

【RC-2 推奨文草案（Population perspective）】

1. CQ		
根治切除可能な有棘細胞癌の治療では、手術療法と比べて放射線療法、化学放射線療法は勧められるか？		
2. 推奨文草案		
基本的には手術療法が推奨されるが、機能面・整容面の障害が過大などの理由や患者希望で手術療法を選択しにくい場合には放射線療法を考慮しても良い。		
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）		
この推奨の作成にあたっては、全生存期間および無増悪生存期間、奏効率を重要視した。		
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	手術療法と比較した前向き研究はなく、研究ごとに観察期間や患者年齢のバラつきが大きいため結果を直接比較することが困難である。
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	システマティックレビューを行った論文では手術療法と放射線療法の有害事象についての記載がなかった。
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：		
なし		
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）：		
なし		

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

【RC-3 推奨の強さ決定投票用紙】

CQ： 4	
推奨文：	根治切除可能な有棘細胞癌の治療では，手術療法と比べて放射線療法，化学放射線療法は勧められるか？
推奨 (いずれかを選択)	<input type="radio"/> 行うことを強く推奨する <input type="radio"/> 行うことを弱く推奨する（提案する） <input type="radio"/> 行わないことを弱く推奨する（提案する） <input type="radio"/> 行わないことを強く推奨する

【RC-4 推奨提示】

CQ： 4	
推奨文：	根治切除可能な有棘細胞癌の治療では，手術療法と比べて放射線療法，化学放射線療法は勧められるか？
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	なし

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】
背景 有棘細胞癌の初発病変で、局所限局あるいは領域リンパ節転移までの進展にとどまる症例では手術療法が主体に行われるが、機能面・整容面の障害が過大などの理由や患者希望で手術療法を選択しにくい場合がある。有望な代替治療として放射線療法や化学放射線療法が選択肢となりうるが、それぞれ手術療法との治療後予後やquality of life, 医療経済の面でいずれがより優れているかは不明である。したがってその選択について明確にする必要がある。
解説（エビデンスの要約） Pub Med, Cochrane library, 医学中央雑誌から文献検索して得られた文献は1356件で、ハンドリサーチで得られた11件の文献を追加し1367件を一次スクリーニングした。一次スクリーニングで採用されたのは81件で、二次スクリーニングの結果、根治切除可能な有棘細胞癌に対する手術療法と放射線療法の前向きのコホート研究を認めず、化学放射線療法を行った研究も存在しなかったため、放射線治療及び手術療法の後方視観察研究(症例集積研究)に関する8論文について定性的システマティックレビューをおこなった。全生存期間についてはMigdenら1）はCemiplimab群(N=78)で1年後に93%、Hughesら2)はPembrolizumab群(N=54)で1年後に74%と報告しており、手術療法と放射線療法については比較できるデータがなかった。疾患特異的生存率は、Krauszら3)が報告した放射線療法群(N=885)は97.6%(平均観察期間不明)で、Leeら4)とXiongら5)が報告したMohs手術/拡大切除を合算すると手術療法群(N=1038)で96.5%(平均4.8年後)である。研究ごとに観察期間、患者年齢や腫瘍の進行度にバラつきがあり、直接比較は困難である。無増悪生存期間についてDFS率は、放射線療法群(Baryschら6)N=243, Krauszら3)N=704)で86.8%(平均観察期間2.6年)と72.8%(観察期間不明)、Cemiplimab群(Migdenら1)N=78)で1年後に58%、Pembrolizumab群(Hughesら2)N=54)で1年後に54%、Leeら4)、Xiongら5)が報告したMohs手術/拡大切除を合算すると手術療法群(N=1038)で平均4.4年後に95.1%であった。手術療法と比べて放射線療法の無増悪生存期間は短く、オッズ比0.18 (95%信頼区間0.13-0.25)であった。研究ごとに観察期間、患者年齢や腫瘍の進行度にバラつきがあり、特に化学療法(Cemiplimab, Pembrolizumab)群は観察期間が1年のみで手術歴や放射線治療歴を有するものも含まれていた。直接比較は困難であるが、無増悪生存期間は放射線療法と比べて手術療法群が長かった。手術療法群以外の奏効率は、放射線療法群(Birgitteら7)N=75, Krauszら3)N=1582)でそれぞれ86.7%と87.2%、Cemiplimab群(Migdenら1)N=78)で44%、Pembrolizumab群(Hughesら2)N=54)で50%であった。手術療法群と放射線療法群を比較した論文は一篇あり8)、放射線療法群(N=102)で75%、手術療法群(N=96)で98%、オッズ比は0.13(95%信頼区間0.03-0.38)であった。患者年齢、観察期間、病変部位、皮膚癌既往の有無に偏りがあり、後方視観察研究であるためエビデンスレベルは非常に弱い、2つのretrospective studyと1つのsystematic reviewにおいては放射線療法の奏効率が75-87%程度に一貫している。患者背景、腫瘍の状態、治療方法には左右されるものの、切除可能な有棘細胞癌における放射線療法の治療成績がおおよそ想定できる。システマティックレビューに耐えうる化学放射線療法の研究は報告されていないが、現時点ではCemiplimabやPembrolizumabによる奏効率は1年後の時点で50%程度である。QOLに関する記載は認められなかった。有害事象に関する記載は化学療法群のみであり、評価困難であった。
パネルチーム会議および全体会議 ①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？ 手術療法と比較した前向き研究はなく、根治切除可能なSCCに化学放射線療法を行った研究もなかった。手術療法、放射線療法、化学療法の後方視研究をまとめたが、患者背景や観察期間などのばらつきが大きいため、結果を直接比較することが困難であった。エビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。
②利益と害のバランスはどうか？ 根治切除可能な有棘細胞癌に対する手術療法は、切除断端が陰性であれば病変消失率は理論上100%となる。根治的切除可能な有棘細胞癌の中でも研究ごとに腫瘍の進行度のばらつきが大きく結果を直接比較することが困難であったが、放射線療法の奏効率が75-87%程度に一貫していることを踏まえると、やはり放射線療法は第一選択とはなり難い。しかし、疾患特異的生存率については手術療法と放射線療法で有意な差がないことを踏まえると、機能面・整容面の障害が過大などの理由や患者希望で手術療法を選択しにくい場合においては放射線療法を考慮しても良いと考えられる。害に関してシステマティックレビューを行った論文では手術療法と放射線療法の有害事象についての記載がなかった。
③患者の価値観や意向はどうか？ 患者によって機能面・整容面の価値観にばらつきがある。患者の意向とともに、年齢、基礎疾患、腫瘍の部位や深さ、周術期リスクなどを考慮し、手術療法および放射線療法の利点と欠点を踏まえて治療を検討する必要がある。
④正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？ 費用対効果に関して同定された研究エビデンスは存在しない。
⑤推奨のグレーディング 根治切除可能な有棘細胞癌の治療及び対照として有棘細胞癌の手術療法について報告をしている過去の論文は後方視観察研究のみで、研究ごとに観察期間や患者年齢のばらつきが大きくエビデンスの確実性は非常に低いであった。根治切除可能なSCCに対して基本的には手術療法が推奨されるが、機能面・整容面の障害が過大などの理由や患者希望で手術療法を選択しにくい場合には、放射線療法を考慮しても良いと考えられる。今回集めた論文では、各治療群の腫瘍径、ステージ、年齢などの患者背景、観察期間などを各群間で揃えて比較できず、パネル会議では3回全ての投票において主に「介入反対の条件付きの弱い推奨(42.1→42.1→60%)」と「介入支持の条件付きの弱い推奨(26.3→31.6→25%)」で意見が割れ、80%以上の投票が特定の方向に集中することがなかったため、最終的に「推奨なし」(現状の科学的根拠からはどちらとも言えない)とした。
関連する他の診療ガイドライン等の記載 ヨーロッパのガイドライン9)では切除可能な有棘細胞癌に対する検討はなされていないが、放射線療法は顔面や耳、顎、頭皮の大きな病変の場合、手術の適応とならない場合（手術に適さない局所浸潤性の場合、合併症のため手術が行えない場合、患者が手術を拒否する場合）、外観を大きく損なう場合、機能的転帰が不良となる場合に一次治療の選択肢として考慮すべきであると記載されている。また、放射線療法は全体的に安全な治療法であるが、急性の放射線皮膚炎や慢性的な色素脱失および毛細血管拡張などの合併症を伴うことがあり、後者は年とともに目立ちやすくなるため、若年患者に治療を行う際には考慮しなければならぬとも述べられている。イギリスのガイドライン10)ではメラノーマ以外の皮膚悪性腫瘍の放射線療法について患者が高齢または虚弱状態である場合、放射線療法が優れた美容的または機能的転帰をもたらす可能性が高い解剖学的部位である場合、手術が禁忌である場合などには手術の代替療法となりうることで記載されている。また、放射線療法による美容的転帰と治癒率は手術に劣ることも多く、特に二次悪性腫瘍のリスクが高い場合、過去に放射線治療を受けた部位である場合、軟骨または骨に病変で放射線壊死のリスクがある場合、上眼瞼の外側半分以上の病変で涙路障害のリスクがある場合には放射線療法は通常行わないと記載されている。
臨床に用いる際の注意点 根拠とする研究の多くが欧米のデータであり、また手術1038例のうち620例は、日本では現在保険適応がなく浸透していないMohs法を使用している。放射線療法については基底細胞癌を含めたデータでは小線源治療による奏効率が90%程度と報告する論文もあり11)、照射方法や照射量によって効果や有害事象の発生率が変動しうる点に注意が必要である。
今後の研究の可能性 手術療法と放射線療法について二重盲検の試験を行うことは不可能であり、無作為化比較試験を行うことも倫理的に難しい可能性が高い。また、切除可能な有棘細胞癌の中でも局所進行性で手術のリスクが高い患者と初期の有棘細胞癌が混在しているデータしかないため、日本において観察期間を揃えて手術療法と化学放射線療法を病期ごとに比較する前向き試験あるいはレジストリ研究等が望まれる。
参考文献 1Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS et al. Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2020; 21(2): 294-305. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30728-4. 2Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. Ann Oncol 2021; 32(10): 1276-1285. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.008. 3Krausz AE, Ji-Xu A, Smile T, Koyfman S, Schmults CD, Ruiz ES. A Systematic Review of Primary, Adjuvant, and Salvage Radiation Therapy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Dermatol Surg 2021; 47(5): 587-592. DOI: 10.1097/dss.0000000000002965. 4van Lee CB, Roorda BM, Wakkee M et al. Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study. Br J Dermatol 2019; 181(2): 338-343. DOI: 10.1111/bjd.17188. 5Xiong DD, Beal BT, Varra V et al. Outcomes in intermediate-risk squamous cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery compared with wide local excision. J Am Acad Dermatol 2020; 82(5): 1195-1204. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.12.049. 6Barysch MJ, Eggmann N, Beyeler M, Panizton RG, Seifert B, Dummer R. Long-term recurrence rate of large and difficult to treat cutaneous squamous cell carcinomas after superficial radiotherapy. Dermatology 2012; 224(1): 59-65. DOI: 10.1159/000337027. 7Visch Marjolein Birgitte MB, Kreike Bas B, Gerritsen Marie-Jeanne Pieterneel MJR Long-term experience with radiotherapy for the treatment of non-melanoma skin cancer. J Dermatolog Treat 2020; 31(3): 290-295. DOI: 10.1080/09546634.2019.1592099. 8Gasalberti D, Ogirich L, Strasser J, Abdelmalek M. Definitive radiotherapy versus Mohs surgery for early stage nonmelanoma skin cancers: a multi-institutional retrospective comparison of local recurrence. Int J Dermatol 2019; 58(5): e96-e98. DOI: 10.1111/ijd.14343. 9Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-Update 2023. Eur J Cancer 2023; 193: 11352-52. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113252. 10Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol 2016; 130(S2): S125-s132. DOI: 10.1017/s0022215116000554. 11Rio E, Bardet E, Ferron C et al. Interstitial brachytherapy of periorificial skin carcinomas of the face: a retrospective study of 97 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(3): 753-757. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.03.027.

【RC-6 一般向けサマリー】

Q. 手術によって根治が見込める初期の有棘細胞癌に対して、手術を希望しない場合に放射線療法や化学放射線療法が推奨されるか？

A. 手術で根治が見込める場合は手術療法が第一選択であるが、機能面・整容面の理由や患者希望で手術療法を選択しにくい場合に放射線療法を優先しても良いかどうかは意見が分かれる。化学放射線療法については今のところ手術と比較できるデータがない。年齢、基礎疾患、腫瘍の部位や深さなどに応じて、手術療法と放射線療法のそれぞれのメリットとデメリットを個々の患者で検討した上で治療方針を決定することが推奨される。

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	最重要課題2-3)：「初発有棘細胞癌の治療：放射線療法，化学放射線療法」のCQ 根治切除可能な有棘細胞癌の治療では，手術療法と比べて放射線療法，化学放射線療法は勧められるか？
CQ：	4
データベース：	PubMed
日付：	2024年2月25日
検索者：	國府拓、北川敬之

[illegible]

タイトル：	最重要課題2-3)：「初発有棘細胞癌の治療：放射線療法、化学放射線療法」のCQ 根治切除可能な有棘細胞癌の治療では、手術療法と比べて放射線療法、化学放射線療法是勧められるか？
CQ：	4
データベース：	Cochrane
日付：	2023年10月25日
検索者：	小嶋・吉原

[illegible]

【SR-1 データベース検索結果】

タイトル：	最重要課題2-3)：「初発有棘細胞癌の治療：放射線療法，化学放射線療法」のCQ 根治切除可能な有棘細胞癌の治療では，手術療法と比べて放射線療法，化学放射線療法は勧められるか？
CQ：	4
データベース：	医中誌
日付：	2024年2月25日
検索者：	國府拓、北川敬之

[illegible]

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others()
772	473	122	NA	NA	NA	NA



Total records identified through
database searching (n = 1356)

Additional records identified through
other sources (n = 11)



Records screened (1st Screening)
(n = 1367)



Records excluded
(n = 1286)



Full-text articles assessed for eligibility
(2nd Screening) (n = 81)



Full-text articles excluded,
with reasons
(n = 73)



Studies included in qualitative synthesis
(n = 8)



Studies included in quantitative synthesis
(meta-analysis) (n = 0)

【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
①David Gasalberti, et al. 2018	Retrospective study	a total of 365 patients treated from 2004–2016. Among the BCCs (N = 167) and SCCs (N = 198), the median age was considerably older for those treated with definitive RT compared to Mohs	Mohs surgery or RT alone	Mohs surgery v.s. RT alone, BCC v.s. SCC	Concerning SCCs, Mohs surgery had a superior rate of local control at 5 years when compared to RT alone (98 vs. 75% P < 0.01). Patients over the age of 80 also had superior rates of local control at 5 years with surgery (86 vs. 68% P = 0.05) (Fig. 1). Multivariate analysis on this cohort revealed tumor size and type of intervention (RT or surgery) influenced local control. A history of skin cancer, tumor stage, and age did not appear to have an effect.		
②Barysch, M J, et al. 2012	Retrospective study	All of 180 large cSCCs patients with cSCCs who were treated with superficial RTx at the Department of Dermatology, University Hospital of Zurich, Switzerland during 1960–2004.	The patients were treated with Dermamax 4000 following standard guidelines if surgical excision was not favored by the patients (mostly due to the patient's co-morbidities combined with tumor size and localization).	Histological differentiation grade, Localization	We found a correlation between clinical outcome and tumor localization of the head and neck region showing the best prognosis for cSCCs of the eyes (no recurrence in 10 patients at 5 years), nose (95.2% recurrence-free) and cheeks (90.9% recurrence-free) while lesions from the scalp and ears were recurrence-free only in 69.2 and 72.2%, respectively (data refer to 5-years relapse-free survival). Mean tumor size was 3.5 cm ² (SD 7.5) and mean follow-up period was 4.9 years (SD 4.7). Relapse-free survival was 95.8 and 80.4% after 1 and 10 years. Two-year relapse-free survival was 94.8% for good, 88.9% for moderate and 85.7% for poor differentiated tumors. Five-year relapse-free survival was highest in cSCCs located around the eyes (100%) and cheeks (90.9%).		
③M. B. Visch Marjolein Birgitte, et al. 2020	Retrospective study	All patients with BCC or SCC treated with radiotherapy in the period 2000–2013, were reviewed. Patients were divided into two groups, i.e. patients primarily treated with radiotherapy (n=583) and patients with adjuvant radiation after irradical surgical excision (n=140).	We used this database to select all patients that were treated with curative intent by means of radiotherapy in the period of 2000–2013 with the pathologic diagnoses of BCC or SCC. This selection included patients that were referred for primary radiotherapy as well as post-operative after microscopically incomplete surgery. This last group could introduce a selection bias due to a negative surgical selection of cases and therefore this group was analysed separately.	Radiotherapy as monotherapy v.s. post-operative radiotherapy	12.7% of the primarily treated SCCs recurred after a median follow-up of 2.4 years (3-year local control rate for stage I: 92.0% and stage II: 83.7%). Local recurrence rates for post-operatively irradiated tumours were 3.6% for BCCs and 11.5% for SCCs.		
④Krausz AE, et al. 2021	Systematic review	The studies included a total of 4,141 tumors, of which 3,999 (96.6%) were primary, and 142 (3.4%) were recurrent	Radiation monotherapy, adjuvant and salvage RT, and surgery.	Radiotherapy monotherapy v.s. Adjuvant/salvage radiotherapy	Radiation monotherapy was associated with a LC and LR rate of 87.2% and 7.2%, respectively, and adjuvant/salvage RT was associated with a LC and LR rate of 88.5% and 16.7%, respectively.		Adjuvant and salvage RT are included.
⑤Michael R Migden, et al. 2020	an open-label, phase 2, single-arm trial	78 patients across 25 outpatient clinics, primarily at academic medical centres, in Australia, Germany, and the USA, were enrolled and treated with cemiplimab.	Between June 14, 2016, and April 25, 2018, 78 patients were enrolled and treated with cemiplimab.	-	An objective response was observed in 34 (44%; 95% CI 32–55) of 78 patients. The best overall response was ten (13%) patients with a complete response and 24 (31%) with a partial response. Grade 3–4 treatment-emergent adverse events occurred in 34 (44%) of 78 patients; the most common were hypertension in six (8%) patients and pneumonia in four (5%). Serious treatment-emergent adverse events occurred in 23 (29%) of 78 patients. One treatment-related death was reported that occurred after onset of aspiration pneumonia.		
⑥B. G. M. Hughes, et al. 2021	an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial	at 59 centers in 10 countries (USA, Canada, Mexico, Australia, Israel, Norway, France, Spain, Germany, and the UK), including an LA cohort and an R/M cohort. Eligible patients were ≥18 years old and had histologically confirmed LA or R/M cSCC with measurable disease by blinded independent central review (BICR)	Patients received pembrolizumab for up to 35 cycles (w2 years) or until disease progression, unacceptable toxicity, consent withdrawal, investigator decision, or other discontinuation criteria were met. Treatment could continue until disease progression was confirmed 14 weeks after the first tumor imaging indicating progressive disease in clinically stable patients. Patients who attained complete response (CR) and discontinued treatment or who discontinued treatment after 24 months for reasons other than progression or intolerance could be eligible for up to 17 cycles of pembrolizumab (second course) after progression at the discretion of the investigator.	locally advanced v.s. recurrent/metastatic	159 patients were enrolled and treated with pembrolizumab (LA cohort, n 145; R/M cohort, n 145). The median time from the first dose to data cut-off date (29 July 2020) was 14.9 [interquartile range (IQR), 12.6–17.2] months for the LA cohort and 27.2 (IQR, 25.6–29.2) months for the R/M cohort. In the LA cohort, ORR was 50.0% [95% confidence interval (CI), 36.1% to 63.9%], including 16.7% of patients with a CR and 33.3% with a PR. In the R/M cohort, ORR was 35.2% (95% CI, 26.2% to 45.2%), including 10.5% of patients with a CR and 24.8% with a PR. Median DOR was not reached in either cohort. Grade 3–5 treatment-related adverse events occurred in 11.9% of patients.		

[illegible]

【SR-4 引用文献リスト】

	文献ID	書誌情報
採用論文	なし 22433440 30892970 33577212 33554680 なし なし なし	①RT vs Ope David Gasalberti, et al. 2018 ②RT Barysch, M J, et al. 2012 ③RT M. B. Visch Marjolein Birgitte, et al. 2020 ④RT Krausz AE, et al. 2021 ⑤Cemiplimab Michael R Migden, et al. 2020 ⑥Pembrolizumab B. G. M. Hughes, et al. 2021 ⑦Ope C.B. van Lee, et al. 2019 ⑧Ope David D. Xiong, et al. 2019
不採用論文	なし なし 28032670	Koji INABA, et al. 2013 Ope Mary-Margaret Chren, et al. 2013 Nottage MK, et al. 2017
その他の引用論文		

診療ガイドライン	有棘細胞癌 CQ4
対象	根治切除可能な有棘細胞癌
介入	放射線療法
対照	手術療法

アウトカムごとに別紙にまとめる。

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

[illegible]

診療ガイドライン	有棘細胞癌 CQ4
対象	根治切除可能な有棘細胞癌
介入	放射線療法
対照	手術療法

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

アウトカム		全生存期間										対照群						平均値		標準偏差		介入群		平均値		標準偏差									
個別研究		バイアスリスク*										上昇要因**						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	デザイン	差背景因子の	ケアの差	定ウトカム測	不適切なア	フッブ	不完全な	交絡の調整	十分な	その他の	まとめ	量反応関係	結果減弱	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	(%)	コメント								
④RT	症例集積	0	0	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	0	0	NA	0	0	NA	NA	NA	885	864	97.6	平均観察期間不明								
⑤Cemiplimab	症例集積	0	0	-2	0	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	78	75	96.2	from the start of treatment until the data cutoff date of Oct 10, 2018								
	症例集積	0	0	-2	0	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	78	73	93	1 year								
⑥Pembrolizumab	準RCT	0	0	-2	0	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	54	40	74	1 year								
⑦Ope	症例集積	0	0	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	-1	-1	NA	0	-1	NA	NA	NA	380	209	55	Mohs, 4.9 years								
	症例集積	0	0	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	-1	-1	NA	0	-1	NA	NA	NA	292	133	46	Wide local excision, 5.7 years								
⑧Ope	症例集積	-2	0	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	366	237	64.7	Total, 4.1 years, Any cSCC death: 14(3.5%)								
	症例集積	-2	0	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	240	163	67.9	Mohs, 3.9 years, Any cSCC death: 7(2.9%)								
	症例集積	-2	0	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	126	74	58.7	Wide local excision, 4.6 years, Any cSCC death: 7(5.6%)								
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	有棘細胞癌 CQ4
対象	根治切除可能な有棘細胞癌
介入	放射線療法
対照	手術療法

* 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。

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	平均偏差 ・標準化平均値	標準偏差

アウトカム		非手術療法における奏効率										対照群										平均値										標準偏差										介入群										平均値										標準偏差										標準化平均値										標準偏差									
個別研究		バイアスリスク*										上昇要因**										非直接性*										リスク人数（アウトカム率）										信頼区間										コメント																																							
		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	差背景因子の	ケアの差	定ウト適切な測	不フツブ	不オロ	完全な	交絡の調整	不十分	その他の	まとめ	量反応関係	結果減弱交	さ効果の大き	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	コメント																																																											
①RT vs Ope	症例集積	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2	0	0	+1	0	-1	0	-1	0	-1	96	94	98	102	76	75	オッズ比	0.063	0.007-0.2644 (95%信頼区間)	5 years																																																													
③RT	症例集積	0	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	-1	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	32	29	92	NA	NA	NA	NA	NA	3 years. Stage I																																																											
	症例集積	0	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	-1	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	43	36	83.7	NA	NA	NA	NA	NA	3 years, Stage II																																																											
④RT	症例集積	0	0	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	0	0	NA	0	0	NA	NA	NA	1582	1379	87.2	NA	NA	NA	NA	NA	平均観察期間不明																																																											
⑤Cemiplimab	症例集積	0	0	-2	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	78	34	44	NA	NA	NA	NA	NA	CR+PR																																																											
	症例集積	0	0	-2	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	78	10	13	NA	NA	NA	NA	NA	CR																																																											
	症例集積	0	0	-2	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	78	24	31	NA	NA	NA	NA	NA	PR																																																											
⑥Pembrolizumab	準RCT	0	0	-2	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	54	27	50	NA	NA	NA	NA	NA	CR+PR																																																											
	準RCT	0	0	-2	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	54	9	16.7	NA	NA	NA	NA	NA	CR																																																											
	準RCT	0	0	-2	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	54	18	33.3	NA	NA	NA	NA	NA	PR																																																											

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	有棘細胞癌 CQ4
対象	根治切除可能な有棘細胞癌
介入	放射線療法
対照	手術療法

※バイアスリスク、非直線性
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。

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

アウトカム		無増悪生存期間																				対照群		平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値 (標準化平均値)		標準偏差	
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	欠 損 デ ータ の 割合	ア フ ト フ ォ ロ ー アップ の 割合	不 完 全 な 調整	交 絡 の 調整	十 分 な 調整	そ の 他 の バ イ ア ス	ま と め	量 反 応 関 係	結 果 の 大 き 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	コ メ ン ト	
②RT	症例集積		0	0	-2	-1		-1	-2	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	180	156	86.7	NA	NA	NA	NA	NA	2.7 years	Relapses and Overall Relapse-Free Survival
	症例集積		0	0	-2	-1		-1	-2	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	180	172	95.8	NA	NA	NA	NA	NA	1 year	
	症例集積		0	0	-2	-1		-1	-2	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	180	164	91.5	NA	NA	NA	NA	NA	2 years	
	症例集積		0	0	-2	-1		-1	-2	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	180	155	86.2	NA	NA	NA	NA	NA	5 years	
	症例集積		0	0	-2	-1		-1	-2	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	180	145	80.4	NA	NA	NA	NA	NA	10 years	
③RT	症例集積		0	-1	-2	-1		-1	-1	-1	0	0	+1	0	-1	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	63	55	87.3	NA	NA	NA	NA	NA	2.4 years (a median follow-up duration)	
④RT	症例集積		0	0	-2	-1		-1	-1	-1	0	0	+1	0	0	0	NA	0	0	NA	NA	NA	704	513	72.8	NA	NA	NA	NA	NA	平均観察期間不明	
⑤Cemiplimab	症例集積		0	0	-2	0		-1	0	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	78	51	65.4	NA	NA	NA	NA	NA	from the start of treatment until the data cutoff date of Oct 10, 2018	
	症例集積		0	0	-2	0		-1	0	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	78	45	58	NA	NA	NA	NA	NA	1 year	
⑥Pembrolizumab	準RCT		0	0	-2	0		-1	0	-1	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	54	29	54	NA	NA	NA	NA	NA	1 year	
⑦Ope	症例集積		0	0	-2	-1		-1	-1	-1	0	0	+1	0	-2	-1	NA	0	-1	NA	NA	NA	380	368	97	NA	NA	NA	NA	NA	Mohs, 4.9 years	
	症例集積		0	0	-2	-1		-1	-1	-1	0	0	+1	0	-2	-1	NA	0	-1	NA	NA	NA	292	270	92	NA	NA	NA	NA	NA	Wide local excision, 5.7 years	
⑧Ope	症例集積		-2	0	-2	-2		-2	-2	-2	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	366	349	95.4	NA	NA	NA	NA	NA	Total, 2.8years	
	症例集積		-2	0	-2	-2		-2	-2	-2	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	240	233	97.1	NA	NA	NA	NA	NA	Mohs, 2.8years	
	症例集積		-2	0	-2	-2		-2	-2	-2	0	0	+1	0	-2	0	NA	0	-1	NA	NA	NA	126	118	93.4	NA	NA	NA	NA	NA	Wide local excision, 2.8years	

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	有棘細胞癌ガイドライン CQ4
対象	根治切除可能な有棘細胞癌
介入	放射線療法、化学放射線療法
対照	手術療法

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
 ＊＊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]

[目次に戻る](#)

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	4	根治切除可能な有棘細胞癌の治療では、手術療法と比べて放射線療法、化学放射線療法は勧められるか？
P	根治切除可能な有棘細胞癌	
I	放射線療法、化学放射線療法	
C	手術療法	
臨床的文脈	有棘細胞癌の初発病変で、局所限局あるいは領域リンパ節転移までの進展にとどまる症例では手術療法が主体に行われるが、機能面・整容面の障害が過大などの理由や患者希望で手術療法を選択しにくい場合がある。有望な代替治療として放射線療法や化学放射線療法が選択肢となりうるが、それぞれ手術療法との治療後予後やquality of life、医療経済の面でいずれがより優れているかは不明である。したがってその選択について明確にする必要がある。	

01	全生存期間
非直接性のまとめ	欧米でのデータがほとんどである。また、手術1038例のうち620例は、日本では現在保険適応がなく浸透していないMohs法を使用している。Michael R Migdenら(2020)は、Cemiplimab群で術後25/78例、照射10/74例が含まれる、B. G. M. Hughesら(2021)はPembrolizumab群で化学放射線治療を含む前治療例が12/54例含まれる、David D. Xiongら(2019)は、手術治療群でT2aに限定しているため「高 (-2)」とした。
バイアスリスクのまとめ	Retrospective studyやそれらをまとめたsystematic review、またはsingle-arm, open-label trialのみであるため、測定者が介入に気づくという測定バイアスや報告バイアスを含む。
非一貫性その他のまとめ	-
コメント	Krausz AEら(2021)は放射線治療群で平均年齢の記載がなく、平均観察期間が不明である。研究ごとに観察期間や患者年齢のバラつきが大きく、結果を直接比較することが困難でありエビデンスの強さはD(とても弱い)と判定した。

02	無増悪生存期間
非直接性のまとめ	欧米でのデータがほとんどである。また、手術1038例のうち620例は、日本では現在保険適応がなく浸透していないMohs法を使用している。Barysch, Mら(2012)は、放射線治療群で再発例3例が含まれている、Michael R Migdenら(2020)は、Cemiplimab群で術後25/78例、照射10/74例が含まれる、B. G. M. Hughesら(2021)はPembrolizumab群で化学放射線治療を含む前治療例が12/54例含まれる、David D. Xiongら(2019)は、手術治療群でT2aに限定しているため「高 (-2)」とした。
バイアスリスクのまとめ	Retrospective studyやそれらをまとめたsystematic review、またはsingle-arm, open-label trialのみであるため、測定者が介入に気づくという測定バイアスや報告バイアスを含む。
非一貫性その他のまとめ	-
コメント	研究ごとに観察期間や患者年齢のバラつきが大きく、結果を直接比較することが困難である。特に化学療法群は観察期間が1年のみでありエビデンスの強さはD(とても弱い)と判定した。

03	非手術療法における奏効率
非直接性のまとめ	Gasalbertiら(2018)は、手術療法と放射線療法を比較した唯一の論文を含むが、患者年齢、観察期間、病変部位、皮膚がん既往に偏りがあり、またRetrospective studyであるためエビデンスは非常に弱い。Michael R Migdenら(2020)は、Cemiplimab群で術後25/78例、照射10/74例が含まれる、B. G. M. Hughesら(2021)はPembrolizumab群で化学放射線治療を含む前治療例が12/54例含まれる、David D. Xiongら(2019)は、手術治療群でT2aに限定しているため「高(-2)」とした。
バイアスリスクのまとめ	Retrospective studyやそれらをまとめたsystematic review、またはsingle-arm, open-label trialのみであるため、測定者が介入に気づくという測定バイアスや報告バイアスを含む。
非一貫性その他のまとめ	
コメント	研究ごとに観察期間や患者年齢のバラつきが大きく、結果を直接比較することが困難である。しかし、2つのretrospective studyと1つのsystematic reviewにおいては放射線療法の奏効率が75-87%程度に一貫している。患者背景、腫瘍の状態、治療方法には左右されるものの、切除可能な有棘細胞癌における放射線療法の治療成績がおおよそ想定できる。システマティックレビューに耐えうる化学放射線療法の研究は報告されていないが、現時点ではCemiplimabやPembrolizumabによる奏効率は1年後の時点で50%程度である。ただし、Cemiplimab群で術後25/78例、照射10/74例が含まれる点、Pembrolizumab群で化学放射線治療を含む前治療例が12/54例含まれる点から、両群では、他の治療群と比較してより進行例が含まれている可能性が高い。以上よりエビデンスの強さはD(とても弱い)と判定した。

04	Quality of lifeの維持・向上
非直接性のまとめ	-
バイアスリスクのまとめ	-
非一貫性その他のまとめ	-
コメント	該当論文なし

05	有害事象
非直接性のまとめ	-
バイアスリスクのまとめ	-
非一貫性その他のまとめ	-
コメント	CemiplimabとPembrolizumabによる有害事象しか報告されておらず、評価困難である。

06	医療コスト
非直接性のまとめ	-
バイアスリスクのまとめ	-
非一貫性その他のまとめ	-
コメント	該当論文なし

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

「根治切除可能な有棘細胞癌の治療では、手術療法と比べて放射線療法、化学放射線療法は勧められるか？」に関連した前向きのコホート研究は認めず、根治切除可能な有棘細胞癌に化学放射線療法を行った研究も存在しなかった。そこで、根治切除可能な有棘細胞癌の治療及び対照として有棘細胞癌の手術療法について報告をしている後方視観察研究（症例集積研究）、8論文について定性的システマティックレビューをおこなった。1）全生存期間について生存率は、放射線療法群(N=885)で97.6%、Cemiplimab群(N=78)で93%、Pembrolizumab群(N=54)で74%、手術療法群(N=1038)で55.8%であった。研究ごとに観察期間、患者年齢や腫瘍の進行度にバラつきがあり、直接比較は困難であるが全生存期間は放射線療法群が長かった(オッズ比11.93)。2）無増悪生存期間についてDFS率は、放射線療法群(N=243, 704)で86.8, 72.8%、Cemiplimab群(N=78)で58%、Pembrolizumab群(N=54)で54%、手術療法群(N=1038)で95.1%であった。研究ごとに観察期間、患者年齢や腫瘍の進行度にバラつきがあり、特に化学療法(Cemiplimab, Pembrolizumab)群は観察期間が1年のみで手術歴、放射線治療歴を有するものも含まれていた。直接比較は困難であるが無増悪生存期間は手術療法群が長かった(オッズ比11.93)。3）手術療法群以外の奏効率は、放射線療法群(N=75, 1582)でそれぞれ86.7, 87.2%、Cemiplimab群(N=78)で44%、Pembrolizumab群(N=54)で50%であった。手術療法群と放射線療法群を比較した論文は一編あり (David Gasalberti et al. Int J Dermatol. 2019 ;58(5):e96-e98.)、放射線療法群(N=102)で75%、手術療法群(N=96)で98%、オッズ比0.13【95%信頼区間0.031-0.384】であった。患者年齢、観察期間、病変部位、皮膚癌既往に偏りがあり、後方視観察研究でありエビデンスレベルは非常に弱い。、2つのretrospective studyと1つのsystematic reviewにおいては放射線療法の奏効率が75-87%程度に一貫している。患者背景、腫瘍の状態、治療方法には左右されるものの、切除可能な有棘細胞癌における放射線療法の治療成績がおおよそ想定できる。システマティックレビューに耐える化学放射線療法の研究は報告されていないが、現時点ではCemiplimabやPembrolizumabによる奏効率は1年後の時点で50%程度である。4）QOLに関する記載は認められなかった。5）有害事象に関する記載は化学療法群のみであり、評価困難であった。以上の結果から、研究ごとにばらつきが大きく、結果を直接比較することが困難で、根治切除可能な有棘細胞癌の治療では、手術療法と比べて放射線療法、化学放射線療法は勧められるか否かの判断は難しいと考えられた。