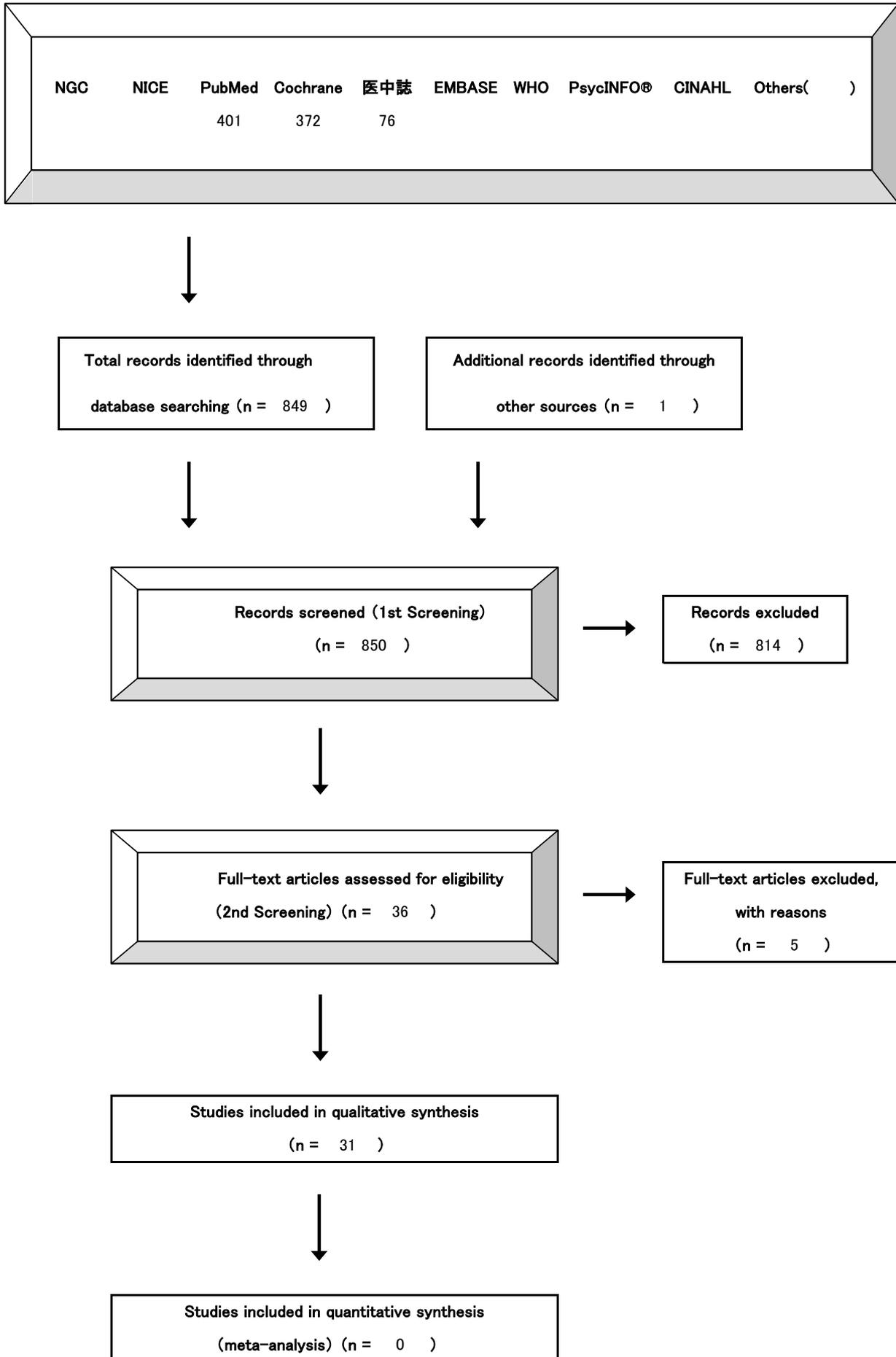


【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】 CQ-27

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
切除不能進行・再発食道癌に対して1次治療として、5-FU+CDDP、パクリタキセル+CDDP、FOLFOX、イリノテカン+シスプラチンなど様々な化学療法が行われているが、BSCと比較した試験はなく、生存期間にどの程度寄与しているのか不明である。また、化学療法を行うことにより発生する有害事象の程度(デメリット)について比較し、治療の妥当性を検討する。				
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	切除不能進行・再発食道癌に対する1次治療			
地理的要件	なし			
その他	なし			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
5-FU+CDDP、CPT-11+CDDP、PTX+CDDP、DTX+CDDP、XP.XELOX、FOLFOX、PTX+CBDCA、PTC+NDP、5-FU+NDP、etc				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	生存期間中央値	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				
切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療として化学療法は何を推奨するか？				

【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
Iison 1999	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	CPT-11+CDDP 毎週	単群	生存期間 有害事象	○	腺癌23名、SCC12名 RR57%、MST 14.6m 9% G4好中球治療関連死無し
Polee 2001	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	5-FU/LV +CDDP +VP-16	単群	生存期間 有害事象	○	奏効した8名が手術あるいはRTの局所療法 RR34% MST9.5m FN19%、G3悪心嘔吐32%
Iizuka 1992	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	5-FU +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	JCOG8807 RR35.9% MST9.5m G4白血球3%
Hayashi 2001	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	5-FU +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	CDDP分割投与20x5 ネガティブな結論 JCOG9407 RR33.3% MST6.6m 悪心経度
El-Rayes BF 2004	単群第II相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	PTX +CBDCA	単群	生存期間 有害事象	○	RR43% MST9m G3/4好中球52%
Iison 2007	単群第I相	転移性切除不能腺癌扁平上皮癌	wPTX	単群	生存期間 有害事象	○	初回例が68%、腺癌が66%のヘテロなPII 初回RR15% 二次RR5% MST9m G4好中球2%、G3神経障害3%
Lee DH 2008	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	CPT-11 +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	RR31.3% MST9.6m G3/4好中球50% G3疲労21%
Lin CC 2007	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	PTX+CDDP +5FU+LV	単群	生存期間 有害事象	○	RR39% MST8.9m G3/4好中球37.8%、G3下痢14.2%TRD1真菌感染
Lee J 2008	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	Capecitabine +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	N=45 RR 57.8% PFS4.7m MST 11.2m G3/4好中球17.3% G3悪心9.4%
Zhang X 2008	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	PTX +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	N=33 年齢中央58歳 セレクションバイアスあり RR 48.6% PFS 7.0m MST 13m 毒性マイルド、治療関連死なし
Gong Y 2009	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	PTX +NDP	単群	生存期間 有害事象	○	N=36 RR43.6% PFS6.1m MST10.3m G3/4好中球 737%、G3悪心7.7%
Wolff K 2009	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	FUFIRI	単群	生存期間 有害事象	○	Adeno=13, SCC=11手術あり生存期間腺癌 20.3mSCC10.0mと違い RR 33% PFS6.6m MST13.6m G3/4下痢12%
Qin TJ 2009	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	XELOX	単群	生存期間 有害事象	○	N=64 RR43.8% PFS 4.0m MST 10.0m G3白血球 3.1% G3神経1.5%
Cao W 2009	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	PTX +NDP	単群	生存期間 有害事象	○	N=46 RR41.7% PFS 6.1m MST 11.5m G3好中球17.4% G3吐き気6.5%
Lorenzen 2009	ランダム化II相	転移性切除不能扁平上皮癌	5-FU+CDDP ±C-mab	二群	生存期間 有害事象	○	C-mab併用でやや良い傾向 KRAS変異なし 追試なし RR19vs13% PFS5.9 vs3.6 OS9.5vs5.5m Cet 群で、G3/4皮疹6%、G3下痢16%
Kim JY 2010	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	DTX +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	N=39 RR33.3% PFS 5.0m MST 8.3m G4好中球 10.3%
Takahashi 2010	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	DTX +5-FU +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	G3/4 Anorexia25.6% Neutropenia 43.6% RR 66.6% PFS 7m MST13.0m G3/4好中球43.6% G3食欲 25.6%
Kato K 2014	単群第II相	転移性切除不能扁平上皮癌	5-FU +NDP	単群	生存期間 有害事象	○	JCOG9905-DI RR 39.5% MST8.8m G4好中球7% G3嘔気 12%

Guo JF 2010	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	5-FU +NDP +DTX	単群	生存期間 有害事象	○	China FN4.65% RR 62.79% TTP 6.6m MST 10.2m G3/4好中球21%、G3GN4.7%
Honda M 2010	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	5-FU +CDDP +ADM	単群	生存期間 有害事象	○	RR 43.9% MST 10.1m G3/4好中球19%、G3疲労7%
Tamura S 2012	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	5-FU +CDDP +DTX	単群	生存期間 有害事象	△	OGSG0403 FN21% PFS とOSの乖離あり RR 34.5% PFS 2.8m MST 10.4m G3/4好中球76%、FN21%
Huang J 2013	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	Bi-PTX +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	RR 56.5% PFS 5.6m MST 17.0m G4好中球23.9%、
Gu M 2012	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	PTX+ 5-FU	単群	生存期間 有害事象	△	RR 68.2% TTP 7.0m 毒性マイルド
Wang J 2013	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	FOLFOX	単群	生存期間 有害事象	○	RR 23.2% TTP 4.4m MST 7.7m G3/4好中球35.7%
He YF 2013	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	PTX +NDP	単群	生存期間 有害事象	○	RR 46.1% TTP 7.1m MST 12.4m G3/4好中球 15.4%、FN2.6%
Hironaka S 2014	単群第I/II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	bi-DTX +5-FU +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	JCOG0807 RR62% PFS 5.8m MST 11.1m G3/4好中球25%、低 Na29%、食欲不振24%
Osaka Y 2011	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	DTX +5-FU +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	SCC30 RR72% MST8.9% G2-白血球 73.3% TRD3.3%
Kok TC 1996	単群第II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	VP-16 +CDDP	単群	生存期間 有害事象	△	RR 48% PFS 7.0m 2.7%TRD(敗血症)
Ajani JA 1996	単群第II相	転移性切除 不能腺癌扁平上皮癌	PTX	単群	生存期間 有害事象	△	Adeno 33, SCC 18 RR 32% 好中球減少
Bleiberg H 1997	ランダム化II相	転移性切除 不能扁平上皮癌	5-FU+CDDP vs CDDP	二群	生存期間 有害事象	○	結論はNo standard chemotherapy can be recommended RR 35vs19% MST 7.6vs6.4m G3/4吐き気27%
Ilson DH 1998	単群第II相	転移性切除 不能腺癌扁平上皮癌	5-FU +PTX +CDDP	単群	生存期間 有害事象	○	局所進行がんも結構入る SCCとAdeno半分半分 RR 48% PFS 5.7n MST 10.8m 18%FN

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	切除不能進行・再発食道癌1次治療
介入	化学療法
対照	control

* 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		生存期間中央値, 有害事象																								
個別研究		バイアスリスク*											非直接性*						リスク人数(アウトカム率)							
研究コード	研究デザイン	選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他			まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間	
		ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス																
Ilson 1999		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	なし			35			MST	14.6m	
Polee 2001		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	なし			69			MST	9.5m	
Hayashi 2001		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			39			MST	9.5m	奏効した患者
El-Rayes BF 2004		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			35			MST	9.0m	
Ilson 2007		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	なし			95			MST	9.0m	
Lee DH 2008		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			32			MST	9.6m	
Lin CC 2007		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			41			MST	8.9m	
Lee J 2008		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			45			MST	11.2m	
Zhang X 2008		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			39			MST	10m	
Gong Y 2009		-2	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	なし			36			MST	10.3m	

エビデンス総体

コメント(該当するセルに記入)

コメント

BSCとの比較試験はなく、単アームのPIIと、ネガティブなRCTが2つ。みなしヒストリカルよりも化学療法が”よい”と推測する。

有害事象は総じて許容範囲である

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	27	切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療として化学療法は何を推奨するか？
P	日本やアジアの報告からは扁平上皮癌患者がメインであるが、海外からの報告では腺癌患者が含まれているものもある。	
I	無治療との比較試験はないが、2剤併用以上の治療法が、有効性をしめしている。有害事象については総じて許容範囲であるが、一部の3剤併用試験にて、感染のリスクが高くなる。	
C	5-FU+CDDP、CPT-11+CDDP、PTX+CDDP、DTX+CDDP、XP,XELOX、FOLFOX、PTX+CBDCa、PTC+NDP、5-FU+NDP、etc	
臨床的文脈	切除不能進行・再発食道癌に対しては、全身療法である化学療法を行うことが標準的とされている。様々な治療レジメンがある中で、1次療法として推奨される化学療法レジメンを、有効性、安全性の観点より検討する。	
O1	生存期間中央値	
非直接性のまとめ	単アームの第II相試験が多いため、各治療法の優劣をつけるに至っていない。個々の臨床試験の結果は生存期間中央値6.5-17か月までであるが、セクションバイアスがあるため、評価には慎重を要する。	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクが少ないRCTは2つである。一つはCDDPvs5-FU+CDDPであるが、古い試験である。もう一つは5-FU+CDDPを標準にCetuximabのオンオフを見た試験であるが、ネガティブ試験である	
非一貫性その他のまとめ	すべての第II相試験では、無治療時よりも良好な生存期間を示しているが、それぞれの治療法の優劣はわからない	
コメント	RCTの一つはCDDP単剤に対する5-FUの上乗せについて、良好な傾向を示しているが、統計学的有意差は示していない。もう一つのRCTは5-FU+CDDP療法にたいするCetuximabの上乗せ効果が否定されている。	
O2	有害事象	
非直接性のまとめ	単アームの第II相試験が多いため、各治療法の優劣をつけるに至っていない。	
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクが少ないRCTは2つである。単剤と併用療法の比較試験では、併用療法のほうがやや毒性が高い傾向にある	
非一貫性その他のまとめ	全ての第II相試験では、有害事象が認められているが、総じて許容範囲である。治療法間の比較は、セクションバイアスがあるため、優劣をつけることはむづかしい。	
コメント	どの試験でも治療関連死は少なく、多い試験でも3%程度であった。	
O3		

【4-9 メタアナリシス】

CQ		CQ27 切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療として化学療法は何を推奨するか？			
P				I	
C				O	
研究デザイン		文献数		番号	
モデル		方法			
効果指標		統合値	(-) P=		
Forest plot					
	コメント:				
Funnel plot					
	コメント:				
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】

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed : 401 編、Cochrane : 372 編、医中誌 : 76 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 35 編の論文が抽出され、2 次スクリーニングで 30 編の論文が抽出された。化学療法同士を比較した RCT は 2 編あり、1 編は切除不能・再発食道扁平上皮癌に対して、シスプラチン 100mg/m² Day1 に 5-FU1000mg/m² Day1-5 を 3 週間毎に繰り返す併用療法と、シスプラチン 100mg/m² Day1 を 3 週間毎に繰り返す治療の比較試験であった。奏効割合は 35%と 19%、無増悪生存期間は 6.2 か月と 4.1 か月、生存期間中央値は 7.6 か月と 6.4 か月と併用療法にて良好な結果であったが、明らかな有意差は示されていない。もう一つの RCT は 5-FU とシスプラチンの併用療法に、セツキシマブを併用する群としない群の比較であったが、症例数が少なかったため、セツキシマブの上乗せ効果は明らかではない。その他は単アームの第 II 相試験の結果であり、それぞれの優劣については判断できない。5-FU とシスプラチンの併用療法は奏効割合 30%前後、生存期間中央値 6.6-9.5 か月と報告されており、標準治療と位置付けられているが、投与量については海外が 5-FU 1000mg/m² Day1-5, シスプラチン 100mg/m² Day1 なのに対し、日本では 5-FU 700-800mg/m² Day1-5, シスプラチン 70-80mg/m² Day1 を 4 週間毎である。

その他の薬剤の併用療法においても、パクリタキセルとシスプラチンの併用にて、奏効割合 48.5%、生存期間中央値 13 か月、5-FU とネダプラチンの併用にて奏効割合 39.5%、生存期間中央値 8.8 か月と、同程度の有効性が報告されている。有害事象については、いずれの報告も軽微であり、許容範囲内と考えられる。また、それぞれ単アームでもあるため、比較はむづかしい。

近年 3 剤併用治療も盛んに行われており、5-FU とシスプラチンにタキサン系薬剤を併用することで、奏効割合 60%前後、10 か月を超える生存期間中央値が報告されている。強力な治療を行う臨床試験に登録可能な患者というだけでバイアスがかかるため、実際には現在の標準治療である 5-FU とシスプラチンの併用療法に対する優劣は不明である。

切除不能・再発食道がん患者に対する 1 次療法はなにかということについては、RCT による明らかなエビデンスはないものの、5-FU とシスプラチン併用療法が弱く推奨される。

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

CQ27 切除不能進行・再発食道癌に対する一次治療として化学療法は何を推奨するか？

2. 推奨草案

切除不能進行・再発食道癌に対して1次治療として、5-FU+シスプラチン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)

アウトカムとしては生存期間を重視したが、治療なしとの直接試験はなく、ヒストリカルコントロールとの比較により、有効性を推定する作業となった。有害事象についても、一定の報告はあるが、各報告の比較はあくまでも推定の域をでない。

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	生存期間については、確実なアウトカムである。有害事象については、古い報告では、情報がすくない
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、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	比較可能性がひくい。

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

比較試験が少ないため、推奨は弱い。

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