

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  
（分担研究報告書）

後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 川井 章（国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科科长）

研究協力者 岩田慎太郎（国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科医長）

研究要旨

代表的な希少がんである軟部肉腫の中でも、特に多診療科による集学的治療を必要とする後腹膜肉腫に対する診療の質を向上させることを目的として、8つの関連学会から多診療科の専門家が協力して、我が国初の後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を行なった。11のCQに対するシステマティックレビューが行われ、作成委員の審議により推奨の強さおよび解説文が決定された。エビデンスが非常に限られている希少がん領域でも、適切な作成方法により診療ガイドラインが作成可能であったと考える。

また後腹膜肉腫の国際研究グループに参加し、複数の研究に症例登録を行った。英文プロトコルの翻訳と倫理審査委員会への申請、症例データの収集とCRFの作成、さらに海外とのコミュニケーションは、本研究分担者および研究協力者の指導のもと、若手骨軟部腫瘍医によって行われた。これらの経験は、次世代の後腹膜肉腫診療を担う人材の教育、モチベーション向上につながることを期待される。

A. 研究目的

代表的な希少がんである軟部肉腫は全身のいかなる部位にも発生しうるが、その15 - 20%は後腹膜に発生するとされる。後腹膜肉腫は外科的切除の困難さと再発率の高さが特徴的であり、その診療には画像・病理診断、手術・薬物療法・放射線治療など多診療科にまたがる multidisciplinary approach が必須とされている。一方、その希少性と多様性ゆえに、信頼に足るエビデンスも少なく、診療の現場では治療選択に苦慮することも少なくない。

本研究では、代表的な希少がんである後腹膜肉腫に対する医療の質を向上させることを目的に、8つ

の関連学会から多診療科の専門家が協力して、我が国初の後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を行なった。また後腹膜肉腫に関する国際共同研究グループに参加し、共同研究を行うことで、国際的なエビデンスの創出に貢献するとともに、次世代の後腹膜肉腫診療を担う若手骨軟部腫瘍医が実務を担当することで、後腹膜肉腫に関する人材育成を計画した。さらには最新情報の共有を目的に、国際的後腹膜肉腫診療ガイドラインとの連携を取ることを行なった。

B. 研究方法

1. 後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成

2019年9月より、後腹膜肉腫の診療に関与する関連学会を通じて、後腹膜肉腫診療に造詣の深い各専門領域の医師が集い、本邦における後腹膜肉腫診療ガイドラインの策定を目的として、診療ガイドライン作成グループが結成された（研究分担者の川井が作成委員長、研究協力者の岩田が作成事務局）。本作業は、エビデンスに基づく診療ガイドラインの作成方法として広く普及している Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017（日本医療評価機構 EBM 普及推進事業作成）に沿って作成を進めた。

## 2. 後腹膜肉腫に関する国際共同研究への参加

後腹膜肉腫に関する国際共同研究グループ（Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group：TARPSWG）は欧州・北米・オーストラリアの後腹膜肉腫の専門家を中心として2013年に設立された国際共同研究グループである。本研究グループでの複数の多施設共同研究に参加し、情報共有を行なった。

## 3. 国際診療ガイドラインとの連携

TARPSWG が作成した原発および再発後腹膜肉腫の診療ガイドラインは、発表からすでに5年が経過し、現在改定作業が行われている。本作業に参加することで、最新の情報を収集し、海外の専門家との意見交換を行った。

（倫理面への配慮）

後腹膜肉腫に関する国際共同研究への参加に当たっては、当該研究について国立がん研究センター倫理審査委員会に諮り承認を得た上で、個人情報保護に十分に留意した上で実施した。またそれぞれの主たる研究実施施設とは、Data Transfer Agreement を取り交わした上で患者情報を共有した。

## C. 結果

### 1. 後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成

後腹膜肉腫診療ガイドライン作成は、後腹膜肉腫の診療に携わる医師の所属する8学会（日本サルコーマ治療研究学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本婦人科腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会）を作成主体とした。各学会から統括委員を1名ずつ選出いただき、統括委員によって、ガイドライン作成委員11名、システマティックレビュー（SR）委員20名、事務局1名が任命された。

本年度は、まず、収集されたエビデンスをもとに、SR委員によりエビデンス総体の評価が実施された。この評価作業は、Mindsの提唱する方法に則って、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアスなどのリスクバイアス評価をもとに行われた。またCQによっては、複数の文献で統合可能なデータが存在する場合には、メタアナリシスが実施可能であった。これらは本診療ガイドライン独自のエビデンスとして創出されたものであり、将来的には論文文化も検討している。

その後エビデンス総体の評価をもとに、12名のガイドライン作成委員により11のCQに対する推奨文の原案が作成された。これをもとに、益と害のバランス、患者の価値観や希望、負担、コストや資源の利用などを考慮し、作成委員全員によるレビューを行って推奨の強さが決定された。推奨については、特定の介入を「行うことを推奨する」もしくは「行わないことを推奨する」という表現を基本とし、推奨の強さは「強い（推奨する）」と「弱い（提案する）」の2段階とし、委員会メンバーによる投票（GRADE grid）により決定した。投票者の7割以上の同意の集約をもって全体の意見（推奨決定）としたが、7割以上の同意が得られなかった場合は、投

票結果を示した上で十分な討論を行い、再投票を行った。計5回の作成委員会において検討・投票が行われ、全てのCQの推奨度が決定された。しかし本疾患のエビデンスの少なさを反映してか、11CQ中7つは「提案（弱い推奨）」、4つは「推奨の強さを決定できず」という結果となった。

現在、本診療ガイドラインは最終化の段階であり、原稿案を関連学会および患者団体に送り、パブリックコメントを収集した上で完成原稿とし、公開すると同時に、書籍として発刊する予定である。

## 2. 後腹膜肉腫に関する国際共同研究

TARPSWGは、これまでに後腹膜肉腫切除後の再発様式の検討や、術後予後予測のためのノモグラム作成、粘液型脂肪肉腫に対する放射線治療など、希少な後腹膜肉腫の領域で多施設共同研究による貴重なエビデンスを創出している (<https://tarpswg.org>)。また現在、後腹膜肉腫レジストリ研究 (RESAR) が進行中である。RESARは、各施設で治療を受けた後腹膜肉腫患者に関する詳細な臨床病理学的情報を前向きに収集するレジストリ研究である。欧州および北米を中心とした35施設からすでに1,524人ものデータが登録されている。国立がん研究センター中央病院は本研究への本邦初（アジアで2施設目）の参加を果たし、現在症例の集積を進めているところである。

国立がん研究センター中央病院として、これまでに3つの多施設共同研究に症例登録をおこなった。なお、本研究における英文プロトコルの翻訳と倫理審査委員会への申請、症例データの収集とCRFの作成、さらに海外とのコミュニケーションは、本研究分担者および研究協力者の指導のもと、次世代の後腹膜肉腫診療を担う若手骨軟部腫瘍医によって行われた。

「The Natural History of Well-differentiated

Liposarcoma in the Retroperitoneum」は、後腹膜に発生した高分化型脂肪肉腫の自然経過に関する研究であり、脱分化発生率とそのリスク因子、再発腫瘍に対する術前放射線治療の有用性、および腫瘍増大速度の局所再発率および全生存率への影響を明らかにすることを目的としている。当院からは37症例の情報を、主任研究者の所属するBrigham and Women's HospitalとData Transfer Agreementを取り交わした上で共有した。

「The Evaluation and Outcome of Mesenteric and Intra-Abdominal Desmoids」は、腸間膜および腹腔内デスマイド腫瘍に関する研究であり、手術施行群における治療成績や有害事象に加え、経過観察群における経時的変化（自然退縮、不変、急速増大）や増大時の治療法などを調査するものである。当院からは46症例の情報を、主任研究者の所属するThe Ottawa HospitalとData Transfer Agreementを取り交わした上で共有した。

「The Natural History of Ganglioneuroma」は、腹腔内や後腹膜、傍脊柱部に発生した神経節細胞腫に関する研究であり、神経節細胞腫の自然経過、臨床病理学的特徴、治療戦略をまとめ、神経節細胞腫患者の治療成績と治療方針を明らかにすることを目的としている。当院からは3症例の情報を、主任研究者の所属するUniversity of California San Diego Health SystemとData Transfer Agreementを取り交わした上で共有した。

## 3. 国際診療ガイドラインとの連携

TARPSWGでは、2015年に原発後腹膜肉腫、2016年には再発後腹膜肉腫に対する診療指針を、consensus paperの形式で発表している。これはエビデンスが少なく、難治がんの一種である後腹膜肉腫に対する診療指針として、我が国を含めた全世界で利用されている。今年度行われたTARPSWGのweb

meetingにおいて意見の募集があった。我々は我が国の後腹膜肉腫診療ガイドライン作成グループのメンバーとして本会議に参加し、意見を述べるとともに、今後の双方の診療ガイドライン作成においても連携を進めていくことを確認した。なお、この consensus paperのupdate版は近日中に公開予定である(Annals of Surgical Oncology)。

#### D. 考察

後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成作業の過程において、しばしば希少がんの一種である後腹膜肉腫に関するエビデンスの少なさを痛感した。実際にレビュー対象となった 400 以上の文献において、ランダム化比較試験はわずかに 3 編だけであり、本領域におけるエビデンスレベルの高い研究が必要とされているところである。現在、TARPSWG が企画し、EORTC Soft tissue and bone sarcoma group が主導して開始となった多施設共同国際ランダム化試験である「STRASS II: A randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for patients with high risk retroperitoneal sarcoma」の持つ重要性は高く、本邦からの参加に向けて現在準備を進めているところである。また、今回のガイドライン作成において形成された、本邦における後腹膜肉腫の専門家のネットワークを今後活かすべく、共通データベースや症例検討システムの構築を今後検討していきたい。

後腹膜肉腫の国際研究への参加にあたり、実際の実務を若手骨軟部腫瘍医が担当したことは、新鮮かつ貴重な経験となったと思われる。これらの経験は、次世代の後腹膜肉腫診療を担う人材の教育ならびにモチベーション向上につながるものとする。

#### E. 結論

希少がんの一種であり、多診療科が診療に参加する後腹膜肉腫の診療ガイドラインの作成を、関連 8 学会の協力・連携のもと進めてきた。また海外における後腹膜肉腫診療の研究グループに参加し、共同研究を進めるにあたり、次世代を担う若手医師の登用、参加を推進してきた。これらの実績から、エビデンスの少ない希少がんにおいても、国民が希求する質の高い医療の実践への取り組みと、希少がん領域の人材育成という目標を達成していきたいと考えている。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Chin M, Yokoyama R, Sumi M, Okita H, **Kawai A**, et al. Multimodal treatment including standard chemotherapy with vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, and etoposide for the Ewing sarcoma family of tumors in Japan: Results of the Japan Ewing Sarcoma Study 04. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(5):e28194.
2. Demetri GD, Antonescu CR, Bjerkehaugen 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* 2020;31(11):1506-17.
3. Doi T, Matsubara N, **Kawai A**, et al. Phase I study of TAS-115, a novel oral multi-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Investigational New Drugs*. 2020;38(4):1175-85.
4. 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. 2020;9(11):3656-67.
5. Frezza AM, Assi T, Lo Vullo S, **Kawai A**, et al. Systemic treatments in MDM2 positive intimal sarcoma: A multicentre experience with anthracycline, gemcitabine, and pazopanib within the World Sarcoma Network. *Cancer*. 2020;126(1):98-104.
  6. Iwata S, **Kawai A**, Ueda T, Ishii T. Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Malignant Bone and Soft Tissue Tumors: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2020.
  7. **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*. 2020;50(9):970-5.
  8. Makise N, Sekimizu M, Kubo T, **Kawai A**, et al. Clarifying the Distinction Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor and Dedifferentiated Liposarcoma: A Critical Reappraisal of the Diagnostic Utility of MDM2 and H3K27me3 Status. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(5):656-64.
  9. **Nishida Y**, Hamada S, **Kawai A**, et al. Risk factors of local recurrence after surgery in extraabdominal desmoid-type fibromatosis: A multicenter study in Japan. *Cancer Science*. 2020;111(8):2935-42.
  10. **Nishida Y**, Urakawa H, Nakayama R, **Kawai A**, et al. Phase II clinical trial of pazopanib for patients with unresectable or metastatic malignant peripheral nerve sheath tumors. *International Journal of Cancer*. 2021;148(1):140-9.
  11. Ogura K, Uehara K, Akiyama T, **Kawai A**, et al. Minimal clinically important differences in Toronto Extremity Salvage Score for patients with lower extremity sarcoma. *Journal of Orthopaedic Science*. 2020;25(2):315-8.
  12. Okuma HS, Yonemori K, **Kawai A**, et al. MASTER KEY Project: Powering Clinical Development for Rare Cancers Through a Platform Trial. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020;108(3):596-605.
  13. Radaelli S, Fossati P, Stacchiotti S, **Kawai A**, et al. The sacral chordoma margin. *European Journal of Surgical Oncology* 2020;46(8):1415-22.
  14. Sekita T, Yamada T, **Kawai A**, et al. Feasibility of Targeting Traf2-and-Nck-Interacting Kinase in Synovial Sarcoma. *Cancers*. 2020;12(5).
  15. Shimizu K, Kawashima H, **Kawai A**, Yoshida M, **Nishida Y**. Effectiveness of doxorubicin-based and liposomal doxorubicin chemotherapies for patients with extra-abdominal desmoid-type fibromatosis: a systematic review. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(11):1274-81.
  16. Shinoda Y, Kobayashi E, **Kawai A**, et al. Prognostic factors of metastatic myxoid liposarcoma. *BMC Cancer*. 2020;20(1):883.
  17. 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*. 2020;323(13):1266-76.
  18. Watanabe S, Shimomura A, **Kawai A**, et al. BRAF V600E mutation is a potential therapeutic target for a small subset of synovial sarcoma. *Modern Pathology*. 2020;33(9):1660-8.
  19. Yoshida A, Arai Y, **Kawai A**, et al. Expanding the clinicopathologic and molecular spectrum of BCOR-associated sarcomas in adults. *Histopathology*. 2020;76(4):509-20.
  20. Yoshida KI, Machado I, **Kawai A**, et al. NKX3-1 Is a Useful Immunohistochemical Marker of EWSR1-NFATC2 Sarcoma and Mesenchymal Chondrosarcoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2020;44(6):719-28.

2. 学会発表

無し

2. 実用新案登録

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

(予定を含む)

3. その他

1. 特許取得

無し