【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】 CQ-10

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)

重要臨床課題:「術前・術後補助療法」

Stage II・III胸部食道癌に対しては、まずJCOG9204によって術後補助化学療法の手術単独に対する優越性が示され、その後JCOG9907により術前化学療法の術後補助化学療法に対する優越性が示されたことから、術前補助化学療法+手術が現時点で日本における標準治療となっている。しかし、術前化学療法の後に手術を行った場合の術後補助化学療法の有用性については疑問が残されていると言える。

	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	術前化学療法の後、根治手術を受けたStage II ・III胸部食道癌患者
地理的要件	なし
その他	なし

I (Interventions) /C (Comparisons, Controls) のリスト

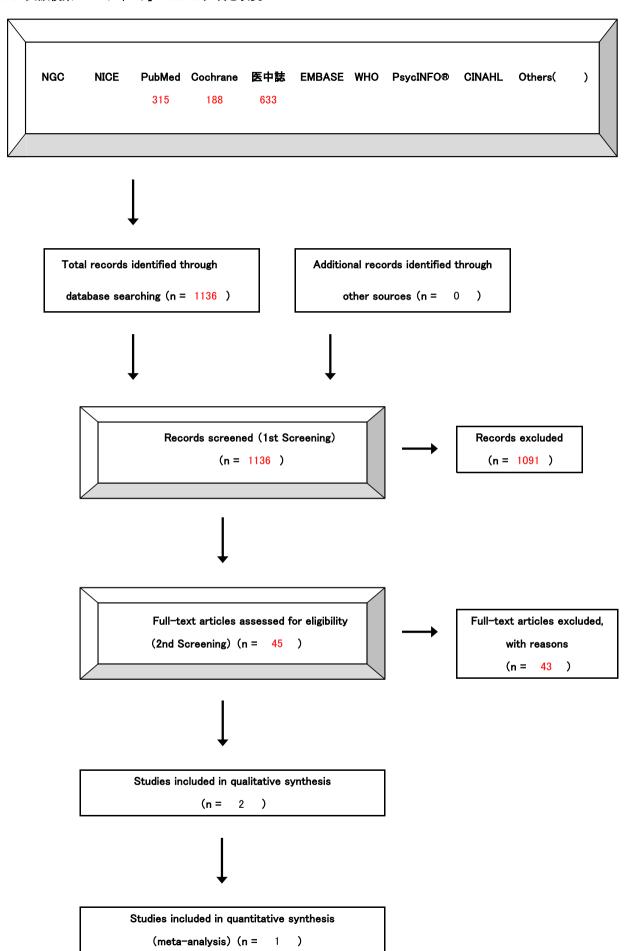
術後補助化学療法を行う/術後補助化学療法を行わない

	O (Outo	omes) 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	0
02	有害事象(治療完遂率)	害	9 点	0
03			点	
04			点	
05			点	
06			点	
07			点	
08			点	
09			点	
010			点	

作成したCQ

cStage II, III食道癌に術前化学療法+手術を行った場合、術後補助療法を推奨するか?

【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	Р	I	С	0	除外	コメント
Zhao, 2015	IRCI		NAC+Surger y+AC	NAC+Surger y	5yOS		中国
Ardalan, 2007	기교 세계 첫 11년 4개 2년		NAC+Surger y+AC	NAC+Surger y	1,3,5yOS		米国 AC脱落例との比較

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CQ-10
対象	術前化学療法の後根治術を行った例
介入	術後補助化学療法
対照	術後補助化学療法を行わない

* 各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階 まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		予後(5年OS)																					
個別研究			1	ベイアス																					
		選択/ ス	接げイア 実行 検出 症例減少パイアス アス アス アス アス アス アカ						その他	ļ			非直:	接性*				リスク	人数⑺	アウトカ	ム率)				
研究コード	研究 デザ イ ン	ダムル	コシルメト	盲検 化	盲検 化	пт	, トカム 不完 全報	選的 ウトカ ム 告	対験	その 他の イス ア	まとめ	対象	介入	対照	アウ トカム	まとめ	対照 群分 母	対照 群分 子	(%)	介入 群分 母	介入 群分 子	(%)	効果 指標 (種 類)	効果 指標 (値)	信頼区間
Zhao_2015	RCT	0	0	-2	0	0	0		0	0	0	0	-1	0	0	-1	171		22	175		38	HR	0.79	0.59-0.95

RCT						3領な 少い(21%の いがの いが PCF			5yOS		5yOS	for death	p<0.001

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	CQ-10
対象	術前化学療法の後根治術を行った例
介入	術後補助化学療法
対照	術後補助化学療法を行わない

* 各項目の評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階 まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる

各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		治療完	記述率																						
個別研究			,	ベイアス	スリスク	*																			
					検出 パイ アス	1	•		その他				非直	妾性*				リスク	人数(7	アウトカ	ム率)				
研究コード る	研究デザイ ノ	^						選的 ウトカ 4 4	早期試験中止	その がイス ア	まとめ	対象	介入	対照	アウ トカム	まとめ	対照 群分 母	対照 群分 子	(%)	介入 群分 母	介入 群分 子	(%)	効果 指標 (種 類)	効果 指標 (値)	信頼区間
Zhao_2015 R	CT	0	0	-2	0	0	0			0	0	0	-1	0	0	-1	171	159	93.0	175	121	69.1			
	_																								

RCT							3領域 少(約 21%の Utの み)、が PCF				術後2 オー完 を 了人 数		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ-10
対象	術前化学療法の後根治術を行った例
介入	術後補助化学療法
対照	術後補助化学療法を行わない

*バイアスリスク、非直接性 各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階 まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる ** 上昇要因 各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階 まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		予後(年OS)																						
個別研究			1	ベイアス	スリスク	*											_							_		
		選択 バイ アス		/ ^	症例 現象 バイ アス	₹0	の他		4	昇要因]**			非直	接性*				リスク	人数(7	アウトカ	ム率)				
研究コード	研究デザイ	背景 因子 の差	ケア の差	不 切 ア ト カ 上 カ 上 カ よ	不完 全 オ ロ ア プ ア プ	不分交 の 整	その 他の パイ アス	まとめ	量反応関係	効果 減弱 交絡	効果 の大 きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウ トカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入 群分 母	介入 群分 子	(%)	块/	効果 指標 (値)	信頼区間
Ardalan_200 妇 7		-2	-2	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	0	-2	14		20	15		45	adjust ed HD	0.37	p=0.040

結果的に adjuvantが 出来た例と 出来なかっ た例の比較		media n follow -up: 73 mont hs				全例 腺癌、 White & Black only	全例 trans hiatal or Ivor- Lewis 、レジ メが P+PT X+FUd R+LV			グラ フより		グラ フより		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	CQ-10
対象	術前化学療法の後根治術を行った例
介入	術後補助化学療法
対照	術後補助化学療法を行わない

*バイアスリスク、非直接性 各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階 まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる ** 上昇要因 各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階 まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる 各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		治療完	記遂率																							
個別研究				パイアス	スリスク	*						_					_									
		選択 パイ アス	実行 パイ アス	^	症例 現象 バイ アス	₹0	の他		4	昇要因	* *			非直	接性*			リスク人数(アウトカム率)								
研究コード			ケア の差	不切 アカ トカ トカ アカ アカ アカ アカ アカ アカ アカ アカ アカ アカ アカ アカ ア	不全 フロアプ アプ	不分交 の整	その 他の パス アス	まとめ	量反 応関 係	効果 減弱 交絡	効果 の大 きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウ トカム	まとめ	対照群分母	対照 群分 子	(%)	介入 群分 母	介入 群分 子	(%)	効果 指標 (種 類)	効果 指標 (値)	信頼区間
Ardalan_200 7	症例集積												-2	-2		0	-2				33	10	30.3%			

	, , , , , ,														
-	Single arm						全例 腺癌、 White & Black only	全例 trans hiatal or Ivor- Lewis レが P+PT X+FUd R+LV	対設なし						

【4-8 定性的システマティックレビュー】

		1// - 1
CQ	10	cStage II, Ⅲ食道癌に術前化学療法+手術を行った場合、術後補助療法を推奨するか?
P]化学療法の後	、根治手術を受けたStage Ⅱ / Ⅲ胸部食道癌患者
術後 I	è補助化学療法	を行う
C ^{術後}	铃補助化学療法	を行わない
臨床	的文脈	JCOG9907の結果より、Stage Ⅱ/Ⅲ胸部食道癌に対しては、まずJCOG9204によって、術後補助化学療法の手術単独に対する優越性が示され、その後JCOG9907により術前化学療法の術後補助化学療法に対する優越性が示されたことから、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。しかし、術前化学療法の後に手術を行った場合の術後補助化学療法の有用性については疑問が残されていると言える。
		I- F- 4. +
	01	5年生存率
非直接	性のまとめ	手術法が3領域郭清を伴う食道切除術が21%に留まり、術前stagingがなされていないことや、化学療法のレジメがpaclitaxel+cisplatin+5-FUである点は、本邦の実情と異なっている。
	スリスクの ミとめ	バイアスリスクが少ないRCTが1つである。
	性その他の Eとめ	RCT1つのみである。
=	メント	直接、本邦の実情に沿う内容ではないが、術前化学療法+手術後の補助化学療法の有効性を初めてRCTで示しており、今後本邦での検証が必要。
	O2	有害事象(治療完遂率)
	О3	

【4-10 SR レポートのまとめ】

cStageII・III 胸部食道癌に術前補助療法+手術を行った場合, 術後補助療法を推奨するかという CQに対して文献検索を行ったところ、PubMed: 315 件、Cochrane: 188 件、医中誌: 633 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、1 件の RCT と、1 件の症例対照研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

本邦におけるRCT は存在せず、1つのRCT は海外の報告であった。その内容は、切除可能な食道扁平上皮癌に対して、術前化学療法の後根治手術を施行、術後に補助化学療法を行う群(A群;175例)と行わない群(B群;171例)を、無再発生存期間をprimary endpointとして比較するものであった。5年無再発生存率は35.0% vs 19.1%, HR0.62; 0.47-0.73 95%CI; p<0.001、5年全生存率は38.0% vs 22.0%, HR0.79; 0.59-0.95 95%CI; p<0.001、といずれもA群が有意に良好な成績で、治療完遂率は69.1%であった(JCOG9204:75%、JCOG9907:75%(pN0例を除く))。食道扁平上皮癌においては術前化学療法の後に根治手術を施行した場合に、術後補助化学療法を追加することで生存率の改善を見込める可能性がある。しかし、本報告においては、3領域郭清を伴う食道切除術は21%ほどで残りはIvor-Lewis 法や経裂孔的切除であり本邦とは異なる実情であることや、用いられている化学療法レジメが、paclitaxel、cisplatin、5-FUであること、術前 staging の記載がないことといった問題点があり、すぐに本邦の臨床において採用されるものではないと考えられる。しかし、本CQへの回答となり得るRCTはこの1つだけであり、本邦における検証が必要と考えられる。

1つの症例対照研究では、当初から術前化学療法、手術、術後補助化学療法を予定していた33症例のうち、結果的に術後補助化学療法が施行出来た例と出来なかった例とを比較し、補助化学療法施行例において生存率が高かったとするものであった。患者背景のバイアスが非常に大きく、evidence としては非常に弱い内容であった。

【5-1 推奨文章案】

1. CQ cStage Ⅱ・Ⅲ食道癌に術前化学療法+手術を行った場合、術後補助	力療法 を	を行うことを推奨するか^	?								
2. 推奨草案 cStage Ⅱ・Ⅲ食道癌に術前化学療法+手術を行った場合、術後化学	学療法を	を行わないことを弱く推動	受する								
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 海外のRCT1件のみのエビデンスである。	 :-各アウ	7トカム別に、一連の価	値観を想定する)								
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行	合して料	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。		はい	海外のRCT1件のみである。								
・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。	V	いいえ									
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、		はい	術後補助化学療法による患者負担増加の確実性が高い。								
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。	V	いいえ									
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 生存率の改善が認められたRCTはあるが、術後補助化学療法による	_ <u>_</u> _	<u></u>	木却にないて共が実た トロス								
エイギの収音が認められたROTIなめるが、制後補助に子療法によるかについては定かでない。 しかし、一部の予後不良な集団(多発リンパ節転移例など)において「											

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