

【RC-4 推奨提示】

CQ： 領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマに術後放射線療法は勧められるか？

推奨文： 推奨なし、ただし、局所再発リスクの高い患者に対しては術後放射線療法を選択肢として考慮する。

推奨の強さ (いずれかを選択)	○ 1 (強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」 ことを推奨する ○ 2 (弱い) : 「実施する」, または, 「実施しない」 ことを提案する
エビデンスの強さ (いずれかを選択)	○ A (強)   ● B (中)   ○ C (弱)   ○ D (非常に弱い)
費用対効果の観点 からの留意事項	

どうしても決定できないときは、まれに「明確な推奨ができない」とする場合もある。この場合、その経過と討論内容を本文中に記載する。

#### 【RC-5 推奨作成の経過】

<p>1.CQ が重要な臨床課題である旨の背景を記載する。</p> <p>領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマについて、術後放射線療法を行うべきかどうか明確ではない。臨床的に明らかな領域リンパ節転移を有する症例では領域リンパ節郭清のみでは領域リンパ節群内再発を一般にきたしやすい。そのため同領域あるいはやや上流までの術後放射線療法が検討されうる。標準治療としては、薬物療法による術後補助療法も選択されるが、併存疾患などの理由から薬物療法が施行できない症例もあり、術後放射線療法が有意義な場合もありうる。一方で、有害事象増加のリスクがあり、また、放射線療法を行うことで必要な薬物療法が遅れる可能性もあることから、術後放射線療法を行うことに対する懸念も存在する。これらの益と害のバランスを考慮した種々の生存期間の延長効果や局所制御効果については不明確である。</p> <p>2.エビデンス評価 3.益と害のバランス評価</p> <p>文献検索およびスクリーニングの結果、2報の海外RCT(1, 2)と6報の海外後ろ向き観察研究(3-8)を採用し解析した。RCTのうち1報は、古い研究で研究デザインの質が低いことから評価の対象から除外し(1)、結果的に1報のRCTしか残らなかった(2)ためにメタアナリシスは行わなかった。唯一の評価対象となった海外RCTでは、全生存期間、無再発生存期間については、術後放射線療法の有無による有意差を認めなかった（全生存期間：ハザード比1.27、95%信頼区間0.89～1.79、<math>P=0.21</math>、無再発生存期間：ハザード比 0.89、95%信頼区間0.65～1.22、<math>P=0.51</math>）(2)。領域リンパ節再発率は術後放射線療法群において有意に低下していた（ハザード比0.52、95%信頼区間0.31～0.88、<math>P=0.023</math>）。一方、有害事象に関しては、下肢の平均体積比が術後放射線療法群で有意に高かったが、リンパ浮腫の発生率は術後放射線療法群と観察群との間に有意差はなかった。治療後12 カ月までのQOL は術後放射線療法群で低下がみられたが、60 カ月では有意差を認めなかった。</p> <p>観察研究については、後ろ向き研究が6報あった。局所再発率については検討された5 訪中3報(3, 7, 8)で有意差が認められたが、無再発生存期間、全生存期間、有害事象についての結果は一貫していなかった。多くの研究でも両群の患者背景に差が認められ、観察研究の結果からリンパ節郭清術後の術後放射線療法の意義の評価は困難と考えた。</p> <p>4.患者・市民の価値観・希望</p> <p>主アウトカムは全生存期間、無再発生存期間、合併症、照射部位の局所疾患制御、副次アウトカムはコスト、QOLとしており、患者の価値観のばらつきは比較的少ないと考えられる。ただし、放射線治療のために1 か月程度の通院が追加して必要になることから、通院のための負担に関しては価値観のばらつきがあると考えられる。パネル会議では患者の視点では、局所再発に対する心配はある一方で、部位によってはリンパ浮腫リスクが挙がることに対する懸念が示されており、ごわずかでも治療効果のみ込みが期待できるのであれば副作用よりも治療を重視する患者もいると考えられ、十分な説明を行い、理解と納得の上での治療選択が望まれる。</p> <p>5.資源利用と費用対効果</p> <p>放射線療法は日本では保険診療内で受けることが可能であり、高額医療制度が受けられるため、患者の自己負担に極端に大きな差は生じない。費用対効果に関する報告は今回認められず、検討は行っていない。</p> <p>6.今後の研究</p> <p>今回採択された論文の中には、東アジア人種を対象とした研究や解析がなされているものは見られなかった。今後、東アジア人もしくは日本人を対象にしたエビデンスの確立が望まれる。また現状では、術後補助薬物療法が普及する以前に行われた研究が中心となったエビデンスに基づく判断しかできず、免疫療法や分子標的薬などの術後補助薬物療法と放射線療法との優劣や併用した場合の有効性については評価ができなかった。各種の術後補助薬物療法が承認されてゆく我が国の現状で、術後補助放射線療法単独の有益性よりも、全身療法との併用における放射線療法の有益性について検討することが求められる。このため、今後は術後補助全身療法単独と全身療法＋放射線照射併用との間で、局所再発率、無再発生存期間、全生存期間、有害事象等について比較検討する臨床試験が今後必要と思われる。</p> <p>1.Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, Pritchard DJ, Sim FH, Soule EH, O'Fallon JR. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. Cancer. 1978;42(5):2206-10.</p> <p>2.Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2015;16(9):1049-60.</p> <p>3.Agrawal S, Kane JM, 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo MT. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. Cancer. 2009;115(24):5836-44.</p> <p>4.Danish HH, Patel KR, Switchenko JM, Gillespie TW, Jhaveri J, Chowdhary M, et al. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. Melanoma Res. 2016;26(6):595-603.</p> <p>5.Martin RC, Shannon KF, Quinn MJ, Saw RP, Spillane AJ, Stretch JR, et al. The management of cervical lymph nodes in patients with cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol. 2012;19(12):3926-32.</p> <p>6.Moncrieff MD, Martin R, O'Brien CJ, Shannon KF, Clark JR, Gao K, et al. Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? Ann Surg Oncol. 2008;15(11):3022-7.</p> <p>7.Pinkham MB, Foote MC, Burmeister E, Thomas J, Meakin J, Smithers BM, Burmeister BH. Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86(4):702-8.</p> <p>8.Strom T, Torres-Roca JF, Parekh A, Naghavi AO, Caudell JJ, Oliver DE, et al. Regional Radiation Therapy Impacts Outcome for Node-Positive Cutaneous Melanoma. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(4):473-82.</p>
--

## 【RC-6 一般向けサマリー】

CQ6：領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマに術後放射線療法は勧められるか？

推奨文：推奨なし、ただし、局所再発リスクの高い患者に対しては術後放射線療法を選択肢として考慮する。

領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマの患者さんでは、術後のリンパ節領域に目に見えないメラノーマ細胞が残存する場合があります。術後補助療法が検討されます。近年はBRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬が行われることが多くなっていますが、併存疾患や副作用などの理由で薬物療法が行えない患者さんもいます。術後放射線療法でリンパ節領域の再発を防ぐことでQOLが上がる場合もありますが、副作用が出たり薬物療法を開始できる時期が遅れるなどのマイナス面の可能性もあります。術後放射線療法を行う意義を明らかにするためにこのCQを作りました。

文献検索を行ったところ、評価可能なランダム化比較試験が1報と、後ろ向き観察研究が6報見つかりました。ランダム化比較試験では、領域リンパ節再発率は放射線療法によって約半分に抑えられましたが、全生存期間と無再発生存期間には有意な差が見られませんでした。また、副作用であるリンパ浮腫の発生率は全体として術後放射線療法によって増加することはありませんでした。6報の後ろ向き観察研究では、全生存期間、無再発生存期間、有害事象、局所再発率のいずれも、一貫した結果は得られませんでした。後ろ向き観察研究では元々再発リスクの高い患者さんが術後放射線療法群に多く入るため、正確な評価が難しいためと考えられます。以上より、局所再発リスクの高い患者さんに対しては術後放射線療法を選択肢として考慮するのがよいと判断されます。ただし通常、術後放射線療法には1か月程度の通院期間が必要となります。また、本CQでは、術後補助療法としての薬物療法と放射線療法の優劣を比較することはできませんので、通院の負担、再発リスク、術後薬物療法の可能性も考慮して、適切に放射線療法の適応を判断するのが望ましいと考えられます。

【RC-7 EtDフレームワーク（Clinical recommendation: Individual perspective）】

疑問

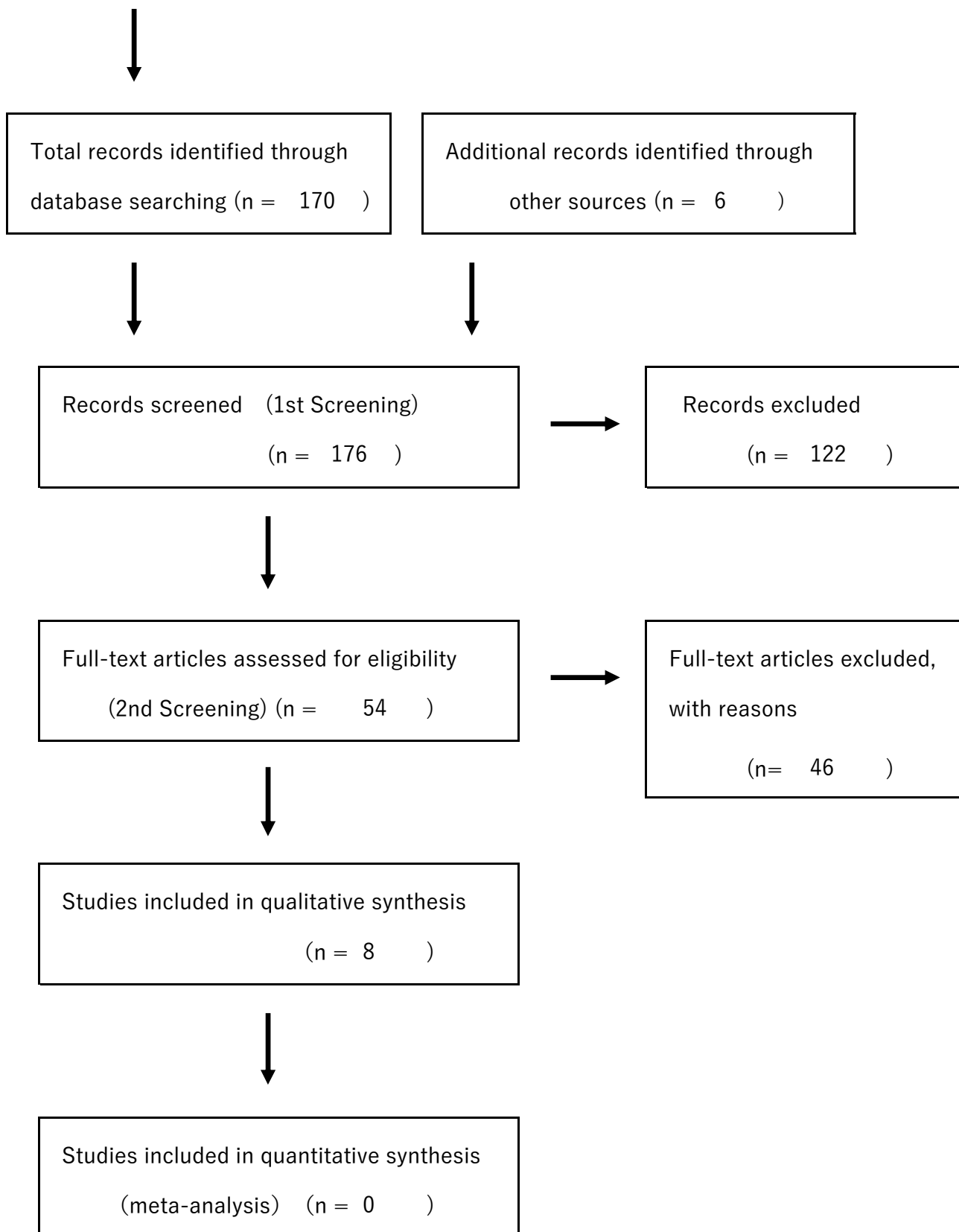
CQ：	領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマに術後放射線療法は勧められるか？
集団	領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマ
介入	術後放射線療法
比較対照	経過観察
主要なアウトカム	全生存期間・無再発生存期間・照射部位の局所疾患制御・合併症・コスト・quality of life
セッティング	領域リンパ節郭清を行った病期IIIの皮膚メラノーマ
視点	individual perspective
背景	領域リンパ節郭清を行った病期IIIの皮膚メラノーマについて、術後放射線療法を行うべきかどうか 明確ではない。
利益相反	なし

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	領域リンパ節郭清を行った病期IIIの皮膚メラノーマについて、術後放射線療法を行うべきかどうか について評価を行った。既にRCTが行われているが、評価可能なものは1件のみであり、その結果が正しいのかどうか、検討される必要がある。	

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others( Cochrane )
152	N/A	11	N/A	N/A	N/A	7



【SR-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
Michael A Henderson 2015	RCT	250 patients who had undergone lymphadenectomy for a palpable lymph-node field at 16 hospitals	adjuvant radiotherapy	observation	lymph-node field relapse as a first relapse	31 excluded because of major eligibility infringements	217 in eligible population analysis ※2012年のRCTの長期フォロー
EDWARD T CREAGAN 1978	RCT	56 patients who had undergone lymphadenectomy with biopsy-proven nodal metastasis	adjuvant radiotherapy	observation	disease-free interval		
Tobin Strom 2017	Retrospective cohort	410 patients(SLNB alone 49, followed by completion 270, therapeutic LND 91)	Postoperative regional RT	therapeutic LND	regional control and OS		A single-institution
Hasan H. Danish 2016	Retrospective cohort	912 patients with stage III melanoma were analyzed.	adjuvant radiation	no-radiation	5-year OS		
Mark B. Pinkham 2013	Retrospective cohort	277 patients undergoing curative-intent treatment for stage III melanoma in the axilla	adjuvant radiation therapy	no radiation therapy	axillary control rate		A single-institution, Axilla
R. C. W. Martin 2012	Retrospective cohort	716 patients. 339 had a SNB and 396 had a neck dissection. Adjuvant RT was given in 110 patients who had therapeutic neck dissection.	adjuvant radiation therapy	no radiation therapy	locoregional control		Head and Neck melanoma
Shefali Agrawal 2009	Retrospective cohort	615 patients who had regional lymph node-metastatic disease underwent lymphadenectomy.	adjuvant radiation therapy	no radiation therapy	regional control		
Marc D. Moncrieff 2008	Retrospective cohort	A total of 716 patients were identified from a large prospective database who underwent cervical lymph node surgery	adjuvant RT(Patients with high-risk disease)	not receive radiotherapy	regional control		Head and Neck melanoma もともとリスク高い人にRT

【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	1. Michael A Henderson 2015 2. EDWARD T 1978 3. Tobin Strom 2017 4. Hasan H. Danish 2016 5. Mark B. Pinkham 2013 6. R. C. W. Martin 2012 7. Shefali Agrawal 2009 8. Marc D. Moncrieff 2008	1. Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, Hong A, Shannon K, Scolyer RA, Carruthers S, Coventry BJ, Babington S, Duprat J, Hoekstra HJ, Thompson. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015; 16(9): 1049-60 2. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, Pritchard DJ, Sim FH, Soule EH, O'Fallon. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. Cancer 1978; 42(5): 2206-10 3. Strom T, Torres-Roca JF, Parekh A, Naghavi AO, Caudell JJ, Oliver DE, Messina JL, Khushalani NI, Zager JS, Sarnaik A, Mule JJ, Trotti AM, Eschrich SA, Sondak VK, Harrison. Regional Radiation Therapy Impacts Outcome for Node-Positive Cutaneous Melanoma. J Natl Compr Canc Netw 2017; 15(4): 473-82 4. Danish HH, Patel KR, Switchenko JM, Gillespie TW, Jhaveri J, Chowdhary M, Abugideiri M, Delman KA, Lawson DH, Khan. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. Melanoma Res 2016; 26(6): 595-603 5. Pinkham MB, Foote MC, Burmeister E, Thomas J, Meakin J, Smithers BM, Burmeister. Stage III melanoma in the axilla: patterns of regional recurrence after surgery with and without adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 86(4): 702-8 6. Martin RC, Shannon KF, Quinn MJ, Saw RP, Spillane AJ, Stretch JR, Colman MH, Gao K, Thompson. The management of cervical lymph nodes in patients with cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol 2012; 19(12): 3926-32 7. Agrawal S, Kane JM 3rd, Guadagnolo BA, Kraybill WG, Ballo. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. Cancer 2009; 115(24): 5836-44 8. Moncrieff MD, Martin R, O'Brien CJ, Shannon KF, Clark JR, Gao K, McCarthy WM, Thompson. Adjuvant postoperative radiotherapy to the cervical lymph nodes in cutaneous melanoma: is there any benefit for high-risk patients? Ann Surg Oncol 2009; 15(11): 2022-7
不採用論文		
その他の引用論文		

【SR-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	MM, CQ6:所属リンパ節郭清術後照射
対象	StageIIIで所属リンパ節郭清をおこなった悪性黒色腫患者
介入	郭清後術後照射を行う
対照	郭清後術後照射を行わない

\* 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。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）						対照群	介入群	平均値差 ・標準化平均 値	標準偏差
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差				

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]



【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	MM, CQ6:所属リンパ節郭清術後照射
対象	StageIIIで所属リンパ節郭清をおこなった悪性黒色腫患者
介入	郭清後術後照射を行う
対照	郭清後術後照射を行わない

\* 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。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

アウトカム																													
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	デザイン	差背景因子の	ケアの差	定ウトカ切ム測ア	アップロー	不完全な	交絡の十分な調整	その他のアスの	まとめ	量反応関係	絡果減弱交	さ効果の大きさ	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	(%)	(種類)	効果指標	(値)	効果指標	信頼区間
Tobin Strom 2017	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Hasan H. Danish 2016	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	113		34.4	113		41.1	p<0.05	p=0.640	p<0.05		
Mark B. Pinkham 2013	コホート研究	-1	0	0	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0						NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
R. C. W. Martin 2012	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0						NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Shefali Agrawal 2009	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	106		70	509		49	p value	p=0.001	p<0.05		
Marc D. Moncrieff 2008	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	-1	587			129			p value	p=0.39	p<0.05		

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	所属リンパ節郭清後の術後放射線療法
対象	StageIIIで所属リンパ節郭清をおこなった悪性黒色腫
介入	所属リンパ節への郭清後術後照射
対照	所属リンパ節の郭清後経過観察

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  
 \*\* 上昇要因は"高 (+2) "、"中 (+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)

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）							
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値差 ・標準化平均 値	標準偏差

## エビデンス総体

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	6	領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマに術後放射線療法は勧められるか？
P	StageIIIで所属リンパ節郭清をおこなった悪性黒色腫	
I	所属リンパ節への郭清後術後照射	
C	経過観察（所属リンパ節への郭清後術後照射を行わない）	
臨床的文脈	術後補助放射線療法	

01	全生存期間の延長	
非直接性のまとめ	RCT（1個）では、研究対象集団が臨床的リンパ節転移群のみであり、CQの設定とややずれがある。コホートに関しても、対象群の患者背景に違いがみられる（リンパ節再発リスクが高い症例が対象など）研究がほとんどで、また介入群にリンパ節転移の高リスク因子を持つ症例が多い傾向がある。	
バイアスリスクのまとめ	RCT（1個）では、バイアスリスク評価は0と判断。コホートに関しては、5個/6個でバイアスが生じており、主なものとしては選択バイアス（介入群でリンパ節転移数サイズ、節外浸潤などのリスクが多い傾向）、不十分な交絡因子の調整（多変量解析なし）であった。propensity score matching解析を行っている論文が1個あり。	
非一貫性その他のまとめ	コホートにおいて、フォロー期間は2年、5年、6年とばらつきあり。	
コメント	唯一のRCTの結果では、郭清後の放射線照射が全生存期間を延長するというエビデンスは得られなかった。コホートのうち1個で介入群の方が有意差をもって全生存期間を延長したとされているが、対照群との間に人数の差があったり、免疫療法や化学療法が行われていたりといった患者背景が影響している可能性はある。	

02	無再発生存期間の延長	
非直接性のまとめ	RCT（1個）では、研究対象集団が臨床的リンパ節転移群のみであり、CQの設定とややずれがある。	
バイアスリスクのまとめ	RCT（1個）では、バイアスリスク評価は0と判断。	
非一貫性その他のまとめ		
コメント	唯一のRCTの結果では、郭清後の放射線照射が無再発生存期間を延長するというエビデンスは得られなかった。コホートで無再発生存期間について評価したものはなかった。	

03	局所再発率の低下
非直接性のまとめ	RCT（1個）では、研究対象集団が臨床的リンパ節転移群のみであり、CQの設定とややずれがある。Outcomeが「初回再発としてのリンパ節再発」であり、CQと完全に一致はしていなかった。コホートに関しても、対象群の患者背景に違いがみられる（放射線以外の術後補助療法をうけた症例が含まれているなど）研究がほとんどで、また介入群にリンパ節転移の高リスク因子を持つ症例が多い傾向がある。
バイアスリスクのまとめ	RCT（1個）では、バイアスリスク評価は0と判断。コホートに関しては、5個/6個でバイアスが生じており、主なものとしては選択バイアス（対照群と介入群の間の人数の差、介入群でリンパ節転移数サイズ、節外浸潤などのリスクが多い傾向など）、不十分な交絡因子の調整（多変量解析なし）であった。対照群と介入群間の背景因子を揃えた解析を行っている論文が1個あり。
非一貫性その他のまとめ	コホートにおいて、フォロー期間は2年、5年、6年とばらつきあり。
コメント	唯一のRCTの結果では、郭清後の放射線照射によって初回再発としてのリンパ節再発が低下することが示された。コホートでは、局所再発について検討された5個中4個で介入群の方が有意差をもって再発率が低下したことが報告されたが、介入群に高リスクの症例（節外浸潤、リンパ節転移の数・大きさなど）が多かったことが影響している可能性がある。

04	治療後合併症
非直接性のまとめ	RCT（1個）において、RT群のみで急性期(RT開始2週間後)の合併症を評価している。晩期(5年後)障害、QOLに関しては対照群と介入群で比較評価している。コホートでは、1個の論文で対照群と介入群のtoxicityの差を比較している。
バイアスリスクのまとめ	RCT（1個）では、バイアスリスク評価は0と判断。コホートに関しては、選択バイアス（背景因子の差）や不十分な交絡因子の調整（多変量解析なし）があった。
非一貫性その他のまとめ	
コメント	RCTで、急性期の合併症は109名中dermatitis:19名、pain 2名のみであった。晩期障害としては、grade3-4の痛みや皮膚・皮下の線維化といった合併症が介入群の22%でみられた。下肢のリンパ浮腫は、対照群に比べ介入群で有意差をもって多かった。コホートでは、有害事象について言及した1個の論文にてgrade2-3のリンパ浮腫が介入群で有意差をもって多かったと報告されている。

05	コスト
非直接性のまとめ	コストに関して評価した研究はなかった。
バイアスリスクのまとめ	コストに関して評価した研究はなかった。
非一貫性その他のまとめ	コストに関して評価した研究はなかった。
コメント	コストに関して評価した研究はなかった。

06	quality of life
非直接性のまとめ	RCT（1個）では、非直接性に関して問題はないと判断。
バイアスリスクのまとめ	RCT（1個）では、バイアスリスク評価は0と判断。
非一貫性その他のまとめ	quality of lifeに関して評価した研究がRCT1個のみ。
コメント	RCTで、質問紙を用いたQOL評価が行われていた。regional symptomatology questionnaire (RSQ)に関して、3, 6, 12ヶ月時点で介入群のスコアが悪かった。24, 60ヶ月時点では差がなかった。Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G)に関しては対照群と介入群で差はなかった。

CQ6 領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマに術後放射線療法は勧められるか？

「領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマに術後放射線療法は勧められるか？」に関連したランダム化比較試験（RCT）の報告は1つであった。

①定性的システマティックレビューの結果

「領域リンパ節郭清を行った皮膚メラノーマに術後放射線療法は勧められるか？」に関連した介入研究についてはRCTが3つあったが、うち1つは1978年に報告された古い研究であり、研究デザインとしての質が低いことからシステマティックレビューの対象としなかった。残り2つのRCTは同じ研究の中間解析と長期観察結果の報告であった。結果、リンパ節再発率はRT群において有意に低下した。無再発生存期間と全生存期間は2群間で有意差を認めなかった。有害事象については、急性期障害としてRT群のみにみられたものは放射線皮膚炎、晩期障害としてRT群のみにみられたものは皮膚・皮下組織の痛み・線維化であった。四肢浮腫の発生率は、RT群と観察群で有意差はなかったが、下肢においては平均体積比がRT群の方が優位に高かった。QOLについては、3、6、12か月の時点ではRT群が観察群と比較し低下していたが、60ヶ月の時点では差はなかった。エビデンスの強さは、RCT1つであり「弱（C）」とした。

コホート研究に関しては、200症例以上を解析している研究を抽出し、6論文について検討を行った。ほとんどの論文で、CQ4の設定と研究対象群の患者背景に違いがみられ（肉眼的転移症例が対象、リンパ節再発リスクが高い症例が対象など）、またコホートのためかRT群と経過観察群、2群間の人数や患者背景にも差がみられた（RT群にリンパ節の数、大きさ、節外浸潤などの再発リスクの高い症例が多い傾向）。結果として、局所再発の差について報告していた4つの論文ではすべてRT群の方が有意差をもって再発率が低下したことが報告されたが、RT群に高リスクの症例が多かったことが影響している可能性がある。全生存期間については検討された1つの論文で観察群とRT群で有意差ありと報告されていた。また、disease-specific survivalについて2つの論文で報告されており、いずれも観察群とRT群で有意差ありとの結果であった。合併症に関しては、1つの論文でgrade2-3のリンパ浮腫がRT群で有意差をもって多かったとされている。以上より、コホート研究において、「肉眼的転移症例・リンパ節再発リスクが高い症例において、リンパ節郭清後の補助放射線療法が、局所再発率、全生存期間の改善に寄与できると結論付けるまでの結果ではなかったが、合併症が増えるということも言えない結果であった。」エビデンスの強さは、局所再発率の低下、無再発生存期間、全生存期間は「弱（C）」、合併症は「非常に弱い（D）」とした。

RCT、コホートの結果より、リンパ節郭清後の補助的放射線照射は、無再発生存期間や全生存期間の延長に寄与するデータはないが、局所再発のリスクを減少させる意味で、臨床的リンパ節転移症例・節外浸潤など再発リスクの高い症例においては考慮してもよいと考える。少なくとも低リスクの症例には行うことを推奨できるようなデータはなかった。術後補助放射線療法を行うに当たっては、その有益性と毒性とを比較して考慮すべきであろう。さらには、今後日本でも免疫療法や分子標的薬が術後補助療法として承認されていく現状では、局所再発の制御に関しての放射線療法の有益性、優越性が全身療法と比較検討される必要も出てくるだろう。

②メタアナリシスの結果

文献検索の結果、研究デザインが同じで、PICOの各項目の類似性が高いと考えられる論文がなかったため、メタアナリシスは行わなかった。

#### 【SR-15 Future Research Question】

今後日本でも免疫療法や分子標的薬が術後補助療法として承認されていく現状で、術後補助放射線療法単独の有益性というよりは全身療法との併用での有益性について検討される必要があると思われる。

術後補助全身療法単独と、全身療法と放射線照射の併用で、局所再発率、無再発生存期間、全生存期間、有害事象等について比較検討するリサーチが必要と思われる。

基準2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか  <input type="radio"/> 小さい  <input checked="" type="radio"/> 中  <input type="radio"/> 大きい   <input type="radio"/> さまざま  <input type="radio"/> 分からない	<p>評価可能なRCTは1件のみであり、リンパ節再発率はRT群において有意に低下した。無再発生存期間と全生存期間は2群間で有意差を認めなかった。</p>	<p>200症例以上を解析しているコホート研究を抽出し、6論文について検討を行った。ほとんどの論文で、CQ6の設定と研究対象群の患者背景に違いがみられたが、局所再発の差について報告していた4つの論文ではすべてRT群の方が有意差をもって再発率が低下したことが報告された。全生存期間については検討された1つの論文で観察群とRT群で有意差ありと報告されていた。また、disease-specific survivalについて2つの論文で報告されており、いずれも観察群とRT群で有意差ありとの結果であった。</p>
基準3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか   <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>評価可能なRCTは1件のみであり、四肢浮腫の発生率は、RT群と観察群で有意差はなかったが、下肢においては平均体積比がRT群の方が優位に高かった。QOLについては、3、6、12か月の時点ではRT群が観察群と比較し低下していたが、60ヶ月の時点では差はなかった。</p>	<p>200症例以上を解析しているコホート研究を抽出し、6論文について検討を行った。1つの論文でgrade2-3のリンパ浮腫がRT群で有意差をもって多かったとされていた。</p>



基準4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強  <input type="radio"/> 採用研究なし	評価可能なRCTは1件のみ、200症例以上を解析している コホート研究は6論文あり、RCTを含む多くの研究で局所再発率の有意な低下が示されたが、無再発生存期間、全生存期間はRCTでは有意な差が認められず、コホート研究でも有意差を報告したものは少なく、エビデンスの確実性は弱い。また、合併症およびQOLについては一部の指標でRT群での低下が認められたものの、全体としては有意な差が認められず、コホート研究でも結果にばらつきがあり、エビデンスの確実性は非常に弱い。	
基準5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	大半の欧米のRCTにおいて本CQの主要なアウトカムである全生存期間および無増悪生存期間が主要評価項目とされ、局所療法である放射線治療の意義を考慮する上で照射部位の局所疾患制御は重要な価値基準である状況を踏まえると、これらのアウトカムを重視することに関して意見がばらつきく可能性は低いと考えられる。	
基準6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	評価可能なRCTは1件のみであり、リンパ節再発率はRT群において有意に低下したが、無再発生存期間と全生存期間は2群間で有意差を認めず、望ましい効果は中等度である。一方で望ましくない効果も介入により増加する可能性が示されたものの、その効果も低い。従って効果のバランスは、評価する医療者、患者により、また、患者の再発リスク状況により、さまざまであると考えられる。	

基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	東アジアや本邦におけるエビデンスは存在しない。	
基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	東アジアや本邦におけるエビデンスは存在しない。	
基準9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましい効果と望ましくない効果はいずれも高くなく、両者の効果のバランスは、評価者や患者の再発リスク状況によってさまざまであり、その推奨度も低い。したがって、重要な利害関係者にとってもおそらく容認可能で妥当なものであると考えられる。	

基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	介入内容である放射線治療は本邦では保険適用となる治療であり、有害事象の管理を含めて実施可能である。	

# 判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性またはば らつきはおそ ろくなし	重要な不確 実性またはば らつきはなし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらく よい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	当該介入または比較 対照のいずれかに ついての条件付きの 推奨	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	●	○

## 結論

### 推奨

局所再発リスクの高い患者に対しては術後放射線療法を考慮することを提案する。

### 正当性

術後補助放射線療法は、無再発生存期間や全生存期間の延長に寄与するデータはないが、局所再発のリスクを減少させる意味で、臨床的リンパ節転移症例・節外浸潤など再発リスクの高い症例においては考慮してよく、正当性があると考えられる。一方で、少なくとも低リスクの症例には行うことを推奨できるようなデータはなかった。術後補助放射線療法を行うに当たっては、その有益性と毒性とを比較し、薬物療法の有益性および毒性とも比較し、放射線療法を行うことによって薬物療法のタイミングが遅れる影響も考慮してその適応を検討することが望まれる。

### サブグループに関する検討事項

東アジア人もしくは日本人を対象にした報告はなく、これらの患者を対象にしたエビデンスの確立が望まれる。

### 実施に関わる検討事項

術後補助放射線療法による望ましい効果と望ましくない効果はいずれも中程度であり、強く推奨できる治療とは言えない。術後補助薬物療法の望ましい効果と望ましくない効果とも併せて検討し、放射線療法を行うことによって薬物療法のタイミングが遅れる影響も考慮してその実施を検討することが望ましい。

### 監視と評価

術後補助放射線療法により、照射部位の局所疾患制御が得られることが期待できるが、全生存期間もしくは無再発生存期間の向上に寄与するエビデンスは乏しかった。一方、一部の合併症が増加する可能性はあることから、全生存期間、無再発生存期間、合併症に対する影響をより詳細に評価してゆく必要がある。

### 研究上の優先事項

東アジア人もしくは日本人を対象にしたエビデンスの確立が必要である。  
現状では、術後補助薬物療法が普及する以前に行われた研究が中心となったエビデンスに基づく判断しかできず、術後補助放射線療法と術後補助薬物療法とを直接比較する試験の実施が望まれる。

出典：Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook). より作成