

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】 CQ-8

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)

cStage II, III 食道癌に対しては、JCOG9907試験の結果をうけて術前補助化学療法＋手術が推奨されている。一方で、根治的放射線療法も根治可能な治療の1つである。

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 II / III 胸部食道癌患者
地理的要件	なし
その他	なし

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

手術を中心とした治療 / 根治的放射線療法

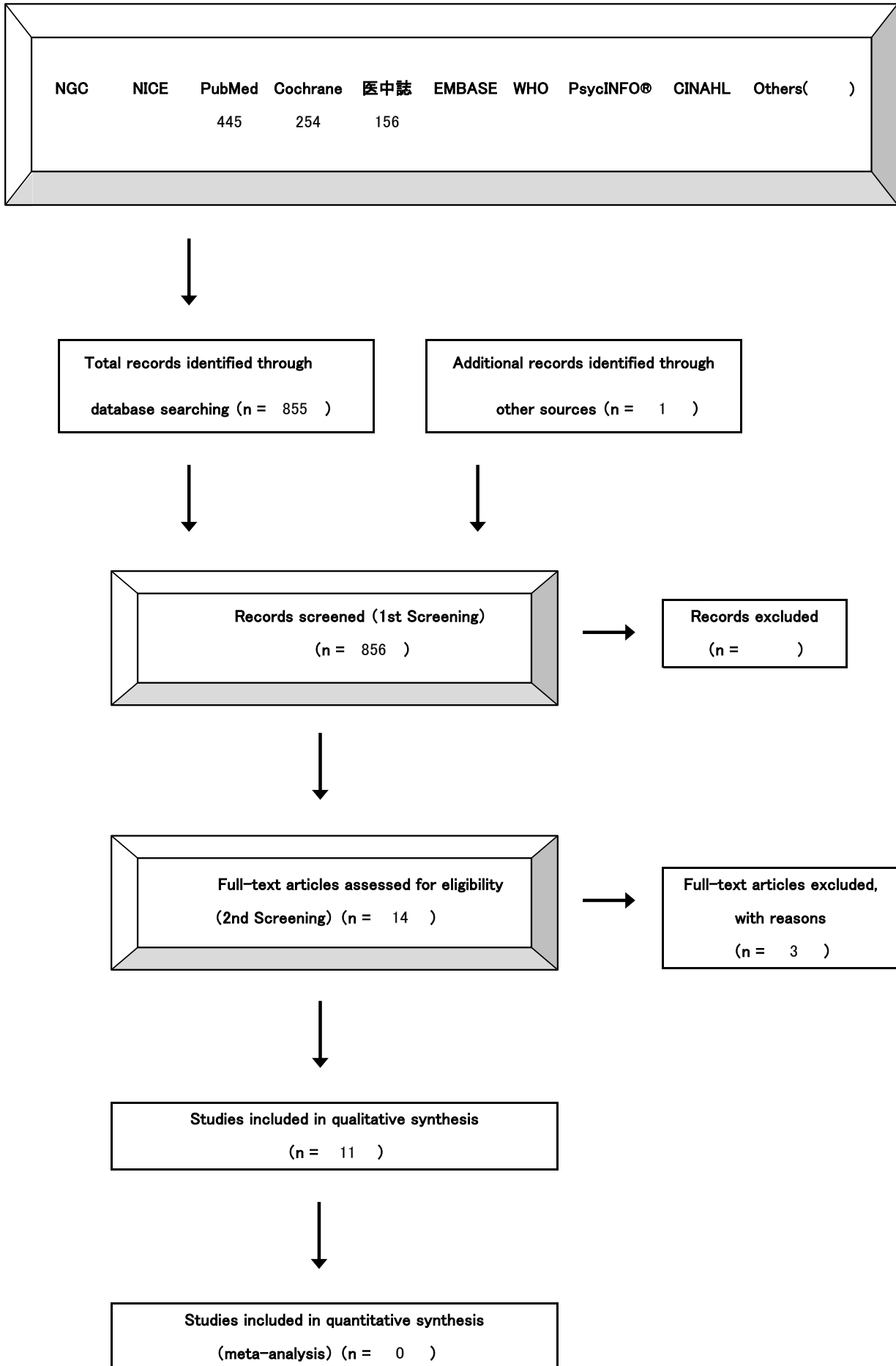
O (Outcomes) のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	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 食道癌に対して、手術療法を中心とした治療と根治的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



【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
2011 Kato	単群 PhaseII	StageII-III sqcc	9906レジメン	単群	OS		
2009 Ariga	コホート研究	T1-3N0-1M0	9906 Rd30Gyでサル ページあり	surgery alone	OS		
2007 Adams	コホート研究	stageII-IV	FP 50Gy	FP+S	OS		
2003 Hironaka	コホート研究	T2-3NanyM0	9906レジメン	surgery alone	OS		
2001 Chan	コホート研究	TanyNanyM0	CRT	CRT+S	OS		
2013 岡田	コホート研究	T2- 3NanyM0	lowdoseFP 60Gy	N+はADJ	OS		
2006 Nagata	コホート研究	T1-3N0M0	5FU+Ned 30Gy+Surg	5FU+Ned 60Gy	OS		
2009 Abrams	コホート研究	stageI-II	レジメン不明	surgery alone	OS		
2008 Yamashita	コホート研究	non-T4	FP 50.4Gy	N+はADJ	3yOS		
2008 Hsu	コホート研究	stageII,III	PTX Rd	PTX Rd]	3yOS		
2015 Matsuda	コホート研究	T1- 3NanyM1(10 4のみ)	9906 or FP 50.4Gy	N+はADJ	5yOS		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	
介入	
対照	

*バイアスリスク、非直接性
 各ドメインの評価は“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

** 上昇要因
 各項目の評価は“高(+2)”、“中(+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		バイアスリスク*																				信頼区間			
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	症例現象バイアス	その他	まとめ	上昇要因**			非直接性*				リスク人数(アウトカム率)					効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間			
		背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	不十分な交絡の調整		その他のバイアス	量反関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	対照群分子 (%)				介入群分子	介入群分子 (%)	
2011 Kato	その他			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	NA	NA	NA	76	3y 44.7% 5y 36.8%	OS		
2009 Ariga	コホート研究	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	48	3y 56.9% 5y 50.9%	51	3y 78.3% 5yOS 75.7%	OS			有意差あり CRT	
2007 Adams	コホート研究	-2	0	0	0	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	65	5OS 27%	118	5yOS 27%	OS			有意差なし	
2003 Hironaka	コホート研究	-2	0	0	0	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	45	5yOS 51%	53	5yOS 46%	OS			有意差なし	
2001 Chan	コホート研究	-2	0	0	0	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	43	5yOS 17%	22	5yOS 18%	OS			有意差なし	
2013 岡田	コホート研究	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	122	5yOS 50%	37	5yOS 37%	OS			有意差あり S	
2006 Nagata	コホート研究	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	51	44%	23	51%	OS			有意差なし	
2009 Abrams	コホート研究	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	-2	-1	-1	0	-2	341	44.9%	389	13.9%	OS			有意差あり S	
2008 Yamashita	コホート研究	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	49	3yOS 65%	33	3yOS 48%	3yOS			有意差なし	
2008 Hsu	コホート研究	-2	0	0	0	-1	-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-1	-2	83	3yOS 47%	44	3yOS 40%	3yOS			有意差あり S	
2015 Matsuda	コホート研究	-1	0	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	112	5yOS 58%	65	5yOS 58%	5yOS			有意差なし	

コメント(該当するセルに記入)

2011 Kato		単群	単群			単群							Stage I-III sqcc	9906Lジメン	単群	5yOS							JCOG9906
2009 Ariga		op群にstage III多い傾向				非ランダム化							T1-3N0-1M0	9906 Rd30 Gyでサルベージあり	surger y alone	5yOS						サルベージ 24%	retro surg alone VS 9906(30Gy salvage 考慮)
2007 Adams		5群比較有意差検定なし				非ランダム化							stage II-IV	FP 50Gy	FP+S	5yOS							5群 背景差比較せず
2003 Hironaka		CRT群進行癌				非ランダム化							T2-3NanyM0	9906Lジメン	surger y alone	5yOS							背景差大
2001 Chan		CRT群高齢既往歴++				非ランダム化							TanyNanyM0	CRT	CRT+S	5yOS							
2013 岡田		CRT群高齢既往歴++				非ランダム化							T2-3NanyM0	lowdoseFP 60Gy	N+はADJ	5yOS							TNMでの群間背景差は比較的小さい
2006 Nagata		背景有意差なし				非ランダム化							T1-3N0M0	5FU+Ned 30Gy+Surg	5FU+Ned 60Gy	5yOS							
2009 Abrams		S群Adeno多い				非ランダム化							stage I-II	レジメン不明	surger y alone	5yOS							CRT群予後非常に不良
2008 Yamashita		背景有意差なし				非ランダム化							non-T4	FP 50.4Gy	N+はADJ	3yOS							
2008 Hsu		4群比較検定なし				非ランダム化							stage II,III	PTX Rd	PTX Rd]	3yOS							
2015 Matsuda		背景有意差なし				非ランダム化							T1-3NanyM1(104のみ)	9906Lジメン or FP 50.4Gy	N+はADJ	5yOS							

【4-10 SR レポートのまとめ】

cStage II / III 胸部食道癌に手術療法を中心とした治療と根治的化学放射線療法のいずれが推奨されるかという CQ に対して文献検索を行ったところ、PubMed:445 件、Cochrane:254 件、医中誌:156 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 と、11 件の観察研究に対して定性的システマティックレビューを行った。

3 つのうち 2 つの RCT は質の高い RCT であった。しかし、いずれも両群に術前化学療法を行った後に、手術または根治的化学放射線療法を行うという治療であり、本邦の治療方針とは大きく異なるものであった。さらに、3 報目の RCT は、症例数 81 例と小規模のものであり、患者数設定の根拠や、ランダム化の方法の記載等がなく、RCT としては、質の高いものではなかった。結果としては、手術単独群と根治的化学放射線療法群の比較において、プライマリーエンドポイントであった全生存期間に有意差はなかった。

本 CQ における SR では、本邦で行われた RCT がなく、海外からの RCT から推奨度を決定するに値する十分な情報を得ることができなかったため、2 次スクリーニングに残った 1 報の単群第 2 相試験と、10 報の観察研究の評価を追加した。

単群第 2 相試験は JCOG9906 であり、StageII, III 食道癌患者を対象として、根治的化学放射線療法を行った結果、3 年生存率 44.7%という結果であった。

10 報の観察研究のうち、本邦からの報告は 6 報であった。手術または化学放射線療法を行われた患者の全生存期間を、2 報は前向き、4 報は後ろ向きに比較したものであった。いずれもランダム化比較試験ではないため、背景因子の差に十分な考慮が必要であると考えられた。さらに、そのうち 1 報においては、両群における病期に有意差が存在しており、1 報では化学放射線療法群が有意に高齢であった。また 2 報では背景因子比較のための検定が行われていなかった。従って、生存期間を比較した結果が、背景因子に大きく影響されている可能性が想定された。また、手術群においては、10 報中 3 報において、術前後に補助療法は行われておらず手術単独の成績であった。化学放射線療法群の治療レジメンは、本邦で現在標準的に行われている FP 療法+50.4Gy は 3 報のみであり、JCOG9906 レジメンによるものが 3 報、Low dose FP 併用が 1 報、5-FU/nedaplatin 併用が 1 報、PTX 併用が 1 報、レジメンの記載がないものが 1 報であった。生存期間の比較では、10 報のうち、3 報において有意に手術群の全生存期間が延長された。一方 1 報では、有意に化学放射線療法群の全生存期間が延長された。

毒性に関しては、根治的化学放射線療法においては、JCOG9906 で食道炎(Grade3/4) 17%、嘔気(Grade3/4) 17%、低ナトリウム血症(Grade3/4) 16%、感染(Grade3/4) 12%であった。さらに、晩期毒性として、食道炎(Grade3/4) 13%、心嚢液貯留(Grade3/4) 16%、胸水貯留(Grade3/4) 9%がみとめられたことに加え、放射線性肺臓炎(Grade3/4)が 4%に生じ、死亡例が 4 例あったと報告されている。一方で、手術群においては、10 例の観察研究のうち本邦からの報告の 6 報において手術後合併症が示されており、手術関連死亡率は、0-4%と報告されている。また、術後合併症に関しては、3 報において内訳が示されており、合併症発生率は 47-65%であり縫合不全発生率は 16-29%であった。

【5-1 推奨文章案】

<p>1. CQ cStage II, III 食道癌に対して、手術療法を中心とした治療と根治的化学放射線療法のどちらを推奨するか？</p>											
<p>2. 推奨草案 cStageII・III食道癌に対して、手術療法を中心とした治療を行うこと弱く推奨する。</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。</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: #e1eef6;"> <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="padding: 5px;"> 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="padding: 5px; text-align: center;"> <input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> RCTは3報あったが、全て海外からでレジメンが異なる。本邦からは単群P2のみ。 </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;"> 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。 </td> <td style="padding: 5px; text-align: center;"> <input type="checkbox"/> はい <input checked="" type="checkbox"/> いいえ </td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> 根治的化学放射線療法、手術いずれにおいても、重篤な有害事象が発生する可能性がある </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	RCTは3報あったが、全て海外からでレジメンが異なる。本邦からは単群P2のみ。	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	根治的化学放射線療法、手術いずれにおいても、重篤な有害事象が発生する可能性がある
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	RCTは3報あったが、全て海外からでレジメンが異なる。本邦からは単群P2のみ。									
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	根治的化学放射線療法、手術いずれにおいても、重篤な有害事象が発生する可能性がある									
<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>治療法の違いに対する患者の意向は大きくばらつくと考えられる。 しかしJCOG9907試験において術前補助化学療法+手術群の5年生存率が55%であったのに対して、JCOG9906では37%であったこと、これまでに本邦で報告されている単施設観察研究においても、手術群の成績が良好とするものが多いことから、cStageII・III 食道癌患者には術前補助化学療法+手術を弱く推奨する</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