

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 編

十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会

*各グループリーダー

| 役員名 | 名前 | 所属 |
|----------|-------|------------------------------------|
| 委員長 | 庄 雅之 | 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 |
| 統括委員 | 小寺泰弘 | 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科 |
| | 山上裕機 | 和歌山県立医科大学 外科学第二講座 |
| 診断/内視鏡治療 | 井口幹崇 | 和歌山県立医科大学 消化器内科 |
| | 浦岡俊夫 | 群馬大学大学院医学系研究科内科学講座 消化器・肝臓内科学分野 |
| | *角嶋直美 | 名古屋大学 消化器内科 |
| | 加藤元彦 | 慶応義塾大学 腫瘍センター |
| | *藤城光弘 | 名古屋大学 消化器内科 |
| | 山本頼正 | 昭和大学藤が丘病院 消化器内科 |
| 外科治療 | 青山 徹 | 横浜市立大学 外科治療学 |
| | 赤堀宇広 | 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 |
| | 江口英利 | 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座 消化器外科学 |
| | *岡田健一 | 和歌山県立医科大学 外科学第二講座 |
| | 金治新悟 | 神戸大学大学院医学研究科外科学講座 食道胃腸外科学 |
| | 金高賢悟 | 長崎大学大学院 移植・消化器外科 |
| | 黒田新士 | 岡山大学 消化器外科 |
| | 中川顕志 | 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 |
| | 永川裕一 | 東京医科大学 外科 |
| | 布部創也 | がん研有明病院 消化器外科 |
| | 樋口亮太 | 東京女子医科大学 消化器外科 |
| | 藤井努 | 富山大学医学部 消化器・腫瘍・総合外科 |
| | 山田 豪 | 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 |
| 薬物療法 | 成田有季哉 | 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 |
| | *堀松高博 | 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座 |
| | 本間義崇 | 国立がん研究センター中央病院 頭頸部内科/消化管内科/希少がん対策室 |
| | 室 圭 | 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 |
| 病理 | 牛久哲男 | 東京大学医学系研究科 人体病理学・病理診断学 |
| 放射線治療 | 江島泰生 | 獨協医科大学 放射線医学講座 |
| 協力委員 | 吉田将雄 | 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 |
| | 藪内洋平 | 静岡県立静岡がんセンター 内視鏡科 |
| | 五味邦代 | |
| | 花村祥太郎 | |
| | 木下 淳 | 和歌山県立医科大学第2内科 |
| | 西本正幸 | 和歌山県立医科大学第2内科 |

| | | |
|------|-------|----------------------------|
| | 廣瀬 崇 | 名古屋大学消化器内科 |
| | 丸川高弘 | 名古屋第一赤十字病院消化器内科 |
| | 平野勝久 | 富山大学 学術研究部医学系 消化器・腫瘍・総合外科 |
| | 星野由維 | 富山大学 学術研究部医学系 消化器・腫瘍・総合外科 |
| | 高見秀樹 | 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学 |
| | 小林良平 | 和歌山県立医科大学第2外科 |
| | 船越太郎 | 京都大学医学部附属病院腫瘍内科 |
| | 星野伸晃 | 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学 |
| | 西川佳孝 | 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学 |
| | 能澤一樹 | 愛知県がんセンター 薬物療法部 |
| | 中澤泰子 | 愛知県がんセンター 薬物療法部 |
| | | |
| 文献検索 | 鈴木孝明 | 奈良県立医科大学付属図書館 |
| | 大瀬戸貴己 | 奈良県立医科大学付属図書館 |
| | | |
| 事務局 | 中川顕志 | 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 |
| | 赤堀宇広 | 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 |
| | 井岡真理子 | 奈良県立医科大学 消化器・総合外科学 |

目次

利益相反の開示

推奨決定会議における投票の棄権

CQ 担当者一覧

略語一覧

本ガイドラインについて

1. 本ガイドラインの目的
2. 本ガイドラインの適応が想定される対象者, および想定される利用対象者
3. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項
4. 本ガイドラインの特徴
5. エビデンス収集方法(文献検索)
6. システマティックレビューの方法
7. 推奨決定の方法
8. ガイドライン作成作業の実際
9. 外部評価およびパブリックコメント
10. 今後の改訂
11. 資金
12. 利益相反に関して
13. 協力者
14. 参考文献

CQ/ステートメント一覧

総論

1. 診断
 - I. 治療前診断
 - II. 術後、再発・転移のモニタリング
 - III. 病理診断
2. 治療
 - I. 内視鏡治療
 - II. 外科的治療
 - III. 薬物療法

アルゴリズム

各論

診断・内視鏡 CQ1-1:十二指腸癌の疫学について

診断・内視鏡 CQ1-2:十二指腸癌のリスクは何か?

診断・内視鏡 CQ2-1:十二指腸腺腫は治療対象か?

診断・内視鏡 CQ2-2:十二指腸腫瘍における腺腫と癌の鑑別をどのように行うか？

診断・内視鏡 CQ3-1:粘膜内癌と粘膜下層癌の鑑別には何が推奨されるか？

診断・内視鏡 CQ3-2:遠隔転移診断に何が推奨されるか？

診断・内視鏡 CQ4-1:十二指腸腫瘍に対する各種内視鏡治療の適応基準は何か？

診断・内視鏡 CQ4-2:各種内視鏡治療の術者・施設要件は何か？

診断・内視鏡 CQ 5:十二指腸非乳頭部表在性腫瘍に対する内視鏡治療後の偶発症予防は推奨されるか？

診断・内視鏡 CQ6-1:内視鏡治療後に外科的治療を行う推奨基準は何か？

診断・内視鏡 CQ 6-2:内視鏡治療後局所再発ならびに異時性多発の早期発見のために、内視鏡によるサーベイランスは推奨されるか？

外科治療 CQ1:十二指腸癌に対する外科的治療においてリンパ節郭清は推奨されるか？

外科治療 CQ2:深達度や占拠部位を考慮し、膵頭十二指腸切除術以外の術式を行うことは推奨されるか？

外科治療 CQ3:十二指腸癌外科切除後の再発診断にはどのようなフォローアップが推奨されるか？

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

薬物療法 CQ1:切除可能十二指腸癌を含む小腸癌に周術期補助療法を行うことは推奨されるか？

薬物療法 CQ2:切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に MSI 検査, HER2 検査, RAS 遺伝子検査は推奨されるか？

薬物療法 CQ3:切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に全身薬物療法は推奨されるか？

薬物療法 CQ 4:切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか？

検索式

あとがき

索引

利益相反の開示

- 日本医学会「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドンス」に基づき、過去3年分の利益相反の開示を行った。
- 開示すべき利益相反がない委員の掲載は割愛した。
- 開示項目

| 氏名 | 年 | 4. 講演料 | 6. 研究費 | | | 7. 寄付金 | 8. 寄付講座 |
|--------------|------|--------|--------|------|--------------------|---|---------|
| | | | 産学共同研究 | 受託研究 | 治験 | | |
| 庄雅之 (委員長) | 2018 | | | | 金額区分①:アツヴィ, 小野薬品工業 | 金額区分①: 医療法人新生会 高の原中央病院, 社会医療法人高清会 高井病院, 大鵬薬品工業, 日本イーライリリー, 小野薬品工業 | |
| | 2019 | | | | 金額区分①:小野薬品工業 | 金額区分①: 医療法人新生会 高の原中央病院, 社会医療法人高清会 高井病院, 社会医療法人松本快生会 西奈良中央病院, 大鵬薬品工業, バイエル薬品, 小野薬品工業, 日本イーライリリー | |
| | 2020 | | | | 金額区分①:アツヴィ | 金額区分①: 医療法人新生 | |

| | | | | | | | |
|----------------|------|--|------|------|------|---|--|
| | | | | | | 会 高の原中 央病院, コピデ イエンジャバ ン, 社会医療 法人松本快生 会 西奈良中 央病院, 大鵬 薬品工業, パ イエル薬品 | |
| 小寺泰弘 (統括委員) | 2018 | 金額区分①: イーライリ リー, 小野薬品工業, 金額区分②: 大鵬薬品 工業 | 該当無し | 該当無し | 該当無し | 金額区分①: 中外製薬, 武 田薬品工業, サノフィ, ヤク ルト本社, イー ライリリー, 小 野薬品工業, 日本化薬, MSD, 金額区 分②: 大鵬薬 品工業 | |
| | 2019 | 金額区分①: 第一三 共, 金額区分②: 大鵬 薬品工業 | 該当無し | 該当無し | 該当無し | 金額区分①: 中外製薬, 武 田薬品工業, サノフィ, ヤク ルト本社, イー ライリリー, 小 野薬品工業, 日本化薬, MSD, ジョンソ ン・エンド・ジョ ンソン, 金額区 分②: 大鵬薬 品工業 | |
| | 2020 | 該当無し | 該当無し | 該当無し | 該当無し | 金額区分①: 中外製薬, 武 田薬品工業, ジョンソン・エン ド・ジョンソン, | |

| | | | | | | | |
|------------------------|-------------|-------------------------------|------------------|---|---|--|---|
| | | | | | | <p>ヤクルト本社、 イーライリリ 一、小野薬品 工業、金額区 分②：大鵬薬 品工業</p> | |
| <p>山上裕機 (統括委員)</p> | <p>2018</p> | <p>金額区分①：大鵬薬品 工場、中外製薬</p> | <p>金額区分①：ツムラ</p> | <p>金額区分①：大 鵬薬品工業、金 額区分③：テラ ファーマ</p> | <p>金額区分①：小野薬品工 業、塩野義製薬、アイコン ジャパン、IQVIA サービシ ーズジャパン、</p> | <p>金額区分①： EAファーマ、 大塚製薬工 場、小野薬品 工業、コビディ エンジャパン、 サノフィ、ジョン ソン・エンド・ジ ョンソン、大鵬 薬品工業、中 外製薬、日医 工、イーライリ リ、医療法 人 慈愛会 勝 田医療内科学 科医院、医療 法人 大植会、 社会医療法人 三和会 永山 病院、医療法 人 橋本病院、 社会医療法人 生長会 阪南 市民病院、川 田尚子</p> | <p>腫瘍制御医学講 座 中外製薬、テ ラファーマ、ヤク ルト本社</p> |
| | <p>2019</p> | <p>金額区分①：大鵬薬品 工場、中外製薬</p> | <p>該当無し</p> | <p>金額区分③：テ ラファーマ</p> | <p>金額区分①：小野薬品工 業</p> | <p>金額区分①： 大塚製薬工 場、小野薬品 工業、コビディ エンジャパン、 サノフィ、ジョン ソン・エンド・ジ</p> | <p>腫瘍制御医学講 座 中外製薬、テ ラファーマ、ヤク ルト本社</p> |

| | | | | | | | |
|------|------|---|------|---------------------------------------|--|--|---|
| | | | | | | <p>ヨソソ、大鵬 薬品工業、武 田薬品工業、 中外製薬、日 医工、イーライ リリー、医療法 人 大植会、医 療法人 殿田 会、社会医療 法人 三和会 永山病院、医 療法人 橋本 病院、社会医 療法人 生長 会 阪南市民 病院。</p> | |
| | 2020 | 金額区分①:大鵬薬品 工場、中外製薬 | 該当無し | 金額区分①:大 鵬薬品工業、金 額区分③:テラ ファーマ | 該当無し | <p>金額区分①:コ ビディエンジャ パン、サノフ イ、大鵬薬品工 業、中外製薬、 バイエル、医 療法人 殿田 会、医療法人 やすだ 堀口 記念病院</p> | <p>腫瘍制御医学講 座 中外製薬、テ ラファーマ、ヤク ルト本社</p> |
| 浦岡俊夫 | 2018 | 金額区分①:EA ファー マ株式会社、メディカ ル・ビービー・パートナ ーズ、スリーディーマト リックス | 該当無し | 該当無し | 金額区分①:スリーディー マトリックス | 金額区分①: 武田薬品工 業、EA ファー マ | |
| | 2019 | 金額区分①:アストラゼ ネカ、第一三共、EA フ ァーマ、金額区分②:メ ディカル・ビービー・パ ートナーズ、スリーディ ーマトリックス | 該当無し | 該当無し | 金額区分①:スリーディー マトリックス、日本製薬、イ ーライリリー、ヤンセンファ ーマ | 金額区分①: 武田薬品工業 | |
| | 2020 | 金額区分②:EA ファー | 該当無し | 該当無し | 金額区分①:スリーディー | 金額区分①: | |

| | | | | | | | | |
|------|------|---|-----------------------|------|-------------------------|---|--------------------|--|
| | | マ株式会社、メディカ ル・ビービー・パートナーズ、スリーディーマト リックス | | | マトリックス、日本製薬、イ ーライリリー | 武田薬品工業 | | |
| 藤城光弘 | 2018 | 金額区分①:武田薬品 工業、EA ファーマ、日 本製薬 | 金額区分①:HOYA ベ ンタックス | 該当無し | 該当無し | 金額区分①: EA ファーマ | | |
| | 2019 | 金額区分①:富士ファイ ルム、オリンパス、EA ファーマ、日本製薬、第 一三共、アストラゼネ カ、金額区分②:武田 薬品工業 | 該当無し | | | 金額区分①: 田薬品工業、 田辺三菱製 薬、EA ファー マ、エーザイ、 アツヴィ合同会 社、杏林製薬 | | |
| | 2020 | 金額区分①:武田薬品 工業 | 金額区分①:フジファイル ム | 該当無し | 該当無し | 金額区分①: 日本化薬、EA ファーマ | | |
| 金高賢悟 | 2018 | | | | | | | |
| | 2019 | 該当無し | 該当無し | | | 該当無し | 消化器再生医療 学講座 テルモ | |
| | 2020 | 該当無し | 該当無し | | | 該当無し | 消化器再生医療 学講座 テルモ | |
| 永川裕一 | 2018 | 金額区分①:コビディエ ンジャパン | | | | | | |
| | 2019 | 金額区分①:ジョンソ ン・エンド・ジョンソン、 金額区分②:コビディエ ンジャパン | | | | | | |
| | 2020 | 金額区分①:コビディエ ンジャパン | | | | | | |
| 布部創也 | 2018 | 金額区分①:メトロニ ック、金額区分②:ジョ ンソン・エンド・ジョンソ ン | 該当無し | | | 該当無し | | |
| | 2019 | 金額区分①:メトロニ ック、金額区分②:ジョ ンソン・エンド・ジョンソ ン | 該当無し | | | 該当無し | | |

| | | | | | | | |
|------|------|---|------|-----------------------------|------|---|--|
| | 2020 | 金額区分①:メトロニ ック, 金額区分②:ジョ ンソン・エンド・ジョンソ ン | 該当無し | | | 該当無し | |
| 藤井努 | 2018 | 金額区分②:大鵬薬品 工業 | 該当無し | 金額区分①:ツ ムラ, グンゼメデ イカル | 該当無し | 金額区分①: セントラルメデ イカル, コヴィ ディエンジャバ ン, ジョンソン・ エンド・ジョンソ ン, テルモ, 大 鵬薬品工業, 日本イーライリ リー | |
| | 2019 | 金額区分①:大鵬薬品 工業 | 該当無し | 金額区分①:ツ ムラ, グンゼメデ イカル | 該当無し | 金額区分①: セントラルメデ イカル, コヴィ ディエンジャバ ン, 日本イーラ イリリー, テル モ, 大鵬薬品 工業, MSD | |
| | 2020 | | | 金額区分①:ツ ムラ, グンゼメデ イカル | | 金額区分①:コ ヴィディエンジ ャパン, 日本イ ーライリリー, テルモ, 大鵬 薬品工業, ジョ ンソン・エンド・ ジョンソン | |
| 山下裕玄 | 2019 | 金額区分①:大鵬薬品 工業 | 該当無し | 該当無し | 該当無し | 該当無し | |
| 室圭 | 2018 | | | | | | |
| | 2019 | | | | | | |
| | 2020 | | | | | | |

推奨決定会議における投票の棄権

CQ 担当者一覧

略語一覽(仮)

| | |
|-----|---|
| CT | computed tomography |
| EMR | endoscopic mucosal resection; 内視鏡的粘膜切除術 |
| EUS | |
| ESD | |
| | |
| | |
| | |
| | |

本ガイドラインについて

1. 本ガイドラインの目的

消化器悪性腫瘍では胃癌、大腸癌、肝癌、膵癌、食道癌、胆道癌の診療ガイドラインが整備されている。また、発症頻度は低いものの、領域横断的に発生するため標準治療が確立した消化管間質腫瘍(GIST)や膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)ではガイドラインがすでに作成されている。消化器悪性腫瘍における代表的な稀少癌である十二指腸癌は、臨床病理学的に小腸癌の一部と考えられるが、本邦では十分な科学的根拠を元に確立された診療ガイドラインはなく、その基盤となる疫学データや第Ⅲ相臨床試験のようなエビデンスも不足している。そのため、日常診療においては、各医師の経験に基づいて胃癌や大腸癌に準じた治療が行われてきた。しかしながら、消化管内視鏡検査技術や画像検査など診断モダリティの進歩により、今後更に発見される機会が増加していくことが予想される。患者に適切な医療を提供するうえで医療者・患者双方からのニーズが高い疾患であると考えられるため、十二指腸癌診療ガイドライン作成に着手した。

2. 本ガイドラインの適応が想定される対象者、および想定される利用対象者

本ガイドラインは非乳頭部十二指腸上皮性悪性腫瘍(腺腫・粘膜内癌を含む)の存在が疑われる患者、非乳頭部十二指腸上皮性悪性腫瘍と診断された患者を対象集団として編集した。対象の性別や年齢は特に限定せず、実臨床での使用を想定し指針を作成した。また、本ガイドラインの利用対象者は、専門医のみならず十二指腸癌診療に携わる全ての臨床医とし、広く十二指腸癌診療の指標となるようにこころがけた。

3. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

本ガイドラインはあくまでも作成時点での最も標準的な指針であり、ガイドラインに記載した適応と異なる診療方法を実施することを規制するものではない。個々の症例に応じて、施設の実情(人員、経験、機器など)や患者の特性を加味して対処法を患者・家族と診療に当たる医師やその他の医療者などと話し合いで決定すべきである。ガイドラインの記載内容に関しては十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会が責任を負うものとするが、診療結果についての責任は直接の診療担当者に帰属するべきもので、本ガイドライン作成委員会は責任を負わない。十二指腸癌診療において、医師は患者とともに本ガイドラインを参照し、各診断・治療法の位置づけと内容を平易に説明して患者の理解を得るよう努めることが望ましい。ガイドラインで推奨する治療法と異なる治療を行おうとする場合は、なぜその治療法を選択するのかを患者に説明し、十分な理解を確認する必要がある。

4. 本ガイドラインの特徴

本研究では Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し、診療ガイドラインを作成した。マニュアルに沿って、診療アルゴリズムの作成、疫学・診断、内視鏡治療、外科的治療、薬物(化学・放射線)療法の領域毎に Clinical Question (CQ)を設定した。PubMed や医中誌を使用して文献検索を行い、システマティックレビューを経て、各 CQ を担当するガイドライン委員が草案を記載し、メール審議の上で委員会を開催して推奨度の投票を行うという模範的な方法で作成した。

5. エビデンス収集方法(文献検索)

本ガイドラインの文献検索は奈良県立医科大学付属図書館司書により実施された。すべての CQ に対してより 2018 年 12 月までの英語・日本語論文について、PubMed, 医学中央雑誌(医中誌), The Cochrane Library を一次スクリーニングした。検索したデータベース、検索期間、検索日、検索式、検索結果については別記する。

また、検索期間外であっても、主要な国際学会での報告や重要な論文などは、必要に応じて各委員がハンドサーチで抽出した文献も追加した。検索後の文献はガイドライン作成委員と作成協力委員が独立して二次スクリーニングを行って採用論文を決定し、システマティックレビューを実施した。

6. システマティックレビューの方法

7. 推奨決定の方法

推奨度提示の目的は患者に対して最も安全括適切な治療を提供しようとする医療者に、その医療行為の「おすすめ度」を提示することにある。世界的にも多くのガイドラインにおいて様々な推奨度の基準が記載されているが、標準的な基準は存在しない。診療ガイドライン作成マニュアルでは、エビデンスに基づき、推奨文草案を作成し、推奨決定会議において、提出された資料をもとに各委員の考えを発表したうえで推奨についての議論を十分に行い、推奨度を決定することが想定されている。しかし、十二指腸癌は希少疾患に属し、ランダム化比較試験に基づくエビデンスは少なく、多数の後ろ向き研究が多い。従って各分野の専門医たちの討議と多数決によって決定した部分が含まれる。各 CQ に対して「益・害のバランス」「患者の嗜好性」「資源の影響」も包括的に判断し、エビデンスレベルだけに推奨度の決定が左右されることがないように、より実臨床に則した判断を行った。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。更に、すべての推奨決定は委員長並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。経済的/学術的利益相反を有する委員は投票を棄権した。推奨の強さは、GRADE Grid 法を参考に以下の方法を採用した。

・下記 5 つの選択肢から 1 つ選び投票。挙手による採決を行う。

- ① 行うことを強く推奨する。
- ② 行うことを弱く推奨する。
- ③ 行わないことを弱く推奨する。
- ④ 行わないことを強く推奨する。
- ⑤ 推奨無し

・1回の投票で、①～⑤のいずれかに、全体の 70%以上の投票が得られれば、そのまま決定する。この条件に該当しない場合、半数以上が一方の向き(行う/行わない)に投票し、反対の向きへの投票が 20%未満であれば、半数以上が投票した向きを「弱く推奨する」。

・1回目の投票では 2 の条件をいずれも満たさなかった場合は、「合意に至らなかった」として、日本の医療状況を加味した再協議を行い、再投票を行う。

・2回目の投票でも合意に至らない場合は「推奨度無し」とする。また、幾つかの CQ は推奨度をつける必要のないもの(いわゆる Background CQ)があることも考慮する。

最終的には、上記の推奨決定会議での議論及び当方の結果を踏まえて、推奨文章、推奨作成の経過を最終化し、これらの内容が読者に読みやすく、臨床の現場で役立つように解説文を作成した。

8. ガイドライン作成作業の実際

本ガイドラインは 2018 年 8 月に第 1 回全体会議を開催し、作成作業を開始した。以降、以下のように〇回の十

二指腸癌診療ガイドライン作成委員会を経て本ガイドラインは作成された。なお、第7回会議は新型コロナウイルス感染症対策によりオンラインシステム（Zoom）上で実施した。また、システムティックレビュー作成においては、作成協力者を交えてのシステムティックレビュー・メタアナリシスなどの文献評価方法の勉強会や、各グループ会議を随時開催した。

ガイドライン作成委員会開催

第1回診療ガイドライン作成委員会会議【2018年8月16日：TKP 東京駅八重洲カンファレンスセンター】

- ・ガイドライン作成方針の確認
- ・作成委員の推薦・選定、ロードマップ作成

第2回診療ガイドライン作成委員会会議【2018年11月2日：神戸国際会議場】

- ・各領域（診断/内視鏡治療、外科治療、薬物療法）グループリーダーの選出
- ・ガイドライン作成方法論の確認
- ・診断・治療アルゴリズム、領域毎クリニカルクエスチョン CQ の創出開始

第3回診療ガイドライン作成委員会会議【2019年1月12日：ビジョンセンター東京駅前】

- ・各領域アルゴリズム及び CQ の提言
- ・CQ の絞り込み

第4回診療ガイドライン作成委員会会議【2019年4月13日：ビジョンセンター東京駅前】

- ・CQ の選定
- ・システムティックレビュー実施方法の討議

第5回診療ガイドライン作成委員会会議【2019年9月22日：ビジョンセンター東京駅前】

- ・システムティックレビューの進捗報告
- ・推奨作成方針の討議
- ・作成スケジュールの再確認

第6回診療ガイドライン作成委員会会議【2020年2月23日：TKP 東京駅セントラルカンファレンスセンター】

- ・推奨度決定方法の確認
- ・推奨草案の提示
- ・推奨決定[25名出席(29名中の86%)]

診断・内視鏡治療 CQ1-1, CQ1-2, CQ2-1, CQ3-1, CQ4-1, CQ4-2, CQ5, CQ6-1, CQ6-2, 外科治療 CQ1, CQ2, CQ3, CQ4

第7回診療ガイドライン作成委員会会議【2020年7月11日：Zoom オンライン会議】

- ・推奨決定[27名出席(29名中の93%)]

診断・内視鏡治療 CQ2-2, CQ3-2, 薬物療法 CQ1, CQ2, CQ3, CQ4...

第8回診療ガイドライン作成委員会会議【2020年12月11日：Zoom オンライン会議】

- ・診断/治療アルゴリズムの確認
- ・パブリックコメントの方針確認

グループ会議

.

- ・外科グループ第1回会議【2019年7月18日:TKP品川カンファレンスセンター 4階 ミーティングルーム 4M】
- ・外科グループ第2回会議【2019年11月22日:ポートピアホテル本館 B1階 「布引」】

ガイドライン作成のための勉強会

- ・「Minds 診療ガイドライン作成マニュアルにおけるガイドライン作成の考え方」講演会 講師:中山健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学教授【2018年11月24日:ザ・プリンス さくらタワー東京 2F】
- ・厚生労働省委託事業 EBM 普及推進事業(Minds)診療ガイドラインオンデマンドセミナー【2019年7月3日:日本医療機能評価機構 10階大会議室】

9. 外部評価およびパブリックコメント

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、3-4年ごとをめぐりに改訂する。ただし、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向上(課題番号:H29-がん対策-一般-013)」及び「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癌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無く、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」に基づき、作成委員が利益相反の開示を行った。開示内容は書籍の別項に掲載した。
- ・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。更に、すべての推奨決定は委員長並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者の援助によって作成された。

14. 参考文献

総論

【1】診断

I. 治療前診断

1. 疫学

十二指腸癌発生のハイリスクとしては家族性大腸腺腫症(FAP)が知られているが、遺伝的な背景のない孤発例もしばしばあり、主な発生機序として腺腫由来(adenoma-carcinoma sequence)が考えられている。孤発例における発症リスクとして明確な生活/環境因子は特定されていない。欧米での発生頻度は人口 100 万人あたり 3-4 人と比較的稀であり、緩徐な増加傾向がみられる。本邦の全国がん登録データによる 2016 年に診断された十二指腸癌の粗率は人口 100 万人あたり 23.7 人と極めて高い。本邦における継時的な発生率の変化は、これまで調査がなかったため不明であり、今後研究が必要である。

2. 症状

十二指腸癌に特有の症状はなく、表在癌では 8 割以上が無症状である。進行癌では、腹部痛・悪心・通過障害・食欲不振・黄疸などがみられる。本邦で報告されている十二指腸癌の約半数が限局期であり、その多くが検診・健康診断や人間ドックで発見されている。孤発例の表在性非乳頭部上皮性腫瘍(腺腫または粘膜内/粘膜下層までの癌、以下 SNADET)の多くが十二指腸球部～下行部までにみられることから、検診/スクリーニング上部消化管内視鏡(EGD)において、十二指腸下行部までのルーチン撮影を行うことが無症状での病変指摘につながる。一方、FAP においては十二指腸(乳頭部を含む)癌の発生リスクは高いため、定期的なサーベイランスが必要である。サーベイランス間隔についてのコンセンサスは得られていないが、FAP に合併する十二指腸腺腫の病期分類である Spigelman 分類に応じた検査が行われる[1]。

3. 検査

白色光内視鏡(WLI)において SNADET と鑑別すべき非腫瘍性病変として頻度の多いものは、十二指腸炎・腺窩上皮化生過形成性ポリープ・異所性胃粘膜・Brunner 腺過形成・異所性膵などである。これらは、部位・単発か多発か・表面模様・領域性の有無、などの所見によりある程度鑑別可能である。SNADET の多くは平坦隆起型であり、治療法を見据えて低異型度腺腫(LGA)から高異型度腺腫(HGA)/癌を鑑別する必要がある。WLI 所見では、形態(隆起または陥凹・複合型か)・隆起であれば分葉構造の有無・分葉の不均一・色調(周囲粘膜と比し発赤あるいは褪色・正色調か、均一な色調か)・絨毛の白色化および病変径が重要である。陥凹を有するもの・発赤を有するもの・瑞々しさがなく不均一な凹凸を有する病変・腫瘍径が大きなものは十二指腸癌の可能性を有する。インジゴカルミンによる色素コントラスト法は、胃や大腸癌の内視鏡診断と同様に SNADET の診断にも用いられている。しかし、インジゴカルミンが SNADET の拾い上げおよび診断に有用であることを示したランダム化比較試験はない。

十二指腸癌の診断には、生検による組織診断が標準ではあるが、鉗子生検による病理組織診断は病巣内の一点の診断で必ずしも病巣全体の組織型を反映しているとは限らない。近年、画像強調観察(IEE)や拡大内視鏡観察などの内視鏡観察法により、非腫瘍/腫瘍の鑑別や LGA と HGA/癌の鑑別の有用性が報告されている。生検による線維化が懸念される、あるいは内視鏡治療を考慮するような病変では生検診断に頼らず白色光と IEE による診断を総合的に判断して治療前診断を行うことが考慮される[2]。一方で、IEE はすべての施設で使用できるわけではなく、使用できる施設は限定されているため、WLI によりしっかり観察し、所見を捉える必要がある。

癌が疑われる病変では、粘膜内(cT1a)あるいは粘膜下層浸潤癌(cT1b)の鑑別が重要である。WLI における cT1b の指標として、発赤調・粘膜下腫瘍様隆起を有する・深い陥凹などの所見が報告されている[3, 4]。深達度診断に関して WLI と EUS を比較した研究はないが、超音波内視鏡(EUS)が補助的診断として有用な場合がある。また、SNADET において粘液形質の違いにより形態や存在部位・悪性度が異なることが知られており、腸型形質優位の病変は下行部に、胃型形質を有する病変は球部に多くみられ、腸型よりも悪性度が高い[5, 6](図 1, 2)。十二指腸 cT1b 癌においては、外科治療が考慮されるため、CT による転移診断を行う。CT 検査により、原発巣の壁内壁外浸潤、血管浸潤、周囲脂肪織浸潤、他臓器浸潤、リンパ節転移、遠隔転移評価を行う。その他の検査法は必要時に行う。(十二指腸造影、大腸内視鏡、MRI、PET、骨シンチなど)。進行癌で閉塞症状がみられるような病変では、しばしば由来が十二指腸(非乳頭)か乳頭部、膵臓由来なのか内視鏡検査のみでは判断が困難な場合があり、CT や腹部超音波検査・EUSなどを組み合わせた総合診断が必要である。

4. 病期診断

2020 年 9 月現在、十二指腸癌の取り扱い規約が存在せず、早期癌の定義がないため、本項では表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍(superficial nonampullary duodenal epithelial tumor, SNADET)を腺腫あるいは粘膜下層までにとどまる腺癌と定義する。また、十二指腸癌の進行度は UICC/AJCC による小腸腺癌の TNM 分類(第 8 版 2017 年)を用いることとする(表 1, 2)。

表 1. TNM 分類 (UICC/AJCC, 8th, 2017)

| Tumor (T) | 原発巣 | Node (N) | リンパ節 | Metastasis (M) | 遠隔転移 |
|-----------|-----|----------|------|----------------|------|
|-----------|-----|----------|------|----------------|------|

| | | | | | |
|-----|-----------------------|----|---------|----|-------|
| TX | 評価未施行 | NX | 評価未施行 | MX | 評価未施行 |
| T0 | 認めない | N0 | 転移なし | M0 | なし |
| Tis | 上皮内癌 | N1 | 1-2 個あり | M1 | あり |
| T1a | 粘膜固有層まで | N2 | 3 個以上 | | |
| T1b | 粘膜下層まで | | | | |
| T2 | 筋層まで | | | | |
| T3 | 漿膜下層 /筋層周囲組織へ浸潤 | | | | |
| T4 | 臓側腹膜を貫通 /他臓器・構造へ浸潤 | | | | |

表 2. TNM 分類による病期分類 (UICC/AJCC, 8th, 2017)

| Stage | T | N | M |
|-------|-------|-------|----|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| I | T1 | N0 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| IIA | T3 | N0 | M0 |
| IIB | T4 | N0 | M0 |
| IIIA | Any T | N1 | M0 |
| IIIB | Any T | N2 | M0 |
| IV | Any T | Any N | M1 |

また、十二指腸癌の肉眼型に関しては、十二指腸癌の取り扱い規約が存在しないため、論文によっては胃癌取り扱い規約・大腸癌取り扱い規約に準じた報告をしていることに注意されたい。

II. 術後、再発・転移のモニタリング

内視鏡的切除により根治切除(R0)が得られ、病理診断により転移リスクのほぼない腺腫あるいは粘膜内癌の場合には、局所再発のリスクは限りなく低いと考えられる。一方、断端が陽性/不明/判定不能の場合には、局所再発のリスクが懸念され、内視鏡によるサーベイランスが行われる。内視鏡治療後のサーベイランスについては、初回は半年から一年後に行い、以降は年1とする報告はあるが、定まった方法はない。

外科手術後の再発部位は局所・肝臓・肺などが想定され、これらの発見のためにはEGD、腹部超音波検査、CT検査による経過観察が行われる。再発リスクに応じて計画的な経過観察が必要であるが、適切な検査法や間隔に関する前向きな研究論文はない。しかし、いくつかの後方視的研究や他消化器癌での経過観察を考慮し、再発・再燃時期の結果より、pT1aN0M0とよりすすんだ病期に対する経過観察法を参考までに提示する。(表 3, 4) 術後5年後以降は、基本検診、職場検診や人間ドックを有効利用する。

表 3. 十二指腸癌 Stage I (pT1aN0M0) に対する R0 内視鏡治療後経過観察案

| 術後経過観察年月 | 1 ヶ月 | 6 ヶ月 | 1 年 | 2 年 | 3 年 | 4 年 | 5 年 |
|----------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 診察・PS、体重 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 内視鏡 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

表 4. 十二指腸癌 Stage I(pT1bN0M0)または II 以上に対する R0 術後経過観察案

| 術後年月 | 1 年 | | | | 2 年 | | | | 3 年 | | | | 4 年 | | | | 5 年 | | | |
|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|--|--|
| | 1 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | 9 ヶ月 | 3 ヶ月 | 6 ヶ月 | 9 ヶ月 | 6 ヶ月 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 診察・PS、体重 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血液検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| CT and/or US | | | ○ | | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○ | | ○ | | ○ |
| 内視鏡 | | | | | ○ | | | | | | ○ | | | | ○ |

III. 病理診断

1. 組織型分類

十二指腸の規約分類は存在しないが、現時点では胃癌や大腸癌の取り扱い規約に準じた組織型分類を用いるのが一般的である（表5）。

表5 十二指腸癌の組織型分類

| |
|--|
| 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap) |
| 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub) |
| a. 高分化 Well differentiated (tub1) |
| b. 中分化 Moderately differentiated (tub2) |
| 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por) |
| a. Solid type (por1) |
| b. Non-solid type (por2) |
| 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc) |
| 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig) |
| 特殊型 Special types (内分泌細胞癌、リンパ球浸潤癌、胎児消化管類似癌、肝様腺癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、未分化癌、その他) |

十二指腸癌の大多数は分化型腺癌、すなわち管状腺癌 (tub1, tub2) や乳頭腺癌 (pap) の組織型を示し、その他の組織型は稀である。

さらにこうした組織構築を基にした組織型分類に加え、十二指腸癌においてはその成り立ちを反映した細胞形質に基づく分類の重要性が明らかになりつつある。十二指腸癌には、一般的な大腸癌に類似した腸型形質の腺癌（図3）と、胃型形質を示す腺癌（図4）が存在し、特に後者は大腸や空腸・回腸にはみられない十二指腸に特徴的な腺癌である。両者の特徴を持つ胃腸混合型の腺癌も存在する。十二指腸の近位側（Brunner腺が分布する乳頭部より口側の十二指腸）には、Brunner腺やその過形成、消化性傷害などによる胃腺窩上皮化生、異所性胃粘膜がしばしば存在し、これらに由来して胃型の腺癌が好発する。一方、腸型形質の腺癌は、小腸全体に存在する小腸型上皮（吸収細胞、杯細胞、パネート細胞）への分化を示す腺癌である。こうした成り立ちの違いを反映し、胃型腺癌の大多数は十二指腸近位側に発生し、腸型腺癌は十二指腸全体に発生する。膵癌や胆管癌に類似する胆膵型の腫瘍が乳頭部領域に発生するが、非乳頭部十二指腸における発生は稀である。臨床的意義としては、早期癌におけるリンパ節転移リスクや治療標的分子の発現などの点で両者に違いがある可能性が指摘されており、今後の検討課題である[7-9]。前癌病変である腺腫についても、十二指腸には胃型の腺腫と腸型の腺腫が認められ、それぞれの型で adenoma-carcinoma sequence が存在する⁹。

現時点では全国的に共有されている十二指腸癌の扱い規約分類は存在せず、病理医により診断が一致しないことがある[10]。特に胃型腫瘍の分類や診断基準については標準化されていない部分があり、臨床的取り扱い方針についても課題が残されている。ここでは本邦で標準的に用いられていると考えられる組織分類のポイントを概説する。

a. 腸型腫瘍（腺腫と腺癌）

大腸に発生する腺腫や腺癌と類似した腫瘍。腺腫は異型度から低異型度腺腫 (low-grade adenoma) と高異型度腺腫 (high-grade adenoma) に分類し、組織構築から管状、管状絨毛状、絨毛状、鋸歯状腺腫に分類する。腸型腫瘍の診断においては、低異型度腺腫と高異型度腺腫の鑑別、あるいは高異型度腺腫と腺癌の鑑別に際し、大腸腫瘍の診断と同様の基準を用いるのが一般的である。十二指腸癌でも大腸癌と近い割合でマイクロサテライト不安定性がみられる[11]。

b. 胃型腫瘍（腺腫と腺癌、および境界病変）

胃腺窩上皮や幽門腺（あるいは頸部粘液細胞やBrunner腺）への分化を示す腫瘍で、多くは細胞像から胃型形質の把握が可能だが、免疫染色でMUC5AC（胃腺窩上皮マーカー）やMUC6（幽門腺・頸部粘液細胞・Brunner腺マーカー）の陽性所見により胃型形質を確認することができる。胃型と腸型の両成分を有する混合型も少なくない。

胃型の腺腫は細胞異型が軽度な非浸潤性の腫瘍を指し、特に幽門腺分化が主体のものは幽門腺腺腫 (pyloric gland adenoma) と呼ばれている。腸型腺腫と同様に、胃型の低異型度腺腫 (low-grade adenoma) と高異型度腺腫 (high-grade adenoma) に分けることができる。胃型の腺腫は細胞異型が低異型度であっても、腸型腫瘍に比

べてより複雑な管状・乳頭状構造を示し、構造異型の点では高異型度を示す例が多い⁷⁾。

胃型の腺癌はより高度の細胞異型や構造異型を示す上皮内癌、および異型度に関わらず浸潤性増殖を示す浸潤性の癌が含まれる。腺腫と腺癌の診断基準は大腸腫瘍の基準ではなく、胃腫瘍の基準に準じて診断することが一般的である[12]。胃型腺癌は腸型の腺癌に比して、核はより類円形で細胞質は淡好酸性から好酸性を呈し、悪性度はより高い傾向にあることが報告されている[7-9]。

胃型腫瘍においては、腺腫と腺癌の境界的な組織学的悪性度を示す病変が存在し、暫定的に neoplasms of uncertain malignant potential (NUMP) 等の診断名を用いて境界悪性病変として位置づける立場がある[13]。NUMP は胃型上皮からなり、細胞異型は軽度から中等度であるが、密で複雑な乳頭管状構造を示して増殖し、ポリープ状病変のほか、しばしば粘膜下層側に圧排性に発育して SMT 様病変を形成するものの、明らかな浸潤所見を示さない病変を指す(図5, 6)。病理医によっては高異型度の腺腫あるいは腺癌と診断されることもあるため、臨床的な取り扱いが問題となるが、現状では症例の蓄積が少ないため浸潤癌への進展リスクを含め生物学的な振舞が明らかでなく、今後多数の症例を検討して適切な診断基準と治療指針を確立する必要がある。

c. 遺伝性・ポリポーシス、炎症性疾患に関連する十二指腸癌

いくつかの遺伝性疾患やポリポーシスでは十二指腸癌の発生リスクが高まる。最も頻度が高いのは家族性大腸腺腫症で、大腸と同様に十二指腸にも腸型の腺腫が多発し、adenoma-carcinoma 経路で腸型腺癌が発生する。MUTYH 関連ポリポーシスでも同様である。Lynch 症候群ではマイクロサテライト不安定性型の腺癌が発生しやすくなる[11]。また Peutz-Jeghers ポリポーシスや若年性ポリポーシスなどの過誤腫性ポリポーシスに由来する癌の発生も知られている。

慢性炎症性疾患では、Crohn 病、本邦では極めてまれだがセリアック病を背景として十二指腸癌が発生し、特にセリアック病関連癌ではマイクロサテライト不安定性型の頻度が高いことが報告されている[14, 15]。

2. その他の病理学評価項目

病理報告書に最低限記載すべき事項として、肉眼型、腫瘍径、発生部位、組織型、深達度、静脈侵襲、リンパ管侵襲、断端評価、リンパ節転移評価が挙げられ、現時点では胃癌取り扱い規約や大腸癌取り扱い規約に準じて記載を行うことが一般的である。

深達度は表1に従って評価する。十二指腸の球部から乳頭部付近まで Brunner 腺が存在し、粘膜内癌が Brunner 腺やその導管内に進展することがある(図7)。食道癌における固有食道腺内進展(pT1a-EPとして扱う)や胆嚢癌における Rokitansky-Aschoff 洞内への進展(pTisとして扱う)と同様の所見と考えられるため、十二指腸粘膜内癌においても Brunner 腺内進展は真の粘膜下層浸潤とは区別し、これをもって pT1b とはしないよう注意が必要である。また上記の NUMP など主に胃型腫瘍では細胞異型が軽度で明らかな浸潤を示さずに粘膜下層へ圧排性発育を示す腫瘍(図6)が特徴的に認められるが、現時点では明らかな癌とは判定できないので、粘膜下層浸潤癌とはせずに、NUMP などの診断名を用いて粘膜下層浸潤癌とは異なることを明記するのが妥当と考えられる。

参考文献

1. 大腸癌研究会編. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2020 年版. 金原出版. 2020.
2. Yamasaki Y, Takeuchi Y, Kanesaka T et al., Differentiation between duodenal neoplasms and non-neoplasms using magnifying narrow-band imaging-Do we still need biopsies for duodenal lesions? Dig Endosc. 2020;32:84-95.
3. Yoshimizu K, Kawachi H, Yamamoto Y, et al. Clinicopathological features and risk factors for lymph node metastasis in early-stage non-ampullary duodenal adenocarcinoma. J Gastroenterol. 2020;55:754-62.
4. Takinami M, Kakushima N, Yoshida M, et al. Endoscopic features of submucosal invasive non-ampullary duodenal carcinomas. J Gastroenterol Hepatol 2020;35:821-826.
5. Yoshida M, Shimoda T, Abe M, et al. Clinicopathological characteristics of non-ampullary duodenal tumors and their phenotypic classification. Pathol Int. 2019;69:398-406.
6. Matsueda K, Kanzaki H, Matsueda K, et al. The clinicopathological differences of sporadic non-ampullary duodenal epithelial neoplasm depending on tumor location. J Gastroenterol Hepatol. 2019;34:1540-1544.
7. Toba T, Inoshita N, Kaise M, et al.: Clinicopathological features of superficial non-ampurally duodenal epithelial tumor; gastric phenotype of histology correlates to higher malignant potency. J Gastroenterol. 2018;53:64-70.
8. Hijikata K, Nemoto T, Igarashi Y, Shibuya K.: Extra-ampullary duodenal adenoma: a clinicopathological study. Histopathology. 2017;71:200-7.
9. Ushiku T, Arnason T, Fukayama M, et al.: Extra-ampullary duodenal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2014;38:1484-93.

10. 松本主之、小山恒男、八尾隆史、他. 十二指腸腺腫・癌の病理診断基準を検討する. 胃と腸 2019;54:1141-68.
11. 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: 86-295.
12. 八尾隆史、津山翔、赤澤洋一、他. 十二指腸腺腫と癌の病理組織学的診断基準 (案). 胃と腸 2019;54:1088-94.
13. Hida R, Yamamoto H, Hirahashi M, et al. Duodenal Neoplasms of Gastric Phenotype: An Immunohistochemical and Genetic Study With a Practical Approach to the Classification. Am J Surg Pathol. 2017;41:43-353.
14. 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.
15. Rizzo F, Vanoli A, Sahnane N, et al.: Small-bowel carcinomas associated with celiac disease: transcriptomic profiling shows predominance of microsatellite instability-immune and mesenchymal subtypes. Virchows Arch. 2020, 476: 711-23.

【2】 治療

I. 内視鏡治療

表在性腫瘍に対する内視鏡治療は、転移がないことが必要条件となることから、術前診断において、腺腫、もしくは、粘膜内癌と診断された病変が内視鏡治療の適応となる (治療アルゴリズム図)。

内視鏡治療法は、従来、ポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術 (EMR)、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) に大別されてきた。ポリペクトミーは、病変周囲に鋼線スネアをかけ高周波により切除する方法、EMR は、病変部の粘膜下に生理食塩液やヒアルロン酸溶液などを局注し挙上させた後、鋼線スネアをかけ高周波により切除する方法、ESD は、病変部の粘膜下に生理食塩液やヒアルロン酸溶液などを局注し挙上させた後、高周波デバイスを用いて病変周囲の粘膜を切開し、さらに粘膜下層を剥離して切除する方法である。近年は、これらに分類できない新たな内視鏡治療法として、高周波を用いないコールドポリペクトミーが普及しつつあり、本手技は生検鉗子より大型のカップを有した開閉型鉗子を用いて病変をカップ内に把持切除するコールド・フォーセプス・ポリペクトミー、高周波用のものより切れ味を向上させた鋼線スネアを用いて通電することなく絞扼切除するコールドスネアポリペクトミーに分けられる。また、病変の存在する管腔内を脱気後、生理食塩液で満たし水中に浮遊した病変に鋼線スネアをかけ、高周波により切除する浸水下 EMR (UEMR) が開発されている。さらには、内視鏡で粘膜側からの切開剥離手技を行い、腹腔鏡で漿膜側からの切開縫合手技を行って病変を粘膜下層レベルもしくは全層で切除する腹腔鏡・内視鏡合同手術 (LECS) も開発されている。

これらの各種内視鏡治療法および LECS をどのように使い分けるかについては一定のコンセンサスは得られておらず、今後の更なる検討が必要である [1]。術前診断で腺腫が確定している病変に対しては分割切除が許容されるが、癌を疑う病変もしくは癌が確定している病変は一括切除が原則である。

有茎性もしくは垂有茎性病変の場合、鋼線スネアで一括切除が可能な病変はポリペクトミーを行うが、ポリペクトミーで分割切除になる可能性がある病変は、明らかな腺腫を除いて、ESD もしくは LECS など、各施設の基準により一括切除可能な治療法を選択する。

広基性もしくは表面型病変の場合、腺腫と術前診断が確定している病変であれば、腫瘍径などを参考に各施設の基準により治療法を選択する。一般にコールドポリペクトミーは 1 cm 以下 [2]、UEMR は 2 cm 以下の病変に適用される [3]。2 cm を超える病変は、EMR による分割切除を行うか、ESD もしくは LECS を行うかについては議論のあるところである [4]。癌を疑う病変もしくは癌が確定している病変であれば、UEMR、EMR、ESD、LECS のうち、腫瘍径などを参考に各施設の基準により一括切除が可能な治療法を選択する [5]。一般に、1 cm 以下の病変では UEMR、EMR が、1~2 cm の病変では UEMR、EMR もしくは ESD が、2 cm を超える病変では ESD もしくは LECS が行われる [6]。

治療前に行われた生検等により粘膜下層に線維化を来たすことが知られており、この場合、粘膜下局注で Non-lifting sign を示す [7]。線維化病変には、局注を併用しない UEMR の有用性が報告されている。また、線維化病変には、良悪性、腫瘍径に関わらず ESD や LECS が選択されることがある。

内視鏡治療の主な偶発症は出血と穿孔であり、特に ESD においては、偶発症発生率が高く、しっかりとした対策が求められる。術中の偶発症対策としては、習熟した術者が丁寧な手技を行うことが最重要であるが、術後偶発症対策としては、糸付きクリップやエンドループを併用したクリップによる創部縫縮や Over-The-Scope Clip (OTSC) を用いた創部縫縮、ポリグリコール酸 (PGA) シートによる創部被覆の有用性が示されている [8-13]。LECS は、漿膜側から縫合糸による創部縫合を強固に行うことができるため、術後偶発症を最小限に抑えられるという利点がある。

内視鏡治療後は病理学的評価を正確に行う必要がある。腺腫の場合は、一括かつ切除断端陰性で切除されたもの

は、1年後の内視鏡経過観察とする。分割もしくは切除断端が不明・陽性であれば、2-3か月後の内視鏡観察により、遺残の有無をチェックする。癌の場合は、粘膜下層浸潤、深部断端不明・陽性、脈管侵襲陽性のいずれかがみられれば、追加外科切除を考慮する。粘膜内癌かつ脈管侵襲陰性の場合、分割切除もしくは側方断端不明・陽性であれば、2-3か月後の内視鏡観察により、遺残の有無をチェックするが、一括切除かつ側方断端陰性であれば、1年後の内視鏡経過観察とする。

参考文献

1. 小野 裕之、貝瀬 満、野中 哲、他. 十二指腸非乳頭部腫瘍に対する内視鏡治療と偶発症の現状. 胃と腸 2016;51(12):1585-92.
2. Maruoka D, Matsumura T, Kasamatsu S, et al. Cold polypectomy for duodenal adenomas: a prospective clinical trial. *Endoscopy*. 2017;49:776-83.
3. Yamasaki Y, Uedo N, Takeuchi Y, et al. Underwater endoscopic mucosal resection for superficial nonampullary duodenal adenomas. *Endoscopy*. 2018;50:154-8.
4. Kakushima N, Yoshida M, Yabuuchi Y, et al. Present status of endoscopic submucosal dissection for non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Clin Endosc*. 2020. Jan 15. Online ahead of print.
5. Yahagi N, Kato M, Ochiai Y et al: Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal epithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc* 88: 676-682, 2018
6. Kanaji S, Morita Y, Yamazaki Y, et al. Feasibility of laparoscopic endoscopic cooperative surgery for non-ampullary superficial duodenal neoplasms: Single-arm confirmatory trial. *Dig Endosc*. 2020 Apr 25, online ahead of print.
7. Kinoshita S, Nishizawa T, Ochiai Y et al: Accuracy of biopsy for the preoperative diagnosis of superficial non-ampullary duodenal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2017;86: 329-332.
8. Doyama H, Tominaga K, Yoshida N, et al. Endoscopic tissue shielding with polyglycolic acid sheets, fibrin glue and clips to prevent delayed perforation after duodenal endoscopic resection. *Dig Endosc* 2014;26:41-45.
9. Takimoto K, Imai Y, Matsuyama K. Endoscopic tissue shielding method with polyglycolic acid sheets and fibrin glue to prevent delayed perforation after duodenal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 2014;26:46-49.
10. Dohi O, Yoshida N, Naito Y, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection using a scissors-type knife with prophylactic over-the-scope clip closure for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc* 2019; Online ahead of print.
11. 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.
12. 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;50:487-496.
13. Hoteya S, Kaise M, Iizuka T, et al. Delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for non-ampullary superficial duodenal neoplasias might be prevented by prophylactic endoscopic closure: analysis of risk factors. *Dig Endosc*. 2015; 27: 323-30.

II. 外科的治療

1. 根治的外科切除術

十二指腸に発生する原発性悪性腫瘍の大部分は乳頭部癌である。非乳頭部十二指腸癌は稀であり、根治手術術式、リンパ節郭清範囲について確立されたものはない。実際、原発性非乳頭部十二指腸腫瘍に対する術式は、その解剖学的特性から、腫瘍の局在や進展範囲により多岐にわたる。他の消化管癌と同様、リンパ節転移の可能性がないと考えられる病変に対しては、内視鏡的切除を第一に考慮するべきであると考えられる。近年の内視鏡治療・画像診断技術の進歩に伴い、内視鏡的粘膜下層剥離術 (Endoscopic Submucosal Dissection; ESD) や腹腔鏡内視鏡合同手術 (Laparoscopy and Endoscopy Cooperative Surgery; LECS) 等が施行される機会も増えつつある [1, 2]。十二指腸癌の腫瘍深達度とリンパ節転移との関係を検討した後方視的研究によると、粘膜内病変においてはリンパ節転移を認めないとの報告が多く、粘膜内癌であれば占居部位に関わらず、内視鏡治療の選択が可能であると考えられる [3-7]。しかし、内視鏡的切除が技術的に困難もしくは危険と判断される場合は、外科的切除が第一選択となり、リンパ節郭清を伴わない十二指腸局所切除術が妥当と思われる。ただし、腫瘍の局在によっては膵管や胆管など、他臓器の再建を必要とする場合があり、局所切除の適応は慎重に決められるべきである。

一方、粘膜下層浸潤癌のリンパ節転移率は5-11%であり、固有筋層以深ではさらにその頻度が高くなると報告されている [7]。従って、病変が粘膜下層以深である場合は第 I-IV 部のどの局在に存在しても周辺リンパ節郭

清を伴う術式が妥当と考えられる。腫瘍の局所浸潤や膵頭部周囲リンパ節に転移を多く認めることを考慮すると、現時点での粘膜下層以深の十二指腸癌に対する標準術式としては膵頭十二指腸切除術が提案されると思われる。ただし、リンパ節郭清の意義、至適郭清範囲を証明した報告はない。また、腫瘍局在別のリンパ節転移頻度に関する検討からは、局在部位によりリンパ節転移の好発部位が異なる可能性がある [8]。複数の症例集積研究において、十二指腸癌に対する膵頭十二指腸切除術と十二指腸局所切除術の術後 5 年生存率は同程度であるが、手術死亡や膵液瘻などの術後合併症の発生は膵頭十二指腸切除術において高い傾向にあると報告されている [9-15]。近年の手術手技および周術期管理の向上により、high-volume center においては膵頭十二指腸切除術が安全に実施され得る術式となりつつあるが、依然として侵襲の大きい術式であるため、個々の症例によって根治性と侵襲性のバランスに配慮することが肝要である。粘膜下層以深の十二指腸癌に対しても腫瘍因子や患者因子を十分に考慮した上で、適切な原発切除およびリンパ節郭清が可能であれば、膵頭十二指腸切除術以外の縮小手術（幽門側胃切除術、膵温存十二指腸切除術など）を選択できる可能性はある。

2. 姑息的治療

閉塞症状を伴う十二指腸癌に対する緩和的治療として消化管吻合術があげられる。また、消化管狭窄または閉塞に対する内視鏡的ステント挿入の安全性と有効性が報告されており、本邦でも 2010 年 4 月に保険収載されている [16, 17]。いずれの治療も QOL の改善に加えて、その後の化学療法や化学放射線療法の効果を享受出来ることが期待される。しかしこれまで十二指腸癌のみを対象とした外科的消化管吻合術と内視鏡的ステント術による生存期間や有効性を比較検討した十分な研究はない。そのため、それぞれの至適適応は一樣に述べられないが、実施による有効性が期待できる場合には、患者の予後や performance status を考慮していずれかの選択を検討するべきと思われる。

参考文献

1. Hoteya S, Yahagi N, Iizuka T, Kikuchi D, Mitani T, Matsui A, et al. Endoscopic submucosal dissection for nonampullary large superficial adenocarcinoma/adenoma of the duodenum: feasibility and long-term outcomes. *Endoscopy international open*. 2013;1:2-7.
2. Goda K, Kikuchi D, Yamamoto Y, Takimoto K, Kakushima N, Morita Y, et al. Endoscopic diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors in Japan: Multicenter case series. *Digestive endoscopy*. 2014;26 Suppl 2:23-9.
3. 長谷 祐治, 近藤 高志, 前川 武男, et al. 原発性十二指腸癌の1例. *日消外会誌* 22:127-130, 1989
4. 川口 満宏, 木場 文男, 白坂 千秋, et al. 早期十二指腸癌の1例. *日消外会誌* 23:293, 1990
5. 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* 4: 429-434, 1994.
6. 西和田 敏, 渡辺 明彦, 西口 由希子, et al. 原発性十二指腸癌の切除例の検討. *県奈病医誌* 17: 9-13, 2013
7. 阿部 展次, 吉本 恵理, 小島 洋平, et al. 原発性十二指腸癌に対する外科治療. *消化器内視鏡* Vol. 27 No. 7 2015
8. Sakamoto T, et al. (2017) Optimal Lymphadenectomy for Duodenal Adenocarcinoma: Does the Number Alone Matter? *Ann Surg Oncol*. 24: 3368-3375.
9. Bakaeen FG, et al. (2000) What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg*. 135: 635-641.
10. Cloyd JM, et al. (2015) Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases. *Ann Surg Oncol*. 22: 573-580.
11. Kato Y, et al. (2014) Surgical procedure depending on the depth of tumor invasion in duodenal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 44: 224-231.
12. Meijer LL, et al. (2018) Outcomes and Treatment Options for Duodenal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 25: 2681-2692.
13. Onkendi EO, et al. (2012) 15-year experience with surgical treatment of duodenal carcinoma: a comparison of periampullary and extra-ampullary duodenal carcinomas. *J Gastrointest Surg*. 16: 682-691.
14. Jiang QL, et al. (2016) Prognostic Factors and Clinical Characteristics of Patients with Primary Duodenal Adenocarcinoma: A Single-Center Experience from China. *Biomed Res Int*. 2016: 6491049.
15. Debang Li, et al. (2019) Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: A

systematic review. Asian J Surg. 42: 46-52.

16. J M Shaw, P C Bornman, J E J Krige, et al. Self-expanding Metal Stents as an Alternative to Surgical Bypass for Malignant Gastric Outlet Obstruction. Br J Surg. 2010; 97: 872-876.
17. Shunsuke Hosono, Hiroshi Ohtani, Yuichi Arimoto, et al. Endoscopic Stenting Versus Surgical Gastroenterostomy for Palliation of Malignant Gastroduodenal Obstruction: A Meta-Analysis. J Gastroenterol. 2007; 42: 283-290.

Ⅲ. 薬物療法

1. 概要

薬物療法には、術後再発抑制を目的とした補助化学療法と、延命や症状緩和などを目的とした切除不能進行再発十二指腸癌に対する薬物療法があげられる。本ガイドラインは「十二指腸癌診療ガイドライン」であり十二指腸癌に対するものではあるが、薬物療法においては十二指腸を空腸・回腸を含む小腸と区別して薬物療法の使い分けが行われている状況ではなく、過去の報告においても十二指腸癌に限定したものは認めていない。以上を踏まえ、薬物療法においては十二指腸のみならず空腸・回腸を含めた小腸癌全体を対象とした薬物療法に関する内容となっていることに留意いただきたい。なお、本邦以外の諸外国における十二指腸癌を含む小腸癌に対するガイドラインは NCCN Clinical Practice Guideline Small Bowel Adenocarcinoma (最新版 Version2.2020-May6, 2020) [1]が存在している。

2. 十二指腸癌に対する薬物療法

十二指腸癌を含む小腸癌に対する薬物療法には、術後再発抑制を目的とした補助化学療法 (CQ1) と、延命や症状緩和などを目的とした切除不能進行再発小腸癌に対する薬物療法 (CQ3, CQ4) がある。

術後補助化学療法に関しては、現在、手術単独群と術後補助化学療法群を比較するランダム化第 III 試験[2]が行われており、今後のエビデンスの構築が待たれる。

切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に対する薬物療法は、現在までに、殺細胞薬としてフルオロウラシル (5-FU), gimeracil oteracil potassium (S-1), capecitabine (Cape), irinotecan hydrochloride hydrate (IRI), oxaliplatin (OX), cisplatin (CDDP) などを用いたレジメンや、分子標的治療薬として、bevacizumab (BEV), cetuximab (CET), panitumumab (PANI), trastuzumab (TZB) などが報告されている。しかし、全身薬物療法が予後を改善するかについては、十二指腸癌が希少癌であるその疾患特異性から、ベストサポーティブケアとのランダム化比較試験が行われていない。一次治療としてプラチナ製剤を含む化学療法が行われることが多く、近年では分子標的治療薬を用いた化学療法レジメンの報告もある[3-9]。標準治療を推奨することは困難であるが、エビデンスに基づき臨床的に有効性が期待できる治療法を提案することとした。現在、小腸癌に対する本邦の保険適応が認められている治療法は FOLFOX 療法に限られている^注。ついで、2018 年 12 月に MSI-H または dMMR を有する固形腫瘍に対するペムブロリズマブが本邦で承認された。今後、十二指腸癌に対して遺伝子発現解析などに基づいた治療の開発が期待される。

注: oxaliplatin においては、添付文章上、承認されているのは切除不能小腸癌に対する A 法のみである。(A 法: 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、85 mg/m²を投与し、少なくとも 13 日間休薬する)

参考文献

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Small Bowel Adenocarcinoma NCCN Guidelines, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf

2. Kitahara H, Honma Y, Ueno M, Kanemitsu Y, Ohkawa S, Mizusawa J, Furuse J, Shimada Y. 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*, Volume 49, Issue 3, March 2019, 287–290.
3. Jordan K, Kellner O, Kegel T, Schmoll HJ, Grothey A. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clin Colorectal Cancer*. 2004;4(1):46–50.
4. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, Haller D. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist*. 2005 Feb 1;10(2):132–7.
5. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of vater. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2598–603.
6. McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR, Smyrk TC, Murray JA, Ames MM, et al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. *Cancer* [Internet]. 2017 Sep 15;123(18):3494–501.
7. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT, Varadhachary GR, Kopetz S, Javle M, et al. Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of vater: A single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer*. 2017;123(6):1011–7.
8. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, Qiu F, Yu F, Zhan ZY, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs*. 2012 Jun;23(5):561–6.
9. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T, Hirashima Y, Fujita M, Asayama M, 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 Oct 23;22(5):905–12.

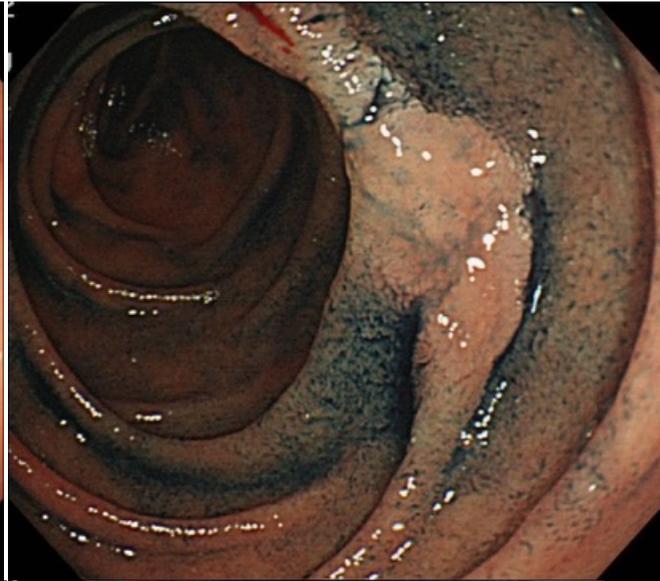
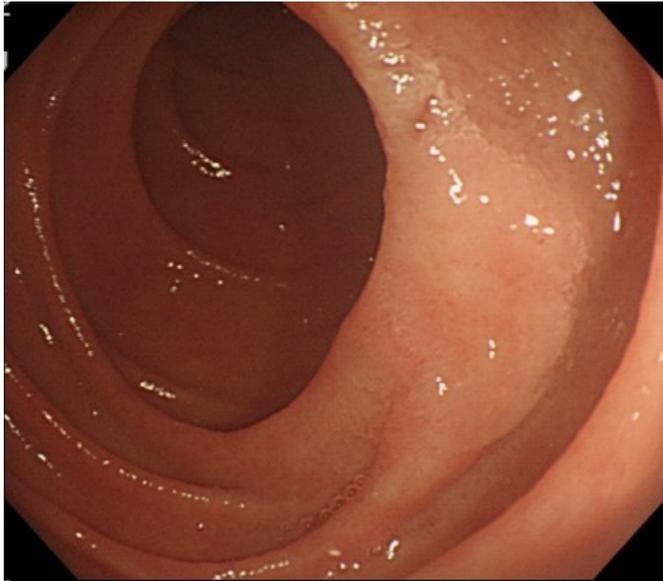


図1a,b. 下行部の0-IIa, 粘膜内癌 (tub1), 腸型形質優位

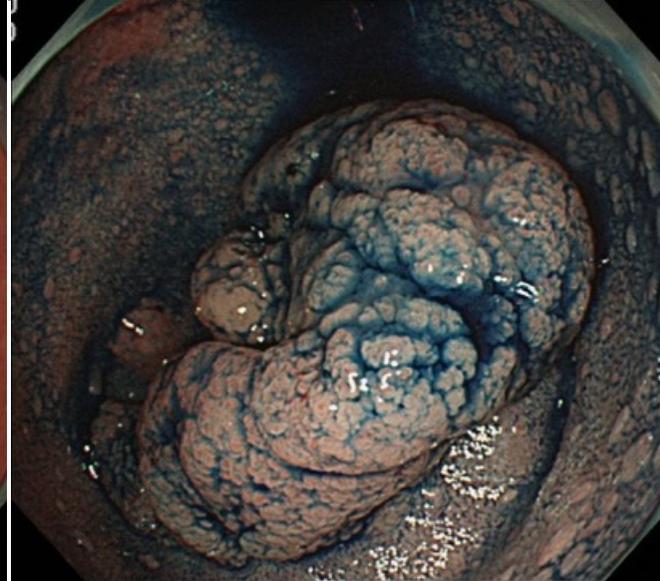
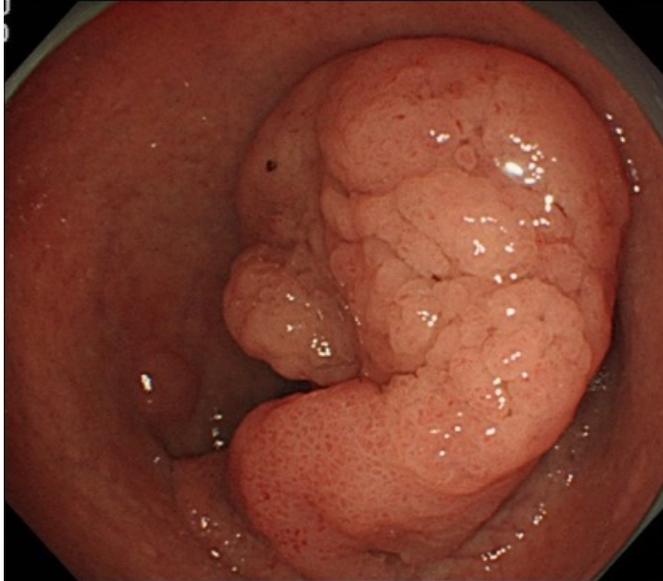


図2a,b. 球部の0-I, 粘膜内癌 (tub1-pap), 胃型形質

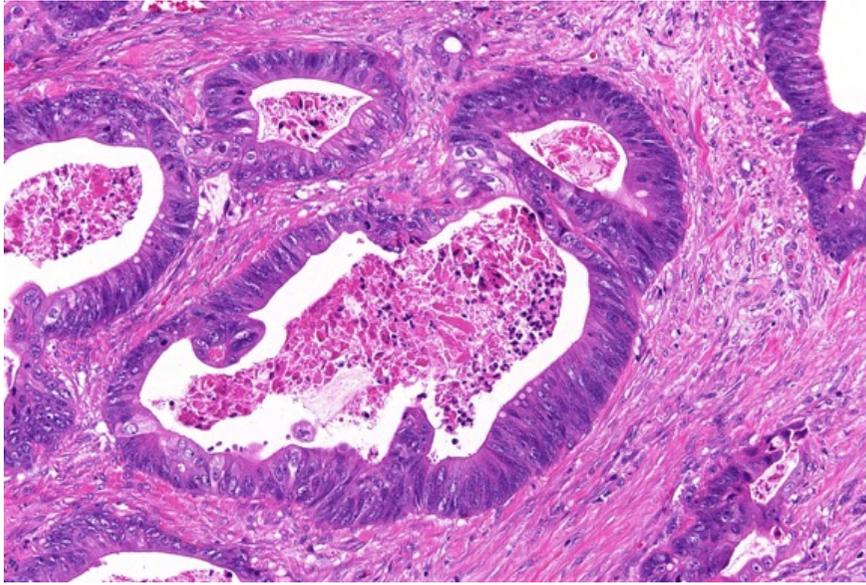


図3. 腸型腺癌 (x400)

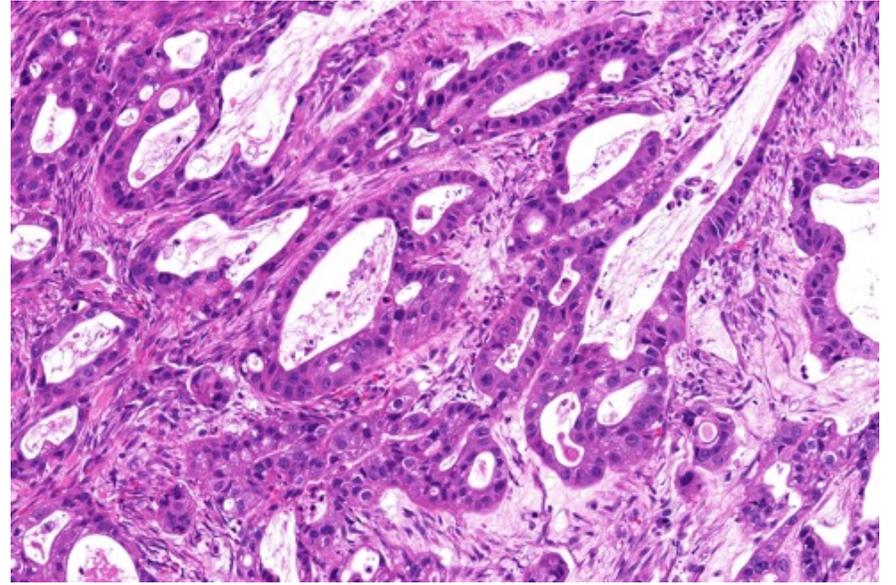


図4. 胃型腺癌 (x400)

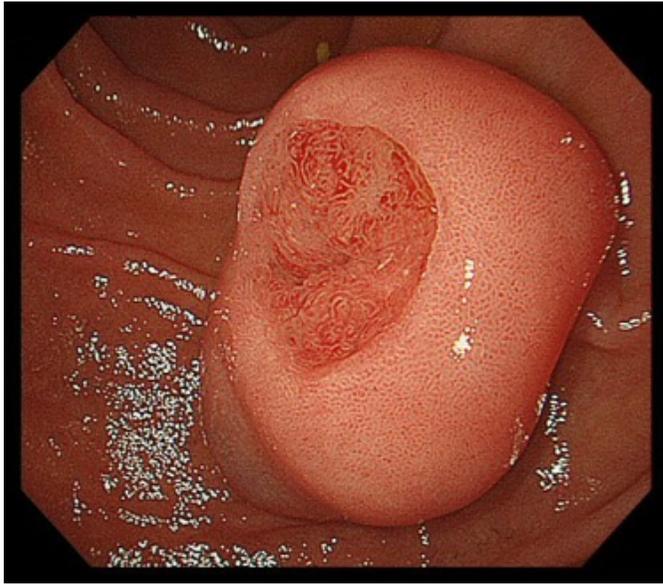


図5. Inverted type 胃型腫瘍 内視鏡像

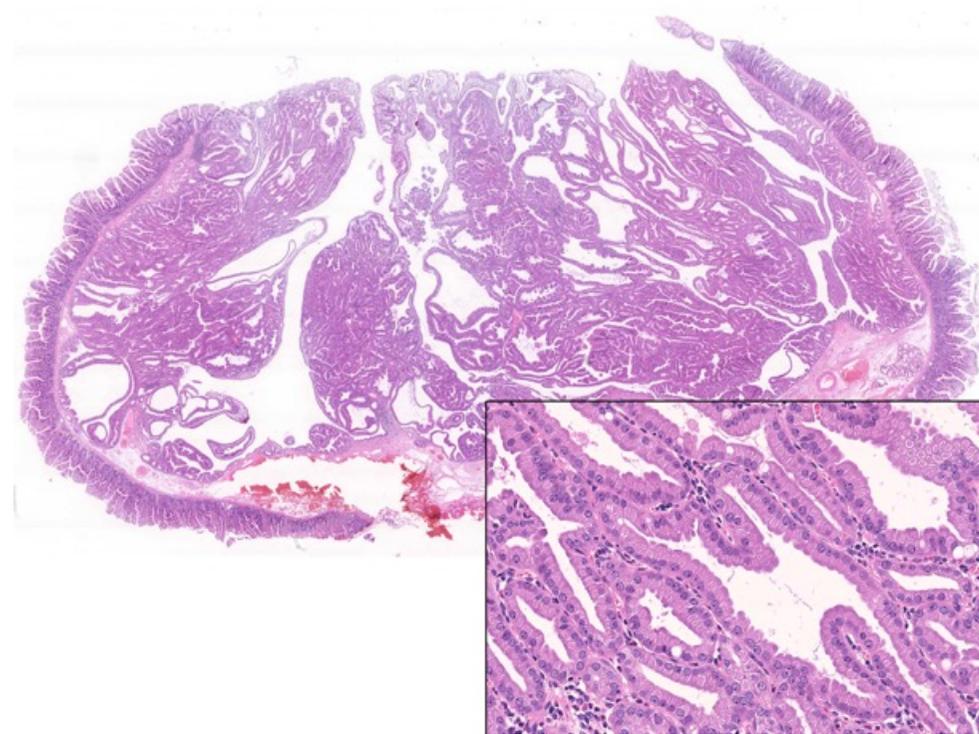


図6. Inverted type 胃型腫瘍組織像

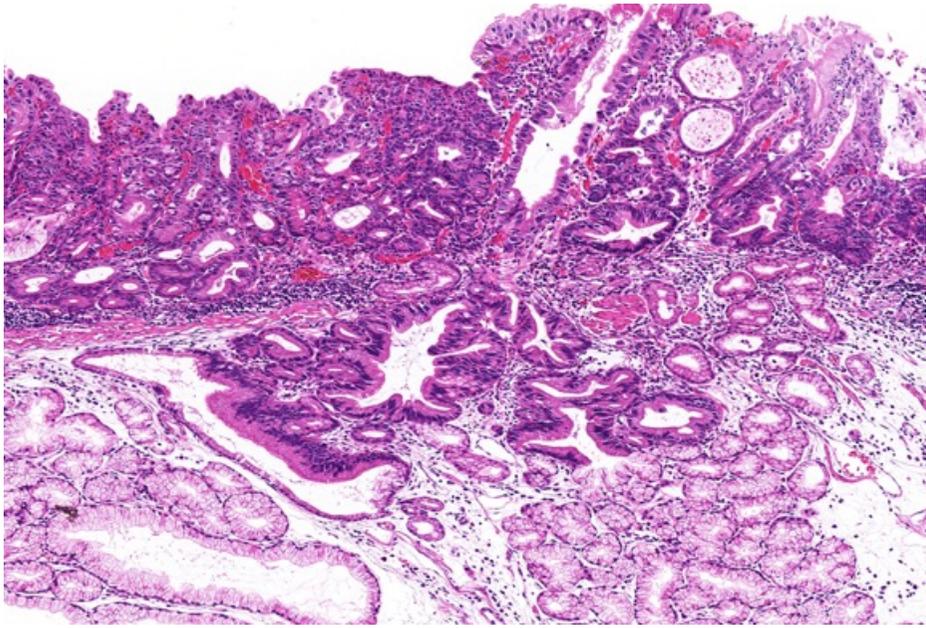


図7. ブルンネル腺内進展 (x200)

十二指腸診断総論 図説

- 図 1. 下行部の 0-IIa 病変 (粘膜内癌、tub1, 腸型形質優位)。
 - a. 白色光内視鏡画像: 褪～正色調の丈の低い隆起性病変として認識。
 - b. インジゴカルミン散布像: 分葉傾向に乏しく、中心には陥凹傾向を伴う。
- 図 2. 球部の 0-I 病変 (粘膜内癌、tub1-pap, 胃型形質)。
 - a. 白色光内視鏡画像: 正色調で一部に発赤を伴う、いびつな丈の高い隆起性病変として認識。
 - b. インジゴカルミン散布像: 分葉傾向を有するが、一様ではなく大小の結節と絨毛様の表面構造を伴う。
- 図 3. 腸型腺癌 (x400)
- 図 4. 胃型腺癌 (x400)
- 図 5. Inverted type 胃型腫瘍白色光内視鏡画像
- 図 6. Inverted type 胃型腫瘍組織像
- 図 7. ブルンネル腺内進展 (x200)

9. 診断・治療アルゴリズム（案）

診断アルゴリズム

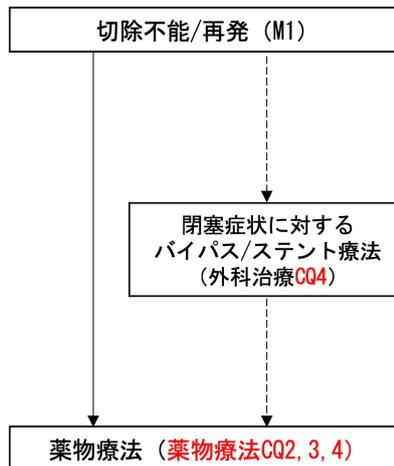
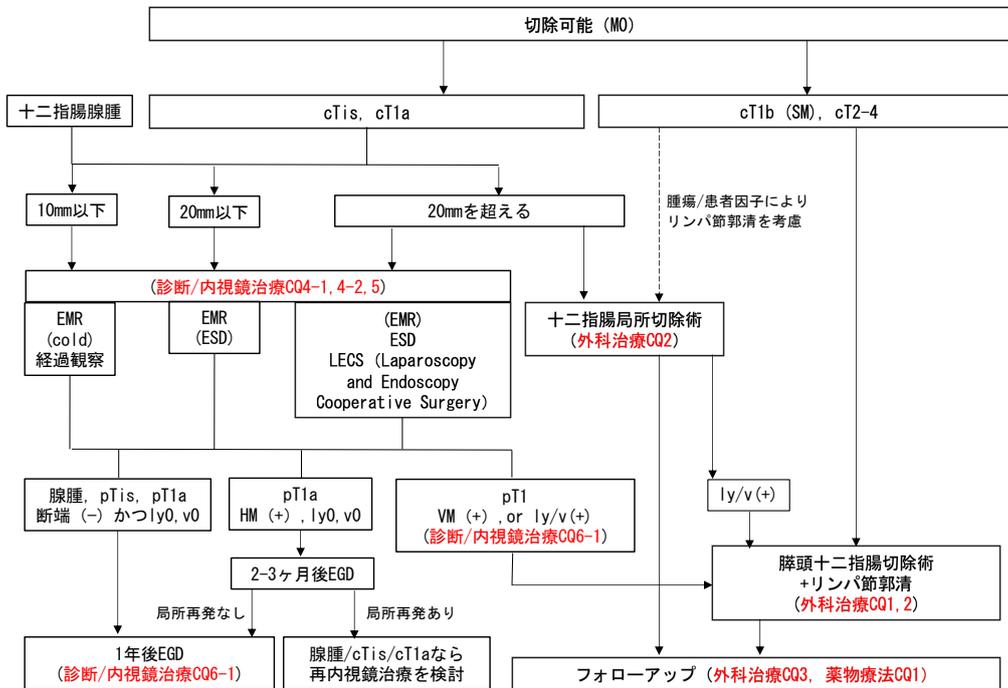


※備考

進展度, UICC TNM分類 (UICC第8版 小腸癌 準拠)

| 進展度 | TNM分類 |
|----------|---|
| 上皮内 | Tis |
| 限局 | T1a (粘膜固有層/粘膜筋板), T1b (粘膜下層) T2 (固有筋層) T3 (漿膜下層/筋層周囲組織への浸潤) |
| 領域リンパ節転移 | N1-2 |
| 隣接臓器浸潤 | T4 (臓側腹膜を貫通/他臓器・構造へ浸潤) |
| 遠隔転移 | M1 |

治療アルゴリズム



各論

診断・内視鏡 CQ1-1: 十二指腸癌の疫学について

ステートメント

人口 100 万人あたり北米では 3.0~3.7 人、欧米では 2.9~4.3 万人と報告され緩徐な増加傾向が見られる。本邦の全国がん登録データによると 2016 年に診断された十二指腸癌は 3005 人であり、粗率としては人口 100 万人あたり 23.7 人と極めて高い(総人口を 1 億 2693 万 3000 人として計算)。発症年齢は 60-70 歳台で、やや男性に多い。欧米では診断時に局所にとどまるものが全体の 10-22%と報告されるが、本邦の 2016 年データでは局所にとどまるものが 56%であり、その約半数に内視鏡的治療がなされていた(推奨無し)。

解説

十二指腸癌の高危険群の把握のため、まず疫学に関する文献検索を行った。Pubmed:248 編、Cochran:0 編、医中誌 33 編が抽出され、1次スクリーニング、2次スクリーニングを経て、5 編が抽出され定性的システマチックレビューを行った。また、本邦における十二指腸癌の現状把握のため、2016 年の全国がん登録データより十二指腸癌症例を抽出し、解析をおこなった。

罹患率: 罹患率はそれぞれの地域や時代などによって影響をうけるため正確な比較は困難であるが、人口 100 万人あたり北米では 3.0~3.7 人 [1,2]、欧州では 2.9~4.3 人 [3-5]と報告されている。本邦の全国がん登録データによると 2016 年に診断された十二指腸癌は 3005 人であり、粗率としては人口 100 万人あたり 23.7 人と極めて高いとなっている(総人口を 1 億 2693 万 3 千人として計算)[6]。

年次推移: 北米、欧州からの報告ではいずれも十二指腸癌は増加傾向である。北米では 1973 年から 2005 年にかけて人口 100 万人あたり 1.5 人から 4.1 人、オランダでは 1999 年から 2013 年にかけて 2.7 人から 4.3 人 [4]、スウェーデンでは 2005 年から 2009 年にかけて 0.7 人から 4.2 人 [5]に上昇している。また、スウェーデンでは男女ともに増加傾向がみられる。

十二指腸癌の現況: 欧州からの報告によると、ほぼ男女差はないようであるが [3,5]、本邦のがん登録データでは男性が女性の 1.5 倍ほど多い傾向がみられた。年齢は 60 代から 70 代に好発し、年齢層の約 55%を占めると報告されているが [4]、本邦では平均年齢は 68.7 歳(男性 67.9 歳、女性 70.0 歳)であった。また、年齢が上がるにつれ罹患率は高くなる [1,3]。また、発見時に十二指腸局所にとどまるものは全体の約 10~22% [1,3]と報告されているが、本邦では十二指腸局所にとどまるものが 56.4%、領域リンパ節転移を伴うものが 5.6%、遠隔転移を伴うものが 15.8%、周囲臓器への浸潤を伴うものが 8.6%、不明が 13.6%であった。また、十二指腸局所にとどまる腫瘍のうち約 48.0%が内視鏡的治療を選択していた[6]。

参考文献

1. 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 Epidemiology, Biomarkers & Prevention (CEBP)* 2010;19:1908–1918.
2. Schottenfeld D, Beebe Dimmer J, Vigneau F. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Annals of epidemiology* 2009;19:58–69.
3. 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. *Journal of Gastroenterology* 2016;51:891–899.
4. 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 oncologica* 2016;55:1183–1189.
5. Lu Y, Fröbom R, Lagergren J. Incidence patterns of small bowel cancer in a population-based study in Sweden: increase in duodenal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology* 2012;36:e158–e163.
6. 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.* in press.

診断・内視鏡 CQ1-2: 十二指腸癌のリスクは何か？

ステートメント

非乳頭部十二指腸癌のリスク因子として、家族性大腸腺腫症(FAP)以外のリスクはあきらかでない。

(推奨無し)

解説

Pubmed: 823 編、医中誌:348 編、コクラン:25 編より 1 次、2 次スクリーニングを経て、合計 9 編の論文 [1-9]が抽出され、定性的システマチックレビューを行った。

十二指腸癌のリスク因子の検討について、コホート研究は 2 編あり、Schatzkin ら [1]の報告では十二指腸癌発生と食物繊維(RR 0.68 [0.39-1.19])、穀物(RR 0.78 [0.31-1.42])、果実(RR 0.75 [0.43-1.30])、野菜(RR 0.87 [0.64-1.20])、豆類(RR 0.72 [0.48-1.08])、全粒粉(RR 1.04[0.52-2.09])の摂取量との関係を調査しているが、リスク因子となるものは同定されなかった。また、Bjorge ら [2]の報告では男女別に body-mass index (BMI)と身長 of 十二指腸癌発生について検討しているが、統計学的に有意なリスク因子は抽出されなかった。

症例対象研究は本邦から 2 編あり、Kakushima ら [3]は十二指腸癌と喫煙(OR2.71 [1.96-3.73])、飲酒(OR0.82 [0.63-1.05])、大腸癌の既往(OR3.74 [1.74-7.99])、Helicobacter pylori 感染(OR 1.84 [1.28-2.63])、胃粘膜委縮(OR0.63 [0.66-1.45])、良性胆嚢疾患(OR 0.74 [0.57-0.96])の関係を検討し、喫煙、大腸癌の既往、Helicobacter pylori 感染が正のリスク因子、胆嚢疾患の既往が負のリスク因子であると報告している。一方、Matsuzaki ら [4]は Barrett 食道(OR 9.05 [1.65-49.5])、胃底腺ポリープ(OR 4.68 [1.44-15.2])が十二指腸癌のリスク因子であると報告している。

上記 4 編の研究に共通するリスク因子はなく、バイアスリスクの少ない一般集団での大規模な研究は不十分と言わざるを得ないが、Neugut ら [5]による十二指腸癌を含む小腸癌のシステマチックレビューでは喫煙、飲酒や種々の疾患(FAP、Crohn 病、胆嚢摘出術、消化性潰瘍、嚢胞性線維症など)との関連を報告しており、これらを含めて十二指腸癌発生のリスク因子を解明していく必要がある。

一方、一般集団と比較して、FAP 患者の十二指腸癌のリスク比は 330.8(132.7-681.5)であり [6]、十二指腸癌(乳頭部癌も含む)の累積発生率は 50 歳時点で 7.7%(3.5-16.5)[7]、生涯リスクとして 18%(8-28)[8]と報告されている。

FAP 患者において、十二指腸腺腫の存在(RR 13.2 [1.6-107.2])は十二指腸癌のリスク因子となる [7]。FAP 患者では十二指腸腺腫の臨床病理学的分類として Spigelman の分類が用いられる。後ろ向きコホート研究 [8]では、初回内視鏡検査での Spigelman 病期IV (RR 6.4 [2.7-15.2])が十二指腸癌のリスク因子と報告されている。また、別の症例対照研究 [9]でも、Spigelman 病期IV (OR 4.9 [1.6-15.1])がリスク因子であり、Spigelman の分類を構成する因子の中でも、High grade dysplasia (OR 6.7[1.7-26.5])および最大径 > 10mm (OR 3.7 [1.1-12.1])が関連すると報告している。

この研究では、十二指腸非乳頭部癌に絞った検討においても同様に Spigelman 病期Ⅳ(OR 10.7 [2.0–74.2])がリスク因子で、その構成因子の中でも、High grade dysplasia(OR 12.1[1.8–81.0])および最大径>10mm(OR 8.8 [1.1–407.2])が関連する因子と報告している。

参考文献

1. Schatzkin A, Park Y, Leitzmann M, et al. Prospective study of dietary fiber, whole grain foods, and small intestinal cancer. *Gastroenterology* (New York, N.Y. 1943) 2008;135:1163–1167.
2. Bjørge T, Tretli S, Engeland A. Height and body mass index in relation to cancer of the small intestine in two million Norwegian men and women. *British Journal of Cancer* 2005;93:807–810.
3. Kakushima N, Ono H, Yoshida M, et al. Characteristics and risk factors for sporadic non-ampullary duodenal adenocarcinoma. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2017;52:1253–1257.
4. Matsuzaki J, Suzuki H, Shimoda M, et al. Clinical and endoscopic findings to assist the early detection of duodenal adenoma and adenocarcinoma. *United European Gastroenterology Journal* 2019;7:250–260.
5. Neugut AI, Jacobson JS, Suh S, et al. The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* (CEBP) 1998;7:243–251.
6. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992;102:1980–2.
7. 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.
8. Bulow S, Christensen IJ, Hojen H, et al. Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Dis* 2012;14:947–52.
9. 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;89:345–354.e2.

診断・内視鏡 CQ2-1: 十二指腸腺腫は治療対象か？

ステートメント

非乳頭部十二指腸腺腫は治療対象であることを弱く推奨する。

(推奨度: 行うことを弱く推奨する 合意率: 100% (23/23) エビデンスの強さ: C)

解説

十二指腸腺腫は孤発性と家族性に分けられ、大腸腺腫と同様に adenoma-carcinoma sequence は想定されている[1]。家族性としては、Familial adenomatous polyposis (FAP)の頻度が高いが、それに伴う十二指腸腺腫に対しては通常 Spigelman 分類が用いられており、腫瘍の数、大きさ、組織型、異型度によるスコアリングで治療適応が判断されている [2]。一方、孤発性(sporadic)の十二指腸腺腫に対する治療適応については明らかにされていない。この CQ では孤発性の十二指腸腺腫を対象にして文献検索を行った。

PubMed: 121 編、医中誌: 101 編、Cochrane: 8 編が抽出され、1 次スクリーニングで PubMed:28 編、医中誌: 4 編、Cochrane: 1 編が抽出された。2 次スクリーニングでは、対象に Sporadic 孤発性の非乳頭部十二指腸腺腫と癌が含まれており、無治療で経過観察をされた症例を含むか、又は治療前の生検組織診断と治療後の最終組織診断が記載されている 5 編を抽出し、定性的システムチック・レビューを行った [3-7]。

5 編はすべて後ろ向き観察研究であった。

十二指腸腺腫に対して主として無治療で経過観察された報告は 2 編であった。

Okada らは孤発性の非乳頭部十二指腸腺腫 46 例(低異型度腺腫 43 例、高異型度腺腫 3 例)を 6 ヶ月以上(平均 27.7 ヶ月±16.9 ヶ月)経過観察した結果を報告している。低異型度腺腫 43 例中 9 例(20.9%)が高異型度腺腫に進行し、高異型度腺腫 3 例中 1 例(33.3%)が癌に進行した。これらの組織異型度の増加について多変量解析を行うと、初回の組織が高異型度腺腫(Odds 比 11.07)、初回の腫瘍径 20mm 以上(Odds 比 8.9)が組織の進行を示す独立した因子であった [3]。

Cassani らは、FAP 症例(98 例)と孤発症例(54 例)に発生した非乳頭部十二指腸腺腫をそれぞれ平均 4.1 年、1.6 年の経過観察を行った。組織異型度が増加した症例の割合は、FAP17 例(17.3%)、孤発 6 例(11.1%)で有意差はなかったが、(P=0.35)、孤発症例も FAP 症例と同様に経過観察にて組織異型度が増加することが示された [4]。

他の 3 編は主に治療前の生検診断と治療後の組織診断を比較検討したものである。Kakushima らは、56 例の検討で 20 例(36%)が治療前よりも治療後の組織診断にて異型度が増しており、この 20 例中 11 例が高異型度腺腫から癌への進行であったことから、生検で高異型度腺腫の場合は治療を推奨している [5]。

Kinoshita らの報告では、単施設における 95 例(腺腫 71 例、癌 24 例)の検討で、治療前の生検で腺腫と診断された 74 例中 15 例(20.3%)が治療後に癌と診断されており、生検診断の感度、特異度、正診率はそれぞれ 37.5%、83.1%、71.6%であった [6]。

Godaらの報告では、多施設における324例(低異型度腺腫89例、高異型度腺腫/癌235例)の検討で、治療前の生検で低異型度腺腫と診断された182例中99例(54.4%)が高異型度腺腫/癌であり、生検診断の感度、特異度、正診率はそれぞれ58%、93%、68%であった。

これら3編から生検を施行した症例のうち20.3–54.4%で、治療後の組織診断で異型度が増していることが示された [7]。

今回の定性的システムチェック・レビューでは、5編すべてが後ろ向きの研究ではあるため、根拠としては弱い。非乳頭部十二指腸腺腫は孤発性であっても経過観察にて組織異型度が増加すること、また一定の割合で治療前の生検診断よりも治療後の組織診断は異型度が増加していることを考慮し、推奨文として「非乳頭部十二指腸腺腫は治療対象であることを弱く推奨する。」とした。

参考文献

1. Spigelman AD, Talbot IC, Penna C, et al. Evidence for adenoma–carcinoma sequence in the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group (Upper Gastrointestinal Committee). *J Clin Pathol*. 1994; 47: 709–10.
2. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet*. 1989; 2: 783–5.
3. 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.
4. Cassani LS, Lanke G, Chen HC, Wang X, Lynch P, Lee JH. Comparison of nonampullary duodenal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis versus patients with sporadic adenomas. *Gastrointestinal endoscopy*. 2017; 85: 803–12.
5. Kakushima N, Ono H, Takao T, Kanemoto H, Sasaki K. Method and timing of resection of superficial non–ampullary duodenal epithelial tumors. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2014; 26 Suppl 2: 35–40.
6. Kinoshita S, Nishizawa T, Ochiai Y, et al. Accuracy of biopsy for the preoperative diagnosis of superficial nonampullary duodenal adenocarcinoma. *Gastrointestinal endoscopy*. 2017; 86: 329–32.
7. Goda K, Kikuchi D, Yamamoto Y, et al. Endoscopic diagnosis of superficial non–ampullary duodenal epithelial tumors in Japan: Multicenter case series. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2014; 26 Suppl 2: 23–9.

診断・内視鏡 CQ2-2: 十二指腸腫瘍における腺腫と癌の鑑別をどのように行うか？

ステートメント

腺腫と癌の鑑別には生検による組織診断が標準であるが、内視鏡治療を考慮する場合に、内視鏡診断で実施することを弱く推奨する。

(推奨度: 行うことを弱く推奨する 合意率: 100% (22/22) エビデンスの強さ: C)

解説

十二指腸腫瘍における腺腫と癌の鑑別は、治療方針を決定する上で重要である。一般的には、消化管腫瘍に対する良性、悪性の鑑別には、治療前の生検による組織診断が標準である。近年では消化管腫瘍の治療前診断にデジタル画像強調法(Narrow Band Imaging (NBI)等)に拡大観察を組み合わせた内視鏡診断が広く行われており、十二指腸腫瘍においても生検診断に対する内視鏡診断の有用性が検討されているが、腺腫と癌の鑑別に推奨される診断法は明確になっていない。

この CQ では、「十二指腸腫瘍における腺腫と癌の鑑別には何が推奨されるか？」について文献検索を行った。

PubMed: 207 編、医中誌: 249 編、Cochrane: 2 編が抽出され、1 次スクリーニングで PubMed:19 編、医中誌:20 編が抽出された。2 次スクリーニングでは、十二指腸腺腫と癌のみを対象として統計学的評価が行われている Pubmed: 7 編、医中誌:1 編の計 8 編を抽出し、定性的システマチック・レビューを行った 1-8。

8 編はすべて本邦からの後ろ向き観察研究であった。

2 編において治療前の生検診断による正診率が示された。1 編は単施設で内視鏡治療が行われた 95 例のケースシリーズで、最終組織診断に対する生検診断は感度 37.5%、特異度 83.1%、正診率 71.6%であり、感度は低いが特異度は高かった。1。この報告では治療前に Endoscopic Mucosal Resection の適応と判断された 61 例のうち 15 例(24.6%)が生検による線維化のため non-lifting sign を示し、Endoscopic Submucosal Dissection が必要となっており、内視鏡治療前の生検には注意すべきである。

他の 1 編は多施設での外科治療と内視鏡治療が含まれた 396 例のケースシリーズで、最終組織診断に対する生検診断は感度 58%、特異度 93%、正診率 68%であった 2。この報告では色素内視鏡や NBI を併用した拡大内視鏡(M-NBI)を含めた内視鏡診断では、感度 77%、特異度 72%、正診率 75%であり、感度、正診率は内視鏡診断が有意に高いが(p<0.01, p=0.03)、特異度は生検診断が有意に高かった(p<0.01)。これらの報告から生検診断の正診率 68-71.6%であった。

以下の 6 編は内視鏡治療した病変に対する治療前の内視鏡診断と最終組織診断を比較した研究である。

Kakushima らは、白色光とインジゴカルミン散布による内視鏡診断の Scoring system を報告している。低異型度腺腫と高異型度腺腫以上の病変 150 例を腫瘍径、色調、肉眼型、表面の結節性

状で Scoring し、3 点以上の病変を高異型度腺腫以上と診断した場合、感度 88%、特異度 79%、正診率 86%であった 3。

その他の 5 編はすべて NBI 併用拡大内視鏡(M-NBI)を用いた内視鏡診断の検討である。4-8。

Yoshimura らの報告では、24 例(腺腫 17 例、癌 7 例)において M-NBI にて obscure mucosal pattern または fine network vascular pattern を認めた場合は、それぞれ有意($P=0.024, 0.001$)に高異型度腺腫以上の病変であり 4、また Kikuchi らの報告では、46 例(低異型度腺腫 10 例、高異型度腺腫以上 36 例)において、表面微細構造が単一ではない mixed type か、表面微細構造が単一の mono type であっても表面微細血管が unclassified pattern を示す場合、全例が高異型度腺腫以上であった 5。

以下 3 篇では M-NBI での低異型度腺腫と高異型度腺腫以上の鑑別について、診断基準は異なるが、それぞれ感度、特異度、正診率が示されている。

辻らの報告では 27 例(低異型度腺腫 19 例、高異型度腺腫以上 8 例)の検討で、胃癌における VS classification system を用いると、感度 100%、特異度 78.9%、正診率 85.2%であった 6。Mizumoto らの報告では 103 例(低異型度腺腫 73 例、高異型度腺腫以上 30 例)の検討で、大腸での広島分類 (type B or type C)を用いると、高異型度腺腫以上は有意($p<0.01$)に type C を示し、感度 83%、特異度 89%、正診率 87%であった 7。Kakushima らの報告では、103 例(低異型度腺腫 13 例、高異型度腺腫以上 90 例)の検討で、4 つの M-NBI パターンを分類し、2 つ以上のパターンの混在又は disappeared-irregular pattern を示す病変を、高異型度腺腫以上と診断するアルゴリズムを作成し、それを用いて 53 例(低異型度腺腫 15 例、高異型度腺腫以上 38 例)を 3 名のエキスパート内視鏡医が診断すると、感度 76%、特異度 63%、正診率 72%で、interobserver agreement は moderate ($Kappa 0.59$)であった 8。これらの報告から M-NBI を含む内視鏡診断の正診率は 72-87%であった。今回の定性的システムチック・レビューでは、十二指腸腫瘍における腺腫と癌の鑑別において、生検診断は特異度が高く、他の消化管腫瘍と同様に標準的な診断法である。しかしながら、後ろ向きの研究ではあるが M-NBI を含めた内視鏡診断の正診率も生検診断と同等以上であることが複数の研究で示されており、生検による病変の線維化の影響も含め、内視鏡治療を考慮する場合には内視鏡での診断も弱く推奨できるため、推奨文として「腺腫と癌の鑑別には生検による組織診断が標準であるが、内視鏡治療を考慮する場合に、内視鏡診断で実施することを弱く推奨する。」とした。

参考文献

1. Kinoshita S, Nishizawa T, Ochiai Y, et al. Accuracy of biopsy for the preoperative diagnosis of superficial nonampullary duodenal adenocarcinoma. *Gastrointestinal endoscopy*. 2017; 86: 329-32.
2. Goda K, Kikuchi D, Yamamoto Y, et al. Endoscopic diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors in Japan: Multicenter case series. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2014; 26 Suppl 2: 23-9.

3. Kakushima N, Yoshida M, Iwai T, et al. A simple endoscopic scoring system to differentiate between duodenal adenoma and carcinoma. *Endoscopy international open*. 2017; 5: E763–e8.
4. Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, Ikegami M, Nakayoshi T, Kaise M. Endoscopic features of nonampullary duodenal tumors with narrow-band imaging. *Hepato-gastroenterology*. 2010; 57: 462–7.
5. Kikuchi D, Hoteya S, Iizuka T, Kimura R, Kaise M. Diagnostic algorithm of magnifying endoscopy with narrow band imaging for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2014; 26 Suppl 2: 16–22.
6. 辻重継, 土山寿志, 辻国広, ら. 【十二指腸の上皮性腫瘍】生検未施行の十二指腸上皮性腫瘍に対する NBI 併用拡大内視鏡の有用性. *胃と腸*. 2016; 51: 1554–65.
7. Mizumoto T, Sanomura Y, Tanaka S, et al. Clinical usefulness of magnifying endoscopy for non-ampullary duodenal tumors. *Endoscopy international open*. 2017; 5: E297–e302.
8. 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. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2019; 54: 128–34.

診断・内視鏡 CQ3-1: 粘膜内癌と粘膜下層癌の鑑別には何が推奨されるか？

ステートメント

内視鏡を用いた肉眼型や色調で評価することを弱く推奨する。

(推奨度: 行うことを弱く推奨する 合意率: 100% (24/24) エビデンスの強さ: C)

解説

十二指腸癌の病期診断には深達度を正しく評価することが重要と考えたため、粘膜内癌(M)と粘膜下層癌(SM)の鑑別という CQ に対して文献検索を行った。PubMed 327 編, 医中誌 235 編, Cochrane 3 編が抽出され, その中から1次スクリーニングで 8 編が抽出された。2 次スクリーニングにおいて, CQ の趣旨に添い, 十二指腸非乳頭部癌 5 例以上を含む 3 編を抽出し, システマティックレビューを行った [1-3]。3 編はいずれも症例集積であった。

郷田らは多施設アンケート調査から SNADET 396 病変を集計し検討を行った。その中で SM 癌は 10 病変あり, 全病変が発赤を伴い, 丈の高い隆起あるいは陥凹を伴う隆起を認めた。I 型または陥凹を有する隆起型に SM 癌が多い傾向があった。また, 術前内視鏡検査で SM 癌を予測できたものは 5 病変のみで, そのうち 4 病変は EUS で SM 浸潤疑いと術前診断されていた。また SM 癌で腫瘍径は大きい傾向にあったと報告されている[1,3]。

長谷らは SNADET を 118 病変集積し, そのうち SM 癌は 48 病変であった。内視鏡的肉眼型にわけて深達度評価をしており Ip, IIa 型は高率で M 癌であったのに対して, IIa+IIc 型は 80%の症例で SM 癌であったと報告している。その他の肉眼型別の SM 癌比率は Isp 型, Is 型, IIc 型でそれぞれ 48%, 64%, 62%であったと述べている。SM 浸潤を認めなかった肉眼型の特徴として, 20mm 以下の Ip, 5mm 以下の Is, 10mm 以下の IIa, 大きさを問わず結節集簇型 IIa を挙げている[2]。

3 編はいずれも後ろ向き研究である症例報告であり, すべて本邦より報告されている。今回のシステマティックレビューでは, RCT などの質の高い研究は認めず後ろ向きの蓄積された症例報告のみであった。内視鏡を用いた肉眼型や色調が M と SM の鑑別には重要であり, EUS に関しては SM 浸潤を指摘し得た症例も数例報告されていることから, 参考所見となりうる可能性がある。拡大内視鏡診断に関しても EUS と合わせて今後の症例集積が望まれる。

以上から, 推奨文は十二指腸癌の病期診断のうち粘膜内癌と粘膜下層癌の鑑別には内視鏡を用いた肉眼型や色調で評価することを弱く推奨するとした。

参考文献

1. 郷田 憲一, 土橋 昭, 原 裕子, 樺 俊介, 小林 雅邦, 田尻 久雄, 【十二指腸腫瘍性病変に対する診療の進歩】 十二指腸非乳頭部 腺腫・粘膜内癌・浸潤癌の鑑別を中心に, 臨床消化器内科, 2014, 29(12), 1587-1595, 解説/特集
2. 長谷 康二, 竹腰 隆男, 馬場 保昌, 他, 早期十二指腸癌の実態と内視鏡的治療の適応の検討 文献報告例の分析を基に, 消化器内視鏡, 1993, 5(7), 969-976, 原著論文

3. 郷田 憲一, 土橋 昭, 原 裕子, 古橋 広人, 松井 寛昌, 島本 奈々, 樺 俊介, 小林 雅邦, 炭山 和毅, 田尻 久雄, 三石 雄大, 廣岡 信一, 池上 雅博, 【十二指腸の上皮性腫瘍】内視鏡所見からみた診断手順と治療適応 非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍, 胃と腸, 2016, 51(12), 1575-1584, 解説/特集

診断・内視鏡 CQ3-2: 遠隔転移診断に何が推奨されるか？

ステートメント

造影 CT 検査を含めた画像診断を行うことを弱く推奨する。

(推奨度: 行うことを弱く推奨する 合意率: 100% (23/23) エビデンスの強さ: C)

解説

十二指腸癌の発見頻度が高まっているが、一般的に予後不良といわれている。発見時には進行していることが多く早期発見が重要ということは明白であるが、診断時に適切な治療を行うことも同様に重要と考える。予後不良因子であるリンパ節転移を含めた遠隔転移を治療前に診断することで、適切な治療を行うことができると考える。今回遠隔転移診断にはなにを用いるというCQのために文献検索を行った。

その結果 pubmed502 編, 医中誌 271 編, Cochrane3 編が抽出され, その中から一次スクリーニングで9編が抽出された。二次スクリーニングにおいて, CQの趣旨に添い1編を抽出しシステムティックレビューを行った。抽出された論文は, 前向き研究のような質の高い論文ではなく, 後ろ向きの蓄積された症例報告1編であった。

従来より, CT検査は原発巣の壁内壁外進展, 例えば血管浸潤, 十二指腸周囲脂肪組織浸潤, 連続した臓器浸潤, リンパ節, 多臓器, 腸浸潤を評価することができると報告されている。抽出された論文には, CT検査は十二指腸癌における肝転移の評価には有用と報告されている。遠隔転移の評価に関して十二指腸癌に限局したものは少ないが, 肝転移をCTで評価ができるのであれば, 十二指腸癌におけるCT検査は遠隔転移診断の参考所見となりうる可能性がある。十二指腸癌に対するPET検査やMRI検査に関して述べた報告は認められず, CT検査と併せて今後の症例集積が望まれる。

参考文献

1. Kazerooni EA, Quint LE, Francis IR, Duodenal neoplasms: predictive value of CT for determining malignancy and tumor resectability. AJR Am J Roentgenol, 1992, 159(2), 303-9, Journal Article

診断・内視鏡 CQ4-1: 十二指腸腫瘍に対する各種内視鏡治療の適応基準は何か？

ステートメント

Polypectomy, EMR, ESD, LECS などが行われているものの、各種治療法の適応基準はあきらかではない。

(推奨度なし)

解説

本 CQ に対して系統的な文献検索を行った結果、PubMed:376 編、Cochrane:4 編、医中誌:335 編が抽出された。その中で、表在型非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍(SNADET)に対して EMR (cap-EMR, ポリペクトミーを含む)、ESD, コールドポリペクトミー(CP:CFP, CSP を含む)、Under water-EMR(U-EMR), LECS(ELFTAR も含む)、APC などの内視鏡治療を行い、その治療成績を治療法ごとに症例数 30 例以上で検討できる文献を一次スクリーニングの採用基準とした。家族性大腸腺腫症(FAP)への治療成績は除外とした。一次スクリーニングとして 30 編の論文が抽出された。神経内分泌腫瘍(NET)、粘膜下腫瘍(SMT)が症例に入っている論文はそれらを除いた SNADET の症例数が 30 例以上で治療成績を検討できるものは採用とし、SNADET のデータを抽出できない論文は不採用とした。同じ研究グループからの論文については最も症例数が多い報告を採用とした。上記基準で論文全文リーディングによる二次スクリーニングを行ったところ、15 編(和文:2 編、英文:13 編)の論文が抽出された。これらを対象に定性的システマティックレビューを行った。

SNADET への内視鏡治療に関する日本国内 13 施設のアンケート調査の論文がある(1)。国内の論文で最大の 1397 例の症例数であるが、対象病変にカルチノイド 95 例と Brunner 腺腫/過形成 33 例が含まれており、SNADET 単独での治療成績評価はできなかった。治療ごとの成績は一括切除率/R0 切除率がそれぞれ、EMR (79%/59%)、ESD (91%/75%)、CP+U-EMR (80%/44%)、LECS (89%/74%)であった。それぞれの治療の病変径や適応病変の記載は認めず、治療成績を比較するのは困難であった。

SNADET の内視鏡治療に関するランダム化比較試験は存在せず、多くの報告が retrospective な観察研究であった。前向き研究は 3 例のみであった。EMR について 10 編(国内データ 5 編、海外データ 5 編)、ESD について 4 編(国内データのみ)の論文を認めた。EMR と ESD どちらのデータも採用された論文は 2 編あった。国内と海外の報告では、内視鏡治療の実情がかなり異なるため、EMR については国内データと海外データを分けて記載する事とした。EMR の国内データは腫瘍径 9-12mm、一括切除率 66-95.2%、R0 切除率 37-82.2%であった。再発率は 1.5-3.6%と良好な成績であった(2-6)。EMR の海外データは腫瘍径 19-25mm、一括切除率 20-53%であった。再発率は 9.5-30.8%であった(7-11)。海外では腫瘍径が大きいものでも EMR による治療が選択されており、分割 EMR も多く行われている事から、国内・海外の治療成績が異なると考えられた。ESD の報告は全て国内データであり、腫瘍径 13.7-27.4mm、一括切除率 98.3-100%、R0 切除率 85.1-

90%とEMRと比較して大きい腫瘍に対して治療が行われ、高い一括切除率・R0切除率が報告されていた。再発率は0%であった(4,5,12,13)。しかし、偶発症発生率についてはESDの方が高く、EMR・ESDの治療選択基準については、各施設の内視鏡治療の実情に合わせて治療が選択されているのが現状であり、統一的な判断基準を作成するのは難しいと考えられた。CP, U-EMRについては国内からの前向き観察研究をそれぞれ1編ずつ認めた。CPは6mm以下の腺腫に限定して治療が行われ、腫瘍径3.8mm、一括切除率92.3%、R0切除率58.8%であった(14)。U-EMRは20mm以下の腺腫に限定して治療が行われ、腫瘍径12mm、一括切除率87%、R0切除率61%であった(15)。どちらも前向き試験で長期的な予後は不明であるものの、穿孔・出血が1例もなく偶発症が少ない治療として腫瘍径の小さい病変に対して有効な治療である可能性が示唆された。LECS, APCについては症例数30例以上の観察研究は存在しなかった。

参考文献

2. 小野 裕之、貝瀬 満、野中 哲、他. 十二指腸非乳頭部腫瘍に対する内視鏡治療と偶発症の現状. 胃と腸 2016;51(12):1585-92.
3. 野中 哲、小田 一郎、阿部 清一郎、他. 十二指腸腫瘍に対する内視鏡切除の治療成績 非乳頭部の腺腫・がんにおいて Progress of Digestive Endoscopy 2015;87(1):53-7.
4. 竹内 眞美, 福澤 誠克, 河合 隆, 他. 非乳頭部十二指腸腫瘍に対する内視鏡治療成績 東京医科大学雑誌 2016;74(1):44-53.
5. Hoteya S, Furuhashi T, Takahito T, Fukuma Y, Suzuki Y, Kikuchi D, et al. Endoscopic Submucosal Dissection and Endoscopic Mucosal Resection for Non-Ampullary Superficial Duodenal Tumor. Digestion. 2017;95(1):36-42.
6. Yahagi N, Kato M, Ochiai Y, Maehata T, Sasaki M, Kiguchi Y, et al. Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal epithelial neoplasia. Gastrointest Endosc. 2018;88(4):676-82.
7. Hara Y, Goda K, Dobashi A, Ohya TR, Kato M, Sumiyama K, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopically treated superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. World J Gastroenterol. 2019;25(6):707-18.
8. Lepilliez V, Chemaly M, Ponchon T, Napoleon B, Saurin JC. Endoscopic resection of sporadic duodenal adenomas: an efficient technique with a substantial risk of delayed bleeding. Endoscopy. 2008;40(10):806-10.
9. Klein A, Nayyar D, Bahin FF, Qi Z, Lee E, Williams SJ, et al. Endoscopic mucosal resection of large and giant lateral spreading lesions of the duodenum: success, adverse events, and long-term outcomes. Gastrointest Endosc. 2016;84(4):688-96.
10. Singh A, Siddiqui UD, Konda VJ, Whitcomb E, Hart J, Xiao SY, et al. Safety and efficacy of EMR for sporadic, nonampullary duodenal adenomas: a single U.S. center experience (with video). Gastrointest Endosc. 2016;84(4):700-8.

11. Jamil LH, Kashani A, Peter N, Lo SK. Safety and efficacy of cap-assisted EMR for sporadic nonampullary duodenal adenomas. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(4):666–72.
12. Tomizawa Y, Ginsberg GG. Clinical outcome of EMR of sporadic, nonampullary, duodenal adenomas: a 10-year retrospective. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(5):1270–8.
13. Yamamoto Y, Yoshizawa N, Tomida H, Fujisaki J, Igarashi M. Therapeutic outcomes of endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal tumor. *Dig Endosc.* 2014;26 Suppl 2:50–6.
14. Tashima T, Ohata K, Sakai E, Misumi Y, Takita M, Minato Y, 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(5):487–96.
15. Maruoka D, Matsumura T, Kasamatsu S, Ishigami H, Taida T, Okimoto K, et al. Cold polypectomy for duodenal adenomas: a prospective clinical trial. *Endoscopy.* 2017;49(8):776–83.
16. Yamasaki Y, Uedo N, Takeuchi Y, Higashino K, Hanaoka N, Akasaka T, et al. Underwater endoscopic mucosal resection for superficial nonampullary duodenal adenomas. *Endoscopy.* 2018;50(2):154–8.

診断・内視鏡 CQ4-2: 各種内視鏡治療の術者・施設要件は何か？

ステートメント

術者・施設要件はあきらかではないが、ESD は手技に習熟した術者、施設による施行が弱く推奨される。

(推奨度: 行うことを弱く推奨する 合意率: 100% (24/24) エビデンスの強さ: C)

解説

本 CQ に対して系統的に文献検索を行った結果、PubMed : 252 編, Cochrane : 26 編, 医中誌 : 149 編が抽出された。その中で表在型非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍(SNADET)に対して内視鏡治療(EMR, ESD, CSP, CFP, UEMR, LECS, EFTR, APC など)を施行し、その治療成績が症例数 50 例以上である文献を一次スクリーニングの採用基準とした。神経内分泌腫瘍(NET)や粘膜下腫瘍(SMT)に対する治療は可能な限り除外し、純粋に SNADET に対する治療を検討したが、例外として非 SNADET を 128 例含む 1397 例を扱った多施設共同研究については文献の重要性を考慮し、採用とした。(1) 同じ研究グループからの文献については症例数が最も多い文献を採用した。この基準にて二次スクリーニングを施行し 14 編(和文: 1 編, 英文 16 編)の文献が抽出された。うち 2 編がシステマティックレビュー論文であった。さらに海外からの報告の多くは治療内容や患者背景が本邦での治療と大きく異なること、ベルギーからのシステマティックレビューにおいてアジア地域とそれ以外の地域において治療成績がかなり異なる事からこれら文献は対象外とした。(2-7) 最終的には 8 編(和文: 1 編, 英文 7 編)の文献が抽出され定性的システマティックレビューを行った。

単施設での後ろ向きの観察研究が 6 編, 単施設での前向き研究が 1 編, 多施設でのアンケート集積文献が 1 編であった。

内視鏡治療 8 編のシステマティックレビューにおいて、ESD について偶発症として消化管穿孔は 15.5-28.4%, 後出血や術中のコントロール不良な出血は 5.2-14.8%であった。いずれも術者はエキスパートが施行しており、high volume center からの報告であった。経年的に偶発症の発症率は減少傾向にあるものの、依然として他臓器への ESD と比較すると高く、中規模、小規模施設からの報告が乏しい。LECS についてはまとまった症例数の報告はないが、基本的な術式としては ESD + 腹腔鏡による漿膜筋層縫合と考え、ESD と同様の扱いとしてよいと考えられる。

EMR について偶発症として消化管穿孔は 0.7-2.8%, 後出血は 1.4-11.6%であった。ESD と比較するとその偶発症発生率は低い。緊急手術を要した症例も報告されており、術者要件として初学者による処置は避けるべきである。一方で施設要件として中小規模施設からの報告は乏しいが、それを制限するほどのエビデンスはないと判断した。

CSP や CFP, UEMR などについて偶発症は消化管穿孔を 0-3.4%, 後出血率を 0-4.3%で認めている。その偶発症発生率は低く、比較的安全な処置が可能であるが、R0 切除率などからの議論も必要である。CSP については多施設共同前向き研究が行われており、その結果が注目される。術者要件や施設要件は特に設定する根拠は乏しいと判断される。

今回の定性的システマティックレビューでは、RCT など質の高い研究は乏しかった。
いずれの報告も少数であるため今後の症例集積が望まれる。

参考文献

1. 小野 裕之, 貝瀬 満, 野中 哲, 他. 十二指腸非乳頭部腫瘍に対する内視鏡治療と偶発症の現状. 胃と腸 2016;51(12):1585-92.
2. 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.
3. Yahagi N, Kato M, Ochiai Y, et al. Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal epithelial neoplasia. Gastrointest Endosc. 2018; 88(4): 676-82.
4. Hoteya S, Furuhata T, Takahito T, et al. Endoscopic Submucosal Dissection and Endoscopic Mucosal Resection for Non-Ampullary Superficial Duodenal Tumor. Digestion. 2017; 95(1): 36-42.
5. Yamasaki Y, Uedo N, Takeuchi Y, et al. Underwater endoscopic mucosal resection for superficial nonampullary duodenal adenomas. Endoscopy. 2018; 50(2): 154-8.
6. Nonaka S, Oda I, Tada K, et al. Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors. Endoscopy. 2015; 47: 129-135.
7. 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(5): 487-96.
8. 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(6): 707-18.

診断・内視鏡 CQ5: 十二指腸非乳頭部表在性腫瘍に対する内視鏡治療後の偶発症予防は推奨されるか？

ステートメント

十二指腸 EMR, ESD 施行時に粘膜縫縮や PGA シートによる創部の被覆を含めた偶発症の予防を行うことを弱く推奨する。

(推奨度: 行うことを弱く推奨する 合意率: 100% (23/23) エビデンスの強さ: C)

解説

十二指腸非乳頭部表在性腫瘍に対する EMR や ESD による内視鏡治療時においては、術後潰瘍底に胆汁や膵液、腸液が曝露することによって術後に穿孔や出血などの偶発症を引き起こすリスクが高いと報告されている [1-3]。内視鏡治療時の偶発症予防として、種々の方法が報告されているが、それらの有用性については明らかになっていない。そこで、十二指腸非乳頭部表在性腫瘍に対する内視鏡治療時の偶発症予防が必要かという CQ に対して文献検索を行った。Pubmed: 83 編、Cochrane: 4 編、医中誌: 111 編が抽出され、1 次スクリーニング、2 次スクリーニングを経て、8 編の観察研究および症例集積が抽出された [4-11]。これら 8 編の報告から具体的な偶発症予防の方法とその成績について定性的システマチックレビューを行い、さらに対象との比較がなされていた 4 編を用いてその有効性について定量的システマチックレビューを行った [4-7]。

抽出された 8 編において偶発症予防の具体的な方法として、クリップ/糸付きクリップやエンドループ [4-7, 9]、Over-The-Scope Clip (OTSC) を用いた縫縮 [8, 9, 11]、あるいはポリグリコール酸 (PGA) シートによる被覆 [4, 7]、腹腔鏡補助による漿膜側からの補強(いわゆる D-LECS) [10] が報告されていた。これらの偶発症予防を行なった計 514 例の後出血率は 3.9% (0.0-15.8)、遅発性穿孔率は 1.8% (0.0-4.0) であった [4-11] (Table 1)。

次いで、対象との比較がなされていた 4 編について有効性を明らかにするために定量的システマチックレビューを行なった。これらの報告では偶発症予防の方法として、内視鏡的な粘膜縫縮あるいは PGA シートによる創部の被覆が行われていた。偶発症として後出血および遅発性穿孔の発生率をアウトカムとした。全体の偶発症発生率は縫縮を行った群で有意に低くリスク比は 0.19 (95%CI: 0.10-0.38, $P < 0.01$, $I^2 = 0\%$) であった。偶発症の内容別に見てみると、後出血は縫縮を行った群で有意に発生率が低くリスク比は 0.14 (95%CI: 0.06-0.33, $P < 0.01$, $I^2 = 0\%$) であった。遅発性穿孔は縫縮を行った群でリスク比は 0.39 (95%CI: 0.12-1.32, $P = 0.13$, $I^2 = 0\%$) であった。出版バイアスについては研究数が少ないため統計学的解析での評価は困難であった [12]。

過去の報告 [1-3] では、十二指腸 ESD 後の後出血の割合は 3.4-12%、遅発性穿孔の発生割合は 1.0-14.3% と報告されているが、今回のシステマチックレビューにおいては種々の偶発症予防を講じることで偶発症の発生が有意に減少していた。今回抽出された報告はいずれも後ろ向きの研究で、RCT などの質の高い研究は見出せなかったが、定量的システマチックレビューではそのリスクは約 84% 減少するという結果であった。一方で OTSC は 1 個 79,800 円、PGA シートではシー

ト自体が 16,400 円、同時に使用するフィブリン糊が 34,017 円と高額であり、フィブリン糊については献血由来の血液製剤であり、血液感染症のリスクは低いながらもある。しかしながら十二指腸内視鏡治療後の偶発症はひとたび生じると非常に重篤であり、益と害のバランスからは遅発性偶発症の予防策を講じることは推奨されると考えた。

以上より十二指腸 EMR, ESD 施行時に粘膜縫縮や PGA シートによる創部の被覆を含めた偶発症の予防を行うことを弱く推奨する。

TABLE 1

| | 方法 | 後出血 (%) | 遅発性穿孔 (%) |
|-----------------|--------------------------------|---------|-----------|
| Kato M [4] | クリップ/糸付きクリップ エンドループ、PGA シート | 1.6 | 2.3 |
| Hoteya S [5] | クリップ、エンドループ | 3.9 | 0 |
| Maruoka D [6] | クリップ | 0 | 0 |
| 細谷和也 [7] | クリップ、PGA シート | 3 | 4 |
| Tashima T [8] | OTSC | 6.3 | 2.1 |
| Mori H [9] | クリップ、OTSC | 15.8 | 0 |
| Ichikawa D [10] | LECS | 0 | 0 |
| 村元喬 [11] | OTSC | 5.4 | 0.9 |

参考文献

1. Jung JH, Choi KD, Ahn JY, Lee JH, Jung HY, Choi KS, et al. Endoscopic submucosal dissection for sessile, nonampullary duodenal adenomas. *Endoscopy* 2013; 45: 133-135.
2. Nonaka S, Oda I, Tada K, Mori G, Sato Y, Abe S, et al. Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors. *Endoscopy* 2015; 47: 129-135.
3. Yahagi N, Kato M, Ochiai Y, Maehata T, Sasaki M, Kiguchi Y, et al. Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal epithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 676-682.
4. Kato M, Ochiai Y, Fukuhara S, Maehata T, Sasaki M, Kiguchi Y, et al. Clinical impact of closure

of the mucosal defect after duodenal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2019; 89: 87–93.

5. Hoteya S, Furuhashi T, Takahito T, Fukuma Y, Suzuki Y, Kikuchi D, et al. Endoscopic Submucosal Dissection and Endoscopic Mucosal Resection for Non–Ampullary Superficial Duodenal Tumor. *Digestion.* 2017; 95: 36–42.
6. Maruoka D, Arai M, Kishimoto T, Inoue M, Nakagawa T, Watanabe Y, et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for nonampullary duodenal high–grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy.* 2013; 45: 138–141.
7. 細谷和也, 滝沢耕平, 角嶋直美, 川田登, 吉田将雄, 小野裕之. 抗血栓薬服用者における非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍に対する内視鏡的切除の考え方. *消化器内視鏡* 2018; 30: 1426–1433.
8. Tashima T, Ohata K, Sakai E, Misumi Y, Takita M, Minato Y, 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: 487–496.
9. Mori H, Ayaki M, Kobara H, Fujihara S, Nishiyama N, Matsunaga, et al. Suitable closure for post–duodenal endoscopic resection taking medical costs into consideration. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 5281–5286.
10. Ichikawa D, Komatsu S, Dohi O, Naito Y, Kosuga T, Kamada K, et al. Laparoscopic and endoscopic co–operative surgery for non–ampullary duodenal tumor. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 10424–10431.
11. 村元喬, 大園研, 港洋平, 里舘均, 松橋信行. 十二指腸上皮性非乳頭部腫瘍の治療を巡って (7) 偶発症予防対策: OTSC. *臨床消化器内科* 2018; 33: 1295–1306.
12. Tsutsumi K, Kato M, Kakushima N, Iguchi M, Yamamoto Y, Kanetaka K, 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.* 2020 (in press)

診断・内視鏡 CQ6-1: 内視鏡治療後に外科的治療を行う推奨基準は何か？

ステートメント

粘膜下層癌, 脈管侵襲症例では追加手術を行うことを弱く推奨する.

(推奨度: 行うことを弱く推奨する 合意率: 100% (23/23) エビデンスの強さ: C)

解説

十二指腸表在性腫瘍に対する内視鏡治療後の追加手術の要否については明確な基準がないのが現状である。そこで、内視鏡治療後に追加手術を要する病変とはという CQ に対して文献検索を行った。その結果、PubMed: 420 編、医中誌: 87 編、Cochrane: 10 編が抽出され、1 次スクリーニング、2 次スクリーニングを得て 7 編の観察研究及び症例集積が抽出された。これら 7 編の報告から定性的システムチック・レビューを行った [1-7]。

7 編のうち後ろ向き観察研究は 6 例、症例集積は 1 例であった。内視鏡治療は計 626 病変に対して、Polypectomy、EMR (EPMR)、ESD が行われた。胃がん治療ガイドラインでは内視鏡治療の根治性は局所の切除度とリンパ節転移の可能性という 2 つの要素によって規定されると記載されており、本 CQ においては局所再発率とリンパ節転移の可能性という観点から追加切除を要する病変についての評価を行うこととした。

内視鏡治療 7 編のシステムチック・レビューにおいて、局所再発率は 0 - 22.5% であった。SM 浸潤 10 例のうち 4 例では速やかに追加手術が行われ、2 例では局所再発を認め、残り 4 例では経過について言及されていなかった。また、分割切除率が高い報告では局所再発率が高い傾向が認められていた。以上より SM 浸潤癌、分割切除は局所再発のリスクファクターと考えられた。しかし、粘膜内病変への分割切除後の局所再発例では再度の内視鏡治療でほとんどは治療可能であり、良好な長期予後を認めている事から、嚴重な経過観察も検討されうると考えた。

7 編のうち内視鏡治療後のリンパ節転移のリスクを言及した報告はなかった。そのため十二指腸表在腫瘍のリンパ節転移の頻度について再度文献検索を行い、2000 年以降に報告された 5 編について検討を行った [8-12]。SM 癌 27 例中、リンパ節転移を認めたのは 6 例 (22%) であった。脈管侵襲においてはいずれの報告でも言及がないか、全て陰性であり評価は困難であった。しかし十二指腸腫瘍に対する手術症例のシステムチック・レビューにおいて脈管侵襲は予後不良因子 (HR 2.18, 95%CI 1.18-4.03) と報告されており、内視鏡治療においても脈管侵襲を認める症例では追加切除は検討すべきであると考え [13]。

今回の定性的システムチック・レビューでは、RCT など質の高い研究は認めず、後ろ向き観察研究もしくは症例集積のみであった。SM 癌では局所再発およびリンパ節転移のリスクが高い事から追加手術を推奨することとした。分割切除症例では局所再発率が高いものの、その後の内視鏡治療が有効で良好な予後を示すことから嚴重な経過観察も検討しうるとした。また、脈管侵襲については内視鏡治療後の報告が少なく断定はできないものの外科治療症例から想定し追加手術を推奨することとした。いずれも内視鏡治療後の報告は少数であるため今後の症例集積が望まれる。

参考文献

1. Valerii G, Tringali A, et al. Endoscopic mucosal resection of non-ampullary sporadic duodenal adenomas: a retrospective analysis with long-term follow-up. *Scand J Gastroenterology* , 2018, Vol 53, No 4, 490-494.
2. Matsumoto S, Yoshida Y, Selection of appropriate endoscopic therapies for duodenal tumors: an open-label study, single-center experience. *Int J Surg*, 2014 ; 20(26) : 8624-8630.
3. Hoteya S, Yahagi N, 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-E7.
4. Sohn JW, Jeon SW, et al. Endoscopic resection of duodenal neoplasms: a single-center study. *Surg Endosc*(2010), 24, 3195-3200.
5. 野中 哲, 小田 一郎, 他, 十二指腸腫瘍に対する内視鏡切除の治療成績 非乳頭部の腺腫・がんにおいて. *Progress of Digestive Endoscopy*. Vol.87 No. 1(2015).
6. Tomizawa Y, Ginsberg GG. Clinical outcome of EMR of sporadic, nonampullary, duodenal adenomas: a 10-year retrospective. *Gastrointest Endosc* 87: 1270-1278, 2018.
7. Hara Y, Goda K, Dobashi A, Ohya TR, Kato M, Sumiyama K, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopically treated superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *World J Gastroenterol* 25: 707-718, 2019.
8. Sarela AI, Brennan MF, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: importance of accurate lymph node staging and similarity in outcome to gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 11: 380-386, 2004.
9. Kakushima N, Ono H, et al. Method and timing of resection of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc* 26 (Suppl 2): 35-40, 2014.
10. Poultsides GA, Huang LC, et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Ann Surg Oncol* 19: 1928-1935, 2012.
11. Kato Y, Takahashi S, et al: Surgical procedure depending on the depth of tumor invasion in duodenal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 44: 224-231, 2014.
12. Sakamoto T, Saiura A, et al. Optimal Lymphadenectomy for Duodenal Adenocarcinoma: Does the Number Alone Matter? *Ann Surg Oncol* 24: 3368-3375, 2017.
13. Li D, Si X, et al. Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: A systematic review. *Asian Journal of Surgery* (2019) 42, 46-52.

診断・内視鏡 CQ6-2:内視鏡治療後局所再発ならびに異時性多発の早期発見のために、内視鏡によるサーベイランスは推奨されるか？

ステートメント

内視鏡治療後局所再発の早期発見のために内視鏡によるサーベイランスは、行うことを弱く推奨する。

(推奨度:行うことを弱く推奨する 合意率:100%(24/24) エビデンスの強さ:C)

解説

十二指腸表在性腫瘍に対する内視鏡治療後の再発形式には局所再発と異時性再発に分けられる。これら再発病変の内視鏡によるサーベイランスの実施の要否やその方法については明確な基準がないのが現状である。そこで、家族性大腸腺腫症を除いた十二指腸表在性腫瘍に対する内視鏡治療後のサーベイランスが局所ならびに異時性再発の早期発見に有用かという CQ に対して文献検索を行った。その結果、PubMed: 264 編、医中誌: 67 編、Cochrane: 5 編が抽出され、1 次スクリーニングで 29 編が抽出された。2 次スクリーニングにおいて 50 例以上の症例を含み、経過観察期間が 18 ヶ月以上であった 7 編の研究を抽出し、定性的システマチック・レビューを行った[1-7]。

7 編はすべて後ろ向き観察研究で、4 編が本邦、3 編がヨーロッパおよびオセアニアからの報告であった。内視鏡治療方法は、Polypectomy、EMR (EPMR)、ESD があり、平均フォローアップ期間は 18.8 - 60.2 か月であった。いずれの研究も局所再発について検討されており、異時性再発に関する研究は認めなかった。内視鏡治療後のサーベイランス時期については、多くは半年から1年後に初回の内視鏡を行い、再発がなければその後年 1 回の内視鏡でのフォローアップが行われていた。局所再発率は 0 - 27.3%で、5%以下の低い報告と 20%以上と高い報告に2極化していた。これら研究を一括切除の可否で検討すると、再発率の高い報告ではすべて分割切除率が高くなっていた(表1)。発見された局所再発病変の治療について、外科切除を要したものは全体の 0.6% (4/676)で、ほとんどは再度の内視鏡治療で治療可能であった。また、再発病変による死亡報告は認めなかった。サーベイランスに関するコストについては Klein ら[7]によって報告されており、十二指腸腫瘍に対して外科的治療を行う場合と比較し、サーベイランスを含めた内視鏡治療の方が優位に安価であった(\$ 11 093 vs. \$ 19 358, P < 0.001)。

今回の定性的システマチック・レビューでは、決められたサーベイランスの方法に則った前向き研究など質の高い研究は認められず、後ろ向きの研究のみであり、異時性多発病変の発見ならびにサーベイランスの間隔、期間についてのエビデンスは見出せなかった。サーベイランスにより発見された局所再発病変のほとんどが内視鏡的にコントロールされ、原病死は認めなかったこと、一方でサーベイランスのコストは手術を行うより安く、内視鏡の偶発症による死亡率は 0.001% [8]と低かったことなどから益と害のバランスを考えると内視鏡治療後に局所再発の発見目的に内視鏡によるサーベイランスを行うことは有益であると考えられる。また分割切除となった病変におい

では再発率が高く報告されており、特にサーベイランスを行うことが望まれる。

以上から、推奨文は「内視鏡治療後局所再発の早期発見のために内視鏡によるサーベイランスは、行うことを弱く推奨する」とした。

参考文献

1. Hoteya S, Furuhashi T, Takahito T, Fukuma Y, Suzuki Y, Kikuchi D, et al. Endoscopic Submucosal Dissection and Endoscopic Mucosal Resection for Non-Ampullary Superficial Duodenal Tumor. *Digestion* 95: 36-42, 2017.
2. Hara Y, Goda K, Dobashi A, Ohya TR, Kato M, Sumiyama K, et al. Short- and long-term outcomes of endoscopically treated superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *World J Gastroenterol* 25: 707-718, 2019.
3. Nonaka S, Oda I, Tada K, Mori G, Sato Y, Abe S, et al. Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors. *Endoscopy* 47: 129-35, 2015.
4. Valerii G, Tringali A, Landi R, Boškoski I, Familiari P, Bizzotto A, et al. Endoscopic mucosal resection of non-ampullary sporadic duodenal adenomas: a retrospective analysis with long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol* 53: 490-494, 2018.
5. Tomizawa Y, Ginsberg GG. Clinical outcome of EMR of sporadic, nonampullary, duodenal adenomas: a 10-year retrospective. *Gastrointest Endosc* 87: 1270-1278, 2018.
6. Valli PV, Mertens JC, Sonnenberg A, Bauerfeind P. Nonampullary Duodenal Adenomas Rarely Recur after Complete Endoscopic Resection: A Swiss Experience Including a Literature Review. *Digestion* 96: 149-157, 2017.
7. Klein A, Ahlenstiel G, Tate DJ, Burgess N, Richardson A, Pang T, et al. Endoscopic resection of large duodenal and papillary lateral spreading lesions is clinically and economically advantageous compared with surgery. *Endoscopy* 49: 659-667, 2017.
8. 古田隆久, 加藤元嗣, 伊藤透, 他. 消化器内視鏡関連の偶発症に関する第6回全国調査報告 2008年~2012年までの5年間. *Gastroenterological Endoscopy* 58: 1466-1491, 2016.

外科治療 CQ1: 十二指腸癌に対する外科的治療においてリンパ節郭清は推奨されるか？

ステートメント

十二指腸癌に対する外科的治療において、リンパ節郭清を行うことを弱く推奨する。ただし、粘膜内病変ではリンパ節郭清を省略できる可能性がある。

(推奨度: 行うことを弱く推奨する 合意率: 行うことを弱く推奨する 96% (23/24), 推奨無し 4% (1/24) エビデンスの強さ: D)

解説

これまでの十二指腸癌における後方視的研究においては、リンパ節転移陽性症例は有意に予後不良とされている(1-4)。Meijer らはメタ解析により N(+)³¹⁰ 例と N(-)³⁴⁴ 例との予後を比較検討し、リンパ節転移陽性は有意に予後不良としている(5 年生存率: 21% vs 65%、オッズ比: 0.17、 $p < 0.0001$)。また、多変量解析によると、進行度、組織学的分化度、脈管浸潤とともにリンパ節転移は独立した予後因子であるとの報告も数多くなされている(3, 5-8)。

十二指腸における腫瘍の局在別のリンパ節転移頻度を検討した報告は多くはないが、第 I 部では幽門下領域リンパ節(No.6)と臍頭後部領域リンパ節(No.13)が、第 II 部では臍頭後部領域リンパ節(No.13)や臍頭前部領域リンパ節(No.17)がセンチネルリンパ節と考えられ(9)、第 IV 部のリンパ流は下臍十二指腸動脈と上部空腸動脈から上腸間膜動脈周囲のリンパ系へ流入するであろうことが推測されている(10)。Kato らの 35 名の十二指腸癌切除例に関する報告では、リンパ節転移頻度は幽門下: 4 (11.4%)、門脈背側: 2 (5.7%)、総肝動脈周囲: 3 (8.6%)、臍頭部後部: 6 (17.1%)、臍頭部前部: 8 (22.9%)、SMA 周囲: 2 (5.7%)、大動脈周囲: 2 (5.7%) であった(3)。Sakamoto らの報告では、十二指腸癌の局在に関わらず No.13/14 リンパ節は転移頻度を認め、一方、No.5/6 リンパ節転移は第 I/II 部に局在した場合には認め、第 III/IV 部の十二指腸癌では転移は認めなかったことから、局在によるリンパ節転移の好発部位が異なる可能性はある(8)。一方、腫瘍深達度とリンパ節転移との関係に関する検討では、阿部らの報告では T1b(SM)癌のリンパ節転移率は 5-11% であり、T2(MP)以深ではさらにその頻度が高くなるとしている(MP: 44%、SS: 41%、SE/SI: 73%)。また、T1a(M)病変においてはリンパ節転移を認めないとの報告が多い(11-15)。

以上の検討より、病変が T1b(SM)以深であれば、第 I-IV 部、十二指腸のどの局在に存在しても周辺リンパ節郭清をとまなう術式、例えば臍頭十二指腸切除術などが適用され得ると考えられる。外科的治療の適応とされ T1a(M)病変と判断された場合のみ、病変の局在により幽門側胃切除術、十二指腸部分切除術などの縮小手術が考慮されてもよいと考えられる。

しかし上述の報告はリンパ節転移の有無・頻度を示しているのみであり、外科的治療におけるリンパ節郭清の是非、至適郭清範囲を示した報告はまったく存在しない。さらに、腫瘍の局在部位の多くが第 II 部であり、第 III/IV 部の症例が極めて少ないことにも注意を要する。したがって、この CQ に対する明確なエビデンスは十分でないと言わざるを得ないが、安全に切除できる範囲での

周辺リンパ節郭清は考慮してもよいと考えられる。

十二指腸癌に対する外科的治療におけるリンパ節郭清にともなう合併症に関する報告はなく、したがって益と害のバランスを検討するエビデンスは存在しない。また、患者の価値観・希望について記載のある報告もない。一方、コスト評価については、リンパ節郭清をともなう外科的治療は保険適用範囲内の治療方法であり、問題ないものと判断される。臨床適応性については、重要臓器機能が保持されているか、performance status が保たれているかなどが考慮されるが、今後はこれらについての適応も検証が必要である。

明日への提言：これまでの報告は単施設あるいはメタ解析によるリンパ節転移の有無・頻度を検討した後方視的研究しかなく、リンパ節郭清の意義や至適リンパ節郭清範囲を検討した報告、前向き研究は皆無である。つまり、十二指腸癌に対する外科的治療において、リンパ節郭清を行うことが予後延長に寄与するというエビデンスはない。しかしリンパ節郭清の是非を評価する前向き比較試験は、現状では症例数および倫理的観点から立案は困難である。今後、全国調査などの大規模研究の結果が待たれるところである。

参考文献

1. 菅原 元, 山口 晃弘, 磯谷 正敏, et al. 原発性十二指腸癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌 34(8):1283-1288, 2001
2. 猪瀬 悟史, 土屋 嘉昭, 野村 達也, 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. 日消外会誌 43(2):135-140, 2010
3. Yuichiro Kato, Shinichiro Takahashi, Takahiro Kinoshita, et al. Surgical procedure depending on the depth of tumor invasion in the duodenal cancer. Jpn J Clin Oncol 44(3):224-231, 2014
4. Laura L. Meijer, Anna J. Alberga, Jacob K. de Bakker, et al. Ann Surg Oncol 25:2681-2692, 2018
5. Faisal G. Bakeen, Michel M. Murr, Michael G. Sarr, et al. What prognostic factors important in duodenal adenocarcinoma? Arch Surg 2000; 135:635-642
6. Hyung Geun Lee, Dong Do You, Kwang Yeol Paik, et al. Prognostic factors for primary duodenal adenocarcinoma. World J Surg 32:2246-2252, 2008
7. Qing-Long Jiang, Xiang-Hui Huang, Ying-Tai Chen, et al. Prognostic factors and clinical characteristics of patients with primary duodenal adenocarcinoma: A single-center experience from China. BioMed Research International Volume 2016
8. Taro Sakamoto, Akio Saiura, Yoshihiro Ono, et al. Optimal lymphadenectomy for duodenal adenocarcinoma: Does the number alone matter? Ann Surg Oncol 24:3368-3375, 2017
9. Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, et al. Sentinel node navigation surgery for early malignant tumor of the duodenum. Jikeikai Med J 56:11-17, 2009
10. 水間 正道, 石山 秀一, 山内 淳一郎, et al. 十二指腸第 4 部に発生した原発性十二指腸

癌の4切除例の検討. 日消外会誌 44:684-691, 2011

11. 長谷 祐治, 近藤 高志, 前川 武男, et al. 原発性十二指腸癌の1例. 日消外会誌 22:127-130, 1989
12. 川口 満宏, 木場 文男, 白坂 千秋, et al. 早期十二指腸癌の1例. 日消外会誌 23:293, 1990
13. 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 4: 429-434, 1994.
14. 西和田 敏, 渡辺 明彦, 西口 由希子, et al. 原発性十二指腸癌の切除例の検討. 県奈病医誌 17: 9-13, 2013
15. 阿部 展次, 吉本 恵理, 小島 洋平, et al. 原発性十二指腸癌に対する外科治療. 消化器内視鏡 Vol. 27 No. 7 2015

外科治療 CQ2: 深達度や占拠部位を考慮し、臍頭十二指腸切除術以外の術式を行うことは推奨されるか？

ステートメント

粘膜下層以深の十二指腸癌では、臍頭十二指腸切除術以外の術式を行わないことを弱く推奨する。

(推奨度: 行わないことを弱く推奨する 合意率: 行わないことを弱く推奨する 79%(19/24), 推奨無し 11%(5/24) エビデンスの強さ: C)

解説

十二指腸癌は病変の深達度が粘膜内ではリンパ節転移を認めず、粘膜下層以深では 5.3-57%と報告されている(7,9)。十二指腸癌に対する PD と十二指腸局所切除(臍温存十二指腸切除や十二指腸部分切除を含む)の予後や術後合併症を深達度や占居部位に応じて十分な症例数で比較した研究は存在しない。したがって、粘膜下層以深の十二指腸癌に対しては、腫瘍因子を考慮すると PD が現時点での標準術式として提案される。

しかしながら、いくつかの症例集積研究において十二指腸癌に対する PD と十二指腸局所切除の術後 5 年生存率は同程度で [1-8]、手術死亡や臍液瘻などの術後合併症の発生率は PD において高い傾向にあると報告されている[1-2, 9-12]。これらの手術成績やリンパ節転移頻度を考慮すると、粘膜内癌であれば占居部位に関わらず、リンパ節郭清を伴わない十二指腸局所切除(内視鏡治療を含む)の選択が可能である。ただし、下行部の病変では臍管や胆管の再建を必要とする場合があり、局所切除の適応は慎重に決められるべきである。

また、十二指腸の水平部や上行部の癌では領域外リンパ節への転移を認めなかったとする報告もあり[7]、占居部位ごとにリンパ節転移の好発部位が異なる可能性がある。さらに十二指腸癌に対する PD の有効性や安全性も十分に確立しているとはいえないため、粘膜下層以深の十二指腸癌に対しても腫瘍因子や患者因子を十分に考慮し、腫瘍近傍のリンパ節郭清を伴う十二指腸局所切除などの PD 以外の術式を選択することが妥当な場合もありえる。

参考文献

1. Bakaeen FG, et al. (2000) What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? Arch Surg. 135: 635-641.
2. Cloyd JM, et al. (2015) Does the extent of resection impact survival for duodenal adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases. Ann Surg Oncol. 22: 573-580.
3. Kato Y, et al. (2014) Surgical procedure depending on the depth of tumor invasion in duodenal cancer. Jpn J Clin Oncol. 44: 224-231.
4. Meijer LL, et al. (2018) Outcomes and Treatment Options for Duodenal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Surg Oncol. 25: 2681-2692.
5. Onkendi EO, et al. (2012) 15-year experience with surgical treatment of duodenal carcinoma:

a comparison of periampullary and extra-ampullary duodenal carcinomas. *J Gastrointest Surg.* 16: 682–691.

6. Jiang QL, et al. (2016) Prognostic Factors and Clinical Characteristics of Patients with Primary Duodenal Adenocarcinoma: A Single-Center Experience from China. *Biomed Res Int.* 2016: 6491049.
7. Sakamoto T, et al. (2017) Optimal Lymphadenectomy for Duodenal Adenocarcinoma: Does the Number Alone Matter? *Ann Surg Oncol.* 24: 3368–3375. (CQ1 文献)
8. Debang Li, et al. (2019) Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: A systematic review. *Asian J Surg.* 42: 46–52.
9. (CQ1 文献)
10. Lee CHA, et al. (2018) Surgical outcomes for duodenal adenoma and adenocarcinoma: a multicentre study in Australia and the United Kingdom. *ANZ J Surg.* 88: 157–161.
11. Sohn TA, et al. (1998) Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg.* 2: 79–87.
12. Kohga A, et al. (2017) Surgical Strategy for T1 Duodenal or Ampullary Carcinoma According to the Depth of Tumor Invasion. *Anticancer Res.* 37: 5277–5283.
13. Adriano T, et al. (2003) Adenocarcinoma of the third and fourth portions of the duodenum: results of surgical treatment. *Arch Surg.* 138: 80–85.

外科治療 CQ3:十二指腸癌外科切除後の再発診断にはどのようなフォローアップが推奨されるか？

ステートメント

十二指腸癌外科切除後は遠隔転移や局所再発の診断のために各種画像検査による慎重な経過観察を行うことを弱く推奨する。

(推奨度: 行うことを弱く推奨する 合意率: 100% (24/24) エビデンスの強さ: C)

解説

十二指腸癌の外科的切除後の予後を検証したシステマティックレビュー及び後ろ向きコホート研究による報告では、術後の5年全生存率は0-71%と幅広く[1-6]、切除後の生存期間は明らかでない。切除後のフォローアップに関する研究報告はなく、至適なフォローアップ期間や検査間隔、検査方法は不明である。一方で術後の再発部位として遠隔転移(肝臓、肺)や局所再発が報告されている[7-10]。このため術後再発の診断として血液検査に加え、腹部や胸部CT検査、腹部超音波検査が適切である可能性がある。他の消化器癌ガイドラインでは再発を早期に発見し治療することを目的に術後の経過観察を行うことが推奨されている。再発十二指腸癌に対する化学療法の意味は他項に譲るが、切除後再発の早期診断と再発後の予後の関連は明らかではないため、十二指腸癌の再発を早期に発見し治療することで予後の改善に寄与するかは不明である。一方で、経過観察に関わる(被曝量や費用対効果を含む)不利益を論じたものもない。

以上より、他の消化器癌における定期的なフォローアップを行うことによる再発の早期診断がその後の適切な治療につながるという考えに基づいて、個々の症例や施設の実情に応じた慎重なフォローアップを行うことを提案する。

参考文献

1. Li D, Si X, Wan T, Zhou Y. Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: A systematic review. *Asian J Surg*. 2019 Jan;42(1):46-52. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.04.005. Epub 2018 May 24. PubMed PMID: 29802028.
2. Meijer LL, Alberga AJ, de Bakker JK, van der Vliet HJ, Le Large TYS, van Grieken NCT, de Vries R, Daams F, Zonderhuis BM, Kazemier G. Outcomes and Treatment Options for Duodenal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2018 Sep;25(9):2681-2692. doi: 10.1245/s10434-018-6567-6. Epub 2018 Jun 26. PubMed PMID: 29946997; PubMed Central PMCID: PMC6097725.
3. Poultides GA, Huang LC, Cameron JL, Tuli R, Lan L, Hruban RH, Pawlik TM, Herman JM, Edil BH, Ahuja N, Choti MA, Wolfgang CL, Schulick RD. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19(6):1928-35. doi: 10.1245/s10434-011-2168-3. Epub 2011 Dec 14. PubMed PMID:

22167476; PubMed Central PMCID: PMC3663711.

4. He J, Ahuja N, Makary MA, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB (Oxford)*. 2014 Jan;16(1):83–90. doi: 10.1111/hpb.12078. Epub 2013 Mar 8. PubMed PMID: 23472829; PubMed Central PMCID: PMC3892319.
5. Zenali M, Overman MJ, Rashid A, Broaddus RB, Wang H, Katz MH, Fleming JB, Abbruzzese JL, Wang H. Clinicopathologic features and prognosis of duodenal adenocarcinoma and comparison with ampullary and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2013 Dec;44(12):2792–8. doi: 10.1016/j.humpath.2013.07.030. Epub 2013 Oct 15. PubMed PMID: 24139211; PubMed Central PMCID: PMC4378233.
6. Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG, Chino JP, Clough RW, Bendell JC, Tyler DS, Hurwitz HI, Morse MA, Clary BM, Pappas TN, Czito BG. Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Dec 1;69(5):1436–41. Epub 2007 Aug 6. PubMed PMID: 17689032.
7. Kim MJ, Choi SB, Han HJ, Park PJ, Kim WB, Song TJ, Suh SO, Choi SY. Clinicopathological analysis and survival outcome of duodenal adenocarcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2014 May;30(5):254–9. doi: 10.1016/j.kjms.2013.12.006. Epub 2014 Jan 17. PubMed PMID: 24751389.
8. Cecchini S, Correa-Gallego C, Desphande V, Ligorio M, Dursun A, Wargo J, Fernández-del Castillo C, Warshaw AL, Ferrone CR. Superior prognostic importance of perineural invasion vs. lymph node involvement after curative resection of duodenal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2012 Jan;16(1):113–20; discussion 120. doi: 10.1007/s11605-011-1704-6. Epub 2011 Oct 18. PubMed PMID: 22005894.
9. Solaini L, Jamieson NB, Metcalfe M, Abu Hilal M, Soonawalla Z, Davidson BR, McKay C, Kocher HM; UK Duodenal Cancer Study Group. Outcome after surgical resection for duodenal adenocarcinoma in the UK. *Br J Surg*. 2015 May;102(6):676–81. doi: 10.1002/bjs.9791. Epub 2015 Mar 16. PubMed PMID: 25776995.
10. Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, Farnell MB, Nagorney DM, Donohue JH, Kendrick ML, Reid-Lombardo KM, Harmsen WS, Que FG. 15-year experience with surgical treatment of duodenal carcinoma: a comparison of periampullary and extra-ampullary duodenal carcinomas. *J Gastrointest Surg*. 2012 Apr;16(4):682–91. doi: 10.1007/s11605-011-1808-z. Epub 2012 Feb 17. PubMed PMID: 22350721.

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

ステートメント

消化管吻合術や内視鏡ステント挿入は、有効性が期待できる場合は行うことを弱く推奨する。

(推奨度:行うことを弱く推奨する 合意率:100%(24/24) エビデンスの強さ:D)

解説

消化管吻合術などの緩和的治療となった十二指腸癌の予後に関する2編のシステマティックレビューにて、Meijer[1]らは5年生存率1%、生存期間中央値8ヶ月、Li[2]らはそれぞれ2.5%、7ヶ月と報告している。しかしこれらの報告による緩和的治療群には、十二指腸閉塞に対する消化管吻合術などの緩和的手術が行われた症例とともに、試験開腹のみの症例や、根治目的の切除の結果、非治癒 R1/2 切除となった症例が含まれている。そこで消化管吻合術の効果と、緩和手術として胃空腸バイパス手術が行われた症例のみで検討した。7編の観察研究[3-9]によると、5年生存率0-15%、生存期間中央値7-12ヶ月と、生存に対する効果は不明であった。したがって生存に関して切除不能十二指腸癌に対する胃空腸バイパス手術を積極的に推奨するエビデンスは認めなかった。

近年、胃十二指腸閉塞に対する内視鏡的ステント挿入術のQOL改善に関する有効性が多く報告されている。十二指腸癌を含む悪性胃十二指腸閉塞症例に対する消化管ステント挿入術では、16編の後ろ向きの検討[10-25]があり、手技成功率は89.7~100%、入院期間中央値は2~12.5日、開存期間中央値は51.5~270日と報告されている。合併症としては、migration や腫瘍の overgrowth や ingrowth による閉塞があり、頻度は0~34.7%であった。生存期間中央値は52~131日と報告されているが、対象に胃や胆膵などのさまざまな領域の癌が多く含まれるためと考えられた。

外科的胃空腸バイパス手術と内視鏡的ステント挿入術は、経口摂取の回復や、QOLの改善に加えて、化学療法や化学放射線療法を享受出来ることによる生存期間の延長が期待されるが、現在まで切除不能十二指腸癌を対象として、これらのアウトカムを詳細に評価した報告はない。

十二指腸癌を含む悪性胃十二指腸閉塞症例に対する内視鏡的ステント挿入術と、胃空腸バイパス手術などの緩和的手術の比較試験として、3編の前向き試験[26-28]と、3編のメタアナリシス[29-31]、1編のディシジョンアナリシス[32]がある。

これらによると、内視鏡的ステント挿入術が、合併症発生、経口摂取再開までの期間、在院期間などの点において優れていた。なおこれらの比較試験では、対象に十二指腸以外の胆膵臓領域の癌が多く含まれていることに留意すべきである。また、重要臓器機能が保持されているか、performance status が保たれているかなども考慮した検証が今後必要である。

今回のレビューでは、QOL改善やその後の薬物療法により生存期間延長などを有効性として包括したが、このCQに対する明確なエビデンスは十分でないと言わざるを得ず、推奨なしという案

も検討された。しかし実臨床をもとにガイドライン作成委員の意見を反映し、“弱く推奨”とのコンセンサスを得た。

以上から、閉塞症状を伴う切除不能十二指腸癌に対する消化管吻合術や内視鏡的ステント挿入は、有効性が期待できる場合は、行うことを弱く推奨するとした。

参考文献

1. 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: 2681–2692.
2. Li D, Si X, Wan T, Zhou Y. Outcomes of surgical resection for primary duodenal ____: A systematic review. *Asian J Surg* 2019; 42: 46–52.
3. 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: 6491049.
4. 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: 682–691.
5. Kawahira H, Miura F, Saigo K et al. Survival predictors of patients with primary duodenal adenocarcinoma. *Int Surg* 2011; 96: 111–116.
6. Lee HG, You DD, Paik KY et al. Prognostic factors for primary duodenal adenocarcinoma. *World J Surg* 2008; 32: 2246–2252.
7. Tocchi A, Mazzone G, Puma F et al. Adenocarcinoma of the third and fourth portions of the duodenum: results of surgical treatment. *Arch Surg* 2003; 138: 80–85.
8. Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D et al. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg* 2000; 179: 37–41.
9. Scott-Coombes DM, Williamson RC. Surgical treatment of primary duodenal carcinoma: a personal series. *Br J Surg* 1994; 81: 1472–1474.
10. Kumar V, Ghoshal UC, Mohindra S, Saraswat VA. Palliation of malignant gastroduodenal obstruction with self-expandable metal stent using side- and forward-viewing endoscope: Feasibility and outcome. *JGH Open* 2019; 3: 65–70.
11. Jung K, Ahn JY, Jung HY et al. Outcomes of endoscopically inserted self-expandable metal stents in malignancy according to the type of stent and the site of obstruction. *Surg Endosc* 2016; 30: 4001–4010.
12. Chiu KW, Razack A, Maraveyas A. Self-expandable metal stent placement for malignant duodenal obstruction distal to the bulb. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1466–1472.
13. Kim JW, Jeong JB, Lee KL et al. Comparison between uncovered and covered self-expandable

metal stent placement in malignant duodenal obstruction. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1580–1587.

14. Lim SG, Kim JH, Lee KM et al. Conformable covered versus uncovered self-expandable metallic stents for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a randomized prospective study. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 603–608.
15. Ding NS, Alexander S, Swan MP et al. Gastroduodenal outlet obstruction and palliative self-expandable metal stenting: a dual-centre experience. *J Oncol* 2013; 2013: 167851.
16. Ahn HS, Hong SJ, Moon JH et al. Uncovered self-expandable metallic stent placement as a first-line palliative therapy in unresectable malignant duodenal obstruction. *J Dig Dis* 2012; 13: 628–633.
17. Canena JM, Lagos AC, Marques IN et al. Oral intake throughout the patients' lives after palliative metallic stent placement for malignant gastroduodenal obstruction: a retrospective multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 747–755.
18. Costamagna G, Tringali A, Spicak J et al. Treatment of malignant gastroduodenal obstruction with a nitinol self-expanding metal stent: an international prospective multicentre registry. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 37–43.
19. Shaw JM, Bornman PC, Krige JE et al. Self-expanding metal stents as an alternative to surgical bypass for malignant gastric outlet obstruction. *Br J Surg* 2010; 97: 872–876.
20. Lee KM, Choi SJ, Shin SJ et al. Palliative treatment of malignant gastroduodenal obstruction with metallic stent: prospective comparison of covered and uncovered stents. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 846–852.
21. Gutzeit A, Binkert CA, Schoch E et al. Malignant gastroduodenal obstruction: treatment with self-expanding uncovered wallstent. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32: 97–105.
22. Seo EH, Jung MK, Park MJ et al. Covered expandable nitinol stents for malignant gastroduodenal obstructions. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 1056–1062.
23. Kim JH, Song HY, Shin JH et al. Metallic stent placement in the palliative treatment of malignant gastroduodenal obstructions: prospective evaluation of results and factors influencing outcome in 213 patients. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 256–264.
24. Lowe AS, Beckett CG, Jowett S et al. Self-expandable metal stent placement for the palliation of malignant gastroduodenal obstruction: experience in a large, single, UK centre. *Clin Radiol* 2007; 62: 738–744.
25. Kim JH, Yoo BM, Lee KJ et al. Self-expanding coil stent with a long delivery system for palliation of unresectable malignant gastric outlet obstruction: a prospective study. *Endoscopy* 2001; 33: 838–842.
26. Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooft JE et al. Surgical gastrojejunostomy or endoscopic stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study):

a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 490–499.

27. Espinel J, Sanz O, Vivas S et al. Malignant gastrointestinal obstruction: endoscopic stenting versus surgical palliation. *Surg Endosc* 2006; 20: 1083–1087.
28. Johnsson E, Thune A, Liedman B. Palliation of malignant gastroduodenal obstruction with open surgical bypass or endoscopic stenting: clinical outcome and health economic evaluation. *World J Surg* 2004; 28: 812–817.
29. Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, Kanamiya Y. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J Gastroenterol* 2007; 42: 283–290.
30. Jeurnink SM, van Eijck CH, Steyerberg EW et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 18.
31. Dormann A, Meisner S, Verin N, Wenk Lang A. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy* 2004; 36: 543–550.
32. Siddiqui A, Spechler SJ, Huerta S. Surgical bypass versus endoscopic stenting for malignant gastroduodenal obstruction: a decision analysis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 276–281.
33. Oyasiji T, Alosi J, Tan W et al. Duodenal Adenocarcinoma: Profile and Predictors of Survival Outcomes. *Am Surg* 2015; 81: 1125–1133.

薬物療法 CQ1: 切除可能十二指腸癌を含む小腸癌に周術期補助療法を行うことは推奨されるか？

ステートメント

切除可能小腸癌に対する術後補助療法を行わないことを弱く推奨する。

(推奨度: 行わないことを弱く推奨する 合意率: 行わないことを弱く推奨する 96% (22/23), 推奨無し 4% (1/23) エビデンスの強さ: D)

解説

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed: 619 編、Cochrane: 18 編、医中誌: 763 編が抽出され、それ以外に 1 編の論文が追加された。1 次スクリーニングで 36 編の論文が、2 次スクリーニングで 17 編の論文が抽出された。

切除可能十二指腸癌を含む小腸癌を対象として、手術単独と周術期補助療法を比較したランダム化比較試験は存在しない。抽出された 17 編の論文はいずれも、単/多施設の治療例または NCD データを用いた、後ろ向きの手術単独例と周術期補助療法施行例の治療成績の比較であり、術前補助療法に関する該当論文は抽出されなかった。

10 編 [1-3, 7, 8, 11, 13-15, 17] が十二指腸癌のみを、6 編 [4-6, 10, 12, 16] が十二指腸癌を含む小腸癌を、1 編 [9] が小腸癌のみが対象となっていた。うち 3 編 [4, 9, 10] において術後補助療法による全生存期間の延長が認められたものの、残りの 14 編については「術後補助療法は全生存期間延長に寄与しない」と結論づけられていた。補助療法による全生存期間の延長を示したもののうち十分なサンプル数で検討されているものは 1 編のみであり、米国の NCD データベースを用い 2000 例以上を対象とした propensity score-matched analysis [10] において術後補助化学療法の有用性が示されており、特にステージ III 症例における有用性が高い(十二指腸原発; HR: 0.71, 95%CI: 0.57-0.88, $p=0.002$ 、小腸原発; HR: 0.70, 95%CI: 0.55-0.89, $p=0.003$)と結論付けている。

しかしながら、3 編ある meta-analysis の論文 [13, 16, 17] では、いずれも「補助療法は生存期間の延長に寄与しない」という結論になっている。上記の結果のバラツキについては、後ろ向き研究であるため対象患者における selection bias が存在すること、周術期治療の内容については化学療法/放射線療法/化学放射線療法と報告毎にバラツキが大きく、また採用している化学療法レジメンも報告毎に大きく異なっていたことが影響していると考えられ、本 CQ に対する答えを得るには、統一した治療レジメンを用いてのランダム化比較試験の実施が必要である。

現在、希少がんの治療開発を目的に組織された団体である International Rare Cancer Initiatives で、英国の Cancer Research UK が中心となって実施している BALLAD trial が進行中であり、ステージ I-III の治療切除小腸癌を対象として、無病生存期間における、①手術単独に対する術後化学療法の優越性、ならびに②術後フルオロピリミジン療法に対する術後フルオロピリミジン+オキサリプラチン療法の優越性、を検証することを目的としている。本邦でも、上記 BALLAD trial の

parallel study として、手術単独に対する術後カペシタビン+オキサリプラチン療法の優越性を検証する臨床試験(JCOG1502C; J-BALLAD 試験)が進行中であり、その結果が待たれる。

参考文献

1. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, Pitt HA, Kaufman HS, Hruban RH, Yeo CJ. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg* 1998; 2: 79-87.
2. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM, Farley DR, van Heerden JA, Wiersema LM, Schleck CD, Donohue JH. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg* 2000; 135: 635-41.
3. Swartz MJ, Hughes MA, Frassica DA, Herman J, Yeo CJ, Riall TS, Lillemoe KD, Cameron JL, Donehower RC, Laheru DA, Hruban RH, Abrams RA. Adjuvant concurrent chemoradiation for node-positive adenocarcinoma of the duodenum. *Arch Surg* 2007; 142: 285-8.
4. Moon YW, Rha SY, Shin SJ, Chang H, Shim HS, Roh JK. Adenocarcinoma of the small bowel at a single Korean institute: management and prognosticators. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 387-94.
5. Overman MJ, Kopetz S, Lin E, Abbruzzese JL, Wolff RA. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine? *Acta Oncol* 2010; 49: 474-9.
6. Koo DH, Yun SC, Hong YS, Ryu MH, Lee JL, Chang HM, Kang YK, Kim SC, Han DJ, Lee YJ, Kim TW. Adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma after curative surgery. *Oncology*. 2011; 80: 208-13.
7. Kim K, Chie EK, Jang JY, Kim SW, Oh DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ, Ha SW. Role of adjuvant chemoradiotherapy for duodenal cancer: a single center experience. *Am J Clin Oncol*. 2012; 35: 533-6.
8. Poultides GA, Huang LC, Cameron JL, Tuli R, Lan L, Hruban RH, Pawlik TM, Herman JM, Edil BH, Ahuja N, Choti MA, Wolfgang CL, Schulick RD. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 1928-35.
9. Young JI, Mongoue-Tchokote S, Wieghard N, Mori M, Vaccaro GM, Sheppard BC, Tsikitis VL. Treatment and Survival of Small-bowel Adenocarcinoma in the United States: A Comparison With Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2016; 59: 306-15.
10. Ecker BL, McMillan MT, Datta J, Mamtani R, Giantonio BJ, Dempsey DT, Fraker DL, Drebin JA, Karakousis GC, Roses RE. Efficacy of adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *Cancer* 2016; 122: 693-701.
11. Ostwal V, Harris C, Sirohi B, Goel M, Bal M, Kannan S, Shrikhande SV. Role of adjuvant chemotherapy in T2N0M0 periampullary cancers. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017; 13: e298-303.
12. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, Unal OU, Tastekin D, Akyol M, Tanrikulu E, Ciltas A, Ustaalioglu

BB, Uysal M, Esbag O, Yazilitas D, Tanriverdi O, Bilici A, Arpaci E, Berk V. Evaluation of Prognostic Factors and Adjuvant Chemotherapy in Patients With Small Bowel Adenocarcinoma Who Underwent Curative Resection. *Clin Colorectal Cancer*. 2017; 16: 220–227.

13. Acharya A, Markar SR, Sodergren MH, Malietzis G, Darzi A, Athanasiou T, Khan AZ. Meta-analysis of adjuvant therapy following curative surgery for periampullary adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2017; 104: 814–822.
14. Jang BS, Park HJ, Kim K, Jang JY, Kim SW, Oh DY, Chie EK. Role of Adjuvant Chemoradiotherapy for Duodenal Cancer: An Updated Analysis of Long-Term Follow-Up from Single Institution. *World J Surg*. 2018; 42: 3294–3301.
15. 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: 473–481.
16. Ye X, Zhang G, Chen H, Li Y. Meta-analysis of postoperative adjuvant therapy for small bowel adenocarcinoma. *PLoS One*. 2018; 13: e0200204.
17. Meijer LL, Alberga AJ, de Bakker JK, van der Vliet HJ, Le Large TYS, van Grieken NCT, de Vries R, Daams F, Zonderhuis BM, Kazemier G. Outcomes and Treatment Options for Duodenal Adenocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25: 2681–2692.

薬物療法 CQ2:切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に MSI 検査, HER2 検査, RAS 遺伝子検査は推奨されるか？

ステートメント

- ① MSI 検査を行うことを強く推奨する。(推奨度:行うことを強く推奨する 合意率:行うことを強く推奨する 96%(23/24), 弱く推奨する:4%(1/24) エビデンスの強さ:B)。
- ② HER2 検査、RAS 遺伝子検査を行わないことを弱く推奨する。(推奨度:行わないことを弱く推奨する 合意率:100%(24/24) エビデンスの強さ:D)

解説

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed:278 編、Cochrane:4 編、医中誌:121 編が抽出された。1 次スクリーニングで 47 編、ハンドサーチで 2 編の論文が抽出され、2 次スクリーニングで 44 編の論文が抽出された。MSI 検査、HER2 検査、RAS 遺伝子検査についてそれぞれ 31 編、13 編、27 編であった。

ミスマッチ修復機能欠損に対する検査は、マイクロサテライト領域の反復回数異常に伴うマイクロサテライトの長さの違いを調べるマイクロサテライト不安定性(Microsatellite instability : MSI)検査および、MMR タンパク (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) に対する免疫染色 (IHC : Immunohistochemistry)、NGS 検査がある。本邦においては、「MSI 検査キット (FALCO)」のみが薬事承認されたコンパニオン診断薬となっており(2020 年 1 月現在)、十二指腸癌患者に対してペンプロリズマブを投与する際には「MSI 検査キット (FALCO)」を用いて MSI-High を確認する必要がある。今回集積した報告では、17 編 1-16, 31 が MSI 検査、14 編 17-30 が MMR タンパク免疫染色を行っており、検査方法による頻度の差はみられなかった。MSI-H の頻度は、40 例以上の報告に限ると 7.3-50 %^{2,8,10,18,29} であった。日本人の固形癌患者 25,563 例の報告³¹ では、小腸癌 130 例において MSI-H は 9.23%に認められた。Stage I - III の症例で 17 - 33.3 %^{3,8,9,10,29}、Stage IV の症例で 7.3 %² と差がみられた。MSI-H 症例に対する免疫チェックポイント阻害薬に関しては CQ3 参照のこと。

HER2 に関しては、HER2 mutation は 9 - 23 %^{9,11,28}に認められ、HER2 IHC 3+もしくは HER2 ISH (in situ hybridization) 陽性は 0 - 7.3 %^{2,6,7,9,11,16,25,28,29,32-34}に認められた。小腸癌における HER2 遺伝子変異の頻度を他消化器癌と比較した 7559 例の解析² では、HER2 amplification は大腸癌で 3.4 %、胃癌で 6.9 %、小腸癌全体では 2.2 %、十二指腸癌のみでは 7.3 %に認められた。また、小腸癌 194 例を対象とした報告³⁴ では、IHC (Immunohistochemistry) 1+を 6 例に認め、その全てで ISH (in situ hybridization) 法での増幅はなかった。症例報告として、HER2 陽性十二指腸癌に対し HER2 阻害薬である Trastuzumab を使用し、pathological CR が得られた症例が報告されている³⁵。

十二指腸癌での RAS 遺伝子変異の頻度は 0-80 %^{1-3,5-13,20,21,25,26,28,32,36-45} であり、30-40 %の報告が多い(27 編中 11 編)^{3,7-10,25,28,40-42,45}。RAS 遺伝子変異は KRAS 遺伝子エク

ソン 2(コドン 12, コドン 13) 変異の報告が多く、全エクソーム解析などでは、コドン 11、16、61、146 が認められた 25,26,39。小腸癌における RAS 遺伝子変異は、予後因子としての一定の見解は得られていない 8,25,41,45。また、抗 EGFR 抗体薬については CQ2 を参照のこと。

以上より、十二指腸癌においては一定数の MSI-H 症例がみられ、検査結果によりペンブロリズマブの効果が期待される為、検査を行うことの益と害のバランスを重視し組織生検が安全に行える場合、本ガイドラインでは MSI 検査を行うことを強く推奨することとした。一方、現時点で HER2 検査、RAS 遺伝子検査については検査結果を踏まえた上でも有効性が示されている薬剤はなく、検査の意義は明確ではないため、本ガイドラインでは HER2 検査、RAS 遺伝子検査を行わないことを弱く推奨することとした。

コラム(Future Research Question)

RAF 蛋白質の 3 つのアイソフォームの 1 つである BRAF タンパク質は、活性化により下流の MEK-ERK 経路を介し、細胞増殖や生存に関わっている。BRAF 遺伝子は 7 番染色体に位置し、18 のエクソンから成り、悪性黒色腫(43%)、甲状腺がん(27%)、胆道がん(14%)、大腸がん(5-10%)などで変異の頻度が高い。大腸癌における BRAF 変異は BRAF V600E 変異が多い。小腸癌における BRAF 変異は 1.1-13.5%^{2,11-13,21,25,32,45} に認め、BRAF non V600E(小腸癌 BRAF 変異 29 例中 26 例、89.7%)が多い²。小腸癌における BRAF 変異の臨床病理学的特徴や予後との相関は明らかになっていない。

NTRK 融合遺伝子は、リガンド非依存性にキナーゼの活性化をきたし、発がんに関与すると考えられている。頻度は低いが、幅広い癌腫に認められる。小腸癌においては、様々な癌腫の固形癌 33,997 例における NTRK 融合遺伝子の頻度を調べた大規模な検討⁴⁶ で報告はなく、COSMIC データベース(v90)にも報告はなかった。本邦では、2019 年 6 月 18 日に NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌に対してエヌトレクチニブが薬事承認されており、前治療数に関わらず有効性が示されている。TRK 阻害薬の適応を判断する為にすべての固形癌で NTRK 融合遺伝子検査が推奨されている。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)の遺伝子異常が検出された場合は、NTRK 融合遺伝子を検索する意義は乏しい。なお、大腸がんでは、MSI-H と NTRK 融合遺伝子のオーバーラップが指摘されている⁴⁷。

参考文献

1. Overman MJ, et al. Ann Oncol 2018;29(1):139-144
2. Schrock AB et al. JAMA Oncol 2017;3(11):1546-1553
3. Kim SG et al. Gastroenterology 2003;124(5):1300-10
4. Blaker H et al. Oncogene 2002;21(1):158-64
5. Suzuki H et al. Am J Pathol 2015;185(2):550-62
6. Adam L et al. Clin Cancer Res 2019;25(2):641-651

7. Vanoli A et al. *J Crohns Colitis*2017;11(8):942–953
8. Fu T et al. *PLoS One*2016;11(9):e0162929
9. Laforest A et al. *Eur J Cancer*2014;50(10):1740–1746
10. Fu T et al. *Clin Cancer Res*2012;18(17):4743–52
11. Hanninen UA et al. *PLoS Genet*2018;14(3):e1007200
12. Alvi MA et al. *Oncotarget*2015;6(25):20863–74
13. Warth A et al. *Mod Pathol*2011;24(4):564–70
14. Michel S et al. *Mol Carcinog*2010;49(2):175–82
15. Breuhahn K et al. *J Pathol*2008;215(3):300–7
16. Vanoli A *Digestive and liver disease*.2016;48:e111
17. Zhang MQ et al. *Mod Pathol*2006;19(4):573–80
18. Gonzalez I et al. *Hum Pathol*2019;85:18–26
19. Xia M et al. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*2017;25(6):399–406
20. Kumagai R et al. *World J Gastroenterol*2015;21(9):2700–10
21. Svrcek M et al. *Inflamm Bowel Dis*2014;20(9):1584–92
22. Bergmann F et al. *Oncol Rep*2010;24(6):1535–9
23. ten Kate GL et al. *Gut*2007;56(9):1198–201
24. Gu MJ et al. *Hepatogastroenterology*2012;59(119):2228–32
25. Aparicio T et al. *Br J Cancer*2013;109(12):3057–66
26. Matsubara A et al. *J Pathol*2013;229(4):579–87
27. Diosdado B et al. *Clin Cancer Res*2010;16(5):1391–401
28. Quaas A et al. *BMC Gastroenterol*2019;19(1):21
29. Overman MJ et al. *Br J Cancer*2010;102(1):144–50
30. Schulmann K et al. *Gastroenterology*2005;128(3):590–9
31. *J Clin Oncol* 38, 2020 (suppl 4; abstr 803)
32. Gulhati P et al. *Oncologist*2018;23(3):277–e26
33. Chan OT et al. *Am J Clin Pathol*2010;134(6):880–5
34. Gu MJ et al. *Virchows Arch*2013;462(6):603–7
35. Hamad A et al. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Aug;15(8):983–988.
36. Hirai A et al. *Gan To Kagaku Ryoho*1997;24 Suppl 2:332–6
37. 平井 敦 et al. *癌と化学療法* 1997;24(Suppl.II):332–336
38. Nishiyama K et al. *Oncol Rep*2002;9(2):293–300
39. Yuan W et al. *Cancer*2016;122(11):1689–96
40. Younes N et al. *Cancer*1997;79(9):1804–8
41. Fu T et al. *Int J Cancer*2013;132(11):2502–9
42. 松原 亜季子 et al. *胃と腸* 2016;51(12):1603–1612

43. Achille A et al. Br J Cancer 1998;77(5):760-5
44. Kojima Y et al. Surg Today 2018;48(8):765-772
45. Jun SY et al. Mod Pathol 2016;29(4):402-15
46. Solomon JP et al. Mod Pathol. 2020 Jan;33(1):38-46
47. Pietrantonio F et al. J Natl Cancer Inst. 2017; 109 (12)

薬物療法 CQ3: 切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に全身薬物療法は推奨されるか？

ステートメント

切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌にフツ化ピリミジン、オキサリプラチンを用いた全身薬物療法を行うことを弱く推奨する。

(推奨度: 行うことを弱く推奨する 合意率: 100% (23/23) エビデンスの強さ: D)

解説

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed: 392 編、Cochrane: 20 編、医中誌: 159 編が抽出された。1 次スクリーニングで 31 編の論文が、2 次スクリーニングで 29 編の論文が、検索期間外ではあるがハンドサーチでさらに 1 文献が抽出された。

抽出された 30 編の論文は、単/多施設の単群前向き研究 (Phase II) が 9 編 (1 次治療が 7 編、2 次治療が 2 編)、後ろ向きの研究が 20 編 (1 次治療が 19 編、2 次治療が 1 編)、システマティックレビューが 1 編で、ランダム化比較試験は存在しなかった。

1 次治療の単群前向き研究 7 編のうち (1-7)、6 編は十二指腸癌を含む小腸癌が対象となっていた (2-7)。レジメンは、6 編でフツ化ピリミジン、オキサリプラチンを用いた併用療法が行われており、奏効率は 38-50%、病勢コントロール率は 80-87%、無増悪生存期間中央値は 5.4-8.9 ヶ月、全生存期間中央値は 12.9-20.4 ヶ月であった (1,3-7)。フツ化ピリミジン、オキサリプラチンを用いた併用療法の前向き研究の代表的なものとしては、MD. Anderson Cancer Center における CAPOX 療法を施行した十二指腸癌 7 例を含む小腸癌 30 例の検討において、主要評価項目である奏効率は 50%、無増悪期間中央値は 11.3 ヶ月、全生存期間中央値は 20.4 ヶ月 (3)、中国における FOLFOX 療法を施行した十二指腸癌 26 例を含む 33 例の検討においては、主要評価項目である奏効率は 48.5%、無増悪生存期間中央値は 7.8 ヶ月、全生存期間中央値は 15.2 ヶ月である (6)。また、本邦における FOLFOX 療法を施行した十二指腸癌 14 例を含む 24 例の検討では、主要評価項目であった 1 年無増悪生存割合は 23.3%、その他奏効率は 45%、病勢コントロール率は 80%、無増悪生存期間中央値は 5.4 ヶ月、全生存期間中央値は 17.3 ヶ月と報告されており (7)、FOLFOX 療法が保険適用となっている唯一のレジメンである。CAPOX 療法に血管新生阻害薬であるベバシズマブを併用した前向き研究においては、奏効率は 48.3%、無増悪生存期間中央値は 8.7 ヶ月、生存期間中央値は 12.9 ヶ月であり比較的良好な治療成績が報告されているが、上記の MD. Anderson Cancer Center における血管新生阻害薬を併用しない CAPOX 療法の結果 (3) と比較しても、血管新生阻害薬併用の高い上乗せ効果は認められなかったと報告されており (5)、また CAPOX 療法にイリノテカンを併用した CAPORINOX 療法では奏効率は 37.5%、無増悪生存期間中央値は 8.9 ヶ月、生存期間中央値は 13.4 ヶ月と報告されている (4)。

1 次治療の後ろ向き研究は 19 編であったが (8-26)、14 編は十二指腸癌を含む小腸癌が対象となっていた (9,10,12-15,17-21,23,24,26)。2 群比較の研究は、切除不能進行空腸・回腸癌を対象としたベストサポータティブケアと全身薬物療法を比較した研究が 1 編存在するのみである (16)。レジメ

ンはフツ化ピリミジン、オキサリプラチンを用いた併用療法がよく行われており、その他ではシスプラチン、イリノテカン、ゲムシタピンなども報告されている。治療効果についてレジメンごとに比較がされた報告では、フツ化ピリミジン、オキサリプラチンを用いた併用療法では奏効率は 34-42%、無増悪生存期間中央値は 6.9-8.2 ヶ月、全生存期間中央値は 17.8-22.2 ヶ月であるが、フツ化ピリミジンとシスプラチンとの併用では奏効率は 31-38%、無増悪生存期間中央値は 3.8-4.8 ヶ月、全生存期間中央値は 9.3-12.6 ヶ月、フツ化ピリミジンとイリノテカンの併用では奏効率は 9-25%、無増悪生存期間中央値は 5.6-6.0 ヶ月、全生存期間中央値は 9.4-10.6 ヶ月と報告されている(15,18)。2 次治療については、ナブパクリタキセルを用いた単群前向き研究が 1 編あり、奏効率は 20%、無増悪生存期間中央値は 3.2 ヶ月、全生存期間中央値は 10.9 ヶ月と報告されている(27)。またパニツムマブを用いた単群前向き研究が計画されたが、9 例が登録された時点で奏効例を認めなかったことより、途中中止となり、奏効率は 0%、無増悪生存期間中央値は 2.4 ヶ月、全生存期間中央値は 5.7 ヶ月と報告されている(28)。後ろ向き研究としては FOLFIRI 療法について 1 編あり、奏効率は 20%、無増悪生存期間中央値は 3.2 ヶ月、全生存期間中央値は 10.5 ヶ月と報告されている(29)。

切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に全身薬物療法が予後を改善するかについては、単群前向き研究と後ろ向き研究のみであり、ベストサポータティブケアとのランダム化比較試験が行われておらず、いまだ明確でない。本 CQ に対する答えを得るには、統一した治療レジメンを用いてのランダム化比較試験の実施が必要であるが、上記の結果を踏まえ、全身薬物療法を行う際には、一次治療としてはフツ化ピリミジン、オキサリプラチンをベースにした併用療法が望ましい。

参考文献

1. Jordan K, Kellner O, Kegel T, Schmol HJ, Grothey A. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. *Clin Colorectal Cancer*. 2004;4(1):46-50.
2. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, Haller D. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. *Oncologist*. 2005 Feb 1;10(2):132-7.
3. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of vater. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2598-603.
4. McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR, Smyrk TC, Murray JA, Ames MM, et al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinotecan, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma. *Cancer* [Internet]. 2017 Sep 15;123(18):3494-501.
5. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT, Varadhachary GR, Kopetz S, Javle M, et al. Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the

- small bowel or ampulla of vater: A single-center, open-label, phase 2 study. *Cancer*. 2017;123(6):1011-7.
6. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, Qiu F, Yu F, Zhan ZY, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Anticancer Drugs*. 2012 Jun;23(5):561-6.
 7. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T, Hirashima Y, Fujita M, Asayama M, 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 Oct 23;22(5):905-12.
 8. Jigyasu D, Bedikian AY, Strohlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. *Cancer*. 1984;53(1):23-5.
 9. Locher C, Malka D, Boige V, Lebray P, Elias D, Lasser P, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. *Oncology*. 2005;69(4):290-4.
 10. Fishman PN, Pond GR, Moore MJ, Oza A, Burkes RL, Siu LL, 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 Jun;29(3):225-31.
 11. Czaykowski P, Hui D. Chemotherapy in small bowel adenocarcinoma: 10-year experience of the British Columbia Cancer Agency. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Mar;19(2):143-9.
 12. 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 Oct;113(8):2038-45.
 13. Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, Matsusaka S, Shinozaki E, Oya M, et al. Chemotherapy for small-bowel Adenocarcinoma at a single institution. *Surg Today*. 2009;39(1):27-31.
 14. Hong SH, Koh YH, Rho SY, Byun JH, Oh ST, Im KW, et al. Primary adenocarcinoma of the small intestine: presentation, prognostic factors and clinical outcome. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Jan;39(1):54-61.
 15. Zaanan A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, Mitry E, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: A multicenter AGEO study. *Ann Oncol*. 2010;21(9):1786-93.
 16. Ogata Y, Yamaguchi K, Sasatomi T, Uchida S, Akagi Y, Shirouzu K. [Treatment and outcome in small bowel cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010 Aug;37(8):1454-7.
 17. Zhang L, Wang L-Y, Deng Y-M, Wang F-H, Feng F, Chen Y-C, et al. Efficacy of the FOLFOX/CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: a three-center study from China. *J BUON*. 2011;16(4):689-96.
 18. 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. *Oncologist*. 2012;17(9):1163-70.

19. Yhim HY, Cho SH, Kim SY, Cho IS, Lee KT, Lee WS, 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(1):155–64.
20. Duerr D, Ellard S, Zhai Y, Taylor M, Rao S. A retrospective review of chemotherapy for patients with small bowel adenocarcinoma in british columbia. *J cancer* [Internet]. 2016;7(15):2290-2295. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01302201/full>
21. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, Unal OU, Tastekin D, Akyol M, 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* [Internet]. 2016;21(5):1242-1249. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01299064/full>
22. Sakae H, Kanzaki H, Nasu J, Akimoto Y, Matsueda K, Yoshioka M, et al. The characteristics and outcomes of small bowel adenocarcinoma: a multicentre retrospective observational study. *Br J Cancer.* 2017 Nov;117(11):1607–13.
23. Takayoshi K, Kusaba H, Uenomachi M, Mitsugi K, Makiyama C, Makiyama A, et al. Suggestion of added value by bevacizumab to chemotherapy in patients with unresectable or recurrent small bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(2):333–42.
24. Hirao M, Komori M, Nishida T, Iijima H, Yamaguchi S, Ishihara R, 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(2):1628–36.
25. Makino S, Takahashi H, Haraguchi N, Nishimura J, Hata T, Matsuda C, et al. A Single Institutional Analysis of Systemic Therapy for Unresectable or Recurrent Small Bowel Adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2017 Mar;37(3):1495–500.
26. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, Ustaalioglu BB, Aydin O, Yildirim E, et al. Evaluation of Bevacizumab in Advanced Small Bowel Adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2017;16(1):78-83. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01338101/full>
27. Overman MJ, Adam L, Raghav K, Wang J, Kee B, Fogelman D, 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(1):139–44.
28. Gulhati P, Raghav K, Shroff R, Varadhachary G, Javle M, Qiao W, et al. Phase II Study of Panitumumab in RAS Wild-Type Metastatic Adenocarcinoma of Small Bowel or Ampulla of Vater. *Oncologist* [Internet]. 2017;theoncologist.2017–0568. Available from: <http://theoncologist.alphamedpress.org/lookup/doi/10.1634/theoncologist.2017-0568>

29. Zaanan A, Gauthier M, Malka D, Locher C, Gornet JM, Thirot-Bidault A, 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. *Cancer*. 2011;117(7):1422-8.
30. Nishikawa Y, Hoshino N, Horimatsu T, Funakoshi T, Hida K, Sakai Y, Muto M, Nakayama T. Chemotherapy for patients with unresectable or metastatic small bowel adenocarcinoma: a systematic review. *Int J Clin Oncol*. 2020 Aug;25(8):1441-1449

薬物療法 CQ4: 切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか？

ステートメント

MSI-High または dMMR を有する既治療の切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に限り、ペムブロリズマブ単剤投与を強く推奨する。

(推奨度: 行うことを強く推奨する 合意率: 行うことを強く推奨する 92% (22/24), 弱く推奨する: 8% (2/24) エビデンスの強さ: B)

解説

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed: 278 編、Cochrane: 28 編、医中誌: 82 編が抽出され、それ以外に 2 編の論文が追加された。1 次スクリーニングで 12 編の論文が抽出され、続いて 2 次スクリーニングで 12 編の論文が抽出された。

小腸癌に対しての免疫チェックポイント阻害薬に関する第 III 相比較試験は存在しない。そのため、後方視的研究を含む 10 例以上の症例報告を集積した。

十二指腸癌を含む小腸癌におけるマイクロサテライト不安定性 MSI (microsatellite instability)-High に関して 1-7) はその他の遺伝子検査の報告と合わせて CQ4 参照のこと。

MSI-High を有する固形腫瘍全体を含む小腸癌に対するペムブロリズマブの有効性について 4 論文 8-11) が報告されており、ペムブロリズマブ単剤投与の奏効率 (ORR: overall response rate) は 0-71% であった。

ミスマッチ修復 (mismatch-repair: MMR) status 別で既治療の固形腫瘍を対象に、免疫チェックポイント阻害薬の治療を行った第 II 相試験 8) では、主要評価項目である ORR が MMR deficient (dMMR) の大腸癌群 (n=10) で 40% (95% confidence interval [CI], 12-74), dMMR の 非大腸癌群 (n=7) で 71% (95% CI, 29-96)、MMR proficient (pMMR) の大腸癌群 (n=21) で 0% (95% CI, 0-20) であった。小腸癌は dMMR の非大腸癌群の中に 2 例含まれており、ORR は 0% であった。

Le DT らの 2017 年の報告 9) では、dMMR を有する既治療 (1 例は未治療) の 固形腫瘍 86 例に対するペムブロリズマブ単剤投与の ORR は 53% (95% CI, 42-64)、その中で小腸癌 5 例の ORR は 80% であった。

大腸癌を除く MSI-High を有する固形腫瘍に対するペムブロリズマブ単剤投与の有効性を検討した KEYNOTE-158 試験 10) では、MSI-High もしくは dMMR を有する既治療 (7 例は未治療) の 非大腸癌 233 症例の中で、小腸癌は 19 例 (8.2%) 含まれていた。主要評価項目の ORR は全体集団で 34.3% (95% CI, 28.3-40.8) であり、median progression free survival (mPFS) は 4.1 ヶ月 (95% CI, 2.4-4.9) であった。小腸癌の ORR は 42.1% (95% CI, 20.3-66.5)、mPFS は 9.2 ヶ月 (95% CI, 2.3-not reached) であった。

MSI-High もしくは dMMR を有する固形腫瘍 149 例 (そのうち小腸癌は 8 例) に対するペムブロリズマブ単剤投与の統合解析では、全体の ORR は 39.6% (95% CI, 31.7-47.9) であった。小腸癌 8 例の

ORR は 38%、奏効期間は 1.9–9.1 ヶ月であった 11)。

既治療の小腸癌 40 例(十二指腸癌は 24 例)を対象に、ペムブロリズマブ単剤投与の有効性を検討した第 II 相試験が報告されている 12)。主要評価項目である ORR は 8% (95%CI, 2–20)であり、主要評価項目を達成することができなかった。MSI 検査を行った 26 例の ORR は、MSI-High 症例 (n=4)で 50%、マイクロサテライト不安性のない (MSS : micosatellite stable) 症例 (n=20)で 10%であった。

FDA(アメリカ食品薬品局)では MSI-High もしくは dMMR 固形腫瘍に対するペムブロリズマブが 2017 年に承認され、本邦でも 2018 年 12 月に承認されている。十二指腸癌に関しては、既存の化学療法と比較した第 III 相試験の報告はない。少数例の検討にはなるものの、MSI-High もしくは dMMR 固形腫瘍に対するペムブロリズマブの治療成績は、既存の化学療法の奏効率、安全性と比較して良好であることが示唆される。MSI-High もしくは dMMR を有する十二指腸癌は希少疾患であることを考慮して、本ガイドラインでは MSI-High または dMMR 十二指腸癌に対してペムブロリズマブ単剤投与を強く推奨することとした

参考文献

1. Vanoli A, et al. J Crohns Colitis. 2017 ;11(8):942–53.
2. Meddha S, et al. JCO Precis Oncol. 2017;2017.
3. Tokunaga R, et al. Clin Cancer Res. 2019 15;25(10):3096–3103.
4. Quaas A, et al. BMC Gastroenterol. 2019 4;19(1):21.
5. Laforest A, et al. Eur J Cancer. 2014;50(10):1740–1746.
6. Salem ME, et al. Mol Cancer Res. 2018 May;16(5):805–812.
7. Overman MJ, et al. Br J Cancer. 2010 5;102(1):144–50.
8. Le DT, et al. N Engl J Med. 2015. 25;372(26):2509–20
9. Le DT, et al. Science. 2017 28;357(6349):409–413.
10. Marabelle A, et al. J Clin Oncol. 2019 4: JCO1902105.
11. Lemery S, et al. N Engl J Med. 2017 12;377(15):1409–1412.
12. Pedersen K, et al. Presented at: the ESMO 21st World Congress on Gastrointestinal Cancer; July 3–6, 2019; Abstract O–007.

検索式

診断・内視

鏡治療 十二指腸腫瘍の高危険群は何か？-疫学

CQ1-1

PubMed 2019/5/5

| Search | Query | Items found |
|--------|--|-------------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms/epidemiology"[majr] | 136 |
| #2 | Search "Intestinal Neoplasms/epidemiology"[majr] AND "Intestine, Small"[majr] | 127 |
| #3 | Search #1 or #2 | 248 |
| #4 | Search #3 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 248 |

医中誌 2019/5/5

| | | |
|----|------------------------------|----|
| #1 | (小腸腫瘍/TH) and (SH=疫学) | 33 |
| #2 | (#1) and (PDAT=//:2019/3/31) | 33 |

コクラン 2019/5/5

| | | |
|----|---|------|
| #1 | small bowel NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti | 21 |
| #2 | duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti | 3 |
| #3 | #1 or #2 | 24 |
| #4 | (epidemiolog* OR incidence):ti | 7703 |
| #5 | #3 and #4 | 0 |

CQ1-2 十二指腸腫瘍の高危険群は何か？

PubMed 2019/5/6

| Search | Query | Items found |
|--------|--|-------------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] OR "Ileal Neoplasms"[mh] OR "Jejunal Neoplasms"[mh] OR ("Intestinal Neoplasms"[mh] AND "Intestine, Small"[mh]) | 17231 |
| #2 | Search "Adenomatous Polyposis Coli/diagnosis"[mh] OR "Adenomatous Polyposis Coli/pathology"[mh] | 2448 |

| | | |
|----|---|---------|
| #3 | Search "Alcohol Drinking"[mh] OR "Helicobacter Infections"[mh] OR "Smoking"[mh] OR "Risk Factors"[mh] | 938070 |
| #4 | Search prognostic factor*[tiab] | 91744 |
| #5 | Search gastric metaplasia[tiab] | 380 |
| #6 | Search #2 or #3 or #4 or #5 | 1021677 |
| #7 | Search #1 and #6 | 824 |
| #8 | Search #7 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 823 |

医中誌

2019/5/6

| | | |
|----|---|---------|
| #1 | 小腸腫瘍/TH | 23,809 |
| #2 | 飲酒/TH or タバコ喫煙/TH or ヘリコバクター感染症/TH or 危険因子/TH or 大腸ポリポース-腺腫様/TH or 胃上皮化生/TH | 141,321 |
| #3 | #1 and #2 | 348 |
| #4 | (#3) and (PDAT=//:2019/3/31) | 348 |

コクラン

2019/5/6

| ID | Search | Hits |
|----|--|--------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] OR [mh "Ileal Neoplasms"] OR [mh "Jejunal Neoplasms"] OR ([mh "Intestinal Neoplasms"] AND [mh "Intestine, Small"]) | 87 |
| #2 | small bowel NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 88 |
| #3 | duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 50 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 216 |
| #5 | [mh "Alcohol Drinking"] OR [mh "Helicobacter Infections"] OR [mh "Smoking"] OR [mh "Risk Factors"] | 29233 |
| #6 | (alcohol OR helicobacter OR smoking OR ((risk OR prognostic) NEXT factor*) OR "gastric metaplasia"):ti,ab,kw | 113718 |
| #7 | #5 or #6 | 113815 |
| #8 | #4 and #7 | 26 |

| | | |
|-----|---|----|
| #9 | #4 and #7 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols | 1 |
| #10 | #4 and #7 in Trials | 25 |

CQ2-1

治療対象となる十二指腸病変とは?
十二指腸腺腫は治療対象か?

PubMed

2019/5/10

| Search | Query | Items found |
|--------|--|-------------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] OR Duodenum[mh] | 49446 |
| #2 | Search "Precancerous Conditions"[mh] | 48784 |
| #3 | Search #1 and #2 | 223 |
| #4 | Search (duodenal[tiab] OR duodenum[tiab]) AND (polyp[tiab] OR polyps[tiab] OR polypo*[tiab] OR adenoma*[tiab] OR tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR dysplas*[tiab]) | 8688 |
| #5 | Search #3 or #4 | 8845 |
| #6 | Search nonampullary[tiab] OR non-ampullary[tiab] | 184 |
| #7 | Search "Endoscopy, Gastrointestinal"[mh] | 84733 |
| #8 | Search endoscopic*[tiab] | 148504 |
| #9 | Search natural course*[tiab] OR natural histor*[tiab] | 53509 |
| #10 | Search #7 or #8 or #9 | 252788 |
| #11 | Search #5 and #6 and #10 | 122 |
| #12 | Search #11 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 121 |

医中誌

2019/5/10

| | | |
|----|--|--------|
| #1 | ((@十二指腸疾患/TH and @腸ポリープ/TH) or 十二指腸ポリープ/AL) or ((@十二指腸腫瘍/TH and @腺腫/TH) or 十二指腸腺腫/TA) or 十二指腸アデノーマ/TA or 十二指腸病変/TA | 1,984 |
| #2 | 十二指腸腫瘍/TH | 11,895 |
| #3 | 前癌状態/TH | 14,843 |
| #4 | #2 and #3 | 37 |
| #5 | #1 or #4 | 2,010 |

| | | |
|-----|---|---------|
| #6 | “non-ampullary”/TA or nonampullary/TA or 非乳頭 /TA or 非膨大/TA | 794 |
| #7 | 消化管内視鏡法/TH | 81,773 |
| #8 | 内視鏡/TA | 180,321 |
| #9 | 自然史/TA | 1,374 |
| #10 | #7 or #8 or #9 | 213,349 |
| #11 | #5 and #6 and #10 | 101 |
| #12 | (#11) and (PDAT=//:2019/3/31) | 101 |

コクラン

2019/5/13

| ID | Search | Hits |
|-----|--|-------|
| #1 | [mh “Duodenal Neoplasms”] OR [mh Duodenum] | 842 |
| #2 | [mh “Precancerous Conditions”] | 1419 |
| #3 | #1 and #2 | 1 |
| #4 | ((duodenal OR duodenum) NEAR/3 (polyp* OR adenoma* OR tumor* OR tumour* OR dysplas*)):ti,ab,kw | 113 |
| #5 | #3 or #4 | 114 |
| #6 | (nonampullary OR non-ampullary):ti,ab,kw | 12 |
| #7 | [mh “Endoscopy, Gastrointestinal”] | 4295 |
| #8 | endoscopic*:ti,ab,kw | 17711 |
| #9 | (natural NEXT (course* OR histor*)):ti,ab,kw | 2728 |
| #10 | #7 or #8 or #9 | 22835 |
| #11 | #5 and #6 and #10 | 8 |
| #12 | #5 and #6 and #10 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols | 0 |
| #13 | #5 and #6 and #10 in Trials | 8 |

CQ2-1

治療対象となる十二指腸病変とは?
腺腫と癌の鑑別

PubMed

2019/6/24

| Search | Query | Items found |
|--------|---------------------------------|-------------|
| #1 | Search “Duodenal Neoplasms”[mh] | 6705 |

| | | |
|----|--|--------|
| #2 | Search duodenal cancer*[tiab] OR duodenal tumo*[tiab] OR duodenal carcinoma*[tiab] OR duodenal adenocarcinoma*[tiab] OR duodenal adenoma*[tiab] OR duodenal epithelial tumo*[tiab] | 1682 |
| #3 | Search #1 or #2 | 7260 |
| #4 | Search endoscop*[tiab] OR biops*[tiab] | 550149 |
| #5 | Search "Diagnosis, Differential"[mh] OR differentiate[tiab] OR differential[tiab] | 901070 |
| #6 | Search Vienna classifi*[tiab] | 175 |
| #7 | Search #5 or #6 | 901231 |
| #8 | Search #3 and #4 and #7 | 208 |
| #9 | Search #8 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 207 |

医中誌

2019/6/24

| | | |
|----|---|---------|
| #1 | 十二指腸腫瘍/TH | 12,006 |
| #2 | 十二指腸腺/AL or 十二指腸アデノーマ/AL or 十二指腸癌/AL or 十二指腸腫瘍/AL or 十二指腸上皮性腫瘍/AL | 12,964 |
| #3 | #1 or #2 | 12,964 |
| #4 | 内視鏡/AL or 生検/AL | 553,003 |
| #5 | 鑑別診断/TH or 鑑別/AL or Vienna 分類/AL or ウィーン分類/AL | 183,767 |
| #6 | #3 and #4 and #5 | 252 |
| #7 | (#6) and (PDAT=//:2019/3/31) | 249 |

コクラン

2019/6/24

| ID | Search | Hits |
|----|---|-------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] | 51 |
| #2 | duodenal NEAR/2 (cancer OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR adenoma* OR tumo*):ti,ab,kw | 87 |
| #3 | #1 OR #2 | 133 |
| #4 | (endoscop* OR biops*):ti,ab,kw | 50809 |
| #5 | [mh "Diagnosis, Differential"] OR (differentiate OR differential):ti,ab,kw | 15860 |
| #6 | (Vienna NEXT classifi*):ti,ab,kw | 13 |
| #7 | #5 or #6 | 15873 |

| | | |
|-----|--|---|
| #8 | #3 and #4 and #7 | 2 |
| #9 | #3 and #4 and #7 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols | 0 |
| #10 | #3 and #4 and #7 in Trials | 2 |

CQ3-1

十二指腸癌の病期診断には何を用いる？
MとSM癌の鑑別

PubMed

2019/6/28

| Search | Query | Items found |
|--------|--|-------------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] | 6710 |
| #2 | Search duodenal cancer*[tiab] OR duodenal tumo*[tiab] OR duodenal carcinoma*[tiab] OR duodenal adenocarcinoma*[tiab] OR duodenal adenoma*[tiab] OR duodenal epithelial tumo*[tiab] | 1683 |
| #3 | Search #1 or #2 | 7266 |
| #4 | Search endoscop*[tiab] OR endosonograph*[tiab] OR endocytoscop*[tiab] | 197460 |
| #5 | Search "Diagnosis, Differential"[mh] OR differentiate[tiab] OR differential[tiab] OR distinguish*[tiab] | 1122252 |
| #6 | Search "Neoplasm Invasiveness"[mh] OR "Neoplasm Staging"[mh] | 226106 |
| #7 | Search #5 or #6 | 1335672 |
| #8 | Search #3 and #4 and #7 | 329 |
| #9 | Search #8 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 327 |

医中誌

2019/6/28

| | | |
|----|---|---------|
| #1 | 十二指腸腫瘍/TH | 12,006 |
| #2 | 十二指腸腺/AL or 十二指腸アデノーマ/AL or 十二指腸癌/AL or 十二指腸腫瘍/AL or 十二指腸上皮性腫瘍/AL | 12,964 |
| #3 | #1 or #2 | 12,964 |
| #4 | 内視鏡/AL or endocytoscopy/AL | 376,498 |
| #5 | 鑑別診断/TH or 鑑別/AL | 183,738 |
| #6 | #3 and #4 and #5 | 238 |
| #7 | (#6) and (PDAT=//:2019/3/31) | 235 |

コクラン

2019/6/28

| ID | Search | Hits |
|-----|--|-------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] | 51 |
| #2 | duodenal NEAR/2 (cancer OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR adenoma* OR tumo*):ti,ab,kw | 87 |
| #3 | #1 OR #2 | 133 |
| #4 | (endoscop* OR endosonograph* OR endocytoscop*):ti,ab,kw | 25125 |
| #5 | [mh "Diagnosis, Differential"] OR (differentiate OR differential OR distinguish*):ti,ab,kw | 20801 |
| #6 | [mh "Neoplasm Invasiveness"] OR [mh "Neoplasm Staging"] | 6570 |
| #7 | #5 or #6 | 27258 |
| #8 | #3 and #4 and #7 | 3 |
| #9 | #3 and #4 and #7 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols | 0 |
| #10 | #3 and #4 and #7 in Trials | 3 |

CQ3-2 十二指腸癌の病期診断には何を用いる？
遠隔転移診断

| PubMed | Search | 2019/7/8 |
|--------|--|-------------|
| | Query | Items found |
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms/diagnosis"[mh] OR ("Intestinal Neoplasms/diagnosis"[mh:noexp] AND "Intestine, Small"[mh]) | 3382 |
| #2 | Search "Lymphatic Metastasis"[mh] OR metastasis[tiab] OR metastases[tiab] | 368658 |
| #3 | Search #1 and #2 | 396 |
| #4 | Search duodenal cancer*[tiab] OR duodenal tumo*[tiab] OR duodenal carcinoma*[tiab] OR duodenal adenocarcinoma*[tiab] OR duodenal adenoma*[tiab] OR duodenal epithelial tumo*[tiab] | 1688 |
| #5 | Search positron emission tomograph*[tiab] OR computerized tomograph*[tiab] OR computed | 622299 |

| | | |
|----|---|-----|
| | tomograph*[tiab]OR magnetic resonance[tiab] OR scintigraph*[tiab] | |
| #6 | Search #4 and #5 | 126 |
| #7 | Search #3 or #6 | 506 |
| #8 | Search #7 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 502 |

医中誌

2019/7/8

| | | |
|----|--|---------|
| #1 | (十二指腸腫瘍/MTH) and (SH=診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断) | 1,556 |
| #2 | (腫瘍転移/TH or 転移/AL) | 264,998 |
| #3 | #1 and #2 | 272 |
| #4 | (#3) and (PDAT=//:2019/3/31) | 271 |

コクラン

2019/7/8

| ID | Search | Hits |
|----|---|-------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"/DI,DG] OR ([mh ~"Intestinal Neoplasms"/DI,DG] AND [mh "Intestine, Small"]) | 9 |
| #2 | [mh "Lymphatic Metastasis"] OR (metastasis OR metastases):ti,ab,kw | 23068 |
| #3 | #1 and #2 | 1 |
| #4 | (duodenal NEAR/2 (cancer OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR adenoma* OR tumor*)):ti,ab,kw | 87 |
| #5 | ("positron emission" OR tomograph* OR "magnetic resonance" OR scintigraph*):ti,ab,kw | 51304 |
| #6 | #4 and #5 | 2 |
| #7 | #3 or #6 | 3 |
| #8 | #3 or #6 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols | 0 |
| #9 | #3 or #6 in Trials | 3 |

CQ4-1 内視鏡治療の方法には何があるか？

PubMed

2019/7/8

Search Query

Items
found

| | | |
|----|---------------------------------|------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] | 6717 |
|----|---------------------------------|------|

| | | |
|----|---|---------|
| #2 | Search duodenal cancer[tiab] OR duodenal carcinoma[tiab] OR duodenal adenocarcinoma[tiab] | 850 |
| #3 | Search #1 OR #2 | 6991 |
| #4 | Search "Endoscopy, Gastrointestinal"[mh] OR (endoscop*[tiab] AND (resection*[tiab] OR dissection*[tiab])) | 106377 |
| #5 | Search "Treatment Outcome"[mh] OR "Postoperative Complications"[mh] | 1411216 |
| #6 | Search outcome*[tiab] OR complication*[tiab] | 2287373 |
| #7 | Search #5 OR #6 | 3137363 |
| #8 | Search #3 AND #4 AND #7 | 377 |
| #9 | Search #8 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 375 |

医中誌

2019/7/8

| | | |
|-----|------------------------------------|---------|
| #1 | 十二指腸腫瘍/MTH | 5,498 |
| #2 | 十二指腸癌/TA or 十二指腸腺癌/TA or 十二指腸腫瘍/TA | 3,033 |
| #3 | #1 or #2 | 7,134 |
| #4 | 消化管内視鏡法/MTH | 42,003 |
| #5 | 内視鏡/AL and (切除/AL or 剥離/AL) | 100,270 |
| #6 | #4 or #5 | 123,172 |
| #7 | 治療成績/TH or 術後合併症/TH | 556,664 |
| #8 | 成績/AL or 術後合併/AL | 651,016 |
| #9 | #7 or #8 | 725,390 |
| #10 | #3 and #6 and #9 | 335 |
| #11 | (#10) and (PDAT=//:2019/3/31) | 335 |

コクラン

2019/7/8

| ID | Search | Hits |
|----|--|------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] | 51 |
| #2 | duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 50 |
| #3 | #1 or #2 | 99 |
| #4 | [mh "Endoscopy, Gastrointestinal"] | 4326 |
| #5 | (endoscop* AND (resection* OR dissection*)):ti,ab,kw | 2810 |
| #6 | #4 or #5 | 6849 |

| | | |
|-----|--|--------|
| #7 | [mh "Treatment Outcome"] OR [mh "Postoperative Complications"] | 157254 |
| #8 | (outcome* OR complication*):ti,ab,kw | 592836 |
| #9 | #7 or #8 | 606365 |
| #10 | #3 and #6 and #9 | 4 |
| #11 | #3 and #6 and #9 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols | 0 |
| #12 | #3 and #6 and #9 in Trials | 4 |

CQ4-2 内視鏡治療の方法には何があるか？術者・施設要件
はあるのか

PubMed

2019/7/18

Search

Query

Items found

| | | |
|-----|--|--------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] OR "Ileal Neoplasms"[mh] OR "Jejunal Neoplasms"[mh] OR ("Intestinal Neoplasms"[mh] AND "Intestine, Small"[mh]) | 17326 |
| #2 | Search small bowel cancer[tiab] OR small bowel carcinoma[tiab] OR small bowel adenocarcinoma[tiab] OR duodenal cancer[tiab] OR duodenal carcinoma[tiab] OR duodenal adenocarcinoma[tiab] | 1420 |
| #3 | Search #1 OR #2 | 17826 |
| #4 | Search "Hospitals, High-Volume"[mh] OR "Hospitals, Low-Volume"[mh] OR "Learning curve"[mh] | 4122 |
| #5 | Search "hospital volume"[tiab] OR "high volume"[tiab] OR "low volume"[tiab] OR "case volume"[tiab] OR "surgeon volume"[tiab] OR "learning curve"[tiab] | 29969 |
| #6 | Search #4 OR #5 | 31240 |
| #7 | Search #3 AND #6 | 25 |
| #8 | Search duoden*[tiab] | 89637 |
| #9 | Search "Endoscopy, Gastrointestinal"[mh] OR (endoscop*[tiab] AND (resection[tiab] OR dissection[tiab])) | 105819 |
| #10 | Search laparoscop*[tiab] AND endoscop*[tiab] | 12995 |

| | | |
|-----|--|---------|
| #11 | Search cooperat*[tiab] OR co-operat*[tiab] OR collaborat*[tiab] OR assist*[tiab] OR combin*[tiab] | 2268285 |
| #12 | Search surgery[tiab] OR surgical[tiab] | 1736937 |
| #13 | Search #10 AND #11 AND #12 | 2376 |
| #14 | Search LECS[tiab] OR EMR[tiab] OR ESD[tiab] | 10917 |
| #15 | Search #13 OR #14 | 13151 |
| #16 | Search #8 AND #9 AND #15 | 233 |
| #17 | Search #7 OR #16 | 258 |
| #18 | Search #17 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 252 |

医中誌

2019/7/18

| | | |
|-----|--|---------|
| #1 | 小腸腫瘍/TH | 24,143 |
| #2 | 十二指腸癌/TA or 小腸癌/TA or 回腸癌/TA or 空 腸癌/TA or 十二指腸腺癌/TA or 小腸腺癌/TA or 回腸腺癌/TA or 空腸腺癌/TA or 十二指腸腫瘍/TA or 小腸腫瘍/TA or 回腸腫瘍/TA or 空腸腫瘍/TA | 7,681 |
| #3 | #1 or #2 | 26,580 |
| #4 | 症例数の多い病院/TH or 症例数の少ない病院/TH or 学習曲線/TH | 752 |
| #5 | 症例数/AL or 手術数/AL or 学習曲線/AL | 8,028 |
| #6 | #4 or #5 | 8,028 |
| #7 | #3 and #6 | 13 |
| #8 | 十二指腸/AL | 90,035 |
| #9 | 内視鏡/AL and (切除/AL or 剥離/AL) | 100,500 |
| #10 | 腹腔鏡内視鏡合同手術/AL or LECS/AL | 1,054 |
| #11 | EMR/AL or ESD/AL | 17,695 |
| #12 | #10 or #11 | 18,683 |
| #13 | 治療成績/TH or 治療成績/AL | 378,078 |
| #14 | #8 and #9 and #12 and #13 | 138 |
| #15 | #7 or #14 | 150 |
| #16 | (#15) and (PDAT=//:2019/3/31) | 149 |

コクラン

2019/7/18

ID Search

Hits

| | | |
|-----|--|--------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] OR [mh "Ileal Neoplasms"] OR [mh "Jejunal Neoplasms"] OR ([mh "Intestinal Neoplasms"] AND [mh "Intestine, Small"]) | 87 |
| #2 | "small bowel" NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 34 |
| #3 | duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 50 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 163 |
| #5 | [mh "Hospitals, High-Volume"] OR [mh "Hospitals, Low-Volume"] OR [mh "Learning curve"] | 168 |
| #6 | ("hospital volume" OR "high volume" OR "low volume" OR "case volume" OR "surgeon volume" OR "learning curve"):ti,ab,kw | 3312 |
| #7 | #5 or #6 | 3312 |
| #8 | #4 and #7 | 1 |
| #9 | duoden*:ti,ab,kw | 7426 |
| #10 | (endoscop* and (resection OR dissection)):ti,ab,kw | 2775 |
| #11 | (laparoscop* AND endoscop*):ti,ab,kw | 1527 |
| #12 | (cooperat* OR co-operat* OR collaborat* OR assist* OR combin*):ti,ab,kw | 293634 |
| #13 | (surgery OR surgical):ti,ab,kw | 217177 |
| #14 | #11 and #12 and #13 | 366 |
| #15 | (LECS OR EMR OR ESD):ti,ab,kw | 1566 |
| #16 | #14 or #15 | 1915 |
| #17 | #9 AND #10 AND #16 | 25 |
| #18 | #8 or #17 | 26 |
| #19 | #18 in Trials | 26 |

CQ5 十二指腸内視鏡治療後の偶発症の予防法?

PubMe

2019/7/9

d

Search Query

Items
found

| | | |
|----|---------------------------------|------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] | 6717 |
|----|---------------------------------|------|

| | | |
|----|--|---------|
| #2 | Search duodenal cancer*[tiab] OR duodenal tumo*[tiab] OR duodenal carcinoma*[tiab] OR duodenal adenocarcinoma*[tiab] OR duodenal adenoma*[tiab] OR duodenal epithelial tumo*[tiab] | 1688 |
| #3 | Search #1 or #2 | 7278 |
| #4 | Search "Endoscopy, Gastrointestinal"[mh] OR (endoscop*[tiab] AND (resection*[tiab] OR dissection*[tiab])) | 106377 |
| #5 | Search "Postoperative Complications"[mh] OR "Intestinal Perforation"[mh] OR complication*[tiab] OR bleed*[tiab] OR perforation*[tiab] OR adverse[tiab] OR complications[sh] OR "adverse effects"[sh] | 4994967 |
| #6 | Search "Wound Closure Techniques"[mh] OR prevent*[tiab] OR prophyla*[tiab] OR closure*[tiab] OR shield*[tiab] OR sutur*[tiab] OR "prevention and control"[sh] | 2464117 |
| #7 | Search #3 and #4 and #5 and #6 | 85 |
| #8 | Search #7 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 83 |

医中誌

2019/7/10

| | | |
|-----|---|---------|
| #1 | 十二指腸腫瘍/MTH | 5,498 |
| #2 | 十二指腸癌/TA or 十二指腸腺/TA or 十二指腸腫瘍/TA | 3,452 |
| #3 | #1 or #2 | 7,394 |
| #4 | 消化管内視鏡法/MTH | 42,003 |
| #5 | 内視鏡/TA and (切除/TA or 剥離/TA) | 34,373 |
| #6 | #4 or #5 | 69,618 |
| #7 | 術後合併症/MTH or 腸穿孔/MTH | 73,178 |
| #8 | 合併/TA or 出血/TA or 穿孔/TA or 有害/TA or 偶発/TA | 631,067 |
| #9 | #7 or #8 | 682,885 |
| #10 | 予防/AL or 防止/AL or 閉鎖/AL or 縫合/AL or シールド/AL or 吻合/TA or 縫縮/TA | 745,993 |
| #11 | #3 and #6 and #9 and #10 | 111 |
| #12 | (#11) and (PDAT=//:2019/3/31) | 111 |

コクラン

2019/7/10

ID Search

Hits

| | | |
|-----|--|--------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] | 51 |
| #2 | (duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma OR adenoma OR tumo*)):ti,ab,kw | 93 |
| #3 | #1 or #2 | 138 |
| #4 | [mh "Endoscopy, Gastrointestinal"] | 4326 |
| #5 | (endoscop* AND (resection* OR dissection*)):ti,ab,kw | 2810 |
| #6 | #4 or #5 | 6849 |
| #7 | [mh "Postoperative Complications"] OR [mh "Intestinal Perforation"] | 36948 |
| #8 | (complication* OR bleed* OR perforation* OR adverse):ti,ab,kw | 409029 |
| #9 | #7 or #8 | 417547 |
| #10 | [mh "Wound Closure Techniques"] | 2214 |
| #11 | (prevent* OR prophyla* OR closure* OR shield* OR sutur*):ti,ab,kw | 235174 |
| #12 | #10 or #11 | 235353 |
| #13 | #3 and #6 and #9 and #12 | 4 |
| #14 | #3 and #6 and #9 and #12 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols | 0 |
| #15 | #3 and #6 and #9 and #12 in Trials | 4 |

CQ6-1 内視鏡治療後に追加手術を要する病変とは？

PubMed

2019/7/12

| Search | Query | Items found |
|--------|---|-------------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] | 6719 |
| #2 | Search duodenal cancer*[tiab] OR duodenal tumo*[tiab] OR duodenal carcinoma*[tiab] OR duodenal adenocarcinoma*[tiab] OR duodenal adenoma*[tiab] OR duodenal epithelial tumo*[tiab] | 1688 |
| #3 | Search #1 or #2 | 7280 |
| #4 | Search dysplasia*[tiab] OR node metastas*[tiab] OR nodes metastas*[tiab] OR nodal metastas*[tiab] OR positive resection margin*[tiab] OR lymphadenectom*[tiab] OR recurren*[tiab] OR relapse*[tiab] | 762214 |
| #5 | Search surgery[tiab] OR surgical*[tiab] OR resection*[tiab] OR dissection*[tiab] OR pancreaticoduodenectom*[tiab] | 1949256 |

| | | |
|-----|--|---------|
| #6 | Search survival*[tiab] OR morbidity[tiab] OR mortality[tiab] OR prognos*[tiab] OR postoperative*[tiab] | 2300938 |
| #7 | Search #3 and #4 and #5 and #6 | 394 |
| #8 | Search reresect*[tiab] OR reoperati*[tiab] OR resurg*[tiab] OR redissect*[tiab] | 39868 |
| #9 | Search #3 and #8 | 44 |
| #10 | Search #7 or #9 | 424 |
| #11 | Search #10 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 420 |

医中誌

2019/7/12

| | | |
|-----|--------------------------------------|---------|
| #1 | 十二指腸腫瘍/MTH | 5,498 |
| #2 | 十二指腸癌/TA or 十二指腸腺/TA or 十二指腸腫瘍/TA | 3,452 |
| #3 | #1 or #2 | 7,394 |
| #4 | 消化管内視鏡法/MTH | 42,003 |
| #5 | 内視鏡/TA and (手術/TA or 切除/TA or 剥離/TA) | 58,403 |
| #6 | #4 or #5 | 92,238 |
| #7 | 早期/TA | 213,737 |
| #8 | 異形成/TA or 高分化/TA or 節転移/TA or 再発/TA | 239,754 |
| #9 | #3 and #6 and #7 and #8 | 87 |
| #10 | (#9) and (PDAT=//:2019/3/31) | 87 |

コクラン

2019/7/12

| ID | Search | Hits |
|----|---|--------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] | 51 |
| #2 | (duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma OR adenoma OR tumo*)):ti,ab,kw | 93 |
| #3 | #1 or #2 | 138 |
| #4 | (dysplasia* OR ((node OR nodes OR nodal) NEXT metastas*) OR "positive resection margin" OR lymphadenectom* OR recurren* OR relapse*):ti,ab,kw | 92443 |
| #5 | (surgery OR surgical* OR resection* OR dissection* OR pancreaticoduodenectom*):ti,ab,kw | 225260 |

| | | |
|----|--|--------|
| #6 | (survival* OR morbidity OR mortality OR prognos* OR postoperative*):ti,ab,kw | 279484 |
| #7 | #3 and #4 and #5 and #6 | 10 |
| #8 | #3 and #4 and #5 and #6 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols | 0 |
| #9 | #3 and #4 and #5 and #6 in Trials | 10 |

CQ6-2

内視鏡治療後に追加手術を要する病変とは?
内視鏡治療後の surveillance

PubMed

2019/7/14

Search

Query

Items found

| | | |
|----|--|---------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] | 6720 |
| #2 | Search duodenal cancer*[tiab] OR duodenal tumo*[tiab] OR duodenal carcinoma*[tiab] OR duodenal adenocarcinoma*[tiab] OR duodenal adenoma*[tiab] OR duodenal epithelial tumo*[tiab] | 1689 |
| #3 | Search #1 or #2 | 7282 |
| #4 | Search "Endoscopy, Gastrointestinal"[mh] OR (endoscop*[tiab] AND (resection*[tiab] OR dissection*[tiab])) | 106438 |
| #5 | Search surveillance*[tiab] OR long term[tiab] OR longterm[tiab] OR follow-up[tiab] OR followup[tiab] | 1647172 |
| #6 | Search #3 and #4 and #5 | 266 |
| #7 | Search #6 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 264 |

医中誌

2019/7/14

| | | |
|----|------------------------------------|---------|
| #1 | 十二指腸腫瘍/MTH | 5,498 |
| #2 | 十二指腸癌/TA or 十二指腸腺癌/TA or 十二指腸腫瘍/TA | 3,033 |
| #3 | #1 or #2 | 7,134 |
| #4 | 消化管内視鏡法/MTH | 42,003 |
| #5 | 内視鏡/AL and (切除/AL or 剥離/AL) | 100,270 |
| #6 | #4 or #5 | 123,172 |
| #7 | 長期/TA or 追跡/TA | 224,044 |

| | | |
|-----|--|---------|
| #8 | surveillance*/TA or "long term"/TA or longterm/TA or follow-up/TA or followup/TA or サーベイランス/TA or フォローアップ/TA | 25,177 |
| #9 | 追跡研究/TH | 17,243 |
| #10 | #7 or #8 or #9 | 251,812 |
| #11 | #3 and #6 and #10 | 68 |
| #12 | (#11) and (PDAT=//:2019/3/31) | 67 |

コクラン

2019/7/14

| ID | Search | Hits |
|-----|--|--------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] | 51 |
| #2 | (duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma OR adenoma OR tumo*)):ti,ab,kw | 93 |
| #3 | #1 or #2 | 138 |
| #4 | [mh "Endoscopy, Gastrointestinal"] | 4326 |
| #5 | (endoscop* AND (resection* OR dissection*)):ti,ab,kw | 2810 |
| #6 | #4 or #5 | 6849 |
| #7 | (surveillance* OR "long term" OR longterm OR "follow-up" OR followup):ti,ab,kw | 278606 |
| #8 | #3 and #6 and #7 | 5 |
| #9 | #3 and #6 and #7 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols | 0 |
| #10 | #3 and #6 and #7 in Trials | 5 |

CQ1 腫瘍主座による領域リンパ節郭清は推奨されるか？

PubMed

2019/6/19

| Search | Query | Items found |
|--------|--|-------------|
| #1 | "Duodenal Neoplasms"[mh] | 6700 |
| #2 | duodenal cancer[tiab] OR duodenal carcinoma[tiab] OR duodenal adenocarcinoma[tiab] | 843 |
| #3 | #1 OR #2 | 6967 |
| #4 | "Lymph Node Excision"[mh] | 45517 |
| #5 | lymphadenectom*[tiab] | 16557 |

| | | |
|----|---|-------|
| #6 | lymph node*[tiab] AND (excision*[tiab] OR dissection*[tiab] OR resection[tiab]) | 45405 |
| #7 | #4 OR #5 OR #6 | 79250 |
| #8 | #3 AND #7 | 329 |
| #9 | #8 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 327 |

医中誌

2019/6/19

| | | |
|----|-------------------------------------|-------|
| #1 | 十二指腸腫瘍/TH | 12006 |
| #2 | 十二指腸癌/TA or 十二指腸腺癌/TA or 十二指腸腫瘍/TA | 3032 |
| #3 | #1 or #2 | 12611 |
| #4 | リンパ節切除/TH | 50849 |
| #5 | リンパ節郭清/AL or リンパ節切除/AL or リンパ節摘出/AL | 48446 |
| #6 | #4 or #5 | 58120 |
| #7 | #3 and #6 | 340 |
| #8 | (#7) and (PDAT=//:2019/3/31) | 339 |

コクラン

2019/6/19

| ID | Search | Hits |
|----|---|------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] | 51 |
| #2 | duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 50 |
| #3 | #1 or #2 | 99 |
| #4 | [mh "Lymph Node Excision"] | 1252 |
| #5 | lymphadenectom*:ti,ab,kw | 1489 |
| #6 | ((("lymph node" OR "lymph nodes") AND (excision* OR dissection* OR resection)):ti,ab,kw | 4737 |
| #7 | #4 or #5 or #6 | 5457 |
| #8 | #3 and #7 in Trials | 3 |

CQ02

深達度、占居部位に応じて、膵頭十二指腸切除以外の術式選択は推奨されるか？

PubMed

2019/6/20

| Search | Query | Items found |
|--------|--|-------------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] | 6702 |
| #2 | Search duodenal cancer[tiab] OR duodenal carcinoma[tiab] OR duodenal adenocarcinoma[tiab] | 844 |
| #3 | Search #1 OR #2 | 6970 |
| #4 | Search "Pancreaticoduodenectomy"[mh] OR "Duodenal Neoplasms/surgery"[mh] | 9421 |
| #5 | Search pancreaticoduodenectom*[tiab] OR pancreatoduodenectom*[tiab] OR duodenopancreatectom*[tiab] | 9551 |
| #6 | Search partial resection[tiab] OR segmental resection[tiab] OR limited resection[tiab] OR simple resection[tiab] | 8134 |
| #7 | Search distal gastrectom*[tiab] OR duodenectom*[tiab] | 3000 |
| #8 | Search #4 OR #5 OR #6 OR #7 | 23628 |
| #9 | Search Neoplasm Grading[mh] OR Neoplasm Staging[mh] OR Neoplasm Invasiveness[mh] | 235821 |
| #10 | Search grade[tiab] OR grading[tiab] OR size[tiab] OR stage[tiab] OR stages[tiab] OR staging[tiab] | 2094373 |
| #11 | Search #9 OR #10 | 2199743 |
| #12 | Search #3 AND #8 AND #11 | 707 |
| #13 | Search #12 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 705 |

医中誌

2019/6/20

| | | |
|----|--|-------|
| #1 | 十二指腸腫瘍/TH | 12006 |
| #2 | 十二指腸癌/TA or 十二指腸腺癌/TA or 十二指腸腫瘍/TA | 3032 |
| #3 | #1 or #2 | 12611 |
| #4 | 臍頭十二指腸切除/TH | 20105 |
| #5 | (十二指腸腫瘍/TH) and (SH=外科的療法) | 5223 |
| #6 | 臍頭十二指腸切除/AL or 臍十二指腸切除/AL or 十二指腸臍切除/AL or 幽門側胃切除/AL | 32230 |
| #7 | 縮小手術/AL or 十二指腸切除/AL or 部分切除/AL or 分節切除/AL | 52240 |

| | | |
|-----|--|--------|
| #8 | #4 or #5 or #6 or #7 | 62916 |
| #9 | 腫瘍悪性度/TH or 腫瘍進行度/TH or 腫瘍侵入性/TH | 87602 |
| #10 | 深達度/AL or 占拠部位/AL or 占居部位/AL or ステージ/AL or 病期/AL or 悪性度/AL | 65686 |
| #11 | #9 or #10 | 136276 |
| #12 | #3 and #8 and #11 | 577 |
| #13 | (#12) and (PDAT=//:2019/3/31) | 574 |

コクラン

2019/6/20

| ID | Search | Hits |
|-----|--|--------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] | 51 |
| #2 | duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 50 |
| #3 | #1 or #2 | 99 |
| #4 | [mh "Pancreaticoduodenectomy"] OR "Duodenal Neoplasms/surgery"[mh] | 238 |
| #5 | (pancreaticoduodenectom* OR pancreatoduodenectom* OR duodenopancreatectom*):ti,ab,kw | 958 |
| #6 | ("partial resection" OR "segmental resection" OR "limited resection" OR "simple resection"):ti,ab,kw | 216 |
| #7 | ("distal gastrectom*" OR duodenectom*):ti,ab,kw | 41 |
| #8 | #4 or #5 or #6 OR #7 | 1181 |
| #9 | [mh "Neoplasm Grading"] OR [mh "Neoplasm Staging"] OR [mh "Neoplasm Invasiveness"] | 6760 |
| #10 | (grade OR grading OR size OR stage OR stages OR staging):ti,ab,kw | 175794 |
| #11 | #9 OR #10 | 176014 |
| #12 | #3 AND #8 AND #11 in Trials | 11 |

CQ03 外科切除後フォローアップの推奨される検査・間隔は？

PubMed

2019/6/24

Search Query Items found

| | | |
|----|---|---------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] | 6705 |
| #2 | Search duodenal cancer[tiab] OR duodenal carcinoma[tiab] OR duodenal adenocarcinoma[tiab] OR "small bowel cancer"[tiab] | 1021 |
| #3 | Search #1 OR #2 | 7133 |
| #4 | Search after[tiab] AND resection[tiab] | 122835 |
| #5 | Search "Follow-Up Studies"[mh] OR "Treatment Outcome"[mh] OR "Survival Rate"[mh] | 1512488 |
| #6 | Search "follow-up"[tiab] OR survival[tiab] | 1642733 |
| #7 | Search #5 OR #6 | 2575778 |
| #8 | Search #3 AND #4 AND #7 | 325 |
| #9 | Search #8 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 323 |

医中誌

2019/6/24

| | | |
|----|------------------------------------|--------|
| #1 | 十二指腸腫瘍/TH | 12006 |
| #2 | 十二指腸癌/TA or 十二指腸腺癌/TA or 十二指腸腫瘍/TA | 3032 |
| #3 | #1 or #2 | 12611 |
| #4 | 術後期/TH or 術後/AL or 切除後/AL | 633377 |
| #5 | 追跡研究/TH or 治療成績/TH or 生存率/TH | 373248 |
| #6 | フォローアップ/AL or 追跡/AL or 生存/AL | 162830 |
| #7 | #5 or #6 | 482212 |
| #8 | #3 and #4 and #7 | 258 |
| #9 | (#8) and (PDAT=//:2019/3/31) | 256 |

コクラン

2019/6/24

| ID | Search | Hits |
|----|--|--------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] | 51 |
| #2 | duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 50 |
| #3 | #1 or #2 | 99 |
| #4 | (after AND resection):ti,ab,kw | 11868 |
| #5 | [mh "Follow-Up Studies"] OR [mh "Treatment Outcome"] OR [mh "Survival Rate"] | 164611 |
| #6 | ("follow-up" OR survival):ti,ab,kw | 279406 |

| | | |
|----|----------------------------|--------|
| #7 | #5 OR #6 | 355737 |
| #8 | #3 AND #4 AND #7 in Trials | 2 |

CQ04 切除不能十二指腸癌に対する緩和的手術(バイパス手術
など)は推奨されるか?

PubMed

2019/6/28

| Search | Query | Items found |
|--------|---|-------------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] | 6710 |
| #2 | Search duodenal cancer[tiab] OR duodenal carcinoma[tiab] OR duodenal adenocarcinoma[tiab] | 845 |
| #3 | Search #1 or #2 | 6979 |
| #4 | Search "Palliative Care"[mh] OR palliat*[tiab] | 90802 |
| #5 | Search #3 and #4 | 308 |
| #6 | Search #5 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 307 |

医中誌

2019/6/28

| | | |
|----|--|--------|
| #1 | 十二指腸腫瘍/TH | 12,006 |
| #2 | 十二指腸癌/TA or 十二指腸腺癌/TA or 十二指腸腫瘍/TA | 3,032 |
| #3 | #1 or #2 | 12,611 |
| #4 | 緩和ケア/TH or 緩和/AL or palliative/AL or 姑息/AL | 66,119 |
| #5 | #3 and #4 | 73 |
| #6 | (#5) and (PDAT=//:2019/3/31) | 73 |

コクラン

2019/6/28

| ID | Search | Hits |
|----|--|------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] | 51 |
| #2 | duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 50 |

| | | |
|----|---|------|
| #3 | #1 OR #2 | 99 |
| #4 | [mh "Palliative Care"] OR (palliat*:ti,ab,kw) | 7216 |
| #5 | #3 and #4 | 10 |
| #6 | #3 and #4 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols | 0 |
| #7 | #3 and #4 in Trials | 10 |

CQ1 切除可能十二指腸癌を含む小腸癌に補助療法は推奨されるか？

PubMed

2019/5/4

Search

Query

Items found

| | | |
|----|---|--------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] OR "Ileal Neoplasms"[mh] OR "Jejunal Neoplasms"[mh] OR ("Intestinal Neoplasms"[mh] AND "Intestine, Small"[mh]) | 17231 |
| #2 | Search small bowel cancer[tiab] OR small bowel carcinoma[tiab] OR small bowel adenocarcinoma[tiab] OR duodenal cancer[tiab] OR duodenal carcinoma[tiab] OR duodenal adenocarcinoma[tiab] | 1399 |
| #3 | Search #1 or #2 | 17717 |
| #4 | Search adjuvant chemo*[tiab] OR adjuvant radio*[tiab] OR neoadjuvant chemo*[tiab] OR neoadjuvant radio*[tiab] OR chemoradio*[tiab] OR radiochemo*[tiab] OR perioperative chemo*[tiab] OR perioperative radio*[tiab] | 61246 |
| #5 | Search "Combined Modality Therapy"[mh:NoExp] OR "Chemoradiotherapy"[mh] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[mh] OR "Neoadjuvant Therapy"[mh] OR "Radiotherapy, Adjuvant"[mh] | 225909 |
| #6 | Search #4 or #5 | 252067 |
| #7 | Search #3 and #6 | 620 |
| #8 | Search #7 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 619 |

医中誌

2019/5/4

| | | |
|----|---------|--------|
| #1 | 小腸腫瘍/TH | 23,809 |
|----|---------|--------|

| | | |
|----|--|--------|
| #2 | 十二指腸癌/TA or 小腸癌/TA or 回腸癌/TA or 空腸癌/TA or 十二指腸腺癌/TA or 小腸腺癌/TA or 回腸腺癌/TA or 空腸腺癌/TA or 十二指腸腫瘍/TA or 小腸腫瘍/TA or 回腸腫瘍/TA or 空腸腫瘍/TA | 7,527 |
| #3 | #1 or #2 | 26,175 |
| #4 | @集学的治療/TH or アジュバント化学療法/TH or @アジュバント放射線療法/TH or 術中放射線療法/TH or ネオアジュバント療法/TH or 放射線化学療法/TH | 89,644 |
| #5 | アジュバント/TA or 放射線化学/TA or 化学放射線/TA | 21,128 |
| #6 | #4 or #5 | 96,018 |
| #7 | #3 and #6 | 763 |
| #8 | (#7) and (PDAT=//:2019/3/31) | 763 |

コクラン

2019/5/4

| ID | Search | Hits |
|----|--|-------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] OR [mh "Ileal Neoplasms"] OR [mh "Jejunal Neoplasms"] OR ([mh "Intestinal Neoplasms"] AND [mh "Intestine, Small"]) | 87 |
| #2 | "small bowel" NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 32 |
| #3 | duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 50 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 161 |
| #5 | [mh "Combined Modality Therapy"] | 20398 |
| #6 | (adjuvant NEXT (chemo* OR radio*)):ti,ab,kw OR (neoadjuvant NEXT (chemo* OR radio*)):ti,ab,kw OR (chemoradio* OR radiochemo*):ti,ab,kw OR (perioperative NEXT chemo*):ti,ab,kw | 15666 |
| #7 | #5 or #6 | 32782 |
| #8 | #4 and #7 in Cochrane Reviews | 1 |
| #9 | #4 and #7 in Trials | 18 |

CQ4

切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に MSI-H 検査、HER2 検査、RAS 遺伝子検査は推奨されるか？

PubMed

2019/5/5

| Search | Query | Items found |
|--------|--|-------------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] OR "Ileal Neoplasms"[mh] OR "Jejunal Neoplasms"[mh] OR ("Intestinal Neoplasms"[mh] AND "Intestine, Small"[mh]) | 17231 |
| #2 | Search small bowel cancer[tiab] OR small bowel carcinoma[tiab] OR small bowel adenocarcinoma[tiab] OR duodenal cancer[tiab] OR duodenal carcinoma[tiab] OR duodenal adenocarcinoma[tiab] | 1399 |
| #3 | Search #1 or #2 | 17717 |
| #4 | Search "Microsatellite Instability"[mh] OR microsatellite instabilit*[tiab] | 7723 |
| #5 | Search mismatch repair[tiab] AND (deficien*[tiab] OR defect*[tiab] OR loss[tiab]) | 5073 |
| #6 | Search "ras Proteins"[mh] OR "Receptor, ErbB-2"[mh] | 42074 |
| #7 | Search KRAS[tiab] OR k-ras[tiab] OR BRAF[tiab] OR ERBB2[tiab] OR erbb-2[tiab] OR HER2[tiab] OR her-2[tiab] | 61864 |
| #8 | Search "Genetic Testing"[mh] OR "Gene Expression Profiling"[mh] OR "DNA Mutational Analysis"[mh] OR "Comparative Genomic Hybridization"[mh] | 218302 |
| #9 | Search genomic profiling*[tiab] OR genetic profiling*[tiab] OR genomic testing*[tiab] OR genetic testing*[tiab] | 21165 |
| #10 | Search #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 | 311041 |
| #11 | Search #3 and #10 | 279 |
| #12 | Search #11 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 278 |

医中誌

2019/5/5

| | | |
|----|---------|--------|
| #1 | 小腸腫瘍/TH | 23,809 |
|----|---------|--------|

| | | |
|-----|--|--------|
| #2 | 十二指腸癌/TA or 小腸癌/TA or 回腸癌/TA or 空腸癌/TA or 十二指腸腺癌/TA or 小腸腺癌/TA or 回腸腺癌/TA or 空腸腺癌/TA or 十二指腸腫瘍/TA or 小腸腫瘍/TA or 回腸腫瘍/TA or 空腸腫瘍/TA | 7,527 |
| #3 | #1 or #2 | 26,175 |
| #4 | マイクロサテライト不安定性/TH or マイクロサテライト不安定性/TA or "Microsatellite Instability"/TA | 1,570 |
| #5 | ミスマッチ修復/TH or ミスマッチ修復/TA or "mismatch repair"/TA | 1,113 |
| #6 | "ras Proteins"/TH or "ErbB-2 Receptor"/TH | 10,681 |
| #7 | KRAS/TA and k-ras/TA or BRAF/TA or ERBB2/TA or erbb-2/TA or HER2/TA or her-2/TA | 8,907 |
| #8 | 遺伝学的検査/TH or 遺伝子発現プロファイリング/TH or DNA 変異分析/TH or 比較ゲノムハイブリダイゼーション/TH | 38,100 |
| #9 | 遺伝子検査/TA or 遺伝子発現/TA or 遺伝子解析/TA | 43,842 |
| #10 | #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 | 89,834 |
| #11 | #3 and #10 | 121 |
| #12 | (#11) and (PDAT=//:2019/3/31) | 121 |

コクラン

2019/5/5

| ID | Search | Hits |
|----|--|------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] OR [mh "Ileal Neoplasms"] OR [mh "Jejunal Neoplasms"] OR ([mh "Intestinal Neoplasms"] AND [mh "Intestine, Small"]) | 87 |
| #2 | small bowel NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 32 |
| #3 | duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 50 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 161 |
| #5 | [mh "Microsatellite Instability"] OR (microsatellite NEXT instabilit*):ti,ab,kw | 196 |
| #6 | ("mismatch repair" NEAR/3 (deficien* OR defect* OR loss)):ti,ab,kw | 101 |

| | | |
|-----|--|------|
| #7 | [mh "ras Proteins"] OR [mh "Receptor, ErbB-2"] | 892 |
| #8 | (KRAS OR "k-ras" OR BRAF OR ERBB2 OR "erbb-2" OR HER2 OR "her-2"):ti,ab,kw | 7356 |
| #9 | [mh "Genetic Testing"] OR [mh "Gene Expression Profiling"] OR [mh "DNA Mutational Analysis"] OR [mh "Comparative Genomic Hybridization"] | 1047 |
| #10 | ((genomic OR genetic) NEXT (profiling* OR testing*)):ti,ab,kw | 1009 |
| #11 | #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 | 9112 |
| #12 | #4 and #11 | 4 |
| #13 | #4 and #11 in Cochrane Reviews | 0 |
| #14 | #4 and #11 in Trials | 4 |

CQ2

切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に全身薬物療法は推奨されるか？

PubMed

2019/5/4

Search

Query

Items found

| | | |
|----|--|---------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] OR "Ileal Neoplasms"[mh] OR "Jejunal Neoplasms"[mh] OR ("Intestinal Neoplasms"[mh] AND "Intestine, Small"[mh]) | 17231 |
| #2 | Search small bowel cancer[tiab] OR small bowel carcinoma[tiab] OR small bowel adenocarcinoma[tiab] OR duodenal cancer[tiab] OR duodenal carcinoma[tiab] OR duodenal adenocarcinoma[tiab] | 1399 |
| #3 | Search #1 or #2 | 17717 |
| #4 | Search metastas*[tiab] OR unresectable[tiab] OR recurrent*[tiab] OR relapse*[tiab] OR advance*[tiab] | 1638454 |
| #5 | Search "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"[mh] | 132019 |
| #6 | Search combin*[tiab] AND chemotherap*[tiab] | 95924 |
| #7 | Search fluorouracil[tiab] OR leucovorin[tiab] OR oxaliplatin[tiab] OR capecitabine[tiab] OR irinotecan[tiab] OR bevacizumab[tiab] | 63653 |
| #8 | Search #5 or #6 or #7 | 232466 |

| | | |
|-----|---|-----|
| #9 | Search #3 and #4 and #8 | 335 |
| #10 | Search #9 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 334 |

医中誌

2019/5/4

| | | |
|-----|--|---------|
| #1 | 小腸腫瘍/TH | 23,809 |
| #2 | 十二指腸癌/TA or 小腸癌/TA or 回腸癌/TA or 空腸癌/TA or 十二指腸腺癌/TA or 小腸腺癌/TA or 回腸腺癌/TA or 空腸腺癌/TA or 十二指腸腫瘍/TA or 小腸腫瘍/TA or 回腸腫瘍/TA or 空腸腫瘍/TA | 7,527 |
| #3 | #1 or #2 | 26,175 |
| #4 | 腫瘍多剤併用療法/TH | 71,659 |
| #5 | fluorouracil/TA or leucovorin/TA or oxaliplatin/TA or capecitabine/TA or irinotecan/AL or bevacizumab/TA | 19,922 |
| #6 | オキサリプラチン/TA or フルオロウラシル/TA or ロイコボリン/TA or イリノテカン/TA or ベバシズマブ/TA | 6,938 |
| #7 | #4 or #5 or #6 | 84,330 |
| #8 | 進行/AL or 転移/AL or 再発/AL or 切除不/AL or 手術不/AL | 607,438 |
| #9 | #3 and #7 and #8 | 435 |
| #10 | (#9) and (PDAT=//:2019/3/31) | 435 |

コクラン

2019/5/4

| ID | Search | Hits |
|----|--|--------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] OR [mh "Ileal Neoplasms"] OR [mh "Jejunal Neoplasms"] OR ([mh "Intestinal Neoplasms"] AND [mh "Intestine, Small"]) | 87 |
| #2 | ("small bowel" NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma)):ti,ab,kw | 32 |
| #3 | duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma):ti,ab,kw | 50 |
| #4 | #1 or #2 or #3 | 161 |
| #5 | (metasta* OR unresectable OR recurren* OR relapse* OR advance*):ti,ab,kw | 156559 |

| | | |
|-----|---|-------|
| #6 | [mh "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols"] | 12868 |
| #7 | (fluorouracil OR leucovorin OR oxaliplatin OR capecitabine OR irinotecan OR bevacizumab):ti,ab,kw | 19103 |
| #8 | #6 or #7 | 28022 |
| #9 | #4 and #5 and #8 in Cochrane Reviews | 1 |
| #10 | #4 and #5 and #8 in Trials | 18 |

CQ3 切除不能・再発二指腸癌を含む小腸癌に免疫チェックポイント阻害薬は推奨されるか？

PubMed

2019/5/4

Search

Query

Items found

| | | |
|-----|--|--------|
| #1 | Search "Duodenal Neoplasms"[mh] OR "Ileal Neoplasms"[mh] OR "Jejunal Neoplasms"[mh] OR ("Intestinal Neoplasms"[mh] AND "Intestine, Small"[mh]) | 17231 |
| #2 | Search small bowel cancer[tiab] OR small bowel carcinoma[tiab] OR small bowel adenocarcinoma[tiab] OR duodenal cancer[tiab] OR duodenal carcinoma[tiab] OR duodenal adenocarcinoma[tiab] | 1399 |
| #3 | Search "Colorectal Neoplasms"[mh] OR colorectal cancer*[tiab] | 213656 |
| #4 | Search #1 or #2 or #3 | 228122 |
| #5 | Search immune checkpoint[tiab] OR PD-1[tiab] OR PD-L1[tiab] OR "Programmed Cell Death 1 Receptor"[mh] | 18169 |
| #6 | Search "Receptor Protein-Tyrosine Kinases"[mh] | 134536 |
| #7 | Search #5 or #6 | 152354 |
| #8 | Search "Microsatellite Instability"[mh] OR microsatellite instabilit*[tiab] | 7723 |
| #9 | Search mismatch repair[tiab] AND (deficien*[tiab] OR defect*[tiab] OR loss[tiab]) | 5073 |
| #10 | Search #8 or #9 | 10837 |
| #11 | Search #4 and #7 and #10 | 284 |
| #12 | Search #11 Filters: Publication date to 2019/03/31 | 278 |

| | | |
|-----|--|---------|
| #1 | 腸腫瘍/TH | 216,273 |
| #2 | 十二指腸癌/TA or 小腸癌/TA or 回腸癌/TA or 空腸癌/TA or 十二指腸腺癌/TA or 小腸腺癌/TA or 回腸腺癌/TA or 空腸腺癌/TA or 十二指腸腫瘍/TA or 小腸腫瘍/TA or 回腸腫瘍/TA or 空腸腫瘍/TA | 7,527 |
| #3 | #1 or #2 | 217,630 |
| #4 | マイクロサテライト不安定性/TH or マイクロサテライト不安定性/TA or "Microsatellite Instability"/TA | 1,570 |
| #5 | ミスマッチ修復/TH or ミスマッチ修復/TA or "mismatch repair"/TA | 1,113 |
| #6 | #4 or #5 | 2,429 |
| #7 | 免疫チェックポイント/TA or "immune checkpoint"/TA or "PD-1"/TA or "PD-L1"/TA | 4,303 |
| #8 | "Programmed Cell Death 1 Receptor"/TH or B7-H1 抗原/TH | 3,261 |
| #9 | "Receptor Protein-Tyrosine Kinases"/TH | 33,206 |
| #10 | #7 or #8 or #9 | 38,329 |
| #11 | #3 and #6 and #10 | 84 |
| #12 | (#11) and (PDAT=//:2019/3/31) | 82 |

| ID | Search | Hits |
|----|---|-------|
| #1 | [mh "Duodenal Neoplasms"] OR ([mh "Intestinal Neoplasms"] AND [mh "Intestine, Small"]) OR [mh "Colorectal Neoplasms"] | 7179 |
| #2 | ("small bowel" NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma)):ti,ab,kw OR (duodenal NEAR/3 (cancer OR carcinoma OR adenocarcinoma)):ti,ab,kw OR (colorectal NEXT cancer*):ti,ab,kw | 11671 |
| #3 | #1 or #2 | 15005 |
| #4 | [mh "Programmed Cell Death 1 Receptor"] OR ("immune checkpoint" OR PD-1 OR PD-L1):ti,ab,kw | 2249 |
| #5 | [mh "Receptor Protein-Tyrosine Kinases"] | 1622 |
| #6 | #4 or #5 | 3864 |

| | | |
|-----|---|-----|
| #7 | [mh "Microsatellite Instability"] OR (microsatellite NEXT instabilit*):ti,ab,kw | 196 |
| #8 | ("mismatch repair" NEAR/3 (deficien* OR defect* OR loss)):ti,ab,kw | 101 |
| #9 | #7 or #8 | 248 |
| #10 | #3 and #6 and #9 | 28 |
| #11 | #3 and #6 and #9 in Cochrane Reviews | 0 |
| #12 | #3 and #6 and #9 in Trials | 28 |

あとがき

和文索引

欧文索引