十二指腸癌

診療ガイドライン（案）

十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会　編

# 診断・治療アルゴリズム

# 診断・治療アルゴリズム

**診断アルゴリズム**



※備考



（TNM悪性腫瘍の分類，第8版，金原出版．2017より作成）

**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3,005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1億2,693万3千人として計算）．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．

（Background Questionのため推奨無し）

**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ティ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，解析を行なった．

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受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1億2,693万3千人として計算)[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)以外のリスクは明らかでない．

（Background Questionのため推奨無し）

**解説**

PubMed：823編，医中誌：348編，Cochran：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，定性的システマティ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)と身長の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ティ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: 1980-1982.
7. Yamaguchi T, Ishida H, Ueno H, et al. Upper gastrointestinal tumours in Japanese familial adenomatous polyposis patients. Jpn J Clin Oncol. 2016; 46: 310-315.
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: 947-952.
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，定性的システマティ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マティックレビューでは，5編すべてが後ろ向きの研究ではあるため，根拠としては弱いが，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: 709-710.
2. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Lancet. 1989; 2: 783-785.
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: 357-364.
4. Cassani LS, Lanke G, Chen HC, et al. Comparison of nonampullary duodenal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis versus patients with sporadic adenomas. Gastrointestinal endoscopy. 2017; 85: 803-812.
5. Kakushima N, Ono H, Takao T, et al. 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: 329-332.
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: 23-29.

## 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，定性的システマティ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な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編では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マティックレビューでは，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: 329-332.
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: 23-29.
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-E768.
4. Yoshimura N, Goda K, Tajiri H, et al. Endoscopic features of nonampullary duodenal tumors with narrow-band imaging. Hepato-gastroenterology. 2010; 57: 462-467.
5. Kikuchi D, Hoteya S, Iizuka T, et al. 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，他．【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: 1554-1565.
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: 128-134.

## 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．内視鏡的肉眼型に分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, 他．【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, 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: 969-976.（原著論文）
3. 郷田憲一，土橋昭，原裕子，他．【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: 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「遠隔転移診断には何を用いる」というCQのために文献検索を行った．

　その結果PubMed：502編，医中誌：271編，Cochrane：3編が抽出され，その中から1次スクリーニングで9編が抽出された．2次スクリーニングにおいて，CQの趣旨に添った1編を抽出しシステマ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［1］．

　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得る可能性がある．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: 303-309. 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明らかではない．

（Background Questionのため推奨無し）

**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1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．1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のデータを抜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2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1,397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こととした．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ことから，国内・海外の治療成績が異なると考えられた．ESDの報告はすべ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］

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: 1585-1592.
2. 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: 53-57.
3. 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: 44-53.
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: 36-42.
5. Yahagi N, Kato M, Ochiai Y, et al. Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal epithelial neoplasia. Gastrointest Endosc. 2018; 88: 676-682.
6. 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: 707-718.
7. Lepilliez V, Chemaly M, Ponchon T, et al. Endoscopic resection of sporadic duodenal adenomas: an efficient technique with a substantial risk of delayed bleeding. Endoscopy. 2008; 40: 806-810.
8. Klein A, Nayyar D, Bahin FF, 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: 688-696.
9. Singh A, Siddiqui UD, Konda VJ, et al. Safety and efficacy of EMR for sporadic, nonampullary duodenal adenomas: a single U.S. center experience (with video). Gastrointest Endosc. 2016; 84: 700-708.
10. Jamil LH, Kashani A, Peter N, et al. Safety and efficacy of cap-assisted EMR for sporadic nonampullary duodenal adenomas. Gastrointest Endosc. 2017; 86: 666-672.
11. Tomizawa Y, Ginsberg GG. Clinical outcome of EMR of sporadic, nonampullary, duodenal adenomas: a 10-year retrospective. Gastrointest Endosc. 2018; 87: 1270-1278.
12. Yamamoto Y, Yoshizawa N, Tomida H, et al. Therapeutic outcomes of endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal tumor. Dig Endosc. 2014; 26 Suppl 2: 50-56.
13. 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.
14. Maruoka D, Matsumura T, Kasamatsu S, et al. Cold polypectomy for duodenal adenomas: a prospective clinical trial. Endoscopy. 2017; 49: 776-783.
15. Yamasaki Y, Uedo N, Takeuchi Y, et al. Underwater endoscopic mucosal resection for superficial nonampullary duodenal adenomas. Endoscopy. 2018; 50: 154-158.

## 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・施設要件は明らかではないが，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1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1,397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2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[1, 2-8]．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[1, 2-6, 8]．ESD と比較するとその偶発症発生率は低いが，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[1, 5]．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: 1585-1592.
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: 676-682.
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: 36-42.
5. Yamasaki Y, Uedo N, Takeuchi Y, et al. Underwater endoscopic mucosal resection for superficial nonampullary duodenal adenomas. Endoscopy. 2018; 50: 154-158.
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: 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: 707-718.

## 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ティ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ティ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] (表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ティックレビューを行った．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, *I2*= 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, *I2*= 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, *I2*= 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，今回のシステマティ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，定量的システマティ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．

表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, et al. Endoscopic submucosal dissection for sessile, nonampullary duodenal adenomas. Endoscopy. 2013; 45: 133-135.
2. Nonaka S, Oda I, Tada K, et al. Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors. Endoscopy. 2015; 47: 129-135.
3. Yahagi N, Kato M, Ochiai 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, et al. Clinical impact of closure of the mucosal defect after duodenal endoscopic submucosal dissection. Gastrointest Endosc. 2019; 89: 87-93.
5. Hoteya S, Furuhata T, Takahito T, 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, 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，他．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, 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, 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, et al. Laparoscopic and endoscopic co-operative surgery for non-ampullary duodenal tumor. World J Gastroenterol. 2016; 22: 10424-10431.
11. 村元喬，大圃研，港洋平，他．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, 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編の観察研究およ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マティ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．胃癌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編のシステマティ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ことから，厳重な経過観察も検討され得ると考えた．

　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，すべ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マティ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る[13]．

　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ことから追加手術を推奨するとした．分割切除症例では局所再発率は高いものの，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厳重な経過観察も検討し得るとした．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, Landi R, et al. Endoscopic mucosal resection of non-ampullary sporadic duodenal adenomas: a retrospective analysis with long-term follow-up. Scand J Gastroenterology. 2018; 53: 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: 8624-8630.
3. Hoteya S, Yahagi N, Iizuka T, 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, Cho CM, 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，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: 53-57.
6. Tomizawa Y, Ginsberg GG. Clinical outcome of EMR of sporadic, nonampullary, duodenal adenomas: a 10-year retrospective. Gastrointest Endosc. 2018; 87: 1270-1278.
7. 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: 707-718.
8. Sarela AI, Brennan MF, Karpeh MS, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: importance of accurate lymph node staging and similarity in outcome to gastric cancer. Ann Surg Oncol. 2004; 11: 380-386.
9. Kakushima N, Ono H, Takao T, et al. Method and timing of resection of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. Dig Endosc. 2014; 26 (Suppl 2): 35-40.
10. Poultsides GA, Huang LC, Cameron JL, et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 1928-1935.
11. Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, et al: Surgical procedure depending on the depth of tumor invasion in duodenal cancer. Jpn J Clin Oncol. 2014 ; 44: 224-231.
12. Sakamoto T, Saiura A, Ono Y, et al. Optimal Lymphadenectomy for Duodenal Adenocarcinoma: Does the Number Alone Matter? Ann Surg Oncol 2017; 24: 3368-3375.
13. Li D, Si X, Wan T, 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，定性的システマティ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ヶ月であった．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％以上と高い報告に二極化していた．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ティックレビューでは，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て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．

表１　十二指腸内視鏡治療の一括切除率と局所再発率

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 研究デザイン | 患者数 | 病変数 | 治療法 | 一括切除率（％） | 分割切除率（％） | R0切除率（％） | 平均観察期間(ヶ月) | 局所再発率（％） | 追加治療 |
| Hoteya S [1] | 後ろ向き観察研究 | 129 | 129 | EMR/ESD | 89.9 | 10.1 | 76.0 | 60.2 | 1.6(2/129) | 内視鏡治療 |
| Hara Y [2] | 後ろ向き観察研究 | 131 | 147 | EMR/ESD | 89.8 | 10.2 | 68.7 | 43 | 3.1(4/131) | 内視鏡治療/追加外科治療 |
| Nonaka S [3] | 後ろ向き観察研究 | 113 | 121 | Polypectomy/EMR/ESD | 64.0 | 36.0 | 34.7 | 51 | 0(0/76) | - |
| Valli PV [4] | 後ろ向き観察研究 | 78 | 78 | EMR | 35.9 | 64.1 | - | 33 | 0(0/64) | - |
| Tomizawa Y [5] | 後ろ向き観察研究 | 142 | 166 | EMR | 53.0 | 47.0 | - | 18.8 | 22.5 (32/142) | 内視鏡治療 |
| Valerii G [6] | 後ろ向き観察研究 | 68 | 75 | EMR | 56.0 | 44.0 | 45.6 | 59 | 27.3(15/55) | 内視鏡治療/追加外科治療 |
| Klein A [7] | 後ろ向き観察研究 | 102 | 102 | EPMR | 0.0 | 100.0 | - | 27 | 17.7(14/79) | 内視鏡治療/追加外科治療 |

［参考文献］

1. Hoteya S, Furuhata T, Takahito T, et al. Endoscopic Submucosal Dissection and Endoscopic Mucosal Resection for Non-Ampullary Superficial Duodenal Tumor. Digestion. 2017 ; 95: 36-42.
2. 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: 707-718.
3. Nonaka S, Oda I, Tada K, et al. Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors. Endoscopy. 2015; 47: 129-135.
4. Valerii G, Tringali A, Landi R, et al. Endoscopic mucosal resection of non-ampullary sporadic duodenal adenomas: a retrospective analysis with long-term follow-up. Scand J Gastroenterol 2018; 53: 490-494.
5. Tomizawa Y, Ginsberg GG. Clinical outcome of EMR of sporadic, nonampullary, duodenal adenomas: a 10-year retrospective. Gastrointest Endosc. 2018; 87: 1270-1278.
6. Valli PV, Mertens JC, Sonnenberg A, et al. Nonampullary Duodenal Adenomas Rarely Recur after Complete Endoscopic Resection: A Swiss Experience Including a Literature Review. Digestion. 2017; 96: 149-157.
7. Klein A, Ahlenstiel G, Tate DJ, et al. Endoscopic resection of large duodenal and papillary lateral spreading lesions is clinically and economically advantageous compared with surgery. Endoscopy. 2017; 49: 659-667.
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. 2016; 58: 1466-1491.

## 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％，Odds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）と膵頭後部領域リンパ節（No.13）が，第Ⅱ部では膵頭後部領域リンパ節（No.13）や膵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部のリンパ流は下膵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％），膵頭部後部：6（17.1％），膵頭部前部：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た一方，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/Sl：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もなう術式，例えば膵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しう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, 他. 原発性十二指腸癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌．2001; 34: 1283-1288.
2. 猪瀬悟史, 土屋嘉昭, 野村達也, 他. 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. 2010; 43:135-140.
3. Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, et al. Surgical procedure depending on the depth of tumor invasion in the duodenal cancer. Jpn J Clin Oncol. 2014; 44: 224-231.
4. 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.
5. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, et al. What prognostic factors important in duodenal adenocarcinoma? Arch Surg. 2000; 135: 635-642.
6. Lee HG, You DD, Paik KY, et al. Prognostic factors for primary duodenal adenocarcinoma. World J Surg. 2008; 32: 2246-2252.
7. 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; 6491049: Epub 2016 Dec 27.
8. Sakamoto T, Saiura A, Ono Y, et al. Optimal lymphadenectomy for duodenal adenocarcinoma: Does the number alone matter? Ann Surg Oncol. 2017; 24: 3368-3375.
9. Mitsumori N, Nimura H, Takahashi N, et al. Sentinel node navigation surgery for early malignant tumor of the duodenum. Jikeikai Med J. 2009; 56:11-17.
10. 水間正道, 石山秀一, 山内淳一郎, 他. 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. 2011; 44: 684-691.
11. 長谷祐治, 近藤高志, 前川武男, 他. 原発性十二指腸癌の1例. 日消外会誌. 1989; 22: 127-130.
12. 川口満宏, 木場文男, 白坂千秋, 他. 早期十二指腸癌の1例. 日消外会誌. 1990; 23: 293.
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. 1994; 4: 429-434.
14. 西和田敏, 渡辺明彦, 西口由希子, 他. 原発性十二指腸癌の切除例の検討. 県奈病医誌. 2013; 17: 9-13.
15. 阿部展次, 吉本恵理, 小島洋平, 他. 原発性十二指腸進行癌に対する外科治療. 消化器内視鏡. 2015; 27: 1125-1131.

## 外科治療CQ2：深達度や占居部位を考慮し，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？

**ステートメント**

粘膜下層以深の十二指腸癌では，膵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**

CQ1での検討の通り，十二指腸癌は深達度が粘膜下層以深ではリンパ節転移を認め，深達度が進行するにつれてその頻度は高くなると報告されている．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（膵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膵頭十二指腸切除術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膵頭十二指腸切除術 と十二指腸局所切除の術後5 年生存率は同程度で [1-8]，手術死亡や膵液瘻などの術後合

併症の発生率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[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，下行部の病変では膵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膵頭十二指腸切除術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膵頭十二指腸切除術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, Murr MM, Sarr MG, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? Arch Surg. 2000; 135: 635-641.
2. Cloyd JM, Norton JA, Visser BC, et al. Does the extent of resection impact survival for duodenal

adenocarcinoma? Analysis of 1,611 cases. Ann Surg Oncol. 2015; 22: 573-580.

1. Kato Y, Takahashi S, Kinoshita T, et al. Surgical procedure depending on the depth of tumor invasion in duodenal cancer. Jpn J Clin Oncol. 2014; 44: 224-231.
2. 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.
3. 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.
4. 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: 6491049.
5. Sakamoto T, Saiura A, Ono Y, et al. Optimal Lymphadenectomy for Duodenal Adenocarcinoma: Does the Number Alone Matter? Ann Surg Oncol. 2017; 24: 3368-3375.
6. Debang Li, Si X, Wan T, et al. Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: A systematic review. Asian J Surg. 2019; 42: 46-52.
7. Lee CHA, Shingler G, Mowbray NG, et al. Surgical outcomes for duodenal adenoma and adenocarcinoma: a multicentre study in Australia and the United Kingdom. ANZ J Surg. 2018; 88: 157-161.
8. Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. J Gastrointest Surg. 1998; 2: 79-87.
9. Kohga A, Yamamoto Y, Sano S, et al. Surgical Strategy for T1 Duodenal or Ampullary Carcinoma According to the Depth of Tumor Invasion. Anticancer Res. 2017; 37: 5277-5283.
10. Adriano T, Mazzoni 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.

## 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およ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義は他項に譲るが，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, et al. Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: A systematic review. Asian J Surg. 2019; 42: 46-52.
2. 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.
3. Poultsides GA, Huang LC, Cameron JL, et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 1928-1935.
4. He J, Ahuja N, Makary MA, et al. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. HPB (Oxford). 2014; 16: 83-90.
5. Zenali M, Overman MJ, Rashid A, et al. Clinicopathologic features and prognosis of duodenal adenocarcinoma and comparison with ampullary and pancreatic ductal adenocarcinoma. Hum Pathol. 2013. 44: 2792-2798.
6. Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG, et al. Duodenal adenocarcinoma: patterns of failure after resection and the role of chemoradiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69: 1436-1441.
7. Kim MJ, Choi SB, Han HJ, et al. Clinicopathological analysis and survival outcome of duodenal adenocarcinoma. Kaohsiung J Med Sci. 2014; 30: 254-259.
8. Cecchini S, Correa-Gallego C, Desphande V, et al. Superior prognostic importance of perineural invasion vs. lymph node involvement after curative resection of duodenal adenocarcinoma. J Gastrointest Surg. 2012; 16: 113-120.
9. Solaini L, Jamieson NB, Metcalfe M, et al. UK Duodenal Cancer Study Group. Outcome after surgical resection for duodenal adenocarcinoma in the UK. Br J Surg. 2015; 102: 676-681.
10. 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.

## 内視鏡・外科治療CQ1：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．

（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を，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様々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でき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, et al. Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: 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: 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, Mazzoni 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, et al. 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: 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, et al. 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.

## 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ごと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ごと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の治癒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, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. J Gastrointest Surg. 1998; 2: 79-87.
2. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? Arch Surg. 2000; 135: 635-641.
3. Swartz MJ, Hughes MA, Frassica DA, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for node-positive adenocarcinoma of the duodenum. Arch Surg. 2007; 142: 285-288.
4. Moon YW, Rha SY, Shin SJ, et al. Adenocarcinoma of the small bowel at a single Korean institute: management and prognosticators. J Cancer Res Clin Oncol. 2010; 136: 387-394.
5. Overman MJ, Kopetz S, Lin E, et al. Is there a role for adjuvant therapy in resected adenocarcinoma of the small intestine? Acta Oncol. 2010; 49: 474-479.
6. Koo DH, Yun SC, Hong YS, et al. Adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma after curative surgery. Oncology. 2011; 80: 208-213.
7. Kim K, Chie EK, Jang JY, et al. Role of adjuvant chemoradiotherapy for duodenal cancer: a single center experience. Am J Clin Oncol. 2012; 35: 533-536.
8. Poultsides GA, Huang LC, Cameron JL, et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 1928-1935.
9. Young JI, Mongoue-Tchokote S, Wieghard N, et al. Treatment and Survival of Small-bowel Adenocarcinoma in the United States: A Comparison With Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 2016; 59: 306-315.
10. Ecker BL, McMillan MT, Datta J, et al. 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, et al. Role of adjuvant chemotherapy in T2N0M0 periampullary cancers. Asia Pac J Clin Oncol. 2017; 13: e298-e303.
12. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant therapy for small bowel adenocarcinoma. PLoS One. 2018; 13: e0200204.
17. 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.

## 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ムブ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．StageⅠ-Ⅲの症例で17-33.3％[3,8,9,10,29]，StageⅣ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CQ4参照のこと．

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7,559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，そのすべてで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CQ3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，検査結果によりペムブロリズマブの効果が期待されるため，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タンパク質の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％），甲状腺癌（27％），胆道癌（14％），大腸癌（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，発がんに寄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ため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，大腸癌では，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, Adam L, Adam L, 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: 139-144.
2. Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R, et al. Genomic Profiling of Small-Bowel Adenocarcinoma. JAMA Oncol. 2017; 3: 1546-1553.
3. Kim SG, Chan AO, Wu TT, et al. Epigenetic and genetic alterations in duodenal carcinomas are distinct from biliary and ampullary carcinomas. Gastroenterology. 2003; 124: 1300-1310.
4. Blaker H , von Herbay A, Penzel R, et al. Genetics of adenocarcinomas of the small intestine: frequent deletions at chromosome 18q and mutations of the SMAD4 gene. Oncogene. 2002; 21: 158-164.
5. Suzuki H, Hirata Y, Suzuki N, et al. Characterization of a new small bowel adenocarcinoma cell line and screening of anti-cancer drug against small bowel adenocarcinoma. Am J Pathol. 2015; 185: 550-562.
6. Adam L San Lucas FA, Fowler R, et al. DNA Sequencing of Small Bowel Adenocarcinomas Identifies Targetable Recurrent Mutations in the ERBB2 Signaling Pathway. Clin Cancer Res. 2019; 25: 641-651.
7. 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: 942-953.
8. Fu T, Sharmab A, Xie F, et al. Methylation of MGMT Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Stage III Duodenal Adenocarcinoma. PLoS One. 2016; 11: e0162929.
9. Laforest A, Aparicio T, Zaanan A, et al. ERBB2 gene as a potential therapeutic target in small bowel adenocarcinoma. Eur J Cancer. 2014; 50: 1740-1746.
10. Fu T, Pappou EP, Guzzetta AA, et al. CpG island methylator phenotype-positive tumors in the absence of MLH1 methylation constitute a distinct subset of duodenal adenocarcinomas and are associated with poor prognosis. Clin Cancer Res. 2012; 18: 4743-4752.
11. Hanninen UA, Katainen R, Tanskanen T, et al. Exome-wide somatic mutation characterization of small bowel adenocarcinoma. PLoS Genet. 2018; 14: e1007200.
12. Alvi MA, McArt DG, Kelly P, et al. Comprehensive molecular pathology analysis of small bowel adenocarcinoma reveals novel targets with potential for clinical utility. Oncotarget. 2015; 6: 20863-20874.
13. Warth A, Kloor M, Schirmacher P, et al. Genetics and epigenetics of small bowel adenocarcinoma: the interactions of CIN, MSI, and CIMP. Mod Pathol. 2011; 24: 564-570.
14. Michel S, Kloor M, Singh S, et al. Coding microsatellite instability analysis in microsatellite unstable small intestinal adenocarcinomas identifies MARCKS as a common target of inactivation. Mol Carcinog. 2010; 49: 175-182.
15. Breuhahn K, Singh S, Schirmacher P, et al. Large-scale N-terminal deletions but not point mutations stabilize beta-catenin in small bowel carcinomas, suggesting divergent molecular pathways of small and large intestinal carcinogenesis. J Pathol. 2008; 215: 300-307.
16. Vanoli A, Grillo F, Mescoli C, et al. OC.11.2 Crohn’s disease―associated small bowel carcinomas show distinctive histology and phenotype in comparison to sporadic cases: an italian multicentre study. Digestive and liver disease. 2016; 48: e111.
17. Zhang MQ, Chen ZM, Wang H. Immunohistochemical investigation of tumorigenic pathways in small intestinal adenocarcinoma: a comparison with colorectal adenocarcinoma. Mod Pathol 2006; 19: 573-80.
18. Gonzalez I, Goyal B, Xia MD, et al. DNA mismatch repair deficiency but not ARID1A loss is associated with prognosis in small intestinal adenocarcinoma. Hum Pathol. 2019; 85: 18-26.
19. Xia M, Singhi AD, Dudley B, et al. Small Bowel Adenocarcinoma Frequently Exhibits Lynch Syndrome-associated Mismatch Repair Protein Deficiency But Does Not Harbor Sporadic MLH1 Deficiency. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2017; 25: 399-406.
20. Kumagai R, Kohashi K, Takahashi S, et al. Mucinous phenotype and CD10 expression of primary adenocarcinoma of the small intestine. World J Gastroenterol. 2015; 21: 2700-2710
21. Svrcek M, Piton G, Cosnes J, et al. Small bowel adenocarcinomas complicating Crohn's disease are associated with dysplasia: a pathological and molecular study. Inflamm Bowel Dis 2014; 20: 1584-1592.
22. Bergmann F, Singh S, Michel S, et al. Small bowel adenocarcinomas in celiac disease follow the CIM-MSI pathway. Oncol Rep. 2010; 24: 1535-1539.
23. ten Kate GL, Kleibeuker JH, Nagengast FM, et al. Is surveillance of the small bowel indicated for Lynch syndrome families? Gut. 2007; 56: 1198-1201.
24. Gu MJ, Bae YK, Kim A, et al. Expression of hMLH1, hMSH2 and hMSH6 in small intestinal carcinomas. Hepatogastroenterology. 2012; 59: 2228-2232.
25. Aparicio T, Svrcek M, Zaanan A, et al. Small bowel adenocarcinoma phenotyping, a clinicobiological prognostic study. Br J Cancer. 2013; 109: 3057-3066.
26. Matsubara A, Sekine S, Kushima R, et al. Frequent GNAS and KRAS mutations in pyloric gland adenoma of the stomach and duodenum. J Pathol. 2013; 229: 579-587.
27. Diosdado B, Buffart TE, Watkins R, et al. High-resolution array comparative genomic hybridization in sporadic and celiac disease-related small bowel adenocarcinomas. Clin Cancer Res. 2010; 16: 1391-1401.
28. Quaas A et al. BMC Gastroenterol 2019;19(1):21
29. Overman MJ, Heydt C, Waldschmidt D, et al. Alterations in ERBB2 and BRCA and microsatellite instability as new personalized treatment options in small bowel carcinoma. Br J Cancer. 2010; 102: 144-150.
30. Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E, et al. HNPCC-associated small bowel cancer: clinical and molecular characteristics. Gastroenterology. 2005; 128: 590-599.
31. Akagi K , Oki E, Taniguchi H, et al. Nationwide large-scale investigation of microsatellite instability status in more than 18,000 patients with various advanced solid cancers. J Clin Oncol. 2020; 38(suppl 4): abstr 803-803.
32. Gulhati P, Raghav K, Shroff R, et al. Phase II Study of Panitumumab in RAS Wild-Type Metastatic Adenocarcinoma of Small Bowel or Ampulla of Vater. Oncologist. 2018; 23: 277-e26.
33. Chan OT, Chen ZM, Chung F, et al. Lack of HER2 overexpression and amplification in small intestinal adenocarcinoma. Am J Clin Pathol. 2010; 134: 880-885.
34. Gu MJ, Hong SM, Jung SJ, et al. HER2 protein expression and HER2 gene amplification are infrequent in small intestinal carcinomas. Virchows Arch. 2013; 462: 603-607.
35. Hamad A, Singhi AD, Bahary N, et al. Neoadjuvant Treatment With Trastuzumab and FOLFOX Induces a Complete Pathologic Response in a Metastatic ERBB2 (HER2)-Amplified Duodenal Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2017; 15: 983-988.
36. Hirai A, Hibi K, Nakamura H, et al. Findings of genetic changes in small intestinal carcinomas. Gan To Kagaku Ryoho. 1997; 24 Suppl 2: 332-336.
37. 平井敦, 日比健志, 中村肇, 他. 原発性小腸癌の分子生物学的検討. 癌と化学療法. 1997; 24(Suppl.II): 332-336.
38. Nishiyama K, Yao T, Yonemasu H, et al. Overexpression of p53 protein and point mutation of K-ras genes in primary carcinoma of the small intestine. Oncol Rep. 2002; 9: 293-300.
39. Yuan W, Zhang Z, Dai B, et al. Whole-exome sequencing of duodenal adenocarcinoma identifies recurrent Wnt/β-catenin signaling pathway mutations. Cancer. 2016; 122: 1689-1696.
40. Younes N, Fulton N, Tanaka R, et al. The presence of K-12 ras mutations in duodenal adenocarcinomas and the absence of ras mutations in other small bowel adenocarcinomas and carcinoid tumors. Cancer. 1997; 79: 1804-1808.
41. Fu T, Guzzetta AA, Jeschke J, et al. KRAS G>A mutation favors poor tumor differentiation but may not be associated with prognosis in patients with curatively resected duodenal adenocarcinoma. Int J Cancer. 2013; 132: 2502-2509.
42. 松原亜季子, 九嶋亮治, 鈴木晴久, 他. 十二指腸の腫瘍様病変と上皮性腫瘍におけるGNAS遺伝子解析. 胃と腸. 2016; 51: 1603-1612.
43. Achille A, Baron A, Zamboni G, et al. Molecular pathogenesis of sporadic duodenal cancer. Br J Cancer. 1998; 77: 760-765.
44. Kojima Y, Ohtsuka K, Ohnishi H, et al. APC:T1556fs and STK11 mutations in duodenal adenomas and adenocarcinomas. Surg Today. 2018; 48: 765-772.
45. Jun SY, Kim M, Jin Gu M, et al. Clinicopathologic and prognostic associations of KRAS and BRAF mutations in small intestinal adenocarcinoma. Mod Pathol. 2016; 29: 402-415.
46. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. Mod Pathol. 2020; 33: 38-46.
47. Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, et al. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. 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ッ化ピリミジン，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（PhaseⅡ）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編でフッ化ピリミジン，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]．フッ化ピリミジン，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]．レジメンはフッ化ピリミジン，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，ゲムシタビ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，フッ化ピリミジン，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，フッ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，フッ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[30]，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ッ化ピリミジン，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, et al. Phase II trial of capecitabine/irinotecan and capecitabine/oxaliplatin in advanced gastrointestinal cancers. Clin Colorectal Cancer. 2004; 4: 46–50.
2. Gibson MK, Holcroft CA, Kvols LK, et al. Phase II study of 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C for metastatic small bowel adenocarcinoma. Oncologist. 2005; 10: 132–137.
3. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, 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: 2598–2603.
4. McWilliams RR, Foster NR, Mahoney MR, 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; 123: 3494–3501.
5. Gulhati P, Raghav K, Shroff RT, 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: 1011–1017.
6. Xiang XJ, Liu YW, Zhang L, et al. A phase II study of modified FOLFOX as first-line chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. Anticancer Drugs. 2012; 23: 561–566.
7. Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T, 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; 22: 905–912.
8. Jigyasu D, Bedikian AY, Stroehlein JR. Chemotherapy for primary adenocarcinoma of the small bowel. Cancer. 1984; 53: 23–25.
9. Locher C, Malka D, Boige V, et al. Combination chemotherapy in advanced small bowel adenocarcinoma. Oncology. 2005; 69: 290–294.
10. Fishman PN, Pond GR, Moore MJ, 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; 29: 225–231.
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; 19: 143–149.
12. Overman MJ, Kopetz S, Wen S, Hoff PM, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. Cancer. 2008; 113: 2038–2045.
13. Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, et al. Chemotherapy for small-bowel Adenocarcinoma at a single institution. Surg Today. 2009; 39: 27–31.
14. Hong SH, Koh YH, Rho SY, et al. Primary adenocarcinoma of the small intestine: presentation, prognostic factors and clinical outcome. Jpn J Clin Oncol. 2009; 39: 54–61.
15. Zaanan A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: A multicenter AGEO study. Ann Oncol. 2010; 21: 1786–1793.
16. Ogata Y, Yamaguchi K, Sasatomi T, et al. Treatment and outcome in small bowel cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2010; 37: 1454–1457.
17. Zhang L, Wang L-Y, Deng Y-M, et al. Efficacy of the FOLFOX/CAPOX regimen for advanced small bowel adenocarcinoma: a three-center study from China. J BUON. 2011; 16: 689–696.
18. Tsushima T, Taguri M, Honma Y, et al. Multicenter retrospective study of 132 patients with unresectable small bowel adenocarcinoma treated with chemotherapy. Oncologist. 2012; 17: 1163–1170.
19. Yhim HY, Cho SH, Kim SY, 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: 155–164.
20. Duerr D, Ellard S, Zhai Y, et al. A retrospective review of chemotherapy for patients with small bowel adenocarcinoma in british columbia. J cancer [Internet]. 2016; 7: 2290‐2295. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01302201/full
21. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, 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: 1242‐1249. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01299064/full
22. Sakae H, Kanzaki H, Nasu J, et al. The characteristics and outcomes of small bowel adenocarcinoma: a multicentre retrospective observational study. Br J Cancer. 2017; 117: 1607–1613.
23. Takayoshi K, Kusaba H, Uenomachi M, et al. Suggestion of added value by bevacizumab to chemotherapy in patients with unresectable or recurrent small bowel cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2017; 80: 333–342.
24. Hirao M, Komori M, Nishida T, 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: 1628–1636.
25. Makino S, Takahashi H, Haraguchi N, et al. A Single Institutional Analysis of Systemic Therapy for Unresectable or Recurrent Small Bowel Adenocarcinoma. Anticancer Res. 2017; 37: 1495–1500.
26. Aydin D, Sendur MA, Kefeli U, et al. Evaluation of Bevacizumab in Advanced Small Bowel Adenocarcinoma. Clin Colorectal Cancer [Internet]. 2017; 16: 78‐83. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01338101/full
27. Overman MJ, Adam L, Raghav K, 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: 139–144.
28. Gulhati P, Raghav K, Shroff R, 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, 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: 1422–1428.
30. Nishikawa Y, Hoshino N, Horimatsu T, et al. Chemotherapy for patients with unresectable or metastatic small bowel adenocarcinoma: a systematic review. Int J Clin Oncol. 2020; 25: 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CQ2参照のこと．

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, 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: 942-953.
2. Meddha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. JCO Precis Oncol. 2017; PO.17.00084.
3. Tokunaga R, Xiu J, Johnston C, et al. Molecular Profiling of Appendiceal Adenocarcinoma and Comparison with Right-sided and Left-sided Colorectal Cancer. Clin Cancer Res. 2019 15; 25: 3096-3103.
4. Quaas A, Heydt C, Waldschmidt D, et al. Alterations in ERBB2 and BRCA and microsatellite instability as new personalized treatment options in small bowel carcinoma. BMC Gastroenterol. 2019; 19: 21.
5. Laforest A, Aparicio T, Zaanan A, et al. ERBB2 gene as a potential therapeutic target in small bowel adenocarcinoma. Eur J Cancer. 2014; 50: 1740-1746.
6. Salem ME, Puccini A, Grothey A, et al. Landscape of Tumor Mutation Load, Mismatch Repair Deficiency, and PD-L1 Expression in a Large Patient Cohort of Gastrointestinal Cancers. Mol Cancer Res. 2018; 16: 805-812.
7. Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S, et al. Immunophenotype and molecular characterisation of adenocarcinoma of the small intestine. Br J Cancer. 2010; 102: 144-150.
8. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015. 25; 372: 2509-2520.
9. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017; 357: 409-413.
10. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020; 38:1-10. (JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4)
11. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. N Engl J Med. 2017; 377: 1409-1412.
12. Pedersen K, et al. Presented at: the ESMO 21st World Congress on Gastrointestinal Cancer; July 3-6, 2019; Abstract O-007.