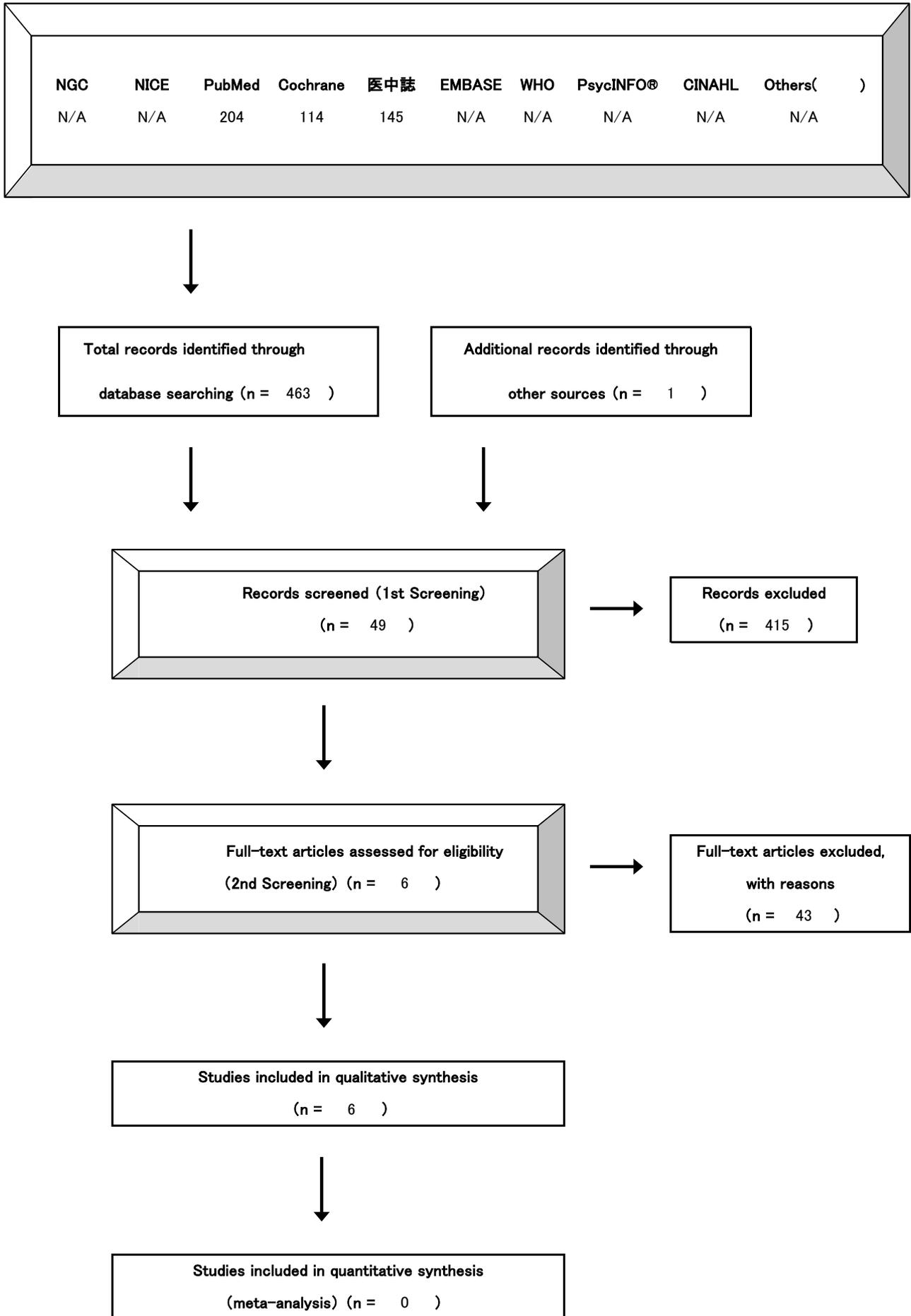


スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
根治的化学放射線療法は切除不能局所進行食道癌において根治が期待できる治療選択肢の一つである。その一方、化学放射線療法による奏効により致死的な合併症(腫瘍穿孔・穿通)を来す可能性を有する。本邦における、PS良好な切除不能局所進行食道癌への治療はJCOG0303の結果から根治的化学放射線療法が選択されることが多いが、その治療導入による長期生存割合(メリット)と致死の合併症発生割合(デメリット)について比較し、本治療法の妥当性について検討する。				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	指定なし			
疾患・病態	PS良好な切除不能StageIVa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				
根治的化学放射線療法 / その他(無治療 or 放射線療法単独 or 化学療法単独)				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	生存期間	益	10点	○
O2	有害事象	害	9点	○
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
cStage IVa 食道癌に対して化学放射線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
Slabber et al. Am J Clin Oncol 1998; 21(5): 462-5.	RCT	90 pts, South Africa SCC T3,N0-1,M0 (AJCC 2nd ed)	FP-RT F:600mg/m ² P:15mg/m ² day1-5 q4w RT:40Gy/1 0Fr	RT (40Gy/10Fr)	生存期間 有害事象	○	やや質の低い古い RCT。AJCC 2nd ed T3N0-1なので、現時点 におけるT3/T4a/T4bが 含まれており詳細な分 類は不能。 RTはsplitである。PS:2 が1/3。MST: 170(CRT) vs 144(RT)日。各群2 例ずつ穿孔による治療 関連死亡あり。
Shinoda et al. Cancer Sci 2015; 106: 407-412.	RCT	142pts, Japan SCC,T4b or M1LYM	LD-PFRT	SD-PFRT	生存期間 有害事象	△	JCOG0303。PS:2は2 例。本検討では両群とも CRTとして扱う。MST: 13.1(SD) vs 14.4 (LD)ヶ月。1yOS: 55.9%(SD) vs 56.3% (LD)。3yOS: 25.9% vs 25.7%。急性期瘻孔形 成: 9% vs 7%。晚期瘻孔 形成: 18% vs 22%。
Ishida et al. JJCO 2004; 34: 615-9.	Phase II, One arm	60pts, Japan SCC,T4b or M1LYM	SD-PFRT	なし	生存期間 有害事象	△	JCOG9516。PS:2の数 は不明。cCR: 15%、 MST: 10.1ヵ月。2yOS: 31.5%、4yOS: 20%弱、 瘻孔形成: 1.7%; 出血で 治療関連死。
Higuchi et al. Int J Radiation Oncol Biol Phys. 2014; 89: 872-9.	Phase II, One arm	42pts, Japan SCC,T4b or M1LYM	DCF-R D:35mg/m ² day1 C:40mg/m ² day1 F:400mg/m ² day1-5 q2w RT: 50.4- 61.2Gy	なし	生存期間 有害事象	△	KDOG 0501。PS:2は3 例。cCR: 52.4%、MST: 29ヵ月、PFS: 11.1ヵ月。 急性期瘻孔形成: 4.8%、 晚期瘻孔形成: 9.1%、大 動脈仮性動脈瘤: 3.6%。 長期生存データなし。
Michael et al. J Thorac Oncol. 2012; 7: 906-912.	Phase II, One arm Induction IP+Cmab × 2course ⇒IP+Cmab-RT	21pts, USA+Canad a,SCC+Adeno, T4bM0	Cmab:400 →250mg/ m ² /wk CDDP: 30mg/m ² day1.8 CPT-11: 65mg/m ² day1.8, RT:50.4Gy	なし	生存期間 有害事象	△	SWOG S0414。PS:2の 数は不明。集積不良中 止。 SCC:Adeno=1:1。 cCR: 6%。MST: 11.2ヵ 月、2yOS: 33.3%、 2yPFS: 23.8%、GI perforation: 4.8%(G5)、 GI necrosis: 4.8% (G5)、Sudden death: 4.8%、TRD: 9.5%
Chiarion et al. BJC 2007; 96: 432-8.	Phase II, One arm DCF⇒CBDCA- RT ⇒Surgery or 腔 内照射	37pts, Italy,,SCC, T2-4,N0- 1,M0-1a	DCF:60/75 /750 ↓ CBDCA:100 mg/m ² /q3w RT: 45Gy /25Fr	なし	生存期間 有害事象	△	StaeIVaが84%を占め る。 PS:2が26%。プロトコ ル治療後に手術 or 腔 内照射15Gyを追加。7 例がR0切除。MST: 10.8ヵ月、1/2yOS: 35.1/18.9%。 治療中瘻孔形成: 29.7%

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	13	cStage IVa 食道癌に対して化学放射線療法を行うことを推奨するか？
P	切除不能StageIVa食道癌患者	
I	根治的放射線療法	
C	その他の治療(無治療 or 放射線療法単独 or 化学療法単独)	
臨床的文脈	根治的放射線療法は切除不能局所進行食道癌において根治が期待できる治療選択肢の一つである。その一方、化学放射線療法による奏効により致命的な合併症(腫瘍穿孔・穿通)を来す可能性を有する。本邦における、PS良好な切除不能局所進行食道癌への治療はJCOG0303の結果から根治的放射線療法が選択されることが多いが、その治療導入による長期生存割合(メリット)と致命的合併症発生割合(デメリット)について比較し、本治療法の妥当性について検討する。	

O1	生存期間
非直接性のまとめ	いずれのデータも一定数のPS不良例(PS:2)が含まれていた。対照群の存在するRCTが1編存在するが、やや質の低い古いものであった。その他の5編は対照群の存在しない、単アームの前向き試験のものであった。
バイアスリスクのまとめ	単アームの前向き試験のデータが主であり、CQを検討するにあたり対照群のデータが乏しい。
非一貫性その他のまとめ	単アームの前向き試験のデータが主であり、CQを検討するにあたり対照群のデータが乏しい。
コメント	治療成績としては長期生存に関するデータは乏しいものの、2または3年生存割合が凡そ20-30%と報告されていることから、長期生存が得られる患者の割合は15-20%程度存在するものと予想される。また各報告のなかには一定数のPS:2患者が含まれており、「健康時からの体重減少」などPS不良に纏わる因子を有する症例における予後が不良であるという共通点が認められており、長期生存例にはPS良好例の割合が多く含まれている可能性がある。

O2	有害事象
非直接性のまとめ	いずれのデータも一定数のPS不良例(PS:2)が含まれていた。対照群の存在するRCTが1編存在するが、やや質の低い古いものであった。その他の5編は対照群の存在しない、単アームの前向き試験のものであった。
バイアスリスクのまとめ	単アームの前向き試験のデータが主であり、CQを検討するにあたり対照群のデータが乏しい。
非一貫性その他のまとめ	単アームの前向き試験のデータが主であり、CQを検討するにあたり対照群のデータが乏しい。
コメント	切除不能Stage IVa患者における治療導入のリスクである、致命的合併症(穿孔・穿通)は凡そ10-20%の患者に認められた。

【4-10 SR レポートのまとめ】

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 204 編、Cochrane : 114 編、医中誌 : 145 編が抽出され、それ以外に 1 編の論文が追加された。1 次スクリーニングで 49 編の論文が抽出され、2 次スクリーニングで 6 編の論文が抽出された。うち CQ の主旨に関するランダム化試験として RCT が 1 編、介入である根治的化学放射線療法に関するものが 5 編であった。

1 編は切除不能局所進行食道癌に対する、放射線単独療法と化学放射線療法に関する比較であった。やや古く質の低い RCT と考えられ、結果としては両群における生存期間に差は認められなかった。しかしながら時代背景が古い南アフリカからの報告であり、照射/化学療法スケジュールは現在のものと大きく異なることに注意を要する内容であった。

その他の 5 編のうち、3 例が化学放射線療法、そして 2 例が導入化学療法後に化学放射線療法を行った単群の前向き試験であった（注：JCOG0303 は RCT だが、両群ともに化学放射線療法であるため、本項では単群の前向き試験として扱っている）。治療成績としては長期生存に関するデータは乏しいものの、2 または 3 年生存割合が凡そ 20-30% と報告されていることから、長期生存が得られる患者の割合は 15-20% 程度存在するものと予想される。また各報告のなかには一定数の PS : 2 患者が含まれており、「健康時からの体重減少」など PS 不良に纏わる因子を有する症例における予後が不良であるという共通点が認められており、長期生存例には PS 良好例の割合が多く含まれている可能性がある。

一方で、切除不能 Stage IVa 患者における治療導入のリスクである、致命的合併症（穿孔・穿通）は凡そ 10-20% の患者に認められていた。

以上の結果から、PS 良好な切除不能 Stage IVa 食道癌に対する根治的放射線療法については、他の治療選択肢（無治療 or 放射線単独 or 化学療法単独）との直接的な比較を行ったデータは存在しないものの、治療導入により一定の割合で根治および長期生存が見込める治療法と考えられた。ただし、その治療導入には 10-20% 程度の致命的合併症のリスクは不可避であり、治療のメリット・デメリットについて医師-患者間での十分な話し合いのうえで選択すべき治療方法である。

【5-1 推奨文章案】

<p>1. CQ CQ13 cStage IVa 食道癌に対して化学放射線療法を行うことを推奨するか？</p>											
<p>2. 推奨草案 cStage IVa食道癌に対して根治的放射線療法を行うことを弱く推奨する。</p>											
<p>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の作成に当たっては、患者メリットである生存期間の延長を、患者デメリットである有害事象よりも重視した。</p>											
<p>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)</p> <p style="text-align: center;"> <input type="checkbox"/> A(強) <input type="checkbox"/> B(中) <input checked="" type="checkbox"/> C(弱) <input type="checkbox"/> D(非常に弱い) </p>											
<p>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)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #d9e1f2;"> <th style="width: 50%;">推奨の強さの決定に影響する要因</th> <th style="width: 20%;">判定</th> <th style="width: 30%;">説明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> 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。 </td> <td style="vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ </td> <td style="vertical-align: top;"> ・他治療(無治療・放射線単 独・化学療法単独)との比較データが存在しない。 ・参考文献には一部PS2の症例も含まれる。 </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;"> 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、有害事象が大きければ大きいほど、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。 </td> <td style="vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ </td> <td style="vertical-align: top;"> ・CRTによる長期生存例は凡そ15-20%である一方、致命的有害事象発生割合の発生割合が10-20%と、メリット/デメリットバランスが良い治療とは言い難い。 </td> </tr> </tbody> </table>			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	・他治療(無治療・放射線単 独・化学療法単独)との比較データが存在しない。 ・参考文献には一部PS2の症例も含まれる。	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、有害事象が大きければ大きいほど、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	・CRTによる長期生存例は凡そ15-20%である一方、致命的有害事象発生割合の発生割合が10-20%と、メリット/デメリットバランスが良い治療とは言い難い。
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	・他治療(無治療・放射線単 独・化学療法単独)との比較データが存在しない。 ・参考文献には一部PS2の症例も含まれる。									
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、有害事象が大きければ大きいほど、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	・CRTによる長期生存例は凡そ15-20%である一方、致命的有害事象発生割合の発生割合が10-20%と、メリット/デメリットバランスが良い治療とは言い難い。									
<p>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</p> <p> ・他治療(無治療・放射線単 独・化学療法単独)との比較データが存在しない。 ・参考文献には一部PS2の症例も含まれる。 ・CRTによる長期生存例は凡そ15-20%である一方、致命的有害事象発生割合の発生割合が10-20%と、メリット/デメリットバランスが良い治療とは言い難い。 </p>											

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