

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】 CQ-7

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)

内視鏡的粘膜切除の対象とならない切除可能なStage I食道癌に対しては手術療法が推奨されているが、食道癌手術は侵襲・術後合併症の問題がある。患者の意思、併存疾患、全身状態などから手術を行わない場合、放射線療法が局所治療として選択枝の一つとして位置付けられている。放射線療法に化学療法を同時併用することによる治療効果の上乗せが期待されるが、Stage I食道癌に対して化学放射線療法が放射線療法単独に比べて優れているのか検討が必要である。

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 I 食道癌に対して手術を行わなかった患者
地理的要件	なし
その他	なし

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

化学放射線療法 / 放射線療法

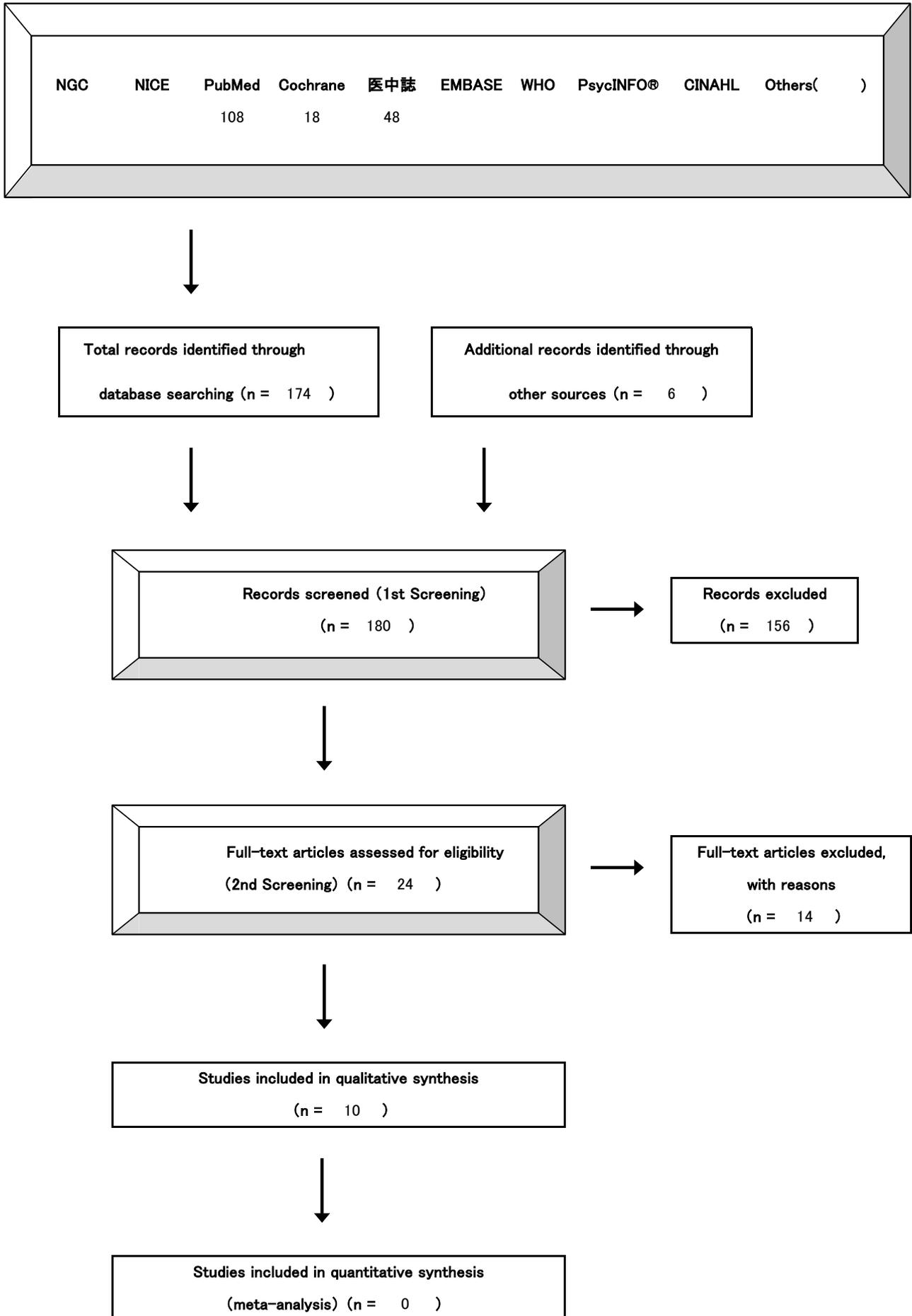
O (Outcomes) のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	生存期間	益	10点	○
O2	無再発生存期間	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 I食道癌に対して手術を行わない場合、化学放射線療法または放射線療法のどちらを推奨するか？

【4-2 文献検索フローチャート】PRISMA声明を改変



採用	1覧表文献名	Title	Journal	Year	Volume	Pages
	RTOG 85-01, 2012	Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group.	JAMA	1999	281(17)	1623-7
		Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	2003	15;55(4)	:930-42.
		Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus.	Cochrane Database Syst Rev.	2006	25;(1)	CD002092.
		Clinical results of radiation therapy for stage I esophageal cancer: a single institutional experience.	Am J Clin Oncol	2005	28(1)	75-80
		Radiation therapy alone for stage I (UICC T1N0M0) squamous cell carcinoma of the esophagus: indications for surgery or combined chemoradiotherapy.	J Gastroenterol Hepatol	2006	21(8)	1290-6
		Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	2006	64(4)	1106-11
		Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	2006	64(4)	1112-21
		Treatment outcomes of radiotherapy for patients with stage I esophageal cancer: a single institute experience.	Am J Clin Oncol	2007	30(5)	514-9
		A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708).	Jpn J Clin Oncol	2009	39(10)	638-43
		I期食道癌に対する放射線治療成績の検討	臨床放射線	2005	50(7)	864-869

ID	Language	Authors	Title	Journal	Year	Volume	Pages	Pub. Type	Abstract	Memo	For metanalysis		
10235156	eng	Cooper JS, Guo MD, Hershkovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Ashbell SO, Graham MV, Leichman	Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group.	JAMA	1999	281(17)	1623-7	Clinical Trial; Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.	CONTEXT. Carcinoma of the esophagus traditionally has been treated by surgery or radiation therapy (RT), but 5-year overall survival rates have been only 5% to 10%. We previously reported results of a study conducted from January 1986 to April 1990 of combined chemotherapy and RT vs RT alone when an interim analysis revealed significant benefit for combined therapy. OBJECTIVE. To report the long-term outcomes of a previously reported trial designed to determine if adding chemotherapy during RT improves the survival rate of patients with esophageal carcinoma. DESIGN. Randomized controlled trial conducted 1985 to 1990 with follow-up of at least 5 years, followed by a prospective cohort study conducted between May 1990 and April 1991. SETTING. Multi-institution participation, ranging from tertiary academic referral centers to general community practices. PATIENTS. Patients had squamous cell or adenocarcinoma of the esophagus. T1-3 N0-1 M0, adequate renal and bone marrow reserve, and a Karnofsky score of at least 50. Interventions Combined modality therapy (n = 134): 50 Gy in 25 fractions over 5 weeks, plus cisplatin intravenously on the first day of weeks 1, 5, 8, and 11, and fluorouracil, 1 g/m2 per day by continuous infusion on the first 4 days of weeks 1, 5, 8, and 11. In the randomized study, combined therapy was compared with RT only (n = 62): 64 Gy in 32 fractions over 6.4 weeks. MAIN OUTCOME MEASURES: Overall survival, patterns of failure, and toxic effects. RESULTS: Combined therapy significantly increased overall survival compared with RT alone. In the randomized part of the trial, at 5 years of follow-up the overall survival for combined therapy was 26% (95% confidence interval [CI], 15%-37%) compared with 0% following RT. In the succeeding nonrandomized part, combined therapy produced a 5-year overall survival of 14% (95% CI, 6%-23%). Persistence of disease (despite therapy) was the most common mode of treatment failure; however, it was less common in the groups receiving combined therapy (34/130 [26%]) than in the group treated with RT only (23/62 [37%]). Severe acute toxic effects also were greater in the combined therapy groups. There were no significant differences in severe late toxic effects between the groups. However, chemotherapy could be administered as planned in only 89 (68%) of 130 patients (10% had life-threatening toxic effects with combined therapy vs 2% in the RT only group). CONCLUSION: Combined therapy increases the survival of patients who have squamous cell or adenocarcinoma of the esophagus, T1-3 N0-1 M0, compared with RT alone.	prospective, Any stage, CRT vs RR, 196 pts, USA		Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA, 1999, 281(17), 1623-7	
	eng	Wong RK1, Malthaner RA, Zuraw L, Rumble RB, Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gastrointestinal Cancer Disease Site Group.	Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline.	Int J Radiat Oncol Biol Phys.	2003	15:55(4)	:930-42.	Abstract. PURPOSE: To make recommendations regarding combined radiotherapy (RT) and chemotherapy (RTCT), compared with RT alone, when a nonsurgical approach is used for patients with localized esophageal carcinoma. MATERIALS AND METHODS: The Medline, Cancerlit, Cochrane Library databases, and abstracts published in the American Society of Clinical Oncology and the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology proceedings were searched for evidence. Evidence was evaluated by two members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group and methodologists. RESULTS: Pooling seven randomized trials detected a statistically significant survival benefit at 1 year for concomitant RTCT compared with RT alone (1-year mortality odds ratio 0.61; 95% confidence interval 0.44-0.84; p <0.00001). Local control also significantly improved with concomitant RTCT compared with RT alone for the available data (odds ratio 0.52; 95% confidence interval 0.31-0.89; p = 0.004), but a significant increase in adverse effects, including life-threatening toxicities, was shown. CONCLUSIONS: Concomitant RT and cisplatin-based CT is recommended over RT alone. Patients should be aware of the increased acute toxicity associated with this approach, and this recommendation should only be made after consideration of the potential risks and benefits and the patient's general condition. Sequential RTCT is not recommended as standard practice.	systematic review, RT vs CRT, any stage. stageごとのデータ無し、追加文献		Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 15:55(4):930-42.		
	eng	Wong RT, Malthaner R.	Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus.	Cochrane Database Syst Rev.	2006	25(1)	CD002092.	Abstract BACKGROUND: Esophageal carcinoma can be managed primarily with either a surgical or non-surgical radiotherapeutic approach. Combination chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) has been incorporated into clinical practice and applied increasingly, especially in North America. OBJECTIVES: To evaluate combined CT and RT (CTRT) versus RT alone in patients with localized esophageal carcinoma. Outcomes included overall survival, cause-specific survival, local recurrence, dysphagia relief, quality of life, acute and chronic toxicities. SEARCH STRATEGY: The Cochrane strategy for identifying randomized trials was combined with relevant MeSH headings. The Cochrane Library, MEDLINE, CancerLIT and EMBASE were last searched in April 2005. References from relevant articles and personal files were included. SELECTION CRITERIA: Randomized controlled trials in patients with localized esophageal cancer comparing RT alone with combined CTRT were included. Studies comparing non-chemotherapy agents such as pure radiotherapy sensitizers, immunostimulants, planned esophagectomy, were excluded. DATA COLLECTION AND ANALYSIS: Two reviewers extracted data independently. Trial quality was assessed using the Jadad scale and Detsky checklist. Sensitivity analyses were planned to examine the effect of concomitant versus sequential treatment, study quality, radiotherapy dose, and whether the drug regimen contained cisplatin or 5-fluorouracil were performed. MAIN RESULTS: Nineteen randomized trials were included, with eleven concomitant and eight sequential RTCT studies. Concomitant RTCT provided significant reduction in mortality with a harms ratio (HR) of 0.73 (95% confidence interval [CI] 0.64 to 0.84). Using an estimated mortality rate for the control group of 52% at year one and 83% at year two, the absolute survival benefit for RTCT was 9% (95% CI 5 to 12%) and 4% (95% CI 3 to 6%) respectively. There was an absolute reduction of local recurrence rate of 12% (95% CI 3 to 22%), number needed to treat (NNT) of 9, when the local recurrence rate for the RT alone arm was 68%. This was associated with a significant risk of severe and life-threatening toxicities (number needed to harm [NNH] of 6). Sensitivity analyses did not identify any factors that interacted with the results. The results from sequential RTCT studies showed no significant benefit in survival or local control but significant toxicities. AUTHORS' CONCLUSIONS: Based on the available data, when a non-operative approach is selected then concomitant RTCT is superior to RT alone for patients with localized esophageal cancer but with significant toxicities. In patients who are in good general condition, and the risk benefit has been thoroughly discussed with the patient, concomitant RTCT should be considered for the management of esophageal cancer compared with radiotherapy alone.	systematic review, RT vs CRT, any stage. stageごとのデータ無し、追加文献		Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 25(1): CD002092.		
15685039	eng	Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T, Ooga S, Urashima Y, Kimura M, Uehara S, Terashima H, Honda	Clinical results of radiation therapy for stage I esophageal cancer: a single institutional experience.	Am J Clin Oncol	2005	28(1)	75-80	Journal Article	From 1992 through 2001, 29 patients with stage I esophageal cancer were treated with radiation therapy. All patients had squamous cell carcinoma. Seventeen patients were treated with radiotherapy alone, and 12 were treated with a combination of chemotherapy and radiotherapy. Most of the chemotherapy regimens included cisplatin and/or 5-fluorouracil (5-FU). Twelve patients were treated with intracavitary irradiation (low-dose rate: 6, high-dose rate: 6) after external radiotherapy. Median fraction and total doses of external radiotherapy given were 2.0 Gy and 60.6 Gy, respectively. Median doses of intracavitary irradiation were 18 Gy/6 fractions in low-dose-rate brachytherapy and 13.5 Gy/4.5 fractions in high-dose-rate brachytherapy. The 5-year overall survival rate was 62%. The 5-year local control rate was 44%. Of the 29 patients, 9 had in-field recurrence in the esophagus and 1 had recurrence in the esophagus outside of the irradiated field. Of 9 patients with in-field local recurrence, 1 also developed mediastinal lymph node metastases and 1 had distant metastasis. Radiation therapy is an effective treatment modality for stage I esophageal cancer.	retrospective, RT or CRT, 29pts, Japan, Stage I		Clinical results of radiation therapy for stage I esophageal cancer: a single institutional experience. Am J Clin Oncol 2005; 28(1): 75-80	

16872312	eng	Ishikawa H, Sakurai H, Tamaki Y, Nonaka T, Yamakawa M, Saito Y, Kitamoto Y, Higuchi K, Hasegawa M, Nakano	Radiation therapy alone for stage I (UICC T1N0M0) squamous cell carcinoma of the esophagus: indications for surgery or combined chemoradiotherapy.	J Gastroenterol Hepatol	2006	21(8)	1290-6	Comparative Study; Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't	BACKGROUND AND AIM: The aim of this study was to clarify the efficacy and limitations of radiation therapy (RT) for superficial esophageal carcinoma, and to explore the indications for more aggressive therapy, such as combined chemo-radiotherapy. METHODS: Sixty-eight patients with stage I (UICC T1N0M0) esophageal squamous cell carcinoma treated by definitive RT alone were analyzed. Brachytherapy was administered in 36 patients as a boost, and the prescribed doses were 10 Gy (5 Gy x 2 times) at a low dose rate (19 patients) and 9 Gy (3 Gy x 3 times) at a high dose rate (17 patients). Recurrence patterns and survival rates were assessed and the factors predisposing to recurrences after RT were statistically investigated by univariate analysis. RESULTS: The 5-year cause-specific survival rate and the locoregional control rate were 79.9% and 82.1%, respectively. No case of recurrence or disease-related death was observed in any of the patients with mucosal cancer. Among the cases with the cancer invading the submucosa, there were 12 cases with locoregional recurrence and two cases with distant metastases. In cases of submucosal esophageal cancer, the tumor length was the only statistically significant factor predicting locoregional control. The 5-year locoregional control rate in cases with a short length of the tumor (<or=5 cm) was 83.3%, whereas the corresponding rate in cases with the tumor measuring >5 cm in length was 57.8% (P = 0.036). Patients treated by additional brachytherapy exhibited better cause-specific survival and locoregional control rates than those receiving external RT alone, however, the addition had no statistically significant influence on the outcome. CONCLUSIONS: RT was a successful treatment for stage I esophageal cancer, and the treatment outcome using RT was nearly comparable to that of surgery. However, it is suggested that chemo-radiation should be considered in inoperable cases of submucosal cancer when the tumor is more than 5 cm in length.	retrospective, Japan, Stage I, RT, 36 pts		Radiation therapy alone for stage I (UICC T1N0M0) squamous cell carcinoma of the esophagus: indications for surgery or combined chemoradiotherapy. J Gastroenterol Hepatol2006;21(8):1290-6	
16504758	eng	Yamada K, Okumura Y, Okuno Y, Nakajima T, Kusumi F, Takakuwa H, Matsusue	Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	2006	64(4)	1106-11	Clinical Trial; Journal Article	PURPOSE: In 1991, we started a clinical prospective trial for operable esophageal carcinoma, foreseeing organ preservation, to assess the treatment results after definitive chemoradiotherapy (CRT) for clinical Stage I (T1N0M0) esophageal cancer. PATIENTS AND METHODS: Between 1992 and 2003, 63 patients were enrolled in this study. Tumor depth was mucosal cancer (T1a) in 23 and submucosal cancer (T1b) in 40. CRT consisted of 55-66 Gy/50-60 fractions (median, 59.4 Gy); from 1 to 3 cycles (median, 2) of concurrent chemotherapy (Cisplatin and 5-fluorouracil), followed by high-dose-rate intraluminal brachytherapy 10-12 Gy/2-3 fractions. RESULTS: The 5-year overall and cause-specific and disease-free survival rates were 66.4%, 76.3%, and 63.7%, respectively. The 5-year cause-specific survival rates for T1a and T1b cancer patients were 85.2% and 70.0%, respectively (p = 0.06). The 5-year disease-free survival rates for T1a and T1b were 84.4% and 50.5%, respectively (p < 0.01). Esophageal fistula as a late toxicity occurred in 2 patients (G4: 1; G5: 1), and esophageal stricture requiring a liquid diet occurred in 2 patients. Pericardial effusion was observed in 3 patients. CONCLUSION: We confirmed that patients with T1N0M0 esophageal carcinoma had their esophagus preserved in 89.2% of cases after definitive CRT, and the survival rates were equivalent to those of previous reports of surgery.	Prospective, Japan, Stage I, CRT, 63pts		Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys2006;64(4):1106-11	
16376491	eng	Kawashima M, Kagami Y, Toita T, Uno T, Sugiyama M, Tamura Y, Hirota S, Fuwa N, Hashimoto M, Yoshida H, Shikama N, Kataoka M, Akuta K, Sasaki K, Tamamoto T, Nemoto K, Ito H, Kato H, Yamada S, Ikeda	Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	2006	64(4)	1112-21	Journal Article; Multicenter Study	PURPOSE: To assess the safety and efficacy of external beam radiotherapy for elderly patients with esophageal cancer. METHODS AND MATERIALS: A trial testing external beam radiotherapy (66 Gy within 6.5 weeks) as a single-modality treatment was performed for biopsy-proven squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus clinically staged as Stage I and IIA (T1-T3N0M0, International Union Against Cancer, 1987) in patients aged >=80 years. RESULTS: From January 1999 through December 2002, 51 evaluable patients (35 men and 16 women) with a median age of 83 years (range, 80-91 years) were enrolled from 22 institutions. Of the 51 patients, 18 (35%) had Stage T1 and 33 (65%) had Stage T2-T3 disease. Radiotherapy could be completed in 47 patients (92%) within 43-58 days (median, 49). The actuarial incidence of Grade 3 or worse cardiopulmonary complications at 3 years was 26%, with 3 early deaths, and correlated significantly with the size of the anteroposterior radiotherapy portals. The median survival time and overall survival rate at 3 years was 30 months and 39% (95% confidence interval, 25-52%), respectively. CONCLUSION: The results of high-dose radiotherapy in octogenarians are comparable to those in younger patients, but meticulous treatment planning and quality control is required.	Prospective, Stage I/IIA, elderly 51 pts, RT			
17921713	eng	Sasaki T, Nakamura K, Shioyama Y, Toh Y, Okumura K, Ohura H, Hirata H, Honda	Treatment outcomes of radiotherapy for patients with stage I esophageal cancer: a single institute experience.	Am J Clin Oncol	2007	30(5)	514-9	Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't	OBJECTIVES: To evaluate the effectiveness of radiotherapy for patients with stage I esophageal cancer. METHODS: From 1995 to 2005, 34 patients with superficial thoracic esophageal squamous cell carcinoma without lymph node metastasis were treated with radiotherapy at our institute. Patient characteristics were as follows: median age, 68 years; range, 47 to 84 years; male:female, 33:1; performance status, 0/1/2/3 = 23/9/1/1; T1a/T1b = 4/30. Median fraction and total doses of external irradiation given were 2.0 Gy and 60 Gy, respectively. Twenty-three patients had local irradiation to the primary lesion only; the remaining 11 patients received regional field irradiation, including one or 2 regional lymph node areas. Only one patient received adjuvant intracavitary radiotherapy after radiotherapy. Thirty of the patients received concurrent chemotherapy, most of the regimens of which included cisplatin and 5-fluorouracil. Adjuvant chemotherapy was performed in 5 patients. Fifteen patients (44%) had coexisting malignancies. The median follow-up was 38 months (range, 8-107 months). RESULTS: The 5-year overall, cause-specific, and local-progression-free survival rates were 50.4%, 91.2%, and 81.1%, respectively. Of the 34 patients, 6 had in-field local recurrence, and one had recurrence in the esophagus outside of the irradiated field. Two patients experienced regional lymph node metastasis outside of the irradiated field, and one had distant metastasis. Two patients received salvage surgery, and 4 patients received salvage intracavitary radiotherapy after local recurrence. A late toxicity greater than grade 2 was not observed in any patient. CONCLUSIONS: Radiotherapy is an effective treatment modality for patients with stage I esophageal cancer.	Retrospective, Japan, Stage I, Radiotherapy, 34 pts		Treatment outcomes of radiotherapy for patients with stage I esophageal cancer: a single institute experience. Am J Clin Oncol2007;30(5):514-9	
19549720	eng	Kato H, Sato A, Fukuda H, Kagami Y, Udagawa H, Togo A, Ando N, Tanaka O, Shinoda M, Yamana H, Ishikura	A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708).	Jpn J Clin Oncol	2009	39(10)	638-43	Clinical Trial; Phase II; Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't	OBJECTIVE: The study objective was to evaluate the efficacy and toxicity of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin in patients with Stage I esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). The primary endpoint was proportion of complete response (%CR). METHODS: Patients with Stage I (T1N0M0) ESCC, aged 20-75 years, without indication of endoscopic mucosal resection were eligible. Treatment consisted of cisplatin 70 mg/m(2) (day 1) and 5-FU 700 mg/m(2)/day (days 1-4) combined with 30 Gy radiotherapy (2 Gy/day, 5 days/week, days 1-21). The cycle was repeated twice with 1-week split. Salvage surgery was recommended for residual tumor or local recurrence. RESULTS: From December 1997 to June 2000, 72 patients were enrolled. No ineligible patient or major protocol violation was observed. There were 63 CRs for %CR of 87.5% [95% confidence interval (CI): 77.6-94.1]. Six patients with residual tumor successfully underwent esophagectomy. There was no Grade 4 toxicity. Four-year survival proportion was 80.5% (95% CI: 71.3-89.7), and 4-year major relapse-free survival proportion was 68% (95% CI: 57.3-78.8) (mucosal recurrence removed by endoscopy was not counted as an event). CONCLUSIONS: High CR proportion and survival proportion with mild toxicity suggest that this regimen could be considered as a candidate of new standard treatment to be compared with surgery in patients with Stage I ESCC.	Phase 2, SCC, CRT, 72 pts, Stage I, Japan		A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). Jpn J Clin Oncol2009;39(10):638-43	
2005275492	日本語	松本 康男, 杉田 公, 秋山 修宏, 船越 和博, 本山 展隆, 加藤 俊幸, 新井 太, 斎藤 眞理	1期食道癌に対する放射線治療成績の検討	臨床放射線	2005	50(7)	864-869	原著論文	放射線治療を行った1期食道癌58例(男56例・女2例,平均68歳)の成績を報告した。深達度は粘膜癌(m)が12例,粘膜炎癌(sm)が41例,不明が5例で,放射線単独が26例(A群),化学療法併用は32例(B群)であった。経過観察中央値35.1ヵ月で,全体の5年生存率は57%,原病生存率は62%,局所無再発生存率は42%であった。深達度別生存率はm癌79%,sm癌57%であったが有意差はなく,A群とB群との間にも有意差はなかった。A群を外照射単独13例(A1群)と腔内照射併用13例(A2群)に分けると,A1群とB群で生存率に有意差傾向がみられた。治療法別にみると局所再発率はA1群がやや高く,深達度別にみるとm癌では治療法の局所再発率に差はなかったが,sm癌は外照射単独で局所再発が多い傾向がみられた。リンパ節単独再発は3例のみで,いずれも腹部リンパ節転移であった。照射野内リンパ節の単独再発はなかった。	retrospective, RT vs CRT, Stage I, Japan, from CQ12		1期食道癌に対する放射線治療成績の検討臨床放射線2005;50(7):864-869	

【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;21:4 592-6	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	7	cStage I食道癌に対して手術を行わない場合、化学放射線療法または放射線療法のどちらを推奨するか？
P	Stage I 食道癌に対して手術を行わなかった患者	
I	化学放射線療法	
C	放射線療法	
臨床的文脈	内視鏡的粘膜切除の対象とならない切除可能なStage I食道癌に対しては手術療法が推奨されているが、食道癌手術は侵襲・術後合併症の問題がある。患者の意思、併存疾患、全身状態などから手術を行わない場合、放射線療法が選択枝の一つとして位置付けられている。放射線療法に化学療法を同時併用することで効果の上乗せが期待されるが、Stage I食道癌に対して化学放射線療法が放射線療法単独に比べて優れているのか検討が必要である。	

01	生存期間
非直接性のまとめ	エビデンス総体のRCTやシステマティックレビューではStage I以外も対象とされている。Stage Iのみを対象としたデータは後方視研究のみであった。
バイアスリスクのまとめ	RCTの試験も一部非ランダム化部分が含まれており、その他後方視研究はすべて群間の背景因子の調整はされていない。
非一貫性その他のまとめ	Stage IIに限定しないシステマティックレビューでは、化学放射線療法の優越性が示されているが、Stage IIに限定したRCTはなく、後ろ向きに比較した研究でも
コメント	Stage IIに限定しないシステマティックレビューでは、化学放射線療法の放射線療法に対する生存期間の優越性は明らかであった。Stage IIに限定して、化学放射線療法と放射線療法を比較したRCTはないが、本邦で行われた前向きPhase II試験の化学放射線療法の結果は完全奏効割合が87.5%、4年生存率80.5%と有望な結果であった。Stage I食道癌を対象とした2つの後ろ向きコホート研究では化学放射線療法を受けた患者の生存期間は放射線療法に比べて良好な傾向であったが有意差は認めなかった。2件の放射線単独療法に関する後ろ向き研究では5年生存率50.4~58.7%であった。後ろ向きコホート研究はそれぞれ少数例での報告(N=36~68)で、背景因子の調整もされていない。結果を総合すると、化学放射線療法は放射線療法よりも生存期間延長が期待される治療である可能性が高い。化学放射線療法と食道切除と比較する第3相試験が行われ、その結果が待たれている。この試験の結果によってはStage I 食道癌に対する標準治療が手術でなく、化学放射線療法となる可能性がある。高齢者を対象とした放射線療法単独の前向き試験で3年生存率は39%であった。高齢者や合併症リスクの高い患者に対する放射線治療単独試験が望ましいかどうかは、今後さらなる検証が必要である。

02	無再発生存期間
非直接性のまとめ	エビデンス総体のRCTやシステマティックレビューではStage I以外も対象とされている。Stage Iのみを対象としたデータは後方視研究のみであった。
バイアスリスクのまとめ	RCTの試験も一部非ランダム化部分が含まれており、その他後方視研究はすべて群間の背景因子の調整はされていない。
非一貫性その他のまとめ	
コメント	Stage IIに限定しないシステマティックレビューで化学放射線療法の放射線療法に対する無病生存期間の優越性が明らかであった。単群の前向き試験は2件化学放射線療法に対して行われているが、放射線療法に対する前向き試験の対象はStage I/II が含まれており比較不能。JCOG9708の4年無再発生存率は68.1% (95% CI: 57.3-78.8)と良好であった。両群を比較した後ろ向きコホート研究では無再発生存率に関する検討はされず、松本らの研究では局所再発率の比較がされているが各群の患者数が少数であり統計学的検討はされていない。Stage I食道癌に対して放射線療法に化学療法を追加することで無再発生存、局所再発制御、遠隔転移制御が改善するというエビデンスで強いものはない。

03	有害事象
非直接性のまとめ	エビデンス総体のRCTやシステマティックレビューではStage I以外も対象とされている。Stage Iのみを対象としたデータは後方視研究のみであった。
バイアスリスクのまとめ	RCTの試験も一部非ランダム化部分が含まれており、その他後方視研究はすべて群間の背景因子の調整はされていない。
非一貫性その他のまとめ	
コメント	Stage IIに限定しないシステマティックレビューで化学放射線療法は明らかに放射線療法を上回る有害事象を認めた(Grade 3以上の急性期有害事象 HR: 5.16 [2.83, 9.38])。63名のStage I食道癌患者を対象としたJCOG9708ではGrade 3以上の急性期有害事象を20件、Grade 3以上の晩期有害事象を4件認めた。Stage I食道癌に対する化学放射線療法と放射線療法の有害事象を比較した研究はなかった。

【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 : 108 編、Cochrane : 18 編、医中誌 : 48 編が抽出され、それ以外に 6 編の論文が追加された。1 次スクリーニングで 24 編の論文が抽出され、2 次スクリーニングで 10 編の論文が抽出された。Stage I のみを対象として放射線療法と化学放射線療法を比較した RCT は存在しなかった。他の Stage、腺癌を含む RCT が 1 編、システマティックレビューが 2 編存在した。Stage I 食道癌を対象とした放射線治療あるいは化学放射線治療単群の前向き研究が 3 編あった。2 編は化学放射線療法の有効性に関する研究、1 編は Stage I/II の 80 歳以上を対象とした放射線療法に関する研究が 1 編あった。Stage I のみを対象とした後ろ向きコホート研究を 4 編（両群を比較した研究 2 編、放射線療法単群 2 編）認めた。

Cooper らは T1-3 N0-1 M0 食道癌を対象として、放射線療法と放射線化学療法を比較した RCT を行った。一部は非ランダム化で行われた試験で、5 年生存率は放射線療法単独で 0%、化学放射線療法のランダム化群では 26%であった。化学放射線療法のランダム化群の 21%の患者は経過中無再発生存であった。Grade 4 の有害事象は放射線療法単独で 2%であったのに対して、化学放射線療法ランダム化群では 8%と高かった。Stage I に限定しない 2 編のシステマティックレビューは共に化学放射線療法の放射線療法に対する生存期間・無再発生存期間の優越性を示していた。Stage I に限定しない 2 編のシステマティックレビューは共に化学放射線療法の放射線療法に対する生存期間・無再発生存期間の優越性を示していた。一つのシステマティックレビューでは有害事象に関する検討も行われ、化学放射線療法は明らかに放射線療法を上回る有害事象を認めた (Grade 3 以上の急性期有害事象 HR: 5.16 [2.83, 9.38])。

本邦で行われた前向き Phase II 試験 (JCOG9708) での化学放射線療法 (60 Gy、5-FU+シスプラチン) の結果は完全奏効割合 87.5%、4 年生存率 80.5%、4 年無再発生存率 68.1%と有望な結果で、Grade 4 以上の有害事象は認めなかった。もう一編の化学放射線療法 (55-66 Gy、5-FU+シスプラチン) に腔内照射 (10-12 Gy) を加えた治療の前向き試験でも 5 年生存率は 66.4%と良好な結果であった。Stage I 食道癌を対象に化学放射線療法と放射線療法を比較した 2 つの後ろ向きコホート研究では生存期間に有意差は認めなかった。2 編の放射線単独療法に関する後ろ向き研究で 5 年生存率は 50.4~58.7%であった。上記 4 つの後ろ向きコホート研究はそれぞれ少数例での報告 (N=36~68) で、2 群を比較した研究では背景因子の調整がされていなかった。

80 歳以上の Stage I/II 食道癌患者を対象とした放射線療法単独の前向き試験で 3 年生存率は 39%であった。

【5-1 推奨文章案】

1. CQ
cStage I食道癌に対して手術を行わない場合、化学放射線療法または放射線療法のどちらを推奨するか？

2. 推奨草案
内視鏡的切除の対象とならないcStage I食道癌患者に対して手術を行わない場合、化学放射線療法を行うことを強く推奨する。

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に対する推奨の作成に当たっては、生存期間・無病生存期間の延長を有害事象の増加よりも重視した。

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 checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	Stage IIに限定しないものの、システムティックレビューが存在する。Stage I対象のPhase II試験で化学放射線療法が用いられて有効性が示されている
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 checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	他Stageも含むシステムティックレビューで益が大きい。Stage I対象Phase II試験で化学放射線療法は有害事象も許容される範囲で高い奏効率が認められた。

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
 根治可能な対象であり、患者は治療の有効性を重視すると考える。しかし、手術拒否例や手術不適な患者が含まれるため、毒性の増加をより重視する患者もおりばらつきがあると考えられる。
 本CQに関してコストと治療メリットのバランスを議論した論文は無く、コストは資源に関するバランスは不明である。

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

CQ 7 : cStage I 食道癌に対して手術を行わない場合、化学放射線療法または放射線療法のどちらを推奨するか？

推奨文：

内視鏡的切除の対象とならない c Stage I 食道癌患者に対して手術を行わない場合、化学放射線療法を行うことを強く推奨する。(合意率 84.2%、エビデンスの強さ C)

解説文：

CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed: 108 編、Cochrane: 18 編、医中誌: 48 編、それ以外に 6 編が抽出された。1 次/2 次スクリーニングを経て 10 編の論文が抽出され、定性的システマティックレビューを行った。Stage I のみを対象として放射線療法と化学放射線療法を比較した RCT は存在しなかった。他の Stage、腺癌を含む RCT が 1 編¹、システマティックレビューが 2 編存在した^{2,3}。Stage I 食道癌を対象とした化学放射線療法に関する単群前向き試験が 2 編^{4,5}、Stage I/II の 80 歳以上を対象とした放射線療法に関する単群前向き研究が 1 編あった⁶。Stage I のみを対象とした後ろ向きコホート研究を 4 編 (両群を比較した研究 2 編、放射線療法単群 2 編) 認めた⁷⁻¹⁰。

Cooper らは T1-3 N0-1 M0 食道癌を対象として、放射線療法と放射線化学療法を比較した RCT を行った¹。一部は非ランダム化で行われた試験で、5 年生存率は放射線療法単独で 0%、化学放射線療法のランダム化群では 26%であった。化学放射線療法のランダム化群の 21%の患者は経過中無再発生存であった。Grade 4 の有害事象は放射線療法単独で 2%であったのに対して、化学放射線療法ランダム化群では 8%と高かった。上記試験を含めた Stage I に限定しない 2 編のシステマティックレビューは共に化学放射線療法の放射線療法に対する生存期間・無再発生存期間の優越性を示していた^{2,3}。一つのシステマティックレビューでは有害事象に関する検討も行われ、化学放射線療法は明らかに放射線療法を上回る有害事象を認めた (Grade 3 以上の急性期有害事象 HR: 5.16)³。

本邦で行われた前向き Phase II 試験 (JCOG9708) で化学放射線療法(60 Gy、5-FU+シスプラチン)の結果は完全奏効割合 87.5%、4 年生存率 80.5%、4 年無再発生存率 68.1%と有望な結果で、Grade 4 以上の有害事象は認めなかった

5. もう一編の化学放射線療法(55-66 Gy、5-FU+シスプラチン)に腔内照射(10-12 Gy)を加えた治療の前向き試験でも5年生存率は66.4%と良好な結果であった⁴。Stage I 食道癌を対象に化学放射線療法と放射線療法を比較した2つの後ろ向きコホート研究では生存期間に有意差は認めなかった^{7,10}。2編の放射線単独療法に関する後ろ向き研究で5年生存率は50.4~58.7%であった^{8,9}。上記4つの後ろ向きコホート研究はそれぞれ少数例での報告(N=36~68)で、背景因子の調整もされていなかった。

結果を総合すると、Stage I に限定しないシステマティックレビューの結果でGrade 3以上の有害事象の増加を認めるものの化学放射線療法は放射線療法よりも生存期間が有意に長かったこと、Stage I を対象としたJCOG9708試験等で化学放射線療法は高い奏効割合が示されていることから、化学放射線療法を放射線療法よりもStage I 食道癌に対して推奨する。本邦においてStage I 食道癌に対する化学放射線療法は保険診療内で実施可能である。

Stage I 食道癌は治癒を目標として治療を行うことが出来るため、より効果が期待できる化学放射療法が患者にとっても望ましいと思われるが、手術不耐あるいは手術を拒否した患者が対象となるため、特に有害事象に関して十分な説明を行う必要がある。

Stage I 食道癌患者に対して化学放射線療法と食道切除術を比較する第3相試験(JCOG0502)が行われ、その結果が待たれている。80歳以上の高齢者を対象とした放射線療法単独の前向き試験で3年生存率は39%であった⁶。高齢者や合併症リスクの高いStage I 食道癌患者に対する治療として放射線治療単独が望ましいかは、今後さらなる検証が必要である。

参考文献：

1. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *Jama* 1999; 281(17):1623-7.
2. Wong RK, Malthaner RA, Zuraw L, et al. Combined modality radiotherapy and chemotherapy in nonsurgical management of localized carcinoma of the esophagus: a practice guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55(4):930-42.

3. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):Cd002092.
4. Yamada K, Murakami M, Okamoto Y, et al. Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4):1106-11.
5. Kato H, Sato A, Fukuda H, et al. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39(10):638-43.
6. Kawashima M, Kagami Y, Toita T, et al. Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64(4):1112-21.
7. Shioyama Y, Nakamura K, Sasaki T, et al. Clinical results of radiation therapy for stage I esophageal cancer: a single institutional experience. *Am J Clin Oncol* 2005; 28(1):75-80.
8. Sasaki T, Nakamura K, Shioyama Y, et al. Treatment outcomes of radiotherapy for patients with stage I esophageal cancer: a single institute experience. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(5):514-9.
9. Ishikawa H, Sakurai H, Tamaki Y, et al. Radiation therapy alone for stage I (UICC T1N0M0) squamous cell carcinoma of the esophagus: indications for surgery or combined chemoradiotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21(8):1290-6.
10. 松本 康, 杉田 公, 秋山 修, et al. I 期食道癌に対する放射線治療成績の検討. *臨床放射線* 2005; 50(7):864-869.