

皮膚がん診療ガイドライン第4版 乳房外パジェット病診療ガイドライン 2025

公益社団法人日本皮膚科学会

一般社団法人日本皮膚悪性腫瘍学会

皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（乳房外パジェット病診療ガイドライングループ）

松下茂人¹⁾ 梶原一亨²⁾ 筒井啓太³⁾ 平井郁子⁴⁾ 前川武雄⁵⁾ 前田拓哉⁶⁾
大熊加恵⁷⁾ 木村俊寛²⁾ 小森崇矢⁸⁾ 佐藤さゆり⁹⁾ 伏間江貴之¹⁰⁾ 森 龍彦¹¹⁾
前田達夫¹²⁾ 内 博史¹³⁾ 古賀弘志¹⁴⁾ 宮垣朝光¹⁵⁾ 中村泰大¹⁶⁾

目次

| | |
|--------------------------------------|---|
| 第1章 乳房外パジェット病診療ガイドラインについて | 3 |
| 1. 本ガイドラインの目的 | 3 |
| 2. 改訂の目的 | 3 |
| 3. 本ガイドラインの適用が想定される対象者、および想定される利用対象者 | 3 |
| 4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項 | 3 |
| 5. 改訂ガイドラインの特徴 | 4 |
| 6. エビデンス収集方法（文献検索） | 4 |
| 7. システマティックレビューの方法 | 4 |
| 7.1 個々の報告に対する評価（STEP 1） | 4 |
| 7.2 エビデンス総体の総括（STEP 2） | 4 |
| 7.3 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス） | 5 |
| 7.4 定性的システマティックレビュー | 5 |
| 7.5 システマティックレビューレポートの作成 | 5 |

- 1) 国立病院機構鹿児島医療センター皮膚腫瘍科（乳房外パジェット病診療ガイドライン代表委員）
- 2) 熊本大学皮膚科・形成外科
- 3) 福岡大学皮膚科
- 4) 慶應義塾大学皮膚科
- 5) 自治医科大学附属さいたま医療センター皮膚科
- 6) 北海道大学皮膚科
- 7) 国立がん研究センター中央病院放射線治療科
- 8) 近畿大学皮膚科
- 9) 札幌医科大学皮膚科
- 10) 国立病院機構東京医療センター皮膚科
- 11) 埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科
- 12) 乳房外パジェット病患者会（シエスタ会）
- 13) 国立病院機構九州がんセンター皮膚腫瘍科（皮膚がん診療ガイドライン統括委員）
- 14) 北戸田アルプス皮膚科（皮膚がん診療ガイドライン統括委員）
- 15) 聖マリアンナ医科大学皮膚科（皮膚がん診療ガイドライン統括委員）
- 16) 埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科（皮膚がん診療ガイドライン統括委員長）

| | | |
|-------|--|----|
| 8. | 推奨決定の方法 | 5 |
| 8.1 | 各 CQ 担当者内での検討 | 5 |
| 8.2 | 推奨決定会議 | 5 |
| 9. | 作成過程における CQ 番号の変更について | 6 |
| 10. | ガイドライン改訂作業の実際 | 6 |
| 10.1 | 策定委員会 | 6 |
| 10.2 | 乳房外パジェット病診療ガイドライングループ会議 | 6 |
| 11. | 外部評価およびパブリックコメント, 専門家コメント | 6 |
| 12. | 今後の改訂とめざすべき改訂のあり方 | 6 |
| 13. | 出版後のガイドラインのモニタリング | 7 |
| 14. | 資金 | 7 |
| 15. | 利益相反 | 7 |
| 15.1 | 利益相反の申告 | 7 |
| 15.2 | COI への対応と対策 | 8 |
| 別表 1 | 皮膚がん診療ガイドライン策定委員会 (乳房外パジェット病診療ガイドライングループ) 委員 | 8 |
| 別表 2 | 推奨決定会議 (パネル会議) における投票の棄権 | 8 |
| 第 2 章 | 乳房外パジェット病総論 | 8 |
| 1. | 乳房外パジェット病の定義・起源・疫学 | 8 |
| 1.1 | 定義 | 8 |
| 1.2 | 起源 | 8 |
| 1.3 | 疫学 | 9 |
| 2. | 乳房外パジェット病の診断 | 9 |
| 2.1 | 肉眼による診断 | 9 |
| 2.2 | ダーモスコピー | 10 |
| 2.3 | 生検 | 10 |
| 2.4 | 組織型 | 10 |
| 2.5 | スクリーニング画像検査 | 10 |
| 2.6 | 病期分類 | 10 |
| 3. | 乳房外パジェット病の治療 | 11 |
| 3.1 | 治療方針 | 11 |
| 3.2 | 手術療法: 原発巣切除 | 12 |
| 3.3 | 手術療法: センチネルリンパ節生検・領域リンパ節郭清 | 12 |
| 3.4 | 手術療法以外の原発巣治療 (放射線療法以外) | 14 |
| 3.5 | 放射線療法 | 14 |
| 3.6 | 進行期治療 | 15 |
| 第 3 章 | 乳房外パジェット病診療ガイドライン クリニカルクエスチョン (CQ) と推奨 | 16 |
| CQ1. | 乳房外パジェット病に対しマッピング生検はルーチンに勧められるか? | 16 |
| CQ2. | 原発巣の真皮内浸潤が疑われる場合, センチネルリンパ節生検をルーチンで行うことは勧められるか? | 19 |
| CQ3. | 根治切除可能だが手術療法が行えない症例の原発巣に対して以下の治療法は勧められるか? | 22 |
| 1. | 放射線療法は勧められるか? | 22 |
| 2. | Imiquimod 外用療法は勧められるか? | 22 |
| CQ4. | 骨盤内に及ぶ複数個の領域リンパ節転移が疑われる症例にリンパ節郭清は勧められるか? | 26 |
| CQ5. | 領域リンパ節郭清後の放射線療法は勧められるか? | 28 |
| CQ6. | 根治切除不能な転移例に対して全身薬物療法は勧められるか? | 31 |
| 文献 | | 33 |

第1章 乳房外パジェット病診療ガイドラインについて

1. 本ガイドラインの目的

乳房外パジェット病は希少がんであり進行すると予後不良となる疾患であるため、数は多くないものの診断や治療に関するさまざまな研究成果が国内外から報告されている。これらの研究成果をもとに本邦における乳房外パジェット病診療の現状に即した診療指針の策定が必要である。本ガイドラインは、乳房外パジェット病のスクリーニングから、診断・治療に関わる医療従事者や市民に診療指針を提供し、乳房外パジェット病患者やその疑いのある人々に対する効果的・効率的な診療を体系化するとともに、本邦における効率的な保険医療を確立することを目指している。本ガイドラインでは、本邦における以下に示すアウトカムの向上を目指して、乳房外パジェット病診療に関わる臨床的な疑問に対する推奨を明らかにすることを目的とした。①初期診断の確実性、②治療後の予後（局所制御、局所再発、無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）、無再発生存期間（relapse-free survival：RFS）、無遠隔再発生存期間、無病生存期間（disease-free survival：DFS）、疾患特異的生存期間、全生存期間（overall survival：OS））、③quality of life（QOL）。

2. 改訂の目的

本邦の乳房外パジェット病ガイドラインはメラノーマ、有棘細胞癌、乳房外パジェット病、基底細胞癌の4つの皮膚悪性腫瘍を取り扱う「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」¹⁾として2007年に出版された。以後2015年に第2版²⁾、2019年に第3版³⁾として改訂され出版されている。乳房外パジェット病に関しては、希少がんのため検査や新薬開発が進んでいない状況下であることから、実臨床における検査、治療選択が限られている。そのなかでセンチネルリンパ節生検は保険適用された一方で、殺細胞性抗がん剤は保険未承認な状況が続いており、最近になり「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」に対して免疫チェックポイント阻害薬 nivolumab が保険適用となったものの乳房外パジェット病に対する効果の検証は未だ十分にされていない。そのため、実臨床に即した指針の提供のためには、数年単位でのガイドライン改訂が必要と考えられる。今回も第3版の出版より約5年を経て、2025年

1月に第4版が出版されることとなり、日本皮膚科学会より委嘱をうけた関係学会や各領域の第一人者からなる策定委員によって、乳房外パジェット病についての多方面からの文献を十分に検討し、体系化された指針を作成することに努めた。

3. 本ガイドラインの適用が想定される対象者、および想定される利用対象者

本ガイドラインは乳房外パジェット病の存在が疑われる患者、乳房外パジェット病と診断された患者を対象集団とした。乳癌の一亜型である乳房パジェット病や他がん種が皮膚に進展して生じた続発性（二次性）乳房外パジェット病については対象外とした。対象の性別、病期や重症度、合併症の有無などは限定せず、臨床現場で広く遭遇する患者状況を想定して作成した。想定される利用者は、乳房外パジェット病診療にあたる医療者および関係者すなわち皮膚科医、形成外科医、腫瘍内科医、放射線治療医、看護師、薬剤師、その他の医療従事者を含む医療チーム、医療政策決定者である。また、一般臨床医が乳房外パジェット病に効率的かつ適切に対処することの一助となることも配慮した。さらには、乳房外パジェット病および乳房外パジェット病疑いの患者・家族をはじめ、乳房外パジェット病診療に関心を有する国内外の医療・福祉・教育・保険・出版・報道等の関係者、他分野のガイドライン作成者、乳房外パジェット病診療に関わる行政・立法・司法機関等においても利用が想定される。特に乳房外パジェット病の患者・家族には乳房外パジェット病への理解の一助となり、医療従事者と医療を受ける立場の方々の相互の理解・納得のもとに、より好ましい医療が選択、実行されることを期待する。

4. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

ガイドラインは作成時点での最も標準的な診療指針であるが、実際の診療行為を強制するものではなく、最終的には施設の状況（人員、医療従事者の経験、設備・機器など）や個々の患者の個性性を加味して、対処法を患者・家族と診療にあたる医師やその他の医療者等との間で、十分な話し合いの上で決定すべきである。また、ガイドラインに記載されている内容に関しては、日本皮膚科学会が責任を負うものとするが、診療結果についての責任は主治医、担当医等の直接の診療担当者に帰属すべきもので、日本皮膚科学会および

乳房外パジェット病診療ガイドライン策定委員会は責任を負わない。

5. 改訂ガイドラインの特徴

乳房外パジェット病のガイドライン改訂にあたっては、臨床現場に柔軟な選択肢が担保されるように考慮した。本ガイドラインの改訂にあたっては皮膚がん診療ガイドライン策定委員会が設置され、乳房外パジェット病は7つの作成グループ（メラノーマグループ、有棘細胞癌グループ、乳房外パジェット病グループ、基底細胞癌グループ、皮膚血管肉腫グループ、メルケル細胞癌グループ、皮膚リンパ腫グループ）の一翼を担っている。策定委員会においては委員長、統括委員と、それぞれのグループで指名された代表委員が、グループ内の統括とグループ間の調整を行った。各グループにおいて、全国より皮膚科、形成外科、放射線科、腫瘍内科、病理診断科など多領域の医師、看護師が策定委員として参加した。また乳房外パジェット病診療ガイドラインとしては初めて患者会より1名が策定委員として参加した。推奨決定会議（パネル会議）は対面会議で行い、長い時間を費やして議論と修正を重ね、推奨内容を決定した（乳房外パジェット病診療ガイドライン策定委員一覧は別表1に掲載）。本ガイドラインのクリニカルクエスチョン（clinical question：CQ）と推奨作成に際しては、策定委員のなかで作成委員（パネリスト）の他にシステマティックレビューを担当するシステマティックレビューチームを設け、エビデンスの収集やエビデンス評価・統合を実施した。文献検索は日本医学図書館協会の協力により、ガイドラインに精通した図書館司書が実施した。本ガイドラインは「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0⁹⁾」に準拠して作成しており、それに基づいてガイドラインの構成や推奨の強さを決定した。前版までのガイドライン等を通じてその知識や技術が広く臨床現場に浸透し、その是非について十分なコンセンサスが確立していると考えられる事項（background question）については、本ガイドラインの前半部分に総論を設けてそのなかで紹介した。background questionとするには議論の余地が残る重要臨床事項について、臨床質問（foreground question）を作成し、CQとして後半に記述した。

6. エビデンス収集方法（文献検索）

これまでのガイドラインや海外のガイドラインを参

考に乳房外パジェット病診療に関する重要臨床課題を決定し、それをもとにしてCQを設定した。CQの設定に際しては、その構成要素（PICO（P：patients, problem, population, I：interventions, C：comparisons, controls, comparators, O：outcomes））を検討し、PICOに基づく包括的な文献検索を実施した。本ガイドラインの文献検索は日本医学図書館協会に実施していただいた。すべてのCQに関してThe Cochrane Library, PubMed, 医学中央雑誌について、1968年1月から2023年8月最終固定版確定日まで文献検索を行った。これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても、システマティックレビューを担当する委員によって必要と判断された場合は、ハンドサーチを行い追加した。検索後の文献はシステマティックレビューチームに属する策定委員1名と、検討CQを直接担当しないガイドライン作成グループに属する策定委員1名の計2名で、それぞれ独立して各重要臨床課題と益と害のアウトカムに関する内容のスクリーニング（二次スクリーニング）を行い、採用論文を決定した。

7. システマティックレビューの方法

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0」の手順に従い、付随する作業用テンプレートを用了。

7.1 個々の報告に対する評価（STEP 1）

まず個々のCQを担当するシステマティックレビューチームは、アウトカムごとにまとめられた文献集合の個々の論文について、研究デザイン（介入研究、観察研究）ごとにバイアスリスク（選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアス）、非直接性（研究対象集団の違い、介入の違い、比較の違い、アウトカム測定の違い）を評価し、対象人数を抽出した。効果指標の提示方法が異なる場合は、リスク比、リスク差などに統一し、エビデンス総体として記載した。

7.2 エビデンス総体の総括（STEP 2）

エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体を「エビデンス総体の総括」と呼び、エビデンス総体の総括に関する評価を行い、エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）を1つに決定した。エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）は表

表1 エビデンス総体の総括のエビデンスの確実性（強さ）

| |
|---------------------------------------|
| A（強）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある |
| B（中）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに中等度の確信がある |
| C（弱）：効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である |
| D（とても弱い）：効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない |

1の通りに分類した。

7.3 定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）

研究デザインが同じで、PICOの各項目の類似性が高い場合には、効果指標を量的に統合するメタアナリシスを行い、エビデンス総体の強さを検討する一項目として考慮した。

7.4 定性的システマティックレビュー

定量的システマティックレビュー（メタアナリシス）を行うことができない場合は、定性的システマティックレビューを行った。

7.5 システマティックレビューレポートの作成

以上の定量的または定性的システマティックレビューの結果をエビデンス総体の強さとしてシステマティックレビューレポートにまとめ、エビデンス総体の総括とともに推奨作成の資料とした。

8. 推奨決定の方法

8.1 各CQ担当者内での検討

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの確実性ととも、望ましい効果（益）と望ましくない効果（害と負担など）のバランスを考慮し、推奨を作成した。望ましい効果と望ましくない効果の重要度（重みづけ）については、CQリストの重要度、およびエビデンス総体の総括の重要度をもとに再評価し決定した。以上のエビデンスの確実性、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、患者の価値観・好み、にコスト等も加味して総合的に推奨の向きと強さを勘案し、各CQ担当者内での協議を経て推奨決定会議に提出した。

8.2 推奨決定会議

策定委員会推奨決定会議（パネル会議）において、

各CQのシステマティックレビュー担当者から事前に提出された資料（評価シート・エビデンス総体、システマティックレビューレポートなど）を参考に各レビュー担当委員が検討結果を報告した。その後、作成委員を交えて推奨について、本邦独自の医療行政や医療経済を含めた社会的背景などを加味しつつ綿密に議論した。なお多様な意見を取り入れるため作成委員、システマティックレビュー担当者に加えて患者会メンバーも参加し、十分な議論の後に推奨決定のための投票を行った。投票に際して以下の推奨決定方法を事前に決定しておいた。

i. できる限り多数の乳房外パジェット病診療ガイドライン策定委員が投票に参加する。

ii. 投票を行うCQに関連して、規定を超える経済的利益相反（conflict of interest：COI）または学術的COI、その他のCOIを有する委員は、議論に参加可能だが投票を棄権する。

iii. 以下のいずれかの選択肢の一つに投票を行う（Googleフォームによる無記名投票）

- ・行うことを推奨する（強い推奨）：1
- ・行うことを提案する（弱い推奨）：2
- ・行わないことを提案する（弱い推奨）：3
- ・行わないことを推奨する（強い推奨）：4
- ・推奨なし

iv. 推奨の向きと強さの決定には、EtDフレームワーク（evidence to decisions framework）を用いて、以下の方法で推奨のタイプを決定する。

・50%以上が片方の向き（行う/行わない）に投票し、かつ反対の向きが20%未満であった場合は、50%以上が投票した向きを推奨または提案とする。

・さらには70%以上が「強い」を支持した場合には、強い推奨とする。それ以外は弱い推奨とする。

・上記の得票分布が得られなかった場合は、再度討議を行い、再投票を実施する。投票は2回まで行って合意に達しない場合は、推奨なしとする。

各CQの投票直前に各種COIの有無について再度確認し、規定を超えるCOIを有する委員は投票を棄権す

ることとした。投票結果については、各CQの解説文中に示した。棄権の状況については別表2に掲載した。委員は該当するCOIの開示を行った。

*「推奨作成関連資料」については日本皮膚科学会HPの「ガイドライン・指針」ページに本ガイドラインとともにPDFファイルを掲載。

9. 作成過程におけるCQ番号の変更について

作成過程におけるCQ番号の変更は特になかった。

10. ガイドライン改訂作業の実際

乳房外パジェット病ガイドライン第4版は2023年3月17日に第1回皮膚がん診療ガイドライン策定委員会（以下、策定委員会）を開催し、改訂作業を開始した。以降、以下のように、3回の策定委員会、6回の乳房外パジェット病診療ガイドライングループ会議、3回のパブリックコメントと専門家のコメントによる外部評価を経て、本ガイドラインは作成された。予備会議として推奨の提案や質疑応答を行い（メール会議）、乳房外パジェット病ガイドライン会議での意見交換を効率化した。

10.1 策定委員会

- ・第1回策定委員会（下記同内容を2回施行：2023年3月17日、3月23日：Zoom Meeting）
 - ▶2023～2024年での改訂予定を決定（2024年度公開予定）
 - ▶各グループ作成委員の紹介
 - ▶ガイドライン作成作業のロードマップおよび概要紹介：中村泰大（埼玉医科大学国際医療センター）、古賀弘志（信州大学）
- ・第2回策定委員会（2023年12月8日：メール会議）
 - ▶各ガイドライングループの作成進捗状況確認
 - ▶メタアナリシスRevMan契約に関する各グループ使用調査

10.2 乳房外パジェット病診療ガイドライングループ会議

- ・第1回（2023年4月3日、web開催）
 - ▶本ガイドラインの対象の確認、患者会メンバーの参加の決定
- ・第2回（2023年4月19日、web開催）
 - ▶スコープ、CQの検討

- ・第3回（2023年5月2日、web開催）
 - ▶CQ1～6について議論
- ・第4回（2023年5月29日、web開催）
 - ▶システマティックレビューチーム担当改訂委員の推薦・追加招集、CQ1～3、5、6の重要臨床課題の決定とアウトカムの重要度を点数化
- ・第5回（2023年6月21日、web開催）
 - ▶CQ4の重要臨床課題の決定とアウトカムの重要度を点数化
- ・第6回（2023年9月25日、web開催）
 - ▶システマティックレビュー方法の確認

そのほか、改訂委員の追加招集、総論の執筆担当、システマティックレビュー方法の確認、パネル会議の進行や投票方法などについて、2023年4月17日から2024年3月3日まで複数回のメール会議を行い、パネル会議の前に事前に決定しておいた。

11. 外部評価およびパブリックコメント、専門家コメント

本改訂ガイドラインは3つの外部評価グループからの評価を受けた。1つは日本皮膚科学会より、ガイドライン作成委員会委員を兼任しない学会代議員による評価を受けた（2024年9月20日～10月20日）。もう1つは日本皮膚悪性腫瘍学会より、学会評議員から専門家コメントによる評価を受けた（2024年9月6日～10月4日）。さらに公益財団法人日本医療機能評価機構が運営するEBM普及推進事業Mindsおよび日本皮膚悪性腫瘍学会のホームページでパブリックコメントを募集した（2024年9月6日～10月4日）。これらのパブリックコメント、専門家コメントの内容を考慮し、コメントによる修正を行った上で、最終的な推奨を決定した。

12. 今後の改訂とめざすべき改訂のあり方

今後も医学の進歩や社会の変化とともに乳房外パジェット病に対する診療内容も大きく変化すると予想される。そのため、本ガイドラインも定期的な改訂が必要になると考えられる。これまでどおり3～4年ごとをめぐりに改訂するとともに、必要に応じて臨時改訂を行い、日本皮膚科学会のホームページに提示していく予定である。皮膚がん診療ガイドライン委員会が発足し、ガイドライン初版を出版してから17年が経過した。批判を柔軟に受け入れバランスをとりながら、常

図1 A. CPG 策定参加者と1親等内家族のCOI自己申告項目の開示基準額と金額区分. B. CPG 策定参加者にかかる組織COI申告項目と開示基準額以上の金額区分(参加基準ガイダンス⁵⁾より)

A.

| |
|---|
| 1. 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問の有無と報酬額 基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤ |
| 2. 株の保有と、その株式から得られる利益(最近1年間の本株式による利益) 基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤ |
| 3. 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬 基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤ |
| 4. 1つの企業や営利を目的とした団体より、会議の出席(発表、助言など)に対し支払われた日当、講演料などの報酬 基準額 50万円/企業/年 金額区分: ①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤ |
| 5. 1つの企業や営利を目的とした団体がパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料 基準額 50万円/企業/年 金額区分: ①50万円≤ ②100万円≤ ③200万円≤ |
| 6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など) 基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤ |
| 7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄附金 基準額 100万円/企業/年 金額区分: ①100万円≤ ②500万円≤ ③1000万円≤ |
| 8. 企業などが提供する寄附講座 企業などからの寄附講座に所属し、寄附金が実際に割り当てられた100万円以上のものを記載 |
| 9. その他の報酬(研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など) 基準額 5万円/企業/年 金額区分: ①5万円≤ ②20万円≤ ③50万円≤ |

B.

| |
|---|
| 6. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する研究費(産学共同研究、受託研究、治験など) 基準額 1000万円/企業/年 金額区分: ①1000万円≤ ②2000万円≤ ③4000万円≤ |
| 7. 1つの企業や営利を目的とした団体が提供する奨学(奨励)寄附金 基準額 200万円/企業/年 金額区分: ①200万円≤ ②1000万円≤ ③2000万円≤ |

に修正と改善を繰り返すことで、市民の理解を得て、ひいては医療行政を動かすような、より強い影響力を持つ良質なガイドラインが生み出されることが期待される。

13. 出版後のガイドラインのモニタリング

ガイドライン公開後、アンケート調査で本ガイドラインの普及度、診療内容の変化を検討し、さらに日本皮膚悪性腫瘍学会が主導する皮膚悪性腫瘍レジストリ研究による乳房外パジェット病全国集計にて予後の変化などについても検討したい。

14. 資金

このガイドライン作成に要した資金はすべて日本皮膚科学会が負担した。日本皮膚科学会の定める基準により策定委員会出席に関わる旅費や日当、宿泊の支援をうけた。原稿料などの支払いは一切なく、これらの

支援が指針作成へ影響を及ぼすものではなかった。

15. 利益相反

15.1 利益相反の申告

2017年3月に日本医学会より公表された「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」(以下、参加基準ガイダンス)⁵⁾に従い、ガイドライン策定委員会委員、外部評価委員が就任時に前年にさかのぼって過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反(COI)の開示を行った。申告に際しては、1) 委員本人のCOI、委員の配偶者のCOI、2) 1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI、3) 委員が所属する組織・部門にかかる組織のCOIを、参加基準ガイダンスの定めるCOI自己申告書にて金額区分(図1A, 1B)とともに申告した。対象期間は2020年1月1日から2023年12月31日までとした。乳房外パジェッ

| | | |
|-----------------|---|--|
| 統括委員長 | 中村泰大 | 埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科 |
| 統括委員 | 内博史 古賀弘志 宮垣朝光 | 国立病院機構九州がんセンター皮膚腫瘍科 北戸田アルプス皮膚科 聖マリアンナ医科大学皮膚科 |
| 作成委員（代表委員） | 松下茂人 | 国立病院機構鹿児島医療センター皮膚腫瘍科 |
| 作成委員 | 梶原一亨 筒井啓太 平井郁子 前川武雄 前田拓哉 | 熊本大学皮膚科・形成外科 福岡大学皮膚科 慶應義塾大学皮膚科 自治医科大学さいたま医療センター皮膚科 北海道大学皮膚科 |
| システマティックレビューチーム | 大熊加恵 木村俊寛 小森崇矢 佐藤さゆり 伏間江貴之 森龍彦 | 国立がん研究センター中央病院放射線治療科 熊本大学皮膚科・形成外科 近畿大学皮膚科 札幌医科大学皮膚科 国立病院機構東京医療センター皮膚科 埼玉医科大学国際医療センター皮膚腫瘍科・皮膚科 |
| 患者代表 | 前田達夫 | 乳房外パジェット病患者会（シエスタ会） |

| | | 経済的 COI による棄権 | 学術的 COI による棄権 |
|-----|--|---------------|---------------|
| CQ1 | 乳房外パジェット病に対しマッピング生検はルーチンに勧められるか？ | - | - |
| CQ2 | 原発巣の真皮内浸潤が疑われる場合、センチネルリンパ節生検をルーチンで行うことは勧められるか？ | - | - |
| CQ3 | 根治切除可能だが手術療法が行えない症例の原発巣に対して以下の治療法は勧められるか？ 1. 放射線療法は勧められるか？ 2. Imiquimod 外用療法は勧められるか？ | - | - |
| CQ4 | 骨盤内に及ぶ複数個の領域リンパ節転移が疑われる症例にリンパ節郭清は勧められるか？ | - | - |
| CQ5 | 領域リンパ節郭清後の放射線療法は勧められるか？ | - | - |
| CQ6 | 根治切除不能な転移例に対して全身薬物療法は勧められるか？ | - | 前田拓哉 平井郁子 |

ト病診療ガイドライン策定委員に該当する者はなかった。

15.2 COI への対応と対策

経済的 COI または学術的 COI その他の COI を有する委員は、COI に関連する CQ についての議論には参加可能としたが推奨決定の投票は棄権した。

第 2 章 乳房外パジェット病総論

1. 乳房外パジェット病の定義・起源・疫学

1.1 定義

乳房外パジェット病は、胞体の明るい大型の異型細

胞（パジェット細胞）が表皮内で増殖する疾患であり、外陰や肛門周囲、腋窩などアポクリン腺が豊富な皮膚に生じる上皮性悪性新生物である。乳管上皮から生じたパジェット細胞が乳頭や乳輪に進化した乳癌の一亜型である乳房パジェット病とは疾患概念が異なる。

1.2 起源

乳房外パジェット病は、原発性と続発性（二次性）に分けられる。原発性の起源については諸説あり⁶⁾、アポクリン腺由来⁷⁾、脂腺が上皮内に迷入したと考えられる Toker 細胞が由来⁸⁾、表皮の多能性胚細胞や毛包幹細胞由来⁹⁾の上皮性悪性新生物などと考えられている。一方、続発性（二次性）は、直腸・肛門管がん、尿路上皮がんなどの泌尿器系がん、婦人科系がんといった

図 2A 乳房外パジェット病の臨床像 (女性)



図 3 乳房外パジェット病のダーモスコピー所見



図 2B 乳房外パジェット病の臨床像 (男性)



皮膚に近接する臓器のがんが上皮内を進展して表皮へ到達して表皮内がんの所見を呈したものであり、あくまでも他がん種が外陰部や肛門周囲皮膚に進展したものである。本ガイドラインでは、続発性（二次性）については対象外とした。

1.3 疫学

乳房外パジェット病は非常に稀な皮膚がんであり、正確な罹患率は不明であるものの、欧州では人口10万人あたり0.06~0.11人/年^{10,11)}、中国においては0.04人/年¹²⁾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、2017年の新規発症者数は1,045例、1,057例¹³⁾、人口10万人あたりそれぞれ0.82人/年、0.83人/年と算出される。切除不能あるいは転移病変を有する進行期例は本邦で年間あたり約190例の報告があり¹⁴⁾、希少がんとして取り扱われている。診断時の年齢は高齢であることが多く、本邦では70歳代がピークとなる¹³⁾。男女比について、アジア系では1.5~1.7:1と男性に多いのに対し^{12,13)}、白人の多い欧米では1:

1.6~2.8と女性に多いと報告されている^{10,11)}。発生部位は、アポクリン汗腺の密度が高く分布する部位に好発し、外陰部が最も多く、ついで肛門周囲、腋窩の順となり、稀に下腹部や前胸部にも生じる¹⁵⁾。男性では陰囊に、女性では大陰唇に発生することが多い。

2. 乳房外パジェット病の診断

2.1 肉眼による診断 (図 2A, B)

乳房外パジェット病は一般に紅斑として出現するため視診が非常に重要である。脱色素斑や辺縁不明瞭な紅斑局面を呈したり、びらんを伴ったり痒痒を訴えることがある。湿疹との鑑別が重要となるが、辺縁部に脱色素斑を伴うことがあるのも乳房外パジェット病の特徴であり、湿疹との鑑別に有用な所見ともされている¹⁶⁾。特に外陰部は生理的な色素沈着があるため病変辺縁が不明瞭なことが多く、女性の粘膜部は紅色調であるため肉眼的な病変辺縁が不明瞭となり、粘膜上皮化生により白苔が付着すると病変の観察が困難となる。また、外陰部や腋窩などのひとつの解剖学的領域内に非連続性に複数病巣が発生したり、外陰部と腋窩など複数の部位にまたがって病変が多中心性に発生することがある。進行すると腫瘍細胞が真皮内浸潤をきたして紅色局面内に結節を形成する。さらに、閉塞性癌性リンパ管症を併発して下着型の硬結を伴う紅斑、いわゆるパンツ型紅斑と称される皮膚症状を伴うことがある。特殊な例として、広範囲に結節病変が見られ、一見すると真皮内への浸潤が想起されるものの、実際には表皮内に留まって隆起性局面を形成することがある¹⁷⁾。

2.2 ダーモスコピー (図3)

色素性病変の診断で有用なダーモスコピー所見として、milky-red areasが湿疹や皮膚真菌症、ボーエン病と比べると有意に高頻度にみられると報告されている¹⁸⁾。

2.3 生検

診断確定のためには、皮膚生検が必須となる。乳房外パジェット病は病変が広範囲に及ぶとともに真皮以下に浸潤することもあるため、病変の拡がりや浸潤の有無を把握する目的で、病変の複数箇所から生検を行うことがある¹⁹⁾。特に結節や硬結を触れる部位は、病理組織学的に真皮内浸潤が疑われるため、同部位から積極的に生検を行うべきである。

2.4 組織型

表皮内に孤立・散在性、小胞巣状に淡明から好塩基性の豊富な細胞質と空胞状核や明瞭な核小体を有する腫瘍細胞が増殖することを特徴とする⁶⁾。毛包上皮内や汗管上皮内にも腫瘍細胞が進展するため、真皮内浸潤と判断が困難なことがある。表皮での増殖性変化として、fibroepithelioma-like changeや、papillomatous hyperplasia, squamous hyperplasia, psoriasiform hyperplasiaを伴うことがある^{6,20)}。進行すると真皮内浸潤をきたすが、孤立・散在性に微小浸潤 (microinvasion) や、臨床的に腫瘤を形成する部分では塊状・結節状の浸潤像を呈する²¹⁾。原発性乳房外パジェット病と病理組織学的鑑別を有する疾患として、続発性 (二次性) 乳房外パジェット病やメラノーマ、パジェット様ボーエン病が挙げられるが、鑑別のために免疫組織化学染色が用いられる。原発性乳房外パジェット病では一般的にCK7陽性、CK20陰性²²⁾だが、ときにCK20が陽性となることがある。直腸・肛門管から生じた続発性 (二次性) 乳房外パジェット病ではCK7は一定しないものの、CK20は一般的に陽性となる²³⁾ため、CK20が陽性となった原発性乳房外パジェット病との鑑別を要するが、直腸・肛門管から生じた続発性 (二次性) 乳房外パジェット病では腸管粘膜の絨毛に発現するvillinやCDX2がほぼ100%の陽性率であるのに対して、原発性乳房外パジェット病ではほぼ全例で陰性だったと報告されており²⁴⁾、鑑別に用いられる²⁵⁾。さらに、乳腺・尿路・皮膚上皮系腫瘍で陽性となるGATA3は、原発性乳房外パジェット病で高率に陽性となり、

尿路原発を除く続発性 (二次性) 乳房外パジェット病で陰性となるため鑑別に有用である²⁵⁾。尿路上皮がんから生じた続発性 (二次性) 乳房外パジェット病ではCK7、CK20ともに陽性となりやすい²⁶⁾ため、同疾患では陰性となるGCDFP15を用いることがあるものの原発性乳房外パジェット病での陽性率も50~60%とさほど高くない²²⁾。陰性だった場合には両者の鑑別には役立たないため、臨床所見と合わせて総合的に判断することが重要となる。尿道や子宮・陰原発の扁平上皮癌やパジェット様ボーエン病では、CK5/6やp63が陽性になり、原発性乳房外パジェット病では陰性となるため鑑別に用いられる。メラノーマでは、S-100タンパクやMelan AなどのメラノサイトマーカーやSOX10が陽性になり、原発性乳房外パジェット病では陰性となる。

2.5 スクリーニング画像検査

腫瘍細胞が表皮内に留まるin situ病変では、理論上転移する可能性はない。真皮以下に浸潤した例では領域リンパ節転移や遠隔転移を生じることがある。領域リンパ節については、原発巣が外陰部や肛門周囲であれば、両側の鼠径リンパ節から骨盤内リンパ節となるが、左右いずれかに原発巣が偏位している場合は同側の鼠径リンパ節から骨盤内リンパ節となる。腋窩であれば同側の腋窩リンパ節が領域リンパ節となる。一方で、生検でin situ病変だった場合でも、全摘標本の病理組織検査で真皮以下への浸潤が判明することもあるため、転移検索を目的に全身の画像検査や、体表領域リンパ節 (鼠径・腋窩リンパ節) のエコー検査が行われる。特に、乳房外パジェット病の転移様式の多くがリンパ行性のため領域リンパ節の評価は重要であるが、原発巣や領域リンパ節の局所進行例では、肺、肝、骨、脳転移などの遠隔転移の有無の評価が必要となる。病変が肛門周囲や外尿道口周囲、腔粘膜に存在する場合には、それぞれ直腸・肛門管がんや尿路上皮がん、腔がんといった消化器がん、泌尿器系がん、婦人科系がんから生じる続発性 (二次性) 乳房外パジェット病を鑑別するために、下部消化管内視鏡や膀胱鏡、腔・子宮鏡などを用いた近接臓器がんの精査を施行すべきである²⁶⁾。

2.6 病期分類

がんの進行度の指標となる病期分類は、予後予測や治療法の選択において不可欠となる。乳房外パジェッ

表2 乳房外パジェット病 TNM・病期分類

| | | | |
|----------------------------------|--------|--------|---|
| T—原発腫瘍 | | | |
| Tis* 上皮内癌 | | | |
| T1 腫瘍の厚さが4mm以下かつ脈管浸潤なし | | | |
| T2 腫瘍の厚さが4mmを超えるもしくは脈管浸潤あり | | | |
| N—領域リンパ節 | | | |
| N0 領域リンパ節転移なし | | | |
| N1 1個の領域リンパ節転移 | | | |
| N2 2個以上の領域リンパ節転移 | | | |
| M—遠隔転移 | | | |
| M0 遠隔転移なし、かつ領域リンパ節を越えたリンパ節転移なし | | | |
| M1 遠隔転移あり、あるいは領域リンパ節を越えたリンパ節転移あり | | | |
| 病期 | T | N | M |
| 0** | is | 0 | 0 |
| I | 1 | | |
| II | 2 | | |
| III A | Tに関係なく | 1 | |
| III B | | 2 | |
| IV | | Nに関係なく | 1 |

*Oharaらの報告²⁹⁾ではT0とされているが、他腫瘍のTNM分類に合わせて再設定された。その経緯より原発腫瘍が自然消退した、あるいは原発不明の状態を示すT0の設定はない。またTXの設定もない。

**Oharaらの報告²⁹⁾では設定がないが、他腫瘍の病期分類に合わせて、病期0を設定した。

ト病については、American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual 第8版や Union for International Cancer Control (UICC) TNM Classification of Malignant Tumours 第8版に疾患固有の病期分類は存在しない。一方、本邦において1993年に109例を解析した本邦独自のTNM分類案が提唱された²⁷⁾。この分類では、T分類がin situ (表皮内病変)、真皮内へのmicroinvasion (微小浸潤)、結節性の浸潤癌、に分類され、N分類は片側または両側リンパ節転移で分けられており、両側リンパ節転移は病期IVとされていた。2006年に提案されたTNM分類²⁸⁾では、N分類を片側・両側リンパ節転移と領域別で分類せずリンパ節転移数で分類され、1個のリンパ節転移であれば予後は良好である一方で、2個以上の場合には予後が不良としている。さらに2016年に報告された本邦多施設共同研究での301例の浸潤例の検討とともに、新規TNM分類が提唱された(表2)²⁹⁾。本報告では、浸潤例の腫瘍の厚さと脈管浸潤が予後と関連したことから、T分類をT1:腫瘍の厚さが4mm以下かつ脈管浸潤なし、T2:腫瘍の厚さが4mmを超えるもしくは脈管浸潤あり、とされた。N分類は2006年のリンパ節

転移数による分類と同様にN1:1個の領域リンパ節転移、N2:2個以上の領域リンパ節転移で、転移個数にかかわらずリンパ節転移例は病期IIIであることが踏襲された。なおOharaらの報告²⁹⁾ではT0とされていた箇所については、他腫瘍のTNM分類に合わせてTisと再設定した。原発巣(原発腫瘍)が自然消退した、あるいは原発不明の状態を示すT0の設定はない。またTXの設定もない。

3. 乳房外パジェット病の治療

3.1 治療方針

前章のように、乳房外パジェット病にはAJCCやUICCに明記された病期分類が存在しない。そのため病期分類に基づいた治療アルゴリズムが設定されていないが、本邦では、根治切除可能な場合には原則として手術療法が基本となる。手術療法やセンチネルリンパ節生検、手術療法以外の原発巣治療(放射線療法以外)、放射線療法、進行期治療の詳細について以下に述べる。

3.2 手術療法：原発巣切除

(1) はじめに

乳房外パジェット病の多くは緩徐に進行するため、診断時には腫瘍細胞が表皮内に限局していることが多く、生命予後は良好である³⁰⁾。従って、一般的に臨床的に潜在性あるいは明らかなリンパ節転移の可能性が低く、かつ十分なマージンでの切除が可能な状況においては、原発巣の拡大切除が根治的治療の第一選択と考えられる。

(2) 側方・深部マージン

手術方法に関しては、近年欧米から報告されている診療ガイドライン (Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Extramammary Paget's Disease) の手術療法に関する章 (Management: epiEMPD and invEMPD) において記載があり、拡大切除と Mohs 手術あるいは complete circumferential peripheral and deep margin assessment (CCPDMA) の治療成績に関するシステマティックレビューが示されている¹⁹⁾。

その結果、Mohs 手術及び CCPDMA における再発率、無再発生存期間、全生存期間が良好であったため、同ガイドラインにおいては in situ あるいは真皮以下への浸潤性病変いずれにおいても Mohs 手術及び CCPDMA による切除が推奨されている。しかし、本邦ではこれらの方法が実施可能な施設は限られており、日常診療における代替法として、拡大切除前に必要に応じて病変の周囲からマッピング生検が行われる。

マッピング生検は拡大切除施行前に肉眼的な病変辺縁からマージンを確保してパンチ生検を行い、腫瘍細胞が存在しないことが確認できた生検部位を全て含むように側方マージンを設定することで、断端陰性を担保する方法である。本疾患の特徴として、しばしば肉眼的な病変辺縁が不明瞭であり、肉眼的な病変辺縁を超えた腫瘍の進展が起り得ること³¹⁻³³⁾、多中心性あるいは異所性に病変が発生する場合があること³¹⁾、湿疹や皮膚真菌症、色素斑や脱色素斑などの他の疾患との鑑別が困難な多彩な臨床像を取り得ること^{18,34)}などが挙げられる。Murata らは湿疹や皮膚真菌症などの合併例において、術前にステロイド剤や抗真菌剤などの外用を行うことで、より正確に病変辺縁が同定できたことを報告している³⁵⁾。マッピング生検の詳細は本ガイドラインの CQ1 (乳房外パジェット病に対しマッピング生検はルーチンに勧められるか?) を参照されたい。

側方マージンの設定に関しては、特に病変辺縁不明瞭例ではマッピング生検による検討に基づいて決定されることがある³¹⁾。皮膚側の側方マージンについて論じた報告はあるが、粘膜側の側方マージンに関する報告はない。皮膚側と異なり粘膜側の側方マージンはたとえ in situ でも、完全切除を目指す症例によっては非常に侵襲の高い術式となる。例えば尿道粘膜では尿路変向術、陰粘膜では造陰術、肛門管粘膜では直腸切断術および人工肛門造設が必要となる場合がある。実臨床では、関連診療科 (泌尿器科、婦人科、消化器科) の協力のもと、体表側から内臓側へ向かい複数箇所の粘膜マッピング生検が行われていると思われるが、生検結果により完全切除には前述のような術式が必要となる場合は、完全切除による疾患制御と、高侵襲手術による臓器合併切除に伴う機能損失や quality of life (QOL) 低下の、益と害のバランスを十分検討する必要がある。手術療法の適否と手術療法以外の治療法、手術療法で不完全切除となった場合の対応 (追加切除、術後放射線療法、無治療経過観察後の再発時の対処等) などに付き、患者に十分に説明・議論し、患者の希望を踏まえつつ関連診療科と協議しながら治療方針を決定するのが現実的と考えられる。一方で、粘膜側の欠損が広範囲でなければ、切除後皮膚欠損の再建皮膚 (植皮・皮弁) に粘膜断端を縫着するのみで機能温存、再建が可能な場合がある。

深部マージンについて詳細に検討された報告はないが、本疾患は腫瘍細胞が毛包上皮内などの付属器に沿って進展することが知られており³⁶⁾、その特性を踏まえた深部マージンの設定が望ましい。実際には、男性では陰囊で肉様膜の層、陰茎で肉様膜～浅陰茎筋膜の層、女性では大陰唇で脂肪層浅～中層、小陰唇～陰前庭で粘膜下、男女共通に肛門周囲で括約筋上、それ以外の部位で脂肪層浅層～脂肪組織内に存在する浅筋膜の層であれば付属器を含む深部マージンとなる。一方で病変の浸潤が上記解剖学的剥離層より深いと想定される場合は適宜マージンの深さを追加する。

3.3 手術療法：センチネルリンパ節生検・領域リンパ節郭清

(1) はじめに

真皮以下への浸潤を伴う乳房外パジェット病は、領域リンパ節転移をきたすことがあり^{29,37)}、領域リンパ節転移の有無を知ることが正確な病期分類や予後予測の上で重要な意味を持つ。臨床的に表在リンパ節が腫大

している場合は腫大リンパ節を生検するが、腫大していない場合はセンチネルリンパ節生検を行うことにより、臨床的に潜在性のリンパ節転移の有無を知ることができる。領域リンパ節転移を認める場合には、リンパ節郭清が行われることがある。複数のリンパ節転移を認める場合には、リンパ節郭清の他、全身薬物療法や放射線療法が選択されることもある。

(2) センチネルリンパ節生検（保険適用あり）

センチネルリンパ節生検とは、原発巣からのリンパ流が最初に到達するセンチネルリンパ節に転移がなければそれより下流の領域リンパ節への転移はない可能性が高い、とする概念に基づくリンパ節生検の手法である。この概念により不必要なリンパ節郭清を回避することができ、メラノーマで確立された手技であるが、2020年に乳房外パジェット病に対しても本法が保険適用となった。通常、原発巣の腫瘍細胞が真皮以下に浸潤し、かつ臨床的に明らかな領域リンパ節転移がない場合、センチネルリンパ節生検の適応と考えられる。

センチネルリンパ節の同定法は、メラノーマに準じて色素法、radioisotope (RI) 法、indocyanine green (ICG) 蛍光法の3つが挙げられる。実際には^{99m}Tcスズコロイド、^{99m}Tcフチン酸などのRIトレーサーを術前に真皮内浸潤が生検で確認済み、あるいは想定される病変近傍に皮内注射してリンパシンチグラフィを行い、RIが集積するhot nodeを確認し解剖学的位置を評価する。手術直前にRIトレーサーと同じ注射部位にパテントブルーやインジゴカルミンの色素、ICG蛍光法を併用する場合はICGも皮内注射し、術中ガンマプローブで放射活性値と医療用charge coupled device (CCD) カメラで蛍光を確認しながらセンチネルリンパ節を同定・摘出する。一方、本法を行う際の問題点として、トレーサーの注入部位の決定が難しく、また注入部位も国際的に統一されていない。本来、真皮内浸潤のある病変周囲に注入すべきであるが、病変内のどの部位に真皮内浸潤があるか判断が難しい、あるいは病変内に真皮内浸潤箇所が複数存在するなど、トレーサーの注入部位に迷う例もある。以下に示すセンチネルリンパ節生検の有効性に関する過去の報告や本ガイドラインにおけるCQの推奨は、このような背景を基盤に行われた研究であることに留意する必要がある。

本法により臨床的に潜在性のリンパ節転移の有無を把握し、正確な病期分類を行うことにより、予後予測因子としての有用性は期待できる¹⁹⁾一方で、予後改善

効果についての明確なエビデンスは示されていない。センチネルリンパ節生検の有効性を検討した後ろ向き観察研究では、転移陽性群（15%、16/107例）と陰性群（85%、91/107例）間の比較で全生存期間に有意差はなかったと報告されている³⁸⁾。センチネルリンパ節生検の転移陽性率については、20編の報告の統合解析にて21.7%（137/630例）と報告され、さらに原発巣において真皮網状層や皮下組織への浸潤が認められた集団では、40.7%（22/54例）という高い転移陽性率が示されている¹⁹⁾。一方で、13例に対する後ろ向き観察研究の解析結果から、腫瘍径や結節の有無は転移陽性率との相関はみられなかったとする報告もある³⁹⁾。しかしながら、これらの報告^{19,39)}ではセンチネルリンパ節転移陽性率については検討されているものの、予後改善効果に対する検討はされていない。

センチネルリンパ節生検の推奨に関する詳細は本ガイドラインのCQ2（原発巣の真皮内浸潤が疑われる場合、センチネルリンパ節生検をルーチンで行うことは勧められるか？）を参照されたい。

(3) 領域リンパ節郭清

リンパ節郭清は、センチネルリンパ節生検でリンパ節転移の有無を確認していない、あるいは臨床的に明らかなリンパ節転移がない状態で行う予防的リンパ節郭清と、臨床的に潜在性（センチネルリンパ節転移陽性）あるいは臨床的に明らかなリンパ節転移例に行う根治的リンパ節郭清に分けられる。予防的リンパ節郭清⁴⁰⁾はその有効性を示すエビデンスが存在しないことから、現在推奨されていない³⁾。領域リンパ節転移を認める場合、リンパ節郭清、放射線療法、全身薬物療法のいずれか、あるいはその組み合わせが選択肢となる。リンパ節郭清の適応を考える上で重要となるのが、領域リンパ節転移の個数であり、近年、領域リンパ節転移の個数は乳房外パジェット病における重要な予後因子であることが報告されている。しかしながら、その個数については様々な報告があり、2個以上の領域リンパ節転移例では、1個以下と比較して有意に予後不良とする報告^{37,38,41)}がある一方で、両側の領域リンパ節に1個ずつの転移は予後不良ではないとする報告もある⁴²⁾。また、3個以上の領域リンパ節転移例で予後不良とする報告^{43,44)}もあるが、その内訳が片側の領域リンパ節転移例か両側の転移例かは示されていない。さらに実臨床においては、リンパ節転移の個数は臨床的に明らかな転移、あるいはセンチネルリンパ節生検によって転移が判明したもののみが認識でき、正確なリンパ

節転移個数は郭清後にしか分からないという問題もある。以上の報告から総合的に判断すると、片側で2個以上あるいは3個以上の転移が予後不良因子なのか、あるいは両側の転移が予後不良因子なのかは明らかではないが、リンパ節転移が1個だけと判断される場合に限っては、領域リンパ節郭清の適用が現実的で、かつ有効な可能性が考えられる。一方、郭清範囲については鼠径リンパ節郭清に留めるか、鼠径・骨盤内リンパ節郭清を適用するかも科学的に明らかでないが、実臨床では術前の画像検査で鼠径リンパ節のみに転移があると考えられる場合は鼠径リンパ節郭清に留める例が多いと推察される。いずれにせよ複数のリンパ節転移を認める場合は、リンパ節郭清以外にも放射線療法や全身薬物療法など複数の治療選択があるため、その適応は慎重に検討する必要がある。複数個の領域リンパ節転移に対するリンパ節郭清が、放射線療法や全身薬物療法の有効性を上回る強いエビデンスはないため、それぞれの有害事象も含めて総合的に判断する必要があり、その詳細は本ガイドラインのCQ4（骨盤内に及ぶ複数個の領域リンパ節転移が疑われる症例にリンパ節郭清は勧められるか？）を参照されたい。

3.4 手術療法以外の原発巣治療(放射線療法以外)

(1) はじめに

乳房外パジェット病は明らかな転移がない場合は手術療法が主体に行われるが、併存症や performance status (PS) 低下などの本疾患以外の理由や、機能温存などの観点から手術療法が行えない場合がある。近年、手術療法が行えない症例に対する代替治療として、外用化学療法や光線力学的療法、放射線療法による非観血的で侵襲の少ない治療法が選択肢として挙げられる。放射線療法については次項(3.5 放射線療法)に記載する。

(2) 外用化学療法

外用化学療法としては、imiquimod（保険適用なし）や5-FU, bleomycin が選択肢となりうるが、近年では imiquimod の使用報告が増加している。imiquimod は Toll-like receptor 7 に作用して、ウイルスおよび腫瘍に対する自然免疫および細胞性免疫反応を増強すると考えられている。手術療法が行えない症例に対する低侵襲治療として外来でも治療可能であり、in situ 例では奏効率も 82.6~100% と高い^{45, 46)}。一方で再発率が高く、真皮以下への浸潤例に対しては効果が期待しづらいことに注意が必要である。また手術療法より低侵襲

であるが、発赤や疼痛などの局所症状だけでなく、頭痛や倦怠感などの全身症状を生じうることに注意しなければならない。さらに本邦では保険適用がないことや、本症への具体的な使用方法（用法・用量）が確立されていないことなど臨床に用いる際の注意点がある。詳細は本ガイドラインのCQ3（根治切除可能だが手術療法が行えない症例の原発巣に対して以下の治療法は勧められるか？ 2. Imiquimod 外用療法は勧められるか？）を参照されたい。

その他、外用化学療法として5-FU, bleomycin があるが、治療効果に関する検討はみられず、現在本邦では一般的に行われていない。

(3) 光線力学的療法

光線力学的療法（photodynamic therapy : PDT）は光感受性物質を腫瘍細胞に取り込ませ、レーザー光を照射することで腫瘍細胞のみを選択的に破壊する治療法である。通常光感受性物質は静注するが、乳房外パジェット病の場合は外用で取り込ませることが可能であり、外用でのPDTの有効性が報告されている⁴⁷⁾。PDTに関する研究はほとんどが症例報告と後ろ向き研究のみであるが、最近のシステマティックレビューによると、211病変を含む177例で完全奏効率が59.7%であった⁴⁸⁾。一方で263例の症例集積で、再発率が34.2%とも報告されている⁴⁹⁾。有害事象は軽度かつ一過性で、主に局所の痒痒と紅斑、光線過敏、疼痛が報告されている。1件の前向き観察研究では重篤な有害事象はみられなかったが、75%（12/16例）に麻酔を必要とする疼痛が生じた⁴⁹⁾。機器が普及していないことや保険適用外であるといった問題もあり、行われる施設は限定的である。

3.5 放射線療法

(1) はじめに

放射線療法は、臓器の機能と形態を温存しながら治療することができ、手術療法と比して侵襲が少ないという特徴があり、がん治療において根治から緩和まで様々な目的で用いられる。乳房外パジェット病は診断時の年齢が高齢であることが多く、排尿・排便機能に関わる陰部や肛門周囲に好発するため、手術療法が適さない場合などの治療としてX線や電子線を用いた放射線療法が選択されることがある。本疾患に対する放射線療法について前向き研究の報告はなく、後ろ向き研究およびそのシステマティックレビューに限られるが、本章ではこれらのエビデンスに基づく放射線療

法の有用性と診療の際に注意すべき点について言及する。

(2) 原発巣に対する放射線療法

転移のない乳房外パジェット病では、原発巣の根治切除を目指す手術療法が第一選択となる。一方、併存症やPS低下など本疾患以外の理由から全身麻酔や手術療法のリスクの点で手術を勧められない場合や、機能温存などの観点から手術療法が行えない場合に、根治的放射線療法が選択されることがある。近年欧米から報告されている診療ガイドライン (Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Extramammary Paget's Disease) の放射線療法に関する章 (Radiotherapy) において、「手術が勧められない、あるいは実行不可能な症例において、根治を目的とした放射線療法が適応となることがある (grade B; category 2A)」とし、病変の肉眼的辺縁から 3.5 cm マージンをつけた照射を提案している¹⁹⁾。照射量を明確に決定するエビデンスは乏しいが、少なくとも総線量 60 Gy (1.8~2 Gy/回) 照射することが望ましいとする論文が多く^{50,51)}、放射線治療医と照射法・照射量について十分協議し、再発のリスクを患者に説明した上で施行を考慮すべきものと考えられる。詳細は本ガイドラインの CQ3 (根治切除可能だが手術療法が行えない症例の原発巣に対して以下の治療法は勧められるか? 1. 放射線療法は勧められるか?) を参照されたい。

原発巣切除後に切除断端陽性あるいは近接の場合には、追加切除が行われるが、このような症例に追加切除なしに放射線照射を行った症例集積研究がある。総線量 40~61.2 Gy/20~34 分割照射によって、高い局所制御率および無再発生存期間が得られると報告している^{52,53)}。しかし、粘膜側の切除断端陽性の場合の照射法やその後の評価等について詳述している報告は乏しく、また、既報告には領域リンパ節への予防照射の併用例が含まれているものもあり^{52,53)}、診療に当てはめるにあたっては注意を要する。切除断端陽性・近接例への放射線療法はこれらを踏まえた上で、選択肢の一つとして挙げられる。

(3) 領域リンパ節に対する放射線療法

領域リンパ節転移に対して手術をせずに根治的照射のみを行うことについて、いくつかの症例集積研究があるものの、長期予後について詳述しているものは限られる^{50,54)}。8例の解析では、総線量で 45~61.2 Gy/25~34 分割照射し、照射後 2~9 カ月内に照射リンパ節の縮小ないし消失を認めたが、その後 4例は

7~17 カ月内に遠隔転移を生じたと報告している⁵⁴⁾。

リンパ節郭清後の術後放射線療法について、その主目的は、領域リンパ節群の局所制御であり、近年、その成績につき複数の後ろ向き研究の報告がある。一方で、領域リンパ節転移個数が重要な予後予測因子であるという報告に基づき^{37,38,41)}、複数個の領域リンパ節転移がある場合は、リンパ節郭清ではなく全身薬物療法が選択されることがある。しかし、このような症例に対し、リンパ節郭清+術後放射線療法群と全身薬物療法群間の予後について検証した前向き研究はなく、明確な推奨を提示することは困難である。進行期の全身薬物療法の治療体系が十分に確立されていない現状も踏まえ、リンパ節転移の段階でいかに病勢進行を制御するかは重要であり、術後放射線療法の実施については個々の症例ごとに考慮すべきものと考えられる。本件に関する推奨とその詳細は本ガイドラインの CQ5 (領域リンパ節郭清後の放射線療法は勧められるか?) を参照されたい。

(4) 緩和的放射線療法

局所進行した原発巣や領域リンパ節転移、in-transit 転移からの出血や骨転移などに対する癌性疼痛に対し、これを軽減し患者の QOL を改善することを目的として緩和的放射線療法が検討される。本疾患における緩和的放射線療法についてまとまった報告は少ないものの⁵⁵⁾、一般的な照射法として、8 Gy 単回照射~30 Gy/10 分割程度の短期間の照射が行われる。

3.6 進行期治療

根治切除不能な進行期乳房外パジェット病に対する全身薬物療法に関して、本邦ではこれまで保険適用のある薬剤がなく、またランダム化比較試験もないため、症例集積研究や症例報告の成績を参考に治療方針を決定しているのが実情である。PSが良好な状態を維持しつつ、生存期間延長を目標とした全身薬物療法を個々の症例に応じて検討する必要がある。選択バイアス是否定できないものの、全身薬物療法が best supportive care (BSC) と比較して有意差はないものの OS が延長する傾向があったとする症例集積研究^{56,57)}や、全身薬物療法が BSC と比較して PFS が有意に延長する症例集積研究⁵⁸⁾がある。現在、全身薬物療法として (保険適用なし)、low dose FP (fluorouracil + cisplatin)⁵⁸⁾、docetaxel (DTX)⁵⁹⁾、S-1 + DTX⁶⁰⁾、PET (cisplatin + epirubicin + paclitaxel)⁶¹⁾、FECOM (fluorouracil + epirubicin + carboplatin + vincristine + mitomycin

C)⁶²⁾などの症例集積研究がある。その他、trastuzumab⁶³⁾やホルモン⁶⁴⁾療法などの症例報告がある。詳細は本ガイドラインのCQ6(根治切除不能な転移例に対して全身薬物療法は勧められるか?)を参照されたい。なお、全身薬物療法の一つである免疫療法として、第II相非盲検化多施設共同試験(NMSC-PD1(KCTR-D014))の結果に基づき「根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍」に対してnivolumabによる治療が2024年2月より保険適用となった。乳房外パジェット病は、101例におけるマイクロサテライト不

安定性(microsatellite instability: MSI)検査ではすべての症例でMSI-Highを示さず⁶⁵⁾、MSIの視点からは免疫療法が奏効しにくい性質を有する。一方で、exome sequencing解析では、13例中6例がhigh tumor mutational burden(TMB: ≥ 10 mutations/Mb)であったとの報告もあり⁶⁶⁾、TMBの視点からは免疫療法が奏効しやすい性質を有することになる。進行期乳房外パジェット病に対する免疫療法の有効性に関しては、今後多数例の解析による詳細な検討が必要である。

第3章 乳房外パジェット病診療ガイドライン クリニカルクエスチョン(CQ)と推奨

CQ1. 乳房外パジェット病に対しマッピング生検はルーチンに勧められるか?

| | | |
|----------------------------------|----------|-------------|
| 推奨文 | | |
| 原発巣の根治切除を行う場合、マッピング生検を行うことを提案する。 | | |
| 推奨の強さ | エビデンスの強さ | 合意率 |
| 2(実施することを提案) | D(とても弱い) | 100%(11/11) |

投票結果

| | | | | | |
|-----|------------------|------------------|-------------------|-------------------|----------|
| | 1. 「実施する」ことを推奨する | 2. 「実施する」ことを提案する | 3. 「実施しない」ことを提案する | 4. 「実施しない」ことを推奨する | 5. 推奨なし |
| CQ1 | | 100%(11/11) | | | |
| | | | | | 総投票数 11名 |

背景・目的

乳房外パジェット病は、病変の色調や粘膜への病変進展によって病変辺縁が不明瞭なことがあり、原発巣の範囲を判断する目的でマッピング生検が行われることがある。そのことが切除断端陽性率の低下や局所再発率の低減に繋がっているか否かは不明であり、その是非について明確にする必要がある。

科学的根拠

対象(P)を根治切除を目的とした乳房外パジェッ

ト病患者、介入(I)をマッピング生検で側方マージンを決定した群、対照(C)を肉眼所見で側方マージンを決定した群、アウトカム(O)を切除断端陽性率、無再発生存期間、局所再発率、生検後の合併症(出血・感染・神経障害など)と設定した。ランダム化比較試験は存在しなかった。症例集積研究5編(表3)をレビュー対象とした^{31,67-70)}。検索にあたっては2例以下の報告は症例報告として除外した。報告はいずれも少数例の単一施設からの報告で、男性の外陰部例のみが2

表3 乳房外パジェット病に対するマッピング生検について解析された論文一覧

| 報告者(文献番号) | 対象症例(非マッピング生検群) | | | 介入症例(マッピング生検群) | | |
|-------------------------------|-----------------|--------------|-------------|----------------|-------------|-------------|
| | 患者数 | 切除断端陽性率 | 局所再発率 | 患者数 | 切除断端陽性率 | 局所再発率 |
| Kaku-Ito Y, et al. 2018. (31) | 16 | 6.3%(1/16) | NA | 117 | 3.4%(4/117) | NA |
| Park SO, et al. 2017. (67) | 18 | 61.1%(11/18) | 50.0%(9/18) | 26 | 30.8%(8/26) | 11.5%(3/26) |
| Jung JH, et al. 2013. (68) | 11 | 57.1%(4/7) | 57.1%(4/7) | 12 | 50.0%(6/12) | 0%(0/12) |
| Kato T, et al. 2013. (69) | NA | NA | NA | 17 | 47.1%(8/17) | 5.9%(1/17) |
| 猪狩ら. 2021. (70) | NA | NA | 16.7%(1/6) | 54 | 5.6%(3/54) | 1.9%(1/54) |

NA: not applicable

編^{67,68}、腋窩など外陰部以外も含む報告が2編^{31,70}であった。根治切除時に術中凍結標本を併用した報告が1編⁶⁷、術中凍結標本併用群と未併用群が混在している報告が1編⁶⁸あった。マッピング生検の施行部位は肉眼的病変から0.5~4.0 cm、側方マージン設定についても1~3 cmと報告によってばらつきがあった。

切除断端陽性率については、症例集積研究5編(表3)^{31,67~70}を合算した切除断端陽性率は、マッピング生検で側方マージンを決定した群で12.8% (29/226例)、肉眼所見で側方マージンを決定した群で39.0% (16/41例)であり、マッピング生検で側方マージンを決定した群の方が切除断端陽性率は低かった。各報告の切除断端陽性率はマッピング生検施行群で3.4~50.0%、非施行群で6.3~61.1%とばらつきが多かった(表3)。マッピング生検で決定した側方マージンと肉眼所見で決定した側方マージンでの切除断端陽性率で統計学的に有意差を認めたのは1編⁶⁷で、他2編^{31,68}は有意差を認めなかった。

局所再発率については、症例集積研究4編(表3)^{67~70}を合算した局所再発率は、マッピング生検で側方マージンを決定した群で4.6% (5/109例)、肉眼所見で側方マージンを決定した群で45.2% (14/31)であり、マッピング生検施行群の方が局所再発率は低かった。各報告の局所再発率もマッピング生検施行群が1.9~11.5%、非施行群で16.7~57.1%とマッピング生検施行群の方が低い傾向だった(表3)。2編^{67,68}においてマッピング生検で側方マージンを決定した群と肉眼所見で側方マージンを決定した群を直接比較して局所再発率を検討され、1編⁶⁷のみで有意差を認めた。ただし、切除断端陽性であった場合の追加治療は統一されておらず、経過観察期間も一定でないことに留意する必要がある。

無再発生存期間と生検後の合併症については、検討した報告がなかった。

CQ1のアウトカムには含まれていないが、マッピング生検陽性率も臨床重要と考え、検討を行った報告が2編^{31,70}あったことから、以下に参考として記載する。

・皮膚側のマッピング生検：マッピング生検の施行や側方マージン設定について、病変辺縁が明瞭か不明瞭かに分けて検討された報告が2編あった^{31,70}。病変辺縁が明瞭な部位(辺縁明瞭部)ではマッピング生検での陽性率が1.6% (13/810例)³¹と1.2% (5/429例)⁷⁰、病変辺縁が不明瞭な部位(辺縁不明瞭部)ではマッピ

ング生検の陽性率が4.8% (8/165例)³¹と7.5% (17/226例)⁷⁰であった。両報告ともに辺縁明瞭部ではマッピング生検の陽性率が低い傾向であった。また、辺縁明瞭部ではマッピング生検の陽性率は、1編では側方マージン1 cm以下と2 cmでそれぞれ2.0%、1.8%³¹であったが、もう1編では1 cm以下で1.2%、1.5 cm以上で陽性となる例はなかった⁷⁰。辺縁不明瞭部では明瞭部と比較してマッピング生検の陽性率が高い傾向であるものの、1編では側方マージン2 cm以上で陽性になる部位はなく³¹、もう1編でも2 cm以上で陽性になったのは1例であった⁷⁰。以上の結果より、辺縁明瞭部では側方マージンの距離に関わりなくマッピング生検陽性率が非常に低く、側方マージン1 cmの設定でもマッピング生検の意義は薄く不要と考えられる。辺縁不明瞭部でもマッピング生検陽性率が低い側方マージン2 cmを設定すればマッピング生検は不要で、辺縁不明瞭部で2 cm未満の側方マージンを設定する際はマッピング生検を施行することが考察されている^{31,70}。

・粘膜側のマッピング生検：粘膜部のマッピング生検陽性率について記載された報告は2編あり^{31,70}、うち1編では切除断端陽性率についても記載されていた。1編では粘膜部はマッピング生検陽性率が全体で2.9% (6/210例)と比較的低いものの切除断端陽性率が52.8% (19/36例)と高かった³¹。一方、もう1編では粘膜部のマッピング生検陽性率は25%と高く、切除断端陽性率は不明であった⁷⁰。両報告より、粘膜部のマッピング生検が切除断端陽性率の低下に繋がったか否かはマッピング生検非施行例との比較がないことから適切に検討できない。マッピング生検陽性率よりも高い切除断端陽性率の上記報告³¹からも切除断端陰性を目的とすると効果は限定的であると考えられる一方で、病変の進展の確認を目的とするならば一定の意義はあるとしている。

解説

乳房外パジェット病に対して、側方マージンを決定する目的でマッピング生検を施行した場合、切除断端陽性率や局所再発率の低下は、統計学的な有意差を認めた報告と認めなかった報告の両方が存在していた。しかし、パネル会議では、切除断端陽性率、局所再発率はいずれもマッピング生検を施行した群で少ない傾向であったことが共有された。マッピング生検による合併症を検討できる報告はなく、益と害のバランスについて評価を行うことは困難であった。しかし、一般的にマッピング生検は低侵襲で実臨床でも広く行われ

ており、重篤な合併症の発生率は少ないと思われる。生検の施行部位が多くなると疼痛などの患者負担が大きくなるが、マッピング生検を施行した群で切除断端陽性率、局所再発率が低い傾向にあり、側方マージンを決定する目的でマッピング生検を施行することは有用な可能性があるとして議論された。マッピング生検に対する患者の価値観や意向を調査した報告はなかったが、患者会からは、マッピング生検の施行により根治切除が得られる可能性が高くなるのであれば施行を希望するという意向があった。以上の点を総合的に加味して、パネル会議では施行することを弱く推奨する投票結果となった。

ただし、いずれの報告も少数例で、特にマッピング生検を施行しなかった群が少数であり、加えて側方マージンやマッピング生検の部位などが一定ではない。病変辺縁が明瞭か・不明瞭かによるマッピング生検の意義や、粘膜部のマッピング生検の有用性など、検討すべき点もまだ残っている。このため、全例に一律にマッピング生検を施行すべきか否かについては、今後の更なる検討が必要である。

臨床に用いる際の注意点

・病変辺縁の明瞭さ：上述のように、病変辺縁が明瞭か不明瞭かでマッピング生検の陽性率が異なることが示されており、実臨床でも肉眼的な病変辺縁が明瞭な場合は、マッピング生検を省略して手術療法が行われることもあると考えられる。病変辺縁が不明瞭例のみにマッピング生検する群と明瞭・不明瞭に関わらず

文献検索式と文献選択

| | |
|--------|----------------------------------|
| タイトル | 乳房外パジェット病 |
| CQ1 | 乳房外パジェット病に対しマッピング生検はルーチンに勧められるか？ |
| データベース | PubMed, 医学中央雑誌 |

[PubMed]

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|--|------------|
| 1 | “Paget Disease, Extramammary/surgery” [Mesh] | 526 |
| 2 | (“Extra-Mammary Paget Disease” [TIAB] or “Extra-Mammary Paget’s Disease” [TIAB] or “Extramammary Paget Disease” [TIAB] or “Extramammary Paget’s Disease” [TIAB] or “Paget’s Disease, Extramammary” [TIAB] or “Vulvar Paget Disease” [TIAB] or “Vulvar Paget’s Disease” [TIAB]) | 1,701 |
| 3 | (surg* [TIAB] or excis* [TIAB] or resect* [TIAB]) | 2,672,878 |
| 4 | #2 and #3 | 612 |
| 5 | #1 or #4 | 908 |
| 6 | (“Biopsy” [Mesh] or biops* [TIAB]) | 628,514 |
| 7 | (mapping [TIAB] or margin [TW]) | 292,193 |
| 8 | #6 and #7 | 10,158 |
| 9 | (1996/01/01 [DP] : 2023/07/31 [DP]) and (English [LA] or Japanese [LA]) | 23,080,217 |
| 10 | #5 and #8 | 67 |
| 11 | #9 and #10 | 57 |

マッピング生検する群間で切除断端陽性率を比較した報告はない。しかし、実臨床において病変辺縁（明瞭・不明瞭）の状態によりマッピング生検を適用するか否かは、重視すべき点と考える。

・粘膜部のマッピング生検：粘膜部のマッピング生検が切除断端陽性率の低下につながるかは不明であるが、一般的に皮膚側の病変辺縁が明瞭な乳房外パジェット病であっても、粘膜側の肉眼的な病変辺縁を決定することは難しい。粘膜部のマッピング生検によって病変辺縁を決定する参考となり、結果として手術療法で切除断端陰性となる症例も一定数存在する。また、たとえ生検で陰性が確保できず病変の広範囲進展を確認するに留まっても、尿路変向術、造脛術、直腸切断術などの高侵襲手術にて断端陰性を確保するか、あるいは低侵襲な姑息切除に留めるか、患者と術式決定について議論する材料となることには意義がある。施行体制に施設差はあると推察されるが、術中迅速検査にて粘膜側切除断端を確認し、側方マージンを術中決定することも考慮すべきと考える。

今後の研究の可能性

前向き介入研究により、原発巣の手術療法を施行することを前提とした場合のマッピング生検の益と害を解明する必要がある。また既報告ではマッピング生検を施行した部位、マッピング生検適用の条件、側方マージンは報告により一貫していないため、これらの条件を揃えたサンプルサイズの大きい後ろ向き研究および前向き介入研究のいずれも必要であると考えられる。

[医学中央雑誌]

| # | 検索式 | 文献数 |
|----|--|-----------|
| 1 | (Paget 病-乳房外/TH or 乳房外パジェット病/AL) | 3,888 |
| 2 | (Paget 病-乳房外/TH or 乳房外 paget 病/AL) | 4,102 |
| 3 | (外陰部パジェット病/AL or 外陰部 paget 病/AL) (外陰部パジェット病/AL or 外陰部 paget 病/AL) | 441 |
| 4 | #1 or #2 or #3 | 4,267 |
| 5 | (マッピング/AL or mapping/AL) | 14,074 |
| 6 | (生検/TH or 生検/AL) | 246,049 |
| 7 | (生検/TH or biopsy/AL) | 128,253 |
| 8 | #6 or #7 | 248,062 |
| 9 | #5 and #8 | 473 |
| 10 | #4 and #9 | 55 |
| 11 | (DT = 1996 : 2023 and PT = 会議録除く) | 3,484,770 |
| 12 | #10 and #11 | 49 |

CQ2. 原発巣の真皮内浸潤が疑われる場合、センチネルリンパ節生検をルーチンで行うことは勧められるか？

| 推奨文 | | |
|---|-----------|---------------|
| 推奨文：原発巣の真皮内浸潤が疑われる場合、センチネルリンパ節生検を行うことを提案する。 | | |
| 推奨の強さ | エビデンスの確実性 | 合意率 |
| 2 (行うことを弱く推奨) | D (とても弱い) | 90.9% (10/11) |

投票結果

| | 1. 「実施する」ことを推奨する | 2. 「実施する」ことを提案する | 3. 「実施しない」ことを提案する | 4. 「実施しない」ことを推奨する | 5. 推奨なし |
|----------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------|
| CQ2 | 9.1% (1/11) | 90.9% (10/11) | | | |
| 総投票数：11名 | | | | | |

背景・目的

本疾患では、臨床的に潜在性のリンパ節転移の有無を明らかにするため、センチネルリンパ節生検が行われることがあるが、センチネルリンパ節生検の施行が予後改善につながるかどうかは不明である。したがって、疾患特異的生存期間や無再発生存期間、全生存期間を延長する効果があるのかどうか明らかにする必要がある。

科学的根拠

対象 (P) を真皮内浸潤が疑われる乳房外パジェット病、介入 (I) をセンチネルリンパ節生検施行、対照 (C) をセンチネルリンパ節生検未施行、アウトカム (O) を疾患特異的生存期間、無再発生存期間、転移陽性率、有害事象、全生存期間、quality of life (QOL) として検討した。乳房外パジェット病に対するセンチネルリンパ節生検について解析された文献について、国内・国外合わせて後ろ向き研究、症例集積研究の計13編^{37-39, 71-80})をレビュー対象とした(表4)。ランダム化比較試験が行われた研究はなかった。検索にあたっては2例以下の報告は症例報告として除外した。セン

チネルリンパ節施行例、未施行例に関する少数例の後ろ向き研究は1編⁷¹)あったものの、介入と対照に設定したセンチネルリンパ節生検施行の有無で直接アウトカムを比較した解析はなかった。生存解析が行われたものに関しては、センチネルリンパ節転移の有無でのアウトカムの比較であった。

原発巣で真皮内浸潤を認め、かつ腫大リンパ節のない症例に対してセンチネルリンパ節生検が行われた症例のみを集計したところ、8編^{38, 39, 71-76})で21.5% (56/261例)にセンチネルリンパ節の転移を認めた。アウトカムとして生存期間、死亡率について記載のあった文献は7編(後ろ向き研究4編^{37, 38, 73, 77}), 前向き研究3編^{39, 74, 79})あり、無再発生存期間、再発率について記載のあった文献は6編(後ろ向き研究4編^{38, 71, 72, 76}), 前向き研究2編^{74, 79})あった。また、センチネルリンパ節転移陽性例のうち多くの症例で逐次的な領域リンパ節郭清が行われていた。以下にセンチネルリンパ節転移陰性群および陽性群の2群間における比較データを示す。

全生存期間については、Fujisawa らの報告³⁸)では両群間に有意差が認められなかったが、Ogata らの報

表 4 乳房外パジェット病に対するセンチネルリンパ節生検について解析された論文一覧

| 報告者 (文献番号) | 患者数 | 同定法 | センチネルリンパ節 転移陰性 | | | センチネルリンパ節転移陽性 | | | | 無再発 生存 期間 | 全生存 期間 | 備考 |
|-------------------------------------|-----|-------------------------|-------------------|-------|-----|---------------|----------------------|--------|-----|-----------------|-----------|------------------------|
| | | | 患者数 | 再発率 | 死亡率 | 患者数 | 逐次的領域 リンパ節 郭清例 | 再発率 | 死亡率 | | | |
| Fujisawa Y, et al. 2015. (38) | 107 | RI, 色素法 | 91 | 11% | NA | 16 | 13 | 13% | NA | 有意差 なし | 有意差 なし | |
| Maeda T, et al. 2023. (72) | 85 | RI, ICG, 色素法から 2法 | 59 | 1.69% | NA | 26 | 18 | 38.50% | NA | 有意差 あり | NA | 転移陰性で 無再発生存 期間延長 |
| 神吉ら. 2009. (71) | 17 | RI, 色素法 | 16 | 0% | NA | 1 | 1 | 0% | NA | NA | NA | |
| 水本ら. 2009. (76) | 9 | RI, ICG | 8 | 0% | NA | 1 | 1 | 0% | NA | NA | NA | |
| Nakamura Y, et al. 2012. (78) | 27 | RI, 色素法 | 17 | 6% | NA | 10 | 7 | 60% | 40% | NA | NA | |
| Kusatake K, et al. 2015. (74) | 18 | RI, ICG もしくは 色素法 | 15 | 0% | 0% | 3 | 2 | 0% | 0% | NA | NA | |
| Ogata D, et al. 2016. (73) | 59 | RI, 色素法 | 49 | NA | 0% | 10 | 9 | NA | 40% | NA | 有意差 あり | 転移陰性で 全生存期間 延長 |
| 吉野ら. 2006. (37) | 15 | 未記載 | 10 | NA | 0% | 5 | 5 | NA | 20% | NA | NA | |
| 清原ら. 2005. (77) | 25 | RI, 色素法 | 19 | NA | 0% | 5 | 5 | NA | 80% | NA | NA | |
| Hatta N, et al. 2004. (39) | 13 | RI, 色素法 | 9 | NA | 0% | 4 | 3 | NA | 25% | NA | NA | |
| Fujiwara M, et al. 2017. (75) | 15 | ICG | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | |
| 黒岡ら. 2012. (79) | 20 | 未記載 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | |
| 川村ら. 2011. (80) | 14 | RI, 色素法 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | |

RI: ラジオアイソトープ法, ICG: インドシアニングリーン (蛍光法), NA: not applicable

告⁷³⁾では転移陰性群で有意 ($P < 0.005$) に全生存期間が延長した。なお、参考値であるが各報告^{37~39, 73, 74, 77, 78)}を集計した死亡率をまとめると、センチネルリンパ節転移陰性群は0% (0/210例)、陽性群は26.4% (14/53例)であり、転移陽性群で死亡率が高いことが推定された。

無再発生存期間については、Fujisawaらの報告³⁸⁾ではセンチネルリンパ節転移陰性群および陽性群の間に有意差を認めなかったが、Maedaらの報告⁷²⁾では陰性群で有意 ($P < 0.001$) に無再発生存期間が延長した。参考値として各報告^{38, 71, 72, 74, 76, 78)}を集計した再発率をまとめると、センチネルリンパ節転移陰性群は5.8% (12/206例)、陽性群は31.6% (18/57例, 1例の他病死含む)であり、転移陽性群で再発率が高いことが推定された。

合併症に関しては3編^{39, 73, 78)}のみに記載があり、その中でHattaらの報告³⁹⁾で漿液腫が1件のみ報告された

が、経過観察で改善していた。他2編では明らかな合併症はなかったと言及されていたが、観察期間や評価方法の記載がなく、エビデンスとしては弱いと思われる。

疾患特異的生存期間やQOLについて言及された論文は認めなかった。

解説

本CQについては、I (介入) をセンチネルリンパ節生検施行, C (対照) を未試行として設定したが、それらを直接比較した論文はなかったため、センチネルリンパ節生検施行が予後を改善するか否かは不明である。Maedaらの報告⁷²⁾では、センチネルリンパ節転移陽性群の中でも腫瘍が2 mm以上を占める転移は、2 mm未満の転移よりも無再発生存期間が有意に短縮していた ($P < 0.047$)。また、吉野ら³⁷⁾の95例の報告では、領域リンパ節転移個数が2個以上陽性の症例で5年生存率が低下するとされており、黒岡ら⁷⁹⁾の23例

の報告ではリンパ節転移個数3個以上の場合に5年生存率が低下するとされている。パネル会議ではこれらの報告を踏まえ、できるだけ少ない転移個数の早期のうちに領域リンパ節転移を検出することは予後の改善につながる可能性はあることが議論された。ただし、今回抽出したセンチネルリンパ節生検に関する論文はそのすべてが本邦からのものであり、欧米から報告されている診療ガイドライン (Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Extramammary Paget's Disease) のセンチネルリンパ節生検に関する章 (Clinical presentation and workup for EMPD) では、センチネルリンパ節生検の施行は推奨されていない¹⁹⁾。Karamらの報告²¹⁾では、1973~2007年の米国の the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program database に登録された、真皮内浸潤のある乳房外パジェット病患者1,439例の解析では、5年疾患特異生存率はリンパ節転移なし群で94.9%、リンパ節転移群で84.9%、遠隔転移群で52.5%と、本邦における5年生存率の報告 (病期 IIIa 90%、病期 IIIb 40%、病期 IV 7%)²⁹⁾と比較すると予後が良好であることが示されている。そのため米国のコホートでは、センチネルリンパ節生検による臨床的に潜在性のリンパ節転移の発見及び早期治療介入が必ずしも予後を寄与しない可能性が示唆される。

対して本邦では、センチネルリンパ節転移陽性の乳房外パジェット病はセンチネル転移陰性例と比較すれば高い再発率や死亡率が示唆されるものの、前述の通りセンチネルリンパ節生検により転移個数の少ない早期に領域リンパ節転移を検出することが予後の改善に

文献検索式と文献選択

| | |
|--------|--|
| タイトル | 乳房外パジェット病 |
| CQ2 | 原発巣の真皮内浸潤が疑われる場合、センチネルリンパ節生検をルーチンで行うことは勧められるか？ |
| データベース | PubMed, 医学中央雑誌 |

[PubMed]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|--|------------|
| 1 | ("Paget Disease, Extramammary" [Mesh] or "Extra-Mammary Paget Disease" [TIAB] or "Extra-Mammary Paget's Disease" [TIAB] or "Extramammary Paget Disease" [TIAB] or "Extramammary Paget's Disease" [TIAB] or "Paget's Disease, Extramammary" [TIAB] or "Vulvar Paget Disease" [TIAB] or "Vulvar Paget's Disease" [TIAB]) | 2,454 |
| 2 | ("Sentinel Lymph Node Biopsy" [Mesh] or "sentinel lymph node biopsy" [TIAB] or (("Sentinel Lymph Node" [Mesh] or "sentinel lymph node" [TIAB]) and ("Biopsy" [Mesh] or biops* [TIAB]))) | 16,324 |
| 3 | #1 and #2 | 37 |
| 4 | (1996/01/01 [DP] : 2023/07/31 [DP]) and (English [LA] or Japanese [LA]) | 23,089,230 |
| 5 | #3 and #4 | 35 |

つながる可能性も否定はできず、患者会からも施行を希望する患者の方が多いだろうとの意見があった。センチネルリンパ節生検に伴う合併症について論じられた文献は乏しく、益と害のバランスについて評価を行うことは困難であったが、保険収載された手技であり、患者がセンチネルリンパ節生検を受ける権利があることも加味し、パネル会議では施行することを弱く推奨する投票結果となった。

臨床に用いる際の注意点

センチネルリンパ節の同定法についてはラジオアイソトープ法に加えて、ICG 蛍光法か色素法のいずれかを併用している報告が多かったため、過去の報告通りの成績を見込むのであれば、センチネルリンパ節生検を報告と同様の手技で行う必要がある。一方でトレーサーの注入部位については各報告で一貫性がなく、病変辺縁全てに注入する、結節・潰瘍の周囲のみに注入する、注入部位の記載なし、など、報告により様々である³⁸⁾。このような異なる注入法 (トレーサー注入部位、注入量、注入箇所の数) におけるセンチネルリンパ節同定率や偽陽性、偽陰性の差などにつき、さらなる検証が必要である。

今後の研究の可能性

真皮内浸潤が疑われ、かつ画像検査で明らかなリンパ節転移のない乳房外パジェット病を対象とした前向き介入研究の実施が望まれるが、希少がんでもあり実現は困難と思われる。センチネルリンパ節生検を導入している施設と導入していない施設の両者を含めた全国規模での前向きレジストリ研究を行い、それぞれの生存期間を比較・検証することが望ましい。

[医学中央雑誌]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|--|-----------|
| 1 | ((Paget 病-乳房外/TH or 乳房外パジェット病/AL) or (Paget 病-乳房外/TH or 乳房外 paget 病/AL) or (外陰部パジェット病/AL or 外陰部 paget 病/AL)) | 4,267 |
| 2 | ((センチネルリンパ節生検/TH or センチネルリンパ節生検/AL) or ((センチネルリンパ節/TH or センチネルリンパ節/AL) and (生検/TH or 生検/AL))) | 8,991 |
| 3 | #1 and #2 | 184 |
| 4 | (DT=1996 : 2023 and PT=会議録除く) | 3,488,343 |
| 5 | #3 and #4 | 72 |

CQ3. 根治切除可能だが手術療法が行えない症例の原発巣に対して以下の治療法は勧められるか？

1. 放射線療法は勧められるか？

| 推奨文 | | |
|--|-----------|---------------|
| 根治切除可能だが手術療法が行えない症例の原発巣に対して、放射線療法を行うことを提案する。 | | |
| 推奨の強さ | エビデンスの確実性 | 合意率 |
| 2 (行うことを弱く推奨) | D (とても弱い) | 90.9% (10/11) |

投票結果

| | 1. 「実施する」ことを推奨する | 2. 「実施する」ことを提案する | 3. 「実施しない」ことを提案する | 4. 「実施しない」ことを推奨する | 5. 推奨なし |
|-------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|----------|
| CQ3-1 | 9.1% (1/11) | 90.9% (10/11) | | | |
| | | | | | 総投票数 11名 |

2. Imiquimod 外用療法は勧められるか？

| 推奨文 | | |
|--|-----------|--------------|
| in situ 例の原発巣に対して、imiquimod 外用療法（保険適用外）を行うことを提案する。 | | |
| 推奨の強さ | エビデンスの強さ | 合意率 |
| 2 (行うことを弱く推奨) | D (とても弱い) | 63.6% (7/11) |

投票結果

| | 1. 「実施する」ことを推奨する | 2. 「実施する」ことを提案する | 3. 「実施しない」ことを提案する | 4. 「実施しない」ことを推奨する | 5. 推奨なし |
|-------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------|
| CQ3-2 | | 63.6% (7/11) | 18.2% (2/11) | | 18.2% (2/11) |
| | | | | | 総投票数 11名 |

背景・目的

乳房外パジェット病は高齢者に好発するため、手術療法が行えない状況として、併存症や performance status 低下等の本疾患以外の理由や、通院や介護といった社会的不適応、整容的、機能障害を理由に手術療法を患者が希望しないことなどが考えられる。転移がなく、根治切除可能な乳房外パジェット病に対して、手術療法に替わる有望な治療として imiquimod 外用療法や放射線療法などが選択肢となりうる。いずれも手術療法との比較試験は実施されておらず、多くは後ろ向き研究の報告であるが、その有用性および使用にあたって注意すべき点が明確になれば、代替治療の選択肢のひとつとして大きな助けになることが期待される。

科学的根拠

1. 放射線療法

対象 (P) を根治切除可能な乳房外パジェット病、介入 (I) を放射線療法、対照 (C) を無治療・無介入、手術療法、アウトカム (O) を局所制御率、無増悪生存期間、無再発生存期間、有害事象、quality of life (QOL) と設定した。本 CQ に関連した、転移がなく原発巣に初期治療として放射線療法を実施した報告を検索した結果、手術療法との比較試験などの前向き介入研究、前向きコホート研究の報告もなく、放射線療法単群の後ろ向き研究 3 編（本邦 2 編、スイス 1 編）をレビュー対象とした⁸²⁻⁸⁴。検索にあたっては 2 例以下の報告は症例報告として除外した。なお、レビュー対象論文の検索において、局所制御率、無増悪生存期

間、無再発生存期間の評価が困難であることが判明した。そのため局所制御率の代理アウトカムとして臨床的または病理組織学的奏効率を、無増悪生存期間、無再発生存期間の代理アウトカムとして完全奏効後の再発率を評価する方針とした。前述の3編の定性的システマティックレビューでは、転移例や再発例、術後放射線療法施行例を除外した介入に該当する症例数は15例であった⁸²⁻⁸⁴。対照に該当する症例はなく、介入と対照との比較はできなかった。

臨床的奏効率については、前述の15例はX線または電子線36~70.2 Gy (中央値 60 Gy) で治療されており照射方法は一貫していないものの、奏効率は100% (完全奏効15例、部分奏効0例) であった。12例が9カ月以内に完全奏効し、3例は時期不明であった。

完全奏効後の再発率については、観察期間6~144カ月 (中央値 30 カ月) において26.7% (4/15例) であり、再発時期は1例が12カ月後、1例が14カ月後、2例は不明であった。

有害事象発生率は73.3% (11/15例) で、2編中^{83,84}の8例についてはgradeが不明だが主に放射線皮膚炎であり、いずれも外用療法 (外用薬の詳細不明) で対応可能であった。

病理組織学的奏効率とQOLの評価を行った文献はなかった。

2. Imiquimod 外用療法

対象 (P) を根治切除可能な乳房外パジェット病、介入 (I) を imiquimod 外用療法、対照 (C) を無治療・無介入、手術療法、アウトカム (O) を局所制御率、無増悪生存期間の延長、無再発生存期間の延長、有害事象、quality of life (QOL) として検討した。本CQに関連した、転移がなく原発巣の初期治療として imiquimod 外用療法を実施した報告を検索した結果、前向き介入単群試験2編 (本邦、オランダ)、症例集積研究1編 (韓国)、後ろ向き研究3編 (イタリア、シンガポール、イギリス)、計6編をレビュー対象とした^{45, 46, 85-88}。検索にあたっては2例以下の報告は症例報告として除外した。なお、放射線療法と同様にレビュー対象論文の検索において、局所制御率、無増悪生存期間、無再発生存期間の評価が困難であることが判明した。そのため局所制御率の代理アウトカムとして臨床的または病理組織学的奏効率を、無増悪生存期間、無再発生存期間の代理アウトカムとして完全奏効後の再発率を評価した。最初に前向き介入単群試験におけるアウトカムにつき下記に示す。

臨床的または病理組織学的奏効率については、前向き介入単群試験2編のうち1編は in situ 例を対象とした本邦単施設試験⁴⁶で、imiquimod を週3回、16週外用し1カ月後に効果判定を行っており、全9例 (初発例5例と再発例4例) で奏効率は100% (完全奏効5例、部分奏効4例) であった。もう1編は女性外陰部の in situ 例を対象としたオランダの多施設共同試験⁴⁵で、imiquimod を週3回、16週外用し12週後に効果判定を行っており、全23例 (初発例19例、再発例4例) で奏効率82.6% (完全奏効12例、部分奏効7例) であった。

完全奏効後の再発率については、本邦単施設試験⁴⁶では完全奏効5例中3例が再発し再発率は60%、オランダの多施設共同試験⁴⁵では完全奏効12例中8例が再発し再発率は66.7%であり、1年以内に2例が再発し、14~41カ月 (中央値 31 カ月) の観察期間で6例が再発した。

有害事象発生率については、オランダの多施設共同試験⁴⁵では倦怠感が約70%、患部の痛みが約70%、頭痛が約40%であった。

QOLについては、オランダの多施設共同試験⁴⁵で評価の指標となるEQ-5D-5L index は治療前に比べ治療中と治療後で有意差はなく (具体的な数値の記載なし)、Female Sexual Distress Scale では性的健康への影響はみられなかった (具体的な数値の記載なし)。

次に、後ろ向き研究を含む6編 (全て imiquimod 外用療法単群) の定性的システマティックレビューでは、該当症例数は72~74例であった^{45, 46, 85-88}。少数の転移例や再発例を除外できず、レビュー結果の症例数に幅がある。対照に該当する症例はなく、介入と対照との比較はできなかった。以下にアウトカムを示す。

臨床的または病理組織学的奏効率については、5編の集計で53.8~56% (28/52~28/50例) であった^{45, 46, 86-88}。

完全奏効後の再発率については5編の集計で33.3~36.4% (11/33~12/33例) であり、再発時期は9~41カ月 (中央値不明) であった^{45, 46, 85, 87, 88}。

有害事象発生率は3編の集計で53.8% (7/13例) であった。Gradeは不明だが、紅斑 (5例)、刺激感 (3例) が多く、いずれも一時休薬や外用療法で対応可能であった^{46, 87, 88}。

解説

1. 放射線療法

転移のない乳房外パジェット病に対する根治的放射線療法についてのエビデンスは、後ろ向き研究と定性

的システマティックレビューに限られ、対照との比較はできなかった。一方でパネル会議では、定性的システマティックレビューにおける完全奏効率は高く、完全奏効後の再発率も観察期間が不十分であるが26.7%と比較的低く、有害事象も外用療法で対応可能であることを考えると、対照である無治療・無介入では局所制御は不可能であることから、益と害のバランスにおいて利益が上回ると考えた。エビデンスの確実性が弱いことを考慮し、根治切除可能だが手術療法が行えない症例の原発巣に対して、放射線療法を施行することを弱く推奨するとの投票結果に至った。

2. Imiquimod 外用療法

前向き介入研究2編、および症例集積研究1編と後ろ向き研究3編も加えたシステマティックレビューを行ったが、放射線療法と同様に対照との比較はできなかった。アウトカムの解釈で考慮すべき点としては、6編のうち3編がin situ例、2編がin situあるいは真皮内浸潤例を対象とし、1編は転移例が含まれていた。さらに5編は再発例が含まれており、背景因子に非一貫性があった。またimiquimodの用法・用量についても週3回、週2回、隔日と外用回数が異なり、かつ治療期間も8~72週と幅があった。

前向き介入研究2編は対象をin situ例としており、奏効率は高かった一方で完全奏効後の再発率も60~66.7%と高く、効果が一時的であることが示唆された。有害事象に関しては、紅斑、刺激感などの局所症状のみであったが、今回のレビュー対象外の論文では局所症状に加えて無気力やインフルエンザ様症状などの全身症状に伴う治療中止例が8.9% (7/78例) みられた^{45, 85)}ことから、局所症状だけでなく全身症状としての有害事象に対する配慮が必要と考えられた。さらに本邦では乳房外パジェット病に対するimiquimod外用療法は保険適用外である。

パネル会議では、完全奏効後の再発率が高いこと、全身性の有害事象も生じること、imiquimodが保険適用外であること、数字上は放射線療法より奏効率が低く完全奏効後の再発率が高いこと、を踏まえるとimiquimod外用療法に否定的な意見があった。一方で、対照である無治療・無介入では局所制御は不可能であり、imiquimod外用療法は手術だけでなく放射線療法も施行できないADLの低い患者（認知症や体位保持に問題のある患者など）に対する治療選択肢としては一定の意義があるとの意見があった。益と害のバランスについて十分な評価は難しく、個々の症例で判断が

必要と考えた。さらに患者会より、外用療法は施行が簡便であることから患者間で本疾患に対する外用療法への強い要望があることが判明した。これらの議論を踏まえた上で投票を行ったところ、imiquimod外用療法を行うことを提案する（弱く推奨する）投票結果となった。

臨床に用いる際の注意点

1. 放射線療法

根治的放射線療法を行う場合には、体位を保持する程度のADLが確保されている必要があり、一定期間の通院、もしくは（連日の通院が困難な場合などは）入院を要する。照射線量について、採択した文献により差があるものの、通常のがん治療の根治的放射線療法は、1回あたり1.8~2 Gyの照射を1日1回、週5回行い、約1カ月半かけて総線量60~70 Gyを照射することを鑑みると、少なくとも60 Gyの総照射線量が望ましいと考えられる。照射範囲について、検討した文献ではいずれも病変辺縁から2 cm以上のマージンをとった範囲に照射されていたが、照射範囲の多寡と奏効率、再発率との関連は検討されていない。乳房外パジェット病は病変辺縁が不明瞭なことが多いため、照射範囲に関する放射線治療医との協議は重要である。検討した文献で重篤な有害事象はないものの、安全性について詳細な記載は乏しかった。パネル会議では、放射線療法による皮膚炎やびらんが生じ、それに伴う苦痛が問題になりうるという意見があった。外用薬や鎮痛薬、入院加療など適切な対応が必要である。

2. Imiquimod 外用療法

本邦では乳房外パジェット病に対するimiquimod外用療法は保険適用外であるため、臨床研究や適用外使用の申請など適切な手続きが必要になる。imiquimodの具体的な用法・用量は報告ごとに異なり、最適な用法・用量は十分に検証されていない。前向き介入研究2編ではimiquimod外用療法が週3回16週間行われ、後ろ向き研究1編では、病変残存率は週3回外用群が週2回外用群より有意に低かった（オッズ比0.13, 95% confidence interval 0.03~0.68, P=0.016)⁸⁵⁾。そのため、現時点では週3回16週間の治療が妥当と考える。

外用の範囲は本邦の前向き介入研究においては病変辺縁から1~2 cmの範囲までであったが⁸⁶⁾、その他の文献では不明であり外用の範囲と奏効率や再発率の関係について検討されていない。パネル会議では、病変に適切に外用できない場合、imiquimodは再発率が高い可能性があることを指摘された。そのため外用を行

う患者本人や家族へ、外用の方法や範囲などにつき適切に指示・説明することも重要である。患部の痛み、灼熱感などの局所症状にはステロイドやリドカインなどの外用薬での対応が必要となる。頭痛、倦怠感などのインフルエンザ様症状に対しては解熱鎮痛薬の使用を考慮する。

今後の研究の可能性

手術療法など他の治療との比較試験としての前向き

介入研究の実施は希少がんのためサンプルサイズ確保の点で難しく、全国規模での前向きレジストリ研究により放射線療法、imiquimod 外用療法両者の治療効果を検証することが望ましい。パネル会議では患者会より本疾患に対する外用療法開発への強い要望があることがわかった。患者ニーズに応えるためにも、今後imiquimod 外用療法の治療効果の更なる検証が必要である。

文献検索式と文献選択

| | |
|--------|---|
| タイトル | 乳房外パジェット病 |
| CQ3-1 | 根治切除可能だが手術療法が行えない症例の原発巣に対して以下の治療法は勧められるか？ 1. 放射線療法は勧められるか？ |
| データベース | PubMed, 医学中央雑誌 |

[PubMed]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|--|------------|
| 1 | "Paget Disease, Extramammary" [Mesh] or "Extra-Mammary Paget Disease" [TIAB] or "Extra-Mammary Paget's Disease" [TIAB] or "Extramammary Paget Disease" [TIAB] or "Extramammary Paget's Disease" [TIAB] or "Paget's Disease, Extramammary" [TIAB] or "Vulvar Paget Disease" [TIAB] or "Vulvar Paget's Disease" [TIAB] | 2,467 |
| 2 | "Radiotherapy" [Mesh] or "radiotherapy" [Subheading] or radiotherapy [TIAB] or radiation therapy [TIAB] or radiation treatment [TIAB] | 448,634 |
| 3 | (1996/01/01 [DP] : 2023/07/31 [DP]) and (English [LA] or Japanese [LA]) | 23,119,266 |
| 4 | #1 and #2 and #3 | 150 |

[医学中央雑誌]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|------------------------------------|-----------|
| 1 | (Paget 病-乳房外/TH or 乳房外パジェット病/AL) | 3,913 |
| 2 | (Paget 病-乳房外/TH or 乳房外 paget 病/AL) | 4,136 |
| 3 | (外陰部パジェット病/AL or 外陰部 paget 病/AL) | 441 |
| 4 | #1 or #2 or #3 | 4,282 |
| 5 | (放射線療法/TH or 放射線療法/AL) | 154,752 |
| 6 | (放射線療法/TH or 放射線治療/AL) | 149,076 |
| 7 | #5 or #6 | 168,766 |
| 8 | (DT=1996 : 2023 and PT = 会議録除く) | 3,506,246 |
| 9 | #4 and #7 and #8 | 147 |

| | |
|--------|--|
| タイトル | 乳房外パジェット病 |
| CQ3-2 | 根治切除可能だが手術療法が行えない症例の原発巣に対して以下の治療法は勧められるか？ 2. Imiquimod 外用療法は勧められるか？ |
| データベース | PubMed, 医学中央雑誌 |

[PubMed]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|--|------------|
| 1 | "Paget Disease, Extramammary" [Mesh] or "Extra-Mammary Paget Disease" [TIAB] or "Extra-Mammary Paget's Disease" [TIAB] or "Extramammary Paget Disease" [TIAB] or "Extramammary Paget's Disease" [TIAB] or "Paget's Disease, Extramammary" [TIAB] or "Vulvar Paget Disease" [TIAB] or "Vulvar Paget's Disease" [TIAB] | 2,467 |
| 2 | "Imiquimod" [Mesh] or imiquimod [TIAB] | 5,125 |
| 3 | (1996/01/01 [DP] : 2023/07/31 [DP]) and (English [LA] or Japanese [LA]) | 23,119,266 |
| 4 | #1 and #2 and #3 | 108 |

[医学中央雑誌]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|------------------------------------|-----------|
| 1 | (Paget 病-乳房外/TH or 乳房外パジェット病/AL) | 3,913 |
| 2 | (Paget 病-乳房外/TH or 乳房外 paget 病/AL) | 4,136 |
| 3 | (外陰部パジェット病/AL or 外陰部 paget 病/AL) | 441 |
| 4 | #1 or #2 or #3 | 4,282 |
| 5 | (Imiquimod/TH or イミキモド/AL) | 1,205 |
| 6 | (Imiquimod/TH or Imiquimod/AL) | 1,152 |
| 7 | #5 or #6 | 1,210 |
| 8 | (DT = 1996 : 2023 and PT = 会議録除く) | 3,506,246 |
| 9 | #4 and #7 and #8 | 37 |

CQ4. 骨盤内に及ぶ複数個の領域リンパ節転移が疑われる症例にリンパ節郭清は勧められるか？

| 推奨文 | | |
|--|-----------|----------------------|
| 骨盤内に及ぶ複数個の領域リンパ節転移が疑われる症例に対するリンパ節郭清の有効性は不明である。 | | |
| 推奨の強さ | エビデンスの確実性 | 合意率 |
| 推奨なし | D (とても弱い) | (2回目) : 100% (12/12) |

投票結果

| | 1. 「実施する」ことを推奨する | 2. 「実施する」ことを提案する | 3. 「実施しない」ことを提案する | 4. 「実施しない」ことを推奨する | 5. 推奨なし |
|-----------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|--------------------------|
| CQ4 (1回目) | | | | | 100% (12/12) 総投票数 12名 |
| CQ4 (2回目) | | | | | 100% (12/12) 総投票数 12名 |

背景・目的

乳房外パジェット病の領域リンパ節転移に対しては、リンパ節郭清が行われることが多いが、骨盤内に及ぶ複数個の領域リンパ節転移が疑われる症例にリンパ節郭清を行うことが予後改善につながるかどうかは不明である。全身薬物療法や放射線療法のみを行う場合に比べて全生存期間や疾患特異的生存期間、無再発生存期間を延長する効果があるのかどうかを明らかにする必要がある。

科学的根拠

対象 (P) を骨盤内に及ぶ複数個の領域リンパ節転移が疑われる乳房外パジェット病、介入 (I) を骨盤内リンパ節郭清、対照 (C) を全身薬物療法、放射線療法、アウトカム (O) を全生存期間、疾患特異的生存期間、無再発生存期間、有害事象、quality of life (QOL) と当初設定した。複数個の領域リンパ節転移が疑われる乳房外パジェット病に対するリンパ節郭清、その対照として全身薬物療法や放射線療法が行われて、それぞれの有効性について解析された文献について、日本語・英語、合わせて7編^{29, 44, 54, 79, 89, 90, 91)}の後ろ向き研究(表5)をレビューの対象とした。ランダム化比較試験が行われた研究は存在しなかった。検索にあたっては

2例以下の報告は症例報告として除外した。7編のレビュー対象の論文のうち、全生存期間については7編、無再発生存期間については3編^{54, 89, 90)}で記載があった。全身薬物療法、放射線療法においては無増悪生存期間をアウトカムに採用しており、無再発生存期間をアウトカムとして採用したリンパ節郭清との比較はできなかった。なお、レビュー対象とした論文は解析においてリンパ節転移が骨盤内に及ぶか否かの区別が行われていなかったため、本CQにおける対象 (P) を複数個の領域リンパ節転移が疑われる乳房外パジェット病、また、介入 (I) をリンパ節郭清と、当初の設定から一部変更した。

全生存期間については、リンパ節郭清の成績を示した論文7編のうち、3編では3個以上の領域リンパ節転移例は予後不良と報告されており^{44, 79, 89)}、1編では2個以上の領域リンパ節転移例は予後不良と報告されていた²⁹⁾。骨盤内に及ぶ領域リンパ節転移例にリンパ節郭清が行われた症例の全生存期間中央値は、3個以上の領域リンパ節転移例でそれぞれ約19カ月、約18カ月、22カ月^{44, 79, 89)}、2個以上の領域リンパ節転移例で約48カ月であった²⁹⁾。複数個の領域リンパ節転移に対して全身薬物療法や放射線療法が行われた報告は3編あ

表5 複数個の領域リンパ節転移を有する乳房外パジェット病に対するリンパ節郭清、全身薬物療法および放射線療法の効果について解析された論文一覧

| 報告者（文献番号） | 介入群 | | | | 対照群 | | | | 備考 |
|------------------------------|------|-----|----------------|-----------------|------|-----|----------------|-----------------|--------------|
| | 介入方法 | 患者数 | OS 中央値 (month) | RFS 中央値 (month) | 介入方法 | 患者数 | OS 中央値 (month) | PFS 中央値 (month) | |
| Tsutsui K, et al. 2020. (44) | LND | 16 | 約 19 | NA | | | | | 転移リンパ節 3 個以上 |
| Okumura M, et al. 2022. (89) | LND | 16 | 約 18 | 約 7~8 | | | | | 転移リンパ節 3 個以上 |
| 黒岡ら. 2012. (79) | LND | 11 | 22 | NA | | | | | 転移リンパ節 3 個以上 |
| Ohara K, et al. 2016. (29) | LND | 40 | 約 48 | NA | | | | | 転移リンパ節 2 個以上 |
| Kato M, et al. 2019. (90) | | | | | DTX | 14 | 20.7 | 11.6 | 複数のリンパ節転移 |
| Tsunoda K, et al. 2021. (91) | | | | | DTX | 3 | NR | NA | 複数のリンパ節転移 |
| Hata M, et al. 2014. (54) | | | | | RT | 8 | NR | NR | 複数のリンパ節転移 |

LND：リンパ節郭清，DTX：docetaxel，RT：放射線療法，OS：overall survival，RFS：recurrence free survival，PFS：progression free survival，NA：not applicable，NR：not reached

り、全身薬物療法（docetaxel：DTX）が行われた報告のうち、1編では全生存期間中央値が20.7カ月、1編は観察期間において全生存期間中央値は未到達であった^{90,91}。放射線療法が行われた1編の報告では、観察期間が6~42カ月（中央期：22カ月）と短いものの、対象の8例全てが観察期間において生存しており全生存期間中央値は未到達であった⁵⁴（表5）。いずれも少数例の後ろ向き症例集積研究であり、リンパ節郭清やその他の治療との有効性を直接比較したものは存在せず、患者背景にもばらつきがあった。

無再発生存期間については、3個以上の領域リンパ節転移例のうち、骨盤内に及ぶ領域リンパ節転移例に対してリンパ節郭清が行われた1編の報告では、5年無再発生存率が0%、推定される無再発生存期間中央値は7~8カ月であった⁸⁹（表5）。

無増悪生存期間をアウトカムとした全身薬物療法、放射線療法についての報告は2編あり^{54,90}、多発リンパ節転移例に全身薬物療法（DTX）が行われた報告では、無増悪生存期間中央値が11.6カ月⁹⁰、放射線療法が行われた報告では、無増悪生存期間中央値は17カ月であった⁵⁴（表5）。いずれも少数例の後ろ向き症例集積研究であり、手術療法とその他の治療との有効性を直接比較したものは存在せず、患者背景にもばらつきがあった。

疾患特異的生存期間、有害事象、QOLについては、システマティックレビューを行った論文では検討されおらず評価できなかった。

解説

骨盤内に及ぶ複数個のリンパ節転移を認める症例に対してリンパ節郭清を実施すべきかについて、全身薬物療法や放射線療法と比較して全生存期間や無再発生存期間、無増悪生存期間に着目した研究は今回のスクリーニングでは検索されなかった。リンパ節郭清が行われた症例、もしくは全身薬物療法、放射線療法が行われた症例における生存期間に関する記載や、再発の記載はあったものの、全て後ろ向き症例集積研究であり、かつリンパ節郭清と全身薬物療法や放射線療法を直接比較した報告はなく、パネル会議でもリンパ節郭清の有効性を判断することはできないとの投票結果となった。よって益と害のバランスについては、エビデンスに乏しく評価することはできなかった。なお、鼠径部に留まる複数個の領域リンパ節転移がある場合についても、リンパ節郭清が放射線療法や全身薬物療法の有効性を上回るエビデンスはないため、そのような症例への領域リンパ節郭清の有効性は判断できないと考えられる。

臨床に用いる際の注意点

複数個の領域リンパ節転移例に対するリンパ節郭清後に放射線療法を併用することで有意に全生存期間を延長したとする報告があり^{44,89}、術後放射線療法が予後を改善する可能性がある。ただしCQ5（領域リンパ節郭清後の放射線療法は勧められるか？）で後述する通り、エビデンスに乏しく臨床で用いる際には注意が必要である。詳細についてはCQ5を参照されたい。

今後の研究の可能性

骨盤内に及ぶ複数個の領域リンパ節転移が疑われる症例に対して、リンパ節郭清のみ、リンパ節郭清と他療法との併用、全身薬物療法や放射線療法が行われた場合の全生存期間や無再発生存期間を直接比較した前

向き介入研究が望まれるが、希少がんのため難しく、全国規模での前向きレジストリ研究によりそれぞれの治療効果を比較検証することが望ましい。その際には有害事象やQOLについても検証されることが望ましい。

文献検索式と文献選択

| | |
|--------|--|
| タイトル | 乳房外パジェット病 |
| CQ4 | 骨盤内に及ぶ複数個の領域リンパ節転移が疑われる症例にリンパ節郭清は勧められるか？ |
| データベース | PubMed, 医学中央雑誌 |

[PubMed]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|--|------------|
| 1 | “Paget Disease, Extramammary” [Mesh] or “Extra-Mammary Paget Disease” [TIAB] or “Extra-Mammary Paget’s Disease” [TIAB] or “Extramammary Paget Disease” [TIAB] or “Extramammary Paget’s Disease” [TIAB] or “Paget’s Disease, Extramammary” [TIAB] or “Vulvar Paget Disease” [TIAB] or “Vulvar Paget’s Disease” [TIAB] | 2,478 |
| 2 | (“Lymphatic Metastasis” [Mesh] or (lymph node [TIAB] and metasta* [TIAB])) or lymphatic metastasis [TIAB] or lymphatic metastases [TIAB]) and (“Lymph Node Excision” [Mesh] or lymph node excision [TIAB] or lymph node dissection [TIAB] or lymphadenectomy [TIAB] or (“Lymph Nodes” [Mesh] or lymph node [TIAB]) and (excision [TIAB] or dissection [TIAB])) | 40,420 |
| 3 | #1 and #2 | 89 |
| 4 | (1996/01/01 [DP] : 2023/07/31 [DP]) and (English [LA] or Japanese [LA]) | 23,408,945 |
| 5 | #3 and #4 | 73 |

[医学中央雑誌]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|---|-----------|
| 1 | ((Paget 病-乳房外/TH or 乳房外パジェット病/AL) or (Paget 病-乳房外/TH or 乳房外 paget 病/AL)) or (外陰部パジェット病/AL or 外陰部 paget 病/AL) | 4,286 |
| 2 | ((リンパ行性転移/TH or リンパ節転移/AL) or ((リンパ節/TH or リンパ節/AL) and (腫瘍転移/TH or 転移/AL))) and ((リンパ節切除/TH or リンパ節郭清/AL) or 骨盤内リンパ節郭清/AL) | 22,850 |
| 3 | #1 and #2 | 209 |
| 4 | DT = 1996 : 2023 and PT = 会議録除く | 3,512,520 |
| 5 | #3 and #4 | 131 |

CQ5. 領域リンパ節郭清後の放射線療法は勧められるか？

| | | |
|---|----------|---------------|
| 推奨文 | | |
| 3 個以上の領域リンパ節転移を認めた場合、術後放射線療法を行うことを提案する。 | | |
| 推奨の強さ | エビデンスの強さ | 合意率 |
| 2 (行うことを弱く推奨) | C (弱) | 90.9% (10/11) |

投票結果

| | 1. 「実施する」ことを推奨する | 2. 「実施する」ことを提案する | 3. 「実施しない」ことを提案する | 4. 「実施しない」ことを推奨する | 5. 推奨なし |
|-----|------------------|------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| CQ5 | | 90.9% (10/11) | 9.1% (1/11) | | |
| | | | | | 総投票数 11 名 |

背景・目的

領域リンパ節転移を有する乳房外パジェット病の治療としてリンパ節郭清が行われることがあるが、術後放射線療法の有用性については明確にされていない。

一般的に手術療法と放射線療法を併用する目的は、手術療法において検出困難な微視的な病巣の残存を制御することである。これまでの報告によると乳房外パジェット病において多発領域リンパ節転移例は一般的

に予後不良であり、このような症例において再発やさらなる転移を予防する目的での術後補助療法は確立されていない。リンパ節郭清後の術後放射線療法の照射法や有用性について明確になれば、臨床決断の大きな助けとなることが期待される。

科学的根拠

対象 (P) をリンパ節郭清後の乳房外パジェット病、介入 (I) を放射線療法、対照 (C) をリンパ節郭清後無治療・無介入、アウトカム (O) を無遠隔再発生存期間、無病生存期間、疾患特異的生存期間、全生存期間、有害事象、局所制御率、quality of life (QOL) と設定した。3 個以上の領域リンパ節転移を有する乳房外パジェット病術後の症例については、領域リンパ節郭清＋術後放射線療法（照射群）と領域リンパ節郭清＋無治療・無介入（対照群）の無遠隔再発生存期間、無病生存期間、全生存期間を比較した後ろ向き研究が同一施設から2編報告されており^{44,89)}、レビュー対象とした。ランダム化比較試験は存在しなかった。検索にあたっては2例以下の報告は症例報告として除外した。採用した2編では、リンパ節郭清については術前精査で転移があると判断された部位を郭清範囲としており、両側の領域リンパ節転移が疑われた場合は両側の領域リンパ節郭清が行われた。照射群は2編の合計で15例、対照群は32例であったが、この2編の論文で一部の症例に重複があった。術後放射線療法の照射範囲は、転移リンパ節の存在した領域より中枢側までであった。例えば鼠径リンパ節までの転移であれば照射範囲は鼠径から外腸骨・閉鎖リンパ節領域まで、外腸骨・閉鎖リンパ節までの転移であれば照射範囲は鼠径から総腸骨リンパ節領域までであった。放射線療法の線量分割は概ね50 Gy/25分割だったが、一部の症例では60 Gy/30分割⁸⁹⁾が用いられていた。背景因子として対照群でリンパ節郭清前に術前全身薬物療法が行われた症例もあり、照射範囲、照射線量が同一でないといったことも含めバイアスリスクを考慮する必要がある。術後放射線療法における前向き介入研究や、術後放射線療法と術後全身薬物療法などの他治療との比較を行った文献はなかった。

無遠隔再発生存期間については、採用した2編のうち1編で示されており、照射群で有意に延長していた（無遠隔再発生存期間中央値：78カ月 vs 15カ月、 $P=0.004$)⁸⁹⁾。

無病生存期間についても、1編で照射群が有意に延長していた（無病生存期間中央値：34カ月 vs 8カ月、

$P=0.001$)⁸⁹⁾。もう1編の報告でも追跡期間中央値67カ月での無病生存数は照射群2例、対照群0例⁴⁴⁾であった。

全生存期間については、2編ともに照射群が対照群より有意に延長していた（5年生存率：90% vs 0%、 $P=0.009$ ⁸⁹⁾、70% vs 0%、 $P=0.002$ ⁴⁴⁾）。

有害事象については1編で報告されており、放射線療法による有害事象発生率として、皮膚炎70%（grade1：40%、grade2：30%）、下痢60%（grade1：40%、grade2：20%）、尿道痛10%（grade1：10%）が示された。いずれも照射継続が困難となるような重篤な症状ではなかった⁸⁹⁾。

疾患特異的生存期間、局所制御率、QOLについては、採用した論文では検討されておらず評価できなかった。

解説

領域リンパ節郭清後の放射線療法の有用性についてのエビデンスは、後ろ向き研究2編に限られた。前述の定性的システマティックレビューの結果から、重篤な有害事象を生じることなく全生存期間や無病生存期間の延長が期待できる結果であった。一方で、パネル会議では、2編とも対象は3個以上の領域リンパ節転移を有した例での解析であり1～2個のリンパ節転移例での有効性は不明であること、サンプルサイズが少ないこと、前述の通り、対照群でリンパ節郭清前に術前全身薬物療法が行われた症例もあり介入 (I) と対照 (C) の患者背景が異なること、郭清範囲や放射線照射範囲、照射線量にばらつきがみられバイアスリスクがあり、エビデンス総体の確実性は弱いことが議論・認識された。さらに骨盤部の術後照射においては、実臨床ではしばしば下肢リンパ浮腫などの晩期有害事象が観察されるがこれらが記述された報告はなく、実施の際にはこれらの晩期有害事象を考慮する必要であることも指摘された。十分なエビデンスに乏しく、益と害のバランスについて評価することは困難であった。以上の議論を経て行った投票では、介入することを弱く推奨する投票結果に留まった。今後の検討が必要である。

臨床に用いる際の注意点

術後放射線療法を実施できるような医療体制が確立した地域である必要がある。また、照射技法として三次元原体照射 (3D-CRT：Three dimensional-conformal radiation therapy) のほか、正常臓器の線量低減が期待できる強度変調放射線療法 (IMRT：Intensity-

modulated radiation therapy) があるが、施設によっては IMRT を利用できないため、照射範囲や線量分割については放射線治療医と十分協議する必要がある。放射線療法は外来通院での治療が可能だが、総線量 50~60 Gy を 5~6 週間かけて連日治療することになるため、治療施設へのアクセスが悪い場合は患者の負担が大きくなる。さらに術後の ADL によっては入院での治療が必要となる。実臨床で乳房外パジェット病に放射線療法が適用されることは少なく、患者会からも患者にとって十分な情報がないという意見があった。

文献検索式と文献選択

| | |
|--------|--------------------------------------|
| タイトル | 乳房外パジェット病 |
| CQ5 | 領域リンパ節郭清後の放射線療法は勧められるか？ |
| データベース | PubMed, The Cochrane Library, 医学中央雑誌 |

[PubMed]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|---|------------|
| 1 | "Paget Disease, Extramammary" [Mesh] or "Extra-Mammary Paget Disease" [TIAB] or "Extra-Mammary Paget's Disease" [TIAB] or "Extramammary Paget Disease" [TIAB] or "Extramammary Paget's Disease" [TIAB] or "Paget's Disease, Extramammary" [TIAB] or "Vulvar Paget Disease" [TIAB] or "Vulvar Paget's Disease" [TIAB] | 2,449 |
| 2 | "Lymph Node Excision" [Mesh] or lymph node excision [TIAB] or lymph node dissection [TIAB] or lymphadenectomy [TIAB] or (("Lymph Nodes" [Mesh] or lymph node [TIAB]) and (excision [TIAB] or dissection [TIAB])) or ("Lymphatic Metastasis" [Mesh] or (lymph node [TIAB] and metasta* [TIAB]) or lymphatic metastasis [TIAB] or lymphatic metastases [TIAB]) | 190,360 |
| 3 | "Radiotherapy" [Mesh] or "radiotherapy" [Subheading] or radiotherapy [TIAB] or radiation therapy [TIAB] or radiation treatment [TIAB] | 444,987 |
| 4 | #1 and #2 and #3 | 47 |
| 5 | (1996/01/01 [DP] : 2023/07/31 [DP]) and (English [LA] or Japanese [LA]) | 23,080,217 |
| 6 | #4 and #5 | 39 |

[The Cochrane Library]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|--|-----|
| 1 | ((Extra-Mammary Paget Disease) or (Extra-Mammary Paget's Disease) or (Extramammary Paget Disease) or (Extramammary Paget's Disease) or (Paget's Disease, Extramammary) or (Vulvar Paget Disease) or (Vulvar Paget's Disease)) : ti, ab, kw | 16 |

[医学中央雑誌]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|--|---------|
| 1 | ((Paget 病-乳房外/TH or 乳房外パジェット病/AL) or (Paget 病-乳房外/TH or 乳房外 paget 病/AL)) or (外陰部パジェット病/AL or 外陰部 paget 病/AL) | 4,298 |
| 2 | ((リンパ節切除/TH or リンパ節郭清/AL) or (リンパ節/TH or リンパ節/AL) and ((リンパ節切除/TH or 郭清/AL) or 切除/AL)) | 90,022 |
| 3 | ((放射線療法/TH or 放射線治療/AL) or (放射線療法/TH or 放射線療法/AL)) | 169,661 |
| 4 | #1 and #2 and #3 | 78 |
| 5 | #4 and (DT = 1996 : 2023 and PT = 会議録除く) | 56 |

そのため、実施に当たっては対象を選び丁寧な説明が求められる。

今後の研究の可能性

今回システマティックレビューを行った 2 編は同一施設からの報告であり、多施設における有効性と有害事象についての集積と評価が必要である。前向き介入研究の実施は希少がんのため難しく、全国規模での前向きレジストリ研究によりそれぞれの治療効果を検証することが望ましい。

表6 根治切除不能な転移性乳房外パジェット病に対する全身薬物療法について解析された論文一覧

| 報告者 (文献番号) | 薬物療法 | 患者数 | 治療効果 | | | OS (month) | PFS (month) | AE | | | | | |
|---------------------------------|-----------------|-----|------|----|---------|----------------|----------------|-----------------|---------------|-------|----|------------------------------|---|
| | | | CR | PR | ORR (%) | median (range) | median (range) | Grade3以上 | hematological | other | | | |
| Nakamura Y, et al. 2020. (59) | weekly DTX | 14 | 0 | 5 | 35.7 | NR | (0.5 ~ 11) | 6.0 | 0 | 0 | 0 | | |
| Yoshino K, et al. 2016. (92) | monthly DTX | 13 | 0 | 7 | 58.3 | 16.6 | | 7.1 | 13 | 13 | 0 | | |
| Hashimoto H, et al. 2021. (56) | monthly DTX | 10 | 0 | 5 | 50 | 27.9 | | 6.2 | NA | NA | NA | | |
| Matsushita S, et al. 2021. (60) | S-1+DTX | 12 | 2 | 9 | 91.7 | (13.0 ~ 39.3) | 27.7 | (6.4 ~ 27.2) | 13.5 | 9 | 7 | 3 (diarrhea) | |
| Fukuda K, et al. 2020. (93) | S-1+DTX | 8 | 0 | 2 | 25 | (6.0 ~ 13.9) | 10.0 | (4.5 ~ 9.9) | 8.0 | 4 | 2 | 2 (anorexia) 1 (diarrhea) | |
| Kato H, et al. 2018. (57) | low dose FP | 17 | 0 | 4 | 50 | | 19.4 | | 6.3 | 0 | 0 | 0 | |
| Tokuda Y, et al. 2015. (58) | low dose FP | 22 | 0 | 10 | 58.8 | | (7 ~ 51) | 12 | NA | 2 | 2 | 0 | |
| Oashi K, et al. 2014. (62) | FECOM | 7 | 0 | 4 | 100 | | (7.7 ~ 17.3) | 9.4 | (2.6 ~ 7.9) | 6.5 | 3 | 3 | 0 |
| Hirai I, et al. 2019. (61) | PET | 5 | 0 | 4 | 80 | | (3.8 ~ 36.5+) | 20.1 | (0.5 ~ 10.4) | 8 | 4 | 4 | 0 |
| Sohn BS, et al. 2023. (94) | trastuzumab+PTX | 4 | 0 | 4 | 100 | | NR | (8.21 ~ 12.98+) | 10.7 | NA | NA | NA | |

DTX : docetaxel, S-1+DTX : S-1+docetaxel, FP : 5-fluorouracil+cisplatin, FECOM : 5-fluorouracil+epirubicin+carboplatin+vincristine+mitomycin C, PET : cisplatin+epirubicin+paclitaxel, PTX : paclitaxel, OS : 全生存期間, PFS : 無増悪生存期間, AE : 有害事象, CR : 完全奏効, PR : 部分奏効, ORR : 全奏効率, NR : not reached, NA : not applicable

CQ6. 根治切除不能な転移例に対して全身薬物療法は勧められるか？

| | | |
|---------------------------------|-----------|-----------------|
| 推奨文 | | |
| 根治切除不能な転移例に対して全身薬物療法を行うことを提案する。 | | |
| 推奨の強さ | エビデンスの強さ | 合意率 |
| 2 (行うことを弱く推奨) | D (とても弱い) | 100% (9/9) 棄権 2 |

投票結果

| | | | | | |
|-----|------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------|
| | 1. 「実施する」ことを推奨する | 2. 「実施する」ことを提案する | 3. 「実施しない」ことを提案する | 4. 「実施しない」ことを推奨する | 5. 推奨なし |
| CQ6 | | 100% (9/9) | | | |
| | | | | | 総投票数 9名 |

背景・目的

根治切除不能な転移例では全身薬物療法が主体に行われる。Docetaxel (DTX) を用いた化学療法が行われることが多いが、レジメンごとの比較研究や結果が公表された前向き介入研究はなく、詳細な有効性、安全性は不明であり、標準治療は未だに確立していない。

そこで、各全身薬物療法の有効性および安全性について検討を行い、治療の方向性を示すことを目的とする。

科学的根拠

対象 (P) を根治切除不能な転移を有する乳房外パジェット病、介入 (I) を全身薬物療法、対照 (C) を無治療・無介入、アウトカム (O) を奏効率、無増悪

生存期間, 全生存期間, 有害事象, quality of life (QOL) と設定した. 本邦で根治切除不能な転移を有する乳房外パジェット病に対して行われている化学療法 DTX, S-1+DTX, low dose FP (5-fluorouracil + cisplatin), FECOM (5-fluorouracil + epirubicin + carboplatin + vincristine + mitomycin C), PET (cisplatin + epirubicin + paclitaxel (PTX)), trastuzumab + PTX (すべて保険適用外), 免疫チェックポイント阻害薬, ホルモン療法 (保険適用外) について文献検索を行い, その有効性, 有害事象が検証されている 10 編^{56-62, 92-94}) を採用した (表 6). 介入研究や前向き観察研究はなく, いずれも後ろ向き研究であった. 検索にあたっては 2 例以下の報告は症例報告として除外した. Sohn ら⁹⁴) の報告以外はすべて本邦からの報告で, 薬物療法の内訳は S-1+DTX, DTX, low dose FP, FECOM, PET であった. Sohn ら⁹⁴) の報告ではプラチナ製剤ベース, タキサンベース, プラチナ製剤およびタキサン併用療法が実施されており, trastuzumab + PTX も含んでいた.

奏効率については, 10 編^{56-62, 92-94}) の集計 94 例で 59.6% (56/94 例) であった. 内訳は完全奏効 2.1% (2/94 例), 部分奏効 57.4% (54/94 例) であった. 薬物療法ごとの奏効率は, S-1+DTX^{60, 93}) で 65% (13/20 例), DTX^{56, 59, 92}) で 47.2% (17/36 例), low dose FP^{57, 58}) で 56% (14/25 例), FECOM⁶²) で 100% (4/4 例), PET⁶¹) で 80.0% (4/5 例), trastuzumab + PTX⁹⁴) で 100% (4/4 例) であった. なお, S-1+DTX^{60, 93}) のうち 1 編⁹³) は二次治療以降の症例に限定しており, 奏効率は 25% (2/8 例) であった (表 6).

全生存期間については, 10 編すべてで解析されており, 全生存期間中央値は 9.4~未到達であった (表 6). 1 年生存率は 3 編^{58, 61, 92}) の合計 22 例で評価可能で, 59.1% (13/22 例) であった. best supportive care (BSC) 群と全身薬物療法群を比較した後ろ向き研究^{56, 57}) では, 全身薬物療法群でそれぞれ全生存期間の延長傾向を認めしたが統計学的有意差はなかった (全生存期間中央値: 11.9 カ月 vs 27.9 カ月, $P=0.63$ ⁵⁶). 10.5 カ月 vs 19.4 カ月, $P=0.08$ ⁵⁷).

無増悪生存期間については, 9 編^{56, 57, 59-62, 92-94}) で解析されており, 無増悪生存期間中央値は 6.0~13.5 カ月であった. 薬物療法ごとの無増悪生存期間中央値は, S-1+DTX^{60, 93}) で 13.5 カ月, 8.0 カ月, DTX^{56, 59, 92}) で 6.2 カ月, 6.0 カ月, 7.1 カ月, low dose FP⁵⁷) で 6.3 カ月, FECOM⁶²) で 6.5 カ月, PET⁶¹) で 8.0 カ月, trastuzumab + PTX 療法⁹³) で 10.7 カ月であった (表 6). Hashimoto

ら⁵⁶) は BSC 群と比較して全身薬物療法群で無増悪生存期間が延長したと報告している (無増悪生存期間中央値: 3.1 カ月 vs 16.8 カ月, $P=0.012$).

有害事象については, 8 編^{57-62, 92, 93}) で解析されており, 8 編の集計 89 例で, grade3 以上の有害事象発生率は 39.3% (35/89 例) であった. うち 34.8% (31/89 例) が白血球減少といった血液学的有害事象で, 非血液学的有害事象は下痢 4.5% (4/89 例) および食思不振 2.2% (2/89 例) であった (表 6). 有害事象については, G-CSF 投与や投与量の減量により管理可能であった. 薬物療法ごとの grade3 以上の有害事象発生率は, S-1+DTX^{60, 93}) で 65% (13/20 例), DTX^{59, 92}) で 48.1% (13/27 例), low dose FP^{57, 58}) で 8% (2/25 例), FECOM⁶²) で 75% (3/4 例), PET⁶¹) で 80% (4/5 例) であった. なお, DTX 療法 2 編は monthly DTX 療法⁹²) で 100% (13/13 例), weekly DTX 療法⁵⁹) で 0% (0/14 例) であった (表 6).

QOL に関して評価可能なものはなかった.

解説

前述の定性的システマティックレビューの結果から, 治療効果については, 希少がんでありサンプルサイズが少ないものの, 奏効率が 50% を超えているレジメンが多く, 全生存期間については 2 編の報告で BSC 群と比較して有意差はなかったものの 2 倍程度延長する傾向がみられている. また, 全身薬物療法により grade3 以上の有害事象は 39.3% と高く認めたが, G-CSF 投与や投与量の減量により治療を継続することが可能であった. 以上よりパネル会議では, 対照の無治療・無介入では確実に病勢が進行することを鑑みると, 介入による腫瘍縮小効果とコントロール可能な有害事象の益と害のバランスは十分許容されうると判断され, 一定の効果も期待できると考えられた. 一方で, 本 CQ で採用した 10 編はいずれも後ろ向き研究であり, そもそも異なるレジメンの集合体であるエビデンス総体の確実性は非常に弱いことも認識された. これらの議論を経て, 根治切除不能な転移例に対して全身薬物療法を施行することを弱く推奨する投票結果となった.

臨床に用いる際の注意点

本 CQ で検討した薬剤を全身薬物療法で使用する場合は, いずれも本邦で乳房外パジェット病に対する保険適用を有していないことに留意する必要がある. 現在, 上皮系皮膚悪性腫瘍として nivolumab が保険適用で投与可能であるが, 臨床試験では 4 例の乳房外パ

ジェット病が含まれるのみであり、本CQで検討した全身薬物療法より投与が優先されるかどうかは不明である。また、全身薬物療法とBSC群を比較した有効性の検証については全生存期間や無増悪生存期間をみた2編のみであり、全身薬物療法が生命予後を改善するかのエビデンスは乏しい。さらに、全身薬物療法を選択する場合も、レジメンごとの比較試験はないため、どのレジメンがより有効であるかの検証は困難であり、一次治療としての推奨レジメンは決定できない。

今後の研究の可能性

本ガイドラインの文献検索条件から外れるため総論、およびCQ検討には含めなかったが、2023年2月の先進医療技術審査部会で、本症では世界初となる前向き試験である「乳房外パジェット病に対するトラス

ツズマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法（告示旧34）」の総括報告書が公開された⁹⁵⁾。奏効率は76.9%（10/13例、完全奏効：5例）であり、奏効率の信頼下限が事前に設定した閾値を上回ったことから、docetaxel+trastuzumabの有効性が示された。このように今後も本邦から前向き研究結果が発信されることが期待されるが、レジメンごとの比較試験やサンプルサイズの大きな前向き介入研究の実施は希少がんのため難しく、全国規模での前向きレジストリ研究により、それぞれの治療効果を比較検証することが望ましい。また、免疫チェックポイント阻害薬、ホルモン療法について、その有用性のみでなく有害事象が十分に検証された文献の集積が今後期待される。

文献検索式と文献選択

| | |
|--------|------------------------------|
| タイトル | 乳房外パジェット病 |
| CQ6 | 根治切除不能な転移例に対して全身薬物療法は勧められるか？ |
| データベース | PubMed, 医学中央雑誌 |

[PubMed]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|--|------------|
| 1 | ("Paget Disease, Extramammary/drug therapy" [Mesh] or (("Paget Disease, Extramammary" [Mesh] or "Extra-Mammary Paget Disease" [TIAB] or "Extra-Mammary Paget's Disease" [TIAB] or "Extramammary Paget Disease" [TIAB] or "Extramammary Paget's Disease" [TIAB] or "Paget's Disease, Extramammary" [TIAB] or "Vulvar Paget Disease" [TIAB] or "Vulvar Paget's Disease" [TIAB])) and ("Antineoplastic Agents/therapeutic use" [Mesh] or "Antineoplastic Agents" [Pharmacological Action])) | 273 |
| 2 | ("Neoplasm Metastasis" [Mesh] or metasta* [TIAB]) | 716,402 |
| 3 | (1996/01/01 [DP] : 2023/07/31 [DP]) and (English [LA] or Japanese [LA]) | 23,099,224 |
| 4 | #1 and #2 and #3 | 64 |

[医学中央雑誌]

| # | 検索式 | 文献数 |
|---|--|-----------|
| 1 | ((Paget 病-乳房外/TH or 乳房外パジェット病/AL) or (Paget 病-乳房外/TH or 乳房外 paget 病/AL)) | 4,152 |
| 2 | (外陰部パジェット病/AL or 外陰部 paget 病/AL) | 441 |
| 3 | ((薬物療法/TH or 化学療法/AL) or (薬物療法/TH or 薬物療法/AL)) and ((腫瘍転移/TH or 転移/AL)) | 88,362 |
| 4 | (DT=1996 : 2023 and PT=会議録除く) | 3,497,713 |
| 5 | #1 or #2 and #3 and #4 | 158 |

文献

- 1) 斎田俊明, 真鍋 求, 竹之内辰也ほか: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン, 日皮会誌, 2007; 117: 1855-1925.
- 2) 土田哲也, 古賀弘志, 宇原 久ほか: 日本皮膚科学会ガイドライン 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第2版, 日皮会誌, 2015; 125: 5-75.
- 3) 吉野公二, 清原隆宏, 逆瀬川純子ほか: 皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版 乳房外パジェット病診療ガイドライン 2021, 日皮会誌, 2021; 131: 225-244.
- 4) 森實敏夫, 奥村晃子, 佐藤康仁, 馬場俊明, 福岡敏雄,

吉田雅博: Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0, 2020.

- 5) 日本医学会: 診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドライン, 2017, 1-18.
- 6) Kazakov DV, Kacerovska D, McKee PH: *Cutaneous Adnexal Tumors*, Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- 7) Mazoujian G, Pinkus GS, Haagenen DE, Jr: Extramammary Paget's disease-evidence for an apocrine origin. An immunoperoxidase study of gross cystic disease fluid protein-15, carcinoembryonic antigen, and keratin

- proteins, *Am J Surg Pathol*, 1984; 8: 43-50.
- 8) Willman JH, Golitz LE, Fitzpatrick JE: Vulvar clear cells of Tokier: precursors of extramammary Paget's disease, *Am J Dermatopathol*, 2005; 27: 185-188.
 - 9) Regauer S: Extramammary Paget's disease-a proliferation of adnexal origin? *Histopathology*, 2006; 48: 723-729.
 - 10) Siesling S, Elferink MA, van Dijck JA, Pierie JP, Blokx WA: Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands, *Eur J Surg Oncol*, 2007; 33: 951-955.
 - 11) van der Zwan JM, Siesling S, Blokx WA, Pierie JP, Capocaccia R: Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe, *Eur J Surg Oncol*, 2012; 38: 214-221.
 - 12) Yin S, Xu L, Wang S, et al: Prevalence of extramammary Paget's disease in urban China: a population-based study, *Orphanet J Rare Dis*, 2021; 16: 134.
 - 13) Ogata D, Namikawa K, Nakano E, et al: Epidemiology of skin cancer based on Japan's National Cancer Registry 2016-2017, *Cancer Sci*, 2023; 114: 2986-2992.
 - 14) Fujisawa Y, Funakoshi T, Nakamura Y, et al: Nationwide survey of advanced non-melanoma skin cancers treated at dermatology departments in Japan, *J Dermatol Sci*, 2018; 92: 230-236.
 - 15) 熊野公子, 村田洋三: II-5 乳房外パジェット病の発生部位, カラーアトラス乳房外Paget病—その素顔—, 東京, 全日本病院出版会, 2015, 22-24.
 - 16) Kakinuma H, Iwasawa U, Kurakata N, Suzuki H: A case of extramammary Paget's disease with depigmented macules as the sole manifestation, *Br J Dermatol*, 1994; 130: 102-105.
 - 17) 川端康浩: アポクリン汗腺の悪性腫瘍, 玉置邦彦監: 最新皮膚科学大系 第12巻 上皮性腫瘍, 東京, 中山書店, 2002, 216-219.
 - 18) Mun JH, Park SM, Kim GW, et al: Clinical and dermoscopic characteristics of extramammary Paget disease: a study of 35 cases, *Br J Dermatol*, 2016; 174: 1104-1107.
 - 19) Kibbi N, Owen JL, Worley B, et al: Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Extramammary Paget Disease, *JAMA Oncol*, 2022; 8: 618-628.
 - 20) 阿南 隆: Extramammary Paget's Disease, Primary Cutaneous, 安齋眞一, 後藤啓介編: 皮膚付属器腫瘍アトラス, 東京, 医学書院, 2018, 84-87.
 - 21) 熊野公子, 村田洋三: II-6 乳房外パジェット病の病理組織像, カラーアトラス乳房外Paget病—その素顔—, 東京, 全日本病院出版会, 2015, 25-44.
 - 22) Goldblum JR, Hart WR: Vulvar Paget's disease: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 cases, *Am J Surg Pathol*, 1997; 21: 1178-1187.
 - 23) Goldblum JR, Hart WR: Perianal Paget's disease: a histologic and immunohistochemical study of 11 cases with and without associated rectal adenocarcinoma, *Am J Surg Pathol*, 1998; 22: 170-179.
 - 24) 高井利浩: Extramammary Paget's Disease, Primary vs Secondary, 安齋眞一, 後藤啓介編: 皮膚付属器腫瘍アトラス, 東京, 医学書院, 2018, 216-219.
 - 25) 高井利浩: 肛門の Paget 病の鑑別における GATA3, CDX2 免疫染色の有用性, *臨床皮膚*, 2019; 73: 183-185.
 - 26) Shepherd V, Davidson EJ, Davies-Humphreys J: Extramammary Paget's disease, *BJOG*, 2005; 112: 273-279.
 - 27) 大原國章, 大西泰彦, 川端康浩: 乳房外 Paget 病の診断と治療, *Skin Cancer*, 1993; 8: 187-208.
 - 28) 吉野公二, 山崎直也, 山本明史: 乳房外パジェット病の TNM 分類について, *日皮会誌*, 2006; 116: 1313-1318.
 - 29) Ohara K, Fujisawa Y, Yoshino K, et al: A proposal for a TNM staging system for extramammary Paget disease: Retrospective analysis of 301 patients with invasive primary tumors, *J Dermatol Sci*, 2016; 83: 234-239.
 - 30) Hashimoto H, Kaku-Ito Y, Furue M, Ito T: Mucosal invasion, but not incomplete excision, has negative impact on long-term survival in patients with extramammary Paget's disease, *Front Oncol*, 2021; 11: 642919.
 - 31) Kaku-Ito Y, Ito T, Tsuji G, et al: Evaluation of mapping biopsies for extramammary Paget disease: A retrospective study, *J Am Acad Dermatol*, 2018; 78: 1171-1177. e1174.
 - 32) 織田知明, 山田秀和, 手塚 正: Mapping biopsy を施行した乳房外 Paget 病 17 例の組織学的検討, *Skin Cancer*, 1999; 14: 172-177.
 - 33) Hendi A, Brodland DG, Zitelli JA: Extramammary Paget's disease: surgical treatment with Mohs micrographic surgery, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 767-773.
 - 34) Yang CC, Lee JY, Wong TW: Depigmented extramammary Paget's disease, *Br J Dermatol*, 2004; 151: 1049-1053.
 - 35) Murata Y, Kumano K: Extramammary Paget's disease of the genitalia with clinically clear margins can be adequately resected with 1 cm margin, *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 168-170.
 - 36) Konstantinova AM, Shelekhova KV, Stewart CJ, et al: Depth and Patterns of Adnexal Involvement in Primary Extramammary (Anogenital) Paget Disease: A Study of 178 Lesions From 146 Patients, *Am J Dermatopathol*, 2016; 38: 802-808.
 - 37) 吉野公二, 山崎直也, 山本明史: 乳房外パジェット病でのリンパ節転移およびセンチネルリンパ節生検について, *日皮会誌*, 2006; 116: 1473-1477.
 - 38) Fujisawa Y, Yoshino K, Kiyohara Y, et al: The role of sentinel lymph node biopsy in the management of invasive extramammary Paget's disease: Multi-center, retrospective study of 151 patients, *J Dermatol Sci*, 2015; 79: 38-42.
 - 39) Hatta N, Morita R, Yamada M, et al: Sentinel lymph node biopsy in patients with extramammary Paget's disease, *Dermatol Surg*, 2004; 30: 1329-1334.
 - 40) 上田英一郎, 森島陽一, 永田 誠: 京都府立医科大学皮膚科における最近 10 年間 (1982~1991) の Paget 病の統計的観察, *西日皮*, 1996; 58: 116-120.
 - 41) Hatta N, Yamada M, Hirano T, Fujimoto A, Morita R: Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 313-318.

- 42) Matsushita S, Hatanaka M, Katsue H, Kawai K, Kanekura T: Possible effectiveness of lymph node dissection in patients with extramammary Paget's disease, *J Dermatol*, 2013; 40: 574-575.
- 43) Ito T, Kaku Y, Nagae K, et al: Tumor thickness as a prognostic factor in extramammary Paget's disease, *J Dermatol*, 2015; 42: 269-275.
- 44) Tsutsui K, Takahashi A, Muto Y, et al: Outcomes of lymph node dissection in the treatment of extramammary Paget's disease: A single-institution study, *J Dermatol*, 2020; 47: 512-517.
- 45) van der Linden M, van Hees CL, van Beurden M, et al: The Paget Trial: topical 5% imiquimod cream for non-invasive vulvar Paget disease, *Am J Obstet Gynecol*, 2022; 227: 250.e1-250.e8.
- 46) Sawada M, Kato J, Yamashita T, et al: Imiquimod 5% cream as a therapeutic option for extramammary Paget's disease, *J Dermatol*, 2018; 45: 216-219.
- 47) Mikasa K, Watanabe D, Kondo C, et al: 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of two patients with extramammary Paget's disease, *J Dermatol*, 2005; 32: 97-101.
- 48) Shim PJ, Zeitouni NC: Photodynamic therapy for extramammary Paget's disease: A systematic review of the literature, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2020; 31: 101911.
- 49) Li Q, Gao T, Jiao B, et al: Long-term follow-up of in situ extramammary Paget's disease in Asian skin types IV/V treated with photodynamic therapy, *Acta Derm Venereol*, 2010; 90: 159-164.
- 50) Hata M, Koike I, Wada H, et al: Radiation therapy for extramammary Paget's disease: treatment outcomes and prognostic factors, *Ann Oncol*, 2014; 25: 291-297.
- 51) Tagliaferri L, Casà C, Macchia G, et al: The Role of Radiotherapy in Extramammary Paget Disease: A Systematic Review, *Int J Gynecol Cancer*, 2018; 28: 829-839.
- 52) Hata M, Koike I, Wada H, et al: Postoperative radiation therapy for extramammary Paget's disease, *Br J Dermatol*, 2015; 172: 1014-1020.
- 53) Itonaga T, Nakayama H, Okubo M, et al: Radiotherapy in patients with extramammary Paget's disease—our own experience and review of the literature, *Oncol Res Treat*, 2014; 37: 18-22.
- 54) Hata M, Koike I, Wada H, et al: Radiation therapy for lymph node metastasis from extramammary Paget's disease, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28: 873-877.
- 55) Ito Y, Igawa S, Ohishi Y, Uehara J, Yamamoto AI, Iizuka H: Prognostic indicators in 35 patients with extramammary Paget's disease, *Dermatol Surg*, 2012; 38: 1938-1944.
- 56) Hashimoto H, Kaku-Ito Y, Furue M, Ito T: The Outcome of Chemotherapy for Metastatic Extramammary Paget's Disease, *J Clin Med*, 2021; 10.
- 57) Kato H, Watanabe S, Kariya K, Nakamura M, Morita A: Efficacy of low-dose 5-fluorouracil/cisplatin therapy for invasive extramammary Paget's disease, *J Dermatol*, 2018; 45: 560-563.
- 58) Tokuda Y, Arakura F, Uhara H: Combination chemotherapy of low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced extramammary Paget's disease, *Int J Clin Oncol*, 2015; 20: 194-197.
- 59) Nakamura Y, Tanese K, Hirai I, et al: Weekly docetaxel monotherapy for metastatic extramammary Paget's disease: Retrospective single-institute analysis, *J Dermatol*, 2020; 47: 418-422.
- 60) Matsushita S, Fujii K, Kajihara I, et al: Efficacy of S-1 plus docetaxel in the treatment of metastatic extramammary Paget's disease: a multicentre retrospective study, *Br J Dermatol*, 2021; 185: 458-460.
- 61) Hirai I, Tanese K, Nakamura Y, Ishii M, Kawakami Y, Funakoshi T: Combination Cisplatin-Epirubicin-Paclitaxel Therapy for Metastatic Extramammary Paget's Disease, *Oncologist*, 2019; 24: e394-e396.
- 62) Oashi K, Tsutsumida A, Namikawa K, et al: Combination chemotherapy for metastatic extramammary Paget disease, *Br J Dermatol*, 2014; 170: 1354-1357.
- 63) Karam A, Berek JS, Stenson A, Rao J, Dorigo O: HER-2/neu targeting for recurrent vulvar Paget's disease A case report and literature review, *Gynecol Oncol*, 2008; 111: 568-571.
- 64) Yoneyama K, Kamada N, Kinoshita K, et al: Androgen-deprivation regimen for multiple bone metastases of extramammary Paget disease, *Br J Dermatol*, 2005; 153: 853-855.
- 65) Kashiwada-Nakamura K, Myangat TM, Kajihara I, et al: Absence of microsatellite instability in extramammary Paget's disease, *Skin Health Dis*, 2021; 1: e37.
- 66) Gatalica Z, Vranic S, Kruslin B, et al: Comparison of the biomarkers for targeted therapies in primary extramammary and mammary Paget's disease, *Cancer Med*, 2020; 9: 1441-1450.
- 67) Park SO, Ha JH, Hong KY, Chang H: Usefulness of Mapping Biopsy in the Treatment of Penoscrotal Extramammary Paget's Disease, *Ann Surg Oncol*, 2017; 24: 3229-3236.
- 68) Jung JH, Kwak C, Kim HH, Ku JH: Extramammary Paget Disease of External Genitalia: Surgical Excision and Follow-up Experiences With 19 Patients, *Korean J Urol*, 2013; 54: 834-839.
- 69) Kato T, Fujimoto N, Fujii N, Tanaka T: Mapping biopsy with punch biopsies to determine surgical margin in extramammary Paget's disease, *J Dermatol*, 2013; 40: 968-972.
- 70) 猪狩翔平, 大塚幹夫, 山本俊幸: 当教室において過去11年間に経験した乳房外Paget病65例の臨床的検討, *臨床皮膚*, 2021; 75: 379-385.
- 71) 神吉晴久, 池田哲哉, 高井利浩, 加茂統良, 長野 徹, 錦織千佳子: 当院で過去5年間に経験した乳房外Paget病患者の統計とセンチネルリンパ節生検適応症例の検討, *日皮会誌*, 2009; 119: 3029-3036.
- 72) Maeda T, Nagai K, Uehara J, Toyoshima R, Nakagawa

- T, Yoshino K: Sentinel lymph node biopsy in extramammary Paget disease: A 13-year institutional experience, *J Dermatol*, 2023; 50: 57-63.
- 73) Ogata D, Kiyohara Y, Yoshikawa S, Tsuchida T: Usefulness of sentinel lymph node biopsy for prognostic prediction in extramammary Paget's disease, *Eur J Dermatol*, 2016; 26: 254-259.
- 74) Kusatake K, Harada Y, Mizumoto K, et al: Usefulness of sentinel lymph node biopsy for the detection of metastasis in the early stage of extramammary Paget's disease, *Eur J Dermatol*, 2015; 25: 156-161.
- 75) Fujiwara M, Suzuki T, Senoo A, Fukamizu H, Tokura Y: Evaluation of positron emission tomography imaging to detect lymph node metastases in patients with extramammary Paget's disease, *J Dermatol*, 2017; 44: 939-943.
- 76) 水本一生, 辻野佳雄, 新原寛之, 森田栄伸: センチネルリンパ節生検を行った乳房外 Paget 病の 9 例, *Skin Cancer*, 2009; 24: 108-111.
- 77) 清原祥夫, 吉川周佐, 藤原規広ほか: 皮膚悪性腫瘍における Sentinel Node Navigation Surgery, *癌と化療*, 2005; 32: 1191-1194.
- 78) Nakamura Y, Fujisawa Y, Ishikawa M, et al: Usefulness of sentinel lymph node biopsy for extramammary Paget disease, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 954-956.
- 79) 黒岡定浩, 並川健二郎, 堤田 新, 田中亮多, 加藤潤史, 山崎直也: 当科における過去 10 年の乳房外 Paget 病に対する治療経験, *日皮会誌*, 2012; 122: 2891-2897.
- 80) 川村龍吉, 小川陽一, 猪爪隆史ほか: RI・色素法併用によるセンチネルリンパ節生検を施行した皮膚悪性腫瘍 135 例の検討, *日皮会誌*, 2011; 121: 2265-2271.
- 81) Karam A, Dorigo O: Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive Extramammary Paget's disease, *Gynecol Oncol*, 2012; 125: 346-351.
- 82) Hata M, Koike I, Wada H, et al: Definitive radiation therapy for extramammary Paget's disease, *Anticancer Res*, 2012; 32: 3315-3320.
- 83) Tackenberg S, Gehrig A, Dummer R, Navarini AA: External beam radiotherapy of extramammary Paget disease, *Cutis*, 2015; 95: 109-112.
- 84) 谷村裕嗣, 津田真里, 四十万谷貴子ほか: 放射線照射を施行した乳房外パジェット病の 6 例, *皮の科*, 2021; 20: 11-17.
- 85) Borella F, Preti M, Vieira-Baptista P, et al: Vulvar Paget's disease: outcomes of 51 patients treated with imiquimod cream, *Maturitas*, 2022; 163: 23-27.
- 86) Choi S, Oh Y, Roh MR, Chung KY, Oh BH: Initial topical monotherapy may increase the risk of recurrence in patients with extramammary Paget's disease, *J Dermatol*, 2021; 48: 585-591.
- 87) Liau MM, Yang SS, Tan KB, Aw CW: Topical imiquimod in the treatment of extramammary Paget's disease: A 10 year retrospective analysis in an Asian tertiary centre, *Dermatol Ther*, 2016; 29: 459-462.
- 88) Sanderson P, Innamaa A, Palmer J, Tidy J: Imiquimod therapy for extramammary Paget's disease of the vulva: a viable non-surgical alternative, *J Obstet Gynaecol*, 2013; 33: 479-483.
- 89) Okumura M, Ogata D, Namikawa K, et al: Postoperative radiation therapy improves prognoses in extramammary Paget's disease presenting with multiple lymph node metastases, *J Dermatol*, 2022; 49: 1005-1011.
- 90) Kato M, Yoshino K, Maeda T, et al: Single-agent taxane is useful in palliative chemotherapy for advanced extramammary Paget disease: a case series, *Br J Dermatol*, 2019; 181: 831-832.
- 91) Tsunoda K, Onishi M, Watanabe A, Maeda F, Amano H: Administration of docetaxel for advanced extramammary Paget's disease; a case report and retrospective study, *JIMA*, 2021; 72: 299-304.
- 92) Yoshino K, Fujisawa Y, Kiyohara Y, et al: Usefulness of docetaxel as first-line chemotherapy for metastatic extramammary Paget's disease, *J Dermatol*, 2016; 43: 633-637.
- 93) Fukuda K, Hirai I, Nakamura Y, et al: S-1 in combination with docetaxel as salvage therapy for patients with metastatic extramammary Paget's disease, *Eur J Dermatol*, 2020; 30: 301-302.
- 94) Sohn BS, Kim J, Kim M, et al: Treatment outcomes of advanced/metastatic extramammary Paget's disease in Korean patients: KCSG-RC20-06, *Cancer Med*, 2023; 12: 15159-15175.
- 95) 竹内 勤: 「トラスツズマブ静脈内投与及びドセタキセル静脈内投与の併用療法 (告示 34)」の総括報告書に関する評価について, <https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/001065420.pdf>