

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

研究代表者

小寺 泰弘 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 教授

研究要旨

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、希少癌の中からガイドラインが作成されておらず、かつ需要が高いと思われる癌種の診療を担当している学会・研究会に働きかけて診療ガイドラインの作成を促すことが研究の根幹である。この過程で希少癌診療に関わる人材交流を通じて様々な研究が進むとともに、症例の集約化と診療方法の均てん化のうちのいずれがより強く求められるのかは癌種によって異なるものの、各癌種における診療の実態を踏まえてこれらのうちのいずれかを適切に進めることができるものと期待している。また、各々のガイドライン作成において当該希少がんの診療や研究に関わる人材が増えるとともに、ガイドライン作成に関わることが Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに則った CQ の作成方法やレビュー方法、推奨のあり方についての on the job training になると考えており、今後適切なガイドライン作成をリードできる人材の育成がなされていると考える。成果物として、GIST 診療ガイドラインの改定第4版と十二指腸癌診療ガイドライン、後腹膜肉腫診療ガイドライン、陰茎癌診療ガイドラインが2021年度内に出版される予定であり、脳腫瘍診療ガイドラインには新規疾患が数多く取り上げられることになる。さらに「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」も改定作業に入る。

研究分担者

室 圭（愛知県がんセンター・部長）
川井 章（国立がん研究センター・中央病院・科長）
小田 義直（九州大学・医学研究院・教授）
杉山 一彦（広島大学・医学部附属病院・教授）
西山 博之（筑波大学・医学医療系・教授）
神波 大己（熊本大学・大学院生命科学研究部・教授）
西田 佳弘（名古屋大学・大学院医学系研究科・教授）
安藤 雄一（名古屋大学・医学部附属病院・教授）

本間 明宏（北海道大学・大学院医学研究科・教授）

廣田 誠一（兵庫医科大学・医学部・教授）

橋口 陽二郎（帝京大学・医学部・教授）

庄 雅之（奈良県立医科大学・教授）

吉野 孝之（国立がん研究センター・東病院・消化管内科長）

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・医長）

三島 沙織 (国立がん研究センター・東病院・医員)
舛石 俊樹 (愛知県がんセンター・医長)
成田 有季哉 (愛知県がんセンター・医長)

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)。それに加えて、数が少ないがゆえに診療・受療上、不利な状況にあると考えられる癌種を指すというのが2015年に行われた希少がん医療・支援のあり方に関する検討会で定められた希少癌の姿である。わが国の全国癌登録に基づいた調査によれば、希少癌の定義を満たす癌がすべての癌の15%をしめると報告されている。すなわち、特定の希少癌に罹患する確率は低い、癌と診断された時にそれが希少癌である可能性は想像以上に高い。エビデンスに基づいた癌診療が推進されて久しい現在、医療者にとってもエビデンスに乏しい疾患の診療を不安に行うことは時にむつかしく、それが患者に伝わってしまうこともある。医療者も患者も情報を求めており、その対応は医療政策上の課題の一つとなっている。

希少癌は希少であるがゆえに病態の解明、治療開発も推進しにくい、治療方針の立案に必要なエビデンスが少ない。臨床の現場では希少癌と診断された段階で文献を検索してその治療方針を探らざるを得ないことがしばしばあり、疾患によっては症例報告レベルの論文の収集、解析が必要な場合すらある。しかし、こうした希少癌が学会レベルで取り上げられる機会は少なく、企業の関心も薄くなりがちで、臨床試験の対象となることも稀である。

こうした中で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」(H29-がん対策一般-013)が開始されて1年が経過する2018年の時点でがんゲノム医療中核拠点病院が定められ、わが国のがん診療においてもゲノム情報に基づいて臓器横断的に薬剤を選択する機運が高まってきた。多くの希少癌において一次治療あるいは二次治療以降において保険収載されている薬物が存在しない現状を鑑みれば、臓器横断的に薬剤を適用できる可能性が出てきたことは福音となるが、現時点でゲノム情報にマッチする治療薬を実際に使用できる頻度は10%程度と低い。がんゲノム医療の機運をさらに高めるためには新規薬剤の開発は喫急の課題と言える。その一方で、がんゲノム診断は一般的な癌種の中にも希少フラクションを生み出すことになり、標準治療が確立されている場合にはかえって迷いを生じることがあり得る。従ってこの問題をカバーする新たなガイドラインや既存のガイドラインにおける新たなClinical Questionとそれに対するAnswerが必要となりつつある。

研究の目的

臓器横断的にがんを扱う学術団体や各臓器を専門的に扱う学術団体に所属する医療従事者等を支援し、臨床現場におけるニーズの高い希少がんについて可能な限りMinds診療ガイドライン作成マニュアルの方針に沿ってガイドラインを作成するよう促す。また、ガイドライン作成委員会の開催や文献検索に必要な費用を支弁する。これらの学術団体の協力を得て、当該希少がんのガイドラインを持続的に改訂していく体制の構築を促す。

さらに、ガイドライン作成のために当該希少がんの診療及び研究に携わる医療従事者が集う機会を利用して、Clinical Questionを解決しうる新たなエビデンスの創出につながる多施設共同の調査や観

察研究、さらには特定臨床研究を行う体制を構築することを旨とする。

以上の活動を通じて、希少癌の診療に習熟しているという観点と希少癌のガイドライン作成に習熟しているという観点での人材育成につなげる。

B. 研究方法

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」においては、十二指腸癌、後腹膜肉腫、陰茎癌、脳腫瘍、ゲノム解析等で特定の分子生物学的特徴が示された固形癌（希少癌フラクション）のガイドライン作成を、作成主体となる各学会と調整しながら支援した。具体的には、各学会の理事長やガイドライン委員長と討議し、要請があればガイドライン作成に必要な人材（腫瘍内科医、放射線治療医、病理医など）を日本癌治療学会から推薦することと、文献検索や、委員会開催に必要な交通費、会議室などの諸費用を提供することで作成に協力することを本研究班の重要な使命としていた。

本研究でもガイドライン作成作業を継続しているが、新型コロナウイルス感染拡大を受けて、2020年度初頭には多くの活動が中断された。その後、作成委員会は再開されてガイドライン作成は粛々と進められているのだが、作成委員会がこれまでのように対面ではなく、専らwebで開催されるようになった。この形により週末を半日つぶして東京などに集結しなくても会議が可能となり、多くの施設で多忙な立場にある作成委員の時間を有意義に使うことができた。一方、本研究においては手弁当で行われていた交通費、会議室などの諸費用を提供することも重要な役割としていたが、これがある日を境にばったりなくなったことから、研究費の用途を再考する必要性が生じた。新型コロナウイルス感染拡大は学術集会等の在り方にとどまらず、ガイドライン

の作成においても大きな転換点となり得ると考えられる。

一方で、文献検索に始めるシステムティックレビューにはプロである図書館司書や業者の支援を受けることが望ましいとの提言を先行研究で発出したところであり、本研究の中でも現時点では後腹膜腫瘍診療ガイドラインのみが国際医学情報センターの支援を受けているが、今後は本研究費の用途の一部はこのようなアウトソーシングの費用に置き換わっていくものと思われる。また、十二指腸癌診療ガイドラインでは付随研究を行っているが、本研究費を基にこうした研究やNational Clinical

Database (NCD)を用いた研究に参画してエビデンスを構築する方向へも研究費の用途をシフトさせつつある。さらに、がんゲノム診断に基づく薬物療法の医師主導治験が企業からの助成金のみではAR0費用が賄えずに苦慮していたことから、今回についてはこうした費用も研究費の用途に加えた。

一方、癌患者のPatient journeyをたどる試みは病院経営の上でも有用な知見をもたらしているが、そこから希少癌の診療のあり方に関しても多くの示唆が得られると考え、今年度はMedical Note社に依頼して、希少癌に限らず癌患者さん全般における傾向を調査した。

以上のごとく、ガイドライン作成以外にその工程に係る調査やそのエビデンスの構築に資する研究まで研究内容が多岐に渡ることになったため、研究方法についての記載内容も雑多なものとなった。

C. 研究結果

ここでは、各希少癌におけるガイドライン作成状況を中心に結果を報告する。

1. 十二指腸癌診療ガイドライン

先行研究「希少癌診療ガイドラインの作成を通

した医療提供体制の質向上」においては、日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会に作成の承認と作成委員の派遣をお願いし、十二指腸腺腫と十二指腸癌に限った診療ガイドラインの作成を Minds ガイドライン作成マニュアル 2017 版に準拠して開始した。本ガイドラインの文献検索は奈良県立医科大学附属図書館司書により実施された。

2020 年 7 月 11 日に第 7 回作成委員会（議事録・資料 1）、12 月 11 日に第 8 回作成委員会（議事録・資料 2）が行われて CQ の推奨を決定し、アルゴリズムの細部、特に内視鏡的切除された標本の病理検索における脈管侵襲の判定に基づいた追加治療のあり方について議論がなされた、外部評価の方法、パブリックコメント収集の依頼先とする学会についても議論がなされた。また、薬物療法において一部の記載が小腸癌全般に及ぶことについて、小腸癌診療ガイドラインを作成する予定の大腸癌研究会に報告し、了承された。ガイドライン草案が完成（資料 3）し、日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会、放射線腫瘍学会、消化器内視鏡学会、大腸癌研究会の協力によりパブリックコメントが収集され、これらに対する対応がなされた。その上での最終版の確認と議論が 2021 年 3 月 28 日の第 9 回作成委員会（議事録・資料 4）でなされた結果、アルゴリズムが一部改訂されて（資料 5）最終版が完成した。この際には、特に膵頭十二指腸切除術を避けて十二指腸部分切除を行った症例に術後病理検索で粘膜下層の浸潤や脈管浸潤が見られた場合の対応について活発な議論が交わされた。その後、2 度の校正を経て 2021 年 7 月頃に金原出版から出版される予定である。研究代表者は序文を執筆した（資料 6）。

十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会の付随研究として、肝胆膵外科学会認定修練施設 A を対象に外科治療症例に関するアンケート調査を行い、

そこで得られた後方視的なデータに基づいて現時点で推奨される切除範囲、郭清範囲等についてのデータを収集し、論文執筆した（先行研究で報告済み）。この論文は現在 JAMA Surgery に投稿中である。

これに加えて、今後のガイドライン作成に有意義と思われる後向き研究を、NCD データベースを用いて実施する計画が立てられ、2019 年度に日本胃癌学会が公募した NCD 研究に応募し、採択されていた。しかしこの研究は上記の付随研究と調査対象となるデータが一部重なることが問題となり、再検討を行った結果、NCD 研究においては 2018 年～2021 年分の膵頭十二指腸切除を行った十二指腸癌のデータについて 2022 年夏に NCD 参加施設に入力を依頼することとなった（資料 7、8）。この研究内容変更に伴ない NCD のシステム変更が必要となり、2020 年 8 月に NCD に対応いただき、そのコストが請求された（資料 9）。研究対象施設が既に投稿中となっている作成委員会の付随研究では日本肝胆膵外科学会高度技能医修練施設 A に限られていたのに対し、NCD 研究では NCD 登録を行っている全施設になるので、わが国のリアルワールドデータが收拾でき、今後のガイドライン改定に有用なデータのひとつになるとともに、膵臓が所謂 soft pancreas（膵疾患ではなく膵組織が炎症をきたしていないので、外分泌能が低下しておらず膵液瘻をきたしやすい）であるとともに膵管が拡張していない（再建を行にくい）症例における膵頭十二指腸切除術後の合併症割合を熟練施設と一般施設で比較することが可能であり、外科学的手技を評価する観点からも期待がもてる研究である。このガイドラインの作成委員会においては日本胃癌学会（胃癌）、日本肝胆膵外科学会（膵癌）のこれまでのガイドライン作成委員会と比較すると比較的若手の委員が活躍しており、委員の中で Minds

診療ガイドライン作成マニュアルについての理解が深まり討議内容のレベルが向上していることが作成期間を通じて実感された。作成期間中に何名かの作成委員が教授に昇進されたのも喜ばしかった。また、システマティックレビューの成果を公表する論文が3編 online 掲載された（資料10, 11, 12）。

十二指腸癌診療ガイドライン作成には日本胃癌学会から多くの作成委員の派遣を受けているが、現時点では先行研究および本研究の研究費を財源として作成されている。しかし、日本胃癌学会のガイドライン作成委員会はいくまでも胃癌治療ガイドラインの編纂のための委員会であり、同学会は現在では日本癌治療学会と合同で作成していたGIST 診療ガイドラインからも手を引いている。今後十二指腸癌診療ガイドラインの改定を持続可能とするには日本胃癌学会との結びつきが不可欠であることから、令和3年5月6日の理事会において研究代表者が日本胃癌学会理事長として令和3年度7月の第1版出版予定を予告し、改めて日本胃癌学会のガイドラインとしての認識をもつていただくよう全理事にお願いした。なお、令和2年、令和3年の日本胃癌学会の理事長講演でも本ガイドラインについて数枚のスライドを用いて紹介している。

2. 成人、小児進行固形癌における臓器横断的ゲノム診療とその診療ガイドラインに関わる研究

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」においては、ゲノム診療によって生じる固形癌の希少フラクションへの対応として「ミスマッチ修復機能欠損固形癌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」を作成し

た。そして、これをゲノム診療のガイドラインの第1版相当とみなして、引き続き NTRK 阻害剤の保険収載を契機に「成人・小児進行固形癌における臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」を作成し、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ている（資料13）。その間に研究代表者、研究分担者等の施設も各々がんゲノム医療中核拠点病院ないしは連携病院として承認され、パネル検査が保険診療として広く行われる世の中となったが、このように臓器名ではなくゲノム診断に基づいて薬物療法を行う考え方(tumor agnostic treatment)は、エビデンスが少ない希少癌の薬物療法においてこそ非常に有用であることを実感した。

本研究においては「成人・小児進行固形癌における臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」を改定して第3版を作成する必要性を、吉野孝之分担研究者を中心に日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会で検討し、ミスマッチ修復蛋白の免疫組織学的検査の承認申請が2021年12月に行われたこと、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ること、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佐などから、改訂の必要性は十分にあるとの結論に至った。その結果、改訂は日本癌治療学会がん診療ガイドライン作成・改訂委員会（委員長：小寺泰弘研究代表者）、日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会（委員長：馬場英司研究分担者）で承認され、さらに両学会の理事会で報告されて、承認された。

作成ワーキンググループの設立に向けて日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本小児血液・が

ん学会で討議した。日本小児血液・がん学会のガイドライン作成への正式参加が理事会承認の上で決まり、費用負担、学会名の記載順、COI 管理の方法（日本医学会の COI 規定に準拠）などについて調整を行った。作成委員長は吉野孝之分担研究者（日本臨床腫瘍学会）、副委員長は西山博之分担研究者（日本癌治療学会）に加えて、日本小児血液・がん学会から1名と決まった。こうして体制が整い、2021 年度より本格的な改定のための活動に入る予定である。

エビデンスが少ない希少癌領域においては遺伝子パネル検査による薬剤選定は極めて有用と考えられ、期待を集めている。しかし、現時点では遺伝子パネル検査としてマッチング可能な薬剤数が不十分であることから、より多くの分子標的薬の開発が喫急の改題である。室圭研究分担者が本研究の対象疾患の一つである十二指腸癌を含む EGFR 遺伝子増幅要請進行上部消化管がん患者 22 例を対象として抗 EGFR 抗体薬ネシツムマブの有効性、安全性を検証する第Ⅱ相バスケット試験を先進医療 B に申請して医師主導治験として実施することとなった（資料 1 4）。予定実施期間は 2021 年 12 月 1 日より 2024 年 5 月 31 日としている。名古屋大学先端医療開発部の ARO 機能を使用することとなり、これに伴う費用を本研究費から負担すべく契約を行った（資料 1 5, 1 6）。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、完全ヒト抗体である点がセツキシマブに対する長所である。近い将来、本研究における主要な成果物である「臓器横断的ゲノム診療とその診療ガイドライン」の一項目に加えることがで

きる薬剤の一つとなることが期待される。

3. 後腹膜肉腫診療ガイドライン

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」において、川井章研究分担者を作成委員長として開始された後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成をさらに進めた。作成委員は本疾患の複雑さを反映し、日本整形外科学会、日本癌治療学会、日本泌尿器科学会、日本臨床腫瘍学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本婦人科腫瘍学会、日本サルコーマ治療研究会と多くの学会から参集し、国際医学情報センターの支援を受けながら（請求書・資料 1 7）2019 年 2 月 23 日に第 1 回後腹膜肉腫診療ガイドライン作成委員会を皮切りに作成作業が開始されている。

本研究期間中としては、令和 2 年 6 月 2 0 日（議事録・資料 1 8）、7 月 2 3 日（議事録・資料 1 9）、8 月 2 4 日（議事録・資料 2 0）、9 月 2 2 日（議事録・資料 2 1）に第 3 回～第 6 回の作成委員会が web 開催され、各 CQ 担当者を中心に説明がされた上で各々に対する推奨度の強さについての投票が行われた。その上で原稿作成・修正作業が開始され、パブリックコメント収集間近になっていたが、希少がんのガイドラインであるためにページ数が少ないことを理由に、作成委員会が希望した書籍体での出版を大手出版社 2 社から断られた。このため、西山博之研究分担者から紹介された医学図書出版の助言を受け、書籍化に必要なページ数に膨らませるために画像や組織学所見などの図表を加えて調整しているところである。既存のガイドラインに項目を追加する形で出版されるケースはあったが、希少癌のガイドラインを単独で出版する場合には思わぬ問題点があることを知った。

なお、この間、研究代表者の施設から本ガイドラインの作成委員の一人である横山幸浩らにより

診療科横断的に後腹膜腫瘍をまとめた論文（資料22）と後腹膜脂肪肉腫の反復切除についてまとめた論文（資料23）が執筆されている。

後腹膜由来に限定しない肉腫の薬物療法については、馬場英司研究分担者らは切除不能軟部肉腫に対する一次治療でのエリブリンの効果と安全性を標準治療薬であるドキソルビシンを使用できない症例において検証し、選択肢となりうることを示した（資料24）。川井章研究分担者はグローバルな肉腫研究グループの一員として tropomysin receptor kinase fusion sarcoma の診断と治療についてのエキスパートレコメンデーションを公表し、ガイドライン作成とは別の希少がん（フラクショナル）対策の手法を示した（資料25）。

なお、希少癌の分野では組織学的な診断に難渋するケースも多く、病理コンサルテーションが極めて重要な役割をもつ。後腹膜肉腫診療ガイドライン作成委員である小田義直研究分担者は、日本病理学会「希少がん診断のための病理医育成事業」において希少がん病理診断支援検討委員会委員として委員会でこの事業計画策定および実施に参画した。そして2020年11月28日および2021年2月20日に「骨腫瘍病理診断の基本」というタイトルで一般病理医に対して講演を行ない、骨軟部腫瘍の領域での病理診断医の人材育成に尽力した。

4. 悪性末梢神経鞘腫瘍のガイドライン作成

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）については先行する叢状神経線維腫が悪性転化して発生する点で他の軟部肉腫と異なる性格を有する。診療に際し、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。西田研究分担者はMPNST診療ガイドライン策定を進めるにあたり、理事長を務める日本レック

リングハウゼン病学会において討議を進め、基盤となるエビデンスを収集する体制の構築に努めた。こうした中で叢状神経線維腫が悪性転化する間のPET-CT所見を解析し、悪性化の診断における有用性と限界について報告した（資料26）。さらにMPNSTの国際共同研究組織であるGenomics of MPNST (GeM) Consortiumに継続して参加し、情報交換を進めた。

NF1は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。希少がんであるがゆえに情報が少なく、経過中に様々は不安が表出されるため、患者・家族が中心となり、本研究分担者も参加して「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」を立ち上げた。

5. 頭頸部外科領域での希少癌ガイドライン作成

日本頭頸部外科学会においては、既に頭頸部癌診療ガイドラインが存在し、相当数の希少癌が含まれているが、未掲載の癌種も多い。頭頸部外科学会では頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業を整備し、ビッグデータを活用してエビデンスを創出する体制を構築した。現在ではわが国の頭頸部癌の約3分の2が登録されており、その中で新たにHPV関連中咽頭がん（資料27）と外耳道癌（資料28）を取り上げ、登録内容を解析して論文化がなされた。また、HPV関連中咽頭がんの薬物療法について最新情報を取りまとめたCQ and Answerをホームページに追記した（資料29）。

本研究初年度である令和2年以降は新型コロナウイルスの感染拡大もあり、頭頸部癌診療ガイドラインに関わる議論は主にメール審議で進められている。しかし、その成果として新たなエビデンスを含むガイドラインの改定は着実に進められ、令和3年度中に発刊できる見通しである。また、資料26のごとくガイドライン改訂の合間に新しい臨床試

験の結果についてHP上に要約・コメントを発出する体制も整った。メール審議が中心とは言え、こうした作業を通じて、ガイドライン作成の人材育成も図られていることが現場から伝わっている。

6. 脳腫瘍診療ガイドライン

日本脳腫瘍学会と日本脳神経外科学会が作成する脳腫瘍診療ガイドラインについては、脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の杉山一彦委員長と先行研究「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」の開始当初に面会・討議して以来、緊密な協力関係を築くことができています。先行研究の一部として作成された小児上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)の診療ガイドラインは日本脳腫瘍学会のホームページにて公開されており、エビデンスが不足する中多くの困難を乗り越えてMinds診療ガイドライン作成マニュアルに準拠したガイドライン作成を行ったひとつの模範例として、先行研究のテーマの一つであった「希少癌診療ガイドライン作成のコツ」にひとつの回答をもたらした(先行研究において報告済)。また、成人膠芽腫、中神経系原発悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍のガイドラインが改定され、これらは2019年5月に脳腫瘍診療ガイドライン第2版として刊行され、先行研究を代表する成果物となった。

本研究開始後には、びまん性浸潤性橋神経膠腫(資料30)、中枢神経系胚細胞性腫瘍(資料31)のガイドラインの草案が完成してパブリックコメントを収集し、これに基づいた修正作業を行った。びまん性浸潤性橋神経膠腫においては患者会との意見交換会をコロナ禍のために開催できなかったことから完成が遅れたが、令和2年10月11日にハイブリッド方式で実施することができた(資料32)。視路・視床下部神経膠腫の草案が令和2年度中に完成し、現在日本癌治療学会をはじめとするい

くつかの学会に依頼してパブリックコメントを収集集中である(資料33、パスワード20210423jsno)。

一方、上衣下巨細胞性星細胞腫(SEGA)診療ガイドラインの改定第2版は作成委員会が既に整っており、コロナ禍でリモート会議を繰り返すことにより予想よりかえって早く完成した(資料34)。以上の新規、あるいは改定されたガイドラインは「脳腫瘍診療ガイドライン 小児腫瘍編」の一部として令和3年度中に出版される予定である。

脳腫瘍領域ではこれまでも数多くの腫瘍を扱って来たが、その大部分が希少癌であり、これらを一冊のガイドラインにまとめて出版物としている。ゆえに、未作成の癌種の中から次に新たにガイドラインを作成すべきものを選択したり、癌種間での横の連絡を活性化して統一感のあるガイドライン編纂に努めるなど、単発の希少癌診療ガイドライン作成に加えてさらなるコンセンサス形成が必要である。例として今回編纂が進んでいる「脳腫瘍診療ガイドライン 小児腫瘍編」をあげるが、この中に含まれる各ガイドラインにおける共通項目は合議の上で統一されている(資料35)。これまでは主に脳腫瘍学会等の機会に拡大委員会を開催し、多くのガイドラインの作成委員が集合して合議を行ってこのような決定を下してきた。現在ではこうした大型の会議が開催しにくいことから、ガイドライン作成の今後の報告性を議論する機会が暫定的に失われている点で、本領域のガイドライン作成はコロナ禍の影響を強く受けている模様である。

7. 泌尿器科領域における希少癌の診療ガイドライン

西山博之分担研究者らは、院内がん登録で集積された症例のうち、2012年1月1日～2015年12月31日に登録された陰茎、腎盂尿管・膀胱・尿道・尿管、精巣、精巣上体・精索、腎、前立腺、後腹膜から発

生した悪性腫瘍を対象として、症例数、組織型、症例毎の病期別症例数などを検討した。研究デザインは後ろ向きコホート研究とし、患者情報は院内がん登録全国集計データ利用規約に則り、対応表のない匿名化情報としてデータを入手した。これらのうち、今年度は腎盂尿管癌と膀胱癌のうちの移行上皮癌以外のサブタイプ（文献36、37）、後腹膜肉腫（文献38）について解析を行った。今後、本邦における希少がんの診療実態を把握する上で、院内がん登録は泌尿生殖器領域に限らず、有用なツールになると思われた。

陰茎癌診療ガイドラインについては作成委員長である神波大己研究分担者のもと、3回の作成委員会が行われ、文献検索が終了した。2020年7月末にすべての初回原稿が完成し、委員による相互査読にもとづいた修正原稿が同年10月末までに作成された。2021年2月8日にコンセンサスパネルが開催され、アルゴリズムの確認、修正が行われ（資料39）、CQについては推奨の評価やエビデンスの強さについて合議の後に投票が行われた。2021年3月に出版社に予定されている医学図書出版株式会社のレイアウトで作成された初稿の最終校正が終了した（資料40）。今後評価委員会での評価とパブリックコメントの募集、それに基づく最終修正を経て2021年9月中の出版が予定されている。

陰茎癌診療ガイドラインにおける作成方針として、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、エビデンスレベルの高い研究が極めて少ない項目に関しては網羅的文献検索を行った上で、現時点で得られる知見を記述するとどめ、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項目については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2017にどうしても準拠できない場合の方策として参考にすべき方策と思われる。

8. GIST診療ガイドラインの改定

GIST診療ガイドラインについては2008年に日本癌治療学会・日本胃癌学会・GIST研究会（現在では希少腫瘍研究会）の共同作業として作成されている。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」において、廣田誠一ガイドライン作成委員長に研究分担者に加わっていただき、第4版における全面改訂に際してはMinds臨床ガイドライン作成の手引きに準拠していただくようお願いした。このためにシステマティックレビューチームを新たに立ち上げ、文献収集は日本医学図書館協会に委託した。また、Minds臨床ガイドライン作成の手引きに関する講演を日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部客員研究主幹の吉田雅博先生にお願いし、作成委員の中での理解を図っている。

しかし、Mindsの手引きにやや不慣れな中で、コロナ禍の影響もあって改定には時間を要し、予定より遅れているが、2021年3月の時点でCQの推奨内容が確定し、外部評価と並行して金原出版との電子書籍関東に対応した新規契約を進めた。

加えて廣田誠一研究分担者らはSTAR ReGISTryというハイリスクGISTのデータベースをもとに術後補助療法を受けたGIST症例の解析を行ってガイドライン収載に資するエビデンスを作成した（資料41）。

なお、GIST診療ガイドラインの改訂第4版は日本胃癌学会の手を離れ、編：日本癌治療学会、協力：希少腫瘍研究会となっている。

9. そのほかの消化器癌領域での希少癌ガイドライン作成

大腸癌研究会では橋口陽二郎研究分担者を中心に将来的に小腸癌を含む小腸腫瘍のガイドラインの作成を視野に入れ、まずは小腸腫瘍取扱い規約の作成を開始することとした。その過程で診療科横断的なプロジェクト研究委員会が立ち上げられ、国内の施設で十二指腸癌を除外した2008～2017の小腸腫瘍症例を対象とするアンケート調査が2021年3月まで実施された。その結果、2388例の小腸腫瘍が集積され、このうち原発性小腸癌は376例であり、かつてない規模のデータベースとなった。2021年1月に小腸癌取扱い規約作成委員会が大腸癌研究会により設立され、規約の作成が開始された。十二指腸癌が小腸癌の一部とされていることから、大腸癌研究会が作成する小腸癌の規約やガイドラインにおいてはトライツ靱帯の肛側の癌を対象とすることで他学会とコンセンサスが得られている。

日本腹膜播種研究会が作成した腹膜播種診療ガイドライン第1版の草案(資料42)の評価を行った。このガイドラインの改定に際して北山丈二編集委員長に腹膜中皮腫の項目を追加するよう依頼した。

10. 希少癌ホームページ

Medical Note 社に依頼して、先行研究で作成したホームページ(kishougan.jp)の改定に着手した。それに際し、これまでの作成した診療ガイドラインに関する情報を追加するとともに、川井章研究分担者(資料43)、庄雅之研究分担者(資料44)、吉野孝之研究分担者(資料45)が各々希少がんの診療における取組、十二指腸癌診療ガイドラインの作成、希少がんのゲノム医療における取組について解説を加えるためのインタビュー記事を作成した。

これまでに希少癌に関連するキーワードのうち月

刊検索数が10以上の103キーワードはGoogleで月刊20,000～30,000回検索されており、kishougan.jpで検索結果がトップ10入りしているキーワードの数は14個で、全サイトで14番目の立ち位置であった。今後も新規ガイドライン情報などを掲載し、ネットユーザーの情報源になるよう尽力する。

また、メディカルノートのメルマガ会員15万人宛の中から、がん患者及びその家族を対象に初診時の受診理由とその後のPatient journeyに関わるにアンケート調査を行ない、400件の調査結果を得た(資料46)。多くの患者あるいは家族が確定診断後にインターネットで疾患のことを調査している実情が分かった。特に治療方法や診断内容の用語について、そして治療体験談について調べるケースが多いことが判明した。

D. 考察

100年に一度と言われるパンデミック下でのガイドライン作成

新型コロナウイルス感染拡大を受けて、2020年上半期に新たな臨床研究の申請が減少したことは安藤雄一研究分担者によるClinical Trials Gov.を用いた調査で示されている。ガイドライン作成においても大きな影響があり、本研究におけるガイドライン作成においても2020年度初頭にはすべての委員会活動が中断された。その後、既に開始されていた作成委員会は再開され、ガイドライン作成は粛々と進められたが、作成委員会はこれまでのように対面ではなく、リモート会議で開催されるようになった。この形により週末を半日つぶして東京などに集結しなくても会議が可能となり、多くの施設で多忙な立場にある作成委員の時間を有意義に使うことができるようになったと考えられる。一方、本研究においては手弁当で行われていた交通費、会議

室などの諸費用を提供することも重要な役割としていたが、これがある日を境にばったりなくなったことから、研究費の用途を再考する必要が生じた。新型コロナウイルス感染拡大はガイドラインの作成においても大きな転換点となったと考えられる。ガイドライン作成においては医師だけでも様々な診療科が必要であり、初回の委員会で初対面であるケースは珍しくない、ましてや、他の職種や患者代表などは加わる場合はそうであろうし、5大癌のガイドラインと希少癌のガイドラインでも差異がある可能性がある。また、votingに際しては、空気が読める対面方式と読みにくいweb方式のいずれが適切なのであろうか。現在はweb開催を余儀なくされているが、post Coronaという時代が来るとすれば、作成委員の意識調査を行う価値があると考えられた。次年度にはこうしたアンケート調査を行うことを念頭に、次回の本厚労研究の班会議で討議し、Medical Note社と協議に入ることとする。

ガイドライン作成における業務のアウトソーシング

一方、交通費、会議費用以外にも大きなコストがかかる要素がある。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」において、事実上すべての疾患が希少癌に相当する脳腫瘍診療ガイドラインの編纂に永年携わっている杉山一彦分担研究者が「希少癌ガイドライン作成のコツ」をとりまとめたが、ガイドライン作成には資金が必要で、熱意・手弁当では長期的展望に立ったガイドライン作成は困難であると主張する中で、systematic reviewにはやはりプロである図書館司書や業者に参加してもらうべきであることを指摘している。GIST 診療ガイドラインの改定に際しては文献収集作業を一般社団法人日本医学図書館協会に委託している。また、ガイドライン

作成に際して刊行予定日までのスケジュールリングから文献検索までの包括的支援を国際医学情報センターのような組織に委託することも一つの見識であり、本研究においては後腹膜肉腫診療ガイドラインが当初からこの業務委託を行っている。希少癌から離れるが、文献の量などが格段に多くなる胃癌治療ガイドラインが第6版作成時に同様の委託を行った際には700万円ほどのコストがかかっていた（日本胃癌学会理事会からの情報）。

ガイドラインを作成する学会との連携を通じた持続可能なガイドライン作成・改訂体制

先行研究において、臓器別診療ガイドラインは各臓器、あるいは領域を代表する学会によって作成されていることから、今後新たな希少癌についてガイドライン作成を企図する場合にも、必ずしも日本癌治療学会、あるいは日本臨床腫瘍学会といった臓器・領域横断的な学会が主導して作成できるものではないことが判明した。一方、「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」のようなガイドライン作成においては、臓器横断的な学会が鍵を握る。

こうした中で、研究代表者と研究分担者や研究協力者との関係には問題がないものの、各学会における希少癌ガイドライン作成の位置づけがまちまちであり、その特徴を読み込んで委員会であれ、事務局であれ、キーパーソンとしっかりと結びつかないと、持続可能な作成・改訂の体制は維持できないことがよく理解できた。

そもそも研究代表者が理事とガイドライン作成・改定委員長を務める日本癌治療学会事務局のガイドライン担当者とはこれまで意思疎通が困難であった。研究代表者が委員長に就任したのは2015年秋であり、この際に北川雄光理事長から積極的にガイドラインを作成するよう依頼されたのであったが、そ

れまでの癌治療学会のガイドラインの主たるものはG-CSF、制吐剤、妊孕性温存などがキーワードとなる臓器横断的なもので且つ支持療法に関わるものが多く、こうした領域では新しい提案が生まれにくい状況にあった。そこで、希少癌の問題を報告し、希少癌のガイドライン作成を提案したが、そのためには資金が必要との意見が出て先行研究である「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」の申請に至っている。こうした中で日本癌治療学会が作成において役割を担っているのは「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」、「後腹膜肉腫診療ガイドライン」、「GISTガイドライン」であるが、先行研究開始前から存在した「GISTガイドライン」は別として、他のガイドラインについては日本癌治療学会事務局で作成する理事会で資料に入ることはなく、常に口頭で報告されてきた。そこで本研究の研究分担者に新たに日本癌治療学会のガイドライン作成・改定委員会に加わっていただき、委員会で班会議に準じた内容も討議できるようにしたが、コロナ禍で委員会そのものが中断されており、日本癌治療学会理事会での報告事項においては事務局が作成する報告事項に研究代表者が本研究の進捗状況を書き加える状況が続いている。

特に「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン」はもともと新規ガイドラインの作成対照を探していた研究代表者と国立がん研究センター東病院の吉野孝之消化管内科部長（のちに本研究に研究分担者として加入）が出会ってガイドラインの前段階である「臨床的提言」の執筆から共同作業を開始したものであり、当初は日本癌治療学会と国立がん研究センターの共同作業となっていた。しかし、作成委員の多くは日本臨床腫瘍学会の会員でもありとともにもそちらでの活動の比率が多いケースの方が多く、ガイドライン第2

版以降はどちらが主導権を握るのが微妙な問題となった。本研究が「学会連携」を謳っていることもあり、今回の改定に際しては吉野孝之研究分担者から日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会、日本小児血液・がん学会に改めてしっかりと働きかけていただき、各学会の理事会で改訂の承認を得るとともに、各学会がガイドライン作成に担う役割と支援についてしっかりと議論することができた。

その他のガイドライン作成の依頼については当該希少癌に関わる領域別、臓器別の学会のガイドライン委員長等に対する個々の依頼という形を取った。しかし、その依頼が癌治療学会ガイドライン作成・改訂委員長としての立場からなのか、厚生労働省研究の研究代表者としての立場からなのかが分かりにくい形となってしまったケースがある。このために日本泌尿器科学会のガイドライン担当事務局と日本癌治療学会事務局の連携が取れず、陰茎癌診療ガイドラインの作成開始が遅れるという事態が発生した。

十二指腸癌診療ガイドラインについては、は研究代表者が理事長を務める日本胃癌学会の理事会や定期学術集会における理事長講演では逐次報告してきた。このガイドラインは改定が確定しており、本研究終了後は日本胃癌学会、日本肝胆膵外科学会の資金で改定を重ねることができる見通しである。これ以外の臓器別のガイドラインについても関係学会と連携し、持続的な改定を行える体制を整えていただけるよう努力したいが、そのための厳しい評価に耐えるような質の高いガイドラインが出来つつあると考えている。これらのガイドラインの認知を得るための広報活動も重要であり、希少癌ホームページkishougan.jpの充実はその手段の一つになり得ると考えられる。

希少癌診療とがんゲノム医療、臨床研究

本研究においては先行研究に引き続いて希少癌診療ガイドラインの作成を柱として希少がん対策を考えてきた。先行研究以来、ゲノム検査等に伴う癌の希少フラクションにも着目し、「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」の作成に関わってきた。研究代表者としての専門領域においても少なくともHER2陽性胃癌、dMMR陽性（MSI-high）胃癌という希少フラクションがあり、薬物療法においてはそれに応じた薬剤の選択がなされている。

希少がんにおいては臨床試験を行いにくく、企業もそこに注力しにくいことから、エビデンスに基づいて薬事承認されている薬剤が少なく、各施設で倫理審査の上で薬物の適応外使用を行なうなどの対応が必要となっている。研究代表者は自施設である名古屋大学医学部附属病院のIRB委員長として適応外使用の審査を経験し、特に緊急性の高い申請においては大きな負担を感じていた。その意味で、施設毎に独自に行われてきた文献検索がきちんとなされ、それに基づいた推奨が掲載されたガイドラインがあれば利便性が大きい。また、そこで記載された薬剤の使用経験を有する、つまり癌薬物療法の専門医を擁し薬物療法部門を有する医療機関であれば、希少癌の薬物療法は実施可能であると考えられる。一方、国が推進しているゲノム医療により、臓器別ではなく癌のゲノム情報に基づいてゲノム横断的に薬物が使用できるようになることは、希少がん診療において大きな福音となる可能性がある。研究代表者はがんゲノム医療中核拠点病院に所属しており、関連病院と共に鋭意適応のある患者にパネル検査を実施しているが、特に希少癌においては検査とデータのC-CATへの集積を推進したいところである。一方、特異的な遺伝子変異が見つかっていてもそこを標的とする薬剤が開発されていないか該当する臨床試験がなく、症例を治療薬にマッチングできないこ

とがしばしばあるのが現時点での問題点である。研究代表者の施設においては患者申し出療養制度を用いてROS1融合遺伝子を有する小児脳腫瘍についてエヌトレクチニブ経口投与療法を行う治療を申請している。また、各種「バスケット試験」「アンブレラ試験」についても情報を収集しているが、今回は室圭研究分担者らが医師主導治験としてEGFR遺伝子増幅要請進行上部消化管がん患者におけるネシツムマブの安全性と有効性を検証する「バスケット試験」（資料14）において、支援を行うこととした。本試験においては企業治験ではないためすべてのコストを賄いきれない中、研究代表者が臨床研究中核病院に所属することから、ARO機能をなるべく安価に提供して試験の実施を支援することとし、そのために本研究費の一部を使用した。

このように、がんゲノム医療中核拠点病院、臨床研究中核病院の機能をフルに使用することは、希少癌におけるエビデンス構築につながるという意味で、大いに意義があることであることが理解された。そこで、川井章研究分担者が中心になって実施している厚生労働研究「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」（20EA0501）と連携し、希少がんセンターの機能をがんゲノム医療中核拠点病院、臨床研究中核病院である名古屋大学医学部附属病院にもたせることで中部地方の希少がん対策の拠点として機能することを、研究代表者が名古屋大学医学部附属病院長である期間に実現すべきプロジェクトの一つと位置付けた。

希少癌におけるエビデンス創出におけるビッグデータの作成と活用

既に記載したように、十二指腸癌ガイドライン作成委員会ではガイドライン作成の付随研究として、肝胆膵外科学会認定修練施設 A を対象に十二指腸癌外科治療症例に関するアンケート調査を行い、

それをまとめて現在投稿中である（資料47）。さらに日本全国の手術症例の大部分が集積されるNCD データベースを用いて十二指腸癌に対する膵頭十二指腸切除例のデータを収集し、解析する実施する計画が立てられ、日本胃癌学会でのNCDを用いた研究として採択され、2022年にデータの入力依頼を予定している（資料8）。また、トライツ靱帯より肛側の小腸癌については大腸癌研究会がプロジェクト研究として小腸腫瘍の後方視的な症例登録を行い、これまでない規模でわが国の小腸癌のデータが集積された。このように学会・研究会やNCDと連携した研究は今後広く行われていくことが期待され、特に希少がんや希少フラクションの研究においては有力な手段となろう。

後腹膜肉腫においては2013年に欧州、北米、オーストラリアの後腹膜肉腫の専門家が設立した国際共同研究グループTARPSWG (Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group)に川井研究分担者らが参入し、data transfer agreementを交わした上で患者情報を共有した。ここでは1500名を超える後腹膜肉腫のデータが前向きに収録されるレジストリ研究が実施されており、エビデンス創出に資するプロジェクトであるとともに、若手研究者の国際連携への参画の絶好の機会となり、人材育成にも役立っている。このグループではガイドラインではなくコンセンサスペーパーやエキスパートレコメンデーションを作成し、公表している。本研究期間中にはTRK癒合遺伝子をもつ肉腫の診断と治療に関するエキスパートレコメンデーションが公表された（資料25）。

頭頸部外科学会では頭頸部癌全国悪性腫瘍登録事業を整備し、ビッグデータを活用してエビデンスを創出する体制を構築した。その成果として、本研究期間中にHPV関連中咽頭癌や外耳道癌のデータが解析され、論文発表されている（資料27, 28）。

GISTにおいてもHigh Risk症例を登録し、術後補助療法の実態と予後を調査するSTAR ReGISTryというデータベースが存在し、541例の症例が登録されており、病理診断、特に悪性度分類の中央レビューとの整合性と、術後補助療法の実施状況が検討された（資料41）。

希少なvariant subtypeに関わるガイドライン

「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」、「成人・小児進行固形がんにおける臓器横断的ゲノム診療のガイドライン第2版」といったゲノム解析等に基づく希少癌フラクションにおけるガイドラインの作成が進んだ。

一方、このような分子遺伝学的情報に基づく希少フラクションとは別に、組織型や発生母地を通常と異にするvariant-subtypesといわれる希少フラクション（胃内分泌細胞癌、食道癌肉腫、膀胱扁平上皮癌など）が存在することは病理学的な記述が充実した各癌種の取扱い規約などでは以前から知られている。こうした癌の生物学的特性や薬物療法に対する反応などは通常型の癌（胃腺癌、食道扁平上皮癌、膀胱尿路上皮癌など）とは異なることが多いが、既存のガイドラインでは十分な記載がなされていないことが先行研究における班会議での議論で指摘されている。こうしたvariant subtypeについてひとつずつでもCQと解説を作成して既存のガイドラインに加えることができれば、それも本研究の成果として意義があると考えられたが、2020年度には泌尿器科領域における移行上皮癌以外の組織型を呈する膀胱癌、尿管癌の全国癌登録を用いた調査（資料36, 37）以外にこの観点からの進捗は得られなかった。

希少癌ガイドライン作成のコツについて

Mindsの診療ガイドライン作成マニュアルに準拠する場合のコツについては、杉山一彦研究分担者による先行研究の成果を以下の5項目に要約する。

1) システマティックレビューに際しては、領域毎に採用する文献の選定基準を取り決める(例: 10例未満の症例集積は除外、症例報告は除外する等)ことが推奨される。また、文献検索に際しては図書館司書や業者の支援を受けることが望ましい。

2) システマティックレビューを円滑に行うにはPICO(patient, intervention, comparisons, outcome)におけるoutcomeをできるだけ少なくすることも考慮に値する。

3) 希少がんでのエビデンス総体作成には多くの場合定性的評価シートを用いることとなる。このシートにはバイアスリスク、非一貫性、不正確、非直接性、出版バイアス、など聞き慣れない項目が多いが、Mindsのガイドライン作成マニュアルやその関連の講習会に参加し、理解することが重要である。一方、作成委員全員がエビデンス総体を理解するには定性的評価シートのみでは困難であり、古典的な構造化抄録も作成して委員全体に情報を共有することが推奨される。

4) エビデンスの補完にはがん登録やNCDなどのビッグデータの応用も有用である。

5) ガイドラインを作成し、さらに改定をして行く持続可能な体制の構築には資金が必要であり、研究者の熱意と手弁当のみではいずれ頓挫する可能性が高い。

十二指腸癌診療ガイドラインにおいても各CQに対するシステマティックレビューを行うために文献検索を実施したが、いずれのCQにおいても質の高いエビデンスは乏しく、少数例の後方視的研究、症例集積研究に留まるのみであった。エビデンスの総量は推奨作成に影響するが、議論を行う上で何らかの

指針を作成する必要があり、領域毎にシステ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例未満の症例集積は除外、症例報告は除外する等)、吟味を行う方針とした。同様に、推奨度決定に際しても、エビデンスが乏しいCQに関しては「明確な推奨が出来ない」、もしくは今後のエビデンス構築が必要な項目いわゆる「Future research question」とする案も検討されたが、希少癌領域では将来的にも明確なエビデンスが出ないことも予想されるため、エビデンスレベルが低くとも現段階で判明している内容に基づいてガイドラインを示す意義があるという結論に至った。特に薬物療法においては保険適用となっていないケースもあり慎重な記載が要求されるが、それでも実地臨床の場で「治療法が存在しない」という説明で完結とならない以上、得られるエビデンスの範囲内で現時点のbest practiceと考えられる治療法を抽出する意義はある。そこで、現在の医療情勢や実臨床を十分に考慮し、投票によりガイドライン作成委員の意見を反映したコンセンサスを決定した。すなわち、本ガイドラインにおいては時に強引にでもMindsガイドライン作成マニュアルに準拠する方向で作成がなされていた。

しかし、Mindsのマニュアルに完全に準拠することは困難な場合もあることから、本研究においては主に海外における希少癌診療に関する推奨のあり方を参考に、多彩な方法が用いられていた。

陰茎癌においては大規模なRCTは皆無であり、疫学を含めエビデンスレベルの高い知見が非常に少ないため、NCCNガイドラインやEAUガイドラインといった海外のガイドラインでさえ、高いレベルのエビデンスに基づいた推奨がなされている領域は少なく、エキスパートによるコンセンサスに基づいた推奨となっている領域がほとんどであった。そのため、本ガイドライン作成においてもCQを設定してシス

テーマティックレビューを行うスタイルは現実的ではなく、現在までに得られている知見による現時点でのstate-of-the-artを総論として記述することを中心とし、比較的高いレベルのエビデンスが存在する領域のみCQを設定し、推奨の評価、エビデンスの強さを決定するという方針をとった。このスタイルはEAUガイドラインに準じたものである。

後腹膜肉腫の領域においても、2013年に欧州、北米、オーストラリアの後腹膜肉腫の専門家が設立した国際共同研究グループTARPSWG (Transatlantic

Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group) で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、ガイドラインではなくコンセンサスペーパーやエキスパートレコメンデーションという形で発表している。本研究においては、それでもあえてMindsのガイドライン作成マニュアルに準じた方法でガイドライン作成に挑戦し、作成に成功しているが、その結果として診療の場でどのくらい役に立ったのか、今後の評価に注目したい。

先行研究と本研究で初版として作成された本ガイドラインが活用される中で、それらの編纂の方針がエビデンスの乏しい希少癌の診療ガイドライン作成に適切であったかどうかを検証されることになる。その上で長所短所について詳細に検討し、将来の改訂に活かすことが肝要である。

E. 結論

希少癌診療ガイドラインの作成には臓器別のガイドライン作成に関わっている関係各学会の主体的な関与が不可欠である。疾患によっては複数の学会の関与を要し、調整が必要である。

ガイドライン作成のプロセスにおいて多施設共同の研究やビッグデータの構築を含む付随的な研究が行われる可能性が生じ、エビデンスの増加が期待

できる。また、癌ゲノム診療による臓器横断的な薬物療法のあり方は希少癌の治療に資するものと期待されるが、バスケット試験として新規分子標的薬の臨床試験を増やすことは喫急の改題である。

令和3年度内に十二指腸癌診療ガイドライン、後腹膜肉腫診療ガイドライン、陰茎癌診療ガイドライン、脳腫瘍診療ガイドライン2021年版(小児腫瘍編)が完成する。こうしたガイドライン作成の過程で活発な人材交流が行われ、人材育成がなされつつあるのも本研究の成果と考えている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

研究代表者：小寺 泰弘

1. 論文発表

1. Burasakarn P, Higuchi R, **Kodera Y** (著者19名中19番目), et al. Limited resection vs. pancreaticoduodenectomy for primary duodenal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2021 Mar;26(3): 450-460.
2. 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.* 2021 Feb;93(2):367-374.
3. 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 Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct 1.
4. 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* 2020 Jul;31(7):861-872.
 5. 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 May;25(5):929-936.
 6. 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* 2020 Dec 16;50(12):1412-1418.
 7. Japanese Gastric Cancer Association (corresponding author: **Y. Kodera**). Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021 Jan;24(1):1-21.
 8. Mizuno K, Ito T, **Kodera Y** (著者23名中16番目) , et al. Real world data of injury induced by immune checkpoint inhibitors in Japanese patients with advanced malignancies. *J Gastroenterol* 2020 Jun;55(6):653-661.
 9. 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* 2021 Feb;144:61-71.
 10. 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 (CCO G1303). *Int J Clin Oncol* 2020 Oct;25(10):1793-1799.
 11. 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* 2020 Nov;25(11): e1650-e1654.
 12. **Nishida Y** (著者10名中1番目) , Ikuta K, Urakawa H, et al. Limitations and benefits of FDG-PET/CT in NF1 patients with nerve sheath tumors: A cross-sectional/longitudinal study. *Cancer Sci* 2021 Mar; 112(3):1114-1122.
 13. Saito Y, Hayashi R, **Homma A** (著者42名中40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 Sep 15;126(18):4177-4187.
 14. Shiga K, Nibu KI, **Homma A** (著者23名中5番目) , et al. Multi-institutional Survey of Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal in Japan. *Laryngoscope*. 2021 Mar;131(3):E870-E874.

15. Tsuchihashi K, Kusaba H, **Baba E** (著者21名中21番目), et al. Eribulin as a first-line treatment for soft tissue sarcoma patients with contraindications for doxorubicin. *Sci Rep.* 2020, 10(1):20896.
16. Demetri GD, Antonescu CR, **Kawai A**, (著者49名中20番目) 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):1506-1517.
17. Nagumo Y, Kawai K, **Nishiyama H** (著者12名中12番目) et al. Prognostic significance of non-urothelial carcinoma of bladder: analysis of nationwide hospital-based cancer registry data in Japan. *Jpn J Clin Oncol.* 2020. 50(9):1068-1075.
18. Nagumo Y, Kawai K, **Nishiyama H** (著者12名中12番目) et al. 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(1):54-60.
19. Kimura T, Kawai K, **Nishiyama H** (著者12名中12番目) et al. Impact of centralization in primary retroperitoneal sarcoma treatment: analysis using hospital-based cancer registry data in Japan. *Int J Clin Oncol.* 2020 25(9):1687-1694.
20. Nishida T, Sakai Y, **Hirota S** (著者10名中10番目) et al. Members of the STAR ReGISTry Study Group. Adherence to the guidelines and the pathological diagnosis of high-risk gastrointestinal stroma tumors in the real world. *Gastric Cancer.* 23:118-125, 2020.

2. 学会発表

1. **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：ガイドライン委員会企画・「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」
第18回日本臨床腫瘍学会学術集会 2021年2月19日 ハイブリッド開催

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし