【3-4　クリニカルクエスチョンの設定】　　CQ-9

スコープで取り上げた重要臨床課題（Key Clinical Issue）
JCOG9907の結果より，Stage Ⅱ/Ⅲ胸部食道癌に対しては，術後補助化学療法と比較して術前補助化学療法の有意性が示され，術前補助化学療法＋手術が現時点で日本において標準治療となっている．欧米では術前補助化学放射線療法の有用性を検証したランダム化比較試験が報告されているが，わが国での術前化学放射線療法のランダム化比較試験はなく，術前治療として推奨するだけの十分な根拠は得られていない．

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胸部食道癌に対して術前化学放射線療法を行った患者
地理的要件	なし
その他	なし

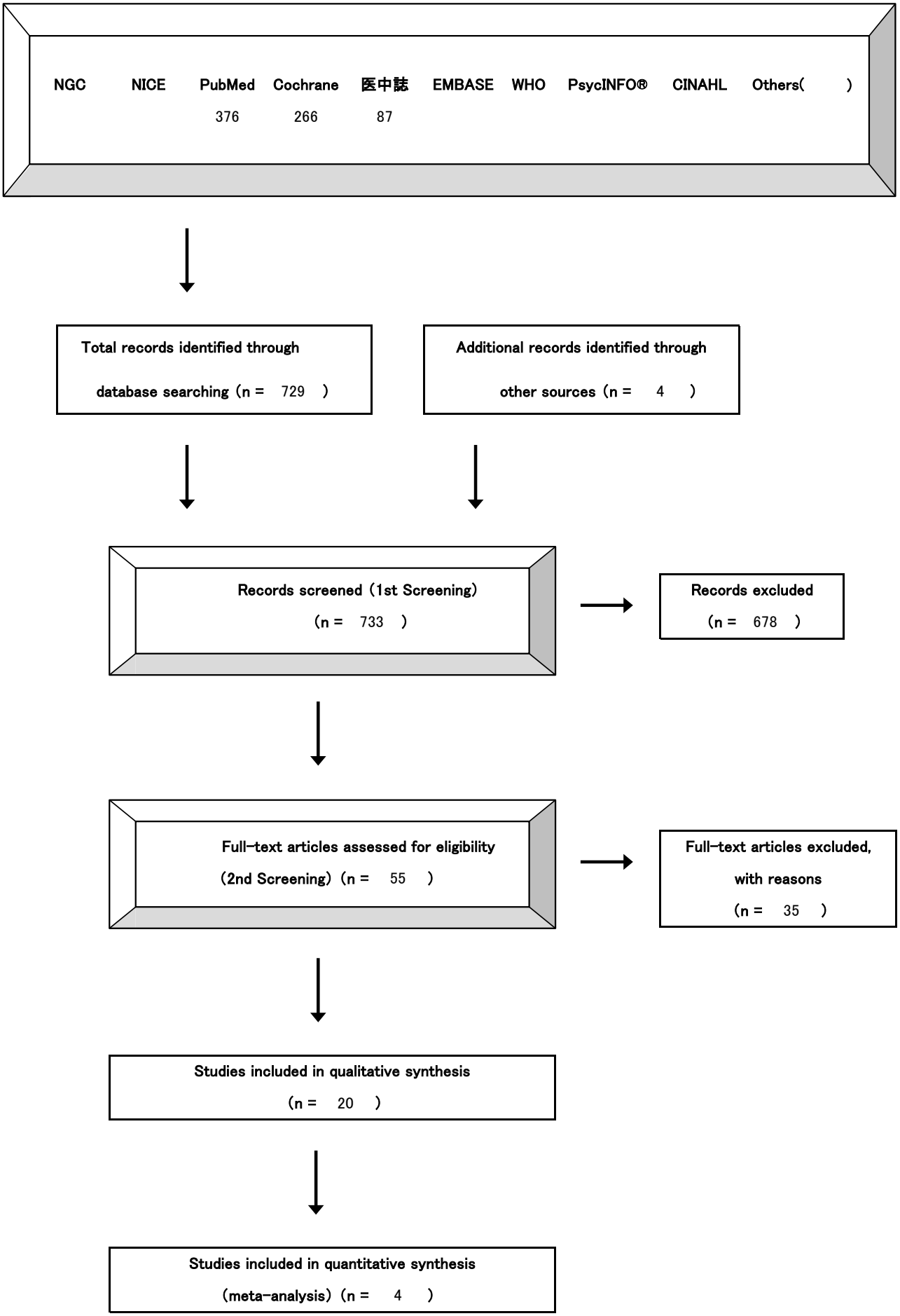
I （Interventions）／C （Comparisons, Controls）のリスト
術後化学放射線療法/手術単独

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			点	
O3			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を行う場合、術前化学療法、術後化学療法、術前化学放射線療法の何れを推奨するか？

【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
Ando N et al. Ann Surg Oncol. 2012;19:68-74	RCT	330 patients were enrolled.	surgery followed by chemotherapy	surgery preceded by chemotherapy	OS		
Kelsen DP et al. N Engl J Med. 1998; 339(27): 1979-84.	RCT	440 patients were enrolled.	surgery followed by chemotherapy	surgery alone	OS		
Law S et al. J thoracic Cardiovasc Surg. 1997; 114(2): 210-7.	RCT	147 patients were enrolled	surgery followed by chemotherapy	surgery alone	OS		
Medical Research Counsil Oesophageal Cancer Working Group. Lancet. 2002; 359(9319): 1727-33.	RCT	802 patients were enrolled	surgery followed by chemotherapy	surgery alone	OS		
Cunningham D et al. N Eng J Med. 2006; 355(1):11-20	RCT	503 patients were enrolled	surgery followed by chemotherapy	surgery alone	OS		
Walsh TN et al. N Engl J Med. 1996; 335(7): 462-467.	RCT	113 patients were enrolled	surgery followed by chemoradio therapy	surgery alone	OS		
Shapiro J et al. Lancet Oncol. 2015; published online	RCT	368 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Tepper J et al. J Clin Oncol. 2008;26:1086-1092	RCT	56 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Bosset J et al. N Eng J Med. 1997;337:161-167	RCT	297 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Urba SG et al. J Clin Oncol. 2001; 19(2): 305-313.	RCT	100 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Lee JL et al. Ann Oncol.2004; 15(6): 947-954.	RCT	101 patients were enrolled.	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Burimeister BH et al. 2005; 6(9): 659-668.	RCT	128 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Le Prise E at al. Cancer. 1994; 73(7): 1779-84.	RCT	86 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		

Apipop C et al. Hepatogastroenterology. 1994; 41(4): 391-93.	RCT	69 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Nygaard K et al. World J Surg. 1992;16(6): 1104-9	RCT	186 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Lv J et al. World J Gastroenterol. 2010;16:1649-54	RCT	238 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Mariette C et al. J Clin Oncol. 2014; 32: 2416-2422	RCT	195 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Natsugoe S et al. Diseases of Esophagus.2006;19:468-472	RCT	53 patients were enrolled	chemoradiation therapy followed by surgery	surgery alone	OS		
Stahl M et al. J Clin Oncol. 2009;27:851-856	RCT	126 patients were enrolled	chemotherapy followed by chemoradio therapy followed by surgery	chemotherapy followed by surgery	OS		
Nakamura K et al. Jpn J Clin Oncol. 2013;43:752-755	RCT	501 patients will be accrued	chemoradiation therapy followed by surgery	chemotherapy followed by surgery	OS		

【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	StageⅡ/Ⅲ胸部食道癌
介入	術前化学放射線療法
対照	手術単独療法

＊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	5 year OS																								
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)								
	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																	
研究コード / 研究デザイン	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	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Shapiro J / RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	188	126	67	178	97	54	RR	0.98	0.84-1.15
Bosset J / RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	0	139	95	68	143	96	67	RR	0.71	0.37-1.35
Natsugoe S / RCT	0	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	23	13	57	20	8	40	RR	0.94	0.79-1.11
Mariette C / RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	96	73	76	98	70	71	RR	0.81	0.69-0.96

コメント(該当するセルに記入)

Shapiro J				盲検化は行われていないが、プラセボ投与は非現実的である.	アウトカム測定者の記載なし						Stage Iを含みStage IIIBやIIICを含んでいない.	carboplatinとpaclitaxelによる化学療法を行っている.												
Bosset J		センター割り付けでランダム化		盲検化は行われていないが、プラセボ投与は非現実的である.	アウトカム測定者の記載なし						Stage Iを含みStage IIIを含んでいない.	化学療法はCDDPのみで施行している.												
Natsugoe S			登録センターや中央化の記載がなく不明.	盲検化は行われていないが、プラセボ投与は非現実的である.	アウトカム測定者の記載なし						Stage IVの患者も含まれている.													
Mariette C				盲検化は行われていないが、プラセボ投与は非現実的である.	アウトカム測定者の記載なし						Stage IおよびIIの患者を対象としている.													

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	食道癌診療ガイドライン
対象	StageⅡ/Ⅲ胸部食道癌
介入	術前化学放射線療法
対照	手術単独療法

エビデンスの強さはRCTは"強(A)"からスタート、観察研究は弱(C)からスタート
* 各ドメインは"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
5 year OS	RCT/4	-1	0	0	-1	0	0	446	307	69	439	271	62	RR	0.9	0.82-1.00	強(A)	9	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ		cStage Ⅱ，Ⅲ食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法、術後化学療法、術前化学放射線療法の何れを推奨するか？
P	StageⅠ･Ⅳの患者に対して手術を行った場合も含まれている.	
I	日本では一般的に術後補助化学療法はCDDP+5-FUである.	
C	術前補助化学療法と術後補助化学療法の比較．術前化学放射線療法と手術単独の比較.	
臨床的文脈	JCOG9907の結果よりStage Ⅱ／Ⅲ胸部食道癌に対しては、術後補助化学療法に対して術前補助化学療法の有意性が示されており，術前補助化学療法が標準的治療とされている．術前補助化学放射線療法についてのわが国でのランダム化比較試験はないが，術前化学放射線療法と手術単独の比較では術前化学放射線療法の有意性が示されている.	

O1	5年生存率
非直接性のまとめ	エビデンス総体では、pStage Ⅰ やⅣが含まれている。また術後補助化学療法にカルボプラチン，パクリタキセルが使用されているものがある．術前化学放射線療法では放射線照射量は一定しない.
バイアスリスクのまとめ	バイアスリスクの少ないRCTが4つである.
非一貫性その他のまとめ	
コメント	

O2	

O3	

【4-9 メタアナリシス】

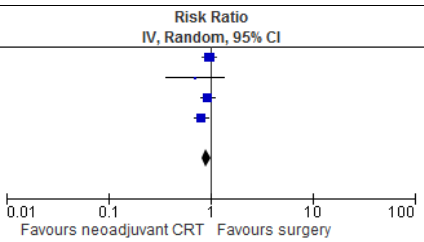
CQ	cStage Ⅱ, Ⅲ食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法、術後化学療法、術前化学放射線療法の何れを推奨するか？		
P	Stage Ⅱ・Ⅲ胸部食道癌で手術を行った患者	I	術前化学放射線療法
C	手術単独	O	5年生存率

研究デザイン	RCT	文献数	4	番号	
モデル	ランダム効果	方法	Rev Man 5.2		
効果指標	リスク比	統合値	0.90 (0.82 − 1.00) P= 0.05		

Forest plot

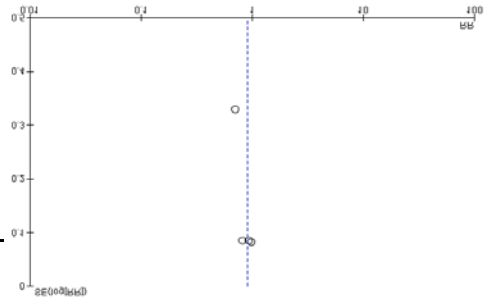
Study or Subgroup	neoadjuvant CRT Events	Total	surgery alone Events	Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Bosset JF 1997	96	143	95	139	34.1%	0.98 [0.84, 1.15]	1997
Natsugoe S 2006	8	20	13	23	2.4%	0.71 [0.37, 1.35]	2006
Mariette C 2014	70	98	73	96	31.6%	0.94 [0.79, 1.11]	2014
Shapiro j 2015	97	178	126	188	31.8%	0.81 [0.69, 0.96]	2015
Total (95% CI)		**439**		**446**	**100.0%**	**0.90 [0.82, 1.00]**	
Total events	271		307				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.31, df = 3 (P = 0.35); I² = 9%
Test for overall effect: Z = 1.94 (P = 0.05)



コメント： メタアナリシスでは手術単独の患者に対して術前化学放射線療法を行った患者の有意性は示されなかった.

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】

StageⅡ・Ⅲ胸部食道癌患者に対して，術前補助化学療法，術後補助化学療法，術前化学放射線療法の何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：376 件，Cochrane：266 件，医中誌：86件，その他：4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，術前補助化学療法と術後補助化学療法を比較するRCTが1件，術前補助化学療法と術前化学放射線療法を比較するRCTが1件，術前化学療法と手術単独を比較するRCTを4件，術前化学放射線療法と手術単独を比較するRCTを13件抽出した．

術前補助化学療法と術後補助化学療法を比較するRCT(JCOG9907)の結果，切除可能なStage Ⅱ・Ⅲ胸部食道癌症例ではシスプラチン，5-FUによる術前補助化学療法の施行により全生存期間が有意に改善することが示された．シスプラチン，5-FUによる術前補助化学療法はわが国での標準治療として位置付けられている．

一方で術前補助化学療法と術前化学放射線療法について比較するRCTでは術前化学放射線療法が有用である可能性が示されていが，有意な差は認めなかった．対象が食道胃接合部腺癌であること等などから，本CQで対象とする集団と異なっており，現時点ではわが国での標準治療として推奨するだけの十分な報告は認めていなかった．

術前化学放射線療法についてはわが国でのRCTはなく，術前化学放射線療法と手術単独を比較するRCTのうち5年生存率をアウトカムとした4件のRCTに対して定性的システマティックレビュー，メタアナリシスを行った．4件のRCTはいずれも質の高いRCTであった．しかし一部StageⅢ-Ⅳが含まれており，また化学療法にカルボプラチン，パクリタキセルが使用されているものや，シスプラチンのみ使用するものが含まれていた．バイアスリスクは低かった．5年生存率について有意差を認めていたのは4つのRCTのうち1つであり，メタアナリシスでは術前化学放射線療法により5年生存率が延長する傾向はみられたものの有意な差は認めなかった．

現在進行中のJCOG1109は術前補助化学療法と術前化学放射線療法を比較するRCTであり，結果がまたれる．

以上より推奨文以下のようになる．

推奨事項：切除可能 Stage Ⅱ・Ⅲ 胸部食道癌患者に対して術前補助化学療法を強く推奨する．わが国で術前治療として術前化学放射線療法を推奨するだけの十分な根拠はない．

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

StageⅡ・Ⅲ食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法、術後化学療法、術前化学放射線療法の何れを推奨するか？

2. 推奨草案

Stage II・III食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法を行うこと強く推奨する

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に対する推奨作成にあたっては、5年全生存率、補助療法に伴う死亡率の増加を重要視した。

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。	☑ はい ☐ いいえ	JCOG9907によりエビデンスレベルはA
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。	☑ はい ☐ いいえ	術前化学療法と術後化学療法では益と害のバランスが確実

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

術前化学療法と術後化学療法では患者の意向はあまり関与しないと考えられる。

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