

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】 CQ-17

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)

通過障害があるStageIVb患者は根治性は無いが、通過障害の改善がQOLの維持に重要である。この病態に対し、放射線療法の有効性を検討した。

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	通過障害があるStageIVb患者
地理的要件	なし
その他	なし

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

化学放射線療法、放射線療法/ステント、経過観察

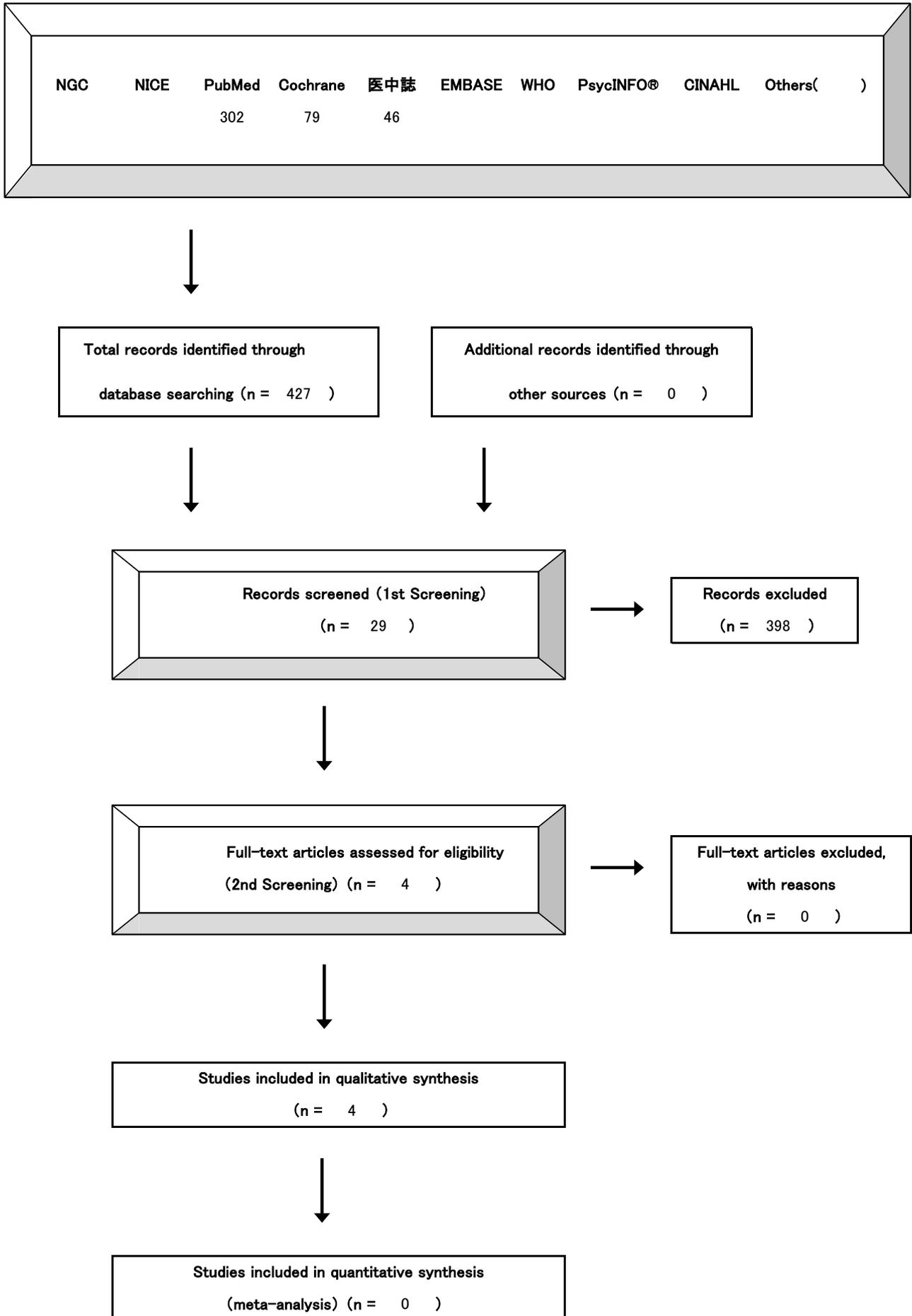
O (Outcomes) のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	嚥下困難改善	益	10点	○
O2	生存期間	益	9点	○
O3	有害反応	害	10点	○
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

作成したCQ

通過障害があるcStageIVb食道癌に対して緩和的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
Best practice in advanced esophageal cancer: A report on trans-tasman radiation oncology group TROG 03.01 and nct01020222 multinational phase 3 study in advanced esophageal cancer (OC) comparing quality of life (QOL) and palliation of dysphagia in patients treated with radiation therapy (RT) or chemoradiation therapy (CRT).		220pts, advanced eso ca	FP-RT	RT 35Gy/15fr or 30Gy/10fr	improved dysphagia at week 9 and maintained until wk 13	○	staging 詳細不明
Conventional stents versus stents loaded with (125)iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial.	RCT (multi-center, single-blind)	unresectable, 160 pts	stent loaded with Iodine	conventional stent	OS	×	RCTだが、stentの試験なので、不適切

【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			
Is a Metallic Stent Useful for Non Resectable Esophageal Cancer?(切除不能食道癌に対して金属ステントは有用か)	retrospective	28 pts	stenting	none			×	stentのみ。CRT後合併症多い。除外でよい。	2005063022	Wada Shinsuke, Noguchi Tsuyoshi, Takeno Shinsuke, Moriyama Hatsuo, Hashimoto Tsuyoshi, Uchida Yuzo, Kawahara Katsunobu
【内視鏡による消化器癌治療の現状と将来】進行食道癌ステント治療52例の臨床的検討	retrospective	52 pts	stenting	none			×	stentのみ。CRT後合併症多い。除外でよい。	2008316740	吉井 貴子, 村田 依子, 本橋 修, 西村 賢, 中山 昇典, 高木 精一, 高田 寛, 南出 純二, 青山 法夫
Predictive Factors of Esophageal Stenosis Associated with Tumor Regression in Radiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer(局所進行食道癌に対する放射線療法における腫瘍退縮に伴う食道狭窄の予測因子)	retrospective	47 pts, T2-4, StageII-III	definitive RT	none	esophageal stenotic ratio		×	RT後の狭窄について検討。除外でよい。	2010209544	Atsumi Kazushige, Shioyama Yoshiyuki, Nakamura Katsumasa, Nomoto Satoshi, Ohga Saiji, Yoshitake Tadamasa, Nonoshita Takeshi, Ueda Masanobu, Hirata Hideki, Honda Hiroshi
食道癌の化学放射線治療 嚥下障害の改善と治療成績との関連について	retrospective	46 pts with 嚥下障害、M11mm以外のM1は対象外。嚥下障害スコアは2以上。	CRT(63Gy/39pts, RT66Gy 7pts)	none	嚥下障害改善(スコア0/1)と生存率の関係をみる		×	固形物摂取可能になった30/46 (65.2%), MST12m, 1OS53.2%, 改善しなかった16pts, MST4m, 1OS17.9%、嚥下障害スコアはカルテより推定されている	2005013153	水谷 好秀, 北原 規
食道癌放射線治療例の経口摂取改善度	retrospective	152 pts, Stage IV: 42 pts	61.2Gy		経口摂取の変化		×	患者背景詳細不明	1997114107	菅原 信二, 大原 潔, 吉岡 大, 他

Self-Expandable Metallic Stent for Unresectable Malignant Strictures in the Esophagus and Cardia(食道及び噴門の切除不能悪性狭窄に対する自己膨張型金属ステント使用)	retrospective	78 pts, EMS				×	EMSのデータ	2006309082	Lee Shigeru, Osugi Harushi, Tokuhara Taigo, Takemura Masashi, Kaneko Masahiro, Tanaka Yoshinori, Fujiwara Yushi, Nishizawa Satoshi, Iwasaki Hiroshi, Suehiro Shigefumi
【高度進行食道癌に対する治療戦略】T4M0食道癌に対する治療戦略	retrospective	195 pts, cT4M0				×	導入化学療法について	2013346420	三浦 昭順, 了徳寺 大郎, 加藤 剛, 出江 洋介, 藤原 純子, 門馬 久美子
Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial.	RCT	209 pts with dysphagia, inoperable (mets, poor medical condition)	single-dose brachytherapy 12Gy	stent	palliation of dysphagia, complications, QOL, cost,,	○	more rapid improvement of dysphagia in stent, long-term relief of dysphagia was better in brachy, more complications in stent	15500894	Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, van Lanschot JJ, Wjrdeman HK, Mulder CJ, Reinders JG, Boot H, Aleman BM, Kuipers EJ, Siersema
Randomized prospective study comparing high-dose-rate intraluminal brachytherapy (HDRILBT) alone with HDRILBT and external beam radiotherapy in the palliation of advanced esophageal cancer.	pilot-RCTとのこと	60 pts, inoperable, stage不明	Brachy16Gy/2fr + EBRT30Gy/10fr	Brachy alone	dysphagia-free survival, OS	×	単変量解析でPSが因子。多変量でn.s. (CQ14と共通)	15607150	Sur R, Donde B, Falkson C, Ahmed SN, Levin V, Nag S, Wong R, Jones

Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial.	RCT	65 pts	stent	Brachy 7Gy*3fr	QOL, specific symptoms	○	HRQL score; better in stent for dysphagia at 1 month, most other symptoms deteriorated, more instant relief of dysphagia, HRQOL was more stable in Brachy	16045572	Bergquist H, Wenger U, Johnsson E, Nyman J, Ejnell H, Hammerlid E, Lundell L, Ruth
Stent placement or brachytherapy for palliation of dysphagia from esophageal cancer: a prognostic model to guide treatment selection.							15500894と同グループ。	16111947	Steyerberg EW, Homs MY, Stokvis A, Essink-Bot ML, Siersema
Health economic evaluation of stent or endoluminal brachytherapy as a palliative strategy in patients with incurable cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction: results of a randomized clinical trial.	RCT	65 pts	stent	Brachy 7Gy*3fr	health economy and clinical outcomes	×	stenting is more cost-effective、16045572と同じ内容。	16292092	Wenger U, Johnsson E, Bergquist H, Nyman J, Ejnell H, Lagergren J, Ruth M, Lundell
Predictors of outcome of single-dose brachytherapy for the palliation of dysphagia from esophageal cancer.	RCT(15500894)の試験治療群の予後因子解析	95 pts with dysphagia, inoperable (mets, poor medical condition)	single-dose brachytherapy 12Gy	none	predicting factors of unfavorable outcome after brachy	×	dilatation or chemo before brachy: higher risk of persistent dysphagia	16563996	Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Siersema
Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial.	RCT	41 pts	stent f/b Brachy 8Gy*3fr	Brachy alone	dysphagia and pain 3 w and 7 wks after randomization	×	3wks後のdysphagiaはstent+Brachyで有意に改善	23647761	Amdal CD, Jacobsen AB, Sandstad B, Warloe T, Bjordal
Factors predicting survival in patients with advanced oesophageal cancer: a prospective multicentre evaluation.	2つのRCT(stent vs brachy, 2種類のstentの比較)の予後因子解析	96 pts			factors predicting survivals	×	KPS, M-stage, cStageが有意、16045572, 16292092と同グループ。	18081735	Bergquist H, Johnsson A, Hammerlid E, Wenger U, Lundell L, Ruth

Quality of life as a survival predictor for esophageal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy.		110 pts, - M1aまで			QOL as a survival predictor	×	対象が異なる	15050315	Fang FM, Tsai WL, Chiu HC, Kuo WR, Hsiung
Efficacy of concurrent chemoradiotherapy as a palliative treatment in stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia.	retrospective	40 pts IVB with dysphagia	FP-RT (40Gy/20fr)	none	nutrition-support-free survival	○	対象合致。ほとんどがPS0/1。Improved sympstom、この論文に引用されている文献のひとつ(10974382)を要確認か⇒2000年の論文なので含めなくても良い	21742654	Ikeda E, Kojima T, Kaneko K, Minashi K, Onozawa M, Nihei K, Fuse N, Yano T, Yoshino T, Tahara M, Doi T, Ohtsu
Safety and efficacy of concurrent cisplatin and radiotherapy in inoperable or metastatic squamous cell esophageal cancer.	phase II? Or retro?	50 pts, M1は14%のみ	CDDP/RT6 6Gy or 50+brachy6 Gy*2	none		×	improvement in swallowing 84%, 対象がほとんど異なる	12442922	Kumar S, Dimri K, Datta NR, Rastogi N, Lal P, Das KJ, Ayyagari
Management of oesophageal carcinoma.						×	具体的なデータが含まれない。	16642235	Mackay S, Stefanou
Adding external beam to intraluminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: a prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency.	RCT	219 pts, stage IIIまで。	Brachy 8Gy*2fr +EBRT 30Gy/10fr	Brachy alone	dysphagia relief	×	15607150のあとに行われた同様のstudy。対象が異なり不適切か。	20950882	Rosenblatt E, Jones G, Sur RK, Donde B, Salvajoli JV, Ghosh-Laskar S, Frobe A, Suleiman A, Xiao Z, Nag
Concurrent chemoradiotherapy or endoscopic stenting for advanced squamous cell carcinoma of esophagus: a case-control study.	case-contorol study	36 pts each. T4(81%), stage IIIまで。	cCRT (FP-RT50-60Gy)	stenting	median survival, need for stenting	×	CRT can effectively improve the symptoms of dysphagia	18057993	Wong SK, Chiu PW, Leung SF, Cheung KY, Chan AC, Au-Yeung AC, Griffith JF, Chung SS, Ng

Interventions for dysphagia in oesophageal cancer.		2542 pts from 40 studies, inoperable or unresectable			palliation of dysphagia	×	15500894と16045572を含む定性的な Review。参考にできるとしても、stent vs brachyの項目のみ。	19821338	Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett
Interventions for dysphagia in oesophageal cancer.		3684 pts from 53 RCTs, inoperable or unresectable			palliation of dysphagia	×	↑と内容がほとんど一緒。	25354795	Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, Pan X, Yang
Best practice in advanced esophageal cancer: A report on trans-tasman radiation oncology group TROG 03.01 and nci cte g es.2 multinational phase 3 study in advanced esophageal cancer (OC) comparing quality of life (QOL) and palliation of dysphagia in patients treated with radiation therapy (RT) or chemoradiation therapy (CRT).		220pts, advanced esophageal	FP-RT	RT 35Gy/15fr or 30Gy/10fr	improved dysphagia at week 9 and maintained until wk 13	○	staging 詳細不明。Dysphagia response (at anytime) RT alone: 68%. CRT: 74% (n.s.). MST: 203d vs 210 d (n.s.) Nausea, vomiting が、CRTで有意に多い(詳細不明。QOLスコア??)。	CN-01056731	Penniment MG, Harvey JA, Wong R, Stephens S, Au H, O'Callaghan CJ, Kneebone AB, Ngan S, Ward IG, Roy R, Sullivan T, Nijjar T, Biagi J, Mulroy LA
Conventional stents versus stents loaded with (125)iodine seeds for the treatment of unresectable oesophageal cancer: a multicentre, randomised phase 3 trial.	RCT (multi-center, single-blind)	unresectable, 160 pts	stent loaded with iodine	conventional stent	OS	×	RCTだが、stentの試験なので、不適切	CN-00988108	Zhu HD, Guo JH, Mao AW, Lv WF, Ji JS, Wang WH, Lv B, Yang RM, Wu W, Ni CF, Min J, Zhu GY, Chen L, Zhu ML, Dai ZY, Liu PF, Gu JP, Ren WX, Shi RH, Xu GF, He SC, Deng G, Teng GJ
以下削除できない									
Interventions for dysphagia in oesophageal cancer.		2542 pts from 40 studies, inoperable or unresectable			palliation of dysphagia	×	15500894と16045572を含む定性的な Review。参考にできるとしても、stent vs brachyの項目のみ。	19821338	Sreedharan A, Harris K, Crellin A, Forman D, Everett
Interventions for dysphagia in oesophageal cancer.		3684 pts from 53 RCTs, inoperable or unresectable			palliation of dysphagia	×	↑と内容がほとんど一緒。	25354795	Dai Y, Li C, Xie Y, Liu X, Zhang J, Zhou J, Pan X, Yang









【4-8 定性的システマティックレビュー】

<b>CQ</b>	17	通過障害があるcStageIVb食道癌に対して緩和的放射線療法を行うことを推奨するか？
<b>P</b>	PS良好な通過障害があるStageIVb患者	
<b>I</b>	化学放射線療法、放射線療法	
<b>C</b>	ステント、BSC	
<b>臨床的文脈</b>	通過障害があるStageIVb食道癌に対して、症状改善のための姑息的放射線療法の意義を効果、有害事象の観点から検討する。	

<b>O1</b>	OS, Dysphagia free survival, Toxicity
<b>非直接性のまとめ</b>	同じ病態を対象とした観察研究はあるものの、BSCとの比較試験の報告はない。ステントの比較はあるが、照射法が本邦とは異なっており直接性がない。効果、有害事象いずれにおいても直接比較のできる論文はなかった。
<b>バイアスリスクのまとめ</b>	none
<b>非一貫性その他のまとめ</b>	none
<b>コメント</b>	

<b>O2</b>	
-----------	--

<b>O3</b>	
-----------	--

【5-1 推奨文章案】

<p>1. CQ CQ 17 通過障害があるcStageIVb食道癌に対して緩和的放射線療法を行うことを推奨するか？</p>		
<p>2. 推奨草案 通過障害があるcStageIVb食道癌に対して緩和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) 嚥下困難の改善効果を最重要視した。</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 type="checkbox"/> C(弱)    <input checked="" 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>		
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	エビデンスの強さはD
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	通過障害の改善が得られる可能性はかなり高いと言える。穿孔など重篤な有害事象の可能性もあるが、これはBSCでも発生することがある。
<p><b>推奨の強さに考慮すべき要因</b>  <b>患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違)</b>  <b>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</b></p> <p>治癒の可能性がなく、期待生存期間も短い、副作用軽度で嚥下障害が改善する治療を受けることを希望する患者・家族は多い。内容は保険でカバーされているもので、患者の経済的負担も小さい。</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

「CQ 17 通過障害があるcStageIVb 食道癌に対して緩和的放射線療法を行うことを推奨するか？」について検討されている文献を検索した。

Pubmed からの検索 302 編と、医中誌 46 編、Cochrane Library 79 編の論文より一次スクリーニングで 29 編の論文を抽出し、二次スクリーニングで内容を検討し最終的に 3 編の論文と 1 編の抄録を抽出した。

Stage IVb を対象とする緩和目的の化学放射線療法の結果を報告した論文では、通過障害を伴う PS2 以下 (40 例中 38 例が PS1 以下) の症例を対象としており、本 CQ の内容によく合致していると考えられたため、後ろ向きな検討ではあるが最終検討論文に含めた。治療内容は、5-FU とシスプラチンを併用した 40Gy/20fr の化学放射線療法である。40 例を対象とし、75%で嚥下スコアの改善を認めた。血液毒性は認められるものの許容範囲内で、生存期間中央値 308 日、1 年生存割合 45%と比較的良好な治療成績が報告されている。食道穿孔を 5%、照射後 30 日以内の死亡 5%に認めた。

通過障害を伴う StageIVb および StageIII までの手術不能症例を対象とし、放射線単独療法と化学放射線療法を比較検討した報告は、抄録のみではあるがランダム化比較試験であり対象・介入が CQ にほぼ一致しているため最終検討に含めた。対象の PS については不明である。220 例を対象とし、35Gy/15fr または 30Gy/10fr の緩和照射 (RT 群)、あるいは同じ照射スケジュールに 5-FU とシスプラチンを併用した化学放射線療法 (CRT 群) を比較している。嚥下障害の改善は、RT 群、CRT 群それぞれで、68%、74%で認め有意差はなく、CRT 群で消化管毒性 (悪心、嘔吐) が有意に多かったと報告されている。生存期間中央値は RT 群 203 日、CRT 群 210 日で有意差はなかった。

局所進行食道癌を対象として、メタリックステントと腔内照射を比較検討した報告が 2 つ、スウェーデンとオランダより報告されている。いずれの報告においても、ステント群でより早期に嚥下改善が得られるものの、嚥下改善維持期間は腔内照射で良好であった。しかしながら、本邦において現状腔内照射は実施されておらず CQ との直接性は乏しい。

以上から、StageIVb であつても少なくとも通過障害の改善を目的とした放射線療法の有効性が示唆される。