

L1

**局所進行切除不能膀胱癌に対して
一次治療は何が推奨されるか？**

**担当： 染谷 正則（札幌医科大学）
井岡 達也（山口大学）**

1) 化学放射線療法と放射線療法単独の比較

CRT vs RT 3編

2) 化学放射線療法と支持療法の比較

CRT vs BSC 1編

3) 化学放射線療法と化学療法単独の比較

CRT vs CT 4編

スコープで取り上げた重要臨床課題 (key clinical issues)				
局所進行切除不能膵癌は、原発巣による大血管浸潤にて切除は困難であるが明らかな遠隔転移を認めない病態で、他の癌種に比し、治療後早期から遠隔転移を生じる割合が高い。治療法として、化学放射線療法、化学療法単独、放射線療法単独などがあり、どの治療法が最も優れているかについてこれまで検討が進められてきた。局所進行切除不能膵癌に対する一次治療として推奨される治療法を有効性と安全性の面から検討する				
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	局所進行切除不能膵癌			
地理的要件	なし			
その他				
I (Interventions)		C (Comparisons, Controls, Comparators)		
化学放射線療法または化学療法単独		放射線療法単独、その他の局所療法		
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間の延長	益	9 点	○
O ₂	腫瘍縮小効果	益	6 点	○
O ₃	急性期有害事象の発現	害	6 点	○
O ₄	晩期有害事象の発現	害	5 点	○
O ₅	無増悪生存期間の延長	益	3 点	×
作成したCQ				
局所進行切除不能膵癌に対して一次治療は何が推奨されるか？				

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	局所進行切除不能膵癌に対して一次治療は何が推奨されるか？
対象	局所進行切除不能膵癌
介入	化学放射線療法
対照	化学療法

* 各項目の評価は“高(-2)”、“中/疑い(-1)”、“低(0)”の3段階
まとは“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		全生存期間																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		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		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	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	
ECOG 1985	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	0	-1	44				47			MST(月)	8.2 vs 8.3	n.s.
GITSG 1988	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	0	-1	21				22			MST(月)	8.0 vs 10.5	p=0.02
FFCD/SFRO 2008	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	0	-1	0	-1	0	0	-1	60				59			MST(月)	13.0 vs 8.6	p=.03
ECOG4201 2011	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	-2	0	-1	0	0	0	0	0	37				34			MST(月)	9.2 vs 11.1	p=0.017

【SR-7 評価シート エビデンス総体】																			
診療ガイドライン		局所進行切除不能膵癌に対して一次治療は何が推奨されるか？																	
対象		局所進行切除不能膵癌																	
介入		化学放射線療法																	
対照		化学療法																	
		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								リスク人数(アウトカム率)											
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)*	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
生存期間	RCT/4	-1	-2	-1	-1	0		162			162			MST (月)	8.0-13.0 vs. 8.3-11.1		中(B)	9	
有害事象(悪心、嘔吐)	RCT/4	-1	-1	-1	-1	0		162			162			悪心、嘔吐の全発現、G3/4	10-95, 8.6 vs. 20-78, 29		中(B)	6	
抗腫瘍効果	RCT/4	-1	-1	-1	-1	0		155			149			local progression, PR+CR, SD	32-72, 5, 35 vs. 35-67, 6, 68		中(B)	6	

SR レポートのまとめ

重要スライド

1. 文献検索・収集

局所進行切除不能膵癌に対する治療法の報告について、Pubmed検索にて9編のRCTが抽出された。

化学放射線療法と化学療法単独のRCTが4編であった。

2. 各アウトカムの結果 化学放射線療法と化学療法単独の比較

アウトカム1：全生存期間

化学放射線療法のMSTが8.3ヵ月、10.5ヵ月、8.6ヵ月、11.1ヵ月に対し、
化学療法単独のMSTは8.2ヵ月、8.0ヵ月、13.0ヵ月、9.2ヵ月であり、

化学放射線療法とゲムシタビン塩酸塩による化学療法単独の生存期間は相反する結果であった。

アウトカム2：抗腫瘍効果

化学放射線療法のlocal-regional progression割合、local progression割合、
tumor progression割合、CR+PR割合、SD割合が32%、45%、64%、6%、68%に対し、
化学療法単独は32%、48%、72%、5%、35%であり、

両群でlocal progression割合やCR+PR割合に差はなかったが、
化学放射線療法のSD割合は化学療法単独に比し高い結果であった。

アウトカム3：有害事象（悪心、嘔吐）

化学放射線療法の悪心、嘔吐の全発現割合、Grade3/4の悪心の割合が78%、20%、29%に対し、
化学療法単独の悪心、嘔吐の全発現割合、Grade3/4の悪心の割合は95%、10%、8.6%であり、

化学放射線療法群の悪心、嘔吐の全発現割合は化学療法単独と差はなかったが、
化学療法単独のGrade3/4の悪心の割合は化学放射線療法に比し低い結果であった。

【RC-1 推奨文草案 (Individual perspective)】				
1. CQ 局所進行切除不能膀胱癌に対して一次治療は何が推奨されるか？				
2. 推奨文草案 局所進行切除不能膀胱癌に対する一次治療として、 1. 化学放射線療法を行うことを提案する。 2. 化学療法単独を行うことを提案する。				
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、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、局所進行切除不能膀胱癌に対する化学放射線療法、放射線治療単独、化学療法単独、無治療についての生存期間、抗腫瘍効果と有害事象のうち消化器毒性の悪心、嘔吐を重要視した。また、RCTの結果を重要視した。				
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（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）				

RC-1 推奨文草案

重要スライド

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	エビデンスの強さはB
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、有害事象が大きいくほど、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	無治療に対する化学放射線療法の優位性、放射線療法単独に対する化学放射線療法の優位性を認めた。しかし、化学放射線療法と化学療法単独については、両者の優位性を結論づけることはできない。
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など： 化学放射線療法と化学療法単独では、放射線療法というモダリティーの有無があり、治療スケジュールが異なっている。患者（家族）の意向は、局所治療の希望の観点からもばらつくと考えられる。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）： 評価未実施		

費用と有害事象の比較 - 患者・市民Gからのコメント

「有害事象、スケジュール、費用（治療費に加えて、通院の費用も含む）の違いが推奨の強さに考慮すべき要因と思います。」

	費用（10割負担）	通院回数	有害事象 Grade3以上
CRT(S1+RT) 重粒子線治療	70-100万円 240万円/一連の治療	15-28回 /週5回	好中球減少 46% 食欲不振 16% 下痢 6% 消化管出血 8% (JCOG1106)
GnP/FFX	80-90万円/1コース	週1-2回	好中球減少 59-79% 食欲不振 6-16% 下痢 2-17% 末梢神経障害 26-37% (JCOG1407)

放射線療法G LR-1

局所進行切除不能膵癌に対して
化学放射線療法は何が推奨されるか？

担当：土屋 高旭 (札幌医科大学)
加藤 徳雄 (北海道大学)

SC-4 CQの設定

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）

局所進行切除不能膀胱癌は、早期に遠隔転移を起こす確率が高いため、一次治療は局所療法と全身療法のバランスが重要と考えられる。有効性や安全性を考慮した化学放射線療法の最適な治療レジメン（放射線療法の線量分割、照射方法、併用化学療法の薬剤、投与方法）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	局所進行切除不能膀胱癌
地理的要件	なし
その他	

I（Interventions）

化学放射線療法

C（Comparisons, Controls, Comparators）

線量分割（総線量・分割回数）

併用化学療法（薬剤・用量・投与スケジュール）

SC-4 CQの設定

O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間の延長	益	9 点	○
O ₂	腫瘍縮小効果	益	7 点	○
O ₃	急性期有害事象の発現	害	6 点	○
O ₄	晩期有害事象の発現	害	6 点	○
O ₅			点	
O ₆			点	
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法は何が推奨されるか？				

- 2022年版から変更なし

SR-5 全生存期間

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	肺癌診療ガイドライン
対象	切除不能局所進行肺癌
介入	化学放射線療法
対照	なし・化学療法

* 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		全生存期間の延長																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		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			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	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	
Blackstock, 2003						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					39			MST	8.2m	
Okusaka, 2004						-1	0	0	0	0	0	-1	0		0	-1					42			MST	9.5m	
Shibuya, 2011						-1	0	0	0	0	0	0	0		0	0					21			MST	16.6m	
Cardenes, 2011						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					32			MST	10.3m	
Sudo, 2011						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					34			MST	16.8m	12.9-20.7m
Kim, 2009						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					25			MST	12.9m	
Oberic, 2011	RCT	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	-1	-2	0	0	-2	-2					20			MST	10m	
Shinchi, 2012						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					50			MST	14.3m	
Ikeda, 2012						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					61			MST	16.2m	
Ducieux, 2012	RCT	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1		0	-1					50			MST	9.6m	
Wilson, 2016						0	0	0	-1	0	-1	0	-1		0	-1					23			MST	17.4m	12.8-18.8m
Kapoor, 2014						-1	0	0	0	0	0	0	-1		0	-1					15			MST	8.6m	5.6-9.8m
Fiore, 2015						-1	0	0	0	0	0	-1	-1		0	-1					21			MST	15.3m	
Ioka, 2021	準RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0		0	-1					51			MST	19.0m	
Fietkau, 2021	RCT	0	0	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	64				62			MST	15.0m	R0なら26.5m

• 併用化学療法の内容や、照射線量と回数を比較するRCTは無い。

• Single armのPhase II試験や、化学療法との比較試験を参照。

SR-7 エビデンス総体

診療ガイドライン	膵癌診療ガイドライン
対象	切除不能局所進行膵癌
介入	化学放射線療法
対照	なし

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								リスク人数(アウトカム率)											
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)*	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
全生存期間の延長	前向き/15	-1	0	-1	-1	0	0				546			MST(月)	8.6-19.0ヶ月		弱(C)	9	MSTの合算できず分母は全ての研究の対象数合計
腫瘍縮小効果	前向き/12	-1	0	-1	-1	0	0				394	94	23.9	CR+PR率			弱(C)	7	Phase2を合算
急性期有害事象	前向き/14	-1	0	0	-1	0	0				484	126	26	G3以上のGI toxicity			弱(C)	6	Phase2を合算
晩期有害事象	前向き/6	-1	0	0	-1	0	0				232	17	7.3	G3以上のlate GI toxicity			弱(C)	6	Phase2を合算

SRレポートまとめ

- 2022年版以後、併用化学療法の内容や照射線量と回数について新たなエビデンスとなるPhase IIまたはPhase III試験は無い。
- 化学療法単独と同時併用化学放射線療法を比較するRCTは、Phase I、Phase II試験を中心とした研究結果が国内外で報告されている。
- GEMとS-1を比較するランダム化試験は行われていない。

SRレポートまとめ

- レビューした論文の同時併用化学放射線療法の内訳
S-1(またはcapecitabin)同時併用：6編
GEM同時併用：5編
その他の薬剤（DOC, CDDP）：4編
- GEM同時併用の全生存期間の中央値は 8.2-16.6 ヶ月、Grade 3以上の急性期消化器有害事象は 12.5-57 %
- S-1 同時併用の全生存期間の中央値は 12.9-19 .0 カ月、Grade 3以上の急性期消化器有害事象は 2-24%

RC-1 推奨文草案

【RC-1 推奨文草案 (Individual perspective)】				
1. CQ 局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線療法は何か推奨されるか？				
2. 推奨文草案 ・局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線療法を行う場合には、フッ化ピリミジン系抗がん剤の併用を提案する ・局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線療法を行う場合には、ゲムシタビン塩酸塩との併用を提案する				
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、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、局所進行切除不能膵癌における、全生存期間の延長、腫瘍縮小効果、急性期および晩期有害事象の発現を重要視した。				
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（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）				

RC-1 推奨文草案

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	放射線治療単独よりも化学療法併用の方が有意に予後が改善する事は示されているが、どの薬剤を併用すべきかを決める大規模RCTは行われていない。
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	平均生存期間は8-19ヶ月程度見込まれるのに対し、Grade3以上の急性期有害事象は平均で20%程度、Grade3以上の晩期有害事象は10%未満である。 エビデンスの元になる2000～10年代に比べ、近年は放射線治療の高精度化と新規薬剤開発があり、有害事象の低減や生存期間延長が期待される。
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など：フッ化ピリミジン系抗がん薬は内服薬であり、ゲムシタビン塩酸塩は注射薬である。どちらが好まれるかは個人の価値観に依るとされる。また、担当医の使用経験によって提示される選択肢が変わる可能性がある。費用の面ではいずれの薬剤も大きな差は無いと考える。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）：評価未実施		
明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらともいえないを含め「いいえ」とする。		

• 2022年版から変更なし

患者・市民Gからのコメント

- ・フッ化ピリミジン系抗がん剤（内服）、ゲムシタビン塩酸塩（点滴）の副作用の違いの有無は経路の違いに加えて、推奨の強さに考慮すべき要因と思います。



各試験を比べると総じてS-1の方がGEMよりもGrade3以上の急性期消化管有害事象は少ないが、直接比較した試験はなく判断は難しい。実臨床においては患者さんの希望や担当医の使用経験などを踏まえて検討すべきと考える。

上記内容を本文に追加することを検討

LR2

局所進行切除不能腭癌に対する放射線療法として、
領域リンパ節に対する予防照射は推奨されるか？

担当：梅澤玲（東北大学病院）

膵癌診療ガイドライン 2022年度版

CQ

LR2

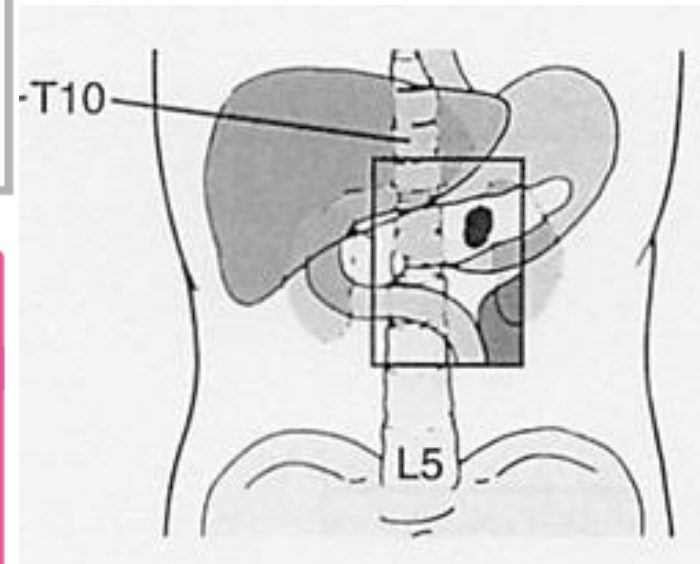
局所進行切除不能膵癌に対する放射線療法として、予防的リンパ節領域照射は推奨されるか？

ステートメント

局所進行切除不能膵癌に対する放射線療法では、大動脈周囲リンパ節への予防照射は行わないことを提案する。

【推奨の強さ：弱い，エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）】

従来の照射野



・3次元原体照射では、放射線治療計画時の臨床標的体積（clinical target volume: CTV）と計画標的体積（Planning target volume: PTV）のマージンにて膵臓近傍のリンパ節（peri-pancreatic nodes）も概ね含まれること、PTV体積が大きいと消化管毒性の頻度が高くなるとの報告から、予防的リンパ節領域照射は推奨されない（大動脈周囲リンパ節への予防照射は行わない）ことを提案した。

・近年では、強度変調放射線治療（IMRT）、定位放射線治療（SRT）、粒子線治療などの高精度放射線治療も普及してきており、3次元原体照射よりもPTVマージンを少なくして、正常組織への線量を下げることが可能となっている。

Patterns of Local Failure After Stereotactic Body Radiation Therapy and Sequential Chemotherapy as Initial Treatment for Pancreatic Cancer: Implications of Target Volume Design

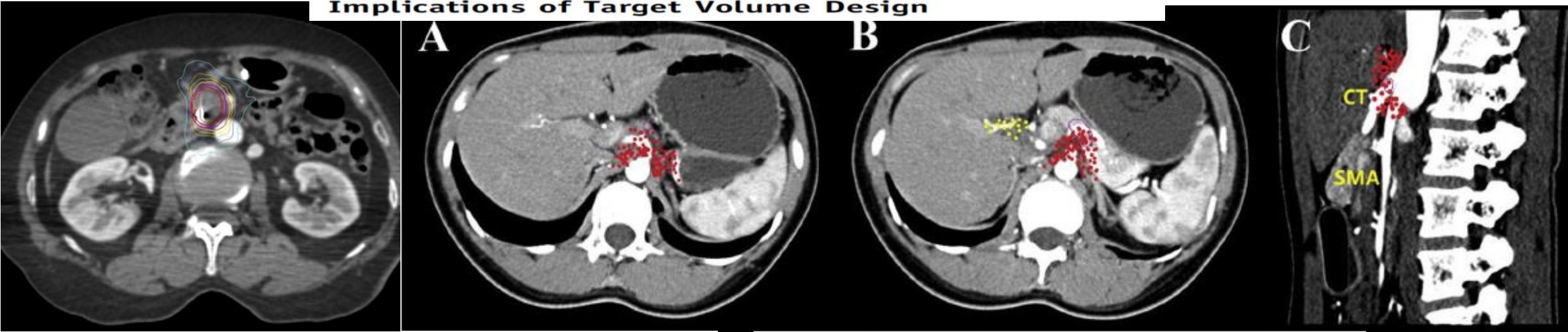


Table 2 Recurrence patterns of the tumor in the pancreatic head and pancreatic body and tail

Patterns of failure	Pancreatic head, n (%)	Pancreatic body and tail, n (%)	P value
Hepatic hilum	32 (8.6)	1 (0.7)	.001
CT and SMA	84 (22.6)	31 (22.3)	.935
CT or SMA	250 (67.4)	63 (45.3)	<.001
SA	5 (1.4)	44 (31.7)	<.001

Abbreviations: CT = celiac trunk; SA = splenic artery; SMA = superior mesenteric artery.

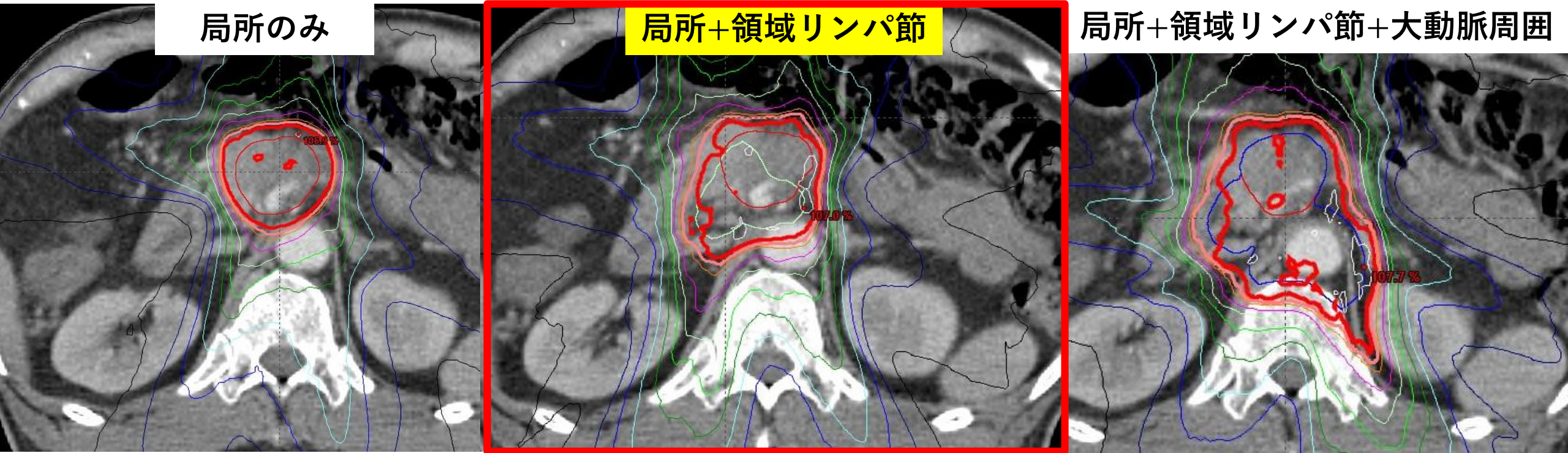
Table 3 Recurrence patterns of the resectable or borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer

Patterns of failure	Resectable or borderline resectable, n (%)	Locally advanced, n (%)	P value
Hepatic hilum	0 (0)	33 (8.9)	<.001
CT and SMA	37 (26.8)	78 (21.0)	.161
CT or SMA	89 (64.5)	224 (60.2)	.378
SA	12 (8.7)	37 (9.9)	.670

Abbreviations: CT = celiac trunk; SA = splenic artery; SMA = superior mesenteric artery.

膵癌定位放射線治療後の再発パターンを検討した文献
局所のみ照射野だとCA/SMA領域中心に再発症例が散見。
照射野内再発と照射野外再発症例のOS中央値は15.6か月、11.4か月。PFSは10.1か月、6.4か月。

膵癌に対する放射線治療（IMRT）の照射範囲の比較



- ・高精度放射線治療は3次元原体照射と比較して照射範囲を縮小する事が可能であるが、原発巣のみの照射野では照射野外再発のリスクもある。
- ・少なくとも領域リンパ節を照射野に含めることによる有用性・安全性について検討する必要があると考えた。

SC-4

【SC-4 CQの設定】				
スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）				
局所進行切除不能膀胱癌に対しては化学放射線療法を行うことが提案されている。放射線療法の臨床標的体積（clinical target volume：CTV）として、肉眼的腫瘍体積（gross tumor volume：GTV）に局所の顕微鏡的進展のみを加えるだけでなく、腫大のない領域リンパ節領域（予防的リンパ節領域）を含める必要があるか、含める必要がある場合にどこまでの範囲を含めるか明確な見解はなく、高精度放射線治療が普及している中で今後重要な課題である。予防照射の有無とその範囲も含めて有効性と安全性について検討				
CQの構成要素				
P（Patients, Problem, Population）				
性別	男性			
年齢	☒ 指定なし（ ）			
疾患・病態	局所進行切除不能膀胱癌			
地理的要件	なし			
その他				
I（Interventions）		C（Comparisons, Controls, Comparators）		
所属リンパ節領域に対する予防照射あり		所属リンパ節領域に対する予防照射なし		
O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間の延長	益	9 点	○
O ₂	照射野内リンパ節再発の抑制	益	6 点	○
O ₃	急性期有害事象の発現	害	6 点	○
O ₄	晩期有害事象の発現	害	6 点	○
作成したCQ				
局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線療法として、領域リンパ節領域への予防照射は推奨されるか？				

検索結果

- 高精度放射線治療（強度変調放射線治療IMRT, 定位放射線治療SRT, 粒子線治療（重粒子線、陽子線）で施行され、照射野で領域リンパ節の有無を含んでいるか記載し、局所領域再発の記載のあった文献を中心に検索した。
- 予防域の有無で比較した文献 retrospective: 1 編（SRT）
- 予防域なしの文献 phase II :1編（SRT）, retrospective 2編（SRT）
- 予防域ありの文献 Phase I-II 1編(陽子線), retrospective 6編（IMRT 2編、SRT 3編、重粒子1編）

アウトカム		全生存期間の延長																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		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				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	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	
Miller, 2022		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	50			100		1年OS	予防域あり 81.7% vs 予防域なし 76.8%		
Chuong, 2021		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	15			20		MST	9.8ヵ月		
Zhu, 2021		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	63					MST	14.4ヵ月		
Toesca, 2020		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	149					MST	16ヵ月		
Park, 2017		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	44			126		1年OS	IMRT 59.6% vs SRT5 6.2%		
Reyngold, 2021		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0				119		MST	18ヵ月		
Goto, 2018		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0				27		1年OS	92.30%		
Shinoto, 2018		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0				64		MST	25.1ヵ月		
Terashima, 2012		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0				40		1年OS	78.80%		
Zhu, 2019		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	500					MST	照射野内再発 15.6ヵ月, 照射野外再発 11.4ヵ月		
Baine, 2019		-2	-2	-2		0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	34					MST	11ヵ月		

SC-5

アウトカム		照射野外リンパ節再発																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		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				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	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	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	
Miller, 2022	0	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0	0	100	0	0	1年局所領域再発率	予防域あり12.0%、なし25.2%	
Chuang, 2021	0	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	0	0	20	0	0	1年局所領域制御	87.8%	
Zhu, 2021	0	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	63	0	0	0	0	0	局所領域再発率	30.2%	
Toesca, 2020	0	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	149	0	0	0	0	0	1年局所領域再発	10%	
Park, 2017	0	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	44	0	0	126	0	0	1年局所領域再発	SRT 34.4%、IMRT	
Reynolds, 2021	0	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	119	0	0	1年局所領域再発	17.6%	
Goto, 2018	0	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	0	0	1年局所領域無再発率	73.1%	
Shinoto, 2018	0	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	64	0	0	2年局所制御率	82%	
Terashima, 2012	0	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	40	0	0	1年局所制御率	79.9%	
Zhu, 2019		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				500			再発形式	照射野内再発: 229例、照射野外再発: 230例、両者51例	
Baine, 2019		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				34			局所領域再発	31.9%	

アウトカム		急性期有害事象GI																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		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			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	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	
Miller, 2022		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	50				100			≥G3 GI	あり: 0%, なし: 2%	
Chuong, 2021		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	15				20			≥G3 GI	2.9%	
Zhu, 2021		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	63							≥G3 GI	14.3%	
Park, 2017		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	44				126			≥G3 GI	SRT 0%, IMRT 2%	
Goto, 2018		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					27			≥G3 GI	0%	
Shinoto, 2018		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					64			≥G3 GI	11%	

アウトカム		晩期有害事象																									
個別研究		バイアスリスク*																									
		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				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			
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				(%)		
Miller, 2022		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	50			100			G3 GI	あり: 5%, なし: 1%		
Chuong, 2021		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	15			20			G3 GI	2.90%		
Zhu, 2021		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	63						G3 GI	4.80%		
Reyngold, 2021		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0				119			G3 GI	8%(消化管出血), 1.6%(消化管狭窄)		
Goto, 2018		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0				27			G3 GI	4.00%		
Shinoto, 2018		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0				64			G3 GI	0%		
Terashima, 2012		-2	-2	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0				40			G3 GI	10%		

【4-7 評価シート エビデンス総体】																			
診療ガイドライン	膵癌診療ガイドライン																		
対象	切除不能局所進行膵癌																		
介入	領域リンパ節照射に対する照射あり																		
対照	領域リンパ節照射に対する照射なし																		
エビデンス総体																			
								リスク人数(アウトカム率)											
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)*	対照群分子	対照群分子	(%)	介入群分子	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
全生存期間の延長	後向き/5	-2	-1	0	0	0	0	476						MST(月)1年OS	11-16カ月, 56.2-76.8%		非常に弱(D)	9	予防照射なし
全生存期間の延長	後向き/5, P2/1	-2	-1	0	0	0	0	0			306			MST(月)1年OS	18-25.1カ月, 59.6-92.3%		非常に弱(D)	9	予防照射あり
局所領域再発	後向き/3	-2	-1	0	0	0		157						1年局所領域再発率	25.2-34.4%		非常に弱(D)	6	予防照射なし
局所領域再発	後向き/4 P2/1	-2	-1	0	0	0	0	0			412			1年局所領域再発率	12.0-30.2%		非常に弱(D)	6	予防照射あり
急性期有害事象	後向き/4	-2	-1	0	0	0	0	0	317					G3 GI	2-14.3%		非常に弱(D)	6	予防照射なし
急性期有害事象	後向き/3	-2	-1	0	0	0	0	0			157			G3 GI	0-11%		非常に弱(D)	6	予防照射あり
晩期有害事象	前向きPII/2	-2	-1	0	0	0	0	0	350					G3 GI	1.0-4.8%		非常に弱(D)	6	予防照射なし
晩期有害事象	前向きPII/3	-2	-1	0	0	0	0	0			113			G3 GI	5-10%		非常に弱(D)	6	予防照射あり

エビデンスの強さはROCI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)

エビデンスの強さはROCI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)

Pancreatic Stereotactic Body Radiation Therapy With or Without Hypofractionated Elective Nodal Irradiation



Table 3 Survival and cumulative incidences of recurrence after initial diagnosis

Characteristic	SBRT alone		<i>P</i> value
	Matched controls	SBRT + elective nodal irradiation	
No. of patients	100	50	
Overall survival			.80
12 mo (95% CI)	76.8% (68.5%-85.1%)	81.7% (70.9%-92.5%)	
18 mo (95% CI)	47.3% (37.4%-57.2%)	47.7% (32.1%-63.4%)	
24 mo (95% CI)	33.3% (23.9%-42.8%)	27.2% (11.1%-43.4%)	
Local progression			.13
12 mo (95% CI)	19.1% (11.4%-26.9%)	12.0% (3.0%-21.0%)	
18 mo (95% CI)	30.3% (21.2%-39.3%)	19.8% (8.0%-31.6%)	
24 mo (95% CI)	33.4% (24.1%-42.7%)	22.6% (10.0%-35.1%)	
Regional progression			.06
12 mo (95% CI)	11.1% (4.9%-17.2%)	2.0% (0.0%-5.9%)	
18 mo (95% CI)	15.1% (8.1%-22.1%)	7.0% (0.0%-14.8%)	
24 mo (95% CI)	19.4% (11.6%-27.3%)	7.0% (0.0%-14.8%)	
Locoregional progression			.01
12 mo (95% CI)	25.2% (16.6%-33.7%)	12.0% (3.0%-21.0%)	
18 mo (95% CI)	38.3% (28.7%-47.9%)	19.8% (8.0%-31.6%)	
24 mo (95% CI)	44.6% (34.8%-54.4%)	22.6% (10.0%-35.1%)	
Distant metastasis			.50
12 mo (95% CI)	39.0% (29.4%-48.6%)	22.1% (10.5%-33.6%)	
18 mo (95% CI)	50.0% (40.2%-59.8%)	46.0% (31.2%-60.9%)	
24 mo (95% CI)	58.3% (48.6%-68.0%)	59.8% (42.3%-77.2%)	

Characteristic	SBRT alone				SBRT + elective nodal irradiation				<i>P</i> value
	Matched controls								
	Grade				Grade				
	1	2	3*	4*	1	2	3*	4*	
Maximum acute toxicity									
Gastrointestinal	16 (16)	4 (4)	2 (2)	0 (0)	16 (32)	14 (28)	0 (0)	0 (0)	< .001
Hepatobiliary	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	.26
Maximum late toxicity									
Gastrointestinal	0 (0)	5 (5)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	0 (0)	.17
Hepatobiliary	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

- 膵癌SBRTで予防域(ENI)の有無で治療成績を見たもの
- 予防域はRTOG atlas準拠
- ENIの有無で毒性とlocoregional progressionを比較。予防域は25Gy/5fr, 肉眼病変は40Gy/5fr施行された。
- ENI群では明らかにacute G1-2 nauseaの頻度が高かった（60% vs 20%, <0.001）。
- 晩期有害事象と重篤な急性期有害事象に関しては同等。
- 2年locoregional progressionはENI有で22.6%, 無で44.6%であった。

SR レポートのまとめ

- 文献検索・収集

予防域の有無で比較したものはretrospective 1 編のみであった。

局所のみに施行している症例はSRTでの報告のみであった。

- アウトカム1：全生存期間（1年全生存率）

予防域有り：56.2-76.8%、予防域なし：59.6-92.3%

照射方法が文献によって異なることもあるが、明らかな改善はなし。

- アウトカム2：局所領域再発（1年局所領域再発率）

予防域有り：12.0-30.2%、予防域なし：25.2-34.4%

予防域を含めるほうが、局所領域再発の頻度は下がる。

- アウトカム3：急性期有害事象（G3以上のGI）

予防域有り：0-11%、予防域なし：2-14.3%

予防域を含めても頻度が増える訳ではない。

- アウトカム3：晩期有害事象（G3以上のGI）

予防域有り：5-10%、予防域なし：1.0-4.8%

予防域を含めても頻度が増える訳ではない。

【RC-1 推奨文草案 (Individual perspective)】

1. CQ 局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線療法として、領域リンパ節に対する予防照射は推奨されるか？

2. 推奨文草案 局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線治療では、領域リンパ節に対する予防照射を~~推奨する~~。 **提案する**

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する）

照射範囲に関する前向き比較試験は行われておらず、高いエビデンスは存在しない。しかし、高精度放射線治療において領域リンパ節も予防照射することで、領域リンパ節再発の頻度が減り、重篤は消化管毒性は明らかに増えないことを重要視した。

4. CQ に対するエビデンス総体の総括（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	照射範囲についてのRCTは行われておらず、エビデンスは弱い
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	高精度放射線治療において予防照射により、局所領域再発の頻度が低く、重篤な副作用は変わらなかった。
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み，負担の確実さ（あるいは相違），医療費のうち自己負担分，患者の立場から見たその他の資源利用など：領域リンパ節に対する予防照射も含めることで照射範囲が広がるが、重篤な副作用の頻度は局所照射と著変ない。領域リンパ節への再発への再発は局所照射よりも減るので、放射線治療後の局所領域再発に対する治療における医療費の負担を軽減することが期待される。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に扱う）：評価未実施		

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	☐ はい ☒ いいえ	直接的なRCTがなく、エビデンスは弱い。
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、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が	☒ はい ☐ いいえ	益は大きく、害は小さい。バランスを考えると推奨は強くなる。
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など：保険診療として行われ、短期照射にて治療期間が軽減できる。また抗腫瘍効果もあることから、鎮痛薬など併用薬剤の使用量を減量できる可能性もある。薬物療法と組み合わせつつ、全体的な予後の延長に伴い早期より積極的に考慮してよい治療法と考える。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）：評価未実施		

LR3：
局所進行切除不能膵癌に対して化学放
射線療法前の導入化学療法は推奨され
るか？

担当：稲葉浩二（国立がん研究センター中央病院）

早川沙羅（都立駒込病院）

前回

CQ

LR3

局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線療法前の導入化学療法は推奨されるか？

ステートメント

局所進行切除不能膵癌に対し、化学放射線療法前のゲムシタビン塩酸塩単独療法による導入化学療法を行わないことを提案する。

[推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）]

RCT1編

S1-RT v.s. GEM→S1-RT

生存期間中央値 19.0月 v.s. 17.2月

→GEMによる導入化学療法は行わないことを提案する

表9 局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法前の導入化学療法の主要な臨床試験の結果

報告者（研究グループ/施設）	年	症例数	導入化学療法	化学放射線療法	生存期間 中央値（月）	急性期消化管 障害（grade 3 以上）（%）
Ioka（日本，多施設 JCOG1106，ランダム化比較） ¹⁾	2021	100	GEM（1,000 mg/m ² ，3週投与1週休薬），3サイクル	50.4 Gy/28分割，S-1（80 mg/m ² ，照射日）	19.0（CCRT） 17.2（導入化学療法→CCRT）	31（CCRT） 20（導入化学療法→CCRT）
Nakachi（国立がん研究センター東病院，単施設） ⁷⁾	2010	18	GEM（1,000 mg/m ² ，2週投与1週休薬）/S-1（80 mg/m ² ，day 1-14），4サイクル	30 Gy/10分割，GEM（250 mg/m ² ，2週投与）	14.4	20
Ch'ang（台湾，多施設） ⁹⁾	2011	30	GEM（800 mg/m ² ，隔週投与）/オキサリプラチン（85 mg/m ² ）/フルオロウラシル（3,000 mg/m ² ）/LV（150 mg/m ² ），6サイクル	50.4 Gy/28分割，GEM（400 mg/m ² ，毎週投与）	18.3	43
Hammel（国際共同，LAP07） ¹⁴⁾	2016	133	GEM（1,000 mg/m ² ，3週投与1週休薬，4サイクル）±エルロチニブ（100 mg，毎日）	54 Gy/30分割，カベシタビン（1,600 mg/m ² ，照射日）	15.2	5
Philip（国際共同，LAPACT） ¹⁵⁾	2020	107	GEM（1,000 mg/m ² ）/ナブパクリタキセル（125 mg/m ² ），3週投与1週休薬，6サイクル	CCRT，Surgery or Chemo	18.8	13

GEM：ゲムシタビン塩酸塩，LV：ロイコボリン，CCRT：化学放射線療法

SRレポートのまとめ

1. 文献検索、収集

Pubmed検索にて1編のRCTと21編のPIIが抽出された

2. 各アウトカムの結果

アウトカム1：全生存期間

アウトカム2：無増悪生存期間

アウトカム3：急性期有害事象の発現

アウトカム4：晩期有害事象の発現

1)化学放射線治療と導入化学療法→化学放射線療法の比較

RCT: 1 編

化学放射線治療PII：3編 導入化学療法→化学放射線療法PII：
18編

2)GnP,FOLFIRINOX→(化学)放射線療法PII:3編

SR-5 OS

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法前の導入化学療法は推奨されるか？
対象	局所進行切除不能膀胱癌
介入	導入化学療法あり
対照	導入化学療法なし

* 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		全生存期間の延長																							
個別研究		バイアスリスク*																							
		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			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	ランダム化	コンシーラメント	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
Ioka 2021 JCOG1106	RCT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	51			49			MST	CCRT 19.0ヶ月 ICT→CCRT 17.2ヶ月	HR 1.255 (0.816-1.930)
Schmideler 2005						0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	18			MST	12.8ヶ月	
Mishra 2005						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	NA	NA	NA	17			MST	8.8ヶ月	
Ko 2007						0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0	NA	NA	NA	25			MST	13.5ヶ月	

SR-5 PFS

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法前の導入化学療法は推奨されるか？
対象	局所進行切除不能膀胱癌
介入	導入化学療法あり
対照	導入化学療法なし

* 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		無増悪生存期間																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		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			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	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	
Ioka 2021 JCOG1106 Schneider 2005	RCT	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	51			49			PFS	CCRT 10.1ヶ月 ICT→CCRT 10.4ヶ月	HR 1.034 (0.689-1.551)
Mishra 2005						0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0	0	NA	NA	NA	18			NA	NA	
Ko 2007						0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0	0	NA	NA	NA	25			PFS	10.5ヶ月	
Moureau 2008						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	NA	NA	NA	59			PFS	7.6ヶ月	

SR-7

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	局所進行切除不能膀胱癌に対して化学放射線療法前の導入化学療法は推奨されるか？
対象	局所進行切除不能膀胱癌
介入	導入化学療法あり
対照	導入化学療法なし

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							リスク人数(アウトカム率)												
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)*	対照群母	対照群分子	(%)	介入群母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
生存期間の延長	前向き/22	-1	0	0	-1	0	0	237			922					介入群: MST 8.8～31.4ヶ月 対照群: 10.2～12.1ヶ月	弱(C)	9	
無増悪生存期間の延長	前向き/22	-1	0	0	-1	0	0	232			919					介入群: MST 5.1～17.5ヶ月 対照群: 7.3～8.6ヶ月	弱(C)	5	
急性期毒性	前向き/22	-1	0	0	-1	0	0	232	18	8%	911	65	7%				弱(C)	6	
晩期毒性	前向き/22	-1	0	0	-1	0	0	232	14	6%	911	11	1%				弱(C)	5	

- RCTの結果によりGEMによる導入化学療法は勧めない
- GnP/FOLFIRINOXによる導入化学療法後の(化学)放射線療法には3編のPIIがあり、MSTが18～31.4ヶ月、PFSが10.9～17.5ヶ月との比較的良好な成績が報告されている。

(GnP/FOLFIRINOX以外の導入化学療法→(化学)放射線療法は1編のRCTと18編のPII：MSTが8.8～21.3ヶ月、PFSが5.1～12.7ヶ月)

推奨文草案

【RC-1 推奨文草案（Individual perspective）】				
1. CQ				
LR3 局所進行切除不能膵癌に対して化学放射線療法前の導入化学療法は推奨されるか？				
2. 推奨文草案				
局所進行切除不能膵癌に対し、化学放射線療法前のゲムシタビン塩酸塩単独療法による導入化学療法を行わないことを提案する。日常臨床で行われている多剤併用化学療法では良い成績が報告されており行うことを提案する。				
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、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、局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法前の、導入化学療法の有無についての生存期間と有害事象を重要視した。RCTの結果を重要視した。				
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（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）				

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	導入化学療法の有無を検討したものは単剤では1つのRCT(JCOG 1106 randomized P2)があるのみで、その他は P2より導かれた結果である。また多剤併用化学療法を用いたものは P2より導かれた結果である。
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、有害事象が大きいのほど、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	導入化学療法により有害事象の明確な増加は認められない。JCOG 1106 randomized P2でも、ほぼ同等である。
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など： 放射線治療の併用時期に関し、患者の希望を聞いて選ぶ事が可能と思われる。保険診療でカバーされている治療であり、コスト面での大きな差は無いが、導入化学療法期間中に遠隔転移を生じた症例には、根治的な放射線治療を回避可能である点でメリットが有る。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に扱う）： 評価未実施		

放射線療法G LR-4

痛みを伴う局所進行切除不能膵癌および
遠隔転移を有する膵癌に対して、
原発巣に対する放射線療法や化学放射線療法は
推奨されるか？

担当：土屋 高旭 （札幌医科大学）

大島 健史 （九州大学）

SC-4 CQの設定

【SC-4 CQの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）

放射線治療は、がん疼痛に対する原因療法として、様々な癌腫に用いられている。局所進行切除不能膀胱癌および遠隔転移を有する膀胱癌に対し、疼痛緩和や鎮痛薬減量など、QOL改善のために原発巣への放射線治療や化学放射線療法が有用か検討する

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	痛みを伴う局所進行切除不能膀胱癌および遠隔転移を有する膀胱癌
地理的要件	なし
その他	

I（Interventions）

C（Comparisons, Controls, Comparators）

放射線療法または化学放射線療法

Best supportive care

SC-4 CQの設定

O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益が害か	重要度	採用可否
O ₁	疼痛緩和	益	9 点	○
O ₂	QOL改善	益	9 点	○
O ₃	全生存期間の延長	益	6 点	○
O ₄	入院期間の延長	害	6 点	○
O ₅	急性期有害事象の発現	害	6 点	○
O ₆	晩期有害事象の発現	害	4 点	×
O ₇			点	
O ₈			点	
O ₉			点	
O ₁₀			点	
作成したCQ				
痛みを伴う局所進行切除不能膵癌および遠隔転移を有する膵癌に対して、原発巣に対する放射線療法や化学放射線療法は推奨されるか？				

- 2022年版から変更なし

SR-6 疼痛緩和

【4-6 評価シート 観察研究】																										
診療ガイドライン		肺癌																								
対象		局所進行切除不能肺癌																								
介入		放射線療法																								
対照																										
アウトカム		疼痛緩和																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		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	上昇要因**				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	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	まとめ	量反関係	効果弱め	効果弱大	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
Ishikawa 2000	症例集積	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				21	21	100%			
vanGeene 2002 "woring"	症例集積	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				NA	NA	NA			
Rokicka 2006	症例集積	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0		0	0				31	29	94%			
Su 2015	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				20	13	65%	NSR		
佐伯 2002	症例集積	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				11	5	45			
同上	症例集積	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0		0	0				15	4	27			
同上	症例集積	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0		0	0				13	0	0			
Ceha 2000	症例集積	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				25	17	68			
Morganti 2003	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0		0	0				12	9	75			
松野 1994	症例集積	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				30	23	76.7			
同上	症例集積	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				39	30	77			
平岡 1994	症例集積	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				21	17	81			
Shibamoto 1990	症例集積	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				30	27	90%			
岡本 1992	症例集積	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0		0	0						57%			
Okamoto 1994	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				28	16	57%			
Okamoto 2004	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						64%			
Morganti 2004	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				46	42	91			
Azria 2002	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0		0	0				27	20	74			
Kawakami 2005	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1		-1	0				23	12	52			
Atasoy 2011	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				24	12	50%			
Tian 2018	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				31	18	57%			
Ebrahimi 2017	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				61	40	66%			
Gian 2021	症例集積	-2	-1	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0		0	0				31	22	71%			
C.Paola 2023 (PAINPANC trial)	症例集積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0				30			経口モルヒネ投与量 n=129.5 →75.0mg	media 129.5 →75.0mg p=0.021	

- 放射線療法単独の効果については後ろ向き症例集積の報告がほとんどだが、近年24Gy/3回/3週のSingle arm Phase II試験の結果が報告された。(PAINPANC trial)
- 化学放射線療法については過去に小規模であるがランダム化比較試験で有効性が報告されている。

SR-7 エビデンス総体

【4-7 評価シート エビデンス総体】																			
診療ガイドライン		膵癌																	
対象		痛みなどの局所症状を伴う局所進行切除不能膵癌および遠隔転移を有する膵癌																	
介入		放射線治療／化学放射線治療																	
対照		Best supportive care																	
エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)											
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)*	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
疼痛緩和	介入5/観察19	-1	0	-1	-1	0	0	NA	NA	NA	10	8	80%	NA	NA	NA	弱(C)	9	左記は1RCTの結果を示す
QOL改善	介入2/観察3	-1	0	-1	-1	0	0	15	NA	65.5	16	NA	77.1	p	<0.0001	NA	弱(C)	9	同上
全生存期間の延長	介入4/観察8	-1	0	-1	0	0	0	15	NA	6.4	16	NA	13.2	p	0.0009	NA	弱(C)	6	同上
入院期間の延長	介入1/観察2	-1	0	0	-2	0	0	15	NA	99.3	16	NA	116	p	0.413	NA	非常に弱(D)	6	同上
急性期有害事象の発現	介入2/観察5	-1	-1	-1	0	0	0	NA	NA	NA	243	79	32.5	NA	NA	NA	非常に弱(D)	6	6つの研究の合算

SRレポートまとめ

- 益のアウトカム（疼痛緩和、生存期間延長）に関して
 - ◆放射線療法単独では65~94%の除痛効果が報告されている。
 - ◆2023年に24Gy/3回/3週のsingle arm Phase II試験(PAINPANC trial)の結果が報告され、経口モルヒネ投与量が中央値で129.5mgから75.0mgに低下しQOLの改善も認めたと報告されている。
 - ◆生存期間の中央値では、放射線治療未施行群の3.5カ月に比べ、放射線治療群は8カ月と有意に良好であったとの報告がある。

SRレポートまとめ

- 害のアウトカム（入院期間の延長、急性期・晩期有害事象）

◆入院日数については、化学放射線療法群とBSC群とで有意差はないとのランダム化比較試験の結果がある。

◆急性期有害事象は主に消化器毒性で、エビデンス総体としてGrade2以上の消化管有害事象が30%で報告されている。

◆5-FUやCDDP（保険未承認）を併用した化学放射線療法では高度な消化器毒性が4-22%で報告されているが、近年は精度の高い放射線治療が可能となっておりGrade3以上の有害事象の頻度は低くなっていると考えられる。

RC-1 推奨文草案

【RC-1 推奨文草案 (Individual perspective)】				
1. CQ				
痛みなどの局所症状を伴う局所進行切除不能膵癌および遠隔転移を有する膵癌に対して放射線療法や化学放射線療法は推奨されるか？				
2. 推奨文草案				
痛みなどの局所症状を伴う局所進行切除不能膵癌および遠隔転移を有する膵癌に対して、放射線療法や化学放射線療法を行う事を提案する				
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、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、局所進行切除不能膵癌における、疼痛緩和およびQOL改善、全生存期間の延長、急性期有害事象の発現を重要視した。				
4. CQ に対するエビデンス総体の総括（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）				

RC-1 推奨文草案

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	1つの小規模なRCTがあるのみで、多くは後ろ向き観察研究より導かれた結果である
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。	☒ はい ☐ いいえ	除痛効果およびQOL改善だけでなく生存期間の延長が報告されている。急性期有害事象は短期照射であれば許容できる。
推奨の強さに考慮すべき要因 患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など：BSC群に比べて入院期間の延長はないとされている。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）：評価未実施		
明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらともいえないを含め「いいえ」とする。 Andrews JC, et al. (2013b) GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 66:726-735. より作成		

• 2022年版から変更なし

患者・市民Gからのコメント

- 痛み以外のどのような局所症状が該当するのかを明示する必要があるように感じます



膵癌に対する緩和照射についての試験はそのほとんどが疼痛の強さや鎮痛薬の投与量を指標としており痛み以外の症状についてのデータは乏しい。そのため、疼痛以外の局所症状を緩和的放射線治療の適応に含めることは現時点では難しい。

一方で疼痛だけではなく嘔気・食欲・便秘なども含めた総合的なQOLを評価するEORTC QLQ-C15-PALなどのスコアも改善している報告もあり、放射線治療により改善する症状は疼痛だけに限らない可能性はある。

上記内容を本文に追加することを検討

LR5 局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線治療として、高精度放射線治療（強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療）は推奨されるか？

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】	
スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)	
局所進行切除不能膀胱癌に対する放射線療法として、従来の3次元原体照射に加え、強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療などの高精度照射技術を用いた線量増加が行われている。これらの放射線療法は高い局所効果と生存成績向上が期待できる半面、従来よりも強い有害事象がおこる可能性や高い治療費といった問題点を有する。最近の高精度放射線治療の有効性について検討する。	
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	局所進行切除不能膀胱癌
地理的要件	なし
その他	
I (Interventions)／C (Comparisons, Controls) のリスト	
強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療(重粒子線治療、陽子線治療)／3次元原体照射	

LR5 局所進行切除不能膵癌に対する放射線治療として、高精度放射線治療（強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療）は推奨されるか？

O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間の延長	益	9 点	○
O ₂	抗腫瘍効果	益	6 点	○
O ₃	有害事象の発現	害	6 点	○
O ₄	治療期間の短縮	益	5 点	○
作成したCQ				
局所進行切除不能膵癌に対する放射線療法として、高精度放射線治療（強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療）を用いた線量増加は推奨されるか？				

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	膵癌診療ガイドライン
対象	局所進行切除不能膵癌
介入	強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療(重粒子線治療、陽子線治療)
対照	3次元原体照射

SR-5
高精度照射技術を用いた線量増加に関する6つの前向き研究を採用

アウトカム		全生存期間の延長																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		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		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	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	
Parikh,2023						-1	0	0	0	0	0	-1	0		0	0					136			1yOS	65%	
Zhu, 2021						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					63			MST	14m	
Terica, 2021						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					50			MST/1yOS, 3yOS	13m/62%, 10%	
Comito, 2017						-1	0	0	0	0	0	0	0		0	0					45			MST/2yOS	13m/18%	
Terashima, 2012						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					50			1yOS	79%	
Shinoto, 2016						0	0	0	0	0	0	0	0		0	0					72			MST/2yOS	20m/35%	

【4-6 評価シート 観察研究】																										
診療ガイドライン		膵癌																								
対象		局所進行切除不能膵癌																								
介入		強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療(重粒子線治療、陽子線治療)																								
対照		3次元原体照射																								
アウトカム		全生存期間の延長																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		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			上昇要因**				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	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	まとめ	量反応関係	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
Reyngold, 2021	症例集積	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1		0	0				111			2yOS	38%	
Hassanzadeh, 2021	症例集積	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1		0	0				44			2yOS	38%	
Krishnan, 2016	症例集積	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0				200	47	24%	2yOS	36%	
同上	症例集積	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0				200	153	77%	2yOS	19%	
Chang,2017	症例集積	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0				497	107	22%	MST	21.4m	
同上	症例集積	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0				497	271	55%	MST	13.6m	
Kim, 2020	症例集積	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0				81			MST	15.3m	
Hiroshima, 2019	症例集積	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0				42			2yOS	51%	
Kawashiro, 2018	症例集積	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0				72			2yOS	46%	
Shinoto, 2018	症例集積	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1		0	0				64			2yOS	53%	

SR-5
高精度照射技術を用いた線量増加に関する8つの後ろ向き研究を採用

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	局所進行切除不能膵癌に対する放射線治療として、高精度放射線治療（強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療）は推奨されるか？
対象	局所進行切除不能膵癌
介入	強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療（重粒子線治療、陽子線治療）
対照	3次元原体照射

SR-7
有害事象はG3以上の非血液毒性を評価

エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)											
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)*	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
全生存期間の延長	前向き/6, 後ろ向き/8	-1	0	0	-1	0	0				1527	887	58%	2yOS	18-53%		弱(C)	9	分母は全ての研究の対象数合計、分子は2年生存率評価者合計数
抗腫瘍効果	前向き/6, 後ろ向き/8	-1	0	0	-1	0	0				1527	450	29%	2yLC	60-87%		弱(C)	6	分母は全ての研究の対象数合計、分子は2年局所制御率評価者合計数
有害事象の発現	前向き/6, 後ろ向き/8	-1	0	0	-1	0	0				1527	1527	100%	G3以上の非血液毒性	消化管潰瘍・出血G3:0-8%, G5:0-2%		弱(C)	6	Phase1/2と観察研究を合算
治療期間の短縮	前向き/6, 後ろ向き/8	-1	0	0	-1	0	0				1527	1527	100%	照射回数/期間	5-39回/1-8w		弱(C)	5	

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

1. 文献検索・収集

局所進行切除不能膵癌に対する高精度放射線治療について報告された論文をまとめた所、6編の介入研究(P2; 5編、P1/2; 1編)と8編の観察研究が抽出された

内訳としてIMRT 1編、定位的IMRT 1編、SBRT 6編、粒子線 6編であった

RCTが無いためにメタアナリシスを行うことができなかった

高精度放射線治療と3次元原体照射を比較するRCTは行われておらず、エビデンスの強さは弱(C)としたが、総合して高精度放射線治療の治療効果および認容性が良好であることが示されている

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】つづき

2. 各アウトカムの結果

アウトカム1: 全生存期間

従来の3次元原体照射を対象としたランダム化比較試験は存在せず、化学放射線療法の2年生存率は5-36.8%と報告されているのに対し、高精度放射線治療の2年生存率は19-53%であった。線量を増加するほど生存成績が向上する傾向にあり、高線量照射群と低線量照射群とを比較した2編の論文では、いずれも高線量照射群の生存成績が有意に良好であった。特に、粒子線治療での線量増加における治療成績は2年生存率46-53%であった。

エビデンスの強さ 弱(C)

アウトカム2: 抗腫瘍効果

2年局所制御率は60-87%であった。

エビデンスの強さ 弱(C)

アウトカム3: 有害事象

消化管潰瘍・出血Grade3: 0-8%、Grade5: 0-2%であった。Grade3以上の非血液毒性の頻度は従来の3次元原体照射の報告と比較して少ない傾向であった。高精度照射技術は安全な線量増加を可能とする技術であることが示唆された。

エビデンスの強さ 弱(C)

アウトカム4: 治療期間の短縮

3次元原体照射での通常分割照射25-28回/5-6週に対して、体幹部定位照射や重粒子線治療では主に5回/1週、12回3週と短期間である。照射後速やかに全身療法を継続することが可能である。

エビデンスの強さ 弱(C)

【RC-1 推奨文草案(Individual perspective)】

1. CQ

局所進行切除不能膵癌に対する放射線治療として、高精度放射線治療(強度変調放射線治療、体幹部定位放射線治療、粒子線治療)は推奨されるか？

2. 推奨文草案

- ・局所進行切除不能膵癌に対して高精度放射線治療を用いた線量増加を行うことを提案する。

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向(検討したアウトカム別に、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、生存期間の延長をもっとも重視した。有害事象については、消化器毒性を含めた非血液毒性の重篤度を重要視した。高精度照射技術は安全に線量増加を行う技術であり、複数の技術が存在するが、膵癌治療において重要なことは、どの照射技術を用いるかではなく、どの程度の高線量を投与できるかである。

4. CQ に対するエビデンス総体の総括(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	高精度放射線治療と3次元原体照射の比較試験はなく、単アームPhase2, 1/2, 後ろ向き観察研究の結果である
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。	☒ はい ☐ いいえ	重篤な有害事象の発生は少なく、生存期間の延長が報告されている
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など： 肺癌に対する放射線治療は、放射線の種類、照射方法等がさまざまである。どの照射技術を選択するかについて患者の意向はばらつくと考えられるが、高精度照射技術を用いて安全な線量増加を行える治療を選択すれば結果の差異は少ない。 現在、これらの照射技術は広く普及しており、すべて保険適用となっている。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）： 評価未実施		

LR6 局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法と併用するハイパーサーミアは推奨されるか？

スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）				
39～45℃の加温を電磁波により行う温熱療法（ハイパーサーミア）は、本邦では癌種によらず1990年代に保険収載され、集学的治療の一環として実施されている。膵癌に対して化学放射線療法との併用で実施されるハイパーサーミアの有効性について検討する				
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	局所進行切除不能膵癌			
地理的要件	なし			
その他				
I（Interventions）		C（Comparisons, Controls, Comparators）		
ハイパーサーミア＋化学放射線療法		化学放射線療法		
O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	全生存期間の延長	益	9 点	○
O ₂	腫瘍縮小効果	益	6 点	○
O ₃	急性期有害事象の発現	害	6 点	○
O ₄	晩期有害事象の発現	害	6 点	○
O ₅	無増悪生存期間の延長	益	3 点	×

作成担当者 産業医大 大栗隆行

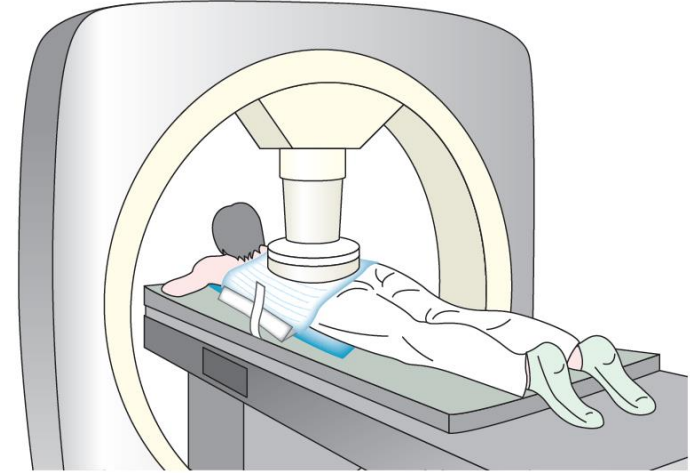
作成協力者 久留米大 宮田裕作

局所進行切除不能膵癌

化学放射線療法

+

ハイパーサーミア



- 39～45℃の加温による蛋白質変性, 細胞内代謝変化
- 本邦では1990年より、がん種によらず健康保険適応
- 子宮頸癌や乳癌などで複数のRCTにおいて**放射線治療の局所効果改善**
- 治療効果は**温度依存性**が高いものの、近年、**加温装置・手法の進化**
- 局所進行切除不能膵癌
 - RCT: CRT±ハイパーサーミア (HEATPAC study, NCT02439593) 進行中
 - Phase I/II: 陽子線を用いたCRT+ハイパーサーミア (TT-LAP trial) 進行中
 - 前向き登録研究: 初回治療+ハイパーサーミア (JSTM-PAN01LA) 進行中

診療ガイドライン	局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法と併用するハイパーサーミアは推奨されるか？
対象	局所進行切除不能膵癌
介入	ハイパーサーミアあり
対照	ハイパーサーミアなし

SR-5

2008–2023年までの1個の前向き研究,
3個の後ろ向き研究を採用

アウトカム		全生存期間の延長																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		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		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	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	
Maluta 2021	準RCT	-2	-2	-2	-2	0	0	0	0		-1	-1	0	0	0	-1	28				40			MST	温熱CCRT群 15ヶ月 CCRT群 11ヶ月	p=0.025

アウトカム		全生存期間の延長																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		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		上昇要因**				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	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	まとめ	量反応関係	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
Ohguri, 2008	コホート研究	-1	-2	0	0			-1					0	-1	0	0	0	9			20			MST	温熱CCRT 18.6ヶ月 CCRT 9.6ヶ月	p=0.01
Maebayashi, 2017	コホート研究	-2	-2	0	0			-2					0	-1	-1	0	-1	8			5			MST	温熱CCRT 15ヶ月 CCRT 10-12ヶ月	p=0.021
Shimomura, 2021	症例集積												0	-1	-2	0	-1				21			MST	23.6ヵ月	

診療ガイドライン	局所進行切除不能膀胱癌に対する化学放射線療法と併用するハイパーサーミアは推奨されるか？
対象	局所進行切除不能膀胱癌
介入	ハイパーサーミアあり
対照	ハイパーサーミアなし

SR-7

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
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)*	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
生存期間の延長	準RCT/1 後ろ向き/3	-2	-2	0	0			46			86			MST		温熱CCRT 15-18.6ヶ月 CCRT 9.6-12ヶ月	非常に弱(D)	9	
腫瘍縮小効果	準RCT/1 後ろ向き/3	-2	-2	-1	-1			17			25			CR+PR率		温熱CCRT 25% CCRT 20%	非常に弱(D)	5	
急性期有害事象	準RCT/1 後ろ向き/3	-2	-2	-1	-1			46			86			Grade 3以上のGI		温熱CCRT 5%-40% CCRT 37.5%	非常に弱(D)	6	
晩期有害事象	準RCT/1 後ろ向き/3	-2	-2	-1	-1			9			20			Grade 3以上のGI		温熱CCRT 0% CCRT 11%	非常に弱(D)	5	

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

1. 文献検索・収集

局所進行切除不能膀胱癌に対する化学放射線療法とハイパーサーミアについて報告された論文を検索したところ、**1編の介入研究**(非無作為化の2 arms 前向き研究P2)と**3編の観察研究**が抽出された。放射線治療(陽子線治療も含む)や同時化学療法の内容は様々で、いずれも小規模な報告であった。

2. 各アウトカムの結果

全生存期間の延長 エビデンスの強さ 非常に弱い(D)

唯一のハイパーサーミアの有無を比較した介入研究では、ハイパーサーミア併用群(MST 15ヵ月)は、非併用群(11ヵ月)より良好であった。しかし、患者希望による振り分けで、術後再発例(13%)も含まれた。2編の観察研究でハイパーサーミア併用群での生存期間の延長をみとめた。

腫瘍縮小効果 エビデンスの強さ 非常に弱い(D)

1編の観察研究でのみ評価されていたが、差を認めなかった。

急性期有害事象 エビデンスの強さ 非常に弱い(D)

ハイパーサーミアの併用により有意な増加を認めなかった。

晩期有害事象 エビデンスの強さ 非常に弱い(D)

ハイパーサーミアの併用により有意な増加を認めなかった。

【RC-1 推奨文草案 (Individual perspective)】				
---------------------------------------	--	--	--	--

1. CQ

LR6 局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法と併用するハイパーサーミアは推奨されるか？

2. 推奨文草案

局所進行切除不能膵癌に対し、化学放射線療法と併用するハイパーサーミアは推奨を決定できるだけのエビデンスを提示することができない。

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、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、局所進行切除不能膵癌に対する化学放射線療法にハイパーサーミア併用の有無についての生存期間と有害事象を重要視した。

4. CQ に対するエビデンス総体の総括（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	☐ はい ☒ いいえ	ハイパーサーミアの併用に関するエビデンスレベルの高い報告はなされていない。少数ではあるが症例集積研究において、有効性が示唆されている。
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	☐ はい ☒ いいえ	第2相試験や後方視的研究において、安全性は示されている。
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み，負担の確実さ（あるいは相違），医療費のうち自己負担分，患者の立場から見たその他の資源利用など： ハイパーサーミアの併用に関し、患者の希望を聞いて選ぶ事が可能と思われる。 保険診療でカバーされている治療であり、コスト面での大きな差は無いが、ハイパーサーミア実施施設が少なく限られる。治療効果は温度依存性が高く、よく精度管理のなされた治療の実施が望まれる。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが，臨床的な推奨とは別に取り扱う）： 評価未実施		

MR1 膵癌骨転移に対して放射線療法は推奨されるか？

担当：梅澤玲（東北大学病院）

SC-4

【SC-4 CQの設定】				
スコープで取り上げた重要臨床課題（key clinical issues）				
膵癌に対する薬物療法の進歩に伴う予後の延長により、骨転移が問題となる症例の増加が予想される。放射線療法は疼痛緩和だけでなく原因療法となる利点を有するため、骨転移により誘発される病的骨折や脊髄圧迫の予防、改善も期待される。また脊椎転移に対する体幹部定位照射も保険収載されている。骨転移によるがん疼痛をはじめとする諸症状に対する、放射線療法の役割および線量や分割方法を検討する				
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	膵癌骨転移			
地理的要件	なし			
その他				
I（Interventions）		C（Comparisons, Controls, Comparators）		
放射線療法		なし		
O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	疼痛緩和	益	9 点	○
O ₂	QOL改善	益	9 点	○
O ₃	骨関連事象の抑制	益	6 点	○
O ₄	急性期有害事象	害	5 点	○
O ₅	晩期有害事象	害	4 点	×
作成したCQ				
痛みを有する膵癌骨転移に放射線療法は推奨されるか？				

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

1. 文献検索・収集

2022年度版から内容は変更がなかった。

ハンドサーチ(前版引用文献を含む)を含めて、疼痛緩和に関しては3編のRCT、QOLに関しては1編のRCT、有害事象に関しては1編のRCT、骨関連事象に関しては2編のRCTと1編の matched pair analysisを抽出した。その他はメタアナリシス・後ろ向き観察研究・文献レビューであった。

RCTでは放射線治療単独と手術＋放射線治療を比較するものが1編、他は放射線治療の照射スケジュール(線量分割)を比較するもので、放射線治療そのものの有効性を検証するものはなかった。

何れも複数の臓器癌を対象としており、膵癌からの骨転移のみを対象とする前向き研究は抽出されなかった。

放射線治療の疼痛緩和効果は原発部位によらず高く、有害事象も軽微

エビデンス総体								リスク人数(アウトカム率)											
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)*	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
疼痛緩和	RCT/3	-1	0	0	-1												中(B)	9	
疼痛緩和	観察研究/8	-1	-1	-1	-1												弱(C)	9	
QOLの向上	RCT/1	-1	0	0	-1												中(B)	9	
骨関連性の抑制(脊髄障害/歩行機能)	RCT/1	-2	0	0	-1												弱(C)	6	
骨関連性の抑制(脊髄障害/歩行機能)	観察研究/1	-1	0	-1	-1												弱(C)	6	
骨関連性の抑制(病的骨折)	RCT/1	-1	0	-1	-1												弱(C)	6	
骨関連性の抑制(病的骨折)	観察研究/3	-1	-1	-1	-1												弱(C)	6	
有害事象の発現	RCT/1	-1	0	0	-1												弱(C)	6	
有害事象の発現	観察研究/2	-1	-1	-1	-1												弱(C)	5	

SRLレポートのまとめ

2. 各アウトカムの結果

アウトカム1: 疼痛緩和

疼痛緩和に関するRCTでは、放射線治療の照射スケジュール(線量分割方法)を比較しており、放射線-治療そのものの有効性を検証するものはなかった。完全完解率 28-61%、部分寛解率は 84-92%を示し、分割照射と単回照射では差がなかった。しかし、単回照射においては、再照射率が高いことが複数のメタアナリシスで一致していた。対象については、原発部位として複数の臓器癌を含んでおり、膀胱癌症例のみを対象とするRCTはなかった。

アウトカム2: QOLの改善

放射線治療の照射スケジュールに関する1編のRCTにて、HADscale(不安感、抑うつ)、Spitzer indexを用いた評価を行っていた。分割照射と単回照射では差がなく、何れの項目においても、治療前後で改善が認められていた。

アウトカム3: 骨関連事象の抑制

骨転移巣の脊柱管への進展にともなう脊髄圧迫症状に関しては、放射線療法単独群と外科的切除に術後照射を加えた群を比較する1編のRCTがあり、後者が有効との結果が示された。しかし、その後、予後因子を合わせたマッチドペア解析が行われ、その結果、両者間で歩行可能割合に有意差は認められなかった。何れも、原発部位として複数の臓器癌を含んでおり、膀胱癌症例のみを対象とした報告はなかった。

アウトカム4: 有害事象の発現

1編のRCTおよび5編のメタアナリシスまたは文献レビューにおいて、放射線治療後の有害事象についての評価を行っていた。何れも皮膚反応、(部位によっては)嘔気や下痢症状など、急性期の軽微なものに限られていた。また、分割方法による発生頻度に差はなかった。

【RC-1 推奨文草案 (Individual perspective)】

1. CQ 痛みを有する腓癌骨転移に放射線療法は推奨されるか？

2. 推奨文草案 痛みを有する腓癌骨転移に放射線療法を~~推奨する~~ **提案する**

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向（検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する）

骨転移の疼痛緩和について、放射線治療の有無を比較検証したRCTは行われていない。しかし、多くの後ろ向き研究、メタ・アナリシスの結果から、放射線治療の疼痛緩和効果は原発部位によらず75～90%と高く、有害事象も軽微である。痛みを有する骨転移に放射線治療を行うこと自体には十分に益があると判断でき、QOLの面からも推奨できる。骨関連事象に対する手術との比較や最適な線量、分割法に関しては、全身状態・予後などを考慮する必要がある。

4. CQ に対するエビデンス総体の総括（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	直接的なRCTがなく、エビデンスは弱い。
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	益は大きく、害は小さい。バランスを考えると推奨は強くなる。
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み，負担の確実さ（あるいは相違），医療費のうち自己負担分，患者の立場から見たその他の資源利用など：保険診療として行われ、短期照射にて治療期間が軽減できる。また抗腫瘍効果もあることから、鎮痛薬など併用薬剤の使用量を減量できる可能性もある。薬物療法と組み合わせつつ、全体的な予後の延長に伴い早期より積極的に考慮してよい治療法と考える。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）：評価未実施		

MR2 膵癌の術後転移、再発巣に対して放射線治療は推奨されるか？

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)	
膵癌術後再発巣・転移の治療はこれまでは化学療法が主体であったが、化学療法の治療効果向上に伴い、外科治療や放射線療法などの局所療法を加えた集学的治療により長期生存例が得られるようになってきた。特に転移個数の少ないオリゴ転移では外科切除などの局所治療により再々発がなく、長期の無再発生存が報告されてきている。近年肺転移、肝転移に対する体幹部定位放射線治療が保険適用として施行可能となっている。さらに2020年4月にはオリゴ転移に対する体幹部定位放射線治療が保険適用となった。どのような病態に放射線療法の適応があるか、また実際に放射線療法に予後改善効果があるのかについて検討する。	
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	膵癌術後転移・再発、少数転移(oligometastases・オリゴ転移)
地理的要件	特になし
その他	特になし
I (Interventions)／C (Comparisons, Controls) のリスト	
放射線治療/全身化学療法、その他の全身療法	

MR2 膵癌の術後転移、再発巣に対して放射線治療は推奨されるか？

O (Outcomes)のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	全生存期間の延長	益	9 点	○
O2	合併症率の上昇	害	6 点	○
O3	QOL低下	害	6 点	○
作成したCQ				
膵癌の術後転移、再発巣に対して放射線治療は推奨されるか？				

診療ガイドライン	膵癌の術後転移、再発巣に対して放射線療法は推奨されるか？					
対象	膵癌術後転移・再発、少数転移					
介入	放射線療法					
対照						

SR-5
10編の観察研究を採用

アウトカム		全生存期間の延長																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		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		上昇要因**				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	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	まとめ	量反 応関係	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 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
Gikka, 2017	症例集積	-2	-2	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2				18			MST (月)	13.2	
Comito, 2017	症例集積	-2	-2	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2				31			MST (月)	18	
Nakamura, 2014	症例集積	-2	-2	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2				30			MST (月)	15.9	
Ryan, 2018	症例集積	-2	-2	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2				51			MST (月)	16	
Habermehl, 2013	症例集積	-2	-2	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2				41			MST (月)	16.1	
Wilkoski, 2006	症例集積	-2	-2	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2				18			MST (月)	17.5	
Mahadevan, 2018	症例集積	-2	-2	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2				20			MST (月)	6	
Downs- canner, 2015	コホート研究	-2	-1	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1				4			MST (月)	27(再発治療後) 初 発からの生存期間中 央値:67.5(手術、 SBRT)、33.8(化学療 法)、29.9(無治療)	SBRTは 手術と 合わせた成績
Kawashiro, 2019	症例集積	-2	-1	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2				30			MST (月)	25.9	
Mizumoto, 2019	症例集積	-2	-1	0	-2	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-2				30			MST (月)	26.1	

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	膵癌の術後転移、再発巣に対して放射線療法は推奨されるか？
対象	膵癌術後転移・再発、少数転移
介入	放射線療法
対照	全身化学療法

SR-7

合併症については、Grade3以上の非血液毒性を評価

エビデンス総体							リスク人数(アウトカム率)												
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)*	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
全生存期間の延長	症例集積、コホート研究/10	-2	-2	-2	-2		0				273			MST(力月)	局所再発:18-26力月、肺転移:27力月、肝転移:6力月		非常に弱(D)	9	
合併症率の上昇	症例集積/9	-2	-1	-2	-2		0				269			非血液毒性	G3:5%未満		非常に弱(D)	9	同上
QOL低下	症例集積/2	-2	-1	-2	-2		0				38			疼痛緩和	疼痛緩和63-98%		非常に弱(D)	6	同上

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

1. 文献検索・収集

膵癌術後転移・再発、少数転移を対象とした放射線治療の報告を収集した。術後転移・再発部位として①局所再発、所属リンパ節転移、②肝転移、③肺転移を対象とする後ろ向き観察研究の報告があり、膵癌のみを対象とした前向き試験はなかった

RCTは無く、メタアナリシスを行うことができなかった

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】つづき

2. 各アウトカムの結果

アウトカム1: 全生存期間の延長

局所再発のみの報告では、MST 18-26ヶ月であり、特に近年の粒子線治療の報告では、より良好な生存成績の延長が得られている。肺転移に対する体幹部定位放射線治療のMST 27ヶ月であり、良好な生存成績が得られている。一方、肝転移に対する体幹部定位放射線治療では、MST 6ヶ月であり、生存期間の延長が得られているとは言い難い状況であった。

エビデンスの強さ 非常に弱い (D)

アウトカム2: 合併症率の上昇

Grade3以上の非血液毒性の頻度は5%未満であった。

エビデンスの強さ 非常に弱い (D)

アウトカム3: QOL低下

今回抽出した文献のうち2編の報告では、局所再発に対する体幹部定位放射線治療にて98%、63%に疼痛緩和が得られていた

エビデンスの強さ 非常に弱い (D)

【RC-1 推奨文草案(Individual perspective)】

1. CQ

膵癌の術後転移・再発巣に対して放射線治療は推奨されるか？

2. 推奨文草案

①局所再発、所属リンパ節転移に対して放射線治療を行うことを提案する

②肺転移に対して放射線治療を行うことを提案する

③肝転移に対して放射線治療を行わないことを提案する

3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向(検討したアウトカム別に、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、生存期間の延長をもっとも重視した。有害事象については、消化器毒性を含めた非血液毒性の重篤度を重要視した。膵癌に限定した術後転移、再発巣に対する放射線療法の前向き試験は行われておらず、高いエビデンスは存在しない。

4. CQ に対するエビデンス総体の総括(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	膵癌のみを対象とした前向き試験の結果がなく、後ろ向き観察研究の結果である
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。	☒ はい ☐ いいえ	重篤な有害事象の発生は少なく、生存期間の延長が報告されているが、益と害の差を検討できない
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ（あるいは相違）、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など： 重篤な有害事象が少ない場合、局所制御と生存期間の延長を目指した治療として期待される。放射線治療は手術に比し、侵襲が少ない一方、化学療法に比し、照射部位の有害事象が高くなる可能性がある。		
6. 費用対効果の観点からの留意事項（費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う）： 評価未実施		