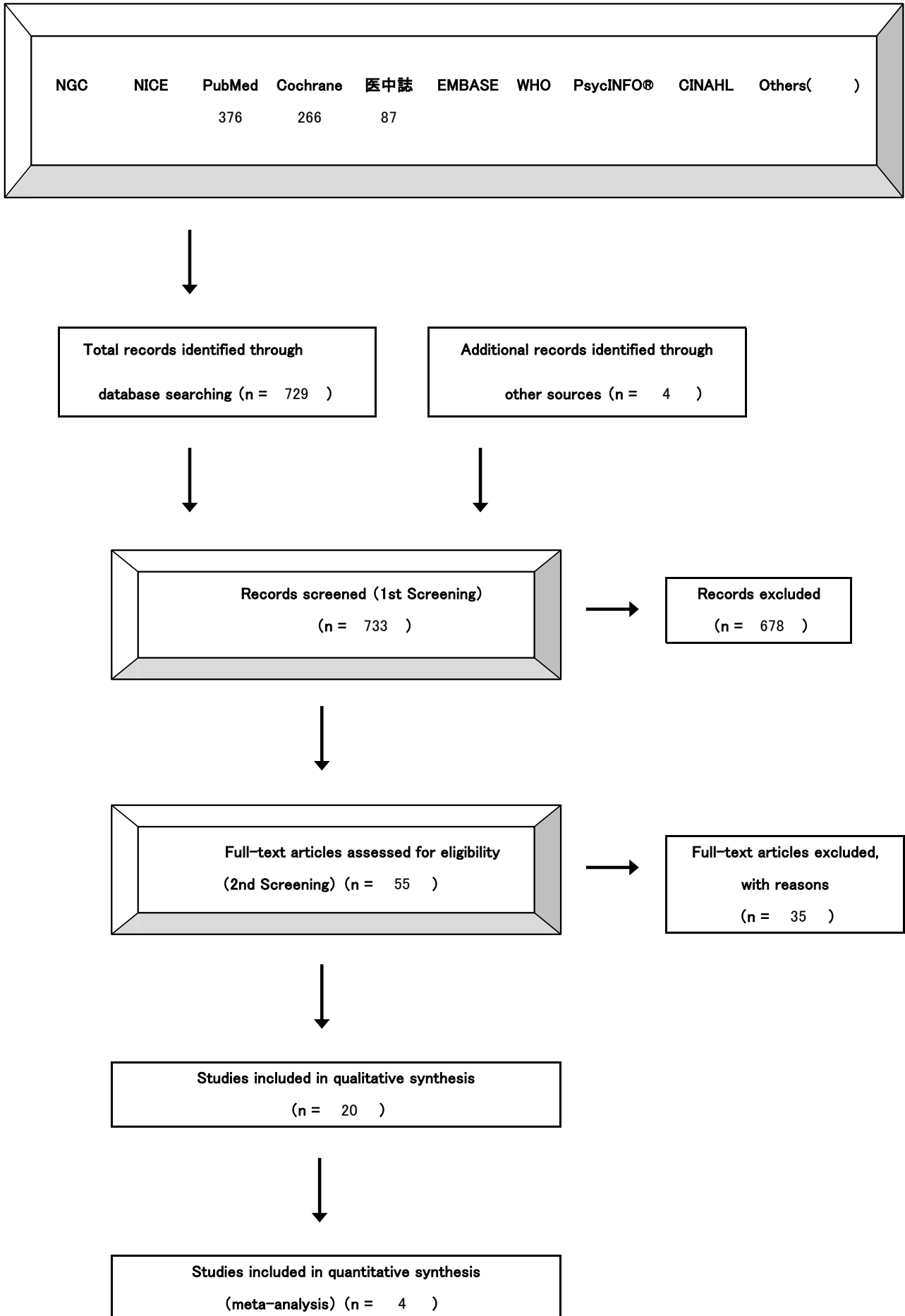


【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】 CQ-9

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
JCOG9907の結果より, Stage II/III胸部食道癌に対しては, 術後補助化学療法と比較して術前補助化学療法の有意性が示され, 術前補助化学療法+手術が現時点で日本において標準治療となっている. 欧米では術前補助化学放射線療法の有用性を検証したランダム化比較試験が報告されているが, わが国での術前化学放射線療法のランダム化比較試験はなく, 術前治療として推奨するだけの十分な根拠は得られていない.				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	Stage II/III胸部食道癌に対して術前化学放射線療法を行った患者			
地理的要件	なし			
その他	なし			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
術後化学放射線療法/手術単独				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
01	5年生存率	益	10点	
02			点	
03			点	
04			点	
05			点	
06			点	
07			点	
08			点	
09			点	
010			点	
作成したCQ				
Stage II・III食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合, 術前化学療法, 術後化学療法, 術前化学放射線療法の何れを推奨するか.				

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Ando N et al. Ann Surg Oncol. 2012;19:68-74	RCT	330 patients were enrolled.	surgery followed by chemotherapy	surgery preceded by chemotherapy	OS		
Kelsen DP et al. N Engl J Med. 1998; 339(27): 1979-84.	RCT	440 patients were enrolled.	surgery followed by chemotherapy	surgery alone	OS		
Law S et al. J thoracic Cardiovasc Surg. 1997; 114(2): 210-7.	RCT	147 patients were enrolled	surgery followed by chemotherapy	surgery alone	OS		
Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Lancet. 2002; 359(9319): 1727-33.	RCT	802 patients were enrolled	surgery followed by chemotherapy	surgery alone	OS		
Cunningham D et al. N Eng J Med. 2006; 355(1):11-20	RCT	503 patients were enrolled	surgery followed by chemotherapy	surgery alone	OS		
Walsh TN et al. N Engl J Med. 1996; 335(7): 462-467.	RCT	113 patients were enrolled	surgery followed by chemoradiotherapy	surgery alone	OS		
Shapiro J et al. Lancet Oncol. 2015; published online	RCT	368 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Tepper J et al. J Clin Oncol. 2008;26:1086-1092	RCT	56 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Bosset J et al. N Eng J Med. 1997;337:161-167	RCT	297 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Urba SG et al. J Clin Oncol. 2001; 19(2): 305-313.	RCT	100 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Lee JL et al. Ann Oncol.2004; 15(6): 947-954.	RCT	101 patients were enrolled.	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Burmeister BH et al. 2005; 6(9): 659-668.	RCT	128 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Le Prise E at al. Cancer. 1994; 73(7): 1779-84.	RCT	86 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		

Apipop C et al. Hepatogastroenterology. 1994; 41(4): 391-93.	RCT	69 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Nygaard K et al. World J Surg. 1992;16(6): 1104-9	RCT	186 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Lv J et al. World J Gastroenterol. 2010;16:1649-54	RCT	238 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Mariette C et al. J Clin Oncol. 2014; 32: 2416-2422	RCT	195 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Natsugoe S et al. Diseases of Esophagus.2006;19:468-472	RCT	53 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Stahl M et al. J Clin Oncol. 2009;27:851-856	RCT	126 patients were enrolled	chemotherapy followed by chemoradiotherapy followed by surgery	chemotherapy followed by surgery	OS		
Nakamura K et al. Jpn J Clin Oncol. 2013;43:752-755	RCT	501 patients will be accrued	chemoradiation therapy followed by surgery	chemotherapy followed by surgery	OS		

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	Stage II・Ⅲ食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法、術後化学療法、術前化学放射線療法の何れを推奨するか？
P	Stage I・IVの患者に対して手術を行った場合も含まれている。
I	日本では一般的に術後補助化学療法はCDDP+5-FUである。
C	術前補助化学療法と術後補助化学療法の比較、術前化学放射線療法と手術単独の比較。
臨床的文脈	JCOG9907の結果よりStage II/Ⅲ胸部食道癌に対しては、術後補助化学療法に対して術前補助化学療法の有意性が示されており、術前補助化学療法が標準的治療とされている。術前補助化学放射線療法についてのわが国でのランダム化比較試験はないが、術前化学放射線療法と手術単独の比較では術前化学放射線療法の有意性が示されている。
O1	5年生存率
非直接性のまとめ	エビデンス総体では、pStage I やIVが含まれている。また術後補助化学療法にカルボプラチン、パクリタキセルが使用されているものがある。術前化学放射線療法では放射線照射量は一定しない。
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクの少ないRCTが4つである。
非一貫性その他のまとめ	
コメント	
O2	
O3	

【4-9 メタアナリシス】

CQ		Stage II・III食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法、術後化学療法、術前化学放射線療法の何れを推奨するか？																																																															
P	Stage II・III胸部食道癌で手術を行った患者	I	術前化学放射線療法																																																														
C	手術単独	O	5年生存率																																																														
研究デザイン	RCT	文献数	4	番号																																																													
モデル	ランダム効果	方法	Rev Man 5.2																																																														
効果指標	リスク比	統合値	0.90 (0.82 - 1.00) P= 0.05																																																														
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">neoadjuvant CRT</th> <th colspan="2">surgery alone</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Risk Ratio IV, Random, 95% CI</th> <th rowspan="2">Year</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bosset JF 1997</td> <td>96</td> <td>143</td> <td>95</td> <td>139</td> <td>34.1%</td> <td>0.98 [0.84, 1.15]</td> <td>1997</td> </tr> <tr> <td>Natsugoe S 2006</td> <td>8</td> <td>20</td> <td>13</td> <td>23</td> <td>2.4%</td> <td>0.71 [0.37, 1.35]</td> <td>2006</td> </tr> <tr> <td>Mariette C 2014</td> <td>70</td> <td>98</td> <td>73</td> <td>96</td> <td>31.6%</td> <td>0.94 [0.79, 1.11]</td> <td>2014</td> </tr> <tr> <td>Shapiro j 2015</td> <td>97</td> <td>178</td> <td>126</td> <td>188</td> <td>31.8%</td> <td>0.81 [0.69, 0.96]</td> <td>2015</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>439</td> <td></td> <td>446</td> <td>100.0%</td> <td>0.90 [0.82, 1.00]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>271</td> <td></td> <td>307</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.31, df = 3 (P = 0.35); I² = 9% Test for overall effect: Z = 1.94 (P = 0.05)</p>				Study or Subgroup	neoadjuvant CRT		surgery alone		Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year	Events	Total	Events	Total	Bosset JF 1997	96	143	95	139	34.1%	0.98 [0.84, 1.15]	1997	Natsugoe S 2006	8	20	13	23	2.4%	0.71 [0.37, 1.35]	2006	Mariette C 2014	70	98	73	96	31.6%	0.94 [0.79, 1.11]	2014	Shapiro j 2015	97	178	126	188	31.8%	0.81 [0.69, 0.96]	2015	Total (95% CI)		439		446	100.0%	0.90 [0.82, 1.00]		Total events	271		307					
Study or Subgroup	neoadjuvant CRT		surgery alone			Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year																																																									
	Events	Total	Events	Total																																																													
Bosset JF 1997	96	143	95	139	34.1%	0.98 [0.84, 1.15]	1997																																																										
Natsugoe S 2006	8	20	13	23	2.4%	0.71 [0.37, 1.35]	2006																																																										
Mariette C 2014	70	98	73	96	31.6%	0.94 [0.79, 1.11]	2014																																																										
Shapiro j 2015	97	178	126	188	31.8%	0.81 [0.69, 0.96]	2015																																																										
Total (95% CI)		439		446	100.0%	0.90 [0.82, 1.00]																																																											
Total events	271		307																																																														
	<p>コメント: メタアナリシスでは手術単独の患者に対して術前化学放射線療法を行った患者の有意性は示されなかった。</p>																																																																
Funnel plot					<p>コメント:</p>																																																												
その他の解析					コメント:																																																												
メタリグレッション																																																																	
感度分析																																																																	

【4-10 SR レポートのまとめ】

Stage II・III胸部食道癌患者に対して、術前補助化学療法、術後補助化学療法、術前化学放射線療法の何れが推奨されるかというCQに対して文献検索を行ったところ、PubMed:376件、Cochrane:266件、医中誌:86件、その他:4件が1次スクリーニングされた。

2次スクリーニングを終えて、術前補助化学療法と術後補助化学療法を比較するRCTが1件、術前補助化学療法と術前化学放射線療法を比較するRCTが1件、術前化学療法と手術単独を比較するRCTを4件、術前化学放射線療法と手術単独を比較するRCTを13件抽出した。

術前補助化学療法と術後補助化学療法を比較するRCT(JCOG9907)の結果、切除可能なStage II・III胸部食道癌症例ではシスプラチン、5-FUによる術前補助化学療法の施行により全生存期間が有意に改善することが示された。シスプラチン、5-FUによる術前補助化学療法はわが国での標準治療として位置付けられている。

一方で術前補助化学療法と術前化学放射線療法について比較するRCTでは術前化学放射線療法が有用である可能性が示されているが、有意な差は認めなかった。対象が食道胃接合部腺癌であること等などから、本CQで対象とする集団と異なっており、現時点ではわが国での標準治療として推奨するだけの十分な報告は認めていなかった。

術前化学放射線療法についてはわが国でのRCTはなく、術前化学放射線療法と手術単独を比較するRCTのうち5年生存率をアウトカムとした4件のRCTに対して定性的システマティックレビュー、メタアナリシスを行った。4件のRCTはいずれも質の高いRCTであった。しかし一部Stage IやIVが含まれており、また化学療法にカルボプラチン、パクリタキセルが使用されているものや、シスプラチンのみ使用するものが含まれていた。バイアスリスクは低かった。5年生存率について有意差を認めていたのは4つのRCTのうち1つであり、メタアナリシスでは術前化学放射線療法により5年生存率が延長する傾向はみられたものの有意な差は認めなかった。

現在進行中のJCOG1109は術前補助化学療法と術前化学放射線療法を比較するRCTであり、結果がまたれる。

以上より推奨文以下のようになる。

推奨事項:切除可能Stage II・III胸部食道癌患者に対して術前補助化学療法を強く推奨する。わが国で術前治療として術前化学放射線療法を推奨するだけの十分な根拠はない。

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

Stage II・III食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法、術後化学療法、術前化学放射線療法の何れを推奨するか？

2. 推奨草案

Stage II・III食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法を行うこと強く推奨する

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や好み(検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する)

本CQに対する推奨作成にあたっては、5年全生存率、補助療法に伴う死亡率の増加を重要視した。

4. CQに対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ)

A(強) B(中) C(弱) D(非常に弱い)

5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目について総合して判定する)

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	<input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	JCOG9907によりエビデンスレベルはA
益と害のバランスが確実(コストは含まず) ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	<input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	術前化学療法と術後化学療法では益と害のバランスが確実

推奨の強さに考慮すべき要因

患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違)
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

術前化学療法と術後化学療法では患者の意向はあまり関与しないと考えられる。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする