	15.1	11.7	0
No. 16	3.2	14.4	16.7	0	22.4	27.8	0	3.2	2.4

I the first segment of the duodenum, *II* the second segment of the duodenum, *III/IV* the third/fourth segments of the duodenum, *NA* not applicable

^aAn index of the benefit gained by dissection at each station was calculated by multiplying the frequency of metastasis at that station by the 5-year overall survival rate of patients with metastasis at that station. The index was not determined for stations that had not been dissected in all patients or in which no metastasis was found after dissection. Likewise, we did not determine the index when all surviving patients with metastasis at that station had been censored within a 5-year period

Table 3 Clinicopathological characteristics of the overall and one-to-one matched cohorts

	Overall cohort (<i>n</i> = 1083)		<i>p</i> value	Matched cohort (<i>n</i> = 376)		<i>p</i> value
	Adjuvant chemotherapy initiated (<i>n</i> = 278)	Not initiated (<i>n</i> = 805)		Adjuvant chemotherapy initiated (<i>n</i> = 188)	Not initiated (<i>n</i> = 188)	
Age, years	65 (32–84)	67 (19–90)	< 0.001	68 (32–84)	67 (19–90)	0.649
Sex			0.499			0.232
Female	97 (35)	263 (33)		70 (37)	59 (31)	
Male	181 (65)	542 (67)		118 (63)	129 (69)	
BMI, kg/m ²	22.0 (13.3–34.2)	22.3 (12.3–40.9)	0.567	22.0 (13.3–31.2)	22.6 (13.0–33.8)	0.714
ASA classification			0.043			0.704
1–2	260 (94)	716 (89)		174 (93)	172 (91)	
≥ 3	18 (6)	85 (11)		14 (7)	16 (9)	
Tumor location			0.006			0.875
First segment	70 (25)	173 (21)		42 (22)	38 (20)	
Second segment	156 (56)	533 (66)		118 (63)	122 (65)	
Third/Fourth segments	52 (19)	99 (12)		28 (15)	28 (15)	
CEA, U/mL	2.6 (0.4–285)	2.5 (0.2–44.2)	0.635	2.8 (0.4–285)	2.8 (0.5–44)	0.838
CA19-9, U/mL	28 (1–67,700)	10 (1–20,780)	< 0.001	21 (1–3230)	13 (1–20,780)	0.102
Surgical procedure			< 0.001			0.973
Pancreatoduodenectomy	247 (89)	481 (60)	< 0.001	168 (89)	169 (90)	
Partial resection	19 (7)	259 (32)		10 (5)	9 (5)	
Distal gastrectomy	12 (4)	65 (8)		10 (5)	10 (5)	
Lymph node dissection	267 (96)	556 (69)	< 0.001	184 (98)	183 (97)	0.736
Tumor size, mm	40 (5–162)	30 (1–120)	< 0.001	40 (5–162)	40 (10–120)	0.907
Tumor depth			< 0.001			0.573
is/M	4 (1)	394 (49)		3 (2)	1 (1)	
SM	4 (1)	82 (10)		4 (2)	5 (3)	
MP/SS/SE/SI	270 (98)	329 (41)		181 (96)	182 (96)	
Positive lymph node metastasis	208 (76)	173 (26)	< 0.001	130 (69)	130 (69)	1.000
Histological differentiation type ^a			< 0.001			0.901
Differentiated	218 (79)	722 (90)		147 (78)	146 (78)	
Undifferentiated	59 (21)	81 (10)		41 (22)	42 (22)	
Residual tumor ^b			< 0.001			1.000
R0	249 (91)	775 (97)		176 (94)	176 (94)	
R1	25 (9)	24 (3)		12 (6)	12 (6)	

Data are expressed as median (range) for continuous variables and number (percentage) for categorical variables

BMI body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in metres squared), *ASA* American Society of Anesthesiologists, *CEA* carcinoembryonic antigen, *CA19-9* carbohydrate antigen 19–9, *is/M* tumor in situ or confined to the lamina propria, *SM* tumor confined to the submucosa, *MP* tumor invades the muscularis propria, *SS* tumor invades the subserosa, *SE* tumor invasion is contiguous to the serosa or penetrates the serosa and is exposed to the peritoneal cavity, *SI* tumor invades adjacent structure

^aMissing value in overall cohort: 3

^bMissing value in overall cohort: 10

CEA (carcinoembryonic antigen), CA19-9 (carbohydrate antigen 19–9), tumor size, positive lymph node metastasis, pathological differentiation type, microscopically positive margin (R1), initiation of adjuvant chemotherapy, and over

6 months of adjuvant chemotherapy as significant predictors of RFS in the entire cohort (Table 4). Among these, CA19-9, positive lymph node metastasis, R1 status, and over 6 months of adjuvant chemotherapy were

independently associated with RFS. Furthermore, adjuvant chemotherapy for over 6 months was independently associated with prolonged RFS in the matched cohort [HR, 0.610; 95% confidence interval (CI), 0.437–0.839; $p = 0.002$].

Finally, the efficacy of adjuvant chemotherapy in patient subgroups was analyzed. Adjuvant chemotherapy for over 6 months led to significant improvement in RFS in patients with SS or deeper tumors (HR, 0.626; 95% CI, 0.446–0.865; $p = 0.004$), lymph node metastases (HR, 0.553; 95% CI, 0.377–0.793; $p = 0.001$), and elevated CA19-9 levels (HR, 0.535; 95% CI, 0.331–0.838, $p = 0.006$) (Fig. 3).

Discussion

The rarity of non-ampullary duodenal cancers makes randomized clinical trials that could answer questions regarding diagnosis and optimal treatment challenging. Therefore, treatment strategy is often decided based on individual experience or institutional policy. To improve patient care, we conducted a nationwide survey and collected precise large-scale clinical data from accredited surgical centers in Japan. This study involving 1083 patients that underwent resection of non-ampullary duodenal cancer revealed several important findings.

The 5-year OS in the present study was 70.8%, more favorable than that reported previously [12, 13, 23–27]. This may be because our cohort included 484 patients with relatively early-stage tumors (is/M and SM), accounting for 44.7% of all patients. This is likely because esophagogastroduodenoscopy is a common practice in Japan due to the high incidence of gastric cancer. Furthermore, our study demonstrated that postoperative prognosis depends on tumor depth, suggesting that the optimal treatment may vary according to the depth of invasion, similar to other gastrointestinal cancers.

This study showed that the frequency of lymph node metastasis in each nodal station differed according to the tumor location. Therefore, the optimal surgical procedure for non-ampullary duodenal cancer would depend on the tumor location, depth of invasion, and extent of lymph node involvement.

Patients with is/M tumors are generally considered to have minimal risk of lymph node metastasis. In this study, 1.5% (6/398) of patients with is/M tumors had positive lymph nodes. Therefore, if precise pretreatment determination of tumor depth can be made, the optimal treatment for is/M tumors would be endoscopic resection. If endoscopic resection is not suitable or technically challenging, LR without lymph node dissection may be indicated. For SM tumors, curative-intent surgery with regional lymph

node dissection, mostly PD, may be generally recommended because lymph node metastasis is identified in > 10% of patients. However, pre- and intraoperative assessments of tumor depth and lymph node metastasis are occasionally unreliable, and over- or underestimations may occur. Therefore, if the final pathological examination after endoscopic resection or LR reveals a tumor depth of SM or deeper, a second surgery with lymph node dissection should be considered.

Regarding MP or deeper tumors, we demonstrated the pattern of spread for each nos. according to tumor location. We also determined the benefits of nodal dissection by evaluating the incidence of metastasis at each station and the corresponding 5-year survival rate, irrespective of metastases to other stations. The distribution of lymph node metastasis and therapeutic benefit of nodal dissection for tumors predominantly in the first and second segments were mostly similar. Therefore, PD may be oncologically adequate in these cases. While occasionally performed, DG for tumors predominantly located in the first segment may be insufficient because the metastasis rates and therapeutic value of dissection of the pancreatic nodes and those along the superior mesenteric artery were equivalent to those of infra-pyloric nodes and those along the common hepatic artery. In contrast, PD may be generally recommended for the complete removal of possible lymph node metastasis in third/fourth segment tumors. Pancreatic lymph nodes and those along the superior mesenteric artery are reasonable targets for dissection given the incidence of metastasis, although the apparent therapeutic benefit of dissection of tumors predominantly located in the third/fourth segments seems to be low. In nos. 6, 8, and 12, the rate of metastasis might be underestimated, as the frequency of dissection was very low. The clinical importance of PD is related to local control of the disease as well as comprehensive lymph node staging.

Para-aortic lymph node metastasis is currently considered as distant metastasis in almost all gastrointestinal malignancies. The therapeutic benefit index of para-aortic lymph node dissection was extremely low (0–3.2 in advanced tumors; Table 2). Thus, prophylactic dissection or aggressive resection is not recommended for patients with suspected para-aortic node metastasis. Taken together, this study suggested that PD could be the standard procedure for all cases of advanced non-ampullary duodenal cancer. Further, LR and DG may be tentatively recommended as an alternative option, especially for patients unable to tolerate PD.

The importance and optimal indications of adjuvant chemotherapy for non-ampullary duodenal cancer have not been established. In this study, approximately 25% of patients received adjuvant chemotherapy, mostly for advanced tumors. Since prospective randomized trials to

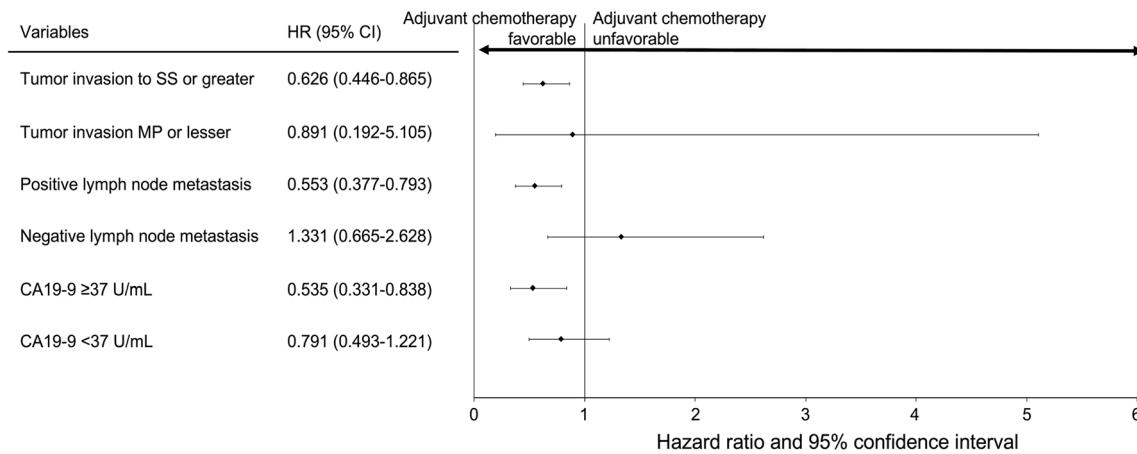


Fig. 3 Forest plot showing subgroup analysis of factors associated with recurrence after surgery. *HR* hazard ratio, *CI* confidence interval, *SS* tumor invades the subserosa, *MP* tumor invades the muscularis propria, *CA19-9* carbohydrate antigen 19-9

been performed in certain cases. Second, the small number of patients meant that we could not evaluate neoadjuvant therapy, which is an important topic in contemporary cancer treatment. Third, the therapeutic efficacy of radiation for non-ampullary duodenal cancer was not evaluated because its use is less common in Japan than in western countries [31]. However, the large-scale data presented in this study may provide useful information when managing this rare disease in daily clinical practice.

In conclusion, this study suggests that PD should be the standard procedure for advanced tumors. Furthermore, adjuvant chemotherapy for > 6 months appears to significantly improve survival. Further multi-institutional investigations are necessary to verify these recommendations.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01841-9>.

Acknowledgements We are grateful to the 114 Japanese institutions that took part in the survey. The order of these institutions listed below was determined according to the number of patients enrolled. Department of Gastroenterological Surgery, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research; Division of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Shizuoka Cancer Center; Department of Surgery, Kansai Medical University; Department of Surgery, Kinki University Faculty of Medicine; Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women’s Medical University; Department of Gastroenterological Surgery (Surgery II), Nagoya University Graduate School of Medicine; Department of General and Gastroenterological Surgery, Osaka Medical College; Second Department of Surgery, School of Medicine, Wakayama Medical University; Department of Gastrointestinal Surgery, Tenri Hospital; Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine; Department of Surgery, Nara Medical University; Department of Gastroenterological Surgery, Toranomon Hospital; Department of Surgery, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University; Department of Gastroenterological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences; Department of Surgical Oncology, Gifu University; Department of Surgery, Saitama Medical Center, Jichi Medical University;

Department of Gastroenterological Surgery, Sendai Kousei Hospital; Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences; Department of Surgery, Ehime Prefectural Central Hospital; Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Life Sciences, Kumamoto University; Department of Gastroenterological Surgery II, Hokkaido University Graduate School of Medicine; Department of Gastroenterological and Pediatric Surgery, Oita University Faculty of Medicine; Department of Gastroenterological Surgery, Hyogo Cancer Center; Department of Surgery, Hokkaido Shokakika Hospital; Department of Gastroenterological Surgery, Ibaraki Prefectural Central Hospital; Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City General Hospital; Division of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, National Cancer Center Hospital East; Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo; Department of Gastroenterological Surgery, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital; Department of Gastroenterological Surgery and Oncology, Kitano Hospital; Department of Surgery, Jichi Medical University; Department of Gastroenterological and General Surgery, School of Medicine, Showa University; Department of Gastroenterological Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine; Department of General Surgery, Toyohashi Municipal Hospital; Department of Gastroenterological Surgery, Aichi Cancer Center Hospital; Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, National Hospital Organization, Fukuyama Medical Center; Department of Surgery, Katsushika Medical Center, the Jikei University School of Medicine; Second Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine; Department of Surgery, Kumamoto Regional Medical Center; Department of Digestive Surgery, Osaka International Cancer Institute; Department of Surgery, Toyonaka Municipal Hospital; Department of Surgery, Division of General and Gastroenterological Surgery, Toho University School of Medicine; Department of Surgery, Fujita Health University; Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital; Department of Surgery, Otsu Red Cross Hospital; Department of Surgery, Kitasato University School of Medicine; Department of Surgery, Kimitsu Chuo Hospital; Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Graduate School of Medicine, Gunma University; Department of Surgery/Gastroenterological Surgery, Nagano Municipal Hospital; Department of Surgery, Hyogo College of Medicine; Department of Surgery, Oita Prefectural Hospital; Department of Surgery, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital; Department of Surgery, Okayama Saiseikai General Hospital; Department of Surgery, Kurume University School of Medicine; Department of Surgery, Kochi Medical School; Department of

Surgery, Iwakuni Clinical Center; Department of Surgery, Southern TOHOKU General Hospital; Department of Surgery, Musashino Red Cross Hospital; Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital; Department of Gastroenterological Surgery, Fukuyama City Hospital; Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, National Hospital Organization Kyushu Medical Center; Department of Surgery, National Hospital Organization, Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center; Department of Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital; Division of gastroenterological surgery, Saitama Cancer Center; Department of Surgery, The Jikei University School Daisan Hospital; Department of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine; Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Department of Surgery, University of Miyazaki Faculty of Medicine; Department of Surgery, JA Hiroshima General Hospital; Department of Gastroenterological Surgery, Kagawa University School of Medicine; Department of Surgery, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital; Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Tochigi Cancer Center; Department of Hepato-Biliary-Pancreatic and Transplant Surgery, Fukushima Medical University; Department of Surgery, National Defense Medical College; Department of Surgery, Yamagata Prefectural Central Hospital; Department of Surgery, Yao Municipal Hospital; Department of Gastroenterological Surgery, Akita University Graduate School of Medicine; Department of Surgery, Iwate Medical University School of Medicine; Department of Surgery, National Hospital Organization, Osaka National Hospital; Department of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital; Department of Surgery, Kyoto Katsura Hospital; Department of Surgery, Kyorin University School of Medicine; Department of Surgery, Keio University School of Medicine; Department of Surgery, Sakai City Medical Center; Department of Digestive and General Surgery, Faculty of Medicine, Shimane University; Department of Biliary-Pancreatic Surgery, Fujita Health University Bantane Hospital; Department of Surgery, Toyama Prefectural Central Hospital; Department of Surgery, Iwaki City Medical Center; Department of Surgery, Kasugai Municipal Hospital; Department of Surgery, Kin-ikyo Chuo Hospital; Department of Surgery, Gunma Saiseikai Maebashi Hospital; Department of Gastroenterological Surgery, Saiseikai Suita Hospital; Department of Gastroenterological Surgery, Hakodate Municipal Hospital; Department of Gastroenterology, Shinshu University Graduate School of Medicine; Department of Surgery and Science, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama; Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences; Department of Gastroenterological Surgery, Hirosaki University School of Medicine; First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Fukui; Department of Surgery, Matsuyama Red Cross Hospital; Department of Gastroenterological, Breast and Endocrine Surgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine; Department of Surgery, JA Onomichi General Hospital; Department of Surgery, Osaka Police Hospital; Department of Surgery, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center; Department of Surgery, Nara Prefecture General Medical Center; Department of Surgery, Japanese Red Cross Maebashi Hospital; Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Transplantation, Ehime University Graduate School of Medicine; Department of Surgery, Hokkaido P.W.F.A.C. Sapporo Kosei General Hospital; Department of Surgery, Niigata Prefectural Central Hospital; Department of Surgery, Niigata Prefectural Shibata Hospital; Department of Surgery, Kansai Rosai Hospital; Department of Surgery Nagoya Central Hospital; Hepatobiliary-Pancreatic and Transplant Surgery, Mie University Graduate School of Medicine; Department of Gastroenterological Surgery, Yokohama City University Graduate School of Medicine; First Department of Surgery, Yamagata University Graduate School of Medical Science; Department of Gastroenterological Surgery, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center. We also would like to express our sincere

appreciation to the Japan Duodenal Cancer Guideline Committee and many doctors related to this research opportunity.

Author contributions All authors equally took part in the conception of the study. KN drafted the manuscript. MS supervised the writing of the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript and unanimously agreed to be accountable for all aspects of the work and to ensure that any questions related to the accuracy or integrity of any part of the report are appropriately investigated and resolved.

Funding This work was supported by the Health and Labor Sciences Research Grant (grant number H29-GANTAIKAKU-IPPAN-013). The funders had no role in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the article for publication.

Declarations

Conflict of interest The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

- Buchbjerg T, Frstrup C, Mortensen MB. The incidence and prognosis of true duodenal carcinomas. *Surg Oncol*. 2015;24(2):110–6.
- Aparicio T, Zaanen A, Mary F, et al. Small bowel adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin N Am*. 2016;45(3):447–57.
- Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, et al. Surgical procedure depending on the depth of tumor invasion in the duodenal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(3):224–31.
- 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(2):573–80.
- Kohga A, Yamamoto Y, Sano S, et al. Surgical strategy for T1 duodenal or ampullary carcinoma according to the depth of tumor invasion. *Anticancer Res*. 2017;37(9):5277–83.
- Rangelova E, Blomberg J, Ansorge C, et al. Pancreas-preserving duodenectomy is a safe alternative to high-risk pancreatoduodenectomy for premalignant duodenal lesions. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(3):492–7.
- Sakamoto T, Saiura A, Ono Y, et al. Optimal lymphadenectomy for duodenal adenocarcinoma: does the number alone matter? *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3368–75.
- Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D, et al. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2000;179(1):37–41.
- Singhal N, Singhal D. Adjuvant chemotherapy for small intestine adenocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005202.pub2>.
- Overman MJ, Kopetz S, Lin E, et al. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine. *Acta Oncol (Madr)*. 2010;49(4):474–9.
- Ye X, Zhang G, Chen H, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant therapy for small bowel adenocarcinoma. *PLoS ONE*. 2018;13(8):1–12.
- Li D, Si X, Wan T, et al. Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: a systematic review. *Asian J Surg*. 2019;42(1):46–52.
- 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;25(9):2681–92.

14. Cecchini S, Correa-Gallego C, Desphande V, et al. Superior prognostic importance of perineural invasion vs. lymph node involvement after curative resection of duodenal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(1):113–20.
15. Solaini L, Jamieson NB, Metcalfe M, et al. Outcome after surgical resection for duodenal adenocarcinoma in the UK. *Br J Surg.* 2015;102(6):676–81.
16. Jiang QL, Huang XH, Chen YT, et al. Prognostic factors and clinical characteristics of patients with primary duodenal adenocarcinoma: a single-center experience from China. *Biomed Res Int.* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/6491049>.
17. 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(4):380–6.
18. Classification of pancreatic carcinoma fourth English Edition; 2017.
19. Clavien PA, Sanabria JR, Mentha G, et al. Recent results of elective open cholecystectomy in a North American and a European center. Comparison of complications and risk factors. *Ann Surg.* 1992;216(6):618–26.
20. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13.
21. Sasako M, McCulloch P, Kinoshita T, et al. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer. *Br J Surg.* 1995;82(3):346–51.
22. Yamashita H, Seto Y, Sano T, et al. Results of a nation-wide retrospective study of lymphadenectomy for esophagogastric junction carcinoma. *Gastric Cancer.* 2017;20(s1):69–83.
23. Poultsides GA, Huang LC, Cameron JL, et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(6):1928–35.
24. He J, Ahuja N, Makary MA, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB.* 2014;16(1):83–90.
25. Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, et al. 15-year experience with surgical treatment of duodenal carcinoma: a comparison of periampullary and extra-ampullary duodenal carcinomas. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(4):682–91.
26. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg.* 2000;135(6):632–5.
27. Gibbs JF. Duodenal adenocarcinoma: Is total lymph node sampling predictive of outcome. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(4):354–5.
28. Ecker BL, McMillan MT, Datta J, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis. *Cancer.* 2016;122(5):693–701.
29. 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(6):967–76.
30. Kitahara H, Honma Y, Ueno M, et al. Randomized phase III trial of post-operative chemotherapy for patients with stage I/II/III small bowel adenocarcinoma (JCOG1502C, J-BALLAD). *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(3):287–90.
31. Lim YJ, Kim K. Effect of postoperative radiotherapy on survival in duodenal adenocarcinoma: a propensity score-adjusted analysis of surveillance, epidemiology, and end results database. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(3):473–81.

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

[資料 8]

別記様式第2号の6（2017年12月26日版）

本邦における十二指腸癌に対する切除術式、リンパ
節郭清範囲、周術期化学療法の実態と解剖学的部位
別のリンパ節転移率に関する観察研究実施計画書
(Ver.1.7.1)

研究計画書

(観察研究)

研究責任者：

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授 小寺 泰弘
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地
TEL：052-744-2245 FAX：052-744-2255
ykodera@med.nagoya-u.ac.jp

研究事務局：

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 病院講師 林 真路
〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地
TEL：052-744-2245 FAX：052-744-2255
suguru@med.nagoya-u.ac.jp

I 課題名

和文：本邦における十二指腸癌に対する切除術式、リンパ節郭清範囲、周術期化学療法の実態と解剖学的部位別のリンパ節転移率に関する観察研究

英文：Study on rate of regional lymph node metastasis and level of lymph node dissection in resected duodenal cancer in terms of tumor location, postoperative prognosis, and perioperative treatment

II 研究組織

1 研究代表者（所属・職名・氏名）

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学・教授・小寺泰弘

2 研究責任者（所属・職名・氏名）

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学・教授・小寺泰弘

3 研究分担者（所属・職名・氏名）

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 病院講師 林 真路

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 病院講師 高見秀樹

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 助教 猪川祥邦

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 病院助教 田中伸孟

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 病院助教 栗本景介

4 共同研究者（所属・職名・氏名）

一般社団法人・日本消化器外科学会・データベース管理運営委員

一般社団法人・National Clinical Database (NCD)

III 研究等の概要

<研究の背景>

定義と疫学

原発性小腸癌は十二指腸乳頭部癌を除く原発性十二指腸癌、原発性空腸癌および、原発性回腸癌の総称である。原発性小腸癌のうち、小腸腺癌は全悪性腫瘍のうちの0.5%以下、全消化管悪性腫瘍のうちでも5%以下とされる希な悪性腫瘍である。欧米諸国における小腸腺癌の年間発症率は0.22人/10万人から0.57人/10万人と極めて希な腫瘍であり、希少がん（年間発症率：6人未満/10万人）に該当する(1-3)。なお、小腸腺癌の原因は不明であり、リスク因子として、クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患や、家族性大腸腺腫症、ポイツィエガス症候群・リンチ症候群などの遺伝性腸疾患が報告されている(4, 5)。原

発性小腸癌の中でも原発性十二指腸癌は全消化管癌のうち、約0.3%とされ、小腸癌の中でも25~45%とさらに低頻度の疾患である(1)。原発性十二指腸癌の初期症状は嘔吐や腹痛が多いものの、特有の症状はない。占拠部位については諸家の報告で、球部(第Ⅰ部):27.9~29%、下行部(第Ⅱ部):57.4~62%、水平部(第Ⅲ部):7.4~10%、上行部(第Ⅳ部):0~5.9%、と報告されており、多くは球部、下行部に発生し、水平部以下では極端に発生頻度が低くなっている(6, 7)。これは十二指腸水平部・上行部が通常内視鏡検査の範囲外であり、これら部位の病変は進行増大した段階で発見される場合が多いためとされる。現在十二指腸癌を含め、小腸癌に関する取り扱い規約は存在しない。十二指腸癌を除く小腸癌に対しては大腸癌取り扱い規約が準用されているが、原発性十二指腸癌については腫瘍の取り扱いについてまとまった報告は極めて少なく、十二指腸癌の所属リンパ節や至適郭清範囲は定義されていないのが現状である。

十二指腸癌の治療

希な腫瘍である小腸癌はこれまでに第Ⅲ相臨床試験によって検証された標準治療は存在しない。十二指腸癌においても同様で、標準化された治療は存在しないものの、遠隔転移を伴わない十二指腸癌については根治目的に切除が行われている(8)。切除術式については、内視鏡を中心とした画像診断によって腫瘍の深達度が粘膜内に留まると診断された場合では内視鏡的腫瘍切除が行われる。内視鏡的切除対象外の十二指腸癌については、腫瘍主座とリンパ節転移の有無に応じて十二指腸局所切除、十二指腸部分切除、臍頭十二指腸切除などが施行されるが、進行例では十分なリンパ節郭清を行う観点から臍頭十二指腸切除術が選択されることが多い(9)。第Ⅰ部あるいは第Ⅲ/Ⅳ部に発生した症例では胃切除術や十二指腸の分節切除術などの縮小手術も報告されているが、至適リンパ節郭清範囲は明らかでなく、術者の判断や各施設の方針で郭清範囲が定められている(10)。

十二指腸癌を含む小腸腺癌の周術期補助療法としての標準治療は存在せず、根治的切除が得られた後の術後補助化学療法のエビデンスも乏しい(11)。一般的に、小腸癌に対して術後補助化学療法は行われず、経過観察されていると考えられる。現在小腸癌に対する根治術後の補助化学療法の臨床試験が進行中である(BALLAD試験、JCOG1502C [J-BALLAD]) (12)。なお、遠隔転移を伴う小腸癌や、術後再発小腸癌について一般的には全身化学療法が行われる(13)。過去の複数の報告で大腸癌の治療レジメンであるFOLFOXやCapeOX療法などのフツ化ピリミジンおよびオキサリプラチン併用療法が有効であるとされているが、現在本邦において小腸癌に対し、保険償還されている薬剤は存在しない(14, 15)。

<研究の意義>

現在厚生労働省・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十二指腸癌ガイドライン委員会が設置され、ガイドライン作成が進められている。本研究においては、十二指腸癌の局在、腫瘍深達度と周囲のリンパ節転移頻度を明らかにすることで、未だ不明な点の多い十二指腸癌の所属リンパ節を定義することを目的とし、至適郭清範囲を決定することで真の意味での「標準手術」を確立する重要なデータとなりうると期待される。このデータがガイドラインの作成および、今後の改訂において十分な示唆を与えることになり、十二指腸癌診療に対する治療提案の一助となる可能性がある。

<研究の目的>

各種画像診断により切除可能と診断され、根治術として臍頭十二指腸切除（亜全胃温存臍頭十二指腸切除、幽門輪温存臍頭十二指腸切除および、臍全摘を含む）が施行された原発性十二指腸癌（十二指腸乳頭部癌および十二指腸神経内分泌腫瘍を除く上皮性悪性腫瘍）を対象とする。NCDデータベースを用い、過去の該当期間にNCDに登録された十二指腸癌に対して後ろ向きの全国調査を行い、追加情報として郭清された周囲リンパ節におけるリンパ節の転移割合を解析し、原発性十二指腸癌の所属リンパ節と局在における至適郭清範囲、およびリンパ節転移の予後への影響について検討する。

<研究の科学的合理性の根拠>

原発性十二指腸癌は、全消化管悪性腫瘍の内でも、0.5%以下と頻度の少ない疾患であり、腫瘍深達度に関連したリンパ節転移頻度、範囲などを踏まえた所属リンパ節や郭清範囲について定義されていない。十二指腸癌の予後規定因子は報告例により異なるが、リンパ節転移の有無と壁深達度が重要とされる(16, 17)。Sarela らはリンパ節転移の有無が予後規定因子であったとした上で、15 個以上のリンパ節採取でより有意差を認めたと報告している(18)。十二指腸癌の局在は、球部：27.9~29%、下行部：57.4~62%、水平部：7.4~10%、上行部：0~5.9%と報告されており、その多くは球部、下行部に発生し、水平部以下では極端に発生頻度が低くなっている。山内らによれば医学中央雑誌で1984~2009年までの間、24例の原発性十二指腸水平部癌切除例を検討したところ、男女比は約17:3、平均年齢61.5歳(41~90歳)、腫瘍最大径の平均は4.6cm(0.3~8.4cm)であったとしている(19)。腫瘍の深達度は記載があった19例中、粘膜内癌が5例(26.3%)あり、それ以外は全て漿膜浸潤以深(s:6例[31.6%]、漿膜外露出:2例[10.5%]、他臓器浸潤:6例[31.6%])であった。漿膜下以深(SS以深)に進展した症例でリンパ節転移の記載があった13例中11例(84.6%)に転移を認め、特にNo.14リンパ節への転移を5例(38.5%)と高率に認めたとし

ている。また No.13、No.17 リンパ節転移を認めた症例が3例あったが、いずれも膵頭部浸潤を認めたとのことだった。猪瀬らによれば、予後規定因子の単変量解析では症状の有無、腫瘍マーカー上昇の有無、壁深達度、膵浸潤の有無、リンパ節転移の有無において有意差を認めたと報告しており、十二指腸癌のリンパ節転移は No.13、17、14 に転移が多くみられたが、No.6、8 や球部では No.9、12、3、4 にも転移を認め、十二指腸乳頭部癌に準じた所属リンパ節郭清のみでは不十分な可能性があるとして指摘している(7)。さらに、リンパ節転移個数では7個以下：8個以上～10個以下：11個以上において5年累積生存率に有意差を認め、リンパ節転移個数も予後規定因子になりうると報告している。以上から、深達度に応じた術式選択に関して、粘膜癌ではリンパ節転移は見られず、内視鏡的粘膜切除や十二指腸局所切除などの縮小手術が可能で、一方深達度SS以深の進行癌では膵頭十二指腸切除を標準術式とし、十二指腸乳頭部癌に準じた領域リンパ節郭清に加え No.6、8、9、12 なども郭清範囲に含まれる可能性がある。さらに、水平部～上行部の進行癌に対しては腸管近傍のリンパ節郭清のみでは不十分な可能性も否定できない。

以上のように希少癌である十二指腸癌のリンパ節転移・至適郭清範囲に関して、少数例の報告が中心であり、予後との関連を含めて高いレベルのエビデンスは乏しく、全国的なビッグデータを用いた研究が切望されている。NCDデータベースを用いたall Japanの本研究は十二指腸癌の解剖学的局在、腫瘍深達度と周囲のリンパ節転移頻度を明らかとすることで、未だ不明な点の多い十二指腸癌において所属リンパ節を定義し、至適郭清範囲を決定することで真の意味での“標準”手術を確立する重要なデータになりうると期待される。なお、十二指腸乳頭部癌は本邦では胆道癌に分類され、WHO分類では小腸癌を経て独立した疾患として分類されるなど由来組織を含む疾患概念が明確に定まっていないため、また、十二指腸神経内分泌腫瘍は内分泌細胞由来であり、従来カルチノイドとして扱われてきたものが2000年よりWHOによって消化管領域はneuroendocrine tumorとして臓器に関わらず統一して扱うと定められるなど、本研究で対象とする小腸癌（腺癌）の一種である原発性十二指腸癌とは疾患概念が異なるため両者とも研究対象から除外する。

<研究の対象>

1 研究対象者の選択基準

- NCDデータベース（2018年度から2021年度）に登録された診断分類、大分類【C00-D48 新生物】中分類【C17 小腸の悪性新生物】小分類【C17.0 小腸の悪性新生物、十二指腸】、小分類【C17.8 小腸の悪性新生物、小腸の境界部病巣】および、小分類【C17.9 小腸の悪性新生物、小腸、部位不

明】で登録された症例で根治手術として膵頭十二指腸切除（亜全胃温存膵頭十二指腸切除、幽門輪温存膵頭十二指腸切除および、膵全摘を含む）が施行された十二指腸癌（十二指腸上皮系悪性腫瘍）全症例を対象とする。なお、十二指腸乳頭部癌および十二指腸神経内分泌腫瘍は除外する。※別表1参照

- 上記診断分類で抽出された十二指腸癌に対し、NCDデータベース（2018年度から2021年度）に登録された NCD術式【OQ0269】、【NQ0521】、【OQ0271】、【OQ0272】、【NQ0580】、【OT0154】、【OQ0275】、【NQ0729】が根治目的に施行された全症例を対象とする。※別表2参照
- 十二指腸癌は腫瘍の中心が十二指腸（十二指腸球部からトライツ靭帯付着部まで）に存在する（術前治療を行った場合は治療前の診断を優先する）ものとする。なお、本研究における腫瘍の中心とは、上皮内進展を除いて肉眼的に最深部と考えられる部位を加味して判断する。
- 術後病理診断で十二指腸原発の上皮性悪性腫瘍（神経内分泌腫瘍除く）と診断されたものとし、膵浸潤を伴った場合は、組織学的に分化型腺癌からなる粘膜内癌成分が確認可能だった病変を十二指腸癌として扱う。

2 除外基準

- 基本的には該当期間に十二指腸癌に対する上記手術治療が行われた全症例を対象とする。ただし、本人・家族の申し出などにより研究責任者・研究分担者が不適切と判断した患者は除外する。

3 目標症例数

本研究は本邦において該当期間中、十二指腸癌に対して施行された膵頭十二指腸切除（亜全胃温存膵頭十二指腸切除、幽門輪温存膵頭十二指腸切除および、膵全摘を含む）全症例を対象とした後ろ向き観察研究である。したがって、症例数は NCD データベースに登録された該当期間中対象手術数と一致し、目標症例数の個別設定はない。

4 取得する試料・情報

A. 人体から取得される試料

本研究では登録者から研究目的の試料を採取しない

B. 収集する情報等

既存情報

■診療目的で採取された既存情報

[基本情報]

患者生年月日、患者性別、入院日、入院時診断、原疾患、手術日、癌化学療法、放射線療法、糖尿病、術前1年以内の喫煙、喫煙歴、飲酒習慣、長期的ステロイド投与、体重減少等

[手術関連情報]

術式、ASA-PS 分類、手術時間、術中出血量、術中輸血の有無、腫瘍の性状、悪性腫瘍の部位、原発部位、T、N、M、癌の遺残（R）、腹腔鏡使用の有無、内視鏡使用の有無、再建術式、周辺臓器の合併切除、リンパ節郭清範囲・個数、術後30日以内の再手術、術後30日転帰、術後有害事象およびその重症度分類（Clavien-Dindo 分類に基づく）、再手術、縫合不全、腓液瘻、胃内容排出遅延、胆汁瘻、腸閉塞、その他合併症、退院日等

□研究目的で採取された既存情報

本研究では新規研究目的の既存情報を採取しない

□新規情報

本研究では新規研究目的の新規情報を採取しない

- 上記情報等の収集期間 2020年4月1日～ 2022年3月31日
- 情報等の保管場所
各施設で入力された本研究に関連する NCD 登録情報は、NCD のサーバーで管理される。

<研究期間>

実施承認日～2027年3月31日

<研究方法>

症例選択

登録された診断分類、大分類【C00-D48 新生物】中分類【C17 小腸の悪性新生物】小分類【C17.0 小腸の悪性新生物、十二指腸】、小分類【C17.8 小腸の悪性新生物、小腸の境界部病巣】および、小分類【C17.9 小腸の悪性新生物、小腸、部位不明】で登録された症例で根治手術として膵頭十二指腸切除（亜全胃温存膵頭十二指腸切除、幽門輪温存膵頭十二指腸切除および、膵全摘を含む）が施行された十二指腸原発上皮系悪性腫瘍の全症例を対象とする。なお、十二指腸乳頭部癌および十二指腸神経内分泌腫瘍は除外する。ただし現在、NCD に登録されている術前、術中、術後情報では郭清リンパ節範囲・転移リンパ節の場所・個数、予後などの詳細な解析が困難であるため、手術症例を登録した施設に依頼し、

追加の臨床病理情報について NCD 登録システム内に設置される CRF を用いて収集し、集積したデータを、後方視的に解析する。

試料・情報の提供の概要

NCD の参加施設 5,248 施設（2019 年 8 月 1 日現在）の中で、十二指腸癌に対する該当手術治療を行った施設より、本研究の計画書に基づき、NCD データベースから拾い上げられた登録症例の電子カルテ内にある各種臨床情報、画像検査所見、病理所見などの情報の提供を CRF によって受ける。

他機関から提供を受ける試料・情報の取得の経緯

NCD の参加施設 5,248 施設（2019 年 8 月 1 日現在）の中で、十二指腸癌に対する手術治療を行った施設より、本研究の計画書に基づき、NCD データベースから拾い上げられた登録症例の電子カルテ内にある各種臨床情報、画像検査所見、病理所見などの情報：本研究の計画書に沿って、同施設・機関の担当者によって取得された、2018 年度から 2021 年度までに同施設・機関内において十二指腸癌に対する該当手術を施行した対象症例が 2012 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日までに受診した際の電子カルテに記載されたもの。

試料・情報の提供を受ける場合の記録の作成（代用）方法

情報の提供を受ける都度、①共同研究機関の名称・研究責任者の氏名等、②提供元の機関における取得の経緯、③情報の項目、④共同研究機関の所在地等が記載された記録を作成する。術後経過情報については、手術から 3 年および 5 年経過した時点での生死、再発有無、最終生存確認日、再発日、死亡日の情報を上記方法で収集する。術後 3 年および 5 年時点で該当期間未経過例については該当年数経過時の上記転帰情報を CRF により収集する。

手術後退院時

- 術式、手術時間、術中出血量、輸血の有無
- 切除標本病理所見
- 術後合併症の有無とそのGrade（Clavien-Dindo分類）(20)
- 術後入院期間等

退院後

胸腹部造影CT（造影剤が使用できない場合は単純CT・MRI等でも可）：術後3年間に行われた検査結果をもとに再発転移有無を確認する。

追跡調査時

追跡可否、生存転帰、生存転帰詳細、死亡日、最終生存確認日、術後90日以

内の補助化学療法を除く十二指腸癌に対する治療介入、再発転帰、再発日、再発部位等

スタディカレンダー

情報収集スケジュール (●：必須項目、(-)：不要項目)

期 検査項目	実施時	観察期間中	
	登録時	術後3年目	術後5年目
術前臨床情報	●	(-)	(-)
画像検査所見	●	(-)	(-)
血液検査所見	●	(-)	(-)
病理検査所見	●	(-)	(-)
予後転帰情報	(-)	●	●

エンドポイントの定義

本研究では主要評価項目を各リンパ節の転移割合、副次評価項目を無再発生存期間（RFS）、全生存期間（OS）、各リンパ節の郭清効果index（転移割合×転移例での5年生存率）、R0切除割合、術後合併症、再発部位とする。

各リンパ節の転移割合

郭清された各リンパ節において、組織学的に転移の見られた症例の割合を算出する。非郭清症例は転移割合の分母に含めない。

無再発生存期間（RFS）

手術日を起算日として、再発もしくは死亡のうち早いほうまでの期間とする。無再発例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で無再発が確認された最終日をもって打ち切りとする。

全生存期間（OS）

登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

各リンパ節の郭清効果index

(転移割合) × (転移例での5年生存率) を算出し評価する。なお、非郭清症例は転移割合の分母に含めない。

R0切除割合

全手術症例を分母として、腫瘍残存の割合を求める。

術後合併症

全手術症例を分母として、術中・術後早期（初回退院まで）・術後晚期（初回退院後）の有害事象についてそれぞれClavien-Dindo分類（grade II以上を対象とする）による最悪のグレードの頻度を求める。またすべての原因による死亡症例について、その原因と死亡割合を求める。

再発部位

再発部位とその頻度を求める。

<研究に参加した場合と参加しなかった場合の違い>

本研究で使用する情報は通常の臨床経過で得られる情報のみを利用し、研究のための新規追加情報は取得しない。また、本研究において対象者から採取する試料は存在しないため、研究参加・不参加によって何らの違いも生じない。

<共同研究機関>

一般社団法人・日本消化器外科学会のデータベース管理運営委員会が主体となり、NCDと協力して研究を実施する。

<外部委託>

本試験の解析については外部委託を行わない

IV 研究の実施場所

名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学教室内

V 実施に際しての倫理的配慮について

V - 1 <インフォームド・コンセントについて>

説明の方法

- 文書を用いる。
- 説明の内容と同意の記録を作成する。
- 適切な同意を取得する
- 同意を取得しない。

理由:各NCD参加施設では、各施設の倫理委員会又は施設長の承認を得た上で、オプトアウト方式でデータ提供を行っている。本研究での既存データ解析、および追加情報収集・解析については、上記NCD事業に含まれる内容であり、新たに患者から個別にインフォームド・コンセントを受ける必要はないと考える。

説明書・同意書の保管場所及び保管方法

NCDでは対象者識別のための対応表を保有せず、データは連結可能匿名化情

報として登録される。個人情報 は NCD 内にて NCD プライバシーポリシー (<http://www.ncd.or.jp/privacypolicy/>) に従い厳重に保管・管理される。なお本研究で利用するデータは匿名化されたもの(特定の個人を識別できないもの)に限る。

本研究は今後も本邦の消化器外科手術の診療情報を発信するため、継続されるものであり、情報廃棄の時期は設定されない。

日本消化器外科学会は、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」第 121(4)(3)の規定に基づき、ホームページに第 124①から④までの事項(本計画書)を公開する。また、情報提供施設は、本研究についての情報をホームページおよびポスター掲示で公開する。登録対象者およびその関係者が拒否できる機会を保障する。なお、本体事業(NCDのデータ収集)に関してはその過程でインフォームド・コンセントが得られている。(オプトアウトにて対応)

NCDは保有するデータの対象者識別のための対応表を保有せず、本研究で利用するデータは匿名化されたもの(特定の個人を識別できないもの)に限る。なお、情報提供施設において、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」第 121(3)アウの規定に従い、氏名、住所、診察券番号等、その記述単体で特定の研究対象者を直ちに判別できる記述との対応表が作成、保管される。

本研究は全国の医療機関から既存情報の提供を受けて実施する。本研究を実施するにあたり、名古屋大学大学院・医学系研究科・医学部附属病院倫理審査委員会で審査・承認を得た上で、日本消化器外科学会理事長の許可を受けることとする。

V - 2 <個人情報の取り扱いについて>

1 個人情報保護の具体的方法

「匿名化」を行い、個人情報を保護する(対応表を作成する)

「匿名化」を行い、個人情報を保護する(対応表を作成しない)

NCDでは対象者識別のための対応表を保有せず、データは連結可能匿名化情報として登録される。個人情報 は NCD 内にて NCD プライバシーポリシー (<http://www.ncd.or.jp/privacypolicy/>) に従い厳重に保管・管理される。なお本研究で利用するデータは匿名化されたもの(特定の個人を識別できないもの)に限る。

その他(具体的に: _____)

2 個人情報管理者が必要な場合

- 個人情報管理者の設定の必要なし
- 個人情報管理者の設定の必要あり

V - 3 <同意の撤回>

同意撤回のための情報公開の有無

研究責任者は、研究対象者からのオプトアウトの機会を確保するため、名古屋大学大学院医学系研究科・消化器外科学教室ホームページ内に、本計画書の概要を記載する（掲載期間：倫理審査委員会承認日～2027年4月1日）。また、日本消化器外科学会は、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」第12 1(4) (3)の規定に基づき、ホームページに第12 4①から④までの事項（本計画書）を公開し、登録対象者およびその関係者が拒否できる機会を保障する。

研究途中に同意が撤回された場合、当該患者の研究を中止し、同患者の研究資料をすべて廃棄する。同意が撤回された場合においても、当該患者に対する治療に不利益が生じないように、診療を行う。また、解析結果は日本消化器外科学会データベース委員会および日本消化器外科学会の承認を得て、「NCD データを活用した研究」として、日本消化器外科学会のHP上で公開する。また、英文誌、および関連学会で一般に公表する。

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

- A 下記特例を対象にしない。
- B 未成年者
- C 十分な判断力がない成年者
- D 意識のない成年者
- E 病名に対する配慮が必要な成年者
- F その他（ ）

V - 5 <研究結果に関する情報公開の方法>

1 研究対象者らへの開示について

本研究結果は原則的に当該患者への個別開示予定はない。

2 研究結果の社会への公表について

共同研究者と協議の上、報告をまとめ公表する。解析結果は日本消化器外科学会データベース委員会および日本消化器外科学会の承認を得て、「NCD データを活用した研究」として、日本消化器外科学会のHP上で公開する。また、英文誌、および関連学会で一般に公表する。なお、本研究は、介入を行う研究では無いため、臨床研究公開データベースへの登録は行わない。

V - 6 <謝礼・手当>

本研究対象者に対する謝礼等はない。

V - 7 <費用負担>

本試験の治療は、保険償還された薬剤を用いた日常診療の範囲内で行われるものである。したがって試験参加中の手術、薬剤、検査を含む診療費は、全て試験に参加する患者の保険診療および自己負担によって支払われるため、追加の費用負担は発生しない。

VI 既存試料・情報の利用

VI - 1 関連する試料・情報の収集と提供について

あり なし

背景因子：性別、年齢、病名、身長、体重、合併症、現病歴（手術歴を含む）、既往歴

治療前情報：画像診断所見、血液学的検査（白血球数、好中球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数）、生化学検査（総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、電解質（Na、K、Cl）、CRP、血糖）、腫瘍マーカー（CA19-9、CEA（必要に応じて））、胸部単純X線検査、CT検査、手術前治療有無、手術前治療内容、手術前治療期間等

治療後情報：手術術式、手術時間、術中出血量、術後病理検査結果、術後治療有無、術後治療内容、再発有無、再発日、再発部位、生死、最終生存確認日等

VI - 2 人体から取得された試料の使用について

人体から取得された試料を用いない
人体から取得された試料を用いる

VI - 3 研究に使用する情報について

1 使用に関する同意の有無

取得している。
過去に取得していないが新たに同意を得る。
過去に取得していないし、新たに同意を得ない。

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

匿名化されているもの
匿名加工情報又は非識別加工情報であること

本研究では NCD において登録資料の解析内容を検討し、集計・解析を行う。

解析担当者は匿名化された登録データを用いて解析を行う。したがって、研究代表者及び研究担当者が使用するデータは集計・分析後の統計情報のみであり、個々の個人情報を受領しない。

3 当該既存情報が2に該当しない場合

3 - 1

- 別の研究において同意を得た情報である。
- 当該同意が当該研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められる。
- 研究情報を公開する。

3 - 2

- 社会的に重要性の高い研究である。
- 研究情報を公開する。
- 試料提供者が拒否する機会を保障する。

VI - 4 所属機関外からの既存試料・情報の収集の有無

なし

あり

ありの場合

■既存試料・情報の受領に関する記録

- ① 提供元及び提供先の機関の名称：NCD登録参加施設
- ② 提供元及び提供先機関の研究責任者の氏名：各施設の責任者
- ③ 試料・情報の項目：補足1および補足2に記載
- ④ 試料・情報の取得の経緯：NCDの参加施設5,248施設（2019年8月1日現在）の中で、十二指腸癌に対する手術治療を行った施設より、本研究の計画書に基づき、NCDデータベースから拾い上げられた登録症例の電子カルテ内にある各種臨床情報、画像検査所見、病理所見などの情報：本研究の計画書に沿って、同施設・機関の担当者によって取得された、2018年度から2021年度までに同施設・機関内において十二指腸癌に対する該当手術を施行した対象症例が2012年4月1日から2022年3月31日までに受診した際の電子カルテに記載されたもの。
- ⑤ （インフォームド・コンセントを取得しない場合）対応表の保管方法：NCDでは対象者識別のための対応表を保有せず、データは連結可能匿名化情報として登録される。

■研究情報を公開する。

VI - 5 所属機関外への試料・情報の提供の有無

■なし

□あり

ありの場合

- 同意を取得する。(文書)
- 同意を取得する。(口頭同意+記録)
- 同意を取得しない。(同意取得が困難) 提供機関の長が提供について把握
 - 匿名化されているもの(特定の個人を識別することができないものに限る)
 - 匿名加工情報又は非識別加工情報(個人情報保護法に定められた方法によって加工されたものに限る)
 - 学術研究の用に供するなど特段の理由があり、研究対象者に公開し、匿名化されているものであること
- 同意を取得しない。(同意取得が困難) 倫理委員会の意見を聴いたうえで提供機関の長が許可
 - 研究情報を公開する。
 - 提供者が拒否する機会を保障する。

□既存試料・情報の提供に関する記録

- ① 提供元及び提供先の機関の名称
- ② 提供元及び提供先機関の研究責任者の氏名
- ③ 試料・情報の項目
- ④ 試料・情報の取得の経緯
- ⑤ (インフォームド・コンセントを取得しない場合) 対応表の保管方法

Ⅶ 期待される研究成果あるいは予測される利益

期待される研究成果: 現在厚生労働省・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十二指腸癌ガイドライン委員会が設置され、ガイドライン作成が勧められている。本研究においては、十二指腸癌の局在、腫瘍深達度と周囲のリンパ節転移頻度を明らかとすることで、未だ不明な点の多い十二指腸癌において所属リンパ節を定義することを目的とし、至適郭清範囲を決定することで真の意味での「標準手術」を確立する重要なデータとなりうると期待される。このデータがガイドラインの作成・今後の改訂において標準治療の提案の一助となる可能性がある。

研究対象者が得られると期待される利益について: 本研究はNCDデータベースに登録された症例の後ろ向き観察研究であり、本研究で対象者に特段の利益・不利益は生じない。

Ⅷ 予測される危険と不利益とそれに対する配慮・補償

Ⅷ - 1 <研究等によって対象者に生じうる危険と不快に対する具体的配慮>

本研究は、登録対象者はすでに診断、治療を受けており、新たに治療診断などの介入は生じない。従って、登録対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益はない。今後の十二指腸癌の外科治療に関する研究ならびに診療の発展に大きく寄与するとともに、国民の健康の向上に大きく貢献すると期待される。

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

本研究は、登録対象者はすでに診断、治療を受けており、新たに治療診断などの介入は生じない。従って、登録対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益はない。今後の十二指腸癌の外科治療に関する研究ならびに診療の発展に大きく寄与するとともに、国民の健康の向上に大きく貢献すると期待される。

Ⅸ 研究終了後の試料・情報の取扱い

あらかじめ定めた時期に廃棄する。

研究対象者の同意を得て、保管する。

(「保管する。」を選択した場合は、下記について記載すること。)

ア 試料等の名称：NCD 登録情報

イ 試料等の保管場所：一般社団法人 National Clinical Database

ウ 試料等の保管責任者：施設の責任者

エ 研究対象者等から得た同意の内容：

「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に基づいて必要なインフォームド・コンセントを行う。日本消化器外科学会は、「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」第12 1(4) (3)の規定に基づき、ホームページに第12 4①から④までの事項(本計画書)を公開する。情報提供施設は、本研究についての情報をホームページおよびポスター掲示で公開する。登録対象者およびその関係者が拒否できる機会を保障する。

なお、本体事業(NCDのデータ収集)に関してはその過程でインフォームド・コンセントが得られている。(オプトアウトにて対応)

オ 保管期間：本研究は今後も本邦の消化器外科手術の診療情報を発信するため、継続されるものであり、情報廃棄の時期は設定されない。

カ 使用方法：今後も本邦の消化器外科手術の診療情報を発信するためにNCD登録情報の解析を行う。

廃棄までの保管期間における匿名化の方法(「廃棄する。」を選択した場合は、削除すること。)

「匿名化」を行い、個人情報保護する(対応表を作成する)

(研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者と、この符号(番号)を結びつける対応表は外部に漏れないように厳重に保管する。多施設共同研究の場合は各施設で管理する。)

■「匿名化」を行い、個人情報を保護する(対応表を作成しない)

(研究対象者のデータや検体から氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく符号又は番号をつけて匿名化を行う。研究対象者と、この符号(番号)を結びつける対応表は作成しない。)

□その他(具体的に:)

バンクへの提供の有無(「廃棄する。」を選択した場合は、削除すること。)

□あり(予定される試料名: バンク名:)

■なし

□未定

X モニタリング・監査

1 モニタリング

□ 行う ■行わない

2 監査

□ 行う ■行わない

X I 研究の資金源・利益相反に関する状況

1 研究の資金源

■その他公的研究費

本研究のためにNCDに支払う費用は厚生労働省がん政策研究事業「希少癌診療ガイドラインの作成を通じた医療提供体制の質向上」より一部または全部負担が可能である(金額、時期については相談を要する)。

2 利益相反

一般社団法人・National Clinical Databaseならびに一般社団法人・日本消化器外科学会からの資金により本研究は運営される。なお、本試験の計画、実施、発表に関して可能性のある利害の衝突はない。利害の衝突とは、研究成果に影響するような利害関係を指し、金銭および個人を含む。

X II 研究対象者等およびその関係者からの相談等への対応

研究分担者あるいは診療担当者は研究事務局に相談内容と対応について確認

し、研究対象者や関係者への適切な対応を行う。

XIII 備考

- 補足1 収集する NCD 情報
- 補足2 既存 NCD 情報に加え本研究で必要な追加情報項目
- 別表1 NCD 診断名、小腸の悪性新生物
- 別表2 NCD 術式 2019 膵頭十二指腸切除（胆管・胆嚢悪性腫瘍除く）
- 別図1 十二指腸外科治療アルゴリズム案

補足1 収集するNCD情報

原疾患

悪性腫瘍の部位

T-原発巣評価

N-所属リンパ節評価

M-遠隔転移評価

腹腔鏡使用の有無

腹腔鏡・詳細

内視鏡使用の有無

再建術式

周辺臓器の合併切除

周辺臓器の合併切除 臓器名

術後有害事象およびその重症度分類

リンパ節郭清

再手術

縫合不全

膵液瘻

胃内容排出遅延

胆汁瘻

腸閉塞

その他合併症

補足2 既存NCD情報に加え本研究で必要な追加情報項目

1) 占拠部位（主な占拠部位）と周在

上部（第Ⅰ部）

下行部（第Ⅱ部）・・・傍乳頭部、乳頭対側

水平部（第Ⅲ部）・・・臍側、遊離側

上行部（第Ⅳ部）

2) 以下のリンパ節における郭清リンパ節個数と転移リンパ節個数

幽門上リンパ節（5）

幽門下リンパ節（6）

左胃動脈幹リンパ節（7）

総肝動脈幹前上部リンパ節（8a）

総肝動脈幹後部リンパ節（8p）

腹腔動脈周囲リンパ節（9）

肝動脈リンパ節（12a）

門脈リンパ節 (12p)
胆管リンパ節 (12b)
上臍頭後部リンパ節 (13a)
下臍頭後部リンパ節 (13b)
上腸間膜静脈に沿うリンパ節 (14v)
上腸間膜動脈近位リンパ節 (14p)
上腸間膜動脈遠位リンパ節 (14d)
大動脈周囲リンパ節 (16)
上臍頭前部リンパ節 (17a)
下臍頭前部リンパ節 (17b)
下臍リンパ節 (18)
空腸間膜リンパ節

3) 浸潤臓器、動脈浸潤

胃、胆管、臍、門脈、動脈、臍外神経叢、小腸、結腸、その他

総肝動脈、固有肝動脈、右肝動脈、左肝動脈、胃十二指腸動脈、上腸間膜動脈、その他

4) 再建方法

Type I、II、III、IV、臍腸吻合・臍胃吻合

5) 化学療法（術前と術後に分けて記載）

実施の有無

レジメン（FOLFOX、FOLFIRI、カペシタビン、テガフル・ウラシル配合剤、S-1、CapeOX、SOX、IRIS、CapeIRI、ベバシズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト、セツキシマブ、パニツムマブ、S-1+シスプラチン、カペシタビン+シスプラチン、ドセタキセル、パクリタキセル、イリノテカン、トラスツズマブ）

6) 術後病理診断

組織型（腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、その他）

腫瘍長径

脈管侵襲（リンパ管）

脈管侵襲（静脈）

7) 術前腫瘍マーカー値（CEA、CA19-9）

8) 手術時リンパ節郭清度 (D0、D1、D2、不明)

※膀胱癌取り扱い規約第7版に準ずる

別表 1

NCD 診断名、小腸の悪性新生物

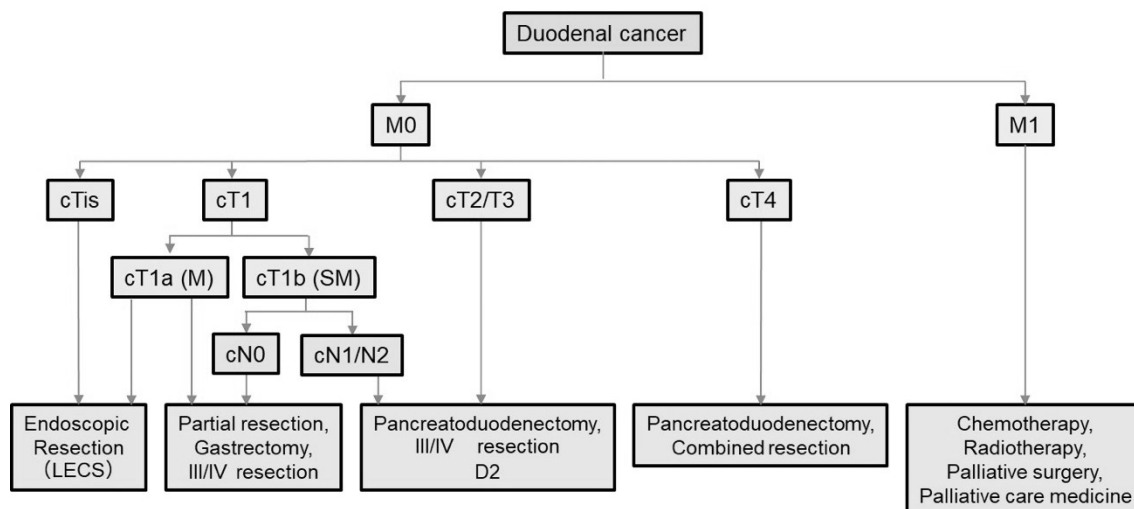
C00-D48	C17			小腸の悪性新生物<腫瘍>
C00-D48	C17	C17.0	C170	十二指腸
C00-D48	C17	C17.1	C171	空腸
C00-D48	C17	C17.2	C172	回腸
C00-D48	C17	C17.3	C173	メッケル<Meckel>憩室
C00-D48	C17	C17.8	C178	小腸の境界部病巣
C00-D48	C17	C17.9	C179	小腸, 部位不明

別表 2

NCD 術式 2019 膵頭十二指腸切除（胆管・胆嚢悪性腫瘍除く）

OQ0269	Q 消化器系	膵頭十二指腸切除術
NQ0521	Q 消化器系	膵頭十二指腸切除術（リンパ節・神経叢郭清を伴う）
NQ0522	Q 消化器系	十二指腸温存膵頭切除術
OQ0271	Q 消化器系	膵頭十二指腸切除術（周辺臓器の合併切除を伴う）
OQ0272	Q 消化器系	膵頭十二指腸切除術（動脈もしくは門脈再建を伴う）
NQ0580	Q 消化器系	膵頭十二指腸切除術（動脈・門脈同時再建を伴う）
OQ0273	Q 消化器系	膵壊死部切除術
OQ0274	Q 消化器系	膵中央切除術
OT0154	T 血管	膵全摘術（動脈もしくは門脈再建を伴う）
OQ0275	Q 消化器系	膵全摘術（血行再建なし）
NQ0729	Q 消化器系	腹腔鏡下膵頭十二指腸切除術

別図1 十二指腸癌外科治療アルゴリズム案



XIV 参考文献

1. Alwmark A, Andersson A, Lason A. Primary carcinoma of the duodenum. *Annals of surgery*. 1980;191(1):13-8.
2. Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J. Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients. *Cancer*. 2004;101(3):518-26.
3. 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(5):724-8.
4. Sigel JE, Petras RE, Lashner BA, Fazio VW, Goldblum JR. Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *The American journal of surgical pathology*. 1999;23(6):651-5.
5. Jun SY, Lee EJ, Kim MJ, Chun SM, Bae YK, Hong SU, et al. Lynch syndrome-related small intestinal adenocarcinomas. *Oncotarget*. 2017;8(13):21483-500.
6. 尾上 俊, 加藤 岳, 柴田 佳, 鈴木 正, 尾上 重, 長澤 圭, et al. 原発性十二指腸癌自験例 10 例の臨床病理学的検討. *日本消化器外科学会雑誌*. 2006;39(8):1458-63.
7. 猪瀬 悟, 土屋 嘉, 野村 達, 梨本 篤, 瀧井 康, 藪崎 裕, et al. 原発性十二指腸癌 27 切除例の臨床病理組織学的検討. *日本消化器外科学会雑誌*. 2010;43(2):135-40.
8. Buchbjerg T, Frstrup C, Mortensen MB. The incidence and prognosis of true duodenal carcinomas. *Surg Oncol*. 2015;24(2):110-6.
9. Lee HG, You DD, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Prognostic factors for primary duodenal adenocarcinoma. *World journal of surgery*. 2008;32(10):2246-52.
10. Cloyd JM, Norton JA, Visser BC, Poultides GA. Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):573-80.
11. Ecker BL, McMillan MT, Datta J, Mamtani R, Giantonio BJ, Dempsey DT, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *Cancer*. 2016;122(5):693-701.
12. Kitahara H, Honma Y, Ueno M, Kanemitsu Y, Ohkawa S, Mizusawa J, et al. Randomized phase III trial of post-operative chemotherapy for patients with stage I/II/III small bowel adenocarcinoma (JCOG1502C, J-BALLAD). *Japanese journal of clinical oncology*. 2018.
13. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, Fogelman D, Morris J, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer*. 2008;113(8):2038-45.
14. Hirashita T, Ohta M, Tada K, Saga K, Takayama H, Endo Y, et al. Prognostic factors

- of non-ampullary duodenal adenocarcinoma. Japanese journal of clinical oncology. 2018;48(8):743-7.
15. Tsushima T, Taguri M, Honma Y, Takahashi H, Ueda S, Nishina T, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. The oncologist. 2012;17(9):1163-70.
 16. Struck A, Howard T, Chiorean EG, Clarke JM, Riffenburgh R, Cardenas HR. Non-ampullary duodenal adenocarcinoma: factors important for relapse and survival. Journal of surgical oncology. 2009;100(2):144-8.
 17. Tran TB, Qadan M, Dua MM, Norton JA, Poultides GA, Visser BC. Prognostic relevance of lymph node ratio and total lymph node count for small bowel adenocarcinoma. Surgery. 2015;158(2):486-93.
 18. Sarela AI, Brennan MF, Karpeh MS, Klimstra D, Conlon KC. Adenocarcinoma of the duodenum: importance of accurate lymph node staging and similarity in outcome to gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2004;11(4):380-6.
 19. 山内 康, 塩見 正, 高木 健, 小林 聡, 世古口 英. 水平部に発生した原発性十二指腸癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(8):2025-30.
 20. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Annals of surgery. 2009;250(2):187-96.

Japan Digestive Disease Week

JDDW 2022 FUKUOKA



W7 非乳頭部十二指腸癌の治療戦略

特別発言

名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学

小寺 泰弘

Japan Digestive Disease Week

JDDW 2022 FUKUOKA



W7 非乳頭部十二指腸癌の治療戦略

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
- 学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少癌領域の人材育成に資する研究

COI

小寺泰弘

奨学寄附金

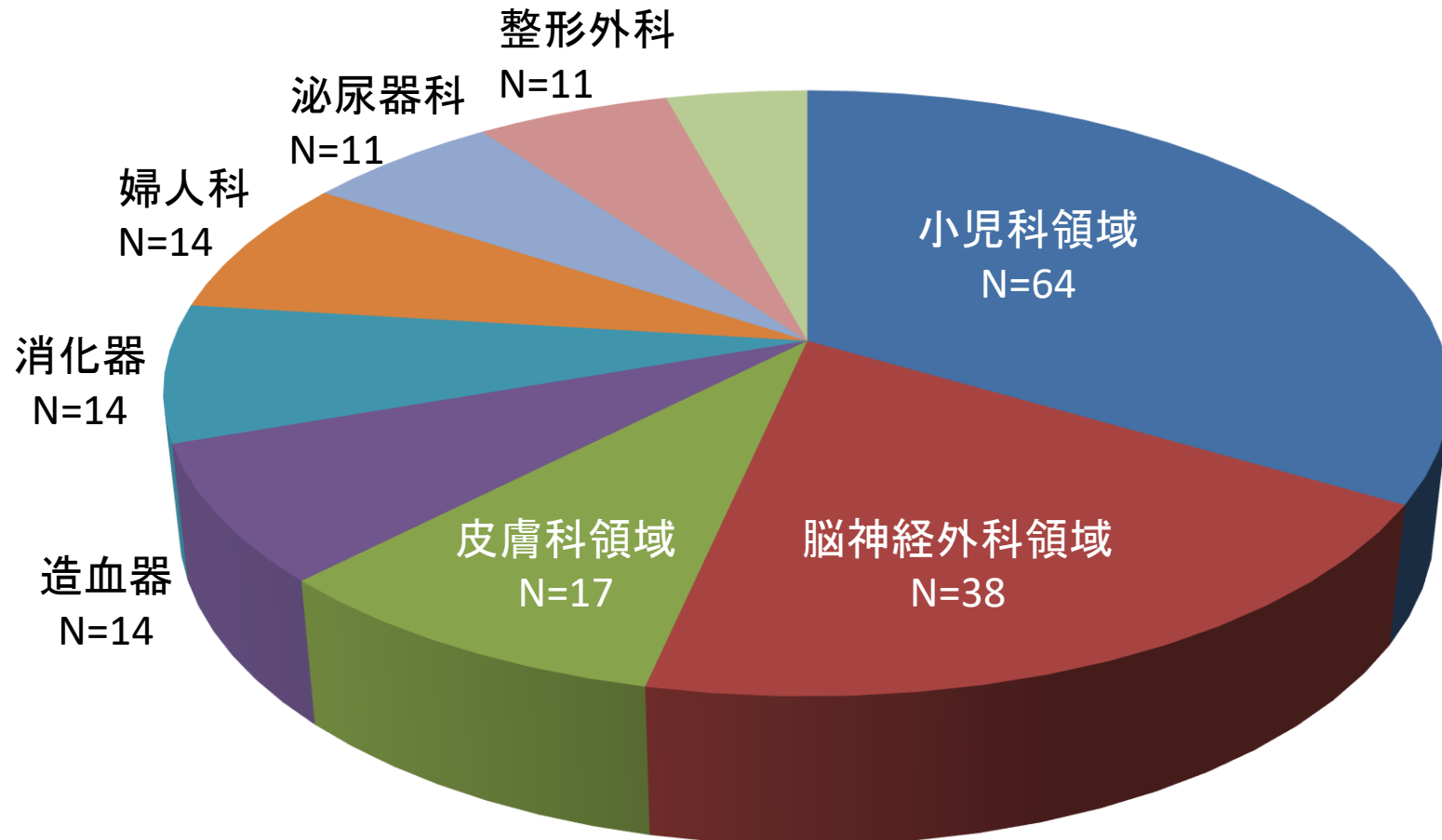
大鵬薬品, 中外製薬, MSD, 第一三共, ヤクルト, リリージャパン,
小野薬品, 日本化薬, 科研製薬, コヴィディエンジャパン, EAファーマ, KCI, マルホ,
EA, 大塚製薬, ツムラ, ノバルティス, 澤井製薬, 武田薬品

講演料

大鵬薬品, 中外製薬, リリージャパン, ジョンソンエンドジョンソン, ヤクルト, 小野薬
品, コヴィディエンジャパン, MSD, 大塚製薬, 武田薬品

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」

希少癌ゆえに薬物療法が承認されていない
(再発時、二次治療での使用)



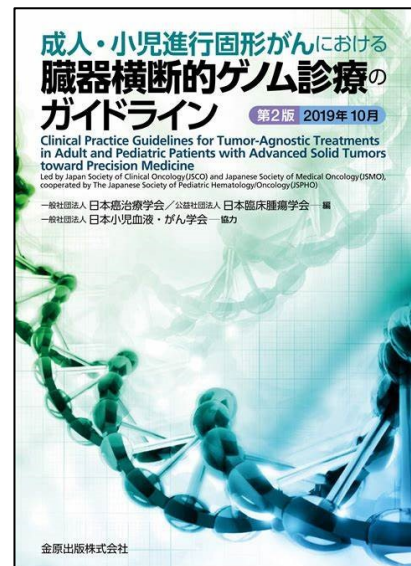
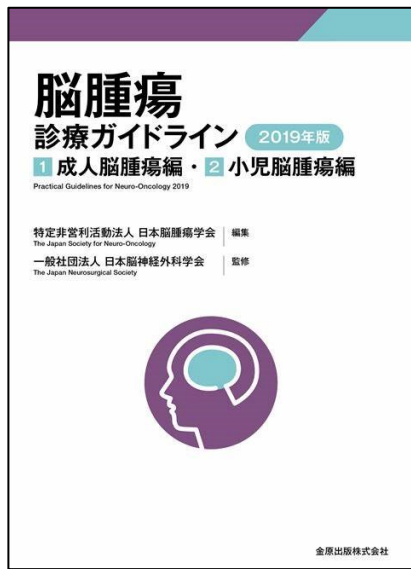
疫学的定義

年間の罹患率が、人口10万人当たり6例未満の癌

概念的定義

希少さゆえにデータ不足で日常診療上問題となる癌

希少癌の定義を満たす癌がすべての癌の22%をしめる
(Gatta G et al. Eur J Cancer 2011;47:2493-511)





REVIEW

Clinical practice guidelines for duodenal cancer 2021

Kenji Nakagawa¹ · Masayuki Sho^{1,2}  · Mitsuhiro Fujishiro¹ · Naomi Kakushima¹ · Takahiro Horimatsu¹ · Ken-ichi Okada¹ · Mikitaka Iguchi¹ · Toshio Uraoka¹ · Motohiko Kato¹ · Yorimasa Yamamoto¹ · Toru Aoyama¹ · Takahiro Akahori¹ · Hidetoshi Eguchi¹ · Shingo Kanaji¹ · Kengo Kanetaka¹ · Shinji Kuroda¹ · Yuichi Nagakawa¹ · Souya Nunobe¹ · Ryota Higuchi¹ · Tsutomu Fujii¹ · Hiroharu Yamashita¹ · Suguru Yamada¹ · Yukiya Narita¹ · Yoshitaka Honma¹ · Kei Muro¹ · Tetsuo Ushiku¹ · Yasuo Ejima¹ · Hiroki Yamaue¹ · Yasuhiro Kodera¹



十二指腸癌

小腸悪性腫瘍は全消化管癌の2%

回腸 > 十二指腸 > 空腸

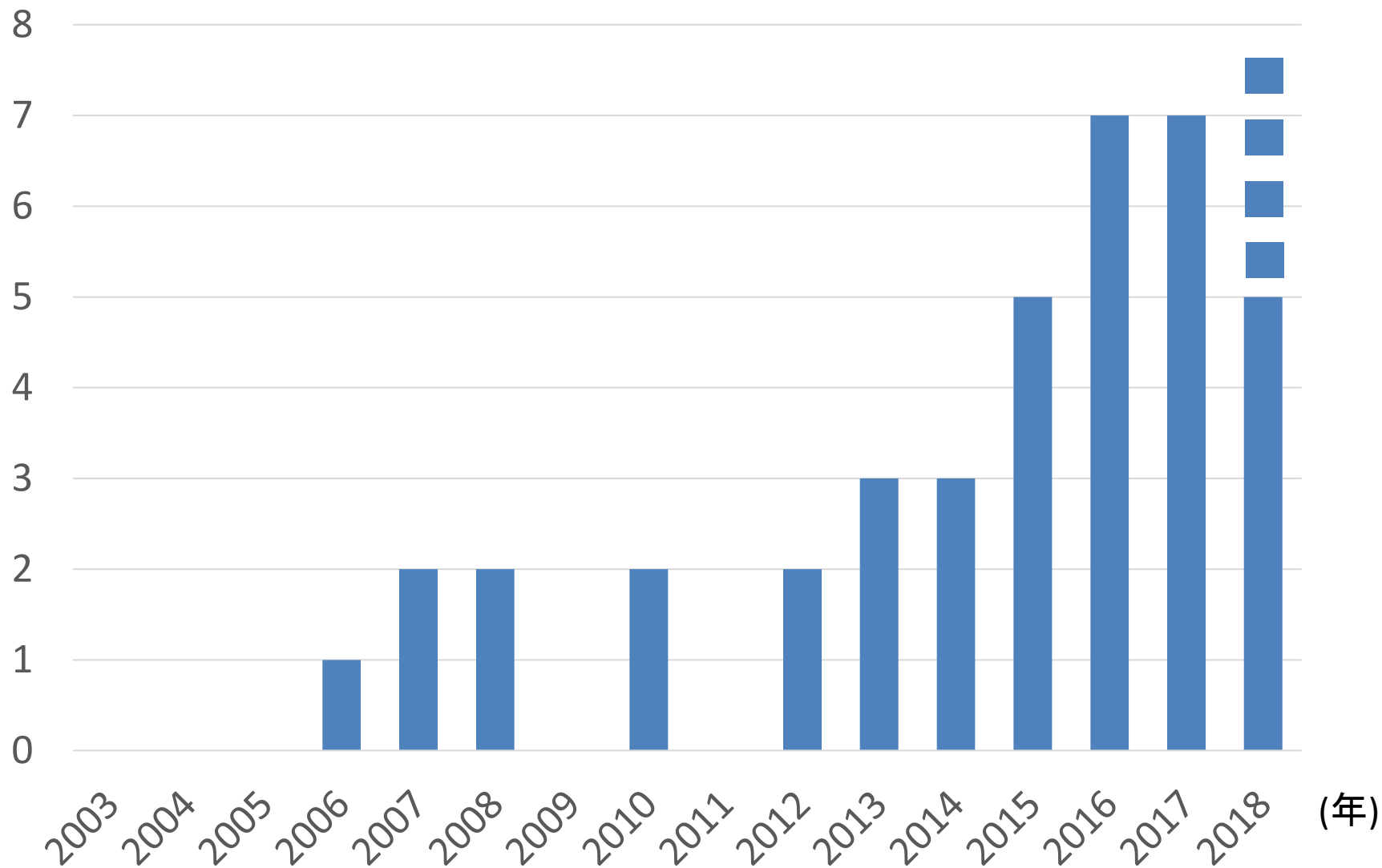
回腸はNETが多い

小腸の腺癌の55.7%～72.7%は十二指腸に生じる

比較的早期の症例も多い

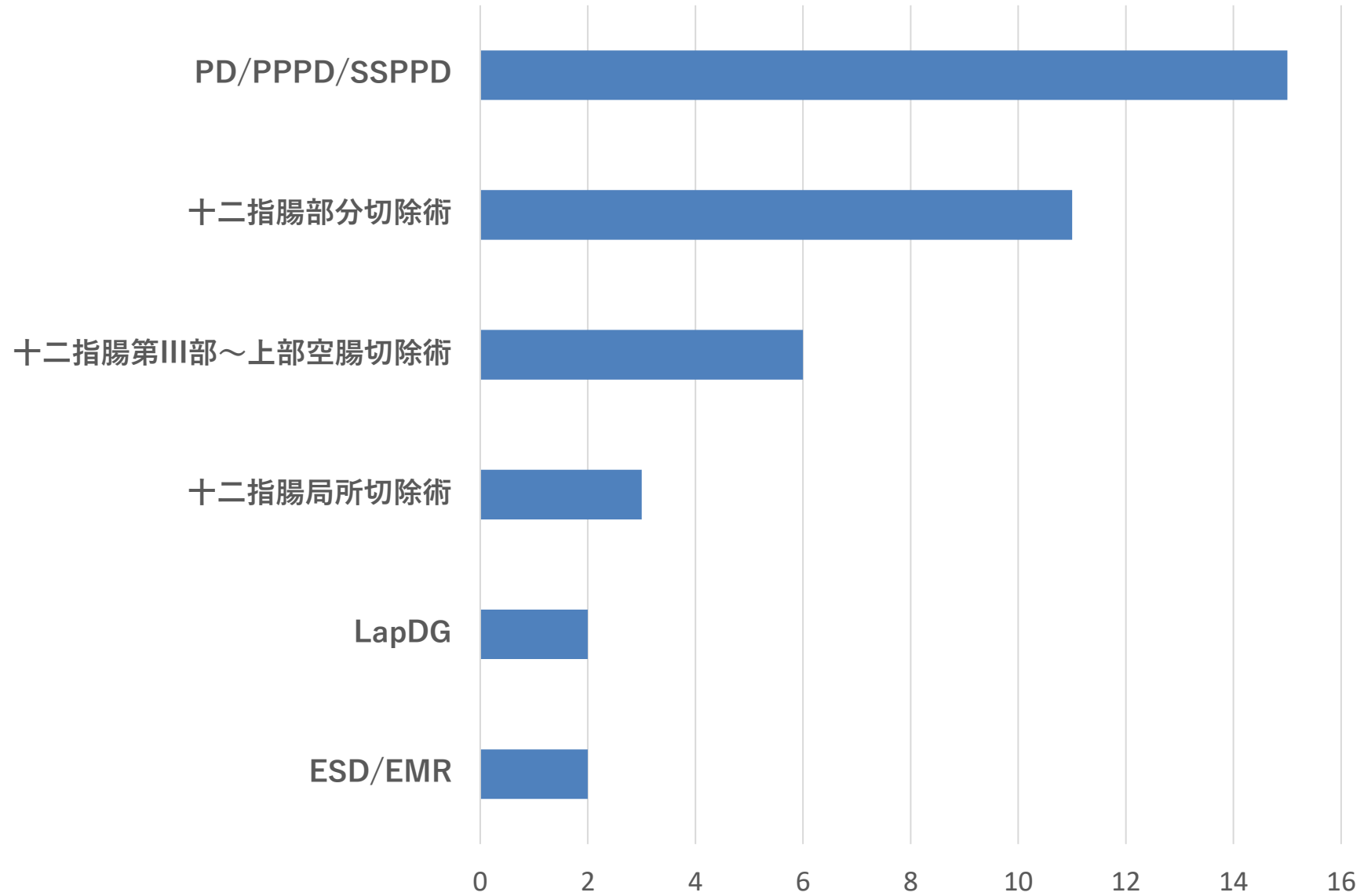
PDが必要な場合も多い

十二指腸腫瘍年次手術件数

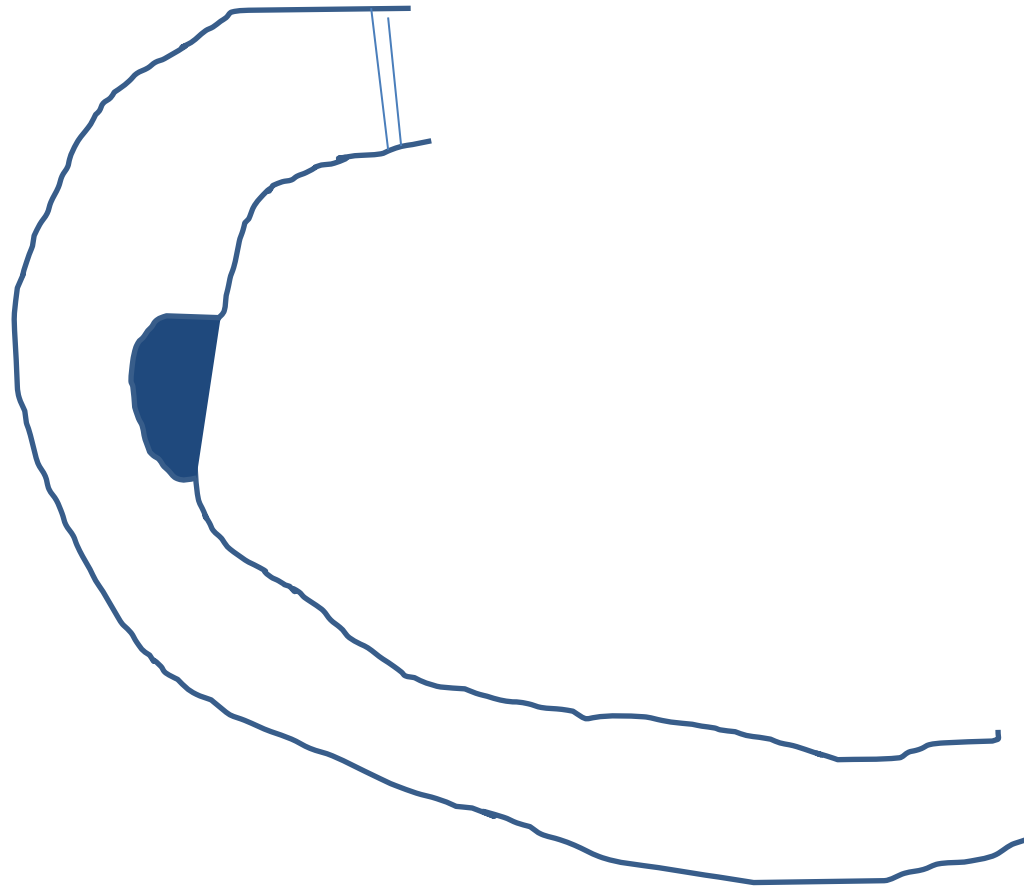


手術件数は増加の一途

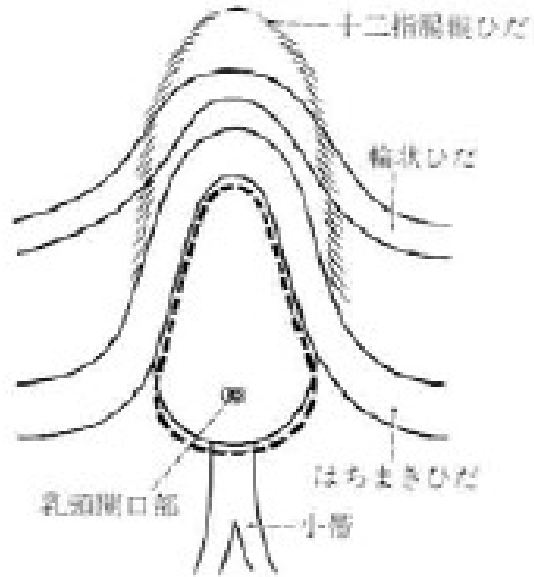
手術術式



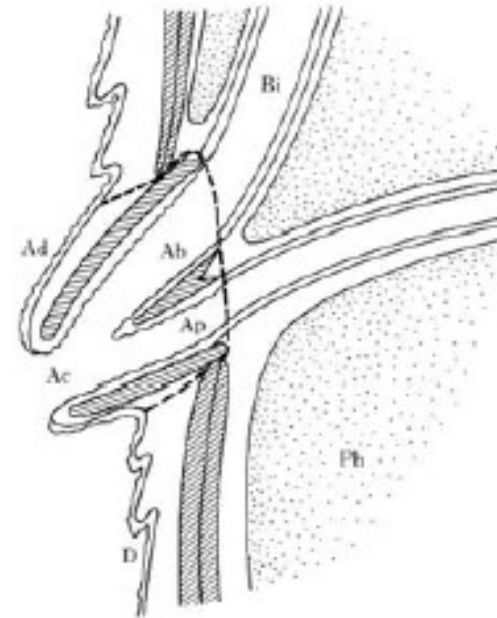
「十二指腸から乳頭部をくりぬいた残りの部分」 にできた癌のガイドライン



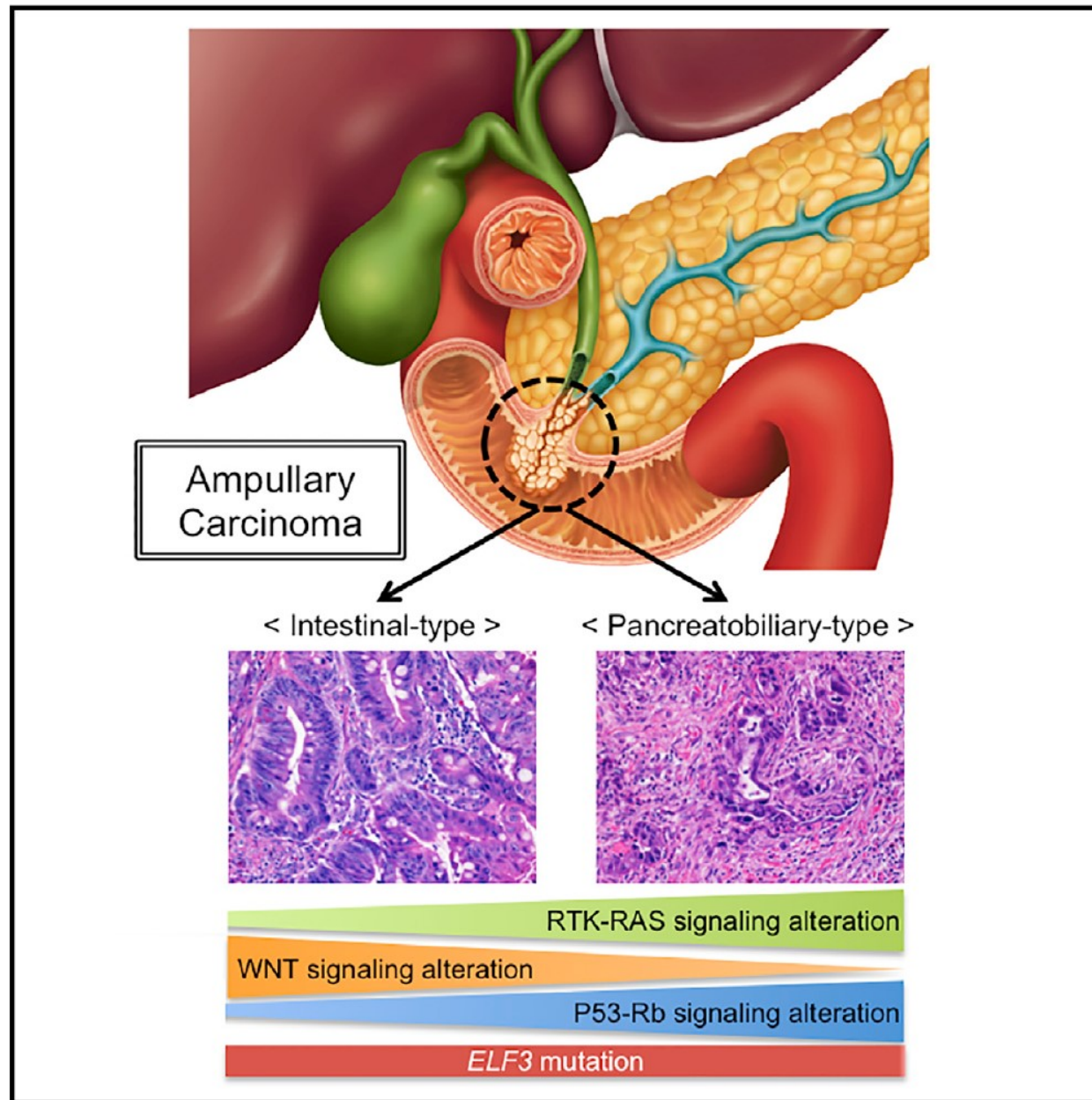
「十二指腸から乳頭部をくりぬいた残りの部分」 にできた癌のガイドライン



第7図 大十二指腸乳頭粘膜の範囲 (破線内)



第4図 乳頭部 (A) の範囲および区分



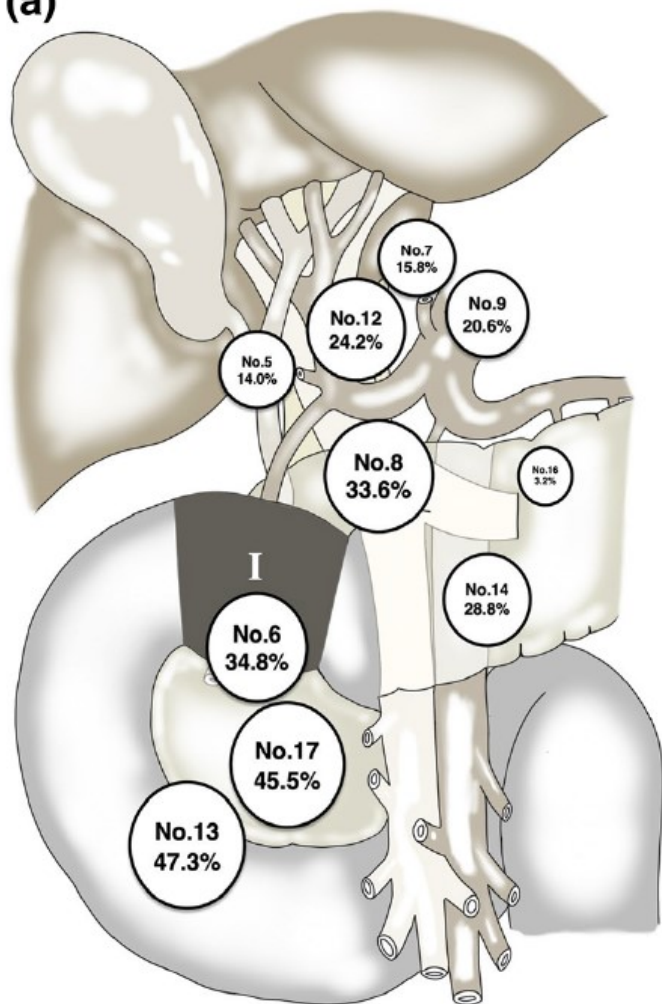


ORIGINAL ARTICLE—ALIMENTARY TRACT

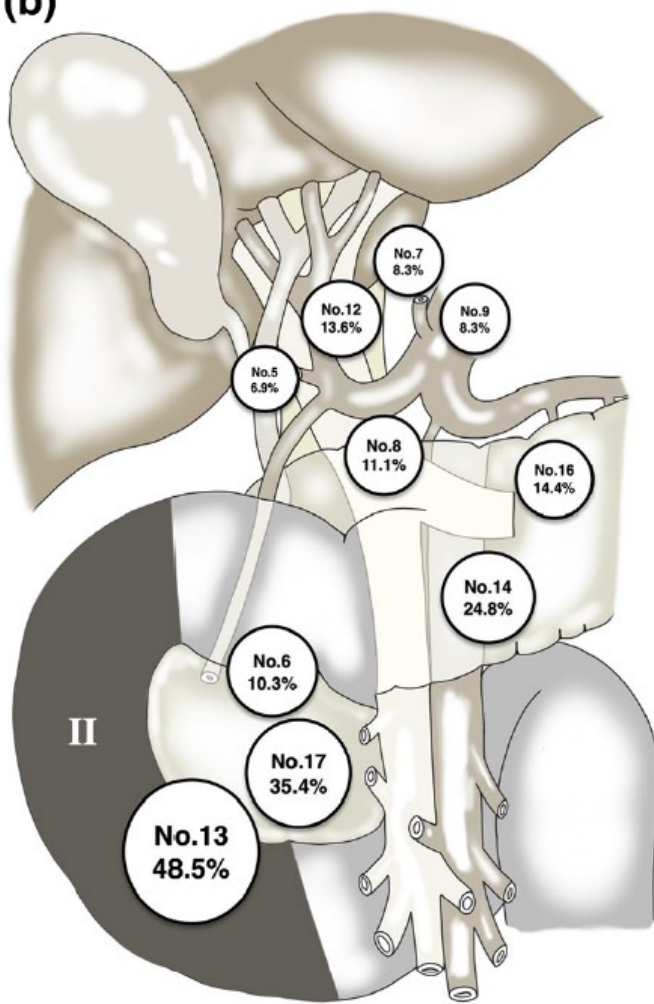
Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan

Kenji Nakagawa¹ · Masayuki Sho¹ · Ken-ichi Okada² · Takahiro Akahori¹ ·
Toru Aoyama³ · Hidetoshi Eguchi⁴ · Tsutomu Fujii⁵ · Ryota Higuchi⁶ ·
Shingo Kanaji⁷ · Kengo Kanetaka⁸ · Shinji Kuroda⁹ · Yuichi Nagakawa¹⁰ ·
Souya Nunobe¹¹ · Suguru Yamada¹² · Hiroharu Yamashita¹³ · Hiroki Yamaue² ·
Yasuhiro Kodera¹⁴ · the Japan Duodenal Cancer Guideline Committee

(a)



(b)



(c)

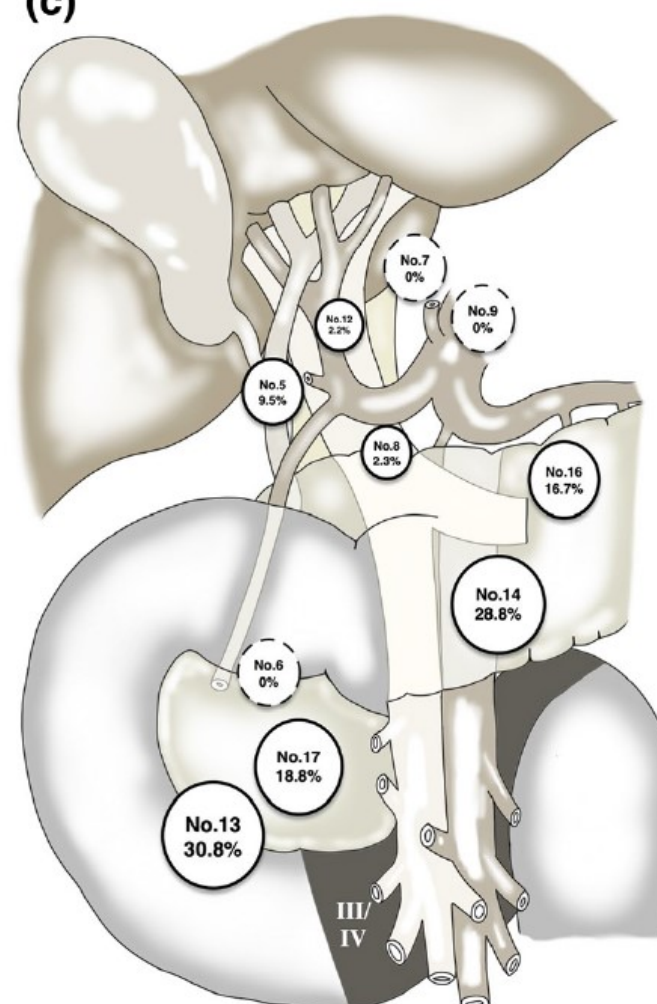


Table 2 Incidence, 5-year survival rate, and calculated therapeutic benefit index for lymph node dissection in advanced non-ampullary duodenal cancer

Nodal station	Frequency of lymph node metastasis (%)			5-year survival rate of patients with metastatic nodes (%)			Therapeutic benefit index ^a		
	I (n = 136)	II (n = 366)	III/IV (n = 97)	I	II	III/IV	I	II	III/IV
No. 5	14.0	6.9	9.5	Censored	42.9	Censored	NA	3.0	NA
No. 6	34.8	10.3	0	47.0	0	-	16.4	0	NA
No. 7	15.8	8.3	0	0	0	-	0	0	NA
No. 8	33.6	11.1	2.3	29.0	18.8	0	9.8	2.1	0
No. 9	20.6	8.3	0	Censored	0	-	NA	0	NA
No. 12	24.2	13.6	2.2	57.4	29.6	0	13.9	4.0	0
No. 13	47.3	48.5	30.8	48.1	36.0	0	22.8	17.5	0
No. 14	28.8	24.8	28.8	58.2	31.1	11.7	16.8	7.7	3.4
No. 17	45.5	35.4	18.8	33.1	33.0	0	15.1	11.7	0
No. 16	3.2	14.4	16.7	0	22.4	27.8	0	3.2	2.4

I the first segment of the duodenum, *II* the second segment of the duodenum, *III/IV* the third/fourth segments of the duodenum, *NA* not applicable

^aAn index of the benefit gained by dissection at each station was calculated by multiplying the frequency of metastasis at that station by the 5-year overall survival rate of patients with metastasis at that station. The index was not determined for stations that had not been dissected in all patients or in which no metastasis was found after dissection. Likewise, we did not determine the index when all surviving patients with metastasis at that station had been censored within a 5-year period

この成果は改定第2版に反映される

「本邦における十二指腸癌に対する切除術式、リンパ節郭清範囲、周術期化学療法の実態と解剖学的部位別のリンパ節転移率に関する観察研究」

◆研究の概要

① 一般社団法人・日本消化器外科学会のデータベース管理運営委員会が主体となっていく、NCD データベースを用いた研究です。貴施設も含めた All Japan の研究になります。

② 対象症例年：2018年1月～2021年12月

対象症例：十二指腸癌に対し膵頭十二指腸切除術を施行した症例

なお詳細な対象症例条件につきましては、別紙をご確認いただけますと幸いです。

(別紙：https://www.ncd.or.jp/info/pdf/registration_method.pdf)

またここに記載の手順により、貴施設での該当症例が一覧で確認できます。

名大病院で7例

③ 未だ不明な点の多い十二指腸癌における所属リンパ節を定義すべく、今回、十二指腸癌の解剖学的局在や腫瘍深達度、領域リンパ節転移の詳細情報について、NCD データベース上で追加情報収集させていただきたく存じます。貴施設での該当症例をそれぞれ NCD 上で開けていただくと、「十二指腸癌に関する研究」なる追加タブが作成されていることが確認できます。このタブ内で、追加データ登録をご協力いただきますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

④ 登録期間は 2022年10月24日～2023年1月31日 23:59 までになります。



十二指腸癌の研究の
さらなる発展を祈ります



SPECIAL ARTICLE

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^{1*}, G. Pentheroudakis², S. Mishima¹, M. J. Overman³, K.-H. Yeh⁴, E. Baba⁵, Y. Naito⁶, F. Calvo⁷, A. Saxena⁸, L.-T. Chen⁹, M. Takeda¹⁰, A. Cervantes¹¹, H. Taniguchi¹, K. Yoshida¹², Y. Kodera¹³, Y. Kitagawa¹⁴, J. Tabernero¹⁵, H. Burris¹⁶ & J.-Y. Douillard¹⁷

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

Available online 6 April 2020

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.

Key words: microsatellite instability, mismatch repair, *NTRK*, tumour-agnostic, recommendations

INTRODUCTION

The last 2 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 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

*Correspondence to: Prof. Takayuki Yoshino, Department of Gastroenterology and Gastrointestinal Oncology, National Cancer Centre Hospital East, 6-5-1, Kashiwanoha, Kashiwa, 277-8577, Japan. Tel: +81-4-7134-6920; Fax: +81-4-7134-6928

E-mail: tyoshino@east.ncc.go.jp (T. Yoshino).

0923-7534/© 2020 European Society for Medical Oncology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

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 predicts response to PD-1 blockade across a range of solid tumour types⁸ 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 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 proteins¹⁴ for patients with *NTRK* fusion-positive advanced, recurrent solid tumours.¹⁵ These tumour-agnostic agent approvals 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 2019¹⁶ 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 pre-formulated 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 *NTRK* 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](#)

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 recommendations 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?

dMMR, deficient in (DNA) mismatch repair; MSI, microsatellite instability; *NTRK*, neurotrophic tyrosine receptor kinase; TRK, tropomyosin receptor kinase.

Tables S1 and S2 (available at *Annals of Oncology* online) 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 S3 and S4 (available at *Annals of Oncology* online) 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 S5, available at *Annals of Oncology* online),¹⁹ were then circulated to all 19 experts to gather their acceptance or otherwise of the recommendations made (see supplementary Tables S6 and S7, available at *Annals of Oncology* online). 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. Where there was an absence of full agreement, however, 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 S5, available at *Annals of Oncology* online).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 CQ. 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 S8, available at *Annals of Oncology* online) 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 S9, available at *Annals of Oncology* online).

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 an LoA of A = 100%. The remaining 10 draft recommendations, four for MSI/MMR (supplementary Table S8, available at *Annals of Oncology* online), and six for *NTRK* (supplementary Table S9, available at *Annals of Oncology* online), 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 2 and 3. In addition, the final voting patterns, in terms of GoR, LoE and LoA, were recorded for each recommendation.

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

CQ1. Should all patients with solid tumours be tested for MSI/MMR?	
1-1	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%]
1-2	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%]
1-3	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%]
CQ2. When is the optimal timing for tests for MSI/MMR?	
	MSI/MMR should be tested before or during the standard treatment of advanced (unresectable or metastatic) solid tumours. [LoE: V, GoR: A, LoA: A = 100%]
CQ3. Which tests are recommended for determining MSI/MMR status?	
3-1	IHC is highly recommended for testing. [LoE: III, GoR for testing: A, LoA: A = 100%]
3-2	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%]
3-3	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%]
CQ4. What is the appropriate biospecimen for testing for MSI/MMR?	
	Formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks are appropriate for testing. [LoE: V, GoR: A, LoA: A = 100%]
CQ5. Which treatment is recommended for MSI/dMMR patients?	
	PD-1/PD-L1 inhibitors are strongly recommended for patients with MSI/dMMR tumours. [LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]
CQ6. Where in the treatment algorithm should immunotherapy be used in MSI/dMMR solid tumours?	
	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%]

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.

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

CQ1. Should all patients with solid tumours be tested for <i>NTRK</i> fusion?	
1-1	Patients with advanced (unresectable or metastatic) solid tumours without actionable and driver gene mutations/fusions/amplifications should be tested for <i>NTRK</i> fusion. [LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%]
1-2	Patients with advanced (unresectable or metastatic) solid tumours which are highly likely to harbour <i>NTRK</i> fusions should be tested for <i>NTRK</i> fusion, especially <i>ETV6-NTRK3</i> fusion. [LoE: V, GoR: A, LoA: A = 100%]
1-3	Patients with advanced (unresectable or metastatic) solid tumours other than above (CQ1-1 and 1-2) should be considered for testing for <i>NTRK</i> fusions. [LoE: V, GoR: A, LoA: A = 100%]
1-4	Patients with locally-advanced tumours with a high incidence of <i>NTRK</i> fusions should be tested when considering neoadjuvant therapy before resection. [LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%]
CQ2. When is the optimal timing for tests for <i>NTRK</i> fusion?	
	<i>NTRK</i> fusion testing should be considered before or during the standard treatment of advanced (unresectable or metastatic) solid tumour. [LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%]
CQ3. Which tests are recommended for determining <i>NTRK</i> fusions?	
3-1	IHC 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, LoA: A = 100%]
3-2	<i>In situ</i> hybridisation (ISH, e.g. 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, LoA: A = 100%]
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, LoA: A = 100%]
3-4	NGS which detects <i>NTRK</i> fusion is recommended for testing for <i>NTRK</i> fusion. [LoE: V, GoR: C, LoA: A = 100%]
CQ4. What is the appropriate biospecimen for testing for <i>NTRK</i> fusions?	
	Both fresh samples as well as archival tissue samples properly fixed and preserved are appropriate for testing. [LoE: V, GoR: B, LoA: A = 100%]
CQ5. Which treatment is recommended for patients with <i>NTRK</i> fusions?	
	TRK inhibitors are strongly recommended for patients with <i>NTRK</i> fusions. [LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]
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?	
	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. [LoE: III, GoR: A, LoA: A = 100%]

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.

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 MSI/dMMR is also found to varying degrees in 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 carried out.

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 S8, available at *Annals of Oncology* online). Thus, theoretically four recommendations (CQs1-1 and 1-3, CQ3-2 and CQ6) had to be discussed at the face-to-face meeting. 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 S6, available at *Annals of Oncology* online) indicated in **bold** text.

CQ1: Should all patients with solid tumours 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 S8, available at *Annals of Oncology* online). 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 criteria²⁵ 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 S10](#) (available at *Annals of Oncology* online), 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. 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 checkpoint inhibitors in MSI/dMMR early-stage colon cancer is presently being 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 before or during the standard treatment of 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 carried out 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 polymerase chain reaction (PCR) is highly recommended for testing.

Tumour MSI/MMR status can be tested using immunohistochemistry (IHC), 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

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 ≥ 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*', while 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} 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 S11, available at *Annals of Oncology* online).^{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* fusions⁶³ 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 fusions 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 S9, available at *Annals of Oncology* online). 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.

At the face-to-face meeting, the experts' recommendation was that the wording of 'recommendation CQ1-1' was revised to 'patients without actionable and 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. 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 before or during the standard treatment of 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 before 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 S9, available at *Annals of Oncology* online) 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 does however^{85,87} offer

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%] 'recommendation CQ4' without revision.

Archival 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 S9, available at *Annals of Oncology* online) 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 carried out by Foundation Medicine (Cambridge, USA) as previously described in detail.^{90,91} Analysis was carried out on 217 086 samples across different solid tumour types, which already had their MSI status and TMB score determined^{92,93} (supplementary Tables S12 and S13, available at *Annals of Oncology* online). 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 4382 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 4382 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 4382 paediatric profiles).

CONCLUSION

The results of the voting by the experts from Asia, Europe and the United States, both before (supplementary Tables S8 and S9, available at *Annals of Oncology* online) 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 tumours 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. Matsushashi 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, 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/Genentech, 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/Genentech, MacroGenics, 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, BioAtla, 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; L-TC has received research funding from Novartis, Merck Serono, TTY, Polaris, SyncorePharm, Pfizer, and BMS, honoraria from ONO, Eli Lilly, MSD, Pharma Engine, TTY, SyncorePharm, Novartis, AstraZeneca and Ipsen, patents and royalties for ENO-1 mAb from HuniLife, and is a Scientific Advisory Board member at Pharma Engine and a board member at Sinopharm Taiwan, Ltd; YK has received fees for consultancy/advisory roles from Ono Asahi Kasei and BMS research funding from Taiho, Chugai, Yakult, Daiichi-Sankyo, Merck Serono, Asahi Kasei, EA Pharma, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, Otsuka Pharmaceutical Factory Inc., Takeda, Shionogi, Kaken Pharmaceuticals, Kowa Pharmaceuticals, Astellas, Medicon, Daiippon Sumitomo Pharmaceuticals, Taisho Toyama Pharmaceuticals, Kyowa 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.; YKo 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, Guardent Health, Kyowa Kirin and Mundipharma; MJO has received fees for consultancy/advisory roles from Janssen Research and Development LLC, AgilVax, Takeda Pharmaceuticals (Japan), Acrotech Biopharma, Promega, Genentech Inc., and Novartis Pharmaceuticals 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 Genentech, 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, HalioDx 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, Kyowa Kirin, Meiji Seika Pharma, Merck 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.

REFERENCES

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- FDA. FDA approves keytruda (pembrolizumab) as first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature. Available at <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-keytruda-pembrolizumab-first-cancer-any-solid-tumor-specific-genetic-feature-4538.htm>. Accessed April 17, 2020.
- Merck. Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) receives five new approvals in Japan, including in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), as adjuvant therapy for melanoma, and in advanced microsatellite instability-high (MSI-H) tumors. Available at <https://www.mrknewsroom.com/news-release/oncology/mercks-keytruda-pembrolizumab-receives-five-new-approvals-japan-including-adv>. Accessed April 17, 2020.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Drilon 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.
- 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.
- 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.
- 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. *Ann Oncol*. 2018;29:ix175.
- 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;30(8):1232–1243.
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;25(2):201–239.
 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 Anus Rectum Colon.* 2018;2(Suppl 1):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.
 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. *Clin Cancer Res.* 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. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl 5):v475–v532.
 43. Diaz Jr LA, Le D, Maio M, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high cancers: Updated analysis of phase II KEYNOTE-164 and KEYNOTE-158 studies. *Ann 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.* 2020;38(3):201–222.
 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. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_5):v107.
 46. Winer A, Ghatlani 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. Drilon 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*. 2020;33(1):38–46.
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. *Ann 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. *Ann 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 JA, Hogendoorn P, Mertens F. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4th ed. Lyon, France: IARC; 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. *Ann Oncol*. 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*. 2020;59(3):178–188.
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*. 2020;21(2):271–282.
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.

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

公益社団法人 日本臨床腫瘍学会/一般社団法人 日本癌治療学会/一般社団法人
日本小児血液・がん学会編

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

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

第3版 2022年X月

発刊にあたり

『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3版ワーキンググループ

委員長

馬場 英司（九州大学大学院医学研究院 連携社会医学分野）¹

副委員長

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）³

西山 博之（筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科）²

作成委員

赤木 究（埼玉県立がんセンター 腫瘍診断・予防科）¹

五十嵐 中（横浜市立大学医学群 健康社会医学ユニット）²

池田 公史（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）²

門脇 重憲（愛知県がんセンター 薬物療法部）²

鈿持 広知（静岡がんセンター 呼吸器内科）¹

小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学）²

小峰 啓吾（東北大学病院 腫瘍内科）¹

小山 隆文（国立がん研究センター中央病院 先端医療科）¹

真田 昌（国立病院機構 名古屋医療センター 臨床研究センター 高度診断研究部）³

高野 忠夫（東北大学病院 臨床研究推進センター）²

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）¹

内藤 陽一（国立がん研究センター東病院 総合内科）¹

西原 広史（慶應義塾大学 腫瘍センターゲノム医療ユニット）¹

菱木 知郎（千葉大学大学院医学研究院小児外科学）³

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）²

前田 修（名古屋大学医学部附属病院 化学療法部）¹

三島 沙織（国立がん研究センター東病院 総合内科）²

宮地 充（京都府立医科大学大学院医学研究科小児科学）³

谷田部 恭（国立がん研究センター中央病院 病理診断科）²

（五十音順）

アドバイザー

吉野 孝之（国立がん研究センター東病院 消化管内科）

外部評価委員

岡本 渉（広島大学病院 がん治療センター）¹

小野 滋（自治医科大学 小児外科）³

加藤 元博（東京大学医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 小児医学講座）³

関根 郁夫（筑波大学）¹

大賀 正一（九州大学大学院医学研究院成長発達医学）³

田尾 佳代子（国立がん研究センター中央病院）¹

¹日本臨床腫瘍学会 ²日本癌治療学会 ³日本小児血液・がん学会



序 文

0. 要 約

がん診療は、疾患の病理学的診断と進行度の評価、治療の益と不利益、患者の嗜好などから多角的に評価し行われてきた。この中で、疾患の診断にあたっては、原発巣の同定と組織型の確定は、治療方針決定の上で基幹をなす重要な診療情報であった。近年の分子生物学的進歩により、腫瘍の様々な生物学的特性が明らかにされるにしたがい、疾患の臓器特性を超えた臓器横断的「tumor-agnostic」な薬剤の開発承認がなされてきている。本ガイドラインは、従来の臓器特異的な治療ではなく、臓器横断的「Tumor-agnostic」な治療について、臨床現場での円滑な検査・治療実践を行う目的で策定された。

本ガイドラインは、deficient mismatch repair (dMMR) 固形がんに対する免疫チェックポイント阻害薬、neurotrophic receptor tyrosine kinase (*NTRK*) 融合遺伝子陽性固形がんに対する tropomyosin receptor kinase (TRK) 阻害薬、tumor mutation burden high (TMB-H) に対する免疫チェックポイント阻害薬について言及する。将来さらに新規の tumor-agnostic な薬剤が臨床導入された暁には、本ガイドラインもまた時宜を得た改訂を予定する。

dMMR 固形がん

***NTRK* 融合遺伝子を有する固形がん**

TMB-H を有する固形がん

1. 本ガイドラインについて

1.1 背景と目的

国立がん研究センターがん情報サービスによると、2017年に新たに診断されたがん（全国がん登録）は977,393例、2019年にがんで死亡した人は376,425人であり、死因の第1位である¹⁾。がんの治療成績向上は国民にとって非常に重要な課題である。がん薬物療法の分野では、有効な新規治療薬の登場とともに治療成績が向上し、予後が改善してきた。同時に治療前に有効性が期待できる集団を同定するバイオマーカーの開発も、がんの治療成績向上に寄与してきた。

従来がん診療は、疾患の病理学的診断と進行度の評価、治療の益と不利益、患者の嗜好などから多角的に評価し行われてきた。この中で、疾患の診断にあたっては、原発巣の同定と組織型の確定は、治療方針決定の上で基幹をなす重要な診療情報であった。近年の分子生物学的進歩により、腫瘍の様々な生物学的特性が明らかにされるにしがたい、疾患の臓器特性を超えた臓器横断的「Tumor-agnostic」な薬剤の臨床開発、薬剤承認がなされてきている。このような診療の変化により、診療の現場において以下のような懸念事項が指摘されている。

- ① 専門性の異なる多数の診療科が診断・治療に関与するため、各診療科単位あるいは各臓器がん単位で異なる診療が行われることで現場に混乱を来す可能性
- ② Tumor-agnostic な薬剤の適応を判断するための検査に対する認知度の低さ
- ③ 多臓器にまたがって発生しうる有害事象への対応
- ④ 次世代シーケンサー（next generation Sequencing: NGS）検査の臨床導入に伴う germline findings への対応や、遺伝診療の体制整備

本ガイドラインは、tumor-agnostic な薬剤とバイオマーカーの開発に伴うこれらの問題点に対して、臨床現場での円滑な検査・治療実践を行う目的で策定された。

本ガイドラインでは、tumor-agnostic な薬剤選択を考慮する際に留意すべき事項を、検査のタイミング・方法、薬剤の位置付け、診療体制を含めて系統的に記載した。

さらに、近年の検査技術の進歩に伴い、NGS法による包括的遺伝子検査や血液サンプルを用いた体細胞遺伝子検査（リキッドバイオプシー）の開発が急速に進んでいることを受けて、これら新しい検査法についても内容に含めた。

1.2 臓器横断的治療、Tumor-agnostic therapy

NCI Dictionary of Cancer Termsによると、臓器横断的治療、tumor-agnostic therapy は、「A type of therapy that uses drugs or other substances to treat cancer based on the cancer's genetic and molecular features without regard to the cancer type or where the cancer started in the body」とされる²⁾。

本ガイドラインはあくまでも診療や治療に対する指針であり、記載の推奨度に基づき実地臨床の場で個々の症例に応じ活用されるべきものである。本ガイドラインが活用される

ことにより、適切な患者に、適切な検査・治療が適切なタイミングで実施され、固形がん患者の治療成績の向上に寄与することを期待したい。

1.3 推奨度の決定

本ガイドラインの作成にあたり、臨床上の疑問についてクリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、そのCQに対する回答の根拠となるエビデンスについて、ハンドサーチで文献を収集しシステマチックレビューを行った。CQの設定は『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版ワーキンググループが原案を作成し取り上げるCQを決定した。

担当CQごとに関連するキーワードを設定し、日本医学図書館協会に送付して検索式を立て、網羅的に検索を行った。検索データベースはPubMed、医中誌Web、Cochrane Libraryを用いた。各種学会報告も重要なものについてはハンドサーチにより収集し採用した。一次スクリーニング、二次スクリーニングおよびシステマチックレビューは『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3版ワーキンググループ内の担当者（SM/YN）がおこなった。各CQに対しての推奨度を決定するため、推奨に関する委員のvotingを行い、その結果をもとに、各CQに対する推奨度を設定した（表1-1）。推奨度は、各CQにおけるエビデンスの強さ、想定される患者が受ける利益、損失等を参考に決定された。診療内容（検査、治療の適応症を含む）の本邦における薬事承認や保険適用状況は、votingの際には考慮しないこととし、必要に応じて備考欄に記載した。Votingにより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。

表 1-1. 推奨度と判定基準

推奨度	推奨度の判定基準	記載方法
Strong recommendation (SR)	十分なエビデンスと損失を上回る利益が存在し、強く推奨される。	強く推奨する
Recommendation (R)	一定のエビデンスがあり、利益と損失のバランスを考慮して推奨される。	推奨する
Expert consensus opinion	エビデンスや有益性情報は十分と	考慮する

(ECO)	は言えないが、一定のコンセンサスが得られている。	
No recommendation (NR)	エビデンスがなく、推奨されない。	推奨しない

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、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会および日本小児血液・がん学会により拠出した。

2) 利益相反 (COI)

『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3版作成ワーキンググループのCOIについては、日本医学会のCOI規定に準拠し、それぞれの学会において審査を行った。COIの詳細は○ページから○ページを参照されたい。

参考文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
2. NCI Dictionary of Cancer Terms.
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/796871>

2. dMMR 固形がん

2.1 がんとミスマッチ修復機能

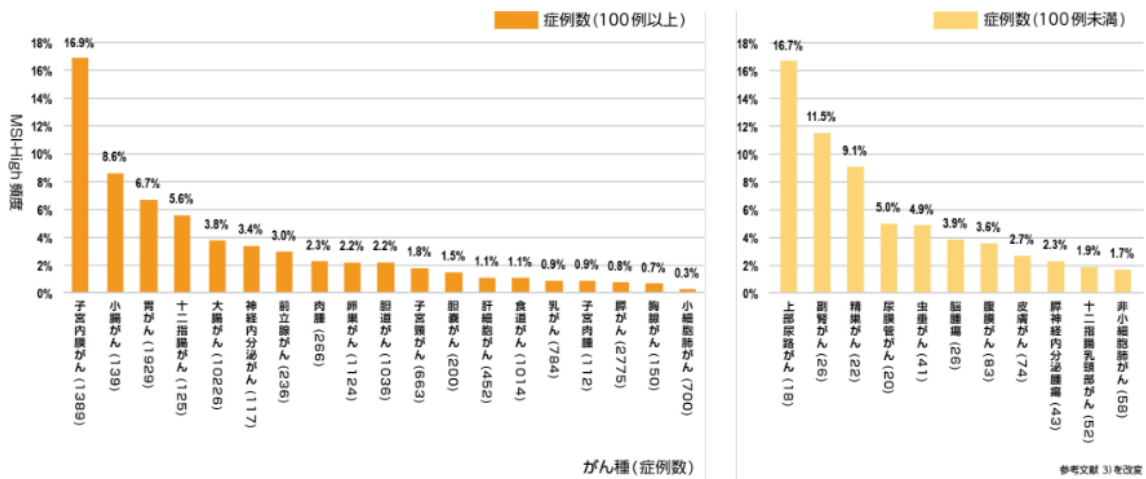
DNA 複製の際に生じる相補的ではない塩基対合(ミスマッチ)を修復する(Mismatch Repair: MMR)機能は、ゲノム恒常性の維持に必須の機能である。MMR 機能が低下している状態を MMR deficient (dMMR)、機能が保たれている状態を MMR proficient (pMMR)と表現する。MMR の機能欠損を評価する方法として MSI 検査、MMR タンパクに対する免疫染色(Immunohistochemistry: IHC)、NGS による評価法がある(詳細は「2.4 dMMR 判定検査法」を参照)。MMR 機能の低下により、1 から数塩基の繰り返し配列(マイクロサ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

一部のがんでは、MMR 機能の低下が認められる。散発性の dMMR 固形がん(sporadic dMMR tumor)では、主に *MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の後天的な高メチル化¹⁾が原因となることが多い。他には、MMR 遺伝子変異やプロモーター領域の異常メチル化による発現低下などが知られている。一方、先天的に、*MLH1*、*MSH2*、*MSH6*、*PMS2* 遺伝子の病的バリエーションや、*MSH2* 遺伝子の近位に隣接する *EPCAM* 遺伝子の欠失²⁻⁴⁾が片アレルに認められる場合をリンチ症候群と呼び、dMMR に起因して発生する腫瘍をリンチ症候群関連腫瘍(Lynch-associated tumor) (「3. リンチ症候群」参照^{5,6)})と呼ぶ。まれな疾患として MMR 遺伝子の両アレルに先天的な病的バリエーションを認める先天性ミスマッチ修復遺伝子異常症(Constitutional mismatch repair deficiency: CMMRD)も報告されており、小児期より大腸がんあるいは小腸がんを発症する事が知られている⁷⁾。消化器がん以外の合併、特に脳腫瘍の発症頻度が高く、髄芽腫や高悪性度グリオーマを生じる Turcot 症候群として知られている。また、CMMRD には、急性白血病の発症も知られている。

2.2 dMMR 固形がんのがん種別頻度

dMMR 固形がんはさまざまな臓器に認められ、その頻度は、人種、がん種、病期、遺伝性か散発性かにより大きく異なる。MSI 検査または IHC 検査(検査法については「2.4 dMMR 判定検査法」参照)による dMMR 固形がんの頻度は、対象集団や検査法の違いも含め報告によってばらつきが大きい。本邦で 2018 年 12 月から 2019 年 11 月に実施された切除不能・再発固形がんの MSI 検査 26,469 例の解析結果が報告された(図 2-1)。全体での MSI-H の頻度は 3.72%であった。100 例以上解析出来たがん種における、MSI-H 頻度は高い順に子宮内膜がん 16.85%、小腸がん 8.63%、胃がん 6.74%、十二指腸がん 5.60%、大腸がん 3.78%であった⁸⁾。

図 2-1. 本邦における MSI 検査による MSI-H 固形がん種別頻度⁸⁾



また、NGS 法を用いた(検査法については「2.4 dMMR 判定検査法」参照)臓器横断的な dMMR 固形がんの頻度について報告が複数ある。32 種類の固形がん、12,019 例を対象とした頻度が高かった 11 のがん種の合計で、MSI-H は Stage I-III で約 10%、Stage IV で約 5%に認められている(図 2-2)⁹⁾。また、スローンケタリング記念がんセンター(MSKCC)で腫瘍部と正常部の DNA を MSK-IMPACT でシーケンスを行っており、dMMR の判定を MSIsensor という、腫瘍部と正常部ペアで比較して検出された不安定なマイクロサテライト領域の割合を cumulative score として報告するコンピュータによる解析アルゴリズムを用いている。このアルゴリズムでは MSIsensor score 10 点以上が MSI-H、3 点以上 10 点未満が indeterminate (MSI-I)、3 点未満を MSS としている。50 種以上の固形がん、15,045 例を対象とした解析では、MSI-H、MSI-I とリンチ症候群関連腫瘍の頻度が表 2-1 のとおり報告されている¹¹⁾。

図 2-2. NGS 検査による MSI-H 固形がん種別頻度⁹⁾

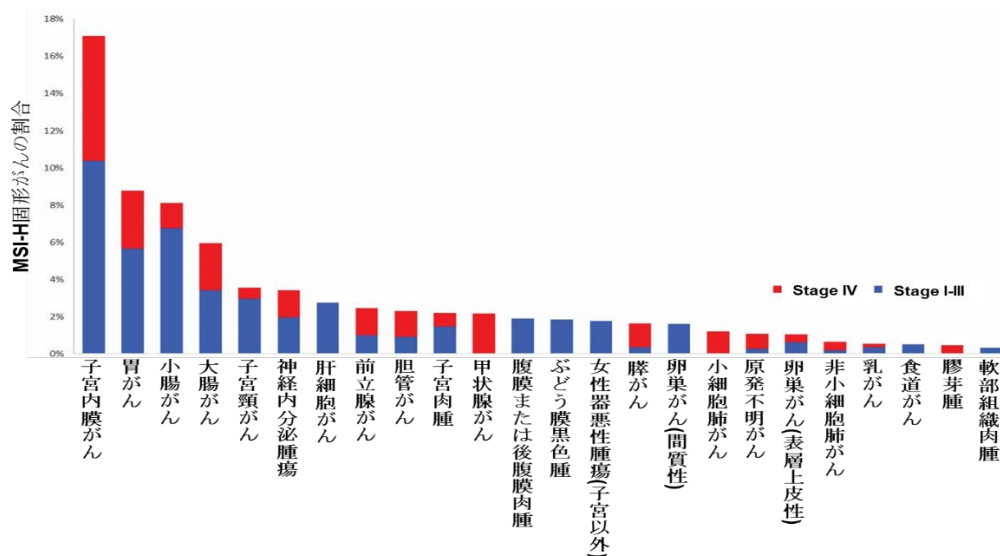


表 2-1. がん種別 MSI-H、リンチ症候群頻度¹⁰⁾

がん種	N	MSI-H/I*(頻度)	MSI-H/I 症例中の リンチ症候群 (MSI-H/I での頻度、全体からの頻度)
総数	15,045	1025(6.8%)	66(6.4%, 0.4%)
大腸がん	826	137(16.5%)	26(19.0%, 3.1%)
子宮内膜がん	525	119(22.7%)	7(5.9%, 1.3%)
小腸がん	57	17(29.8%)	2(11.8%, 3.5%)
胃がん	211	13(6.1%)	2(15.4%, 0.9%)
食道がん	205	16(7.8%)	0(0%, 0%)
尿路上皮がん	551	32(5.8%)	12(37.5%, 2.2%)
副腎がん	44	19(43.1%)	2(10.5%, 4.5%)
前立腺がん	1048	54(5.1%)	3(5.6%, 0.29%)
胚細胞腫瘍	368	33(9.0%)	1(3.0%, 0.27%)
軟部組織肉腫	785	45(5.7%)	2(4.4%, 0.25%)
膵がん	824	34(4.1%)	5(14.7%, 0.61%)
中皮腫	165	6(3.6%)	1(16.7%, 0.61%)
中枢神経腫瘍	923	30(3.3%)	1(3.3%, 0.11%)
卵巣がん	343	46(13.4%)	0(0%, 0%)
肺がん	1952	94(4.8%)	0(0%, 0%)
腎がん	458	11(2.4%)	0(0%, 0%)
乳がん	2371	150(6.3%)	0(0%, 0%)
悪生黒色腫	573	25(4.3%)	1(4.0%, 0.17%)
その他**	2816	144(5.1%)	0(0%, 0%)

*MSI-I: MSI-Indeterminate

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

2.3 dMMR 固形がんの臨床像

18 種類の dMMR 固形がん(5,930 のがんエクソーム)での検討では、マイクロサテライトの状態と予後との関連性は低かったと報告されている¹¹⁾。その他にも様々ながんにおいて dMMR 固形がんでの予後解析は行われているが、予後との関連性は未だ明確になっていない。

以下に dMMR 固形がんの臨床像を各がん種別に記載する。

2.3.1 dMMR 消化管がんの臨床像(表 2-2)

大腸がん全体における dMMR の頻度は欧米では 13%¹²⁾、本邦では 6–7%^{13,14)}であるものの、Stage IV ではその頻度は低く、本邦では 1.9–3.7%とされている^{15,16)}。dMMR 大腸がんの中でリンチ症候群が約 20–30%、散発性が約 70–80%を占め、ともに pMMR 大腸がん に比べて右側結腸に好発し、低分化腺癌の割合が高い。予後との関連については、Stage II では予後良好、治癒切除不能例では予後不良と報告されている。また、dMMR 大腸がんの 35–43%に *BRAF* V600E 遺伝子変異を認めるが¹⁷⁾、リンチ症候群関連大腸がんは dMMR を示しても、*BRAF* V600E 遺伝子変異を認めることはまれである¹⁾。(表 2-2、詳細は「大腸癌治療ガイドライン 2019 年版(大腸癌研究会)」「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版(大腸癌研究会)」「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス第 4.1 版(日本臨床腫瘍学会)」を参照)。

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

小腸がん全体における dMMR の頻度は 5–45%と報告されており、比較的高頻度である²¹⁾。食道がんについては報告が少なく、頻度や予後について定まった見解は得られていない。

表 2-2. dMMR 大腸がんの臨床的特徴

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

2.3.2 dMMR 肝胆膵がんの臨床像 (表 2-3)

肝胆膵がんでは、dMMR を呈する頻度が少なく、まとまった報告も限られている。肝細胞がんでは、dMMR の頻度が 1-3%で、進行がんのみならず、早期がんでも認められる³⁾。また、悪性度が高く、再発までの期間が短いことが報告されている²²⁾。胆道がんでは散発性の MSI-H の頻度が 1.3%という報告がある²⁴⁾。若年での発症が多く²³⁾、早期がんや進行がんともに認められる²⁴⁾。また、MSS と比べて、予後良好との報告²⁵⁾や、予後は変わらないとの報告²⁴⁾があり、一定の見解が得られていない。

膵がんにおける dMMR を呈する頻度は本邦から 13%²⁶⁾との報告があるが、近年の海外からの報告では 0.8-1.3%²⁷⁻³⁰⁾あり、1%前後と考えられている。予後は良好との報告が散見され^{28,29)}、免疫チェックポイント阻害剤が奏効しやすい²⁹⁾と言われている。また、術後補助療法の施行群と

未施行群で再発までの期間が変わらなかったという報告³¹⁾や、低分化で、KRAS 野生型が高率であったという報告²⁶⁾もあるが、まだその臨床的意義は明らかではない。

表 2-3. dMMR 肝胆膵がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	胆嚢がん: 予後が良好 膵がん: 予後は良好
散発性	肝細胞がん: 悪性度が高い 胆道がん: 若年発症 膵がん: 予後は良好

2.3.3 dMMR 婦人科がんの臨床像 (表 2-4)

dMMR を示す婦人科がんの種類としては、子宮内膜がんが最も多い。一般集団の子宮内膜がんの生涯リスクは3%であるがリンチ症候群では27-71%であり³²⁾、内膜がんにおいてはdMMRの頻度は20-30%、そのうちMMR 遺伝子の生殖細胞系列病的バリエントが見つかる症例が約5-20%、散発性が約80-90%である^{33,34)}。リンチ症候群関連婦人科がんと散発性婦人科がんの臨床的特徴を比較すると表2-4のようになる。173例の子宮内膜がんにおける解析では、pMMRと比較し、dMMRでは無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)および全生存期間(overall survival: OS)が不良である傾向が認められたものの(PFS: p=0.057、OS: p=0.076)、リンチ症候群においては予後に関連性はなかった(PFS: p=0.357、OS: p=0.141)と報告されている³⁵⁾。

卵巣がんについては、一般集団における生涯発症リスクが1.5%であるのに対して、リンチ症候群では3-20%である^{32,36,37)}。最近の本邦の報告では、上皮性卵巣がん約2.6%にMMR 遺伝子の病的バリエントを認めたと報告されている³⁸⁾。

なおリンチ症候群の発生リスクは遺伝子により異なり、MSH6 病的バリエント保持者では比較的子宮内膜がん発生リスクが高いことが知られている^{39,40)}。

表 2-4. dMMR 子宮内膜がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	若年発症・子宮峡部発生が知られている 類内膜癌が多いが、明細胞癌/漿液性癌/癌肉腫の発生もある MSH6 病的バリエント保持者では、他のリンチ症候群関連腫瘍と比較して子宮内膜がん発生リスクが高い
散発性	低悪性度(高分化度)の類内膜癌の割合が高い ^{41,42)}

2.3.4 dMMR 泌尿器がんの臨床像 (表 2-5)

泌尿器科において dMMR を示すがん種として、腎盂・尿管がんが最も多く、前立腺がん・胚細胞腫瘍・膀胱がんにおいても認められる。腎盂・尿管がんにおける dMMR の頻度は 5-11.3%と報告されている⁴³⁾。dMMR を示す腎盂・尿管がんは、組織学的には inverted growth pattern や low stage という特徴が認められるが、腫瘍発生部位は特徴がない⁴⁴⁾。リンチ症候群関連腎盂・尿管がんは、一般的な腎盂・尿管がんに比し、発症年齢が若く、女性の発症リスクが男性と同等レベルにまで増加する⁴⁵⁾。また、リンチ症候群関連腎盂・尿管がんの半数以上は MSS/MSI-L であるという報告もある⁴⁵⁾。リンチ症候群関連腫瘍としては、腎盂・尿管がん以外には前立腺がん、胚細胞腫瘍、膀胱がんが関連する可能性が報告されている⁴³⁾。散発性 dMMR 泌尿器科がんの臨床的特徴は不明である。

表 2-5. dMMR 泌尿器科がんの臨床的特徴

	臨床的特徴
リンチ症候群	腎盂・尿管がんは発症年齢が若く、女性の発症リスクは男性と同等レベルまで増加する。前立腺がん、胚細胞腫瘍も関連する。
散発性	不明

2.4 dMMR 判定検査法

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

2.4.1 MSI 検査

MSI 検査は、正常組織および腫瘍組織より得られた DNA からマイクロサテライト領域を PCR 法で増幅し、マイクロサテライト配列の反復回数を測定・比較判定する方法である。実際には、反復回数の違いを PCR 産物の長さの差として、電気泳動にて比較する。古典的なベセスダパネルを用いた方法では、5 つのマイクロサテライトマーカー (BAT25、BAT26、D5S346、D2S123、D17S250) の長さを腫瘍組織と正常組織で比較し、長さが異なる場合を MSI 陽性として、MSI 陽性が 2 つ以上のマーカーで認められる場合を MSI-H、1 つのマーカーでのみ認められる場合を MSI-L (low-frequency MSI)、いずれのマーカーにおいても認められない場合を MSS (Microsatellite stable) と判定する。MSI-H では腫瘍における MMR 機能が欠損 (dMMR)、MSI-L/MSS では保持されている (pMMR) と判断する。ベセスダパネルには、1 塩基の繰り返しマーカーと比較し MSI の感度および特異度が劣ると報告されている 2 塩基の繰り返しマーカーが 3 つ含まれている。近年、dMMR 判定検査には、1 塩基の繰り返しマーカーのみで構成されるパネル (ペンタプレックスや MSI 検査キット (FALCO)) が使用されることが多い。なお、多くのパネルに使用されている 1 塩基の繰り返しマーカーである BAT25、BAT26 は MSI の感度・特異度がともに高い⁴⁶⁾。

2018年9月、本邦において「MSI検査キット(FALCO)」が薬事承認された。2021年6月現在、「ペムプロリズマブの固形がん患者への適応を判断するための補助」「ニボルマブの結腸・直腸癌患者への適応を判定するための補助」「大腸癌におけるリンチ症候群の診断の補助」「大腸癌における化学療法の実施の補助」を使用目的として承認されている。この検査キットには、1塩基の繰り返しマーカのみで構成されるパネル(BAT25、BAT26、NR21、NR24、MONO27)(表2-6)が用いられている。これらのマーカは、準単型性を示し、それぞれのマーカの Quasi-Monomorphic Variation Range (QMVR)は人種によらず一定の範囲になる(表2-7)⁴⁷⁾。MSI検査キット(FALCO)では正常組織のマイクロサテライトマーカの長さが各マーカで平均値±3塩基の範囲(QMVR)に収まることから、その QMVR から外れるマーカを MSI 陽性とする(図2-3)、腫瘍組織のみで MSI を評価することが可能である。実際、多くの固形がんにおいて腫瘍組織のみを用いた MSI-H の判定と正常組織とのペアで測定した MSI-H の判定とが一致した。

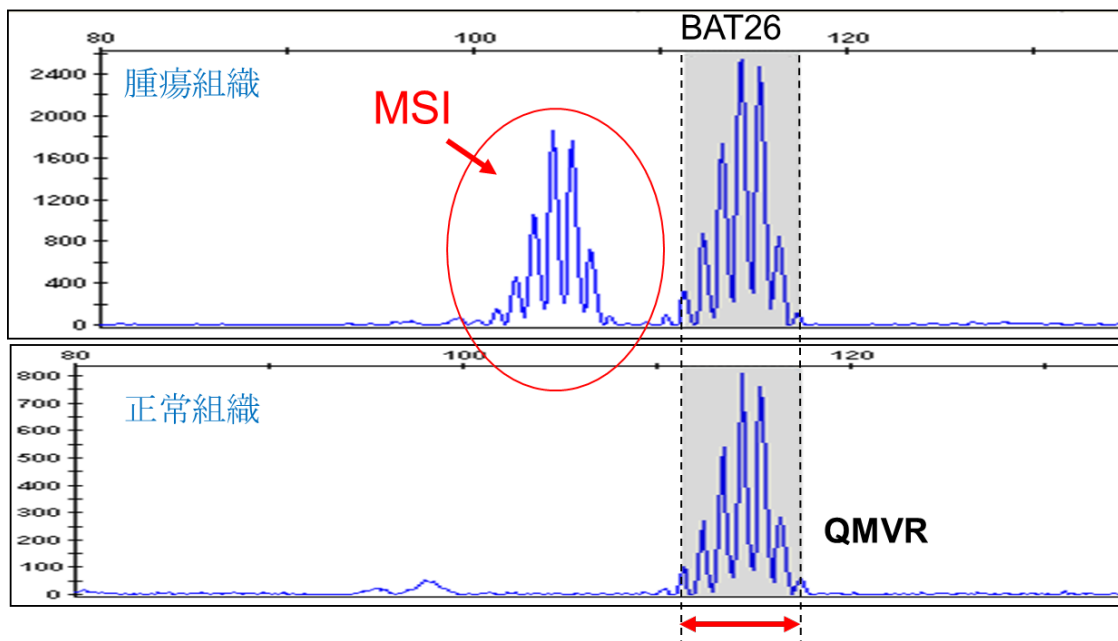
表 2-6. MSI 検査で使用されるマイクロサテライトマーカ

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

表 2-7. 健常日本人とアメリカ人の正常組織における各マーカの QMVR⁴⁷⁾

	NR21	BAT26	BAT25	NR24	MONO27
日本人	98.4–104.4	111.4–117.4	121.0–127.0	129.5–135.5	149.9–155.9
Patil DT et al. ⁴⁸⁾	98–104	112–118	121–127	129–135	149–155

図 2-3. マーカー(BAT26)の泳動波形例

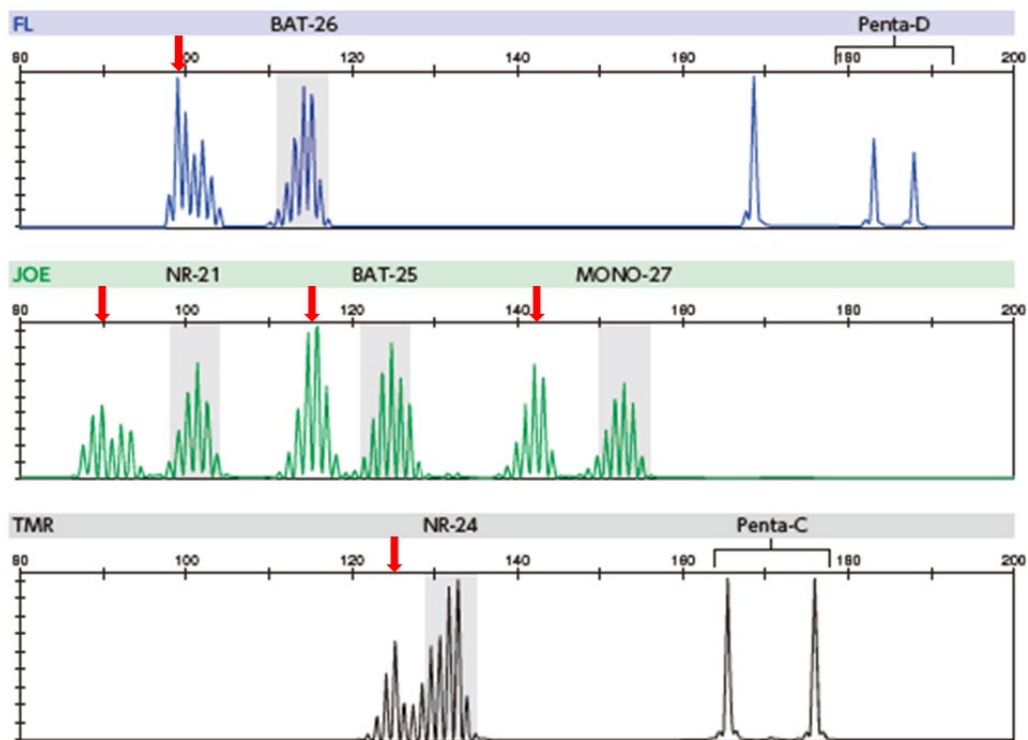


網掛け部分が BAT26 の QMVR である。上段の腫瘍組織では、正常組織には見られない QMVR の外にも波形を認め、MSI 陽性と判断される。

大腸がんでは、MSI 検査と MMR タンパク質に対する免疫染色 (IHC) 検査 (「2.4.2 MMR タンパク質免疫染色検査」参照) による dMMR 判定の一致率は 90% 以上であることが報告されているが、大腸がん以外の固形がんにはやや一致率が低いものもある。その背景には、臓器により繰り返し配列異常の程度に違いがある可能性が指摘されており、大腸がんでは平均して 6 塩基の違いが生じるのに対し (図 2-4)、他の固形がんでは 3 塩基の移動しかみられない (図 2-5)⁴⁹⁾。MSI 検査キット (FALCO) では各マーカーで平均値 \pm 3 塩基の QMVR 幅を基準としマーカー評価を行うため、移動が少ない場合には MSI 検査が偽陰性となる。脳腫瘍・尿管がん・子宮内膜がん・卵巣がん・胆管がん・乳がんではその様な偽陰性症例が報告されており、MSI 検査の判定に注意が必要である。特に腫瘍組織のみを用いた MSI 検査を実施する際には留意する必要がある。

図 2-4. MSI-H の代表的な泳動波形例(大腸がん)

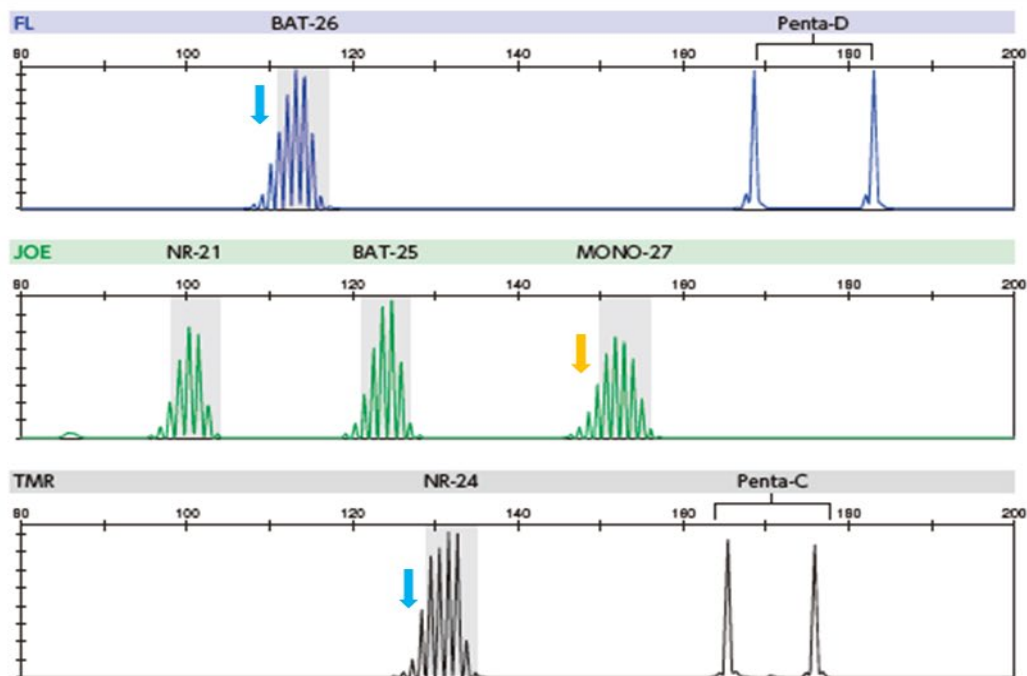
腫瘍組織



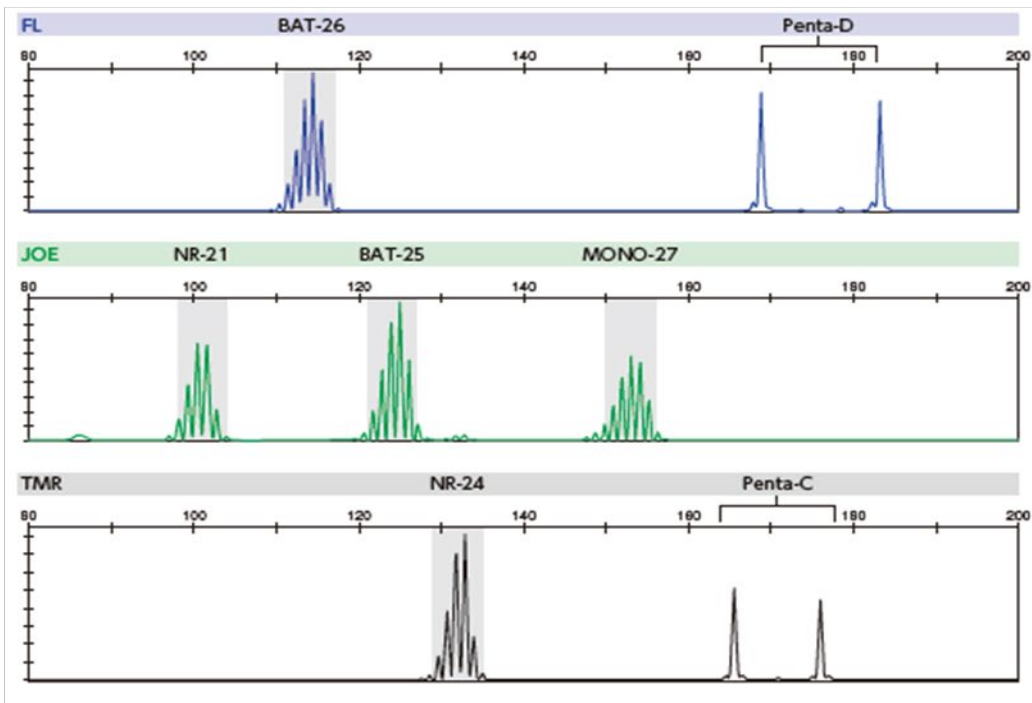
陽性と判断されるピーク (↓)

図 2-5. 注意が必要な MSI-H 泳動波形例(子宮内膜がん)

腫瘍組織



正常組織



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

2.4.2 MMR 免疫染色検査

腫瘍組織における MMR タンパク質 (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) の発現を免疫染色 (IHC) 検査によって調べ、dMMR かどうかを評価する。評価には内部陽性コントロール (例; 大腸がんの場合には、非腫瘍組織における大腸粘膜の腺底部やリンパ濾胞の胚中心) を用いて染色の適切性を確認する。4 種類のタンパク質全てが発現している場合は pMMR、ひとつ以上のタンパク質発現が消失している場合を dMMR と判定する。MSI 検査ではなく IHC 検査を用いる利点として、発現消失を認めるタンパク質のパターンから dMMR の責任遺伝子の推定が可能である点が挙げられる。例えば、MSH6 は MSH2 としかヘテロダイマーを形成できないため、MSH2 遺伝子に異常があると MSH6 がタンパクとして安定せず分解されるため同時に免疫染色での発現消失を認める。逆に、MSH2 は MSH6 以外にも MSH3 ともヘテロダイマーを形成することが可能であり、MSH6 遺伝子に異常があっても MSH2 の発現は保たれる。MLH1・PMS2 についても同様に、PMS2 は MLH1 としかヘテロダイマーを形成できないが、MLH1 は PMS2 以外のタンパクともヘテロダイマーを形成できる (図 2-6)。多くは表 2-8 のような染色パターンを示す。このパターンを示さない場合には染色の妥当性を検討し、判断に迷う場合には MSI 検査等を追加することで総合的な判定を試みる。

また、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 の 4 つのタンパクを評価する事が推奨されるが、検体量の問題等で難しいときには MSH6 と PMS2 のみでスクリーニングすることも許容される⁵⁰⁾。

2020 年 12 月、本邦において「ミスマッチ修復 (MMR) 機能欠損検出キット」が製造販売承認申請された。これは癌組織中に発現する MMR タンパク (MLH1、MSH2、MSH6、PMS2) をそれぞれ検出する IHC 用の検査キット 4 製品からなる。

図 2-6. MMR タンパク質 ヘテロダイマー形成パートナー

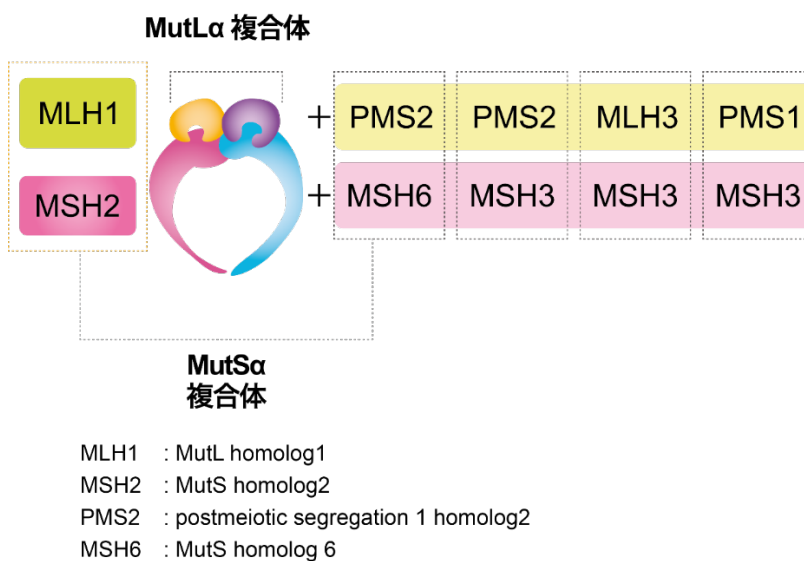


表 2-8. MMR タンパク質に対する免疫染色パターンと疑われる責任遺伝子

		免疫染色			
		MLH1	MSH2	PMS2	MSH6
遺 伝 子	MLH1	—	+	—	+
	MSH2	+	—	+	—
	PMS2	+	+	—	+
	MSH6	+	+	+	—

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

2.4.3 NGS 検査

NGS 技術を用いた MMR 機能欠損の評価には、マイクロサテライト領域のみをターゲットとした方法と、包括的がんゲノムプロファイリングの一環として MMR 機能の評価も行う方法に大別される。前者の例として、MSIplus パネルが報告されている⁵¹⁾。本法は、計 18 個のマイクロサテライトマーカ領域の長さを NGS 技術を用いて測定するもので、33%以上のマーカーで不安定性を認める場合に MSI-H と診断される。

後者の例としては、FoundationOne[®] CDx がある。本法では包括的がんゲノムプロファイルの評価の一環として増幅された領域のうち、95 のイントロン領域のマイクロサテライトマーカの長さの変動を評価し診断する。FoundationOne[®] CDx では MSI 検査・IHC 検査と比較し 97%の一致率であったと報告されている⁵²⁾。その他、MSK-IMPACT を用いた MSIsensor アルゴリズム⁵³⁾や全エクソーム塩基配列解析 (whole exome sequencing: WES)を用いた MOSAIC アルゴリズム⁵⁴⁾・MANTIS アルゴリズム⁵⁵⁾等、検査するプロファイリング領域やそこに含まれるマイクロサテライトマーカーに対する過去のデータベース、アルゴリズムにより MSI-H の判定方法は異なる。

2021 年 6 月、本邦において FoundationOne[®] CDx が高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有するがんに対するニボルマブおよびペムブロリズマブのコンビオン診断として承認された。

2.5 dMMR 固形がんに対する免疫チェックポイント阻害薬

PD-1 (CD279) 分子は、CD28 ファミリーに属する免疫抑制性補助シグナル受容体であり、1992 年に本庶らによってクローニングされた⁵⁶⁾。その後、PD-1 は活性化した T 細胞・B 細胞および骨髄系細胞に発現し、そのリガンドとの結合により抗原特異的な T 細胞活性を抑制することから、末梢性免疫寛容に重要な役割を担う分子であることが明らかにされた。PD-1 のリガンドには、PD-L1 (CD274, B7-H1) と PD-L2 (CD273, B7-DC) がある。PD-1/PD-L1 経路は T 細胞免疫監視から逃れるためにがん細胞が利用する主な免疫制御機構で、様々な固形がんにおいて確認されている。その他の免疫チェックポイントとして細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CD152) が知られている。主にリンパ組織において細胞傷害

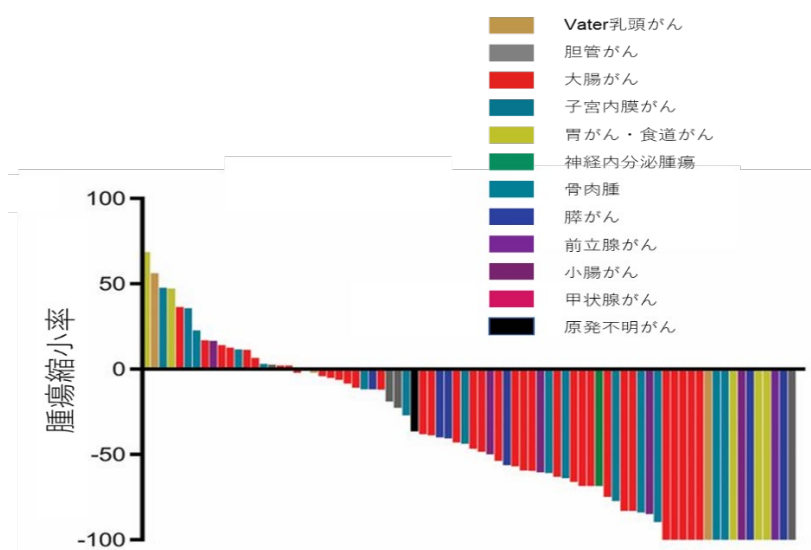
性 T 細胞上の CTLA-4 が抗原提示細胞上の CD80/86 に結合すると T 細胞の活性化が阻害される。

免疫チェックポイントを阻害するモノクローナル抗体薬として、抗 PD-1 抗体薬（ペムブロリズマブ、ニボルマブ）および抗 PD-L1 抗体薬（アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ）、抗 CTLA-4 抗体薬（イピリムマブ）が実地臨床に導入されている。腫瘍微小環境中の腫瘍特異的細胞傷害性 T リンパ球 (Cytotoxic T lymphocyte; CTL) を活性化させ、抗腫瘍免疫を再活性化することで抗腫瘍効果を発揮する薬剤である。従来の殺細胞性抗がん剤や分子標的薬とは異なる作用機序で抗腫瘍効果を発揮する。

dMMR 固形がんでは MMR 機能欠損により高頻度にゲノムに変化が生じる。そのことでアミノ酸に変化を伴うタンパク質が合成され、その一部が抗原ペプチドとしてヒト白血球抗原 (Human leukocyte antigen; HLA) により提示される。その新たな抗原を neoantigen と呼び、それらは非自己として認識されるために腫瘍組織における Th1/CTL が活性化される。一方で negative feedback として PD-1 等の免疫チェックポイント分子の発現が誘導される。このように、dMMR 固形がんでは免疫系が腫瘍制御機構に重要な役割を担っており、免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待できる。

大腸がんを含む全固形がんを対象にペムブロリズマブの有効性・安全性を探索する第 II 相試験である KEYNOTE-016 試験において、12 種類の dMMR 固形がん、86 症例の結果が報告されている⁵⁷⁾。奏効割合 (Objective Response Rate: ORR) 53% (95%CI 42–64%)、完全奏効 (Complete Response: CR) 21% と良好な結果であった (図 2-7)。無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS)、全生存期間 (overall survival: OS) とともに中央値に達しておらず、がん種による明らかな差は認めなかった⁵⁷⁾。

図 2-7. KEYNOTE-016 試験に登録された dMMR 固形がんにおけるペムブロリズマブの効果⁵⁷⁾



さらに、dMMR 大腸がん患者を対象としたペムブロリズマブ療法の第Ⅱ相試験である KEYNOTE-164 試験が、フッ化ピリミジン系薬、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴を有する患者(コホート A)と1レジメン以上の化学療法歴を有する患者(コホート B)の2つのコホートで行われた。コホート A 61 名の治療成績は ORR 28%(95%CI 17-41)、PFS 中央値 2.3 か月(95%CI 2.1-8.1)、OS 中央値未到達と良好であった。また、奏効期間(duration of response: DoR)は中央値未到達で、奏効が得られた患者の 82%で6か月以上の DoR が得られていた⁵⁸⁾。同様に、標準治療不応・不耐の dMMR 進行固形がんを対象としたペムブロリズマブ療法の第Ⅱ相試験 KEYNOTE-158 試験では、94 例での治療成績として、ORR 37%(95%CI 28-48)、PFS 中央値 5.4 か月(95%CI 3.7-10.0)、OS 中央値 13.4 か月(95%CI 10.0-未到達)と良好な結果であり、がん種を問わず効果が示された。また、DoR は中央値未到達、奏効が得られた患者の 51%で6ヵ月以上の DoR が得られ、効果が持続することも合わせて示された⁵⁹⁾。有害事象については従来の抗悪性腫瘍薬と異なり、関節炎・悪心・倦怠感・掻痒症等の有害事象だけでなく、自己免疫疾患様の特有の免疫関連有害事象(immunе-related adverse events: irAE)が出現することがあり、全身管理に注意する必要がある(詳細は「がん免疫療法ガイドライン」参照)。

3. リンチ症候群

リンチ症候群は、MMR 遺伝子の生殖細胞系列における病的バリエーションを原因とする常染色体優性遺伝性疾患である。欧米の報告では全大腸がんの 2-4%と稀な疾患ではあるが、患者および家系内に大腸がん・子宮内膜がんをはじめ、様々な悪性腫瘍が発生する(表 3-1)ことから、その診断は臨床的に重要である。

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

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

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

表 3-1. リンチ症候群における関連腫瘍の累積発生率(「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版」より一部改変*)

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

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

「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス 第 4.1 版 2019 年 5 月」日本臨床腫瘍学会 編

「遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版」大腸癌研究会 編

「家族性非ポリポーシス大腸癌におけるマイクロサテライト不安定性検査の実施についての見解と要望(2007 年 7 月 5 日)」日本遺伝性腫瘍学会(旧 日本家族性腫瘍学会)
(<http://jsht.umin.jp/project/data/index.html>)

「遺伝性腫瘍 e-Learning」ePrecision Medicine Japan
(<https://www.e-precisionmedicine.com/familial-tumors>)

注釈 dMMR 判定検査で dMMR と判断された患者に対する *BRAF* 遺伝子検査の有用性

散発性大腸がんで dMMR を示す主な原因は、*MLH1* 遺伝子のプロモーター領域の後天的な異常メチル化であり、このようながんでは免疫染色で *MLH1/PMS2* タンパク質の発現消失を認める。また、MSI-H を示す大腸がんの 35–43% に *BRAF* V600E を認めるが¹⁷⁾、リンチ症候群の大腸がんでは MSI-H を示しても、*BRAF* V600E はほとんど認めない¹¹⁾。従って、大腸がん診療では dMMR 判定検査で MSI-H または *MLH1/PMS2* 発現消失を示した場合、*BRAF* V600E の有無を確認することは、リンチ症候群か散発性大腸がんかの鑑別の一助となる⁶⁰⁾。ただし、*PMS2* 遺伝子が原因のリンチ症候群においては、発症した大腸がんの一部に *BRAF* V600E を認めることが報告されており注意が必要である。また、大腸がん以外の固形がんでは *BRAF* V600E による鑑別の有用性は報告されていない。

注釈 Constitutional Mismatch Repair Deficiency: CMMRD

MMR 遺伝子の両アレルに先天性に病的バリエーションを認める (homozygous または compound heterozygous) 先天性ミスマッチ修復遺伝子異常症 (Constitutional mismatch repair deficiency: CMMRD) は、小児がん素因 (childhood cancer predisposition) となる。小児・思春期に、主として造血器・中枢神経・大腸の悪性腫瘍が発生する。神経線維腫症1型(NF1)と類似した皮膚所見を呈することが多く鑑別を要する⁶¹⁾。1959年に Turcot らが、家族性大腸ポリポーシスに脳腫瘍を合併した兄弟を報告したことから、大腸腫瘍と脳腫瘍を合併する症例を Turcot 症候群と呼び、CMMRD の中には Turcot 症候群と診断されているケースもあると推測される。1999年に、初めて分子遺伝学的に CMMRD が証明され、さらにそれらの患者の腫瘍の中に MSI-H を示す hypermutant が多く認められ、圧倒的に多くの neoantigen が発現していることが判明した。そして抗 PD-1/PD-L1 抗体薬が有効なことが近年報告されている^{62,63)}。

4. クリニカルクエスチョン(CQ)

CQ1 dMMR 判定検査が推奨される患者

PubMed で“MSI or microsatellite instability or MMR or mismatch repair”, “neoplasm”, “tested or diagnos* or detect*”のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2021 年 1 月とし、PubMed から 985 編、Cochrane Library から 57 編が抽出され、それ以外にハンドサーチで 2 編が追加された。一次スクリーニングで 380 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 347 編が抽出され、これらを対象に定性的システムアタックレビューを行った。

CQ1-1 切除不能進行・再発固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？

切除不能進行・再発固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を強く推奨する。

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

米国食品医薬局 (FDA) は、ペムブロリズマブの 5 つの臨床試験 (KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験) のうち、化学療法後に増悪した進行・再発の dMMR 固形がん患者 149 名の統合解析結果をもって、2017 年 5 月 23 日に大腸がんを含む標準治療抵抗性もしくは標準治療のない dMMR 固形がんに対してペムブロリズマブを承認した。本邦では、アップデートされた KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-158 試験の結果 (表 4-1) をもとに、2018 年 12 月 21 日に承認された。

表 4-1. KEYNOTE-164/158 試験における dMMR 固形がん種別奏効割合^{58,59)}

	N	奏効割合
		n (%)
大腸がん	61	17 (28%)*
大腸がん以外の固形がん	94	35 (37%)**
子宮内膜がん	24	13 (54%)
胃がん	13	6 (46%)
小腸がん	13	4 (31%)
膵がん	10	1 (10%)
胆道がん	9	2 (22%)

副腎皮質がん	3	1 (33%)
中皮腫	3	0 (0%)
小細胞肺がん	3	2 (67%)
子宮頸がん	2	1 (50%)
神経内分泌腫瘍	2	0 (0%)
甲状腺がん	2	0 (0%)
尿路上皮がん	2	1 (50%)
脳腫瘍	1	0 (0%)
卵巣がん	1	0 (0%)
前立腺がん	1	0 (0%)
後腹膜腫瘍	1	1 (100%)
唾液腺がん	1	1 (100%)
肉腫	1	1 (100%)
精巣腫瘍	1	0 (0%)
扁桃がん	1	1 (100%)

*大腸がん奏効割合 95%CI: 17-41%

**大腸がん以外の固形がん奏効割合 95%CI: 28-48%

また既治療 dMMR 大腸がんを対象としたニボルマブ単剤療法またはニボルマブ+抗 CTLA-4 抗体薬イピリムマブ併用療法の試験 (CheckMate-142 試験) では、ORR はそれぞれ 31%、55%、PFS 中央値はそれぞれ未到達という良好な結果が報告されている^{64,65)}。治療効果は PD-L1 発現の程度や *BRAF/KRAS* 遺伝子変異の有無、リンチ症候群か否かに関わらず認められた。また、EORTC QLQ-C30 を用いた患者評価では、QOL や臨床症状の改善を認めた^{64,65)}。この結果をもとに 2017 年 8 月フルオロピリミジン系抗悪性腫瘍薬を含む化学療法後に病勢進行した dMMR 転移性大腸がんに対してニボルマブ単剤療法が、2018 年 7 月にニボルマブ・イピリムマブ併用療法が FDA で承認された。本邦においても本試験の結果より 2020 年 2 月に同じ対象集団に対してニボルマブ単剤療法が、2020 年 9 月にニボルマブ・イピリムマブ併用療法が承認された。抗 PD-L1 抗体薬であるデュルバルマブにおいても、dMMR 大腸がんを対象とした第 II 相試験、dMMR 固形がんを対象とした第 I / II 相試験が行われ、ORR は大腸がんでは 22%、全体で 23%と有効性が示された⁶⁶⁾。その他にも症例報告や前向き第 II 相試験の dMMR サブグループ解析などで、dMMR 固形がんに対する有効性が再現された。

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

32% (95%CI 21-45)、PFS 中央値 4.1 か月 (95%CI 2.1-NR)、OS 中央値未到達と良好な結果が報告されている。さらに、未治療切除不能進行・再発大腸がんを対象とした標準治療とペムブロリズマブ単剤療法の有効性を検証した第 III 相試験である KEYNOTE-177 試験が行われた。主要評価項目である PFS の中央値はペムブロリズマブ群で 16.5 か月 (95% CI 5.4-32.4)、標準治療群 8.2 か月 (95% CI 6.1-10.2) と有意差をもってペムブロリズマブ群の PFS 延長が示された (HR 0.60、95% CI 0.45-0.80、 $p=0.0002$)。ORR はペムブロリズマブ群 43.8% (95% CI 35.8-52.0)、標準治療群 33.1% (95% CI 25.8-41.1) とペムブロリズマブ群で高かった⁶⁷⁾。OS 中央値はムブロリズマブ単剤群が未到達 (95%CI 49.2-NR)、標準化学療法群が 36.7 か月 (95%CI 27.6-NR) だった (HR 0.74、95%CI 0.53-1.03、 $p=0.0359$)⁶⁸⁾。ペムブロリズマブ単剤群で良い傾向が認められたが有意な差ではなかったのは、標準治療群において 60% の症例で後治療に免疫チェックポイント阻害薬が投与されていたことが 1 つの原因と考えられる。本試験の結果より切除不能進行・再発 dMMR 大腸がんの 1 次治療としてペムブロリズマブは 2020 年 6 月に FDA で承認され、本邦においても 2020 年 9 月に承認申請が行われている。

CheckMate-142 試験においても未治療 dMMR 大腸がんに対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法の有効性が検証されており、ORR は 60% (95%CI 44.3-74.3) と良好な抗腫瘍効果を示した事が報告された。その他にも未治療 dMMR 大腸がんを対象とした標準治療と抗 PD-1/PD-L1 抗体薬を比較検証する第 III 相試験も実施されており (COMMIT 試験、CheckMate-8HW)、結果が待たれる。

がん種や治療ライン毎の十分な症例数での報告ではないものの、dMMR 固形がんでは一貫して免疫チェックポイント阻害薬の有効性が確認されている。分子生物学的にも dMMR 固形がんでは共通して高い免疫原性が示唆されている。有害事象は、しばしば生じる重篤な免疫関連有害事象への留意は必要であるものの、概ね忍容可能である。よって、有効性・安全性の観点から免疫チェックポイント阻害薬の臓器特異的な適応が得られていない固形がんを含めて、全ての dMMR 固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬は有力な治療選択肢となりえる。がん増悪時に患者の全身状態が悪化する場合も多く、dMMR 判定検査の turnaround time (TAT) を考慮すれば、早めに dMMR 判定検査を実施し、免疫チェックポイント阻害薬の適応の有無を判断しておくことが望ましい。大腸がんにおいては治療開始前の評価が必要である。がん種によっては治療戦略決定に必要なバイオマーカー検査 (大腸がんにおける RAS/BRAF 検査、胃がんにおける HER2 検査、非小細胞肺癌における EGFR、ALK や PD-L1 発現検査等) があり、同時に検査することが望ましいが、バイオマーカーの優先度を考慮する必要もある。

以上より、切除不能進行・再発固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬の適応の適応を判断するために、dMMR 判定検査を強く推奨する。

CQ1-2 MMR 機能に関わらず免疫チェックポイント阻害薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？

MMR 機能に関わらず免疫チェックポイント阻害薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を考慮する。

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

2021年6月時点で、実地臨床で使用可能な免疫チェックポイント阻害薬と適応となる固形がんは別添の通りである。MMR 機能に関わらず免疫チェックポイント阻害薬の使用が可能である固形がんでは、MMR 機能によらず適応が判断されることから原則として dMMR 判定検査を実施する必要はないと考えられる。しかし、PD-L1 発現等の dMMR 以外のバイオマーカーによって免疫チェックポイント阻害薬の適応が判断される固形がんではマーカーが陰性だった場合、dMMR であれば免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待できると考えられることから、dMMR 判定検査を実施することが推奨される。

CQ1-3 局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？

局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。

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

悪性黒色腫では、術後補助療法として抗 PD-1 抗体薬の有効性が示され、薬事承認されている (KEYNOTE-054 試験⁶⁹⁾、ONO-4538-21 試験⁷⁰⁾)。さらに、非小細胞肺癌では白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法 (CRT) 後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行例 (ステージ III) を対象とし、抗 PD-L1 抗体薬デュルバルマブを逐次投与する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である PACIFIC 試験の結果、薬事承認されている⁷¹⁾。しかし、これらの試験では MMR 機能による効果の差は報告されていないことから、治療前の dMMR 判定検査は原則不要である。また、それ以外の固形がんにおいては、周術期治療としての免疫チェックポイント阻害薬の有効性は確立されていないことから、局所療法で根治可能な場合には治療薬の選択のための dMMR 判定検査は原則不要である。以上より、現時点では局所進行および転移が認められない固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するために、

dMMR 判定検査は推奨されない。

ただし、大腸がんでは、特に Stage II 大腸がんにおいて、dMMR は予後良好因子であり、dMMR であればフルオロピリミジンによる補助化学療法が不要であるということが知られており、補助化学療法の実施の判断のために、dMMR 判定検査を行うことが望ましいとされている(詳細は「大腸がん診療における遺伝子関連検査等のガイダンス第 3 版」参照)。さらに、現在 Stage III の dMMR 大腸がんに対して術後補助化学療法として FOLFOX 療法とアテゾリズマブの併用療法の有効性を検証する試験(ATOMIC, Alliance A021502)が行われている。その他、多数の術前後の免疫チェックポイント阻害薬の有効性を検証する試験や、局所進行がんに対して放射線化学療法と併用する試験が行われており、良好な結果が得られれば局所治療で根治可能な固形がんに対しても dMMR 判定検査が必要となってくる。

CQ1-4 免疫チェックポイント阻害薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？

免疫チェックポイント阻害薬が既に使用された切除不能な固形がん患者に対し、再度免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨しない。

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

一部の固形がんでは MMR 機能に関わらず免疫チェックポイント阻害薬が薬事承認されている。既に免疫チェックポイント阻害薬が投与されている場合に、異なる免疫チェックポイント阻害薬を投与する際の効果は一部報告されている。ニボルマブを 1 次治療として受けた非小細胞肺癌において、2 次治療以降に抗 PD-1 抗体薬を投与された症例を後方視的に検討した結果、1 次治療のニボルマブが 3 カ月以上であった症例で優位に有効性が高かったことが報告されている⁷²⁾。しかし、前向き試験での検討はなく、MMR 機能による効果の差は示されていない。よって、免疫チェックポイント阻害薬を投与する目的に、既に使用された固形がん患者に対し dMMR 判定検査は推奨しない。

CQ1-5 すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査は勧められるか？

すでにリンチ症候群と診断されている患者に発生した腫瘍の際、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために dMMR 判定検査を推奨する。

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

リンチ症候群の患者に発生した大腸がんで dMMR の頻度は 80-90%⁷³⁾と高いものの、リンチ症候群の患者で発生する腫瘍が必ずしも dMMR であるとは限らない。免疫チェックポイント阻害薬の有効性は、腫瘍の MMR 機能によって影響を受けることから、リンチ症候群の患者においても pMMR の腫瘍には免疫チェックポイント阻害薬の効果は期待できないと考えられる。よって、リンチ症候群の患者に発生した腫瘍に対しても、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための、dMMR 判定検査が推奨される。

CQ2 dMMR 判定検査法

PubMed で“MSI or microsatellite instability or MMR or mismatch repair”, “neoplasm”, “IHC or immunohistochemistry”, “PCR or polymerase chain reaction”, “NGS or next generation sequencer” のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2021 年 1 月とし、PubMed から 1031 編、Cochrane Library から 120 編が抽出された。一次スクリーニングで 669 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 537 編が抽出され、これらを対象に定性的システマチックレビューを行った。

CQ2-1 免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、MSI 検査は勧められるか？

免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、MSI 検査を強く推奨する。

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

KEYNOTE の 5 つの試験（KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験（コホート A）、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験）の dMMR 固形がん症例の統合解析では、各施設の判定において IHC 検査または MSI 検査で dMMR と判定された患者が登録され、ペムブロリズマブの良好な抗腫瘍効果が示されている。149 名のうち、60 名が MSI 検査のみ、47 名が IHC 検査のみ、42 名が両方の検査で dMMR と判定されている⁷⁴⁾。そのうち、14 名のみが中央検査施設での MSI 検査により MSI-H と確定されている。また、dMMR と判定された大腸がん患者を対象としたニボルマブ療法の第 II 相試験（Checkmate-142 試験）でも、各施設での IHC 検査または MSI 検査で dMMR と判定された患者が登録され、ニボルマブ・イピリムマブの有効性が示されている⁶⁴⁾。以上より、がん種による違いが存在する可能性はあるものの、少なくとも IHC 検査または MSI 検査のいずれかにより dMMR と判定されれば、免疫チェックポイント阻害薬の抗腫瘍効果が期待できると考えられる。

本邦では 2018 年 9 月、「MSI 検査キット（FALCO）」がペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として薬事承認された。2021 年 6 月現在、「ペムブロリズマブの固形がん患者への適応を判断するための補助」「ニボルマブの結腸・直腸癌患者への適応を判定するための補助」「大腸癌におけるリンチ症候群の診断の補助」「大腸癌における化学療法の選択の補助」を使用目的として承認されている。国内のどの施設からも本検査をオーダーすることが可能であり、検査は質保証された検査機関で実施される。また、本検査キットは組織全体に占める腫瘍部位の割合が 40%以上の場合には、腫瘍組織のみでも MSI status 判定が可能であり、利便性も高い⁴⁷⁾。以上より、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、MSI

検査は強く推奨される。

CQ2-2 免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査は勧められるか？

免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査を強く推奨する。

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

先に述べたように、KEYNOTE の 5 つの試験の統合解析、Checkmate-142 試験ともに各施設での IHC 検査または MSI 検査で dMMR と診断された患者を対象とし、免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示されており、両試験において IHC 検査においてのみ dMMR と判定された患者においても免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示されている。実際、Checkmate-142 試験では、MSI 検査（ベセスダパネルに用いられている 5 つのマーカーと TGF-beta receptor type-2）による中央判定を行っているが、各施設では IHC 検査により dMMR と判定された 74 例のうち 14 例が Non MSI-H と判定された。しかし、14 例のうち 3 例（21%）で奏効が得られており⁶⁴⁾、IHC 検査と MSI 検査の結果が一致せずどちらか一方のみで dMMR と診断されている場合でも、免疫チェックポイント阻害薬による抗腫瘍効果は期待できると考えられる。IHC 検査は MSI 検査や NGS 検査と比較して安価に各医療機関で実施することが可能である。2020 年 12 月、本邦において癌組織中に発現する MMR タンパク (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) をそれぞれ検出する IHC 用の検査キット 4 製品からなる「ミスマッチ修復 (MMR) 機能欠損検出キット」が製造販売承認申請された。以上より、抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、IHC 検査は強く推奨される。

MSI 検査と IHC 検査は、高い一致率が報告されている^{75,76)}一方で、不一致例の存在も報告されている。その一例として、MMR 遺伝子の病的なミスセンスバリエーションがあげられる^{77,78)}。この場合、MMR 機能喪失したタンパク質が発現しているため、MSI 検査では MSI-H を示し dMMR と判定されるが、IHC 検査では MMR タンパクが検出され、pMMR (偽陰性) と判定される。dMMR であるこの腫瘍に対して免疫チェックポイント阻害薬の効果は期待できると想定される。このようなミスセンスバリエーションはリンチ症候群の 5%程度を占めると報告されている⁷⁹⁾。また、MSI 検査の偽陰性の原因としては、腫瘍細胞比が低い場合などが考えられるため、MSI 検査 (FALCO) では 50%以上の腫瘍細胞比が推奨されている。一方で、IHC 検査または MSI 検査による陽性的中率は 90%以上と報告されている⁷⁶⁾。IHC 検査または MSI 検査で dMMR 固形がんとして診断され、免疫チェックポイント阻害薬を投与された症例のうち、奏効が得られなかった症例を再度 MSI 検査と IHC 検査両方で評価すると

60%が MSI-L/MSS/pMMR であったとの報告もある⁷⁶⁾。抗 PD-1/PD-L1 抗体薬による恩恵が受けられる患者を幅広く拾いあげるという観点から、両検査の特性を理解して検査を行う必要があり、偽陰性・偽陽性の理由が想定可能な場合や検査精度・結果に疑問が残る場合には、もう一方の検査を追加実施することを検討する。

CQ2-3 免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、NGS 検査は勧められるか？

免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を強く推奨する。

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

本邦において、2018年12月27日、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的ながんゲノムプロファイルを取得する目的、および一部の分子標的治療薬の適応判定のため体細胞遺伝子異常を検出する目的で FoundationOne[®] CDx が製造販売承認された。FoundationOne[®] CDx には NGS 法による MSI 判定も付随していることから、それぞれのがん種毎に、関連学会の最新のガイドライン等に基づく検査対象及び時期で、包括的ながんゲノムプロファイリング検査と同時に MSI 検査 (NGS 法) が実施される。2021年6月、本邦において FoundationOne[®] CDx が高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有するがんに対するニボルマブおよびペムブロリズマブのコンパニオン診断として承認された。しかし、FoundationOne[®] CDx 検査の実施には施設要件があることから、NGS 法による dMMR 判定は国内の限られた施設のみでしかアクセスできないと予想される。さらに、FoundationOne[®] CDx では一定程度の failure rate があり、解析に必要な DNA 量も多いことから検査の feasibility に課題がある。

ペムブロリズマブの FDA 承認申請に用いられた KEYNOTE の 5 試験や Checkmate-142 試験では、dMMR のスクリーニング検査に NGS 検査は含まれていない。しかしながら、NGS 検査による MMR 機能の判定と MSI 検査は、マイクロサテライトの反復回数を用いて dMMR かどうかを判定しているという点でその測定原理も類似し、また両者の一致率は、大腸がん 99.4%、大腸がん以外の固形がん 96.5% と極めて高いことが報告されている⁸⁰⁾。さらに、不一致例を解析すると IHC 検査では dMMR であり、NGS 検査がより有用であることも示唆されている。そのため、MSI 判定の分析学的妥当性が確立された NGS 検査によって MSI-H と判定された患者に対し、コンパニオン診断薬 MSI 検査 (FALCO) や IHC 検査での再確認は科学的には不要である。以上より、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための dMMR 判定検査として、分析的妥当性が確立された NGS 検査は強く推奨される。

5. 参考資料

5.1 NCCN ガイドライン (2021 年 6 月時点)

それぞれのがん種に対するガイドライン内での検査に対する推奨、免疫チェックポイント阻害薬に対する推奨、臓器特異的に免疫チェックポイント阻害薬が承認されているかを以下に示す。

表 5-1. NCCN ガイドラインにおける MSI 検査/IHC 検査推奨

Guideline	Version. Year	Testing	Comment
Anal carcinoma	2. 2021	MSI/MMR testing is not required	MSI is uncommon in anal cancer, response to PD-1/PD-L1 inhibitors occur in 20-24% of patients. Anal cancers may be responsive to PD-1/PD-L1 inhibitors because they often have high PD-L1 expression and/or a high tumor mutational load despite being microsatellite stable (MSS).
Basal cell skin cancer	2. 2021	-	-
Bladder cancer	3. 2021	-	-
Bone cancer	1. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab is a systemic treatment option for adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high or mismatch repair deficient solid tumors that have progressed prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
Breast cancer	5. 2021	IHC/PCR	Pembrolizumab is indicated for the treatment of patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high or mismatch repair deficient solid tumors that have progressed prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
CNS cancer	1. 2021	-	-
Cervical cancer	1. 2021	MSI/MMR testing	Second-line therapy Pembrolizumab for MSI-H/dMMR tumors

Colon cancer	2. 2021	MSI/MMR testing	[Nivolumab± ipilimumab] or pembrolizumab [preferred] dMMR/MSI-H only
Dermatofibrosarcoma protuberans	1. 2021	-	-
Esophageal and esophagogastric junction cancer	3. 2021	PCR for MSI and IHC for MMR proteins	Pembrolizumab for MSI-H or dMMR tumors
Gastric cancer	3. 2021	Universal testing for MSI by PCR/MMR by IHC is recommended in all newly diagnosed patients	Pembrolizumab for MSI-H or dMMR tumors
Gastrointestinal stromal tumors	2. 2021	-	-
Gestational trophoblastic neoplasia	2. 2021	-	-
Head and neck cancer	3. 2021	-	Pembrolizumab for MSI-H tumors
Hepatobiliary cancer	3. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab Consider if MSI-H HCC
Kaposi sarcoma	2. 2021	-	-
Kidney cancer	4. 2021	-	-
Malignant pleural mesothelioma	2. 2021	-	-

Melanoma	2. 2021	–	–
Merkel cell carcinoma	1. 2021	–	–
Neuroendocrine and adrenal tumors	2. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab can considered for patients with mismatch repair deficient, microsatellite instability high that have progressed prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
Non-small cell lung cancer	5. 2021	–	–
Occult primary	2. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab (dMMR/MSI-H)
Ovarian cancer	1. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab (for microsatellite instability high or mismatch repair deficient solid tumors and no satisfactory alternative treatment options)
Pancreatic cancer	2. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab (dMMR/MSI-H)
Penile cancer	2. 2021	–	Pembrolizumab, if unresectable or metastatic, microsatellite instability high or mismatch repair deficient tumor that has progressed following prior treatment and no satisfactory alternative treatment options.
Prostate cancer	2. 2021	Tumor testing for MSI-H or dMMR	Pembrolizumab for MSI-H or dMMR
Rectal cancer	1. 2021	MSI/MMR testing	[Nivolumab±ipilimumab] or pembrolizumab [preferred] dMMR/MSI-H only
Small bowel adenocarcinoma	1. 2021	Universal testing for MSI by PCR/MMR by IHC is	[Nivolumab±ipilimumab] or pembrolizumab (dMMR/MSI-H only)

		recommended in all newly diagnosed patients Testing for MSI may be performed by validated NGS panels	
Small cell lung cancer	3. 2021	–	–
Soft tissue sarcoma	2. 2021	–	–
Squamous cell skin cancer	1. 2021	–	–
Testicular cancer	2. 2021	MSI/MMR testing	Pembrolizumab (dMMR/MSI-H)
Thymomas and thymic carcinomas	1. 2021	Molecular testing	–
Thyroid carcinoma	1. 2021	–	For advanced, progressive, or threatening disease, genomic testing to identify actionable mutations (including ALK, NTRK, and RET gene fusions), DNA mismatch repair, microsatellite instability, and tumor mutational burden.
Uterine neoplasms	3. 2021	Universal testing of endometrial carcinomas for MMR	Pembrolizumab (for dMMR/MSI-H)

		proteins/MSI	
Vulvar cancer	3. 2021	MMR/MSI testing	Pembrolizumab (second line for dMMR/MSI-H tumors)
Wilms tumor	2. 2021	-	-

5.2 ESMO ガイドライン

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

Recommendation: MSI testing

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

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

Recommendation: Tumour mismatch repair (MMR) testing

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

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

表 5-2. Summary table of recommendations for MSI testing in the framework of immunotherapy and comments

Recommendation A: Immunohistochemistry	The first test of choice is IHC, using antibodies recognising the four MMR proteins: MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2.
Coefficient of Agreement: strong (8.7)	
<i>Main comment: MMR proteins form heterodimers; for a correct IHC interpretation, the consensus panel highlights that mutations in MLH1 are associated with IHC loss of both MLH1 and PMS2, while mutations in MSH2 are associated with IHC loss of both MSH2 and MSH6. There exist isolated losses of PMS2, MSH2 or MSH6, this strengthening the recommendation to use all four antibodies.</i>	
Recommendation B: Polymerase Chain Reaction	In case of doubt of IHC, confirmatory molecular analysis is mandatory. The first-line of molecular analysis is represented by PCR. It can be carried out using two possible panels: (i) a panel with two mononucleotide (BAT-25 and BAT-26) and three dinucleotide (D5S346, D2S123 and D17S250) repeats and (ii) a panel with five poly-A mononucleotide repeats (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27). The five poly-A panel is the recommended panel given its higher sensitivity and specificity.
Coefficient of agreement: strong (8.6)	
<i>Main comment: both the suggested panels have been and are being used to assess MSI in clinical trials. Molecular tests guarantee the highest values of specificity and sensitivity in MSI testing.</i>	
Recommendation C: Next-generation Sequencing	NGS represents another type of molecular tests to assess MSI. Its main advantages are represented by the possibilities of coupling MSI analysis with the determination of tumour mutational burden (TMB).
Coefficient of agreement: very strong (9.0)	
<i>Main comment: NGS should be carried out only in selected centres devoted to these techniques.</i>	

5.3 国内ガイドラインでの記載

「大腸癌治療ガイドライン」「遺伝性大腸癌診療ガイドライン」「大腸がん診療における遺伝子関連検査のガイダンス」、「産婦人科診療ガイドライン（外来編）」にリンチ症候群、スクリーニングについて記載あり。（大腸癌関連ガイドラインには抗 PD-1 抗体薬についても記載あり。）日本胃癌学会から「高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する進

行・再発胃癌／胃食道接合部癌治療に対するペムブロリズマブ単剤療法に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント」が公開されている。「がん免疫療法ガイドライン」では免疫療法・irAE の管理・各がん種に対する（dMMR 固形がんも含む）免疫療法のエビデンスについて記載されている。

5.4 別添図表

別添表 1. アムステルダム基準Ⅱ (1999)

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

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

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

別添表 2. 改訂ベセスダガイドライン (2004)

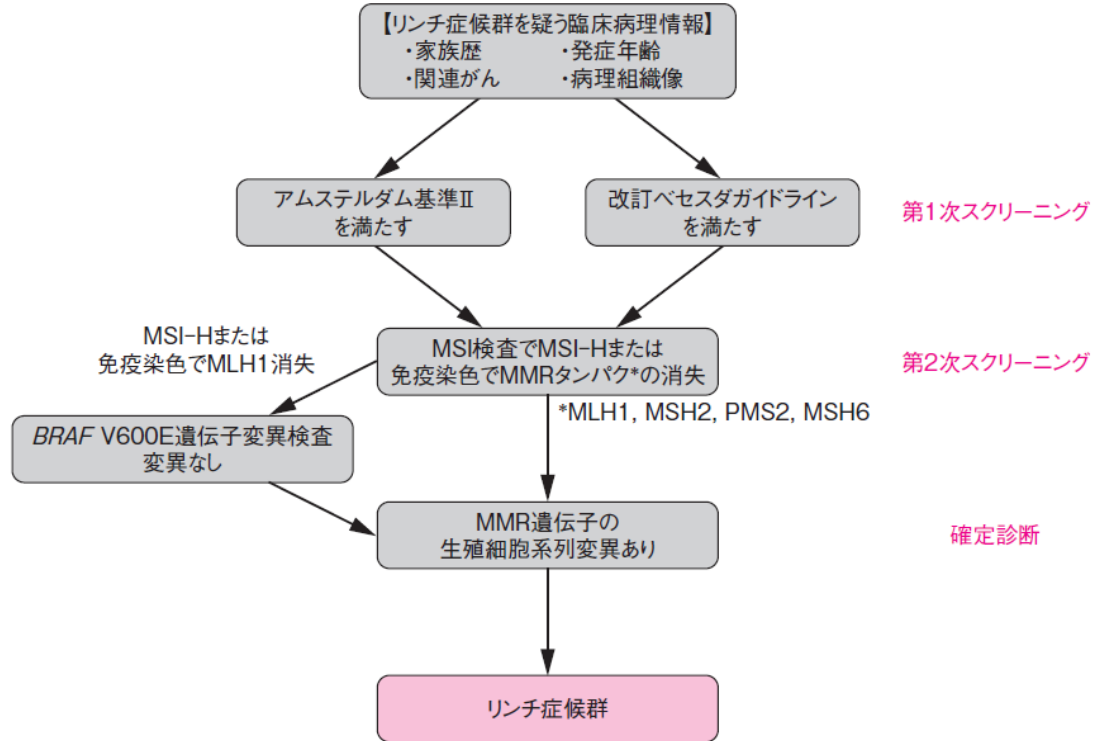
以下の項目のいずれかを満たす大腸がん患者には、腫瘍の MSI 検査が推奨される。

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

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

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

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



参考文献

1. McGivern A, Wynter CV, Whitehall VL et al. Promoter hypermethylation frequency and BRAF mutations distinguish hereditary non-polyposis colon cancer from sporadic MSI-H colon cancer. *Fam Cancer*. 2004; 3(2): 101-107.
2. Kuiper RP, Vissers LE, Venkatachalam R et al. Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. *Hum Mutat*. 2011; 32(4): 407-414.
3. Niessen RC, Hofstra RM, Westers H et al. Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer*. 2009; 48(8): 737-744.
4. Goel A, Nguyen TP, Leung HC et al. De novo constitutional MLH1 epimutations confer early-onset colorectal cancer in two new sporadic Lynch syndrome cases, with derivation of the epimutation on the paternal allele in one. *Int J Cancer*. 2011; 128(4): 869-878.
5. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(10): 919-932.
6. Peltomaki P. Lynch syndrome genes. *Fam Cancer*. 2005; 4(3): 227-232.
7. Bakry D, Aronson M, Durno C et al. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer*. 2014; 50(5): 987-996.
8. Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. *Cancer Sci*. 2021; 112(3): 1105-1113.
9. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409-413.
10. Alicia Latham, Preethi Srinivasan, Yelena Kemel et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37(4): 286-295.
11. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016; 22(11): 1342-1350.
12. Funkhouser WK Jr., Lubin IM, Monzon FA, et al. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2012; 14(2): 91–103.
13. Asaka S, Arai Y, Nishimura Y et al. Microsatellite instability-low colorectal cancer acquires a KRAS mutation during the progression from Dukes' A to Dukes' B. *Carcinogenesis*. 2009; 30(3): 494-499.
14. Ishikubo T, Nishimura Y, Yamaguchi K et al. The clinical features of rectal cancers with high-frequency microsatellite instability (MSI-H) in Japanese males. *Cancer Lett*. 2004;

216(1): 55-62.

15. Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takenoya T et al. Metastatic Pattern of Stage IV Colorectal Cancer with High-Frequency Microsatellite Instability as a Prognostic Factor. *Anticancer Res.* 2017; 37(1): 239-247.
16. Kajiwaru T, Shitara K, Denda T et al. The Nationwide Cancer Genome Screening Project for Gastrointestinal Cancer in Japan (GI-SCREEN): MSI-status and cancer-related genome alterations in advanced colorectal cancer (CRC)-GI-SCREEN 2013-01-CRC sub-study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(suppl_15): abstr 3537.
17. Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y et al. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer.* 2004; 108(2): 237-242.
18. An JY, Kim H, Cheong JH et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: Its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer.* 2012; 131(2): 505-511.
19. Yamamoto H, Perez-Piteira J, Yoshida T et al. Gastric cancers of the microsatellite mutator phenotype display characteristic genetic and clinical features. *Gastroenterology.* 1999; 116(6): 1348-1357.
20. Choi YY, Bae JM, An JY et al. Is microsatellite instability a prognostic marker in gastric cancer? A systematic review with meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2014; 110(2): 129-135.
21. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. *Gastroenterology.* 2005; 128(3): 590-599.
22. Chiappini F, Gross-Goupil M, Saffroy R et al. Microsatellite instability mutator phenotype in hepatocellular carcinoma in non-alcoholic and non-virally infected normal livers. *Carcinogenesis.* 2004; 25(4): 541-547.
23. Goeppert B, Roessler S, Renner M et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. *Br J Cancer.* 2019; 120(1): 109-114.
24. Roa JC, Roa I, Correa P et al. Microsatellite instability in preneoplastic and neoplastic lesions of the gallbladder. *J Gastroenterol.* 2005; 40(1): 79-86.
25. Cloyd JM, Chun YS, Ikoma N et al. Clinical and Genetic Implications of DNA Mismatch Repair Deficiency in Biliary Tract Cancers Associated with Lynch Syndrome. *J Gastrointest Cancer.* 2018; 49(1): 93-96.
26. Yamamoto H, Itoh F, Nakamura H et al. Genetic and clinical features of human pancreatic ductal adenocarcinomas with widespread microsatellite instability. *Cancer Res.* 2001; 61(7): 3139-3144.
27. Humphris JL, Patch AM, Nones K et al. Hypermutation In Pancreatic Cancer.

- Gastroenterology. 2017; 152(1): 68-74.
28. Cloyd JM, Katz MHG, Wang H et al. Clinical and Genetic Implications of DNA Mismatch Repair Deficiency in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2017; 152(11): 1086-1088.
 29. Hu ZI, Shia J, Stadler ZK et al. Evaluating Mismatch Repair Deficiency in Pancreatic Adenocarcinoma: Challenges and Recommendations. *Clin Cancer Res.* 2018; 24(6): 1326-1336.
 30. Lupinacci RM, Goloudina A, Buhard O et al. Prevalence of Microsatellite Instability in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Gastroenterology.* 2018; 154(4): 1061-1065.
 31. Riazzy M, Kalloger SE, Sheffield BS et al. Mismatch repair status may predict response to adjuvant chemotherapy in resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2015; 28(10): 1383-1389.
 32. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4): 400-408.
 33. Pal T, Permuth-Wey J, Kumar A et al. Systematic review and meta-analysis of ovarian cancers: estimation of microsatellite-high frequency and characterization of mismatch repair deficient tumor histology. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(21): 6847-6854.
 34. Goodfellow PJ, Buttin BM, Herzog TJ et al. Prevalence of defective DNA mismatch repair and MSH6 mutation in an unselected series of endometrial cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(10): 5908-5913.
 35. Kim J, Kong JK, Yang W et al. DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry and MLH1 Promotor Methylation Testing for Practical Molecular Classification and the Prediction of Prognosis in Endometrial Cancer. *Cancers.* 2018; 10(9): E279.
 36. Barrow E, Robinson L, Alduaij W et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet.* 2009; 75(2): 141-149.
 37. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat.* 2013; 34(3): 490-497.
 38. Hirasawa A, Imoto I, Naruto T et al. Prevalence of pathogenic germline variants detected by multigene sequencing in unselected Japanese patients with ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017; 8(68): 112258-112267.
 39. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA.* 2011;305(22):2304-2310.
 40. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG et al. Dutch Lynch Syndrome Study Group. Risks of

Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(3):193-201.

41. Tashiro H, Lax SF, Gaudin PB et al. Microsatellite instability is uncommon in uterine serous carcinoma. *Am J Pathol.* 1997; 150(1): 75-79.
42. Broaddus RR, Lynch HT, Chen LM et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC: a comparison with sporadic endometrial carcinoma. *Cancer.* 2006; 106(1): 87-94.
43. Huang D, Matin SF, Lawrentschuk N et al. Systematic Review: An Update on the Spectrum of Urological Malignancies in Lynch Syndrome. *Bladder Cancer.* 2018; 4(3): 261-268.
44. Harper HL, McKenney JK, Heald B et al. Upper tract urothelial carcinomas: frequency of association with mismatch repair protein loss and lynch syndrome. *Mod Pathol.* 2017; 30(1): 146-156.
45. Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol.* 2018; 12(8): 1286-1295.
46. Brennetot C, Buhard O, Jourdan F et al. Mononucleotide repeats BAT-26 and BAT-25 accurately detect MSI-H tumours and predict tumor content: implications for population screening. *Int J Cancer.* 2005; 113(3): 446-450.
47. Bando H, Okamoto W, Fukui T et al. Utility of the quasi-monomorphic variation range in unresectable metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Sci.* 2018; 109(11): 3411-3415.
48. Patil DT, Bronner MP, Portier BP et al. A five - marker panel in a multiplex PCR accurately detects microsatellite instability - high colorectal tumors without control DNA. *Diagn Mol Pathol.* 2012; 21(3): 127-133.
49. Wang Y, Shi C, Eisenberg R et al. Differences in Microsatellite Instability Profiles between Endometrioid and Colorectal Cancers: A Potential Cause for False-Negative Results? *J Mol Diagn.* 2017; 19(1): 57-64.
50. Shia J, Tang LH, Vakiani E et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(11): 1639-1645.
51. Hempelmann JA, Scroggins SM, Pritchard CC et al. MSIplus for Integrated Colorectal Cancer Molecular Testing by Next-Generation Sequencing. *J Mol Diagn.* 2015; 17(6): 705-714.
52. FoundationOne SUMMARY OF SAFETY AND EFFECTIVENESS DATA (SSED)
53. Middha S, Zhang L, Nafa K et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability

Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precis Oncol*. 2017[Epub ahead of print]

54. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016; 22(11): 1342-1350.
55. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017[Epub ahead of print]
56. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992; 11(11): 3887-3895.
57. Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017; 357(6349): 409-413.
58. KEYNOTE-164 承認時評価資料
59. KEYNOTE-158 承認時評価資料
60. Domingo E, Laiho P, Ollikainen M et al. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet*. 2004; 41(9): 664-668.
61. Wimmer K, Rosenbaum T, Messiaen L. Connections between constitutional mismatch repair deficiency syndrome and neurofibromatosis type 1. *Clin Genet*. 2017; 91(4): 507-519.
62. Larouche V, Atkinson J, Albrecht S et al. Sustained complete response of recurrent glioblastoma to combined checkpoint inhibition in a young patient with constitutional mismatch repair deficiency. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(12): e27389.
63. AlHarbi M, Ali Mobark N, AlMubarak L et al. Durable Response to Nivolumab in a Pediatric Patient with Refractory Glioblastoma and Constitutional Biallelic Mismatch Repair Deficiency. *Oncologist*. 2018; 23(12): 1401-1406.
64. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017; 18(9): 1182-1191.
65. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018; 36(8): 773-779.
66. Segal NH, Wainberg ZA, Overman MJ et al. Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with microsatellite instability–high (MSI-H) tumors. *J Clin Oncol*. 2019; 37(suppl_4): abstr670.
67. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383(23): 2207-2218.

68. Andre T, Shiu KK, Kim TW et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO*. 2021; 39(15_suppl):abstr 3500
69. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018; 378(19): 1789-1801.
70. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol*. 2010; 28(18): 3042-3047.
71. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med*. 2018; 379(24): 2342-2350.
72. Levra MG, et al. Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer in the real-world setting: A national data base analysis. *Lung Cancer*. 2020; 140: 99-106.
73. Aaltonen LA, Peltomäki P, Mecklin JP et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res*. 1994; 54(7): 1645-1648.
74. KEYNOTE-016 試験、KEYNOTE-164 試験 (コホート A)、KEYNOTE-012 試験、KEYNOTE-028 試験、KEYNOTE-158 試験 FDA 承認時評価資料
75. Loughrey MB, McGrath J, Coleman HG, et al. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer: near-perfect concordance between immunohistochemistry and microsatellite instability testing in a large, population-based series. *Histopathology* 2021;78(3):401-413.
76. Cohen R, Hain E, Buhard O et al. Association of Primary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer With Misdiagnosis of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status. *JAMA Oncol*. 2018 [Epub ahead of print].
77. Mangold E, Pagenstecher C, Friedl W et al. Tumours from MSH2 mutation carriers show loss of MSH2 expression but many tumours from MLH1 mutation carriers exhibit weak positive MLH1 staining. *J Pathol*. 2005; 207(4): 385-395.
78. Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G et al. Evaluation of microsatellite instability and immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations in hereditary nonpolyposis colon cancer families. *Cancer Res*. 2002; 62(12): 3485-3492.
79. Bellizzi AM, Frankel WL. Colorectal cancer due to deficiency in DNA mismatch repair function: a review. *Adv Anat Pathol*. 2009; 16(6): 405-417.
80. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N et al. Microsatellite instability status determined by

next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med.* 2018; 7(3): 746-756.

11. *NTRK* (neurotrophic receptor tyrosine kinase)

6.1 *NTRK* とは (表 6-1)

がん遺伝子としての *NTRK1* 遺伝子は 1982 年 Pulciani、Barbacid らにより、大腸がん組織を用いた gene transfer assay の中で発見され、OncB として報告された¹。現在では *NTRK* 遺伝子ファミリーは *NTRK1*~3 までが知られている。*NTRK1*~3 はそれぞれ受容体型チロシンキナーゼである tropomyosin receptor kinase (TRK) A、TRKB、TRKC をコードする。TRKA は神経系に発現し、nerve growth factor (NGF) が結合するとリン酸化される^{2,3}。TRKB に対しては brain-derived neurotrophic factor (BDNF) と neurotrophin (NT)-4、TRKC に対して NT-3 がそれぞれリガンドとして知られる。NT-3 はほかの TRK にも結合するが、TRKC への親和性が最も高い。TRKA は疼痛や体温調整、TRKB は運動、記憶、感情、食欲、体重のコントロール、TRKC は固有感覚に影響する。TRK にリガンドが結合すると、細胞内チロシン残基の自己リン酸化が起こり、下流の PLC- γ 経路、MAPK 経路、および PI3K/AKT 経路などの活性化が起こり、細胞の分化、生存や増殖などが引き起こされる^{4,5}。

表 6-1. *NTRK* 遺伝子

遺伝子	<i>NTRK 1</i>	<i>NTRK 2</i>	<i>NTRK 3</i>
同義語	MTC; TRK; TRK1; TRKA; p140-TrkA	OBHD; DEE58; EIEE58; TrkB	TRKB; TRKC; TrkC; gp145(trkC) GP145-
遺伝子座	1q23.1	9q21.33	15q25.3
exon 数	19	28	35
NCBI Entrez Gene	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/491	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/491	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/491
	4	5	6

6.2 *NTRK* 遺伝子異常

NTRK 遺伝子変化には様々なものがあるが、悪性腫瘍の治療上重要なのは *NTRK* 遺伝子のミスセンスバリエーションと *NTRK* 融合遺伝子である。

6.2.1 遺伝子バリエーション、遺伝子増幅

NTRK 遺伝子バリエーションは、大腸がん、肺がん、悪性黒色腫、急性白血病などで報告されているが、いずれも TRK キナーゼ活性は wild type と同程度かむしろ低下している(表 6-2)⁶。

NTRK 遺伝子のミスセンスバリエーションと悪性腫瘍発生との関連については確立されていないが、キナーゼ領域にかかわる遺伝子のミスセンスバリエーションが認められると、TRK 阻害薬であるラロトレクチニブやエヌトレクチニブの耐性となることが報告されており、一方、*NTRK1* splice variant TRKAIII と inframe deletion mutant (Δ TRKA) が神経芽腫と急性骨髄性白血病で報告され、腫瘍原性が認められる^{7,8}。*NTRK* 遺伝子と悪性腫瘍以外の疾患との関連については、遺伝性疾患である先天性無痛無汗症 4 型で *NTRK1* 遺伝子に病的バリエーションを有することが知られている。また、*NTRK* 遺伝子増幅は、乳がん、皮膚基底細胞がん、肺がん、神経芽腫などで報告されている。神経芽腫における TRKA、TRKC の発現は予後良好であることが報告されている⁹が、現在のところ腫瘍原性や治療標的としての意義は確立されていない。

表 6-2. *NTRK* 遺伝子変異 (ミスセンスバリエーション) と TRK キナーゼ活性

<i>NTRK</i>	がん種	アミノ酸変異	TRK キナーゼ活性
<i>NTRK1</i>	悪性黒色腫	M379I ¹⁰	Wild-type と同程度
	悪性黒色腫	R577G	Wild-type と同程度
<i>NTRK2</i>	大腸がん	T695I ¹¹	活性低下
	大腸がん	D751N	活性低下
	肺がん	L138F	Wild-type と同程度
	悪性黒色腫	P507L	Wild-type と同程度
	肺がん	M713I ¹²	活性低下
	肺がん	R715G	活性低下
	肺がん	R734C	活性低下

6.2.2 融合遺伝子

NTRK 融合遺伝子は多くのがん種において報告されている腫瘍原性の遺伝子変化である¹³。クロモソーム内あるいはクロモソーム間での転座により、NTRK1~3 のキナーゼ部分を含む遺伝子の3'側と、パートナーとなる遺伝子（様々なものが報告されている）の5'側とで融合遺伝子が形成される。これにより、リガンド非依存性にキナーゼの活性化を来すようになると、発がんに寄与すると考えられている。ラロトレクチニブ、エヌトレクチニブの臨床試験で認められた融合遺伝子を表 6-2 に示す（エヌトレクチニブ 54 例、ラロトレクチニブ 55 例の統合結果）。

表 6-2 ロトレクチニブ、エヌトレクチニブの臨床試験で認められた融合遺伝子（承認申請時資料より作成）¹⁴⁻¹⁶

融合遺伝子	患者数	奏効患者数	奏効割合
NTRK1	47	28	59.6%
CD74-NTRK1	1	1	100.0%
CDC42BPA-NTRK1	1	1	100.0%
CGN-NTRK1	1	0	0.0%
CTRC-NTRK1	1	0	0.0%
EPS15L1-NTRK1	1	1	100.0%
ERC1-NTRK1	1	0	0.0%
GON4L-NTRK1	1	0	0.0%
IRF2BP2-NTRK1	2	2	100.0%
LMNA-NTRK1	7	3	42.9%
PDE4DIP-NTRK1	1	1	100.0%
PDIA3-NTRK1	1	0	0.0%
PEAR1-NTRK1	2	0	0.0%
PLEKHA6-NTRK1	2	1	50.0%
PPL-NTRK1	1	1	100.0%
SQSTM1-NTRK1	4	4	100.0%
TPM3-NTRK1	13	7	53.8%
TPR-NTRK1	5	5	100.0%
TRIM33-NTRK1	1	0	0.0%
TRIM63-NTRK1	1	1	100.0%
NTRK2	2	1	50.0%

SQSTM1-NTRK2	1	0	0.0%
STRN-NTRK2	1	1	100.0%
NTRK3	60	43	71.7%
AKAP13-NTRK3	1	0	0.0%
EML4-NTRK3	2	0	0.0%
ETV6-NTRK3	50	38	76.0%
FAM19A2-NTRK3	1	0	0.0%
Inferred ETV6-NTRK3	3	3	100.0%
KIF7-NTRK3	1	0	0.0%
RBPMS-NTRK3	1	1	100.0%
TPM4-NTRK3	1	1	100.0%
合計	109	72	66.1%

6.3 NTRK 融合遺伝子のがん種別頻度

NTRK 融合遺伝子は、幅広いがん種にわたって認められる (表 6-3)^{5,17,18}。一部のがん種では NTRK 融合遺伝子を高頻度に認め、唾液腺分泌がん(乳腺類似分泌がん)^{19,20}、乳腺分泌がん²¹⁻²³、乳児型線維肉腫 (先天性線維肉腫)²⁴⁻²⁷、先天性間葉芽腎腫などが該当する。これらのがん種で認められるのはほとんどの場合 ETV6-NTRK3 融合遺伝子である。それ以外のがん種では、NTRK 融合遺伝子の頻度は一般的に低い (表 6-3)。

表 6-3. NTRK 融合遺伝子の頻度

疾患	文献での頻度	TCGA データベースでの頻度 (n = 9,966) ⁵
高頻度 (>50%) に認められる疾患	システマチックレビュー ¹⁵	
乳腺分泌癌	92.87%	92%
乳児型線維肉腫	90.56%	86-91%
唾液腺分泌癌 (唾液腺乳腺類似分泌癌)	79.68%	93-100%
リード色素性紡錘形細胞母斑	56.52%	
多形腺腫	50.47%	
比較的高頻度に認められる疾患 (10-50%)	システマチックレビュー ¹⁵	
乳頭状甲状腺癌 (小児)	25.93%	
分化型甲状腺癌 (小児)	22.22%	
先天性間葉芽腎腫 (全サブセット)	21.52%	
高悪性度神経膠腫	21.21%	40% (3 歳未満、非脳幹部) (4/10)、5.3% ^(†)
低悪性度粘表皮癌	20.00%	
唾液腺腺房細胞癌	11.11%	
びまん性脳脊髄膜グリア神経細胞腫瘍	10.00%	
低頻度に報告されている疾患	FoundationMedicine の集計データ (n = 217,086) ¹⁶	
唾液腺癌	2.49%	

甲状腺癌	1.07%	2.34%
軟部肉腫	1.06%	0.76%
GIST (消化管間質腫瘍)	0.59%	
神経膠腫	0.33%	0.56% (神経膠芽腫)、0.94% (低悪性度神経膠腫)
腹膜癌	0.29%	
卵管癌	0.28%	
膀胱癌	0.23%	
乳癌	0.23%	0.18%
大腸癌	0.21%	0.97%
肝癌	0.19%	
子宮癌	0.19%	0.33% (子宮頸癌)
胆道癌	0.18%	
卵巣癌	0.18%	
非小細胞肺癌	0.17%	0.18%
骨サルコーマ	0.16%	
悪性黒色腫	0.16%	0.21%
胆管癌	0.15%	
前立腺癌	0.15%	
原発不明癌	0.14%	
胃癌	0.14%	
膵癌	0.13%	0.56%
小腸癌	0.10%	

† St. Jude PeCan Data Portal より (<https://pecan.stjude.cloud/#!/about>)。

唾液腺分泌がん (乳腺類似分泌がん、MASC) は、2010年にチェコの Skalova らが、唾液腺に生じた乳腺分泌がんに関連した組織型の腫瘍について、*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子がみられることを報告した²⁸。男性に多く、発症年齢は平均 44 歳と報告される²⁹。

乳腺分泌がんは非常にまれな乳がんであり、頻度は全乳がん中<0.15%、発症年齢中央値 25 歳、両性に認められる³⁰。多くはトリプルネガティブ乳がんである。*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子がみられる。予後は良好であるが、長期経過後の再発も報告される。

乳児型線維肉腫は乳児悪性腫瘍の 12%を占め、36-80%では先天性であったとの報告もある。2 歳以降での発症はまれである。四肢発生が多い。*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子がみられる。成人の線維肉腫と比べ予後良好である。化学療法の有効性、自然退縮例の報告もある³¹。

先天性間葉芽腎腫²³は、生後 3 カ月までの腎腫瘍で最多である。悪性度は低く予後良好とされる。まれに両側性に発生し、また高カルシウム血症を認めることがある。

小児、特に 3 歳未満の乳幼児の高悪性度グリオーマは、年長児や成人の高悪性度グリオーマに比べて生命予後が良く、年長児腫瘍に高頻度でみとめる H3.1 および H3.3 遺伝子変異や、若年成人腫瘍に高頻度で認める *IDH1*、*IDH2* 遺伝子変異を認めない。近年、*NTRK* 融合遺伝子が高頻度で乳幼児腫瘍にみとめられることが報告されている³²。

肺がんにおいては、7 施設 4872 例の検討では、11 例 (0.23%) に *NTRK* 融合遺伝子が認められ、6 例 (55%) が男性、非/軽喫煙者は 8 例 (73%)、年齢中央値は 47.6 歳であった³³。9 例は腺癌であり、扁平上皮癌、神経内分泌癌でも検出された。

消化管間質腫瘍 (GIST) では多くの場合 *KIT* ないし *PDGFRA* に活性型の遺伝子変異を認めるが、これらを認めない wild-type GIST が GIST 全体の約 10%程度を占める。*NTRK* 融合遺伝子は wild-type GIST に認められる³⁴。一方、最近では小規模研究ながら *NTRK* 融合遺伝子変異を有する消化管間葉系腫瘍は基本的に非 GIST であるという報告もある³⁵。*NTRK* 融合遺伝子を認める間葉系腫瘍について WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours 第 5 版では、*NTRK*-rearranged spindle cell neoplasm (emerging) というカテゴリーを設けている²³。

6.4 *NTRK* 検査法

NTRK 融合遺伝子を検出する方法としては、NGS 法による検査、RT-PCR、FISH、IHC などがある³⁶⁻³⁹。

NGS 検査は、DNA ベースのものだけでなく、RNA ベースのものもあり、それぞれに利点と欠点がある。現在包括的なゲノムプロファイル検査として OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム⁴⁰、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル⁴¹が薬事承認を得ている。また、先進医療としてこれらのほかに、Oncomine™ Target Test、Todai OncoPanel、TruSight Oncology 500 などが実施されている⁴²。これらの検査は腫瘍組織における遺伝子変化を検討するものであるが、最近では血液中の遺伝子変化を検出する FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイルが承認され⁴³、リキッドバイオプシーの臨床導入が準備されている (2021 年 7 月現在)。リキッドバイオプシーは、検体の入手が容易であること、結果判明までの時間が短いことなどの利点があるものの、*NTRK* 融合遺伝子の検出については、たとえば FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイルでは陽性的中率 47.4%とされており⁴⁴、もし臨床的に *NTRK* 融合遺伝子の存在が強く疑われる場合で、リキッドバイオプシーで *NTRK* 融合遺伝子陰性の場合には、他の方法で確認を行うことを考慮すべきである。DNA ベースの検査は通常 FFPE 検体から DNA を抽出し検討を行う。Amplicon による方法か、Targeted hybridization capture が主流である。通常 *NTRK* 融合遺伝子のみならず他の遺伝子変化も同時に検討することができ、NGS 検査の利点の一つとなっている。既知の融合パートナーのみを検出するように設定されている検査では、未知のパートナーが偽陰性となること、繰り返し領域やイントロン全体のタイリングの問題から (例えば、*NTRK3* のイントロン領域は長く 193KB にもおよび)、染色体転座、逆位の検出感度

が低下する可能性が指摘されている。RNA ベースの検査法には、イントロンがスプライスされる利点がある。融合パートナーにかかわらず *NTRK* 融合遺伝子を検出できるものもある。RNA は DNA より不安定であるため、検体の質にもより注意が必要である。

NTRK 融合遺伝子では融合パートナーや break point が多岐にわたることから、Reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) による *NTRK* 融合遺伝子の検討には限界がある。一部のがん種 (乳腺分泌癌、唾液腺分泌癌、乳児型線維肉腫など) では、検出される融合遺伝子はほぼ *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子に限定されており、このような場合には RT-PCR による検討も考慮されるが、もし臨床的に *NTRK* 融合遺伝子の存在が強く疑われる場合で、RT-PCR で *NTRK* 融合遺伝子陰性の場合には、他の方法で確認を行うことを考慮すべきである。最近では semi-specific RT-PCR により、融合パートナー不明の場合でも融合遺伝子を検出することも試みられている⁴⁵。

Fluorescence in situ hybridization (FISH) ではどのような融合遺伝子パートナーであっても簡便に融合遺伝子の存在が確認できるものの、*NTRK 1~3* を検討するためには3回検討しなければならない。しかし *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子が想定されるような場合 (乳腺分泌癌、唾液腺分泌癌、乳児型線維肉腫など) については FISH による検討も妥当である。FISH にもいくつかの限界があり、クロモゾーム内での再構成 (とくに *LMNA-NTRK1* など) の場合には、シグナルの判別が難しいことが知られており、偽陰性となる可能性がある⁴⁶。

Immunohistochemistry (IHC) は融合遺伝子そのものを検出するものではなく TRK タンパク発現を検出するものであるが、他の方法と比較して安価であることもあり、検討が進められている。カクテル抗体を用いた IHC による検討では、TRK 蛋白発現がない場合には *NTRK* 融合遺伝子は認められなかったものの、偽陽性が多いことが報告されている⁴⁷。現在もっともよく検討されている IHC は、pan-TRK 抗体の clone EPR17341 (Abcam、Roche/Ventana) である。多くの場合細胞質が陽性となるが、核 (*ETV6* など)、細胞膜 (TPM、TPR など) の染色も報告される。陽性のカットオフも定まっていないが、1%ないし 10%を陽性としている報告がみられる。報告にもよるが感度は 75%~96.7%、特異度は 92%~100%である⁴⁸⁻⁵¹。しかし、*NTRK3* では感度が低下する報告もあり注意が必要である⁵²。臨床的に *NTRK* 融合遺伝子の存在が強く疑われる場合で、IHC で TRK タンパク発現陰性の場合には、他の方法で確認を行うことを考慮すべきである。

そのほかの方法として、NanoString 社の遺伝子発現解析は、独自の分子蛍光バーコードを有する、標的分子の配列に特異的なプローブを、標的の核酸とハイブリダイズさせたのち、カートリッジの表面に固定し、各標的配列のカラーバーコードの並びを蛍光スキャナーによりデジタルカウントする方法で、FFPE 検体から調製した RNA サンプルでも良好なカウント結果が得られることが期待されている。*NTRK* 融合遺伝子の検出についてはまだ十分なデータがなく、今後の検討課題である。

6.5 TRK 阻害薬

TRK 阻害活性を有する薬剤の例を表 6-4 に示す。

現在本邦で承認されているのは、エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブである。

エヌトレクチニブは、ROS1、TRK (および ALK) を阻害する経口チロシンキナーゼ阻害薬である。第 1 相試験である ALKA-372-001、STARTRK-1 と第 2 相試験である STARTRK-2 の統合解析結果が報告されており⁵³、軟部肉腫、非小細胞肺癌、唾液腺分泌がんなど 54 例に対して、奏効割合 57.4%であった (図 6-3)。主な有害事象は味覚障害 (47.1%)、便秘 (27.9%)、疲労 (27.9%)、下痢 (26.5%)、末梢性浮腫 (23.5%)、めまい (23.5%)、クレアチニン上昇 (17.6%) などであった (表 6-5)。また、小児・若年を中心に行われた STARTRK-NG 試験でも、中枢神経系腫瘍を含め有効性が報告されている。

エヌトレクチニブは、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形がんに対し、2017 年 5 月 Breakthrough Therapy に指定され 2019 年 8 月に FDA 承認、2017 年 10 月 EMA より PRIME (Priority Medicines) に指定され 2020 年 7 月に承認、本邦でも 2018 年 3 月に先駆け審査指定制度の対象品目として指定され、2019 年 6 月 18 日に *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形がんに対して薬事承認された。エヌトレクチニブの前治療の数別の奏効割合を表 6-7 に示す。前治療の数が 4 超である 1 例を除き、いずれの前治療数においても奏効例が認められている。

ラロトレクチニブは選択的な経口 TRK 阻害薬である。*NTRK* 遺伝子融合を認める患者を対象とした成人の第 1 相試験 20288 試験、小児の第 1/2 相試験 SCOUT 試験、第 2 相試験 NAVIGATE 試験をまとめた結果が報告されている⁵⁴。唾液腺腫瘍、軟部肉腫、甲状腺がんなどが主に含まれ、統合解析されたうち 159 例の結果では、奏効割合 79%であった (図 6-4)。主な有害事象は疲労、悪心、めまい、嘔吐、AST 増加、咳嗽などであった (表 6-6)。ラロトレクチニブは 2018 年 11 月 26 日に FDA が、2019 年 9 月 EMA が承認し、本邦でも 2021 年 3 月 23 日に承認された。

TRK 阻害薬が *NTRK* 融合遺伝子を有する固形がんに対して有効性を示し承認されているが、*NTRK* 遺伝子のその他の異常 (遺伝子変異、遺伝子増幅など) に対しての効果は確立されていない。*NTRK* 融合遺伝子を認めず、*NTRK* 遺伝子増幅を含む遺伝子変化を有する食道がん症例にラロトレクチニブが奏効した症例報告もあるものの⁵⁵、*NTRK* 遺伝子増幅に対して TRK 阻害薬がどの程度有効性を示すかは確立されておらず、現時点では臨床試験以外での使用は勧められない。

エヌトレクチニブやラロトレクチニブなどの TRK 阻害薬の耐性機序については完全には解明されていないものの、一部の *NTRK* 遺伝子変異が存在するとこれらの TRK 阻害薬に耐性となることが報告されている。代表的なものは、*NTRK1* の p.G667C や p.G595R、*NTRK3* の p.G623R、p.G696A、p.F617L などである⁵⁶⁻⁵⁸。

次世代の TRK 阻害薬の開発も行われている。たとえば Selitrectinib (LOXO-195、BAY2731954) は選択的な TRK 阻害薬であり、上記のキナーゼドメインの *NTRK* 遺伝子変

異があっても有効であることが報告されており、現在試験が進行中である⁵⁹。Repotrectinib (TPX-0005) は *NTRK* 遺伝子変化だけでなく、*ROS1* 遺伝子変化や *ALK* 遺伝子変化に対しても有効性が報告されており、FDA の breakthrough designation に指定されている⁶⁰。

表 6-4. TRK 阻害薬

薬剤名(企業)	IC50 (nM)			他のターゲット (IC50 < 500 nM)
	TRKA	TRKB	TRKC	
エヌトレクチニブ (RXDX-101; Ignyta/Nerviano) ¹⁵	1.7	0.1	0.1	ALK, ROS1
ラロトレクチニブ (LOXO-101; Loxo Oncology) ¹⁶	11.5	5.3	6.4	—
Cabozantinib (XL-184; Exelixis) ⁶¹	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 (PF-02341066; Pfizer) ⁶²	1	1	NA	ABL, ALK, ARG, AXL, FES, LCK, LYN, MER, MET, RON, ROS1, SKY, TIE2, YES
Midostaurin (PKC-412; Novartis) ⁶³	11	51	15	AURKA, BRSK1, CSF1R, FLT3, MAP3K9, PDGFRA, PDGFRB, PHKG1, PKN1, PRKCA, PRKCB2, RPS6KA1, RPS6KA2, RPS6KA3, STK4, SYK, TBK1
Nintedanib (BIBF-1120; Boehringer Ingelheim) ⁶⁴	17.1	263.9	142.5	FGFR, FLT3, LCK, LYN, PDGFR, SRC, VEGFR
Regorafenib (BAY 73-4506; Bayer/ Onyx) ⁶⁵	74	NA	NA	ABL, DDR2, EPHA2, FGFR1, FGFR2, FLT1, FLT3, HCK, KDR, KIT, LYN, MER, PDGFRA, PTK5, RAF1, RET, SAPK2A, SAPK2B, TIE2

Altiratinib (Deciphera Pharmaceuticals)⁶⁶	0.9	4.6	0.8	MET, TIE2 VEGFR2
Belizatinib (TSR-011; Tesaro)⁶⁷	< 3	< 3	< 3	ALK
BMS-754807 (Bristol-Myers Squibb)⁶⁸	7	4	NA	AURKA, AURKB, FLT3, IGF1R, INSR, MET, RON
BMS-777607 (Bristol-Myers Squibb)⁶⁹	290	190	NA	AURKB, AXL, FLT3, KDR, LCK, MER, MET, RON, TYRO3
Danuseritib (Nerviano)⁷⁰	31	NA	NA	ABL, AURKA, AURKB, AURKC, FGFR1, RET
DS-6051b (Daiichi Sankyo)⁷¹	< 2	< 2	< 2	ALK, ROS1
ENMD-2076 (CASI)⁷²	24	NA	NA	ABL1, AURKA, AURKB, BLK, CSF1R, FAK, FGFR1, FGFR2, FLT3, FLT4, FYN, JAK2, KDR, KIT, LCK, PDGFRA, RET, SRC, YES1
Lestaurtinib (CEP-701; Cephalon/ Kyowa)^{73,74}	25	25	25	FLT3, JAK2
Selitrectinib (LOXO-195; Loxo Oncology)⁷⁵	4	2	1	—
Merestinib (LY2801653; Eli Lilly)^{76,77}	15-320	15-320	15-320	AXL, DDR1, DDR2, FLT3, MET, MERTK, MKNK1, MKNK2, MST1R, ROS1, TEK
MK-5108 (Merck/Vertex)⁷⁸	2	13	NA	ABL, AURKA, AURKB, AURKC, AXL, BRK, EPHA1, EPHA2, FLT1, FLT4, GSK3A, JNK3, KDR, LOK, MER, PTK5, ROS, TIE2, YES
Milciclib (PHA-848125; Nerviano/Tiziana)⁷⁹	53	NA	NA	CDK1/cyclin B, CDK2/cyclin A, CDK2/cyclin E, CDK4/cyclin D1, CDK5/p35, CDK7/cyclin H
PLX-7486 (Plexxikon)⁸⁰	< 10	< 10	< 10	AURKA, AURKB, CSF1R, MAP3K2, MAP3K3
Sitravatinib (MGCD516;)	5	9	NA	RET, CBL, CHR4q12, DDR,

Mirati Therapeutics)⁸¹

**AXL, DDR1, DDR2, EPHA2,
EPHA3, EPHA4, EPHB2,
EPHB4, FLT1, FLT3, FLT4,
KDR, KIT, MER, MET,
PDGFRA, RET, RON, ROS,
SRC**

表 6-5. エヌトレクチニブの有害事象 (68 例)

10% 以上の患者で見られた治療関連有害事象	NTRK 融合遺伝子陽性安全性対象集団 (68 例)	
患者数 (%)	Grade 1/2	Grade3
味覚異常	32(47.1)	0
便秘	19(27.9)	0
疲労	19(27.9)	5(7.4)
下痢	18(26.5)	1(1.5)
末梢性浮腫	16(23.5)	1(1.5)
浮動性めまい	16(23.5)	1(1.5)
クレアチニン増加	12(17.6)	1(1.5)
錯感覚	11(16.2)	0
悪心	10(14.7)	0
嘔吐	9(13.2)	0
関節痛	8(11.8)	0
筋肉痛	8(11.8)	0
体重増加	8(11.8)	7(10.3)
AST 増加	7(10.3)	0
全身筋力低下	6(8.8)	1(1.5)
貧血	5(7.4)	8(11.8)

表 6-6. ラロトレクチニブの有害事象 (159 例)

治療に伴う有害事象 (%)					
有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
疲労	18	15	3	-	36
浮動性めまい	25	3	1	-	29
悪心	24	3	1	-	29
便秘	22	5	<1	-	27
貧血	10	7	10	-	27
ALT 増加	17	5	3	<1	26
AST 増加	18	5	3	-	26
咳嗽	23	3	<1	-	26
下痢	16	6	1	-	23
嘔吐	17	6	<1	-	23
発熱	12	5	<1	<1	18
呼吸困難	10	6	2	-	18
頭痛	13	4	-	-	16
筋肉痛	12	3	1	-	16
末梢性浮腫	12	4	-	-	15

図 6-3. エヌトレクチニブによる腫瘍縮小

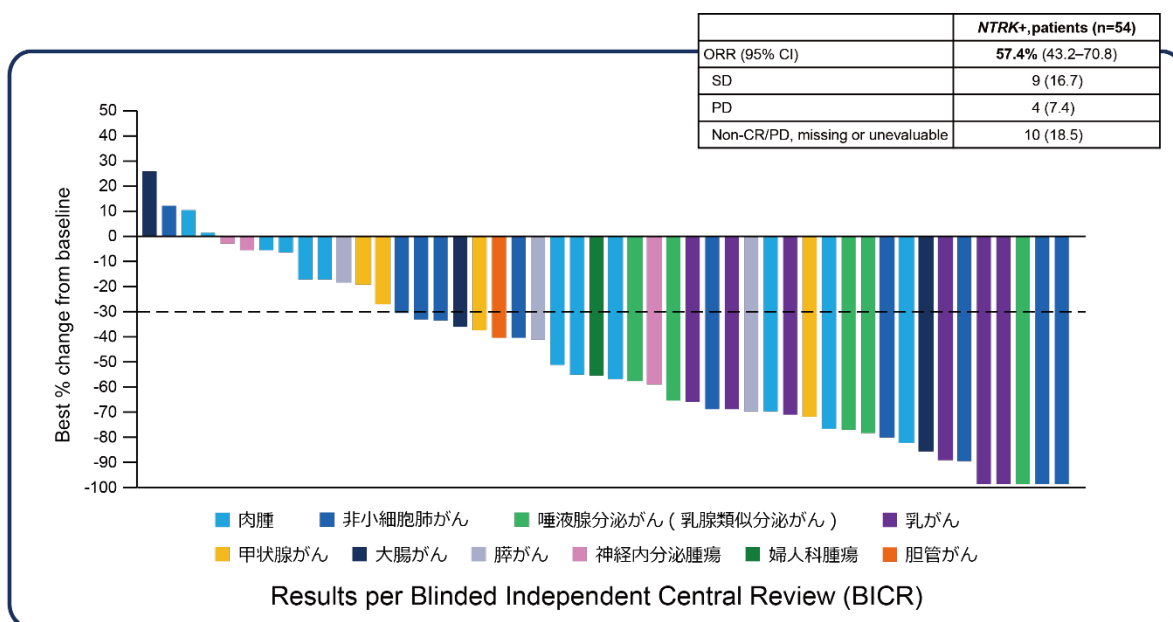
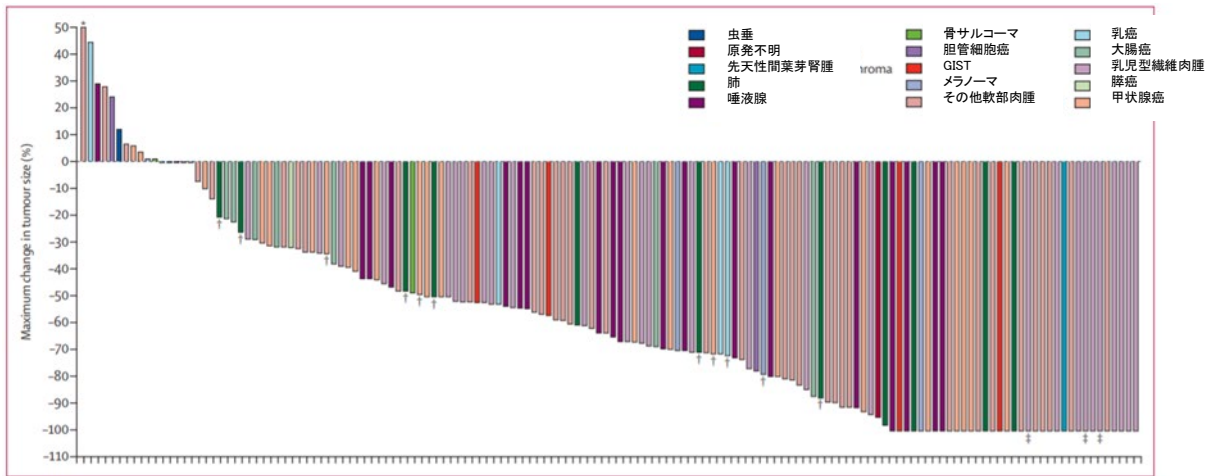


表 6-7. エヌトレクチニブの前治療の数別の奏効割合 (ロズリートレク承認時評価資料より作成)

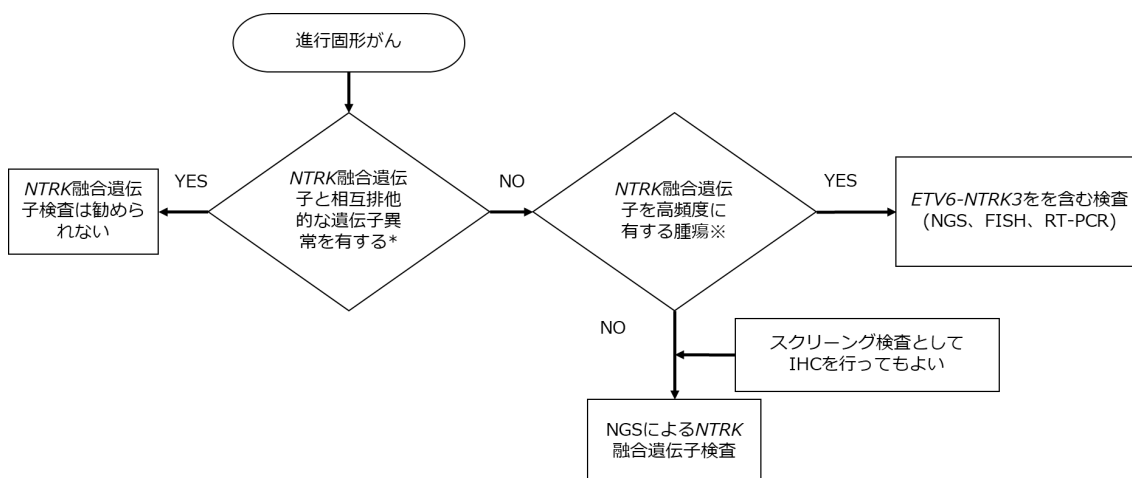
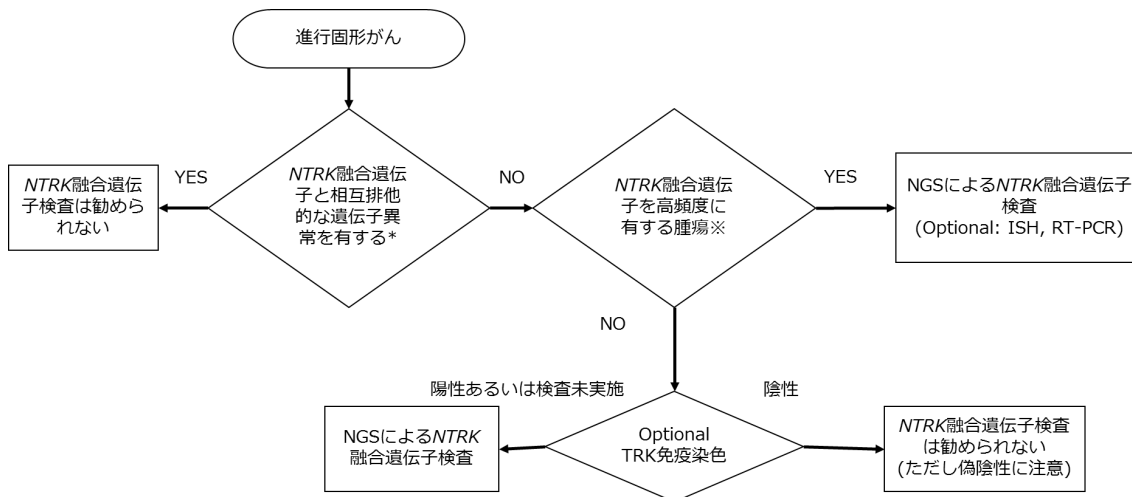
前治療の数	例数	奏効例数	奏効率 (%)	(95%信頼区間)
0	20	13	65.0	(40.78-84.61)
1	11	5	45.5	(16.75-76.62)
2	14	9	64.3	(35.14-87.24)
3	4	1	25.0	(0.63-80.59)
4	4	3	75.0	(19.41-99.37)
>4	1	0	0	(0.00-97.50)
全体	54	31	57.4	(43.21-70.77)

図 6-4. ラロトレクチニブによる腫瘍縮小



7. クリニカルクエスチョン (CQ)

図 7-1 NTRK 融合遺伝子検査と TRK 治療薬



※ 唾液腺分泌がん (乳腺類似分泌がん)、乳腺分泌がん、乳児型線維肉腫 (先天性線維肉腫)、先天性間葉芽腎腫など

* CQ 3-1 を参照。

注：現時点では最適な TRK 免疫染色の抗体は明確ではない。

CQ3 NTRK 融合遺伝子検査の対象

PubMed で“NTRK or neurotrophic tropomyosin receptor kinase”, “neoplasm”, “tested or diagnos* or detect*”のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2019 年 8 月とし、PubMed から 70 編、Cochrane Library から 1 編が抽出され、それ以外にハンドサーチで 4 編が追加された。ガイドライン改訂にあたり、上記キーワードで 2019 年 9 月～2021 年 1 月までの期間の検索を追加し、PubMed から 133 編、Cochrane Library から 1 編が追加で抽出された。一次スクリーニングで 144 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 77 編が抽出され、これらを対象に定性的システマチックレビューを行った。

CQ3-1 局所進行又は転移性固形がん患者

転移・再発固形がん患者に対して NTRK 融合遺伝子検査は勧められるか？

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 融合遺伝子検査を推奨しない。

推奨度 No recommendation

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、ETV6-NTRK3 融合遺伝子を含む検査を強く推奨する。

推奨度 Strong Recommendation

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推奨する。

推奨度 Recommendation

TRK 阻害薬であるエヌトレクチニブ、ラロトレクチニブは、切除不能あるいは転移性の固形がんに対して、治療ラインを問わずに試験が行われ、高い有効性が示されている。NTRK 融合遺伝子の頻度は低いもののがん種を問わずに認められており、また臨床背景で NTRK 融合遺伝子の有無を判断できるような確実なバイオマーカーは確立されていないことから、TRK 阻害薬の適応を判断するためには、NTRK 融合遺伝子が報告されているすべての転移・再発固形がんにおいて検査を行うことを強く推奨する⁸²。また、唾液腺分泌がん(乳腺類似分泌がん)、乳腺分泌がん、乳児型線維肉腫 (先天性線維肉腫)、先天性間葉芽腎腫などでは、

NTRK 融合遺伝子 (特に *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子) を高頻度に認めることから (「6.3 *NTRK* 融合遺伝子のがん種別頻度」参照)、これらの疾患においても *NTRK* 融合遺伝子の検査を行うことを強く推奨する。なお *NTRK* 融合遺伝子は他のドライバー変異とは相互排他的であることから、相互排他的な mitogenic pathway (成長因子受容体、RAS、MAPK pathway をコードする遺伝子群) の遺伝子異常(非小細胞肺癌における *EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 融合遺伝子、*ROS1* 融合遺伝子、悪性黒色腫や結腸直腸がんにおける *RAF* 遺伝子変異、*GIST* における *KIT* 遺伝子変異など)が検出された場合には⁵²、*NTRK* 融合遺伝子を検索する必要はない。

Voting では、費用面・頻度面等を考慮し、検査の実施は担当医・患者の判断にゆだねられるべきであることも指摘された。

CQ3-2 早期固形がん患者に対して *NTRK* 融合遺伝子検査は勧められるか？

1. *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、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推奨する。

推奨度 Recommendation

2. 上記以外のすべての早期固形がん患者で、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考慮する。

推奨度 Expert consensus opinion

現在のところ、*NTRK* 融合遺伝子を有する固形がん患者に対する、TRK 阻害薬の術前/術後療法としての意義は確立されていないが、ラロトレクチニブの小児を対象とした第 1 相試験では、5 例が薬剤投与後に腫瘍縮小 (partial response) が得られ、引き続いて切除が行われている⁸³。うち 3 例では完全切除がなされた。また、*NTRK* 融合遺伝子を有する転移・再発固形がんにおいて TRK 阻害薬は高い奏効割合が報告されていることから、*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* 融合遺伝子の検査を推奨する。上記以外の根治切除可能な固形がんに対しても術前治療を念頭に *NTRK* 融合遺伝子の検査を検討してもよい。特に小児領域のように、根治可能な標準的治療がある場合も、その長期的な影響 (晩期合併症) の軽減を目指し TRK 阻害薬が考慮される場合は、*NTRK* 融合遺伝子の検査に加え TRK 阻害薬による長期フォローアップのデータ蓄積が必要である。

CQ3-3 *NTRK* 融合遺伝子の検査はいつ行うべきか？

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強く推奨する。

推奨度 Strong Recommendation

現時点では、*NTRK* 融合遺伝子を有する転移・再発固形がんに対して、標準治療と TRK 阻害薬のいずれが優れているかを検討した報告はない。ある試算では、PFS の 30% の改善をランダム化比較試験で検討すると 2,696 か月が必要となり ($\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 、1:1 割付で設定)⁸⁴、比較試験の実施は現実的ではない。TRK 阻害薬の有効性は、1st line から示されており、高い奏効割合が報告されている。疾患が進行し、TRK 阻害薬の対象となるべき患者において治療機会の逸失を防ぐためにも、*NTRK* 融合遺伝子の検査は標準治療開始前あるいは標準治療中に行うことを強く推奨する。

CQ4 NTRK 融合遺伝子の検査法

PubMed で“NTRK or neurotrophic tropomyosin receptor kinase”, “neoplasm”, “NGS”, “In Situ Hybridization”, “IHX”, “NanoString”, “Polymerase Chain Reaction” のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2019 年 8 月とし、PubMed から 129 編、Cochrane Library から 5 編が抽出され、それ以外にハンドサーチで 1 編が追加された。ガイドライン改訂にあたり、上記キーワードで 2019 年 9 月～2021 年 1 月までの期間の検索を追加し、PubMed から 124 編、Cochrane Library から 1 編が追加で抽出された。一次スクリーニングで 43 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 34 編が抽出され、これらを対象に定性的システマチックレビューを行った。

CQ4-1 TRK 阻害薬の適応を判断するために、NGS 検査は勧められるか？

TRK 阻害薬の適応を判断するために、分析的妥当性が確立された NGS 検査を強く推奨する。

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

TRK 阻害薬の適応を判断するためには、エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブの開発においては、NGS、FISH、RT-PCR など様々な方法が用いられてきた。報告されている NTRK 融合遺伝子は、NTRK1-3 にまたがり、融合パートナーも多岐にわたるため、NTRK1-3 いずれの融合遺伝子も検出できる NGS 検査が勧められる。33,997 例を対象に、RNA ベースのパネル検査 (MSK-Fusion) をコントロールとした研究では、DNA ベースのパネルシーケンスでは感度 81.1%、特異度 99.9%、IHC (clone EPR17341) では感度 87.9%、特異度 81.1% と報告されている⁵²。この報告では肉腫での感度・特異度が良好ではなく、RNA ベースのパネル検査が勧められた。リキッドバイオプシーも承認されているが、NTRK 融合遺伝子の陽性的中率については必ずしも高くないものもあり、検体の種類、使用する遺伝子検査パネルが NTRK 融合遺伝子をどの程度検出可能であるのかを確認する必要がある。NGS 検査には、既知の融合パートナーのみを検出できるもの、融合パートナーにかかわらず検出できるものがある。分析的妥当性が確立された検査を推奨する。日常臨床においては FFPE 検体を使用することが想定されるが、検体の固定、保存から DNA、RNA の抽出の過程については、別途定められた指針 (ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規程 一般社団法人日本病理学会／編) に準拠することを推奨する。

NTRK 融合遺伝子の検出については、エヌトレクチニブでは、FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイル、FoundationOne[®] Liquid CDx がんゲノムプロファイルが、ラロトレクチニブでは FoundationOne[®] CDx がんゲノムプロファイルがコンパニオン診断薬として承認されており、NTRK1 融合遺伝子、NTRK2 融合遺伝子、NTRK3 融合遺伝子が検出可能で

あるが、*NTRK3*についてはイントロン領域を検出対象としていないことに注意が必要である。海外で承認されているラロトレクチニブについてもコンパニオン診断薬が開発中である。

コンパニオン診断として行われる場合も、がんゲノムプロファイル検査のように網羅的に遺伝子解析をする場合であっても分析学的妥当性が確立された検査が推奨されるが、後者では *NTRK* 融合遺伝子以外の検討もなされることから、がんゲノムプロファイル検査を行う場合、「がんゲノム医療中核拠点病院等の整備に関する指針」（令和元年7月19日一部改正）や関連する各学会のガイドラインを参照の上行うことが求められる。

CQ4-2 *NTRK* 融合遺伝子を検出するために、FISH、PCR は勧められるか？

1. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査法として FISH を推奨しない。

推奨度 No Recommendation

2. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査法として PCR を推奨しない。

推奨度

3. *NTRK* 融合遺伝子が高頻度に出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) 検査を行ってもよい。陰性場合は別の検査で確認することが推奨される。

推奨度 Expert consensus opinion [SR: 0, R: 10, ECO: 6, NR: 0]

NTRK 融合遺伝子は、*NTRK1*~*3* にまたがって幅広く認められるため、FISH や PCR での検出には限界がある。FISH では *NTRK1*~*3* の break apart プローブなどが報告されているが、スクリーニングで3つのFISHを行う必要がある。また、*NTRK1* 融合遺伝子などで認められるクロモソーム内での再構成については偽陰性の可能性があることに注意が必要である。PCR法を用いる方法では、FFPEでのRNA保持に問題があることやパートナー遺伝子の範囲がわかっていないためどの程度の検出精度が担保できるか判断できないため推奨できない。しかしながら、これらの問題を解決できる単遺伝子検査が出てきた場合は再検討が必要である。なお、アンプリコンシーケンスはPCR法と同じ原理であるが、他の遺伝子変異も検出可能であることや上記検出精度が明確であるため、NGSに含めて議論する。

唾液腺分泌がん (乳腺類似分泌がん)、乳腺分泌がん、乳児型線維肉腫 (先天性線維肉腫)、先天性間葉芽腎腫などでは、認められる融合遺伝子はほぼ *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子であるため、FISH や PCR での検査を考慮してもよいが、陰性場合は別の検査法での確認が推

奨される。

最後に、別の融合遺伝子での報告ではあるが、IHC、FISH、NGS いずれの検査法においても検出できない場合があることが知られていることから⁸⁵、個々の検査法の偽陽性、偽陰性などにも注意するとともに、臨床担当医と病理診断医の綿密な連携も重要である⁸⁶。とくに *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* 融合遺伝子が検出されなかった場合については、別の検査法により確認することが望ましい。

CQ4-3 *NTRK* 融合遺伝子を検出するために、IHC は勧められるか？

1. *NTRK* 融合遺伝子のスクリーニング検査として IHC を推奨する。

推奨度 Recommendation

2. TRK 阻害薬の適応を判断するためには IHC を推奨しない。

推奨度 No Recommendation

IHC 法は TRK タンパクを検出する方法であるが、IHC 陽性であっても *NTRK* 融合遺伝子を認めるわけではないため、TRK 阻害薬の適応を判断するための検査としては IHC 法は推奨されない。しかし、カクテル抗体を用いた検討では IHC 陰性の場合 *NTRK* 融合遺伝子を認めなかった報告があることから、IHC 陰性の場合には NGS 検査等を省略できる可能性があり、スクリーニング検査としての有効性が期待される。広く検討されているのは pan-TRK 抗体の clone EPR17341 (Abcam、Roche/Ventana) であり、感度 75%~96.7%、特異度 92%~100%と報告されている。しかし、*NTRK3* では感度が低下するため注意が必要である。IHC 検査は用いる抗体によって感度・特異度に差があること、判定基準も十分確立されていないことから、結果に解釈においては検査の偽陽性・偽陰性に注意する必要がある。しかしながら、検査結果を迅速に得られること、安価であることもあり、今後の開発が期待される。

CQ5 *NTRK* 融合遺伝子に対する治療

PubMed で“*NTRK* or neurotrophic tropomyosin receptor kinase”, “neoplasm”, “treatment”, “*TRK* inhibitor” のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2019 年 8 月とし、PubMed から 132 編、Cochrane Library から 6 編が抽出され、それ以外にハンドサーチで 2 編が追加された。ガイドライン改訂にあたり、上記キーワードで 2019 年 9 月～2021 年 1 月までの期間の検索を追加し、PubMed から 180 編、Cochrane Library から 1 編が追加で抽出された。一次スクリーニングで 88 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 43 編が抽出され、これらを対象に定性的システムレビューを行った。

CQ5-1 *NTRK* 融合遺伝子を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して *TRK* 阻害薬は勧められるか？

***TRK* 阻害薬の使用を強く推奨する。**

推奨度 Strong Recommendation

NTRK 融合遺伝子を有する固形がんに対して、*TRK* 阻害薬のエヌトレクチニブ、ラロトレクチニブの有効性が示されている。*TRK* 阻害薬と他の薬剤の比較試験はないが、ある試算では、PFS の 30%の改善をランダム化比較試験で検討すると 2,696 か月が必要となり ($\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ 、1:1 割付で設定)⁸³、比較試験の実施は現実的ではない。*TRK* 阻害薬の奏効割合は高く、有害事象は軽微であり、害と益のバランスは益が大きく勝っていると考えられる。患者の嗜好にもばらつきはないと考えられる。以上から、*NTRK* 融合遺伝子を有する固形がんに対して、*TRK* 阻害薬の使用を強く推奨する。

なお、当該がん種において標準的治療がある場合、いずれの治療を行うかについて、それぞれの治療の期待される効果、予測される有害事象、晩期毒性なども踏まえ個々の症例で治療について検討すべきである。

CQ5-2 *TRK* 阻害薬はいつ使用すべきか？

初回治療から *TRK* 阻害薬の使用を推奨する。

推奨度 Recommendation

NTRK 融合遺伝子を有する固形がんに対して、*TRK* 阻害薬のエヌトレクチニブの有効性は

初回治療例から認められており、TRK 阻害薬と他の薬剤の比較試験はないが、TRK 阻害薬の奏効割合は高い。また、TRK 阻害薬の有害事象は軽微であり、害と益のバランスは益が大きく勝っていると考えられることから、初回治療から TRK 阻害薬の使用を推奨する。

なお、当該がん種において標準的治療がある場合、いずれの治療を行うかについて、それぞれの治療の期待される効果、予測される有害事象、晩期毒性なども踏まえ個々の症例で治療について検討すべきである。

8. 参考資料

8.1 各ガイドラインでの推奨

国内外のガイドラインにおける *NTRK* 融合遺伝子検査、TRK 阻害薬に関する言及を表にまとめ ()。

がん種	診療ガイドライン	記載内容
大腸がん	NCCN ガイドライン (結腸癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸癌患者に対する二次治療以降の選択肢の一つである。
	NCCN ガイドライン (直腸癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な進行・再発の直腸癌患者に対する治療選択肢の一つである。
非小細胞肺がん	NCCN ガイドライン (NSCLC) (v.6.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として推奨される。
	国内診療ガイドライン (NSCLC) (2019 年版)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する一次治療として <i>NTRK</i> 阻害薬は推奨される。
悪性黒色腫	NCCN ガイドライン (悪性黒色腫) (v.3.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する二次治療以降の選択肢の一つである。
胃がん	NCCN ガイドライン (胃癌) (v.3.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する二次治療の治療選択肢の一つである。
肝細胞がん	NCCN ガイドライン (肝胆道癌) (v.5.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な*細胞癌患者に対する二次治療の選択肢の一つである。
甲状腺がん	NCCN ガイドライン (甲状腺癌) (v.2.2020)	放射性ヨウ素による治療が困難な <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺乳頭癌及び濾胞癌に対する治療選択肢の一つある。 <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な甲状腺未分化癌に対して推奨される。
固形がん	国内診療ガイドライン (臓器横断的) (2019 年10 月版)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する一次治療として推奨される。他に標準的治療のある癌腫においては、それぞれの治療の有効性及び安全性を踏まえた上で治療選択を行う。

食道及び食道胃接合部がん	NCCN ガイドライン (食道及び食道胃接合部癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の根治切除不能な進行・再発の食道癌患者に対する二次治療の選択肢の一つである。
膵がん	NCCN ガイドライン (膵癌) (v.1.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な膵癌患者のうち、全身状態不良な患者に対しては一次治療の、全身状態良好な患者に対しては二次治療の選択肢の一つである。
	国内診療ガイドライン (膵癌) (2019 年版、2020 年一部改訂版)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な膵癌患者に対する二次治療の選択肢の一つである。
唾液腺がん	NCCN ガイドライン (頭頸部癌) (v.4.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の唾液腺癌患者に対して推奨される。
胆道がん	NCCN ガイドライン (*胆道癌) (v.5.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の治癒切除不能な胆道癌患者に対する一次治療の選択肢の一つである。
軟部肉腫	NCCN ガイドライン (軟部肉腫) (v.2.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な軟部肉腫患者に対する一次治療の選択肢の一つである。
乳がん	NCCN ガイドライン (乳癌) (v.5.2020)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する二次治療以降の選択肢の一つである。

参考文献 (NTRK)

- 1 Pulciani S, Santos E, Lauver AV, Long LK, Aaronson SA, Barbacid M. Oncogenes in solid human tumours. *Nature*. 1982 Dec 9;300(5892):539-42.
- 2 Klein R, Jing SQ, Nanduri V et al. The TRK proto-oncogene encodes a receptor for nerve growth factor. *Cell*. 1991; 65(1): 189-197.
- 3 Kaplan DR, Hempstead BL, Martin-Zanca D et al. The TRK proto-oncogene product: a signal transducing receptor for nerve growth factor. *Science*. 1991; 252(5005): 554-558.
- 4 Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*. 2016; 1(2): e000023.
- 5 Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.18.00183.

- 6 Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(12): 731-747.
- 7 Tacconelli A, Farina A R, Cappabianca L et al. Alternative TrkAIII splicing: a potential regulated tumor- promoting switch and therapeutic target in neuroblastoma. *Future Oncol*. 2005; 1(5): 689–698.
- 8 Reuther GW, Lambert QT, Caligiuri MA et al. Identification and characterization of an activating TrkA deletion mutation in acute myeloid leukemia. *Mol Cell Biol*. 2000; 20(23): 8655-8666.
- 9 Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ et al. Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med*. 1993; 328(12): 847-54.
- 10 Miranda C, Mazzoni M, Sensi M et al. Functional characterization of NTRK1 mutations identified in melanoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014; 53(10): 875–880.
- 11 Geiger TR, Song JY, Rosado A et al. Functional characterization of human cancer-derived TRKB mutations. *PLOS ONE*. 2011; 6(2): e16871.
- 12 Harada T et al. Role and relevance of TrkB mutations and expression in non- small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17(9): 2638-2645.
- 13 Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKking down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov*. 2015; 5(1): 25-34.
- 14 <https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210310002/navi.html>
- 15 <https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190716001/navi.html>
- 16 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000TOC.cfm
- 17 Forsythe A, Zhang W, Phillip Strauss U, Fellous M, Korei M, Keating K. A systematic review and meta-analysis of neurotrophic tyrosine receptor kinase gene fusion frequencies in solid tumors. *Ther Adv Med Oncol*. 2020 Dec 21;12:1758835920975613.
- 18 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, Koder 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. *Ann Oncol*. 2020 Jul;31(7):861-872.
- 19 Skálová 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(1): 3-13.

- 20 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(10): 1982-1988.
- 21 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(11): 1458-1467.
- 22 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(2): 152-157.
- 23 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(5): 367-376.
- 24 Knezevich SR, McFadden DE, Tao W et al. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet.* 1998; 18(2): 184-187.
- 25 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(5): 1451-1458.
- 26 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.
- 27 Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA et al. Molecular detection of the ETV6-NTRK3 gene fusion differentiates congenital fibrosarcoma from other childhood spindle cell tumors. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24(7): 937-946.
- 28 Skalova A, Vanecek T, Michal M 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(5): 599-608.
- 29 Sethi R, Kozin E, et al. Mammary analogue secretory carcinoma: update on a new diagnosis of salivary gland malignancy. *Laryngoscope.* 2014; 124(1): 188-195.
- 30 WHO Classification of Tumours of the Breast. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 2 2019.
- 31 WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 3, 2020.
- 32 Wu G, Diaz AK, Paugh BS et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet.* 2014; 46(5): 444-450.
- 33 Farago AF, Taylor MS, Doebele RC et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol.* 2018; Epub 2018 Jul 23.

- 34 Brenca M, Rossi S, Polano M et al. Transcriptome sequencing identifies ETV6-NTRK3 as a gene fusion involved in GIST. *J Pathol.* 2016; 238(4): 543-549.
- 35 Atiq MA, Davis JL, Hornick JL, Dickson BC, Fletcher CDM, Fletcher JA, Folpe AL, Mariño-Enríquez A. Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract with NTRK rearrangements: a clinicopathological, immunophenotypic, and molecular study of eight cases, emphasizing their distinction from gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Mod Pathol.* 2021;34:95-103.
- 36 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(11): 1547-1551.
- 37 Abel H, Pfeifer J, Duncavage E. Translocation detection using next-generation sequencing. In: Kulkarni S, Pfeifer J, eds. *Clinical Genomics.* Amsterdam, Netherlands: Elsevier/Academic Press; 2015
- 38 Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov;30 Suppl 8:viii16-viii22.
- 39 Weiss LM, Funari VA. NTRK fusions and Trk proteins: what are they and how to test for them. *Hum Pathol.* 2021 Jun;112:59-69.
- 40 Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, Kato M, Fujiwara Y, Shimomura A, Koyama T, Kakishima H, Kitami M, Matsushita H, Furukawa E, Narushima D, Nagai M, Taniguchi H, Motoi N, Sekine S, Maeshima A, Mori T, Watanabe R, Yoshida M, Yoshida A, Yoshida H, Satomi K, Sukeda A, Hashimoto T, Shimizu T, Iwasa S, Yonemori K, Kato K, Morizane C, Ogawa C, Tanabe N, Sugano K, Hiraoka N, Tamura K, Yoshida T, Fujiwara Y, Ochiai A, Yamamoto N, Kohno T. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci.* 2019 Apr;110(4):1480-1490.
- 41 FDA Approves Foundation Medicine's FoundationOne CDx™, the First and Only Comprehensive Genomic Profiling Test for All Solid Tumors Incorporating Multiple Companion Diagnostics. <https://www.foundationmedicine.com/press-releases/f2b20698-10bd-4ac9-a5e5-c80c398a57b5>
- 42 <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan03.html>
- 43 https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/GeneralList/30300BZX00074000_1_01_44
- 44 https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/450045_30300BZX00074000_1_01_03
- 45 <https://nanoporetech.com/>
- 46 Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN et al. Detection of tumor NTRK gene fusions to identify patients who may benefit from TRK inhibitor therapy. *J Mol Diagn* 2019; 21(4): 553–571.

- 47 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(7): 513-523.
- 48 Gatalica Z, Xiu J, Swensen J et al. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol* 2019; 32(1): 147–153.
- 49 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(11): 1547–1551.
- 50 Rudzinski ER, Lockwood CM, Stohr BA et al. Pan-Trk immunohistochemistry identifies NTRK rearrangements in pediatric mesenchymal tumors. *Am J Surg Pathol* 2018; 42(7): 927–935.
- 51 Hung YP, Fletcher CDM, Hornick JL. Evaluation of pan-TRK immunohistochemistry in infantile fibrosarcoma, lipofibromatosis-like neural tumour and histological mimics. *Histopathology* 2018; 73(4): 634–644.
- 52 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; doi: 10.1038/s41379-019-0324-7.
- 53 Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchschacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020 Feb;21(2):271-282.
- 54 Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, van Tilburg CM, Nagasubramanian R, Berlin JD, Federman N, Mascarenhas L, Geoerger B, Dowlati A, Pappo AS, Bielack S, Doz F, McDermott R, Patel JD, Schilder RJ, Tahara M, Pfister SM, Witt O, Ladanyi M, Rudzinski ER, Nanda S, Childs BH, Laetsch TW, Hyman DM, Drilon A. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):531-540.
- 55 Hempel D, Wieland T, Solfrank B, Grossmann V, Steinhard J, Frick A, Hempel L, Eberl T, Gaumann A. Antitumor Activity of Larotrectinib in Esophageal Carcinoma with NTRK Gene Amplification. *Oncologist*. 2020 Jun;25(6):e881-e886.
- 56 Drilon 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(8): 731–739.

- 57 Russo M, Misale S, Wei G et al. Acquired resistance to the TRK inhibitor entrectinib in colorectal cancer. *Cancer Discov* 2016; 6(1): 36–44.
- 58 <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=9525f887-a055-4e33-8e92-898d42828cd1>
- 59 Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, Ku N, Tuch BB, Ebata K, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov.* 2017;7:963–72.
- 60 Drilon A, Ou SI, Cho BC, Kim DW, Lee J, Lin JJ, et al. Repotrectinib (TPX-0005) Is a next-generation ROS1/TRK/ALK inhibitor that potently inhibits ROS1/TRK/ALK solvent-front mutations. *Cancer Discov.* 2018;8:1227–36.
- 61 US Food and Drug Administration: Cabozantinib (S)-malate: Pharmacology review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203756Orig1s000PharmR.pdf
- 62 US Food and Drug Administration: Crizotinib: Pharmacology review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202570Orig1s000PharmR.pdf
- 63 US Food and Drug Administration: Midostaurin: Pharmacology review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/207997Orig1Orig2s000PharmR.pdf
- 64 Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al: BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008;68:4774-4782.
- 65 US Food and Drug Administration: Regorafenib: Pharmacology review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203085Orig1s000PharmR.pdf
- 66 Smith BD, Kaufman MD, Leary CB, et al: Altiratinib inhibits tumor growth, invasion, angiogenesis, and microenvironment-mediated drug resistance via balanced inhibition of MET, TIE2, and VEGFR2. *Mol Cancer Ther* 2015;14:2023-2034.
- 67 Weiss GJ, Sachdev JC, Infante JR, et al: Phase (Ph) 1/2 study of TSR-011, a potent inhibitor of ALK and TRK, including crizotinib-resistant ALK mutations. *J Clin Oncol* 2014;32 (suppl): abstr e19005.
- 68 Carboni JM, Wittman M, Yang Z, et al: BMS-754807, a small molecule inhibitor of insulin-like growth factor-1R/IR. *Mol Cancer Ther* 2009;8:3341-3349.
- 69 Schroeder GM, An Y, Cai ZW, et al: Discovery of N-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide (BMS-777607), a selective and orally efficacious inhibitor of the Met kinase superfamily. *J Med Chem* 2009;52:1251-1254.
- 70 Carpinelli P, Ceruti R, Giorgini ML, et al: PHA-739358, a potent inhibitor of Aurora kinases with a selective target inhibition profile relevant to cancer. *Mol Cancer Ther* 2007;6:3158-3168.

71 Kiga M, Iwasaki S, Togashi N, et al: Preclinical characterization and antitumor efficacy of DS- 6051b, a novel, orally available small molecule tyrosine kinase inhibitor of ROS1 and NTRKs. *Eur J Cancer* 2016;69:S35-S36.

72 Fletcher GC, Brokx RD, Denny TA, et al: ENMD-2076 is an orally active kinase inhibitor with antiangiogenic and antiproliferative mechanisms of action. *Mol Cancer Ther* 2011;10:126-137.

73 Shabbir M, Stuart R: Lestaurtinib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor: From bench to bedside. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:427-436.

74 Miknyoczki SJ, Chang H, Klein-Szanto A, et al: The Trk tyrosine kinase inhibitor CEP-701 (KT-5555) exhibits significant antitumor efficacy in preclinical xenograft models of human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 1999;5:2205-2212.

75 Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al: A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior TRK kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov* 2017;7:963-972.

76 Yan SB, Peek VL, Ajamie R, et al: LY2801653 is an orally bioavailable multi-kinase inhibitor with potent activity against MET, MST1R, and other oncoproteins, and displays anti-tumor activities in mouse xenograft models. *Invest New Drugs* 2013;31:833-844.

77 Konicek BW, Bray SM, Capen AR, et al: Merestinib (LY2801653), targeting several oncokinases including NTRK1/2/3, shows potent anti-tumor effect in colorectal cell line-and patient-derived xenograft (PDX) model bearing TPM3-NTRK1 fusion. *Cancer Res* 2016;76 (suppl): abstr 2647.

78 Shimomura T, Hasako S, Nakatsuru Y, et al: MK-5108, a highly selective Aurora-A kinase inhibitor, shows antitumor activity alone and in combination with docetaxel. *Mol Cancer Ther* 2010; 9:157-166.

79 Brasca MG, Amboldi N, Ballinari D, et al: Identification of N,1,4,4-tetramethyl-8-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]amino-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-h]quinazoline-3-carboxamide (PHA-848125), a potent, orally available cyclin dependent kinase inhibitor. *J Med Chem* 2009;52:5152-5163.

80 ECMC Network: PLX7486 background information October 2015. [http://www.ecmcnetwork.org.uk/sites/default/files/PLX7486%20Background%20for%20CRUK%20Combinations%20Alliance%20\(Non-CI\)%202015-10-08%20final.pdf](http://www.ecmcnetwork.org.uk/sites/default/files/PLX7486%20Background%20for%20CRUK%20Combinations%20Alliance%20(Non-CI)%202015-10-08%20final.pdf)

81 Patwardhan PP, Ivy KS, Musi E, et al: Significant blockade of multiple receptor tyrosine kinases by MGCD516 (Sitravatinib), a novel small molecule inhibitor, shows potent anti-tumor activity in preclinical models of sarcoma. *Oncotarget* 2016;7:4093-4109.

82 Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of

patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol*. 2019; 72(7): 460-467.

83 DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, Turpin BK, Albert CM, Nagasubramanian R, Anderson ME, Davis JL, Qamoos HE, Reynolds ME, Cruickshank S, Cox MC, Hawkins DS, Mascarenhas L, Pappo AS. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer*. 2018 Nov 1;124(21):4241-4247.

84 Lozano-Ortega G, Hodgson M, Csintalan F, Zerbini C, Johnston K, Nam J. PPM11 TUMOUR-SPECIFIC RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS IN RARE ONCOGENE-DRIVEN CANCERS: ASKING FOR THE IMPOSSIBLE? *Value in Health* 2019; 22 (Supplement 3): S838-839.

85 Davies KD, Le AT, Sheren J et al. Comparison of Molecular Testing Modalities for Detection of ROS1 Rearrangements in a Cohort of Positive Patient Samples. *J Thorac Oncol*. 2018; 13(10): 1474-1482.

86 Solomon JP, Hechtman JF. Detection of NTRK Fusions: Merits and Limitations of Current Diagnostic Platforms. *Cancer Res*. 2019; 79(13): 3163-3168.

III. TMB-Hを有する固形がん

9. TMBとは

がん細胞は紫外線、喫煙、テモゾロマイド等の治療介入、または DNA 修復機構に関連する遺伝子の先天的または後天的な原因により、正常細胞と比較して多くの遺伝子変異を有する特徴を持つ^{1,2)}。腫瘍遺伝子変異量(TMB: Tumor Mutation Burden)とは、がん細胞が持つ体細胞遺伝子変異の量を意味し、100 万個の塩基(1 メガベース;1 Mb)当たりの遺伝子変異数(mut/Mb)を単位として表される。前臨床研究において、がん細胞のパッセンジャー遺伝子変異の中でも nonsynonymous 変異によって新規に生じたペプチドがネオアンチゲンとして抗原提示細胞の表面の主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex; MHC)によって提示され、浸潤している免疫細胞によって非自己と認識されている可能性が報告された^{3,4)}。MHC による抗原ペプチドの提示を予測するための次世代シーケンス技術及び計算手法が開発され、TMB が高いヒト腫瘍と類似する TMB が高いマウス腫瘍では、T 細胞によって認識されるネオアンチゲンを有していることが報告された[4]。また、TMB の増加に伴う免疫原性が非臨床試験によって確認されていることから、その生物学的特徴はがん種横断的に適用できることが示唆されている^{5,6)}。さらに、Schumacher と Schreiber によるレビューでは、体細胞変異が 10 mut/Mb を超える腫瘍(150 nonsynonymous mutations/Mb に相当)は、免疫系に認識されるネオアンチゲンが生じる可能性が示唆された⁷⁾。

10. TMB 検査法

TMB は次世代シーケンサーを用いて全ゲノム(Whole genome sequence : WGS)・全エクソーム(Whole exome sequence : WES)で従来評価されてきた。しかし、近年ターゲットシーケンスパネルでも高感度に TMB を定量することが出来ることが報告されてきている⁸⁻¹¹⁾。TMB 解析領域が 1.1Mb 領域のゲノムシーケンスを行う遺伝子パネル検査で WES TMB と相関する適確な TMB 測定が可能であり、0.5Mb 未満では相関性が低くなるといわれている¹²⁾。この TMB 値(TMB スコア)の算出に用いるアルゴリズムについては、各遺伝子パネル使用に最適と考えられる設計がされており、パネル毎の知的財産のため公開されておらず、ばらつきがある事が問題となっている。現在、Friends of Cancer Research (FoCR)を中心に TMB harmonization project が進行中であり、TMB 統一化が進められている。

表 1.組織を用いた各遺伝子パネル検査の概要[13を改変]

Laboratory	Panel name	#genes	Total region covered (Mb)	TMB region covered (Mb)	Type of exonic mutations included in TMB estimation
------------	------------	--------	---------------------------	-------------------------	---

ACT Genomics	ACTOnco	440	1.8	1.12	Non-synonymous, synonymous
AstraZeneca	AZ600	607	1.72	1.72	Non-synonymous, synonymous
Caris	SureSelect XT	592	1.6	1.4	Non-synonymous
Foundation Medicine	FoudationOne CDx	324	2.2	0.8	Non-synonymous, synonymous
Guardant Health	GuardantOMNI	500	2.15	1	Non-synonymous, synonymous
Illumina	TSO500	523	1.97	1.33	Non-synonymous, synonymous
Memorial Sloan Kettering	MSK-IMPACT	468	1.53	1.14	Non-synonymous
NeoGenomics	NeoTYPE Discoert Profile for Solid Tumors	372	1.1	1.03	Non-synonymous, synonymous
Personal genome Diagnostics	PGDx elio tissue complete	507	2.2	1.33	Non-synonymous, synonymous
QIAGEN	QIAseq TMB panel	486	1.33	1.33	Non-synonymous, synonymous
Thermo Fisher Scientific	Oncomine Tumor Mutation Load Assay	409	1.7	1.2	Non-synonymous

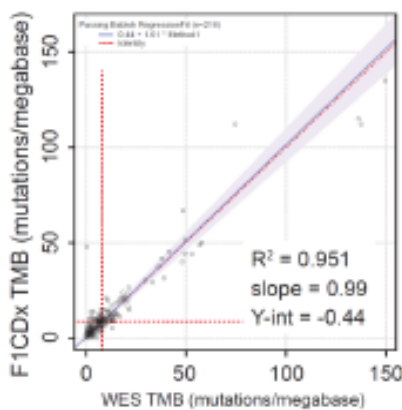
Sysmex	OncoGUIDE NCC オンコパネル	124	1.42	1.42	Non-synonymous, synonymous
--------	-------------------------	-----	------	------	-------------------------------

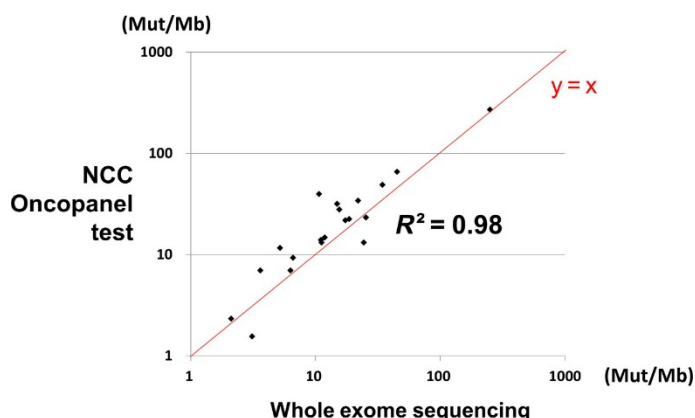
FoCR においてそれぞれの遺伝子パネル検査により算出された TMB スコアと WES TMB スコアとの相関が検証されており、がん種によりばらつきはあるものの、良好な相関性を示していることが報告されている(スピアマン相関係数 0.79-0.88)。本邦においては包括的がんゲノムプロファイリングの一環として保険診療で実施することができる。

FoundationOne® CDx で測定した TMB は WES TMB と高い相関を示すことが報告された[8]。NCC オンコパネルについても強い相関性が報告されている¹⁴⁾。今後、FoCR では臨床試験で免疫チェックポイント阻害薬を投与された患者の臨床検体を後方視的に解析し TMB の臨床実装を目指している。

前治療不応・不耐の切除不能進行再発固形がんを対象にバイオマーカーによるペムブロリズマブの有効性を評価した第 II 相試験である KEYNOTE-158 試験において、TMB-H 固形腫瘍に対する有効性が報告された¹⁴⁾。本試験では FoundationOne® CDx で解析された TMB が 10mut/Mb 以上の症例が TMB-H として定義された。FDA は本試験の結果より TMB-H 固形がんに対してペムブロリズマブを承認するとともに、ペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として FoundationOne® CDx を承認した。

図 1.FoundationOne CDx と NCC オンコパネルの TMB と WES TMB との相関^{8,14)}



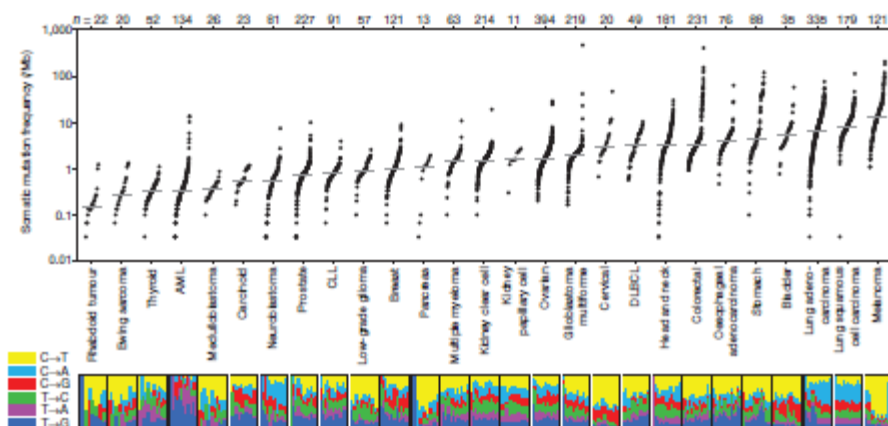


従来の TMB の算出は腫瘍組織を用いて解析される。そのため切除不能となる以前の手術検体等しか入手できない場合、FoundationOne® CDx による TMB 解析は全身療法を行う時点の腫瘍の状態を反映出来ていない可能性がある。そこで血液由来の循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA: ctDNA) 解析を用いた TMB 評価も試みられている。ctDNA 解析は腫瘍組織解析と比較して、解析所要期間が短く¹⁵⁾、また腫瘍内の遺伝子学的不均一性を捉えられる可能性が指摘されている¹⁶⁾。そのため、ctDNA で blood TMB (bTMB) を評価することで、免疫チェックポイント阻害薬の有効性をより適確に予測することが出来る可能性が示唆されている。

11. TMB-H のがん種別頻度

図 2 は体細胞変異の頻度を各がん種別にみたものである。がん種によって 100 mut/Mb (メラノーマ・肺扁平上皮癌/肺腺癌等) を超えるものから 0.1 mut/Mb と少ないものまで様々であり、同一がん種内でも 1000 倍以上の違いを認める¹⁷⁾。

図 2. がん種別体細胞変異数



FoundationOne® CDx (詳細は「10. TMB 検査法」) により 10 mut/Mb 以上の TMB スコアを有するがんの発生割合が Chan らのレビューによって報告されている(図 3)¹⁸⁾。10 mut/Mb 以

上の TMB スコアを有する上位 30 種類のがんの割合は、約 10%~60%程度であり、固形がん全体では 13.3%であった。日本癌治療学会 (JSCO) が主催し、日本臨床腫瘍学会 (JSMO)、欧州臨床腫瘍学会 (ESMO)、米国臨床腫瘍学会 (ASCO)、台湾腫瘍学会 (TOS) が合同で開催した会議において、カットオフ値を TMB \geq 20 mut/Mb に設定し、FoundationOne データベースにおける TMB が高い (TMB-high; TMB-H) 腫瘍の発生割合が報告されている (表 2)¹⁹⁾。発生割合の多いがんの上位 30 種類における割合は 0.93%~54.60%であった。TMB-H 固形がんは予後が悪いことも報告されている²⁰⁾。

図 3. がん種別 TMB-H 頻度

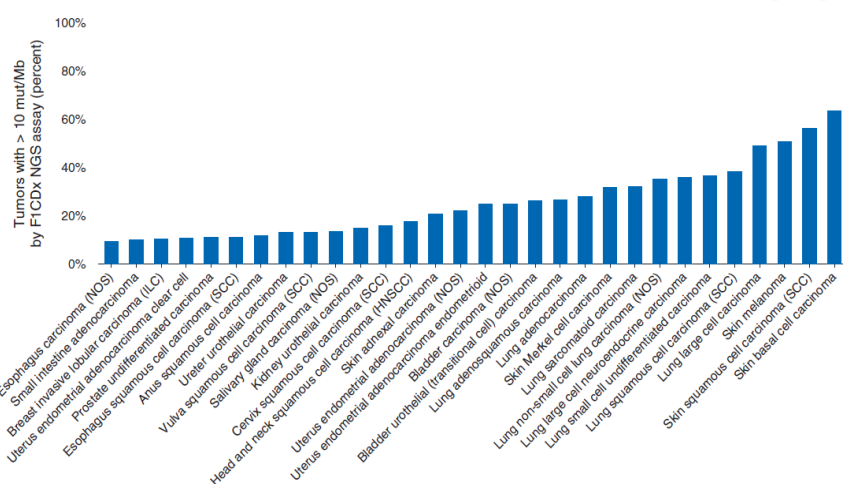


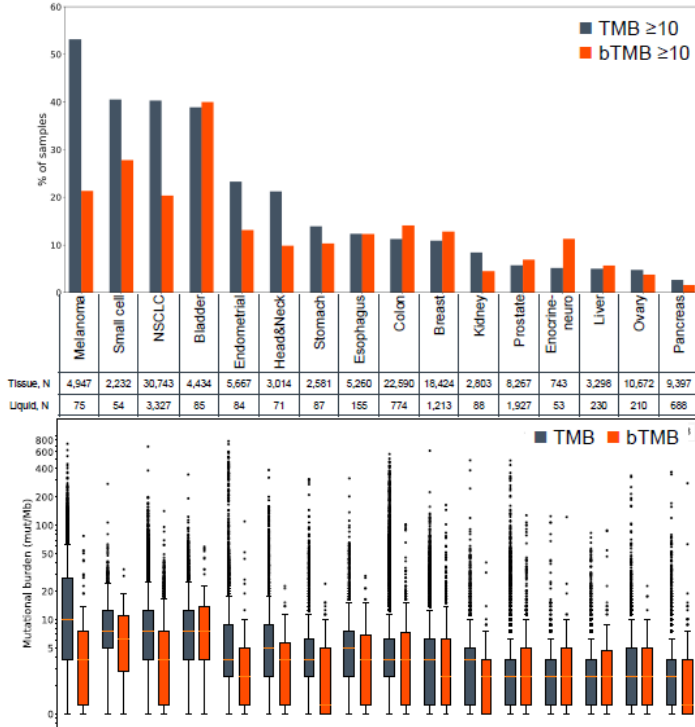
表 2. がん種別 TMB-H (TMB \geq 20mut/Mb)

Group ontology	No. samples	No. TMB-H	% TMB-H*	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Skin	934	510	54.60%	51.35%	57.83%
Melanoma	5602	1842	32.88%	31.65%	34.13%
DLBCL	785	148	18.85%	16.17%	21.77%
underspecified	740	97	13.11%	10.76%	15.75%
Endometrial	6112	730	11.94%	11.14%	12.78%
NSCLC	39746	4559	11.47%	11.16%	11.79%
Bladder	3425	389	11.36%	10.31%	12.47%
Unknown primary carcinoma	10636	925	8.70%	8.17%	9.25%
Head and neck	3145	250	7.95%	7.03%	8.95%
Salivary gland	962	68	7.07%	5.53%	8.88%
Small cell lung cancer	2470	166	6.72%	5.76%	7.78%

Cervix	1678	103	6.14%	5.04%	7.40%
Small intestine	1027	63	6.13%	4.75%	7.78%
Unknown primary-neuro	1386	79	5.70%	4.54%	7.05%
CRC	24747	1263	5.10%	4.83%	5.39%
Stomach	3558	173	4.86%	4.18%	5.62%
Anus	623	24	3.85%	2.48%	5.68%
Glioma	6395	238	3.72%	3.27%	4.22%
Uterus	1080	40	3.70%	2.66%	5.01%
GI-neuro	602	21	3.49%	2.17%	5.28%
Prostate	7222	220	3.05%	2.66%	3.47%
Soft tissue sarcoma	4164	115	2.76%	2.29%	3.31%
Breast	19024	496	2.61%	2.39%	2.84%
Oesophagus	5329	135	2.53%	2.13%	2.99%
Biliary	2182	45	2.06%	1.51%	2.75%
Appendix	959	19	1.98%	1.20%	3.08%
Endocrine-neuro	947	16	1.69%	0.97%	2.73%
Kidney	3419	51	1.49%	1.11%	1.96%
Cholangiocarcinoma	3905	45	1.15%	0.84%	1.54%
Plasma cell neoplasm	1606	15	0.93%	0.52%	1.54%

また、ctDNA 解析を用いたがん種別の TMB 評価も試みられている。Foundation Medicine 社は血液の ctDNA 解析により bTMB を評価するアッセイを開発した。非小細胞肺癌に対しドセタキセルと比較したアテゾリズマブの有効性を評価した前向き試験 POPLAR、OAK 試験において、治療前のベースラインの血液検体の bTMB が評価された²¹⁾。この試験では同時に腫瘍組織を用いた tissue TMB (tTMB)が解析されたが、tTMB と比較した bTMB の感度は 64%、特異度は 88%であった。2021 年 3 月 Foundation Medicine 社が開発した FoundationOne Liquid CDx が血液検体を用いた固形がんに対する包括的ゲノムプロファイリングとして本邦で承認された。腫瘍組織を FoundationOne® CDx を用いて解析した tTMB-H(≥ 10 mut/Mb)と血液を FoundationOne Liquid CDx を用いて解析した bTMB-H(≥ 10 mut/Mb)のがん種別頻度が報告されている²²⁾。16 がん種 167,332 例が解析され、tTMB-H は 19%、tTMB-H の頻度が高い順に悪性黒色腫(53%)・小細胞肺癌(41%)・非小細胞肺癌(40%)・膀胱がん(39%)・子宮体がん(23%)であった。bTMB については 16 癌腫 9,312 例が解析され、bTMB-H は 13%であった。

図 3. がん種別 tTMB-H/bTMB-H 頻度

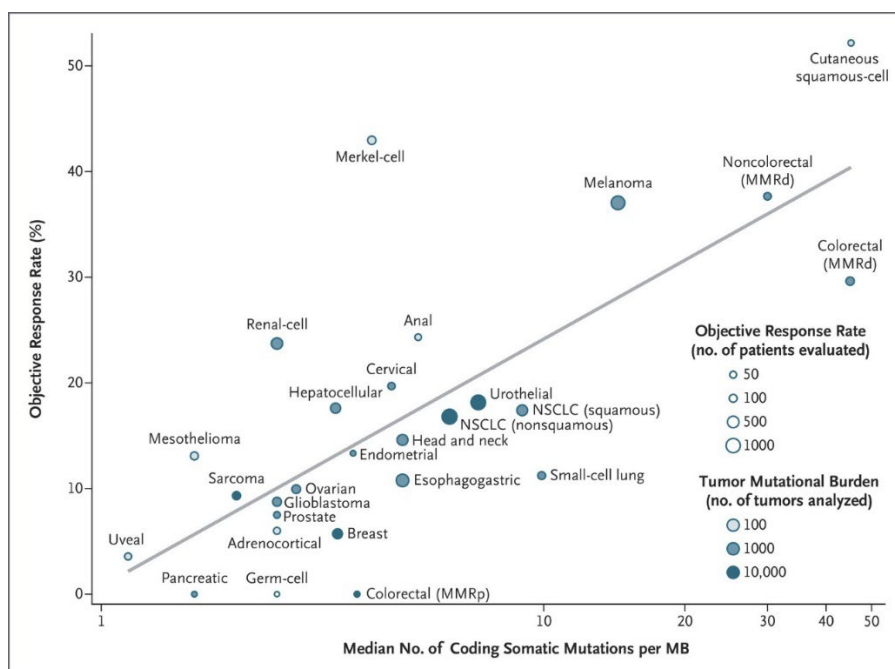


12. TMB-H 固形がんに対する抗 PD-1/PD-L1 抗体薬の効果

前臨床研究において、がん細胞のパスセンジャー遺伝子変異の中でも DNA の変異によってアミノ酸が置換され生じた新規のペプチドが、ネオアンチゲンとして抗原提示され抗腫瘍免疫反応を引き起こす^{3,4)}。実際に TMB が高いマウス腫瘍では、T 細胞によって認識されるネオアンチゲンを有していることが報告された⁴⁾。さらに、TMB の増加に伴う免疫原性が非臨床試験によって確認されていることから^{5,6,23)}、腫瘍細胞の TMB 増加によりネオアンチゲンが増加すれば T 細胞による腫瘍認識が促進されると考えられる。そのため TMB-H 固形がんでは免疫チェックポイント阻害薬により T 細胞の活性化が促されることで、抗腫瘍効果が期待される。実際に KEYNOTE-028 試験は PD-L1 発現陽性進行固形がんに対しペムブロリズマブの安全性・有効性を検証した第 IIb 相試験である。本試験では探索的評価項目として TMB と PD-L1 の関連性を検証している。16 がん種 77 例で WES TMB が解析され(うち 1 例のみ MSI-H であった)、TMB が高い症例でより腫瘍縮小効果が認められ、PFS の延長を認めたことが報告されている²⁴⁾。米国 Memorial Sloan Kettering Cancer Center において免疫チェックポイント阻害薬単独又は併用療法を受けた 1662 例を対象に MSK-IMPACT を用いて TMB が検討され、各がん種毎に TMB スコア上位 20%以上の症例とそれ以外の症例で比較すると、有意に OS が延長する (HR 0.52; $p=1.6 \times 10^{-6}$)事が報告された²⁵⁾。これらの報告以外にも TMB が免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子として有効であることが多数報告されている。27 種類の固形がんにおける TMB の中央値に対して、免疫チェックポイント阻害薬(抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体)単独療法の奏効割合 (Objective response rate; ORR)をそれぞれプロットしたところ、ORR と TMB との間に、有意な相関が観察

された²⁶⁾。

図 4. TMB と ORR の相関関係

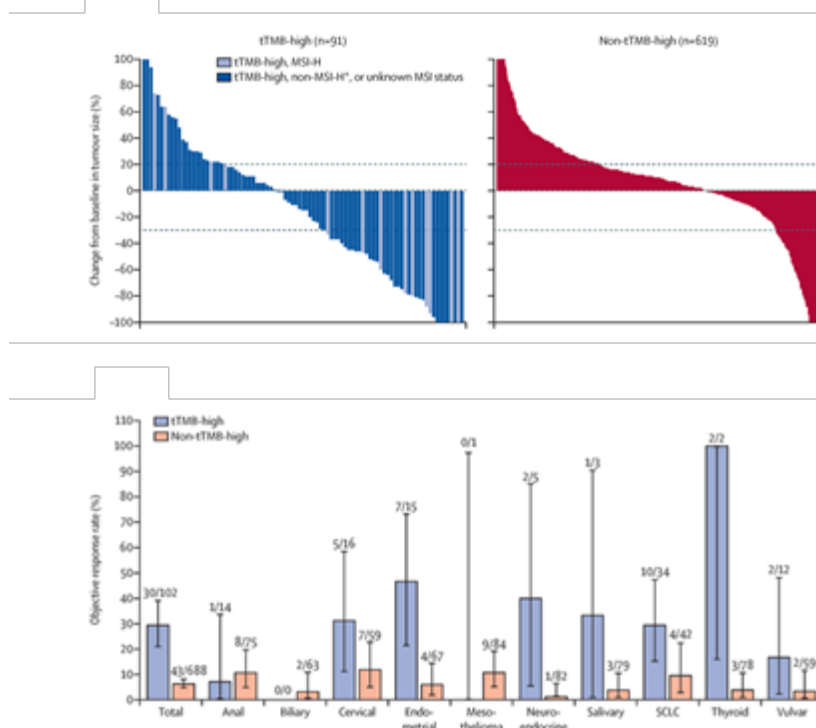


KEYNOTE-158試験は、前治療後不応・不耐の切除不能または転移性固形腫瘍に対するペムブロリズマブの有効性及び安全性を評価する第II相多施設共同、非無作為化、非盲検、複数コホート試験である。本試験では様々ながん種においてペムブロリズマブの効果を予測する各種バイオマーカーが評価された。探索的バイオマーカーとしてTMBを事前に規定し、FoundationOne® CDxにより後方視的に解析した。その後、米国FDA承認のPost Marketing Requirementとして、TMB-Hを有する固形がん患者を前向きに組み入れるコホートとして、グループMが追加された。本試験の主要評価項目はORR、副次評価項目は、奏効期間(duration of response; DOR)、無増悪生存期間(progression free survival; PFS)、全生存期間(overall survival; OS)であった。有効性解析対象集団の患者1,050例のうち、790例からTMBのデータが得られた。TMB-Hのカットオフ値を10 mut/Mb以上とし、102例がTMB-H、688例がTMB-Low(TMB-L) (10 mut/Mb未満)であった。ペムブロリズマブはTMB-H群でTMB-L群と比較し高いORRを示した(29% vs. 6%)。TMB-H群においてMSI-H患者およびMSI statusが不明な患者を除外した81例でのORRは28%と同程度であった。さらに本試験においてはPD-L1の発現についても評価されている。TMBスコアとPD-L1の発現(combined positive score; CPS)に相関は認めず、TMB-H群においてPD-L1陽性(CPS1以上)例でのORR 35%、PD-L1陰性(CPS1未満)例でのORR 21%であった²⁷⁾。FDAは本試験の結果よりTMB-H固形がんに対してペムブロリズマブを承認した。

ASCOが実施している Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR)試験は特定のゲノム変化を対象として承認された標的薬を使用し抗腫瘍効果を評価する第II相バスケット試験である。TMB-Hコホートの結果も報告されている。TMB_≥9の大腸がん27例(MSS 25例、残り

2名は不明)における検討では ORR 11%(95%CI 2-29%)、PFS 中央値 9.3 週(95%CI 7.3-16.1)、OS 中央値 51.9 週(95%CI 18.7-NR)と抗腫瘍効果を認めた²⁸⁾。TMB_{≥9} の乳がんにおいても同様の検討がされており、ORR 37%(95%CI 21-50%)、PFS 中央値 10.6 週(95%CI 7.7-21.1)、OS 中央値 30.6 週(95%CI 18.3-103.3)と抗腫瘍効果を認めたことが報告されている²⁹⁾。

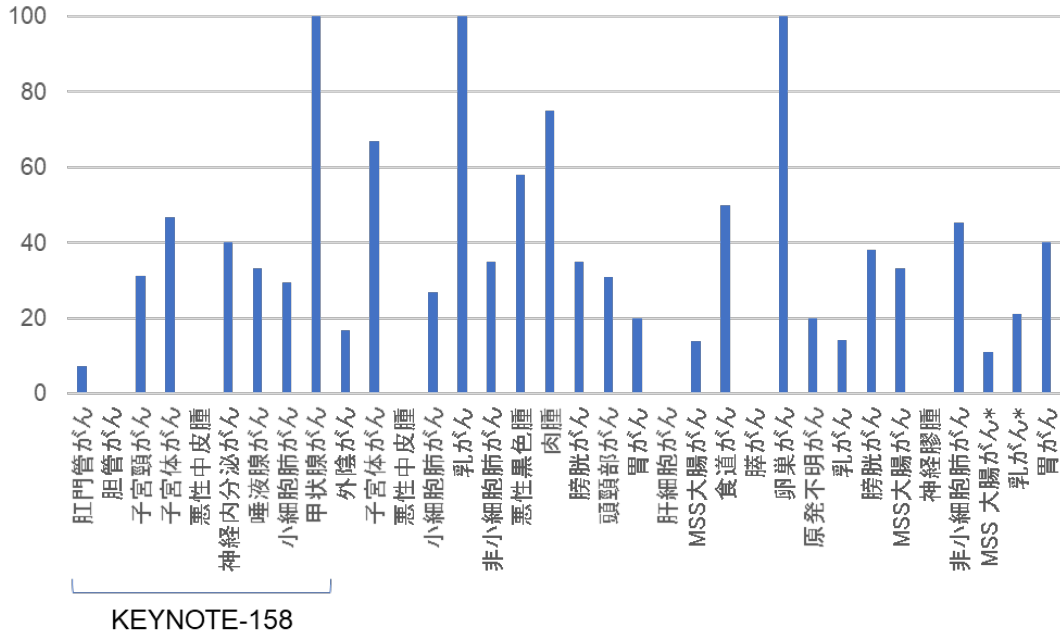
図5. ペムブロリズマブのTMB-H固形がんに対する有効性



FDA が TMB-H 固形がんに対してペムブロリズマブを承認した後も、TMB のカットオフ値やがん種毎の効果の差について議論が続いている。悪性黒色腫、肺がん、膀胱がんなど、組織浸潤 CD8 T 細胞レベルがネオアンチゲン量と正の相関を示すがん種では、免疫チェックポイント阻害薬は TMB-H 腫瘍に対し高い抗腫瘍効果(ORR 39.8%, 95% CI 34.9-44.8)を示し、TMB-L 腫瘍に対する ORR よりも有意に高かった(Odds ratio (OR) 4.1、95% CI 2.9-5.8、 $p < 2 \times 10^{-16}$)。一方で乳がん、前立腺がん、神経膠腫など、CD8 T 細胞レベルとネオアンチゲン量に相関がないがん種では、TMB-H 腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬の ORR は 15.3% (95%CI 9.2-23.4、 $p=0.95$)であり、TMB-L 腫瘍に比べて有意に低い値を示しており(OR=0.46、95%CI 0.24-0.88、 $p=0.02$)³⁰⁾、がん種によって TMB が免疫チェックポイント阻害薬の効果予測できない可能性が示唆された。また、がん種によって最適な TMB のカットオフ値が異なる可能性も示唆されている³¹⁾。さらに、神経膠腫ではテモゾロミド治療により TMB が上昇することが知られているが、そのような症例も含めた TMB-H かつ dMMR 神経膠腫 11 例(未治療 5 例、治療後 6 例)での免疫チェックポイント阻害薬の有効性を検討した結果、82%で最良治療効果が病勢増悪であり、TMB-L と比較して有意差は認めなかった³²⁾。以上より、TMB の最適な測定法やがん種毎の TMB のカッ

トオフについてさらなる検証が必要である。

図 6. 癌腫毎の TMB-H($\geq 10\text{mut}/\text{Mb}$)腫瘍に対する奏効割合



*は TMB スコアのカットオフ値が $9\text{mut}/\text{Mb}$

ctDNA 解析を用いた TMB 評価も試みられている。免疫チェックポイント阻害薬を投与された 69 人の固形がん患者において、ctDNA 検査法の一つである Guardant360 で血液由来の ctDNA を解析した。その結果、variant of unknown significance (VUS) が 3 を超える症例は有意に PFS が長かったことが示された³³⁾。さらに、非小細胞肺がんを対象にドセタキセルに対するアテゾリズマブの優越性を検証した OAK 試験および POPLAR 試験では、FoundationOne の bTMB アッセイを用いた ctDNA 解析で bTMB スコアが 16 以上の症例で、もっともアテゾリズマブの効果が高いことが報告されている³⁴⁾。

CQ6 TMB 検査の対象

PubMed で“Mutation and Tumor Burden or burden* or TMB”, “neoplasm”, “tested or diagnos* or detect*”のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2021 年 1 月とし、PubMed から 585 編、Cochrane Library から 26 編が抽出された。一次スクリーニングで 233 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 208 編が抽出され、これらを対象に定性的システムマチックレビューを行った。

CQ6-1

標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査は勧められるか？

標準的な薬物療法を実施中、または標準的な治療が困難な固形がん患者に対して、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査を推奨する。

KEYNOTE-158 試験において化学療法後に増悪した進行・再発の固形がんに対し、FoundationOne® CDx を用いて TMB スコアを測定し、TMB-H のカットオフ値を 10 mut/Mb 以上としてペムブロリズマブの有効性を検証した。その結果、ペムブロリズマブは TMB-H 群で TMB-L 群よりも高い ORR を示した(29% vs. 6%)¹³⁾。米国食品医薬局(FDA)は本試験結果に基づき、2020 年 6 月 16 日切除不能または転移性の TMB-H(≥10 mut/Mb)固形がんに対しペムブロリズマブを迅速承認した。さらに、ペムブロリズマブのコンパニオン診断薬として FoundationOne® CDx を承認した。従って、TMB は免疫チェックポイント阻害薬を用いる上でバイオマーカーとして適当であり、本邦でも推奨できる。

CQ6-2

TMB スコアに関わらず免疫チェックポイント阻害薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がんに対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査は勧められるか？

TMB スコアに関わらず免疫チェックポイント阻害薬がすでに実地臨床で使用可能な切除不能固形がんに対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査を考慮する。

2021 年 6 月時点で、実地臨床で承認されている免疫チェックポイント阻害薬は参考資料 1 の通りである。2 次治療以降で TMB スコアに関わらず免疫チェックポイント阻害薬の使用が可能である固形がんでは、TMB スコアによらず適応が判断されることから原則として TMB 判定検査を実施する必要はないと考えられる。しかし、PD-L1 の発現や dMMR 等のバイオマーカーによって免疫チェックポイント阻害薬の適応が判断される固形がんにおいて、マーカーが陰性だった場合に

は免疫チェックポイント阻害薬の有効性が期待できる。実際に KEYNOTE-158 試験において TMB-H 症例のうち、MSI-H 患者および MSI status が不明な患者を除外した症例においても ORR は 28%、PD-L1 の発現によらず効果が認められている (PD-L1 陽性例での ORR 35%、PD-L1 陰性での ORR 21%)²⁷⁾。以上より、バイオマーカーによって免疫チェックポイント阻害薬の適応が判断される固形がんにおいて、マーカーが陰性だった場合には TMB 判定検査を実施することが推奨される。

CQ6-3

局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査は勧められるか？

局所治療で根治可能な固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するための TMB 測定検査は推奨しない。

悪性黒色腫では、術後補助療法として抗 PD-1 抗体薬の有効性が示され、薬事承認されている (KEYNOTE-054 試験³⁵⁾、ONO-4538-21 試験³⁶⁾)。さらに、非小細胞肺癌では白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法 (CRT) 後に病勢進行が認められなかった切除不能な局所進行例 (ステージ III) を対象とし、抗 PD-L1 抗体薬デュルバルマブを逐次投与する無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同第 III 相試験である PACIFIC 試験の結果、薬事承認されている³⁷⁾。しかし、これらの試験では TMB スコアによる効果の差は報告されていないことから、治療前の TMB 測定検査は原則不要である。また、それ以外の固形がんにおいては周術期治療としての免疫チェックポイント阻害薬の有効性は確立されていないことから、局所治療で根治可能な場合には治療選択のための TMB 測定検査は原則不要である。以上より、現時点では局所進行および転移が認められない固形がん患者に対し、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための TMB 測定検査は推奨されない。

CQ6-4

免疫チェックポイント阻害薬がすでに投与された切除不能な固形がん患者に対し、再度免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するために TMB 測定検査は勧められるか。

免疫チェックポイント阻害薬がすでに投与された切除不能な固形がん患者に対し、再度免疫チェックポイント阻害薬の適応を判断するための TMB 測定検査は推奨しない。

一部の固形がんでは TMB スコアに関わらず免疫チェックポイント阻害薬が薬事承認されている。既に免疫チェックポイント阻害薬が投与されている場合に、異なる免疫チェックポイント阻害薬を投与する際の効果は示されていない。よって、免疫チェックポイント阻害薬を投与する目的に、既

に使用された固形がん患者に対し TMB 測定検査は推奨しない。

CQ7 TMB 検査法

PubMed で“Mutation and Tumor Burden or burden* or TMB”, “next-generation sequencing or NGS or Whole-exome sequencing or WES”のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2021 年 1 月とし、PubMed から 387 編、Cochrane Library から 22 編が抽出された。一次スクリーニングで 215 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 204 編が抽出され、これらを対象に定性的システマチックレビューを行った。

CQ7-1

免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための TMB 測定検査として NGS 検査は勧められるか。

免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための TMB 測定検査として、分析学的妥当性が確立された NGS 検査を推奨する。

本邦において、2018 年 12 月 27 日、固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的ながんゲノムプロファイルを取得する目的、および一部の分子標的治療薬の適応判定のため体細胞遺伝子異常を検出する目的で FoundationOne® CDx が製造販売承認された。FoundationOne® CDx では TMB スコアの情報も付随している。KEYNOTE-158 試験において化学療法後に増悪した進行・再発の固形がんに対し、FoundationOne® CDx を用いて TMB スコアを測定し、TMB-H のカットオフ値を 10 mut/Mb 以上としてペムブロリズマブの有効性を検証した結果、ペムブロリズマブは TMB-H 群で TMB-L 群よりも高い ORR を示した¹³⁾。FDA は本試験結果に基づき、2020 年 6 月 16 日切除不能または転移性の TMB-H(≥ 10 mut/Mb)固形がんに対しペムブロリズマブを迅速承認した。さらに、コンパニオン診断薬として FoundationOne® CDx を承認した。

本邦では FoundationOne® CDx 以外にも固形がん患者を対象とした腫瘍組織の包括的ながんゲノムプロファイリング検査として、OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムが承認されている。本検査についても FoundationOne® CDx 同様、全エクソームシーケンスとの強い相関性が報告されており¹⁴⁾、免疫チェックポイント阻害薬の治療効果予測が期待される。しかし、2021 年 6 月時点では OncoGuide™ NCC オンコパネルシステムで検証された報告はない。現在、FoCR では、臨床試験で免疫チェックポイント阻害薬を投与された患者の臨床検体を後方視的に解析しており、その他の遺伝子パネル検査においても統一された TMB スコアでの臨床実装が期待される。

さらに、血液検体を用いた固形がんの包括的ゲノムプロファイル検査として FoundationOne® Liquid CDx ががんゲノムプロファイルが 2021 年 3 月 22 日に承認、Guardant360 CDx についても 2021 年 1 月 28 日に製造販売承認申請されており、今後実地臨床で測定される機会が増えることが予想される。非小細胞肺癌を対象にドセタキセルに対するアテゾリズマブの優越性を検証した OAK 試験および POPLAR 試験では、血液検体を bTMB アッセイを用いて解析

し、bTMBスコア 16 以上の症例で、アテゾリズマブの効果が高いことが報告されており³⁴⁾、今後他がん種においても検証される事が期待される。

以上より、免疫チェックポイント阻害薬の適応を判定するための TMB 測定検査として、組織を用いた分析的妥当性が確立された NGS 検査は推奨される。

CQ8 TMB-H に対する治療

PubMed で“Mutation and Tumor Burden or burden* or TMB”, “PD-1 or PD-L1*”, “treat*”のキーワードで検索した。Cochrane Library も同等のキーワードで検索した。検索期間は 1980 年 1 月～2021 年 1 月とし、PubMed から 323 編、Cochrane Library から 10 編が抽出された。一次スクリーニングで 74 編の論文が抽出され、二次スクリーニングで 71 編が抽出され、これらを対象に定性的システムaticレビューを行った。

CQ8-1

TMB-H を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して免疫チェックポイント阻害薬は勧められるか。

免疫チェックポイント阻害薬の投与を推奨する。

KEYNOTE-158 試験において化学療法後に増悪した進行・再発の固形がんに対し、FoundationOne® CDx をもちいて TMB スコアを測定し、TMB-H のカットオフ値を 10 mut/Mb 以上としたペムブロリズマブの有効性を検証した結果、ペムブロリズマブは TMB-H 群で TMB-L 群と比較し高い ORR を示した(29% vs. 6%)²⁷⁾。臓器横断的に TMB-H 腫瘍では免疫チェックポイント阻害薬による治療効果が示されている。一方で、がん種によっては報告されている症例数が限られていること、免疫チェックポイント阻害薬の効果が得られていないがん種も存在することに注意が必要である。

CQ8-2

TMB-H を有する切除不能・転移・再発固形がんに対して免疫チェックポイント阻害薬はいつ使用すべきか。

化学療法後に増悪した進行・再発の TMB-H 固形がんに対して免疫チェックポイント阻害薬の使用を推奨する。

TMB-H 固形腫瘍に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性は、KEYNOTE-158 試験より化学療法後に増悪した進行・再発の固形がんを対象に示されている。そのため現時点では 1 次治療の治療選択肢とはならない。TMB 測定検査法の turnaround time (TAT) を考慮すれば、原則

として TMB 測定検査の結果を待つことなく、臓器別に確立された 1 次治療 (標準的な治療) を開始することが望ましいと考えられる。しかし、その後の治療法を検討するうえで重要なバイオマーカーであり、その他のバイオマーカーを含め早い段階で検査することを考慮する。

13.NCCN ガイドラインにおける推奨(2021 年 6 月時点)

表 13. NCCN ガイドラインにおける TMB 測定検査推奨

Guideline	Version. Year	Testing	Comment
Anal carcinoma	1.2021	-	Anal cancers may be responsive to PD-1/PD-L1 inhibitors because they often have high PD-L1 expression and/or a high tumor mutational load despite being microsatellite stable (MSS).
Basal cell skin cancer	2.2021	-	-
Bladder cancer	3.2021	-	-
Bone cancer	1.2021	FDA-approved assay	Consider testing for tumor mutational burden as determined by a validated and/or FDA-approved assay to inform the use of pembrolizumab, is a new footnote corresponding to 'systemic therapy'.
Breast cancer	4.2021	NGS	TMB-H (≥ 10 muts/Mb)
CNS cancer	1.2021	-	-
Cervical cancer	1.2021	FDA-approved assay	For the treatment of patients with unresectable or metastatic tumor mutational burden-high (TMB-H(≥ 10 muts/Mb)) tumors, as determined by an FDA-approved test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
Colon cancer	2.2021	-	The NCCN panel does not currently recommend TMB biomarker testing, unless measured as part of clinical trial.
Dermatofibrosarcoma protuberans	1.2021	-	-
Esophageal and esophagogastric junction cancer	3.2021	NGS	It should be noted that NGS has several inherent limitations and thus whenever possible, the use of gold-standard assays should be performed first and if sufficient tissue is available, additional NGS testing may be considered.

Gastric cancer	3.2021	NGS	It should be noted that NGS has several inherent limitations and thus whenever possible, the use of gold-standard assays should be performed first and if sufficient tissue is available, additional NGS testing may be considered.
Gastrointestinal stromal tumors	1.2021	-	-
Gestational trophoblastic neoplasia	2.2021	-	-
Head and neck cancer	3.2021	-	Pembrolizumab is also an option for patients with previously treated tumor mutational burden-high disease, based on results from the phase II KEYNOTE-158 trial, though there were no patients with nasopharyngeal cancer in this study.
Hepatobiliary cancer	3.2021	Tumor mutational burden testing	MSI, mismatch repair, and tumor mutational burden testing should be performed on biopsied tumor tissue, as cancers with MSI-H, mismatch repair deficiency, and TMB-high may benefit from programmed death receptor-1 blockade such as pembrolizumab.
Kaposi sarcoma	2.2021	-	-
Kidney cancer	4.2021	-	-
Malignant pleural mesothelioma	2.2021	-	-
Melanoma	2.2021	whole-exome sequencing /targeted NSG	The use of mutation burden to guide treatment decisions remains investigational at this time.
Merkel cell carcinoma	1.2021		Recent genetic analyses have found much higher mutational burden in Merkel cell polyomavirus (MCPyV)-negative tumors, and have also found that only the MCPyV-negative group are enriched for

			cytosine to thymine mutations indicative of UV damage.
Neuroendocrine and adrenal tumors	2.2021	FDA-approved test	Pembrolizumab is an option for patients with advanced tumor mutational burden-high tumors that have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.
Non-small cell lung cancer	5.2021	-	Tumor mutational burden removed as an immune biomarker, including the following available immunotherapy agents. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab+Ipilimumab ▪ Nivolumab
Occult primary	2.2021	FDA-approved test	-
Ovarian cancer	1.2021	NGS	Next-generation sequencing for BRCA1/2 mutations, other somatic mutations (eg, NTRK gene fusions), and tumor mutational burden
Pancreatic cancer	2.2021	-	-
Penile cancer	1.2021	-	-
Prostate cancer	2.2021	-	-
Rectal cancer	1.2021	-	-
Small bowel adenocarcinoma	1.2021		Importantly, human epidermal growth factor receptor2 alterations, MSI-H/dMMR, programmed death-ligand 1 expression, and high tumor mutational burden are enhanced in SBA compared to CRC, and may reveal greater importance of targeted immunotherapeutic treatments compared to current CRC treatment algorithms.
Small cell lung cancer	3.2021	-	Tumor mutational burden may be a useful biomarker for assessing whether patients will respond to nivolumab with or without ipilimumab.
Soft tissue sarcoma	2.2021	-	-

Squamous cell skin cancer	1.2021	-	-
Testicular cancer	2.2021	-	The panel considers pembrolizumab immunotherapy to be useful in certain circumstances (ie, in patients with MSI-high/deficient MMR tumor mutation burden-high tumors).
Thymomas and thymic carcinomas	1.2021	-	-
Thyroid carcinoma	1.2021	-	For advanced, progressive, or threatening disease, genomic testing to identify actionable mutations (including ALK, NTRK, and RET gene fusions), DNA mismatch repair, microsatellite instability, and tumor mutational burden.
Uterine neoplasms	3.2021	FDA-approved assay	For the treatment of patients with unresectable or metastatic tumor mutational burden-high tumors, s determined by an FDA approved test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
Vulvar cancer	3.2021	FDA-approved assay	For the treatment of patients with unresectable or metastatic tumor mutational burden-high tumors, s determined by an FDA approved test, that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options.
Wilms tumor	2.2021	-	-

-: No statement

参考文献

1. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013; 500: 415–421.
2. 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(6): 703–713.
3. Castle JC, Kreiter S, Diekmann J, et al. Exploiting the mutanome for tumor vaccination. *Cancer research* 2012;72:1081–91.
4. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature* 2012;482:400–404.
5. Old LJ, Boyse EA, Clarke DA et al. Antigenic properties of chemically induced tumors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1962; 101: 80–106.
6. Baldwin RW. Immunity to methylcholanthrene-induced tumours in inbred rats following atrophy and regression of the implanted tumours. *Br J Cancer*. 1955; 9: 652–657.
7. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015; 348: 69–74.
8. 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(1): 34.
9. Drilon A, Wang L, Arcila ME, et al. Broad, hybrid capture-based next-generation sequencing identifies actionable genomic alterations in lung adenocarcinomas otherwise negative for such alterations by other genomic testing approaches. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(16): 3631–3639.
10. Garofalo A, Sholl L, Reardon B, et al. The impact of tumor profiling approaches and genomic data strategies for cancer precision medicine. *Genome Med*. 2016; 8: 79.
11. Roszik J, Haydu LE, Hess KR, et al. Novel algorithmic approach predicts tumor mutation load and correlates with immunotherapy clinical outcomes using a defined gene mutation set. *BMC Med*. 2016; 14(1): 168.
12. Zachary R, Caitlin F, David F, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Medicine*. 2017; 9: 34.
13. Diana M, Lisa M, David F, et al. Establishing guidelines to harmonize tumor mutational burden (TMB): in silico assessment of variation in TMB quantification across diagnostic platforms: phase I of the Friends of Cancer Research TMB Harmonization Project. *J Immunother Cancer*. 2020; 8: e000147.
14. Sunami K, Ichikawa H, Kubo T, et al. Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci*. 2019; 110: 1480–1490.

15. Bachet JB, Bouche O, Taieb J, et al. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGEO RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol.* 2018; 29: 1211–1219.
16. Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. *Nat Med.* 2019; 25: 1415–1421.
17. Lawrence MS, et al : Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature.* 2013; 499: 214–218.
18. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol.* 2019; 30: 44–56.
19. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S, et al. JSCO–ESMO–ASCO–JSMO–TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or NTRK fusions. *Ann Oncol.* 2020;31:861–872.
20. Haricharan S, Bainbridge MN, Scheet P, Brown PH. Somatic mutation load of estrogen receptor-positive breast tumors predicts overall survival: an analysis of genome sequence data. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 146: 211–220.
21. Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nature medicine* 2018;24:1441–1448.
22. Yoshino T, Tukachinsky H, Lee JK, et al. Genomic immunotherapy (IO) biomarkers detected on comprehensive genomic profiling (CGP) of tissue and circulating tumor DNA (ctDNA). *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 2541)
23. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell.* 2015; 160: 48– 61.
24. Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-Cell-Inflamed Gene-Expression Profile, Programmed Death Ligand 1 Expression, and Tumor Mutational Burden Predict Efficacy in Patients Treated With Pembrolizumab Across 20 Cancers: KEYNOTE-028. *JCO.* 2019; 37(4): 318–327.
25. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019; 51:202–206.
26. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377:2500–2501.
27. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab:

- prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21(10):1353-1365.
28. Meiri E, Garret-Mayer E, Halabi S, et al. Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *JCO.* 2020; 38(suppl4: abstr 133).
 29. Alva AS, Manget PK, Garrett-Mayer E, et al. Pembrolizumab in Patients With Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *JCO.* 2021 [online ahead of print].
 30. McGrail DJ, Pilie PG, Rashidd NU, et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol.* 2021; 32(5): 661-672.
 31. Valero C, Lee M, Hoen D, et al. Response Rates to Anti-PD-1 Immunotherapy in Microsatellite-Stable Solid Tumors With 10 or More Mutations per Megabase. *JAMA Oncol.* 2021; 7(5): 739-743.
 32. Touat M, Li YY, Boynton AN, et al. Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas. *Nature.* 2020; 580(7804): 517-523.
 33. Khagi Y, Goodman AM, Daniels GA, et al. Hypermutated Circulating Tumor DNA: Correlation with Response to Checkpoint Inhibitor-Based Immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2017; 23: 5729-5736.
 34. Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, et al. Blood-based Tumor Mutational Burden as a Predictor of Clinical Benefit in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated With Atezolizumab. *Nat Med.* 2018; 24: 1441-1448.
 35. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(19): 1789-1801.
 36. Romano E, Scordo M, Dusza SW et al. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010; 28(18): 3042-3047.
 37. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018; 379(24): 2342-2350.

参考資料 1.

本邦における免疫チェックポイント阻害薬のがん種別承認状況

がん種	患者選択	Agent	
悪性黒色腫		ニボルマブ ペムブロリズマブ イピリムマブ*	術後補助療法も承認 術後補助療法も承認
非小細胞肺癌	PD-L1 陽性	ニボルマブ ペムブロリズマブ イピリムマブ* アテゾリズマブ デュルバルマブ	根治化学放射線療法後の 維持療法
腎細胞がん	なし	ニボルマブ** イピリムマブ ペムブロリズマブ*** アベルマブ***	
頭頸部がん	なし	ニボルマブ ペムブロリズマブ	
胃がん	なし	ニボルマブ	2次治療以降
食道扁平上皮がん	PD-L1 陽性	ニボルマブ ペムブロリズマブ	2次治療以降 2次治療以降
結腸直腸がん	MSI-H	ニボルマブ イピリムマブ	
肝細胞がん		アテゾリズマブ***	
悪性胸膜中皮腫	なし	ニボルマブ イピリムマブ*	
尿路上皮がん		ペムブロリズマブ	2次治療以降
メルケル細胞がん	なし	アベルマブ	
小細胞肺癌	なし	ニボルマブ アテゾリズマブ*** デュルバルマブ***	PD-L1 陽性症例では1次治 療単剤で承認
乳がん	トリプルネガティブ 乳がん、PD-L1 陽性	アテゾリズマブ***	
ホジキンリンパ腫		ニボルマブ ペムブロリズマブ	

*ペムブロリズマブ単剤での投与時のみ

**イピリムマブとの併用で1次治療で承認

***他剤（免疫チェックポイント阻害薬以外）と併用

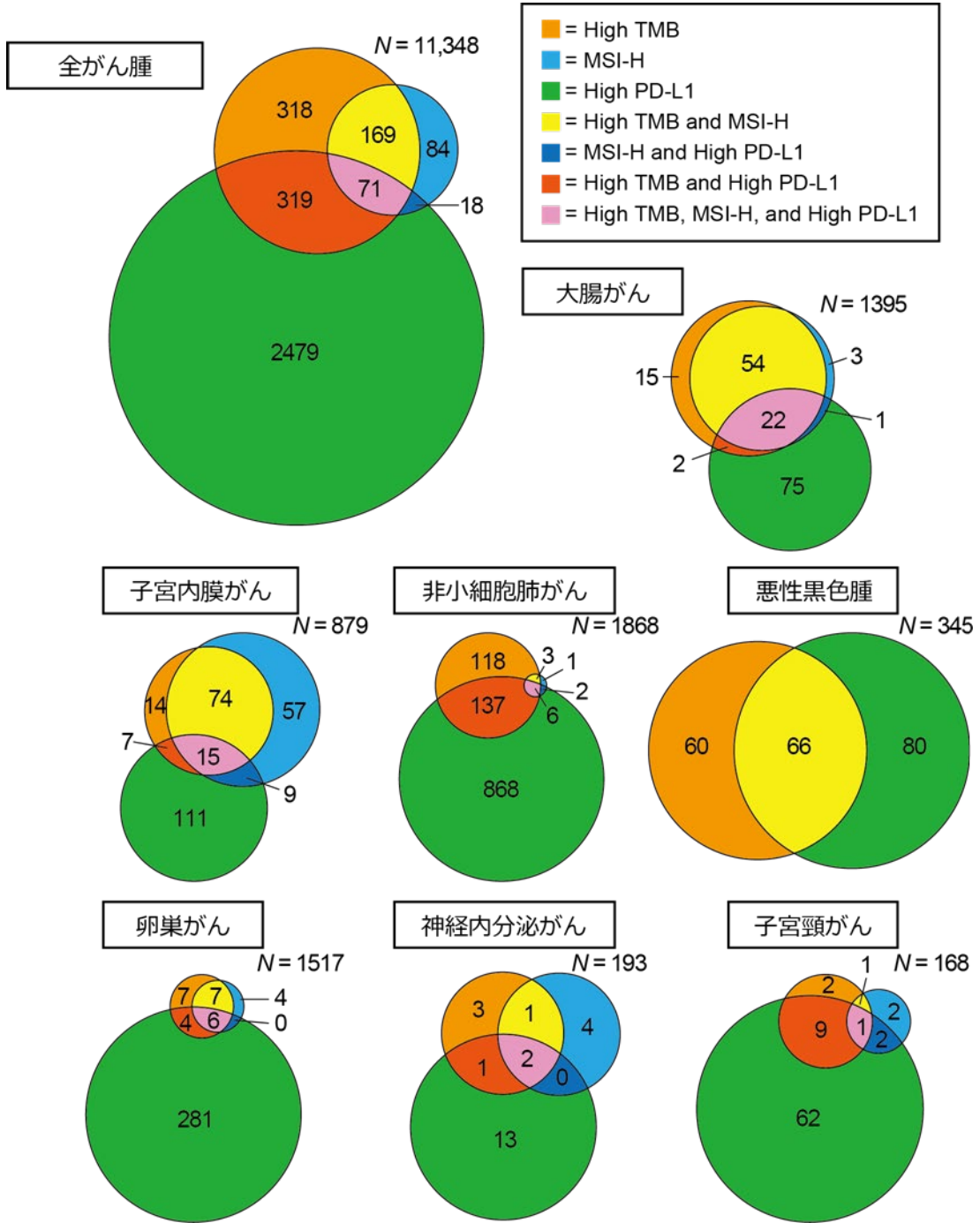
参考資料 2. TMB・PD-L1・MMR の関係

免疫チェックポイント阻害薬の有効性に対するバイオマーカーとして MSI-H、TMB-H、PD-1/PD-L1 タンパク発現が報告されている。がん種により因子の割合は異なり、他因子とも交絡しうるものである。11,348 例の固形がんにおける MSI(NGS 法)、TMB、PD-L1 タンパク発現の関連を検証した報告では、がん種により頻度や交絡状況も様々である(図 1、表 1)^{1,2)}。さらに、Mutation burden が評価できた 62,150 例の固形がんにおける TMB-H と MSI-H や POLE/POLD の関連を検証した試験の結果が報告された。全がん種での評価では MSI-H 固形がんのうち TMB-H(≥ 10mut/Mb)は 97%と高かった。がん種別では消化管がんや子宮体がんでは同様の傾向を認めるものの、肺がんや悪性黒色腫では MSI-H ではない TMB-H ががんが多い(図 2)³⁾。さらに、TMB-H に関連する遺伝子変化として POLE/POLD がある。とくに、TMB が 100mut/Mb 以上の ultrahypermutated とされる TMB-H 固形がんでは POLE/POLD 変異が関与している事が報告されている^{4,5)}。

表 1. MSI-H / TMB-H / PD-L1 status のがん種毎の関連性¹⁾

%	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%
大腸がん	12.8%	14.6%	14.0%	13.4%	44.2%
食道がん/胃がん	14.6%	16.8%	16.8%	14.6%	27.7%
悪性黒色腫	0.0%	32.0%	32.0%	0.0%	0.0%
非小細胞肺がん	0.5%	12.7%	12.5%	0.7%	0.8%
子宮内膜がん	5.2%	10.5%	7.6%	8.3%	31.0%

図 2. MSI-H / TMB-H / PD-L1 status のがん種毎の関連性



AGREE II 評価表(項目別平均値)

(公財)日本医療機能評価機構
EBM医療情報部
2022年8月24日

ガイドライン名： 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3版 2022年2月
作成団体名： 日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本小児血液・がん学会

取 扱 注 意

領域	領域説明文	項目	項目別平均値 (1-7)
1	この領域では、診療ガイドライン全体の目的や取り扱う健康上の課題、想定される対象集団の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目1-3について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	1 ガイドライン全体の目的が具体的に記載されている。	5.75
		2 ガイドラインが取り扱う健康上の問題が具体的に記載されている。	4.25
		3 ガイドラインの適用が想定される対象集団(患者、一般市民など)が具体的に記載されている。	4.5
2	この領域では、診療ガイドラインが適切な利害関係者によって作成されているか、想定される適用対象者の視点を考慮して作成されているかに焦点を当てて評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目4-6について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	4 ガイドライン作成グループには、関係する全ての専門家グループの代表者が加わっている。	5
		5 対象集団(患者、一般市民など)の価値観や希望が調べられた。	1
		6 ガイドラインの利用者が明確に定義されている。	4.75
3	この領域では、診療ガイドラインの作成方法の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目7-14について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	7 エビデンスを検索するために系統的な方法が用いられている。	5.5
		8 エビデンスの選択基準が明確に記載されている。	2.5
		9 エビデンス総体(body of evidence)の強固さと限界が明確に記載されている。	3
		10 推奨を作成する方法が明確に記載されている。	4.75
		11 推奨の作成にあたって、健康上の利益、副作用、リスクが考慮されている。	4.5
		12 推奨とそれを支持するエビデンスとの対応関係が明確である。	4.25
		13 ガイドラインの公表に先立って、専門家による外部評価がなされている。	3.5
14 ガイドラインの改訂手続きが示されている。	3.25		
4	この領域では、診療ガイドラインで推奨する内容が明確に提示されているかどうか評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目15-17について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	15 推奨が具体的であり、曖昧でない。	5
		16 患者の状態や健康上の問題に応じて、異なる選択肢が明確に示されている。	4.25
		17 重要な推奨が容易に見つけられる。	5
5	この領域では、診療ガイドラインの利用を促すための戦略や資源に関する情報の記載について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目18-21について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	18 ガイドラインの適用にあたっての促進要因と阻害要因が記載されている。	4.25
		19 どのように推奨を適用するかについての助言・ツールを提供している。	4.25
		20 推奨の適用に対する、潜在的な資源の影響が考慮されている。	4
		21 ガイドラインにモニタリングや監査のための基準が示されている。	2.5
6	この領域では、診療ガイドライン作成のための資金源や利益相反の開示について評価しています。より良い診療ガイドラインの要件として、右記の項目22-23について詳細かつ明瞭な記載が求められます。	22 資金提供者の見解が、ガイドラインの内容に影響していない。	3.75
		23 ガイドライン作成グループメンバーの利益相反が記録され、適切な対応がなされている。	4

[資料 13]

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改訂第3版 補遺作成のご提案

日本癌治療学会 ガイドライン委員会 御中

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改訂第3版
ガイドライン委員長
九州大学大学院医学研究院
社会環境医学講座 連携社会医学分野
馬場英司

平素より大変お世話になっております。

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の改訂第3版が2022年2月に発刊され、すでに1年以上が経過いたしました。

がんゲノム医療の進歩は日進月歩であり、また2019年のOncoGuide™ NCC オンコパネルシステム、FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルの保険適用以来、5万人以上の方が包括的ながんゲノムプロファイリング検査を実施され、臓器横断的ゲノム診療の重要性は増すばかりです。

現在の成人・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においては、臓器横断的治療標的として、dMMR、NTRK、TMB-H が挙げられています。しかし、昨今の医学の進歩から、新たな標的が話題となってきております。

米国FDAでは、すでにRET融合遺伝子を有する固形がんに対するSelpercatinib、BRAF V600E変異を有する固形がんに対するdabrafenib/trametinibの併用について、臓器横断的な承認を与えています。BRAF変異に対するdabrafenib/trametinibの併用療法は、本邦においても早ければ年内に承認される可能性があります。

このような背景から、上記の内容を反映するべく、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について、補遺作成を提案させていただく次第です。同ガイドラインは、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本小児血液・がん学会による編集となっており、適切な学会間の連携、ガイドライン更新の方法についても含めご議論いただきたく存じます。

ガイドライン補遺作成にあたっては、第3版作成ガイドライン委員を中心に、CQの設定、文献検索、推奨作成等を行うことを提起いたします。

どうぞ高配いただきますようお願い申し上げます。

2023年4月吉日

WJOG 15021M

EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能固形がんに対する
ネシツムマブの第 II 相バスケット試験

A phase II basket study of necitumumab
for *EGFR* amplification positive metastatic solid tumor

【WJOG 理事長】

中川 和彦
近畿大学医学部 腫瘍内科

【グループ代表者】

中川 和彦
近畿大学医学部 腫瘍内科

【研究代表医師】

氏名: 小寺 泰弘
名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科 教授
住所: 〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65
Tel: 052-744-2250 Fax: 052-744-2255
E-mail: ykodera@med.nagoya-u.ac.jp

【研究事務局】

氏名: 舩石 俊樹
愛知県がんセンター 薬物療法部 医長
住所: 〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
Tel: 052-762-6111 Fax: 052-764-2963
E-mail: tmasuishi@aichi-cc.jp

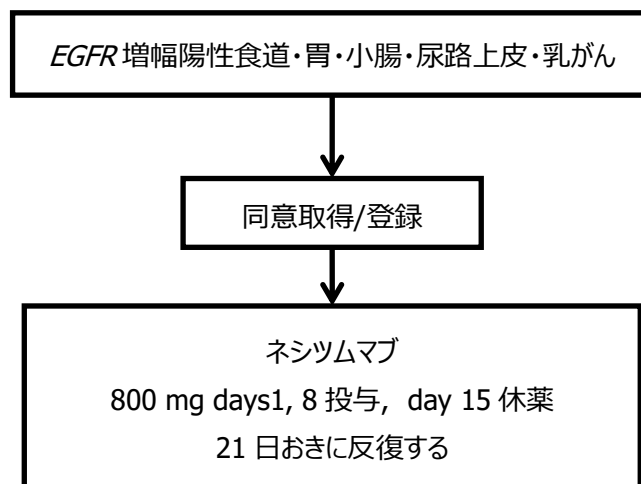
作成日 2021年9月10日 Ver1.1

(プロトコール改訂履歴は最終頁に記載)

jRCT 番号:jRCTs

0. 概要

0.1. シェーマ



【初期安全性の評価】

- 本試験では、本対象に対するネシツムマブの安全性を確認するために、登録初期 3 例において、1 コース終了時点(2 コース開始直前)の初期安全性を評価する。
- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、国家戦略特区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関で初期 3 例を登録する。
- 登録初期 3 例全例が 1 コースを終了した時点で、WJOG 効果安全性評価委員会に評価・議論(メールアドレス)を求める。
- 効果安全性評価委員会で審議された結果を先進医療技術審査部会に報告し、先進医療の継続可否について評価を受ける。
- 先進医療技術審査部会により登録初期 3 例の評価が終了するまで、症例登録を一時中断する。

【1st-stage の評価】

- 本試験では、Simon's Two-Stage design (Minimax 法)を用いて必要症例数を算出し、1st-stage, 13 例、2nd-stage, 6 例、不適格例を考慮して目標症例数を 22 例とする。登録初期 3 例は 1st-stage の 13 例に含まれる
- 1st-stage で適格例 13 例中 2 例以上の奏効例が認められれば 2nd-stage に進む。なお、1st-stage における適格例数が、同意取得等の理由でやむを得ず 13 例以外となった場合は、Minimax 法において expected sample size が最小となる場合の必要奏効例数を求め、それ以上の奏効例が認められれば 2nd-stage に進む。

- 適格例 13 例が登録された時点で、有効性評価が終了するまで症例登録を一時中断するが、13 例目の登録時点で 2 例以上の奏効例が認められている場合は症例登録を中断しない。

【1st～2nd stage の評価】

- 1st～2nd stage で適格例 19 例中 5 例以上 (22 例全例が適格の場合は 6 例以上) の奏効例が認められれば、ネシツムマブは *EGFR* 遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸がんに対して有効であると判断する。ただし、開発を継続すべき有効集団は、TR 研究結果も含めて判断する。

0.2. 目的

EGFR 遺伝子増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブの有効性・安全性・POC を評価すること。

【Primary endpoint】

- 客観的奏効割合 (Objective response rate: ORR)

【Secondary endpoints】

- 奏効期間 (Duration of response: DoR)
- 無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS)
- 全生存期間 (Overall survival: OS)
- 治療成功期間 (Time to treatment failure)
- 病勢制御割合 (Disease control rate: DCR)
- 有害事象発生割合
- 腫瘍縮小割合
- 用量強度
- 治療開始前 *EGFR* copy number (CN) と有効性の関連
- *EGFR* CN の変化 (治療開始前と 2 コース開始前) と有効性の関連

0.3. 対象

適格基準: 以下のすべての条件を満たすものとする。

【IC・年齢】

- 1) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている
- 2) ctDNA 解析のための血液採取に関して、十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている

3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である

【がん種・組織型・遺伝子異常】

4) 組織学的*もしくは細胞学的に食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんと診断されている
*対象となる組織型は「3.2 病理診断の定義」を参照

5) 腫瘍検体を用いて FoundationOne CDx もしくは NCC オンコパネルシステムにより、
もしくは血液検体を用いて FoundationOne Liquid CDx もしくは Guardant360 により *EGFR* 遺伝子増幅陽性と診断されている。

ただし、FoundationOne CDx と Guardant360 については *EGFR* 遺伝子増幅陽性と報告された場合でも、以下の基準も満たす必要がある。

FoundationOne CDx: copy number ≥ 8 (equivocal と判定される、 $8 >$ copy number ≥ 6 は不適格)

Guardant360: plasma copy number ≥ 4 (plasma copy number < 4 は不適格)

*Guardant360 は保険収載された後に対象とする

6) *EGFR* (増幅除く)、*RAS*、*BRAF*、*MAP2K*、*ERBB2* に遺伝子異常を有さない

【病巣の広がり】

7) 切除不能な進行・再発の食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんである

8) 症状を有する中枢神経系(脳、脊髄、髄膜)への転移がない

9) RECIST ガイドライン version 1.1 に基づく測定可能病変を有する

【前治療】

10) 標準治療に不応もしくは不耐である。

食道・小腸・尿路上皮がん: 少なくとも 1 レジメン*以上に不応・不耐

胃がん: 少なくとも 2 レジメン*以上に不応・不耐

ホルモン受容体陰性乳がん: アントラサイクリン系抗腫瘍薬とタキサン系抗腫瘍薬の治療歴がある

ホルモン受容体陽性乳がん: ホルモン療法不応かつアントラサイクリン系抗腫瘍薬とタキサン系抗腫瘍薬の治療歴がある

*1 次治療の定義は、「3.4 [切除不能固形がんに対する 1 次治療の定義](#) 切除不能固形がんに対する 1 次治療の定義」を参照

【全身状態・検査】

11) ECOG Performance Status が 0 または 1 である

12) 3 ヶ月以上の生存が期待される

13) 登録前 7 日以内の最新の検査値(登録日の 1 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。ただし、登録用の血液検査前 7 日以内に輸血歴や G-CSF 投与がないことが必要である(輸血、G-CSF と同一曜日の検査値は可)。

① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$

② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$

③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$

- ④ 総ビリルビン \leq 1.5 mg/dL
 - ⑤ AST(GOT) \leq 100 IU/L(肝転移を有する場合は \leq 200 IU/L)
 - ⑥ ALT(GPT) \leq 100 IU/L(肝転移を有する場合は \leq 200 IU/L)
 - ⑦ 血清クレアチニン \leq 1.5 mg/dL、ただし血清クレアチニン $>$ 1.5mg/dL でもクレアチンクリアランス(CCr)* \geq 40mL/min を満たせば適格とする
- *24 時間蓄尿による CCr の実測値、もしくは Cockcroft-Gault 推定式を用いて算出したいずれかの値を満たせば適格とする。
- 男性: CCr=(140-年齢) \times 体重(kg)/72/血清クレアチニン値(mg/dL)
- 女性: CCr=0.85 \times (140-年齢) \times 体重(kg)/72/血清クレアチニン値(mg/dL)

除外基準: 以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

【重複がん】

- 1) 活動性の重複がん*を有する

* 重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が 3 年以内の異時性重複がんであり、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内がん)もしくは粘膜内がん相当の病変、基底細胞がん、Stage I の有棘細胞がん、表在性膀胱がん、全身治療を必要としない非転移性前立腺がんを有する患者は、活動性の重複がんに含まないこととする

【合併症】

- 2) 処置を要する局所の感染症または全身性の活動性感染症を有する
- 3) 臨床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断される
- 4) 以下の合併症を有する
 - ① 腎不全
 - ② 肝不全
 - ③ 間質性肺炎/肺線維症
 - ④ 不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)の合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往
 - ⑤ その他、担当医師が重篤と判断する合併症

【タンパク発現・遺伝子異常】

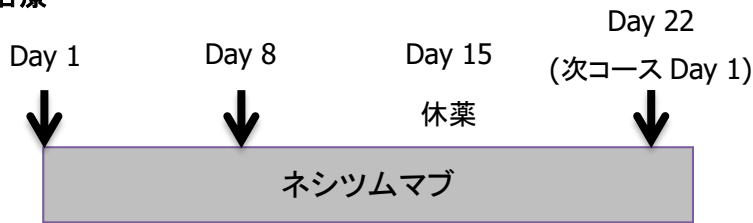
- 5) HER2 陽性*であることが判明している
 - 胃がん・乳がん: HER2 検査必須(HER2 陰性のみ適格)
 - 食道がん・小腸がん・尿路上皮がん: HER2 検査未施行でも不適格としない
- *HER2 陽性の定義
- ① IHC 3+の場合
 - ② IHC 2+かつ、ISH で HER2/CEP17(17 番染色体セントロメア) \geq 2.0 の場合

【併用薬・既往・妊娠・その他】

- 6) EGFR 阻害薬の投与歴がある

- 7) 重篤な過敏症の既往を有する
- 8) 本試験への登録前の規定の期間内に以下のいずれかの治療を受けている
 - 登録前2週間以内に前治療(化学療法、分子標的治療薬、抗体療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法)を受けた
 - 登録前 2 週間以内に大手術(リンパ節生検、針生検、ポート留置等の小手術は該当しない)を受けた
- 9) 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、または*避妊する意思がない男女
 - *避妊の期間: プロトコール治療期間中およびプロトコール治療最終投与から 6 か月間
- 10) その他、担当医師が不相当と判断した症例

0.4. 治療



- ネシツムマブ: 800 mg を day1, 8(day 15 は休薬)
上記を 3 週間毎に繰り返す。

0.5. 予定登録数と試験期間

予定登録数: 22 例 (各実施医療機関の登録予定症例数: 1~2 例)
 試験期間: 2 年 6 か月
 登録期間: 1 年 6 か月
 追跡期間: 最終症例登録日より 6 か月
 解析期間: 追跡期間終了後 6 か月

0.6. 連絡先

試験内容に関する連絡先

研究事務局: 舂石 俊樹(愛知県がんセンター 薬物療法部)

Tel: 052-762-6111 Fax: 052-764-2963 E-mail: tmasuishi@aichi-cc.jp

研究手続きに関する連絡先

研究事務局:粟野 秀人(EP クルーズ株式会社 事業本部 臨床研究推進センター)

Tel:06-7176-5731 Fax:06-6386-0522

E-mail: prj-wjog15021moffice@eps.co.jp

登録に関する連絡先と受付時間

15021M データセンター

Tel:055-225-5110 Fax:055-225-5116

E-mail: prj-WJOG15021M-epym@eps.co.jp

受付時間:月～金、10時～17時(祝祭日、年末年始 12/29-1/4を除く)

0.7. 試験運営費用

本試験は、

- 日本化薬株式会社より資金提供を受けて実施される。
 - 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」において分配された厚生労働科学研究費補助金を用いて実施される。
 - 愛知県がんセンター薬物療法部の研究費を用いて実施される。
- また、ネシツムマブは日本化薬株式会社より無償提供を受けて実施される。

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	3
0.3. 対象	3
0.4. 治療	6
0.5. 予定登録数と試験期間	6
0.6. 連絡先	6
0.7. 試験運営費用	7
1. 目的	12
2. 背景と研究計画の根拠	13
2.1. 対象	13
2.2. 対象に対する標準治療	14
2.3. プロトコル治療	19
2.4. 試験デザイン	24
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	29
2.6. 本試験の意義	31
2.7. 予定登録数と試験期間	33
3. 本試験で用いる基準および定義	34
3.1. 期間の定義	34
3.2. 病理診断の定義	34
3.3. 病期分類の定義	37
3.4. 切除不能固形がんに対する1次治療の定義	37
3.5. HER2 陽性の定義	38
3.6. ECOG PERFORMANCE STATUS (PS)	38
3.7. 効果判定の定義	38
3.8. 有害事象の定義	38
4. 患者の選択	39
4.1. 適格基準	39
4.2. 除外基準	40
5. 症例登録	42
5.1. 登録手順	42
5.2. 登録に関する連絡先	42
5.3. 登録の完了	42
5.4. 注意事項	42
6. プロトコル治療計画	43
6.1. 使用薬剤情報	43

6.2.	プロトコール治療開始時期	43
6.3.	治療内容	43
6.4.	プロトコール治療終了基準	44
6.5.	各コース投与基準と治療変更基準	45
6.6.	併用療法および支持療法	47
6.7.	後治療	49
7.	予期される有害事象	50
7.1.	ネシツムマブによる予期される有害反応	50
7.2.	原病の増悪により予期される有害事象反応	51
7.3.	有害事象の評価	52
7.4.	有害事象 (ADVERSE EVENT, AE) と有害反応 (ADVERSE REACTION, AR)	53
8.	重篤な有害事象および疾病等の報告	54
8.1.	報告義務のある有害事象および疾病等	54
8.2.	重篤な有害事象個々の注意	54
8.3.	報告	54
8.4.	報告後の流れ	57
8.5.	効果安全性評価委員会における検討	57
8.6.	試験期間中の総合的な安全性評価	57
9.	評価項目・臨床検査	58
9.1.	登録前検査および評価項目	58
9.2.	プロトコール治療期間中の検査および評価項目	59
9.3.	プロトコール治療終了後の検査、評価項目	60
9.4.	スタディーカレンダー	61
10.	データ収集	62
10.1.	登録番号	62
10.2.	EDC (ELECTRIC DATA CAPTURING) 使用のための ID およびパスワード発行	62
10.3.	症例報告書	62
10.4.	原資料の特定	62
11.	効果判定とエンドポイント	63
11.1.	エンドポイントの定義	63
12.	統計的事項	66
12.1.	解析対象集団	66
12.2.	データの取扱い	67
12.3.	統計解析手法	67
12.4.	中間解析	68
13.	バイオマーカー研究	69
13.1.	目的	69

13.2.	背景と根拠	69
13.3.	検体の種類とタイミング	70
13.4.	検体の保管と廃棄	70
13.5.	測定項目	71
13.6.	統計的事項	71
13.7.	結果の開示	72
14.	倫理的事項	72
14.1.	研究対象者のプライバシーの保護	72
14.2.	研究対象者およびその関係者からの相談に対する対応	72
15.	患者への説明と同意	73
15.1.	文書同意	73
15.2.	同意の取得	73
15.3.	説明文書による患者への説明事項	73
16.	研究の運営と管理	74
16.1.	研究計画書の遵守	74
16.2.	原資料等の閲覧	74
16.3.	研究計画書の改訂	74
16.4.	メモランダム	75
16.5.	定期報告	75
16.6.	研究中止および中断	75
16.7.	データの品質管理と品質保証	76
16.8.	モニタリング	76
16.9.	モニタリングの報告	76
16.10.	監査	77
16.11.	記録の保存	77
16.12.	データの収集とその保管	77
16.13.	業務委託先に対する監督	78
16.14.	総括報告書	78
16.15.	臨床研究の実施に係る金銭の支払および補償	79
16.16.	臨床研究に関する情報の公表	79
16.17.	研究責任医師、実施医療機関の要件	79
17.	研究の費用負担	80
17.1.	研究運営費用	80
17.2.	プロトコル治療に必要な費用	80
18.	利益相反 (CONFLICT OF INTEREST : COI) に関する事項	81
18.1.	利益相反の有無	81
18.2.	利益相反の管理	81
19.	試験結果の公表と成果の帰属	81

19.1. 結果の公表	81
19.2. 知的財産権	81
19.3. データの二次利用.....	82
19.4. データの提供	82
20. 研究実施体制	82
21. 用語の定義	82
22. 文献	83
23. 研究計画書改訂履歴.....	89

1. 目的

EGFR 遺伝子増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブの有効性・安全性・POCを評価すること。

【Primary endpoint】

- 客観的奏効割合 (Objective response rate: ORR)

【Secondary endpoints】

- 奏効期間 (Duration of response: DoR)
- 無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS)
- 全生存期間 (Overall survival: OS)
- 治療成功期間 (Time to treatment failure)
- 病勢制御割合 (Disease control rate: DCR)
- 有害事象発生割合
- 腫瘍縮小割合
- 用量強度
- 治療開始前 *EGFR* copy number (CN) と有効性の関連
- *EGFR* CN の変化 (治療開始前と2コース開始前) と有効性の関連

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 固形がんの疫学

本邦での 2018 年のがん死亡者数は 373,584 人であり死因の 1 位である。臓器別では、多い順に肺、大腸、胃、膵臓、肝臓、胆道である。世界的に、がんによる死亡は今後も増え続けるものと予測されており、2030 年には 131,000,000 人に達すると推定されている。固形がんは白血病や悪性リンパ腫、骨髄腫等の造血器から発生するがん（以下、「血液悪性腫瘍」という）を除き、肺がん、乳がん、胃がん、大腸がん、子宮がん、卵巣がん、頭頸部のがん等の上皮細胞から発生するがん、また骨肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、血管肉腫等の、非上皮性細胞である骨や筋肉から発生するがんを含み、血液悪性腫瘍と治療体系が大きく異なる。

2.1.2. 固形がんの標準治療と予後

治癒切除可能固形がんでは、外科的切除±周術期化学療法もしくは化学放射線療法等が標準治療であり、治癒が期待できる。一方で、治癒切除不能な進行・再発の固形がんは致命的な疾患であり、臓器別に確立された標準的な全身薬物療法が施行される。新規治療薬の開発により、悪性固形腫瘍の予後は徐々に改善してはきているものの、薬物療法による治癒は困難であり、ほぼ全ての治癒切除不能な進行・再発の固形がんは難治性な疾患である。したがって治癒切除不能な進行・再発の固形がんに対する治療開発が必要不可欠である。

切除可能例では根治切除により治癒が期待できる一方、切除不能な進行・再発例では臓器別に薬事承認された抗がん薬による全身化学療法が標準治療であるものの、その生存期間中央値は 8-30 か月程度と予後不良である。

2.1.3. 対象集団

Epidermal growth factor receptor (EGFR or ERBB1) は細胞表面に存在する約 170kDa の膜貫通型受容体型チロシンキナーゼであり、EGF を含むリガンド結合によってホモもしくはヘテロ二量体化し活性化する。そして、細胞内ドメインがチロシンリン酸化され、MAPK 経路、PI3K-Akt 経路、JAK-STAT 経路を介して細胞が増殖・生存する。非臨床試験結果から、EGFR 遺伝子増幅を有する食道扁平上皮がん[1]、胃腺がん[2]、トリプルネガティブ乳がん (TNBC) [3] の細胞株は、異常活性により増殖すること、さらに、尿路上皮がんを加えた 4 がん種において EGFR 阻害薬により細胞増殖が阻害されるこ

とが示されている[1, 2, 4-6]。

Guardant360 による ctDNA の解析では、*EGFR* 遺伝子増幅は全固形腫瘍の 8.5% に認められ、大腸がん(16%)、非小細胞肺癌(9%)、泌尿器がん(8%)、皮膚がん/悪性黒色腫(7%)、乳がん(7%)、頭頸部がん(6%)、食道がん・胃がん(4-6%)、小細胞肺癌(5%)、婦人科がん(2%)などで頻度が高い[7]。なお、小腸がんにおける頻度(腫瘍組織の解析)は 1.3%と報告されている[8]。また、SCRUM-Japan GI-SCREEN では、腫瘍組織検体に対する NGS(OncoPrint Comprehensive Assay)で *EGFR* 遺伝子増幅(copy number cut-off, 8)が食道がん 4.2%(15/356)、胃がん 2.1%(24/1121)、小腸がん 1.1%(1/91)で認められた(未公開データ)。以上より、*EGFR* 遺伝子増幅の頻度は、いずれのがん種においても頻度が低い。

2.1.4. 対象集団選択の根拠

EGFR 遺伝子増幅陽性食道・胃・乳がんは増幅陰性例に比べて予後不良であることが示唆されている。切除不能胃がんでは、ハザード比(hazard ratio: HR) 1.68 ($p=0.07$)[9]、切除可能胃癌では、HR 1.67($p=0.03$)[10]、HR 2.46($p<0.001$)[11]、HR 2.64($p=0.03$)[12]、切除可能食道扁平上皮がんでは予後不良な傾向が複数の報告から示唆されている[13-15]。また、切除可能 TNBC では *EGFR* copy number 高値例は低値例に比べて予後不良($p=0.027$)であることが示唆されている[16]。なお、食道・胃がん以外のがん種でも同様に *EGFR* 遺伝子増幅陽性例は予後不良であることが示唆されている[17-20]。しかし、前述のとおり、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんは希少フラクションであり、かつがん種横断的に存在することから、現在のところ第 III 相試験で有効性が示された *EGFR* 遺伝子増幅陽性例に対する遺伝子異常を標的とした治療法はない。

以上より、*EGFR* 遺伝子増幅を有する固形がんの治療開発はアンメットメディカルニーズであり、がん種横断的に治療が開発されることは臨床的な意義が極めて大きいと考えられ、本試験の対象集団とした。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 切除不能食道がんに対する標準治療

緩和治療(best supportive care: BSC)を対照とした化学療法のランダム化比較試験の報告はないものの、1980 年代後半より海外で食道扁平上皮癌に対する CDDP+5-FU(CF 療法)の有効性が報告されてきた[21]。本邦では、JCOG8807「切除不能、再発食道癌に対する CDDP+5-FU の Phase II Study」(シスプラチン(C):70 mg/m², day 1、5-FU(F):700 mg/m², day 1-5、3 週毎)は、奏効割合 35.9%、奏効例の全生存期間中央値 9.5 か月であった。Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少 8%、血小板数

減少 5%、貧血 13%、悪心・嘔吐 3%で、治療関連死亡を認めなかった[22]。本試験対象に対するCF 療法の第 III 相試験は行われていないが、現状ではCF 療法が標準治療と考えられており、「食道がん診療・治療ガイドライン」では切除不能食道癌に対する標準治療は CF 療法と記載されている。シスプラチンと 5-FU が不応となった場合の二次治療において、みなし標準治療としてドセタキセルやパクリタキセルなどのタキサンが単剤で投与されていたものの、切除不能食道がん 2 次治療としてのニボルマブ vs. 化学療法(パクリタキセルもしくはドセタキセル)の第 III 相試験(ATTRACTION-3 試験)において、ニボルマブの全生存期間(overall survival: OS)が有意に良好であり、優越性が検証された(中央値 10.9 vs. 8.4 か月, HR 0.77, p=0.019)ため[23]、2 次治療はニボルマブが標準治療、3 次治療は化学療法(パクリタキセルもしくはドセタキセル)が標準治療と認識されている。ただし、3 次治療のパクリタキセルもしくはドセタキセルは、BSC に対する上乗せ効果を示した第 III 相試験は存在しないため BSC も選択肢の 1 つである。同様に、切除不能食道がん 2 次治療としてのペムブロリズマブ vs. 化学療法(パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン)の第 III 相試験(KEYNOTE-181 試験)において、扁平上皮癌や PD-L1 combined positive score(CPS)≥10%の集団ではペムブロリズマブの OS 優越性は検証できなかったものの、探索的な検討ではあるものの扁平上皮癌かつ CPS≥10%の集団ではペムブロリズマブの OS が有意に良好であり、同集団における標準治療の 1 つと認識されている(中央値 9.3 vs. 6.7 か月, HR 0.70, p=0.00855) [24]。

CheckMate648(ニボルマブ+イピリウムマブ vs CF+ニボルマブ vs CF)や KEYNOTE-590(CF+ペムブロリズマブ vs CF)の結果から、CF+ニボルマブ/ペムブロリズマブ、ニボルマブ+イピリウムマブが 1 次治療として標準治療となる可能性がある(承認申請中)。奏効割合や増悪割合の観点から CF+ニボルマブ/ペムブロリズマブが 1 次治療として投与されることが想定され、2 次治療はパクリタキセル、ドセタキセルもしくは BSC となる。現在進行中の切除不能食道がんに対する新規薬剤単剤開発の臨床試験において、多くの試験で 2 次治療以降が対象とされており、1 次治療が標準治療、2 次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、1 レジメン以上に不応・不耐となった切除不能食道がんを本試験の対象とする。

2.2.2. HER2 陰性切除不能胃がんに対する標準治療

JCOG9912 試験において当時の標準治療であった 5-FU 持続静注療法に対する S-1 療法の非劣性が検証され、SPIRITS 試験において S-1 療法に対する S-1+CDDP(SP)療法の優越性が検証されたことから、SP 療法が標準治療の 1 つとして認識されている[25]。また、ML17032 試験において海外の標準治療である 5-FU+CDDP 療法に対するカペシタビン+CDDP(XP)療法の非劣性が検証され、XP 療法も標準治療の 1 つである[26]。

一方で、海外では REAL-2 試験により CDDP に対する OX(130 mg/m², 3 週毎)の非

劣性が示され、本邦では SP 療法に対する S-1+OX(SOX)療法の非劣性を検討する胃癌 SOX P III 試験において OS の非劣性を示すことができなかったものの同程度の有効性であることを示唆する結果であり[27]、OX が切除不能胃癌に対し適応拡大された。また韓国において SOX 療法 vs. カペシタビン+OX(CAPOX)療法のランダム化第 II 相試験が行われ、有効性が同程度であることが示されたことから[28]、SOX 療法と CAPOX 療法も標準治療の 1 つである。

2014 年 9 月 5 日本邦において OX が切除不能胃癌に対して適応拡大された際、OX の用法・用量は S-1 もしくはカペシタビン併用下での B 法(130 mg/m²、3 週毎)に限られていた。しかし、海外では 5-FU/l-LV 併用下での A 法(85 mg/m²、2 週毎)が検討されており、AGC に対する 5-FU/l-LV+OX(FOLFOX)療法の第 II 相試験、ランダム化比較第 II 相試験、第 III 相試験が複数報告されている。本邦で大腸癌に対して汎用されている FOLFOX4 療法および mFOLFOX6 療法に限ると、FOLFOX4 療法は RR 38-53%、PFS 中央値 6.2-9.4 か月、MST 8.6-12.2 か月[29-32]、mFOLFOX6 療法は RR 30-57%、PFS 中央値 6.7-8.0 か月、MST 11.3-14.9 か月と報告されている[33-36]。また AIO では、標準治療である 5-FU/l-LV+CDDP (FLP) 療法に対する 5-FU/l-LV+OX (FLO) 療法(≡ mFOLFOX7 療法)の優越性を検証する第 III 相試験が行われ、優越性は検証できなかったものの、PFS、OS 共に同程度以上の有効性であることが示された[37]。これらの結果より、国外において FOLFOX 療法は他の標準治療と同程度の有効性を有すると考えられており、NCCN ガイドラインに AGC に対する推奨レジメンとして記載されている。国内では AGC に対する FOLFOX 療法の安全性に関する報告は少ないが、切除不能進行・再発大腸癌に対する使用経験は豊富かつ安全に実施可能であることが確認されている。以上のことから、2017 年 2 月 24 日より AGC に対する FOLFOX 療法が保険償還されることとなり、新たな標準治療の 1 つとなった。

2 次治療においては、RAINBOW 試験(第 III 相試験)によりパクリタキセルに対するラムシルマブの上乗せ効果が検証されたため、パクリタキセル+ラムシルマブが標準治療である。3 次治療においては、ATTRACTION-2 試験(第 III 相試験)によりプラセボに対するニボルマブの OS 優越性、TAGS 試験(第 III 相試験)によりプラセボに対するトリフルリジン・チピラシルの OS 優越性が検証された。いずれのレジメンも標準治療であるが、奏効割合はニボルマブ 13%、トリフルリジン・チピラシルは 4%で低値である。

CheckMate649(ニボルマブ+イピリムマブ vs FOLFOX/CAPOX+ニボルマブ vs FOLFOX/CAPOX)の結果から、FOLFOX/CAPOX+ニボルマブが 1 次治療として標準治療となる可能性がある(承認申請中)。その場合、2 次治療はパクリタキセル+ラムシルマブであり変更がない。3 次治療はトリフルリジン・チピラシルが標準治療となるが、奏効割合は 4%と低値、プラセボに対する OS 中央値の上乗せは 2.1 か月と短い。

現在進行中の HER2 陰性切除不能胃癌に対する新規薬剤単剤開発の臨床試験において、多くの試験で 3 次治療以降が対象とされており、1-2 次治療が標準治療、3 次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、2 レジメン以上に不応・不

耐となった切除不能胃がんを本試験の対象とする。

2.2.3. 切除不能小腸がんに対する標準治療

切除不能小腸がんは希少がんであり、大規模ランダム化比較試験は行われていない。1 次治療では、FOLFOX[38]、CAPOX、CAPOX+ペバシズマブの第 II 相試験が行われ、胃がんや大腸がんと同様にフルオロピリミジン+オキサリプラチンがみなし標準治療と認識されている。本邦では、FOLFOX の第 II 相試験結果に基づき、公知申請が行われ、FOLFOX が承認されている。NCCN ガイドラインにはペバシズマブ併用の記載はあるものの、ペバシズマブの上乗せ効果は明らかではなく、本邦では薬事承認されていない。

2 次治療以降では、FOLFIRI、nab-PTX の第 II 相試験がおこなわれており、NCCN ガイドラインに記載があるものの、本邦では薬事承認されておらず、2 次治療以降の標準治療はないと認識されている。

現在進行中の切除不能小腸がんに対する新規薬剤単剤の開発試験は行われていないが、固形がんに対する新規薬剤単剤開発の臨床試験において、多くの試験で未治療例もしくは 2 次治療以降が対象とされており、1 次治療が標準治療、2 次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、1 レジメン以上に不応・不耐となった切除不能小腸がんを本試験の対象とする。

2.2.4. HER2 陰性切除不能乳がんに対する標準治療

転移・再発乳がんには、全身治療すなわち薬物療法が行われる。薬物療法を選択する際には、効果予測因子(ER, PgR, HER2)の評価が行われ、Hortobagyi が提唱した転移・再発乳癌治療のアルゴリズム[39]や NCCN(The National Comprehensive Cancer Network)ガイドラインが一般的に用いられている。ホルモン受容体陽性 HER2 陰性転移・再発乳癌に対する薬物療法は、内分泌療法感受性があり、差し迫った生命の危険(広範な肝転移, 肺転移, 癌性リンパ管など)がない場合、再発までの期間が長い症例の場合などは、原則として内分泌療法から開始される。一次内分泌療法が奏効した場合は、増悪するまで継続される。同様に、二次、三次内分泌療法が行われる。また、閉経状態や治療ラインによっても適応は異なるが、内分泌療法にサイクリン依存性キナーゼ 4/6 (CDK4/6) 阻害薬を併用する治療法も推奨されている。内分泌療法感受性がない場合、あるいは感受性があっても、差し迫った生命の危険がある場合、再発までの期間が短い症例では、化学療法が選択される。

切除不能・再発 HER2 陰性乳癌に対する化学療法において、主にアントラサイクリン系、またはタキサン系抗悪性腫瘍薬が 1 次治療として標準的に投与される[40, 41]。ただし、アントラサイクリン系、またはタキサン系抗悪性腫瘍薬は、周術期化学療法でも使用されることが多く、特にアントラサイクリンは心毒性のリスクより積算量に留意し、治療

選択される。一次治療としては S-1 とタキサン (PTX、DTX) を比較した SELECT BC 試験がある[42]。主要評価項目である全生存期間は中央値 35.0 vs. 37.2 か月 (HR=1.05, Pnon-inferiority=0.015) で、S-1 群のタキサン群に対する非劣性を示したことから一次治療の標準治療の一つとなっている。トリプルネガティブ乳がんにおいては、IMpassion130 試験において初めて乳癌領域に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性が報告された[43]。IMpassion130 試験は、化学療法未治療の切除不能トリプルネガティブ乳癌に対して、抗 PD-L1 抗体であるアテゾリズマブとナブパクリタキセルの併用 (アテゾリズマブ併用群) の、プラセボとナブパクリタキセル (プラセボ群) における有効性を検証したランダム化第 III 相試験である。全生存期間は、アテゾリズマブ併用群とプラセボ群で ITT においてそれぞれ中央値が 21.0 vs. 18.7 ヶ月 (HR 0.87, 95%CI: 0.75-1.02, p=0.077) と、統計学的に有意な延長は示さなかったが、アテゾリズマブ併用群で良好な傾向を認め、さらには PD-L1 陽性集団で 25.4 vs. 17.9 ヶ月 (HR 0.67, 95%CI: 0.53-0.86) と、アテゾリズマブ併用群において臨床的に意義のある良好な成績が報告された。本試験結果より、PD-L1 陽性トリプルネガティブ乳がんの一次治療として、アテゾリズマブとナブパクリタキセルの併用は標準治療の 1 つとなった[44]。

三次治療以降の化学療法で唯一、生存延長効果を示したのがエリブリンである[45]。EMBRACE 試験において、アントラサイクリン、タキサンを含む 2~5 レジメンの前治療歴を有する切除不能乳癌に対してエリブリンと、医師選択治療 (VNR、GEM、カペシタビン、DTX、PTX、アントラサイクリン、内分泌療法) の有効性を比較した第 III 相試験の報告がされた。主要評価項目である全生存期間は中央値 13.1 vs. 10.6 か月 (HR=0.81, p=0.041) で統計学的有意な延長を認めた。本試験結果から、エリブリンは三次治療以降の治療選択肢の一つと考えられるが、奏効率が 12% 程度と低いことや、カペシタビンとの比較試験 (301 試験) では優越性を示すことができなかった[46] ことから、優先すべき標準治療とは言い難い。日本乳癌学会の乳癌診療ガイドラインでは、二次治療以降のレジメンは、一次治療で使用されなかったアントラサイクリン、タキサン、S-1、カペシタビン、エリブリンが同列でエビデンスの強さ: 中として記載されている。BRCA 遺伝子変異陽性乳癌においては、OlympiAD 試験において PARP 阻害薬であるオラパリブの有効性が報告されており、アントラサイクリン、タキサン治療歴のある HER2 陰性乳癌における標準治療の一つとなっている[47]。

以上より、HER2 陰性乳癌ではアントラサイクリン、タキサンが標準治療として位置づけられており、加えて、PD-L1 陽性トリプルネガティブ乳癌ではアテゾリズマブ併用療法が一次治療として推奨され、アントラサイクリン・タキサン治療歴のある BRCA 遺伝子変異陽性乳癌ではオラパリブが推奨される。

乳癌診療ガイドラインには、「周術期化学療法においてアントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤を使用している場合は遺伝子パネル検査を検討できる」との記載があり、アントラサイクリン・タキサンが標準治療、アントラサイクリン・タキサン不応例が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、アントラサイクリン・タキサン治療歴のある (ホル

モン受容体陽性例は内分泌療法も含む)HER2 陰性切除不能乳がんを本試験の対象とする。

2.2.5. 切除不能尿路上皮がんに対する標準治療

切除不能尿路上皮癌に対する治療の原則は薬物療法であり、シスプラチン(CDDP)を含む化学療法は第一選択の治療として確立している。化学療法による延命効果は、MTX+VBL(MV 療法)に、CDDP の上乗せ(CMV 療法)による効果を比較したランダム化比較試験で報告されている(全生存期間 中央値 7.0 vs. 4.5 か月, HR 0.55, p=0.0001) [48]。その後、ドキソルビシンを追加した M-VAC 療法が標準治療とされていた[49, 50]。さらに、M-VAC 療法 (MTX: 30mg/m² day1、15、22、VBL: 3mg/m² day2、15、22、DOX: 30mg/m² day2、CDDP: 70mg/m² day2、4 週ごと)と、GC 療法 (GEM: 1000mg/m² day1、8、15、CDDP: 70mg/m²、day2、4 週毎)の第 III 相比較試験の結果(全生存期間 中央値 14.8 vs. 13.8 か月, HR 1.04, p=0.75)より優越性を示すことができなかったが、効果が同等であり毒性が M-VAC よりも軽微である GC 療法も標準治療の一つとなった[51, 52]。GEM と CDDP またはカルボプラチンによる一次治療で SD 以上であった症例を対象として、アベルマブの維持療法と Best supportive care を比較したランダム化第 III 相試験(JAVELIN Bladder-100)では、主要評価項目である OS において、アベルマブ維持療法が有意差に優れていることが示された(OS 中央値 21.4 ヶ月 vs. 14.3 ヶ月, HR: 0.56, 95% CI 0.40-0.79, p=0.0003) [53]。この試験の結果を持って、同様の症例に対するアベルマブの維持療法も標準治療の一つとされている。

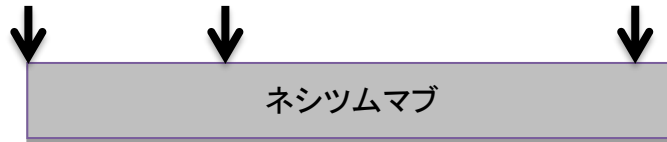
2 次治療では免疫チェックポイント阻害薬であるペムブロリズマブが推奨される。KEYNOTE-045 試験において、プラチナ既治療の尿路上皮癌を対象に医師選択化学療法 (PTX, DTX, vinflunine) に対してペムブロリズマブの有効性を検証した第 III 相試験が報告された。その結果、全生存期間 中央値 10.4 vs. 7.4 ヶ月 (HR=0.73, p=0.002) であり、ペムブロリズマブ療法による優位な生存延長を認めた[54]ことから 2 次治療の標準治療となった。

現在進行中の切除不能尿路上皮がんに対する新規薬剤単剤開発の臨床試験において、多くの試験で 2 次治療以降が対象とされており、1 次治療が標準治療、2 次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、1 レジメン以上に不応・不耐となった切除不能尿路上皮がんを本試験の対象とする。

2.3. プロトコール治療

2.3.1. 本試験のプロトコール治療レジメン

				Day 22
Day 1	Day 8	Day 15		(次コース Day 1)
		休薬		



- ネシツムマブ: 800 mg を day1, 8 (day 15 は休薬)
上記を 3 週間毎に繰り返す。

上記を、「6.4 [プロトコール治療終了基準](#)[プロトコール治療終了基準](#)」に該当するまで、3 週間毎に繰り返す。

投与場所は入院、外来を問わない。

本試験で使用するネシツムマブは、現在、食道がん、胃がん、小腸がん、乳がん、尿路上皮がんに対して、医薬品、医療機器等の品質、有効性および安全性の確保等に関する法律（以下医薬品医療機器等法）上、適応症として承認されておらず保険が適用されない。そのため本試験は先進医療（先進医療 B）制度の下での試験実施を予定している。薬剤については、予め締結した契約に基づいて、ネシツムマブの製造販売元である日本化薬株式会社から無償提供を受ける。

2.3.2. 治療レジメン設定の根拠

(1) EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対するネシツムマブの有効性

ネシツムマブは IgG1 モノクローナル抗体であり、EGFR の細胞外ドメイン III に対して高い親和性により結合することでリガンド結合が引き起こす EGFR リン酸化を無効化し、下流シグナル伝達を阻害することで抗腫瘍効果を呈することが複数がん種の細胞株やゼノグラフトモデルにおいて示されている[9, 10]。ネシツムマブはゲムシタビン及びシスプラチンとの併用において EGFR 遺伝子増幅の有無に関わらず扁平上皮非小細胞肺癌において薬事承認されているが、ゲムシタビン+シスプラチンへのネシツムマブの上乗せ効果は、EGFR 増幅陽性例で高く、陰性例では乏しいことが示されており、ネシツムマブは EGFR 遺伝子増幅陽性例に有効であることが示唆される[11]。

(2) EGFR 遺伝子増幅陽性食道がんに対する EGFR 阻害薬の有効性

非臨床試験において、EGFR 遺伝子増幅陽性食道扁平上皮がんの PDX モデルに対し、ゲフィチニブなどの EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) が抗腫瘍効果を認めたことが報告されている[1]。

臨床データとしては、1 レジメン以上の化学療法歴のある食道がん（扁平上皮がん、約 25%；腺がん、約 75%）に対するゲフィチニブ vs. プラセボの第 III 相試験が行われ、

OS は中央値 3.7 vs. 3.7 か月 (HR, 0.90; p=0.29) であり、ゲフィチニブの優越性を示すことができなかったことが報告されている[55]。しかし、EGFR-FISH 陽性における OS は中央値 4.2 vs. 3.3 か月 (HR, 0.59; p=0.05)、PFS は中央値 1.9 vs. 1.1 か月 (HR, 0.55; p=0.03)、FISH 陰性における OS は中央値 4.1 vs. 3.0 か月 (HR, 0.90; p=0.46)、PFS は中央値 1.6 vs. 1.1 か月 (HR, 0.86; p=0.28) であり、有意に EGFR-FISH 陽性例においてゲフィチニブの OS と PFS が延長した。さらに、EGFR 遺伝子増幅陽性例に限ると、OS は中央値 4.2 vs. 1.7 か月 (HR, 0.21; p=0.006)、PFS は中央値 1.9 vs. 1.0 か月 (HR, 0.29; p=0.021) であり、有意に EGFR 遺伝子増幅陽性例においてゲフィチニブの OS と PFS が延長した[56]。また、EGFR 遺伝子増幅陽性食道扁平上皮癌 (N=20) に対する icotinib の第 II 相試験では、奏効割合 20%、病勢制御割合 45%、PFS 中央値 60 日、OS 中央値 218 日であった[57]。

以上の非臨床・臨床データより、EGFR-TKI ではあるものの、EGFR 遺伝子増幅陽性食道がんに対して EGFR 阻害薬が有効である可能性が示唆された。

(3) EGFR 遺伝子増幅陽性胃がんに対する EGFR 阻害薬の有効性

非臨床試験において、EGFR 遺伝子増幅陽性胃腺がんの PDX モデルに対し、抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブが抗腫瘍効果を認める一方で、EGFR 遺伝子増幅陰性胃腺がんの PDX モデルでは抗腫瘍効果を認めないことが報告されている[2]。

臨床データとしては、以下の複数の報告がある。EGFR 遺伝子増幅陽性胃腺癌もしくは食道腺癌 7 例に対する抗 EGFR 抗体薬単剤もしくは抗 EGFR 抗体薬+FOLFOX/FOLFIRI では、5 例 (57%) に奏効を認めた。抗 EGFR 抗体薬単剤 (全てセツキシマブ) 3 例に限ると、CR と PR 各 1 例の 2 例 (67%) に奏効を認めた。同 2 例の PFS は、CR 例 12 か月以上、PR 例 4 か月であった。1 例が PD であったことに加え PR 1 例の PFS が短かった理由として、MAPK 経路における EGFR の下流である KRAS の増幅が共存していたことが原因と考えられた。一方で、CR 例は MAPK 経路関連遺伝子異常を有していなかったことが長期 PFS に寄与したものと考えられた[58]。また、EGFR 遺伝子増幅陽性胃腺癌 1 例の報告では、セツキシマブ単剤開始後、CEA/CA19-9 の著減、PET-CT における多発骨転移の FDG 取り込み低下が示された。一方でセツキシマブ開始 9-10 週より CA19-9 の再増加を認め、ctDNA より EGFR 変異と MET 増幅が検出されており、抗 EGFR 抗体薬の耐性機序と考えられた。同症例は、セツキシマブ開始前の ctDNA において MAPK 経路における EGFR の下流である BRAF 増幅が共存しており、PFS が短かった一因となった可能性がある [59]。さらに、EGFR 遺伝子増幅陽性食道胃接合部腺癌 1 例の報告では、セツキシマブ+エルロチニブ (EGFR チロシンキナーゼ阻害薬, EGFR-TKI) により 70% 程度の腫瘍縮小、18 か月の PFS が得られた。本症例は、MAPK 経路関連遺伝子異常を有していなかったことが長期 PFS に寄与したものと考えられた [7]。一方で、食道胃腺癌に対するエピルビシン+オキサリプラチン+カペシタビン (EOX) vs. EOX+パニツムマブの第 III 相試験における post-hoc 解析では、EGFR 遺伝子増幅例におけるパニツムマブの上乗せ効

果は認めなかった(奏効割合, 78 vs. 50%; 6 か月 PFS, 71% vs. 40%, p=0.48)。食道胃腺癌のオルガノイドを用いた非臨床試験において、EGFR 増幅陽性食道胃腺癌オルガノイドでは、エピルビシン単独では腫瘍が縮小するものの、エピルビシンにセツキシマブもしくはゲフィチニブを加えると腫瘍がむしろ増大した。一方で、EGFR-diploid 食道胃腺癌オルガノイドでは、エピルビシンにセツキシマブもしくはゲフィチニブを加えても、エピルビシン単独と同程度の抗腫瘍効果が示されたことから、EGFR増幅陽性例においてエピルビシンの併用が EOX の抗腫瘍効果を低下させたことが、原因と考えられた[9]。また、パニツムマブ併用群では非併用群に比べて、EOX のオキサリプラチンとカペシタビンの用量が減量されていることからパニツムマブの上乗せが正確に評価できていないことも一因と考えられる。さらに、EGFR 増幅陽性固形がんに対するゲフィチニブのパイロット試験における胃がん3例では奏効割合0%、腫瘍制御割合67%であった。SD1例とPD1例にEGFR変異が共存していたことが低い有効性の原因であった可能性があるが[60]、総じてEGFR増幅陽性胃腺がんに対するEGFR阻害薬は、EGFR-TKIより抗EGFR抗体薬で有効例が報告されており、抗EGFR抗体薬の有効性がより高い可能性が示唆される結果であった。

以上の非臨床・臨床データより、EGFR 遺伝子増幅陽性胃がんに対してEGFR阻害薬、特に抗EGFR抗体薬が有効である可能性が示唆された。

(4) EGFR 遺伝子増幅陽性乳がんに対するEGFR阻害薬の有効性

非臨床試験において、EGFR 遺伝子増幅陽性トリプルネガティブ乳がん(TNBC)の細胞株に対し、抗EGFR抗体薬であるセツキシマブ・パニツムマブによる抗腫瘍効果を認めたことが報告されている[3]。

臨床データは限られているが、以下の複数の報告がある。乳がん(TNBC)において、EGFR 遺伝子増幅陽性例に対する抗EGFR抗体薬+EGFR-TKIの有効性に関する報告がある。3次治療におけるペムブロリズマブ単剤に不応となり、その時点でのctDNAにおいてEGFR 遺伝子増幅が認められたため、セツキシマブとエルロチニブが投与された[16]。治療開始後2か月でctDNAにおけるEGFR 遺伝子増幅は陰転化し、4か月時点でSDを維持しているとの報告であった。抗EGFR抗体薬単剤の治療ではないものの、EGFR 遺伝子増幅陽性乳がんにおいてEGFR阻害薬が有効である可能性を示唆する症例と考えられた。

以上の非臨床・臨床データより、EGFR 遺伝子増幅陽性乳がんに対してEGFR阻害薬が有効である可能性が示唆された。

(5) EGFR 遺伝子増幅陽性尿路上皮がんに対するEGFR阻害薬の有効性

非臨床試験において、EGFR 遺伝子増幅陽性尿路上皮がんの細胞株に対し、抗EGFR抗体薬であるセツキシマブによる抗腫瘍効果を認め、一方でEGFR 遺伝子増幅陰性尿路上皮がんの細胞株に対しては抗腫瘍効果を認めなかったことが報告されている[6]。臨床データに関する報告はない。

(6) その他のEGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対するEGFR阻害薬の有効性

抗 EGFR 抗体薬は、本邦において切除不能大腸がん、扁平上皮非小細胞がん、頭頸部がんが薬事承認されており、*EGFR* 遺伝子増幅陽性が抗 EGFR 抗体薬の効果予測因子であることが報告されている。大腸がんでは *EGFR* copy number 高値例が低値例に比べて抗 EGFR 抗体薬単剤（セツキシマブもしくはパニツムマブ）の奏効割合が高かった（89% vs. 5%）[61]。扁平上皮非小細胞がんでは、カルボプラチン+パクリタキセル±ベバシズマブへのセツキシマブの全生存期間における上乗せ効果が、*EGFR* FISH 陽性例で高かった（HR 0.58, $p=0.007$ ）[62]。頭頸部がんでは、頭頸部扁平上皮がん細胞株において、*EGFR* copy number と抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブもしくは EGFR-TKI であるゲフィチニブの抗腫瘍効果に関連があることが報告された。

以上の非臨床・臨床データより、複数の *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんにおいて EGFR の異常活性により細胞増殖すること、さらには EGFR 阻害薬（抗 EGFR 抗体薬、EGFR-TKI）により細胞増殖が阻害されることが示されていることから、がん種横断的に *EGFR* 遺伝子増幅を有する症例に対して EGFR 阻害薬の抗腫瘍効果が期待できると考えられた。本試験では *EGFR* 遺伝子増幅陽性に対する抗腫瘍効果として多数の非臨床・臨床データを有する抗 EGFR 抗体を選択した。

現在、本邦で承認されている抗 EGFR 抗体薬は、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブの 3 剤である。ネシツムマブは、IgG1 モノクローナル抗体であり、EGFR の細胞外ドメイン III に結合することで受容体とリガンドの結合が阻害され、抗腫瘍効果を呈する。抗 EGFR 抗体薬の中でも、ネシツムマブは EGFR 発現細胞において抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 活性を持つ点がパニツムマブに対する長所であり[63]、完全ヒト抗体であることから注入に伴う反応の頻度が低く、前投薬が不要である点がセツキシマブに対する長所である[64]。また、非臨床試験において、セツキシマブやパニツムマブ不応時に出現する *EGFR* S468R/S492R 変異を獲得した細胞にセツキシマブよりネシツムマブがより結合できる可能性が示唆されること、またその他複数の *EGFR* 獲得変異を有する細胞においても同様の結果であったことが示された[65]。このように、セツキシマブとパニツムマブの長所を共に有すること、セツキシマブやパニツムマブ不応時の獲得耐性変異克服の可能性が示唆されることから、セツキシマブやパニツムマブより有効性、安全性の観点から優れる可能性のあるネシツムマブを選択した。

2.3.3. 海外における本試験対象に対するネシツムマブの薬事承認状況と EGFR 阻害薬の開発状況 (先進医療 B)

米国・欧州では、ネシツムマブは本試験の対象疾患に対して薬事承認されていない。本邦と同様に、切除不能扁平上皮肺がんに対して、ゲムシタビンとシスプラチンとの併用療法として薬事承認されている。

なお、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対する EGFR 阻害薬の開発状況は以下の通りである。

表 2.3-1 EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対する EGFR 阻害薬の臨床試験

ID	薬剤	相	対象がん種
NCT04429542	BCA101 (抗EGFR/TGFβ抗体薬)	第1相	EGFR増幅陽性固形がん
NCT04136600	セツキシマブ or Nimotuzumab	第2相	EGFR増幅陽性胃がん
NCT03940976	アフアチニブ	第2相	EGFR増幅/EGFR発現陽性 食道扁平上皮がん
NCT03888092	Larotininib	第1/2相	EGFR増幅/EGFR発現陽性 食道扁平上皮がん
NCT03618667	GC1118	第2相	EGFR増幅陽性神経膠芽腫
NCT02573324	ABT-414	第2相	EGFR増幅陽性神経膠芽腫
NCT02447419	ゲフィチニブ	第2相	EGFR増幅陽性固形がん
NCT01520870	ダコミチニブ	第2相	EGFR増幅陽性神経膠芽腫
NCT00748709	アフアチニブ	第2相	EGFR増幅陽性固形がん

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 本試験の臨床的仮説と Phase 設定

(1) 本試験の臨床的仮説

臨床的仮説は、「EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能固形がんに対するネシツムマブは有効である」である。

(2) 本試験の Phase 設定

本試験の目的は、EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能固形がんを対象としてネシツムマブの有効性・安全性・proof of concept (POC) を評価し、単群での有効性評価に基づく承認申請を目指した治験に進むべきかどうかの判断をすることであるため、単アーム第 II 相試験とした。また、希少フラクションを対象としていること、がん種横断的に固形がんが有効性が期待できることから、複数のがん種を含むバスケット試験とすることが適切と考えられたため、単アーム第 II 相バスケット試験とした。

2.4.2. 試験の全体像

本試験は、「2.4.7 登録数設定根拠」に記載するとおり、Simon's Two-Stage design (Minimax 法) を用いて必要症例数を算出するため、1st-stage と 2nd-stage に大別される。また、本対象に対するネシツムマブの安全性を確認するために、1st-stage の登録初期 3 例において、初期安全性の評価を行う。

【初期安全性の評価】

- 本試験では、本対象に対するネシツムマブの安全性を確認するために、登録初期 3 例において、1 コース終了時点(2 コース開始直前)の初期安全性を評価する。
- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、国家戦略特区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関で初期 3 例を登録する。
- 登録初期 3 例全例が 1 コースを終了した時点で、WJOG 効果安全性評価委員会に評価・議論(メールベース)を求める。
- 効果安全性評価委員会で審議された結果を先進医療技術審査部に報告し、先進医療の継続可否について評価を受ける。
- 先進医療技術審査部により登録初期 3 例の評価が終了するまで、症例登録を一時中断する。

【1st-stage の評価】

- 本試験では、Simon's Two-Stage design (Minimax 法)を用いて必要症例数を算出し、1st-stage, 13 例、2nd-stage, 6 例、不適格例を考慮して目標症例数を 22 例とする。登録初期 3 例は 1st-stage の 13 例に含まれる。
- 1st-stage で適格例 13 例中 2 例以上の奏効例が認められれば 2nd-stage に進む。なお、1st-stage における適格例数が、同意取得等の理由でやむを得ず 13 例以外となった場合は、Minimax 法において expected sample size が最小となる場合の必要奏効例数を求め、それ以上の奏効例が認められれば 2nd-stage に進む。
- 適格例 13 例が登録された時点で、有効性評価が終了するまで症例登録を一時中断するが、13 例目の登録時点で 2 例以上の奏効例が認められている場合は症例登録を中断しない。

【1st~2nd stage の評価】

- 1st~2nd stage で適格例 19 例中 5 例以上(22 例全例が適格の場合は 6 例以上)の奏効例が認められれば、ネシツムマブは *EGFR* 遺伝子増幅陽性切除不能固形がんに対して有効であると判断する。ただし、開発を継続するべき有効集団は、TR 研究結果も含めて判断する。

2.4.3. 先進医療継続可否の初期評価

本試験対象に対するネシツムマブの使用経験は乏しく、先進医療の継続の可否の評価に必要な、登録初期 3 例において臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、国家戦略特区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関に限定して開始することとする。ただし、認定臨床研究審査委員会の審査までに特定臨床研究に対応できる体制が整わない施設については、それらの施設を除いた施設で登録を開始することとする。

登録初期 3 例に関して、1 コース終了時点(2 コース開始直前)の初期安全性を評価する。評価は、WJOG 効果安全性評価委員会が行い、その結果を評価担当構成員に提出する。なお、初期安全性の評価が終了するまで、症例登録を一時中断する。

WJOG 効果安全性評価委員会が安全性評価を行うための評価基準

- 1) 発熱性好中球減少症
- 2) 7日以上続く Grade 4 の好中球減少
- 3) Grade 4 の血小板減少または医師の判断により血小板輸血が施行された場合
- 4) プロトコル治療と因果関係がある Grade 3 以上の非血液毒性
ただし、血糖値、電解質、アルブミン、ALP、 γ GTP の臨床検査値異常や支持療法によりコントロール可能な悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、疲労、末梢性運動/感覚ニューロパチー、皮膚障害は除く
- 5) 有害事象のため、2 コース目 Day1 開始予定日より 15 日以上(開始予定日を含まない)延期を要する

2.4.4. 対象患者の設定根拠

2.4.4.1. EGFR 遺伝子増幅の同定

現時点(2021年4月)で、本邦では実地臨床において、腫瘍組織を用いた次世代シーケンサー(NGS)-based assay である FoundationOne CDx もしくは NCC オンコパネルシステムが実施され、EGFR 遺伝子増幅陽性患者が同定されている。FoundationOne CDx における EGFR 遺伝子増幅は、copy number(CN) ≥ 6 で陽性と判定されるが、 $8 > CN \geq 6$ は equivocal と判定され、non-focal ampification である可能性があるため、本試験では CN ≥ 8 を陽性と判断して組み入れることとする。NCC オンコパネルシステムにおける EGFR 遺伝子増幅は、CN ≥ 8 もしくは CN 比 ≥ 4 で陽性と判定される。報告書には CN 比が記載されるため、本試験では CN 比 ≥ 4 を陽性と判断して組み入れることとする。

一方で、血中循環腫瘍 DNA(circulating tumor DNA; ctDNA)の解析は、非侵襲的に不均一な遺伝子異常を有する腫瘍全体の遺伝子異常を抽出できる手法として開発が進められ、FoundationOne Liquid CDx が承認され、Guardant360 が承認申請中である。Guardant360 は、Guardant Health 社の解析によると、plasma CN (pCN) ≥ 4 を cutoff とすることで、ほとんどの non-focal ampification を除外することが判明したため(未公開データ)、本試験では pCN ≥ 4 を陽性と判断して組み入れることとする。FoundationOne Liquid CDx に関しては、pCN ≥ 6 で増幅ありと報告され、non-focal ampification が除外される可能性が高いため、pCN ≥ 6 を増幅陽性と判断して組み入れることとする。

2.4.4.2. 除外する co-alteration について

切除不能大腸癌において、抗 EGFR 抗体薬の負の効果予測因子として KRAS 変異、NRAS 変異、BRAF V600E 変異が報告されている。また、抗 EGFR 抗体薬不応時には、それらの遺伝子変異だけではなく、EGFR/MAP2K 変異、KRAS/BRAF/ERBB2 増幅が出現し、抗 EGFR 抗体薬における獲得耐性としての遺伝子異常であり、負の効果予測因子と考えられ

ている。さらに、HER2 陽性も抗 EGFR 抗体薬の不応因子であることが報告されている。以上より、上記の遺伝子異常もしくはタンパク発現を有する症例は、ネシツムマブの効果が期待できない可能性が高く、除外することとした。

2.4.5. 計画されている第 III 相臨床試験デザイン

本対象のような希少フラクションに対して、大規模な第 III 相試験を行うことは困難である。本試験で、全体として一定の有効性、もしくは特に有効性の高い集団が認められれば、単群での有効性評価に基づく承認申請を目指した治験の計画につき、薬剤提供者と協議する。

2.4.6. エンドポイントの設定根拠

(1) Primary endpoint: 客観的奏効割合

切除不能な進行・再発の固形腫瘍患者を対象としたランダム化比較試験の解析結果から、腫瘍量を減少させることにより、自覚症状の改善が得られることが明らかとなっている。切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対するセツキシマブの有効性を検証した第 III 相試験(CO.17 試験)においては、奏効を認めた患者では、奏効を認めなかった患者と比較して有意に QOL や疼痛・疲労などの症状改善が認められた[66]。肺がんや乳がんにおいても、腫瘍量減少と症状または QOL 改善の関連について報告されている[67-70]。以上より、切除不能な進行・再発の固形腫瘍患者において、奏効が得られることは臨床的に意義があると考えた。

また、2019 年 6 月には、極めてまれな NTRK 融合遺伝子陽性進行・再発固形腫瘍に対するエヌトレクチニブが、NTRK 融合遺伝子陽性進行・再発固形腫瘍を対象とした第 II 相試験の奏効割合の結果に基づき、薬事承認された。本試験でも、頻度の低い遺伝子異常を有する進行・再発固形腫瘍を対象としており、第 III 相試験の実施が困難であることを考慮すると、奏効割合を主要評価項目とした第 II 相バスケット試験とすることが妥当であると考えた。

以上より、本試験は主要評価項目を RECIST v1.1 に基づき研究責任医師または分担医師によって判定された客観的奏効割合(確定あり)とする第 II 相試験とした。副次評価項目は奏効期間、無増悪生存期間、病勢制御割合、全生存期間、有害事象発生割合と設定した。

(2) Secondary endpoints

① 奏効期間、無増悪生存期間、病勢制御割合、全生存期間、治療成功期間、腫瘍縮小割合

本試験対象に対するネシツムマブ単剤の有効性データは皆無であるため、有効性を総合的に判断するために、secondary endpoint に設定した。

② 有害事象発生割合、用量強度

ネシツムマブ単剤の安全性についてはデータが乏しく、また次期試験を検討する上で有

効性と安全性を総合的に判断する必要があるため、有害事象発現割合、用量強度を設定した。

③治療開始前 *EGFR* CN と有効性の関連

EGFR CN とネシツムマブの有効性の関連についてはデータが乏しく、また次期試験における適格基準を検討するために設定した。

④*EGFR* CN の変化(治療開始前と2コース開始前)と有効性の関連

ネシツムマブが *EGFR* 増幅陽性のがん細胞をターゲットとしていることを確認する(POCを評価する)ため、*EGFR* CN の変化がネシツムマブの有効性と関連しているのかどうかを、検討する必要があるため、設定した。

2.4.7. 登録数設定根拠

切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対する後方ライン薬物療法の奏効割合は、食道がん 2 次治療ニボルマブもしくは化学療法(タキサン等)19-22%[23]、胃がん 3 次治療 FTD/TPI 4%[71]、ニボルマブ 11%[72]、小腸がん FOLFIRI もしくはナブパクリタキセル 15-20%[73, 74]、尿路上皮がん 2 次治療ペムブロリズマブ 21%[54]、アンスラサイクリン/タキサン既治療乳がんエリブリン 12%[45]、である。西日本がん研究機構(WJOG)に所属する主要施設において、がん遺伝子パネル検査の実施件数を調査した結果、食道・胃・小腸がんと尿路上皮・乳がん(HER2 陽性除く)の件数は、3: 1 であった。さらに、各がん種の罹患数(2015 年)や *EGFR* 遺伝子増幅陽性割合も考慮し、主に食道・胃・尿路上皮・乳がんが登録されると想定すると、食道・胃・尿路上皮・乳がんの登録割合は 3: 6: 1: 1 と推定される。各がん種の標準治療における奏効割合と推定登録割合から、全がん種を合わせた標準治療における奏効割合は、 $(3*22+6*11+1*12+1*21)/11=15\%$ であること、遺伝子パネル検査施行のタイミングを考慮すると、さらに後方ラインで登録される症例が多数いることを考慮し、閾値奏効割合は 10%とした。

一方で、*EGFR* 遺伝子増幅陽性切除不能胃がんに対する抗 *EGFR* 抗体薬であるセツキシマブ単剤の奏効割合は 67%であった[58]が、少数例の検討であること、確定されていない奏効割合(確定された奏効割合は 33%)であること、食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんの後方ライン治療として臨床的に意義のある奏効割合を考慮し、期待奏効割合は 33%とした。

有意水準片側 5%、検出力 80%、Simon's Two-Stage design(Minimax 法)として計算すると、必要症例数は 19 例(1st-stage, 13 例、2nd-stage, 6 例)と算出される。不適格例を考慮して、目標症例数は 22 例とする。

本試験は、1st-stage で適格例 13 例中 2 例以上の奏効例が認められれば 2nd-stage に進み、1st~2nd stage で適格例 19 例中 5 例以上(22 例全例が適格の場合は 6 例以上)の奏効例が認められれば、ネシツムマブは *EGFR* 遺伝子増幅陽性切除不能食

道・胃・小腸がんに対して有効であると判断する。

2.4.8. 患者登録見込み

我々は、WJOGに所属する主要施設において、がん遺伝子パネル検査の実施件数を調査した。保険収載済みのがん遺伝子パネル検査は、2020年1月から3月において、WJOG 主要 50 施設中の 30 施設で食道がん 25 件、胃がん 28 件、尿路上皮がん 11 件、乳がん 126 件が実施されていた。一方で、保険診療外+研究におけるがん遺伝子パネル検査の実施件数は、2019年6月から2020年3月において、食道がん 144 件、胃がん 167 件、尿路上皮がん 10 件、乳がん 96 件であった。現在、SCRUM-JapanにおいてMONSTAR-SCREENやGOZILA研究が進行中であり、食道・胃・小腸がんがいずれも研究対象のため、多くの症例で保険収載済みのがん遺伝子パネル検査が行われずに研究におけるがん遺伝子パネル検査が実施されている。以上より、全てのがん遺伝子パネル検査の実施件数は、WJOG 主要 50 施設の年間件数に換算すると、食道がん約 480 件(保険内: 25 件/3 か月*4=100 件/年、保険外: 144 件/9 か月*4/3=192 件/年)、胃がん約 540 件(保険内: 28 件/3 か月*4=104 件/年、保険外: 167 件/9 か月*4/3=222 件/年)、尿路上皮がん約 60 件(保険内: 11 件/3 か月*4=44 件/年、保険外: 10 件/9 か月*4/3=13 件/年)、乳がん約 792 件(保険内: 126 件/3 か月*4=504 件/年、保険外: 96 件/9 か月*4/3=288 件/年)が実施されると推定され、希少フラクションである *EGFR* 遺伝子増幅陽性食道がん・胃がんは日常臨床で多数同定されることが予想される。*EGFR* 遺伝子増幅陽性食道・胃・尿路上皮・乳がんの頻度が 4%、2%、4%、4%とすると、1.5 年間で 28 例、16 例、4 例、48 例の *EGFR* 遺伝子増幅陽性食道・胃・尿路上皮・乳がんが同定されることが見込まれる。*EGFR* 遺伝子増幅陽性小腸がんは数例と考えると、食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんがんとして 90 例が同定されることが期待されることから、目標症例数 22 例の登録は可能であると考えられる。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本プロトコル治療薬であるネシツムマブは切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する承認、保険償還が得られているものの、本試験の対象に対して薬事承認が得られておらず保険が適用されないが本試験ではネシツムマブが無償提供される。本試験への参加によりネシツムマブ療法を行うことで、標準治療より優れた生存期間延長効果や症状緩和効果を得られることが期待される。ただし、本プロトコル治療が前述の標準治療不応後に投与可能な薬剤や経過観察に比して優れた治療であるかどうかは本試験の結果や今後の開発により判明するため、現時点ではネシツムマブの無償提供が真に利益となるか否かは不明である。また、ネシツムマブの薬剤費以外の

診療費は、有害事象に対する治療を含め患者の保険および患者の自己負担により支払われるため、日常診療に比して、本試験参加による特別な経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される不利益

本試験対象に対するネシツムマブの安全性に関する十分なデータは存在しない。また、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲムシタビン+シスプラチン+ネシツムマブ併用療法の第 III 相試験結果から同併用療法の安全性データは十分にあるもののネシツムマブ単独療法の安全性データはない。しかし、ゲムシタビン+シスプラチン+ネシツムマブ併用療法よりネシツムマブ単独療法の有害事象が高頻度となる可能性は低い。また、全固形がんを対象としたネシツムマブ単独療法の第 I 相試験が海外、本邦で実施済みであることから、本試験対象における有害事象に関して十分な情報が集積されており、管理可能であると考えられる。

一方で、有害事象による不利益を最小化するため、患者選択基準・治療変更基準・併用支持療法などを慎重に検討して本試験を計画した。重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には効果安全性評価委員会への報告、各実施医療機関への周知など必要な対策が講じられる体制がとられている。

また、two stage design を採用することで、本対象に対するネシツムマブが無効であるか否かを早期に判断し、無効と判断された場合は試験を中止することで、本プロトコール治療により利益が得られない患者を最小限とする対策が講じられている。

2.5.3. 従来の標準治療と当該技術の有効性、文献等において示された有効性(先進医療 B)

本試験対象に対する従来の標準治療は、*EGFR* 遺伝子増幅の陽性陰性に関わらず「2.2 対象に対する標準治療」に記載のとおりである。一方で、「2.3.2 治療レジメン設定の根拠」に記載のとおり *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんは予後不良であり、更なる予後の改善を目的とした治療開発が求められている。「2.1.4 対象集団選択の根拠」に記載のとおり、同対象に対する当該技術の有効性の報告はないものの、同系統の薬剤であるセツキシマブは *EGFR* 遺伝子増幅陽性胃がんに対して 67%の奏効割合を示していることをはじめとして、複数のがん種において複数の非臨床・臨床で同対象の予後を改善する薬剤である可能性が示唆されているが、いずれも少数例の検討であるため、さらなる研究が必要な状況と考えられる。

2.5.4. 申請医療機関等における実績(先進医療 B)

本試験申請医療機関である名古屋大学医学部附属病院において、本試験と同一の対象に対してプロトコール治療と全く同一の治療レジメンを用いた経験はない。協力医療機関である国立がん研究センター東病院では、本試験の対象である *EGFR* 遺伝子増

幅陽性胃腺がんに対して、プロトコール治療と同系統の抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブの有効例の経験がある。

一方、扁平上皮非小細胞肺癌に対しては、切除不能進行・再発例への全身化学療法として、ゲムシタビン+シスプラチン+ネシツムマブ療法は日常診療として行われており、申請医療機関、協力医療機関ともに十分な経験を有している。

2.6. 本試験の意義

2.6.1. 技術的成熟度(先進医療 B)

ネシツムマブ単独療法はいずれのがん種に対しても薬事承認されていないものの、ゲムシタビン+シスプラチン+ネシツムマブ療法は切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する標準治療の一つと位置付けられ、申請医療機関、協力医療機関ともに十分な経験を有しているだけでなく、日常臨床で広く用いられている治療法である。また、同じ抗 EGFR 抗体薬として同効薬である、セツキシマブ単独療法は RAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんと頭頸部がん、パニツムマブ単独療法は KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん薬事承認されており、抗 EGFR 抗体薬単独療法は申請医療機関、協力医療機関ともに十分な経験を有しているだけでなく、日常臨床で広く用いられている治療法である。

本試験の対象である EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対するネシツムマブの有効性を検討する臨床試験は行われていないものの、同対象に対する EGFR 阻害薬の有効性を検討する臨床試験は、「2.3.3 [海外における本試験対象に対するネシツムマブの薬事承認状況と EGFR 阻害薬の開発状況\(先進医療 B\)](#)海外における本試験対象に対するネシツムマブの薬事承認状況と EGFR 阻害薬の開発状況(先進医療-B)」に記載したとおり、複数行われている。

申請医療機関である名古屋大学大学院医学系研究科において、本試験と同一の対象に対してプロトコール治療と全く同一の治療レジメンを用いた経験はない。協力医療機関である国立がん研究センター東病院では、本試験の対象である EGFR 遺伝子増幅陽性胃腺がんに対して、プロトコール治療と同系統の抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブの有効例の経験がある[59]。本症例は、全ての胃腺がんの標準治療に不応となり、多発骨転移、多発リンパ節転移を有し、DIC を合併していた。EGFR plasma copy number 107.9 と高値であり、セツキシマブの投与が開始された。Day21 に PET-CT で FDG の著明な取り込み低下と腫瘍マーカーの著減が得られた。しかし、Day63 に骨転移が再増悪し、治療中止となった。治療中止後 EGFR plasma copy number は 8.9 まで著減している一方で、EGFR 変異と MET 増幅が出現したことが、不応となった要因と考察され、短期間ではあったものの、セツキシマブが著効した症例であった。セツキシマブの安全性は問題なかった。

2.6.2. 社会的妥当性(社会的倫理的問題等)(先進医療 B)

これまで *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対して、抗 *EGFR* 抗体薬を含む *EGFR* 阻害薬であるネシツムマブの有効性を示した報告はない。これまでの報告の大半は、少数例の抗 *EGFR* 抗体薬、*EGFR*-TKI、その併用療法の報告であった。非臨床試験の結果、*EGFR* 遺伝子増幅は複数のがん種において異常活性により増殖すること、さらに複数のがん種において *EGFR* 阻害薬により細胞増殖が阻害されることが示されており、*EGFR* 遺伝子増幅は複数のがん種においてドライバー遺伝子かつ *EGFR* 阻害薬による治療標的になることが示唆されている。非臨床試験における抗 *EGFR* 抗体薬と *EGFR*-TKI 併用の相乗効果の報告は少なく、現時点では *EGFR* 阻害薬単独、さらには臨床において抗腫瘍効果が複数例で示されている抗 *EGFR* 抗体薬を用いることが現時点で最良の選択肢と考える。

また、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんは、頻度は低いものの、予後不良であることが複数のがん種で示されていることから、unmet medical needs であり、本試験を実施する社会的意義があると考えられる。

2.6.3. 現時点での普及性(先進医療 B)

現時点で本試験の対象である *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対する *EGFR* 阻害薬は、「2.3.3 [海外における本試験対象に対するネシツムマブの薬事承認状況と *EGFR* 阻害薬の開発状況\(先進医療 B\)](#) [海外における本試験対象に対するネシツムマブの薬事承認状況と *EGFR* 阻害薬の開発状況\(先進医療 B\)](#)」に記載した複数の臨床試験のプラセボ治療としてのみ行われている。

本邦では、ネシツムマブのみならず、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対し医薬品医療機器等法上承認されている薬剤はなく、普及していない。

ただし、ネシツムマブ療法自体はゲムシタビン+シスプラチンとの併用において、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する標準治療の一つと位置付けられ、広く普及している。

2.6.4. 将来の保険収載の必要性(先進医療 B)

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんは極めて希少な集団ではあるものの、その予後は不良であり、現在各がん種で薬事承認されている標準治療の投与のみでは予後改善効果は十分とは言えない。扁平上皮非小細胞肺癌においては、すでに切除不能な進行・再発例への全身化学療法として、ゲムシタビン+シスプラチンとの併用においてネシツムマブの有用性が実証され、薬事承認されたことでその予後改善に寄与している。本先進医療において *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対するネシツムマブの有効性が

明らかになれば、予後不良な *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんの予後改善に寄与することが想定され、保険収載は必要と考える。

2.6.5. 先進性(先進医療 B)

本邦では、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対しては、各がん種で薬事承認されている標準的化学療法の投与が第一選択である。

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんは極めて希少な集団ではあるものの、その予後は不良であり、現在各がん種で薬事承認されている標準治療の投与のみでは予後改善効果は十分とは言えない。一方で、前述のとおり、非臨床試験の結果、*EGFR* 遺伝子増幅は複数のがん種において異常活性により増殖すること、さらに複数のがん種において *EGFR* 阻害薬により細胞増殖が阻害されることが示されており、かつ少数例の報告ではあるものの、抗 *EGFR* 抗体薬、*EGFR*-TKI、その併用療法が *EGFR* 遺伝子増幅固形がんに対して有効であったとの臨床データが示されていることから、*EGFR* 遺伝子増幅は複数のがん種においてドライバー遺伝子かつ *EGFR* 阻害薬による治療標的になることが示唆されている。

よって、*EGFR* 遺伝子増幅固形がんに対してネシツムマブを投与することで全生存期間の延長が期待され、予後不良な *EGFR* 遺伝子増幅固形がん全体の治療成績向上につながると考える。

本試験以外に *EGFR* 遺伝子増幅固形がんを対象とする臨床試験は本邦で実施されていない。

2.7. 予定登録数と試験期間

予定登録数:22 例 (各実施医療機関の登録予定症例数:1~2 例)

試験期間:2 年 6 か月

登録期間:1 年 6 か月

追跡期間:最終症例登録日より 6 か月

解析期間:追跡期間終了後 6 か月

予定実施期間:2021 年 12 月 1 日より 2024 年 5 月 31 日

3. 本試験で用いる基準および定義

3.1. 期間の定義

本試験の期間は以下に定義する。

試験期間: 登録開始日から解析期間終了まで

登録期間: 登録開始日から最終登録日まで

追跡期間: 最終症例登録日から6か月後まで

解析期間: 追跡期間終了から6か月後まで

3.2. 病理診断の定義

本試験の対象は以下の網掛け部分である。

3.2.1. 食道がん

上皮性悪性腫瘍

1.) 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma

a.) 高分化 Well differentiated type

b.) 中分化 Moderately differentiated type

c.) 低分化 Poorly differentiated type

2.) 類基底細胞(扁平上皮)癌 Basaloid (-squamous) cell carcinoma

3.) 癌肉腫 Carcinosarcoma

4.) 腺癌 Adenocarcinoma

a.) 高分化 Well differentiated type

b.) 中分化 Moderately differentiated type

c.) 低分化 Poorly differentiated type

5.) 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma

6.) 粘表皮癌 Mucoepidermoid carcinoma

7.) 腺様嚢胞癌 Adenoid cystic carcinoma

8.) 神経内分泌細胞腫瘍 neuroendocrine cell tumor

a.) 神経内分泌腫瘍 neuroendocrine tumor (NET) G1 or G2

b.) 神経内分泌細胞癌 neuroendocrine carcinoma (NEC)

9.) 未分化癌 Undifferentiated carcinoma

10.) その他分類不能の癌腫 Others

3.2.2. 胃がん

悪性上皮性腫瘍

1.) 一般型 Common type

- a.) 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
- b.) 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
 - (1) 高分化 Well differentiated type (tub1)
 - (2) 中分化 Moderately differentiated type (tub2)
- c.) 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
 - (1) 充実型 Solid type (por1)
 - (2) 非充実型 Non-solid type (por2)
- d.) 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
- e.) 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)

2.) 特殊型 Special type

- a.) カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor
- b.) 内分泌細胞癌 Endocrine carcinoma
- c.) リンパ球浸潤癌 Carcinoma with lymphoid stroma
- d.) 肝様腺癌 Hepatoid adnocarcinoma
- e.) 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma
- f.) 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma
- g.) 未分化癌 Undifferentiated carcinoma

3.) その他の癌 Miscellaneous carcinomas

3.2.3. 小腸がん(十二指腸・空腸・回腸、ただし Vater 乳頭を除く)

悪性上皮性腫瘍

1.) 腺癌

- a.) 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
- b.) 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
 - (1) 高分化型 Well differentiated type (tub1)
 - (2) 中分化型 Moderately differentiated type (tub2)
- c.) 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
 - (1) 充実型 Solid type (por1)
 - (2) 非充実型 Non-solid type (por2)
- d.) 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)
- e.) 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
- f.) 髓様癌 Medullary carcinoma

2.) 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)

3.) 扁平上皮癌 Squamous carcinoma (scc)

4.) その他 Miscellaneous histological types of malignant epithelial tumors

3.2.4. 乳がん

悪性腫瘍 Malignant tumors (Carcinomas)

浸潤癌 Invasive carcinoma

1.) 浸潤性乳管癌 Invasive ductal carcinoma

a.) 腺管形成型 Tubule forming type

b.) 充実型 Solid type

c.) 硬性型 Scirrhou type

d.) その他 Other type

2.) 特殊型 Special types

a.) 浸潤性小葉癌 Invasive lobular carcinoma

b.) 管状癌 Tubular carcinoma

c.) 篩状癌 Invasive cribriform carcinoma

d.) 粘液癌 Mucinous carcinoma

e.) 髓様癌 Medullary carcinoma

f.) アポクリン癌 Apocrine carcinoma

g.) 化生癌 Metaplastic carcinoma

(1) 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma

(2) 間葉系分化を伴う癌 Carcinoma with mesenchymal differentiation

① 紡錘細胞癌 Spindle cell carcinoma

② 骨・軟骨化生を伴う癌 Carcinoma with osseous/cartilaginous differentiation

③ 基質産生癌 Matrix-producing carcinoma

④ その他 Others

(3) 混合型 Mixed type

h.) 浸潤性微小乳頭癌 Invasive micropapillary carcinoma

i.) 分泌癌 Secretory carcinoma

j.) 腺様嚢胞癌 Adenoid cystic carcinoma

k.) その他 Others

3.2.5. 尿路上皮がん(腎盂・尿管・膀胱)

尿路上皮系腫瘍 urothelial tumors

非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍 non-invasive flat urothelial tumors

1.) 尿路上皮異形成 urothelial dysplasia

2.) 尿路上皮内癌 urothelial carcinoma in situ

非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍 non-invasive papillary urothelial carcinoma

1.) 尿路上皮乳頭腫 urothelial papilloma

2.) 内反性乳頭腫 inverted urothelial papilloma

3.) 低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade

4.) 高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade

浸潤性尿路上皮癌 invasive urothelial carcinoma

特殊型

1.) 扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌 invasive urothelial carcinoma with squamous differentiation

2.) 腺上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌 invasive urothelial carcinoma with glandular differentiation

3.) 栄養細胞への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌 invasive urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation

4.) 胞巢型 nested variant

5.) 微小嚢胞型 microcystic variant

6.) 微小乳頭型 micropapillary variant

7.) リンパ上皮腫様型 lymphoepithelioma-like variant

8.) リンパ腫様型/形質細胞様型 lymphoma-like/plasmacytoid variant

9.) 肉腫様型 sarcomatoid variant

10.) 巨細胞型 giant cell variant

11.) 明細胞型 clear cell variant

12.) 脂肪細胞型 lipid-cell variant

3.3. 病期分類の定義

病期分類は UICC-TNM 第 8 版に従って分類する。

3.4. 切除不能固形がんに対する 1 次治療の定義

3.4.1. 切除不能な進行固形がんに対する 1 次治療

初回のがん診断時に遠隔転移を有するもしくは局所進行のため切除不能固形がんと判断され、導入された化学療法を 1 次治療とする。

3.4.2. 切除不能な再発固形がんに対する周術期化学療法

初回のがん診断時に切除可能と判断され、術前かつ/もしくは術後補助化学療法施行後に治癒切除が行われ、その後再発を来した場合、術前・術後補助化学療法の投与中もしくは最終投与日から再発確認日までの期間が 24 週(168 日)未満であった場合は、周術期化学療法を 1 次治療とする。

3.5. HER2 陽性の定義

原発巣または転移巣のホルマリン固定後パラフィン包埋組織標本の免疫染色法(IHC 法)と in situ hybridization (ISH) 法にて、以下のいずれかを満たす場合、HER2 陽性とする。

- ① IHC 3+の場合
- ② IHC 2+かつ、ISH で HER2/CEP17(17 番染色体セントロメア) ≥ 2.0 の場合

3.6. ECOG performance status (PS)

表 3.6-1 ECOG PS

PS	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例:軽い家事, 事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

3.7. 効果判定の定義

「11 効果判定とエンドポイント」参照。

3.8. 有害事象の定義

「11 効果判定とエンドポイント」参照。

4. 患者の選択

4.1. 適格基準

以下のすべての条件を満たすものとする。

【IC・年齢】

- 1) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている
- 2) ctDNA 解析のための血液採取に関して、十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている
- 3) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である

【がん種・組織型・遺伝子異常】

- 4) 組織学的もしくは細胞学的に食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんと診断されている
*対象となる組織型は「3.2 病理診断の定義」を参照
- 5) 腫瘍検体を用いて FoundationOne CDx もしくは NCC オンコパネルシステムにより、もしくは血液検体を用いて FoundationOne Liquid CDx もしくは Guardant360 により *EGFR* 遺伝子増幅陽性と診断されている。

ただし、FoundationOne CDx と Guardant360 については *EGFR* 遺伝子増幅陽性と報告された場合でも、以下の基準も満たす必要がある。

FoundationOne CDx: copy number ≥ 8 (equivocal と判定される、 $8 > \text{copy number} \geq 6$ は不適格)

Guardant360: plasma copy number ≥ 4 (plasma copy number < 4 は不適格)

- 6) *EGFR* (増幅除く)、*RAS*、*BRAF*、*MAP2K*、*ERBB2* に遺伝子異常を有さない

【病巣の広がり】

- 7) 切除不能な進行・再発の食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんである
- 8) 症状を有する中枢神経系(脳、脊髄、髄膜)への転移がない
- 9) RECIST ガイドライン version 1.1 に基づく測定可能病変を有する

【前治療】

- 10) 標準治療に不応もしくは不耐である。

食道・小腸・尿路上皮がん: 少なくとも 1 レジメン*以上に不応・不耐

胃がん: 少なくとも 2 レジメン*以上に不応・不耐

ホルモン受容体陰性乳がん: アンスラサイクリンとタキサン治療歴がある

ホルモン受容体陽性乳がん: ホルモン療法不応かつアンスラサイクリンとタキサンの治療歴がある

*1 次治療の定義は、「3.4 [切除不能固形がんに対する 1 次治療の定義](#) [切除不能固形がんに対する 1 次治療の定義](#)」を参照

【全身状態・検査】

- 11) ECOG Performance Status が 0 または 1 である
- 12) 3 ヶ月以上の生存が期待される
- 13) 登録前 7 日以内の最新の検査値(登録日の 1 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。ただし、登録用の血液検査前 7 日以内に輸血歴や G-CSF 投与的がないことが必要である(輸血、G-CSF と同一曜日の検査値は可)。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移を有する場合は $\leq 200 \text{ IU/L}$)
 - ⑥ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移を有する場合は $\leq 200 \text{ IU/L}$)
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ 、ただし血清クレアチニン $> 1.5 \text{ mg/dL}$ でもクレアチニンクリアランス(CCr)* $\geq 40 \text{ mL/min}$ を満たせば適格とする

*24 時間蓄尿による CCr の実測値、もしくは Cockcroft-Gault 推定式を用いて算出したいずれかの値を満たせば適格とする。

男性: $\text{CCr} = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 72 / \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})$
 女性: $\text{CCr} = 0.85 \times (140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) / 72 / \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})$

4.2. 除外基準

以下の項目のいずれかに該当する症例は除外する。

【重複がん】

- 1) 活動性の重複がん^{*1}を有する

※1 重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が 3 年以内の異時性重複がんであり、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内がん)もしくは粘膜内がん相当の病変、基底細胞がん、Stage I の有棘細胞がん、表在性膀胱がん、全身治療を必要としない非転移性前立腺がんを有する患者は、活動性の重複がんに含まないこととする

【合併症】

- 2) 処置を要する局所の感染症または全身性の活動性感染症を有する
- 3) 臨床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断される
- 4) 以下の合併症を有する
 - ① 腎不全
 - ② 肝不全
 - ③ 間質性肺炎/肺線維症
 - ④ 不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)の合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往
 - ⑤ その他、担当医師が重篤と判断する合併症

【タンパク発現・遺伝子異常】

5) HER2 陽性であることが判明している(HER2 検査未施行でも不適格としない)

胃がん・乳がん: HER2 検査必須(HER2 陰性のみ適格)

食道がん・小腸がん・尿路上皮がん: HER2 検査未施行でも不適格としない

*HER2 陽性の定義

① IHC 3+の場合

② IHC 2+かつ、ISH で HER2/CEP17(17 番染色体セントロメア) ≥ 2.0 の場合

【併用薬・既往・妊娠・その他】

6) EGFR 阻害薬の投与歴がある

7) 重篤な過敏症の既往を有する

8) 本試験への登録前の規定の期間内に以下のいずれかの治療を受けている

- 登録前2週間以内に前治療(化学療法、分子標的治療薬、抗体療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法)を受けた

- 登録前 2 週間以内に大手術(リンパ節生検、針生検、ポート留置等の小手術は該当しない)を受けた

9) 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、または*避妊する意思がない男女

*避妊の期間: プロトコール治療期間中およびプロトコール治療最終投与から 6 か月間

10) その他、担当医師が不適当と判断した症例

5. 症例登録

5.1. 登録手順

担当医師または協力者は、インターネット経由で本試験の WEB 登録システムにアクセスする。登録システムの指示に従い必要な情報を入力し、登録する。登録結果として、症例番号を入手する。登録はメンテナンス時を除き、24 時間受付可能である。

Web 登録 URL: <https://dm-cloud.nu-camcr.org/redcap>

5.2. 登録に関する連絡先

15021M データセンター

Tel:055-225-5110 Fax:055-225-5116

E-mail: prj-WJOG15021M-epym@eps.co.jp

受付時間: 月～金、10 時～17 時(祝祭日, 年末年始 12/29-1/4 を除く)

EDC システムトラブル発生時も上記連絡先にて対応する。

5.3. 登録の完了

登録番号が登録確認画面に表示されることをもって、登録完了とする。

5.4. 注意事項

- 1) 一度登録された研究対象者は、登録は取消されない(データベースから抹消されない)。
- 2) 重複登録の場合には、原則として初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- 3) 誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかに本試験のデータセンターに連絡する。

6.4. プロトコール治療終了基準

- 1) プロトコール治療無効*と判断した場合
*プロトコール治療無効: RECIST verion1.1 の基準で progressive disease と判定
もしくは臨床的に明らかな増悪と判定
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - (i) Grade4 の非血液毒性※¹ が認められた場合
ただし、以下の有害事象を除く
ALP、 γ -GTP、高血糖、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症
 - (ii) Grade2 以上の肺臓炎が認められた場合
 - (iii) Grade3 以上の infusion related reaction が認められた場合
 - (iv) 最終投与日から 43 日以上、次の投与を延期する必要が生じた場合。ただし、祝祭日による遅延は許容する。
 - (v) 3 回目の減量が必要となった場合
 - (vi) 担当医師または研究責任医師が安全性を考慮し、プロトコール治療を継続できないと判断した場合
- 3) 研究対象者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - (i) 有害事象との関連が否定できない理由により中止を希望した場合
 - (ii) 有害事象との関連のない理由により中止を希望した場合
 - (iii) 同意を撤回した場合
- 4) プロトコール治療中に死亡した場合
- 5) プロトコール治療の効果が得られ、治癒を目的とした手術や放射線療法を施行する場合
- 6) 登録後、不適格が判明しプロトコール治療続行が研究対象者の不利益になると判断された場合
- 7) プロトコール治療期間中の何らかの事情による転院

※1 非血液毒性

CTCAE v5.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象

6.4.1. プロトコール治療完了の定義

本試験ではプロトコール治療終了基準に該当しない限りプロトコール治療は継続され

る。ただし、プロトコール治療開始から2年でプロトコール治療を完了とする。

6.4.2. 同意撤回に関する注意

試験参加の同意を得た後、研究対象者本人から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコール治療継続の拒否(下記①)とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに本試験のデータセンターに連絡すること。

データセンターは②同意撤回の場合は、以降のプロトコールに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該研究対象者のデータをデータベースから削除する。

- ① 研究対象者拒否: 以降のプロトコール治療継続の拒否(フォローアップは続ける)。
- ② 同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
- ③ 全同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

6.5. 各コース投与基準と治療変更基準

投与中止、休止には有害事象を基準とし、投与量の変更には有害反応を基準とする。用語の定義は以下の通りとする。

中止: 再開しない途中終了

休止: 再開可能性がある、一時的中断

休薬: プロトコール治療として計画された休薬(各コース Day15)

6.5.1. 1コース目 Day8 以降の投与基準

【コース開始基準】

- ① 1コース目 Day8 以降は、投与日または投与前日に、以下の基準をすべて満たすことを確認後に当該コースを開始する。
- ② 「~~表 6.5-1 投与継続基準表~~」を1項目でも満たしていない場合は、投与を延期し、「~~表 6.5-1 投与継続基準表~~」をすべて満たすことを確認した後に投与を開始する。
- ③ 1コース Day8 以降は、祝祭日や研究対象者都合により-2日～+3日の範囲で投与日を変更できる。投与日変更の次投与は、前投与で変更された投与日を起点として、変更された投与日がコースの Day1 であれば7日(-2日～+3日)後、Day8 であれば14日(-2日～+3日)後に投与する。

- ④ ネシツムマブの最終投与日から 43 日以上、次の投与が行えない場合は、「6.4 プロトコール治療終了基準」に該当するため、プロトコール治療を終了する。
- ⑤ 担当医師が安全性を考慮して延期が必要と判断した場合は延期できる。

表 6.5-1 投与継続基準

項目	コース開始基準(すべて満たす)
皮膚障害 (ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎)	≤Grade2
低マグネシウム血症*	≥0.9mg /dL (≤Grade2)
注入に伴う反応** (infusion related reaction)	≤Grade2(前コース投与時)
肺臓炎	Grade0
その他	担当医が安全性を考慮して延期が必要と判断した場合は延期できる(症例報告書に理由を記載)

***ネシツムマブによる Grade1-2 の低マグネシウム血症が出現した場合**

血清マグネシウム濃度 正常上限未満～1.5mg /dL 未満を目安に、「6.6.1 推奨される併用療法・支持療法」を参考に、マグネシウム補充療法を行う。

****ネシツムマブによる Grade1-2 の注入に伴う反応が出現した場合**

【出現時の対応】

「6.6.1 推奨される併用療法・支持療法」を参考に、投与速度の減速や投薬を行う。

【次コース以降の対応】

「6.6.1 推奨される併用療法・支持療法」を参考に、投与速度の減速や前投薬を強化すれば、ネシツムマブの次コース投与継続が可能である。

6.5.2. 1 コース目 Day8 以降 減量/休止/中止基準

【ネシツムマブの減量/休止/中止基準】

- ① 前回の投与において以下の有害反応が認められた場合は、「[表 6.5-2 ネシツムマブの減量/中止基準表-6.5-2-ネシツムマブの減量/中止基準](#)」に従い、次の薬剤投与の休止あるいは中止、次コースからの各薬剤の減量を「[表 6.5-3 ネシツムマブの用量レベル表-6.5-3-ネシツムマブの用量レベル](#)」に従い行う。
- ② 一旦減量した薬剤の再増量(レベルを上げる)は行わない。また、一旦投与を中止した薬剤の再投与は行わない。
- ③ 各薬剤との因果関係がない有害事象が発生しても減量や中止は行わない。
- ④ ネシツムマブを 3 段階減量する必要が生じた場合には、「6.4 プロトコール治療終了基準」に該当するため、プロトコール治療を終了する。

⑤ 担当医師が安全性を考慮して減量/休止が必要と判断した場合は減量/休止できる。

表 6.5-2 ネシツムマブの減量/中止基準

有害事象名	減量/中止基準	有害事象出現回数	減量/中止基準
皮膚障害 (ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、 爪囲炎)	Grade 3	1回目	減量しない
		2回目以降	-1レベル減量
	Grade 4	1回目	中止
注入に伴う反応** (infusion related reaction)	Grade 3 or 4	1回目	中止
肺臓炎	Grade 1	2回目	中止
	Grade 2-4	1回目	中止

表 6.5-3 ネシツムマブの用量レベル

用量設定	初回基準量	レベル-1	レベル-2
ネシツムマブ	800 mg/body	600 mg/body	400 mg/body

6.6. 併用療法および支持療法

6.6.1. 推奨される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が強く推奨される。行わなくてもプロトコール不適合とはしない。

①皮膚障害の予防

皮膚障害の予防として、テトラサイクリン系抗菌薬(ミノサイクリン)やマクロライド系抗菌薬(クラリスロマイシン)の内服、保湿剤(ヘパリン類似物質)の塗布(特に、顔面、頸部、前胸部、背部、手足)を行う。

ただし、テトラサイクリン系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬のいずれにも過敏症の既往歴を有する場合は、抗菌薬の内服は必須としない。

(処方例)

- ・ミノサイクリン 100mg/日 もしくは クラリスロマイシン 400mg/日 内服
- ・保湿剤 ヘパリン類似物質(特に、顔面、頸部、前胸部、背部、手足)

②皮膚障害の治療

皮膚障害出現時は、上記に記載した抗菌薬と保湿剤継続に加え、ステロイド含有軟膏（顔面・頸部：ロコイド®など medium rank、体幹・四肢：マイザー®など very strong rank）などの適切な処置を行うことが推奨される。Grade3 以上は皮膚科専門医の受診が勧められる。

（処方例）

- ・ミノサイクリン 100mg/日 もしくは クラリスロマイシン 400mg/日 内服
 - ・保湿剤 ヘパリン類似物質（特に、顔面、頸部、前胸部、背部、手足）
 - ・ステロイド含有軟膏
 - 顔面・頸部：ロコイド®など medium rank
 - 体幹・四肢：マイザー®など very strong rank
- 1日2回 塗布

③低マグネシウム血症

血清マグネシウム濃度の 1.5mg /dL 未満への低下を目安として、マグネシウムの点滴静注による補充をネシツムマブ投与日に行う。

（処方例）

硫酸 Mg 補正液 1mEq/mL 20mL+生理食塩水 100mL 60分かけて点滴静注

④ネシツムマブによる infusion related reaction

以下の表に従い、対応することを推奨する。

表 6.6-1 infusion related reaction の発現当日の対処方法

Grade	発現当日の対処方法
Grade 1	投与速度を50%に減速する。 Grade0に回復するまで投与を中断し、回復後に投与速度を50%に減速して再開してもよい。 投与を中断した際、抗ヒスタミン薬（例：ネオレスタール®10mg）+ステロイド静注薬（例：ソル・コーテフ®）100mgを投与してもよい。
Grade 2	Grade1以下に回復するまで投与を中断する。 投与を中断した際、抗ヒスタミン薬（例：ネオレスタール®10mg）+ステロイド静注薬（例：ソル・コーテフ®）100mgを投与する。 回復後に投与速度を50%に減速して再開する。
Grade 3 or 4	直ちに投与を中止し、再投与しない。 投与を中断した際、抗ヒスタミン薬（例：ネオレスタール®10mg）+ステロイド静注薬（例：ソル・コーテフ®）100mgを投与する。

	必要に応じて、エピネフリン0.3mg～0.5mg(1000倍希釈で0.3～0.5mL)を大腿前外側(外側広筋)に筋注する。
--	---

ネシツムマブによる infusion related reaction が出現した場合、次コースより以下のように対応する。

- (1) 投与速度: 50%に減速する
- (2) 以下の前投薬を投与することを推奨する。
(処方例)

抗ヒスタミン薬(例:ネオレスタール®10mg)+デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム(デキサート®)6.6mg

なお、上記前投薬でも Grade1-2 の infusion related reaction が出現する場合は、抗ヒスタミン薬(例:ネオレスタール®10mg)+デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム(デキサート®)6.6mg+ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(ソル・コーテフ®)500mg

- ④ HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体陽性例に対する対応
B 型肝炎治療ガイドライン(日本肝臓学会編)を参照し適切な処置とモニタリングを行う。

その他、有害事象に対する処置(発現した事象に対する予防的使用は可)、合併症に対する処置(試験登録前より施行しているもの)は原則として併用可能である。

6.6.2. 許容されない併用療法・支持療法

- 1) プロトコール治療以外の抗がん剤
- 2) 治験薬および未承認薬
- 3) 安全性、有効性評価に影響を及ぼすその他の療法(放射線療法※1、ステロイド以外のホルモン療法、免疫療法、がんに対する手術療法、温熱療法等)。

※1 治癒を目的とした放射線療法を施行する場合は、プロトコール治療終了基準に該当する。

症状緩和を目的とした放射線療法を施行する場合は、プロトコール治療との同時併用は不可。プロトコール規定範囲内でプロトコール治療を休止して施行することは可。

6.7. 後治療

プロトコール治療終了後の治療は規定しない。

7. 予期される有害事象

7.1. ネシツムマブによる予期される有害反応

「6.1 使用薬剤情報」に記載したネシツムマブの添付文書最新版を参照。

以下に、ネシツムマブ+ゲムシタビン+シスプラチン併用療法の臨床試験における有害事象発生割合を示す。主にネシツムマブ関連の有害事象を記載するが、ゲムシタビン+シスプラチンによる有害事象も含まれる。

切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とゲムシタビンおよびシスプラチンの併用投与による無作為化非盲検国内第 I b / II 相試験 (JFCM 試験) において、本剤が投与された安全性解析対象 90 例に認められた主な副作用は、皮膚障害 [95.6% : ざ瘡様皮膚炎 (78.9%)、皮膚乾燥 (52.2%)、爪囲炎 (48.9%)、そう痒 (7.8%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (6.7%)、皮膚亀裂 (5.6%)]、口内炎 (31.1%)、体重減少 (5.6%)、発熱 (4.4%)、嘔吐 (2.2%) 等であった。

また、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者を対象とした本剤とゲムシタビンおよびシスプラチンの併用投与による無作為化非盲検外国第 III 相試験 (SQUIRE 試験) において、本剤が投与された安全性解析対象 538 例に認められた主な副作用は、皮膚障害 [75.7% : ざ瘡様皮膚炎 (15.1%)、皮膚乾燥 (5.9%)、爪囲炎 (5.8%)、そう痒 (5.6%)、皮膚亀裂 (4.5%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (1.5%)]、嘔吐 (8.4%)、口内炎 (6.5%)、体重減少 (3.3%)、発熱 (3.0%) 等であった。

また、本邦で行われた切除不能固形がんに対するネシツムマブの第 1 相試験における有害事象発生割合 (本試験と同様の投与量、投与スケジュールのコホートに限る、N=6) を示す。

Grade3 以上の有害事象は認めなかった。Grade1-2 の有害事象は、皮膚乾燥 (83%)、頭痛 (67%)、搔痒 (50%)、発熱 (50%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (50%)、ざ瘡様皮疹 (50%)、食欲不振 (50%)、悪心 (50%)、皮疹 (33%)、口腔粘膜炎 (33%)、顔面紅潮 (33%)、低マグネシウム血症 (33%)、嘔吐 (33%) であった。

重大な副作用として、以下のものが挙げられる。

1) 動脈血栓塞栓症 (2.5%)、静脈血栓塞栓症 (5.4%) :

脳血管障害 (虚血性脳卒中、脳虚血、脳梗塞)、虚血性心疾患 (心筋梗塞、狭心症) 等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症、深部静脈塞栓症等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

2) Infusion reaction (1.1%) :

アナフィラキシー、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、気管支痙攣等の infusion reaction が

あらわれることがある。

3) 低マグネシウム血症(26.4%):

倦怠感、筋痙縮、振戦等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがある。

4) 間質性肺疾患(0.6%):

間質性肺疾患があらわれることがある。

5) 重度の皮膚障害(8.3%):

ざ瘡様皮膚炎(1.9%)、多形紅斑(0.2%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

6) 発熱性好中球減少症(0.8%):

発熱性好中球減少症があらわれることがある。

7) 重度の下痢(1.1%):

重度の下痢があらわれることがある。

8) 出血(5.1%):

喀血(1.0%)等の出血があらわれることがある。

その他の副作用として、以下のものが挙げられる。

1) 10%以上: 食欲減退、口内炎、皮膚障害(発疹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒、皮膚亀裂、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群等)(78.5%)

2) 5~10%未満: 結膜炎、嘔吐

3) 5%未満: 嚥下障害、口腔内潰瘍形成、口腔咽頭痛、発熱、頭痛、味覚異常、尿路感染、排尿困難、低カルシウム血症、低リン酸血症、低カリウム血症、AST 増加、ALP 増加、体重減少、筋痙縮、静脈炎

7.2. 原病の増悪により予期される有害事象反応

原病の増悪により予期される有害事象反応を以下に示す。これらの有害事象は、該当する増悪形式が認められた場合にのみ「予期される」ことに注意する。

1) 原発巣や腹膜転移巣の増悪によって予期される有害事象

食欲不振、便秘、下痢、脱水、腹部膨満、消化不良、悪心、食道閉塞、食道狭窄、食道穿孔、縦隔炎、食道気管瘻、食道肺瘻、胃閉塞、胃狭窄、胃穿孔、胃出血、十二指腸閉塞、十二指腸狭窄、十二指腸穿孔、十二指腸出血、空腸閉塞、空腸狭窄、空腸穿孔、空腸出血、回腸閉塞、回腸狭窄、回腸穿孔、回腸出血、結腸閉塞、結腸狭窄、結腸穿孔、結腸出血、腹膜炎、腹水貯留、胆管閉塞、胆管炎、嘔吐、低ナトリウム血症、高カリウム血症、尿路閉塞、腎不全、血尿、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加

2) 肝転移の増悪によって予期される有害事象

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加、血中ビリルビン増加、アルカリホスファターゼ増加、GGT 増加

- 3) 肺転移の増悪によって予期される有害事象
無気肺、呼吸困難、低酸素症、気管支閉塞、肺感染、気管支感染
- 4) 膈浸潤の増悪によって予期される有害事象
膈炎、血清アミラーゼ増加
- 5) その他の転移巣の増悪によって予期される有害事象
疼痛、高カルシウム血症
- 6) 全身状態の悪化に伴って予期される有害事象
疲労、体重減少、貧血、血小板数減少、低血圧、顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫、性器浮腫、低アルブミン血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アシドーシス、クレアチニン増加、高血糖、低血糖症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、播種性血管内凝固、胸水、呼吸困難、低酸素症、膀胱感染、急性腎不全、尿閉、腹水、便秘

7.3. 有害事象の評価

有害事象は、Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0)、日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

なお、有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 1~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。

治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、有害事象報告を行い、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述する。(事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)

因果関係の判定に際しては、“definite、probable、possible、unlikely、unrelated”の 5 カテゴリーに分類する。それぞれ“definite、probable、possible”のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、“unlikely、unrelated”のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」と定義する(表 7.3. 有害事象と治療との因果関係の判定規準)。

有害事象の Grade により、「8.1 報告義務のある有害事象および疾病等」で規定する緊急報告義務のある重篤な有害事象に該当する場合には、「8.3 報告」に従い、研究代表医師/研究事務局へ報告する。

表 7.3. 有害事象と治療との因果関係の判定規準

	判定	判定の考え方
因果関係あり	definite	The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される
	probable	The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコール治療による可能性が高いと判断される
	possible	The AE may be related to the intervention 有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される
因果関係なし	unlikely	The AE is doubtfully related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によると考える方がもっともらしい(plausible)と判断される
	unrelated	The AE is clearly NOT related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される

7.4. 有害事象(adverse event, AE)と有害反応(adverse reaction, AR)

有害事象とは、プロトコール治療(医薬品、放射線、手術)を開始した研究対象者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとで、プロトコール治療との因果関係を問わない。

有害反応とは、有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係が否定できないものを指す。

8. 重篤な有害事象および疾病等の報告

本項の記述については、WJOG 有害事象報告取扱い規程を参照のこと。

8.1. 報告義務のある有害事象および疾病等

以下を重篤な有害事象・有害反応と定義し、報告の対象とする。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常を来すもの
その他の医学的に重要な状態と判断される事象

8.2. 重篤な有害事象個々の注意

1. 死亡
報告対象期間に注意。「登録日以降」報告対象期間内に発生した死亡を報告する。
2. 生命を脅かすもの
その事象により研究対象者が死の危険にさらされている場合を指す。WJOG 臨床研究で通常用いる NCI-CTCAE ver5 において、Grade4 に相当するものである。ただし、血算(CBC)を含むいくつかの臨床検査値は、Grade4 であってもそのみで「生命を脅かす」とは定義されていない。研究対象者の状況の総合的な判断が必要である。
3. 治療のための入院または入院期間の延長
観察のみの短期入院、および診療都合・社会的状況による入院・期間延長は報告を要しない。
4. 永続的または顕著な障害・機能不全
NCI-CTCAE ver5 において、Grade4 に相当する事象。
5. 先天異常・先天性欠損を来すもの
本事象は、発生するとすれば、報告対象期間を超えていることが予想される。慎重に対応すること。

8.3. 報告

報告義務のある有害事象および疾病等が発生した場合、「WJOG 有害事象報告取扱い規程」、「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」、「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続き等の取扱いについて」(先進医療に係る通知)に基づく本章の規定に従い、定める期間内に研究責任医師は

研究代表医師/研究事務局に報告する。また、臨床研究法に従い、重篤な疾病等は定める期間内に実施医療機関の管理者、当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会、独立行政法人医薬品医療機器総合機構および厚生労働大臣に報告する。

なお、「疾病等」とは、本研究の実施に起因するものと疑われる有害事象のうち、本研究との因果関係が否定できないものをいう。

研究事務局：

舛石 俊樹(愛知県がんセンター 薬物療法部)

Tel:052-762-6111 Fax:052-764-2963 E-mail:tmasuishi@aichi-cc.jp

粟野 秀人(EP クルーズ株式会社 事業本部 臨床研究推進センター)

Tel:06-7176-5731 Fax:06-6386-0522

E-mail:prj-wjog15021moffice@eps.co.jp

受付時間:月～金、10時～17時(祝祭日、年末年始 12/29-1/4を除く)

8.3.1. 認定臨床研究審査委員会への報告

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。

(1)次に掲げる特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの：

7日以内に報告

1. 死亡
2. 死亡につながる恐れのある疾病等(下表の「Grade4」に該当)

(2)次に掲げる疾病等の発生:15日以内に報告

特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できるもの

1. 死亡
2. 死亡につながる恐れのある疾病等(下表の「Grade4」に該当)

特定臨床研究の実施によるものと疑われるものであって予測できないもの

1. 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等(下表の「Grade1-3、入院あり」に該当)
2. 障害(下表の「その他医学的に重篤な状態」に該当)
3. 障害のおそれのある疾病等(下表の「その他医学的に重篤な状態」に該当)
4. 1～3 まで並びに死亡および死亡につながるおそれのある疾病等に準じて重篤である疾病等(下表の「その他医学的に重篤な状態」に該当)

5. 後世代における先天性の疾病または異常(下表の「その他医学的に重篤な状態」に該当)

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	15 日以内	7 日以内	15 日以内	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※ 「予期されない」とは、「7 予期される有害事象」に記載されていないものを指す

8.3.2. 厚生労働大臣への報告

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に厚生労働大臣に報告する。

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	報告不要	7 日以内	報告不要	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※「予期されない」とは、「7 予期される有害事象」に記載されていないものを指す

※医薬品医療機器総合機構安全第一部情報管理課(trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp)

8.3.3. 薬剤提供企業に対する安全性情報の報告

研究事務局は薬剤提供企業との取り決めに従い、以下の情報を薬剤提供企業の安全性担当部門に電子メールにて送付する。

- 重篤な有害事象のうち、因果関係が否定できない情報
- 非重篤な有害事象のうち、因果関係が否定できない情報

8.4. 報告後の流れ

報告のあった有害事象は、研究事務局より研究代表医師、グループ代表者および当該症例担当医師にメールで送付され、当該有害事象の判断および対応に関して、原則としてメールにより協議する。本メール協議は効果安全性評価委員長に内容を開示しながら行う。メール協議内容は、有害事象に関する因果関係、予期性の判断ならびに対応については必須とし、それらは原則として協議参加者全員の合意によって決定する。協議参加者全員の合意に至った後に研究事務局は、有害事象報告リストおよび研究代表医師見解を添えて有害事象報告とその詳細を速やかに効果安全性評価委員長、WJOG 理事長に提出する。

8.5. 効果安全性評価委員会における検討

西日本がん研究機構の運営規程および WJOG 有害事象報告取扱い規程に従い検討される。

8.6. 試験期間中の総合的な安全性評価

試験期間中の安全性評価は、モニタリングの定期報告に含める。

9. 評価項目・臨床検査

9.1. 登録前検査および評価項目

- 1) 患者基本情報
 - a. 識別コード
 - b. イニシャル(欠測を許容)
 - c. 生年月日(欠測を許容)／年齢
 - d. 同意取得日
 - e. 性別
 - f. ECOG PS
 - g. 身長、体重
 - h. 特記すべき既往歴: 悪性腫瘍の既往が有る場合は、最終治療日と治療内容
 - i. 特記すべき合併症
 - j. 特記すべき併用薬
 - k. 薬剤アレルギーの有無
 - l. 原発部位: 食道、食道胃接合部、胃、十二指腸、空腸、回腸、乳腺、腎盂、尿管、膀胱
 - m. 組織型(主たるもの1つ)
 - n. 分子生物学的検査(薬事承認された体外診断用医薬品の検査結果)
 - HER2(胃がん、乳がん)
 - ER, PgR, gBRCA1, gBRCA2(乳がんのみ)
 - MSI(すべてのがん種)
 - 本試験スクリーニングのために実地臨床で施行されたがん遺伝子パネル検査で報告された遺伝子の名称と遺伝子異常の種類(変異、増幅、欠失、融合)、遺伝子増幅は copy number の数値、TMB(数値)、MSI、検査に用いられた検体採取日
 - o. 転移臓器: 肝、肺、遠隔リンパ節、腹膜、胸膜、骨、脳、卵巣、副腎、その他(具体的に)
 - p. 転移臓器個数(所属リンパ節は含めない。遠隔リンパ節は複数の領域にまたがっていても1臓器とする。腹膜、後腹膜、腹壁、腹水は1臓器とする。胸膜と胸水は1臓器とする。)
 - q. 癌の初回確定診断日
 - r. 切除不能もしくは術後再発と診断された日
 - s. 原発巣、転移巣に対する手術歴: 治療内容、手術日
 - t. 術前・術後補助化学療法: レジメン、開始日、最終投与日
 - u. 切除不能・再発癌に対して施行された化学療法: レジメン、開始日、最終投与日
 - v. 放射線治療歴: 治療部位、総線量、最終照射日

- 2) 登録前 28 日以内(登録日と同一曜日の検査は許容)に行う検査
- a) 胸部～骨盤部造影 CT(スライス厚 10 mm 以下)(造影剤アレルギー等で造影 CT 検査が不可能な場合は、単純 CT 検査での代用を許容する。PET-CT は許容しない)
 - b) 安静時 12 誘導心電図
- 3) 登録前 7 日以内(登録日と同一曜日は可)に行う観察と検査
- a) ECOG PS
 - b) 自覚症状
 口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、味覚異常、発熱、食欲不振、疲労、発熱性好中球減少症、感染、ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、そう痒症、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群(皮膚亀裂)、脱毛症、皮膚色素過剰、斑状丘疹状皮疹、肺臓炎、動静脈血栓塞栓症、その他の Grade3 以上の自覚症状
 - c) 臨床検査
 - (i) 末梢血算:
白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
 - (ii) 血液生化学:
アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、BUN、クレアチニン、電解質(Na、K、Ca、Mg)、CRP
- 4) バイオマーカー(腫瘍検体、血液検体)
 「13 バイオマーカー研究」参照。

9.2. プロトコル治療期間中の検査および評価項目

9.2.1. 安全性評価項目

各コースの day1 の投与前日から投与前までに以下の項目について評価を行う。

- a) ECOG PS
- b) 自覚症状
 以下の事項について、コース内の最悪 Grade、最悪 Grade 発現日、プロトコル治療との因果関係を評価する。
 - ・胃腸障害: 口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、味覚異常
 - ・一般・全身障害: 発熱、食欲不振、疲労、脱毛症
 - ・感染症: 感染(具体的な部位)、発熱性好中球減少症・皮膚障害: ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、そう痒症、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群(皮膚亀裂)、皮膚色素過剰、斑状丘疹状皮疹
 - ・呼吸器障害: 肺臓炎
 - ・その他: 動静脈血栓塞栓症、注入に伴う反応(infusion related reaction)、Grade 3 以上の有害事象
- c) 末梢血算:

白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

d) 血液生化学:

アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、クレアチニン、電解質(Na、K、Ca、Mg)、CRP

e) 薬剤投与状況: ネシツムマブの投与量、投与開始日、投与量変更の有無およびその理由

f) 併用療法・支持療法: プロトコール治療中の輸血、抗菌薬使用の有無、使用目的

9.2.2. 有効性評価項目

評価を繰り返す中で造影剤アレルギーを認め、同じモダリティでの検査を継続することができない場合に限り、単純撮影、および異なるモダリティによる造影検査(造影MRI検査など)を許容する。

1) 胸部・腹部・骨盤部造影 CT(8 週間±2 週間毎)

ベースラインの評価方法からの変更は不可とする。

9.2.3. バイオマーカー(血液検体)

「13 バイオマーカー研究」参照。

9.3. プロトコール治療終了後の検査、評価項目

プロトコール治療終了あるいは中止後、当該症例がプロトコールの「追跡期間」に相当する期間を満了するまで実施されるべき検査と評価。

9.3.1. 治療終了後の安全性評価

評価期間は、プロトコール治療最終コース開始日を day1 として day30 まで、もしくは day30 までに後治療を開始した場合は、その開始日までとする。

評価項目は、「9.2.1 安全性評価項目」と同様の項目とする。

9.3.2. 治療終了後の有効性評価

1) 増悪情報

無効中止以外の理由でプロトコール治療終了となった場合は、プロトコール治療終了後、増悪もしくは死亡が確認されるまで 8 週に 1 回以上の頻度で胸部・腹部・骨盤部 CT 検査を行う。

2) 生存情報

プロトコール治療終了理由がプロトコール中の死亡ではない場合、生存最終確認日もしくは死亡の場合は死亡日、死因を評価する。

3) 後治療の有無(薬剤名・治療開始日・治療開始時の PS)

プロトコール治療終了後に行う後治療に関して、以下の項目を評価する。

① 後治療の有無

後治療有りの場合、

② 後治療の使用薬剤

③ プロトコール治療終了後最初の後治療開始日

④ 後治療開始日の PS

9.4. スタディーカレンダー

表 9.4-1 スケジュール表

Day	治療開始前			プロトコール治療中*1 (1コース 21日間)				試験 治療 終了時	試験 治療 終了後
				1コース		2コース 以降			
	治療 開始 28日 以内	治療 開始 21日 以内	登録 7日 以内	Day 1	Day 8	Day1	Day 8	終了時	
身長・体重			○						
ECOG PS			○	○	○	○	○	○	○
理学所見(有害事象を含む)			○	○	○	○	○	○	●
血液学的検査、生化学*2			○	○	○	○	○	○	
胸部/腹部/骨盤部 CT 検査	○					□			■
12誘導心電図	○								
バイオマーカー採血*3		○				○		○	
後治療									○
転帰調査									○

○: 実施

●: プロトコール治療最終コース開始日を Day1 として Day30 まで。Day30 までに後治療を開始した場合は、その開始日まで。

□: 8週間±2週間おきに実施

■: 無効以外の理由でプロトコール治療終了となった場合は 8週間±2週間おきに実施

*1: 1コース Day8 以降の許容範囲:-2日~+3日

*2: 投与前日~投与前に実施、血液学的検査: 約 2ml、生化学: 約 5ml

*3: 約 20ml

10. データ収集

10.1. 登録番号

研究対象者の識別には、EDCにて登録時に付与された登録番号を用いる。

10.2. EDC(Electric Data Capturing)使用のための ID およびパスワード発行

- 1) 本試験では Electric Data Capturing (EDC)による web 登録システムを用いる。
- 2) 本試験のデータセンターは実施医療機関の研究責任医師、研究分担医師および EDC を使用する研究協力者に対し、EDC へログインするための ID を発行し、各自でパスワードを設定する。

10.3. 症例報告書

研究責任医師、研究分担医師および研究協力者は、研究計画書の規定に従い症例報告書として EDC に登録症例の情報を入力し送信する。

なお、試料・情報の提供に関する記録、届出書は、本試験計画書で代用することとする。

症例報告書の提出期限は以下とする。

- 1) 登録および治療前記録:登録後 14 日以内
- 2) 治療記録:各コースプロトコール治療終了後、速やかに
- 3) 臨床検査:検査実施後、速やかに
- 4) 臨床所見:各コースプロトコール治療終了後、速やかに
- 5) 併用療法・支持療法:治療終了後、速やかに
- 6) 治療終了報告:プロトコール治療終了後、速やかに
- 7) 画像検査記録:効果判定後、速やかに
- 8) 追跡調査:研究事務局が指定する提出日まで

10.4. 原資料の特定

本試験における原資料は以下のものとする。

診療記録(ワークシート等も含む)、画像検査フィルム(電子データを含む)、同意書、登録結果通知

なお、症例報告書(紙、電子共に)における以下の項目については症例報告書に直接

記載した内容を原資料としてもよい。

- ・有害事象の発現とプロトコール治療にて使用する薬剤との因果関係
- ・併用薬の使用理由

11. 効果判定とエンドポイント

11.1. エンドポイントの定義

11.1.1. 奏効割合、病勢制御割合

①腫瘍縮小効果判定を「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ガイドライン)改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—: Revised RECIST guideline (version 1.1)」に従って行う。ベースライン評価は、登録前の画像検査を用いて行う。

②最良総合効果の CR^{※1}、PR の判定には、4 週以上の効果持続期間による確定を必要とする。最良総合効果の SD の判定には、登録時から 6 週時の判定まで総合効果が SD であることを必要とする。

③最良総合効果が確定された CR もしくは PR となった症例を奏効と判定し、その割合を奏効割合とし、CR、PR、SD となった症例を病勢制御と判定し、その割合を病勢制御割合として求めることとする。

※1: 非標的病変の CR 判定

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカー(CEA と CA19-9 に限る)が共用基準範囲上限以下となった場合。

11.1.2. 全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間。解析を行う時点で生存している研究対象者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

11.1.3. 無増悪生存期間

① 登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日、または、増悪が確認された画像検査日、あるいは、臨床的に増悪と診断した日のいずれか早い日までの期間とする。

② 増悪は、画像検査による明らかな増悪とする。研究対象者の症状、身体所見による明らかな悪化(臨床的増悪)の場合、原則画像検査施行を必須とし、画像による増悪日をイベントとする。何らかの理由により画像検査が行えなかった場合は、臨床的増悪確認日をイベントとする。

③ 解析を行う時点で死亡または増悪が確認されていない研究対象者や、これらのイベントに達した日が不明の研究対象者は、追跡不能となる前の最も新しい外来受診日ま

たは入院中の診療日をもって打ち切りとする。

④ 毒性や研究対象者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。初回増悪診断日をイベントとする。

⑤ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。

11.1.4. 奏効期間

RECIST ガイドライン version 1.1 による総合効果で初めて CR または PR が確認された日から、増悪(画像診断に基づく PD)と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

① 増悪は、RECIST ガイドライン version 1.1 による総合効果における画像診断に基づく PD であり、画像検査日を増悪日とする。

② 増悪と判断されていない生存例では規定の画像診断により増悪ではないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。(転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。)

③ 増悪と判断されず死亡した症例については、「死亡日でイベント」とするが、2 回連続して画像による腫瘍評価が行われず死亡した症例については、最後に画像上無増悪と判定した日で打ち切りとする。

11.1.5. 治療成功期間

① 登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日、または増悪と診断、または何らかの原因により治療中止を判断した日のいずれか早い日までの期間とする。

② プロトコール治療終了日は終了と判断した日とする。

③ プロトコール治療中の研究対象者のうち観察期間中の場合は最新の診療日で、研究対象者追跡期間中で増悪が確認されていない場合は増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。

11.1.6. 腫瘍縮小割合(腫瘍径和の変化割合)

測定可能病変の腫瘍径和の最良変化割合を waterfall plot で示す。最良変化割合とは、ベースラインと比較したときの最大縮小割合または低下が認められなかった研究対象者についてはベースラインと比較したときの最小増加割合とする。

また、ベースライン時点からの腫瘍径和の変化割合の推移を spider plot で示す。このとき、plot の横軸である時間の原点をプロトコール治療開始日とする。

11.1.7. 用量強度

安全性解析対象集団を対象とし、治療コンプライアンスを評価するために、ネシツムマブの観察期間中の実投与 Dose intensity (DI) と Relative Dose Intensity (RDI) を算出する。

- ・ 実投与 DI (mg/week) = 薬剤総投与量 / 投与期間 (週)
- ・ 予定投与 DI (mg/week) = 1600 / 3 mg/week
- ・ 投与期間 (週): (最終コース開始日 - 1 コース開始日 + 21) ÷ 7
- ・ RDI (%) = 実投与 DI / 予定投与 DI

11.1.8. 有害事象発現割合

安全性解析対象集団を分母とし、下記の有害事象 (毒性) についてそれぞれ CTCAE v5.0-JCOG による観察期間中の最悪の Grade の頻度を求める。

- ・ 臨床検査: 白血球減少、好中球数減少、貧血 (ヘモグロビン)、血小板数減少、AST 増加、ALT 増加、ビリルビン増加、クレアチニン増加、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、
- ・ 胃腸障害: 口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、味覚障害
- ・ 一般・全身障害: 発熱、食欲不振、疲労、脱毛症
- ・ 感染症: 発熱性好中球減少症、感染
- ・ 免疫系障害: 皮膚障害: ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群 (皮膚亀裂)、皮膚色素過剰、斑状丘疹状皮疹
- ・ 呼吸器障害: 肺臓炎
- ・ その他: 動静脈血栓塞栓症、注入に伴う反応 (infusion related reaction)

上記以外の有害事象については、血液毒性以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみデータを収集する。

11.1.9. 重篤な有害事象割合

1) Grade4 の非血液毒性発現割合

安全性解析対象集団を分母として、プロトコール治療との因果関係ありと判断される Grade 4 の非血液毒性※が 1 つ以上みられた研究対象者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v5.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2) 早期死亡割合

安全性解析対象集団を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロト

コール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。ただし、安全性解析対象集団から除かれた研究対象者で早期死亡が発生した場合は、別途その内容を示す。

3) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

安全性解析対象集団を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される死亡の数を分子とする割合。ただし、安全性解析対象集団から除かれた研究対象者で TRD が発生した場合は、別途その内容を示す。

11.1.10. 治療開始前 EGFR CN と有効性の関連

Guardant360 における治療開始前 adjusted plasma CN と有効性のエンドポイントとの関連につき解析する。

11.1.11. EGFR CN の変化 (治療開始前と 2 コース開始前) と有効性の関連

Guardant360 における治療開始前と 2 コース開始前の*adjusted plasma CN の変化と有効性のエンドポイントとの関連につき解析する。

Adjusted CN = [Observed plasma CN - 2(1-T%)]/T%

T = 2*maxMAF

12. 統計的事項

統計解析の概要を示す。より詳細な解析方法については、別途定める統計解析計画書に記載する。

12.1. 解析対象集団

本試験における解析対象集団の定義は以下の通りとする。各症例の取り扱いは、データ固定前に研究代表医師および統計解析責任者が協議を行い決定する。

- i. 全登録例
本試験に登録されたすべての症例。
- ii. 最大の解析対象集団 (FAS)
登録例のうち、登録後に本試験の適格性基準を満たしていないことが判明し、解析に含めることが不適當であると判断された症例を除いた症例。
- iii. 試験実施計画書適合例 (PPS)
最大の解析対象集団のうち、以下の基準を満たす症例を除いた症例。
 1. 観測不備等により有効性が評価できない症例。

2.投与量、投与スケジュール、併用療法などにおいて試験実施計画書の規定から重大な不適合・違反をした症例。

iv. 安全性解析対象集団

登録された症例のうち、割り付けされた治療を開始して試験薬が1度でも投与された症例。

12.2. データの取扱い

12.2.1. 試験実施計画書不適合データの取扱い

研究代表医師および統計解析責任者が協議を行い、取扱いを決定する。

12.2.2. 欠落、不採用および異常データの取扱い

検査、観察項目の中で、検査、観察が一度もなされなかった項目については、欠測として取り扱う。欠測に対し推定値または計算値などによるデータの補完は行わない。

12.3. 統計解析手法

有効性評価項目は、全登録例および FAS、PPS における解析を行い、FAS における解析を主とする。

安全性評価項目は、安全性解析対象集団について解析を行う。

患者背景は、全登録例および FAS、PPS について解析を行う。

それ以外の項目は FAS について解析を行う。

12.3.1. 患者背景

患者背景について、要約統計量を算出する。カテゴリカルデータについては、頻度と割合を示す。連続データについては、平均値、標準偏差、中央値、最小値および最大値を示す。

12.3.2. 主解析と判断基準

本試験の主たる目的は、EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対する治療としてネシツムマブ療法の有効性を評価することにある。主たる解析として、primary endpoint である奏効割合に関して、

Two-Stage design であることを考慮した二項分布に基づく 90%信頼区間[75]を算出し、その下限が閾値奏効割合である 10%を上回るかどうか検討する。

統計的に有意な結果が得られた場合、EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対する治療としてネシツムマブが有効であると判断する。

12.3.3. 副次的解析

副次エンドポイントの評価を以下の通り行う。なお、探索的な位置付けで実施するため、多重性の調整は行わない。

① 奏効期間、無増悪生存期間、全生存期間、治療成功期間

生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は、Kaplan-Meier 法を用いて行う。Brookmeyer-Crowley 法に基づいて中央値の両側 95%信頼区間を算出する。

② 病勢制御割合

病勢制御割合に関しては、必要に応じて、二項分布に基づいて信頼区間を算出する。

③ 用量強度

用量強度について、要約統計量を算出する。

④ 安全性エンドポイント

安全性のエンドポイントである有害事象について種類と頻度を求める。必要に応じて、二項分布に基づいて信頼区間を算出する。

1) 臨床所見

全有害事象発現頻度、最悪 Grade を算出する。

2) 臨床検査値

血液学的検査、生化学検査データの各項目の最悪の Grade の頻度を求める。

12.4. 中間解析

本試験では Simon's Two-Stage design (Minimax 法)による算出に基づき中間解析を行う。

1st-stage で適格例 13 例中 2 例以上の奏効例が認められれば 2nd-stage に進む。なお、1st-stage における適格例数が、同意取得等の理由でやむを得ず 13 例以外となった場合は、Minimax 法において expected sample size が最小となる場合の必要奏効例数を求め、それ以上の奏効例が認められれば 2nd-stage に進む。

13. バイオマーカー研究

13.1. 目的

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対するネシツムマブの proof of concept を評価すること。また、有効性に関する効果予測因子、耐性機序を評価すること。

13.2. 背景と根拠

本試験により *EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対してネシツムマブが有効であった場合、*EGFR* 遺伝子増幅陽性であるがためにネシツムマブの抗腫瘍効果が認められたこと (proof of concept) を評価する必要があり、本試験の重要な目的の 1 つである。そのためには、ネシツムマブによる治療前後で *EGFR* の copy number の変化と有効性の関連を評価する必要がある。日常臨床において、治療前後で腫瘍生検を行い、*EGFR* の copy number の変化を確認することは、侵襲の観点から、また生検困難な病変しか有さない患者がいることから、容易ではない。そこで、本バイオマーカー研究では、血液検査を用いた ctDNA 解析により、*EGFR* の copy number の変化と有効性の関連を評価することとした。本血液検体の解析は、今後のコンパニオン診断薬の開発も目的とする。

また、切除不能大腸がんに対する抗 *EGFR* 抗体薬は、RAS 変異、BRAF V600E 変異、*EGFR* 変異、ERBB2 増幅、MET 増幅などが不応因子であることが報告されている。しかし、*EGFR* 遺伝子増幅陽性固形がんに対する抗 *EGFR* 抗体薬の不応因子に関する報告はない。また、非臨床試験では *EGFR* copy number と抗 *EGFR* 抗体薬の有効性が相関することが示されているものの、臨床データはほとんどない。そこで、同対象に対するさらなる治療開発に必要な効果予測因子や耐性機序を解明するために、治療開始前 *EGFR* copy number や治療不応後の獲得遺伝子異常を評価する。

さらに、遺伝子パネル検査以外の症例スクリーニングの可能性を検討するために、腫瘍組織を用いた *EGFR* 発現や *EGFR*-FISH と *EGFR* copy number との関連やと有効性との関連を検討する。また今後、腫瘍組織によるがん遺伝子パネル検査をコンパニオン診断薬として開発することも考慮し、実地臨床で FoundationOne CDx が施行されていない症例は、バイオマーカー研究で施行することを考慮する。

13.3. 検体の種類とタイミング

13.3.1. 血液検体

血液検体は、以下のタイミングで採取する。

- ①プロトコール治療開始前 21 日以内～1 コース目 Day1(治療開始前)まで(登録日の 21 日前の同じ曜日は許容)
- ②2 コース目開始予定日(2 コース目開始予定日にバイオマーカー研究採血を施行したものの投与基準を満たさず、2 コース目の開始が延期された場合でも、再採血は不要)
- ③プロトコール治療終了後:プロトコール治療終了日を 0 日として 14 日以内、または後治療開始前までに採取

それぞれ 10 mL×2 本ずつ血液検体を採取し Guardant Health 社へ提出する。

検体の取扱いの詳細(採取・処理・送付・保管・解析等)は、別途定める検体取扱い手順書に準じる。

13.3.2. 腫瘍検体

プロトコール治療開始前に採取された既存試料(診療にて採取された腫瘍組織の残余検体)の提供を受ける。検体が複数ある場合は、検体量や採取時期を考慮して解析する試料を選定する。

研究代表医師/研究事務局から送付の依頼があった場合、FFPE ブロックから標本*を作製し、本試験で割り当てられた登録番号を記入し、愛知県がんセンター薬物療法部へ送付する。各研究実施医療機関から愛知県がんセンター薬物療法部に標本が集約され、それぞれ解析機関へ送付される。なお、量が不足する場合など追加提出が必要となる可能性がある。

*FFPE ブロックから厚さ 4 μ m で薄切した未染標本 30 枚

ただし、未染標本 30 枚の提出が難しい場合は、提出可能な枚数を提出する。

検体の取扱いの詳細(採取・処理・送付・保管・解析等)は、別途定める検体取扱い手順書に準じる。

13.4. 検体の保管と廃棄

本試験で解析された試料、残余検体は、愛知県がんセンター薬物療法部が管理する保管庫に適切な管理の下厳重に保管される。定期的に数量や保存状態を職員が確認し、研究終了後は原則として廃棄する。また、解析に適さなかった試料も原則として廃棄する。試料から抽出した DNA 等の試料の廃棄は、登録番号のラベルを完全に削除し、

次亜塩素酸ナトリウムなどで試料を破壊した上で医療用廃棄物として廃棄する。ただし、試料の二次利用に関して同意を得られた研究対象者の試料は、将来の医学研究に役立てるため、研究代表医師が不要と判断したものを除き、原則として研究終了後 10 年間、愛知県がんセンター薬物療法部が管理する保管庫に厳重に保管する。保管試料を医学研究に二次利用する場合には、改めて研究計画書を提出し、二次利用する研究実施医療機関において倫理審査委員会の承認を受ける。

13.5. 測定項目

解析項目	検体	解析方法 ^{*1}	解析機関
がん関連遺伝子異常 ^{*1}	血液	NGS	Guardant Health 社
がん関連遺伝子異常 ^{*2}	腫瘍組織 FFPE	NGS	Foundation Medicine 社
EGFR-IHC ^{*3}	腫瘍組織 FFPE	IHC	愛知県がんセンター
EGFR-FISH ^{*4}	腫瘍組織 FFPE	FISH	愛知県がんセンター

^{*1}Guardant360 で解析可能なすべての遺伝子異常、bTMB、MSI。遺伝子異常については、変異、融合遺伝子は allele frequency、増幅については copy number の情報も収集する。

^{*2}FoundationOne CDxで解析可能なすべての遺伝子異常、TMB、MSI。増幅については copy number の情報も収集する。また、現時点では FoundationOne CDx による解析予定であるが、解析時点での最良の方法により解析する。ただし、登録された症例の実地臨床における FoundationOne CDx の実施状況を考慮して、実施しないこともある。

^{*3}現時点では、Anti-EGFR Antibody Picoband (Boster 社)による解析予定であるが、解析時点での最良の方法により解析する。

^{*4}現時点では、ZytoLight SPEC EGFR/CEN 7 Dual Color Probe (ZytoVision 社)による解析予定であるが、解析時点での最良の方法により解析する。

腫瘍組織検体の解析結果、血液検体の解析結果、臨床情報等を用いて、バイオマーカー等の解析を行う。なお、本試験で扱う遺伝子異常の解析はがん関連遺伝子異常のみを対象としており、個人識別符号には該当しない。

13.6. 統計的事項

詳細は、解析前に作成される解析計画書にて定める。

13.7. 結果の開示

本試験は試料における探索的研究であり、解析により得られる情報の精度や確実性の点で、研究対象者に還元する情報としては未成熟である。従って、原則として研究対象者に解析結果は開示しない。本試験の結果得られる可能性のある、偶発的所見・二次的所見および本試験成果の公表等に関しての不安や相談は、各実施医療機関の遺伝カウンセリング担当部署または遺伝カウンセリングの実施可能な近隣施設で対応する。

14. 倫理的事項

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(試験実施時における最新版を適用する)、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に従い本試験を実施する。

また、研究対象者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

14.1. 研究対象者のプライバシーの保護

研究対象者の氏名は各実施医療機関からデータセンターWJOG へ知らされることはない。

研究対象者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、識別コード、イニシャル、性別、生年月日等を用いて行われ、研究対象者名など、第三者が研究対象者を容易に識別できる情報がデータベースに登録されることはない。

識別コードとは、実施医療機関が研究対象者情報を外部に提供する際に使用している番号(符号)のことをいう。

14.2. 研究対象者およびその関係者からの相談に対する対応

登録後に研究対象者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、原則として当該研究対象者の医療機関の研究者(研究責任医師および研究代表医師)が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究代表医師、グループ代表者、WJOG 理事長等と協議の上で対応する。

15. 患者への説明と同意

15.1. 文書同意

説明文書および同意文書の様式は、別冊2の様式とし、各実施医療機関で固有の事項以外は同じものを使用する。この様式は研究計画書の変更に伴い改訂されるものとし、認定臨床研究審査委員会の承認を必要とする。

15.2. 同意の取得

研究責任医師および研究分担医師は、患者の登録の前に、説明文書を用い15.3.の項目の十分な説明を患者本人に対して行う。また、患者および家族に対して質問する機会と研究に参加するか否かを判断するための十分な時間を与える。患者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、患者本人の自由意思による研究参加の同意を文書により取得する。研究責任医師および研究分担医師は、記名押印または署名し、同意書の写しを患者に速やかに手渡す。

同意書の原本は実施医療機関の診療録記録方針に従い、保管する。

15.3. 説明文書による患者への説明事項

- 1.はじめに
- 2.臨床研究について
- 3.あなたの病気と治療について
4. この臨床研究で使用する薬について
5. この臨床研究の目的
- 6.試験期間、実施医療機関および参加人数
- 7.この臨床研究の手順
- 8.予測される研究参加の利益
- 9.予測される研究参加の不利益、治療の副作用について
- 10.研究への参加を中止する場合
- 11.健康被害が発生した場合
- 12.費用負担について
- 13.この研究に参加しない場合の治療
- 14.研究への参加の自由と同意撤回の自由
- 15.研究登録、結果公表、成果物およびその権利の帰属先
- 16.この研究の利益相反について
- 17.プライバシーの保護および情報の保管と廃棄について

- 18. 監査とモニタリングについて
- 19. この研究に関する資料の閲覧について
- 20. 腫瘍・血液検体の解析結果の個人への開示について
- 21. データ・試料の二次利用について
- 22. この臨床研究の実施許可
- 23. 守っていただきたいこと
- 24. この研究における苦情、相談窓口
- 25. 文書による同意

16. 研究の運営と管理

16.1. 研究計画書の遵守

当該臨床研究は認定臨床研究審査委員会により承認を受けた研究計画書の内容に従って実施しなければならない。研究計画書の改訂は研究責任医師の間で協議し、研究代表医師によって行わなければならない。研究責任医師および研究分担医師は認定臨床研究審査委員会の事前の審査に基づく文書による承認を得ることなく、研究計画書からの不適合または変更を行ってはならない。ただし、患者の緊急の危険を回避するためのものなどであるなど医療上やむを得ないものである場合はこの限りではない。

16.2. 原資料等の閲覧

研究責任医師は、研究計画書または別の合意文書中で、研究責任医師および実施医療機関が、臨床研究に関連するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会および規制当局の調査の際に、原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供することに合意する。

16.3. 研究計画書の改訂

研究計画書の改訂が、研究デザイン的大幅な変更や研究対象者のリスクが増大するような場合は、(1) 同意・説明文書も改訂し、認定臨床研究審査委員会に提出し、審査の上承認を得なければならない。(2) 改訂内容が、既に研究に参加している研究対象者にも影響を与える場合、改訂後の同意・説明文書を用いて再度同意を取得しなければならない。(3) 新規に研究に参加する被検者に対しては、改訂後の同意・説明文書を用いて同意を取得しなければならない。

上記以外の改訂の場合、研究代表医師は改訂の内容を認定臨床研究審査委員会に報告しなければならない。

16.4. メモランダム

研究計画書記載の変更が研究デザインの大幅な変更や研究対象者のリスクが増大するような場合に問わず、研究の円滑の遂行のために至急に周知するべき内容である場合、研究代表医師はグループ代表者の確認のもとにメモランダムを発行することができる。

16.5. 定期報告

16.5.1. 臨床研究法に基づく定期報告

(1) 認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究代表医師/研究事務局は、特定臨床研究の実施状況について、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して 1 年ごとに(当該期間満了後 2 月以内に)、実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に定期報告を行う。実施状況の報告事項は以下のものとする。

- 1) 参加した研究対象者の数
- 2) 疾病等の発生状況およびその後の経過
- 3) 不適合の発生状況およびその後の対応
- 4) 安全性および科学的妥当性についての評価
- 5) 利益相反管理基準に定める医薬品等製造販売業者等の関与に関する事項

(2) 厚生労働大臣への定期報告

研究代表医師/研究事務局は、特定臨床研究の実施状況について、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して 1 か月以内に、以下の事項について厚生労働大臣に報告する。

- 1) 実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称
- 2) 当該認定臨床研究審査委員会による当該特定臨床研究の継続の適否
- 3) 特定臨床研究に参加した研究対象者の数

16.5.2. 先進医療に基づく定期報告

研究代表医師/研究事務局は、当該年 6 月 30 日までに先進医療を実施している保険医療機関を対象とし、前年の 7 月 1 日から当該年 6 月 30 日までの間に行った先進医療の実績について、所定の様式にて当該年 8 月末までに地方厚生(支)局に報告する。

16.6. 研究中止および中断

研究代表医師並びに研究責任医師は、研究自体を中止する場合には、その旨とその理由の詳細を速やかに認定臨床研究審査委員会と厚生労働大臣に報告する。当該臨

床研究の対象者に適切な措置を講じる必要がある。必要に応じて対象者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。また、中止届を提出した場合であっても、臨床研究が終了するまでの間においては、疾病等報告、定期報告等を行うものとする。

なお、中止とは以下のいずれかの理由により、予定より早く研究を終了することを指す。また、中断とは以下の理由が疑われた場合等に、症例登録を一時的に停止することを指す。

- 1) 本試験の目的が達成されたと判断された場合
- 2) 本試験の目的の達成確立が極めて小さいと判断された場合
- 3) 本試験施行中の情報により、本試験の安全性に問題があると判断された場合
- 4) 本試験以外の情報に基づき、本試験の安全性に問題があると判定された場合
- 5) 本試験以外の情報に基づき、本試験の意義が否定された場合
- 6) 症例登録の遅延等により、本試験の完遂が困難と判断された場合

中止となった場合の追跡期間および解析期間は最終登録日を起点として、本試験計画書の記述に従う。

16.7. データの品質管理と品質保証

本試験で収集したデータの正確性、信頼性を確保するため、本試験の品質管理を実施し、その管理記録を記録・保存する。本試験の品質は、16.8 および 16.10 で得られる情報内で、これを保証する。

16.8. モニタリング

本試験でのモニタリングは提出された症例報告書の情報に基づく、中央モニタリングとする。この手順については、本試験のモニタリング手順書に規定する。実施医療機関を訪問してのモニタリングは原則として行わない。研究代表医師は、研究の進捗状況ならびに実施医療機関の研究実施計画書の遵守状況を把握する。実施医療機関の原資料等を確認する必要があるような問題点を特定した場合には、実施医療機関への訪問モニタリングの実施を指示する。

16.9. モニタリングの報告

本試験の進捗状況、登録適格性、安全性、不具合等は、モニタリング定期報告として研究代表医師、実施医療機関の研究責任医師、WJOG の理事会または常任理事会、効果・安全性評価委員会、バスケット試験委員会へ提出する。

また、研究代表医師はモニタリング報告書を認定臨床研究審査委員会へ提出する。実施医療機関の研究責任医師は、実施医療機関の規定に従い、実施医療機関の管理者に対して報告する。

16.10. 監査

本試験の質の確保を目的として、研究代表医師が定める監査担当者による実施医療機関の監査を行う。監査の手順については、本試験の実施に関する監査手順書に規定する。研究責任医師および実施医療機関は、研究に関する記録(カルテ、同意書、画像、検査データ、処方箋等)を直接閲覧に供するものとする。監査報告書は、研究責任医師に提出される。あわせて、研究代表医師にその写しが提出される。必要に応じて、当該情報は他の研究責任医師に提供される。

16.11. 記録の保存

各実施医療機関の管理者、研究責任医師、WJOG は臨床研究法が定める保存すべき臨床研究に係る文書または記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。記録の保存期間は、研究は終了した日から 5 年が経過した日までとし、保管責任者は実施医療機関と研究責任医師とする。

保管期間終了後の記録については各医療機関の定めにより廃棄する。

16.12. データの収集とその保管

研究代表医師において管理する資料およびデータについては、パスワードで保護されたファイルとして研究代表医師のコンピューターに保管され、各実施医療機関の手順に従って、研究代表医師の責任の下保管する。本試験終了後 5 年間または本試験結果の最終公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで厳重に保管し、廃棄する場合は情報の漏洩が起こらないように、紙媒体の場合は機械での裁断や焼却など、電子媒体の場合は復帰できない形でのデータ削除を行う。各研究実施医療機関においても、本試験に関する資料およびデータについては、各実施医療機関の手順に従って、研究代表医師の責任の下、本試験終了後 5 年間または本試験結果の最終公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで厳重に保管する。

試料・情報の提供に関する記録は、原則として研究計画書を提供元で 3 年、提供先で 5 年保存する(ただし、研究実施医療機関において手順が定まっている場合にはその規定に従う)。本試験の情報が将来の医学研究に二次利用される場合には、改めて研究計画書を提出し、二次利用する研究実施医療機関において倫理審査委員会の承認を受ける。

解析結果報告書の作成、研究対象者のデータの取扱い等においては研究対象者の個人情報保護に配慮する。検体番号は、本試験で割り当てられた登録番号を使用する。研究対象者識別は登録番号と識別コードを併記した対応表でのみ可能となる。各研究

実施医療機関において対応表を適切に管理する。試料は各研究実施医療機関において匿名化された状態で愛知県がんセンター薬物療法部および解析機関に送付される。従って、解析機関における試料および診療情報の識別は、登録番号のみで行われ、本試験によって研究代表医師および解析機関が研究対象者個人を特定する情報を入手することはない。研究対象者データのやりとりにおいては、最大限プライバシーを保護する。

16.13. 業務委託先に対する監督

業務委託先に対する監督については、研究代表医師の責務とする。

本試験では、研究事務局、データマネジメント、監査を EP クルーズ株式会社へ委託する。

また、EDC 構築、統計解析を名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部に委託する。委託業務の実施状況等は研究代表医師が業務委託先より定期的な報告等にて確認し、監督する。

16.14. 総括報告書

研究代表医師は、主たる解析結果の内容を総括した総括報告書を作成し、臨床研究法および先進医療に基づく以下の手続きを行う。

16.14.1. 臨床研究法に基づく総括報告

研究代表医師/研究事務局は、主要評価項目書および総括報告書、並びにその概要を作成する。それぞれの作成期限は、主たる評価項目に関わるデータの収集を行うための期間が終了してから 1 年以内、全ての評価項目に関わるデータの収集を行うための期間が終了してから 1 年以内とする。研究代表医師/研究事務局は、主要評価項目報告書および総括報告書、並びにその概要を作成したとき、終了通知書、終了届とともに認定臨床研究審査委員会に提出し、意見を聴く。その後遅延なく、実施医療機関の管理者に提出するとともに、主要評価項目報告書および総括報告書の概要をjRCT に登録し、終了届とともに厚生労働省に提出する。遅延なくとは、当該委員会が意見を述べた日から起算して 1 月以内とする。

16.14.2. 先進医療に基づく総括報告

研究代表医師/研究事務局は、先進医療会議において承認された試験期間もしくは症例登録が終了した場合または試験期間もしくは症例登録が終了していない場合でも試験を終了する場合には、所定の様式を作成し、主要評価項目報告書または総括報告書の概要を添付して、医政局研究開発振興課に速やかに報告する。

16.15. 臨床研究の実施に係る金銭の支払および補償

本試験における補償内容は、原則医療の提供(有害事象の治療)とし、見舞金などの経済的な補償は行わない。健康被害が本試験に因らないと判断された場合でも補償としてではなく、保険診療として有害事象の治療は行うが、いずれの場合も医療費の自己負担については研究対象者の負担とする。ただし、研究代表医師が経済的な補償の対象とすべきであると判断した場合は、本試験に対して加入済みである補償保険の範囲内で対応する。なお、補償の原則は研究対象者の損害賠償請求権の行使を妨げるものではない。

16.16. 臨床研究に関する情報の公表

厚生労働省が整備するデータベース(「JRCT」(Japan Registry of Clinical Trials)という。)に記録し公表する。

16.17. 研究責任医師、実施医療機関の要件

本試験では実施医療機関の要件を以下のように定める。

表 16.15. 先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの(様式第9号)

I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> (消化器・乳腺領域の外科もしくは内科、泌尿器科、腫瘍内科)・不要
資格	要(日本臨床腫瘍学会;薬物療法専門医以上(指導医を含む)、または、日本がん治療認定機構;がん治療認定医以上(教育医を含む))・ <input type="checkbox"/>
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> (5)年以上・不要
当該技術の経験年数	要()年以上・ <input type="checkbox"/>
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者[術者]として()例以上・ <input type="checkbox"/> [それに加え、助手または術者として()例以上・ <input type="checkbox"/>
その他(上記以外の要件)	なし
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> (消化器・乳腺領域の外科もしくは内科、泌尿器科、腫瘍内科)・不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input type="checkbox"/> 不要
	・化学療法の経験を5年以上有する常勤医師が実施責任者または実施者に1名以上含まれている。
他診療科の医師数 注 2)	要・ <input type="checkbox"/>

その他の医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (100床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (11対1看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (内科系医師または外科系医師1名以上、オンコール体制も可)・不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
院内検査(24時間体制)	<input checked="" type="checkbox"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時)	<input checked="" type="checkbox"/> 不要
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 不要
倫理審査委員会の審査体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要(例以上)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他(上記以外の要件、例; 遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	なし
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要(月間または 症例までは、毎月報告)・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要
その他(上記以外の要件)	なし

17. 研究の費用負担

17.1. 研究運営費用

本試験の運営に要する費用は、日本化薬株式会社より資金提供を受ける。また、愛知県がんセンター研究費、厚労科研費(小寺班)も試験運営費用に充てられる。

17.2. プロトコール治療に必要な費用

本試験は臨床研究法および先進医療(先進医療B)制度下で実施しプロトコール治療に必要なネシツムマブは日本化薬株式会社から無償提供を受ける。

本試験は、プロトコール治療に必要な薬剤を除き、通常の健康保険の範囲内で行われ、試験期間中の観察・検査は研究対象者の健康保険が適用される。

18. 利益相反 (Conflict of Interest: COI)に関する事項

18.1. 利益相反の有無

利益相反管理基準および利益相反管理計画書の内容に記載の通りである。

18.2. 利益相反の管理

- 1) 研究責任医師、研究分担医師および統計解析責任者の本試験に関わる者の利益相反については、臨床研究法の定めるところに従う。COIの詳細については別添を参照
- 2) グループ代表者、理事長等、本試験に中心的な役割をもって関わる者の利益相反に関しては、WJOG 倫理委員会が管理する。
- 3) その他、WJOG の効果安全性評価委員会等の委員や、個々の WJOG 臨床研究に関わる WJOG 事務局スタッフの利益相反に関しても同様に WJOG 倫理委員会が管理する。

運営に要する費用の援助者(日本化薬株式会社)は本試験の運営、結果の解釈など研究の根幹に関わるることについては一切関与しない。

19. 試験結果の公表と成果の帰属

19.1. 結果の公表

結果の公表は WJOG 発表規程に従い、学会発表および論文報告を原則とする。

19.2. 知的財産権

本試験の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、試験実施により作成したデータベースファイルおよびそこから得られる帳票類は WJOG に帰属する。

本試験の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、WJOG と実施医療機関の間でその寄与度に応じて分配する。

上記を原則とするものの、正式な内容や詳細は契約書にて定めることとし、内容の変更は妨げない。

19.3. データの二次利用

本試験で得られたデータを統合解析・メタアナリシス等に二次利用することが有益であると WJOG が判断した場合、(常任)理事会の承認のもとに個人情報を除いたデータの二次利用ができるものとする。

19.4. データの提供

試験終了後、規制当局の指示・指導もしくは関係企業などの希望により、匿名化された本試験データおよび帳票類を有償または無償で提供することがある。

20. 研究実施体制

別冊 1 研究実施体制に記載する。

21. 用語の定義

本試験は臨床研究法および先進医療(先進医療 B)制度下で実施する。本書で使用する用語は原則臨床研究法に従う。先進医療制度特有の用語を以下に示す。

用語	定義
保険医療機関	健康保険法をはじめとする医療保険各法の規定により、厚生労働大臣の指定を受けた病院若しくは診療所
申請医療機関	新規技術について、先進医療Bとして保険診療との併用を希望する保険医療機関
協力医療機関	多施設共同で研究を実施する場合において、先進医療 Bに係る協力を 行う医療機関

22. 文献

1. Ren Y, Zheng J, Fan S et al. Anti-tumor efficacy of thelialtinib in esophageal cancer patient-derived xenografts models with epidermal growth factor receptor (EGFR) overexpression and gene amplification. *Oncotarget* 2017; 8: 50832-50844.
2. Zhang L, Yang J, Cai J et al. A subset of gastric cancers with EGFR amplification and overexpression respond to cetuximab therapy. *Sci Rep* 2013; 3: 2992.
3. El Guerrab A, Bamdad M, Kwiatkowski F et al. Anti-EGFR monoclonal antibodies and EGFR tyrosine kinase inhibitors as combination therapy for triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 73618-73637.
4. Fukuoka S, Kojima T, Koga Y et al. Preclinical efficacy of Sym004, novel anti-EGFR antibody mixture, in esophageal squamous cell carcinoma cell lines. *Oncotarget* 2017; 8: 11020-11029.
5. Wang X, Fu R, Hu Y et al. EGFR gene status predicts response and survival benefit in a preclinical gastric cancer trial treating patient-derived xenografts with cetuximab. *Oncol Rep* 2017; 38: 2387-2393.
6. Black PC, Brown GA, Inamoto T et al. Sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitor requires E-cadherin expression in urothelial carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1478-1486.
7. Kato S, Okamura R, Mareboina M et al. Revisiting Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Amplification as a Target for Anti-EGFR Therapy: Analysis of Cell-Free Circulating Tumor DNA in Patients With Advanced Malignancies. *JCO Precis Oncol* 2019; 3.
8. Wang Y, Jiang CQ, Guan J et al. Molecular alterations of EGFR in small intestinal adenocarcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1329-1335.
9. Smyth EC, Vlachogiannis G, Hedayat S et al. EGFR amplification and outcome in a randomised phase III trial of chemotherapy alone or chemotherapy plus panitumumab for advanced gastro-oesophageal cancers. *Gut* 2020.
10. Birkman EM, Algars A, Lintunen M et al. EGFR gene amplification is relatively common and associates with outcome in intestinal adenocarcinoma of the stomach, gastro-oesophageal junction and distal oesophagus. *BMC Cancer* 2016; 16: 406.
11. Higaki E, Kuwata T, Nagatsuma AK et al. Gene copy number gain of EGFR is a poor prognostic biomarker in gastric cancer: evaluation of 855 patients with bright-field dual in situ hybridization (DISH) method. *Gastric Cancer* 2016; 19: 63-73.
12. Dahle-Smith A, Stevenson D, Massie D et al. Epidermal Growth Factor (EGFR) copy number aberrations in esophageal and gastro-esophageal junctional carcinoma. *Mol Cytogenet* 2015; 8: 78.
13. Lin G, Sun XJ, Han QB et al. Epidermal growth factor receptor protein

overexpression and gene amplification are associated with aggressive biological behaviors of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 10: 901-906.

14. Guo K, Wang WP, Jiang T et al. Assessment of epidermal growth factor receptor mutation/copy number and K-ras mutation in esophageal cancer. *J Thorac Dis* 2016; 8: 1753-1763.
15. Jiang D, Li X, Wang H et al. The prognostic value of EGFR overexpression and amplification in Esophageal squamous cell Carcinoma. *BMC Cancer* 2015; 15: 377.
16. Park HS, Jang MH, Kim EJ et al. High EGFR gene copy number predicts poor outcome in triple-negative breast cancer. *Mod Pathol* 2014; 27: 1212-1222.
17. Silva Amancio AM, Cunha IW, Neves JI et al. Epidermal growth factor receptor as an adverse survival predictor in squamous cell carcinoma of the penis. *Hum Pathol* 2017; 61: 97-104.
18. Iida K, Nakayama K, Rahman MT et al. EGFR gene amplification is related to adverse clinical outcomes in cervical squamous cell carcinoma, making the EGFR pathway a novel therapeutic target. *Br J Cancer* 2011; 105: 420-427.
19. Chang H, Yang Y, Lee JS et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene Amplification Predicts Worse Outcome in Patients With Surgically Resected Nonadenocarcinoma Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2019; 20: 7-12.e11.
20. Rakosy Z, Vizkeleti L, Ecsedi S et al. EGFR gene copy number alterations in primary cutaneous malignant melanomas are associated with poor prognosis. *Int J Cancer* 2007; 121: 1729-1737.
21. Ajani JA, Ryan B, Rich TA et al. Prolonged chemotherapy for localised squamous carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer* 1992; 28a: 880-884.
22. Iizuka T, Kakegawa T, Ide H et al. Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial. *Jpn J Clin Oncol* 1992; 22: 172-176.
23. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20: 1506-1517.
24. Kojima T, Shah MA, Muro K et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38: 4138-4148.
25. Koizumi W, Narahara H, Hara T et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *The Lancet Oncology* 2008; 9: 215-221.
26. Kang YK, Kang WK, Shin DB et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-

fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20: 666-673.

27. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naive patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2015; 26: 141-148.

28. Kim GM, Jeung HC, Rha SY et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 518-526.

29. De Vita F, Orditura M, Matano E et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2005; 92: 1644-1649.

30. Oh SY, Kwon HC, Seo BG et al. A phase II study of oxaliplatin with low dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFOX-4) as first line therapy for patients with advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2007; 46: 336-341.

31. Cavanna L, Artioli F, Codignola C et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with metastatic gastric cancer (MGC). *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 371-375.

32. Mohammad HA, Magdy FM, Mahmoud OM. FOLFOX (oxaliplatin and 5 fluorouracil/leucovorin) in patients with untreated metastatic gastric adenocarcinoma Phase II study. *Indian J Cancer* 2011; 48: 460-465.

33. Cohen DJ, Christos PJ, Kindler HL et al. Vismodegib, a hedgehog pathway inhibitor, combined with FOLFOX for first-line therapy of patients with advanced gastric and gastroesophageal junction carcinoma: A New York Cancer Consortium led phase II randomized study. *J Clin Oncol* 2013; 31: suppl; abstr 4011.

34. Shah MA, Cho JY, Tan IB et al. A Randomized Phase II Study of FOLFOX With or Without the MET Inhibitor Onartuzumab in Advanced Adenocarcinoma of the Stomach and Gastroesophageal Junction. *Oncologist* 2016; 21: 1085-1090.

35. Shah MA, Bang YJ, Lordick F et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016.

36. Yoon HH, Bendell JC, Braiteh FS et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial. *Ann Oncol* 2016.

37. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S et al. Phase III Trial in Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma with Fluorouracil, Leucovorin Plus Either Oxaliplatin or Cisplatin: A Study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26: 1435-1442.

38. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T et al. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma. *Int J Clin Oncol* 2017; 22: 905-912.
39. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 974-984.
40. A'Hern RP, Smith IE, Ebbs SR. Chemotherapy and survival in advanced breast cancer: the inclusion of doxorubicin in Cooper type regimens. *Br J Cancer* 1993; 67: 801-805.
41. Gherzi D, Wilcken N, Simes RJ. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 293-301.
42. Takashima T, Mukai H, Hara F et al. Taxanes versus S-1 as the first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (SELECT BC): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 90-98.
43. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108-2121.
44. Schmid P, Rugo HS, Adams S et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 44-59.
45. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914-923.
46. Kaufman PA, Awada A, Twelves C et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015; 33: 594-601.
47. Robson M, Im SA, Senkus E et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523-533.
48. Mead GM, Russell M, Clark P et al. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1998; 78: 1067-1075.
49. Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1050-1055.
50. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1066-1073.

51. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3068-3077.
52. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4602-4608.
53. Powles T, Park SH, Voog E et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 383: 1218-1230.
54. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015-1026.
55. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15: 894-904.
56. Petty RD, Dahle-Smith A, Stevenson DAJ et al. Gefitinib and EGFR Gene Copy Number Aberrations in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2279-2287.
57. Huang J, Fan Q, Lu P et al. Icotinib in Patients with Pretreated Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma with EGFR Overexpression or EGFR Gene Amplification: A Single-Arm, Multicenter Phase 2 Study. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 910-917.
58. Maron SB, Alpert L, Kwak HA et al. Targeted Therapies for Targeted Populations: Anti-EGFR Treatment for EGFR-Amplified Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018; 8: 696-713.
59. Nakamura Y, Sasaki A, Yukami H et al. Emergence of Concurrent Multiple EGFR Mutations and MET Amplification in a Patient With EGFR-Amplified Advanced Gastric Cancer Treated With Cetuximab. *JCO Precis Oncol* 2020.
60. Byeon S, Hong JY, Lee J et al. Use of Gefitinib in EGFR-Amplified Refractory Solid Tumors: An Open-Label, Single-Arm, Single-Center Prospective Pilot Study. *Target Oncol* 2020; 15: 185-192.
61. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 279-286.
62. Herbst RS, Redman MW, Kim ES et al. Cetuximab plus carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab versus carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab in advanced NSCLC (SWOG S0819): a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2018; 19: 101-114.
63. Patel D, Saxena B, Zhou Q et al. Differential induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) against human EGFR-expressing NSCLC cell lines by

necitumumab, cetuximab, and panitumumab. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: e21075-e21075.

64. Kuenen B, Witteveen PO, Ruijter R et al. A phase I pharmacologic study of necitumumab (IMC-11F8), a fully human IgG1 monoclonal antibody directed against EGFR in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1915-1923.

65. Bagchi A, Haidar JN, Eastman SW et al. Molecular Basis for Necitumumab Inhibition of EGFR Variants Associated with Acquired Cetuximab Resistance. *Mol Cancer Ther* 2018; 17: 521-531.

66. Au HJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ et al. Health-related quality of life in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: overall and KRAS-specific results of the NCIC CTG and AGITG CO.17 Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1822-1828.

67. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Jama* 2003; 290: 2149-2158.

68. de Marinis F, Pereira JR, Fossella F et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 30-36.

69. Wu YL, Fukuoka M, Mok TS et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study. *Lung Cancer* 2013; 81: 280-287.

70. Janni W, Alba E, Bachelot T et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+ , HER2- advanced breast cancer: Tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 169: 469-479.

71. Shitara K, Doi T, Dvorkin M et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1437-1448.

72. Kang YK, Boku N, Satoh T et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461-2471.

73. Zaanan A, Gauthier M, Malka D et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer* 2011; 117: 1422-1428.

74. Overman MJ, Adam L, Raghav K et al. Phase II study of nab-paclitaxel in refractory

small bowel adenocarcinoma and CpG island methylator phenotype (CIMP)-high colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 139-144.

75. Koyama T, Chen H. Proper inference from Simon's two-stage designs. *Stat Med* 2008; 27: 3145-3154.

23. 研究計画書改訂履歴

2021年7月22日 WJOG 理事会承認 Ver1.0

2021年9月10日 Ver1.1 作成

資料15

(先進医療A・先進医療B)
(申請医療機関・協力医療機関)

先進医療技術の名称	EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法		
実施医療機関の名称	名古屋大学医学部附属病院		
特定機能病院の承認有無	<input checked="" type="checkbox"/> (平成7年2月1日承認) ・ 無		
管理者の役職及び氏名	病院長 小寺 泰弘		
病 床 数	1,080 床		
実施責任医師	所属部署及び役職	消化器外科二 診療科長	
	氏 名	小寺 泰弘	
	電 話 番 号	052-744-2232	FAX 052-744-2255
	E - m a i l	ykodera@med.nagoya-u.ac.jp	
事務担当者	所属部署及び役職	経営企画課 研究支援係	
	氏 名	高橋 知里	
	電 話 番 号	052-744-2946	FAX 052-744-2881
	E - m a i l	iga-rinsyou4@adm.nagoya-u.ac.jp	
被験者等への同意	手 続	文書をもとに口頭による説明を行い、文書で同意を得る	
	説 明 事 項	別添の同意説明文書のとおり	
補 償	補 償 の 有 無	補償金 有・ <input type="checkbox"/> 無	医療費 有・ <input type="checkbox"/> 無
	保険への加入の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 有 ・ 無	
	その他の措置の内容	健康被害に対して保険診療の範囲で最善の医療を提供する	
実施科及び実施体制 (協力医療機関を含む。)	先進医療実施届出書様式第2号のとおり		
試験実施計画書 (プロトコール)	先進医療実施届出書様式第3号のとおり		
倫理委員会の名称及びID	愛知県病院事業庁愛知県がんセンター臨床研究審査委員会 (CRB4200002)		
倫理委員会の承認日	2021年 11月 15日		
臨床研究法又は再生医療等安全性確保法の適用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 臨床研究法 ・ 再生医療等安全性確保法 ・ 無		
j R C T 登 録 I D 番 号			
備 考	宣誓書、文献を添付します		

上記のとおり、申請します。

年 月 日

医療機関の所在地 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65番地

医療機関の名称 名古屋大学医学部附属病院

開設者の役職及び氏名 病院長 小寺 泰弘

厚生労働大臣 殿

先進医療の実施診療科及び実施体制

(先進医療技術名：EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・

尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法)

1. 申請医療機関

医療機関名	名古屋大学医学部附属病院		
実施診療科名	消化器外科（消化器外科二）		
常勤医師数	720人	病床数	1,080床
実施科の常勤医師数	55人	実施科の病床数	55床
当直体制	各分野 夜間1名配置、休日の昼間1名配置		
医療安全対策	医療の質・安全管理部部长：長尾 能雅教授 医療の質向上と安全推進委員会を毎月1回定期開催し、医療事故の防止及び医療安全推進に関する事項、医療上の紛争処理に関する事項、医療の質向上に関する事項について審議をおこなっている。		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任医師	消化器外科	診療科長	小寺 泰弘	34年	0年
実施者	消化器外科	医師	田中 千恵	21年	0年
	消化器外科	医師	神田 光郎	18年	0年
	消化器外科	医師	清水 大	15年	0年
	消化器外科	医師	中西 香企	10年	0年

2. 調整医療機関

該当なし

3. 協力医療機関（予定）

愛知県がんセンター、聖マリアンナ医科大学病院、国立がん研究センター東病院、虎の門病院、埼玉県立がんセンター、静岡県立静岡がんセンター、京都大学医学部附属病院、広島大学病院、九州がんセンター、慶應義塾大学病院、近畿大学病院

4. 倫理委員会の構成員及び承認年月日

臨床研究法適用のため記載対象外

先進医療の実施計画

1. 先進医療技術の名称

EGFR遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法

2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について

①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）

医療機器名	製造販売業者名及び連絡先	型式	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）

②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品

（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号（16桁）	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当（注2）
ポーター ーザ点滴 静注液 （ネシツ ムマブ）	日本化薬株 式会社 東京都千代 田区丸の内 二丁目1番 1号 03-6731- 5454	800mg /50mL	30100AMX 00019	切除不能な進行・再発 の扁平上皮非小細胞肺 癌	適応外

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売業者名及び連絡先	規格	医薬品医療機器法承認又は認証番号	医薬品医療機器法承認又は認証上の適応（注1）	医薬品医療機器法上の適応外使用の該当

			(16桁)		(注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
ポートルーザ点滴静注液	なし

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用方法等

第1日と第8日にネシツムマブ 800 mg を点滴静注し、21 日間を 1 コースとして繰り返す。第 15 日は休薬する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

<input checked="" type="checkbox"/>	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注1) 医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注2) 医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

2-2. 海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

承認年月：2015 年 11 月

効能又は効果：肺扁平上皮癌

ゲムシタビン及びシスプラチン併用において、転移を有する肺扁平上皮癌患者に対する一次治療に適用される。

欧州での薬事承認の状況

承認年月：2016 年 2 月

効能又は効果：

ゲムシタビン及びシスプラチン化学療法との併用において、以前に同疾患に対して化学療法を

受けたことのない成人の局所進行又は転移を有する EGFR 陽性肺扁平上皮癌患者に適用される。

2-3. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品の入手方法及び管理方法

他者からの提供の有無：(・ 無)

(有の場合) 提供者名及び連絡先：

日本化薬株式会社 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

入手及び管理方法の詳細：

本試験で使用する医薬品は日本化薬株式会社から無償提供を受ける。

管理方法は、「本試験薬の管理に関する手順書」参照。

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：EGFR増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がん

効能・効果：EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんの予後は不良であり、がん種毎の標準治療のみでは予後改善は不十分である。EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対するネシツムマブの有効性に関する報告は、扁平上皮非小細胞肺癌におけるゲムシタピン+シスプラチンへのネシツムマブの上乗せ効果が EGFR 増幅陽性例で高く、陰性例では乏しいことのみであるが、他の抗 EGFR 抗体薬による有効例の報告が非臨床・臨床ともに癌種横断的に複数ある。本試験でネシツムマブの有効性が示されれば、予後不良な EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんの予後改善に寄与する可能性がある。

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんの予後とネシツムマブの有効性

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんは増幅陰性例に比べて予後不良であることはがん種横断的に再現性があり[1-6]、後述するがん種毎の標準治療のみでは予後改善は不十分である。EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんの頻度は低いものの（食道 4%、胃 2%、尿路上皮 4%、乳腺 4%）[7]（食道と胃は SCRUM-Japan データベースの日本人頻度）、日常臨床で遺伝子パネル検査が実施される本邦では、EGFR 遺伝子増幅陽性であること、また予後不良であることが判明する。EGFR 遺伝子増幅はがん化、増殖に関わること、EGFR 阻害薬が抗腫瘍効果を示し治療標的となり得ることが非臨床データで報告されている[8]ことから、がん種毎とは異なる EGFR 遺伝子増幅を標的とした治療開発が望まれる。

ネシツムマブは IgG1 モノクローナル抗体であり、EGFR の細胞外ドメイン III に対して高い親和性により結合することでリガンド結合が引き起こす EGFR リン酸化を無効化し、下流シグナル伝達を阻害することで抗腫瘍効果を呈することが複数がん種の細胞株やゼノグラフトモデルにおいて示されている[9, 10]。ネシツムマブはゲムシタピン及びシスプラチンとの併用において EGFR 遺伝子増幅の有無に関わらず扁平上皮非小細胞肺癌において薬事承認されているが、ゲムシタピン+シスプラチンへのネシツムマブの上乗せ効果は、EGFR 増幅陽性例で高く、陰性例では乏しいことが第 III 相試験のサブグループ解析で示されており、ネシツムマブは EGFR 遺伝子増幅陽性例に有効であることが示唆される[11]。

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対する他の抗 EGFR 抗体薬(セツキシマブ、パニツムマブ)の有効性

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対する抗 *EGFR* 抗体薬の有効性を示唆する非臨床、臨床データが複数報告されている。

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに関する非臨床データとしては、食道扁平上皮がん細胞株においてセツキシマブやパニツムマブの抗腫瘍効果を認めること [12]、胃腺がんの PDX モデルにおいてセツキシマブが抗腫瘍効果を認め、増幅陰性例では抗腫瘍効果を認めないこと [13]、トリプルネガティブ乳がん細胞株においてセツキシマブとパニツムマブが抗腫瘍効果を認めたこと [14]、尿路上皮がん細胞株においてセツキシマブによる抗腫瘍効果を認め、増幅陰性例では抗腫瘍効果を認めなかったこと [15] が報告されている。

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに関する臨床データとしては、胃腺がん/食道腺がんに対するセツキシマブ単独療法で 3 例中 CR と PR 各 1 例の 2 例 (67%) に奏効 [16]、胃腺がんに対してセツキシマブ単剤療法開始後に PET-CT で多発骨転移の FDG 取り込み低下が得られた 1 例 [17]、食道胃接合部腺がんと乳がんに対してセツキシマブ+エルロチニブが有効であった各 1 例 [7] の報告がある。また、大腸がんに対するセツキシマブもしくはパニツムマブの奏効割合 (89% vs. 5%) [18]、扁平上皮非小細胞がんに対するカルボプラチン+パクリタキセル±ベバシズマブへのセツキシマブの全生存期間における上乗せ効果 (HR 0.58, $p=0.007$) [19] が *EGFR* 遺伝子増幅陽性例で高いことが報告されている。

以上より、がん種横断的に *EGFR* 遺伝子増幅陽性例に対し抗 *EGFR* 抗体薬の有効性が期待され、予後不良な同対象の予後改善への寄与が期待される。

対象がん種に対する標準治療と開発対象

食道がん： 1 次治療は 5-FU+シスプラチン+ペムブロリズマブが標準治療、2 次治療はパクリタキセル、ドセタキセルもしくは BSC がみなし標準治療である。以上より、切除不能食道がんは 2 次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、1 レジメン以上に不応・不耐となった切除不能食道がんを本試験の対象とする。

HER2 陰性胃がん： 1 次治療は 5-FU+レボホリナート/カペシタビン/S-1+オキサリプラチン+ニボルマブ、2 次治療はパクリタキセル+ラムシルマブが標準治療である。3 次治療はトリフルリジン・チピラシルが標準治療であるが、奏効割合は低い。以上より、HER2 陰性切除不能胃がんは 3 次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、2 レジメン以上に不応・不耐となった切除不能胃がんを本試験の対象とする。

小腸がん： ランダム化比較試験が行われていない。1 次治療は FOLFOX がみなし標準治療であり、2 次治療以降の標準治療はない。標準治療のない固形がん (小腸がん含む) は 1-2 次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、1 レジメン以上に不応・不耐となった切除不能小腸がんを本試験の対象とする。

HER2 陰性乳がん： 1 次治療はアントラサイクリン系またはタキサン系抗悪性腫瘍薬が標準治療である。しかし、それらの薬剤は周術期化学療法で使用されている症例が多く、その場合は S-1、カペシタビン、エリブリン、PD-L1 陽性例ではアテゾリズマブ+ナブパクリタキセルが標準治療であるが、奏効割合が低い薬剤が多い。ホルモン受容体陽性例は、内分泌療法不応後に前述の化学療法が選択される。以上より、HER2 陰性切除不能乳がんはアントラサイクリン・タキサン既治療例が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、アントラサイクリン・タキサン治療歴のある (ホルモン受容体陽性例は内分泌療法も含む) HER2 陰性切除不能乳がんを本試験の対象とする。

尿路上皮がん：1次治療はゲムシタビン+シスプラチンでSD以上が得られればアベルマブ維持療法を行うことが標準治療である(90%以上の症例が該当)。ゲムシタビン+シスプラチン初回PD例の2次治療はペムプロリズマブが標準治療である。以上より、切除不能尿路上皮がんは2次治療以降が新規薬剤単剤開発の対象と認識されているため、1レジメン以上に不応・不耐となった切除不能尿路上皮がんを本試験の対象とする。

本試験におけるEGFR遺伝子増幅陽性固形がんに対する治療開発

以上より、EGFR遺伝子増幅陽性例に対する抗EGFR抗体薬は臓器横断的に有効性が期待される。本邦既承認の抗EGFR抗体薬は、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブの3剤である。ネシツムマブはEGFR発現細胞において抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性を持つ点がパニツムマブに対する長所であり[20]、完全ヒト抗体であることから注入に伴う反応の出現頻度が低く、かつ前投薬が不要である点がセツキシマブに対する長所である[9]。また、非臨床試験において、セツキシマブやパニツムマブ不応時に出現するEGFR S468R/S492R変異を獲得した細胞にセツキシマブよりネシツムマブがより結合できる可能性が示唆されること、またその他複数の耐性機序としてのEGFR獲得変異を有する細胞においても同様の結果であったことが示された[21]。セツキシマブとパニツムマブの長所を共に有し、セツキシマブやパニツムマブ不応時の獲得耐性変異克服の可能性が示唆されることから、より有効性、安全性が優れることが期待されるネシツムマブを選択した。

4. 予測される安全性情報

本邦で行われた切除不能固形がんに対するネシツムマブの第1相試験における有害事象発生割合(本試験と同様の投与量、投与スケジュールのコホートに限る、N=6)を示す。Grade3以上の有害事象は認めなかった。Grade1-2の有害事象は、皮膚乾燥(83%)、頭痛(67%)、掻痒(50%)、発熱(50%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群(50%)、ざ瘡様皮疹(50%)、食欲不振(50%)、悪心(50%)、皮疹(33%)、口腔粘膜炎(33%)、顔面紅潮(33%)、低マグネシウム血症(33%)、嘔吐(33%)であった[22]。これらは、抗EGFR抗体薬単剤で薬事承認されているセツキシマブやパニツムマブで皮膚毒性、消化器毒性、低マグネシウム血症が発現すること同様であり、かつ発現頻度は同程度である。また、Infusion reactionや間質性肺疾患が発現する可能性があるものの、ネシツムマブ添付文書による発現頻度は1.1%と0.6%であり、まれな有害事象と考えられる。本試験でも主に皮膚毒性、消化器毒性、低マグネシウム血症が発現することが予測されるが、それらの頻度および重篤度は認容かつ管理可能な範囲内であることが推測される。

5. 被験者の適格基準及び選定方法

候補症例の中で、以下のすべての適格基準を満たし、かつ以下のすべての除外基準に該当しない症例を本試験の対象とする。

【適格基準】

- 1) 本試験登録前に試験内容の十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている
- 2) ctDNA解析のための血液採取に関して、十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られている
- 3) 同意取得時の年齢が20歳以上である
- 4) 組織学的もしくは細胞学的に食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんと診断されている
- 5) 腫瘍検体を用いてFoundationOne CDxもしくはNCCオンコパネルシステムにより、もしくは

は血液検体を用いて FoundationOne Liquid CDx もしくは Guardant360*により EGFR 遺伝子増幅陽性と診断されている。

ただし、FoundationOne CDx と Guardant360 については EGFR 遺伝子増幅陽性と報告された場合でも、以下の基準も満たす必要がある。

FoundationOne CDx: copy number ≥ 8 (equivocal と判定される、 $8 >$ copy number ≥ 6 は不適格)

Guardant360: plasma copy number ≥ 4 (plasma copy number < 4 は不適格)

*Guardant360 は保険収載された後に対象とする

- 6) EGFR (増幅除く)、RAS、BRAF、MAP2K、ERBB2 に遺伝子異常を有さない
- 7) 切除不能な進行・再発の食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんである
- 8) 症状を有する中枢神経系 (脳、脊髄、髄膜) への転移がない
- 9) RECIST ガイドライン version 1.1 に基づく測定可能病変を有する
- 10) 標準治療に不応もしくは不耐である。
食道・小腸・尿路上皮がん: 少なくとも 1 レジメン以上に不応・不耐
胃がん: 少なくとも 2 レジメン以上に不応・不耐
ホルモン受容体陰性乳がん: アンスラサイクリンとタキサンの治療歴がある
ホルモン受容体陽性乳がん: ホルモン療法不応かつアンスラサイクリンとタキサンの治療歴がある
- 11) ECOG Performance Status が 0 または 1 である
- 12) 3 ヶ月以上の生存が期待される
- 13) 登録前 7 日以内の最新の検査値 (登録日の 1 週間前の同一曜日は可) が、以下のすべてを満たす。ただし、登録用の血液検査前 7 日以内に輸血や G-CSF 投与的がないことが必要である (輸血、G-CSF と同一曜日の検査値は可)。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移を有する場合は $\leq 200 \text{ IU/L}$)
 - ⑥ ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移を有する場合は $\leq 200 \text{ IU/L}$)
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ 、ただし血清クレアチニン $> 1.5 \text{ mg/dL}$ でもクレアチンクリアランス (CCr) $\geq 40 \text{ mL/min}$ を満たせば適格とする

【除外基準】

- 1) 活動性の重複がん※1 を有する
※1 重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が 3 年以内の異時性重複がんであり、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内がん) もしくは粘膜内がん相当の病変、基底細胞がん、Stage I の有棘細胞がん、表在性膀胱がん、全身治療を必要としない非転移性前立腺がんを有する患者は、活動性の重複がんに含まないこととする
- 2) 処置を要する局所の感染症または全身性の活動性感染症を有する
- 3) 臨床上問題となる精神疾患により本試験への登録が困難と判断される
- 4) 以下の合併症を有する
 - ① 腎不全

- ②肝不全
- ③間質性肺炎/肺線維症
- ④不安定狭心症（最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）の合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往
- ⑤その他、担当医師が重篤と判断する合併症
- 5) HER2陽性であることが判明している（HER2検査未施行でも不適格としない）
 - 胃がん・乳がん：HER2検査必須（HER2陰性のみ適格）
 - 食道がん・小腸がん・尿路上皮がん：HER2検査未施行でも不適格としない
- 6) EGFR阻害薬の投与歴がある
- 7) 重篤な過敏症の既往を有する
- 8) 本試験への登録前の規定の期間内に以下のいずれかの治療を受けている
 - 登録前2週間以内に前治療（化学療法、分子標的治療薬、抗体療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法）を受けた
 - 登録前2週間以内に大手術（リンパ節生検、針生検、ポート留置等の小手術は該当しない）を受けた
- 9) 妊婦、授乳婦、現在妊娠している可能性がある女性、または避妊する意思がない男女
- 10) その他、担当医師が不適当と判断した症例

6. 治療計画

6.1. 試験の種類

多施設共同第II相バスケット試験

6.2. 症例毎の試験の進め方

(1) 同意取得

研究責任医師および研究分担医師は、患者の登録の前に、説明文書を用い十分な説明を患者本人に対して行う。また、患者および家族に対して質問する機会と研究に参加するか否かを判断するための十分な時間を与える。患者が本試験の内容を十分理解したことを確認した後、患者本人の自由意思による研究参加の同意を文書により取得する。研究責任医師および研究分担医師は、記名押印または署名し、同意書の写しを患者に速やかに手渡す。

(2) 適格性確認

研究責任医師および研究分担医師は、「5. 被験者の適格基準及び選定方法」に記載したすべての適格基準を満たし、かつすべての除外基準に該当しないことを確認する。

(3) 症例登録

担当医師または協力者は、インターネット経由で本試験のWEB登録システム（REDCap）にアクセスする。登録システムの指示に従い必要な情報を入力し、登録する。登録結果として、症例番号を入手する。登録はメンテナンス時を除き、24時間受付可能である。

(4) 試験薬投与、試験治療終了後

「6.6.2. 投与スケジュール」に記載した治療スケジュールに従い試験薬を投与する。治療の継続は、「6.6.3. 各コース投与基準と治療変更基準」に記載の基準に従い治療継続の可否を判断する。試験薬投与期間中、終了後の診察、検査については、以下のスタディーカレンダーに従い実施する。

スタディーカレンダー

	治療開始前			プロトコール治療中*1 (1 コース 21 日間)				試験 治療 終了時	試験 治療 終了後
				1 コース		2 コース 以降			
Day	治療 開始 28 日 以内	治療 開始 21 日 以内	登録 7 日 以内	Day 1	Day 8	Day1	Day 8	終了時	
身長・体重			○						
ECOG PS			○	○	○	○	○	○	○
理学所見 (有害事象を含む)			○	○	○	○	○	○	●
血液学的検査、生化学*2			○	○	○	○	○		
胸部/腹部/骨盤部 CT 検査	○					□			■
12 誘導心電図	○								
バイオマーカー採血		○				○		○	
後治療									○
転帰調査									○

○：実施

●：プロトコール治療最終コース開始日を Day1 として Day30 まで。Day30 までに後治療を開始した場合は、その開始日まで。

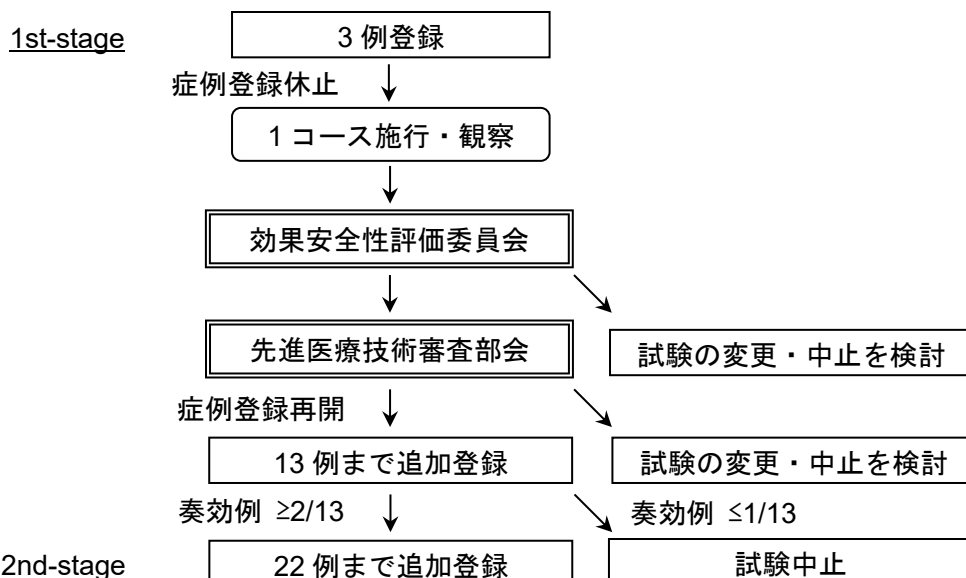
□：8 週間±2 週間おきに実施

■：無効以外の理由でプロトコール治療終了となった場合は 8 週間±2 週間おきに実施

*1：1 コース Day8 以降の許容範囲:-2 日~+3 日

*2：投与前日~投与前に実施

6.3. 試験の全体像



【初期安全性の評価】

- 本試験では、本対象に対するネシツムマブの安全性を確認するために、登録初期3例において、1コース終了時点（2コース開始直前）の初期安全性を評価する。
- 臨床研究中核病院、臨床研究品質確保体制整備病院、国家戦略特区区内における先進医療の特例を利用可能な医療機関で初期3例を登録する。
- 登録初期3例全例が1コースを終了した時点で、WJOG 効果安全性評価委員会に評価・議論（メールベース）を求める。
- 効果安全性評価委員会で審議された結果を先進医療技術審査部に報告し、先進医療の継続可否について評価を受ける。
- 先進医療技術審査部により登録初期3例の評価が終了するまで、症例登録を一時中断する。

効果安全性評価委員会が安全性評価を行うための評価基準

- 1) 発熱性好中球減少症
- 2) 7日以上続く Grade 4 の好中球減少
- 3) Grade 4 の血小板減少または医師の判断により血小板輸血が施行された場合
- 4) プロトコル治療と因果関係がある Grade 3 以上の非血液毒性
ただし、血糖値、電解質、アルブミン、ALP、 γ GTP の臨床検査値異常や支持療法によりコントロール可能な悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、疲労、末梢性運動/感覚ニューロパチー、皮膚障害は除く
- 5) 有害事象のため、2コース目 Day1 開始予定日より15日以上（開始予定日を含まない）延期を要する

【1st-stage の評価】

- 本試験では、Simon' s Two-Stage design (Minimax 法) を用いて必要症例数を算出し、1st-stage, 13例、2nd-stage, 6例、不適格例を考慮して目標症例数を22例とする。登録初期3例は1st-stage の13例に含まれる。
- 1st-stage で適格例13例中2例以上の奏効例が認められれば2nd-stage に進む。なお、1st-stage における適格例数が、同意取得等の理由でやむを得ず13例以外となった場合は、Minimax 法において expected sample size が最小となる場合の必要奏効例数を求め、それ以上の奏効例が認められれば2nd-stage に進む。
- 適格例13例が登録された時点で、有効性評価が終了するまで症例登録を一時中断するが、13例目の登録時点で2例以上の奏効例が認められている場合は症例登録を中断しない。

【1st~2nd stage の評価】

- 1st~2nd stage で適格例19例中5例以上（22例全例が適格の場合は6例以上）の奏効例が認められれば、ネシツムマブは EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸がんに対して有効であると判断する。ただし、開発を継続すべき有効集団は、TR 研究結果も含めて判断する。

6.4. 試験期間

試験期間：先進医療告示より2年6か月

登録期間：先進医療告示より1年6か月

追跡期間：最終症例登録日より6か月

解析期間：追跡期間終了後6か月

6.5. プロトコール治療終了基準

1) プロトコール治療無効*と判断した場合

*プロトコール治療無効：RECIST verion1.1の基準で progressive disease と判定もしくは臨床的に明らかな増悪と判定

2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

(i) Grade4 の非血液毒性※が認められた場合

ただし、以下の有害事象を除く

ALP、 γ -GTP、高血糖、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症

(ii) Grade2 以上の肺臓炎が認められた場合

(iii) Grade3 以上の infusion related reaction が認められた場合

(iv) 最終投与日から43日以上、次の投与を延期する必要があるが生じた場合。ただし、祝祭日による遅延は許容する。

(v) 3回目の減量が必要となった場合

(vi) 担当医師または研究責任医師が安全性を考慮し、プロトコール治療を継続できないと判断した場合

3) 研究対象者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

(i) 有害事象との関連が否定できない理由により中止を希望した場合

(ii) 有害事象との関連のない理由により中止を希望した場合

(iii) 同意を撤回した場合

4) プロトコール治療中に死亡した場合

5) プロトコール治療の効果が得られ、治癒を目的とした手術や放射線療法を施行する場合

6) 登録後、不適格が判明しプロトコール治療続行が研究対象者の不利益になると判断された場合

7) プロトコール治療期間中の何らかの事情による転院

※非血液毒性

CTCAE v5.0-JCOGにおける「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象

6.5.1. プロトコール治療完了の定義

本試験ではプロトコール治療終了基準に該当しない限りプロトコール治療は継続される。ただし、プロトコール治療開始から2年でプロトコール治療を完了とする。

6.5.2. 同意撤回に関する注意

試験参加の同意を得た後、研究対象者本人から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコル治療継続の拒否（下記①）とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに本試験のデータセンターに連絡すること。

データセンターは②同意撤回の場合は、以降のプロトコルに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該研究対象者のデータをデータベースから削除する。

① 研究対象者拒否：以降のプロトコル治療継続の拒否（フォローアップは続ける）。

② 同意撤回：研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコルに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。

③ 全同意撤回：研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

6.6. 試験治療の投与方法

6.6.1. 使用薬剤情報

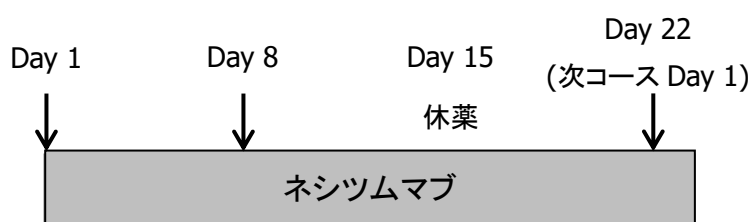
一般名： ネシツムマブ

商品名： ポートラーザ

剤型・用量： 注射剤・800mg 1瓶

ネシツムマブは、本試験対象に対して「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）」上、適応症として承認されておらず保険が適用されない。そのため、本試験では先進医療（先進医療B）制度の下での試験となる。このため、予め締結した契約に基づいて、日本化薬株式会社より無償提供を受けて使用する。薬剤の入手方法・手順は別途「本試験薬の管理に関する手順書」に定める。

6.6.2. 投与スケジュール



- ネシツムマブ：800 mg（固定量）を day1, 8（day 15 は休薬）

上記を3週間毎に繰り返す。

6.6.3. 各コース投与基準と治療変更基準

投与中止、休止には有害事象を基準とし、投与量の変更には有害反応を基準とする。

用語の定義は以下の通りとする。

中止：再開しない途中終了

休止：再開可能性がある、一時的中断

休薬：プロトコール治療として計画された休薬（各コース Day15）

6.6.4. 1 コース目 Day8 以降の投与基準

【コース開始基準】

- ① 1 コース目 Day8 以降は、投与日または投与前日に、以下の基準をすべて満たすことを確認後に当該コースを開始する。
- ② 「表 6.6.4-1 投与継続基準」を 1 項目でも満たしていない場合は、投与を延期し、「表 6.6.4-1 投与継続基準」をすべて満たすことを確認した後に投与を開始する。
- ③ 1 コース Day8 以降は、祝祭日や研究対象者都合により-2 日～+3 日の範囲で投与日を変更できる。投与日変更の次投与は、前投与で変更された投与日を起点として、変更された投与日がコースの Day1 であれば 7 日（-2 日～+3 日）後、Day8 であれば 14 日（-2 日～+3 日）後に投与する。
- ④ ネシツムマブの最終投与日から 43 日以上、次の投与が行えない場合は、「6.5. プロトコール治療終了基準」に該当するため、プロトコール治療を終了する。
- ⑤ 担当医師が安全性を考慮して延期が必要と判断した場合は延期できる。

表 6.6.4-1 投与継続基準

項目	コース開始基準（すべて満たす）
皮膚障害 （ざ瘡様皮疹、皮膚乾燥、爪囲炎）	≤Grade2
低マグネシウム血症*	≥0.9mg /dL（≤Grade2）
注入に伴う反応** （infusion related reaction）	≤Grade2（前コース投与時）
肺臓炎	Grade0
その他	担当医が安全性を考慮して延期が必要と判断した場合は延期できる（症例報告書に理由を記載）

*ネシツムマブによる Grade1-2 の低マグネシウム血症が出現した場合

血清マグネシウム濃度 正常上限未満～1.5mg /dL 未満を目安に、「6.7.1. 推奨される併用療法・支持療法」を参考に、マグネシウム補充療法を行う。

**ネシツムマブによる Grade1-2 の注入に伴う反応が出現した場合

【出現時の対応】

「6.7.1. 推奨される併用療法・支持療法」を参考に、投与速度の減速や投薬を行う。

【次コース以降の対応】

「6.7.1. 推奨される併用療法・支持療法」を参考に、投与速度の減速や前投薬を強化すれば、ネシツムマブの次コース投与継続が可能である。

1 コース目 Day8 以降 減量/休止/中止基準

【ネシツムマブの減量/休止/中止基準】

- ① 前回の投与において以下の有害反応が認められた場合は、「表 6.6.4-2 ネシツムマブの減量/中止基準」に従い、次の薬剤投与の休止あるいは中止、次コースからの各薬剤の減量を「表 6.6.4-3 ネシツムマブの用量レベル」に従い行う。
- ② 一旦減量した薬剤の再増量（レベルを上げる）は行わない。また、一旦投与を中止した薬剤の再投与は行わない。
- ③ 各薬剤との因果関係がない有害事象が発生しても減量や中止は行わない。
- ④ ネシツムマブを3段階減量する必要がある場合には、「6.5. プロトコール治療終了基準」に該当するため、プロトコール治療を終了する。
- ⑤ 担当医師が安全性を考慮して減量/休止が必要と判断した場合は減量/休止できる。

表 6.6.4-2 ネシツムマブの減量/中止基準

有害事象名	減量/中止基準	有害事象出現回数	減量/中止基準
皮膚障害 (ご瘡様皮疹、皮膚乾燥、 爪囲炎)	Grade 3	1回目	減量しない
		2回目以降	-1レベル減量
	Grade 4	1回目	中止
注入に伴う反応** (infusion related reaction)	Grade 3 or 4	1回目	中止
肺臓炎	Grade 1	2回目	中止
	Grade 2-4	1回目	中止

表 6.6.4-3 ネシツムマブの用量レベル

用量設定	初回基準量	レベル-1	レベル-2
ネシツムマブ	800 mg/body	600 mg/body	400 mg/body

6.7. 併用療法および支持療法

6.7.1. 推奨される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が強く推奨される。行わなくてもプロトコール不適合とはしない。

①皮膚障害の予防

皮膚障害の予防として、テトラサイクリン系抗菌薬（ミノサイクリン）やマクロライド系抗菌薬（クラリスロマイシン）の内服、保湿剤（ヘパリン類似物質）の塗布（特に、顔面、頸部、

前胸部、背部、手足)を行う。

ただし、テトラサイクリン系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬のいずれにも過敏症の既往歴を有する場合は、抗菌薬の内服は必須としない。

(処方例)

- ・ミノサイクリン 100mg/日 もしくは クラリスロマイシン 400mg/日 内服
- ・保湿剤 ヘパリン類似物質 (特に、顔面、頸部、前胸部、背部、手足)

②皮膚障害の治療

皮膚障害出現時は、上記に記載した抗菌薬と保湿剤継続に加え、ステロイド含有軟膏 (顔面・頸部: ロコイド®など medium rank、体幹・四肢: マイザー®など very strong rank) などの適切な処置を行うことが推奨される。Grade3 以上は皮膚科専門医の受診が勧められる。

(処方例)

- ・ミノサイクリン 100mg/日 もしくは クラリスロマイシン 400mg/日 内服
 - ・保湿剤 ヘパリン類似物質 (特に、顔面、頸部、前胸部、背部、手足)
 - ・ステロイド含有軟膏
 - 顔面・頸部: ロコイド®など medium rank
 - 体幹・四肢: マイザー®など very strong rank
- 1日2回 塗布

③低マグネシウム血症

血清マグネシウム濃度の 1.5mg /dL 未満への低下を目安として、マグネシウムの点滴静注による補充をネシツムマブ投与日に行う。

(処方例)

硫酸 Mg 補正液 1mEq/mL 20mL+生理食塩水 100mL 60 分かけて点滴静注

④ネシツムマブによる infusion related reaction

以下の表に従い、対応することを推奨する。

表 6.7-4infusion related reaction の発現当日の対処方法

Grade	発現当日の対処方法
Grade 1	投与速度を50%に減速する。 Grade0に回復するまで投与を中断し、回復後に投与速度を50%に減速して再開してもよい。 投与を中断した際、抗ヒスタミン薬 (例: ネオレスタール®10mg) + ステロイド静注薬 (例: ソル・コーテフ®) 100mgを投与してもよい。
Grade 2	Grade1以下に回復するまで投与を中断する。 投与を中断した際、抗ヒスタミン薬 (例: ネオレスタール®10mg) + ステロイド静注薬 (例: ソル・コーテフ®) 100mgを投与する。 回復後に投与速度を50%に減速して再開する。
Grade 3 or 4	直ちに投与を中止し、再投与しない。 投与を中断した際、抗ヒスタミン薬 (例: ネオレスタール®10mg) + ステロイド静注薬 (例: ソル・コーテフ®) 100mgを投与する。 必要に応じて、エピネフリン0.3mg~0.5mg (1000倍希釈で0.3~

0.5mL) を大腿前外側 (外側広筋) に筋注する。

ネシツムマブによる infusion related reaction が出現した場合、次コースより以下のように対応する。

- (1) 投与速度: 50%に減速する
- (2) 以下の前投薬を投与することを推奨する。

(処方例)

抗ヒスタミン薬 (例: ネオレスタール®10mg) +デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (デキサート®) 6.6mg

なお、上記前投薬でも Grade1-2 の infusion related reaction が出現する場合は、

抗ヒスタミン薬 (例: ネオレスタール®10mg) +デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム (デキサート®) 6.6mg+ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム (ソル・コーテフ®) 500mg

④ HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体陽性例に対する対応

B型肝炎治療ガイドライン (日本肝臓学会編) を参照し適切な処置とモニタリングを行う。

その他、有害事象に対する処置 (発現した事象に対する予防的使用は可)、合併症に対する処置 (試験登録前より施行しているもの) は原則として併用可能である。

6.7.2. 許容されない併用療法・支持療法

- 1) プロトコール治療以外の抗がん剤
- 2) 治験薬および未承認薬
- 3) 安全性、有効性評価に影響を及ぼすその他の療法 (放射線療法※1、ステロイド以外のホルモン療法、免疫療法、がんに対する手術療法、温熱療法等)。

※1 治癒を目的とした放射線療法を施行する場合は、プロトコール治療終了基準に該当する。症状緩和を目的とした放射線療法を施行する場合は、プロトコール治療との同時併用は不可。プロトコール規定範囲内でプロトコール治療を休止して施行することは可。

6.8. 後治療

プロトコール治療終了後の治療は規定しない。

7-1. 有効性及び安全性の評価

【主要評価項目】

・客観的奏効割合 (Objective response rate: ORR)

①腫瘍縮小効果判定を「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—: Revised RECIST guideline (version 1.1)」に従って行う。ベースライン評価は、登録前の画像検査を用いて行う。

②最良総合効果の CR※1、PR の判定には、4 週以上の効果持続期間による確定を必要とする。

③最良総合効果が確定された CR もしくは PR となった症例を奏効と判定し、その割合を奏効割合として求めることとする。

※1: 非標的病変の CR 判定

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカー (CEA と CA19-9 に限る) が共用基準範囲上限以下となった場合。

【副次的評価項目】

・奏効期間 (Duration of response: DoR)

RECIST ガイドライン version 1.1 による総合効果で初めて CR または PR が確認された日から、増悪（画像診断に基づく PD）と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

①増悪は、RECIST ガイドライン version 1.1 による総合効果における画像診断に基づく PD であり、画像検査日を増悪日とする。

②増悪と判断されていない生存例では規定の画像診断により増悪ではないことが確認された最終日をもって打ち切りとする。（転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。電話連絡のみは不可とする。）

③増悪と判断されず死亡した症例については、「死亡日でイベント」とするが、2回連続して画像による腫瘍評価が行われず死亡した症例については、最後に画像上無増悪と判定した日で打ち切りとする。

・無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS)

① 登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日、または、増悪が確認された画像検査日、あるいは、臨床的に増悪と診断した日のいずれか早い日までの期間とする。

② 増悪は、画像検査による明らかな増悪とする。研究対象者の症状、身体所見による明らかな悪化（臨床的増悪）の場合、原則画像検査施行を必須とし、画像による増悪日をイベントとする。何らかの理由により画像検査が行えなかった場合は、臨床的増悪確認日をイベントとする。

③ 解析を行う時点で死亡または増悪が確認されていない研究対象者や、これらのイベントに達した日が不明の研究対象者は、追跡不能となる前の最も新しい外来受診日または入院中の診療日をもって打ち切りとする。

④ 毒性や研究対象者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。初回増悪診断日をイベントとする。

⑤ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。

・全生存期間 (Overall survival: OS)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間。解析を行う時点で生存している研究対象者や追跡不能例では最終生存確認日を打ち切りとする。

・治療成功期間 (Time to treatment failure)

① 登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日、または増悪と診断、または何らかの原因により治療中止を判断した日のいずれか早い日までの期間とする。

② プロトコール治療終了日は終了と判断した日とする。

③ プロトコール治療中の研究対象者のうち観察期間中の場合は最新の診療日で、研究対象者追跡期間中で増悪が確認されていない場合は増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。

・腫瘍制御割合 (Disease control rate: DCR)

①CR もしくは PR の定義は「客観的奏効割合」の項参照。

②最良総合効果の SD の判定には、登録時から6週時の判定まで総合効果がSDであることを

必要とする。

③最良総合効果が CR、PR、SD となった症例を腫瘍制御と判定し、その割合を腫瘍制御割合として求めることとする。

※1：非標的病変の CR 判定

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカー（CEA と CA19-9 に限る）が共用基準範囲上限以下となった場合。

・有害事象発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v5.0-JCOG による観察期間中の最悪の Grade の頻度を求める。

- 臨床検査：白血球減少、好中球数減少、貧血（ヘモグロビン）、血小板数減少、AST 増加、ALT 増加、ビリルビン増加、クレアチニン増加、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、
- 胃腸障害：口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、下痢、便秘、味覚障害
- 一般・全身障害：発熱、食欲不振、疲労、脱毛症
- 感染症：発熱性好中球減少症、感染
- 免疫系障害：皮膚障害：ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症、爪囲炎、手掌・足底発赤知覚不全症候群（皮膚亀裂）、皮膚色素過剰、斑状丘疹状皮
- 呼吸器障害：肺臓炎
- その他：動静脈血栓塞栓症、注入に伴う反応（infusion related reaction）
- 上記以外の有害事象については、血液毒性以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみデータを収集する。

・腫瘍縮小割合

測定可能病変の腫瘍径和の最良変化割合を waterfall plot で示す。最良変化割合とは、ベースラインと比較したときの最大縮小割合または低下が認められなかった研究対象者についてはベースラインと比較したときの最小増加割合とする。

また、ベースライン時点からの腫瘍径和の変化割合の推移を spider plot で示す。このとき、plot の横軸である時間の原点をプロトコル治療開始日とする。

・治療開始前 EGFR copy number (CN) と有効性の関連

Guardant360 における治療開始前 adjusted plasma CN と有効性のエンドポイントとの関連につき解析する。

・EGFR CN の変化（治療開始前と 2 コース開始前）と有効性の関連

Guardant360 における治療開始前と 2 コース開始前の*adjusted plasma CN の変化と有効性のエンドポイントとの関連につき解析する。

Adjusted CN = [Observed plasma CN - 2(1-T%)]/T%

T = 2*maxMAF

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：試験期間：先進医療告示より 2024 年 12 月

登録期間：先進医療告示より 1 年 6 か月

追跡期間：最終症例登録日より 6 か月

解析期間：追跡期間終了後 6 か月

予定症例数：22 例

既に実績のある症例数：なし

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号 1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号 3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対する後方ライン薬物療法の奏効割合は、食道がん 2 次治療ニボルマブもしくは化学療法(タキサン等)19-22%[23]、胃がん 3 次治療 FTD/TPI 4%[24]、ニボルマブ 11%[25]、小腸がん FOLFIRI もしくはナブパクリタキセル 15-20%[26, 27]、尿路上皮がん 2 次治療ペムブロリズマブ 21%[28]、アンスラサイクリン/タキサン既治療乳がん エリブリン 12%[29]、である。遺伝子パネル検査施行のタイミングを考慮すると、上記より後方ラインで登録される症例が多数いることが想定されるため、閾値奏効割合は 10%とした。一方で、EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能胃がんに対する抗 EGFR 抗体薬であるセツキシマブ単剤の奏効割合は 67%であったが[16]、少数例の検討であること、確定されていない奏効割合（確定された奏効割合は 33%）であること、食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんの後方ライン治療とし

て臨床的に意義のある奏効割合を考慮し、期待奏効割合は33%とした。有意水準片側5%、検出力80%、Simon's Two-Stage design (Minimax法)として計算すると、必要症例数は19例(1st-stage, 13例、2nd-stage, 6例)と算出される。不適格例を考慮して、目標症例数は22例とする。

我々は、WJOGに所属する主要施設において、がん遺伝子パネル検査の実施件数を調査した。保険収載済みのがん遺伝子パネル検査は、2020年1月から3月において、WJOG主要50施設中の30施設で食道がん25件、胃がん28件、尿路上皮がん11件、乳がん126件が実施されていた。また、保険診療外もしくは研究におけるがん遺伝子パネル検査の実施件数は、2019年6月から2020年3月において、食道がん144件、胃がん167件、尿路上皮がん10件、乳がん96件であった。同期間はSCRUM-Japanにおいて遺伝子パネル検査を用いた研究が実施されていたため多くの症例でがん遺伝子パネル検査が研究で実施されていた。以上の全てのがん遺伝子パネル検査の実施件数をWJOG主要50施設の年間件数に換算すると、食道がん約480件、胃がん約540件、尿路上皮がん約60件、乳がん約792件が実施されると推定される。EGFR遺伝子増幅陽性食道・胃・尿路上皮・乳がんの頻度を4%、2%、4%、4%とすると、1.5年間で28例、16例、4例、48例のEGFR遺伝子増幅陽性食道・胃・尿路上皮・乳がん(計90例)が同定される。不適格例を考慮しても、1.5年で135例の候補症例が見込まれることから、目標症例数22例の登録は可能であると考えられる。

8. モニタリング体制及び実施方法

本研究のモニタリングは、試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認することを目的とした、中央モニタリングとして実施する。実施医療機関の原資料等を確認する必要があるような問題点を特定した場合には、実施医療機関を訪問するOn-siteモニタリングを実施する。モニタリング実施方法の詳細は、「モニタリング手順書」に定める。

モニタリングの項目

【試験実施前】

認定臨床研究審査委員会の審査結果に基づく、施設の長による本試験実施許可各参加施設の研究責任医師ならびに分担研究医師の確認

【試験実施中】

登録状況

CRF 入力状況

クエリーの発生状況ならびに回答状況

背景因子の検討

登録症例の適格性

治療実施状況

治療中止症例の詳細

安全性の評価

プロトコール逸脱の可能性

モニタリング実施者

EP クルーズ株式会社 事業本部 データソリューションセンター

なお、研究代表医師、研究事務局、研究責任医師、研究分担医師、CRC 等を対象とした本試験固有の WEB 会議を月 1 回の頻度で開催し、先進医療実施医療機関間でプロトコルの有効性や有害事象の発生状況の情報を共有することでより安全に試験を進行し、症例登録状況や候補患者の状況について情報を共有することで試験の進捗管理を行う。

9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容

補償金の有無：(有・) 医療費の有無：(有・) 医療手当の有無：(有・)

保険への加入の有無：(・ 無)

その他の措置の内容：

健康被害に対して保険診療の範囲で最善の医療を提供する。

10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

各実施医療機関の管理者、研究責任医師、WJOG は臨床研究法が定める保存すべき臨床研究に係る文書または記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。記録の保存期間は、研究は終了した日から 5 年が経過した日までとし、保管責任者は実施医療機関と研究責任医師とする。保管期間終了後の記録については各医療機関の定めにより廃棄する。

有効性、安全性の評価等を行うための記録の入力・閲覧は、ID 及びパスワードの入力が必要な EDC システムを用いて、研究責任医師、研究分担医師、CRC が実施する。EDC システムは名古屋大学医学部附属病院先端医療開発部が構築し、データマネジメント業務は EP クルーズ株式会社が担当する。

11. 患者負担について

ネシツムマブは日本化薬株式会社より無償提供される。予想される投与回数である 6 コースが投与された場合は、ネシツムマブ投与に使用する医療材料などの費用 (36,600 円) は患者の自己負担となる。その他の外来診療に係る費用は保険診療である。先進医療に要する総費用は 2,983,420 円、先進医療に係る患者負担費用は 88,434 円である。

12. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

(再生医療等安全確保法及び臨床研究法が適用される研究においては、本項の記載は利益相反管理基準及び利益相反管理計画の添付をもって替える)

13. 個人情報保護の方法

各実施医療機関の管理者、研究責任医師、WJOG は臨床研究法が定める保存すべき臨床研究に係る文書または記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。試験結果を公表する際は、個人を特定できる情報は使用しない。本試験で得られたデータを統合解析・メタアナリシス等に二次利用することがあるが、その場合も個人を特定できる情報は使用しない。

14. 試験計画の公表方法 (下記のいずれかへの登録の有無)

・厚生労働省が整備するデータベース (jRCT) (有・無・)

「登録 ID 番号： 」

・大学病院医療情報ネットワーク (UMIN)「臨床試験登録システム」 (有・・)

「登録 ID 番号： 」

・(財)日本医薬情報センター (JAPIC)「臨床試験情報」 (有・・)

「登録 ID 番号： 」

- ・(社) 日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」 (有・~~無~~・予定) 「登録 ID 番号: _____」
- ・その他 (_____)
(複数のデータベースに重複して登録しないよう注意すること)

1.5. 技術的成熟度

ネシツムマブ単独療法はいずれのがん種に対しても薬事承認されていないものの、本試験と同様の投与方法であるネシツムマブを含むゲムシタビン+シスプラチン+ネシツムマブ療法は切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する標準治療の一つと位置付けられ、申請医療機関、協力医療機関ともに十分な経験を有しているだけではなく、日常臨床で広く用いられている安全性が確立された治療法である。また、同様かつ同程度の副作用を有する同じ抗EGFR抗体薬である、セツキシマブ単独療法はRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん、パニツムマブ単独療法はKRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんに対して薬事承認されており、抗EGFR抗体薬単独療法は申請医療機関、協力医療機関ともに十分な経験を有しているだけではなく、日常臨床で広く用いられている治療法である。

本試験の対象であるEGFR遺伝子増幅陽性固形がんに対するネシツムマブの有効性を検討する臨床試験は行われていないものの、同対象に対するEGFR阻害薬の有効性を検討する臨床試験は、以下の表に記載したとおり、複数行われている。

申請医療機関である名古屋大学医学部附属病院において、本試験と同一の対象に対してプロトコール治療と全く同一の治療レジメンを用いた経験はない。協力医療機関である国立がん研究センター東病院では、本試験の対象であるEGFR遺伝子増幅陽性胃腺がんに対して、プロトコール治療と同じ抗EGFR抗体薬であるセツキシマブの有効例の経験がある[17]。本症例は、全ての胃腺がんの標準治療に不応となり、多発骨転移、多発リンパ節転移を有し、DICを合併していた。EGFR plasma copy number 107.9と高値であり、セツキシマブの投与が開始された。Day21にPET-CTでFDGの著明な取り込み低下と腫瘍マーカーの著減が得られた。しかし、Day63に骨転移が再増悪し、治療中止となった。治療中止後EGFR plasma copy numberは8.9まで著減している一方で、EGFR変異とMET増幅が出現したことが、不応となった要因と考察され、短期間ではあったものの、セツキシマブが著効した症例であった。セツキシマブの安全性は問題なかった。

表 EGFR遺伝子増幅陽性固形がんに対するEGFR阻害薬の臨床試験

ID	薬剤	相	対象がん種
NCT04429542	BCA101 (抗EGFR/TGFβ抗体薬)	第1相	EGFR増幅陽性固形がん
NCT04136600	セツキシマブ or Nimotuzumab	第2相	EGFR増幅陽性胃がん
NCT03940976	アフアチニブ	第2相	EGFR増幅/EGFR発現陽性食道扁平上皮がん
NCT03888092	Larotinib	第1/2相	EGFR増幅/EGFR発現陽性食道扁平上皮がん
NCT03618667	GC1118	第2相	EGFR増幅陽性神経膠芽腫
NCT02573324	ABT-414	第2相	EGFR増幅陽性神経膠芽腫
NCT02447419	ゲフィチニブ	第2相	EGFR増幅陽性固形がん

NCT01520870	ダコミチニブ	第2相	EGFR増幅陽性神経膠芽腫
NCT00748709	アフアチニブ	第2相	EGFR増幅陽性固形がん

1 6. 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)

これまで EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対して、抗 EGFR 抗体薬を含む EGFR 阻害薬であるネシツムマブの有効性を示した報告はない。これまでの報告の大半は、少数例の抗 EGFR 抗体薬、EGFR-TKI、その併用療法の報告であった。非臨床試験の結果、EGFR 遺伝子増幅は複数のがん種において異常活性により増殖すること、さらに複数のがん種において EGFR 阻害薬により細胞増殖が阻害されることが示されており、EGFR 遺伝子増幅は複数のがん種においてドライバー遺伝子かつ EGFR 阻害薬による治療標的になることが示唆されている。非臨床試験における抗 EGFR 抗体薬と EGFR-TKI 併用の相乗効果の報告は少なく、現時点では EGFR 阻害薬単独、さらには臨床において抗腫瘍効果が複数例で示されている抗 EGFR 抗体薬を用いることが最良の選択肢と考える。

また、EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんは、EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんの頻度は低いものの (食道 4%、胃 2%、尿路上皮 4%、乳腺 4%) [33] (食道と胃は SCRUM-Japan データベースからの日本人頻度、unpublished data) がん遺伝子パネル検査が保険償還される本邦においては実地臨床で一定の割合で検出されること、予後不良であることが複数のがん種で示されていることから unmet medical needs であること、ドライバー遺伝子を標的とした治療はがん種毎の標準治療と比べて有効性が高いとの報告があることから [30]、本試験を実施する社会的意義があると考えられる。

1 7. 現時点での普及性

現時点で本試験の対象である EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対する EGFR 阻害薬は、「1 5. 技術的成熟度」に記載した複数の臨床試験のプロトコール治療としてのみ行われている。

本邦では、ネシツムマブのみならず、EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対し医薬品医療機器等法上承認されている薬剤はなく、普及していない。ただし、ネシツムマブ療法自体はゲムシタビン+シスプラチンとの併用において、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌に対する標準治療の一つと位置付けられ、広く普及している。

1 8. 将来の保険収載の必要性

EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんは極めて希少な集団ではあるものの、その予後は不良であり、現在各がん種で薬事承認されている標準治療の投与のみでは予後改善効果は十分とは言えない。扁平上皮非小細胞肺癌においては、すでに切除不能な進行・再発例への全身化学療法として、ゲムシタビン+シスプラチンとの併用においてネシツムマブの有用性が実証され、薬事承認されたことでその予後改善に寄与している。本先進医療において EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんに対するネシツムマブの有効性が明らかになれば、予後不良な EGFR 遺伝子増幅陽性固形がんの予後改善に寄与することが想定され、保険収載は必要と考える。

1 9. 文献情報

- ・先進医療の内容を論述した論文
(実施結果の分析について言及しているものであること)
該当なし
- ・先進医療の有効性及び安全性を評価した原著論文
(著者自らの研究結果に基づく論文をいう)
該当なし

- ・当該保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書
(実施結果の評価について言及しているものであること)

該当なし

- ・その他参考となる論文

1. Smyth EC, Vlachogiannis G, Hedayat S et al. EGFR amplification and outcome in a randomised phase III trial of chemotherapy alone or chemotherapy plus panitumumab for advanced gastro-oesophageal cancers. *Gut* 2020.
2. Birkman EM, Algars A, Lintunen M et al. EGFR gene amplification is relatively common and associates with outcome in intestinal adenocarcinoma of the stomach, gastro-oesophageal junction and distal oesophagus. *BMC Cancer* 2016; 16: 406.
3. Higaki E, Kuwata T, Nagatsuma AK et al. Gene copy number gain of EGFR is a poor prognostic biomarker in gastric cancer: evaluation of 855 patients with bright-field dual in situ hybridization (DISH) method. *Gastric Cancer* 2016; 19: 63-73.
4. Dahle-Smith A, Stevenson D, Massie D et al. Epidermal Growth Factor (EGFR) copy number aberrations in esophageal and gastro-esophageal junctional carcinoma. *Mol Cytogenet* 2015; 8: 78.
5. Lin G, Sun XJ, Han QB et al. Epidermal growth factor receptor protein overexpression and gene amplification are associated with aggressive biological behaviors of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 10: 901-906.
6. Park HS, Jang MH, Kim EJ et al. High EGFR gene copy number predicts poor outcome in triple-negative breast cancer. *Mod Pathol* 2014; 27: 1212-1222.
7. Kato S, Okamura R, Mareboina M et al. Revisiting Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Amplification as a Target for Anti-EGFR Therapy: Analysis of Cell-Free Circulating Tumor DNA in Patients With Advanced Malignancies. *JCO Precis Oncol* 2019; 3.
8. Normanno N, De Luca A, Bianco C et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366: 2-16.
9. Kuenen B, Witteveen PO, Ruijter R et al. A phase I pharmacologic study of necitumumab (IMC-11F8), a fully human IgG1 monoclonal antibody directed against EGFR in patients with advanced solid malignancies. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1915-1923.
10. Samakoglu S, Deevi DS, Li H et al. Preclinical rationale for combining an EGFR antibody with cisplatin/gemcitabine for the treatment of NSCLC. *Cancer Genomics Proteomics* 2012; 9: 77-92.
11. Genova C, Socinski MA, Hozak RR et al. EGFR Gene Copy Number by FISH May Predict Outcome of Necitumumab in Squamous Lung Carcinomas: Analysis from the SQUIRE Study. *J Thorac Oncol* 2018; 13: 228-236.
12. Fukuoka S, Kojima T, Koga Y et al. Preclinical efficacy of Sym004, novel anti-EGFR antibody mixture, in esophageal squamous cell carcinoma cell lines. *Oncotarget* 2017; 8: 11020-11029.
13. Zhang L, Yang J, Cai J et al. A subset of gastric cancers with EGFR amplification and overexpression respond to cetuximab therapy. *Sci Rep* 2013; 3: 2992.

14. El Guerrab A, Bamdad M, Kwiatkowski F et al. Anti-EGFR monoclonal antibodies and EGFR tyrosine kinase inhibitors as combination therapy for triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 73618-73637.
15. Black PC, Brown GA, Inamoto T et al. Sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitor requires E-cadherin expression in urothelial carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1478-1486.
16. Maron SB, Alpert L, Kwak HA et al. Targeted Therapies for Targeted Populations: Anti-EGFR Treatment for EGFR-Amplified Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Cancer Discov* 2018; 8: 696-713.
17. Nakamura Y, Sasaki A, Yukami H et al. Emergence of Concurrent Multiple EGFR Mutations and MET Amplification in a Patient With EGFR-Amplified Advanced Gastric Cancer Treated With Cetuximab. *JCO Precis Oncol* 2020.
18. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005; 6: 279-286.
19. Herbst RS, Redman MW, Kim ES et al. Cetuximab plus carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab versus carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab in advanced NSCLC (SWOG S0819): a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2018; 19: 101-114.
20. Patel D, Saxena B, Zhou Q et al. Differential induction of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) against human EGFR-expressing NSCLC cell lines by necitumumab, cetuximab, and panitumumab. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: e21075-e21075.
21. Bagchi A, Haidar JN, Eastman SW et al. Molecular Basis for Necitumumab Inhibition of EGFR Variants Associated with Acquired Cetuximab Resistance. *Mol Cancer Ther* 2018; 17: 521-531.
22. Tamura Y, Nokihara H, Honda K et al. Phase I study of the second-generation, recombinant, human EGFR antibody necitumumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 78: 995-1002.
23. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20: 1506-1517.
24. Shitara K, Doi T, Dvorkin M et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1437-1448.
25. Kang YK, Boku N, Satoh T et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461-2471.
26. Zaanan A, Gauthier M, Malka D et al. Second-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI regimen) in patients with advanced small bowel

adenocarcinoma after failure of first-line platinum-based chemotherapy: a multicenter AGEO study. *Cancer* 2011; 117: 1422-1428.

27. Overman MJ, Adam L, Raghav K et al. Phase II study of nab-paclitaxel in refractory small bowel adenocarcinoma and CpG island methylator phenotype (CIMP)-high colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 139-144.

28. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376: 1015-1026.

29. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914-923.

30. Tsimberidou AM, Iskander NG, Hong DS et al. Personalized medicine in a phase I clinical trials program: the MD Anderson Cancer Center initiative. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 6373-6383.

宣 誓 書

(先進医療技術名：EGFR 遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・

尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法)

名古屋大学医学部附属病院は、下記の事項を宣誓します。

記

1. 申請医療機関が提出する先進医療に係る申請等（添付書類を含む。）に則り、適切に実施すること。
2. 先進医療に関する重篤な有害事象・不具合等が発生した場合には、適切に対応すること。
3. 試験実施中のプロトコール、症例記録の確認、臨床研究に関する倫理指針に規定する要件への適合状況の確認等のため、厚生労働省が事前の通告なく行う実地調査等に応じること。
4. 厚生労働省担当部局の者の求めに応じて必要な事項を報告すること。
5. 求められた報告をせず、若しくは虚偽の報告をし、立入調査を拒み、妨げ、若しくは忌避し、又は質問に対して、正当な理由なしに答弁せず、若しくは虚偽の答弁をする等の不適切な対応をしないこと。
6. 上記に反した場合には、厚生労働省の行う措置に従うこと。

年 月 日

医療機関の所在地 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地
医療機関の名称 名古屋大学医学部附属病院
開設者の役職及び氏名 病院長 小寺 泰弘

厚生労働大臣 殿

先進医療の内容 (概要)

先進医療の名称： <i>EGFR</i> 遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法
適応症： <i>EGFR</i> 増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がん
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>複数がん種において、<i>EGFR</i> 遺伝子増幅により <i>EGFR</i> が異常活性し腫瘍が増殖すること、<i>EGFR</i> 阻害薬の有効性を示した非臨床・臨床データが複数報告されていることから、<i>EGFR</i> 遺伝子増幅はがん種横断的にドライバー遺伝子かつ <i>EGFR</i> 阻害薬による治療標的になることが示唆されている。しかし、<i>EGFR</i> 遺伝子増幅陽性固形がんの頻度は低いことから、現在までに第 III 相試験で有効性が示された <i>EGFR</i> 遺伝子増幅を標的とした治療法がなく、がん種毎の標準治療が行われている。一方で、<i>EGFR</i> 遺伝子増幅陽性固形がんは、がん遺伝子パネル検査が保険償還される本邦においては実地臨床で一定の割合で検出されること、複数のがん種で予後不良であることが示されていることから unmet medical needs であること、ドライバー遺伝子を標的とした治療はがん種毎の標準治療と比べて有効性が高いとの報告があることから、本試験を実施する社会的意義があると考えられる。</p> <p>本試験では <i>EGFR</i> 遺伝子増幅陽性例に対する抗腫瘍効果としてより多くの非臨床・臨床データを有する抗 <i>EGFR</i> 抗体を選択した。抗 <i>EGFR</i> 抗体薬の中でもネシツムマブは <i>EGFR</i> 発現細胞において抗体依存性細胞傷害活性を持ち、完全ヒト抗体のため注入に伴う反応の出現頻度が低く前投薬が不要であること、他の抗 <i>EGFR</i> 抗体薬不応時に出現する獲得耐性変異を克服できる可能性が示唆されることから、ネシツムマブを選択した。</p> <p>(概要)</p> <p><i>EGFR</i> 増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんを対象とした多施設共同第 II 相バスケット試験である。ネシツムマブ：800 mg (固定量) を day1, 8 (day 15 は休薬) に投与し、3 週間毎に繰り返す。主要評価項目は客観的奏効割合、副次的評価項目は奏効期間、無増悪生存期間、安全性、治療開始前 <i>EGFR</i> copy number (CN) やその変化と有効性の関連等である。登録期間 1 年 6 か月で登録症例数 22 例を予定する。</p> <p>(効果)</p> <p><i>EGFR</i> 遺伝子増幅陽性固形がんの予後は不良であり、がん種毎の標準治療のみでは予後改善は不十分である。<i>EGFR</i> 遺伝子増幅陽性固形がんに対するネシツムマブの有効性に関する報告は、扁平上皮非小細胞肺癌における化学療法へのネシツムマブの上乗せ効果が <i>EGFR</i> 増幅陽性例で高いことのみであるが、他の抗 <i>EGFR</i> 抗体薬による有効例の報告が複数ある。本試験でネシツムマブの有効性が示されれば、予後不良な <i>EGFR</i> 遺伝子増幅陽性固形がんの予後改善に寄与する可能性がある。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>ネシツムマブは日本化薬株式会社より無償提供される。予想される投与回数である 6 コースが投与された場合は、ネシツムマブ投与に使用する医療材料などの費用 (36,600 円) は患者の自己負担となる。その他の外来診療に係る費用は保険診療である。先進医療に要する総費用は 2,983,420 円、先進医療に係る患者負担費用は 88,434 円である。</p>

様式第 6 号

先進医療に要する費用

先進医療の名称		EGFR遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法	
治療の概要 (様式第3号より典型的な症例を1つ選び出し記入すること)		症例の整理番号	入院 0 日間・通院 15 日間
		※本技術の症例実績はないため、実施想定症例を記載。 内視鏡・生検で胃癌と診断し、CTで肝転移を認めた。1次治療SOX+ニボルマブ、2次治療パクリタキセル+ラムシルマブに不応。2次治療中に施行した遺伝子パネル検査でEGFR遺伝子増幅が認められ、本試験に同意され、ネシツムマブ療法を受けた。重篤な有害事象は認めず、初回CTで奏効が得られたが、6コース施行後のCTで腫瘍増悪を認めたため、試験治療を終了した。	
保険者負担	保険外併用療養費分 ①	外来 172,780円 × 0.7 = 120,946円 120,946円 (6コース分)	
	先進医療にかかる費用	1回あたり234,220円×12回 = 2,810,640円(6コース分) (1回あたり薬剤費231,176円は無償提供、患者負担は1回3,050円)	
被保険者負担	保険外併用療養費分に係る一部負担金	外来 172,780円 × 0.3 = 51,834円 51,834円 (6コース分)	
	その他 []	0 円	
	計 ②	2,862,474 円	
その他 [] ③		0 円	
合計 ①+②+③		2,983,420 円	

注 1) 典型的な事例について、健康保険被保険者本人の場合を記入すること。

注 2) 「保険外併用療養費分」の内訳を、必ず別紙として添付すること
(様式は問わない)。

また、手術当日にかかった費用とそれ以外の費用を区分して記入すること。

注 3) 「先進医療にかかる費用」の精算根拠を別紙様式第7-1号及び第7-2号に記入すること。

注 4) 「一部負担金」には、高額療養費該当分を含む。

先進医療に係る費用の積算根拠 (その1)

先進医療技術の名称	EGFR遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法
-----------	---

1 先進医療にかかる費用 (患者一人当たり)

投与1回あたり

(医療機器使用料) (人件費) (医療材料、医薬品、再生医療等製品等) (その他)

0 円 + 2,570 円 + 231,176 円 + 468 円 = 234,220 円
(四捨五入)

※1回あたり薬剤費231,176円は無償提供につき、患者負担は1回約3,050円

2 医療機器使用料の内訳

機 器 名	型 式	購入年月	耐用年数	償却費	年間使用回数
		購入価格	残存価格	年間償却費	1回の償却費
		年	年	円	回
		円	円	円	円
		年	年	円	回
		円	円	円	円
		年	年	円	回
		円	円	円	円
		年	年	円	回
		円	円	円	円
		年	年	円	回
		円	円	円	円

(一人当たり医療機器使用料の積算方法)

_____ = _____円

3 人件費の積算根拠

1) 当該医療に係る実施者、所要時間、人数、回数

医療従事者	所要時間	人数	時給単価	1回
医師	15分	1名	4,212円	1,053円
薬剤師	15分	1名	2,093円	523円
看護師	15分	2名	3,964円	991円
合計				2,570円

※合計金額は、1円単位切り上げとする。

人件費1回あたり2,570円

3週1コースとして、day1とday8に2回接種する。1コースの人件費は5,140円

注1) 本様式には、別紙1の様式第3号に記載した症例について記入すること。

注2) 別紙1の様式第5号及び第6号において記載した「先進医療にかかる費用」と一致した数値とすること。

様式第7-2号

先進医療に係る費用の積算根拠 (その2)

4 医療材料、医薬品及び再生医療等製品等の内訳

品目名称	製造販売業者名	規格	数量	購入価	使用回数	1回当たり所要額
ポートラザ点滴静注液800mg	日本化薬株式会社	ネツシマブ(遺伝子組換え)800mg	1	無償提供 (231,176円)	1コース 2回使用	(231,176円)
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
				円	回	円
合計	—	—	—	—	—	(231,176円)

注) 1回当たり所要額が1万円未満のものは一括して「その他」欄に記入すること。

5 その他の内訳

生理食塩液 250ml	162円
生理食塩液 50ml	127円
輸液セット	105円
留置針	74円
計(1回あたり)	468円

注) 本様式には、別紙1の様式第3号に記載した症例について記入すること。

先進医療の実施診療科及び実施体制（その1）

先進医療 の名称	EGFR遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法
-------------	---

1 実施診療科

消化器外科（消化器外科二）

2 実施体制（実施責任医師及び実施者）

	所属科	役職	氏名	資格	当該診療科 経験年数	当該技術 経験年数	助手 としての 経験 症例数	術者 (実施者) としての 経験 症例数
実施責任医師	消化器外科	診療科長	小寺 泰弘	外科専門医	34年	0年	0例	0例
実施者	消化器外科	医師	田中 千恵	外科専門医	21年	0年	0例	0例
	消化器外科	医師	神田 光郎	外科専門医	18年	0年	0例	0例
	消化器外科	医師	清水 大	外科専門医	15年	0年	0例	0例
	消化器外科	医師	中西 香企	外科専門医	10年	0年	0例	0例
					年	年		
					年	年		

※実施責任医師と実施者全員が化学療法の経験を5年以上有する

3 関連する学会等

日本外科学会

様式第8-2号

先進医療の実施診療科及び実施体制 (その2)

4 実施体制 (医療機関の体制)

病床数	1,080床
常勤医師数	720人
診療科別の常勤医師数	
先進医療の担当科 (消化器外科)	55人
血液内科	14人
循環器内科	21人
消化器内科	34人
呼吸器内科	17人
糖尿病・内分泌内科	15人
腎臓内科	13人
消化器外科 (再掲)	55人
血管外科	10人
移植外科	5人
乳腺・内分泌外科	6人
整形外科	53人
産科婦人科	28人
眼科	24人
精神科	22人
小児科	27人
皮膚科	24人
泌尿器科	16人
耳鼻いんこう科	17人
放射線科	32人
麻酔科	35人
歯科口腔外科	18人
脳神経外科	30人
老年内科	12人
脳神経内科	14人
呼吸器外科	11人
心臓外科	11人
形成外科	7人
小児外科	10人
検査部	5人
手術部	3人
放射線部	4人
輸血部	3人
病理部	6人
救急科	10人

救急・内科系集中治療部	5人
外科系集中治療部	5人
血液浄化部	1人
総合診療科	9人
総合周産期母子医療センター	19人
光学医療診療部	8人
リハビリテーション科	8人
先端医療・臨床研究支援センター	5人
親と子どもの心療科	2人
化学療法部	9人
メディカルITセンター	4人
重症心不全治療センター	2人
医療の質・安全管理部	0人
卒後臨床研究・キャリア形成支援センター	7人
中央感染制御部	6人
クリニカルシュミレーションセンター	1人
医療機器総合管理部	1人
小児がん治療センター	9人
医学部附属病院	1人
ゲノム医療センター	4人
地域連携・患者相談センター	2人
看護配置	一般病棟 7対1、精神病棟 10対1
その他の医療従事者の配置	薬剤師85名、臨床検査技師73名、臨床工学士40名、放射線技師74名、理学療法士35名、作業療法士8名、言語聴覚士7名
当直体制	各分野（外科系及び内科系含む） 夜間1名配置、休日の昼間1名配置
緊急手術の実施体制	有
院内検査（24時間体制）	有
他の医療機関との連携体制（患者容態急変時）	無
医療機器の保守管理体制	有
倫理委員会の審査体制	有
医療安全管理委員会の設置	有（月1回開催）
医療機関としての実施症例数	0
その他	

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： 先進医療名：EGFR遺伝子増幅陽性切除不能食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がんに対するネシツムマブ療法 適応症：EGFR増幅陽性食道・胃・小腸・尿路上皮・乳がん	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (消化器・乳腺領域の外科もしくは内科、泌尿器科、腫瘍内科)・不要
資格	要 ()・ <input checked="" type="checkbox"/>
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> (消化器・乳腺領域の外科もしくは内科、泌尿器科、腫瘍内科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：化学療法の経験を5年以上有する常勤医師が実施責任者または実施者に1名以上含まれている。
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> (100 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> (11 対 1 看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> (内科系医師または外科系医師1名以上、オンコール体制も可)・不要
緊急手術の実施体制	要・ <input checked="" type="checkbox"/>
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： <i>(再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)</i>
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上)・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カ)	なし

様式第9号

セツグの実施体制が必要 等)	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ 不要
その他 (上記以外の要件)	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

下記については、同意文書に記載し被験者に対して説明した上で同意を得るべき事項であり、記載内容は、医療従事者でなくとも理解できるよう作成すること。また、同意については、文書により取得すること。

記

- ① 当該試験への参加が任意である旨。
- ② 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと。
- ③ 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること。
- ④ 被験者として選定された理由。
- ⑤ 先進医療の意義、目的、方法及び期間。
- ⑥ 実施者の氏名及び職名。
- ⑦ 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応。
- ⑧ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること。
- ⑨ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること。
- ⑩ 当該試験結果により特許等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先。
- ⑪ 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること。
- ⑫ 当該試験に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり。
- ⑬ 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容。
- ⑭ 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報。
- ⑮ 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由。
- ⑯ 他の治療方法に関する事項。
- ⑰ 診療記録の調査及びプライバシーの保護について。
- ⑱ 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること。
- ⑲ 倫理委員会の種類、各倫理委員会において調査審議を行う事項その他当該先進医療に係る倫理委員会に関する事項。
- ⑳ 費用負担について

後腹膜肉腫 診療ガイドライン

監修 日本サルコーマ治療研究学会, 日本癌治療学会

協力 日本整形外科学会, 日本泌尿器科学会, 日本臨床腫瘍学会,
日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本婦人科腫瘍学会



表1 COI 開示サマリー

COI 開示サマリー	
個人的 COI	組織的 COI
経済的 COI ・ 特定の企業／団体から本人、家族への経済的利益の提供 ・ 研究費取得の利益 ・ 機器、人材、研究環境の提供、他 (COI)	経済的 COI ・ 特定の企業／団体から学会・研究会などへの経済的支援 ・ 学会・研究会の経済的發展、他 (COI)
(上記への対応方針)	(上記への対応方針)
経済的 COI 以外の COI ・ 研究活動 ・ 個人の専門性・選好 ・ 昇進・キャリア形成 ・ 師弟関係などの人間関係、他 (COI)	経済的 COI 以外の COI ・ 学会・研究会などが推奨する専門性 ・ 学会・研究会などの学問的發展 ・ 利害関係のある他組織との競争関係、他 (COI)
(上記への対応方針)	(上記への対応方針)

3) 利益相反

COI 管理方針および管理方法については、日本医学会診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス（平成 29 年 3 月発行）に基づき、統括委員会で協議した結果、COI に関しては本診療ガイドライン作成に関与する委員長・統括委員・作成委員・システマティックレビュー委員のすべての個人本人とその配偶者、1 親等親族または収入・財産的利益を共有する者が COI 開示の対象とする方針とした。それぞれの委員の COI は、個人的 COI および組織的 COI、また経済的 COI および経済的 COI 以外の COI について収集された（表 1）。

また各 CQ の推奨の強さの決定に関する投票においては、投票前に COI に抵触する可能性がある場合には、自己申告制で投票に参加しないこととした。

本診療ガイドライン作成組織を構成する委員は、後腹膜肉腫の診療に関わる学会から幅広く参加することで、意見の偏りを防いだ。

4) 作成資金

本診療ガイドラインの作成に要した資金は、すべて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」（代表者 小寺泰弘）から支出されたものであり、その他の組織、企業からの支援は一切受けていない。また上記資金の提供者は本診療ガイドラインの推奨内容には一切影響を与えていない。

後腹膜肉腫診療ガイドライン

* 7(強く同意)~1(強く不同意)

** 本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

	項目	評価*	コメント	平均値**
DOMAIN 1. SCOPE AND PURPOSE				
1	The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.	7		5.8
2	The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.	7		5.7
3	The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.	7		5.5
DOMAIN 2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT				
4	The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.	5	ガイドライン作成手法の専門家が参画されているのは、大変結構です。緩和ケア専門医に加え、薬学・看護の専門家などの多職種、患者・家族代表などの参加も望まれます。	4.9
5	The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.	5	希少疾患であり、さらに患者の視点や意向などに配慮した記載を増やしていただくようお願いします。	4.5
6	The target users of the guideline are clearly defined.	7		5.7
DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT				
7	Systematic methods were used to search for evidence.	6	文献の構造化抄録などの情報は書籍には掲載しなくても、学会HP等で公開されるとよいでしょう。ぜひご検討ください。	5.2
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described.	6	文献検索は、CQ単位で行われたほうがよいでしょう。検索式は、学会HPなどで参照できるとよいでしょう。また、P.9とP.48の記載で、数字に乖離があるようですので、ご確認ください。	4.6
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.	7	エビデンス総体を意識してよく記載されていますが、その過程で評価したシートなども公開するとさらによいでしょう。	4.8
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described.	6	適切な方法論で推奨作成が行われていることは評価できます。「条件付き推奨」とされたとき、その条件の詳細をわかりやすく記載してください。また、CQ3のように委員の意見が分かれた時は、推奨決定時の議論の内容を、解説中に明示するとよいでしょう。さらにCQ3では13人が投票されたようですが、P4の診療ガイドライン作成委員のお名前は12人しか記載がなく、この違いの理由も不明です。	5.4
11	The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.	6	疾患の特性上エビデンスは少ないと思いますが、副作用やリスクに関して更に検討され、記載を増やされるようお願いします。	5.4
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.	6	CQ3では、推奨の強さが2で、推奨文は「条件付きで推奨する」と書かれ、推奨の強さは「提案する」と書かれています。それぞれの違いがはっきりせず、少しわかりづらいようです。定義や判断基準を明確に示されるとよいでしょう。	5.3
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.	6	パブリックコメントや外部評価の結果を、どのように反映されたか、記載されるとよいでしょう。	5.0

	項目	評価*	コメント	平均値**
14	A procedure for updating the guideline is provided.	6	改訂手順について、より具体的に記載されるとよいでしょう。	5.2
DOMAIN 4. CLARITY OF PRESENTATION				
15	The recommendations are specific and unambiguous.	6	Item 10のコメントにも書きましたが、「提案する」と「条件付きで推奨する」の使い分けが明確ではないようです。「条件付き推奨」とされたとき、その条件の詳細を、わかりやすく記載してください。	5.9
16	The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.	6	アルゴリズムがあり、比較的記載されています。さらにそうした記載を増やしてください。	5.9
17	Key recommendations are easily identifiable.	5	CQの目次はありますが、CQ一覧はないようです。推奨をまとめてあると、ガイドライン利用者の利便性向上につながると考えられます。	5.9
DOMAIN 5. APPLICABILITY				
18	The guideline describes facilitators and barriers to its application.	6	切除についてはHigh Volume Centerの記載があります。粒子線治療については重粒子のみを推奨しているため、実施可能な施設名や関連学会の情報を記載すると良いでしょう。施設間格差や他科連携などについても、さらに記載が増えるとういと思います。	4.9
19	The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.	6	ウェブ版などの予定については、記載されています。普及について、さまざまな計画があるようです。次版では、その成果の記載を期待します。	5.3
20	The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.	6	コストやリソースに関する記述はありますが、さらに増やされるとよいと思います。	4.6
21	The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.	5	Quality Indicator(QI)についての言及があるのは大変結構と存じます。次版では、その評価結果の記載を期待します。	4.1
DOMAIN 6. EDITORIAL INDEPENDENCE				
22	The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.	7		5.3
23	Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.	5	各委員のCOIについて、より具体的に記載してください。また、関与があった場合の対応状況をCQ毎に記載してください。(例: XX委員はCOIのため、推奨決定の際には参加していない)	5.5
OVERALL GUIDELINE ASSESSMENT				
1	Rate the overall quality of this guideline.	6		5.3
2	I would recommend this guideline for use.	Yes with modifications		
	Notes		大変よくできた、質の高いがん診療ガイドラインの一つになっていると思います。各アイテム項目テムへのコメントを、ご参照ください。特に、Item15などに書きましたように、に「提案する」と「条件付きで推奨する」の使い分けが明確ではないようです。「条件付き推奨」とされたとき、その条件の詳細を、わかりやすく記載してください。	

DOMAIN 1. SCOPE AND PURPOSE

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.

評価	7
----	---

(5.8)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	
------	--

User's Manual Description:

This deals with the potential health impact of a guideline on society and populations of patients or individuals. The overall objective(s) of the guideline should be described in detail and the expected health benefits from the guideline should be specific to the clinical problem or health topic. For example, specific statements would be:

- Preventing (long term) complications of patients with diabetes mellitus
- Lowering the risk of subsequent vascular events in patients with previous myocardial infarction
- Most effective population-based colorectal screening strategies
- Providing guidance on the most effective therapeutic treatment and management of patients with diabetes mellitus.

Where to Look:

Examine the opening paragraphs/chapters for a description of the scope and purpose of the guideline. In some cases, the rationale or need for the guideline is described in a document separate from the guideline, for instance, in the guideline proposal. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: introduction, scope, purpose, rationale, background, and objectives.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- health intent(s) (i.e., prevention, screening, diagnosis, treatment, etc.)
- expected benefit or outcome
- target(s) (e.g., patient population, society)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?

DOMAIN 1. SCOPE AND PURPOSE

2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.

評価	7
----	---

(5.7)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	
------	--

User's Manual Description:

A detailed description of the health questions covered by the guideline should be provided, particularly for the key recommendations (see Item 17), although they need not be phrased as questions. Following the examples provided in question 1:

- How many times a year should the HbA1c be measured in patients with diabetes mellitus?
- What should the daily aspirin dosage for patients with proven acute myocardial infarction be?
- Does population-based colorectal screening using the fecal occult blood test reduce mortality of colorectal cancer?
- Is self-monitoring effective for blood glucose control in patients with Type 2 diabetes?

Where to Look:

Examine the opening paragraphs/chapters for a description of the scope and purpose of the guideline. In some cases, the questions are described in a document separate from the guideline, for instance in a search specification. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: questions, scope, purpose, rationale, and background.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- target population
- intervention(s) or exposure(s)
- comparisons (if appropriate)
- outcome(s)
- health care setting or context

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is there enough information provided in the question(s) for anyone to initiate the development of a guideline on this topic or to understand the patients/populations and contexts profiled in the guideline?

DOMAIN 1. SCOPE AND PURPOSE

3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

評価	7
----	---

(5.5)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	
------	--

User's Manual Description:

A clear description of the population (i.e., patients, public, etc.) covered by a guideline should be provided. The age range, sex, clinical description, and comorbidity may be provided. For example:

- A guideline on the management of diabetes mellitus only includes patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and excludes patients with cardiovascular comorbidity.
- A guideline on the management of depression only includes patients with major depression according to the DSM-IV criteria, and excludes patients with psychotic symptoms and children.
- A guideline on screening of breast cancer only includes women, aged between 50 and 70 years, with no history of cancer and with no family history of breast cancer.

Where to Look:

Examine the opening paragraphs/chapters for a description of the target population of the guideline. The explicit exclusion of some populations (for instance children) is also covered by this item. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: patient population, target population, relevant patients, scope, and purpose.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- target population, gender and age
- clinical condition (if relevant)
- severity/stage of disease (if relevant)
- comorbidities (if relevant)
- excluded populations (if relevant)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is the population information specific enough so that the correct and eligible individuals would receive the action recommended in the guideline?

DOMAIN 2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.

評価	5
----	---

(4.9)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	ガイドライン作成手法の専門家が参画されているのは、大変結構です。緩和ケア専門医に加え、薬学・看護の専門家などの多職種、患者・家族代表などの参加も望まれます。
------	--

User's Manual Description:

This item refers to the professionals who were involved at some stage of the development process. This may include members of the steering group, the research team involved in selecting and reviewing/rating the evidence and individuals involved in formulating the final recommendations. This item excludes individuals who have externally reviewed the guideline (see Item 13). This item excludes target population representation (see Item 5). Information about the composition, discipline, and relevant expertise of the guideline development group should be provided.

Where to Look:

Examine the opening paragraphs/chapters, acknowledgement section or appendices for the composition of the guideline development group. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, guideline panel member list, acknowledgements, and appendices.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

*For each member of the guideline development group, the following information is included:

- name
- discipline/content expertise (e.g., neurosurgeon, methodologist)
- institution (e.g., St. Peter's hospital)
- geographical location (e.g., Seattle, WA)
- a description of the member's role in the guideline development group

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are the members an appropriate match for the topic and scope? Potential candidates include relevant clinicians, content experts, researchers, policy makers, clinical administrators, and funders.
- Is there at least one methodology expert included in the development group (e.g., systematic review expert, epidemiologist, statistician, library scientist, etc.)?

DOMAIN 2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT

5. The views and preferences of the target population (patients, public, etc.) have been sought.

評価	5
----	---

(4.5)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	希少疾患であり、さらに患者の視点や意向などに配慮した記載を増やしていただくようお願いします。
------	--

User's Manual Description:

Information about target population experiences and expectations of health care should inform the development of guidelines. There are various methods for ensuring that these perspectives inform the different stages of guideline development by stakeholders. For example, formal consultations with patients/public to determine priority topics, participation of these stakeholders on the guideline development group, or external review by these stakeholders on draft documents. Alternatively, information could be obtained from interviews of these stakeholders or from literature reviews of patient/public values, preferences or experiences. There should be evidence that some process has taken place and that stakeholders' views have been considered.

Where to Look:

Examine the paragraphs on the guideline development process. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: scope, methods, guideline panel member list, external review, and target population perspectives.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- statement of type of strategy used to capture patients'/public's' views and preferences (e.g., participation in the guideline development group, literature review of values and preferences)
- methods by which preferences and views were sought (e.g., evidence from literature, surveys, focus groups)
- outcomes/information gathered on patient/public information
- description of how the information gathered was used to inform the guideline development process and/or formation of the recommendations

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?

DOMAIN 2. STAKEHOLDER INVOLVEMENT

6. The target users of the guideline are clearly defined.

評価	7
----	---

(5.7)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	
------	--

User's Manual Description:

The target users should be clearly defined in the guideline, so the reader can immediately determine if the guideline is relevant to them. For example, the target users for a guideline on low back pain may include general practitioners, neurologists, orthopaedic surgeons, rheumatologists, and physiotherapists.

Where to Look:

Examine the opening paragraphs/chapters for a description of the target users of the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: target user and intended user.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- clear description of intended guideline audience (e.g. specialists, family physicians, patients, clinical or institutional leaders/administrators)
- description of how the guideline may be used by its target audience (e.g., to inform clinical decisions, to inform policy, to inform standards of care)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are the target users appropriate for the scope of the guideline?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

7. Systematic methods were used to search for evidence.

評価	6
----	---

(5.2)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	文献の構造化抄録などの情報は書籍には掲載しなくても、学会HP等で公開されるとよいでしょう。ぜひご検討ください。
------	---

User's Manual Description:

Details of the strategy used to search for evidence should be provided including search terms used, sources consulted, and dates of the literature covered. Sources may include electronic databases (e.g. MEDLINE, EMBASE, CINAHL), databases of systematic reviews (e.g. the Cochrane Library, DARE), handsearching journals, reviewing conference proceedings, and other guidelines (e.g. the US National Guideline Clearinghouse, the German Guidelines Clearinghouse). The search strategy should be as comprehensive as possible and executed in a manner free from potential biases and sufficiently detailed to be replicated.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process. In some cases the search strategies are described in separate documents or in an appendix to the guideline. Examples of commonly labelled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, literature search strategy, and appendices.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- named electronic database(s) or evidence source(s) where the search was performed (e.g., MEDLINE, EMBASE, PsychINFO, CINAHL)
- time periods searched (e.g., January 1, 2004 to March 31, 2008)
- search terms used (e.g., text words, indexing terms, subheadings)
- full search strategy included (e.g., possibly located in appendix)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is the search relevant and appropriate to answer the health question? (e.g., all relevant databases and, appropriate search terms used)
- Is there enough information provided for anyone to replicate the search?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

評価	6
----	---

(4.6)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	文献検索は、CQ単位で行われたほうがいいでしょう。検索式は、学会HPなどで参照できるとよいでしょう。また、P.9とP.48の記載で、数字に乖離があるようですので、ご確認ください。
------	---

User's Manual Description:

Criteria for including/excluding evidence identified by the search should be provided. These criteria should be explicitly described and reasons for including and excluding evidence should be clearly stated. For example, guideline authors may decide to only include evidence from randomized clinical trials and to exclude articles not written in English.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process. In some cases, the inclusion or exclusion criteria for selecting the evidence are described in separate documents or in an Appendix to the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, literature search, inclusion/exclusion criteria, and appendices.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- * description of the inclusion criteria, including
 - target population (patient, public, etc.) characteristics
 - study design
 - comparisons (if relevant)
 - outcomes
 - language (if relevant)
 - context (if relevant)
- * description of the exclusion criteria (if relevant; e.g., French only listed in the inclusion criteria statement could logically preclude non-French listed in the exclusion criteria statement)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is there a rationale given for the chosen inclusion/exclusion criteria?
- Do inclusion/exclusion criteria align with the health question(s)?
- Are there reasons to believe that relevant literature may not have been considered?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.

評価	7
----	---

(4.8)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	エビデンス総体を意識してよく記載されていますが、その過程で評価したシートなども公開するとさらによいでしょう。
------	--

User's Manual Description:

Statements highlighting the strengths and limitations of the evidence should be provided. This ought to include explicit descriptions - using informal or formal tools/methods - to assess and describe the risk of bias for individual studies and/or for specific outcomes and/or explicit commentary of the body of evidence aggregated across all studies. This may be presented in different ways, for example: using tables commenting on different quality domains; the application of a formal instrument or strategy (e.g., Jadad scale, GRADE method); or descriptions in the text.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process for information on how the methodological quality of the studies (e.g., risk of bias) were described. Evidence tables are often used to summarize quality features. Some guidelines make a clear distinction between description and interpretation of evidence, for instance, in a results section and a discussion section, respectively.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- * descriptions of how the body of evidence was evaluated for bias and how it was interpreted by members of the guideline development group
- * aspects upon which to frame descriptions include:
 - study design(s) included in body of evidence
 - study methodology limitations (sampling, blinding, allocation concealment, analytical methods)
 - appropriateness/relevance of primary and secondary outcomes considered
 - consistency of results across studies
 - direction of results across studies
 - magnitude of benefit versus magnitude of harm
 - applicability to practice context

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are the descriptions appropriate, neutral, and unbiased? Are the descriptions complete?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.

評価	6
----	---

(5.4)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	適切な方法論で推奨作成が行われていることは評価できます。「条件付き推奨」とされたとき、その条件の詳細をわかりやすく記載してください。また、CQ3のように委員の意見が分かれた時は、推奨決定時の議論の内容を、解説中に明示するとよいでしょう。さらにCQ3では13人が投票されたようですが、P4の診療ガイドライン作成委員のお名前は12人しか記載がなく、この違いの理由も不明です。
------	---

User's Manual Description:

A description of the methods used to formulate the recommendations and how final decisions were arrived at should be provided. For example, methods may include a voting system, informal consensus, and formal consensus techniques (e.g., Delphi, Glaser techniques). Areas of disagreement and methods of resolving them should be specified.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process. In some cases, the methods used to formulate the recommendations are described in separate documents or in an appendix to the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include methods and guideline development process.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- description of the recommendation development process (e.g., steps used in modified Delphi technique, voting procedures that were considered)
- outcomes of the recommendation development process (e.g., extent to which consensus was reached using modified Delphi technique, outcome of voting procedures)
- description of how the process influenced the recommendations (e.g., results of Delphi technique influence final recommendation, alignment with recommendations and the final vote)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Was a formal process used to arrive at the recommendations?
- Were the methods appropriate?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.

評価	6
----	---

(5.4)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	疾患の特性上エビデンスは少ないと思いますが、副作用やリスクに関して更に検討され、記載を増やされるようお願いします。
------	---

User's Manual Description:

The guideline should consider health benefits, side effects, and risks when formulating the recommendations. For example, a guideline on the management of breast cancer may include a discussion on the overall effects on various final outcomes. These may include: survival, quality of life, adverse effects, and symptom management or a discussion comparing one treatment option to another. There should be evidence that these issues have been addressed.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process for a description of the body of evidence, its interpretation, and the translation to practice recommendations. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, interpretation, discussion, and recommendations.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- supporting data and report of benefits
- supporting data and report of harms/side effects/risks
- reporting of the balance/trade-off between benefits and harms/side effects/risks
- recommendations reflect considerations of both benefits and harms/side effects/risks

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is the discussion an integral part of the guideline development process? (i.e., taking place during recommendation formulation rather than post-formulation as an afterthought)
- Has the guideline development group considered the benefits and harms equally?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

評価	6	(5.3)	7(強く同意)~1(強く不同意) 括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値
コメント	CQ3では、推奨の強さが2で、推奨文は「条件付きで推奨する」と書かれ、推奨の強さは「提案する」と書かれています。それぞれの違いがはっきりせず、少しわかりづらいようです。定義や判断基準を明確に示されるとよいでしょう。		

User's Manual Description:

An explicit link between the recommendations and the evidence on which they are based should be included in the guideline. The guideline user should be able to identify the components of the body of evidence relevant to each recommendation.

Where to Look:

Define and examine the recommendations in the guideline and the text describing the body of evidence that underpins them. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: recommendations and key evidence.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- the guideline describes how the guideline development group linked and used the evidence to inform recommendations
- each recommendation is linked to a key evidence description/paragraph and/or reference list
- recommendations linked to evidence summaries, evidence tables in the results section of the guideline

Additional CONSIDERATIONS:

- Is there congruency between the evidence and recommendations?
- Is the link between the recommendations and supporting evidence easy to find in the guideline?
- When evidence is lacking or a recommendation is informed primarily by consensus of opinion by the guideline group, rather than the evidence, is this clearly stated and described?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

評価	6	(5)	7(強く同意)~1(強く不同意) 括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値
コメント	パブリックコメントや外部評価の結果を、どのように反映されたか、記載されるとよいでしょう。		

User's Manual Description:

A guideline should be reviewed externally before it is published. Reviewers should not have been involved in the guideline development group. Reviewers should include experts in the clinical area as well as some methodological experts. Target population (patients, public) representatives may also be included. A description of the methodology used to conduct the external review should be presented, which may include a list of the reviewers and their affiliation.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development process and the acknowledgement section. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, results, interpretation, and acknowledgements.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- purpose and intent of the external review (e.g., to improve quality, gather feedback on draft recommendations, assess applicability and feasibility, disseminate evidence)
- methods taken to undertake the external review (e.g., rating scale, open-ended questions)
- description of the external reviewers (e.g., number, type of reviewers, affiliations)
- outcomes/information gathered from the external review (e.g., summary of key findings)
- description of how the information gathered was used to inform the guideline development process and/or formation of the recommendations (e.g., guideline panel considered results of review in forming final recommendations)

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are the external reviewers relevant and appropriate to the scope of the guideline? Was there a rationale given for choosing the included reviewers?
- How was information from the external review used by the guideline development group?

DOMAIN 3. RIGOUR OF DEVELOPMENT

14. A procedure for updating the guideline is provided.

評価	6
----	---

(5.2)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	改訂手順について、より具体的に記載されるとよいでしょう。
------	------------------------------

User's Manual Description:

Guidelines need to reflect current research. A clear statement about the procedure for updating the guideline should be provided. For example, a timescale has been given or a standing panel is established who receives regularly updated literature searches and makes changes as required.

Where to Look:

Examine the introduction paragraph, the paragraphs describing the guideline development process and the closing paragraphs. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, guideline update, and date of guideline.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- a statement that the guideline will be updated
- explicit time interval or explicit criteria to guide decisions about when an update will occur
- methodology for the updating procedure is reported

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is there enough information provided to know when an update will occur or what criteria would trigger an update?

DOMAIN 4. CLARITY OF PRESENTATION

15. The recommendations are specific and unambiguous.

評価	6
----	---

(5.9)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	Item 10のコメントにも書きましたが、「提案する」と「条件付きで推奨する」の使い分けが明確ではないようです。「条件付き推奨」とされたとき、その条件の詳細を、わかりやすく記載してください。
------	---

User's Manual Description:

A recommendation should provide a concrete and precise description of which option is appropriate in which situation and in what population group, as informed by the body of evidence.

- An example of a specific recommendation is: Antibiotics should be prescribed in children two years or older with a diagnosis of acute otitis media if the pain lasts longer than three days or if the pain increases after the consultation despite adequate treatment with painkillers; in these cases, amoxicillin should be given for 7 days (supplied with a dosage scheme).
- An example of a vague recommendation is: Antibiotics are indicated for cases with an abnormal or complicated course. It is important to note that in some instances, evidence is not always clear cut and there may be uncertainty about the best care option(s). In this case, the uncertainty should be stated in the guideline.

Where to Look:

Define and examine the recommendations in the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: recommendations and executive summary.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- statement of the recommended action
- identification of the intent or purpose of the recommended action (e.g., to improve quality of life, to decrease side effects)
- identification of the relevant population (e.g., patients, public)
- caveats or qualifying statements, if relevant (e.g., patients or conditions for whom the recommendations would not apply)

Additional CONSIDERATIONS:

- In the event of multiple recommendations (e.g., management guidelines), is there clarity regarding to whom each recommendation applies?
- If there is uncertainty in the interpretation and discussion of the evidence, is the uncertainty reflected in the recommendations and explicitly stated?

DOMAIN 4. CLARITY OF PRESENTATION

16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.

評価	6
----	---

(5.9)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	アルゴリズムがあり、比較的記載されています。さらにそうした記載を増やしてください。
------	---

User's Manual Description:

A guideline that targets the management of a disease should consider the different possible options for screening, prevention, diagnosis or treatment of the condition it covers. These possible options should be clearly presented in the guideline.

For example, a recommendation on the management of depression may contain the following treatment alternatives:

- a. Treatment with TCA
- b. Treatment with SSRI
- c. Psychotherapy
- d. Combination of pharmacological and psychological therapy

Where to Look:

Examine the recommendations and their supporting evidence. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: executive summary, recommendations, discussion, treatment options, and treatment alternatives.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- description of options
- description of population or clinical situation most appropriate to each option

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is this pertaining to a guideline broad or narrow in scope? This item may be more relevant to guidelines that are broad in scope (e.g., covering the management of a condition or issue rather than focusing on a particular set of interventions for a specific condition/issue).

DOMAIN 4. CLARITY OF PRESENTATION

17. Key recommendations are easily identifiable.

評価	5
----	---

(5.9)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	CQの目次はありますが、CQ一覧はないようです。推奨をまとめてあると、ガイドライン利用者の利便性向上につながると思われます。
------	--

User's Manual Description:

Users should be able to find the most relevant recommendations easily. These recommendations answer the main question(s) that have been covered by the guideline and can be identified in different ways. For example, they can be summarized in a box, typed in bold, underlined or presented as flow charts or algorithms.

Where to Look:

Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: executive summary, conclusions, and recommendations. Some guidelines provide separate summaries with key recommendations (e.g., quick reference guide).

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- description of recommendations in a summarized box, typed in bold, underlined, or presented as flow charts or algorithms
- specific recommendations are grouped together in one section

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are the key recommendations appropriately selected and do they reflect the key messages of the guideline?
- Are specific recommendations grouped in a section placed near the summary of the key evidence?

DOMAIN 5. APPLICABILITY

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.

評価	6
----	---

(4.9)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	切除についてはHigh Volume Centerの記載があります。粒子線治療については重粒子のみを推奨しているのので、実施可能な施設名や関連学会の情報を記載すると良いでしょう。施設間格差や他科連携などについても、さらに記載が増えるとよいと思います。
------	---

User's Manual Description:

There may be existing facilitators and barriers that will impact the application of guideline recommendations. For example:

- i. A guideline on stroke may recommend that care should be coordinated through stroke units and stroke services. There may be a special funding mechanism in the region to enable the formation of stroke units.
- ii. A guideline on diabetes in primary care may require that patients are seen and followed up in diabetic clinics. There may be an insufficient number of clinicians available in a region to enable clinics to be established.

Where to Look:

Examine the paragraph/chapter on the dissemination/implementation of the guideline or, if available, additional documents with specific plans or strategies for implementation of the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: barriers, guideline utilization, and quality indicators.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- identification of the types of facilitators and barriers that were considered
- methods by which information regarding the facilitators and barriers to implementing recommendations were sought (e.g., feedback from key stakeholders, pilot testing of guidelines before widespread implementation)
- information/description of the types of facilitators and barriers that emerged from the inquiry (e.g., practitioners have the skills to deliver the recommended care, sufficient equipment is not available to ensure all eligible members of the population receive mammography)
- description of how the information influenced the guideline development process and/or formation of the recommendations

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Does the guideline suggest specific strategies to overcoming the barriers?

DOMAIN 5. APPLICABILITY

19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.

評価	6
----	---

(5.3)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	ウェブ版などの予定については、記載されています。普及について、さまざまな計画があるようです。次版では、その成果の記載を期待します。
------	---

User's Manual Description:

For a guideline to be effective it needs to be disseminated and implemented with additional materials. For example, these may include: a summary document, a quick reference guide, educational tools, results from a pilot test, patient leaflets, or computer support. Any additional materials should be provided with the guideline.

Where to Look:

Examine the paragraph on the dissemination/implementation of the guideline and, if available, the specific accompanying materials that have been produced to support the dissemination and implementation of the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: tools, resources, implementation, and appendices.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- * an implementation section in the guideline
- * tools and resources to facilitate application:
 - guideline summary documents
 - links to check lists, algorithms
 - links to how-to manuals
 - solutions linked to barrier analysis (see Item 18)
 - tools to capitalize on guideline facilitators (see Item 18)
 - outcome of pilot test and lessons learned
- * directions on how users can access tools and resources

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Is there information about the development of the implementation tools and validation procedures?

DOMAIN 5. APPLICABILITY

20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.

評価	6
----	---

(4.6)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	コストやリソースに関する記述はありますが、さらに増やされるとよいと思います。
------	--

User's Manual Description:

The recommendations may require additional resources in order to be applied. For example, there may be a need for more specialized staff, new equipment, and expensive drug treatment. These may have cost implications for health care budgets. There should be a discussion in the guideline of the potential impact of the recommendations on resources.

Where to Look:

Examine the paragraph(s) on the dissemination/implementation of the guideline or, if available, additional documents with specific plans or strategies for implementation of the guideline. Some guidelines present cost implications in the paragraphs that discuss the evidence or decisions behind the recommendations. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, cost utility, cost effectiveness, acquisition costs, and implications for budgets.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- identification of the types of cost information that were considered (e.g., economic evaluations, drug acquisition costs)
- methods by which the cost information was sought (e.g., a health economist was part of the guideline development panel, use of health technology assessments for specific drugs, etc.)
- information/description of the cost information that emerged from the inquiry (e.g., specific drug acquisition costs per treatment course)
- description of how the information gathered was used to inform the guideline development process and/or formation of the recommendations

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Were appropriate experts involved in finding and analyzing the cost information?

DOMAIN 5. APPLICABILITY

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

評価	5
----	---

(4.1)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	Quality Indicator(QI)についての言及があるのは大変結構と存じます。次版では、その評価結果の記載を期待します。
------	--

User's Manual Description:

Measuring the application of guideline recommendations can facilitate their ongoing use. This requires clearly defined criteria that are derived from the key recommendations in the guideline. The criteria may include process measures, behavioral measures, clinical or health outcome measures. Examples of monitoring and audit criteria are:

- The HbA1c should be < 8.0%.
- The level of diastolic blood pressure should be < 95 mmHg.
- 80% of the population aged 50 years should receive colorectal cancer screening rates using fecal occult blood tests.
- If complaints of acute otitis media last longer than three days, amoxicillin should be prescribed.

Where to Look:

Examine the paragraph/chapter on auditing or monitoring the use of the guideline or, if available, additional documents with specific plans or strategies for evaluation of the guideline. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: recommendations, quality indicators, and audit criteria.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- identification of criteria to assess guideline implementation or adherence to recommendations
- criteria for assessing impact of implementing the recommendations
- advice on the frequency and interval of measurement
- descriptions or operational definitions of how the criteria should be measured

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- Are a range of criteria provided including process measures, behavioural measures, and clinical or health outcomes?

DOMAIN 6. EDITORIAL INDEPENDENCE

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.

評価	7
----	---

(5.3)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	
------	--

User's Manual Description:

Many guidelines are developed with external funding (e.g., government, professional associations, charity organizations, pharmaceutical companies). Support may be in the form of financial contribution for the complete development, or for parts of it (e.g., printing of the guidelines). There should be an explicit statement that the views or interests of the funding body have not influenced the final recommendations.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters on the guideline development process or acknowledgements section. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: disclaimer and funding source.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- the name of the funding body or source of funding (or explicit statement of no funding)
- a statement that the funding body did not influence the content of the guideline

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- How did the guideline development group address potential influence from the funding body?

DOMAIN 6. EDITORIAL INDEPENDENCE

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

評価	5
----	---

(5.5)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

コメント	各委員のCOIについて、より具体的に記載してください。また、関与があった場合の対応状況をCQ毎に記載してください。(例:XX委員はCOIのため、推奨決定の際には参加していない)
------	--

User's Manual Description:

There are circumstances when members of the development group may have competing interests. For example, this would apply to a member of the development group whose research on the topic covered by the guideline is also funded by a pharmaceutical company. There should be an explicit statement that all group members have declared whether they have any competing interests.

Where to Look:

Examine the paragraphs/chapters describing the guideline development group or acknowledgements section. Examples of commonly labeled sections or chapters in a guideline where this information can be found include: methods, conflicts of interest, guideline panel, and appendix.

How to Rate:

Item content includes the following CRITERIA:

- description of the types of competing interests considered
- methods by which potential competing interests were sought
- description of the competing interests
- description of how the competing interests influenced the guideline process and development of recommendations

Additional CONSIDERATIONS:

- Is the item well written? Are the descriptions clear and concise?
- Is the item content easy to find in the guideline?
- What measures were taken to minimize the influence of competing interests on guideline development or formulation of the recommendations?

OVERALL GUIDELINE ASSESSMENT

1. Rate the overall quality of this guideline.

評価	6
----	---

(5.3)

7(強く同意)~1(強く不同意)
括弧内の数字は本委員会において2011/8/4以降に評価した71件のガイドラインの平均値

2. I would recommend this guideline for use.

評価	Yes with modifications
----	------------------------

Yes, Yes with modifications, No

Notes

大変よくできた、質の高いがん診療ガイドラインの一つになっていると思います。各アイテム項目テムへのコメントを、ご参照ください。特に、Item15などに書きましたように、「提案する」と「条件付きで推奨する」の使い分けが明確ではないようです。「条件付き推奨」とされたとき、その条件の詳細を、わかりやすく記載してください。

User's Manual Description:

The overall assessment requires the AGREE II user to make a judgment as to the quality of the guideline, taking into account the appraisal items considered in the assessment process.

資料18

陰茎癌

2021年版

診療ガイドライン

編集 日本泌尿器科学会

協力 日本放射線腫瘍学会, 日本医学放射線学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会



医学図書出版

作成にあたって

陰茎癌診療ガイドラインが刊行されるにあたり、本ガイドラインの作成に至った過程および概要を簡単に述べさせていただきます。

本ガイドラインは厚生労働省の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』の一環として厚生労働科学研究費補助金交付を受け、日本泌尿器科学会が主体となり、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本放射線腫瘍学会、日本医学放射線学会の協力を得て作成されるに至りました。

陰茎癌はいわゆる希少癌と言えますが、泌尿器科の日常診療において一度くらいは遭遇しうる疾患であるため標準的な診療指針は長く望まれてきました。しかし世界的に見ても陰茎癌に関するレベルの高いエビデンスは乏しく、EAUガイドライン2018年版においても引用されているエビデンスはLE2aの6文献が最高で、LE1のエビデンスは皆無です。いわゆる日本国内からはLE2のエビデンスさえ皆無です。このような状況にあって陰茎癌診療レベルを底上げするためには、エビデンスレベルを問わずあらゆる知見を精査した上で、世界の日常診療で実践されている陰茎癌診療のstate-of-the-artを明らかにし、それに日本の現状を踏まえた形の診療指針を作成する必要があると考えました。

本ガイドラインはMinds診療ガイドライン作成マニュアル2017に準拠した作成過程を基本としつつも、エビデンスの少ない希少癌という本質を鑑みCQは比較的知見が揃い、かつ日常診療において明確な指針を示すべき分野のみに限定して設定し、それ以外の分野はstate-of-the-artを総論として述べるスタイルを取りました。CQごとに複数のアウトカムについて総合的にシステマティックレビューを行うことは希少癌では現実的に不可能であるため、各CQの推奨の評価は委員会によるコンセンサスパネルを開催し決定しております。総論のみでCQが設定できなかった分野は、視点を変えると研究テーマの宝庫であると言えます。本ガイドラインで明らかとなったエビデンス不足の領域の研究が進むことを期待しております。

このように作成過程でも難産を極めた本ガイドラインは希少癌ガイドラインとして産声を上げたばかりで、様々な不備があるものと思いますが、本ガイドラインが皆様の陰茎癌診療の道標となるならば、そして初版として作成された本ガイドラインを皆様にご活用いただく中で良い点、悪い点を批判的にご検証いただき、次回の改訂に向けて大きく育てていただけましたら、作成委員一同、望外の幸せに存じます。

2021年7月

陰茎癌診療ガイドライン作成委員会 委員長
熊本大学大学院生命科学部泌尿器科学講座 教授
神波 大己

- 3) 日本医学図書館協会の協力のもと、各(細)分野およびCQごとに設定したキーワードをもとに作成した検索式(日本泌尿器科学会ホームページ「ガイドライン一覧」参照)によって、2004年4月1日～2019年3月31日の文献を対象に医学中央雑誌、PubMed、The Cochrane Libraryで検索を行い、網羅的文献検索を行った(表1)。検索結果として得られた文献は各委員によってスクリーニングが行われた。また、文献検索作業後に公表され重要と考えられる文献は各委員によってハンドサーチされて引用文献候補として加えられ、委員会による討議によって最終的に引用する文献が決定された。なお、海外ガイドラインについては2021年2月現在の最新版を参照した。
- 4) 各委員により抽出文献にもとづいて当該(細)分野に関するstate-of-the-artを総論として記述した。CQに関しては、文献の結果をまとめクリニカルアンサー(CA)として記載し、上記基本方針に則りシステムティックレビューは行わずコンセンサスパネルにより「推奨の評価(表2)」「エビデンスの強さ(表3)」が決定された。
- 5) 作成された初校は、本ガイドライン作成委員会評価委員会での評価を経て、「外部評価」として日本泌尿器科学会ガイドライン委員会で査読されるとともに、日本泌尿器科学会ホームページを通じて医療関係者・患者・市民からの意見公募が行われた。これら「外部評価」によって寄せられた意見をもとに最終校は作成され、日本泌尿器科学会の承認を経て発刊に至った。

5. 作成資金

本ガイドラインは厚生労働科学研究費補助金および日本泌尿器科学会ガイドライン委員会の予算により賄われた。

6. 利益相反

本ガイドラインは社会的貢献を目的として作成されたものであり、内容は純粋に科学的根拠にもとづくものである。本ガイドラインの作成に関わる委員すべての利益相反(COI)に関する自己申告書は日本泌尿器科学会利益相反委員会において慎重に審議され、重大な支障となる利益相反問題はないと判断された。また各委員のCOIは日本泌尿器科学会でマネジメントされ、Web上で公開されている。特定の団体や製品・技術との利害関係による影響を可及的に排除するために、CQの内容により潜在的利益相反のある委員はそのCQ決定の投票に参加しないなどの措置を講じた。

7. 本ガイドライン使用時の留意点

- 1) 本ガイドラインは、作成時点での陰茎癌の標準的と考えられる診断・治療における指針であり、記載した内容と異なる診療行為を制限するものではない。運用に際しては医療現場の実情、患者の特性などに応じて柔軟に使用すべきものである。
- 2) エビデンスの根幹をなす文献については、本邦での文献が主体であることが望ましいが、海外の文献が主体となっていること、ランダム化比較試験やそれらのメ

表1 総論と

3. 診断

3.4

4.

4.3

4. 治療

4.4

4.5

4.6

5.

6.

* CQ設定に足る

脳腫瘍 診療ガイドライン 小児脳腫瘍編

2022年版

Practical Guidelines for Neuro-Oncology, Pediatric Edition 2022

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



脳腫瘍診療ガイドライン 小児脳腫瘍編 2022 年版 について

脳腫瘍診療ガイドライン 小児脳腫瘍編は小児がん診療を遂行する医療者を主な対象として作成されています。小児脳腫瘍は小児がんの中で白血病に続く2番目の発症頻度を持ち、死亡率はトップの疾患単位です。しかし、個々の腫瘍型で生物学的悪性度や好発年齢・好発部位、治療反応性に大きな相違が存在し、一医療者、一医療施設の経験症例だけをもとに、日常臨床にあたることは困難であることは容易に想像できます。そのため代表的な小児脳腫瘍の6腫瘍型について情報を共有することができることを心掛けて作成しました。一方で、日常臨床から見た本ガイドラインへの評価も次期改訂には大変重要です。忌憚らないご意見を事務局にお寄せいただきたく存じます。また、患者、家族の皆様へのガイドライン作成は将来大きな課題であると強く認識しています。

小児脳腫瘍分野でのランダム化比較試験は数えるほどしかなく、エビデンスの基盤論文のほとんどは比較的多数例の症例報告や観察研究、単群試験です。種々のバイアスの影響を最小化させ、粘り強くエビデンス総体を作成していただいた委員、協力委員、システムティックレビュー委員にこの場を借りて御礼を申し上げます。小児脳腫瘍編の共通項目、各ガイドラインの作成経過、各CQのシステムティックレビュー検索式、採用論文とその数などを通じて、これら努力を垣間見ていただければ大変嬉しく思います。

エビデンスレベルの評価、推奨レベルの判断などは各腫瘍型のガイドライン作成ワーキンググループが行い、推奨・解説草案を統括委員会である脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会に提出、そこでの討論の後、委員・協力委員全員の投票によって決定しました。投票率70%以上をもって有効とし、投票数の70%以上の賛成で草案を承認しました。判断が大きく分かれた推奨はなく、本ガイドライン全体が我々委員会の一一致した見解であると申せます。推奨決定過程はMinds 2014以降のガイドライン作成方針と異なっております。高いエビデンスが豊富に存在する分野では推奨の一致率の多寡でガイドライン使用者の推奨の解釈が異なってくる場合がありますが、小児脳腫瘍分野は事情が大きく異なっているため、このような作成方法をとった次第です。

本ガイドラインの作成は日本脳腫瘍学会が中心となって行い、日本脳神経外科学会の監修を受けています。また、日本小児神経外科学会、日本小児血液・がん学会、日本放射線腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会より委員の推薦をいただき、外部評価もいただきました。日本癌治療学会、日本小児神経学会には外部評価をいただき、がんの子どもを守る会、脳腫瘍ネットワーク、TSつばさの会には患者・家族の視線から厳しくも温かいご意見・ご評価をいただきました。深謝申し上げます。

海外の研究結果も幅広く検討したため、本邦で当該腫瘍型に投与できない薬剤・薬物療法レジメンの解説も行っています。推奨の解説文中の「注意」として、薬剤ごとの適応症、

適応外使用，本邦未承認等を記載しています。保険医としての立場をわきまえつつ，日常臨床にのぞむ医療者の参考となれば幸いです。

本ガイドライン完成間近の2021年の暮れに，WHO脳腫瘍分類第5版いわゆるWHO 2021が公開されました。本ガイドラインにおけるWHO 2021の取り扱いについては，小児脳腫瘍編の共通項目（p.7参照）に記載しております。さらに，WHO 2021の作成方針・作成過程は，cIMPACT-NOW（The Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS tumor Taxonomy-Not Official WHO）として2018～2020年に順次報告公表されておりましたので，それらを参考にしながら各々の腫瘍型の総論部分でも言及しています。また，巻末に略語一覧を掲載しましたので，読者の皆様の一助となれば幸いです。

脳腫瘍診療ガイドラインのこれまでの経緯として，第1版で成人膠芽腫，成人転移性脳腫瘍，中枢神経原発悪性リンパ腫に関する診療ガイドラインを作成し，第2版では第1版の3腫瘍型を成人脳腫瘍編として改訂することに加え，新たに小児脳腫瘍編として上衣下巨細胞性星細胞腫（SEGA）を収載いたしました。第3版は，成人脳腫瘍編・小児脳腫瘍編それぞれの改訂と新規腫瘍型の追加を進めてまいりましたが，冊子のボリュームを考慮して成人脳腫瘍と小児脳腫瘍を分冊化することとし，まずは小児脳腫瘍を先行公開し，出版に至った次第です。

脳腫瘍診療ガイドライン作成は，日本癌治療学会より日本脳神経外科学会が作成の依頼を受け，日本脳神経外科学会から日本脳腫瘍学会が依頼を受けた事業であることを最後に申し述べ結びといたします。

2022年4月

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会
脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会 委員長
広島大学病院 がん化学療法科
杉山一彦

小児脳腫瘍編の共通項目

1 | ガイドラインサマリー

各ガイドライン参照。

2 | 診療アルゴリズム

各ガイドライン参照。

3 | 作成組織・作成経過

1. 作成主体

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
協力学会：一般社団法人 日本小児神経外科学会
一般社団法人 日本小児血液・がん学会
公益社団法人 日本放射線腫瘍学会
公益社団法人 日本臨床腫瘍学会
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、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。脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の構成委員は別途記載する。

2. 作成経過

1) 作成方針

各ガイドライン参照。

2) 使用上の注意

基本的に小児の脳腫瘍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、小児の脳腫瘍を診療する医療施設のスタッフ、患者・家族を含む。

また、本ガイドラインは個々の臨床家の裁量権を制限するものではなく、あくまで一般的な考え方を示しているのであり、医療訴訟等に用いられることなどは意図していない。使用に際して医療者はそれぞれの患者さんやご家族の状況、医療機関・医療従事者の立場、社会規範などを包括的に勘案し、柔軟に対応していただきたい。

3) 利益相反

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，並びに各診療ガイドライン システムティックレビュー委員は，日本脳腫瘍学会 COI 委員会細則に基づき，利益相反の自己申告を行っている。利益相反の自己申告は日本脳腫瘍学会 COI 委員会により審議され，すべての委員・協力委員・システムティックレビュー委員の適格性に関しては，学術的あるいは経済的に問題のないことが確認されている。

なお，委員・協力委員・システムティックレビュー委員の COI 詳細は，特定非営利活動法人日本脳腫瘍学会ホームページ 脳腫瘍診療ガイドラインに掲載している（脳腫瘍診療ガイドライン COI 開示 <https://www.jsn-o.com/guideline2021/coi.html>）。

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総合推進事業「希少疾患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）

厚生労働省がん対策総合推進事業「学会連携を通じた希少癌の適切な医療の質向上と次世代を担う希少がん領域の人材育成に資する研究」班（班長：小寺泰弘）

より捻出し，他の資金提供等は一切ない。

5) 組織編制

各ガイドライン参照。

6) 作成過程

本ガイドラインの作成は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に従って行った。作成過程はそれぞれのガイドラインにおいて相違があり，各ガイドラインの作成過程を参照されたい。

推奨の決定は，各ガイドライン作成ワーキング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」「経済学的な観点」等も考慮して，推奨とその強さを決定した。推奨の強さの決定方法は，GRADE grid に準じて，各ガイドライン作成ワーキンググループの委員 70% 以上の同意が集約された場合に決定とした。さらにこの結果を統括委員会（脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会）に諮り，出席者の 70% 以上の同意をもって，了承とした。

外部評価を実施し，結果を最終版に反映させた。外部評価は，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した（外部評価を求めた団体・委員参照）。具体的には，外部評価委員・機関・団体が個別にコメントを提出し，ガイドライン作成ワーキング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，対応を決定した。

外部評価への対応終了後，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した。

頭頸部癌 診療ガイドライン

2022年版

Japanese Clinical Practice Guidelines for
Head and Neck Cancer 2022

日本頭頸部癌学会

Japan Society for Head and Neck Cancer

編





I

ガイドラインについて

参考文献

1) 文献収集の具体的な手順は以下のとおりである。

—— 作成者がCQに関連するキーワードと主たる論文を定め、

2) 1)がもたらした検索結果を絞り込み、最終的論文収集範囲を定め、

3) 収集した論文の中から有用な論文を抽出し、その結果を論文のリストとしてまとめる。

—— 検索は、PubMed、英中誌に2000年1月1日～2021年3月31日までに行われ、

とした。

4) 収集した論文の中から書評査読式抽選による論文抽出のふるいかけを行い、

5) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

6) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

3) それぞれの参考文献には9段階の研究デザインを付与した(表1)。

4) 文献収集式は本書には掲載せず、日本語情報学会ホームページに掲載する。

5) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

6) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

7) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

8) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

9) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

10) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

11) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

12) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

13) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

14) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

15) 抽出された論文の中から最終的に論文収集範囲を定め、

改訂案または新規推奨案を作成する。

改訂案や新規推奨案は、コンセンサスメETINGやパブリックコメント募集・検討を経て本学会理事会の承認後に日本頭頸部癌学会ホームページにて公開する。

12 作成費用

本ガイドライン作成に要した資金は、日本頭頸部癌学会と厚生労働省科学研究費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)の負担による。外部企業からの寄付などは一切ない。

13 経済的利益相反

開示期間：2018～2020年

A. 自己申告者自身

1. 企業や営利を目的とした団体の顧問職、役員、職員等の有無と報酬額(年間100万円以上)：なし
2. 株の保有と、その株式から得られる利益(年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上を保有)：なし
3. 企業等から特許権使用料として支払われた報酬(年間100万円以上)：なし
4. 企業等から特許権使用料として支払われた報酬(1つの特許権使用料が年間100万円以上のものを記載)：なし
5. 企業等より、会議の出席(発表)に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当(講演料など)(年間50万円以上)
2018年：小野薬品工業株式会社(3名)、 Bristol・マイヤーズスクイブ株式会社(1名)
2019年：小野薬品工業株式会社(1名)、メルクセローノ株式会社(1名)、楽天メディカル(1名)
2020年：小野薬品工業株式会社(1名)、楽天メディカル(1名)、MSD株式会社(1名)
6. 企業等がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料(年間50万円以上)：なし
7. 企業等が提供する研究費(年間200万円以上)：
小野薬品工業株式会社(1名)、グラクソ・スミスクライン株式会社(1名)、大鵬薬品工業株式会社(1名)、ヤンセンファーマ株式会社(1名)、MSD株式会社(1名)*いずれも受託研究
8. その他の報酬(研究とは直接無関係な旅行、贈答品など)(年間5万円以上)：なし
9. 企業等から研究員等の受け入れ：なし
10. 企業等から提供する寄付講座：なし

B. 申告者の配偶者、一親等内の親族等の申告事項

なし

嗅神経芽細胞腫

1. 病期診断

modified Kadish 分類 [1,2]

Group A: 鼻腔内に限局

Group B: 副鼻腔に進展

Group C: 鼻副鼻腔外に進展

Group D: 転移あり

Dulguerov and Calcaterra 病期分類 [3,4]

T1: 鼻副鼻腔内(蝶形骨洞を除く)に限局

T2: 鼻副鼻腔内(蝶形骨洞を含む)から篩板に進展

T3: 眼窩内もしくは前頭蓋内に進展(硬膜浸潤なし)

T4: 頭蓋内進展(硬膜・脳浸潤あり)

N0: 頸部リンパ節転移なし

N1: 頸部リンパ節転移あり

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり

2. 総論

■ 臨床的特徴

嗅神経芽細胞腫は嗅粘膜上皮を由来とする神経外杯葉性悪性腫瘍であり、小円形細胞腫瘍形態を呈する。肉眼的には赤みを帯びた易出血性のポリープ様の所見を呈し、篩板近辺の鼻腔で増大し副鼻腔や頭蓋内に進展する[5]。局所症状として片側性の鼻閉、鼻出血が多く、頭蓋内や眼窩内浸潤により頭痛、眼球突出、複視が生じる。画像診断には造影 MRI が有用である。血管豊富な腫瘍であり、T1 強調像で低信号、T2 強調像で等～高信号を呈し、Gd で内部不均一、辺縁明瞭に造影されることが多い[6]。頸部リンパ節転移の頻度は約 15%とされる[7]。5 年生存率は、腫瘍が鼻腔内に現局している場合は 75～90%、副鼻腔に浸潤している場合は 68～71%、副鼻腔外に進展している場合は 41%～47%と報告されている[8]。10 年以上経過したあとに再発する症例もあり長期経過観察が必要である。

■ 疫学的特徴

- ・全鼻副鼻腔腫瘍の約 3%、全鼻副鼻腔悪性腫瘍の約 5%を占める[4,9]
- ・年間発症数は人口 10 万人あたり 0.04 人の希少疾患である[10]。
- ・性差はないとされているが、男性にやや多い[4,9,11,12]。

- ・発症年齢は 20 歳代と 60 歳代の 2 峰性で中央値は 50 代前半である[11,12]。
- ・ほかの鼻副鼻腔悪性腫瘍と同様に初発症状は一側性の鼻閉、反復性鼻出血、嗅覚低下など[4,9,11]。

■ 診療の全体的な流れ

- ・内視鏡検査: 多くは鼻腔上方に存在し、赤みを帯びた易出血性の腫瘍として確認される。
- ・画像検査: CT、MRI、PET-CT などで進展範囲と転移の有無を評価し病期分類を行う。
- ・病理学的診断: 組織診断の確定は難しく、免疫組織染色が診断に重要であり、Synaptophysin, NSE, Chromogranin-A, CD5, S-100 が陽性となる[10]。腫瘍は易出血性であり生検の際は注意する必要がある。鑑別疾患として神経内分泌癌、未分化癌、悪性黒色腫、ユーイング肉腫などがあげられる。病理組織学的分類には、Hyams 分類が用いられ[13]、5 つの研究のメタアナリシスで Garde I - II 症例の5年生存率は 56%で、III-IV症例は 20%と報告されているなど、Hyams 分類は予後と相関するとの報告が多い[4,14]。

Hyams 分類

	小葉形成	核分裂像	細胞異型	繊維化	ロゼット	壊死
Grade I	+	なし	なし	高度	HW ロゼット	なし
Grade II	+	軽度	軽度	中等度	HW ロゼット	なし
Grade III	+/-	中等度	中等度	軽度	FM ロゼット	中等度
Grade IV	+/-	高度	高度	なし	なし	広範囲

3. 治療

■ 治療方針

切除可能例に対しては手術による完全切除と術後放射線治療の組み合わせが標準的なアプローチと考えられており、再発高リスク症例には術前・術後化学療法が選択される場合がある。遠隔転移例に対する治療の中心は薬物治療となる。また切除不能、手術を希望されない場合は放射線治療が検討される。

■ 手術

以前は顔面外切開±開頭頭蓋底手術 (craniofacial resection) が用いられることが多かったが、近年では顔面外切開に代わり経鼻内視鏡下手術が多く行われている。経鼻内視鏡下頭蓋底手術は従来の外切開による手術と同等の成績を示すことが報告されているが[15]、内視鏡アプローチは比較的小さな腫瘍で適用される場合が多いと考えられ、術式は腫瘍の進展度、手術チームの経験などで総合的に決められるべきである。腫瘍を一塊切除するか、分割切除するかは未だ議論が分かれており、内視鏡アプローチでは Multi-layer resection が汎用されている[16]。

■ 放射線治療

放射線治療は手術非適応例に対する根治照射、及び術前・術後照射が行われる。特に進行期においては化学療法の組み合わせを考慮する。

Kadish 分類ステージ A-C に対する放射線治療単独の治療成績についての文献レビュー[17]によると、ステージ

Aでは全例(6/6)で完全奏効(CR)が得られ、ステージB、CにおけるCR割合はそれぞれ58%(7/12)、19%(7/37)であったと報告されており、ステージB、Cといった局所進行例では化学療法を含めた集学的治療が必要と結論づけている。

術前照射では45-50Gy、術後照射では50-66Gy、手術不能例では65-70Gyで行われている。1日1回1.8から2.5Gy、週4から5回が一般的である。線量に関してその根拠となる報告は乏しいが、54Gy以下で予後が悪いとする報告がある[18]。

手術に関連した放射線治療のタイミングに関する明確なエビデンスは存在しない。術前照射の有用性を示す報告があるもの[19]、手術を前提とした45-50Gy程度の線量は、前述の通りONBにおいてやや不足である可能性を否定しきれない。一方、60Gy程度の術後照射を基本とした報告が散見され、手術と術後照射の組み合わせが最も予後がよいと結論付けた報告が複数存在する[18, 20]。現時点において術前照射よりも術後照射が標準的と考えられる。

cN0症例に関して、早期例での後発頸部リンパ節転移の頻度は低いとされ頸部予防照射は推奨されない。局所進行例(Kadish C)においては2-4割ほどの後発頸部リンパ節転移の報告があり[21]、頸部への予防照射を検討する。ただし、頸部予防照射により頸部領域制御率は向上するものの生存率には寄与しないと報告がある[22]。

腫瘍は視神経・視交叉・眼球・脳幹・脳などに近接するため、晩期障害のリスク軽減のために一般的な三次元原体照射よりも強度変調放射線治療(intensity modulated radiotherapy; IMRT)もしくは陽子線治療が望ましい。

粒子線治療(重粒子線・陽子線治療)は線量集中性に優れ、嗅神経芽細胞腫においては近年本邦より良好な治療成績が報告されている[23-25]。鼻腔・副鼻腔悪性腫瘍に対する放射線治療のシステマティックレビューによると、生存成績では粒子線治療(陽子線治療および重粒子線治療)と放射線治療の比較が行われ、粒子線治療が有意に良好であることが示された(長期成績 relative risk 1.27, 95%CI 1.01-1.59, p=0.037/ 5年 relative risk 1.51, 95%CI 1.14-1.99 p=0.0038)[26]。さらに陽子線治療とIMRTとの比較も行っており、無再発生存および局所制御において陽子線治療が優れていたと報告されている(無再発生存 HR1.44, 95%CI:1.01-2.05 p=0.045/ 局所制御 HR1.26, 95%CI: 1.05-1.51;p=0.011)。以上の有効性安全性に関するデータから、嗅神経芽細胞腫に対する放射線治療は陽子線治療、重粒子線治療、あるいはIMRTが選択肢となるが、適切な放射線治療法の選択は手術を含む併用療法、病巣の進展範囲とその適切な照射線量も考慮しカンサーボードで方針決定するのが望ましい。

■ 薬物治療

嗅神経芽細胞腫に関しては、全ての病期においてランダム化比較試験による質の高いエビデンスに基づく標準的な薬物療法は確立していない。しかしながら、嗅神経芽細胞腫に対する薬物療法の有用性に関するデータは散見され、以下にそのまとめを記す。

<局所進行例に対する集学的治療としての化学療法>

局所進行例に対する標準的なアプローチとしては、切除可能であれば外科的手術を、切除不能であれば放射線治療(粒子線治療を含む)を主軸とした集学的治療が行われる。

局所進行例に対する化学療法を含む集学的治療に関するデータとしては、1本の前向き研究と数本の遡及的検討が報告されている [27-34]。Fitzekらは、鼻腔を原発とするKadish分類ステージB・Cの嗅神経芽細胞腫および

神経内分泌癌 (NEC) を対象とした、シスプラチン+エトポシド (PE) による導入化学療法の有用性を検証する第 II 相試験の結果を報告している [27]。プロトコール治療は、2 コースの PE 療法を行った時点で効果判定を行い、奏効例については放射線治療 (粒子線治療を含む) を、非奏効例では外科的切除後に放射線治療を行い、照射後に 2 コースの PE 療法を追加するといった内容であった。登録例は 19 例、うち 15 例が Kadish 分類ステージ C であった。14 例が CR かつ無再発生存中と報告されており、過去の報告と比較して良好な成績が示されたものの、個々の症例の治療経過をみるとプロトコール治療からの逸脱が多く、前向き試験であるが質の高いエビデンスとは言い難い。その他の報告は、いずれも単施設における 10 例程度の報告であり、Kadish 分類のステージ B・C を主たる対象として、集学的治療としてシスプラチンやエトポシドをベースとした化学療法を行った治療成績が示されている [28-34]。しかし、報告ごとに用いている化学療法にバラツキがあり、対象の一部に Kadish 分類ステージ A や術後再発例・遠隔転移例を含んでいることから、現時点において局所進行嗅神経芽細胞腫の集学的治療における薬物療法の有用性について見解を示すことは困難であり、更なるデータの蓄積が必要である。

<再発・転移 ONB に対する緩和的化学療法>

局所進行例と同様に、頸部リンパ節や遠隔転移を有する Kadish 分類ステージ D や根治治療後の再発例に対する緩和的化学療法についても少数例のケースシリーズのみである。こうしたデータのシステマティックレビューを行った報告 [35]によると、再発・転移 ONB であっても、外科的切除や放射線治療といった局所治療を含めた集学的治療は良好な予後と相関することが示されている。また化学療法レジメンとしては、小細胞肺癌に準じたプラチナベースの併用療法 (PE 療法やシスプラチン+イリノテカン療法) が多く用いられていたが、プラチナ含有レジメンとそれ以外の化学療法で有意な予後の差は認められないことも示されている。プラチナ非含有レジメンとしては、ドセタキセル+イリノテカン療法 [36]、EP 療法/ドキシソルビシン+イフォスファミド+ビンクリスチン交替療法 [37]、テモゾロミド療法 [38]などが検討されている。

2020 年に米国 SEER データベースを用いた ONB における化学療法の有用性を検討した研究結果が報告されており、全生存及び疾患特異的生存の双方において化学療法施行例のほうが予後不良な傾向にあったと結論づけている [39]。しかし、本データは Kadish 分類のステージ A-D すべてを含む検討であり、患者背景は調整されているものの患者選択バイアスの影響があること、化学療法の内容が不明であるため、本データのみで ONB への化学療法の有用性を否定することはできないと考える。再発・転移嗅神経芽細胞腫に対する有用な化学療法レジメンの確立は喫緊の課題であり、更なる検討が求められている。

<網羅的遺伝子解析に基づく治療標的に関する検討>

近年の解析技術の目覚ましい発展により、嗅神経芽細胞腫についても網羅的遺伝子解析に基づく遺伝子異常に関するデータが報告されている [40-43]。*PIK3CA*、*CDKN2A/2C*、*NF1* における遺伝子異常が主であり、*FGFR3* の遺伝子増幅例の報告や、*PDGFR-B* 遺伝子異常を持つ症例へのスニチニブ療法の報告などは散見されるものの、現時点では網羅的遺伝子解析に基づく有望な治療標的の同定や、それに基づく治療薬の開発といった具体的な段階には入っていない。

<その他の治療選択肢・現在進行中の臨床試験>

現時点では適応外の治療ではあるが、神経内分泌腫瘍(NET)の治療に用いられる peptide receptor radioligand therapy (PRRT)の嗅神経芽細胞腫に対する有用性を示唆する報告が近年散見され、ケースレポートレベルではあるが、複数の前治療例を有する嗅神経芽細胞腫において奏効を示した事例もあり、今後の有力な治療選択肢となる可能性を有している [44-47]。

その他、小児発症を主とする神経芽細胞腫に関しては複数の臨床試験が進行中であるが、ONBを対象にした薬物療法に関する臨床試験は極めて少なく、本邦では遺伝子組み換えウイルスを用いた治療の臨床試験(UMIN000011636)が進行中である。

資金源

本疾患トピックの基本的特徴の作成には、厚生労働省科学研究費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)の資金の協力を得た。

参考文献

- [1] Foote RL, Morita A, Ebersold MJ, et al. Esthesioneuroblastoma: the role of adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 27: 835-842.
- [2] Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer.* 1976; 37: 1571-1576.
- [3] Dulguerov P, Calcaterra T. Esthesioneuroblastoma: the UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope.* 1992; 102: 843-849.
- [4] Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 683-690.
- [5] 花澤豊行. 嗅神経芽細胞腫の診断と治療. *日耳鼻.* 2016 ; 119: 1148-1489.
- [6] Pickuth D, Heywang-Kobrunner SH, Spielmann RP. Computed tomography and magnetic resonance imaging features of olfactory neuroblastomas. *Clin Otolaryngol.* 1999; 24: 457-461.
- [7] Nalavenkata SB, Sacks R, Adappa ND, et al. Olfactory Neuroblastoma: Fate of the neck--A long-term multicenter retrospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 ; 154 : 383-389.
- [8] 小林謙也. 【めずらしい腫瘍に対するアプローチ】治療法がめずらしい嗅神経芽細胞腫. *JOHNS.* 2020; 36: 1503-1507.
- [9] Wenig B, Dulguerov P, Kapadia S, et al. Neuroectodermal Tumours. In *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours.* IARC Press; 2005: pp66-70.
- [10] Tompson LD. Olfactory neuroblastoma. *Head Neck Pathol.* 2009; 3: 252-259.
- [11] 竹中幸則, 山本雅司, 曹 弘規, 他. 嗅神経芽細胞腫 14 症例の治療成績および本邦症例の検討. *日耳鼻.* 2014; 117: 666-672.
- [12] Platek ME, Merzianu M, Mashtare TL, et al. Improved survival following surgery and radiation therapy for olfactory neuroblastoma: analysis of the SEER database. *Radiat Oncol.* 2011; 6: 41.

- [13] Hyams VJ, Batsakis JG, Michaels L, et al. Olfactory neuroblastoma: Tumors of the upper respiratory tract and ear. Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 25. Armed Forces Institute of pathology; 1988: pp240-248.
- [14] Tajudeen BA, Arshi A, Suh JD, et al. Esthesioneuroblastoma: an update on the UCLA experience, 2002-2013. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015; 76: 43-9.
- [15] Fu TS, Monteiro E, Muhanna N, et al. Comparison of outcomes for open versus endoscopic approaches for olfactory neuroblastoma: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Head Neck*. 2016; 38 Suppl 1:E2306-2316.
- [16] Castelnovo PG, Delu G, Sberze F, et al. Esthesioneuroblastoma: endonasal endoscopic treatment. *Skull Base*. 2006 ; 16: 25-30.
- [17] Benfari G, Fusconi M, Ciofalo A, et al. Radiotherapy alone for local tumour control in ethesioneuroblastoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008; 28: 292-297.
- [18] Ozsahin M, Gruber G, Olszyk O, et al. Outcome and prognostic factors in olfactory neuroblastoma: a rare cancer network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 78: 992-997.
- [19] Sohrabi S, Drabick JJ, Crist H, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation for advanced esthesioneuroblastoma: a case series and review of the literature. *J Clin Oncol*. 2011; 29: e358-361.
- [20] Ow TJ, Hanna EY, Roberts DB, et al. Optimization of long-term outcomes for patients with esthesioneuroblastoma. *Head Neck*. 2014; 36: 524-530
- [21] Biau J, Lapeyre M, Troussier I, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiother Oncol*. 2019; 134: 1-9.
- [22] Jiang W, Mohamed ASR, Fuller CD, et al. The role of elective nodal irradiation for esthesioneuroblastoma patients with clinically negative neck. *Pract Radiat Oncol*. 2016; 6: 241-247.
- [23] Nishimura H, Ogino T, Kawashima M, et al. Proton-beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68: 758-762.
- [24] Nakamura N, Zenda S, Tahara M, et al. Proton beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Radiother Oncol*. 2017; 122: 368-372.
- [25] Suefuji H, Koto M, Demizu Y, et al. A Retrospective Multicenter Study of Carbon Ion Radiotherapy for Locally Advanced Olfactory Neuroblastomas. *Anticancer Res*. 2018; 38: 1665-1670.
- [26] Patel SH, Wang Z, Wong WW, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1027-1038.
- [27] Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. *Cancer* 2002; 94: 2623-2634.
- [28] Eich HT, Hero B, Staar S, et al. Multimodality therapy including radiotherapy and chemotherapy improves event-free survival in stage C esthsioneuroblastoma. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 233-240.
- [29] Loy AH, Reibel JF, Read PW et al. Esthesioneuroblastoma. Continued follow-up of a single institution's experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 132: 134-138.
- [30] Argiris A, Dutra J, Tseke P et al. Esthesioneuroblastoma: The northwestern university experience. *Laryngoscope*

2003; 113: 155-160.

- [31] Su SY, Bell D, Ferrarotto R et al. Outcomes for olfactory neuroblastoma treated with induction chemotherapy. *Head and Neck* 2017; 39: 1671-1679.
- [32] Miller KC, Marinelli JP, van Gompel JJ et al. Utility of adjuvant chemotherapy in patients receiving surgery and adjuvant radiotherapy for primary treatment of esthesioneuroblastoma. *Head and Neck* 2019; 41: 1335-1341.
- [33] Mishima Y, Nagasaki E, Terui Y et al. Combination chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with continuous-infusion cisplatin and etoposide) and radiotherapy with stem cell support can be beneficial for adolescents and adults with esthesioneuroblastoma. *Cancer* 2004; 101: 1437-1444.
- [34] Kim DW, Jo YH, Kim JH et al. Neoadjuvant etoposide, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of olfactory neuroblastoma. *Cancer* 2004; 101: 2257-2260.
- [35] Marinelli JP, Janus JR, van Gompel JJ et al. Esthesioneuroblastoma with distant metastases: Systematic review & meta-analysis. *Head and Neck* 2018; 40: 2295-2303.
- [36] Kiyota N, Tahara M, Fujii S et al. Nonplatinum-based chemotherapy with irinotecan plus docetaxel for advanced or metastatic olfactory neuroblastoma. A retrospective analysis of 12 cases. *Cancer* 2008; 112: 885-891.
- [37] Turano S, Mastroianni C, Manfredi C et al. Advanced adult esthesioneuroblastoma successfully treated with cisplatin and etoposide alternated with doxorubicin, ifosfamide and vincristine. *J Neurooncol* 2010; 98: 131-135.
- [38] Wick W, Wick A, Küker W et al. Intracranial metastatic esthesioneuroblastoma responsive to temozolomide. *J Neurooncol* 2004; 70: 73-75.
- [39] Cranmer LD, Chau B, Rockhill JK et al. Chemotherapy in esthesioneuroblastoma/olfactory neuroblastoma. An analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) 1973-2015 database. *Am J Clin Oncol* 2020; 43: 203-209.
- [40] Gay LM, Kim S, Fedorchak K et al. Comprehensive genomic profiling of esthesioneuroblastoma reveals additional treatment options. *The Oncologist* 2017; 22: 834-842.
- [41] Lazo de la Cega L, McHugh JB, Cani AK et al. Comprehensive molecular profiling of olfactory neuroblastoma identifies potentially targetable FGF3 amplifications. *Mol Cancer Res* 2017; 15: 1551-1557.
- [42] Topcagic J, Feldman R, Ghazalpour A et al. Comprehensive molecular profiling of advanced/metastatic olfactory neuroblastomas. *PLoS One*. 2018; 13: e0191244.
- [43] Preusser M, Hutterer M, Sohm M et al. Disease stabilization of progressive olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma) under treatment with sunitinib mesylate. *J Neurooncol*. 2010; 97: 305-308.
- [44] Schneider JR, Shatzkes DR, Scharf SC et al. Neuroradiological and neuropathological changes after ¹⁷⁷Lu-Octreotate peptide receptor radionuclide therapy of refractory esthesioneuroblastoma. *Oper Neurosurg* 2018; 15: 100-109.
- [45] Makis W, McCann K, McEwan AJ. Esthesioneuroblastoma (olfactory neuroblastoma) treated with ¹¹¹In-octreotide and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT. *Clin Nucl Med* 2015; 40: 317-321.
- [46] Hasan OK, Ravi Kumar AS, Kong G et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for esthesioneuroblastoma. *J Nucl Med*. 2020; 61: 1326-1330.

[47] Sabongi JG, Gonçalves MC, Alves CD et al. Lutetium 177-DOTA-TATE therapy for esthesioneuroblastoma: A case report. *Exp Ther Med.* 2016; 12: 3078-3082.

第3回 日本腹膜播種研究会シンポジウム

～ 抄録集 ～

日時：令和4年10月22日（土） 16：40～18：30

会場：神戸国際会議場5F会議室 501

+Online Hybrid開催

(〒650-0046 神戸市中央区港島中町6-9-1 TEL：078-302-5200)

開催概要

第3回 日本腹膜播種研究会シンポジウム

会期：令和4年10月22日（土曜日） 16：40～18：30

会場：神戸国際会議場5F会議室 501
〒650-0046 神戸市中央区港島中町6-9-1
TEL：078-302-5200

プログラム

16：40～16：45

開会の辞 小寺泰弘（名古屋大学 消化器外科）

16：45～17：25

司会：島田英昭（東邦大学 消化器外科）

演者：會澤雅樹（新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科）

「胃癌における腹膜播種に対する治療」

演者：山本智久（関西医科大学 外科）

「腹膜転移を有する切除不能膵癌に対する治療戦略」

17：25～18：05

司会：北山丈二（自治医科大学 臨床研究センター・消化器一般移植外科）

演者：長尾昌二（岡山大学 産婦人科）

「卵巣癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法」

演者：石原聡一郎（東京大学 腫瘍外科）

「大腸癌における腹膜播種に対する治療」

18：05-18：30

司会：五井孝憲（福井大学 消化器外科・乳腺内分泌外科・小児外科）

演者：合田良政（国立国際医療研究センター 大腸肛門外科）

「腹膜悪性疾患に対する完全減量切除と術中腹腔内温熱化学療法」

事務局：名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科 田中 千恵

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65番地

TEL：052-744-2250 / FAX：052-744-2252

胃癌における腹膜播種に対する治療

新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科 會澤 雅樹、藪崎 裕

胃癌治療ガイドラインでは、非治癒因子を有する進行胃癌を対象とした大規模臨床試験の検証結果に基づいて、全身化学療法が切除不能胃癌に対する標準治療として推奨されている。胃癌の主要な転移形式である腹膜播種は治療抵抗性を示すことが多く、腹水、腸閉塞、水腎症、閉塞性黄疸を併発し、随伴症状による QOL 低下だけでなく、臓器障害によって生命予後の増悪をきたす。

一次化学療法の SP レジメンの有効性を確立した SPIRITS 試験の層別解析では、腹膜播種陽性胃癌に対するシスプラチン静注の上乗せ効果を認めた。近年 ATTRACTION-4 試験、CheckMate649 試験の結果が報告され、HER-2 陰性切除不能再発胃癌に対する一次治療の FU 製剤+オキサリプラチン療法に免疫チェックポイントを付加することで予後が改善することが示されたが、全対象者の層別解析では腹膜播種陽性症例での上乗せ効果が有意でなかった。HER-2 陰性胃癌の二次化学療法以降のレジメンは、RAINBOW 試験、ATTRACTION-2 試験、TAGS 試験によって有効性が確立しているが、腹膜播種陽性症例の層別解析では有効性の有意差が得られていない。

腹膜播種への薬剤到達を強化するレジメンとして、腹腔内化学療法併用レジメンや腹腔内温熱化学療法が開発され、PHOENIX-GC 試験、CYTO-CHIP 試験により腹膜播種が予後を規定し易い対象での有効性が示された。しかしながら、切除不能胃癌では腹膜播種だけでなく腫瘍の直接浸潤、リンパ行性転移、血行性転移が複合的に併存し、腹膜播種の制御のみによる生存延長効果は限定的である。

胃癌の腹膜播種に対する治療は全身化学療法が第一選択だが、腹膜播種への効果はまだまだ十分でなく治療開発を要する。PHOENIX-GC 試験で採用されたパクリタキセル腹腔内注入療法は毒性が低く反復治療が可能であり、併用療法として有望である。

略歴 會澤 雅樹

平成 11 (1999)年 3月 新潟大学医学部医学科卒業
平成 11 (1999)年 4月 東京女子医科大学東医療センター (旧第二病院) 外科入局
平成 13 (2001)年 3月 東京女子医科大学研修医課程修了
平成 13 (2001)年 10月 南千住病院勤務
平成 14 (2002)年 4月 多摩南部地域病院勤務
平成 15 (2003)年 4月 能代南病院勤務
平成 17 (2005)年 3月 東京女子医科大学医療錬士研修生課程修了
平成 17 (2005)年 4月 東京女子医科大学東医療センター外科 助教
平成 17 (2005)年 6月 Weill Medical College of Cornell University (USA) 留学(ポ
ストドク研究員)
平成 20 (2008)年 1月 流山中央病院勤務
平成 23 (2011)年 3月 国立がん研究センター第 15 期がん専門修練医 (シニアレジ
デント) 課程終了
平成 23 (2011)年 4月 新潟県立がんセンター新潟病院 特別研修医
平成 25 (2013)年 4月 新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科医長
平成 27 (2015)年 4月 新潟県立がんセンター新潟病院 消化器外科部長

学会活動

日本外科学会会員
日本消化器外科学会会員
日本臨床外科学会会員
日本癌治療学会会員
日本外科系連合学会会員
日本胃癌学会会員
日本内視鏡外科学会会員

2021 年版腹膜播種診療ガイドライン 策定委員

2021 年 7 月改訂第 6 版胃癌治療ガイドライン システマティックレビュー委員

腹膜転移を有する切除不能膵癌に対する治療戦略

関西医科大学 外科

山本 智久、里井 壯平、山木 壮、橋本 大輔、松井 雄基、関本 貢嗣

【背景】 当科では腹膜転移を有する切除不能膵癌に対し、paclitaxel 腹腔内投与(ip PTX)を併用した化学療法を行ってきた。まず、S1+Paclitaxel 経静脈・腹腔内併用療法では、奏効率 36%、生存期間中央値 (MST) :16.3 カ月であった。また、Gemcitabine+nab-paclitaxel+PTX ip では、奏効率 48%、MST:14.5 カ月であった。これらの結果を含め、当科で行った ip PTX の治療成績を標準治療との比較検討を行った。

【対象】 ①画像上切除不能局所進行膵癌で腹膜播種を認めるか洗浄細胞診 (CY) が陽性、または切除可能膵癌で腹膜播種を認めた患者。②腹膜転移以外に多臓器転移を認めない。③初回治療。を満たす 101 名を対象とした。ip PTX は (ip PTX 群 : 43 名)、S1+PTX+ipPTX (19 名)、GEM+S1+ipPTX (7 名)、GEM+nabPTX+ipPTX (17 名)として治療が行われた。標準治療を行った 49 名 (Ctrl 群) および治療不可であった 9 名 (BSC 群) との比較を行った。

【結果】 BSC 群の MST は 1.9 カ月であった。ip PTX 群と Ctrl 群の比較で、背景因子に差は認められなかった。MST は 17.5 カ月 vs 11.2 カ月であり、ip PTX 群で有意に予後良好であった ($p=0.018$)。腫瘍縮小、腫瘍マーカーの低下、PS 良好、CY 陰性化、腹膜結節の消失を適応基準として Conversion surgery (CS) を施行したところ、ip PTX 群で 10 名、Ctrl 群で 2 名に施行可能であり ($p=0.011$)、CS 施行群は非施行群と比較して有意に予後良好であった (MST: 27.4 カ月 vs 11.3 カ月, $p<0.001$)。

【結語】 ip PTX を行うことは、膵癌腹膜転移に対する抗腫瘍効果に優れ、CS 施行率が高くなり、予後改善につながる可能性があると考えられた。

略歴 山本 智久

平成 14 (2002)年 3月	関西医科大学	卒業		
平成 14 (2002)年 4月	関西医科大学附属滝井病院	第一外科		研修医
平成 15 (2003)年 2月	関西医科大学附属滝井病院	救命センター		研修医
平成 15 (2003)年 6月	医仁会武田総合病院 (京都)	外科		医員
平成 17 (2005)年 4月	関西医科大学大学院	入学		
平成 17 (2005)年 6月	医仁会武田総合病院 (京都)	麻酔科		研修
平成 17 (2005)年 10月	石洲会病院 (奈良)	外科・整形外科		医員
平成 18 (2006)年 4月	関西医科大学	外科		研究医員
平成 21 (2009)年 3月	関西医科大学大学院	修了		
平成 21 (2009)年 4月	関西医科大学附属枚方病院	外科		病院助教
平成 24 (2012)年 4月	関西医科大学附属枚方病院	外科		助教
平成 30 (2018)年 11月	関西医科大学附属病院	外科		診療講師

学会活動

日本外科学会	専門医・指導医
日本消化器外科学会	専門医・指導医、消化器がん外科治療認定医
日本肝胆膵外科学会	高度技能専門医・評議員
日本膵臓学会	指導医
日本胆道学会	指導医
日本腹部救急医学会	認定医
がん治療認定医機構	がん治療認定医
近畿外科学会	評議員

卵巣癌腹膜播種に対する腹腔内化学療法

岡山大学産婦人科 長尾 昌二

埼玉医科大学国際医療センター、国際医療福祉大学 藤原 恵一

約半数が癌性腹膜炎の状態で見られる上皮性卵巣癌に対し、極めて高濃度の抗がん剤を直接に病巣に接触させられる腹腔内化学療法は、非常に理にかなった治療戦略である。1990年代に大規模なランダム化試験で相次いでポジティブな結果が報告され、米国NCIは手術で完全切除を達成した進行上皮性卵巣癌に対するプラチナ製剤を中心とした腹腔内化学療法の実施を提言した。しかし、その有効性への疑念と毒性の懸念から広く実地臨床で実施されるには至らなかった。

その後、腹腔内化学療法の実地臨床への導入を目指して、米国、ヨーロッパで2本のランダム化試験が実施されたが、いずれも当初のプライマリーエンドポイントを達成できなかった。一方で、進行上皮性卵巣癌の治療は、血管新生阻害薬とPARP阻害薬の導入によりパラダイムシフトを迎えている。そのような中、2022年3月の米国婦人科腫瘍学会で、日本発の大規模ランダム化試験であるiPocc試験の結果が報告された。

iPocc試験は、初回腫瘍減量術後に残存腫瘍を有する症例を含む進行上皮性卵巣癌を対象にdose dense TCiv療法（パクリタキセル隔週静脈内投与＋カルボプラチン3週ごと静脈内投与）をコントロールにdose dense TCip療法（パクリタキセル隔週静脈内投与＋カルボプラチン3週ごと腹腔内投与）の有効性を無増悪生存を主要評価項目として検証した試験である。その結果、ハザード比0.83（95%CI: 0.69-0.99）で、カルボプラチンの腹腔内投与が有意に無増悪生存を改善した。また、試験治療群で約10%にカテーテル感染が発生したものの、カルボプラチン腹腔内投与による毒性の頻度の明らかな増加は認めなかった。本試験の結果を受けて、現在、カルボプラチン腹腔内投与の承認申請に向けて準備中である。

略歴 長尾 昌二

平成 5 (1993)年	3 月	岡山大学医学部医学科卒業	
平成 5 (1993)年	4 月	岡山大学医学部付属病院	産婦人科 研修医
平成 5 (1993)年	9 月	姫路赤十字病院	産婦人科 研修医
平成 6 (1994)年	9 月	鳥取市立病院	産婦人科 医員
平成 7 (1995)年	4 月	津山中央病院	産婦人科 医員
平成 7 (1995)年	9 月	岡山大学医学部付属病院	手術部 医員
平成 8 (1996)年	4 月	愛媛県立中央病院	周産期センター産科 医員
平成 11 (1999)年	4 月	土庄中央病院	産婦人科 医長
平成 11 (1999)年	9 月	岡山大学医学部	産婦人科 医員
平成 14 (2002)年	4 月	岡山大学医学部	産婦人科 助手
平成 16 (2004)年	4 月	川崎医科大学	産婦人科 助手
平成 18 (2006)年	8 月	埼玉医科大学	産婦人科 講師
平成 19 (2007)年	4 月	埼玉医科大学国際医療センター	
		包括的がんセンター	婦人科腫瘍科 講師
平成 21 (2009)年	10 月	埼玉医科大学国際医療センター	
		包括的がんセンター	婦人科腫瘍科 准教授
平成 25 (2013)年	4 月	兵庫県立がんセンター	婦人科 部長
平成 27 (2015)年	4 月	埼玉医科大学国際医療センター	
		包括的がんセンター	婦人科腫瘍科 客員教授
令和 3 (2021)年	10 月	岡山大学大学院医歯薬総合研究科周産期学	教授

大腸癌における腹膜播種に対する治療

石原 聡一郎¹⁾、永田 洋士²⁾、室野 浩司¹⁾、五井 孝憲³⁾、北山 丈二⁴⁾

1) 東京大学腫瘍外科、2) 国立がんセンター大腸外科、3) 福井大学第一外科、
4) 自治医科大学消化器一般移植外科

本邦において大腸癌は年間の部位別罹患数が約 15 万人と癌の中で最多である。転移・再発としての腹膜播種は肝転移、肺転移に次いで 3 番目の頻度であり、転移・再発の好発部位である。切除可能な場合には外科的治療が選択されるが、腹膜播種は広範に広がりやすく、切除率は肝転移に比べて低率である。完全減量手術+温熱化学療法は、海外の専門施設からは比較的良好な成績が報告されているが、本邦でのエビデンスは乏しく、一律に推奨できないと位置付けられている。全身薬物療法の成績も肝転移や肺転移に比べて不良である。温熱療法を伴わない腹腔内化学療法はエビデンスに乏しく、腹膜播種診療ガイドラインでは行わないことが推奨されている。しかしながら我々が行ったパクリタキセル腹腔内投与+FOLFOX/CAPOX 全身薬物療法の第 1 相試験の結果では、比較的安全に施行可能であり、生存期間中央値は 29 ヶ月であり、有効性に期待が持てる結果であったことから、現在第 2 相試験の準備を進めている。大腸癌治療切除後の腹膜播種再発にリスク因子としては深達度 pT4、低分化癌、縫合不全などが報告されている。ハイリスク症例に対するオキサリプラチンを使用した腹腔内温熱化学療法による播種予防効果を検証した第 3 相試験が 2 件報告されたが、いずれも有意な播種再発予防効果を示すことができなかった。我々は多施設データの後向き解析により、pT4a 結腸癌に対する腹腔鏡手術は開腹手術に比べて腹膜播種再発のハザード比が 1.36 と有意に高頻度であるという結果を得た。これは複合的な要因によるものと思われるが、腹腔鏡操作による癌細胞の散布が一つの原因となっている可能性を考え、術中の十分な腹腔内洗浄を励行している。腹膜播種は大腸癌治療のフロンティアである。昨年は本邦において腹膜播種診療ガイドラインが刊行され、今後の更なるエビデンスの確立、治療開発の促進が期待されている。

略歴 石原 聡一郎

平成 4 (1992)年	3月	東京大学医学部医学科卒業		
平成 4 (1992)年	6月	東京大学	第一外科	研修医
平成 5 (1993)年	9月	東京厚生年金病院	外科	医員
平成 8 (1996)年	6月	東京大学	大腸肛門外科・血管外科	医員
平成 13 (2001)年	4月	茅ヶ崎市立病院	外科	医長
平成 15 (2003)年	12月	東京大学	大腸肛門外科	助教
平成 20 (2008)年	3月	帝京大学	外科	講師
平成 24 (2012)年	4月	東京大学	腫瘍外科	非常勤講師 (兼任)
平成 25 (2013)年	5月	東京大学医学部	講師	
平成 29 (2017)年	4月	山王病院	外科	部長
		国際医療福祉大学	臨床医学研究センター	教授
平成 24 (2017)年	6月	山王病院	内視鏡室長 (兼任)	
平成 24 (2017)年	7月	同消化器センター	長 (兼任)	
平成 24 (2017)年	10月	国際医療福祉大学医学部	消化器外科	教授
平成 30 (2018)年	10月	東京大学医学部大学院	腫瘍外科	教授

学会活動

日本外科学会 会員・認定医・専門医・指導医
日本消化器外科学会 会員・専門医・指導医・評議員
日本大腸肛門病学会 会員・専門医・指導医・評議員・理事
日本消化器病学会 会員
日本消化器内視鏡学会 会員・専門医
日本内視鏡外科学会 会員・技術認定医・評議員・ロボット支援手術プロクター
日本臨床外科学会 会員・評議員
日本ロボット外科学会 会員
日本癌治療学会 会員
日本成人病（生活習慣病）学会 会員・評議員・理事
日本ストーマ・リハビリテーション学会 会員
消化器がん外科治療認定医
大腸癌治療ガイドライン作成委員
腹膜播種ガイドライン策定委員
Journal of the Anus, Rectum and Colon 編集委員長
炎症性腸疾患関連消化管癌診療ガイドライン策定委員長
Diseases of the Colon & Rectum associate editor
Surgery Today 編集委員
Geriatrics & Gerontology International associate editor
日本臨床外科学会雑誌編集委員
日本消化器外科学会雑誌編集委員

腹膜悪性疾患に対する完全減量切除と術中腹腔内温熱化学療法

国立国際医療研究センター 大腸肛門外科

合田 良政、林 裕樹、片岡 温子、石丸 和寛、大谷 研介、清松 知充、矢野 秀朗

腹膜悪性疾患に対する唯一の治癒切除は、完全減量切除（Cytoreduction surgery: CRS）と術中腹腔内温熱化学療法（hyperthrmic intraperitoneal chemotherapy: HIPEC）である。欧米では広く普及しているが、本邦では高難度・高侵襲手術である印象が強く数施設でしか行えないのが現状である

【目的】 当院で施行した腹膜悪性疾患に対する CRS+HIPEC の治療成績を検討

【対象と方法】

対象は 2010 年から 2016 年に CRS+HIPEC を施行した腹膜悪性疾患 155 例（腹膜偽粘液腫 PMP: 105, 大腸癌腹膜播種 CPM: 44, 腹膜悪性中皮腫 MPM: 6）。Sugarbaker's technique に準じて完全減量切除（CC-0/1）を施行した後に、HIPEC を併用。HIPEC 使用薬剤は PMP（マイトマイシン C）、CPM（マイトマイシン or オキサリプラチン）、MPM（シスプラチン・アドリアマイシン）。短期および長期成績を後ろ向きに解析した。

【結果】

PMP（105 例）手術時間 11.5 時間、出血量 924ml。Grade III 以上合併症 18%、術死なし。5 年 OS74%、5 年 DFS50%。CPM（44 例）手術時間 10 時間、出血量 452ml。Grade III 以上合併症 16%、術死なし。5 年 OS50%、5 年 DFS19%。MPM（6 例）手術時間 12.5 時間、出血量 852ml。Grade III 以上合併症 33%、術死なし。5 年 OS67%、5 年 DFS17%。総じて全体の CRS+HIPEC の Grade III 以上合併症は 18%、術死なしであった。

【結語】 CRS+HIPEC は高難度手術かつ高侵襲であるが、経験のあるセンターでは比較的安全に施行可能である。保険収載されておらず問題が山積であるが、腹膜悪性疾患に対して唯一の治癒しうる治療法であり、本邦でも普及させていく必要がある。

略歴 合田 良政

平成 14 (2002)年	東京医科大学卒業		
平成 14 (2002)年	国立国際医療研究センター	外科系	研修医
平成 16 (2004)年	国立国際医療研究センター	外科	レジデント
平成 17 (2005)年	名古屋大学医学部附属病院	移植外科	医員
平成 18 (2006)年	国立国際医療研究センター	外科	レジデント
平成 20 (2008)年	国立国際医療研究センター	研究所	特命研究医
平成 21 (2009)年	国立国際医療研究センター	外科	臨床研修指導医
平成 27 (2015)年	国立国際医療研究センター	外科	医員

資料23



Medical Note

希少がん対策研究班
「ガイドライン作成への新型コロナウイルス感染症の影響」
アンケート調査結果
2022年3月

株式会社メディカルノート

目的

- コロナ禍により多くの委員会活動が一旦停止し、やがてweb開催されることになった。
- 現在ガイドラインの作成に関わっている先生方の考えを調査し、ポストコロナを見据えた今後のガイドライン作成委員会のあり方を考える。

調査要件

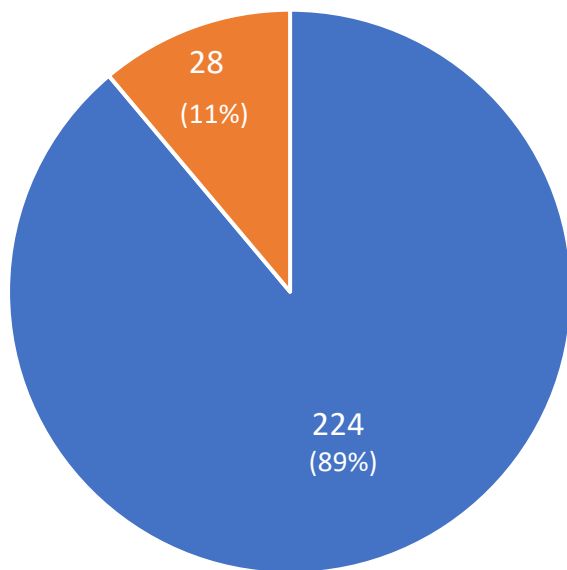
調査手法	オンラインアンケート調査
調査対象	ガイドラインの作成委員、システムティックレビューチームの医師
回答取得方法	日本癌治療学会事務局や各種ガイドライン作成委員長の先生方から、調査対象医に対しメールを送付、アンケートへの回答を依頼した。

調査収集結果

回答総数	252件（うち、有効回答252件）
------	-------------------

性別

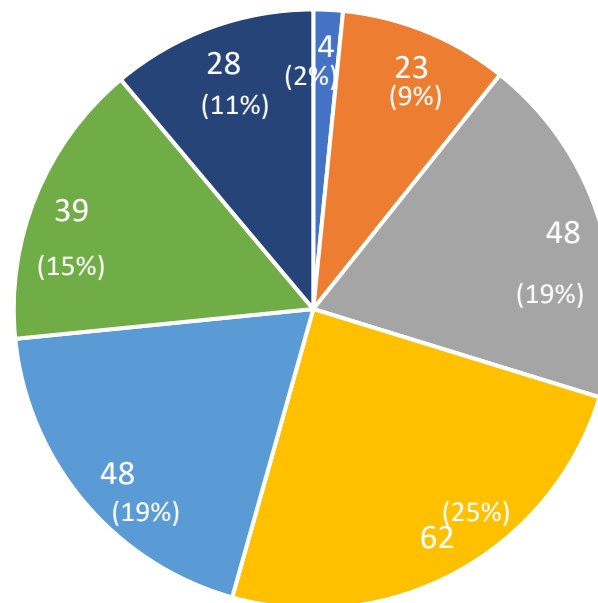
男性224人（89%）／女性28人（11%）



■ 男性 ■ 女性

生年

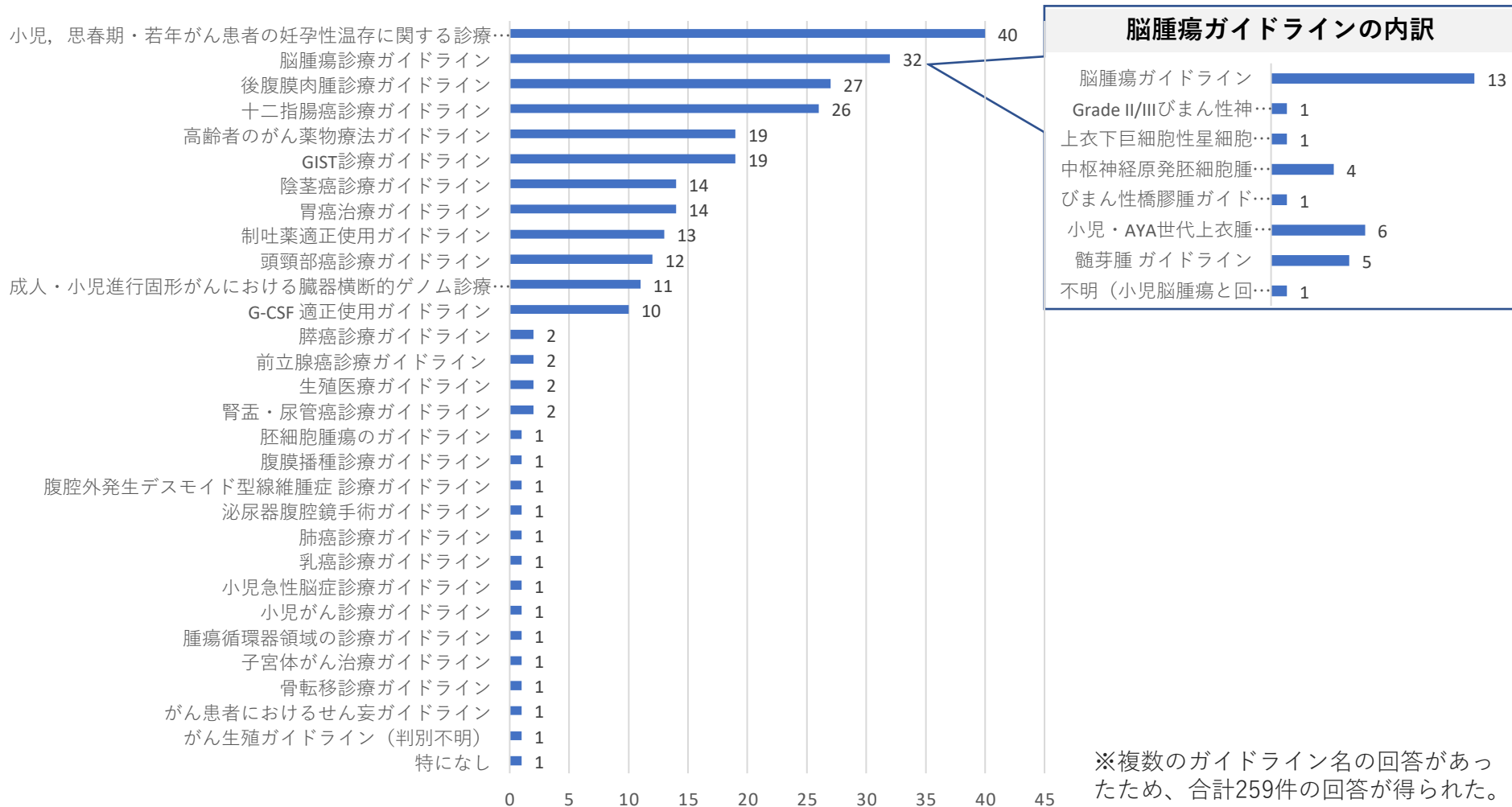
最も多いのは45歳～49歳、続いて同数で40歳～44歳、55歳～54歳、その次に55歳～59歳が続く。



■ 35歳未満 ■ 35歳～39歳 ■ 40歳～44歳 ■ 45歳～49歳
■ 50歳～54歳 ■ 55歳～59歳 ■ 60歳以上

直近で担当したガイドライン名

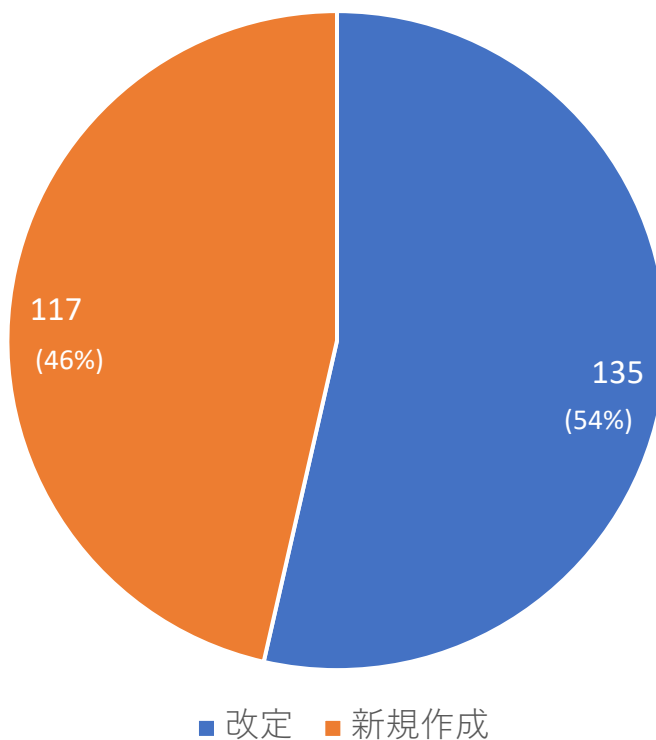
小児，思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドラインが最も多く、次に脳腫瘍診療ガイドラインが続く。



※複数のガイドライン名の回答があったため、合計259件の回答が得られた。

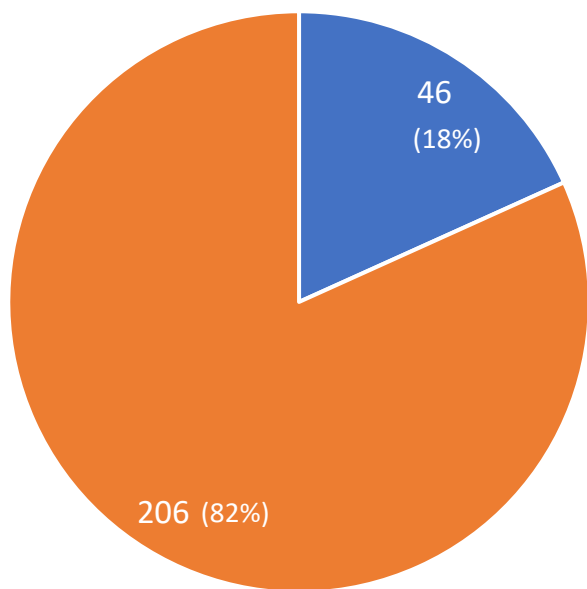
直近担当したガイドラインは新規作成か改定かについて

直近担当したガイドラインが新規作成と回答した方は117名（46%）、改定と回答した方は135件（54%）



直近担当したガイドラインの作成委員会の形式

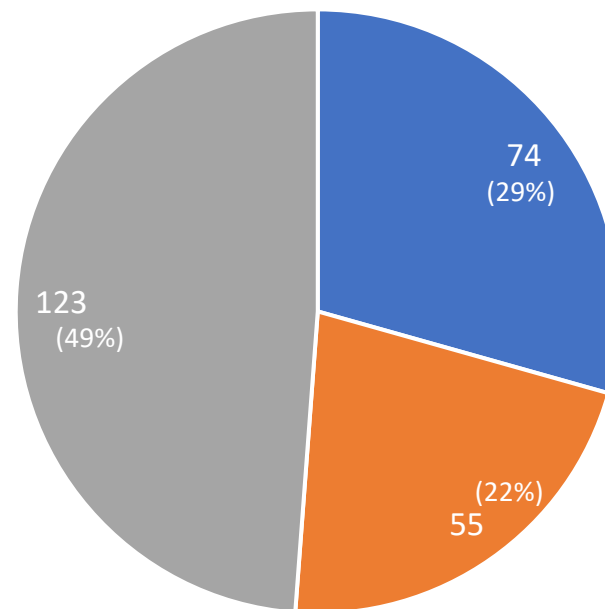
全体で行う委員会のみ46件（18%）、
全体で行う委員会と分野別に行う小委員会（あるいはシステムティックレビュー）に別れていた



- 全体でおこなう委員会のみ
- 全体でおこなう委員会と分野別に行う小委員会（あるいはシステムティックレビュー）に別れていた

直近担当したガイドラインで参加した委員会

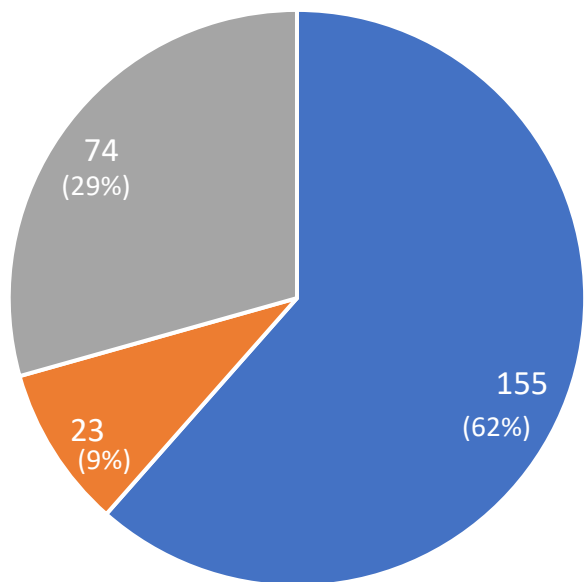
全体で行う委員会のみ74件（29%）、
小委員会のみ55件（22%）、
全体で行う委員会と小委員会の両方123件（49%）



- 全体で行う委員会のみ
- 小委員会（あるいはシステムティックレビュー）のみ
- 全体で行う委員会と小委員会（あるいはシステムティックレビュー）の両方

担当のガイドラインに関わった回数

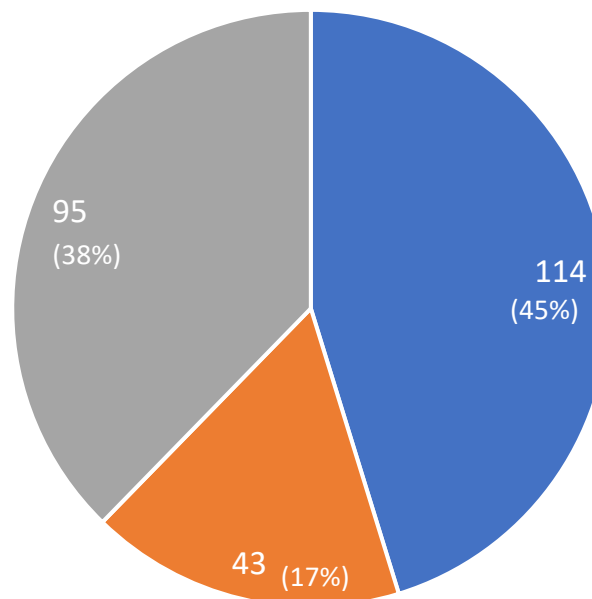
今回が初めて155件（62%）、
1回23件（9%）、2回以上74件（29%）



■ 今回が初めて (0回) ■ 1回 ■ 2回以上

それ以外に作成か改定に関わったガイドラインの数

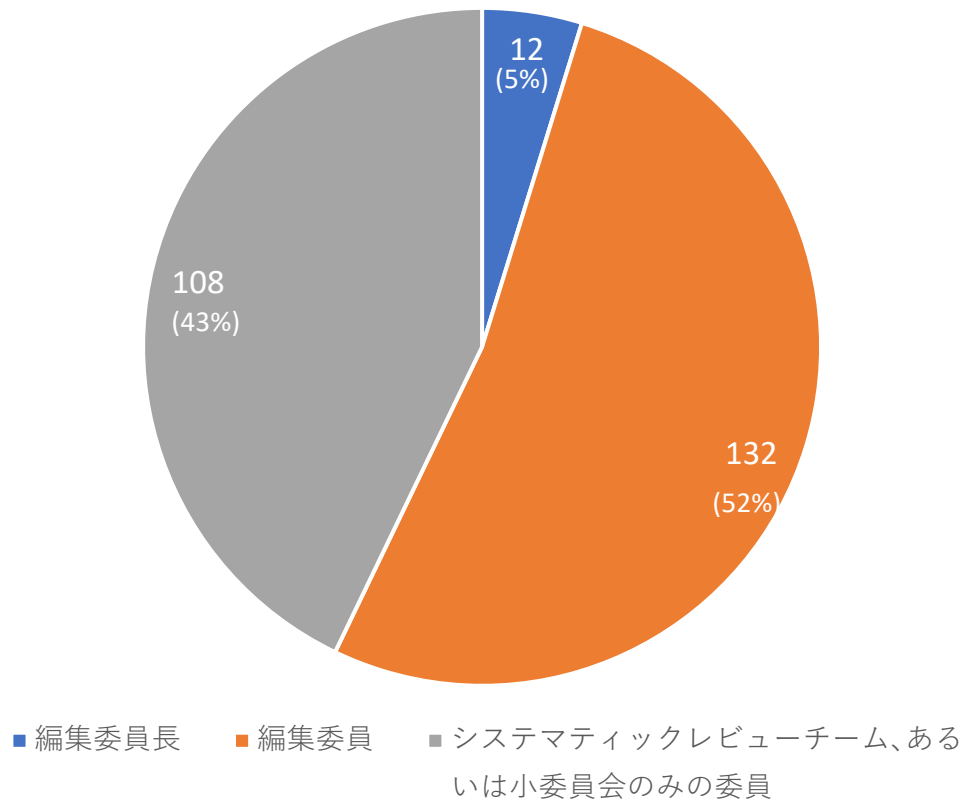
0件 114件（45%）、
1件 43件（17%）、2件以上 95件（38%）



■ 0件 ■ 1件 ■ 2件以上

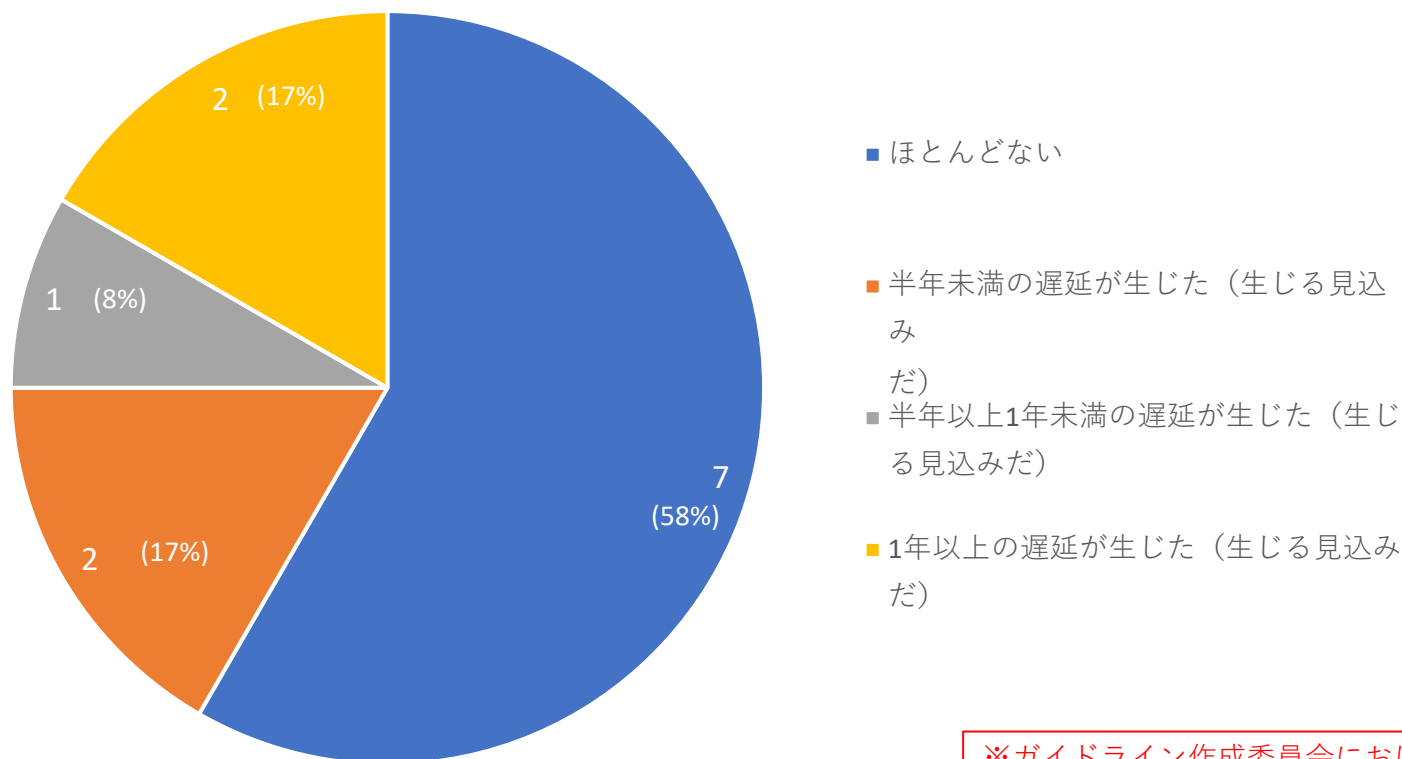
ガイドライン作成委員会における役割

編集委員長 12名 (5%)、編集委員 132名 (52%)、
システマティックレビューチーム、あるいは小委員会のみ委員 108名 (43%)



コロナ禍はガイドラインの完成時期に影響したか（影響しそうか）

ガイドライン作成委員会における役割で編集委員長と回答した12名のうち、影響がほとんどないと回答したのは7件（58%）、半年未満の遅延が生じた（生じる見込みだ）は2件（17%）、半年以上1年未満の遅延が生じた（生じる見込みだ）は1件（8%）、1年以上の遅延が生じた（生じる見込みだ）は2件（17%）

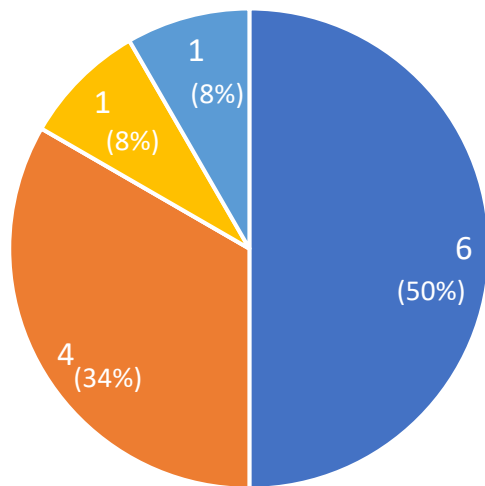


※ガイドライン作成委員会における役割で編集委員長と回答した12名の結果

ガイドライン作成における 新型コロナウイルス感染症の影響について（編集委員長）

コロナ禍以前のガイドライン作成委員会(WGなど)の開催

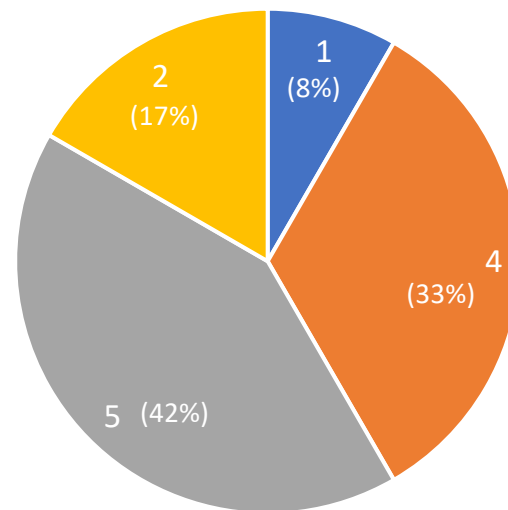
対面のみで行われていた6件（50%）、
主に対面で行われていた4件（34%）、
主にWeb開催（メール審議を含む）で行われていた0件、
Web開催（メール審議を含む）のみで行われていた1件（8%）、
メールと対面と両方1件（8%）



- 対面のみで行われていた
- 主に対面で行われていた
- 主にWeb開催（メール審議を含む）で行われていた
- Web開催（メール審議を含む）のみで行われていた
- メールと対面と両方

コロナ禍以前のガイドライン作成委員会の開催の曜日・時間帯

平日の勤務時間内 1件（8%）、
平日の時間外（夕方から夜にかけてなど） 4件（33%）、
土・日・休日 5件（42%）、
学会期間中など 2件（17%）



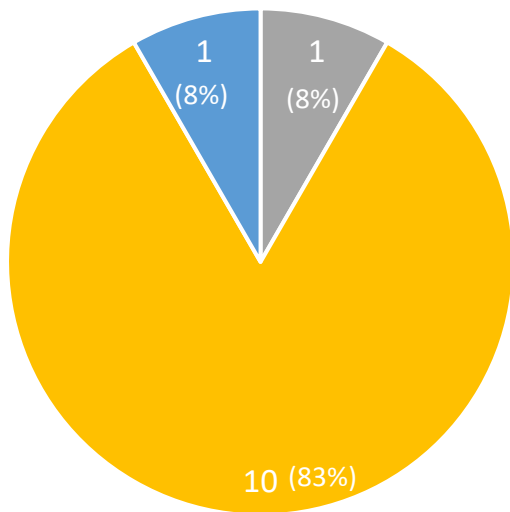
- 平日の勤務時間内
- 平日の時間外（夕方から夜にかけてなど）
- 土・日・休日
- 学会期間中など

※ガイドライン作成委員会における役割で編集委員長と回答した12名の結果

ガイドライン作成における 新型コロナウイルス感染症の影響について（編集委員長）

コロナ禍でのガイドライン作成委員会(WGなど)の開催

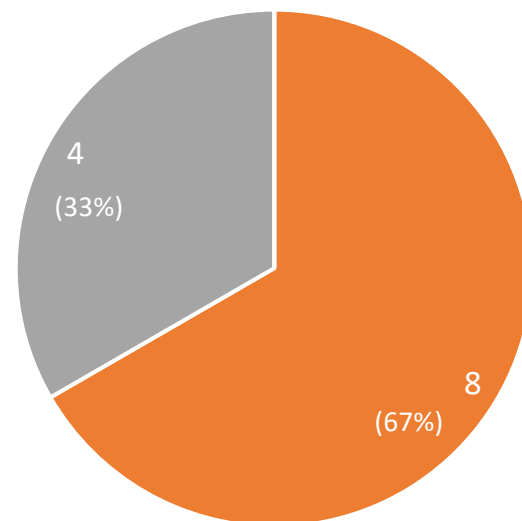
Web開催(メール審議を含む)のみで行われていたが10件(83%)を占め、主にWeb開催(メール審議を含む)で行われていたとコロナ前に作成していたが1件ずつ。対面は0件という結果になった。



- 対面のみで行われていた
- 主にWeb開催(メール審議を含む)で行われていた
- Web開催(メール審議を含む)のみで行われていた
- コロナ前に作成しました
- 主に対面で行われていた
- Web開催(メール審議を含む)のみで行われていた

コロナ禍でのガイドライン作成委員会の開催の曜日・時間帯

平日の時間外(夕方から夜にかけてなど) 8件(67%)
土・日・休日 4件(33%)、
平日の勤務時間内と学会期間中などは0件という結果。

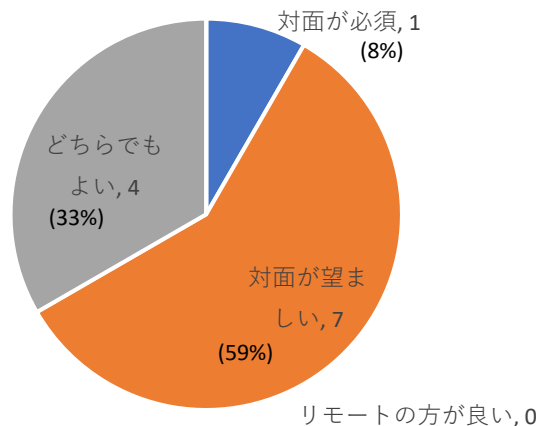


- 平日の勤務時間内
- 平日の時間外(夕方から夜にかけてなど)
- 土・日・休日
- 学会期間中など
- 平日の勤務時間内
- 平日の時間外(夕方から夜にかけてなど)

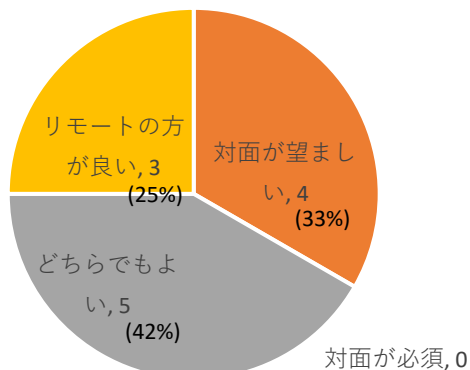
※ガイドライン作成委員会における役割で編集委員長と回答した12名の結果

ガイドライン作成における会議方式の影響についての考え

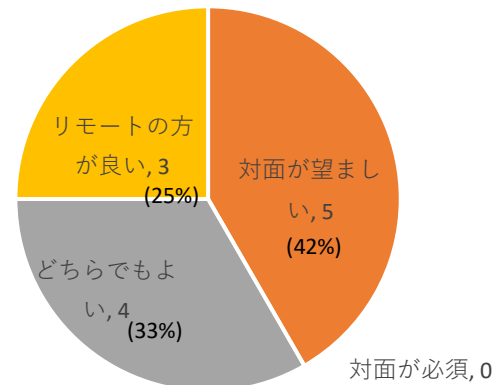
初回の委員会



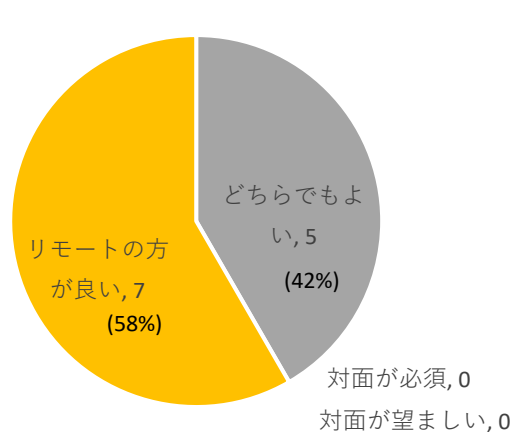
臨床的課題の収集



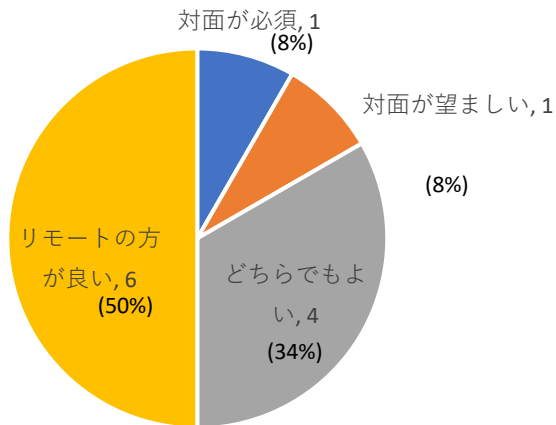
CQの設定



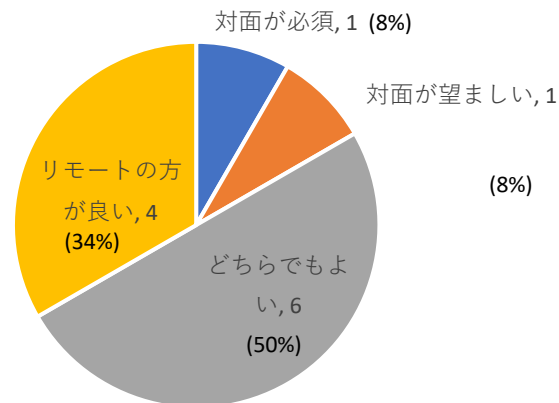
システマティックレビュー



推奨文の作成



推奨度の決定



※ガイドライン作成委員会における役割で編集委員長と回答した12名の結果

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【リモート・メール審議のメリット】

- 今回は、すべてメールで審議しました。それぞれの項目、CQで時間をかけて細かなところまでじっくり審議できてよかったと思っています。また、時間を拘束されないのは大きなメリットでした。メール審議は司会に相当する者がうまく調整することにより、妙な”空気”を作らないようにして案をまとめられやすいように思います。メールで審議する場合も、メンバー間が旧知の仲なら問題ないと思いますが、それまで面識がないと思切った意見を言いにくいかもしれませんし、そう感じました。ですので、はじめに対面で最低顔見知りになっておくことは必要と思いますし、一度くらいは一緒にお酒を飲む機会があるとそのあとのリモート、メールでのやり取りはスムーズになるかと思っています。ただし、CQのvotingはZoomで行いました。
- コロナ前は土日祝日しか実際には会議を開催できませんでした。リモートの導入によって、平日短時間の会議を比較的気軽に開催できるようになったことは大きなメリットだと思います。
- 手軽に回数を気にすることなく行うのはwebの有利な点ですが、年に1回 2回は対面で息吹が感じられる会を持つことが有用と考えます。
- 重鎮の先生方の都合を合わせるのは容易ではありませんでした。むしろコロナ禍でweb会議を定期的に行うことができるようになり、仕事が進みました。

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【現地開催のデメリット】

- コロナ禍までは対面のみだった。その場合、審議時間（回数、時間/回の両方）に限りがあり、詳細な検討ができなかった印象。また、全員出席はムリだったので、そのときに出席している者のみの意見しか反映されなかった。また、影響力のある者の意見が通りやすく、若手が意見しにくいデメリットが大きかったと思います。こういったことも含め、その場の”空気”に左右されやすいのは大きなデメリットだったと思います。

【今後の開催方法について】

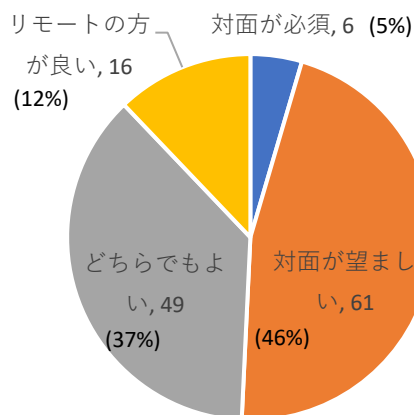
- コロナ禍が終わって、もし、もう一度改定の委員長をする機会があれば最初是对面、その後は基本はメール審議、必要に応じてリモートでの会議、ホントに難しいCQなどは対面で、というようにするかと思います。 長文になり失礼しました。
- 1. 集合形式の学会や研究会に併せて開催する。 2. 討論すべき課題に併せて集合メンバーを臨機応変に変更し、その他の委員はオンライン参加とする。
- 学会会期中を除いてリモート会議で良さそうに思います。

【その他】

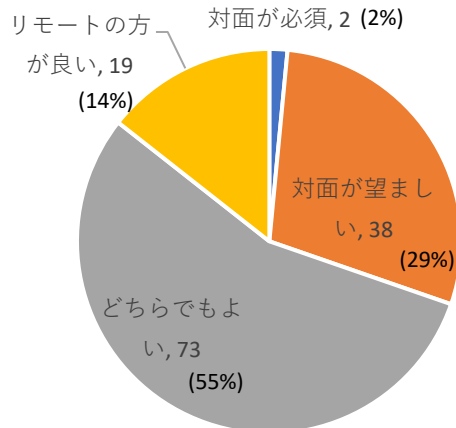
- 現地開催を可能にする良い方略は思い浮かびません。
- 資金面でのサポート
- お考えに賛成します。

ガイドライン作成における会議方式の影響についての考え

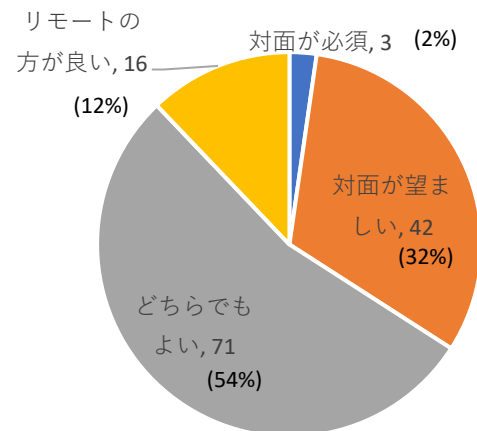
初回の委員会



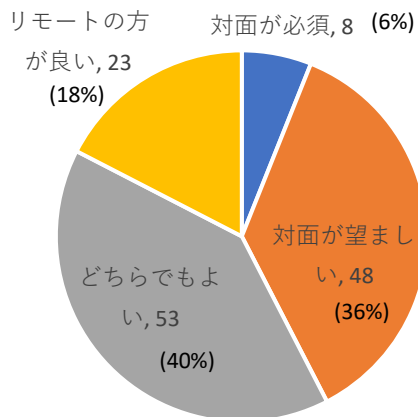
臨床的課題の収集



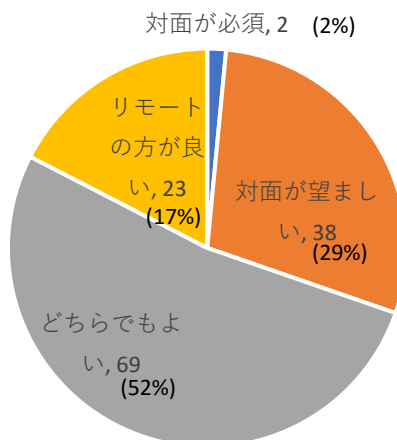
CQの設定



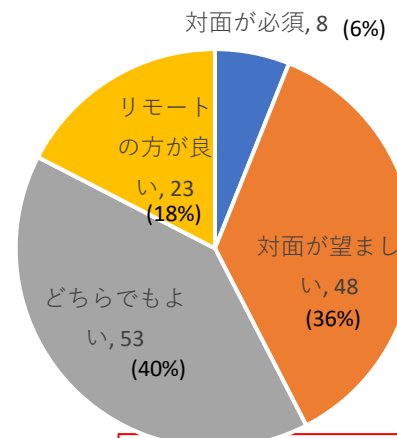
システマティックレビュー



推奨文の作成



推奨度の決定



※ガイドライン作成委員会における役割で編集委員と回答した132名の結果

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【現地開催に賛成】

- 逆の話になってしまいますが、web開催の場合には開催側の準備や参加側の負担がやや増加する印象があります（多くを「どちらでも良い」と回答しましたが、対面開催には相応のメリットがあると思われれます）
- 作成作業は対面が望ましいと思います。少なくとも推奨度決定（voting）は、対面で議論して議論の集約を図る取り組みをしっかりと行わないと、「推奨度決定出来ない（本来指針を示すガイドラインとしてあってはならない推奨）」という形が増えてしまうことが懸念されます。
- 推奨度など投票時には対面が望ましいと考えます。
- ガイドラインは本邦の癌診療に大きな影響があります。治療方針の推奨度などを決定する際には、できるだけ対面で行うことが必要と考えています。
- コロナ禍で難しいと思いますが、対面で話げできた方が進めやすいと思いました。
- ワクチン接種、会食なしなどの条件があれば、過度に恐れずに現地開催を行う方が良いと思います。ウェブ開催は利便性は高いですが、同時に1名しか発言できず、議論が深まらないように思います。
- なかなか難しい問題と思います。コロナ禍がなければやはり現地開催が望ましいと思います。
- 関連学会が現地開催で行われるようになれば、その会期中に現地会議として行うのが望ましい。
- おっしゃる通りだと思います。対面の方が効率的に深い議論ができますので、会議内容に応じ対面必須というのを設けるのがいいと考えます。それ以上の案はいまのところ

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【現地開催に賛成】

- 感染対策を実施していれば、必要な集合は許容されると思っております。
- 全員が参加する可能性のある学会（学術集会）が現地開催される場合には、積極的に現地で会議を開催するのが良いかと思えます。
- 少なくとも初回の委員会と推奨度の決定は、対面が望ましいと思えます。主要学会期間中に開催するなどして、日程調整を行うのがよいかと考えます。
- Webではオフレコの相談がしにくい。方向性の決定では対面が望ましい。学会開催時の昼や夜などに集まるのが効率的だと思えます。
- （方略ではありませんが）WEB開催に限定した問題ではないのかもしれませんが、特に面識のないメンバーも多いWEBでの作成会議では、限られた委員に仕事が集中し、残りの多くの委員は評価委員のような役割になってしまいやすいような印象を持っています。

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【web開催に賛成】

- この2年間のコロナでのWEB開催の普及により、分野横断的なガイドライン（見知らぬ委員が多い）状況でもWEB開催で十分という印象を持っています。交流という意味での現地開催は意味を持ちますが、ガイドライン作成上の機能面では、現地開催はもう不要ではないかと思えます。
- 今回我々はメール会議が多かったので、「リモート」にはweb会議とともにメール会議も含んだものとして回答してます。対面では委員の皆様の雰囲気などが伝わりやすい反面、特に若い委員が意見を言いにくいという欠点もあると思えます。メール会議なら全体には言いにくいけど、この委員にだけまずは相談、というような選択肢が増えるという利点があると思えます。また、議題に対して、じっくり考えてから発言できるという利点もあります。メール会議を除いた場合、対面とweb会議にそこまで差がある気はしません。ただ、私は比較的通信環境が整っており（音声等とぎれることがない）、モニタも複数使いながら資料を医よく見て快適に会議ができる環境だからかもしれません。また、委員長がとてもフレンドリーですべての先生に気をつかうような先生でしたので、会議の進行がwebでも（もちろん対面でも）すばらしかった、という点もあるかと思えます。
- 今回の作業を通して、ウェブ会議でも十分に対応可能と感じました。
- リモートは対面よりも会議がしづらいという印象はありますが、もう少し慣れればリモート会議も対面式と変わらない議論ができるはずです。対面と比較して、日程調整のし易さ、移動時間の節約、経費の節約などリモート会議のメリットは大きいと思えます。

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【web開催に賛成】

- コロナ禍の2年間で、リモートにも相当に慣れてきたので概ねこれで対応できるという印象である。ただ個々人のネット環境やPCの性能の問題？などで、時につながりにくかったり中断があるので、そこがまだ課題と感じている。
- 現地開催は不要と考えます。極力webの方が時間、労力、効率、費用の面から優れます。
- 地方都市からの参加でしたが、WEBで十分作成可能だと思いました
- 時節柄、リモートを推進する方がよいようにおもいます。現地開催の必要性はあまり感じません。コアメンバーでの会議含めてもリモートの方がむしろフレキシブルにできる印象でした。
- 現地開催は不要と思います。
- できるだけ、Web開催方法を活用する取り組みが今後の時代では必要で、望ましいと思います。

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【現地開催とweb開催の併用に賛成】

- 私は今回が初回担当で、分からないことも多くありましたが、作業内容を決めるなど慣れていないことについては対面が望ましいと思いますが、投票などにおいては、むしろ対面では無い方が、ある特定の意見に流されず良いと思いました。
- 現地開催は方向性を決める、初回や立ち上げの数回程度で済むのでは。
- CQや推奨度の最終決定の時には、対面が望ましいと思います。ただし、これらの決定には何回かの予備的な相談が必要と思います。これらの予備的な会にはWebでの相談を重ねて最終的な判断時に対面で行うとしていただければと思います。
- 私が携わったガイドラインでは、各段階で複数回協議が行われました。最近ではweb会議のみで、その前に草案をメールで送るのですが、経緯や理由を書くのに時間を取られました。一方、毎回対面も移動の負担等ありますので、各段階の協議で、一回は対面、他はwebのようミックススタイルが意思疎通の上でも良いのではないかと思います。

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【今後の開催方法について】

- web会議だと特定の間がしゃべり続ける（対面でもその傾向はあるが、webだと顕著）現地開催は全国規模の学会期間内にしてくれると参加しやすい
- 関連学会の会期中に開催すれば旅費などの経費が浮かせられ、集まりやすいと思います。はじめの方向性を決める重要な部分是对面が望ましいと思いますが、その後のブラッシュアップはWEBでも可能と思います。綿密に話し合う必要のある課題をなるべくWEBベースで集約しておいてから効率よく現地で処理することで現地開催の必要回数を減らすことが重要と思います。
- 関連分野の主要学会開催に合わせて開催するなど、参加しやすいタイミングで調整する。
- 既に実施されていますが、主要な学会に合わせて現地開催することや、日程を土日にするのでしょうか。
- 作成予定に沿った、現地開催が必要な部分の予定日を決め、委員のスケジュールをおさえておく
- 学会の開催に合わせる
- 居住地も考慮して頂ければありがたいです。
- 現実的には対面方式は学会参加時に限定せざるを得ないと思います。Web開催での不都合も感じませんでした。画面offでの参加とすると非常に運営側（取り仕切り側）が大変ですが、参加者の顔が見える形で実施することが良いと思います。

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【今後の開催方法について】

- ガイドライン作成の方法論（特にSRの部分）については習熟が必要であり、担当者にwebinar形式での学習（できればオンデマンドで）を促すことが良いと思います。web meetingではどうしても発言が少なくなりがちなので、CQの設定や推奨の決定などの過程は対面が良いと思います。またやむをえずweb meetingで行う場合、できるだけ会議前にそれぞれの意見を収集しておいて、実際の会議でその意見を読み上げながら行うという事前準備が必要かと思います。またweb会議中は司会以外に、サポート役（意見をまとめて画面に提示したり、投票をコントロールしたり）が必須であると思います。
- 要職にある方ほど多忙であり、現地に集まる時間を作ることが難しい。医療機関全体として、用事を入れない特別な日程を組む工夫が必要かと思います。もっとも、その日程の使用の優先順位が問題になるとは思いますが、しかしながら、多くの医療機関で学会などの業務がない日程を作製するのは有用だと思います。
- 現地主催の学会に付帯して行うのが正論と思うが、製薬会社の会議も合わせて行われることが多く、一部の委員はそちらに出席し、学会の委員会などに支障が生じるように思います。製薬会社の会議を学会前後で制限できる工夫も必要ではないでしょうか？
- 委員の大多数が単一診療科で構成されている場合は学会に併せる。
- MLでの議論なども取り入れた方が有効かと思いました
- がん治療学会や別の学会に合わせた現地開催

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【今後の開催方法について】

- 今回関わらせていただいた作成委員会は、前半は現地開催で行われ、コロナ禍となった後半はWeb形式となりました。私も含めてですが、全ての委員がシステムティックレビュー含めた作業に慣れているわけではないので、特に不慣れな前半に、対面で話し合えたことは個人的には助かりました。コロナ禍で現地開催する方略としては、その都度PCR確認しながら集まるか、地域毎やグループ毎に集まって、Webで繋ぐ形でしょうか。
- Web開催は、移動時間の節約、資料の閲覧のしやすさなど、一参加者としては利便性が非常に大きく、現地開催のメリットを感じにくいというのが正直なところですが。一方、委員長・議長などとりまとめ役の方々としては、参加者の表情や反応がわかりにくい、雰囲気を感じにくいなど、運営にご苦労されることが多いように感じます。コアメンバーの方々には現地集合にするとか、（煩雑になりますが）複数の会場をウェブで結ぶとか、様々なパターンは考慮されるのかと思います。
- 東京や大阪などの都市を限定して（その都市圏在住の参加者に限定して集合いただき）巨大な会場、感染対策を強固にすれば、全員は無理であるが、一定数の参加者は対面で議論ができるのではないのでしょうか。
- 日本癌治療学会の学会開催時に現地開催は必ず行うとともに、主要な学会（例えば、臨床腫瘍学会など）の開催時にも現地開催の会議を行う。
- 委員の参加する学術集会などに合わせて実施する
- 必ず対面が必要な場合は学会開催日程に合わせて行う

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【今後の開催方法について】

- 私もFace-to-faceが是非必要な会は、現地集合で半日以上かけてやれば良いと思います（2～3時間というのは、交通に費やす時間を考慮すると辞めた方が良いのではないかと思います）。課題やそれをCQ化した後のシステムティック・レビュー以降はWEBでも十分できると思います。
- 事務局は大変ですが、同じ会議を2回行ってほとんどすべての委員がWeb会議で議論できるようにし、それぞれ録画したファイルをあとから協力委員も見ることができるようにすることで情報共有はより徹底すると思いました。前立腺がん診療ガイドライン改訂では、このような方法を取り入れておられました。
- 学術総会等に合わせた開催

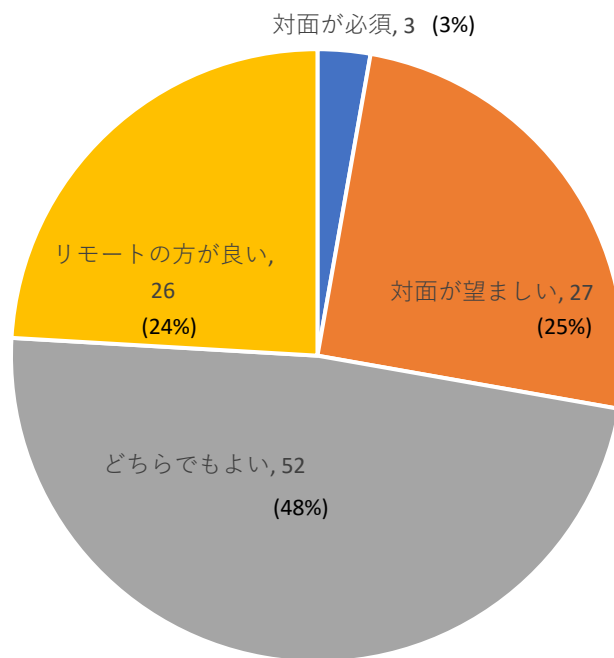
現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【そのほか】

- 我々の世代にはWEB会議では十分な意思疎通が図れず対面での作業が必要であると信じ切っています。しかし生まれた時からインターネット環境が整備され、生活そのものが仮想空間に広がっていくこれからの世代にとっては、ガイドライン作成などは仮想空間での作業が最適であると考えられるようになるかもしれません。AI技術等の急速な発展は予測できないものであり、予測できない状況では根本的な何らかの工夫は困難で対照的なものにならざるを得ません。無策が最善の策である可能性があると思います。
- もうガイドラインの仕事はしたくないです
- 会合の成否は、オンラインであれ対面であれ、会合までの準備に大きく依存すると考えており、一同が集まる形態は基本的にどちらでもよいことが多いように感じます。対面の良さはむしろ会合が終わった後の懇親会で、交流を深めるところにあるのでは。
- ガイドライン作成に携わる事は名誉なことではありますが、多大な時間を費やします。今のように何の報酬もなく個人の犠牲の上に成り立つ形式ではよくないと思います。自分自身手いっぱい、お断りしたガイドラインもありました。
- 今回GL改訂参加が初めてのことなので、対面のことがわからず、回答が的外れかもしれません。
- 現地参加者の数を制限する

ガイドライン作成における会議方式の影響についての考え

システマティックレビュー



※ガイドライン作成委員会における役割でシステマティックレビューチーム、あるいは小委員会のための委員と回答した108名の結果

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【現地開催に賛成】

- できれば対面がいいと思います。
- 顔合わせのあいさつやSRチームで集まって結果を照合する時などは、現地開催のほうがコミュニケーションが取りやすく、ディスカッションがしやすいのではないかと思います。
- webでは良いものがない。対面にてしっかりと自分の意見を述べる必要がある。
- オンラインで情報共有する場合、画面切り替えに時間を要し、いくつかの情報を比較検討することが極めて困難である。対面では、机に資料を広げるだけで、参加者がすべての情報を同時に比較検討できる。可能な限り対面での開催が望ましい。
- システマティックレビューは各チームで集合して話し合う機会を学会主導に行ってもらえると助かります（招聘依頼があれば赴けます）。
- 系統的Reviewによる全体で最終確認 少なくとも世に出す前には責任を共有する意味合いでも限定的機会であったとしても必要な機会と感じております。
- 完全webだと、SR委員と執筆者のコミュニケーションが希薄だと感じた。

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【web開催に賛成】

- 地方にいるものとしては、web会議は日々の診療時間を圧迫せず、大変便利です。web形式で、対面のように発言の自由度の高いwebシステムがあればよいと思います。
- 特にありません。webやメールでのコミュニケーションで十分作業可能かと思いました。

【現地開催とweb開催の併用に賛成】

- 一番はじめに対面で知己を得ておかないと（特に自分の診療科以外の先生とは）相手のキャラクターや呼吸がわからないのではじめに対面、その後はメッセージンググループなどを作ってその中で細かいやり取りをして最終的に会議するときにはリモート、というかたちが自分はベストかなと思いました。ほとんど単一の診療科だけで完結するガイドラインならほとんどの先生とは繋がりがあろうと思うのでそういうことをしなくてもよいと思うのですが。
- 基本的にはweb開催に賛成ですが、顔が見えない関係で議論を深めるのは難しい側面もあると思います。そういった意味では、最初のスタートアップミーティングは現地開催で、その後のミーティングはwebで、最後のコンセンサス会議は現地開催で、といったメリハリのある開催様式が望ましいように思います。
- メールベースで原案を作成し、votingは感染状況が悪くない時に感染対策を行いながら現時開催として行うのが現実的でしょうか。
- 節目の会は現地のみとし、多はオンライン開催どこなう。
- 基本はWebとしながら、時々是对面開催が望ましいと感じております。

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【今後の開催方法について】

- 現地開催を可能とするためには、多くのガイドライン作成で行われてきたように、関連学会開催時に合わせて行うのが良いと思います。それ以外の方略は思いつきません。
- なんらかの学会の際に開催する
- 完全WEBが現状としては最も現実的な方法だと思います。対面での現地開催は、今まで行ってきた通り、委員の多くが参加する学会の日程にあわせて行う事になると思います。委員のメンバーを増やし、小委員会を委員の在住地域毎に分けて分担すれば移動距離が短くなり、対面で実施出来る可能性が高くなるのではないのでしょうか？(関東、関西、東海など) 地方から東京等の都市部への移動は、所属施設によっては移動制限があると思います。
- 現地参加のメリットを付ける（参加費の割引など）
- 現地開催を主要な学会の日程に合わせる。
- コロナが落ち着いた時点で、総会などmajor学会に合わせて開催する。
- 現地開催は、ご記載の通り学会やセミナーなど多くの人と一緒に介する機会を利用するのが最も良いと思います。会議のためだけに勤務的な融通が可能な職種や地位、施設は限られていると考えます。また、委員を1施設1人に限定するのではなく、必ずサポーター（サブ）がその人と一緒に選抜され、どちらかは現地参加できる状況にしておくなどの対応も考えられます。1名の委員だけでは急な対応を迫られた際に融通が利かないと思います。担当者自体にサブをつけておくことで臨機応変な対応も可能になるのではないかと考えます。

現地開催を必要な機会に限定し、web開催を併用すること以外に何らかの工夫が必要と考えているが、
現地開催を可能とするための方略についてのご意見（自由記載）

【今後の開催方法について】

- 複数のガイドラインで合同で行い意見交流の場としての側面も持つ
- 関連学会の日程に合わせて場所や日程を検討する
- ガイドラインの作成において、どうしても全体の意思疎通というか、イメージ作りが必要な局面があります。たとえば、改定のポイントの共有、総括といったところでは全員出席の会が必須と考えます。特にMINDSの考え方は、たずさわる委員に最初に周知すべきであったと思います。今回は、MINDSに従って改定作業が行われましたが、MINDSの考え方が最初に示されていれば、おそらくクエスションの作り方やレビューの仕方もより良くできたように思います。今回の改定ではシステマティックレビューの途中で拝聴する機会がありましたが、目からうろこでした。去年の癌治の学会のビデオもメールで案内が回ってきましたが、こちらにも拝見しようと思ったところ学会の参加登録が必要だったようで、断念したこともあります。考え方は、ガイドラインをつくる側にも、また、見る側にも重要ですので、学会や自己学習用のビデオなどが用意されていればと期待します。
- 十分な日程調整，旅費支給。

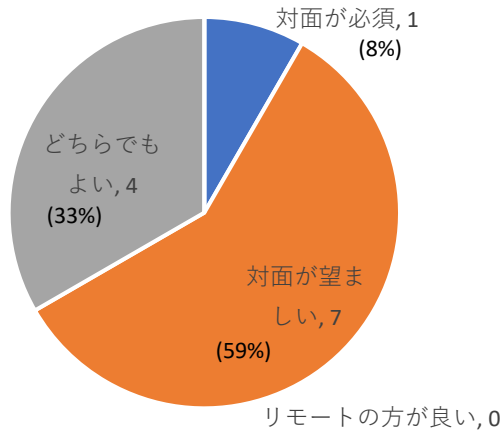
【その他】

- 必要最低限で良いと思います。
- 今のところ、方略はとくに思いつきません。
- 懇親会などのソーシャルワークの機会を強調すること

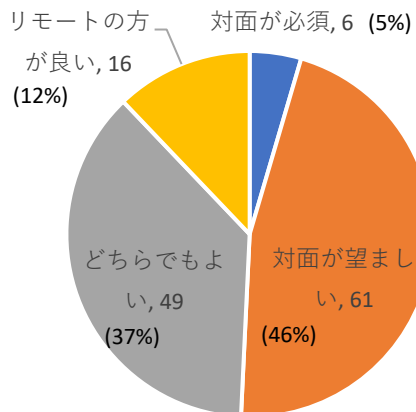
ガイドライン作成における会議方式の影響についての考え

初回の委員会

編集委員長

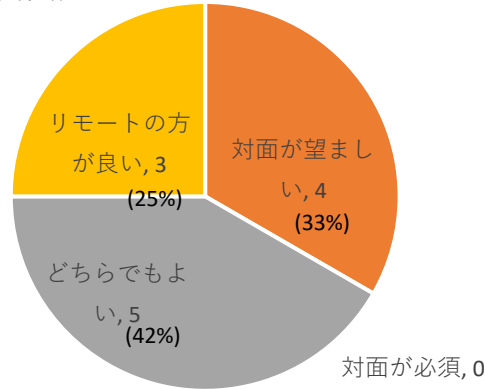


編集委員

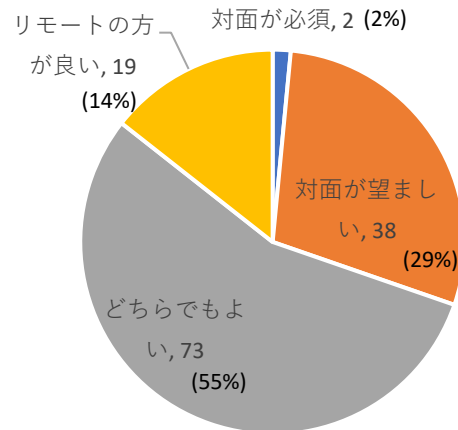


臨床的課題の収集

編集委員長

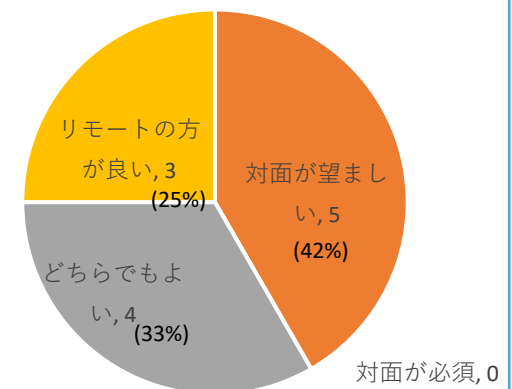


編集委員

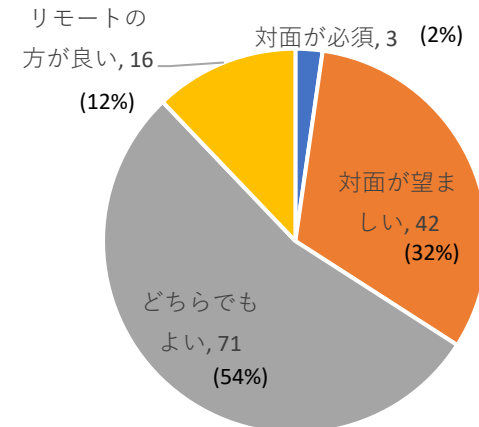


CQの設定

編集委員長



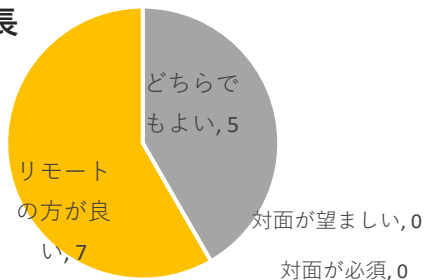
編集委員



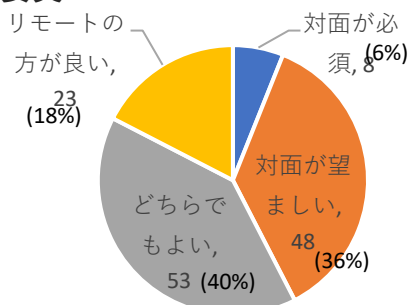
ガイドライン作成における会議方式の影響についての考え

システムティックレビュー

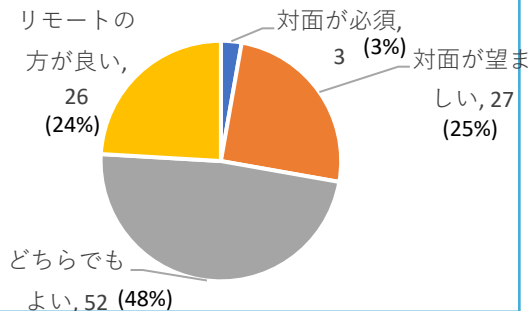
編集委員長



編集委員

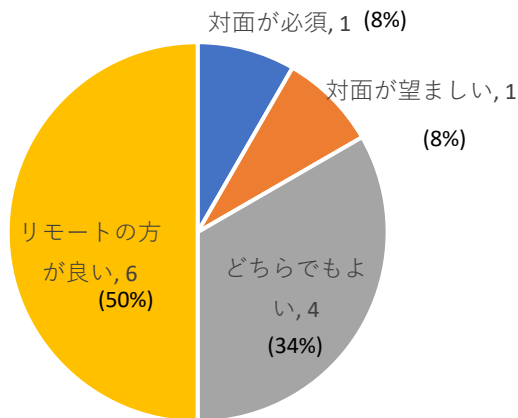


システムティックレビューチーム、 あるいは小委員会のみ委員

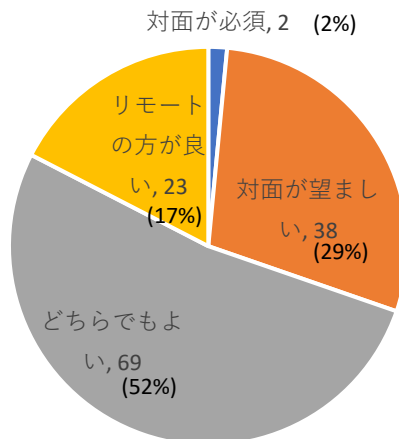


推奨文の作成

編集委員長

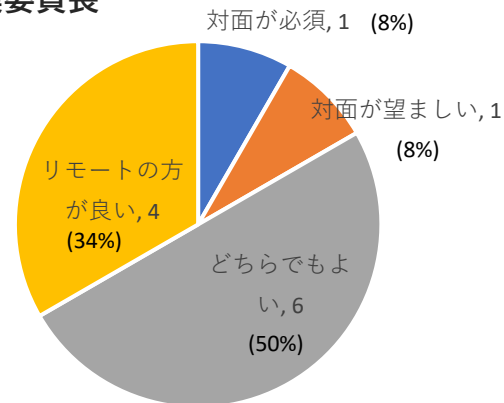


編集委員

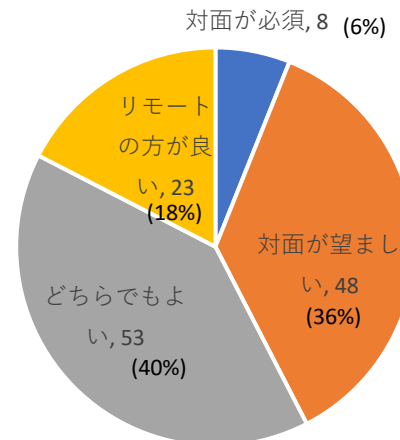


推奨度の決定

編集委員長



編集委員



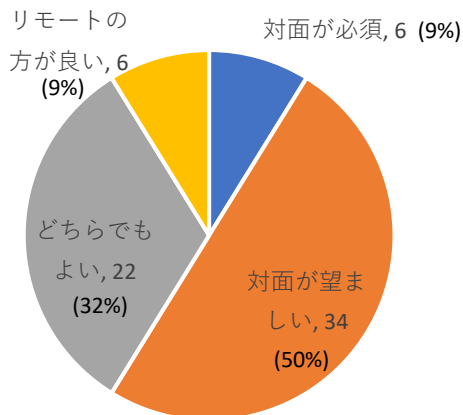
ガイドライン作成における新型コロナウイルス感染症の影響について 担当のガイドラインが”希少がん”か”希少がん以外”かの比較

ガイドライン作成における会議方式の影響についての考え

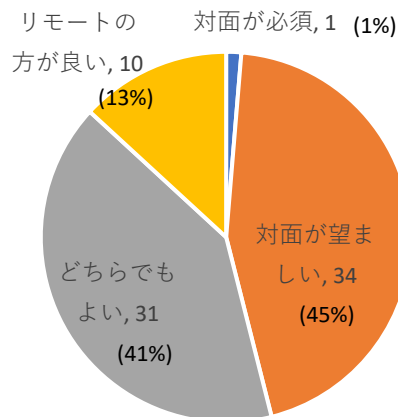
- ・担当したガイドラインが希少がん 編集委員長：5件、委員：63件、システムティックレビューチーム、あるいは小委員会：49件
- ・担当したガイドラインが希少がん以外 編集委員長：7件、委員：69件、システムティックレビューチームあるいは小委員会：59件

初回の委員会

希少がん (68件)

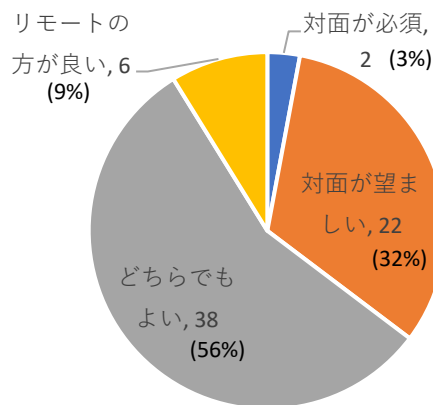


希少がん以外(76件)

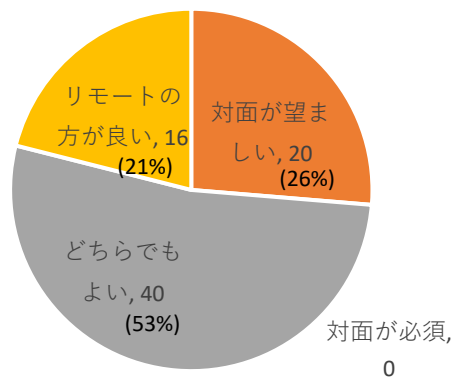


臨床的課題の収集

希少がん(68件)

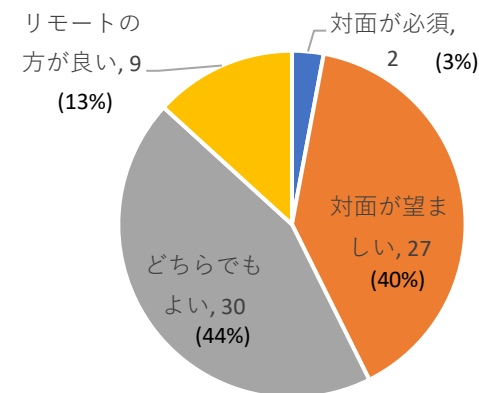


希少がん以外 (76件)

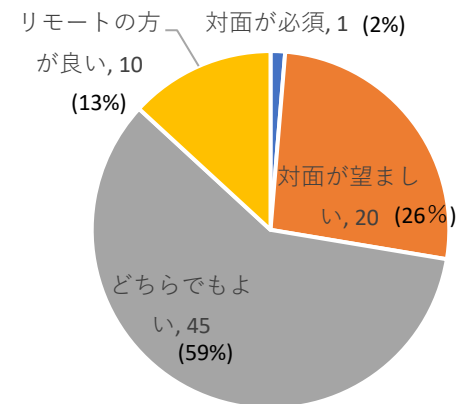


CQの設定

希少がん(68件)



希少がん以外 (76件)



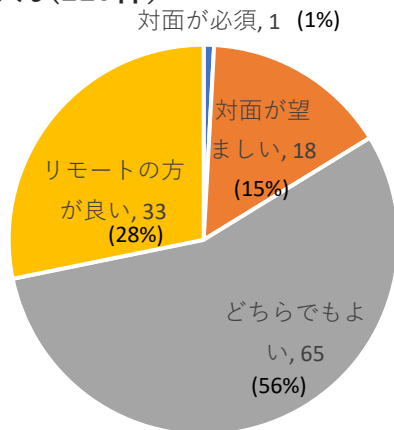
ガイドライン作成における新型コロナウイルス感染症の影響について 担当のガイドラインが”希少がん”か”希少がん以外”かの比較

ガイドライン作成における会議方式の影響についての考え

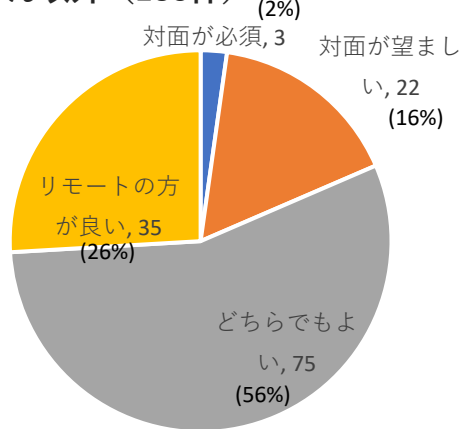
- ・担当したガイドラインが希少がん 編集委員長：5件、委員：63件、システムティックレビューチーム、あるいは小委員会：49件
- ・担当したガイドラインが希少がん以外 編集委員長：7件、委員：69件、システムティックレビューチームあるいは小委員会：59件

システムティックレビュー

希少がん(117件)

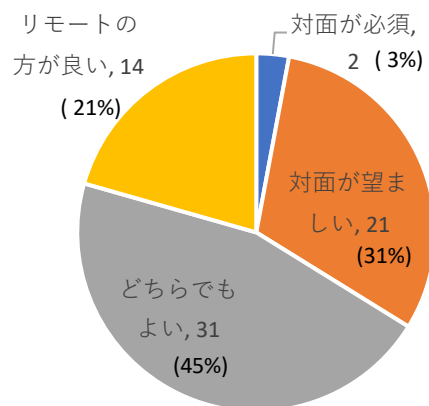


希少がん以外(135件)

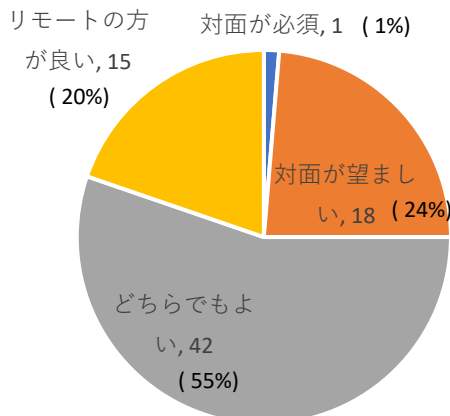


推奨文の作成

希少がん(68件)

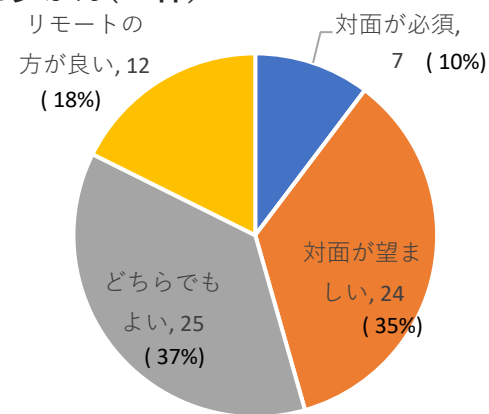


希少がん以外(76件)

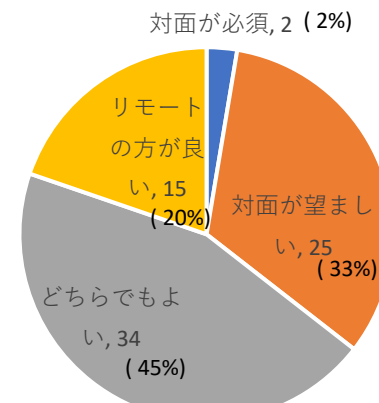


推奨度の決定

希少がん(68件)



希少がん以外(76件)



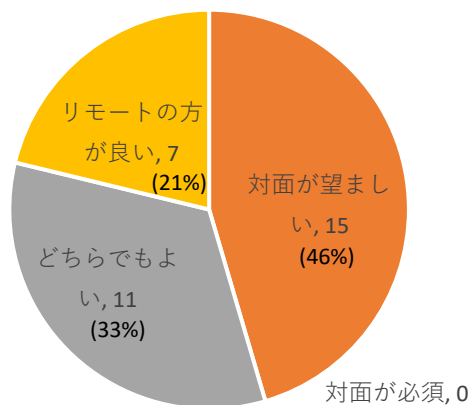
ガイドライン作成における新型コロナウイルス感染症の影響について 委員会への参加が”初回”か”2回以上”かの比較

ガイドライン作成における会議方式の影響についての考え

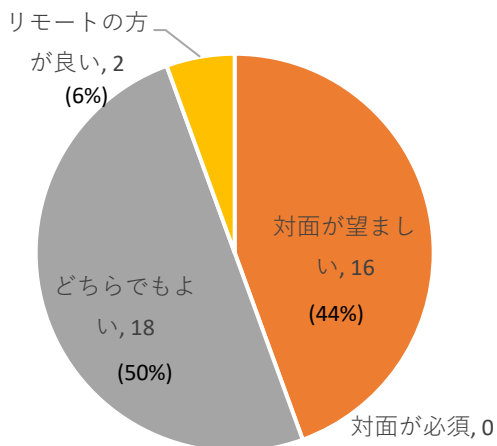
- 委員会への参加が初回 編集委員長：0件、委員：33件、システムティックレビューチーム、あるいは小委員会の委員：47件
- 委員会への参加が2回以上 編集委員長：7件、委員：29件、システムティックレビューチームあるいは小委員会の委員：5件

初回の委員会

初めて (33件)

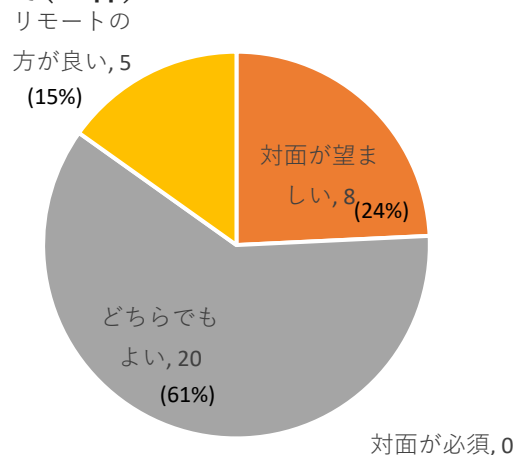


2回以上(36件)

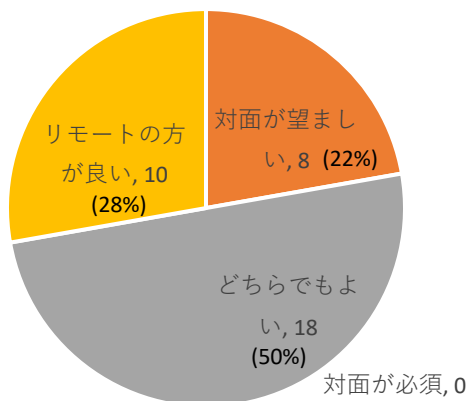


臨床的課題の収集

初めて(33件)

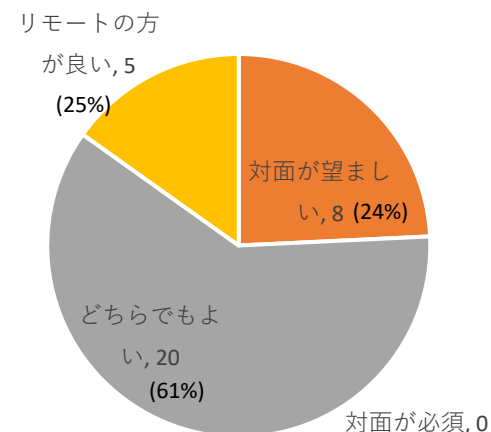


2回以上 (36件)

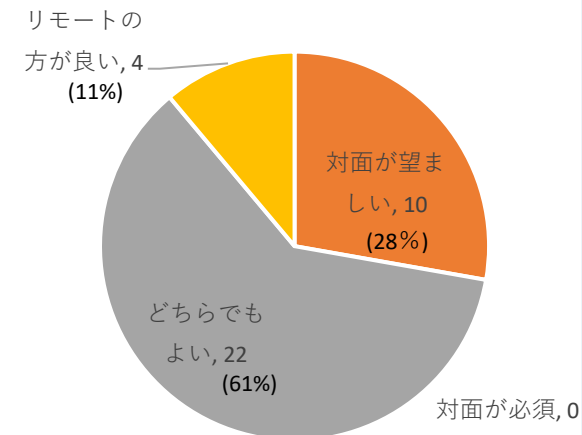


CQの設定

初めて(33件)



2回以上 (36件)



ガイドライン作成における新型コロナウイルス感染症の影響について 委員会への参加が”初回”か”2回以上”かの比較

ガイドライン作成における会議方式の影響についての考え

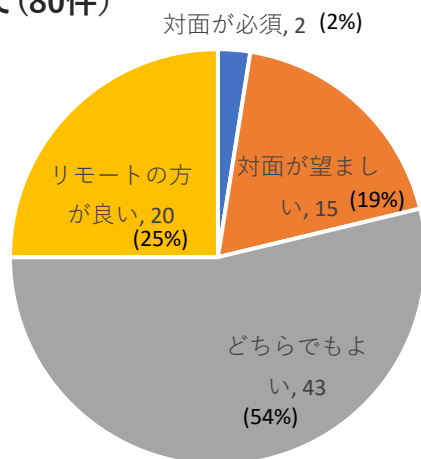
- 委員会への参加が初回 編集委員長：0件、委員：33件、システムティックレビューチーム、あるいは小委員会の委員：47件
- 委員会への参加が2回以上 編集委員長：7件、委員：29件、システムティックレビューチームあるいは小委員会の委員：5件

システムティックレビュー

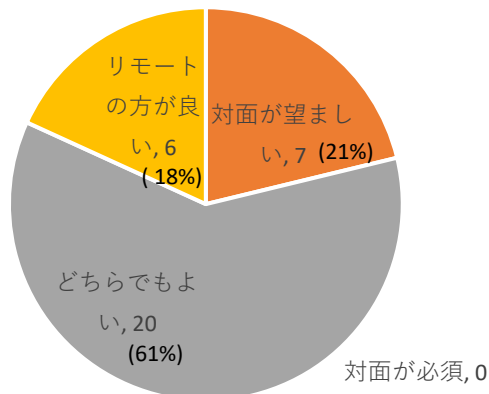
推奨文の作成

推奨度の決定

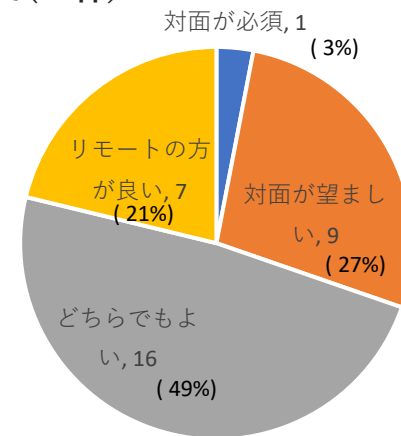
初めて(80件)



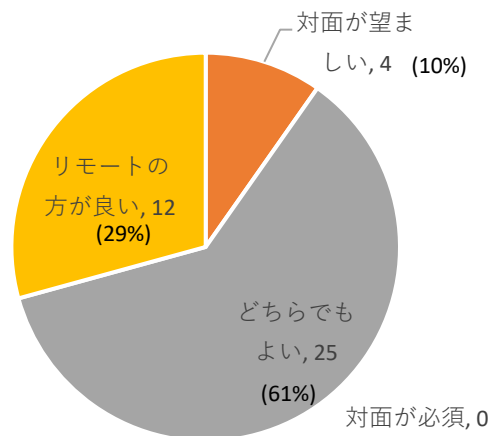
初めて(33件)



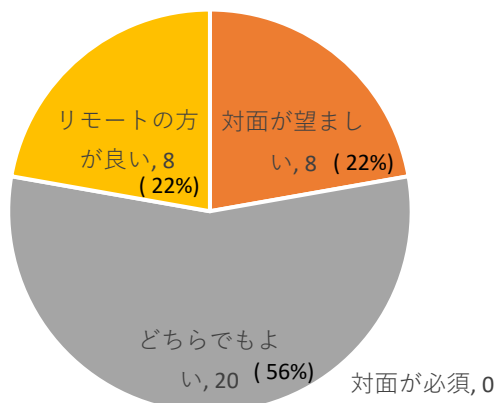
初めて(33件)



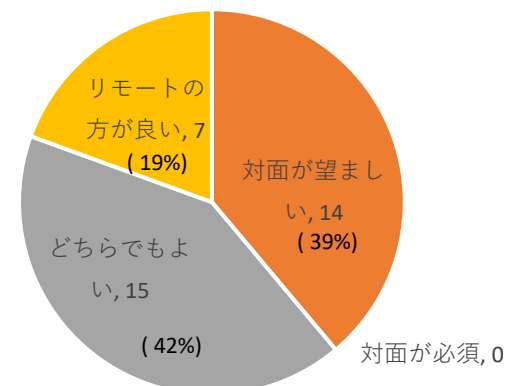
2回以上(41件)



2回以上(36件)



2回以上(36件)





Medical Note