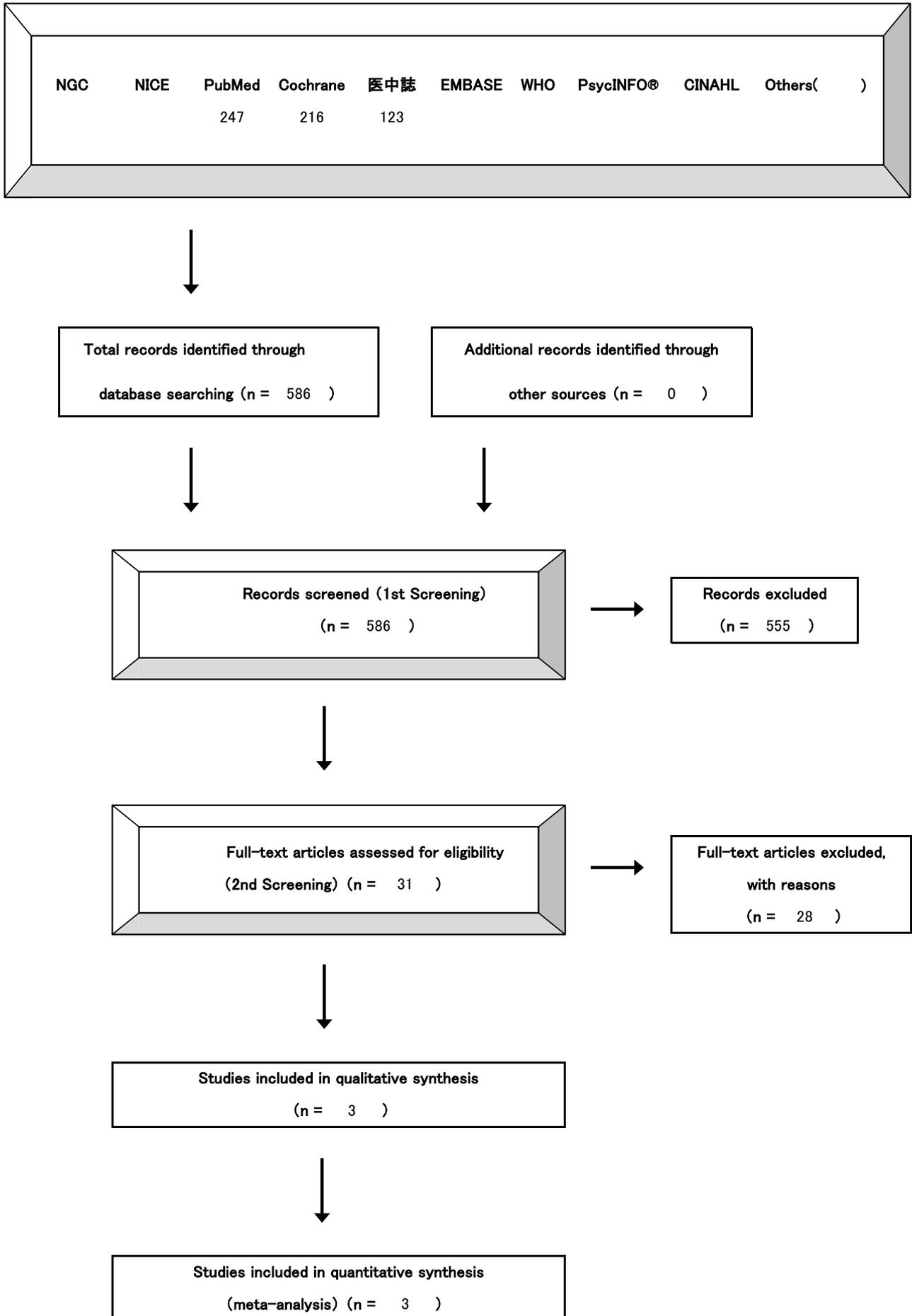


スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
JCOG9907の結果より、Stage II/Ⅲ胸部食道癌に対しては、術前補助化学療法＋手術が現時点で日本において標準治療となっている。しかし狭窄により経口摂取困難な症例や化学療法施行に際して障害となる因子が存在する場合など、術前補助化学療法なく手術が選択される場合がある。またcStage I に対し手術療法を選択し、pStage II/Ⅲの場合もある。Stage II/Ⅲ胸部食道癌に対し術前補助化学療法なく手術を行った場合、術後補助化学療法がアウトカムを改善する可能性がある。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	Stage II/Ⅲ胸部食道癌に対して術前補助化学療法なく手術を行った患者			
地理的要件	なし			
その他	なし			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
術後補助化学療法 / 経過観察				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	5年生存率	益	10点	○
O2	5年無再発生存率	益	9点	○
O3	有害事象	害	9点	○
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
cStage II, Ⅲ食道癌に術前治療なく手術を行った場合、術後化学療法を行うことを推奨するか？				

【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
Pouilleux et al. Ann Surg 1996;223:127-33	RCT	120 patients were enrolled, and 62 patients were R0	CDDP and 5-FU	control	全生存率		
Ando et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:205-9	RCT	205 patients were enrolled	CDDP and vindesine	control	全生存率		
Ando et al. J Clin Oncol 2003;21:4592-6	RCT	242 patients were enrolled	CDDP and 5-FU	control	全生存率 無再発生存率		

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	11	cStage II, III 食道癌に術前治療なく手術を行った場合、術後化学療法を行うことを推奨するか？
P	全身状態を考慮し、術前補助療法を行わずに手術を行った場合や、cStage I に対して手術を行ったがpStage II/IIIであった場合などが含まれている。	
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	術後補助化学療法と経過観察の比較。	
臨床的文脈	JCOG9907の結果よりStage II/III 胸部食道癌に対しては、全身状態が許せば術前補助化学療法が選択されるが、狭窄により経口摂取が不可能な場合や全身状態が不良な場合は手術が選択される。またcStage I に対して手術を行った場合、pStage II/III の場合がある。そのような場合、術後補助化学療法は推奨されるか。	
01	5年生存率	
非直接性のまとめ	エビデンス総体では一部、pStage I やIVが含まれている。また術後補助化学療法にビンデシンが使用されているものがある。	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクが少ないRCTが3つである。	
非一貫性その他のまとめ	3つのRCTが全て同じ結果である。	
コメント	3つのRCTともに全身状態が良好な患者を対象としており、CQの対象には全身状態を考慮し、術前補助化学療法を行わずに手術を選択した患者がいる。	
02	5年無再発生存率	
03		

【4-9 メタアナリシス】

CQ		cStage II, III 食道癌に術前治療なく手術を行った場合、術後化学療法を行うことを推奨するか？																																																																																																												
P	Stage II, III 胸部食道癌で術前補助療法なく手術を行った患者	I	術後補助化学療法																																																																																																											
C	surgery alone	O	5年生存率																																																																																																											
研究デザイン	RCT	文献数	3	番号	1.Pouilleux et al. Ann Surg 1996;223:127-33 2.Ando et al. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:205-9 3.Ando et al. J Clin Oncol 2003;21:4592-6																																																																																																									
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	0.95 (0.78 - 1.15) P= 0.59																																																																																																											
Forest plot	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">S+C</th> <th colspan="2">S</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> <th rowspan="2">Year</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="11">1.1.1 New Subgroup</td> </tr> <tr> <td>Pouliquen et al 1996</td> <td>16</td> <td>24</td> <td>26</td> <td>38</td> <td>10.6%</td> <td>0.97</td> <td>[0.68, 1.39]</td> <td>1996</td> <td colspan="2"> ----- </td> </tr> <tr> <td>Ando et al 1997</td> <td>45</td> <td>105</td> <td>46</td> <td>100</td> <td>11.5%</td> <td>0.93</td> <td>[0.69, 1.27]</td> <td>1997</td> <td colspan="2"> ----- </td> </tr> <tr> <td>Ando et al 2003</td> <td>41</td> <td>120</td> <td>44</td> <td>122</td> <td>10.8%</td> <td>0.95</td> <td>[0.67, 1.33]</td> <td>2003</td> <td colspan="2"> ----- </td> </tr> <tr> <td>Subtotal (95% CI)</td> <td></td> <td>249</td> <td></td> <td>260</td> <td>32.9%</td> <td>0.95</td> <td>[0.78, 1.15]</td> <td></td> <td colspan="2"> ----- </td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">102</td> <td colspan="2">116</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="11">Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.04, df = 2 (P = 0.98); I² = 0%</td> </tr> <tr> <td colspan="11">Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.59)</td> </tr> </tbody> </table> <p>コメント: メタアナリシスでは術後補助化学療法は全生存期間に有意差を与えず</p>					Study or Subgroup	S+C		S		Weight	Risk Ratio		Year	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI	1.1.1 New Subgroup											Pouliquen et al 1996	16	24	26	38	10.6%	0.97	[0.68, 1.39]	1996	-----		Ando et al 1997	45	105	46	100	11.5%	0.93	[0.69, 1.27]	1997	-----		Ando et al 2003	41	120	44	122	10.8%	0.95	[0.67, 1.33]	2003	-----		Subtotal (95% CI)		249		260	32.9%	0.95	[0.78, 1.15]		-----		Total events	102		116								Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.04, df = 2 (P = 0.98); I ² = 0%											Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.59)										
Study or Subgroup	S+C		S		Weight		Risk Ratio		Year	Risk Ratio																																																																																																				
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI																																																																																																							
1.1.1 New Subgroup																																																																																																														
Pouliquen et al 1996	16	24	26	38	10.6%	0.97	[0.68, 1.39]	1996	-----																																																																																																					
Ando et al 1997	45	105	46	100	11.5%	0.93	[0.69, 1.27]	1997	-----																																																																																																					
Ando et al 2003	41	120	44	122	10.8%	0.95	[0.67, 1.33]	2003	-----																																																																																																					
Subtotal (95% CI)		249		260	32.9%	0.95	[0.78, 1.15]		-----																																																																																																					
Total events	102		116																																																																																																											
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.04, df = 2 (P = 0.98); I ² = 0%																																																																																																														
Test for overall effect: Z = 0.53 (P = 0.59)																																																																																																														
Funnel plot	<p>コメント:</p>																																																																																																													
その他の解析					コメント:																																																																																																									
メタリグレーション																																																																																																														
感度分析																																																																																																														

【4-10 SR レポートのまとめ】

CQ11 に対して文献検索を行ったところ、PubMed: 247 件、Cochrane: 216 件、医中誌: 123 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、3 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。

3 つの RCT は全て質の高い RCT であった。しかし一部、pStageIV が含まれており、また術後補助化学療法にビンデシンが使用されているものが含まれていた。バイアスリスクは低く、非一貫性も認めなかった。全ての RCT で術後補助化学療法は 5 年生存率を改善せず、メタアナリシスでも同様の結果となった。

3 つの RCT のうち 1 つ(JCOG9204)で 5 年無再発生存率の検討が行われていた。その結果でも術後補助化学療法は 5 年無再発生存率を改善しなかった。しかしサブグループ解析で、術後病理結果でリンパ節転移陽性の症例に限れば、5 年無再発生存率を有意に改善した。

JCOG9204 では、手術+術後補助化学療法では 120 例中 1 例(0.8%)で治療関連死を認めている。また術後補助化学療法に伴う副作用として、Grade3 以上は貧血(1.7%)、白血球減少(4.2%)、顆粒球減少(15.8%)、血小板減少(2.5%)、嘔気・嘔吐(8.3%)、下痢(2.5%)を認め、Grade4 以上は顆粒球減少(2.5%)、不整脈(0.8%)、感染(0.8%)、発熱(0.8%)を認めた。

JCOG9204 の結果は、RCT 中のサブグループ解析の結果ではあるが、我が国からの実臨床に即した臨床試験の結果であり、推奨度は低いものの術後補助化学療法を支持する結果となっている。

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

cStage II, III 食道癌に術前治療なく手術を行った場合、術後化学療法を行うことを推奨するか？

2. 推奨草案

cStage II, III 食道癌に術前治療なく手術を行い、病理組織結果でリンパ節転移陽性であった患者には術後化学療法を行うことを弱く推奨する。

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、5年無再発生存率、術後補助化学療法に伴う有害事象を重要視した。

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 type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	3つのRCTは全て5yOSを改善せず、メタ解析でも同様。1つのRCTのpn(+のみ5yDFSを改善させた。
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 type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ	術後補助療法に伴う治療関連死も報告されており、益と害のバランスが明らかとは言い難い。

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

術後補助化学療法と何も行わない場合との比較であるので、患者の負担は大きいと考えられる。しかしながらJCOG9204の結果は、RCTの中のサブグループ解析の結果ではあるが、我が国からの実臨床に即した臨床試験の結果であり、推奨度は低いものの術後補助化学療法を支持する結果となっている。

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