

### 後腹膜肉腫診療ガイドライン作成に関する研究

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

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

#### 研究要旨

代表的な難治性希少がんである後腹膜肉腫に対する診療の質向上を目的に、8つの関連学会から複数の専門家を招集して、我が国初の後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を行なった。11のCQに対しシステマティックレビューが行われ、作成委員の審議により推奨の強さ及び解説文が決定された。エビデンスが非常に限られている希少がん領域でも、適切な作成方法により科学的根拠に基づいた診療ガイドラインが作成可能であった。

海外の後腹膜肉腫研究グループが行う複数の観察研究に参加すると同時に、EORTCが主導する国際共同臨床試験への本邦からの参加に向けて準備を進めている。英文プロトコールの翻訳と倫理審査委員会への申請、症例データの収集とCRFの作成、さらには海外研究者とのコミュニケーションなどは、本研究分担者および研究協力者の指導のもと、若手骨軟部腫瘍医によって行われた。これらの経験は、次世代の後腹膜肉腫診療を担う人材のモチベーション向上につながるものと考えられる。

#### A. 研究目的

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

本研究では、代表的な難治性希少がんである後腹膜肉腫に対する診療の質向上を目的に、8つの関連

学会から複数の専門家を招集して、我が国初の後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を行なった。また後腹膜肉腫に関する国際共同研究グループに参加し、共同研究を行うことで、国際的なエビデンスの創出に貢献するとともに、若手医師が実務を担当することによる人材育成を目的とした。

#### B. 研究方法

##### 1. 後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成

2019年より、後腹膜肉腫の診療に関与する関連学会を通じて、後腹膜肉腫診療に造詣の深い各専門領域の医師が集い、本邦における後腹膜肉腫診療ガイドラインの策定を目的として、診療ガイド

ライン作成グループが結成された（研究分担者の川井が作成委員長、研究協力者の岩田が作成事務局）。本作業は、エビデンスに基づく診療ガイドラインの作成方法として広く普及している Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017（日本医療評価機構 EBM 普及推進事業作成）に沿って作成を進めた。

## 2. 後腹膜肉腫に関する国際共同研究への参加

### 後腹膜肉腫に関する国際共同研究グループ

(Transatlantic Australasian Retroperitoneal Sarcoma Working Group : TARPSWG) は欧州・北米・オーストラリアの後腹膜肉腫の専門家を中心として 2013 年に設立された国際共同研究グループである。本研究グループでの複数の多施設共同後方視的臨床研究に参加、患者登録を行い、さらに後腹膜肉腫診療および研究に関する情報共有を行なった。

また European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group が主導する、後腹膜肉腫を対象とした国際共同臨床試験が現在欧州で開始されているが、現在、本臨床試験へ JCOG 骨軟部腫瘍グループとして本邦からの参加を目的に準備を進めている。

### (倫理面への配慮)

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

## C. 結果

### 1. 後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成

本診療ガイドライン作成は、2019年に開催された統括委員会をもって作成作業が開始された。本委員会において作成目的の設定と作成主体の構築の原案が作成され、その後、後腹膜肉腫の診療に携わる医師の所属する 8 学会（日本サルコーマ治療研究学会、日本整形外科学会、日本泌尿器科学会、日本病理学会、日本医学放射線学会、日本婦人科腫瘍学会、日本臨床腫瘍学会、日本癌治療学会）を作成主体として、各学会から統括委員が 1 名ずつ選出された。さらに各統括委員によりガイドライン作成委員 11 名、システマティックレビュー (SR) 委員 20 名、事務局 1 名が任命された。

続いて作成委員による協議を行い、3 つの重要臨床課題（診断、初発病変の診療、転移再発病変の診療）と 11 個のクリニカルクエスチョン (CQ) および各 CQ のアウトカムが設定された。続く評価対象文献の選択については、「後腹膜肉腫」をキーワードとして MEDLINE, Cochrane Library, 医中誌の 3 検索データベースより 2005 年 1 月 1 日から 2019 年 8 月 22 日までに報告された文献の検索が行われ、独立した SR 委員によるスクリーニングにより最終的に 83 論文が採択され、構造化抄録が作成された。

次に、収集されたエビデンスをもとに、SR 委員によりエビデンス総体の評価が実施された。この評価作業は、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017』に準じて、GRADE アプローチの枠組みで実施された。作成方法論専門家からエビデンスの評価方法に関する講義を受講した SR 委員により、選択された文献がアウトカムごとに横断的に評価が行われ、バイアスリスク、非直接性、非一貫性、不精確、出版バイアスなどが評価シートを用いて評価され、その結果を統合して「エビデンス総体」が作成された。また CQ によっては、複数の文献で統合可能なデータが存在する場合には、メタアナリシスを実施した。

その後エビデンス総体の評価を参考に、作成委員

により推奨文原案が作成された。その後各CQにおける益と害のバランス、患者の価値観や希望、負担、コストや資源の利用などを考慮し、作成委員全員によるレビューを行って推奨の強さが決定された。推奨の強さは、「強い（推奨する）」と「弱い（提案する、条件付きで推奨する）」の2段階とし、委員会メンバーによる投票（GRADE grid）により決定した。投票者の7割以上の同意の集約をもって推奨決定とした。計5回の作成委員会において全てのCQに対し検討・投票が行われ、推奨度が決定された。しかし本疾患のエビデンスの少なさを反映してか、11CQ中7つは「提案（弱い推奨）」、4つは「推奨の強さを決定できず」という結果となった。

以上の作業過程を経て完成した診療ガイドラインの草案について、各関連学会および患者団体に依頼し、パブリックコメントを募集した。各 stakeholder から収集された多くの意見を作成委員会で協議し、これを参考に原稿の修正・加筆を行なった上で、最終化を行った。約2年半の期間をかけて作成を進め、2021年12月15日に出版となった。

今後は本診療ガイドラインが適切に活用されるよう、継続的に活動を行っていく。具体的には、ガイドラインのウェブ公開や関連学会への配布、各関連学会への周知活動、一般向けガイドライン解説の作成などを予定している。さらに、本診療ガイドラインの医療現場への導入や推奨の遵守状況を客観的に評価するため、Quality Indicatorなどの手法を用いたガイドラインの有効性評価を計画している。なお、今後は3～5年を目処に改訂を行う予定である。

## 2. 後腹膜肉腫に関する国際共同研究

TARPSWGは、これまでに後腹膜肉腫切除後の再発様式の検討や、術後予後予測のためのノモグラム作成、粘液型脂肪肉腫に対する放射線治療など、希少な後

腹膜肉腫の領域で多施設共同研究による貴重なエビデンスを創出している (<https://tarpswg.org>)。また現在、後腹膜肉腫に関する前向き国際協調レジストリ研究（RESAR）が進行中である。RESARは、各施設で治療を受けた後腹膜肉腫患者に関する詳細な臨床病理学的情報を収集するレジストリ研究である。2018年より始まった本レジストリには、欧州および北米を中心とした38施設からこれまでに2,348例のデータが登録されており、国立がん研究センター中央病院からも28例の登録を行っている。今後データセンターへの電子データ登録が始まる予定であり、さらなる集積の増加と、これを活用した臨床研究が進むことが期待される。またTARPSWGが実施する国際共同後方視的研究については、昨年度は国立がん研究センター中央病院から2つの研究に症例登録をおこなった。なお、各研究における英文プロトコルの翻訳と倫理審査委員会への申請、症例データの収集とCRFの作成、さらには海外とのコミュニケーションは、本研究分担者および研究協力者の指導のもと、次世代の後腹膜肉腫診療を担う若手骨軟部腫瘍医によって行われた。

「**Anticipated organs resection and pathologic infiltration (AntiPath)**」は、原発性後腹膜肉腫における周囲臓器合併切除と病理学的浸潤に関する研究であり、後腹膜肉腫の手術症例の病理検体を詳細に解析することで、周囲臓器合併切除の要否についての基準を作成することを目的としている。国立がん研究センター中央病院からは24症例の情報を、主任研究者の所属するFondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori（イタリア）とData Transfer Agreementを取り交わした上で共有した。

「**Accuracy and concordance of biopsy diagnosis in retroperitoneal sarcoma (BISARC)**」は、後腹膜肉腫治療専門施設における後腹膜肉腫の生検標本と切除標本の病理診断および病理学的悪性度

の一致率を評価することを目的とした研究である。術前に針生検が実施されており、さらに根治的手術が実施されている症例が対象となる。国立がん研究センター中央病院からは18症例の情報を、主任研究者の所属するMcGill University（カナダ）とData Transfer Agreementを取り交わした上で共有した。

また、EORTC Soft tissue and bone sarcoma groupが主導する「**STRASS II: A randomized phase III study of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for patients with high risk neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for patients with high risk retroperitoneal sarcoma**」は、後腹膜発生高リスク脱分化型脂肪肉腫と平滑筋肉腫に対する術前補助化学療法の追加の意義の検証を目的とした国際共同無作為割付第III相試験である。根治的手術のみの標準治療群に対し、術前化学療法3コースを行った後に根治的手術を行う試験治療群の優越性を、無病生存期間をprimary endpointとして検証する試験である。5.5年の試験期間で合計250例の患者登録を目標としており、昨年10月の試験開始以降、これまでにイタリア、フランスなどから14例が登録されている。また現在のEORTCに加え、今後米国、オーストラリア、カナダの臨床研究グループが参加予定となっている。現在JCOG骨軟部腫瘍グループでは、グループ内の意欲の高い若手医師を研究サポーターとして協力を得ながら、本試験へのアジア初の参加に向けて準備を進めている。また本試験への本邦からの貢献には、国内の泌尿器科・消化器外科・腫瘍内科などの後腹膜肉腫専門医との連携が必要不可欠であり、今後関連学会およびJCOGグループとの協調を進めていく予定である。

#### D. 考察

今回後腹膜肉腫診療ガイドラインの作成を進めるにあたり、後腹膜肉腫に関するエビデンスの少なさから、十分な強さを持った推奨を提示することが大変難しいことを実感した。これらは、後腹膜肉腫診療ガイドラインの草案に対するパブリックコメントにおいて、後腹膜肉腫診療医と患者の双方から、満足に足る推奨が提示されていないCQもあるという指摘をいただいたことから考えさせられる。しかしその一方で、後腹膜肉腫の実臨床に携わっている多くの医師、さらには後腹膜肉腫患者からも、本診療ガイドラインの意義に賛同する多くの声が届けられたという事実は、このような希少がんの診療ガイドラインの必要性と社会への貢献度を再認識させるものであった。関係各所の御助力を得て完成した本診療ガイドラインを最大限活用できるよう、今後の導入と普及のための活動を行なっていく予定である。

後腹膜肉腫は難治性の希少がんの代表とも言える疾患でありながら、担当する診療科が多岐にわたることから、多分野の診療連携が非常に重要であることも、今回の診療ガイドラインの作成作業の過程において強く認識された。これまで診療科間のコミュニケーション不足や各学会の指針の相違などにより、標準治療の統一が進んでこなかった背景がある一方で、過去のアンケート（日本サルコーマ治療研究学会ガイドライン委員会アンケート，2021）でも示されているように、本診療ガイドラインは現場の医師からの要望としては非常に高い。本診療ガイドラインの作成を通じて形成された専門家のネットワークをさらに発展させ、この難治性希少がんに対する本邦での診療連携の充実と治療成績の向上、さらには患者や一般市民への情報提供を進めていきたい。

後腹膜肉腫の国際研究への参加にあたり、将来を担う若手医師が実際のプロトコルや研究体制、

また海外の専門家との discussion などに触れることは、新鮮かつ貴重な経験となったと思われる。これらの経験は、次世代の後腹膜肉腫診療を担う人材のモチベーション向上につながるものと考え

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Efficacy and safety of TAS-115, a novel oral multi-kinase inhibitor, in osteosarcoma: an expansion cohort of a phase I study. **Kawai A**, Naka N, Shimomura A, Takahashi S, Kitano S, Imura Y, Yonemori K, Nakatani F, Iwata S, Kobayashi E, Outani H, Tamiya H, Naito Y, Yamamoto N, Doi T. Invest New Drugs.39(6):1559-1567.2021

2. Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Malignant Bone and Soft Tissue Tumors: A Prospective Multicenter Cohort Study. Iwata S, **Kawai A**, Ueda T, Ishii T; Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG). Ann Surg Oncol.28(7):3919-3927.2021
3. Ultra-rare sarcomas: A consensus paper from the Connective Tissue Oncology Society community of experts on the incidence threshold and the list of entities. Stacchiotti S, Frezza AM, Blay JY, **Kawai A**, et al. Cancer.127(16):2934-2942.2021
4. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Strauss SJ, Frezza AM, **Kawai A**, et al. Ann Oncol.32(12):1520-1536.2021
5. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Gronchi A, Miah AB, **Kawai A**, et al. Ann Oncol.32(11):1348-1365.2021

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし