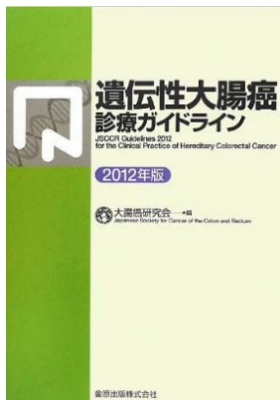


大腸癌研究会編

遺伝性大腸癌 診療ガイドライン

改訂について



家族性大腸癌委員会
石田秀行

改訂の背景

1. 2012年版→4年を目途に改訂

- ・日本からのデータ不足→FAP（家族性大腸腺腫症）22編，LS（リンチ症候群）6編のみ引用
- 臨床的対応に関するデータのほとんどすべて
→海外のデータに依存

2. 家族性大腸癌委員会の活動

- FAP: 多施設共同研究(2000年以降の手術症例303例を集積→論文化)
- LS: HNPCC第2次プロジェクト→論文化

3. LSに関する国内外の状況の変化

- ・欧米→ユニバーサル・スクリーニング
- ・LS (germline mutation 確定例)のデータの蓄積
- ・国内→遺伝子診療部の体制整備，**遺伝子診断**の外注の普及

改訂の要点

1. FAP, LSおよび一部の関連疾患を対象
2. 最近の知見による内容の刷新(2015. 8を終点として文献サーチ)
3. FAP: **内容の大幅な改訂なし.**
→大腸癌研究会で行っている**多施設共同研究のデータを盛り込む**
4. LS→**海外の動向とわが国の診療実態に合わせた概要・CQの見直し**
大腸癌研究会のプロジェクト研究の成果を盛り込む
5. 図表(特にフローチャート)の増加, 文献の添付数は初版と同程度
6. 臨床医が遺伝子診断の結果を理解しやすく→付録に解説
7. 大腸癌研究会の研究成果のデータを資料に
8. 患者サポート情報の充実
9. CQの推奨レベルは2012年度版と同様

推奨カテゴリー分類

- ・**カテゴリーA**: 高いエビデンスに基づき、本ガイドライン作成委員の意見が一致している。
- ・**カテゴリーB**: 低いエビデンスに基づき、本ガイドライン作成委員の意見が一致している。
- ・**カテゴリーC**: エビデンスレベルにかかわらず、本ガイドライン作成委員の意見が完全には一致していない。
- ・**カテゴリーD**: 本ガイドライン作成委員の意見が相違している。

検索文献数

	2012年版		改訂版(追加分)	
	和文	英文	和文	英文
FAP	885	7,417	164	480
LS	930	14,510	120	1,535
Total	1,815	21,927	284	1,535

2011.4~2015.8

引用文献数 ()は日本のデータ

	2012年版	改訂版
FAP	149 (22)	153 (18)
LS	87 (6)	82 (10)
Total	236 (28)	235 (28)

日本の最新臨床データの増加(+)

CQ (Clinical question) の数と推奨カテゴリー

	FAP		LS	
	2012年版	改訂版	2012年版	改訂版
CQ数	15	16	11	13(14)
A			1	
B	4	4	2	3
C	10	9	4	8(9)
なし	1	3	4	2

() : CQ26-1, 26-2

総論：主な改訂点

1. **遺伝性大腸癌の定義**（家族性大腸癌に言及）
2. リンチ症候群とHNPCCの研究・名称の変遷について言及→
リンチ症候群に名称統一
3. 作成法
 - ・**作成の経緯**：大腸癌研究会の研究成果を盛り込む
 - ・リンチ症候群に関する**海外の動向**（ユニバーサル・スクリーニング等）
 - ・わが国における遺伝性腫瘍への関心の高まりと遺伝子診断体制の整備に対応
4. 文献検索法
 - 2011.4～2015.8の期間を追加** (Pubmed, 医学中央雑誌)

FAP:主な改訂点(1)

【概要】

・遺伝子変異の記載法(バリエーション)

→サイドメモ・資料

・発がんのメカニズム→より正確に,

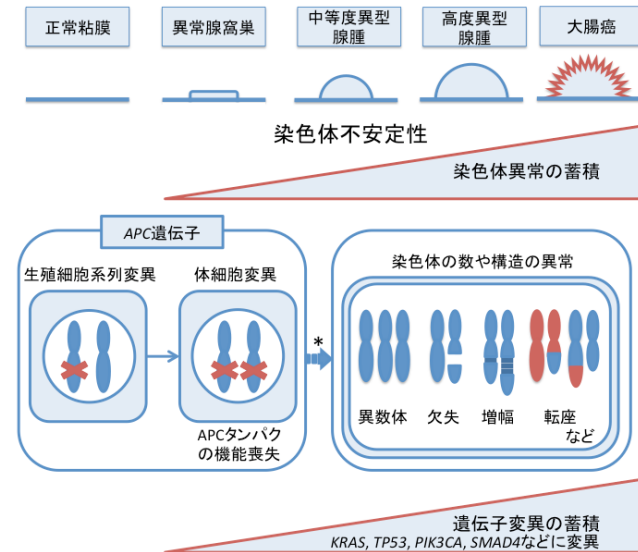
chromosomal instability, CINに言及

→LS(microsatellite instability, MSI)と対比

【診断】

・ポリメラーゼ校正関連ポリポーシスに言及(LSでも)

・画像の差し替え, 追加



FAP:主な改訂点(2)

削除したCQ

- ・FAP患者の先天性網膜色素上皮肥大の臨床的意義は？
→概要に記載

新作CQ

- ・FAPに対する腹腔鏡下手術は有用か？
- ・FAPに対する大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術(IPAA)において一時的回腸人工肛門の必要性は？

その他

文献を最新データに差し替え. 画像の追加, 差し替え,
十二指腸ポリポースの生検組織像の提示

新作CQ

CQ4:FAPに対する大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術(IPAA)において一時的回腸人工肛門の必要性は？

推奨カテゴリー:なし

全例に一時的回腸人工肛門を造設する必要はないが、造設するメリットとデメリットのバランスを考慮して個別に対応する。

CQ6:FAPに対する腹腔鏡下手術は有用か？

推奨カテゴリー:C

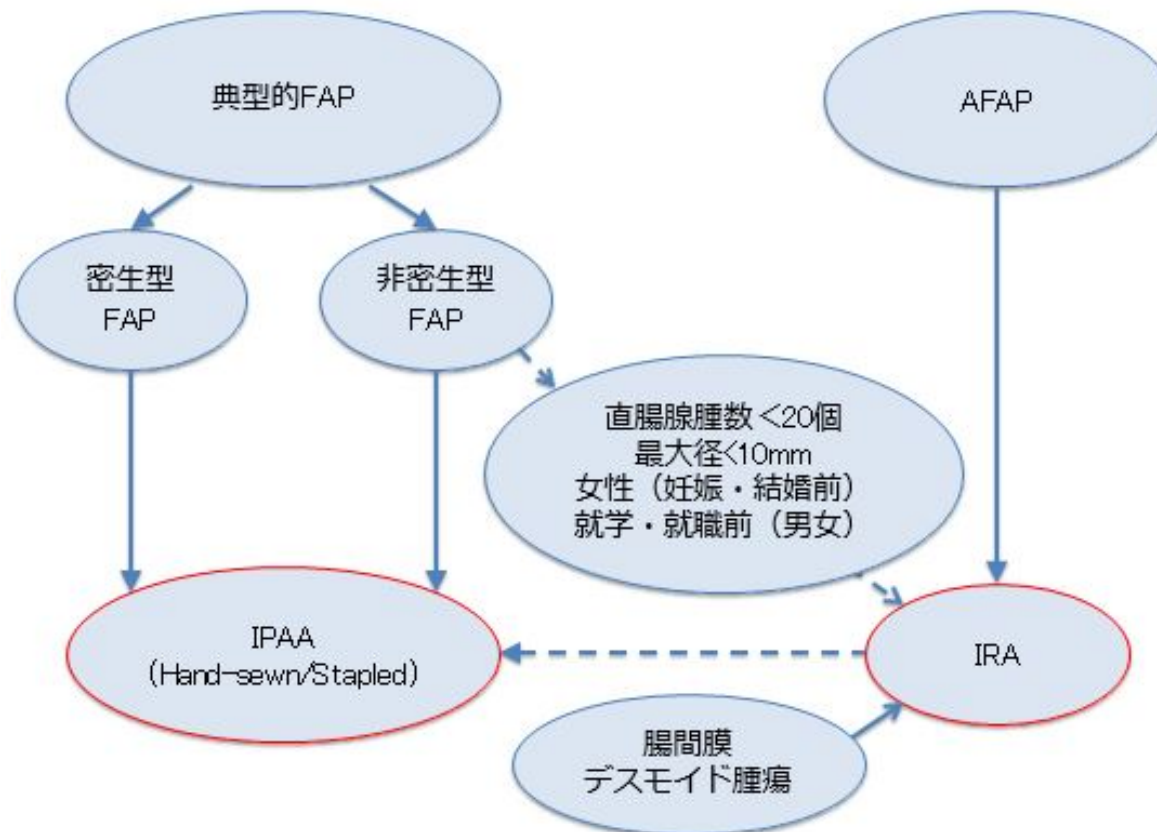
FAPに対する腹腔鏡下手術は、施設の習熟度に応じて十分なインフォームド・コンセントのもと適応を決定する。

術式選択のフローチャート

CQ3:FAPに対する術式(予防的大腸切除術)を選択する際のポイントは？

推奨カテゴリー:B

大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術(IPAA)が標準的術式である。非密生型や直腸に腺腫が少ない患者には結腸全摘・回腸直腸吻合術(IRA)も選択肢となる。



十二指腸腺腫の組織像

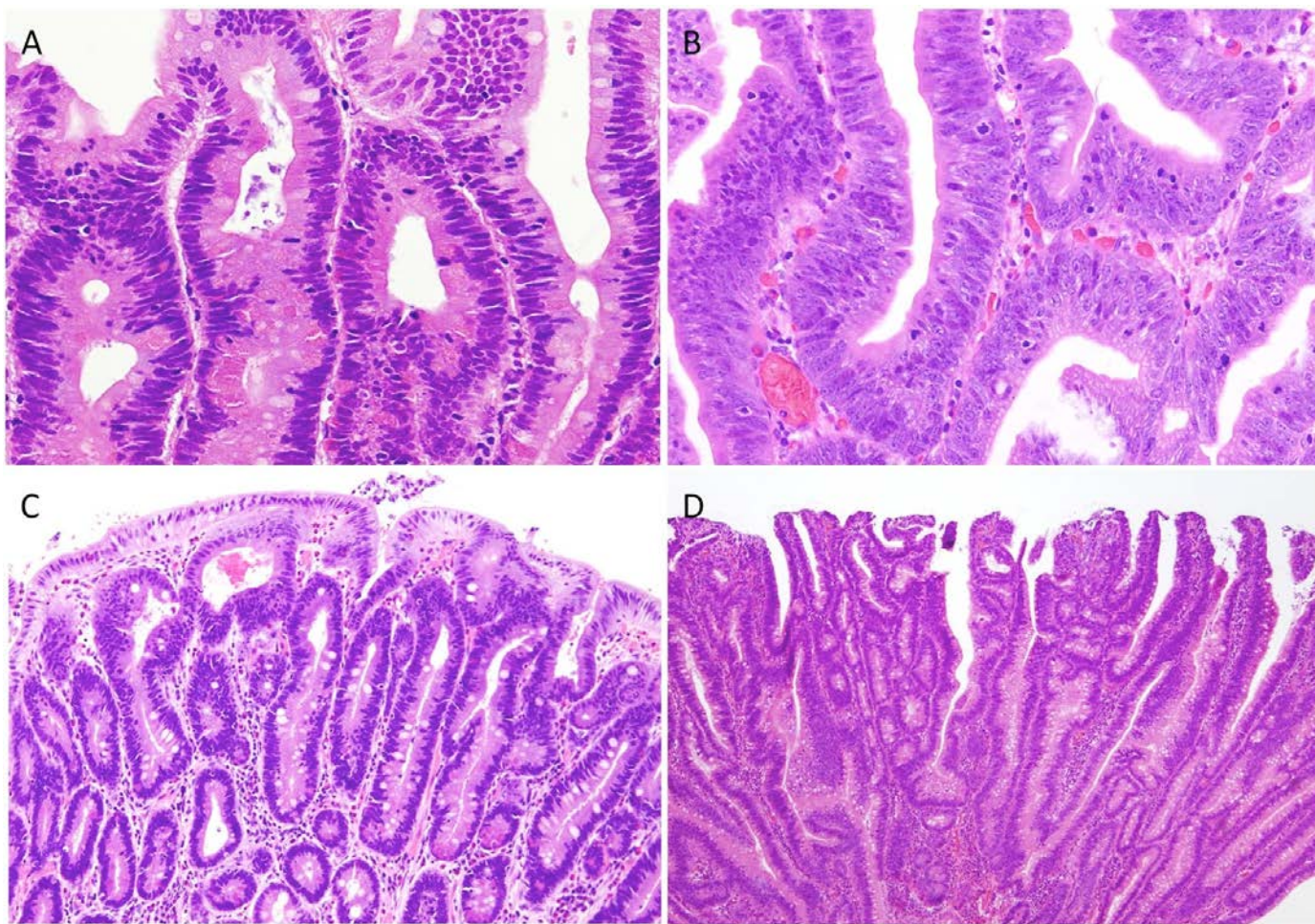
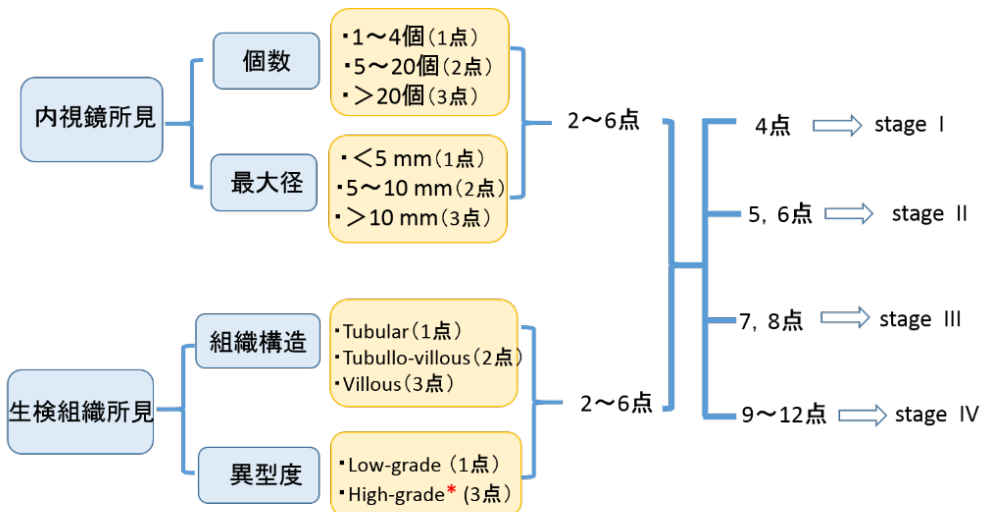


図14: 十二指腸腺腫の組織像

- A: 低異型度腺腫 (low-grade adenoma): 腫瘍腺管は比較的整然と配列する。小型紡錘形の核が基底側に配列している。
- B: 粘膜内癌: 腫瘍腺管は不規則さを増し、核の重層化が目立つとともに核小体もしばしば認められる。スピゲルマン分類でhigh-grade adenomaとされる病変には、日本の診断基準で非浸潤性の粘膜内癌に相当する病変が含まれる。
- C: 管状腺腫 (tubular adenoma): 単純な腺管状の増殖を示す。
- D: 管状絨毛腺腫 (tubulo-villous adenoma): 狭小な間質を伴った絨毛状構造の混在を認める。

十二指腸腺腫のスコア化のフローチャート



*: 粘膜内癌を含む
 ポリプなし → stage 0
 (浸潤)癌 → stage V

図15 修正スピゲルマン分類による十二指腸腺腫の評価法

(修正)スピゲルマン分類に基づいたサーベイランス・治療方針のフローチャート

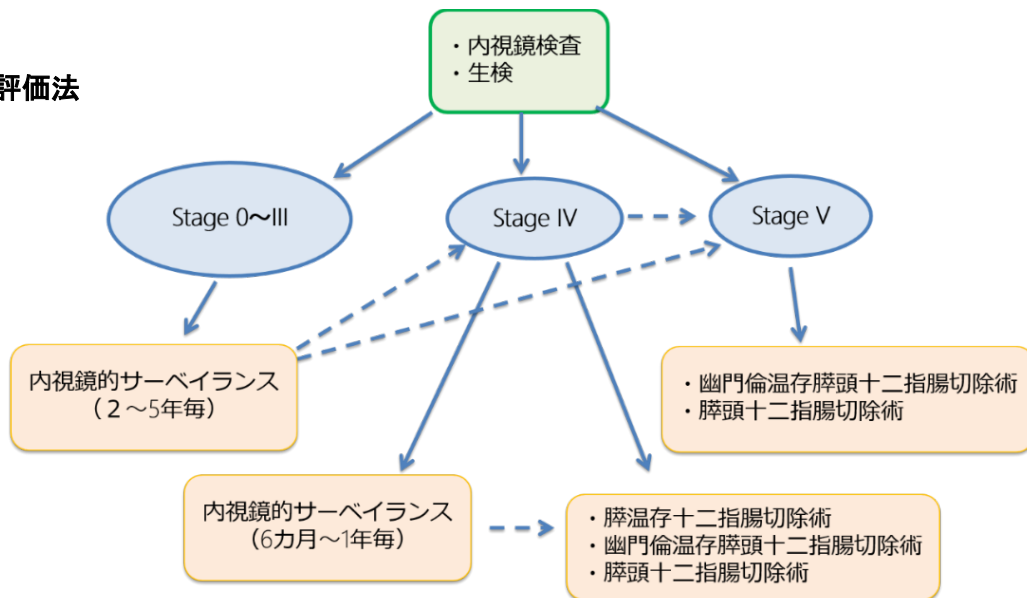
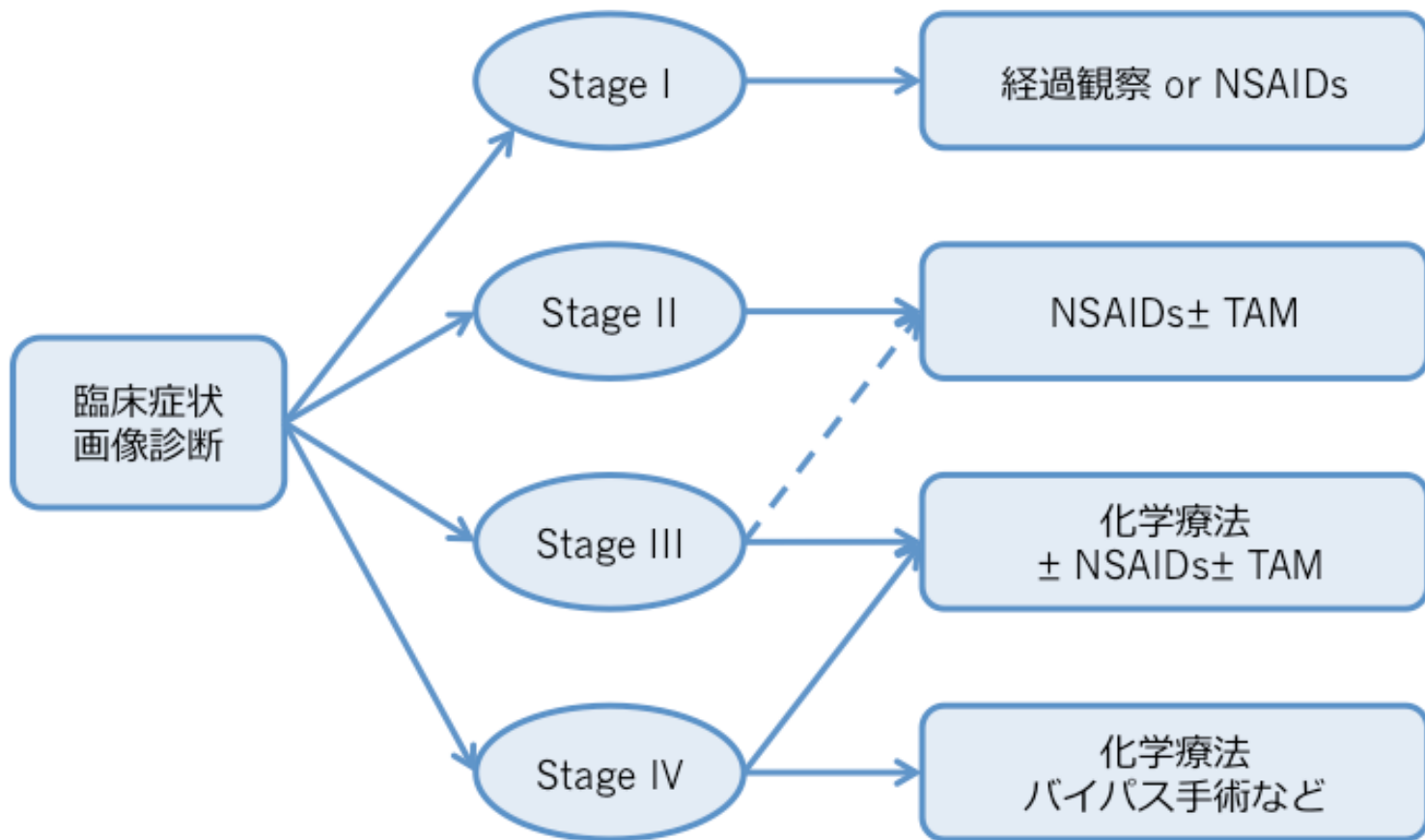


図16 (修正)スピゲルマン分類に基づいた十二指腸腺腫のサーベイランス・治療方針

病期分類に基づいた腹腔内デスマイド腫瘍に対する治療選択のフローチャート

図17 腹腔内デスマイド腫瘍の病期分類と治療方針



LS: 主な改訂点(1)

【概要】

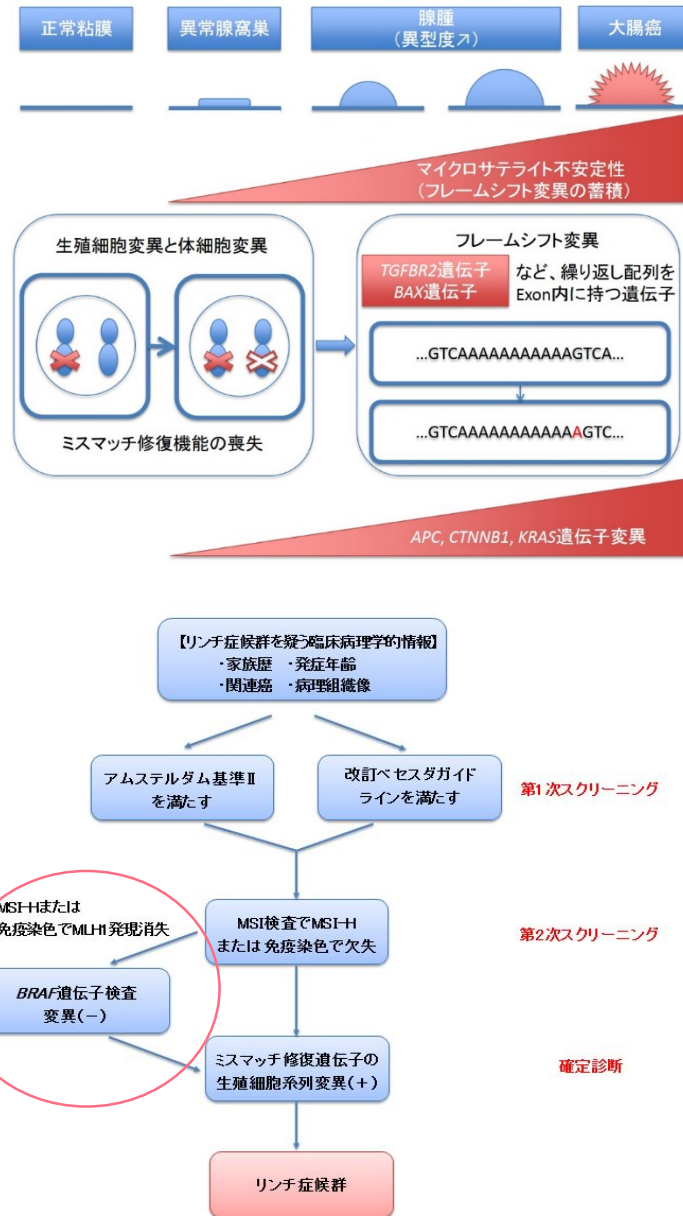
・発がんのメカニズム→改訂(より正確に, adenoma-carcinoma sequenceを明確に)

【診断】

・スクリーニングに**BRAFV600E検査**を追加
(散発性MSI-H 大腸癌を除外)

・ユニバーサル・スクリーニングに言及
(**免疫染色の評価法, 新しいMSI検査法**)

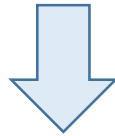
画像の差し替え, 追加



LS:主な改訂点(2)

削除CQ

- ・リンチ症候群に発生する消化器腫瘍の**特徴**は？
- ・リンチ症候群の大腸癌の病理組織学的**特徴**は？
- ・リンチ症候群に発生しやすい婦人科腫瘍の臨床的**特徴**と対応は？
- ・リンチ症候群に発生しやすい泌尿器科腫瘍の臨床的**特徴**と対応は？→**概要とサーベイランスに記載**



新作(修正)CQ

- ・リンチ症候群では原因遺伝子の種類によって関連腫瘍に対し**異なる対応が必要**か？
- ・リンチ症候群を疑う大腸癌の病理組織学的特徴のなかで、**重要なものは何か**？
- ・リンチ症候群(大腸癌未発症の遺伝子変異保持者を含む)において、婦人科がん**にどのように対応**するか？

MSI-H 大腸癌の組織学的特徴を明示

CQ18: リンチ症候群を疑う大腸癌の病理組織学的特徴のなかで、重要なものは何か？

推奨カテゴリー: C

腫瘍内リンパ球浸潤、髄様増殖、粘液癌・印環細胞癌様分化、クローン様リンパ球反応が散発性MSI-H大腸癌のみならず、リンチ症候群の拾い上げの参考になる。

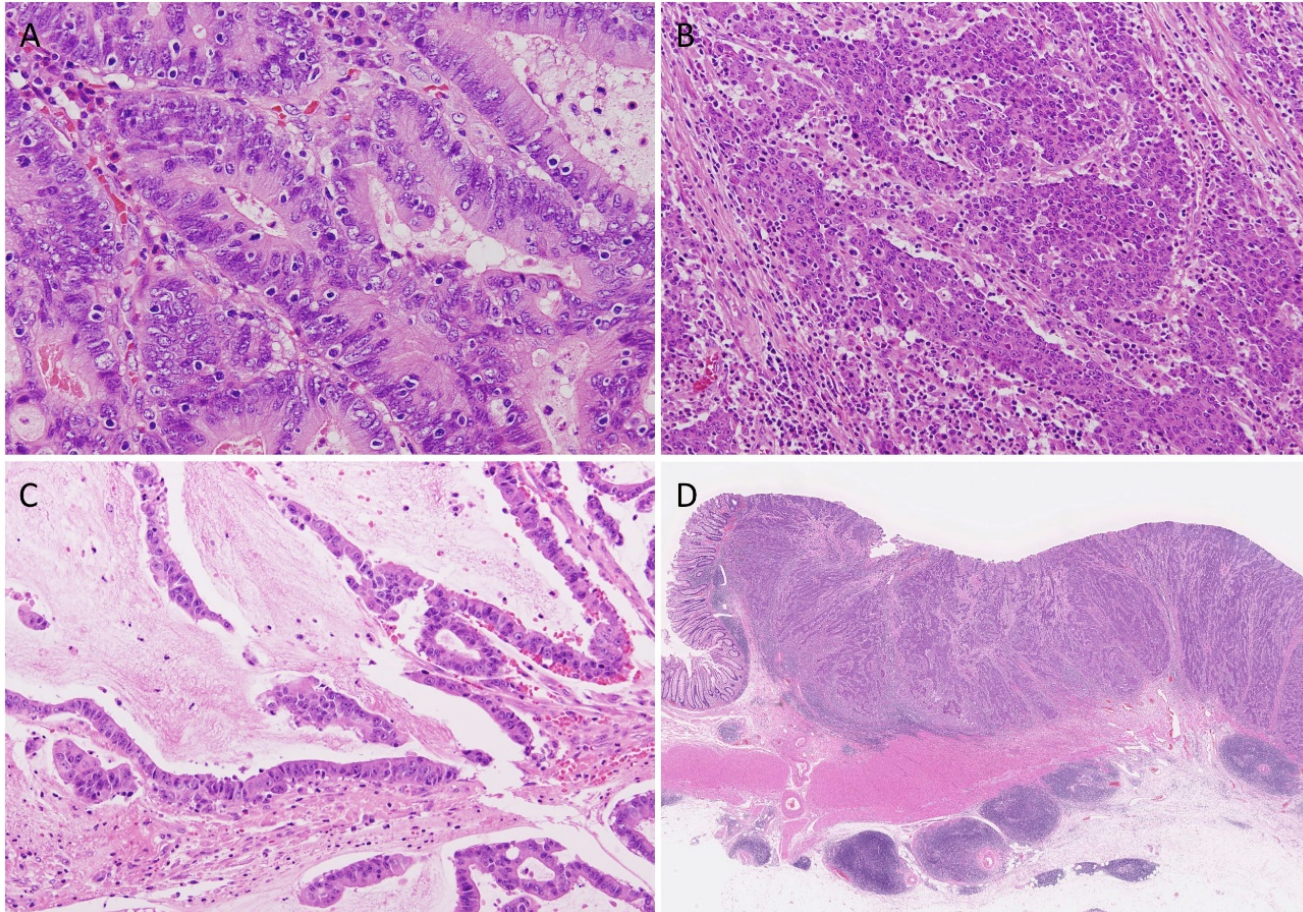


図24 MSI-H大腸癌の組織学的特徴

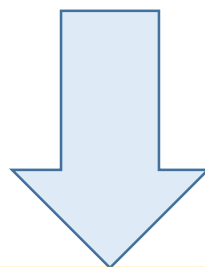
A: 腫瘍内リンパ球浸潤。腫瘍上皮内にhaloを伴ったリンパ球浸潤を認める。

B: 髄様増殖。腺管を形成しない充実性胞巣状の増殖を示す。

C: 粘液癌・印環細胞癌様分化。多量の細胞外粘液を伴う。

D: クローン様リンパ球反応。腫瘍周囲に多数のリンパ球の集簇を認める。

・リンチ症候群の診断におけるマイクロサテライト不安定性 (MSI)検査の意義は？



免疫染色の普及に対応

CQ20:リンチ症候群のスクリーニング検査(MSI検査と免疫染色)において、**どのような点に注意するのか？**

推奨カテゴリー:なし

どちらの検査も感度・特異度は同等で、免疫染色では原因遺伝子の推定が可能である。**コストや利便性は施設ごとに異なるので、総合的に判断してどちらか一方の検査を選択すればよい。**

CQ21 :ミスマッチ修復遺伝子産物(タンパク)の**免疫染色における評価ポイント**は？

推奨カテゴリー:なし

細胞核のミスマッチ修復タンパクの消失パターンから、ミスマッチ修復異常の原因となる遺伝子を推定可能である。染色評価にあたっては**内部陽性対照**を用いて染色の適切性を確認しておく。

免疫染色の結果の解釈・評価ポイントを明示

表11 ミスマッチ修復タンパクに対するIHCと疑われる変異遺伝子

		免疫染色での発現			
		MLH1	MSH2	PMS2	MSH6
変異遺伝子	<i>MLH1</i>	-	+	-	+
	<i>MSH2</i>	+	-	+	-
	<i>PMS2</i>	+	+	-	+
	<i>MSH6</i>	+	+	+	-

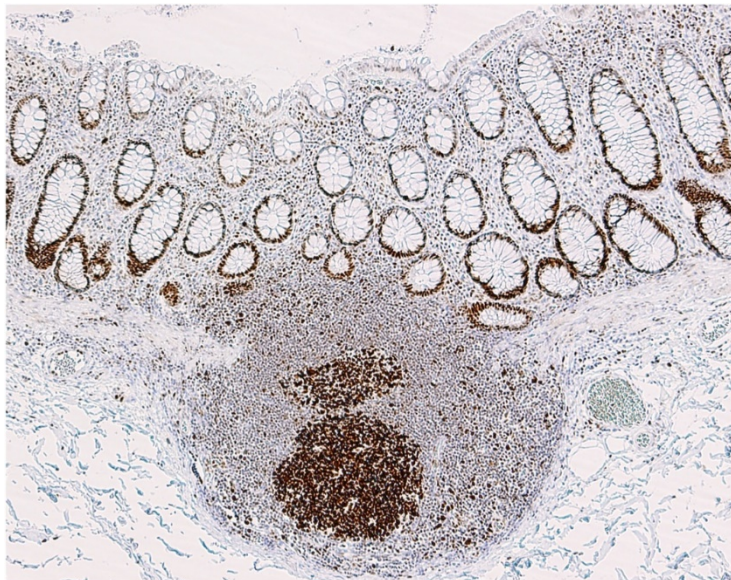


図22 非腫瘍粘膜におけるMSH2染色例
リンパ濾胞胚中心と非腫瘍陰窩の腺底部に強い染色を認める。

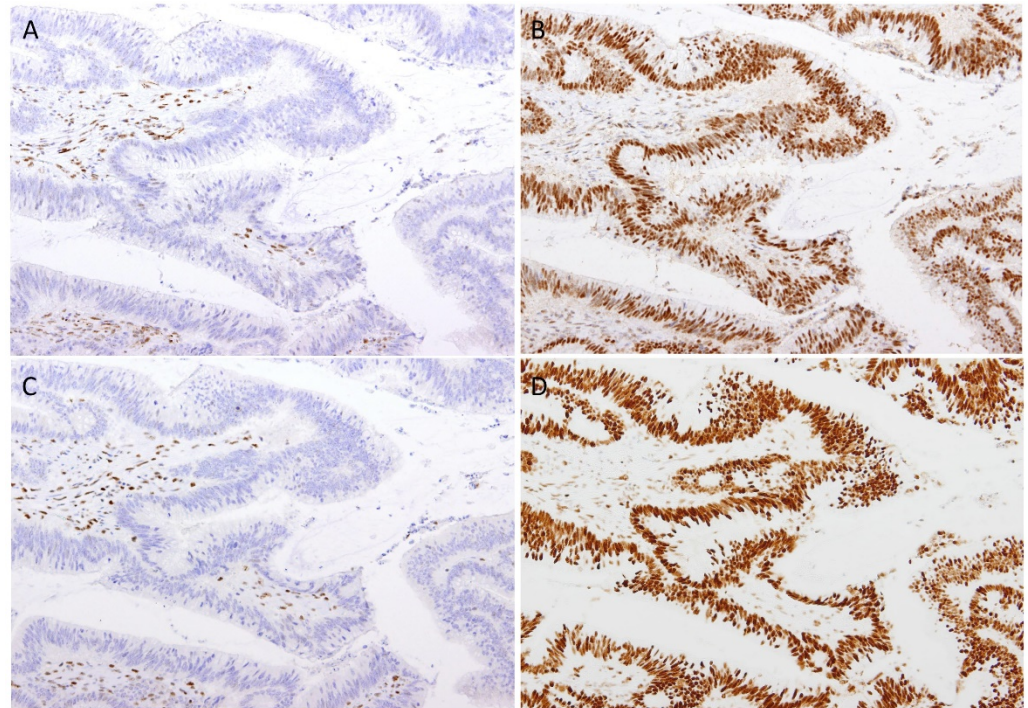


図23 *MLH1*遺伝子変異リンチ症候群に伴う大腸癌におけるミスマッチ修復タンパク染色例
MLH1(A), *PMS2*(C)の発現消失を認める。*MSH2*(B), *MSH6*(D)の発現は保たれている。いずれの染色においても内部陰性対照となる間質細胞の陽性所見が認められる。

新作CQ

CQ23: リンチ症候群の遺伝学的検査における「**病的か意義不明なバリエーション**」(variant of uncertain significance, **VUS**)にはどのように対応したらよいか？

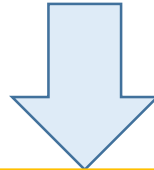
推奨カテゴリー: C

遺伝学的検査を行わなかったときと同じように対応する(図22)。可能であれば、血縁者に対してバリエーションの有無の検査を実施し、腫瘍の発症との関連を検討する。

外注検査, 遺伝子診療部からの解析結果に対する重要な判断結果の解釈と対応について詳しく説明

化学療法のCQを分割

リンチ症候群の大腸癌に有効な化学療法の選択は？



**CQ26-1: リンチ症候群の大腸癌に対する有効な補助化学療法は？
推奨カテゴリー: C**

リンチ症候群の大腸癌に限定した術後補助化学療法の有効性について明らかなエビエンスはない。リンチ症候群のStage III結腸癌（大腸癌）は、術後補助化学療法の適応となりうる。

CQ26-2 リンチ症候群の進行・再発大腸癌に対する有効な化学療法の選択は？

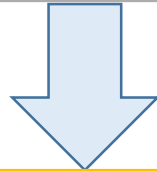
推奨カテゴリー: C

リンチ症候群の進行・再発大腸癌に限定した化学療法の有効性について明らかなエビエンスはない。一般の大腸癌と同じ治療方針を選択する。

抗PD-1抗体薬についてはサイドメモに

予防法のCQを分割

リンチ症候群の発がんを予防する方法はあるか？



CQ27:リンチ症候群の発がんに対する有効な生活習慣の改善策は？

推奨カテゴリー:C

リンチ症候群の大腸発がんに対し、禁煙や適切な体脂肪のコントロールが推奨される。

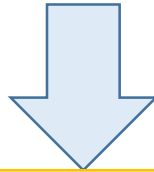
Q28:リンチ症候群の発がんに対する有効な化学予防の方法は？

推奨カテゴリー:C

アスピリンがリンチ症候群の関連腫瘍の発生を抑制する可能性がある。

エビデンスの高いサーベイランス法を詳しく解説

リンチ症候群サーベイランスの意義は？



CQ29: リンチ症候群の患者に対する大腸内視鏡によるサーベイランスは有効か？

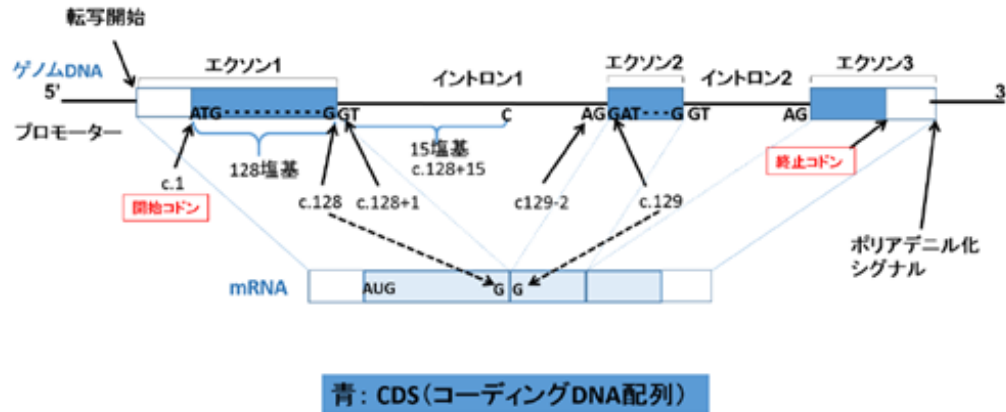
推奨カテゴリー: B

リンチ症候群における内視鏡サーベイランスと腺腫の摘除は大腸癌の発生と死亡を減少させる。

大腸内視鏡によるサーベイランスのみ survival benefit に関するエビデンス存在. 腺腫摘除の有用性を強調

付録:II. ゲノムバリエントの記載法

変異→バリエントへの記載法の変更に対応



リンチ症候群に対するMMR遺伝子バリエントクラス ^a	未発症血縁者の遺伝学的検査	血縁者のサーベイランス	血縁者に対する研究的検査
5 (病的)	適応あり	ハイリスク群に対するガイドラインに準じて行う	適応外
4 (病的である可能性大)	適応あり ^b	ハイリスク群に対するガイドラインに準じて行う	適応あり
3 (病的か不明)	適応外 ^b	家族歴やその他の危険因子に基づいて行う	適応あり
2 (たぶん病的でない)	適応外 ^b	家族歴やその他の危険因子に基づいて行う。調べた原因遺伝子に関しては、変異なしとして扱う。	適応あり
1 (病的でない)	適応外 ^b	家族歴やその他の危険因子に基づいて行う。調べた原因遺伝子に関しては、変異なしとして扱う。	適応外

資料I. 家族性大腸腺腫症

日本の家族性大腸腺腫症: 大腸癌研究会「家族性大腸腺腫症の後方視的多施設共同研究」データ)

表1: 腺腫密度と大腸癌の個数

大腸癌の個数	密生型	非密生型	AFAP	Total
1個	18 (62.1%)	50 (73.5%)	15 (83.3%)	83 (72.2%)
2個	4 (13.8%)	13 (19.1%)	3 (16.7%)	20 (17.4%)
3個	6 (20.7%)	3 (4.4%)	0 (0.0%)	9 (7.8%)
4個	0 (0.0%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
5個	1 (3.4%)	1 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (1.7%)

表2: 腺腫密度と大腸癌の病期

病期分類	密生型	非密生型	AFAP	Total
Stage I	8 (27.6%)	18 (26.9%)	5 (27.8%)	31 (27.2%)
Stage II	4 (13.8%)	14 (20.9%)	6 (33.3%)	24 (21.1%)
Stage IIIa	5 (17.2%)	14 (20.9%)	2 (11.1%)	21 (18.4%)
Stage IIIb	8 (27.6%)	7 (10.4%)	3 (16.7%)	18 (15.8%)
Stage IV	4 (13.8%)	14 (20.9%)	2 (11.1%)	20 (17.5%)

資料IIとして大腸癌研究会のプロジェクト研究で明らかにされたリンチ症候群の病的遺伝子変異を掲載

各論の主な改訂点の詳細(1)

各論I. 家族性大腸腺腫症

1. 概要

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
8ページ	図1	「がん化のメカニズム」を大幅に修正し、サイドメモで異常腺窩巢, 染色体不安定性, ヘテロ接合性の消失の解説を加えた。

2. 診断

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
10ページ	図2	フローチャートにポリマーゼ校正関連ポリポージス(PPAP)を加えた。
11ページ	サイドメモ	「遺伝学的検査」を解説した。
12ページ		大腸癌の発生年齢について, 大腸癌研究会の多施設共同研究のデータを加えた。
12~16ページ	図3~図8	随伴病変の写真の追加あるいは差し替えを行った。
16ページ	サイドメモ	サイドメモで「先天性網膜色素上皮肥大」を解説した(CQから削除した)。
17ページ		鑑別を要する疾患の「体細胞APCモザイク」を「APCモザイク」とし、「ポリマーゼ校正関連ポリポージス(PPAP)」を加えた。

3. 治療

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
18ページ	サイドメモ	サイドメモで「術式の名称」について解説した。
18ページ	図11	hand-sewn IPAAとstapled IPAAを入れ替えた。

4. 術後のサーベイランス

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
23ページ	図12	図12 FAPの家系図記載例を差し替えた。

Clinical Questions

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
24ページ	CQ1	APC遺伝子変異の検出率について修正した。
25ページ	CQ2	AFAPIについて本邦のデータを引用するなどし修正した。
	CQ3	「FAP患者の先天性網膜色素上皮肥大の臨床的意義は？」を削除した。
26ページ	CQ4→改訂版CQ3	図13「FAPに対する予防的大腸切除の術式選択」のフローチャートを修正した。
27ページ	改訂版CQ4	「FAPに対する大腸全摘・回腸嚢肛門(管)吻合術(IPAA)において一時的回腸人工肛門造設の必要性は？」を新設した。
29ページ	改訂版CQ6	「FAPに対する腹腔鏡下手術は有用か？」を新設した。
30ページ	CQ8→改訂版CQ9	IRA術後の残存直腸癌発生について最新のデータを引用した。
33~35ページ	CQ10→改訂版CQ11	図14として十二指腸腺腫の組織像を加えた。図15と図16で十二指腸腺腫の評価法と治療方針について示し、解説文を変更した。サイドメモで「スピゲルマン分類の評価法の変遷」について解説した。
36ページ	CQ11→改訂版CQ12	乳頭腺腫の治療法について, 内容を刷新した。
37~39ページ	CQ13→改訂版CQ14	デスマイド腫瘍の治療方針について, 解説文の構成を大幅に変更した。Church 分類(表5)とChurch 分類に基づいた腹腔内デスマイド腫瘍の治療について, 図17で示した。
40ページ	CQ14→改訂版CQ15	肝芽腫について, 解説文を追加した。
40~41ページ	CQ15→改訂版CQ16	遺伝カウンセリングについて解説文を修正した。

各論の主な改訂点の詳細(2)

II. リンチ症候群

1. 概要

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
44ページ	図18	大腸癌発生のメカニズムに関する図を修正し、腺腫からの発癌を判りやすく示した。

2. 診断

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
46～47ページ	図19 注2)	第2次スクリーニングにBRAF遺伝子検査を追加した。
52ページ	本文	鑑別を要する疾患に、ポリメラーゼ校正関連ポリポシスを追記した。

4. 術後のサーベイランス

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
56ページ	表9	関連腫瘍に対するサーベイランス法を引用文献の改訂に準じて更新した。

Clinical Questions

ページ	改訂箇所	改訂内容の要旨
59ページ	CQ16→改訂版CQ17	発生する消化器腫瘍の臨床的特徴に関する内容を変更し、「原因遺伝子の臓器別発がんリスクに応じたサーベイランスを行う」ことを記載した。
59ページ	CQ17→改定版CQ18	大腸癌の病理組織学的特徴について、組織写真を追加した。
60ページ	CQ18→改定版CQ19	婦人科癌に対するサーベイランスとリスク低減手術について、方法と有用性を簡潔に記載した。
55ページ	CQ19→削除	泌尿器科腫瘍についての記載は、CQから「4. 術後のサーベイランス」などに移動した。
62ページ	CQ20→改定版CQ20	スクリーニング検査としてMSI検査に免疫染色を追記し、特徴を比較した。
63ページ	CQ21	新たなCQとして、免疫染色における評価ポイントを表や組織写真を加えて記載した。
66ページ	CQ21→改訂版CQ22	検査用語として、体細胞の解析を示す遺伝子検査と、生殖細胞系列の解析を示す遺伝学的検査を区別した。
68ページ	CQ23	新たなCQとして、遺伝学的検査における「病的か意義不明なバリエーション」への対応について記載した。
68ページ	CQ22→改訂版CQ24	CQ番号を変更した。
69ページ	CQ23→改訂版CQ25	大腸癌に対する術式の記載を簡潔にした。
70ページ	CQ24→改訂版CQ26-1, CQ26-2	CQ26-1には大腸癌の補助化学療法, CQ26-2には進行再発大腸癌に対する化学療法を分けて記載した。
71～72ページ	CQ25→改訂版CQ27, CQ28	CQ27には生活習慣の改善による発がん予防, CQ28には化学予防を分けて個別に記載した。
72ページ	CQ26→改訂版CQ29	推奨カテゴリーをCからBに変更した。