

十二指腸癌

診療ガイドライン 2025 年版(案)

Clinical Practice Guidelines for Duodenal Cancer 2025

十二指腸癌診療ガイドライン作成委員会 編
Japan Duodenal Cancer Guideline Committee

総論

パブリックコメント/用/禁複製

【1】診断

I. 治療前診断

1. 疫学

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

2. 症状

十二指腸癌に特有の症状はなく、表在癌では 8 割以上が無症状である。進行癌では、腹部痛・悪心・通過障害・食欲不振・黄疸などがみられる。本邦で報告されている十二指腸癌の約半数が限局期であり、その多くが検診・健康診断や人間ドックで発見されている。孤発例の表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍(腺腫または粘膜内/粘膜下層までの癌, SNADET)の多くが十二指腸球部-下行部までにみられることから、検診/スクリーニング上部消化管内視鏡(EGD)において、十二指腸下行部までのルーチン撮影を行うことが無症状での病変指摘につながる。一方、FAP においては十二指腸(乳頭部を含む)癌の発生リスクは高いため、定期的なサーベイランスが必要である。サーベイランス間隔についてのコンセンサスは得られていないが、FAP に合併する十二指腸腺腫の病期分類である Spigelman 分類に応じた検査が行われる^[1]。

3. 検査

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

十二指腸癌の診断には、生検による組織診断が標準ではあるが、鉗子生検による病理組織診断は病巣内の一点の診断で必ずしも病巣全体の組織型を反映しているとは限らない。画像強調観察(IEE)や拡大内視鏡観察などの内視鏡観察法による LGA と HGA/癌の鑑別診断能は、生検診断と比較してあきらかな差がないことから、内視鏡治療を考慮するような病変で生検による線維化が懸念される場合は WLI と IEE による診断を総合的に判断して治療前診断を行うことが考慮される。一方で、IEE はすべての施設

で利用できるわけではなく、利用できる施設は限定されているため、WLI によりしっかり観察し、所見を捉える必要がある。

癌が疑われる病変では、粘膜内(cT1a)あるいは粘膜下層浸潤癌(cT1b)の鑑別が重要である。WLI における cT1b の指標として、発赤調・粘膜下腫瘍(SMT)様隆起を有する・深い陥凹などの所見が報告されている^[2,3]。深達度診断に関して超音波内視鏡(EUS)診断は WLI を上回るものではなく、cT1 癌の鑑別に悩む症例では総合診断が重要である。また、SNADET において粘液形質の違いにより形態や存在部位・悪性度が異なることが知られており、腸型形質優位の病変は下行部に、胃型形質を有する病変は球部に多くみられ、腸型よりも悪性度が高い^[4,5](図 1,2)。十二指腸 cT1b 癌においては、外科治療が考慮されるため、CT による転移診断を行う。CT 検査により、原発巣の壁内壁外浸潤、血管浸潤、周囲脂肪組織浸潤、他臓器浸潤、リンパ節転移、遠隔転移評価を行う。その他の検査法は必要時に行う(十二指腸造影、大腸内視鏡、MRI、PET、骨シンチなど)。進行癌で閉塞症状がみられるような病変では、しばしば由来が十二指腸(非乳頭)か乳頭部、膵臓由来なのか内視鏡検査のみでは判断が困難な場合があり、CT に加え他の画像検査を含めた総合診断が必要である。

図 1. 下行部の 0-II a 病変(粘膜内癌, tub1, 腸型形質優位)。

- a. WLI 画像: 褪-正色調の丈の低い隆起性病変として認識。
- b. インジゴカルミン散布像: 分葉傾向に乏しく、中心には陥凹傾向を伴う。

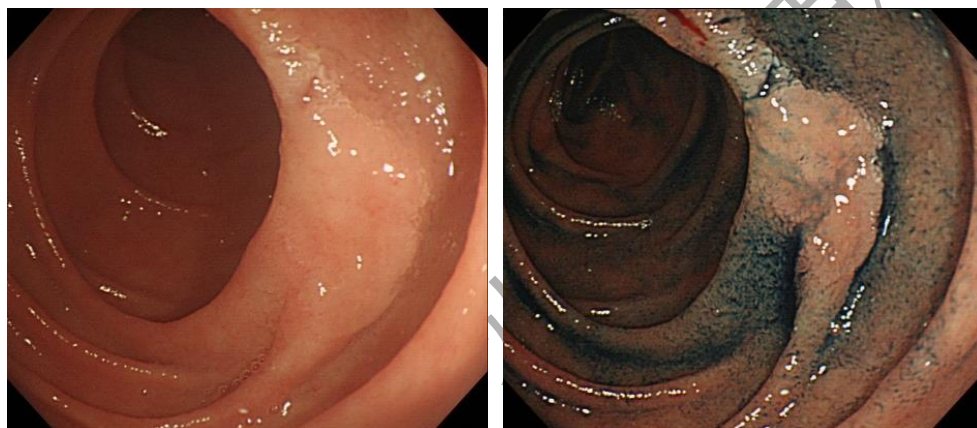
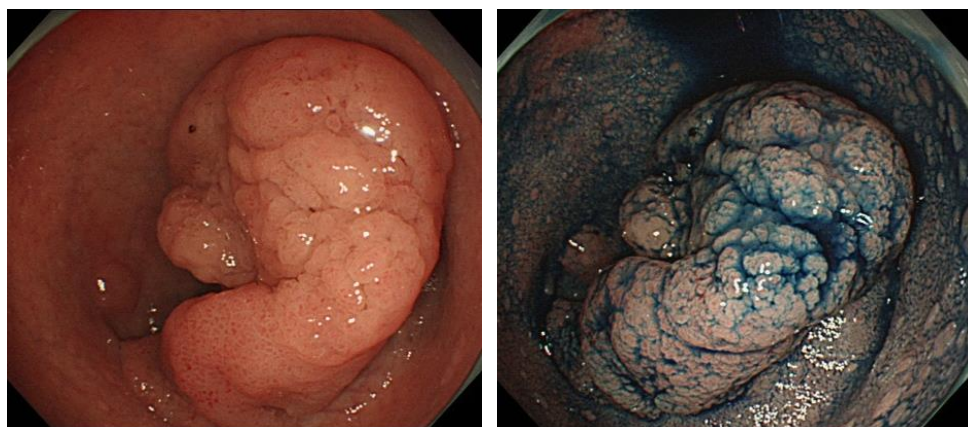


図 2. 球部の 0-I 病変(粘膜内癌, tub1-pap, 胃型形質)。

- a. WLI 画像: 正色調で一部に発赤を伴う、いびつな丈の高い隆起性病変として認識。
- b. インジゴカルミン散布像: 分葉傾向を有するが、一様ではなく大小の結節と絨毛様の表面構造を伴う。



4. 病期診断

2024 年 6 月現在，十二指腸癌の取扱い規約が存在せず，早期癌の定義がないため，本項では SNADET を腺腫あるいは粘膜下層までにとどまる腺癌と定義する．また，十二指腸癌の進行度は UICC/AJCC による小腸腺癌の TNM 分類(第 8 版 2017 年)を用いることとする(表 1,2)．

表 1. TNM 分類(UICC/AJCC, 8th, 2017)

Tumor (T)	原発巣	Node (N)	リンパ節	Metastasis(M)	遠隔転移
TX	評価未施行	NX	評価未施行	MX	評価未施行
T0	認めない	N0	転移なし	M0	なし
Tis	上皮内癌	N1	1-2 個あり	M1	あり
T1a	粘膜固有層/粘膜筋板まで	N2	3 個以上		
T1b	粘膜下層まで				
T2	筋層まで				
T3	漿膜下層/筋層周囲組織へ浸潤				
T4	臓側腹膜を貫通/他臓器・構造へ浸潤				

(TNM 悪性腫瘍の分類, 第 8 版, 金原出版. 2017 より作成)

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

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

(TNM 悪性腫瘍の分類, 第 8 版, 金原出版. 2017 より作成)

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

II. 術後，再発・転移のモニタリング

内視鏡的切除により根治切除 (R0) が得られ，病理診断により転移リスクのほぼない腺腫あるいは粘膜内癌の場合には，局所再発のリスクは限りなく低いと考えられる．一方，断端が陽性/不明/判定不能の場合には，局所再発のリスクが懸念され，内視鏡によるサーベイランスが行われる．内視鏡治療後のサーベイランスについては，初回は 3-6 ヶ月後に行い，以降は年 1 回とする報告はあるが，定まった方法はない．

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

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

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

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

術後年月					1 年				2 年		3 年		4 年		5 年
	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月		3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月		6 ヶ月		6 ヶ月		6 ヶ月	
診察・PS, 体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
CT and/or US			○		○		○		○	○	○		○		○
内視鏡					○						○				○

III. 病理診断

1. 組織型分類

十二指腸癌の取扱い規約は存在しないため、大腸癌の取扱い規約に記載されている大腸癌組織型分類を用いて十二指腸癌を診断することが一般的である^[6](表 5)。

表 5 十二指腸癌の組織型分類

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

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

2. 胃型腫瘍と腸型腫瘍

腫瘍組織構築を基にした上記の組織型分類に加え，十二指腸癌においては細胞形質に基づく分類の重要性が報告されている。十二指腸癌には，一般的な大腸癌に類似した腸型形質の腺癌(図 3)と，胃型形質を示す腺癌(図 4)が存在し，特に後者は大腸や空腸・回腸にはほとんどみられない十二指腸に特徴的な腺癌である。両者の特徴を持つ胃腸混合型の腺癌も存在する。十二指腸の近位側(Brunner 腺が分布する乳頭部より口側の十二指腸)には，Brunner 腺やその過形成，消化性傷害などによる胃腺窩上皮化生，異所性胃粘膜がしばしば存在し，これらに由来して胃型の腺癌が発生する。一方，腸型形質の腺癌は，小腸全体に存在する小腸型上皮(吸収細胞，杯細胞，パネート細胞)への分化を示す腺癌である。こうした成り立ちの違いを反映し，胃型腺癌の大多数は十二指腸近位側に発生し，腸型腺癌は十二指腸全体に発生する。膵癌や胆管癌に類似する胆膵型の腫瘍が乳頭部領域に発生するが，非乳頭部十二指腸における発生は稀である。臨床的意義としては，早期癌におけるリンパ節転移リスク，進行癌においては治療標的分子の発現などの点で両者に違いがある可能性が指摘されている^[7-9]。

腺腫についても，十二指腸には胃型の腺腫と腸型の腺腫が認められ，それぞれの型で adenoma-carcinoma sequence が存在する^[9]。

a. 腸型腺腫と腺癌

大腸に発生する腺腫や腺癌と類似した腫瘍で，大腸腫瘍に準じた基準で診断を行う。腺腫は異型度から LGA と HGA に分類し，組織構築から管状，管状絨毛状，絨毛状，鋸歯状腺腫に分類する。腸型腫瘍の診断においては，LGA と HGA の鑑別，あるいは HGA と腺癌の鑑別に際し，大腸腫瘍の診断基準を用いるのが一般的である。十二指腸癌でも大腸癌と近い割合でマイクロサテライト不安定性がみられる^[10]。

図 3. 腸型腺癌(×400)

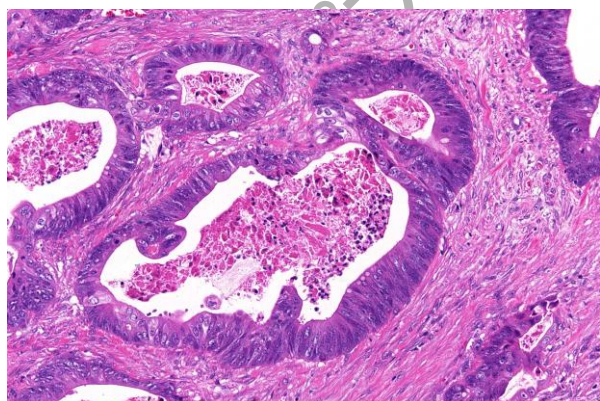
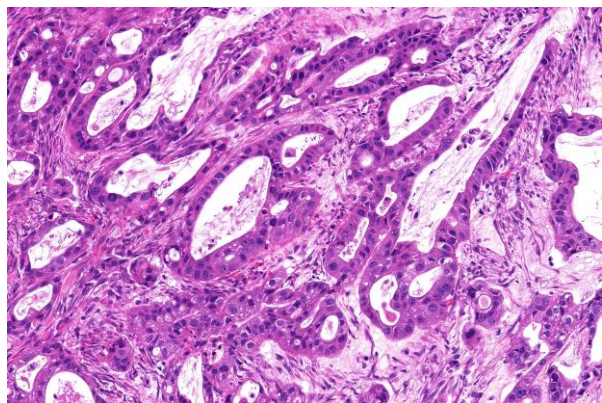


図 4. 胃型腺癌(×400)



b. 胃型の腺腫と腺癌、および境界病変

胃腺窩上皮や幽門腺(あるいは頸部粘液細胞や Brunner 腺)への分化を示す腫瘍で、通常は組織細胞形態から胃型腫瘍の診断が可能である。免疫染色で MUC5AC(胃腺窩上皮マーカー)や MUC6(幽門腺・頸部粘液細胞・Brunner 腺マーカー)の陽性所見により胃型形質を確認することができる。胃型と腸型の両成分を有する混合型も少なくない。

胃型の腺腫は胃型の細胞で構成され細胞異型が軽度な非浸潤性の腫瘍を指す。腺窩上皮分化や幽門腺分化を示す腫瘍細胞が様々な割合で混在し、特に幽門腺分化が主体のものは幽門腺腺腫(pyloric gland adenoma)と呼ばれている。胃底腺分化を示す細胞が混在することもあり、極めて稀に胃底腺型腺癌も発生する。腸型腺腫と同様に、胃型の LGA と HGA に分類する。胃型の腺腫は細胞異型が低異型度であっても、腸型腫瘍に比べてより複雑な管状・乳頭状構造を示し、構造異型の点では高異型度を示す例が多い^[7]。

胃型の腺腫と腺癌の診断基準は大腸腫瘍の基準ではなく、胃の腺腫と腺癌の診断基準を用いることが一般的である^[11]。胃型腺癌は腸型の腺癌に比して、核はより類円形で細胞質は淡好酸性から好酸性を呈し、悪性度はより高い傾向にあることが報告されている^[7-9]。

胃型腫瘍においては、腺腫と腺癌の境界的な組織学的悪性度を示す病変が存在し、暫定的に neoplasms of uncertain malignant potential (NUMP) 等の診断名を用いて境界悪性病変として位置づける立場がある^[12]。NUMP は胃型上皮からなり、細胞異型は軽度から中等度であるが、密で複雑な乳頭管状構造を示して増殖し、明らかな浸潤所見を示さないため大部分は HGA に相当すると考えられる。しかしながら、しばしば粘膜下層側に圧排性に発育して SMT 様病変を形成することが特徴で、浸潤癌への進展リスクは明らかになっていない(図 5, 6)。NUMP は病理医によっては高異型度の腺腫あるいは腺癌と診断され、臨床的な取り扱いが問題となるが、現状では症例の蓄積が少ないため、今後多数の症例を検討して適切な診断基準と治療指針を確立する必要がある。

c. 遺伝性・ポリポーシス、炎症性疾患に関連する十二指腸癌

いくつかの遺伝性疾患やポリポーシスでは十二指腸癌の発生リスクが高まる。最も頻度が高いのは家族性大腸腺腫症で、大腸と同様に十二指腸にも腸型の腺腫が多発し、adenoma-carcinoma sequence 腸型腺癌が発生する。MUTYH 関連ポリポーシスでも同様である。Lynch 症候群ではマイクロサテライト不安定性型の腺癌が発生しやすくなる^[10]。また Peutz-Jeghers ポリポーシスや若年性ポリポーシスなどの過誤腫性ポリポーシスに由来する癌の発生も知られている。

慢性炎症性疾患では、Crohn 病、本邦では極めて稀だがセリアック病を背景として十二指腸癌が発生し、特にセリアック病関連癌ではマイクロサテライト不安定型の頻度が高いことが報告されている^[13,14]。

図 5. Inverted type 胃型腫瘍 WLI 画像

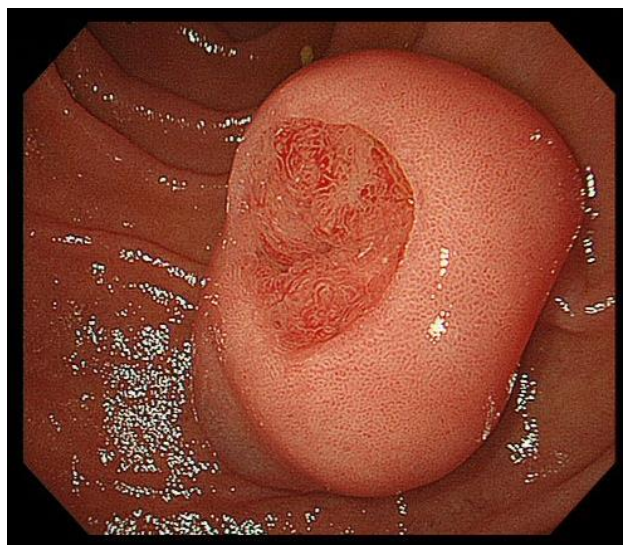
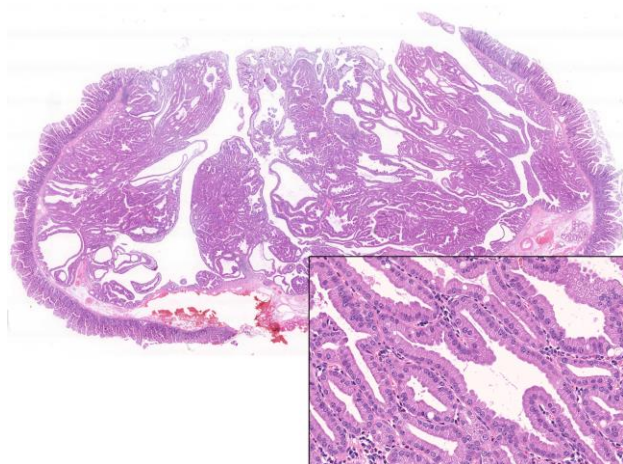


図 6. Inverted type 胃型腫瘍 組織像



2. その他の病理学評価項目

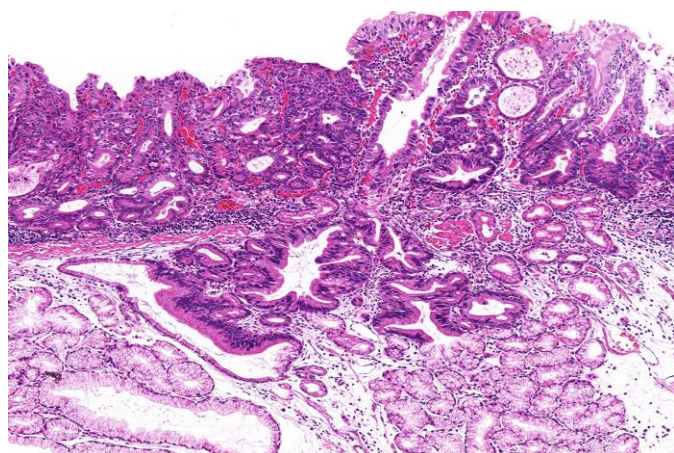
現時点では大腸癌取扱い規約に準じて病理学的所見を記載することが一般的である。記載すべき事項として、肉眼型、腫瘍径、発生部位、組織型、深達度、静脈侵襲、リンパ管侵襲、断端評価、リンパ節転移評価が挙げられる。十二指腸癌における各病理学的因子の意義は定まっていないため、pT1b 大腸癌でリンパ節転移リスクの指標となる SM 浸潤距離や、budding グレードなど、十二指腸癌においては今後の検討課題である。

病理学的深達度(pT)は表 1 に準じて分類する。大腸癌においては、粘膜内癌は浸潤の有無に関わらず pTis とするのに対し、十二指腸癌では pTis は上皮内癌に限定し、粘膜内浸潤癌は pT1a とすることに注意する。

十二指腸の球部から乳頭部付近まで Brunner 腺が存在し、粘膜内癌が Brunner 腺やその導管内に進展し、粘膜下層に非浸潤性に増殖することがある(図 7)。食道癌における固有食道腺内進展(pT1a-EP

として扱う)と同様の所見と考えられるため、十二指腸粘膜内癌においても Brunner 腺内進展は真の粘膜下層浸潤とは区別し、これをもって pT1b とはしないよう注意が必要である。また上記の NUMP など主に胃型腫瘍では細胞異型が軽度で明らかな浸潤を示さずに粘膜下層へ圧排性発育を示す腫瘍(図 6)が特徴的に認められるが、現時点では明らかな癌とは判定できないので、粘膜下層浸潤癌とはせずに、NUMP などの診断名を用いて粘膜下層浸潤癌とは異なることを明記するのが妥当と考えられる。

図 7. Brunner 腺内進展(×200)



文献

- [1] 大腸癌研究会編. 遺伝性大腸癌診療ガイドライン 2016 年版. 金原出版. 2016.
- [2] Yoshimizu S, Kawachi H, Yamamoto Y, et al. Clinicopathological features and risk factors for lymph node metastasis in early-stage non-ampullary duodenal adenocarcinoma. J Gastroenterol. 2020; 55: 754–762.
- [3] Takinami M, Kakushima N, Yoshida M, et al. Endoscopic features of submucosal invasive non-ampullary duodenal carcinomas. J Gastroenterol Hepatol. 2020; 35: 821–826.
- [4] Yoshida M, Shimoda T, Abe M, et al. Clinicopathological characteristics of non-ampullary duodenal tumors and their phenotypic classification. Pathol Int. 2019; 69: 398–406.
- [5] Matsueda K, Kanzaki H, Matsueda K, et al. The clinicopathological differences of sporadic non-ampullary duodenal epithelial neoplasm depending on tumor location. J Gastroenterol Hepatol. 2019; 34: 1540–1544.
- [6] 大腸癌研究会. 大腸癌取扱い規約 第 9 版. 金原出版. 2018.
- [7] Toba T, Inoshita N, Kaise M, et al. Clinicopathological features of superficial non-ampurallly duodenal epithelial tumor; gastric phenotype of histology correlates to higher malignant potency. J Gastroenterol. 2018; 53: 64–70.
- [8] Hijikata K, Nemoto T, Igarashi Y, et al. Extra-ampullary duodenal adenoma: a clinicopathological study. Histopathology. 2017; 71: 200–207.
- [9] Ushiku T, Arnason T, Fukayama M, et al. Extra-ampullary duodenal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 2014; 38: 1484–1493.

- [10] Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite instability is associated with the presence of Lynch syndrome pan-cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37: 286–295.
- [11] 八尾隆史, 津山翔, 赤澤洋一, 他. 十二指腸腺腫と癌の病理組織学的診断基準(案). *胃と腸*. 2019; 54: 1088–1094.
- [12] Hida R, Yamamoto H, Hirahashi M, et al. Duodenal neoplasms of gastric phenotype: an immunohistochemical and genetic study with a practical approach to the classification. *Am J Surg Pathol*. 2017; 41: 343–353.
- [13] 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.
- [14] Rizzo F, Vanoli A, Sahnane N, et al. Small-bowel carcinomas associated with celiac disease: transcriptomic profiling shows predominance of microsatellite instability-immune and mesenchymal subtypes. *Virchows Arch*. 2020; 476: 711–723.

【2】治療

I. 内視鏡治療

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

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

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

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

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

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

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

内視鏡治療後は病理学的評価を正確に行う必要がある。腺腫の場合は、一括かつ切除断端陰性で切除されたものは、1 年後の内視鏡経過観察とする。分割もしくは切除断端が不明・陽性であれば、2-3 ヶ月後の内視鏡観察により、遺残の有無をチェックする。癌の場合は、粘膜下層浸潤、深部断端不明・陽性、脈管侵襲陽性のいずれかがみられれば、追加外科切除を考慮する。粘膜内癌かつ脈管侵襲陰性の場合、分割切除もしくは側方断端不明・陽性であれば、2-3 ヶ月後の内視鏡観察により、遺残の有無をチェックするが、一括切除かつ側方断端陰性であれば、1 年後の内視鏡経過観察とする。

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] Maruoka D, Matsumura T, Kasamatsu S, et al. Cold polypectomy for duodenal adenomas: a prospective clinical trial. Endoscopy. 2017; 49: 776-783.
- [3] Yamasaki Y, Uedo N, Takeuchi Y, et al. Underwater endoscopic mucosal resection for superficial nonampullary duodenal adenomas. Endoscopy. 2018; 50: 154-158.
- [4] Kakushima N, Yoshida M, Yabuuchi Y, et al. Present status of endoscopic submucosal dissection for non-ampullary duodenal epithelial tumors. Clin Endosc. 2020; 53: 652-658.
- [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] Kanaji S, Morita Y, Yamazaki Y, et al. Feasibility of laparoscopic endoscopic cooperative surgery for non-amupullary superficial duodenal neoplasms: Single-arm confirmatory trial. Dig Endosc. 2020; 33: 373-380.

- [7] Kinoshita S, Nishizawa T, Ochiai Y, et al. Accuracy of biopsy for the preoperative diagnosis of superficial non-ampullary duodenal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2017; 86: 329–332.
- [8] Doyama H, Tominaga K, Yoshida N, et al. Endoscopic tissue shielding with polyglycolic acid sheets, fibrin glue and clips to preven delayed perforation after duodenal endoscopic resection. *Dig Endosc.* 2014; 26: 41–45.
- [9] Takimoto K, Imai Y, Matsuyama K. Endoscopic tissue shielding method with polyglycoloc acid sheets and fibrin glue to prevent delayed perforation after duodenal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 2014; 26: 46–49.
- [10] Dohi O, Yoshida N, Naito Y, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection using a scissors-type knife with prophylactic over-the-scope clip closure for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc.* 2020; 32: 904–913.
- [11] Kato M, Ochiai Y, Fukuhara S, et al. Clinical impact of closure of the mucosal defect after duodenal endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2019; 89: 87–93.
- [12] Tashima T, Ohata K, Sakai E, et al. Efficacy of an over-the-scope clip for preventing adverse events after duodenal endoscopic submucosal dissection: a prospective interventional study. *Endoscopy.* 2018; 50: 487–496.
- [13] Hoteya S, Kaise M, Iizuka T, et al. Delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for non-ampullary superficial duodenal neoplasias might be prevented by prophylactic endoscopic closure: analysis of risk factors. *Dig Endosc.* 2015; 27: 323–330.

Ⅱ. 外科的治療

1. 根治的外科切除術

十二指腸に発生する原発性悪性腫瘍の大部分は乳頭部癌である。非乳頭部十二指腸癌は稀であり、根治手術術式、リンパ節郭清範囲について確立されたものはない。実際、原発性非乳頭部十二指腸腫瘍に対する術式は、その解剖学的特性から、腫瘍の局在や進展範囲により多岐にわたる。他の消化管癌と同様、リンパ節転移の可能性がないと考えられる病変に対しては、内視鏡的切除を第一に考慮すべきと考えられる。近年の内視鏡治療・画像診断技術の進歩に伴い、ESD や LECS 等が施行される機会も増えつつある^[1,2]。十二指腸癌の腫瘍深達度とリンパ節転移との関係を検討した後ろ向き研究 によると、粘膜内病変においてはリンパ節転移を認めないとの報告が多く、粘膜内癌であれば占居部位に関わらず、内視鏡治療の選択が可能であると考えられる^[3-8]。しかし、内視鏡的切除が技術的に困難もしくは危険と判断される場合は、外科的切除が第一選択となり、十二指腸局所切除術が妥当と思われる。ただし、術前の深達度診断は難しく、粘膜内病変であってもリンパ節転移は認められることがある^[3]。さらに、腫瘍が乳頭に近接する場合などは膵管や胆管への処置が必要となることもあり、局所切除の適応は慎重に決められるべきである。

一方、粘膜下層浸潤癌のリンパ節転移率は 5–14%であり、固有筋層以深ではさらにその頻度が高くなると報告されている^[3,8]。したがって、病変が粘膜下層以深である場合は第 I–IV 部のどの局在に存在しても周辺リンパ節郭清を伴う術式が妥当と考えられる。腫瘍の局所浸潤や膵頭部周囲リンパ節に転移を多く認めることを考慮すると、現時点での粘膜下層以深の十二指腸癌に対する標準術式としては膵頭十二

指腸切除術が提案されると思われる。ただし、リンパ節郭清の意義、至適郭清範囲を証明した報告はない。また、腫瘍局在別のリンパ節転移頻度に関する検討からは、局在部位によりリンパ節転移の好発部位が異なる可能性がある^[3,9]。複数の症例集積研究において、十二指腸癌に対する膵頭十二指腸切除術と十二指腸局所切除術の術後 5 年生存率は同程度であるが、手術死亡や膵液瘻などの術後合併症の発生は膵頭十二指腸切除術において高い傾向にあると報告されている^[10-16]。近年の手術手技および周術期管理の向上により、膵頭十二指腸切除術は安全な術式となっているが、依然として侵襲の大きい術式であるため、個々の症例によって根治性と侵襲性のバランスに配慮することが肝要である。粘膜下層以深の十二指腸癌に対しても腫瘍因子や患者因子を十分に考慮した上で、適切な原発切除およびリンパ節郭清が可能であれば、膵頭十二指腸切除術以外の縮小手術(幽門側胃切除術、膵温存十二指腸切除術など)を選択できる可能性はある。また、低侵襲手術(腹腔鏡下手術、ロボット支援下手術)は、十分なエビデンスがなく、現時点では明確な推奨ができない。

2. 姑息的治療

閉塞症状を伴う十二指腸癌に対する緩和的治療として消化管吻合術が挙げられる。また、消化管狭窄または閉塞に対する内視鏡的ステント挿入の安全性と有効性が報告されており、本邦でも 2010 年 4 月に保険収載されている^[17,18]。いずれの治療も生活の質(QOL)の改善に加えて、その後の化学療法や化学放射線療法の効果を楽しむことが期待される。しかし、これまでに十二指腸癌のみを対象とした外科的消化管吻合術と内視鏡的ステント術による生存期間や有効性を比較検討した十分な研究はない。閉塞症状を来した切除不能十二指腸癌に対する治療法として、消化管吻合術と内視鏡的ステント挿入術との優劣は明らかでなかったが、リンパ節転移や遠隔転移などがなく、全身状態が良好で長期予後が期待される患者に対しては、消化管閉塞の再発が少ない消化管吻合術が勧められる。一方で長期予後が期待できない患者、あるいは全身状態が不良な患者に対しては、経口摂取開始までの期間が短く、早期に化学療法の開始が見込まれる内視鏡的ステント挿入を考慮する^[19]。

3. Background Question

初版の外科治療 CQ、「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？」に対しては、その解説文において、「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。」と記載されていた。しかし第 2 版では扱われなかったため、第 2 版の CQ には記載していない。

参考文献

- [1] 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. *Endoscopy International Open*. 2013; 1: 2-7.
- [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*. 2014; 26 Suppl 2: 23-29.
- [3] Nakagawa K, Sho M, Okada KI, et al. Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide

survey in Japan. *J Gastroenterol*. 2022; 57: 70–81.

- [4] 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.
- [5] 川口満宏, 木場文男, 白坂千秋, et al. 早期十二指腸癌の1例. *日消外会誌*. 1990; 23: 293.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 阿部展次, 吉本恵理, 小島洋平, 他. 原発性十二指腸癌に対する外科治療. *消化器内視鏡*. 2015; 27: 1125–1131.
- [9] 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.
- [10] Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg*. 2000; 135: 635–641.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Debang Li, Xiaoying S, Tao W, et al. Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: a systematic review. *Asian J Surg*. 2019; 42: 46–52.
- [17] Shaw JM, Bornman PC, Krige JEJ, et al. Self-expanding metal stents as an alternative to surgical bypass for malignant gastric outlet obstruction. *Br J Surg*. 2010; 97: 872–876.
- [18] Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, et al. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2007; 42: 283–290.
- [19] Jue TL, Storm AC, Naveed M, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of benign and malignant gastroduodenal obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2021; 93: 309–322.e4.

Ⅲ. 薬物療法

1. 概要

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

2. 十二指腸癌に対する薬物療法

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

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

切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に対する薬物療法は、現在までに、殺細胞薬としてフルオロウラシル(5-FU)、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(S-1)、カペシタビン、イリノテカン、オキサリプラチン、シスプラチンなどを用いたレジメンや、分子標的治療薬として、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、トラスツズマブなどが報告されている。しかし、全身薬物療法が予後を改善するかについては、十二指腸癌が希少がんであるその疾患特異性から、ベストサポータティブケアとの RCT が行われていない。一次治療としてプラチナ製剤を含む化学療法が行われることが多く、近年では分子標的治療薬を用いた化学療法レジメンの報告もある^[3-9]。標準治療を推奨することは困難であるが、エビデンスに基づき臨床的に有効性が期待できる治療法を提案することとした。現在、小腸癌に対する本邦の保険適用が認められている治療法は FOLFOX 療法に限られている^注。ついで、2018 年 12 月にマイクロサテライト不安定性-高頻度(MSI-H)または DNA ミスマッチ修復機能欠損(dMMR)を有する固形腫瘍に対するペムブロリズマブが本邦で承認された。今後、十二指腸癌に対して遺伝子発現解析などに基づいた治療の開発が期待される。

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

[参考文献]

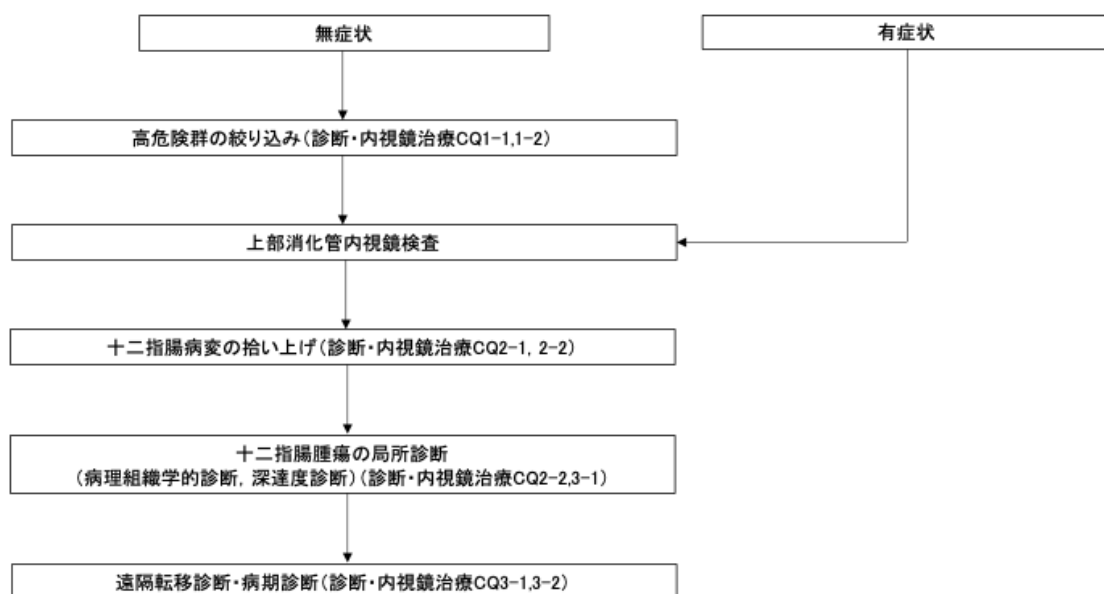
- [1] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Small Bowel Adenocarcinoma NCCN Guidelines, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/small_bowel.pdf
- [2] Kitahara H, Honma Y, Ueno M, et al. Randomized phase III trial of post-operative chemotherapy for patients with stage I/II/III small bowel adenocarcinoma (JCOG1502C, J-BALLAD). Jpn J Clin Oncol. 2019; 49: 287-290.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.

診断・治療アルゴリズム

パブリックコメント用/禁複製

診断アルゴリズム



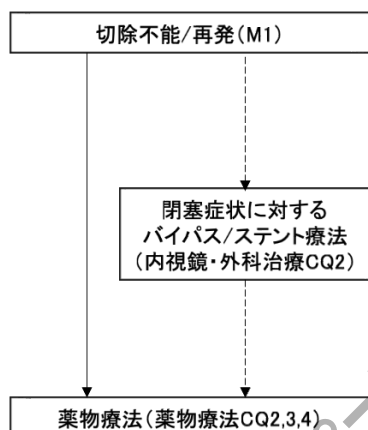
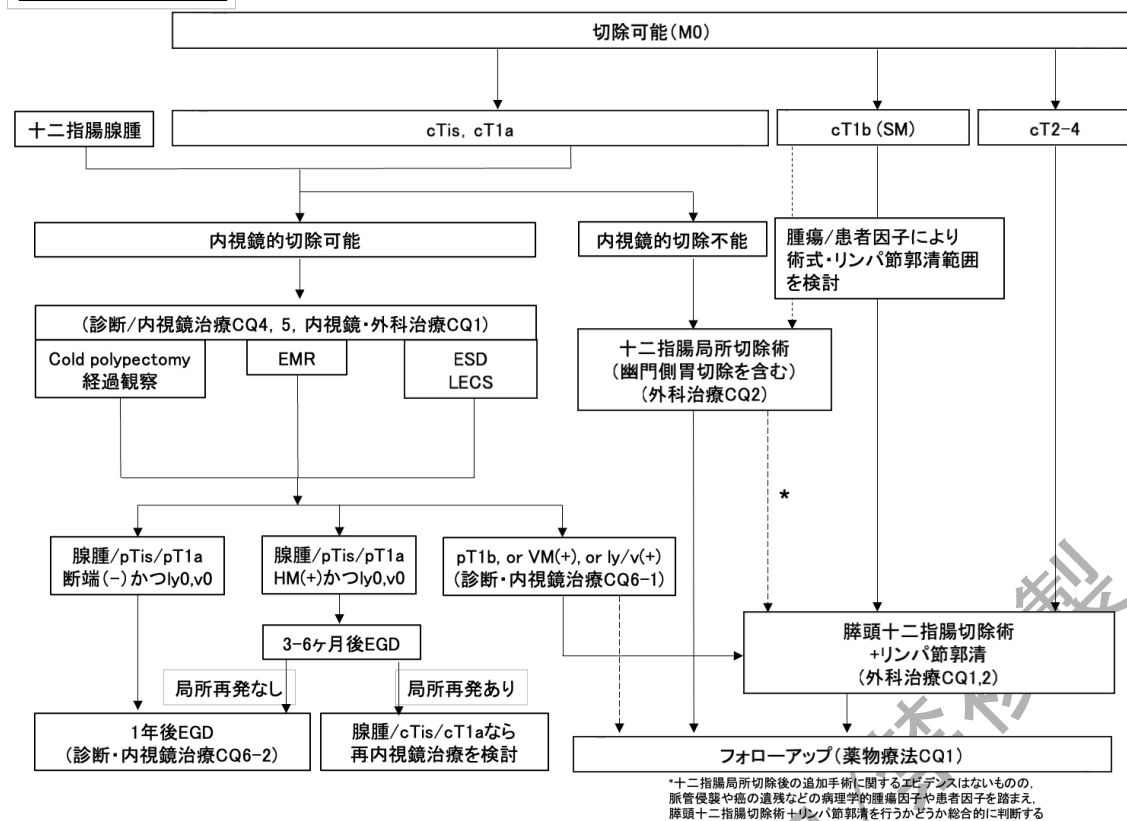
※備考

進展度, UICC TNM分類 (UICC第8版 小腸癌 準拠)

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

(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

パブリックコメント用/禁複製

診断・内視鏡治療 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 2.9-5.1 人と報告され緩徐な増加傾向がみられる。本邦の全国がん登録データによると 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 人と欧米と比較して高い(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:196 編, Cochran:6 編, 医中誌:13 編が抽出され, 一次スクリーニング, 二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^[1-5]。

罹患率

地域や時代などによって集計法の違いなどにより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 2.9-5.1 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 3,005 名であり, 粗率としては人口 100 万人あたり 23.7 人と欧米と比較して高くなっている^[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^[1], 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 1960 年から 2015 年にかけて 0.5 人から 5.1 人に上昇している^[5]。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 60-70 歳代に好発し, 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 Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19: 1908–1918.
- [2] Schottenfeld D, Beebe-Dimmer JL, Vigneau FD. The epidemiology and pathogenesis of neoplasia in the small intestine. *Ann Epidemiol.* 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. *J Gastroenterol.* 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 Oncol.* 2016; 55: 1183–1189.
- [5] Landerhol K. Time trends in incidence and survival of small intestinal cancer in Sweden. *BJS Open.* 2021; 5: zraa044.
- [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.* 2021; 36: 1216–1221.

診断・内視鏡治療 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:62 編, 医中誌:39 編, Cochran:6 編より一次, 二次スクリーニングを経て, 合計 10 編の論文^[1-10]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, 95%CI:0.39-1.19), 穀物(RR:0.78, 95%CI:0.31-1.42), 果実(RR:0.75, 95%CI:0.43-1.30), 野菜(RR:0.87, 95%CI:0.64-1.20), 豆類(RR 0.72, 95%CI:0.48-1.08), 全粒粉(RR:1.04, 95%CI: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, Bjørge ら^[2]の報告では男女別に body-mass index (BMI)と身長 of 十二指腸癌発生について検討しているが, 統計学的に有意なリスク因子は抽出されなかった。

症例対照研究は本邦から 2 編あり, Kakushima ら^[3]は十二指腸癌と喫煙(OR:2.71, 95%CI:1.96-3.73), 飲酒(OR:0.82, 95%CI:0.63-1.05), 大腸癌の既往(OR:3.74, 95%CI:1.74-7.99), *Helicobacter pylori* 感染(OR:1.84, 95%CI:1.28-2.63), 胃粘膜委縮(OR:0.63, 95%CI:0.66-1.45), 良性胆嚢疾患(OR:0.74, 95%CI: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, 95%CI:1.65-49.5), 胃底腺ポリープ(OR:4.68, 95%CI: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^[5]。Bennet ら^[6]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飲酒(RR, 1.51, 95%CI:0.83-2.75)や喫煙(RR:1.24, 95%CI:0.71-2.17)が正のリスク因子である可能性, また高繊維食, 標準体重, 赤肉・加工肉, 加糖飲料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(95%CI:132.7-681.5)であり^[7], 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%(95%CI:3.5-16.5)^[8], 生涯リスクとして 18%(95%CI:8-28)^[9]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, 95%CI:1.6-107.2)は十二指腸癌のリスク因子となる^[8]。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^[9]では, 初回内視鏡検査での Spigelman 病期Ⅳ(RR:6.4, 95%CI: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^[10]でも, Spigelman 病期Ⅳ(OR:4.9, 95%CI: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 6.795%CI:1.7-26.5)および最大径>10mm(OR:3.7, 95%CI: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, 95%CI: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, 95%CI:1.8-81.0)および最大径>10mm(OR:8.8, 95%CI: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*. 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. *Br J Cancer*. 2005; 93: 807–810.
- [3] Kakushima N, Ono H, Yoshida M, et al. Characteristics and risk factors for sporadic non-ampullary duodenal adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 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 Gastroenterol J*. 2019; 7: 250–260.
- [5] Yabuuchi Y, Yoshida M, Kakushima N, et al. Risk factors for non-ampullary duodenal adenocarcinoma: a systematic review. *Dig Dis*. 2022; 40: 147–155.
- [6] Bennett CM, Coleman HG, Veal PG, et al. Lifestyle factors and small intestine adenocarcinoma risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39: 265–273.
- [7] Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1980–1982.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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・内視鏡治療 CQ2-1: 十二指腸腺腫に対し治療は推奨されるか？

ステートメント

非乳頭部十二指腸腺腫に治療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, エビデンスの確実性(強さ): C]

解説

十二指腸腺腫は孤発性と家族性に大別され、家族性としては家族性大腸腺腫症(FAP)の頻度が高い。FAPに伴う十二指腸腺腫は通常 Spigelman 分類に基づいて治療適応が判断される^[1]。一方で、孤発性の十二指腸腺腫に対する治療適応については明らかになっていない。本 CQ では、孤発性十二指腸腺腫を対象として文献検索を行った。PubMed:130 編、医中誌:114 編、Cochrane:1 編が抽出され、一次スクリーニングで PubMed:10 編、医中誌:4 編が抽出された。二次スクリーニングでは、孤発性非乳頭部十二指腸腺腫に対して無治療経過観察された症例を含み、治療前の生検診断と治療後の最終組織診断が含まれている3編を抽出し、定量的システマティックレビューを行った。さらに一次スクリーニングに含まれなかったが、非乳頭部十二指腸腫瘍の自然史について記載のある1編、さらに内視鏡的切除後の長期経過が示されている1編を加えた計5編で定性的システマティックレビューを行った。すべてが後ろ向き研究であり、孤発性非乳頭部十二指腸腫瘍の経過観察と治療の長期予後を直接比較したものはなかった。

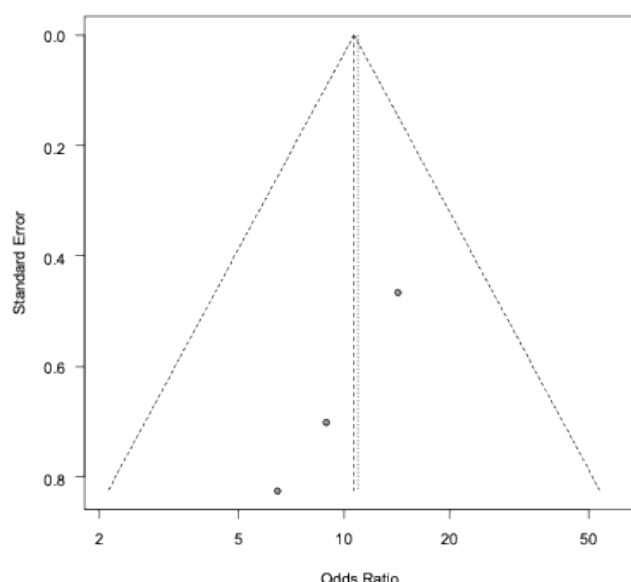
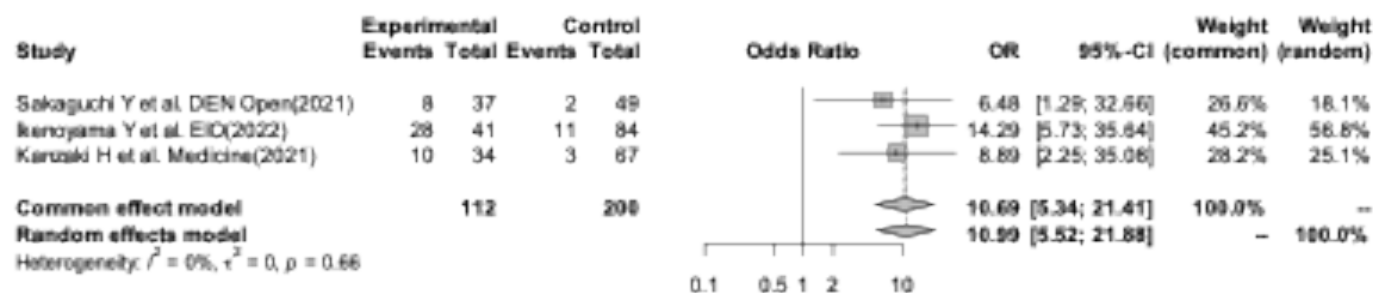
Cassani らは、FAP 症例(98 例)と孤発例(54 例)に対してそれぞれ平均 4.1 年と 1.6 年の経過観察を行い、孤発 6 例(11.1%)も FAP17 例(17.3%)と同様($p=0.35$)に経時的に非乳頭部十二指腸腫瘍の組織学的悪性度が増加することを示した^[2]。

スクリーニングで抽出した3編^[3-5]でシステマティックレビューを行うと、“腫瘍径 10mm 以上”が経過観察中の腫瘍増悪についての有意な因子であった($OR:10.99$, $95\%CI:5.52-21.88$) (図 1)。この定量的システマティックレビューから、腫瘍径 10mm 以上の孤発性非乳頭部十二指腸腫瘍は経時的に増大もしくは組織学的に増悪する可能性が高く、治療を推奨する根拠となり得ると考えられた。

他方、腫瘍径 10mm 未満の症例では経時的変化を認めない可能性も十分考えられる。同様の病変を対象とした内視鏡治療とその長期経過として、Okimoto らは、35 例、46 病変の非乳頭部十二指腸腫瘍に対するコールドスネアポリペクトミー(CSP)の実施結果を報告している^[6]。腫瘍径の中央値は 4mm、一括切除率は 97.8%、RO 切除率は 70.3%としている。長期成績として再発率は 2.7%、無再発生存期間(relapse-free survival; RFS)率は 97.1%(観察期間中央値 48 ヶ月)であり、現病死は認めていない。処置に関連する有害事象として術後出血、手技中の穿孔、および術後穿孔はいずれも観察されなかった。

今回の定性的システマティックレビューは、すべてが後ろ向き研究であるため、根拠として十分ではない。定量的 SR では腫瘍径が 10mm 以上の病変では経過観察中に腫瘍径の増大もしくは組織学的に悪性度が増悪する可能性が高いことが示され、治療対象とする根拠となり得ると考えられた。腫瘍径が 10mm 以下の病変については安全に内視鏡治療が実施可能であり、長期予後も良好であるが、腫瘍の経時的変化が乏しい可能性も十分にあるため、症例に応じて治療の適応を考慮する必要がある。以上を総括して全体の推奨文としては「非乳頭部十二指腸腺腫に治療を行うことを弱く推奨する」とした。

図 1. メタ解析によるフォレストプロットおよびファンネルプロット



・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
4.8% (1 名)	95.2% (20 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

[参考文献]

- [1] Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper Gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Lancet. 1989; 2: 783-785.
- [2] Cassani LS, Lanke G, Chen HC, et al. Comparison of nonampullary duodenal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis versus patients with sporadic adenomas. Gastrointest Endosc. 2017; 85: 803-812.
- [3] Kanzaki H, Matsueda K, Nakagawa M, et al. Clinical characteristics and course of sporadic non-ampullary duodenal adenomas: a multicenter retrospective study. Medicine. 2021; 100: e27382.
- [4] Sakaguchi Y, Tsuji Y, Ushiku T, et al. The natural history of sporadic non-ampullary duodenal epithelial tumors: can we wait and see? DEN OPEN. 2021; 1: e9.
- [5] Ikenoyama Y, Yoshimizu S, Namikawa K. et al. Sporadic non-ampullary duodenal adenoma with low-grade dysplasia: natural history and clinical management. Endosc Int Open. 2022; 10: E254-E261.
- [6] Okimoto K, Maruoka D, Matsumura T, et al. Long-term outcomes of cold snare polypectomy for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. J Gastroenterol Hepatol. 2022; 37: 75-80.

診断・内視鏡治療 CQ2-2: 表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍における腺腫と癌の鑑別に生検を行うことは推奨されるか?

ステートメント

生検は内視鏡診断の正診率と比較して明らかな差はなく、内視鏡診断および治療に影響を与えることから内視鏡治療を前提とした症例では生検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, エビデンスの確実性(強さ): C]

解説

十二指腸腫瘍において腺腫と癌の鑑別は、治療方針を決定する上で重要である。腫瘍の診断には生検による病理診断が標準的ではあるが、近年画像強調内視鏡や拡大内視鏡に代表される内視鏡技術の進歩に伴い、これらを組み合わせた内視鏡診断が広く行われている。従来生検後の線維化が内視鏡治療に影響を与えるため生検の必要性については議論がなされているが、明確な基準はないのが現状である。

この CQ では「表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の腺腫と癌の鑑別に生検は有用か」について文献検索を行った。PubMed:46 編, 医中誌:108 編, Cochrane:3 編が抽出され、一次スクリーニングで PubMed:8 編, 医中誌:4 編, Cochrane:0 編が抽出された。二次スクリーニングでは、重複を除き生検と内視鏡診断を対象として統計学的評価が行われている PubMed:4 編を抽出し、システマティックレビュー(SR)を行った^[1-4]。4 編はすべて本邦からの後ろ向き観察研究の報告であり、3 編において生検と内視鏡診断の正診率が示された。

内視鏡診断は 3 編すべてで 80%程度の感度、特異度が示されている一方で、生検では特異度が 80-90%台と優れた結果であるが、感度が 50-80%台とばらつきを認めた。3 編を用いて SR を行うと内視鏡診断と生検で正診率に差を認めなかった^[1-3](図 1, 表 1)。

1 編は生検が内視鏡診断に及ぼす影響が示されていた。生検を行うことで感度は 95%から 89%へ特異度は 70%から 14%へ下がり、正診率も 88%から 66%へ下がると報告された^[4](表 2)。また、今回のスクリーニングでは除外されたが、十二指腸腫瘍に対して生検を行うことで線維化を来たず報告もあった。

[5]

今回のシステマティックレビューでは、十二指腸腺腫と癌の鑑別において内視鏡診断と生検による診断の正診率を主目的として検討した。病理診断は内視鏡診断と同等の精度であり、その後の内視鏡診断および治療に影響を与えうるため弱く行わないことを推奨することとした。

ただし、今回の検討において腫瘍、非腫瘍の鑑別については議論していない。そのため腫瘍非腫瘍の鑑別に悩む症例についての生検を否定するものではない。

図 1. メタ解析によるフォレストプロットおよびファンネルプロット

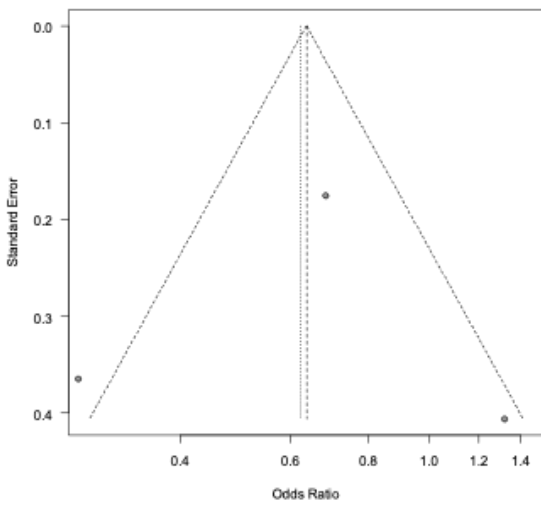
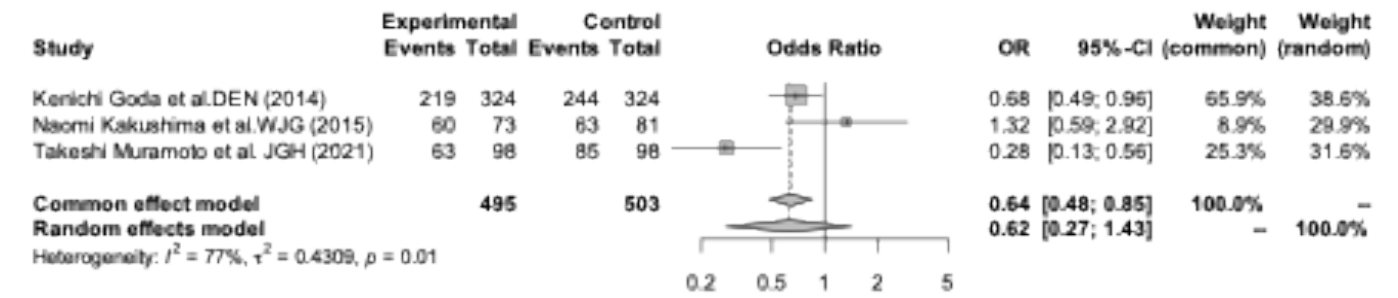


表 1. 生検診断と内視鏡診断について比較された論文

著者	内視鏡診断			生検病理診断		
	感度	特異度	正診率	感度	特異度	正診率
Kenichi Goda et al. (2014)	0.77	0.72	0.75	0.58	0.93	0.68
Naomi Kakushima et al. (2015)	0.78	0.75	0.78	0.81	0.90	0.82
Takeshi Muramoto et al. (2021)	0.88	0.85	0.87	0.51	0.83	0.64

表 2. 生検が内視鏡診断に与える影響を検討した論文

生検未施行群			生検施行群		
感度	特異度	正診率	感度	特異度	正診率
0.954545	0.7	0.875	0.891304	0.142857	0.656716

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0% (名)	15% (3 名)	80% (16 名)	0% (0 名)	5% (1 名)

[参考文献]

- [1] Goda K, Kikuchi D, Yamamoto Y, et al. Endoscopic diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors in Japan: multicenter case series. Dig Endosc. 2014; 26 Suppl 2: 23–29.
- [2] Kakushima N, Kanemoto H, Sasaki K, et al. Endoscopic and biopsy diagnoses of superficial, nonampullary, duodenal adenocarcinomas. World J Gastroenterol. 2015; 21: 5560–5567.
- [3] Muramoto T, Ohata K, Sakai E, et al. A new classification for the diagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors using endocytoscopy: a prospective study. J Gastroenterol Hepatol. 2021; 36: 3170–3176.
- [4] Tsuji S, Doyama H, Tsuyama S, et al. Does previous biopsy lead to cancer overdiagnosis of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors? Endoscopy Int Open. 2021; 09: E58–E65.
- [5] Kinoshita S, Nishizawa T, Ochiai Y, et al. Accuracy of biopsy for the preoperative diagnosis of superficial nonampullary duodenal adenocarcinoma. Gastrointest Endosc. 2017; 86: 329–332.

診断・内視鏡治療 CQ3-1: 粘膜内癌と粘膜下層癌の鑑別に白色光観察に加えて超音波内視鏡を行うことは推奨されるか？

ステートメント

粘膜内癌と粘膜下層癌の鑑別に対して、超音波内視鏡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, エビデンスの確実性(強さ): D]

解説

十二指腸癌診療ガイドライン 2021 年版(第 1 版)の 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？」においては、十二指腸癌の病期診断のうち粘膜内(M)癌と粘膜下層(SM)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されたが、後ろ向きの症例報告のみのデータであった。第 2 版の作成にあたり、M癌と SM 癌の鑑別診断を正しく評価するために、白色光観察に加えて超音波内視鏡(EUS)を行うことは推奨されるかどうかという CQ に対して、術前に白色光観察および超音波内視鏡検査が行われた十二指腸癌を対象に文献検索を行った。PubMed:247 編, 医中誌:102 編, Cochrane:5 編が抽出され、その中から一次スクリーニングで 20 編が抽出された。二次スクリーニングにおいて、CQ の趣旨に従い、十二指腸腺癌の術前深達度評価に EUS を用いていた 10 編を抽出し、システマティックレビューを行った。そのうち、9 編は症例集積であり、残り 1 編は表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍(SNADET)の深達度診断に対して、白色光観察と EUS との比較検討を行った文献であった。

9 編の症例集積^[1-9]から、白色光観察および EUS で診断した十二指腸上皮性腫瘍は 14 病変あり、深達度の正診率は 57.1%(8/14), EUS で SM 浸潤と診断した 9 症例のうち、最終病理診断で SM 癌であったものは 55.6%(5/9)であった。

Matsuda ら^[10]によると深達度の正診率は白色光観察 97.7%, EUS 87.5%, 感度が白色光観察 99.4%, EUS 89.4%, 特異度が白色光観察 25.0%, EUS 25.0%と報告しており、白色光観察が正診率・感度において有用であったと報告している。また、EUS では深達度を過大評価した症例が 8.2%(14/170)であったことに対して、通常内視鏡では 0.6%(1/170)であり、EUS は白色光観察と比べて深達度を過大評価する傾向があった。SNADET は粘膜下層に腫瘍が浸潤している場合や粘膜下層に嚢胞性成分が存在する場合があります、それらが EUS で深達度の深読みをしてしまった可能性が高いと考察されている。また、SM 癌は 4 例のみであったが、白色光観察と EUS で正しく診断されたのは 1 例のみであり、その他の 3 例は通常内視鏡、EUS とともに誤診していたと報告している。

今回のシステマティックレビューでは、M 癌と SM 癌の鑑別において、白色光観察と EUS の正診率を主目的として検討した。EUS は、白色光観察と比較して診断精度が低く、深達度を過大評価する傾向があるという結果であった。しかし、本引用文献はすべて本邦より報告された症例報告と後ろ向き研究の原著論文であることや、SM 癌の頻度自体が非常に低いことが limitation として挙げられる。

以上から、推奨文は M 癌と SM 癌の鑑別に白色光観察に加えて EUS を行わないことを弱く推奨するとした。ただし、今回の検討において SM 癌の頻度が非常に低いため、EUS よりも白色光観察の診断精度が高くなった可能性があることから、SM 癌の鑑別に悩む症例について EUS を否定するものではない。

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0% (0名)	10% (2名)	85% (18名)	0% (0名)	5% (1名)

[参考文献]

- [1] 川崎慎太郎, 岩崎栄典, 松浦倫子, 他. 消化管 EUS のすべて [各論 上部消化管疾患の EUS 診療] 十二指腸病変に対する EUS 診断. 消化器内視鏡. 2022; 34: 1516-1524.
- [2] 入谷壮一, 山崎健路, 九嶋亮治, 他. Desmoplastic reaction を伴った粘膜下層浸潤胃型十二指腸癌の 1 例. 胃と腸. 2022; 57: 1207-1214.
- [3] 福田麟太郎, 鈴木裕史, 裴有安, 他. 十二指腸原発胃型形質癌に対して ESD を施行した一例. Prog Dig Endosc. 2020; 96: 133-135.
- [4] 宮崎進, 東野健, 塩崎憲, 他. 広範な側方発育を呈した十二指腸癌の 1 例. 日臨外会誌. 2008; 69: 2255-2260.
- [5] 原裕子, 郷田憲一, 土橋昭, 他. Is + Ic 様の形態を呈した十二指腸 Brunner 腺腫の 1 例. Gastroenterol Endosc. 2017; 59: 41-47.
- [6] 森重健二郎, 山本頼正, 堀内裕介, 他. 5 年間の経過で腺腫から腺癌に進行した早期十二指腸癌の 1 例. Prog Dig Endosc. 2013; 83: 122-123.
- [7] 坪井一入, 藤崎順子, 田尻久雄, 他. 内視鏡的に切除し得た陥凹型微小十二指腸癌の 1 例. Gastroenterol Endosc. 2003; 45: 32-37.
- [8] Yoshimoto T, Akahoshi K, Nakanishi K, et al. Endoscopic removal of a pedunculated early duodenal cancer: diagnostic value of endoscopic ultrasound. Acta Gastroenterol Belg. 2002; 65: 52-54.
- [9] 郷田憲一, 土橋昭, 原裕子, 他. 【十二指腸腫瘍の上皮性腫瘍】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)
- [10] Matsuda N, Hirose T, Kakushima N, et al. Comparison of Endoscopic Ultrasonography and Conventional Endoscopy for Prediction of Tumor Depth in Superficial Nonampullary Duodenal Epithelial Tumors. Digestion. 2022; 103: 319-328.

診断・内視鏡治療 CQ3-2: 転移診断には造影 CT 検査が推奨されるか？

ステートメント

転移診断に造影 CT 検査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, エビデンスの確実性(強さ): D]

解説

十二指腸癌において転移の有無は、治療方針を決定する上で非常に重要である。転移診断として、CT、PET-CT、MRI などの様々な画像診断法が挙げられるが、造影 CT 検査は最も標準的な画像診断法として広く行われている。しかしながら、造影 CT 検査による転移診断精度は明らかではないのが現状である。

十二指腸癌診療ガイドライン 2021 年版(第 1 版)の CQ3-2「遠隔転移診断に何が推奨されるか？」においては、遠隔転移診断には造影 CT 検査を含めた画像診断を行うことを弱く推奨されたが、根拠となるデータがない状況であった。第 2 版作成にあたり、外科手術が施行され、術前に造影 CT 検査が行われた十二指腸癌を対象に文献検索を行った。PubMed:227 編、医中誌:8 編、Cochrane:3 編が抽出され、一次スクリーニングで 64 編が抽出された。二次スクリーニングにおいて最終的に 1 編を抽出しシステマティックレビューを行った。抽出された論文は単施設で 52 人の十二指腸癌と診断された患者を後ろ向きに検討したものであった。52 人のうち 26 人が最終的に手術で切除された。

造影 CT で正しく N 病期を診断できたのは 42%(11/26)、過小評価が 50%(13/26)、過大評価が 8%(2/26)であり、リンパ節転移診断の感度はわずか 24%、特異度は 78%であった。正しく M 病期を診断できたのは 81%(42/52)、過小評価が 2%(1/52)であった。さらに、肝転移(n=7)、肺転移(n=1)、肺・肝転移(n=1)の 17%(9/52)が造影 CT では鑑別困難であった。また、最初に手術を受けた 32 人のうち 19%(6/32)が術前には診断できなかった局所浸潤・転移により切除不能であった。以上より、十二指腸腺癌患者の病期分類と切除可能性の決定のための術前診断には造影 CT では不十分であり、DWI-MRI、FDG-PET-CT、Ga-FAPI-PET-CT を併用するべきであると結論づけられている^[1]。

今回のシステマティックレビューでは、十二指腸癌の転移診断において造影 CT 検査の正診率を主目的として検討した。造影 CT 検査は、遠隔転移診断においては高い精度であったが、リンパ節転移においては十分な精度ではない結果であった。しかしながら、1 編のみの少数例の検討であり、今後多数例での検討が望まれる。また、今回の検討において DWI-MRI、FDG-PET-CT、Ga-FAPI-PET-CT などの画像診断法の診断精度については議論していない。そのため転移診断には造影 CT だけでなく他のモダリティを含めた画像診断が必要であると考えため弱く推奨とした。

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0% (0 名)	100% (21 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

[参考文献]

- [1] Litjens G, van Laarhoven CJHM, Prokop M, et al. Routine contrast-enhanced CT is insufficient for TNM-staging of duodenal adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2022; 47: 3436–3445.

診断・内視鏡治療 CQ4: 表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍に対する ESD は推奨されるか？

ステートメント

① 比較的小型の病変に対しては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, エビデンスの確実性(強さ): C]

② 比較的大型の病変に対しては偶発症対策を含めた十分な臨床経験と診療体制を有する施設においてのみ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, エビデンスの確実性(強さ): C]

解説

本 CQ に対して系統的な文献検索を行った結果, PubMed:286 編, Cochrane:245 編, 医中誌:14 編が抽出された。その中で, 表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍(SNADET)に対して内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD), 内視鏡的粘膜切除術(Endoscopic Mucosal Resection; EMR), 腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)が行われている文献を一次スクリーニングの採用基準とした。一次スクリーニングとして 58 編の論文が抽出された。この中で EMR 単独の成績を報告した論文は除外とし, ESD 単独の論文については症例数が 30 例以上で治療成績を検討できるもの, ESD と EMR を比較できる論文に関しては両群ともに 10 例以上のもの, LECS に関しての論文については症例数が 10 例以上で治療成績を検討できるものをそれぞれ二次スクリーニングの採用基準とした。また, 同一施設からの論文あるいは元データが重複することが明らかである論文については症例数が最大であるものを採用した。その結果, 23 編の論文が抽出された^[1-23]。これら 23 編の論文の中で ESD の成績が比較できる 20 編^[1-20]を対象に定性的システマティック・レビューを行い, さらに ESD と EMR の比較がなされていた 15 編^[1-15]を用いて定量的システマティック・レビューを行った。

抽出された 20 編において計 1,841 例の ESD が行われており, 一括切除割合は 93.9% (95%CI: 83.6-99.1), 術中穿孔割合は 10.9% (95%CI: 9.5-16.9), 遅発性偶発症発生割合は 8.0% (95%CI: 7.7-15.0)であった。

次いで, ESD と EMR との比較がなされていた 15 編について ESD の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。一括切除割合, 術中穿孔発生割合, 遅発性偶発症(遅発穿孔・後出血)発生割合をアウトカムとした。一括切除割合は ESD 群で有意に高い結果であった(OR: 3.26, (95% CI: 1.60-6.63, $p < 0.01$, $I^2 = 67\%$)。術中穿孔, 遅発性偶発症発生割合は ESD 群で有意に高く, OR はそれぞれ 9.32 (95%CI: 5.71-15.21, $p < 0.01$, $I^2 = 4\%$), 2.49 (95%CI: 1.82-3.41, $p < 0.01$, $I^2 = 0\%$)であった。出版バイアスは認めなかった。

さらに, 内視鏡治療は一般的に病変サイズにより治療成績が異なるため, 病変サイズ別に追加検討を行うことが望ましいと判断した。本検討では 20mm を閾値として, 定量的システマティックレビューの対象となった論文の責任著者にメールで各論文に掲載されているアウトカムについて 20mm 以上/未満での成績を問い合わせた。2024 年 2 月 10 日までに問い合わせへの回答が得られた論文について追加の解析を行った。その結果 10 編^[1-3,5-10,12]が追加検討の対象となった。

20mm 未満の病変では内視鏡的一括切除割合で有意差がなくなり, OR は 1.18 (95%CI: 0.50-2.77, $p = 0.70$, $I^2 = 56\%$)であった。術中穿孔, 遅発性合併症発生割合は ESD 群で有意に高いままで, OR はそれ

それ 10.94(95%CI:5.87–20.39, $p<0.01$, $I^2=0\%$), 3.70(95%CI:2.38–5.75, $p<0.01$, $I^2=0\%$)であった。一方, 20mm 以上の病変では内視鏡的一括切除割合および術中穿孔発生割合はそれぞれ, OR6.25(95%CI:3.05–12.82, $p<0.01$, $I^2=27\%$), OR5.67(95%CI:2.37–13.57, $p<0.01$, $I^2=0\%$)とESD群で有意に高い結果であったが, 遅発性偶発症発生割合は両群で差を認めなかった(OR:1.26, 95%CI:0.55–2.88, $p=0.58$, $I^2=27\%$)。

全病変サイズを対象とした定量的システマティックレビューにおいては内視鏡的一括切除割合はESD群で有意に高いが, 術中穿孔, 遅発性偶発症発生割合はいずれもESD群で高い結果であった。しかしながら, 20mm 以上の大型の病変に限れば, ESDは益(内視鏡的一括切除割合)が増した一方で害(遅発性偶発症)はEMRと同程度であった。

なお, LECSに関する報告は3編のみで, そのうちESDと治療成績を比較した論文は1編のみであった^[21–23]。そのため現時点においてLECSとESDを比較することは難しいと判断した。

以上のことから比較的小型の病変に対するESDは, 一括切除割合はEMRと変わらず, 穿孔, 遅発性偶発症の発生が明らかに増加するため行わないことを推奨する。一方, 比較的大型の病変に対するESDは, 一括切除割合はEMRに比べて有意に高く, 遅発性偶発症についてもEMRと差を認めないため選択肢となりうると考えられる。しかしながら, ESDでは明らかに術中穿孔が増加していること, 今回対象となった論文はすべてが先進施設からの報告であることから, クリップ/糸付きクリップなどによる創部の縫縮^[8,16,24,25], Over-The-Scope Clip(OTSC)を用いた縫縮^[16–18], 切除後の内視鏡的経鼻胆管・膵管ドレナージ(ENBPD)の挿入^[26,27]など複数の安全策についての十分な経験や外科および胆膵内視鏡医との連携が取れる体制下にかぎり実施されるべきであると考えられる。なお, 報告されている研究が単施設, 後ろ向きでエビデンスも弱く, 先進施設からの報告が主体であるため非直接性の影響も強く, 推奨度は「弱」とした。

・委員会投票結果

ステートメント①

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0% (0名)	11.8% (2名)	88.2% (15名)	0% (0名)	0% (0名)

ステートメント②

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
5.9% (1名)	94.1% (16名)	0% (0名)	0% (0名)	0% (0名)

[参考文献]

- [1] Hirasawa K, Ozeki Y, Sawada A, et al. Appropriate endoscopic treatment selection and surveillance for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. Scand J Gastroenterol. 2021; 56: 342–350.
- [2] Kanzaki H, Matsueda K, Nakagawa M, et al. Clinical characteristics and course of sporadic non-ampullary duodenal adenomas: a multicenter retrospective study. Medicine (Baltimore). 2021; 100: e27382.

- [3] Na HK, Kim DH, Ahn JY, et al. Clinical Outcomes following Endoscopic Treatment for Sporadic Nonampullary Duodenal Adenoma. *Dig Dis*. 2020; 38: 364–372.
- [4] Zou J, Chai N, Linghu E, et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for non-ampullary duodenal laterally spreading tumors. *Surg Endosc*. 2019; 33: 4048–4056.
- [5] Pérez-Cuadrado-Robles E, Quénéhervé L, Margos W, et al. Comparative analysis of ESD versus EMR in a large European series of non-ampullary superficial duodenal tumors. *Endosc Int Open*. 2018; 6: E1008–E1014.
- [6] Inoue T, Uedo N, Yamashina T, et al. Delayed perforation: a hazardous complication of endoscopic resection for non-ampullary duodenal neoplasm. *Dig Endosc*. 2014; 26: 220–227.
- [7] Esaki M, Haraguchi K, Akahoshi K, et al. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for superficial non-ampullary duodenal tumors. *World J Gastrointest Oncol*. 2020; 12: 918–930.
- [8] Hoteya S, Furuhashi T, Takahito T, et al. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for non-ampullary superficial duodenal tumor. *Digestion*. 2017; 95: 36–42.
- [9] Hwang KL, Kim GH, Lee BE, et al. Long-term outcomes of endoscopic resection for non-ampullary duodenal epithelial tumors: a single-center experience. *Turk J Gastroenterol*. 2020; 31: 49–57.
- [10] Kato M, Takeuchi Y, Hoteya S, et al. Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal tumors: 10 years' experience in 18 Japanese high volume centers. *Endoscopy*. 2022; 54: 663–670.
- [11] Matsuda Y, Sakamoto K, Kataoka N, et al. Perforation associated with endoscopic submucosal dissection for duodenal neoplasm without a papillary portion. *World J Gastrointest Surg*. 2017; 9: 161–166.
- [12] 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.
- [13] Maselli R, Alkandari AA, Spadaccini M, et al. Sporadic non-ampullary duodenal adenomas: efficacy and outcomes of endoscopic resection. *Surg Endosc*. 2022; 36: 5224–5231.
- [14] Li Z, Dou L, Liu Y, et al. The value of endoscopic resection for non-ampullary duodenal lesions: A single-center experience. *Saudi J Gastroenterol*. 2021; 27: 302–308.
- [15] Yamamoto Y, Yoshizawa N, Tomida H, et al. Therapeutic outcomes of endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal tumor. *Dig Endosc*. 2014; 26: 50–56.
- [16] Kawamura T, Hirose T, Kakushima N, et al. Factors related to delayed adverse events of endoscopic submucosal dissection in the duodenum. *Dig Dis*. 2023; 41: 80–88.
- [17] 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.
- [18] Dohi O, Yoshida N, Naito Y, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection using a scissors-type knife with prophylactic over-the-scope clip closure for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc*. 2020; 32: 904–913.

- [19] Miura Y, Shinozaki S, Hayashi Y, et al. Duodenal endoscopic submucosal dissection is feasible using the pocket-creation method. *Endoscopy*. 2017; 49: 8–14.
- [20] Tanaka I, Hirasawa D, Saito H, et al. Usefulness of the S-O clip for duodenal endoscopic submucosal dissection: a propensity score-matched study. *Clin Endosc*. 2023; 56: 769–777.
- [21] Kanaji S, Morita Y, Yamazaki Y, et al. Feasibility of laparoscopic endoscopic cooperative surgery for non-ampullary superficial duodenal neoplasms: Single-arm confirmatory trial. *Dig Endosc*. 2021; 33: 373–380.
- [22] Ichikawa D, Komatsu S, Dohi O, et al. Laparoscopic and endoscopic co-operative surgery for non-ampullary duodenal tumors. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 10424–10431.
- [23] Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, et al. Laparoscopic and endoscopic cooperative surgery versus endoscopic submucosal dissection for the treatment of low-risk tumors of the duodenum. *J Gastrointest Surg*. 2018; 22: 935–940.
- [24] 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.
- [25] Kubosawa Y, Kato M, Sasaki M, et al. Closure of large mucosal defects for prevention of strictures after duodenal endoscopic submucosal dissection (with video). *Gastrointest Endosc*. 2023; 97: 484–492.
- [26] Fukuhara S, Kato M, Iwasaki E, et al. External drainage of bile and pancreatic juice after endoscopic submucosal dissection for duodenal neoplasm: Feasibility study (with video). *Dig Endosc*. 2021; 33: 977–984.
- [27] Fukuhara S, Kato M, Iwasaki E, et al. Management of perforation related to endoscopic submucosal dissection for superficial duodenal epithelial tumors. *Gastrointest Endosc*. 2020; 91: 1129–1137.

診断・内視鏡治療 CQ5: 表在性非乳頭部十二指腸上皮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, あるいは内視鏡的経鼻胆管・膵管ドレナージ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, エビデンスの確実性(強さ): C]

解説

表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍(SNADET)に対する内視鏡的粘膜切除術(Endoscopic Mucosal Resection; EMR)や内視鏡的粘膜下層剥離術(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。4 編のメタ解析^[4]によると粘膜縫縮を主体とした偶発症予防は偶発症リスクを軽減することが報告されているが, その症例数は多くなく, いずれも後ろ向きの研究であった。そこで, 表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍に対する内視鏡治療後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: 221 編, Cochrane: 9 編, 医中誌: 224 編が抽出され, 一次スクリーニング, 二次スクリーニングを経て, 18 編の観察研究および症例集積が抽出された^[5-22]。これら 18 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 7 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^[5-8,12,13,20]。

抽出された 18 編において偶発症予防の具体的な方法として, クリップ/糸付きクリップやエンドループ^[5-8,10,13-15,17-22], Over-The-Scope Clip (OTSC)を用いた縫縮^[9,10,15,20,22], あるいはポリグリコール酸(PGA)シートによる被覆^[5,8], 腹腔鏡補助による漿膜側からの補強(いわゆる D-LECS)が報告されていた^[11,16,19]。また, 縫縮できない術後潰瘍底を胆汁や膵液の暴露から保護する内視鏡的経鼻胆管・膵管ドレナージの報告もあった^[12]。これらの偶発症予防を行った計 1,140 例の後出血の発生率は 2.5%(0.0-15.2), 遅発性穿孔の発生率は 2.2% (0.0-6.0)であった^[12-22](表 1)。

次いで, 対象との比較がなされていた 7 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, ポリグリコール酸シート(PGA シート)による創部の被覆, あるいは内視鏡的経鼻胆管・膵管ドレナージが行われていた。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 0.20 (95%CI: 0.12-0.34, $p < 0.01$, $I^2 = 0\%$)であった。偶発症の内容別に見てみると, 後出血は縫縮を行った群で有意に発生率が低くリスク比は 0.20 (95%CI: 0.10-0.38, $p < 0.01$, $I^2 = 0\%$)であった。遅発性穿孔は縫縮を行った群でリスク比は 0.29 (95%CI: 0.11-0.75, $p < 0.01$, $I^2 = 0\%$)であった。出版バイアスについては認められなかった。

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に 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 80%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。内視鏡的経鼻胆管・膵管ドレナージや D-LECS は診療体制の障壁だけでなく、急性膵炎や膵液瘻などのリスクもある。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, あるいは内視鏡的経鼻胆管・膵管ドレナージを含めた偶発症の予防を行うことを弱く推奨する。

表 1. 十二指腸内視鏡治療後の創部保護法と遅発性偶発症発生率

	症例数(人)	方法	後出血 (%)	遅発性穿孔 (%)
		クリップ/糸付きクリップ		
Kato M	67	エンドループ	1.7	0
		PGA シート		
Hoteya S	76	クリップ	3.9	0
		エンドループ		
Maruoka D	7	クリップ	0	0
		クリップ		
細谷和也	99	PGA シート	3	4
Tashima T	48	OTSC	6.3	2.1
Mori H	19	クリップ, OTSC	15.2	0
Ichikawa D	12	LECS	0	0
Nakatani K	9	OTSC, クリップ, EVL	0	0
Gao PT	128	LECS, クリップ	2.3	1.6
Mizutani M	5	糸付きクリップ	0	0
Kanaji S	61	LECS	3.3	3.3
Yamashina T	24	クリップ	0	0
Kawamura T	124	クリップ・OTSC	4.8	0
Takatori Y	94	クリップ	1	0
Furukawa M	45	クリップ	0	0
An JY	52	クリップ	1.9	1.9
Ohata K	249	クリップ, OTSC	0.4	6
Fukuhara S	21	ENBPD	4.8	0

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
5.9% (1 名)	94.1% (16 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

[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] 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*. 2021; 93: 367–374 e363.
- [5] 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.
- [6] Hoteya S, Furuhashi T, Takahito T, et al. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for non-ampullary superficial duodenal tumor. *Digestion*. 2017; 95: 36–42.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Ichikawa D, Komatsu S, Dohi O, et al. Laparoscopic and endoscopic co-operative surgery for non-ampullary duodenal tumors. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 10424–10431.
- [12] Fukuhara S, Kato M, Iwasaki E, et al. External drainage of bile and pancreatic juice after endoscopic submucosal dissection for duodenal neoplasm: feasibility study (with video). *Dig Endosc*. 2021; 33: 977–984.
- [13] An JY, Kim BW, Kim JS, et al. The use of endoscopic clipping in preventing delayed complications after endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal tumors. *Clin Endosc*. 2021; 54: 563–569.
- [14] Furukawa M, Mitoro A, Ozutumi T, et al. Efficacy of underwater endoscopic mucosal resection for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor. *Clin Endosc*. 2021; 54: 371–378.
- [15] Ohata K, Sakai E, Suzuki Y, et al. Risk factors of delayed bleeding after endoscopic resection of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors and prevention by over-the-scope and conventional clipping. *Dig Endosc*. 2021; 33: 390–398.

- [16] Kanaji S, Morita Y, Kudo T, et al. Laparoscopic endoscopic cooperative surgery using open–window suturing technique for treating non–ampullary superficial duodenal neoplasms located on the pancreatic side. *J Gastrointest Surg.* 2022; 26: 2266–2273.
- [17] Takatori Y, Kato M, Masunaga T, et al. Efficacy of partial injection underwater endoscopic mucosal resection for superficial duodenal epithelial tumor: propensity score–matched study (with video). *Dig Endosc.* 2022; 34: 535–542.
- [18] Yamashina T, Shimatani M, Takahashi Y, et al. Gel immersion endoscopic mucosal resection (EMR) for superficial nonampullary duodenal epithelial tumors may reduce procedure time compared with underwater EMR (with Video). *Gastroenterol Res Pract.* 2022; 2022: 2040792.
- [19] Gao PT, Lin SL, Fu PY, et al. Endoscopic resection and suturing methods for non–ampullary duodenal submucosal tumors: “mini–invasive” treatments that should never be underestimated. *Surg Endosc.* 2023; 37: 6135–6144.
- [20] Kawamura T, Hirose T, Kakushima N, et al. Factors related to delayed adverse events of endoscopic submucosal dissection in the duodenum. *Dig Dis.* 2023; 41: 80–88.
- [21] Mizutani M, Kato M, Sasaki M, et al. Novel closure method for a large mucosal defect after endoscopic resection: string clip suturing method with an anchor. *Dig Endosc.* 2023; 35: 394–399.
- [22] Nakatani K, Kobara H, Nishiyama N, et al. Effective and secure closure after duodenal endoscopic submucosal dissection: combination of endoscopic ligation with O–ring closure and over–the–scope clip. *J Clin Med.* 2023; 12: 4238.

診断・内視鏡治療 CQ6-1:内視鏡治療後に粘膜下層浸潤や脈管侵襲陽性と判断された場合に、追加外科的治療が推奨されるか？

ステートメント

内視鏡治療後に粘膜下層浸潤や脈管侵襲陽性と判断された場合に、追加外科的治療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, エビデンスの確実性(強さ):C]

解説

表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍(SNADET)の発見頻度が増加しており、内視鏡治療の件数も増加している。これらの多くは腺腫または粘膜内癌相当の病変と診断され、内視鏡治療が施行されているが、最終病理結果において頻度は低いものの粘膜下層浸潤や脈管侵襲陽性と診断されることがある。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かったことから、十二指腸癌診療ガイドライン2021年度版(第1版)において、「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」とされた。第2版作成にあたり、内視鏡治療または外科手術(追加外科手術含む)が施行された症例のうち、粘膜下層浸潤または脈管侵襲陽性と診断された十二指腸癌を対象に文献検索を行い、PubMed:220編、医中誌:182編、Cochrane:3編が抽出された。エビデンスの評価として、リンパ節転移割合、生存、術後合併症(周術期死亡)、をアウトカムとして評価した。一次スクリーニングでPubMed:24編、医中誌:6編が抽出され、二次スクリーニングでPubMed:8編、医中誌:3編が抽出され(システマティックレビュー:1, 多施設後ろ向き観察研究:1, 単施設後ろ向き観察研究:9)、システマティックレビューを行った。

「内視鏡治療後に粘膜下層浸潤や脈管侵襲陽性と判断された十二指腸癌」に対する追加外科手術後のリンパ節転移に関して記載のある報告は2編のみであり、同時性リンパ節転移は50%(1/2)であった^[1,2]。また、初回治療として外科手術が選択された粘膜下層浸潤癌(SM癌)症例におけるリンパ節転移割合は、1編の多施設後ろ向き観察研究では14%(12/86)と報告され^[3]、6編の単施設後ろ向き観察研究では0-57%と報告されており^[2,4-8]、これらの症例数を合計するとリンパ節転移割合は18.9%(22/116)であった。

脈管侵襲を深達度別で検討している2編の後ろ向き観察研究があり、1編はSM癌以浅では脈管侵襲は認めず(粘膜内病変0/12, SM癌0/4)^[6]、1編は粘膜内病変では脈管侵襲陰性だったが(0/153)、SM癌のうち46%(6/13)が陽性であり、そのうち60%(3/5)がリンパ節転移陽性であったと報告している^[2]。

症例数が極めて限られているため、SM癌の浸潤距離や脈管侵襲、組織型などのリンパ節転移リスク因子に関する検討は十分とは言えないが、内視鏡治療後の追加外科手術症例および初回外科手術症例のいずれにおいても一定頻度のリンパ節転移を認めたため、十二指腸SM癌や脈管侵襲陽性症例では追加外科手術を検討する必要があると考えられる。

「内視鏡治療後に粘膜下層浸潤や脈管侵襲陽性と判断された十二指腸癌」に対して追加外科手術が施行され、経過観察された症例についての報告は2編の後ろ向き観察研究があり、2例が術後3年無再発、1例が術後13ヶ月無再発で経過した^[2,9]。追加外科手術を行わずに経過観察されたSM癌は3編に6例が記載されており、5例では無再発だったが、1例で局所再発を来し外科手術が施行された^[2,7,10]。

SM癌の生存を検討した外科手術症例における報告は2編あり、1編の多施設後ろ向き観察研究では5年全生存率および無再発生存率は80%以上(86症例、観察期間中央値38.3ヶ月)であり^[3]、1編の後

ろ向き観察研究では全例で無再発であった(6 症例, 観察期間中央値 18 ヶ月)^[7]. また, SM 癌の外科手術と内視鏡治療を統合して取り扱った 1 編の後ろ向き観察研究では, 外科手術 2 例の原病死が発生している(13 症例, 観察期間中央値 31 ヶ月)^[2].

また, 原発性十二指腸癌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, 深達度別の検討がなされていないが, リンパ節転移(ハザード比(HR):2.58, 95%CI:1.69-3.94)と脈管侵襲陽性(HR:2.18, 95%CI:1.18-4.03)は独立した予後不良因子と報告されている^[11].

観察期間中央値はいずれの報告でも短く, 生存を評価するには不十分であると考えられる. SM 癌や脈管侵襲陽性症例に対する外科手術は推奨されるが, 内視鏡治療後の追加手術の症例数が極めて限定的であるため, 生存のアウトカムについての追加手術の評価は困難である.

「内視鏡治療後に粘膜下層浸潤や脈管侵襲陽性と判断された十二指腸癌」に対して追加外科手術が施行された場合の周術期死亡および術後合併症に関しては, いずれの報告でも言及がないか, 発生しなかったことから, 評価が困難である.

十二指腸癌に対する外科手術における術後 30 日以内の死亡率は, 1 編の多施設後ろ向き観察研究においては局所切除術や幽門側胃切除術は 0%, 膵頭十二指腸切除術は 0.7%^[3], システマティックレビューにおいては 3.2% (0-16.0%) であった^[11].

内視鏡治療後の追加外科手術の術後合併症は, 術中穿孔や遅発性穿孔などの内視鏡的な重大な偶発症の発生がないかぎり, 通常の外科手術と同様に考えることが理論的にはできる. しかしながら, 追加手術に伴う術後合併症に関しては報告が極めて限られており, 評価が困難である.

内視鏡治療後に追加外科的治療が行われた症例の報告は非常に限られており, 本 CQ のシステマティックレビューにおいては初回治療として外科手術が行われた症例も含んでいる. 追加外科手術後の生存や術後合併症(周術期死亡)についての情報が不十分であり, 評価が困難である. しかしながら, 十二指腸 SM 癌や脈管侵襲陽性症例は一定頻度のリンパ節転移が認められることから, 「内視鏡治療後に粘膜下層浸潤や脈管侵襲陽性と判断された十二指腸癌」に対して追加外科手術を行うことを弱く推奨する.

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0% (0 名)	100% (19 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

[参考文献]

- [1] 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: 2-7.
- [2] Yoshimizu S, Kawachi H, Yamamoto Y, et al. Clinicopathological features and risk factors for lymph node metastasis in early-stage non-ampullary duodenal adenocarcinoma. *J Gastroenterol*. 2020; 55: 754-762.
- [3] Nakagawa K, Sho M, Okada KI, et al. Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol*. 2022; 57: 70-81.

- [4] Nishio K, Kimura K, Eguchi S, et al. Prognostic factors and lymph node metastasis patterns of primary duodenal cancer. *World J Surg.* 2022; 46: 163–171.
- [5] Abe N, Suzuki Y, Masaki T, et al. Surgical management of superficial non–ampullary duodenal tumors. *Dig Endosc.* 2014; 26 Suppl 2: 57–63.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [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] 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.
- [10] 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. *Prog Dig Endosc.* 2015; 87: 53–57.
- [11] 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.

診断・内視鏡治療 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, エビデンスの確実性(強さ): C]

解説

<解説文>

十二指腸表在性腫瘍に対する内視鏡治療後の再発形式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(FAP)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:141 編, 医中誌:220 編, Cochrane:8 編が抽出され, さらにハンドサーチで 1 編を追加した。一次スクリーニングで 55 編が抽出された。二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 15 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^[1-15]。

15 編はすべて後ろ向き観察研究で, 7 編が本邦から, 他 8 編が欧米, オセアニア, アジアからの報告であった。内視鏡治療方法は Polypectomy, 内視鏡的粘膜切除術(EMR)(浸水下 EMR(UEMR), 内視鏡的分割粘膜切除術(EPMR), EMR-L を含む), 内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)があり, 経過観察期間中央値は 18.8-84 ヶ月であった。内視鏡治療後のサーベイランス時期については, 多くは 3-6 ヶ月後に初回の内視鏡検査を行い, 再発がなければその後年 1 回の内視鏡での経過観察が行われていた。局所再発率は 0-28.6%と幅があるものの, 一括切除率が高い報告では局所再発率が低く(5%以下), 一括切除率が低い報告では局所再発率が高い(15%以上)という傾向が認められた(表 1)。局所再発病変は初回の内視鏡フォローアップ時に発見されるものが多かった。局所再発病変に対しては内視鏡治療が行われることが多く, ほとんどが内視鏡的に制御可能であり, 外科手術を要した症例は稀であった。サーベイランスコストのみを検討した報告は認めなかったが, Klein らは 2 回のサーベイランス内視鏡を含む内視鏡治療コストと 1 回のサーベイランスを含む外科手術のコストを比較し, 内視鏡治療が優位に安価であると報告した(\$11,093 vs. \$19,358, $p<0.001$)^[14]。異時性多発について検討されていたのは 2 編のみであり^[10,15], 0-2.0%と低かったが, いずれの論文も後ろ向きのコホート研究で内視鏡サーベイランス受診の割合などは不明であった。

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方法に則った前向き研究は認められず, いずれも後ろ向きの研究のみであり, サーベイランスの間隔や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局所再発病変が発見されており, そのほとんどが内視鏡的にコントロールされ, 外国からの報告ではあるがサーベイランス内視鏡を含む内視鏡治療コストは手術を行うより安く, 内視鏡検査の偶発症による死亡率は 0.0001%^[16]と低かった。益と害のバランスを考えると内視鏡治療後に局所再発ならびに異時性多発の発見目的に内視鏡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いたため, サーベイランスを行うことがより望まれる。他方, 異時性多発病変の発見については今回の報告のみで推奨を決定することは困難であると考えられた。

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. 各研究の分割切除率, R0 切除率と局所再発率

	研究デザイン	患者数 (n)	病変数 (n)	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
Xiang ^[1]	後ろ向き	71	71	ESD	97.2 (69/71)	2.8 (2/71)	93.0 (66/71)	Median 75.6 (IQR 42.2–108.3)	1.4 (1/71)	無 (経過観察)
Kuroki ^[2]	後ろ向き	163	171	EMR/polypectomy /ESD	96.5 (165/171)	3.5 (6/171)	89.5 (153/171)	Mean 53.2±34.2	1.5 (2/137lesion)	内視鏡治療
Esaki ^[3]	後ろ向き	142 (28×2)	142 (28×2)	ESD/EMR	90.1 (128/142)	9.9 (14/142)	76.1 (108/142)	Median 24.5 (15–53.8)	2.1 (3/142)	内視鏡治療
Hoteya ^[4]	後ろ向き	129	129	EMR/ESD	89.9 (116/129)	10.0 (13/129)	76 (98/129)	ESD large: Median 76.1 (12–129) ESD small: Median 76.1 (11.2–130) EMR: Median 38.7 (11.9–97.5)	1.6 (2/129)	内視鏡治療
Hara ^[5]	後ろ向き	131	147	EMR-C/EMR/ESD	89.8 (132/147)	10.2 (15/147)	68.7 (101/147)	Median 43 (IQR 24–60)	3.0 (4/135)	内視鏡治療
Okimoto ^[6]	後ろ向き	133	139	EMR/UEMR /EMR-C	78.4 (109/139)	21.6 (30/139)	51.8 (72/139)	EMR: Median 84 (16–199) U-EMR: Median 25 (12–60) EMR-C: Median 63 (12–180)	4.3 (6/139)	内視鏡治療
Maselli ^[7]	後ろ向き	120	120	EMR/EMR/ESD	67.5 (81/120)	32.5 (39/120)	記載なし	Mean 29±2.9 (23–34)	9.5 (11/120)	内視鏡治療
Hoibian ^[8]	後ろ向き	130	134	EMR/ESD	44.0 (59/134)	56.0 (75/134)	記載なし	Median 25.0 (2–120)	28.6 (30/105)	内視鏡治療 /手術
Nonaka ^[9]	後ろ向き	113	121	Polypectomy/EMR /ESD	63.6 (77/121)	36.4 (43/121)	34.7 (42/121)	Median 51 (12–163)	0	
Tomizawa ^[10]	後ろ向き	142	166	EMR	53.0 (88/166)	47.0 (78/166)	記載なし	Median 563 days (18.8month)	22.5 (32pt/142)	内視鏡治療
Valerii ^[11]	後ろ向き	68	75	EMR	44.0 (33/75)	56.0 (42/75)	41.3 (31/75)	Median 59 (3–153)	10.9	内視鏡治療 /外科手術
Udd ^[12]	後ろ向き	97	97	Polypectomy/EMR /EBL/endoloop®	37.1 (36/97)	62.9 (61/97)	記載なし	Median 23 (1–166)	16.5 (16/97)	内視鏡治療 /外科手術
Valli ^[13]	後ろ向き	78	78	EMR	35.9 (28/78)	64.1 (50/78)	記載なし	Mean 33 (1–121)	0 (0/64)	
Klein ^[14]	後ろ向き	102	102	EMR	0	100	記載なし	Median 27	17.7 (14/79)	内視鏡治療 /外科手術

・委員会投票結果

行うことを 強く推奨する	行うことを 弱く推奨する	行わないことを 弱く推奨する	行わないことを 強く推奨する	推奨なし
0% (0 名)	94.7% (18 名)	5.3% (1 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

[参考文献]

- [1] Xiang Y, Liu J, Wang NY, et al. The characteristics and treatment outcomes of 71 duodenal Brunner's gland adenomas with endoscopic submucosal. Dig Dis. 2023; 41: 852–859.
- [2] Kuroki K, Sanomura Y, Oka S, et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for superficial non-ampullary duodenal tumors. Endosc Int Open. 2020; 8: E354–E359.
- [3] Esaki M, Haraguchi K, Akahoshi K, et al. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for superficial non-ampullary duodenal tumors. World J Gastrointest Oncol. 2020; 12: 918–930.

- [4] Hoteya S, Furuhashi T, Takahito T, et al. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for non-ampullary superficial duodenal tumor. *Digestion*. 2017; 95: 36–42.
- [5] 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.
- [6] Okimoto K, Maruoka D, Matsumura T, et al. Appropriate selection of endoscopic resection for superficial nonampullary duodenal adenomas in association with recurrence. *Gastrointest Endosc*. 2022; 95: 939–947.
- [7] Maselli R, Alkandari AA, Spadaccini M, et al. Sporadic non-ampullary duodenal adenomas: efficacy and outcomes of endoscopic resection. *Surg Endosc*. 2022; 36: 5224–5231.
- [8] Hoibian S, Ratone JP, Gonzalez JM, et al. Endoscopic mucosal resection of sporadic duodenal nonampullary adenoma: outcomes of 130 patients with a long-term follow up in two tertiary French centers. *Ann Gastroenterol*. 2021; 34: 169–176.
- [9] Nonaka S, Oda I, Tada K, et al. Clinical outcome of endoscopic resection for nonampullary duodenal tumors. *Endoscopy*. 2015; 47: 129–135.
- [10] Tomizawa Y, Ginsberg GG. Clinical outcome of EMR of sporadic, nonampullary, duodenal adenomas: a 10-year retrospective. *Gastrointest Endosc*. 2018; 87: 1270–1278.
- [11] 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.
- [12] Udd M, Lindström O, Tenca A, et al. Endoscopic therapy of sporadic non-ampullary duodenal adenomas, single centre retrospective analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2023; 58: 208–215.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Yamasaki Y, Kato M, Takeuchi Y, et al. Characteristics of synchronous and metachronous duodenal tumors and association with colorectal cancer: a supplementary analysis. *J Gastroenterol*. 2023; 58: 459–469.
- [16] 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. *Gastroenterol Endosc*. 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, エビデンスの確実性(強さ): C]

解説

外科的治療を行った十二指腸癌のリンパ節転移と予後との関係に関して、Meijer らは、リンパ節転移陰性 344 例と陽性 310 例の予後をメタアナリシスにて比較検討したところ、リンパ節転移陽性であることは有意に予後不良であったと報告している(5 年生存率: 65% vs 21%, OR: 0.17, $p < 0.0001$)^[1]。また、多変量解析によると、リンパ節転移陽性は組織学的分化度、脈管侵襲、進行度とともに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^[2-10]。さらに、Poultides らによると、リンパ節転移陽性個数の増加は独立した予後不良因子であったことが示されている(0 個 vs. 1-3 個, 0 個 vs. 4 個以上; HR: 1.9, $p = 0.02$; HR: 3.1, $p < 0.01$)^[6]。このように、リンパ節転移が予後不良因子であることは明らかであるものの、至適なリンパ節郭清個数については一定の見解が得られていない^[11,12]。

非乳頭部十二指腸癌に対する外科的治療について全国調査を施行し報告した Nakagawa らによると、十二指腸癌における腫瘍の局在別のリンパ節転移は腫瘍の局在に関わらず臍頭後部領域リンパ節(No.13)、上腸間膜リンパ節(No.14)、臍頭前部領域リンパ節(No.17)に転移を認めた一方で、幽門下領域リンパ節(No.6)への転移については第 I/II 部に局在した場合には認めたものの、第 III/IV 部の十二指腸癌では認めなかったことが示されている^[13]。Sakamoto らも同様に、No.13 と No.14 は第 I/II 部、第 III/IV 部の両方で転移率が高いことを示し、No.6 への転移は第 I/II 部で有意に多く、第 III/IV 部では認めないことを報告した^[10]。また、Kato らの十二指腸癌切除 35 例に関する報告によると、リンパ節転移頻度が一番高かったのは No.17 で、次に No.13 であったと述べられている^[14]。さらに Nakagawa らは、MP 以深の症例に対して、リンパ節郭清効果 index(転移陽性割合 × 転移症例 5 年生存率)についても検討している¹³。これによると、No.13、No.17、No.14 は転移率の高さに伴って index も高い傾向にあり、特に第 I 部でその傾向が明らかであったとしている。これに対して第 III/IV 部癌においては、No.13、No.17、No.14 であっても index が低かったことが示されているが、その意義は明らかではないと述べている。これに対して、腹部大動脈周囲リンパ節(No.16)の郭清効果 index は、局在に関わらず低値(0-3.2)であったことが示されている。

さらに、十二指腸癌における腫瘍深達度とリンパ節転移との関係に関する検討では、Nakagawa らの報告によると T1b(SM)でリンパ節転移率は 14%、T2(MP)以深ではさらにその頻度が高くなるとしている(MP: 37%, SS: 54%, SE/SI: 73%)^[13]。T1a(M)病変に関しては、数十例を対象とした研究においてはリンパ節転移を認めないと報告されている一方で^[10, 14, 15]、前述の Nakagawa らによる大規模調査ではリンパ節転移率が 1.5%であったと述べられている^[13]。これらのリンパ節転移頻度や転移リンパ節の好発部位を考慮すると、病変の局在に関わらず周辺リンパ節を確実に切除する術式、例えば臍頭十二指腸切除術などが適応され得ると考えられる。

十二指腸癌に対する術式に関しては、いくつかの症例集積およびメタアナリシスによると、十二指腸癌に対する臍頭十二指腸切除術と十二指腸局所切除術の術後 5 年生存率は同程度と報告されている^[2-4, 8]。

9, 16-18]. 術式とリンパ節郭清個数の関係について, Cloyd らは膵頭十二指腸切除術のリンパ節郭清個数が局所切除術と比較して多かった(11.0 vs. 6.8, $p<0.0001$)と述べている一方で^[17], Kaklamanos らは膵頭十二指腸切除術のリンパ節郭清個数は, 局所切除術と比較して差を認めなかったと報告している(9.9 vs. 8.3, NS)^[9]. このように, 術式によるリンパ節郭清個数の違いは明らかでない. また, 十二指腸癌に対する局所切除術と膵頭十二指腸切除術の治療成績に関して, Burasakarn らはシステマティックレビューおよびメタアナリシスにおいて, 局所切除術の全合併症および膵液瘻発生率は, 膵頭十二指腸切除術と比較して有意に低く(全合併症 OR:0.33, 95%CI:0.17-0.65, $p=0.001$, 膵液瘻 OR:0.13, 95%CI:0.04-0.43, $p=0.0008$), 手術死亡率には有意差を認めなかったと報告されている(OR:0.96, 95%CI:0.70-1.33, $p=0.83$)^[16]. また, 膵頭十二指腸切除後の手術死亡率に関しては, NCD Annual Report において, 膵癌等も含まれる成績ではあるが, 1.8%(2020 年)と報告されている^[19].

上記の検討により, SM 以深の十二指腸癌に対する外科的治療としてはリンパ節郭清を伴う切除術が考慮される. これに対して転移頻度の低い M 癌に対してはリンパ節郭清を行うことによる益よりも害が上回る可能性があるため, リンパ節郭清を省略する術式が考慮されるかもしれない.

ただし, 本 CQ における真の評価は, 十二指腸癌を有する患者に対するリンパ節郭清を伴う外科的治療を介入として, 対照となるリンパ節郭清を伴わない外科的治療と比較して益となるアウトカム(生存効果など)が改善するか否かであり, 同デザインのランダム化比較試験(RCT)やコホート研究は存在しないため, 本 CQ に対する明確なエビデンスは十分でないと判断される. 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, リンパ節郭清を伴う外科治療は保険適用範囲内の治療法であり, 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.

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
5% (1 名)	95% (19 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

明日への提言

初版作成時には単施設あるいはメタアナリシスによる限られた報告しかなかったが, その後, Nakagawa らにより非乳頭部十二指腸癌に対する外科治療に関する全国調査が行われ, 後ろ向きの観察研究ではあるが 1,000 例を超える大規模試験に基づくエビデンスが加わることとなった. リンパ節郭清の是非を評価する前向き比較試験が望ましいが, 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と考えられる.

[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] Platoff RM, Kellish AS, Hakim A, et al. Simple versus radical resection for duodenal adenocarcinoma: a propensity score matched analysis of National Cancer Database. *Am Surg*. 2021; 87: 266-275.

- [3] Li D, Si X, Wan T, Zhou Y. Outcomes of surgical resection for primary duodenal adenocarcinoma: a systematic review. *Asian J Surg*. 2019; 42: 46–52.
- [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; 2016: 6491049.
- [5] Solaini L, Jamieson NB, Metcalfe M, et al. Outcome after surgical resection for duodenal adenocarcinoma in the UK. *Br J Surg*. 2015; 102: 676–681.
- [6] Poultides GA, Huang LC, Cameron JL, et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 1928–1935.
- [7] 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.
- [8] Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg*. 2000; 135: 635–641; discussion 641–642.
- [9] Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D, et al. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2000; 179: 37–41.
- [10] 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.
- [11] Ecker BL, McMillan MT, Datta J, et al. Lymph node evaluation and survival after curative-intent resection of duodenal adenocarcinoma: a matched cohort study. *Eur J Cancer*. 2016; 69: 135–141.
- [12] Tran TB, Qadan M, Dua MM, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio and total lymph node count for small bowel adenocarcinoma. *Surgery*. 2015; 158: 486–493.
- [13] Nakagawa K, Sho M, Okada KI, et al. Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol*. 2022; 57: 70–81.
- [14] 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.
- [15] Yoshimizu S, Kawachi H, Yamamoto Y, et al. Clinicopathological features and risk factors for lymph node metastasis in early-stage non-ampullary duodenal adenocarcinoma. *J Gastroenterol*. 2020; 55: 754–762.
- [16] Burasakarn P, Higuchi R, Nunobe S, et al. Limited resection vs. pancreaticoduodenectomy for primary duodenal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2021; 26: 450–460.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Kajiwar Y, Takahashi A, Ueno H, et al. Annual report on National Clinical Database 2020 for gastroenterological surgery in Japan. *Ann Gastroenterol Surg*. 2023; 7: 367–406.

外科治療 CQ2:十二指腸球部癌と水平部癌に対して臍頭十二指腸切除以外の術式は推奨されるか？

ステートメント

腫瘍深達度が筋層以深の十二指腸球部癌と水平部癌に対して臍頭十二指腸切除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, エビデンスの確実性(強さ):C]

解説

非乳頭部十二指腸癌に対する局所切除術は、臍頭十二指腸切除術と比較して、予後や再発に明らかな差がないとする報告が多い^[1-8]。ただし、これらの研究の多くは、十二指腸水平部癌に対して行われた局所切除術と水平部以外の十二指腸癌に対して行われた臍頭十二指腸切除の手術成績を後ろ向きに比較したものであり、十二指腸球部や水平部の癌に対して局所切除術と臍頭十二指腸切除術との予後や再発を直接比較した研究は存在しない。

また、非乳頭部十二指腸癌に対する局所切除術の術後合併症発生率は、臍頭十二指腸切除術と比較して低下していたと報告されている^[1,2]。Burasakarn ら^[1]は、非乳頭部十二指腸癌に対する局所切除術が臍頭十二指腸切除術と比べて全合併症発生率(OR:0.33, 95%CI:0.17-0.65)のみでなく臍液瘻(OR:0.13, 95%CI:0.04-0.43)の発生率も有意に低下していたと述べている。一方、腫瘍の占拠部位ごとに各術式の合併症を直接比較した報告は、十二指腸水平部癌に対する局所切除術と臍頭十二指腸切除術の全合併症を比較した1編のみである^[3]。これによると、全合併症発生率は局所切除術で19%(3/16例)と、臍頭十二指腸切除術の33%(3/9例)と比べて低かったことが示されている。このように、局所切除術は臍頭十二指腸切除術と比較して臍液瘻などの合併症の発生率が低い可能性があるが、十二指腸球部や水平部の癌に対する各術式の外科的安全性を十分な症例数で比較した報告は存在しない。

非乳頭部十二指腸癌に対する外科的治療について肝胆膵外科学会修練施設を対象に行った全国調査結果によると、筋層以深の十二指腸癌における臍頭後部領域(No.13)、上腸間膜動脈(No.14)、臍頭前部領域(No.17)リンパ節への転移頻度は腫瘍の占拠部位によらず高率であったと述べられている。さらに占拠部位ごとのリンパ節転移率に関して、球部癌ではNo.13, No.14, No.17リンパ節の転移率はそれぞれ47%, 29%, 46%、水平部/上行部癌ではそれぞれ、31%, 29%, 19%といずれも転移率が高かったことが示されている^[9]。以上より、筋層以深の球部および水平部/上行部の十二指腸癌に対しては臍頭十二指腸切除によるリンパ節郭清が望ましいと考えられる。一方で、深達度が粘膜下層の十二指腸球部癌では33例と症例数が少ない検討ではあるものの、No.13, No.14, No.17リンパ節への転移を認めた症例は認めず、No.6, No.8リンパ節にのみ転移を認めていることから幽門側胃切除術などの臍頭十二指腸切除以外の術式でリンパ節郭清範囲が十分である可能性はある。ただし、本調査において粘膜下層の十二指腸癌に施行された術式は臍頭十二指腸切除術が49%(49例)、幽門側胃切除は27%(23例)、局所切除術は24%(21例)と様々であり、粘膜下層の球部癌に対してNo.13, No.14, No.17リンパ節郭清が行われた頻度もそれぞれ、39%, 3%, 15%と高くはない点に注意が必要である。さらに現時点では球部癌を対象として幽門側胃切除術と臍頭十二指腸切除術の予後や合併症を直接比較した研究もない。

以上より、腫瘍深達度が筋層以深の十二指腸球部癌と水平部癌に対して臍頭十二指腸切除以外の術式を行わないことを弱く推奨する。

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0% (0名)	0% (0名)	100% (19名)	0% (0名)	0% (0名)

[参考文献]

- [1] Burasakarn P, Higuchi R, Nunobe S, et al; Japan Duodenal Cancer Guideline Committee. Limited resection vs. pancreaticoduodenectomy for primary duodenal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2021;26: 450–460.
- [2] Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D, Camarda C, et al. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg*. 2000; 179: 37–41.
- [3] 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.
- [4] Lowell JA, Rossi RL, Munson JL, et al. Primary adenocarcinoma of third and fourth portions of duodenum. Favorable prognosis after resection. *Arch Surg*. 1992; 127: 557–560.
- [5] Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg*. 2000; 135: 635–641; discussion 641–642.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Nakagawa K, Sho M, Okada KI, et al; Japan Duodenal Cancer Guideline Committee. Surgical results of non-ampullary duodenal cancer: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol*. 2022; 57: 70–81.

外科治療 CQ3: 十二指腸癌に対する低侵襲手術(腹腔鏡下手術, ロボット支援下手術)は推奨されるか?

ステートメント

十二指腸癌に対して低侵襲手術(腹腔鏡下手術, ロボット支援下手術)について現時点では明確な推奨ができない

[推奨度: 推奨無し, エビデンスの確実性(強さ): D]

解説

近年の低侵襲手術(腹腔鏡下手術, ロボット支援下手術)の進歩は目覚ましく, 十二指腸癌に対する膵頭十二指腸切除も例外ではない. 2020 年 4 月に施設基準を満たした認定施設でのみ保険適用となっており, 徐々に普及している術式ではあるが, 安全性や腫瘍学的において開腹手術と比較することは重要な臨床課題である. エビデンスの評価として合併症発生率(益)と生存(害)をアウトカムとして評価した. 合併症発生率に関しては後ろ向き観察研究を 10 編採用したが, 十二指腸癌に特化した論文は 1 編のみで, 9 編は十二指腸癌を含む膵頭十二指腸切除症例を対象としたものであった. 生存に関しては十二指腸癌に特化した評価を行い, 後ろ向き観察研究 3 編を採用した.

十二指腸癌に対する膵頭十二指腸切除(PD)の合併症発生率において低侵襲アプローチによる PD(minimally invasive surgery-PD; MIS-PD)と開腹による PD(open PD; OPD)の報告は Wang らの 1 編のみであり, その重篤な合併症率(Clavien-Dindo 分類 Grade III 以上)はそれぞれ, 18.6%, 16.3%と差がなかった($p=0.77$)^[1]. 他の報告は膵癌などの十二指腸癌以外を含めた疾患に対する PD の検討となる. ロボットによる PD(robotic PD; RPD)と OPD における全合併症発生割合を比較した検討は 3 編ある^[2-4]. それぞれ, 全合併症は 48.2% vs. 56.8%($p=0.04$), 46.3% vs. 58.1%($p=0.046$), 46.8% vs. 53.3%($p=0.0042$)と, どの報告においても RPD の全合併症率が有意に低値であるとされる. しかしながら, 前 2 編においては重篤な合併症の発生率は同等であった. さらに, Propensity score matching にて合併症率を比較された報告は 3 編あり^[5-7], 比較的大きなコホート研究(1,000 例規模)において, 重篤な合併症の発生率は LPD vs. OPD で 25.2% vs. 30.5% ($p=0.222$), RPD vs. OPD で 15.7% vs. 18.5%($p=0.09$), 17.1% vs. 18.3%($p=0.702$)となっており, 有意差を認めていない. 他の 3 編の報告^[8-10]は, 低侵襲アプローチによる PD の単一群に関する研究であり, それぞれ重篤な合併症の発生率は 9.7%, 14%, 13.2%であった. PD において MIS-PD と OPD における合併症発生割合を比較した研究において, 十二指腸癌のみを対象とした報告は少ないものの, 少なくとも MIS-PD が OPD より合併症発生リスクが高いということはないと推察される.

生存に関して Shyr らは, 十二指腸癌に対する PD のアプローチにおいて開腹手術とロボット手術の術後 3 年生存率に有意差はない(40% vs. 62%, $p=0.11$)と報告している. 同様に, Kim らは開腹手術とロボット手術の術後 5 年生存率は同程度(40% vs. 60%, $p=0.60$)と報告しており, Wang らも同様に開腹群とロボット群の術後 5 年生存率に有意差はなかった($p=0.32$)と述べている. 一方で, 十二指腸癌に対する PD のアプローチにおいて開腹手術と腹腔鏡手術を直接比較した報告は認めなかった. 十二指腸癌に対する PD において開腹手術と低侵襲手術のアプローチによる予後の差はないとすべての研究で報告されているものの, 少数例を対象とした後ろ向き観察研究のみであった.

益と害のバランスについては、十二指腸癌に対して MIS-PD を行った場合に術後合併症や生存に関して前向きに検討したエビデンスは存在せず、評価は困難である。コスト評価、臨床適応性においては、保険診療における MIS-PD は開腹の同術式と比較すれば高額であるものの、患者の価値観・希望に関しては、可能であればより小さい創での外科的治療をしてもらいたいという希望を実地臨床で実感することは多い。保険収載された術式であり徐々に症例集積が進むと考えられ、今後さらにエビデンスレベルの高い検証が必要である。

十二指腸癌に対する MIS-PD は、認定施設で施行されることを前提として合併症の発生率を低減する可能性があるものの、現時点では明確な推奨ができない。

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	100% (19 名)

[参考文献]

- [1] Wang W, Liu Q, Zhao ZM, et al. Comparison of robotic and open pancreaticoduodenectomy for primary nonampullary duodenal adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Langenbecks Arch Surg.* 2022; 407: 167–173.
- [2] Shyr BU, Shyr BS, Chen SC, et al. Robotic and open pancreaticoduodenectomy: results from Taipei Veterans General Hospital in Taiwan. *Updates Surg.* 2021; 73: 939–946.
- [3] Lee PY, Shyr BU, Shyr BS, et al. Surgical and survival outcomes after robotic and open pancreaticoduodenectomy with positive margins. *J Chin Med Assoc.* 2021; 84: 698–703.
- [4] Vining CC, Kuchta K, Schuitevoerder D, et al. Risk factors for complications in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A NSQIP analysis with propensity score matching. *J Surg Oncol.* 2020 ;122: 183–194.
- [5] Dang C, Wang M, Zhu F, et al. Comparison of laparoscopic and open pancreaticoduodenectomy for the treatment of nonpancreatic periampullary adenocarcinomas: a propensity score matching analysis. *Am J Surg.* 2021; 222: 377–382.
- [6] Liu Q, Zhao Z, Zhang X, et al. Perioperative and oncological outcomes of robotic versus open pancreaticoduodenectomy in low-risk surgical candidates: a multicenter propensity score-matched study. *Ann Surg.* 2023; 277: e864–871.
- [7] Kim HS, Kim H, Han Y, et al. ROBOT-assisted pancreatoduodenectomy in 300 consecutive cases: annual trend analysis and propensity score-matched comparison of perioperative and long-term oncologic outcomes with the open method. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022; 29: 301–310.
- [8] Wang M, Zhang H, Wu Z, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: single-surgeon experience. *Surg Endosc.* 2015; 29: 3783–3794.
- [9] Song KB, Kim SC, Lee W, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy for periampullary tumors: lessons learned from 500 consecutive patients in a single center. *Surg Endosc.* 2020; 34: 1343–1352.

[10] Shyr BS, Shyr YM, Chen SC, et al. Reappraisal of surgical and survival outcomes of 500 consecutive cases of robotic pancreaticoduodenectomy. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2024; 31: 99–109.

パブリックコメント用 / 禁複製

内視鏡・外科治療 CQ1: 表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍に対する腹腔鏡・内視鏡合同手術は推奨されるか？

ステートメント

表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍に対する腹腔鏡・内視鏡合同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, エビデンスの確実性(強さ): C]

解説

上部消化管内視鏡検診の普及により表在性非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍(SNADET)の発見頻度が増えてきている。内視鏡治療の適応において遅発性穿孔の発生は重篤な合併症につながる可能性もあり懸念すべき問題である。腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)は胃粘膜下腫瘍(SMT)に対して開発された術式であるが、遅発性穿孔を回避すべく SNADET の治療にも応用されるようになり、2020 年 4 月には十二指腸病変に対する術式(D-LECS)としても保険収載された。徐々に普及している術式であるが、SNADET の治療における D-LECS の手技的、腫瘍学的な安全性と有効性は重要な臨床課題である。

SNADET に対する D-LECS を対象に文献検索を行い、PubMed:221 編、医中誌:170 編が抽出された。エビデンスの評価として、全合併症発生率、遅発性穿孔率、遅発性出血率、R0 切除率、生存をアウトカムとして評価した。一次スクリーニングで PubMed:21 編、医中誌:12 編が抽出され、二次スクリーニングで PubMed:13 編、医中誌:5 編が抽出され、システマティックレビューを行った。

全合併症発生率に関しては前向き観察研究 1 編を含む全 18 編を採用したが、十二指腸癌に特化したものではなく、SNADET を対象とした論文であった。遅発性穿孔率に関しては 7 編の後ろ向き研究のみ採用した。各論文とも内視鏡治療あるいは D-LECS の単群の評価のみであった。遅発性出血率に関しては 7 編の後ろ向き研究のみ採用した。各論文とも内視鏡治療あるいは D-LECS の単群の評価のみであった。R0 切除率に関しては 4 編の後ろ向き研究のみ採用した。時代背景の異なる後ろ向き比較試験が 1 編のみでその他は単独群の後ろ向き観察研究であった。生存に関しては 8 編の論文を採用した。十二指腸癌のみに対する D-LECS、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の予後を示した論文はなく、SNADET を対象とした検討で、前向き研究は 1 編のみであった。

全合併症発生率に関する D-LECS の前向き研究 1 編、後ろ向き観察研究が 11 編あり、Clavien-Dindo 文類 Grade II(CD-Gr II)以上の合併症率が 0-29%^[1-7]、CD-Gr III 以上の合併症率が 0-15%^[8-12]、と報告されていた。また、ESD と D-LECS の合併症を比較検討した研究は 3 編あり^[13-15]、それぞれの結果は全合併症で 7.2% vs. 7.7%, 18.2% vs. 25%(NS)、CD-Gr II 以上の合併症で 18% vs. 0%(p=0.014)と全合併症では同等であり、CD-Gr II 以上の合併症においては D-LECS が少なかったとされる。以上より、後ろ向き観察研究のみであるが、D-LECS は CD-Gr III 以上の合併症が 0-15%に発生するものの、ESD^[16-18]より高い合併症発生率は認められなかった。

遅発性穿孔率に関しては 7 編の後ろ向き研究があり、D-LECS の多施設後ろ向き観察研究において、CD-Gr II 以上の遅発性穿孔の発生率が 2.4%(5/206)であったと報告され^[2]、また単施設後ろ向き観察研究では 1.1-3.5%と報告されている^[1,11,12]。一方で、内視鏡治療後の遅発性穿孔の発生率に関して、いずれも単施設後ろ向き観察研究において、2.0-6.3%と報告されている^[16-18]。比較的症例数が多く(50 例以上)、手技に習熟した施設であれば、D-LECS は遅発性穿孔の予防に関して有効な手技と考えられる。

遅発性出血率に関しては 7 編の後ろ向き研究があり、D-LECS の多施設後ろ向き観察研究において、CD-Gr II 以上の遅発性出血の発生率が 1.0%(2/206)と報告され^[2]、また単施設後ろ向き観察研究では、0-3.3%と報告されている^[1, 11, 12]。一方で、内視鏡治療後の遅発性出血の発生率に関して、いずれも単施設後ろ向き観察研究において、3.1-7.9%と報告されている^[16-18]。比較的症例数が多く(50 例以上)、手技に習熟した施設であれば、D-LECS は遅発性出血の予防に関して有効な手技と考えられる。

R0 切除率に関しては 4 編の後ろ向き研究があり、D-LECS の R0 切除率は 94.4-98.9%^[2, 11, 12]、内視鏡治療の R0 切除率は 87.8-89.1%であり^[11, 16]、比較的症例数が多く(50 例以上)、手技に習熟した施設であれば、D-LECS は R0 切除率の改善に有効な手技と考えられ得る。

生存に関しては 8 編を採用したが、十二指腸癌のみに対する D-LECS、ESD の予後を示した論文はなく、SNADET を対象とした検討である。前向き研究は 1 編のみであり^[3]、D-LECS が施行された 61 例中 1 例(1.6%)に再発があり、術後 12 ヶ月で原病死したと報告されている。6 編は D-LECS の後ろ向き観察研究であり、再発率は 0-5%と報告されている^[1, 2, 4, 6, 8, 9]。対象として十二指腸癌を 83%含めた 98 例の ESD の報告では、再発はなかった^[16]。D-LECS は基本的に早期・良性の病変に対して行われており、再発率は低く、予後は良好と言える。

手技に習熟した施設であれば、SNADET に対する D-LECS は、CD-Gr II 以上の合併症、遅発性穿孔、遅発性出血の発生率を低減する可能性があり、R0 切除率の改善に有効な手技と考えられ、再発率も低く予後は良好であった。保険収載された術式であり、さらに症例集積が進むと考えられるが、ESD との前向き比較試験のエビデンスは不十分である。D-LECS の適応病変(部位、腫瘍径、周在性、深達度、組織型など)や施設要件についても、今後明らかにしていく必要がある。以上より SNADET に対する D-LECS を行うことを弱く推奨する。

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0% (0 名)	100% (15 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

[参考文献]

- [1] Kanaji S, Morita Y, Kudo T, et al. Laparoscopic endoscopic cooperative surgery using open-window suturing technique for treating non-ampullary superficial duodenal neoplasms located on the pancreatic side. J Gastrointest Surg. 2022; 26: 2266-2273.
- [2] Nunobe S, Ri M, Yamazaki K, et al. Safety and feasibility of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for duodenal neoplasm: a retrospective multicenter study. Endoscopy. 2021; 53: 1065-1068.
- [3] Kanaji S, Morita Y, Yamazaki Y, et al. Feasibility of laparoscopic endoscopic cooperative surgery for non-ampullary superficial duodenal neoplasms: single-arm confirmatory trial. Dig Endosc. 2021; 33: 373-380.
- [4] Yanagimoto Y, Omori T, Jeong-Ho M, et al. Feasibility and safety of a novel laparoscopic and endoscopic cooperative surgery technique for superficial duodenal tumor resection: how I do it. J Gastrointest Surg. 2019; 23: 2068-2074.

- [5] Otowa Y, Kanaji S, Morita Y, et al. Safe management of laparoscopic endoscopic cooperative surgery for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Endosc Int Open*. 2017; 5: E1153-E8.
- [6] Ichikawa D, Komatsu S, Dohi O, et al. Laparoscopic and endoscopic co-operative surgery for non-ampullary duodenal tumors. *World J Gastroenterol*. 2016; 22: 10424-10431.
- [7] 李基成, 布部創也, 比企直樹. 【表在性十二指腸腫瘍の新展開】表在性十二指腸腫瘍の低侵襲治療 D-LECS の現状と今後の可能性. *消化器内視鏡*. 2019; 31: 1090-1094.
- [8] Hayashi H, Miyamoto H, Nakagawa S, et al. Distinct approaches (antecolic and retrocolic) according to tumor location in laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for non-ampullary duodenum tumors. *Surg Endosc*. 2023; 37: 6718-6726.
- [9] Ishikawa A, Mori Y, Urano N, et al. Endoscopy Guided Single-Incision Laparoscopic Partial Duodenectomy of Duodenal Tumor. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2020; 47: 499-501.
- [10] Ohata K, Nonaka K, Sakai E, et al. Novel technique of endoscopic full-thickness resection for superficial nonampullary duodenal neoplasms to avoid intraperitoneal tumor dissemination. *Endosc Int Open*. 2016; 4: E784-787.
- [11] 村元喬, 大園研, 里館均, 他. 【消化器腫瘍に対する腹腔鏡・内視鏡合同手術(LECS)up date】胃粘膜下腫瘍以外に対する LECS 十二指腸腫瘍に対する LECS. *外科*. 2019; 81: 1151-1157.
- [12] 港洋平, 大園研, 野中康一, 他. 【LECS(laparoscopy and endoscopy cooperative surgery)の新たな展開】胃以外への応用 十二指腸における LECS. *臨床消化器内科*. 2015; 30: 1541-1549.
- [13] Dohi O, Yoshida N, Naito Y, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection using a scissors-type knife with prophylactic over-the-scope clip closure for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc*. 2020; 32: 904-913.
- [14] 青柳裕之, 海崎泰治, 奥田俊之, 他. 【十二指腸疾患への外科アプローチ】非乳頭部十二指腸腫瘍に対する局所治療 十二指腸腫瘍性病変に対する腹腔鏡・内視鏡合同手術について. *外科*. 2022; 84: 1125-1133.
- [15] Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, et al. Laparoscopic and Endoscopic Cooperative Surgery Versus Endoscopic Submucosal Dissection for the Treatment of Low-Risk Tumors of the Duodenum. *J Gastrointest Surg*. 2018; 22: 935-940.
- [16] Ozeki Y, Hirasawa K, Sawada A, et al. Learning curve analysis for duodenal endoscopic submucosal dissection: A single-operator experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 37: 2131-2137.
- [17] 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.
- [18] Inoue T, Uedo N, Yamashina T, et al. Delayed perforation: a hazardous complication of endoscopic resection for non-ampullary duodenal neoplasm. *Dig Endosc*. 2014; 26: 220-227.

内視鏡・外科治療 CQ2: 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, エビデンスの確実性(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 ら^[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。消化管吻合の効果を, 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 9 編の観察研究^[3-11]によると, 5 年生存率 0-15%, 生存期間中央値 6.4-12 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。

本 CQ に対して系統的な文献検索を行った結果, PubMed: 146 編, Cochrane: 7 編, 医中誌: 175 編が抽出され, 一次スクリーニングで 83 編が抽出された。二次スクリーニングにおいて 13 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。

十二指腸癌を含む悪性胃十二指腸閉塞症例に対する胃空腸バイパス手術と消化管ステント挿入術の比較検討では, 3 編の前向き試験^[12-14]と, 7 編のシステマティックレビューとメタアナリシス^[15-21], 3 編の後ろ向きコホート研究^[22-24]がある。これらによると, 経口摂取可能となる割合(臨床的成功率)(40-91%/76-100%)や高度合併症の発生率(2.5-37%/11.9-45%)は同等であり, 経口摂取再開までの期間, 在院期間(7-25 日/1-11.5 日)などの点においては内視鏡的ステント挿入術が優れていた。一方で開存期間においては胃空腸バイパス手術が良好であり(27-93 日/30-64 日), 合併症や再閉塞等による再介入率は内視鏡的ステント挿入術で高かった(RR: 2.60, 95%CI: 1.87-3.63, $p < 0.001$, $I^2 = 50\%$)^[20]。また, 生存期間に関しては非常にエビデンスが限られており, 有意差はないとするもの^[14,16-18,22]と, 胃空腸バイパス手術において良好であるとの報告があり^[13,19-21], 一定の見解が得られていない。2021 年に発表された良悪性腫瘍による胃十二指腸狭窄に対する内視鏡マネージメントの ASGE ガイドラインでは, 予後が 6 ヶ月未満の患者には内視鏡的ステント挿入が, 6 ヶ月以上見込まれる患者には胃空腸バイパス手術が推奨された^[21]。

一方, 近年では腹腔鏡下胃空腸バイパス手術が広く行われているが, 開腹手術と比較して安全に施行可能であり, 術後の経口摂取までの期間が短く(2 日 vs. 4 日), 胃内容排泄遅延が少ない(0% vs. 26.1%)ことが報告されている^[25]。さらに超音波内視鏡下穿刺術を用いた超音波内視鏡(EUS)下胃空腸バイパス術(EUS-guided gastroenterostomy; EUS-GE)が登場しその安全性が報告されているが^[26], 2023 年に EUS-GE と十二指腸ステントとの RCT 結果が発表された^[27]。その結果, EUS-GE の方が再介入が少なく(4% vs. 29%), ステントの開存期間が長く(HR: 0.13, 95%CI: 0.08-0.22), 臨床的成功率(100% vs. 92%)や合併症率(23% vs. 24%)は同等であることが報告され, 胃十二指腸狭窄に対する選択肢として, 今後は EUS-GE の機会が増える可能性がある。

なおこれらの比較試験では、対象に十二指腸癌以外に胃癌や胆道・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。

以上から、閉塞症状を来した切除不能十二指腸癌に対する治療法として、消化管吻合術と内視鏡的ステント挿入術との優劣は明らかでなかったが、リンパ節転移や遠隔転移などがなく、全身状態が良好で長期予後が期待される患者に対しては、消化管閉塞の再発が少ない消化管吻合術が勧められる。一方で長期予後が期待できない患者、あるいは全身状態が不良な患者に対しては、経口摂取開始までの期間が短く、早期に化学療法を開始が見込まれる内視鏡的ステント挿入を考慮する。

現時点でこの CQ に対する明確なエビデンスは不足しており、特に十二指腸癌のみを対象にした比較検討は存在しない。治療法の選択に際しては、局所以外の癌の進行程度を含め予後がどの程度見込めるか、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。これに加えて、施設における内視鏡的ステント挿入の経験なども踏まえ、これらの要因を総合的に評価し、患者にとって最良の治療法を選択することが重要である。

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
10% (2 名)	90% (18 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

明日への提言

初版の作成時から比較すると、依然エビデンスは非常に限られているものの、新たに追加されたメタアナリシスとガイドラインにより、長期予後が見込まれる患者には消化管吻合術、見込めない患者には内視鏡的ステント挿入という治療選択の指標が示された。また、EUS-GE に関するエビデンスが増加しており、現時点では保険適用ではないが、胃十二指腸閉塞を伴う切除不能癌に対する有望な治療選択肢となることが今後期待される。

[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; 2016: 6491049.
- [4] Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, et al. 15-year experience with surgical treatment of duodenal carcinoma: a comparison of periampullary and extra-ampullary duodenal carcinomas. J Gastrointest Surg. 2012; 16: 682–691.
- [5] Kawahira H, Miura F, Saigo K, et al. Survival predictors of patients with primary duodenal adenocarcinoma. Int Surg. 2011; 96: 111–116.

- [6] Lee HG, You DD, Paik KY, et al. Prognostic factors for primary duodenal adenocarcinoma. *World J Surg.* 2008; 32: 2246–2252.
- [7] Tocchi A, Mazzone G, Puma F, et al. Adenocarcinoma of the third and fourth portions of the duodenum: results of surgical treatment. *Arch Surg.* 2003; 138: 80–85.
- [8] Kaklamanos IG, Bathe OF, Franceschi D, et al. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2000; 179: 37–41.
- [9] Scott-Coombes DM, Williamson RC. Surgical treatment of primary duodenal carcinoma: a personal series. *Br J Surg.* 1994; 81: 1472–1474.
- [10] Solaini L, Jamieson NB, Metcalfe M, et al. Outcome after surgical resection for duodenal adenocarcinoma in the UK. *Br J Surg.* 2015; 102: 676–681.
- [11] Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg.* 2000; 135: 635–641.
- [12] Espinel J, Sanz O, Vivas S, et al. Malignant gastrointestinal obstruction: endoscopic stenting versus surgical palliation. *Surg Endosc.* 2006; 20: 1083–1087.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y, et al. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2007; 42: 283–290.
- [16] 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.
- [17] Zheng B, Wang X, Ma B, et al. Endoscopic stenting versus gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Dig Endosc.* 2012; 24: 71–78.
- [18] Upchurch E, Ragusa M, Cirocchi R. Stent placement versus surgical palliation for adults with malignant gastric outlet obstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5: CD012506.
- [19] Hong J, Chen Y, Li J, et al. Comparison of gastrojejunostomy to endoscopic stenting for gastric outlet obstruction: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2022; 223: 1067–1078.
- [20] Khamar J, Lee Y, Sachdeva A, et al. Gastrojejunostomy versus endoscopic stenting for the palliation of malignant gastric outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2023; 37: 4834–4868.
- [21] Jue TL, Storm AC, Naveed M, et al. ASGE guideline on the role of endoscopy in the management of benign and malignant gastroduodenal obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2021; 93: 309–322.e4.
- [22] Chandrasegaram MD, Eslick GD, Mansfield CO, et al. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc.* 2012; 26: 323–329.

- [23] Fisher AV, Hanlon B, Fernandes-Taylor S, et al. Natural history and cost analysis of surgical bypass versus endoscopic stenting for the palliative management of malignant gastric outlet obstruction. *HPB (Oxford)*. 2020; 22: 529–536.
- [24] Laitamäki M, Tyrväinen T, Lehto JT, et al. Endoscopic duodenal stenting is efficient, but has higher rate of reoperations than gastrojejunostomy in palliative treatment for gastric outlet obstruction. *Langenbecks Arch Surg*. 2022; 407: 2509–2515.
- [25] Ojima T, Nakamori M, Nakamura M, et al. Laparoscopic gastrojejunostomy for patients with unresectable gastric cancer with gastric outlet obstruction. *J Gastrointest Surg*. 2017; 21: 1220–1225.
- [26] Itoi T, Ishii K, Ikeuchi N, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography-guided double-balloon-occluded gastrojejunostomy bypass (EPASS) for malignant gastric outlet obstruction. *Gut*. 2016; 65: 193–195.
- [27] Teoh AYB, Lakhtakia S, Tarantino I, et al. Endoscopic ultrasonography-guided gastroenterostomy versus uncovered duodenal metal stenting for unresectable malignant gastric outlet obstruction (DRA-GOO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024; 9: 124–132. Epub 2023 Dec 4..

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, エビデンスの確実性(強さ): D]

解説

CQ に対して文献検索を行ったところ, PubMed:152 編, Cochrane:6 編, 医中誌:66 編が抽出され, ハンドサーチとして 3 編の論文が追加された。一次スクリーニングで 24 編の論文が, 二次スクリーニングで 20 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(RCT)は存在しない。抽出された 20 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った。

10 編^[1-10]が十二指腸癌のみを, 10 編^[11-20]が十二指腸癌を含む小腸癌が対象となっていた。うち 4 編^[1,11-13]において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 16 編については「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 2,000 例以上を対象とした propensity score-matched analysis^[11]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 Stage 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, $p=0.003$)と結論づけている。

しかしながら, メタアナリシスの論文では 4 編^[2,3,13,14]のうち 3 編^[2,3,14]が「補助療法は生存期間の延長に寄与しない」という結論の一方で, 残りの 1 編^[20]では「補助療法による生存期間の延長」が示されている。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る。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 RCT の結果が必要である。

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, Stage 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。

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0% (0 名)	0% (0 名)	100% (20 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Sohn TA, Lillemoe KD, Cameron JL, et al. Adenocarcinoma of the duodenum: factors influencing long-term survival. *J Gastrointest Surg*. 1998; 2: 79–87.
- [5] Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg*. 2000; 135: 635–641.
- [6] Swartz MJ, Hughes MA, Frassica DA, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation for node-positive adenocarcinoma of the duodenum. *Arch Surg*. 2007; 142: 285–288.
- [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] Poultides GA, Huang LC, Cameron JL, et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 1928–1935.
- [9] Ostwal V, Harris C, Sirohi B, et al. Role of adjuvant chemotherapy in T2N0M0 periampullary cancers. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017; 13: e298–303.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] de Back T, Nijskens I, Schafrat P, et al. Evaluation of systemic treatments of small intestinal adenocarcinomas a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023; 6: e230631.
- [14] Ye X, Zhang G, Chen H, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant therapy for small bowel adenocarcinoma. *PLoS One*. 2018; 13: e0200204.
- [15] 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.
- [16] Koo DH, Yun SC, Hong YS, et al. Adjuvant chemotherapy for small bowel adenocarcinoma after curative surgery. *Oncology*. 2011; 80: 208–213.
- [17] 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.

- [18] Huffman BM, Jin Z, Yadav S, et al. Novel prognostic factors in resected small bowel adenocarcinoma. Clin Colorectal Cancer. 2019; 18: 218–225.
- [19] de Jong EJM, van der Geest LG, Besselink MG, et al. Dutch Pancreatic Cancer Group. Treatment and overall survival of four types of non-metastatic periampullary cancer: nationwide population-based cohort study. HPB (Oxford). 2022; 24: 1433–1442.
- [20] de Bakker JK, Meijer LL, Zonderhuis BM, et al. Adjuvant chemotherapy for resected duodenal adenocarcinoma: a case-matched analysis in nation wide cohort. Acta Chir Belg. 2023; 123: 502–508.

パブリックコメント用 / 禁複製

薬物療法 CQ2: 切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に対して遺伝子パネル検査を行うことは推奨されるか？

ステートメント

① 遺伝子パネル検査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, エビデンスの確実性(強さ): C]

② MSI/MMR IHC 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, エビデンスの確実性(強さ): B]

解説

CQ に対して文献検索を行ったところ, PubMed: 288 編, Cochran: 5 編, 医中誌: 161 編の合計 454 編が抽出された。一次スクリーニングで 48 編の論文が抽出され, 二次スクリーニングで 40 編の論文が抽出された。後ろ向き研究を含む 10 例以上の報告のうち, 次世代シーケンサー (Next Generation Sequencer: NGS) を用いた遺伝子解析の結果について記載のあるものは 18 編であった。DNA ミスマッチ修復機能欠損 (dMMR) の有無, *KRAS* 遺伝子, *HER2* 遺伝子, *BRAF* 遺伝子, *NTRK* 遺伝子に関する記載のあるものはそれぞれ 33 編, 16 編, 8 編, 10 編, 1 編であった。

NGS の技術を用いて一度に多数のがん関連遺伝子を網羅的に解析する遺伝子パネル検査は, 2018 年 12 月に腫瘍組織を用いる「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」および「OncoGuide™ NCC オンコパネルシステム」が薬事承認され, 2019 年 7 月より保険適用となった。2021 年 3 月には, 血漿検体を用いる検査として, 「FoundationOne® Liquid CDx がんゲノムプロファイル」が薬事承認された。現在では, これらに加え「Guardant360® CDx がん遺伝子パネル」, 「GenMineTOP® がんゲノムプロファイリングシステム」も保険適用となっている。遺伝子パネル検査の目的は, 治療標的となりうる遺伝子異常を同定し, 最適ながん薬物療法を患者に提供することである。小腸癌においては, 遺伝子パネル検査で同定された遺伝子異常に基づいて治療薬を投与する臨床試験は行われておらず, 遺伝子異常の頻度に関する報告に限られる。

小腸癌 317 例と胃癌, 大腸癌の遺伝子異常の頻度の違いを遺伝子パネル検査で検討した計 7,559 例の検討では, 小腸癌で頻度の高い遺伝子異常は *TP53* (58.4%), *KRAS* (53.6%), *APC* (26.8%), *SMAD4* (17.4%), *PIK3CA* (16.1%), *CDKN2A* (14.5%) および *ARID1A* (12.3%) であり, 胃癌や大腸癌とは異なる遺伝子変異プロファイルを有するとされている。また, 小腸癌の症例では, 治療標的となりうる遺伝子異常として *PIK3CA* (16.1%), *ERBB2/HER2* (9.5%), *BRAF* (9.1%), *ATM* (7.6%), *FBXW7* (6.9%), *ERBB3* (6.3%), *NF1* (6.0%), *CTNNB1* (5.7%), *MDM2* (5.7%), *PTEN* (5.7%), さらに *EML4-ALK*, *GOPC-ROS1*, *FGFR2-CCAR1* 遺伝子再構成 (各 0.3%) などが認められ, 治療標的となりうる遺伝子異常の全体に占める割合は 91.5% であった^[1]。

dMMR 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 (MSI) 検査および, ミスマッチ修復 (MMR) タンパク (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) に対する免疫染色 (IHC) (MMR IHC 検査), NGS 法がある。本邦においては, マイクロサテライト不安定性-高頻度 (MSI-H) 固形癌に対してペムブロリズマブの適応を判定するためのコンパニオン診断薬としては, 「MSI 検査キット (FALCO)」, 「ミスマッチ修復機能欠損検出キット (ロシュ・ダイアグノスティックス)」が薬事承認されている。遺伝子パネル検査では, 「FoundationOne® CDx」および「Guardant360®

CDx」が、同適応の判定補助として利用可能である。MSI-H の頻度は、小腸癌 Stage IVのみを対象とした報告では6.0-10.0%であった^[1-3]。本邦における切除不能の固形癌患者 26237 例を対象とした報告では、MSI-H の割合は、固形癌全体で 3.72%であったのに対して、小腸癌 139 例では 8.60%であり、全体と比較し高い割合であった^[4]。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薬物療法 CQ4 参照のこと。また、本邦においては、腫瘍遺伝子変異量高スコア (Tumor mutation burden high: TMB-H) を有する固形癌に対するペムブロリズマブの適応判定補助として「FoundationOne[®] CDx」が承認されている。小腸癌における TMB-H の割合は 7.7-10.2%であり、胃癌や大腸癌と比較して TMB-H の割合が有意に高いことが報告されている^[1,3,5]。以上より、小腸癌では、他癌種と比較して MSI-H の割合が高く、これらの症例にはペムブロリズマブの効果が期待されるため、MSI 検査/MMR IHC 検査の有用性は高いと考えられる。

KRAS 遺伝子変異は 25-57.9%と報告されており^[1, 6-19]、多くは G12D, G12V, G13D 変異であった。*KRAS* G12C 変異は、0-2.8%であり、他の消化器癌と同様に低頻度であった^[6,8,9,20,21]。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。抗 EGFR 抗体薬の効果については薬物療法 CQ3 を参照のこと。

*HER2*に関しては、*HER2* mutation が 7.2-23%^[1,6,9,11-14,18]、*HER2* amplification は 2.2-3.9%と報告されている^[1,9,18]。また、小腸癌 194 例を対象に、IHC および in situ hybridization (ISH) 法を用いて *HER2* 過剰発現、遺伝子増幅を検討した報告では、2.1%で *HER2* 陽性 (IHC3+かつ ISH 増幅あり) であったと報告されており^[22]、*HER2* 増幅に関しては NGS 法と IHC, ISH 法で検出率の差は認めなかった。

BRAF 遺伝子変異の検出率は 1-10.4%であった^[1,6,7,9,11,14,16-19]。ただし、*BRAF* V600E 変異は 0-1.3%であり^[1,9,19]、*BRAF* non-V600E 変異が多いことが特徴である。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、頻度は非常に低い幅広い癌種に認められる。本邦では、*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、ラロ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。癌種横断的に *NTRK* 融合遺伝子の頻度を検討した大規模な 2 つの報告では、いずれも小腸癌での陽性例は示されていないが^[23,24]、今回検索した文献の中では 1 編で報告があり、小腸癌 76 例に対して遺伝子解析を行い、1 例で *NTRK3-ETV6* 遺伝子再構成が同定されている^[9]。

小腸癌に対する遺伝子パネル検査は、MSI-H、*HER2* 増幅あるいは変異、*KRAS* 変異、*BRAF* 変異、*NTRK* 融合遺伝子など治療標的となりうる遺伝子異常が検出される可能性はあり、有効性が示されている治療薬が乏しい小腸癌においては、新たな治療選択肢を提案できる可能性があるという点では意義がある。ただし、MSI-H を除けば、現時点でこれらに対して有効性が示されている薬剤はなく、遺伝子異常が検出された場合も、適応外薬の臨床試験や治験、患者申出療養などによって治療に到達する可能性は低い。また、保険適用はされているものの検査費用は高額であり、偶発的に遺伝性疾患が同定される可能性もあるため、患者にとっては金銭的、精神的負担のかかる検査法であり、これらに対して十分に配慮した上で適応を判断する必要がある。

・委員会投票結果

ステートメント①

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
-------------	-------------	---------------	---------------	------

0% (0 名)	100% (20 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)
----------	-------------	----------	----------	----------

ステートメント②

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
95% (19 名)	5% (1 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

[参考文献]

- [1] Schrock AB, Devoe CE, McWilliams R, et al. Genomic profiling of small-bowel adenocarcinoma. JAMA Oncol. 2017; 3: 1546–1553.
- [2] Pedersen KS, Foster NR, Overman MJ, et al. ZEBRA: a multicenter phase II study of pembrolizumab in patients with advanced small-bowel adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2021; 27: 3641–3648.
- [3] Parikh AR, He Y, Hong TS, et al. Analysis of DNA damage response gene alterations and tumor mutational burden across 17,486 tubular gastrointestinal carcinomas: implications for therapy. Oncologist. 2019; 24: 1340–1347.
- [4] Akagi K, Oki E, Taniguchi H, et al. Real-world data on microsatellite instability status in various unresectable or metastatic solid tumors. Cancer Sci. 2021; 112: 1105–1113.
- [5] 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.
- [6] Li J, Li X, Dong N, et al. Driver and targetable alterations in Chinese patients with small bowel carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2023; 149: 6139–6150.
- [7] Tatsuguchi A, Yamada T, Ueda K, et al. Genetic analysis of Japanese patients with small bowel adenocarcinoma using next-generation sequencing. BMC Cancer. 2022; 22: 723.
- [8] Wang S, Li Q, Ma P, et al. KRAS mutation in rare tumors: a landscape analysis of 3453 Chinese patients. Front Mol Biosci. 2022; 9: 831382.
- [9] Pan H, Cheng H, Wang H, et al. Molecular profiling and identification of prognostic factors in Chinese patients with small bowel adenocarcinoma. Cancer Sci. 2021; 112: 4758–4771.
- [10] Tsuboi A, Urabe Y, Oka S, et al. Genomic analysis for the prediction of prognosis in small-bowel cancer. PLoS One. 2021; 16: e0241454.
- [11] Aparicio T, Svrcek M, Henriques J, et al. Panel gene profiling of small bowel adenocarcinoma: results from the NADEGE prospective cohort. Int J Cancer. 2021; 148: 1731–1742.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Hänninen UA, Katainen R, Tanskanen T, et al. Exome-wide somatic mutation characterization of small bowel adenocarcinoma. PLoS Genet. 2018; 14: e1007200.
- [15] 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.

- [16] Jun SY, Kim M, Gu MJ, et al. Clinicopathologic and prognostic associations of KRAS and BRAF mutations in small intestinal adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2016;29(4):402–15.
- [17] 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.
- [18] Laforest A, Aparicio T, Zaanani A, et al. ERBB2 gene as a potential therapeutic target in small bowel adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2014; 50: 1740–1746.
- [19] 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.
- [20] Lee JK, Sivakumar S, Schrock AB, et al. Comprehensive pan-cancer genomic landscape of KRAS altered cancers and real-world outcomes in solid tumors. *NPJ Precis Oncol*. 2022; 6: 91.
- [21] Henry JT, Coker O, Chowdhury S, et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of KRAS (G12C)-mutant colorectal cancer. *JCO Precis Oncol*. 2021; 5: PO.20.00256.
- [22] Gu MJ, Hong SM, Jung SJ. HER2 protein expression and HER2 gene amplification are infrequent in small intestinal carcinomas. *Virchows Arch*. 2013; 462: 603–607.
- [23] Okamura R, Boichard A, Kato S, et al. Analysis of NTRK alterations in pan-cancer adult and pediatric malignancies: implications for NTRK-targeted therapeutics. *JCO Precis Oncol*. 2018; 2018: PO.18.00183.
- [24] 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.

薬物療法 CQ3: 切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に対して一次薬物治療は推奨されるか？

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一次薬物治療としてフッ化ピリミジン，オキサリプラチンを用いる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, エビデンスの確実性(強さ): D]

解説

CQ に対して文献検索を行ったところ, PubMed:274 編, Cochrane:27 編, 医中誌:139 編が抽出された。一次スクリーニングで 55 編の論文が, 二次スクリーニングで 24 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 25 編の論文は, 単/多施設の単群前向き研究(Phase II)が 6 編, 後ろ向きの研究が 19 編で, ランダム化比較試験(RCT)は存在しなかった。

一次治療の単群前向き研究 6 編のすべてにおいて十二指腸癌を含む小腸癌が対象となっていた^[1-6]。レジメンは, 5 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(ORR)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^[2-6]。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 ORR は 50%, 無増悪生存期間中央値は 11.3 ヶ月, 全生存期間中央値は 20.4 ヶ月^[2], 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 ORR 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^[5]。また, 本邦における FOLFOX 療法を施行した十二指腸癌 14 例を含む小腸癌 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 ORR 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^[6], FOLFOX 療法が本邦において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, ORR は 48.3%, 無増悪生存期間中央値は 8.7 ヶ月, 全生存期間中央値は 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^[2]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^[4], また CAPOX 療法にイリノテカンを併用した CAPIRINOX 療法では ORR は 37.5%, 無増悪生存期間中央値は 8.9 ヶ月, 全生存期間中央値は 13.4 ヶ月と報告されている^[3]。

一次治療の後ろ向き研究は 19 編であったが^[7-25], ベストサポータティブケアと全身薬物療法を比較した研究は 4 編存在するのみで, 全生存期間中央値が 0-8 ヶ月から 9.3-17 ヶ月への延長が報告されている^[11,16,22,25]。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無増悪生存期間中央値は 6.3-8.2 ヶ月, 全生存期間中央値は 16-22.2 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無増悪生存期間中央値は 3.8-8.7 ヶ月, 全生存期間中央値は 12.6-14.8 ヶ月, フッ化ピリミジンとイリノテカ

ンの併用では無増悪生存期間中央値は 5.6 ヶ月、全生存期間中央値は 9.4-29 月と報告されている

[8,12,13,25]

また、FOLFOX/CAPOX 療法もしくは FOLFIRI 療法に対する血管新生阻害薬の併用を比較した論文は 2 編存在するのみで ORR が 43.7%, 58.3%, 無増悪生存期間中央値が 7.7 ヶ月, 9.6 ヶ月, 全生存期間中央値は 9.0-14.8 ヶ月, 9.3-18.5 ヶ月で有意差はなかったと報告されている^[20,21]。

切除不能・再発十二指腸癌を含む小腸癌に対する一次薬物療法が予後を改善するかについては、単群前向き研究と後ろ向き研究のみであり、ベストサポータティブケアとの RCT 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 RCT 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。

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
0% (0 名)	100% (19 名)	0% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Overman MJ, Kopetz S, Wen S, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil and a platinum compound improves outcomes in metastatic small bowel adenocarcinoma. *Cancer*. 2008; 113: 2038-2045.
- [9] Suenaga M, Mizunuma N, Chin K, et al. Chemotherapy for small-bowel adenocarcinoma at a single institution. *Surg Today*. 2009; 39:27-31.

- [10] Zaanan A, Costes L, Gauthier M, et al. Chemotherapy of advanced small-bowel adenocarcinoma: a multicenter AGEO study. *Ann Oncol*. 2010; 21: 1786–1793.
- [11] Ogata Y, Yamaguchi K, Sasatomi T, et al. Treatment and outcome in small bowel cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010; 37: 1454–1457.
- [12] Zhang L, Wang LY, Deng YM, 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Khan K, Peckitt C, Sclafani F, et al. Prognostic factors and treatment outcomes in patients with small bowel adenocarcinoma (SBA): the Royal Marsden Hospital (RMH) experience. *BMC Cancer*. 2015; 15: 15.
- [16] 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>
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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>
- [21] Legué LM, van Erning FN, Bernards N, et al. Addition of bevacizumab to first-line palliative chemotherapy in patients with metastatic small bowel adenocarcinoma: a population-based study. *Target Oncol*. 2019; 14: 699–705.
- [22] Legué LM, Bernards N, Lemmens VE, et al. Palliative chemotherapy for patients with synchronous metastases of small-bowel adenocarcinoma: a reflection of daily practice. *United European Gastroenterol J*. 2019; 7: 1380–1388.
- [23] Aldrich JD, Raghav KPS, Varadhachary GR, et al. Retrospective analysis of taxane-based therapy in small bowel adenocarcinoma. *Oncologist*. 2019; 24: e384–386.

- [24] Dell'Aquila E, Zeppola T, Stellato M, et al. Anti-EGFR therapy in metastatic small bowel adenocarcinoma: myth or reality? Clin Med Insights Oncol. 2020; 14: 1179554920946693.
- [25] Nishikawa Y, Horimatsu T, Oka S, et al. Outcomes of metastatic and unresectable small bowel adenocarcinoma in Japan according to the treatment strategy: a nationwide observational study. JCO Glob Oncol. 2024; 10: e2300392.

パブリックコメント用 / 禁複製

薬物療法 CQ4: 切除不能・再発十二指腸を含む小腸癌に対して二次治療を含む後方治療は推奨されるか？

ステートメント

遺伝子パネル結果を含むバイオマーカーに基づいた化学療法を強く推奨する。

[推奨度: 行うことを強く推奨する, エビデンスの確実性(強さ): C]

解説

CQ に対して文献検索を行ったところ, PubMed: 799 編, Cochrane: 193 編, 医中誌: 64 編が抽出され, それ以外に 4 編の論文が追加された。一次スクリーニングで 28 編の論文が抽出され, 続いて二次スクリーニングで 13 編の論文が抽出された。

小腸癌に対して二次治療を含む後方治療に関する第 III 相試験は存在しない。そのため後ろ向き研究を含む 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遺伝子検査については CQ2 参照のこと。2024 年 1 月時点において, 遺伝子検査結果に基づき臓器横断的に治療薬が承認されているものとして, マイクロサテライト不安定性-高頻度(MSI-H)/DNA ミスマッチ修復機能欠損(dMMR)や Tumor mutation burden high(TMB-H)固形癌に対するペムブロリズマブ, *NTRK* 融合遺伝子を有する固形癌に対するエヌトレクチニブやラロトレクチニブ, *BRAF* V600E 変異を有する固形癌に対するダブラフェニブ・トラメチニブがある。

MSI-H を有する小腸癌を含む固形腫瘍全体に対して免疫チェックポイント阻害薬の有効性は複数報告されている。大腸癌を除く MSI-H 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 試験では, MSI-H もしくは dMMR を有する既治療の非大腸癌 321 症例の中で, 小腸癌は 25 例(7.8%)含まれていた。長期フォローアップデータが報告され, 主要評価項目の奏効率(ORR)は全体集団で 30.8% (95%CI: 25.8-36.2)であり, 無増悪生存期間中央値(median progression free survival:mPFS)は 3.5 ヶ月(95%CI: 2.3-4.2)であった。小腸癌の ORR は 48.0% (95%CI: 27.8-68.7), mPFS は 23.4 ヶ月 (95%CI: 4.3-not reached)と良好な結果であった^[1]。MSI status に関わらず既治療の小腸癌 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^[2]。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 36 例の ORR は, MSI-H 症例(n=4)で 66.7%, マイクロサテライト不安定性のない(microsatellite stable; MSS)症例(n=32)で 6.7%であった。十二指腸癌に関して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-H もしくは dMMR 小腸癌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 ORR, 安全性と比較して良好であることが示唆される。そのため, MSI-H/dMMR の小腸癌に対してはペムブロリズマブの投与が強く推奨される。

その他, バイオマーカーに合わせて臓器横断的に薬剤の有効性が検討された試験に小腸癌が含まれていた報告を表 1 にまとめた^[1,3-8]。TMB-H 固形癌に対するペムブロリズマブ, *NTRK* 融合遺伝子を有する固形癌に対するエヌトレクチニブやラロトレクチニブの有効性を検証した試験では小腸癌は含まれていなかった。*BRAF* V600E 変異を有する固形癌に対するダブラフェニブ・トラメチニブの有効性を検証した ROAR 試験には 3 例の小腸癌が含まれており, 2 例で腫瘍縮小が得られている^[3]。それぞれ希少フラクションであり症例数も限られているが, 腫瘍縮小が得られている症例もあり有効性が期待され, バイオマーカーに応じて臓器横断的に承認が得られている薬剤については投与することが推奨される。ただし,

RAS 野生型の切除不能・進行再発小腸癌または Vater 乳頭癌を対象としたパニツムマブの有効性を検証した単群第 II 相試験が行われたが、9 例が登録された時点で奏効例を認めなかったことにより、途中中止となり、ORR は 0%、mPFS は 2.4 ヶ月、全生存期間(overall survival; OS)中央値は 5.7 ヶ月と有効性は乏しく^[8]、大腸癌とは異なることは注意が必要である。

二次治療以降の殺細胞性抗がん剤の有効性については、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、ORR は 20%、mPFS 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^[9]。後ろ向き研究としては 4 編あり、イリノテカンやタキサンをベースとした化学療法の有効性が報告されているものの、症例数は限られていること、ORR:0-27%、無増悪期間 1.9-7.1 ヶ月と限られている^[10-12]。一方で、Legué らの報告では一次治療しかしていない症例と二次治療まで施行した症例、三次治療まで施行した症例で OS がそれぞれ 6.8 ヶ月、15.2 ヶ月、28.4 ヶ月(ハザード比(HR)(一次治療のみの症例を Reference として):0.42(95%CI:0.29-0.63), 0.67(95%CI: 0.33-1.36))と二次治療以降まで行った症例でより OS が長いことが報告されている^[13]。

Back らが小腸癌を対象としたシステマティックレビューおよびメタアナリシスを行い解析した結果、一次治療では化学療法は OS の延長(HR:0.50, 95%CI:0.41-0.62)と関連していたが、二次治療(MSI-H に対するペムブロリズマブ療法も含む)ではこの結果は不明であった(HR:0.40, 95%CI:0.04-4.05)^[14]。以上より切除不能・再発十二指腸を含む小腸癌に対して二次治療を含む後方治療は遺伝子パネル検査結果を含むバイオマーカーに基づいた化学療法を強く推奨し、殺細胞性抗がん剤の適応については症例ごとに慎重な検討が必要である。

表 1. バイオマーカーに合わせて臓器横断的に薬剤の有効性が検討された試験

Biomarker driven					
	対象 Biomarker	薬剤	試験全体症例	試験に含まれた 小腸癌 (十二指腸癌含む)	小腸癌のみの治療成績
Maio M, et al. ^[1]	MSI-H/dMMR	ペムブロリズマブ	321	25	ORR 48%, mPFS 23.4 ヶ月, mOS 33.6 ヶ月
Subbiah V, et al. ^[3]	<i>BRAF</i> V600E	ダブラフェニブ・トラメチニブ	206	3	ORR 67%
Pant S, et al. ^[4]	<i>FGFR</i> alteration	エルダフィチニブ	217	1	ORR 100%
Qin S, et al. ^[5]	MSI-H	Serplulimab	65	3	ORR 33%
Subbiah V, et al. ^[6]	<i>RET</i> fusion	セルベルカチニブ	45	1	ORR 100%
Ambrosini M, et al. ^[7]	<i>ALK</i> fusion	ALK inhibitor	13	1	ORR 0%(縮小傾向の SD)
Gulhati P, et al. ^[8]	<i>RAS</i> WT	パニツムマブ	9	9	ORR 0%, mPFS 2.4 ヶ月, mOS 5.7 ヶ月

・委員会投票結果

行うことを強く推奨する	行うことを弱く推奨する	行わないことを弱く推奨する	行わないことを強く推奨する	推奨なし
89.5% (17 名)	10.5% (2 名)	10% (0 名)	0% (0 名)	0% (0 名)

[参考文献]

- [1] Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol.* 2022; 33: 929–938.
- [2] Pedersen KS, Foster NR, Overman MJ, et al. ZEBRA: a multicenter phase II study of pembrolizumab in patients with advanced small-bowel adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2021; 27: 3641–3648.
- [3] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med.* 2023; 29: 1103–1112.
- [4] Pant S, Schuler M, Iyer G, et al. Erdafitinib in patients with advanced solid tumours with FGFR alterations (RAGNAR): an international, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023; 24: 925–935.
- [5] Quin S, Li J, Zhong H, et al. Serplulimab, a novel anti-PD-1 antibody, in patients with microsatellite instability-high solid tumours: an open-label, single-arm, multicentre, phase II trial. *Br J Cancer.* 2022;127(12):2241–8.
- [6] Subbiah V, Wolf J, Kond B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022; 23: 1261–1273.
- [7] Ambrosini M, Re MD, Manca P, et al. ALK inhibitors in patients with ALK fusion-positive GI cancers: an international data set and a molecular case series. *JCO Precis Oncol.* 2022; 6: e2200015.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Bhamidipati D, Colina A, Hwan H, et al. Metastatic small bowel adenocarcinoma: role of metastasectomy and systemic chemotherapy. *ESMO Open.* 2021; 6: 100132.
- [11] Zaanen A, Gauthier M, Malka David, 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: a multicenter AGEO study. *Cancer.* 2011; 117: 1422–1428.
- [12] Nakazawa T, Narita Y, Kumanishi R, et al. Second-line chemotherapy for previously treated metastatic small bowel adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Anticancer Re.* 2021; 41: 5147–5155.
- [13] Legué LM, Bernards N, Lemmens VE, et al. Palliative chemotherapy for patients with synchronous metastases of small-bowel adenocarcinoma: a reflection of daily practice. *United European Gastroenterol J.* 2019; 7: 1380–1388.
- [14] Back T, Nijskens I, Schafrat P, et al. Evaluation of systemic treatments of small intestinal adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023; 6: e230631.