

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

疑問

CQ：	根治切除可能な有棘細胞癌原発巣切除において、既存のガイドライン推奨マージンと比べて縮小マージンでの切除は勧められるか？
集団	医療体制の確立した地域、とくに東アジアにおける根治切除可能な有棘細胞癌
介入	縮小マージンでの切除
比較対照	推奨マージンでの切除
主要なアウトカム	局所再発率、再発率、腫瘍関連死
セッティング	根治切除可能な有棘細胞癌
視点	Individual perspective. 想定される利用者は、東アジア人有棘細胞癌患者およびその診療にあたる医療者および関係者、行政。想定される利用施設は一次医療施設（プライマリケア）と二次医療施設（救急を含む）
背景	有棘細胞癌の手術治療において推奨マージンでの切除は整容面、機能面での犠牲が大きい場合がある。実臨床では状況に応じて縮小マージンでの切除が検討されることもあると予想されるが、その治療成績の差については十分な解析がなされていない
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	縮小マージンでの切除が許容されれば、推奨マージンでの切除に比べて整容面、機能面などで術後のQOLを改善する場合がある。有棘細胞癌のマージン設定に関するエビデンスの高い研究は乏しいのが現状で、このCQの検討は重要であると考えられる。	
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 checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	縮小マージンでの切除を行っても、局所再発率、再発率、腫瘍関連死に影響がなければ、既存マージンより狭い範囲での手術が可能となり、整容面、機能面などで術後のQOLを改善することが期待される。Babaらの報告では、high-risk群、very high-risk群ともに既存マージンと縮小マージンで局所再発、SCC再発、腫瘍関連死の累積発生率に有意差はなかった。	

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	縮小マージンでの切除が再発率を増加させる可能性があるが、今回検討した報告では、推奨マージンでの切除に比べて局所再発、SCC再発、腫瘍関連死を増加させないという結果であった。	
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 checked="" type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	外科手技に対する評価になるため、RCTを行うことは難しく、前向きのコホート研究やレジストリ報告も認めなかった。採用した論文は、後方視症例集積した1編のみに留まり、メタアナリシスを行うことはできなかった。そのため、エビデンスの確実性は弱いと考えられた。	
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	再発率や腫瘍関連死を重視するかについては重要な不確実性やばらつきはおそらくないと考えられる。	
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 checked="" 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 type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	高いエビデンスレベルの研究に乏しく、効果のバランスについての評価は困難である。	

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 checked="" type="radio"/> 採用研究なし	採用研究なし	
基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
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 checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	推奨マージンでの切除と比べて縮小マージンでの切除は少なくとも初回治療においては資源利用の増加はなく減少させうると考えられる。一方で追加治療を考慮すれば資源利用を増加させる可能性もある。	
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 type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	効果のバランスが不明であり、縮小マージンでの切除の妥当性は不明である。	
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	外科的治療として実行可能である。	

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 つきはおそら 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

根治切除可能な有棘細胞癌原発巣切除において、縮小マージンでの切除の有効性は確立されていないが、high-risk群、very high-risk群で実施を考慮してもよい。

正当性

今回の検討では後方視的研究を1報認めるのみで、エビデンスレベルは非常に低いと考えられるが、その報告では縮小マージンでの切除は推奨マージンに比べて再発率、腫瘍関連死に有意差を認めなかった。

サブグループに関する検討事項

報告があったのはhigh-risk群、very high-risk群のみでlow-risk群については検討されていない。

実施に関わる検討事項

今回の検討での結論はエビデンスレベルが非常に低いと考えられ、推奨マージンでの切除に比べて縮小マージンでの切除がもたらす益を、症例ごとに十分に検討した上で実施することを提案する。

監視と評価

特記事項なし

研究上の優先事項

本CQに関する研究は乏しい。外科的治療に関する検討でありRCTの実施は困難であると考えられるが、症例の集積により不確実性が減少しうる。

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. より作成

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others()
879	377	53				



Total records identified through
database searching (n = 1300)

Additional records identified through
other sources (n = 0)



Records screened (1st Screening)
(n = 1300)



Records excluded
(n = 1274)



Full-text articles assessed for eligibility
(2nd Screening) (n = 26)



Full-text articles excluded,
with reasons
(n = 25)



Studies included in qualitative synthesis
(n = 1)



Studies included in quantitative synthesis
(meta-analysis) (n = 1)

診療ガイドライン		有棘細胞癌					
CQ管理番号		CQ2					
対象		high-risk 有棘細胞癌					
介入		縮小マージンでの切除					
対照		推奨マージンでの切除					
アウトカム		局所再発（5年累積発生率）					
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	
研究コード	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	交絡の調整	その他のバイアス
Natsuki B, et al.2022	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-1	

アウトカムごとに別紙にまとめる。

[illegible][illegible]

診療ガイドライン		有棘細胞癌						
CQ管理番号		CQ2						
対象		high-risk 有棘細胞癌						
介入		縮小マージンでの切除						
対照		推奨マージンでの切除						
アウトカム		SCC再発（5年累積発生率）						
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		
研究コード	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	交絡の調整	その他のバイアス	
Natsuki B, et al.2022	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-1		

アウトカムごとに別紙にまとめる。

[illegible][illegible]

【SR-6-3 評価シート 観察研究（ハザード比用）】

[illegible]

コメント (該当するセルに記入)

[illegible]

【SR-6-3 評価シート 観察研究（ハザード比用）】

診療ガイドライン		有棘細胞癌						
CQ管理番号		CQ2						
対象		very high-risk 有棘細胞癌						
介入		縮小マージンでの切除						
対照		推奨マージンでの切除						
アウトカム		局所再発（5年累積発生率）						
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		
研究コード	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	交絡の調整	不十分なバイアス	その他のバイアス
Natsuki B, et al.2022	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-1		

*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。

* * * 效果指標 (種類)

HR : Hazard Ratio (ハザード比)、NA : Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-6-3 評価シート 観察研究（ハザード比用）】

診療ガイドライン		有棘細胞癌						
CQ管理番号		CQ2						
対象		very high-risk 有棘細胞癌						
介入		縮小マージンでの切除						
対照		推奨マージンでの切除						
アウトカム		SCC再発（5年累積発生率）						
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		
研究コード	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	交絡の調整	不十分な	その他のバイアス
Natsuki B, et al.2022	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-1		

*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。

*** 効果指標（種類）

HR : Hazard Ratio (ハザード比)、NA : Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-6-3 評価シート 観察研究（ハザード比用）】

診療ガイドライン		有棘細胞癌						
CQ管理番号		CQ2						
対象		very high-risk 有棘細胞癌						
介入		縮小マージンでの切除						
対照		推奨マージンでの切除						
アウトカム		腫瘍関連死（5年累積発生率）						
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		
研究コード	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	交絡の調整	不十分な	その他のバイアス
Natsuki B, et al.2022	コホート研究	-2	-1	-1	-1	-1		

* 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。

*** 效果指標 (種類)

HR : Hazard Ratio (ハザード比)、NA : Not Available

アウトカムごとに別紙にまとめる。

[illegible]

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

診療ガイドライン	有棘細胞癌
対象	very high-risk 有棘細胞癌
介入	縮小マージンでの切除
対照	推奨マージンでの切除

*** 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

リスク人数（平均値、標準偏差）						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][illegible]

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ		根治切除可能な有棘細胞癌原発巣切除において、既存のガイドライン推奨マージンと比べて縮小マージンでの切除は勧められるか？
P	有棘細胞癌に対して、現行のガイドラインで推奨されている切除マージンの縮小化が可能か。	
I	縮小マージンでの切除	
C	既存のガイドライン推奨マージンでの切除	
臨床的文脈	(治療プロセス) 有棘細胞癌に対して、切除マージンの縮小化が可能か？	

01	high risk群での局所再発率の低下	
非直接性のまとめ	介入研究なし。前向きでの症例集積なし。後ろ向き症例集積のみ。患者背景には違いがみられる。	
バイアスリスクのまとめ	患者の性別について、2群間で差がある。記載のないものもある。	
非一貫性その他のまとめ	局所再発について累積発生率に有意差なし。 多変量解析された結果、有意差なし。ハザード比0.71、95%信頼区間0.14-3.56、 $P = 0.67$	
コメント	後ろ向き症例集積のみ。 患者背景には違いがある。	

02	high risk群での再発率の低下	
非直接性のまとめ	介入研究なし。前向きでの症例集積なし。後ろ向き症例集積のみ。患者背景には違いがみられる。	
バイアスリスクのまとめ	患者の性別について、2群間で差がある。記載のないものもある。	
非一貫性その他のまとめ	再発について累積発生率に有意差なし。 多変量解析された結果、有意差なし。ハザード比0.52、95%信頼区間0.23-1.21、 $P = 0.13$	
コメント	後ろ向き症例集積のみ。 患者背景には違いがある。	

03	high risk群での腫瘍関連死の低下	
非直接性のまとめ	介入研究なし。前向きでの症例集積なし。後ろ向き症例集積のみ。患者背景には違いがみられる。	
バイアスリスクのまとめ	患者の性別について、2群間で差がある。記載のないものもある。	
非一貫性その他のまとめ	腫瘍関連死について累積発生率に有意差はなし。	
コメント	後ろ向き症例集積のみ。 患者背景には違いがある。	

04	very high risk群での局所再発率の低下
非直接性のまとめ	介入研究なし。前向きでの症例集積なし。後ろ向き症例集積のみ。患者背景には違いがみられる。
バイアスリスクのまとめ	患者の年齢、腫瘍の大きさ/位置、放射線治療歴や慢性炎症、急速な腫瘍増大について2群間で差がある。記載のないものもある。
非一貫性その他のまとめ	局所再発について累積発生率に有意差なし。 多変量解析された結果、再発性のものにおいて有意差あり。ハザード比11.1、95%信頼区間2.87-42.6、 $P < 0.001$
コメント	後ろ向き症例集積のみ。 患者背景には違いがある。

05	very high risk群での再発率の低下
非直接性のまとめ	介入研究なし。前向きでの症例集積なし。後ろ向き症例集積のみ。患者背景には違いがみられる。
バイアスリスクのまとめ	患者の年齢、腫瘍の大きさ/位置、放射線治療歴や慢性炎症、急速な腫瘍増大について2群間で差がある。記載のないものもある。
非一貫性その他のまとめ	再発について累積発生率は有意差なし。 多変量解析された結果、再発性のものにおいて有意差あり。ハザード比8.12、95%信頼区間4.11-16.0、 $P < 0.001$
コメント	後ろ向き症例集積のみ。 患者背景には違いがある。

06	very high risk群での腫瘍関連死の低下
非直接性のまとめ	介入研究なし。前向きでの症例集積なし。後ろ向き症例集積のみ。患者背景には違いがみられる。
バイアスリスクのまとめ	患者の年齢、腫瘍の大きさ/位置、放射線治療歴や慢性炎症、急速な腫瘍増大について2群間で差がある。記載のないものもある。
非一貫性その他のまとめ	腫瘍関連死について累積発生率は有意差なし。
コメント	後ろ向き症例集積のみ。 患者背景には違いがある。

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

①定性的システマティックレビューの結果

「根治切除可能な有棘細胞癌原発巣切除において、既存のガイドライン推奨マージンと比べて縮小マージンでの切除は勧められるか？」に関連した介入研究、前向きコホート研究、レジストリ報告を認めなかった。唯一見つけられたものは、high-risk、very high-riskの有棘細胞がんにおいて、縮小マージン切除を行った際の局所再発、SCC再発、腫瘍関連死を評価した論文1編だけであった。high-risk群、very high-risk群ともに局所再発 ($P = 0.56$ 、 $P = 0.70$)、再発 ($P = 0.30$ 、 $P = 0.47$)、腫瘍関連死 ($P = 0.23$ 、 $P = 0.83$) について、定型マージンと縮小マージンの間に有意差は認められなかった。しかし、多変量解析を行うとvery high-risk群において、再発性腫瘍は局所再発、SCC再発の高い発生率と有意に関連していた（局所再発：sHR 11.1、95%CI 2.87-43.6、 $P < 0.001$ ；再発：sHR 8.12、95%CI 4.11-16.0、 $P < 0.001$ ）。以上の観察研究の結果から、「high-risk有棘細胞がんに対して縮小マージン切除が、局所再発、SCC再発、腫瘍関連死に及ぼす影響は限定的であるかもしれない」といえる。エビデンスの弱さは「非常に弱（D）」とした。

②メタアナリシスの結果

後方視症例集積1論文のみであり、メタアナリシスは行えなかった。