2 診断	CQ1	Q1	肝転移診断と治療計画にスクリーニングとして、CT、USに加えてMRI検査を行うことは、CT、USのみの検査に比べ推奨されるか？
	BQ1	Q2	肝転移を有する患者の、肝外病変検索を、どうやって検索するか？
	FRQ1	Q3	転移性肝癌手術中の造影超音波（CEUS）診断は、行わない場合に比べて、（有用か）推奨されるか？
	BQ2	Q4	肝転移に対するnon-surgical treatmentの効果を評価される患者に対し、画像による判定基準は何が推奨されるか？
	CQ2	Q5	転移性肝癌で、化学療法が奏功した患者に対するMRIによるdisappearing liver metastasis (DLM)診断は、CTによるDLM診断に比べて、推奨されるか？
	BQ3	Q6	どのような肝転移に、肝生検を行う場合と行わない場合に比べ患者の予後は改善するのか？
3 Hepatic Resection	CQ3	Q7	肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？
	CQ4	Q9	同時性肝転移に対する原発巣と肝転移巣の同時手術は、段階的手術に比し推奨されるか？
	CQ5	Q10	同時性肝転移症例に手術を行う場合、liver first approachは、classical approach に比べ推奨されるか？
	BQ4	Q11	肝に限局する切除不能な肝転移に対する肝移植は行わない場合に比して推奨されるか？
	BQ5	Q12	転移性肝癌外科手術を行う場合、腹腔鏡下肝切除術と開腹肝切除術は、どちらが推奨されるか？
	FRQ2	Q13	一期的手術が不可能な両葉多発肝転移に対して肝切除を行う場合に、有用（効果的で安全な）な術式は何か？
4 焼灼術	CQ6	Q14	どのような原発癌に、あるいはどのような状況の患者に対して、肝切除に比べて局所焼灼療法を施行することが推奨されるか？
	BQ6	Q15	転移性肝癌に対して局所焼灼療法を施行する場合、ラジオ波焼灼療法、マイクロウェーブ凝固焼灼療法、Cryoablationそれぞれの適応はどのようなものか?
	CQ7	Q16	転移性肝癌の肝切除時に局所焼灼療法の併用が許容される病態は？
5A 大腸癌	BQ7	Q17	大腸癌肝転移において、技術的に切除可能と診断されても、肝切除によって病勢を制御できないと判断される因子は何か？
	FRQ3	Q19	大腸癌肝転移切除後の残肝再発に対して、再肝切除術は、再切除を行わない場合と比較して、推奨されるか？
	FRQ4	Q20	大腸癌肝転移において、化学療法後のDisappearing metastasesの患者に対して、肝切除と非切除は、どちらが推奨されるか？
	FRQ5	Q21	どのような肝外転移を伴う大腸癌肝転移の場合に、肝切除は、行わない場合に比べて推奨されるのか？
5B GIST	CQ8	Q22	切除可能GISTに対し，肝切除＋分子標的療法は，分子標的治療単独と比し推奨されるか？
	BQ8	Q23	肝切除後の予後因子は何か
5C 胆道癌	BQ9	Q24	胆道癌のうち肝転移の頻度はどのくらいか？
	CQ9	Q25	胆道癌肝転移に対する肝切除は、肝切除を行わない場合に比し推奨されるか？
	BQ10	Q26	胆道癌肝転移の切除後予後因子は何か？
5D 卵巣癌	CQ10	Q27	卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種に対する、肝切除を伴う減量手術＋化学療法は、化学療法単独に比し、推奨されるか？
5E 膵癌	CQ11	Q28	肝転移を有する膵癌に対する肝膵外科切除は、どのような場合に非手術療法に比し、推奨されるか？
	BQ11	Q29	肝転移を有する膵癌患者における肝切除後の予後因子は何か？
5F 乳癌	CQ12	Q30	乳癌の肝転移に対して肝切除は、化学療法のみと比べ推奨されるか？
	BQ12	Q31	乳癌肝転移に対して肝切除以外の治療法にはどのようなものがあるか？
5G 胃癌	BQ13	Q32	胃癌肝転移に対する肝切除例の予後因子は何か？
	CQ13	Q33	胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、化学療法単独に比し、推奨されるか？
	CQ14	Q34	胃癌肝転移に対して手術以外の局所療法は推奨されるか？
5H GEP-NET	CQ15	Q35	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移(GEP-NET)に対する減量手術を含めた肝切除は、行わない場合に比し、推奨されるか？
	CQ16	Q36	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移(GEP-NET)に対して推奨される肝切除以外の治療法は何か？
6 化学療法	BQ14	Q37	肝転移を有する癌患者（8癌腫）に対する最新の化学療法は何か？
	CQ17	Q38	肝転移の切除後に対する化学療法は、肝切除単独に比し、推奨されるか？⇒化学療法班単独での記載
	CQ18	Q39	切除不能肝転移を伴う癌患者に対して化学療法後の肝切除は、化学療法継続に比し、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）
現在、肝転移診断には、その簡便性・普及度の高さからCT、USが利用されることが多い。一方、MRIは肝転移診断に有力なmodalityと考えられるが、簡便性・普及度の問題もあり、US、CTに加えてMRIを行う意義については定まっていない。そこで、肝転移診断におけるMRI検査の有用性を検討する。

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	転移性肝癌
地理的要件	指定なし
その他	指定なし

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I ： MRI +CT +US C： MRI vs. CT +/− US

O（Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	診断能	益	9 点	○
O2	正診率	益	9 点	×
O3	簡便性	益	7 点	×
O4	経済性	害	7 点	○
O5	侵襲性	害	6 点	×
O6	普及度	害	7 点	×
O7	術式選択	益	7 点	○
O8			点	
O9			点	
O10			点	

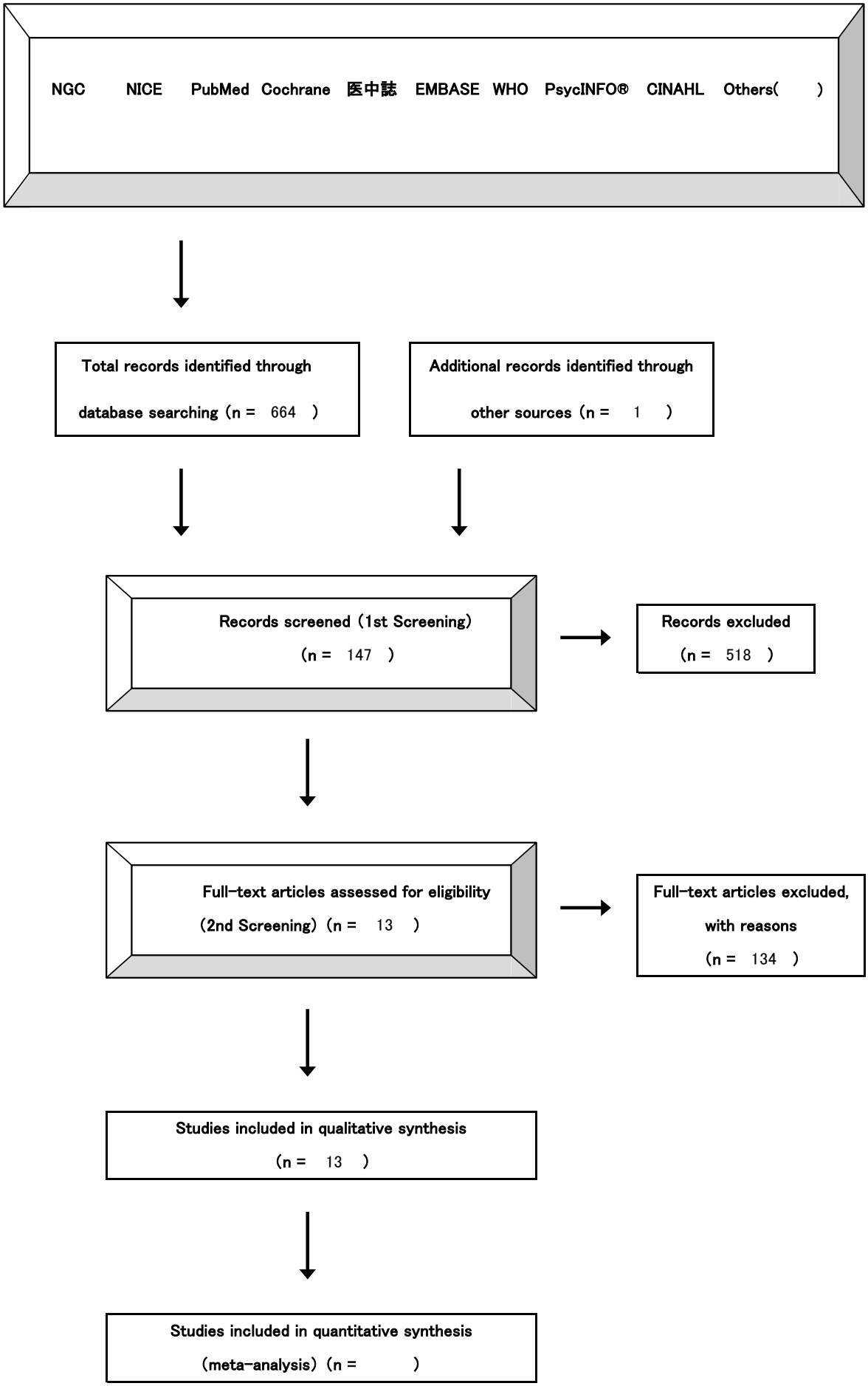
作成したCQ
肝転移診断と治療計画にMRI検査は推奨されるか？（Is MRI recommended for the diagnosis and the treatment planning of liver metastases?）

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	
CQ	CQ1 肝転移診断と治療計画にスクリーニングとして、CT、USに加えてMRI検査をすることは、CT、USのみの検査に比べ推奨されるか？
データベース	pubmed / Cochrane / 医中誌
日付	2018/9/19
検索者	山口

#	検索式	文献数
pubmed	(″liver neoplasms/secondary″[majr] AND ″liver Neoplasms/diagnosis″[majr]) AND (″magnetic Resonance	255
Cochrane	(″liver metastasis″) AND (″magnetic Resonance Imaging″ OR ″Tomography, X-Ray Computed″ OR Ultrasonography OR	0
Cochrane	(″liver metastasis″) AND (″magnetic Resonance Imaging″ OR ″Tomography, X-Ray Computed″ OR Ultrasonography OR	111
医中誌	((((肝臓腫瘍/TH or 肝臓腫瘍/AL)) and ((腫瘍転移/TH or 腫瘍転移/AL)) and ((陽電子放射型断層撮影/TH or 陽電子放射型断層撮	298

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
28327002					O1 & 2		post-NACにてCQ5へ
26622057	観察　prospective	336 nodules and 140 CRLM	EOB-MRI	CT	O1 & 2		RS is histopathology. Sensitivity CT vs. MRI, 68 %, 90 %. <10mmでは
25286324	観察　prospective	104 CRLM	EOB-MRI+DWI	CT	O1 & 2		MRIは感度/PPVがCTより高い（特に≤10mm）,
23144927	EOB-MRIのみのメタ解析	1802 pt	EOB-MRI	なし	O1 & 2		EOB-MRIは高い感度と特異度(0.93, 0.95)
22426901	観察 retrospective	19pt 53CRLM	EOB-MRI	CT	O1 & 2		感度 96% vs. 71%, PPV 91% vs. 88% 感度は有意に良好
21780227	観察 retrospective	111pt with 112 CRLM	EOB-MRI	CT	O1 & 2		感度 95% vs. 63%, ≤1cmで 92% vs. 26%,
21031519	観察 retrospective	36pt with 86CRLM	DWI+SPIO	CT	O1 & 2		感度 78 & 87% vs. 59 & 59%, ≤1cmで 56 & 73% vs. 20 & 22%, >1cmで
20563868	観察　prospective	PK 7pt has 15 LMs (total 59	DWI	CT	O1 & 2		DWI 感度、特異度、86.7 / 97.5、CTは53.3 / 77.8%
19562412	観察　prospective	34pt total 57 lesions 16CRLM	spio-MRI	CT	O1 & 2		SPIO 感度、PPV、81 / 93、CTは69 / 61% ≤ 1cmで 63/100 vs.
24652690	RCT prospective	342pts randomized 118 EOB-	EOB-MRI	CT/gd-MRI	O1 & 2 & 7		per-parsonで感度88 vs. 62%. EOBに追加検査なし. 手術時間増加は
CN-01210997 Schulz (26622057と同じ)	観察 retrospective	336 nodules and 140 CRLM	EOB-MRI	CT	O1 & 2		RS is histopathology. Sensitivity CT vs. MRI, 68 %, 90 %. <10mmでは
CN-01133318	RCT proospective randomized	35pt DWI performed in 20pt	DWI+CT	CT	O1 & 2		sensitivity CT vs. DWMR+CT were 17% and 89%
CN-01096392 Bagia	観察　prospective	62pt with 219 CRLM	EOB-MRI	CTAP	O1 & 2		Specificity of lesion detection for pMRI was 0.88 and 0.83 for CTAP
CN-01341721 Asato	観察　prospective	68pt with 105 CRLM	EOB-MRI	CT	O1 & 2		sensitivity of EOB-MRI (91.4%) was significantly higher than that of CE-
CN-01404188 Jhaveri	観察　prospective				O1 & 2	NAC後で除外	CQ5へ
CN-00899855 Ber	観察 retrospective	68 metastases post chemo	EOB-MRI	CT	O1 & 2	NAC後で除外	MDCT detected 49/68 lesions (72%), and MRI 66/68 (97%, p < 0.001).

【4-4 引用文献リスト】

採用論文		1.Berger-Kulemann V, Schima W, Baroud S, Koelblinger C, Kaczirek K, Gruenberger T, et al. Gadoxetic acid-enhanced 3.0 T MR imaging versus multidetector-row CT in the detection of colorectal metastases in fatty liver using intraoperative ultrasound and histopathology as a standard of reference. Eur J Surg Oncol. 2012;38(8):670-6. 2.Koh DM, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. Br J Radiol. 2012;85(1015):980-9. 3.Chen L, Zhang J, Zhang L, Bao J, Liu C, Xia Y, et al. Meta-analysis of gadoxetic acid disodium (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of liver metastases. PLoS One. 2012;7(11):e48681. 4.Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging. 2018;47(5):1237-50. 5.Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiat W, et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. Br J Surg. 2014;101(6):613-21. 6.Zech CJ, Justo N, Lang A, Ba-Ssalamah A, Kim MJ, Rinde H, et al. Cost evaluation of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of colorectal-cancer metastasis in the liver: Results from the VALUE Trial. Eur Radiol. 2016;26(11):4121-30. 7.Achiam MP, Logager VB, Skjoldbye B, Moller JM, Lorenzen T, Rasmussen VL, et al. Preoperative CT versus diffusion weighted magnetic resonance imaging of the liver in patients with rectal cancer; a prospective randomized trial. PeerJ. 2016;4:e1532.
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	転移性肝癌
介入	MRI
対照	

＊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	転移性肝癌の診断

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
24652690	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29	18	62	42	37	88	感度/手術	感度88 vs.	診断能と術式
CN-01133318	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	3	17.6	R1 9/	R1 8/	R1 89/	感度	89% vs 17	診断能

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	転移性肝癌
介入	MRI
対照	

＊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	術式選択																							
個別研究	バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
	選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
24652690	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	8	47	47	13	28	術式変更	感度 88 vs.	術式選択
																			29			13	手術時間		手術時間延長

コメント(該当するセルに記入)

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	転移性肝癌
介入	MRI
対照	CT

＊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	経済性																							
個別研究	バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
	選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
26905871	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			40			0			EOB-MRIは追加検査必要ない
																			26.7			39.3			EOB-MRIのグループで手術に

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	転移性肝癌
介入	MRI
対照	

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	転移性肝癌の診断
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	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
26622057	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	140		68	140		90	感度	90 vs. 68;	
25286324	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	104		85	104		98	感度 PPV	98 vs. 85, 88	combineで98
23144927	その他	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				1900		93	感度 特異	EOB-MRI	MA
22426901	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	53	38	71	53	51	96	感度 PPV	感度 96%	
21780227	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	112	71	63	59	56	95	感度	感度 95%	
21031519	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	86/86	51/51	59/59	86/86	61/66	71/77	感度	2readers	
20563868	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	8	53.3	15	13	86.7	感度 特異	DWI感	
19562412	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	11	69	16	13	81	感度 PPV	SPIO感	
CN-01096392	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			81			83	感度 特異	Specificity	
CN-01341721	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			81			91	感度	sensitivity	

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	
対象	
介入	
対照	

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
O1	12	0	0	0	0	0	0										中(B)	6	2つのRCT、1つのMA、2つの症例
O4	1	0	0	0	0	0	0										弱(C)	6	EOB-MRI自体は高いが、追加検査
O7	1	0	0	0	0	0	0										弱(C)	6	手術時間増加はEOBよりCTで多

コメント(該当するセルに記入)

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ		肝転移診断と治療計画にMRI検査は推奨されるか？(Is MRI recommended for the diagnosis and the treatment planning of liver metastases?)
P	転移性肝癌	
I	MRI	
C	CT +/− US	
臨床的文脈	現在、肝転移診断には、その簡便性・普及度の高さからCT、USが利用されることが多い。一方、MRIは肝転移診断に有力なmodalityと考えられるが、簡便性・普及度の問題もあり、US、CTに加えてMRIを行う意義については定まっていない。そこで、肝転移診断におけるMRI検査の有用性を検討する。	

O1	診断能
非直接性のまとめ	EOB−MRIのRCT1編、コホート研究や症例対照研究とメタ解析の論文が11本あるが、全て直接的な比較。DWIのみの有用性を検討した小規模なRCT1編あり。
バイアスリスクのまとめ	EOB−MRI単独による診断能を主に解析しているが、一部の論文ではEOB−MRI以外の情報も加味している可能性もあり、この点はバイアスリスクとなりうる。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性の評価はグレードダウンするほどの程度ではないと考える。
コメント	術前評価としては診断能は高く、推奨出来ると考えられるが、フォローの検査としての必要性を示唆する論文はなく、またフォローは全身性の転移検索が行われるべきであることから、肝転移のフォローにMRIを推奨する根拠はない。

O2	術式選択ではEOB−MRIで診断した場合の術式変更の可能性はCTのみよりも少ないという報告あり。

O3	経済性では手術を予定している場合、EOB−MRIを行えば他の画像検査は必要なく、また手術中の術式変更の可能性も少ないため、結果的に経済性に利するという報告あり。

【4-9 メタアナリシス】

CQ					
P			I		
C			O		
研究デザイン		文献数		コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		
Forest plot	別ファイルに添付 コメント:				
Funnel plot	 コメント:				
その他の解析				コメント:	
メタリグレッション					
感度分析					

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

肝転移診断と治療計画にMRI検査は推奨されるか？(Is MRI recommended for the diagnosis and the treatment planning of liver metastases?)

2. 推奨草案

EOB-MRIによる肝転移の診断能(感度、特異度、陽性的中率)はCTよりも高く、手術を前提とした場合、転移個数や切除範囲を決定する上で推奨される検査と考えられる。一方、MRIは全身の転移検索が出来ないこと、MRIの実施可能な施設が限定されるなどのデメリットがあり、フォローアップの検査としての有用性を支持する明らかなエビデンスはないため、定期的なフォローの検査としては推奨しないものとする。

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

EOB-MRIによる肝転移の診断能に関するシステマティックレビューではRCTが少なくとも1件存在することから推奨度はBと判断した。DWIによる診断がCTより優れているというRCTが1編あり、造影剤が使えない場合ではDWIによる診断も推奨出来る。

4. CQに対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ)

☐ A(強)　☑ B(中)　☐ C(弱)　☐ D(非常に弱い)

5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目について総合して判定する)

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違)
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

コストについては、手術を予定している場合にはEOB-MRIを行えば他の検査は必要なく、術式変更も少ないという論文があり、手術前提であればコスト面からもEOB-MRIを推奨出来ると考えられる。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

CQ1

肝転移診断と治療計画に MRI 検査は推奨されるか？(Is MRI recommended for the diagnosis and the treatment planning of liver metastases?)

推奨文

手術を前提とした場合、MRI 検査を行うことを推奨する。

フォローアップの場合、MRI 検査を行わないことを推奨する。

[推奨の強さ:、エビデンスの確実性（強さ）:B（中）]

＜この CQ に関する背景＞

現在、肝転移診断には、その簡便性・普及度の高さから CT、US が利用されることが多い。一方、MRI は肝転移診断に有力な modality と考えられるが、簡便性・普及度の問題もあり、US、CT に加えて MRI を行う意義については定まっていない。そこで、肝転移診断における MRI 検査の有用性を検討した。

1）これまでの報告とエビデンス

肝転移診断における EOB-MRI の感度、特異度はそれぞれ 74～100%、42～100%、CT の感度、特異度は 65～91%、42～100%であり、いずれの報告おいても EOB-MRI は CT に対し同等もしくはそれ以上の診断能を有するという結果が示されており、これらの報告のメタアナリシスにより診断能において MRI は CT に勝るという結果が得られた(1) (2) (3) (4)。また、術前に EOB-MRI で診断し手術を行った場合、術中の術式変更の可能性は CT のみの診断に比べ少ないという報告がある(5)。さらに EOB-MRI による肝転移の診断能の優位性を示す RCT(5)も報告され、手術を前提とした場合は EOB-MRI 検査を行う意義があるものと考えられる。

また、MRI の非造影撮像プロトコールである DWI による肝転移の診断能が CT よりも優れているという RCT(7)が1編あり、造影剤が使えない場合には DWI の撮影を考慮しても良いと考えられる。

2)益と害のバランス評価

以上のように術前評価の modality として MRI は診断能が高く有用と考えられるが、定期検査としての必要性を示唆する論文はなく、また定期検査では肝臓だけでなく全身の転移検索が行われるべきであることから、肝転移の定期的フォローアップの検査として MRI を推奨する根拠は現時点ではない。

3）患者の価値観・希望

患者は正確かつ侵襲度の低い必要最小限の検査を望んでいると思われる。定期検査の CT や US などで肝転移を認めた場合、手術の適応を含めた治療方針の検討が必要になるが、手術を行うか否かの決定には正確な転移個数、転移部位の診断が必須と考えられ、より診断能の高い MRI を

追加することには同意を得られると考える。

4)コスト評価

MRI を行う際のコストについては、手術を予定している場合には EOB-MRI を行えば他の付加的な検査は必要なく、術式変更も少ないという論文があり、手術前提であればコスト面からも EOB-MRI は有用と考えられる(6)。

5)臨床適用性（介入の外的妥当性評価）

診断能について MRI の優位性を示す報告が多く、メタアナリシスでも同様の結果であった。手術では転移部位や転移個数の評価は方針決定に重要な役割を果たし、実際、フォローアップの検査としての MRI の有用性を示す報告はないため、手術を前提とした場合に限定すれば EOB-MRI 検査は臨床上妥当であると評価される。

1. Berger-Kulemann V, Schima W, Baroud S, Koelblinger C, Kaczirek K, Gruenberger T, et al. Gadoxetic acid-enhanced 3.0 T MR imaging versus multidetector-row CT in the detection of colorectal metastases in fatty liver using intraoperative ultrasound and histopathology as a standard of reference. Eur J Surg Oncol. 2012;38(8):670-6.
2. Koh DM, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. Br J Radiol. 2012;85(1015):980-9.
3. Chen L, Zhang J, Zhang L, Bao J, Liu C, Xia Y, et al. Meta-analysis of gadoxetic acid disodium (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of liver metastases. PLoS One. 2012;7(11):e48681.
4. Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging. 2018;47(5):1237-50.
5. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiat W, et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. Br J Surg. 2014;101(6):613-21.
6. Zech CJ, Justo N, Lang A, Ba-Ssalamah A, Kim MJ, Rinde H, et al. Cost evaluation of gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of colorectal-cancer metastasis in the liver: Results from the VALUE Trial. Eur Radiol. 2016;26(11):4121-30.
7. Achiam MP, Logager VB, Skjoldbye B, Moller JM, Lorenzen T, Rasmussen VL, et al. Preoperative CT versus diffusion weighted magnetic resonance imaging of the liver in patients with rectal cancer; a prospective randomized trial. PeerJ. 2016;4:e1532.

【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）
近年の化学療法の進歩により、肝転移に対し治療が奏効し腫瘍が画像上消失することも少なくない（disappearing liver metastases; DLM）。しかし、画像上消失していても、病理組織学的には腫瘍が残存している場合があり、画像でのDLMが真の腫瘍の消失を反映していない可能性がある。一方、MRIは肝転移診断に有力なmodalityであり、DLMの診断に有用であると推察される。そこで、DLM診断におけるMRIの有用性を検証し、MRIにより診断されたDLMの臨床的意義、治療の必要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	転移性肝癌で、化学療法が奏功した患者
地理的要件	指定なし
その他	指定なし

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
MRIによるDLM診断 / CTによるDLM診断

O（Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	術式選択	益	8 点	×
O2	術後合併症の低減	益	6 点	×
O3	診断能	益	9 点	○
O4	正診率	益	9 点	×
O5	経済性	害	5 点	○
O6	普及度	害	5 点	×
O7	再発率	害	9 点	○
O8	患者予後	益	9 点	×
O9			点	
O10			点	

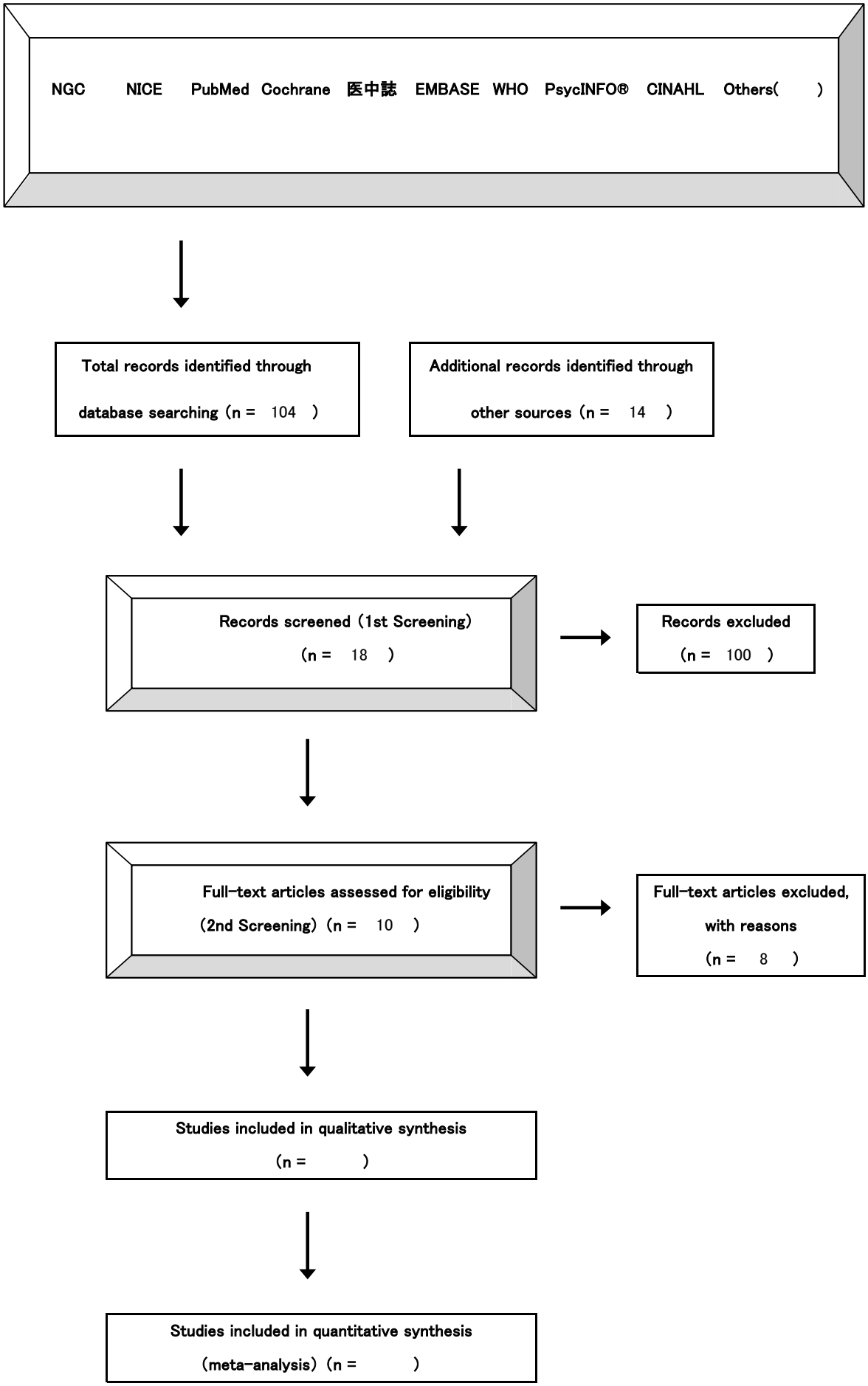
作成したCQ
転移性肝癌で、化学療法が奏功した患者のMRIによるdisappearing liver metastasis (DLM)診断は、CTによるDLM診断に比べて、推奨されるか？（Is MRI recommended for diagnosis of disappearing liver metastasis? ）

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	
CQ	転移性肝癌で、化学療法が奏功した患者に対するMRIによるdisappearing liver metastasis (DLM)診断は、CTによるDLM診断に比べて、推奨されるか？
データベース	pubmed / Cochrane / 医中誌
日付	2018/9/19
検索者	山口

#	検索式	文献数
pubmed	("liver neoplasms/secondary"[majr] AND "liver neoplasms/drug therapy"[majr]) AND ("Neoplasm, Residual"[mesh] OR	94
Cochrane	"metastatic liver cancer" AND (DLM OR disappearing	0
医中誌	(((肝臓腫瘍/TH or 肝臓腫瘍/AL) and (腫瘍転移/TH or 腫瘍転移/AL)) and ((腫瘍-残遺/TH or 腫瘍-残遺/AL) or disappearing/AL	10

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
28327002 park	観察　多施設 retrospective	87pt with 393 CRLM (97DLM)	EOB-MRI	CT	O3 & 4 & 7		MRI vs. CT; DLMの病理学的癌遺残なしのPPV, 78.0 vs. 35.2%, P<0.001.
26252426 sturesso	観察 retrospective	29pt with 66 DLM	EOB-MRI	CT	O3 & 4		post chemoで≤1cmの転移の感度はMRIが良いが、有意差なし。
22258869 ferrero	観察　prospective	16pt with 30 DLM & 49 LM post	EOB-MRI	CT	O3 & 4	除外でもOK	post chemoでのLM診断の感度はMRIが最良で100%。しかしreference
28876456 tani	観察　1アーム retrospective	111DLM on CT	EOB-MRI	(CE-IOUS)	O3 & 4		CT診断でのDLMは65個のviableなメタを見落とすが、MRIを加えること
22652037 Berger-	観察 retrospective	68 metastases	EOB-MRI	CT	O3 & 4		MDCT detected 49/68 lesions (72%), and MRI 66/68 (97%, p < 0.001).
27815722 Kim	観察retrospective	168DLM	EOB-MRI (+DWI)		O7		At 1 and 2 years, respectively, the cumulative in situ
CN-01404188 Jhaveri	観察　prospective	51pt with 151 CRLM	EOB-MRI	CT	O3 & 4		EOB-MRI, compared to CECT, had significantly higher sensitivity in
Tsilimigras	review		EOB-MRI		O3 & 4		current data strongly suggest that MRI is superior in the
22396005 kessel	meta-analysis	5 CT studies, 3 MRI studies	EOB-MRI	CT, PET	O3 & 4		chemo後の転移診断能としてsensitivity MRI, 85.7%; CT, 69.9%
28901685　Sang H	meta-analysis	7 studies (Ctx or Mixedに限	EOB-MRI	CT, PET	O3 & 4		neoadjuvant chemotherapy significantly decreased
27260846 kuhl	review		EOB-MRI			○	imagingについてはVan kesselを引用

【4-4 引用文献リスト】

採用論文		1.Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging. 2018;47(5):1237-50. 2.Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, Arita J, Kaneko J, Sakamoto Y, et al. Management of disappearing lesions after chemotherapy for colorectal liver metastases: Relation between detectability and residual tumors. J Surg Oncol. 2018;117(2):191-7. 3.Park MJ, Hong N, Han K, Kim MJ, Lee YJ, Park YS, et al. Use of Imaging to Predict Complete Response of Colorectal Liver Metastases after Chemotherapy: MR Imaging versus CT Imaging. Radiology. 2017;284(2):423-31. 4.Kim SS, Song KD, Kim YK, Kim HC, Huh JW, Park YS, et al. Disappearing or residual tiny (</=5 mm) colorectal liver metastases after chemotherapy on gadoxetic acid-enhanced liver MRI and diffusion-weighted imaging: Is local treatment required? Eur Radiol. 2017;27(7):3088-96. 5.Saing S, Haywood P, Duncan JK, Ma N, Cameron AL, Goodall S. Cost-effective imaging for resectability of liver lesions in colorectal cancer: an economic decision model. ANZ J Surg. 2018;88(6):E507-E11.
不採用論文		
その他の 引用論文		

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	化学療法後の転移性肝癌
介入	MRI
対照	

＊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	経済性

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
26905871	RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			40			0			EOB-MRIは追加検査必要ない
																			26.7			39.3			EOB-MRIのグループで手術にな

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	化学療法後の転移性肝癌
介入	MRI
対照	

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		化学療法後の転移性肝癌の診断能																								
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	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
28327002 pa	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	203	71	34.9	55	43	78.1	PPV	MRI vs.	DLMのPPV
28876456 ta	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	111	46	41.4	47	40	85.1	PPV	90% vs.	DLMのPPV
27017170 ow	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				77	30	38.9	PPV	38.9%	DLMのPPV MRIのみ
26252426 stu	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	96	51	53.1	68	44	64.7	DLMから	53% vs.	LMの感度
22258869 fer	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49	40	81.6	49	49	100	感度	100% vs.	LMの感度
22652037 Be	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	68	49	72	68	66	97	感度	97% vs.	LMの感度(≤1cmの比較あり)
CN-01404188	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			62 / 76			92 / 85	感度	≤1cmで86%	LMの感度(>1cmでは有意差なし)
Tsilimigras	review																									
22396005 ke	meta-analysis	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			69.9			85.7	感度	85.7% vs	LMの感度
28901685 S	meta-analysis	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			82.1			93.1	感度	93.1% vs.	LMの感度
27260846 ku	review																									

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	化学療法後の転移性肝癌
介入	MRI
対照	

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	再発率

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	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
28327002 pa	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	11	31.4	16	1	6.25	再発率	31.4 vs.	DLMの再発率
28876456 ta	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	11	33.3	18	2	11.1	再発率	33.3 vs.	DLMの再発率
27815722 Ki	症例対照研究		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				150	22	10.9	再発率	10.9	DLMの再発率

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	化学療法後の転移性肝癌
介入	MRI
対照	

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
DLM=no residual tumor	2	0	0	0	0	0	0										弱(C)	6	2つの症例対照
化療後MRIのLM診断能	9	0	0	0	0	0	0										弱(C)	6	2つのMA、4つの症例対照、2つの
再発率	3	0	0	0	0	0	0										弱(C)	6	CTのDLMは30%程度の再発でMRI
経済性	1	0	0	0	-2	0	0										弱(C)	4	化学療法の有無と関係ないEOB-

コメント(該当するセルに記入)

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ		転移性肝癌で、化学療法が奏功した患者のMRIによるdisappearing liver metastasis (DLM)診断は、CTによるDLM診断に比べて、推奨されるか？(Is MRI recommended for diagnosis of disappearing liver metastasis?)
P	Disappearing liver metastases after chemotherapy □	
I	MRI (EOB-MRI) vs. CT	
C	Diagnostic value, Survival, Cost	
臨床的文脈	画像上肝転移が消失していても、病理組織学的には腫瘍が残存している場合があり、画像でのDLMが真の腫瘍の消失を反映していない可能性がある。一方、MRIは肝転移診断に有力なmodalityである。そこで、DLM診断におけるMRIの有用性を検証し、MRIにより診断されたDLMの臨床的意義について検討する。	

O1	診断能
非直接性のまとめ	直接的なコホート研究が2編と、DLMの診断能ではなく、化学療法後のLMの診断能を検討する非直接的なコホート研究が4編があった。
バイアスリスクのまとめ	EOB-MRI単独による診断能を主に解析しているが、一部の論文ではEOB-MRI以外の情報も加味している可能性もあり、この点はバイアスリスクとなりうる。
非一貫性その他のまとめ	非一貫性の評価はグレードダウンするほどの程度ではないと考える。
コメント	RCTは1本もなく、コホート研究のみであり、推奨度は高くない。

O2	再発率については過去のコホート研究によればCTによって診断されたDLMの再発率が31-33%、MRIで診断されたDLMの再発率が6-11%との報告がある。

O3	経済性についてはCQ1と同様、手術を予定している場合であれば、EOB-MRIを行うことは経済的に利があると考えられる。

【4-9 メタアナリシス】

CQ					
P			I		
C			O		
研究デザイン		文献数		コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		
Forest plot	別途添付したファイルに記載				
	コメント:				
Funnel plot					
	コメント:				
その他の解析				コメント:	
メタリグレッション					
感度分析					

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

転移性肝癌で、化学療法が奏功した患者のMRIによるdisappearing liver metastasis (DLM)診断は、CTによるDLM診断に比べて、推奨されるか？(Is MRI recommended for diagnosis of disappearing liver metastasis?)

2. 推奨草案

化学療法後の肝転移の診断能(感度、陽性的中率)はCTよりもMRIが優れており、MRIで定義されたDLMは再発率も10%前後であると報告されている。化学療法後に肝切除を前提とした場合は、MRIは術式決定に有用と考えられるが、RCTはなく、少数のコホート研究しかないため、弱い推奨とする。

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

化学療法後に手術を前提とした場合は、CQ1で検討したようにEOB-MRIを行えば他の画像検査は必要なく、また診断能の高さにより手術中の術式変更の可能性も少ないため、なるべく推奨したい検査と考えている。

4. CQに対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ)

☐ A(強)　☐ B(中)　☑ C(弱)　☐ D(非常に弱い)

5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目について総合して判定する)

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違)
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

化学療法後に手術を行う場合には正確な診断が不可欠であり、術中に新たな転移が見つかったり、DLMと診断し切除しなかった腫瘍が術後早期で再発してくるような場合、患者負担は大きくなり、また治療や診断のコストがかさむと考えられることから、MRIがCTよりも診断能に優れるというのであれば、やはりMRIを推奨すべきと考える。しかしシステマティックレビューでは少数のコホート研究しかないため、推奨度を上げることはできないと考える。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

CQ5

化学療法が奏功した患者の MRI による disappearing liver metastasis (DLM)診断は、CT による DLM 診断に比べて、推奨されるか？（Is MRI recommended for diagnosis of disappearing liver metastasis? ）

推奨文

DLM 診断において、EOB-MRI 検査を行うことを弱く推奨する。

[推奨の強さ:、エビデンスの確実性（強さ）:C（弱）]

＜この CQ に関する背景＞

画像上肝転移が消失していても、病理組織学的には腫瘍が残存している場合があり、画像での DLM が真の腫瘍の消失を反映していない可能性がある。 一方、EOB-MRI は肝転移診断に有力な modality である。そこで、DLM 診断における EOB-MRI の有用性を検証し、MRI により診断された DLM の臨床的意義について検討した。

1.これまでの報告とエビデンス

化学療法後の DLM 及び肝転移の診断能(感度、陽性的中率)は CT よりも EOB-MRI が優れており(1)、また過去のコホート研究から化学療法後の画像診断で DLM と診断された病変の再発率について検討したところ、CT によって診断された DLM の再発率が 31-33%(2, 3)、EOB-MRI で診断された DLM の再発率が 6-11%(2-4)と、EOB-MRI で診断された DLM の再発頻度は比較的低いことが報告されている。

2.益と害のバランス評価

現在のところ少数のコホート研究による報告のみではあるが、EOB-MRI による化学療法後の DLM 診断、肝転移診断は CT に比し高く、手術を前提とした場合、EOB-MRI を行うことで術中に新たな転移が見つかり術式を変更する可能性や、DLM と診断し切除しなかった肝転移が術後早期で再発するようなリスクを減らす可能性があり、これらにより予後や経済面で有益と考えられる。害としては MRI を行うことで検査数が増え、コストの増加や造影剤のアレルギーの可能性などが考えられるが、先述のような EOB-MRI を行うことでの益を勘案するとその害は大きくないと考えられる。

3.患者の価値観・希望

患者は正確かつ侵襲度の低い必要最小限の検査を望んでいると思われる。また治療についてはより予後が望める治療を希望している。肝転移の中には化学療法後に手術を行うことで予後が改善されるものがあると考えられ、手術の可否の正確な診断には、より診断能の高い検査が必須と考えられる。このような際に MRI を追加することには同意を得られると推測する。

4.コスト評価

経済性については CQ1 と同様、手術を予定している場合には EOB-MRI を行えば他の付加的な検査は必要なく、術式変更も少ないという報告があり、手術前提であればコスト面からも EOB-MRI が有用と考えられる(5)。

5.臨床適用性

化学療法後に手術を行う場合には正確な診断が不可欠であり、術中に新たな転移が見つかったり、DLM と診断し切除しなかった腫瘍が術後早期で再発してくると患者負担は大きくなり、また治療や診断のコストが増えると考えられることから、化学療法後の MRI が CT よりも診断能に優れるとすれば、MRI を推奨することは妥当である。しかしシステマティックレビューでは少数のコホート研究しかないため、推奨度を上げることはできない。

1. Choi SH, Kim SY, Park SH, Kim KW, Lee JY, Lee SS, et al. Diagnostic performance of CT, gadoxetate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. J Magn Reson Imaging. 2018;47(5):1237-50.
2. Tani K, Shindoh J, Akamatsu N, Arita J, Kaneko J, Sakamoto Y, et al. Management of disappearing lesions after chemotherapy for colorectal liver metastases: Relation between detectability and residual tumors. J Surg Oncol. 2018;117(2):191-7.
3. Park MJ, Hong N, Han K, Kim MJ, Lee YJ, Park YS, et al. Use of Imaging to Predict Complete Response of Colorectal Liver Metastases after Chemotherapy: MR Imaging versus CT Imaging. Radiology. 2017;284(2):423-31.
4. Kim SS, Song KD, Kim YK, Kim HC, Huh JW, Park YS, et al. Disappearing or residual tiny (</=5 mm) colorectal liver metastases after chemotherapy on gadoxetic acid-enhanced liver MRI and diffusion-weighted imaging: Is local treatment required? Eur Radiol. 2017;27(7):3088-96.
5. Saing S, Haywood P, Duncan JK, Ma N, Cameron AL, Goodall S. Cost-effective imaging for resectability of liver lesions in colorectal cancer: an economic decision model. ANZ J Surg. 2018;88(6):E507-E11.

【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）
「大腸癌肝転移の手術手技」　大腸癌肝転移の集学的治療において、肝切除は有効な治療であるが、近年、残肝容量を保つことの意義が見いだされ、parenchymal-sparing hepatectomyが行われる場合が多い。残肝容量確保の観点からは有用であるが、一方で腫瘍からの切除距離は小さくなるため、局所再発や予後が返って悪くなるのではと危惧される。

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	大腸癌肝転移
地理的要件	特になし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I（Interventions）：parenchyma-sparing hepatectomy, limited resection　C（Comparisons, Controls）：Major hepatectomy, Anatomical resection

O（Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	OS	益	9点	○
O2	DFS	益	8点	○
O3	合併症率	害	6点	○
O4	肝不全	害	9点	
O5	輸血	害	5点	
O6	在院日数	害	5点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

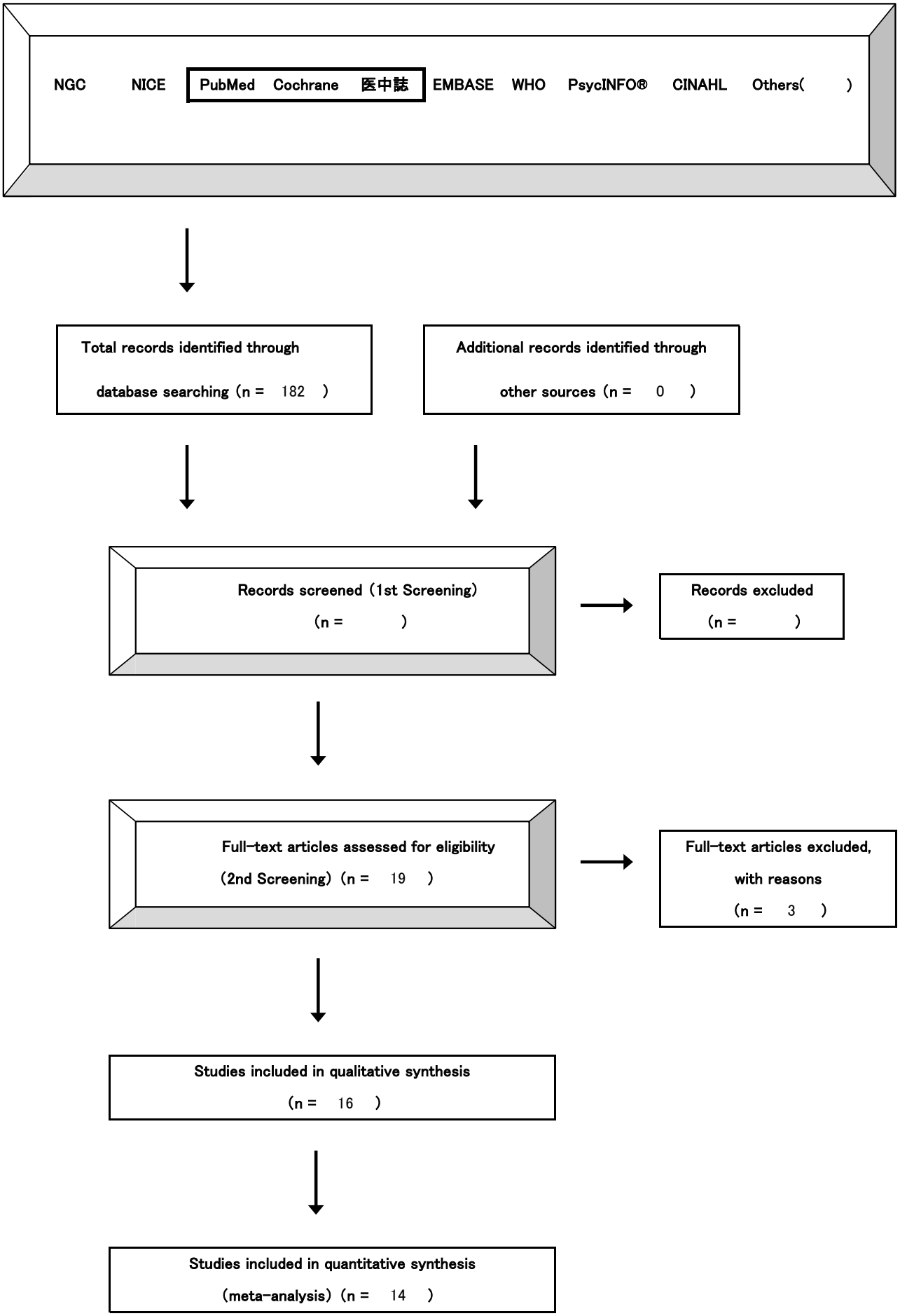
作成したCQ
肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	Hepatic Resection CQ7
CQ	肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？
データベース	PubMED、医中誌、Cochrane
日付	2018/9/21
検索者	山口

#	検索式	文献数
PubMED	"liver neoplasms/secondary"[mesh] AND Hepatectomy[mesh] AND (parenchymal[tiab] OR PSH) Filters: Publication date from	94
医中誌	((((肝臓腫瘍/TH or 肝臓腫瘍/AL)) and (SH=転移性)) and ((肝切除/TH or 肝切除/AL)) and (parenchymal/AL or (臓器温存療法/TH	86
Cochrane	"Liver metastasis" AND Hepatectomy AND (parenchymal OR PSH)	2

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Donadon M, et al. (Dig Surg, 2017)	OS	multiple CLM (2 or more)(n=55	PSH(n=110)	MH(n=110)	合併症・死亡率・全生存率・無再		多変量解析によるOSの独立因子は、T3/4, N1, 同時性, 多発, サイズ,
Gold JS, et al. (Ann Surg 2008)	CS	Bilateral CLM(n=440)	n=440		Mobidity 29% Mortality:		1992年から3年毎の年代別の術式の変遷を見ると、MHが減少し、PSH
Memeo R, et al. (HPB (Oxford) 2016)	OS	初回切除の3個以上・両葉病変を対	PSH(n=266)	non-PSH(n=266)	合併症発生率はPSHで有意に低		肝再発に対してはre-hepatectomyを行った症例で予後が良かった
Hosokawa I, et al. (Surgery 2017)	OS(prospective)	pathologically solitary, ≤30mm, in	PH(n=1478)	right hepatectomy(n=242)	合併症・死亡率・全生存率・無再		Repeat hepatectomy率は、187(13%) vs 18(7%), P=0.02。OS予測の独立
Lordan JT, et al. (HPB (Oxford) 2017)	OS	resected CLM(n=917)	PSH(n=238)	MH(n=238)	合併症発生率と死亡率はPSHで有		PSH率は増加している(2000年は約10%だが、2010年は30%弱まで増
Moris D, et al. (J Gastrointest Surg, 2017)	SR	CLM(n=2505)	PSH(n=1087)	AR(n=1418)	R0率、全生存率に有意差なし。		PSHは安全で効率的であり、腫瘍学的アウトカムも犠牲にしない。肝実
Matsumura M, et al. (Ann Surg Oncol 2016)	OS	CRLM, ≥4個, ≤50mm(n=14	PSH(n=113)	MH(n=32)	合併症・死亡率・全生存率・無再		初回にPSHを行うことで、複数回肝切除が可能であった。切除断端
Miise Y, et al. (Ann Surg, 2016)	prospective database, 比較対象	単発、3cm以下のCLM(n=300)	PSH(n=156)	non-PSH(n=144)	合併症・死亡率・全生存率・無再		PSHは再発を増加させることなく、re-hepatectomyによって再
Matsuki R, et al. (Surgery 2016)	prospective database, 比較対象	CRLM, 腫瘍の中心が肝表面から	PSH(n=40)	major hepatectomy(n=23)	合併症・死亡率・全生存率・無再		Resection bed再発率は、10% vs 9%であった。40例のPSHのうち、11例
Lalmahomed ZS, et al. (World J Surg, 2011)	OS	CLM(combined、RFA、EHDありは	non-anatomical resection(n	anatomical resection(n=88)	合併症・死亡率・全生存率・無再		
Guzzetti E, et al. (J Surg Oncol, 2008)	prospective database, case-matched analysis,	CLM(RFA、combinedは除	wedge resection(n=106)	anatomical resection(n=102)	合併症・死亡率・全生存率・無再		断端再発にも有意差なし。WRは安全で再発とOSを損なわない。
Finch RJB, et al. (Br J Surg, 2007)	OS	CLM(n=484)	non-anatomical resection(n	anatomical resection(n=280)	長期成績に有意差なし。		intrahepatic rec率は、56% vs 39.1%(P=0.020)とNARで高いが、
Kokudo N, et al. (Am J Surg, 2001)	OS	CLM(R0)(n=174)	NAR(n=78)	AR(n=96)	合併症・死亡率・OSに有意差な		NARでも同側再発は少なく、多くの症例でARは不要であったといえる。
von Heesen M,et al. (Langenbecks Arch Surg, 2012)	prospective database, 比較対象	CLM(n=163)	nonanatomical(n=61)	anatomical(n=47) or combined(n	長期成績に有意差なし。		Stage IV colorectal diseaseは反復切除の対象となるため、実質の温
Sarpel U, et al. (Ann Surg Oncol, 2009)	prospective database, 比較対象	CLM(combinedは除外)(n=183)	nonanatomic(n=89)	anatomic(n=94)	合併症・死亡率・全生存率・無再		化学療法関連脂肪肝炎やre-hepatectomyの症例が増加してきている
Zorzi D, et al. (J Gastrointest Surg, 2006)	retrospective, multi-institutional, 比較対象	CLM(EHDありは除外)(n=253)	WR(n=72)	AR(n=181)	合併症・死亡率・全生存率・無再		WRはARに比べて、腫瘍摘出・再発形式・生存に関しても非劣性が示さ
Moris D, et al. (Anticancer res, 2017)	review	CLM					PSHは、腫瘍学的に予後に関して、劣性はなく、salvageabilityの面で
Cloyd JM, et al. (Surgery, 2017)	review	CLM					両葉病変で両葉共に末梢病変であれば、PSHの良い適応である。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文		1. Donadon M, Cescon M, Cucchetti A, Cimino M, Costa G, Pesi B, Ercolani G, Pinna AD, Torzilli G. Parenchymal-Sparing Surgery for the Surgical Treatment of Multiple Colorectal Liver Metastases Is a Safer Approach than Major Hepatectomy Not Impairing Patients' Prognosis: A Bi-Institutional Propensity
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	
対象	
介入	
対照	

＊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	

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	PSH
対照	MH

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		5YOS																								
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	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
Donadon M, et al. (Dig	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	110	65	59	110	58	53			
Memeo R, et al. (HPB	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	-2	0	-1	266	170	64	266	168	63			
Hosokawa I, et al.	OS(prospective)	-2	0	0	0	-1	0	-1	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	242	150	62	1478	931	63			
Lordan JT, et	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	238	83	34.9	238	85	35.5		0.56	
Matsumura M, et al.	OS	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	9	29.4	113	42	37		0.473	
Miise Y, et al. (Ann	prospective database	-1	0	0	-1	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	144	101	70	156	109	70		0.53	
Matsuki R, et al.	prospective database	0	-1	0	-1													23			40					
Lalmahomed ZS, et al.	OS																									
Guzzetti E, et al. (J	prospective database																									
Finch RJB, et al. (Br J	OS																									
Kokudo N, et al. (Am J	OS																									
von Heesen M, et al.	prospective database																									
Sarpel U, et al. (Ann	prospective database																									
Zorzi D, et al. (J	retrospective, multi-																									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	PSH
対照	MH

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		3年DFS																								
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	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
Donadon M, et al. (Dig	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	110	10	9	110	31	28			
Memeo R, et al. (HPB	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	-2	0	-1	266	85	32	266	64	24			
Hosokawa I, et al.	OS(prospective)	-2	0	0	0	-1	0	-1	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	242	84	35	1478	529	36	p	0.54	
Lordan JT, et	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	238	68	28.5	238	59	24.8	p	0.62	
Matsumura M, et al.	OS	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	2	6.8	113	9	7.6		0.597	
Miise Y, et al. (Ann	prospective database	-1	0	0	-1	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	144	62	43	156	67	43		0.97	
Matsuki R, et al.	prospective database	0	-1	0	-1													23			40					
Lalmahomed ZS, et al.	OS																									
Guzzetti E, et al. (J	prospective database																									
Finch RJB, et al. (Br J	OS																									
Kokudo N, et al. (Am J	OS																									
von Heesen M, et al.	prospective database																									
Sarpel U, et al. (Ann	prospective database																									
Zorzi D, et al. (J	retrospective, multi-																									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	PSH
対照	MH

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		合併症(CD-3以上)																								
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	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
Donadon M, et al. (Dig	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	110	12	11	110	11	10			
Memeo R, et al. (HPB	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	+1	0	0	0	-2	0	-1	266	45	16	266	27	10		0.03	
Hosokawa I, et al.	OS(prospective)	-2	0	0	0	-1	0	-1	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	242	24	10	1478	49	3		<0.001	
Lordan JT, et	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	238	22	9.2	238	9	3.8		0.01	
Matsumura M, et al.	OS	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	5	15.6	113	12	10.6		0.44	
Miise Y, et al. (Ann	prospective database	-1	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	144	9	6	156	5	3		0.21	
Matsuki R, et al.	prospective database	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	3	13	40	4	10		0.77	
Lalmahomed ZS, et al.	OS																									
Guzzetti E, et al. (J	prospective database																									
Finch RJB, et al. (Br J	OS																									
Kokudo N, et al. (Am J	OS																									
von Heesen M, et al.	prospective database																									
Sarpel U, et al. (Ann	prospective database																									
Zorzi D, et al. (J	retrospective, multi-																									
																		1055	120	11.4	2401	117	4.87			

コメント(該当するセルに記入)

													下段の論													
													量反応関													

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	PSH
対照	MH

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
5Y-OS	OS	0	0	0	0		0											9	
5Y-DFS	OS	0	0	0	0		0											8	
CD3-合併症	OS	0	0	0	0		0	1055	120	11.37	2401	117	4.87					6	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ		肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？
P	大腸癌肝転移	
I	PSH	
C	MH	
臨床的文脈	PSHはMHと比較して、長期予後に遜色なく、合併症（CD3以上）が有意に少ない。	

O1	
非直接性のまとめ	参考文献では問題なし（PSHと用語が統一されていない古い文献を検討すべきか？要検討）
バイアスリスクのまとめ	そもそも肝実質の切除量が2つの術式で異なる。これをバイアスとすべきか？
非一貫性その他のまとめ	一貫性あり。ほぼすべての論文で合併症低い。
コメント	MHで肝内再発が少ない、PSHで再肝切除率が多い、なども検討すべき？

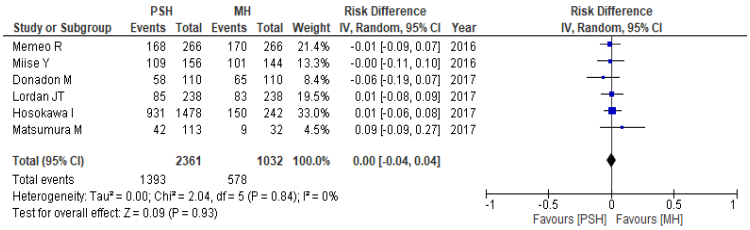
O2	

O3	

【4-9 メタアナリシス】

CQ	肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	PSH	
C	MH		O	5YOS	
研究デザイン	OS	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		

Forest plot



Study or Subgroup	PSH Events	PSH Total	MH Events	MH Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Memeo R	168	266	170	266	21.4%	-0.01 [-0.09, 0.07]	2016
Miise Y	109	156	101	144	13.3%	-0.00 [-0.11, 0.10]	2016
Donadon M	58	110	65	110	8.4%	-0.06 [-0.19, 0.07]	2017
Lordan JT	85	238	83	238	19.5%	0.01 [-0.08, 0.09]	2017
Hosokawa I	931	1478	150	242	33.0%	0.01 [-0.06, 0.08]	2017
Matsumura M	42	113	9	32	4.5%	0.09 [-0.09, 0.27]	2017
Total (95% CI)		**2361**		**1032**	**100.0%**	**0.00 [-0.04, 0.04]**	
Total events	1393		578				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.04, df = 5 (P = 0.84); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.93)

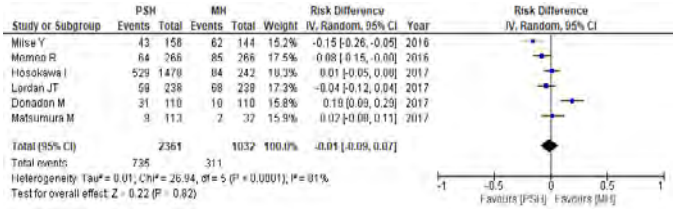
コメント：

Funnel plot

コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	PSH	
C	MH		O	3YDFS	
研究デザイン	OS	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		
Forest plot	 コメント：				
Funnel plot	コメント：				
その他の解析				コメント：	
メタリグレッション					
感度分析					

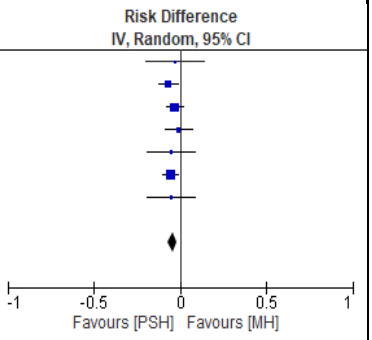
【4-9 メタアナリシス】

CQ	肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	PSH	
C	MH		O	合併症	
研究デザイン	OS	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（ － ） P=		

Forest plot

Study or Subgroup	PSH Events	PSH Total	MH Events	MH Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Matsuki R	4	40	3	23	2.4%	-0.03 [-0.20, 0.14]	2016
Memeo R	27	266	45	266	19.4%	-0.07 [-0.13, -0.01]	2016
Miise Y	5	156	9	144	27.9%	-0.03 [-0.08, 0.02]	2016
Donadon M	11	110	12	110	9.9%	-0.01 [-0.09, 0.07]	2017
Hosokawa I	12	113	5	32	3.4%	-0.05 [-0.19, 0.09]	2017
Lordan JT	9	238	22	238	33.5%	-0.05 [-0.10, -0.01]	2017
Matsumura M	12	113	5	32	3.4%	-0.05 [-0.19, 0.09]	2017
Total (95% CI)		**1036**		**845**	**100.0%**	**-0.04 [-0.07, -0.02]**	
Total events	80		101				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.92, df = 6 (P = 0.93); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.46 (P = 0.0005)



Funnel plot

コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？ Is parenchymal-sparing hepatectomy (PSH) more effective than major hepatectomy (MH) for patients with resectable liver metastasis?

2. 推奨草案

切除可能な肝転移患者に対して、PSHはMHより推奨される。（推奨の強さ●、エビデンスの強さC）

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

PSHでもMHでも患者予後は同等（手術による根治性は変わらない）。一方で、肝不全などの合併症はMHで多い。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	MHでは術後肝不全などの合併症が多く、術後の化学療法も困難となり害となる可能性がある。

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【5-2　推奨の強さの決定投票用紙】

CQ	
推薦文	
推奨 **（いずれかを選択）**	□　行うことを強く推奨する
	□　行うことを弱く推奨する（提案する）
	□　行わないことを弱く推奨する（提案する）
	□　行わないことを強く推奨する

CQ7. 肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomy（PSH）は Major hepatectomy（MH）より推奨されるか？
推奨草案 切除可能な肝転移患者に対して、PSH は腫瘍学的アウトカムを損なうことなく合併症発生率を低減させる可能性があり、MH より推奨される。 （推奨の強さ●、エビデンスの強さ C）

解説

＜この CQ に関する背景＞

大腸癌肝転移の集学的治療において、肝切除は有効な治療である。近年、残肝容量を保ち肝不全のリスクを回避するために、parenchymal-sparing hepatectomy（PSH）が行われる場合が多い。PSH は残肝容量確保の観点からは Major Hepatectomy (MH)と比べて有用であるが、一方で腫瘍からの切除距離は小さくなるため、局所再発や予後がかえって悪くなるのではと危惧されている。そこで本 CQ では、PSH と MH ついてシステマティックレヴューを行い、予後と合併症に関してメタ解析を行った。

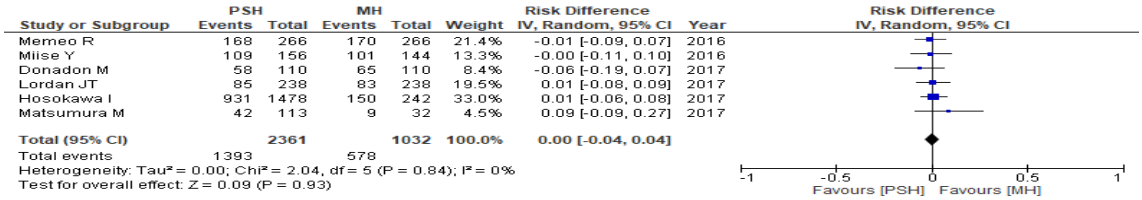
1）　これまでの報告とエビデンスの強さ

(1)　検索：文献検索の結果、ランダム化比較試験なし。2000 年以降に用語が PSH で統一され､MH との直接比較を行ったコホート研究 7 件を採用した。これらのコホート研究は全て結腸・直腸癌の肝転移を対象とする研究であった。

(2)　評価：採用した論文はそれぞれ症例数も多く、エビデンスレベルを低(C)とした。

(3)　統合：5 年生存率、3 年無再発生存率、合併症率について統合解析を行った。結果を以下に示す。

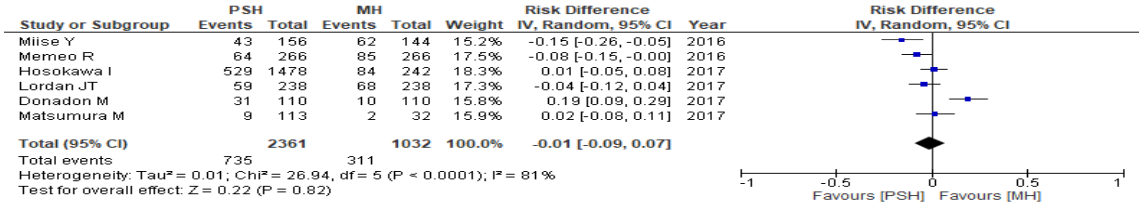
＜5 年生存率＞有意差なし



Study or Subgroup	PSH Events	PSH Total	MH Events	MH Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Memeo R	168	266	170	266	21.4%	-0.01 [-0.09, 0.07]	2016
Miise Y	109	156	101	144	13.3%	-0.00 [-0.11, 0.10]	2016
Donadon M	58	110	65	110	8.4%	-0.06 [-0.19, 0.07]	2017
Lordan JT	85	238	83	238	19.5%	0.01 [-0.08, 0.09]	2017
Hosokawa I	931	1478	150	242	33.0%	0.01 [-0.06, 0.08]	2017
Matsumura M	42	113	9	32	4.5%	0.09 [-0.09, 0.27]	2017
Total (95% CI)		**2361**		**1032**	**100.0%**	**0.00 [-0.04, 0.04]**	
Total events	1393		578				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.04, df = 5 (P = 0.84); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.93)

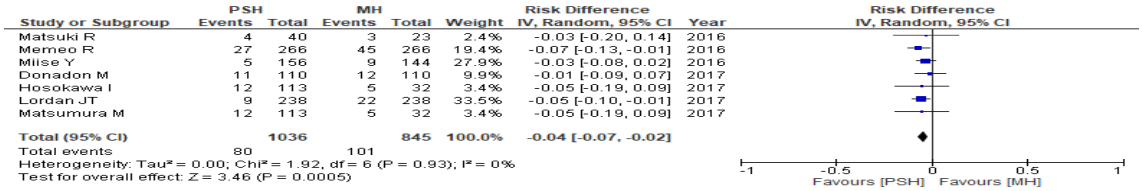
＜3 年無再発生存率＞有意差なし



Study or Subgroup	PSH Events	PSH Total	MH Events	MH Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Miise Y	43	156	62	144	15.2%	-0.15 [-0.26, -0.05]	2016
Memeo R	64	266	85	266	17.5%	-0.08 [-0.15, -0.00]	2016
Hosokawa I	529	1478	84	242	18.3%	0.01 [-0.05, 0.08]	2017
Lordan JT	59	238	68	238	17.3%	-0.04 [-0.12, 0.04]	2017
Donadon M	31	110	10	110	15.8%	0.19 [0.09, 0.29]	2017
Matsumura M	9	113	2	32	15.9%	0.02 [-0.08, 0.11]	2017
Total (95% CI)		**2361**		**1032**	**100.0%**	**-0.01 [-0.09, 0.07]**	
Total events	735		311				

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 26.94, df = 5 (P < 0.0001); I² = 81%
Test for overall effect: Z = 0.22 (P = 0.82)

＜合併症（CD３以上）＞PSH が優れている



Study or Subgroup	PSH Events	PSH Total	MH Events	MH Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Matsuki R	4	40	3	23	2.4%	-0.03 [-0.20, 0.14]	2016
Memeo R	27	266	45	266	19.4%	-0.07 [-0.13, -0.01]	2016
Miise Y	5	156	9	144	27.9%	-0.03 [-0.08, 0.02]	2016
Donadon M	11	110	12	110	9.9%	-0.01 [-0.09, 0.07]	2017
Hosokawa I	12	113	5	32	3.4%	-0.05 [-0.19, 0.09]	2017
Lordan JT	9	238	22	238	33.5%	-0.05 [-0.10, -0.01]	2017
Matsumura M	12	113	5	32	3.4%	-0.05 [-0.19, 0.09]	2017
Total (95% CI)		**1036**		**845**	**100.0%**	**-0.04 [-0.07, -0.02]**	
Total events	80		101				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.92, df = 6 (P = 0.93); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.46 (P = 0.0005)

２）　益と害のバランス

患者の利益として術後合併症の低減が見込まれる。また、PSH を行うことによる不利益として術後再発が考えられるが、切除断端陰性であれば不利益となることはない。

３）　患者の希望

MH により肝切除量が大きくなることを患者は希望しない。しかしながら、腫瘍再発により再肝切除となることはできれば避けたい。これらの観点から、患者の希望はばらつく可能性がある。

４）　医療経済・臨床適用性

どちらの治療も日本では保険適応内であり、それぞれの保険診療点数は PSH（肝部分切除）39,040 点、MH（２区域切除）76,210 点である（平成 30 年度診療報酬）。

５）　中間報告会での審議

・PSH は MH よりも優れていると考えるが、PSH が困難な際は MH がやむを得ない時もある。どのような状況で PSH が困難なのかを明らかにすることが今後の課題と考える。

・肝切除後の再発に対し再肝切除を行うことを考慮すると、患者にとって有益な術式は PSH であり、可能なら PSH を行うべき。腹腔鏡下肝切除の現在の時代において、多発肝転移例など状況によって腹腔鏡下 MH は腹腔鏡下 PSH よりも容易である場合がある。

６）　推奨度決定会議で議論された内容

●●

参考文献

1. Donadon M, Cescon M, Cucchetti A, Cimino M, Costa G, Pesi B, Ercolani G, Pinna AD, Torzilli G. Parenchymal-Sparing Surgery for the Surgical Treatment of Multiple Colorectal Liver Metastases Is a Safer Approach than Major Hepatectomy Not Impairing Patients' Prognosis: A Bi-Institutional Propensity Score-Matched Analysis. Dig Surg. 2018;35(4):342-349. doi: 10.1159/000479336. PMID: 29032372
2. Memeo R, de Blasi V, Adam R, Goéré D, Azoulay D, Ayav A, Gregoire E, Kianmanesh R, Navarro F, Sa Cunha A, Pessaux P; French Colorectal Liver Metastases Working Group, Association Française de Chirurgie (AFC). Parenchymal-sparing hepatectomies (PSH) for bilobar colorectal liver metastases are associated with a lower morbidity and similar oncological results: a propensity score matching analysis. HPB (Oxford). 2016 Sep;18(9):781-90. doi: 10.1016/j.hpb.2016.06.004. PMID: 27593596
3. Lordan JT, Roberts JK, Hodson J, Isaac J, Muiesan P, Mirza DF, Marudanayagam R, Sutcliffe RP. Case-controlled study comparing peri-operative and cancer-related outcomes after major hepatectomy and parenchymal sparing hepatectomy for metastatic colorectal cancer. HPB (Oxford). 2017 Aug;19(8):688-694. doi: 10.1016/j.hpb.2017.04.007. PMID: 28495437
4. Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey JN, Conrad C. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival. Ann Surg. 2016 Jan;263(1):146-52. doi: 10.1097/SLA.0000000000001194. PMID: 25775068
5. Hosokawa I, Allard MA, Mirza DF, Kaiser G, Barroso E, Lapointe R, Laurent C, Ferrero A, Miyazaki M, Adam R. Outcomes of parenchyma-preserving hepatectomy and right hepatectomy for solitary small colorectal liver metastasis: A LiverMetSurvey study. Surgery. 2017 Aug;162(2):223-232. doi: 10.1016/j.surg.2017.02.012. PMID: 28434557
6. Matsumura M, Mise Y, Saiura A, Inoue Y, Ishizawa T, Ichida H, Matsuki R, Tanaka M, Takeda Y, Takahashi Y. Parenchymal-Sparing Hepatectomy Does Not Increase Intrahepatic Recurrence in Patients with Advanced Colorectal Liver Metastases. Ann Surg Oncol. 2016 Oct;23(11):3718-3726. doi: 10.1245/s10434-016-5278-0. PMID: 27207097
7. Matsuki R, Mise Y, Saiura A, Inoue Y, Ishizawa T, Takahashi Y. Parenchymal-sparing hepatectomy for deep-placed colorectal liver metastases. Surgery. 2016 Nov;160(5):1256-1263. doi: 10.1016/j.surg.2016.06.041. PMID: 27521044

【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）
「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する。

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	同時性大腸癌肝転移
地理的要件	特になし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I (Interventions):simultaneous surgery　　C (Comparisons, Controls):staged surgery

O（Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	OS	益	9 点	○
O2	DFS	益	8 点	○
O3	合併症率	害	7 点	○
O4	肝不全	害	9 点	
O5	輸血	害	5 点	
O6	在院日数	害	5 点	○
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

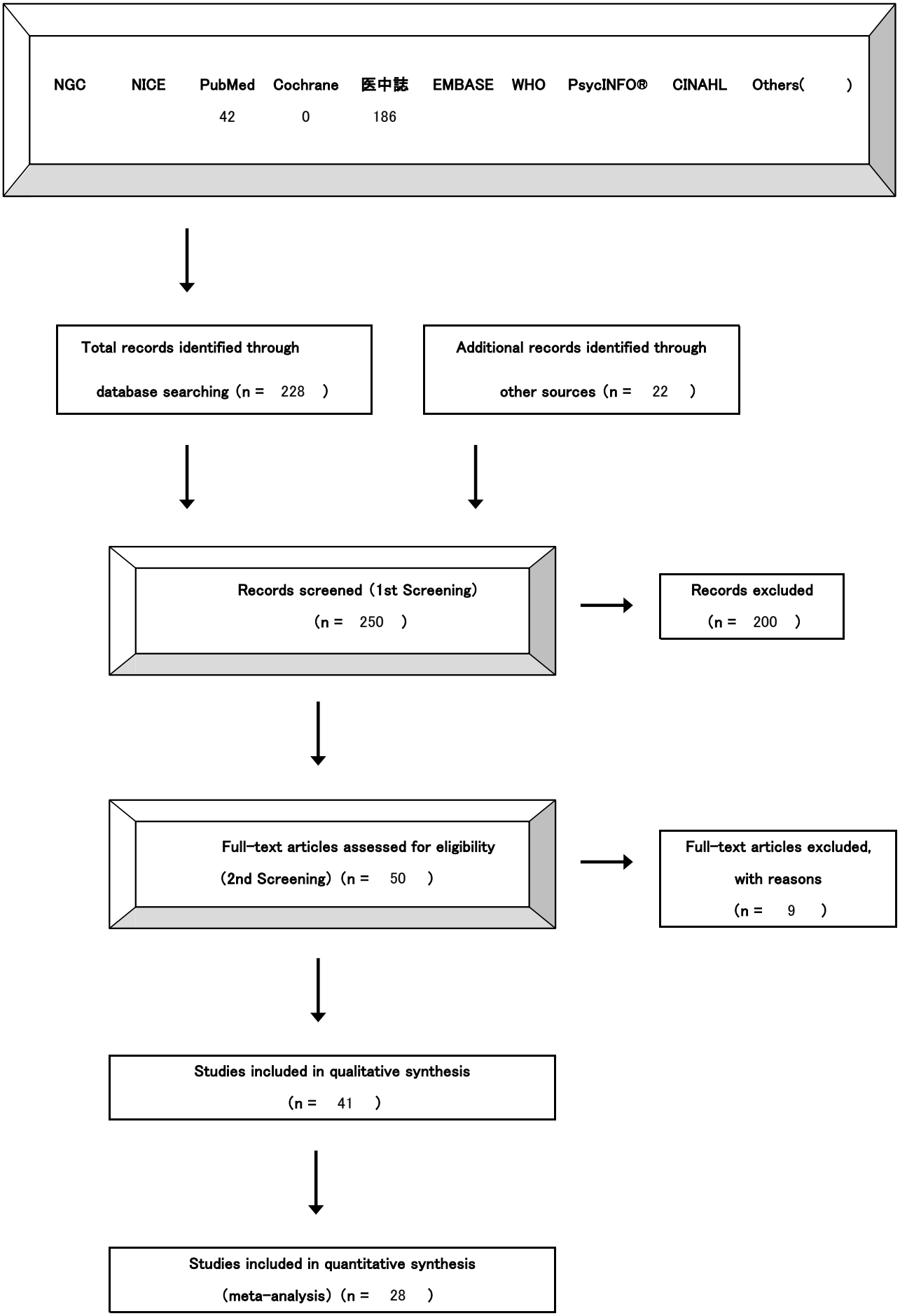
作成したCQ
同時性大腸癌肝転移に対する原発巣と肝転移巣の同時手術は推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	CQ9
CQ	同時性大腸癌肝転移に対する原発巣と肝転移巣の同時手術は推奨されるか？
データベース	PubMED, 医中誌, Cochrane
日付	2018/09/21
検索者	山口

#	検索式	文献数
Cochrane	"Liver "Liver metastasis" AND (simultaneous OR synchronous OR	0
医中誌	((((((肝臓腫瘍/TH or 肝臓腫瘍/AL)) and (SH=転移性))) and (SH=外科的療法)) and (同時/ti or 段階/ti)) and (DT=1996:2018 and	186
PubMED	("liver neoplasms/secondary"[majr] AND (simultaneous[tiab] OR synchronous[tiab])) AND staged[tiab] AND surgery[sh] Filters:	42

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol 2018)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=28)	Staged(n=127)	Adjuvantまでの日数に差なし。在		simultaneousはadjuvantまでの日数の独立因子ではなかった。
Vallance, et al. (Colorectal Dis 2018)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=259)	Staged(n=1571), liver-first270,	OSに差なし。		liver-firstもしくはsimultaneousの割合は後期で増えていた。
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=31)	Staged(n=76)	DFS, OSに有意差なし。		Stagedが望ましい。
Alexandrescu, et al. (Chirurgia 2017)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=234)	Staged(n=66)	morbidity, mortality, OSに差な		simultaneousでは、直腸が多く、リンパ節転移が少なく、biloberが少なく、
Abelson, et al. (J Gastrointest Surg 2017)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=1088)	Staged(n=342), Liver-first33,	major morbidityや縫合不全に		
Silberhumer, et al. (Surgery 2016)	Cohort	Synchronous CRLM and primary	Simultaneous(n=320)	Staged(n=109)	OS,DFSに有意差なし		原発の分布に差はないが、StagedでややCRLMサイズが大きく、Fong
Fukami, et al. (Surg Today 2016)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=41)	Staged(n=22)	在院日数はsimultaneousで短く、OS		
Patrono, et al. (G Chir 2014)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=46)	Staged(n=60)	肝不全率に差なし。majorに限っ		術前Bilと輸血量が肝不全の独立因子であった。
She, et al. (ANZ J Surg 2014)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=28)	Staged(n=88)	morbidityとmortalityに差なし。在		
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=329)	Stage(n=675)	合併症、90日以内死亡率、OSに有		Major resection more common in Staged. 合併症は全部で197(20%).
Abbott, et al. (J Am Coll Surg 2012)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=60)	Staged(n=84)	OSと合併症率に有意差を認めな		コストも17%軽減する。
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg 2010)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=43)	Staged(n=99, classic72, reverse27)	mortality(5, 3, 0% NS), morbidity(4		OSの独立因子はサイズ>3cm, morbidityであった。
van der Pool, et al. (Br J Surg 2010)	Cohort	Synchronous CRLM in rectal	Simultaneous(n=8)	Staged(n=49), liver-first20,	在院日数はsimultaneousで短かっ		

Luo, et al. (J Gastrointest Surg 2010)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=129)	Staged(n=276)	mortalityとmorbidityに有意差な		simultaneousでは合計手術時間が短く、在院日数が少なく、出血量も
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol 2010)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=32)	Staged(n=32)	合併症、OS・DFSに差なし。在		PSM後データ。
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2009)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=70)	Staged(n=160)	合併症率に有意差なし。合併症		CRLMのサイズ、個数、majorの割合に両群間に有意差なし。
de Haas, et al. (Br J Surg 2010)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=55)	Staged(n=173)	mortalityは同等で、morbidityは		simultaneousはPFSの独立因子であった。
Vassiliou, et al. (World J Gastroenterol	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=25)	Staged(n=78)	輸血と合併症と在院日数はstaged		mortalityなし。
Yan, et al. (World J Surg 2007)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=73)	Staged(n=30)	OS, DFS, morbidityに有意差な		simultaneousはpoor・bilobar・4個以上・4cm以上が多く、在院日数は
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol 2007)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=135)	Staged(n=475)	simultaneousでは在院日数が短		simultaneousでは肝転移は少なく、小さく、majorが少なかった。
Thelen, et al. (Int J Colorectal Dis 2007)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=40)	Staged(n=179)	morbidityに差はなかったが、		simultaneousでは結腸手術が多く、肝切除量も小さかった。
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol 2007)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=70)	Staged(n=57)	OSに差なし。		T4, CRLM隣接浸潤, 3個以上は予後不良であり、NACが望まれる。
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol 2007)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=57)	Staged(n=62)	OSに差なし。		
Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=142)	Staged(n=45)	mortalityなし。術式で予後に差な		Simultaneousではリンパ節転移4個以上と肝転移多発が予後の独立因
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=39)	Staged(n=37)	OSとDFSに有意差なし		Stagedの方が、腫瘍はmassive。1区域以上の切除や高齢、por/muc
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=35)	Staged(n=62)	morbidity、mortalityとOSに有意		輸血や手術時間、在院日数に差なし。原発巣の部位や肝切除量は
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2003)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=134)	Staged(n=106)	合併症はsimultaneousで少なく、		Simultaneousでは、右側系・小さく・腫瘍個数も少なく・肝切除も小さ
Silberhumer, et al. (Am J Surg 2015)	Cohort	Synchronous CRLM in rectal	Simultaneous(n=145)	Stage(n=53)	合併症率に有意差なし.死亡率も共		在院日数はsimultaneousで短かった。2016の報告と同一
McKenzie, et al. (Int J Colorectal Dis 2014)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=334)	colorectal(n=1641) or hepatectom	combinedでは合併症、再開腹率、		combinedは全身状態が悪かったことがリスクを高めている。
Hamed, et al. (HPB 2013)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=314)	colorectal(n=19925) or hepatectom	simulataneousはmorbidityは		同時性同士の比較ではない。

Yoshioka, et al. (Surgery 2014)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=127)	Staged(n=23)比較なし	mortalityなし、severe morbidity18.		
Boostrom, et al. (J Gastrointest Surg 2011)	Cohort	Synchronous CRLM of rectal	Simultaneous(n=45)		no mortality, 26complicat		
Yoshidome, et al. (J Gastrointest Surg 2008)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=116)	Staged(n=21)	Hepatic disease-free		
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol 2019)	Cohort	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=26)	Staged(n=27)	コストはいずれもsimultaneou		
Nakajima, et al. (J Gastrointest Surg 2013)	Cohort	Synchronous CRLM	Predicted operation time	Simultaneous(1992-2004, n=86)	morbidity, 在院日数、縫合不全は		
Ono, et al. (Dig Surg 2017)	Cohort, Single arm	Synchronous CRLM	Simultaneous(n=115)		Major hepatectomyと直腸手		Majorと直腸ではStagedを推奨
Gavriilidis, et al. (HPB 2017)	meta-analysis				効果と安全性に差なし。delayed		
Feng, et al. (PLoS ONE 2014)	meta-analysis				morbidity, mortality, OS, DFS全		4個以上の腫瘍では、有意差を認めないが、4個未満ではstagedでやや
Yin, et al. (Hepatology 2013)	mata-analysis				OS, RFSに有意差なし。合併症		選択基準が必要である。
Slesser, et al. (Tech Coloproctol 2013)	Review				Earlyとextent liverもしくは		
Heng, et al. (Int J Colorectal Dis 2010)	meta-analysis				手術時間と出血量に差なし。		

【4-4　引用文献リスト】

採用論文	2003年以降の結腸直腸癌の同時性肝転移に対する同時切除と段階的切除を比較した論文	両者を比較したコホート研究の論文を採用した。単アームの文献でも同時切除の合併症予測因子の報告などの有用な論文を採用した。
不採用論文	2002年以前の古い論文	腹腔鏡を用いた同時切除の文献は、本検討においては除外した
その他の引用論文	システマティックレビュー論文、メタアナリシス論文	2013年以降のシステマティックレビュー論文、メタアナリシス論文を採用した。

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	5Y-OS

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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127	65	51.3	28	15	54.4			
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1571			259					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	52	67.9	31	22	70.7			
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66	15	22.5	234	70	30			
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342			1088					
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109	42	38.9	320	123	38.5			
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	0	0	41	23	56.5			
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	20	33	46	16	34			

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	49	55.2	28	0	0			
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	675	297	44	329	138	42			
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84			60					
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99	46	46.5	43	24	55			
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49	21	42.9	8	6	73			
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276			129					
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	8	24	32	7	21			
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160			70					
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	173			55					
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78	24	31	25	7	28			
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	11	37	73	26	36			
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	475			135					
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179	70	39	40	21	53			
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57	18	32	70	22	30.8			
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	16	25	57	18	32			

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45			142					
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	17	47	39	21	53			
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	14	22	35	7	21			
Martin, et al. (J Am Coll Surg [illegible])	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106			134					

コメント（該当するセルに記入）

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		3Y-OS																								
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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127			28					
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1571			259					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	55	71.9	31	24	76.1			
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66	33	49.6	234	120	51.3			
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342			1088					
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109			320					
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	15	66.8	41	27	65.6			
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	34	56	46	25	55			

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	61	68.8	28	8	30			
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	675			329					
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84			60					
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99	63	63.6	43	28	65			
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49			8					
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276			129					
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32			32					
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160	112	70.3	70	52	74			
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	173	122	70.3	55	41	74			
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78	34	44	25	10	40			
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	16	53	73	36	49			
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	475			135					
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179			40					
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57	31	54.6	70	31	44.7			
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	35	57	57	34	59			

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45			142					
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	17	47	39	27	68			
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	28	45	35	16	45			
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106			134					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	5Y-DFS

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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127	41	32.1	28	4	15.7			
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1571			259					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	18	24	31	5	16.4			
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66			234					
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342			1088					
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109	26	24.3	320	81	25.3			
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22			41					
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60			46					

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	25	28.3	28	0	0			
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	675			329					
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84			60					
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99			43					
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49			8					
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276			129					
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32			32					
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160			70					
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	173			55					
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78			25					
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	4	14	73	10	14			
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	475			135					
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179			40					
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57			70					
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62			57					

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45			142					
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	10	28	39	6	16			
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62			35					
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106			134					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	3Y-DFS

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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127			28					
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1571			259					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	22	28.8	31	6	20.5			
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66			234					
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342			1088					
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109			320					
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22			41					
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60			46					

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	25	28.3	28	3	11.1			
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	675			329					
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84			60					
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99			43					
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49			8					
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276			129					
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32			32					
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160			70					
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	173	45	26.1	55	4	8			
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78			25					
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	8	26	73	28	38			
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	475			135					
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179			40					
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57			70					
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62			57					

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45			142					
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	13	35	39	8	20			
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62			35					
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106			134					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	Major hepatectomy

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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127	101	79.5	28	15	53.6			
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1571	662	42.1	259	40	15.4			
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	18	23.7	31	2	6.5			
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66	20		234	31				
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	106	31	1088	153	14.1			
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109	79	72.5	320	107	33.4			
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	7	31.8	41	9	22			
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	42	70	46	22	47.8			

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	54	61.4	28	12	42.9			
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	675	260	38.5	329	78	23.7			
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84	63	75	60	20	33.3			
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99	72		43	15	35			
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49			8					
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276	133		129	44				
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	16		32	16				
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160	64	40	70	33	47			
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	173			55					
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78	23	25	25	7	29			
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			73					
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	70	51	72.9	135	36	26.7			
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179	142		40	15				
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57	32	56.1	70	24	34.3			
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62			57					

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45	17		142	16				
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	25		39	5				
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	35	56	35	11	31			
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106	76	72	134	45	34			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	R0 rate

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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127	116	91.3	28	24	85.7			
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1571			259					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76			31					
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66	64	96.97	234	225	96.15			
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342			1088					
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109	102	72.5	320	261	81.56			
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	20	90.9	41	39	95.1			
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	45	75	46	37	80.5			

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88			28					
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	675	473	70.07	329	259	78.72			
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84			60					
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99	95	95.96	43	40	93.02			
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49			8					
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276			129					
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32			32					
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160			70					
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	173			55					
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78			25					
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			73					
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	70			135					
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179			40					
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57			70					
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	42	67.74	57	51	89.47			

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45			142					
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37			39					
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62			35					
Martin, et al. (J Am Coll Surg [illegible])	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106			134					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	Transfusion rate

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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127	19		28	3				
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1571			259					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	19		31	6				
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66	11		234	46				
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342			1088					
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109			320					
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22			41					
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	36		46	30				

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	15		28	8				
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	675			329					
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84	26		60	12				
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99	11		43	7				
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49			8					
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276			129					
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32			32					
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160	72		70	35				
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	173			55					
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78			25					
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			73					
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	70	28		135	72				
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179	38		40	14				
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57			70					
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62			57					

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45			142					
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37			39					
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	35		35	17				
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106			134					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	Intraoperative blodd loss

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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127	1041	741.1	28	952	1145			
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1571			259					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76			31					
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66	308.3	178.2	234	557.5	731.7			
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342			1088					
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109			320					
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	428	301	41	476	445			
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60			46					

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88			28					
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	675			329					
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84			60					
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99			43					
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49			8					
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276			129					
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32			32					
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160			70					
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	173			55					
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78			25					
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			73					
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	70			135					
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179			40					
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57			70					
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62			57					

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45			142					
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	1719	1077	39	1460	1057			
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62			35					
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106			134					

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	合併症(C-D≥3)

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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127	20	15.7	28	8	28.6			
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1571			259					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	17	22.4	31	9	29			
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66	21	31.8	234	96	41			
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	39	11.5	1088	95	8.8			
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109			320					
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	2	9.1	41	3	7.3			
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	12	20	46	11	23.9			

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88			28					
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	675	74	11	329	39	11.8			
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84			60					
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99	14		43	8	19			
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49			8					
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276	122	44.2	129	66	51.2			
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	0		32	1				
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160	23	14.38	70	21	30			
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	173			55					
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78			25					
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			73					
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	70	11		135	27				
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179			40					
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57			70					
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62			57					

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45			142					
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	6	16	39	11	28			
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62			35					
Martin, et al. (J Am Coll Surg [illegible])	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106	30	28.3	134	28	20.9			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	Mortality

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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127	0		28	1				
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1571			259					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	0		31	0				
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66			234					
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342			1088					
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109			320					
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	0		41	0				
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	0		46	1				

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	1		28	2				
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	675	21		329	9				
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84	1		60	2				
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99			43					
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49	0		8	0				
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276	6		129	2				
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	0		32	0				
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160	3		70	2				
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	173	0		55	0				
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78			25					
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0		73	0				
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	70	0		135	4				
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179	2		40	4				
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57	0		71	1				
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	3		57	2				

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45			142					
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	0		39	0				
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	0		35	0				
Martin, et al. (J Am Coll Surg [illegible])	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106	3		134	3				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	在院日数

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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127	17.5		28	12.1				
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1571			259					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	76	13		31	19				
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66	19	7.4	234	15	8.6			
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	13		1088	8				
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	109	20	9	320	11	8			
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	32	11	41	21	9			
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60			46					

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88	11.5		28	18				
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	675			329					
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	84	14		60	8				
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	99			43					
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49			8					
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276	14		129	8				
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	20		32	12				
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	160	18		70	10				
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	173			55					
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	78	20	8	25	12	6			
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	15		73	7				
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	70	14		135	9				
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179			40					
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	57			70					
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	15		57	18				

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	45			142					
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	23.1	10.3	39	25.6	10.4			
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	16	7	35	17	9			
Martin, et al. (J Am Coll Surg [illegible])	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	106	18		134	10				

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	3Y-OS

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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol 2016)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Vallance, et al. (Colorectal Dis 2016)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	198			198			HR	0.92	0.80-1.06
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Alexandrescu, et al. (Chirurgia 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Abelson, et al. (J Gastrointest Surg 2016)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Silberhumer, et al. (Surgery 2016)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Fukami, et al. (Surg Today 2016)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32		24	32		21			5Y OS
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26	20	76	26	17	67			3Y
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Martin, et al. (J Am Coll Surg [illegible])	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		3Y-OS																								
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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	198			198					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	10M		32	14M				median DFS
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26	12	46	26	21	81			3Y recurrence
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Martin, et al. (J Am Coll Surg [illegible])	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		3Y-OS																								
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	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	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
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Vallance, et al. (Colorectal	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	198			198					
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Alexandrescu, et al. (Chirurgia	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Abelson, et al. (J Gastrointes	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Silberhumer, et al. (Surgery	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Fukami, et al. (Surg Today	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Patrono, et al. (G Chir 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									

She, et al. (ANZ J Surg 2014)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Abbott, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
van der Pool, et al. (Br J Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Luo, et al. (J Gastrointes	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	0		32	1				
Martin, et al. (J Am Coll Surg	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
de Haas, et al. (HPB 2008)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26			26					
Vassiliou, et al. (World J Gastroenter	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Yan, et al. (World J Surg 2007)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Thelen, et al. (Int J Colorectal	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									

Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Martin, et al. (J Am Coll Surg [illegible])	コホート研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	
対象	Synchronous CRLM
介入	Simultaneous surgery
対照	Staged surgery

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
5Y-OS	Cohort	-1	0	0	0	0	0	1908	785	41.14	1479	566	38.27	Risk differ	0.03	[-0.07, 0.14]	弱(C)	9	
3Y-OS	Cohort	-1	0	0	0	0	0	1070	656	61.31	847	481	56.79	Risk differ	-0.01	[-0.07, 0.06]	弱(C)	8	
5Y-DFS	Cohort	-1	0	0	0	0	0	467	124	26.55	519	106	20.42	Risk differ	-0.11	[-0.22, 0.00]	弱(C)	8	
3Y-DFS	Cohort	-1	0	0	0	0	0	404	113	27.97	226	49	21.68	Risk differ	-0.11	[-0.21, -0.01]	弱(C)	7	
Major hepatectomy rate	Cohort	-1	0	0	0	0	0	3048	1463	48	3297	742	22.51	Odds ratio	0.38	0.33, 0.43	弱(C)	5	
R0 rate	Cohort	-1	0	0	0	0	0	1220	957	78.44	1098	936	85.25	Risk ratio	1.02	0.94, 1.10	弱(C)	4	
Transfusion rate	Cohort	-1	0	0	0	0	0	1006	326	32.41	757	264	34.87	Risk differ	0.03	[-0.02, 0.08]	弱(C)	3	
Intraoperative blood loss	Cohort	-1	0	0	0	0	0	252			342			Mean differ	-11.4	[-41.44, 18.60]	弱(C)	3	
Morbidity rate	Cohort	-1	0	0	0	0	0	2148	391	18.2	2379	423	17.78	Risk differ	0.03	[-0.00, 0.06]	弱(C)	6	
Mortality rate	Cohort	-1	0	0	0	0	0	2425	40	1.649	1441	33	2.29	Odds ratio	1.64	0.91, 2.94	弱(C)	7	
在院日数	Cohort	-1	0	0	0	0	0	374			694			Mean differ	-5.74	[-6.87, -4.61]	弱(C)	5	

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	9	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する
P	Synchronous CRLM	
I	Simultaneous surgery	
C	Staged surgery	
臨床的文脈		大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する。

O1	3, 5Y-OSに関して、両群間に有意差は認めなかった。
非直接性のまとめ	RCTは存在しなかった。
バイアスリスクのまとめ	肝転移の分布や個数などに群間差があり、術式にも差があることからバイアスは存在する。
非一貫性その他のまとめ	結果は概ね同様であり、長期生存・合併症に有意差は認めず、在院日数は同時切除で短いという報告が多かった。
コメント	長期生存および合併症発生率を損なうことなく、同時切除が可能という報告が多かった。しかし、背景因子にバイアスが存在するため、症例選択が重要である。

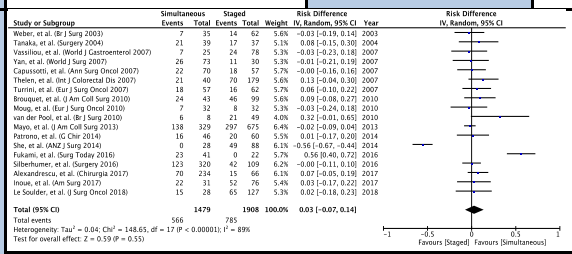
O2	3, 5Y-DFS共に二期的切除でよかった。

O3	Clavien-Dindo分類3以上の合併症発生率に有意差は認めなかった。

【4-9 メタアナリシス】

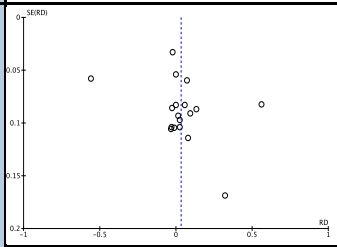
CQ	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する				
P	Synchronous CRLM		I	Simultaneous surgery	
C	Staged surgery		O	5Y-OS	
研究デザイン	Cohort	文献数	18	コード	
モデル	Random effect	方法	Inverse variance		
効果指標	Risk difference	統合値	0.03 (−0.07 − 0.14) P= <0.00001		

Forest plot



コメント：

Funnel plot



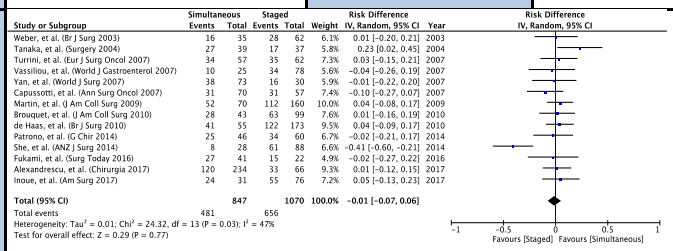
コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する				
P	Synchronous CRLM			I	Simultaneous surgery
C	Staged surgery			O	3Y-OS
研究デザイン	Cohort	文献数	14	コード	
モデル	Random effect	方法	Inverse variance		
効果指標	Risk difference	統合値	−0.01 (−0.07 − 0.06) P= 0.03		

Forest plot

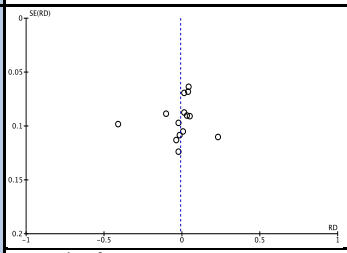


Study or Subgroup	Simultaneous Events	Simultaneous Total	Staged Events	Staged Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	16	35	28	62	6.1%	0.01 [−0.20, 0.21]	2003
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	27	39	17	37	5.8%	0.23 [0.02, 0.45]	2004
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol 2007)	34	57	35	62	7.3%	0.03 [−0.15, 0.21]	2007
Vassiliou, et al. (World J Gastroenterol 2007)	10	25	34	78	5.6%	−0.04 [−0.26, 0.19]	2007
Yan, et al. (World J Surg 2007)	38	73	16	30	5.9%	−0.01 [−0.22, 0.20]	2007
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol 2007)	31	70	31	57	7.4%	−0.10 [−0.27, 0.07]	2007
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2009)	52	70	112	160	10.0%	0.04 [−0.08, 0.17]	2009
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg 2010)	28	43	63	99	7.6%	0.01 [−0.16, 0.19]	2010
de Haas, et al. (Br J Surg 2010)	41	55	122	173	9.5%	0.04 [−0.09, 0.17]	2010
Patrono, et al. (G Chir 2014)	25	46	34	60	6.7%	−0.02 [−0.21, 0.17]	2014
She, et al. (ANZ J Surg 2014)	8	28	61	88	6.6%	−0.41 [−0.60, −0.21]	2014
Fukami, et al. (Surg Today 2016)	27	41	15	22	4.9%	−0.02 [−0.27, 0.22]	2016
Alexandrescu, et al. (Chirurgia 2017)	120	234	33	66	9.3%	0.01 [−0.12, 0.15]	2017
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	24	31	55	76	7.2%	0.05 [−0.13, 0.23]	2017
Total (95% CI)		**847**		**1070**	**100.0%**	**−0.01 [−0.07, 0.06]**	
Total events	481		656				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.01$; $Chi^2 = 24.32$, df = 13 (P = 0.03); $I^2 = 47\%$
Test for overall effect: Z = 0.29 (P = 0.77)

コメント：

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

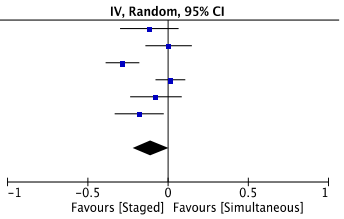
【4-9 メタアナリシス】

CQ	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する				
P	Synchronous CRLM		I	Simultaneous surgery	
C	Staged surgery		O	5Y-DFS	
研究デザイン	Cohort	文献数	6	コード	
モデル	Random effect	方法	Inverse variance		
効果指標	Risk difference	統合値	−0.11 (−0.22 − 0.00) P= 0.0009		

Forest plot

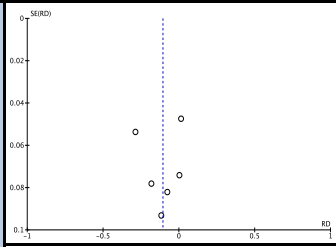
Study or Subgroup	Simultaneous Events	Simultaneous Total	Staged Events	Staged Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	6	39	10	37	14.1%	−0.12 [−0.30, 0.07]	2004
Yan, et al. (World J Surg 2007)	10	73	4	30	16.4%	0.00 [−0.14, 0.15]	2007
She, et al. (ANZ J Surg 2014)	0	28	25	88	18.8%	−0.28 [−0.39, −0.18]	2014
Silberhumer, et al. (Surgery 2016)	81	320	26	109	19.5%	0.01 [−0.08, 0.11]	2016
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	5	31	18	76	15.4%	−0.08 [−0.24, 0.09]	2017
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol 2018)	4	28	41	127	15.8%	−0.18 [−0.33, −0.03]	2018
Total (95% CI)		**519**		**467**	**100.0%**	**−0.11 [−0.22, 0.00]**	
Total events	106		124				

Heterogeneity: Tau^2 = 0.01; Chi^2 = 20.69, df = 5 (P = 0.0009); I^2 = 76%
Test for overall effect: Z = 1.88 (P = 0.06)



コメント:

Funnel plot



コメント:

その他の解析		コメント:
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

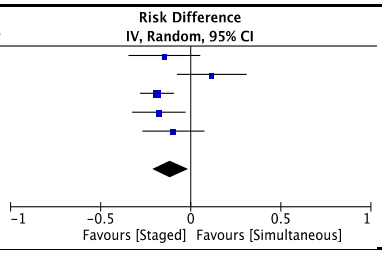
CQ	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する				
P	Synchronous CRLM		I	Simultaneous surgery	
C	Staged surgery		O	3Y-DFS	
研究デザイン	Cohort	文献数	5	コード	
モデル	Random effect	方法	Inverse variance		
効果指標	Risk difference	統合値	−0.11 (−0.21 − −0.01) P= 0.08		

Forest plot

Study or Subgroup	Simultaneous Events	Simultaneous Total	Staged Events	Staged Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	8	39	13	37	15.3%	−0.15 [−0.35, 0.05]	2004
Yan, et al. (World J Surg 2007)	28	73	8	30	15.9%	0.12 [−0.08, 0.31]	2007
de Haas, et al. (Br J Surg 2010)	4	55	45	173	29.5%	−0.19 [−0.28, −0.09]	2010
She, et al. (ANZ J Surg 2014)	3	28	25	88	21.2%	−0.18 [−0.33, −0.03]	2014
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	6	31	22	76	18.2%	−0.10 [−0.27, 0.08]	2017
Total (95% CI)		**226**		**404**	**100.0%**	**−0.11 [−0.21, −0.01]**	
Total events	49		113				

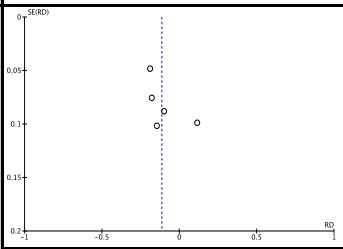
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.01$; $Chi^2 = 8.19$, df = 4 (P = 0.08); $I^2 = 51\%$

Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02)



コメント:

Funnel plot



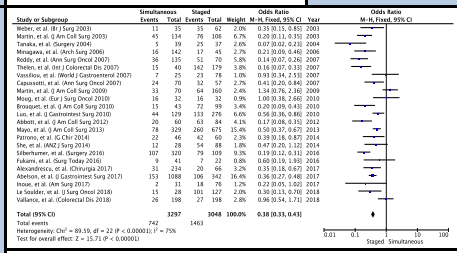
コメント:

その他の解析		コメント:
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する				
P	Synchronous CRLM		I	Simultaneous surgery	
C	Staged surgery		O	Major hepatectomy rate	
研究デザイン	Cohort	文献数	23	コード	
モデル	Fixed model	方法	Mantel-Haenszel		
効果指標	Odds ratio	統合値	0.38 (0.33 − 0.43) P= <0.00001		

Forest plot

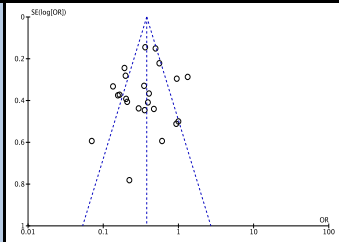


Study or Subgroup	Simultaneous Events	Simultaneous Total	Staged Events	Staged Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	11	35	35	62	2.0%	0.35 [0.15, 0.85]	2003
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2003)	45	134	76	106	6.7%	0.20 [0.11, 0.35]	2003
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	5	39	25	37	2.6%	0.07 [0.02, 0.23]	2004
Minagawa, et al. (Arch Surg 2006)	16	142	17	45	2.7%	0.23 [0.09, 0.46]	2006
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol 2007)	36	135	51	70	5.8%	0.14 [0.07, 0.26]	2007
Thelen, et al. (Int J Colorectal Dis 2007)	15	40	142	179	3.8%	0.18 [0.07, 0.33]	2007
Vassiliou, et al. (World J Gastroenterol 2007)	7	25	23	78	1.0%	0.93 [0.34, 2.53]	2007
Capussotti, et al. (Ann Surg Oncol 2007)	24	70	32	57	2.7%	0.41 [0.20, 0.84]	2007
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2009)	33	70	64	160	2.4%	1.34 [0.76, 2.36]	2009
Misug, et al. (Eur J Surg Oncol 2010)	16	32	16	32	0.9%	1.00 [0.36, 2.66]	2010
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg 2010)	15	43	72	99	3.4%	0.20 [0.09, 0.43]	2010
Luo, et al. (J Gastrointest Surg 2010)	44	129	133	276	6.6%	0.58 [0.36, 0.86]	2010
Abbott, et al. (J Am Coll Surg 2012)	20	60	63	84	4.1%	0.17 [0.08, 0.35]	2012
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	78	329	260	675	15.4%	0.50 [0.37, 0.67]	2013
Pizzoni, et al. (G Chir 2014)	22	46	42	60	2.3%	0.39 [0.16, 0.87]	2014
She, et al. (ANZ J Surg 2014)	12	28	54	88	1.8%	0.47 [0.20, 1.12]	2014
Silberhumer, et al. (Surgery 2016)	107	320	79	109	9.3%	0.19 [0.12, 0.31]	2016
Fukami, et al. (Surg Today 2016)	9	41	7	22	0.8%	0.60 [0.19, 1.93]	2016
Alexandrescu, et al. (Chirurgia 2017)	31	234	20	66	3.2%	0.33 [0.18, 0.67]	2017
Abelson, et al. (J Gastrointest Surg 2017)	153	1088	106	342	16.4%	0.36 [0.27, 0.48]	2017
Inoue, et al. (Ann Surg 2017)	2	31	18	76	1.2%	0.22 [0.05, 1.02]	2017
Le Saudec, et al. (J Surg Oncol 2018)	15	28	101	127	2.0%	0.30 [0.13, 0.70]	2018
Vallance, et al. (Colorectal Dis 2018)	26	198	27	198	2.8%	0.96 [0.54, 1.71]	2018
Total (95% CI)		**3297**		**3048**	**100.0%**	**0.38 [0.33, 0.43]**	
Total events	742		1463				

Heterogeneity: $Chi^2 = 89.59$, $df = 22$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 75\%$
Test for overall effect: $Z = 15.71$ ($P < 0.00001$)

コメント：

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

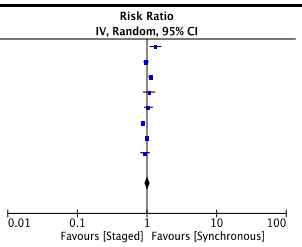
【4-9 メタアナリシス】

CQ	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する				
P	Synchronous CRLM			I	Simultaneous surgery
C	Staged surgery			O	R0 rate
研究デザイン	Cohort	文献数	8	コード	
モデル	Random effect	方法		Inverse variance	
効果指標	Risk ratio	統合値		1.02 (0.94 – 1.10) P= <0.00001	

Forest plot

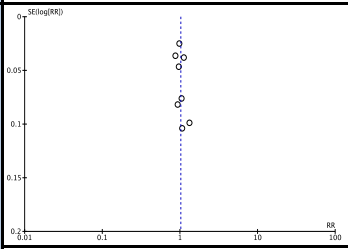
Study or Subgroup	Simultaneous Events	Simultaneous Total	Staged Events	Staged Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Turrini, et al. (Eur J Surg Oncol 2007)	51	57	42	62	8.5%	1.32 [1.09, 1.60]	2007
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg 2010)	40	43	95	99	14.5%	0.97 [0.88, 1.06]	2010
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	259	329	473	675	15.5%	1.12 [1.04, 1.21]	2013
Patrono, et al. (G Chir 2014)	37	46	45	60	8.0%	1.07 [0.87, 1.32]	2014
Fukami, et al. (Surg Today 2016)	39	41	20	22	10.8%	1.05 [0.90, 1.21]	2016
Silberhumer, et al. (Surgery 2016)	261	320	102	109	15.7%	0.87 [0.81, 0.94]	2016
Alexandrescu, et al. (Chirurgia 2017)	225	234	64	66	16.8%	0.99 [0.94, 1.04]	2017
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol 2018)	24	28	116	127	10.2%	0.94 [0.80, 1.10]	2018
Total (95% CI)		**1098**		**1220**	**100.0%**	**1.02 [0.94, 1.10]**	
Total events	936		957				

Heterogeneity: Tau^2 = 0.01; Chi^2 = 33.29, df = 7 (P < 0.0001); I^2 = 79%
Test for overall effect: Z = 0.46 (P = 0.64)



コメント：

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

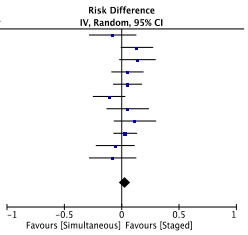
【4-9 メタアナリシス】

CQ	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する				
P	Synchronous CRLM			I	Simultaneous surgery
C	Staged surgery			O	Transfusion rate
研究デザイン	Cohort	文献数	11	コード	
モデル	Random effect	方法	Inverse variance		
効果指標	Risk difference	統合値	0.03 (−0.02 − 0.08) P= 0.31		

Forest plot

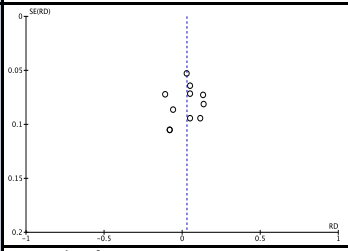
Study or Subgroup	Simultaneous Events	Simultaneous Total	Staged Events	Staged Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	17	35	35	62	5.3%	−0.08 [−0.29, 0.13]	2003
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol 2007)	72	135	28	70	10.2%	0.13 [−0.01, 0.28]	2007
Thelen, et al. (Int J Colorectal Dis 2007)	14	40	38	179	8.4%	0.14 [−0.02, 0.30]	2007
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2009)	35	70	72	160	10.5%	0.05 [−0.09, 0.19]	2009
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg 2010)	7	43	11	99	12.4%	0.05 [−0.07, 0.18]	2010
Abbott, et al. (J Am Coll Surg 2012)	12	60	26	84	10.3%	−0.11 [−0.25, 0.03]	2012
Patrono, et al. (G Chir 2014)	30	46	36	60	6.5%	0.05 [−0.13, 0.24]	2014
She, et al. (ANZ J Surg 2014)	8	28	15	88	6.5%	0.12 [−0.07, 0.30]	2014
Alexandrescu, et al. (Chirurgia 2017)	46	234	11	66	16.9%	0.03 [−0.07, 0.13]	2017
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	6	31	19	76	7.6%	−0.06 [−0.23, 0.11]	2017
Le Souilder, et al. (J Surg Oncol 2018)	17	35	35	62	5.3%	−0.08 [−0.29, 0.13]	2018
Total (95% CI)		**757**		**1006**	**100.0%**	**0.03 [−0.02, 0.08]**	
Total events	264		326				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 11.70$, df = 10 (P = 0.31); $I^2 = 15\%$
Test for overall effect: Z = 1.14 (P = 0.26)



コメント：

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

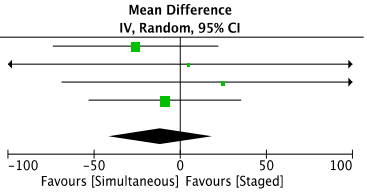
【4-9 メタアナリシス】

CQ	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する				
P	Synchronous CRLM			I	Simultaneous surgery
C	Staged surgery			O	Intraoperative blood loss
研究デザイン	Cohort	文献数	4	コード	
モデル	Random effect	方法	Inverwe variance		
効果指標	Mean difference	統合値	−11.42 (−41.44 − 18.60) P= 0.80		

Forest plot

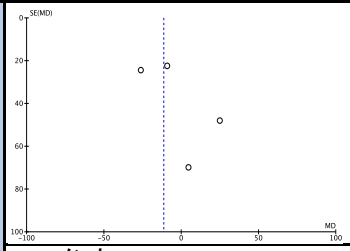
Study or Subgroup	Simultaneous Mean	Simultaneous SD	Simultaneous Total	Staged Mean	Staged SD	Staged Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	146	105.7	39	171.9	107.7	37	39.1%	−25.90 [−73.91, 22.11]	2004
Fukami, et al. (Surg Today 2016)	47.6	445	41	42.8	30.1	22	4.8%	4.80 [−131.99, 141.59]	2016
Alexandrescu, et al. (Chirurgia 2017)	55.8	732	234	30.8	17.8	66	10.2%	25.00 [−68.89, 118.89]	2017
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol 2018)	95.2	114.5	28	104.1	74.1	127	45.9%	−8.90 [−53.23, 35.43]	2018
Total (95% CI)			**342**			**252**	**100.0%**	**−11.42 [−41.44, 18.60]**	

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.99$, df = 3 (P = 0.80); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.75 (P = 0.46)



コメント:

Funnel plot



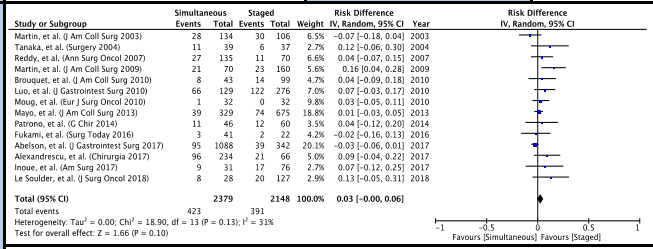
コメント:

その他の解析		コメント:
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する				
P	Synchronous CRLM			I	Simultaneous surgery
C	Staged surgery			O	Morbidity rate
研究デザイン	Cohort	文献数	14	コード	
モデル	Random effect	方法	Inverse variance		
効果指標	Risk difference	統合値	0.03 (−0.00 − 0.06) P= 0.13		

Forest plot

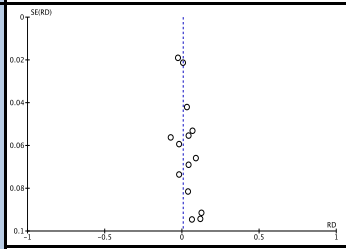


Study or Subgroup	Simultaneous Events	Simultaneous Total	Staged Events	Staged Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2003)	28	134	30	106	6.5%	−0.07 [−0.18, 0.04]	2003
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	11	39	6	37	2.7%	0.12 [−0.06, 0.30]	2004
Reddy, et al. (Ann Surg Oncol 2007)	27	135	11	70	6.6%	0.04 [−0.07, 0.15]	2007
Martin, et al. (J Am Coll Surg 2009)	21	70	23	160	5.6%	0.16 [0.04, 0.28]	2009
Brouquet, et al. (J Am Coll Surg 2010)	8	43	14	99	4.7%	0.04 [−0.09, 0.18]	2010
Luo, et al. (J Gastrointest Surg 2010)	66	129	122	276	7.0%	0.07 [−0.03, 0.17]	2010
Moug, et al. (Eur J Surg Oncol 2010)	1	32	0	32	9.8%	0.03 [−0.05, 0.11]	2010
Mayo, et al. (J Am Coll Surg 2013)	39	329	74	675	18.8%	0.01 [−0.03, 0.05]	2013
Patrono, et al. (G Chir 2014)	11	46	12	60	3.5%	0.04 [−0.12, 0.20]	2014
Fukami, et al. (Surg Today 2016)	3	41	2	22	4.2%	−0.02 [−0.16, 0.13]	2016
Abelson, et al. (J Gastrointest Surg 2017)	95	1088	39	342	20.1%	−0.03 [−0.06, 0.01]	2017
Alexandrescu, et al. (Chirurgia 2017)	96	234	21	66	5.0%	0.09 [−0.04, 0.22]	2017
Inoue, et al. (Am Surg 2017)	9	31	17	76	2.7%	0.07 [−0.12, 0.25]	2017
Le Soulder, et al. (J Surg Oncol 2018)	8	28	20	127	2.9%	0.13 [−0.05, 0.31]	2018
Total (95% CI)		**2379**		**2148**	**100.0%**	**0.03 [−0.00, 0.06]**	
Total events	423		391				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 18.90$, df = 13 (P = 0.13); $I^2 = 31\%$
Test for overall effect: Z = 1.66 (P = 0.10)

コメント:

Funnel plot



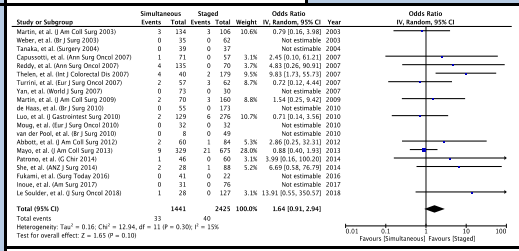
コメント:

その他の解析		コメント:
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

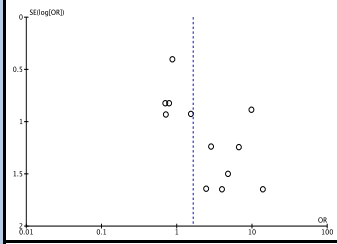
CQ	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する				
P	Synchronous CRLM			I	Simultaneous surgery
C	Staged surgery			O	Mortality rate
研究デザイン	Cohort	文献数	20	コード	
モデル	Random effect	方法	Inverse variance		
効果指標	Odds ratio	統合値	1.64 (0.91 – 2.94) P= 0.30		

Forest plot



コメント：

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

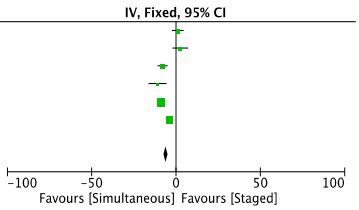
【4-9 メタアナリシス】

CQ	「大腸癌肝転移の切除適応」 大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する				
P	Synchronous CRLM			I	Simultaneous surgery
C	Staged surgery			O	在院日数
研究デザイン	Cohort	文献数	6	コード	
モデル	Fixed effect	方法	Inverse Variance		
効果指標	Mean difference	統合値	−5.74 (−6.87 − −4.61) P= <0.00001		

Forest plot

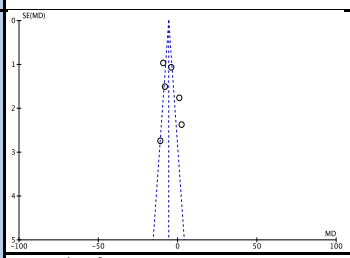
Study or Subgroup	Simultaneous Mean	SD	Total	Staged Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
Weber, et al. (Br J Surg 2003)	17	9	35	16	7	62	10.7%	1.00 [−2.45, 4.45]	2003
Tanaka, et al. (Surgery 2004)	25.6	10.4	39	23.1	10.3	37	5.9%	2.50 [−2.15, 7.15]	2004
Vassiliou, et al. (World J Gastroenterol 2007)	12	6	25	20	8	78	14.7%	−8.00 [−10.95, −5.05]	2007
Fukami, et al. (Surg Today 2016)	21	9	41	32	11	22	4.4%	−11.00 [−16.36, −5.64]	2016
Silberhumer, et al. (Surgery 2016)	11	8	320	20	9	109	35.2%	−9.00 [−10.90, −7.10]	2016
Alexandrescu, et al. (Chirurgia 2017)	15	8.6	234	19	7.4	66	29.0%	−4.00 [−6.10, −1.90]	2017
Total (95% CI)			**694**			**374**	**100.0%**	**−5.74 [−6.87, −4.61]**	

Heterogeneity: $Chi^2 = 46.54$, df = 5 ($P < 0.00001$); $I^2 = 89\%$
Test for overall effect: Z = 9.96 ($P < 0.00001$)



コメント:

Funnel plot



コメント:

その他の解析		コメント:
メタリグレッション		
感度分析		

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

同時性大腸癌肝転移に対する原発巣と肝転移巣の同時手術は推奨されるか？

2. 推奨草案

切除可能な同時性大腸癌肝転移患者に対する原発巣と肝転移巣の同時切除は、適切に症例選択を行えば、段階的切除と比較して長期生存や合併症発生率を損なうことなく、在院日数を短縮させる可能性がある。

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

同時切除群の短期成績において、段階的切除群と比較して、合併症や死亡率に差はないという報告が多く、統合解析でも同様の結果であった。しかし、同時切除が縫合不全の独立因子であるという報告や同時切除におけるMajor hepatectomyでは、肝不全やMortalityが増加するという報告もあり、一律に安全とは言えない。同時切除群の長期成績に関しても、段階的切除群と比較して、全生存率・無再発生存率に差はないという報告が多い。統合解析では全生存率には差は認めなかったが、無再発生存率が同時切除群で低いという結果であった。多変量解析で同時切除が無再発生存の独立因子であったという報告もある。したがって、同時切除か段階的切除を行うかの治療戦略の選択には症例ごとの慎重な検討が必要であろう。短期成績に関しては、Early原発巣とExtended liver resectionもしくはAdvanced原発巣とLimited liver resectionが必要なら同時切除が良く、Advanced原発巣とExtended liver resectionが必要なら段階的切除が良いというReviewも存在しており、症例選択の参考になる可能性がある。また長期成績に関しては、同時切除における長期予後不良因子として、両葉病変・腫瘍数4個以上・原発巣リンパ節転移などが報告されており、これらの因子が症例選択の参考となる可能性がある。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【5-2　推奨の強さの決定投票用紙】

CQ	同時性大腸癌肝転移に対する原発巣と肝転移巣の同時手術は推奨されるか？	
推薦文	切除可能な同時性大腸癌肝転移患者に対する原発巣と肝転移巣の同時切除は、適切に症例選択を行えば、段階的切除と比較して長期生存や合併症発生率を損なうことなく、在院日数を短縮させる可能性がある。	
推奨 **（いずれかを選択）**	☐	行うことを強く推奨する
	☑	行うことを弱く推奨する（提案する）
	☐	行わないことを弱く推奨する（提案する）
	☐	行わないことを強く推奨する

CQ9. 同時性大腸癌肝転移に対する原発巣と肝転移巣の同時手術は推奨されるか？
推奨草案 切除可能な同時性大腸癌肝転移患者に対する原発巣と肝転移巣の同時切除は、適切に症例選択を行えば、段階的切除と比較して長期生存や合併症発生率を損なうことなく、在院日数を短縮させる可能性がある。 （推奨の強さ●、エビデンスの強さ C）

解説

＜この CQ に関する背景＞

大腸癌の原発切除、肝転移に対する肝切除ともに手術手技や周術期管理の進歩によって安全性は向上している。しかし、同時性肝転移症例における同時切除は、合併症のリスクを考慮して、時に回避される。同時性大腸癌肝転移に対する同時切除の是非に関して検討する。

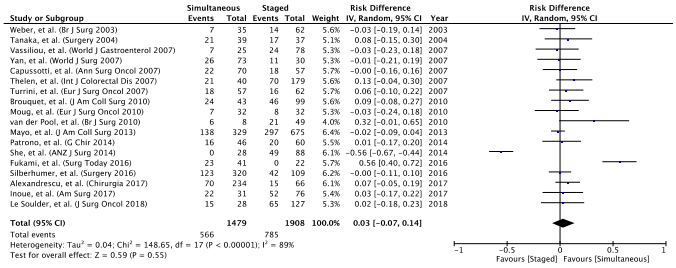
１）　これまでの報告とエビデンスの強さ

(1)　検索：システマティックレビューの結果、同時性肝転移を伴う結腸・直腸癌の同時切除と段階的切除を比較したランダム化比較試験は存在しなかった。2003 年以降の結腸もしくは直腸癌の肝転移を対象とするコホート研究 27 件を統合対象として採用した。段階的切除として Liver-first strategy を含む研究も 4 件含まれている。

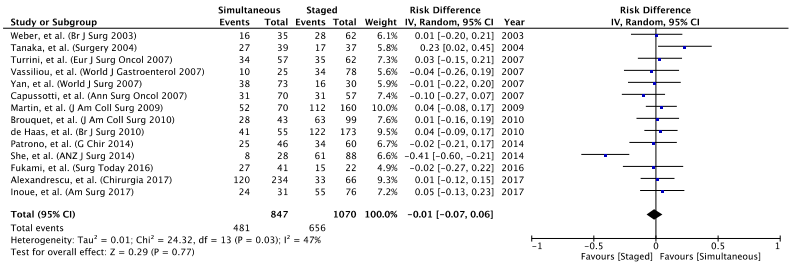
(2)　評価：報告数は多く、結果も類似したものが多いが、症例数や背景因子にばらつきがある。したがって、エビデンスレベルを低(C)とした。

(3)　統合：5 年全生存率、3 年全生存率、5 年無再発生存率、3 年無再発生存率、Major hepatectomy 率、R0 切除率、輸血率、術中出血量、周術期合併症率、周術期死亡率、術後在院日数について統合解析を行った。結果を以下に示す。

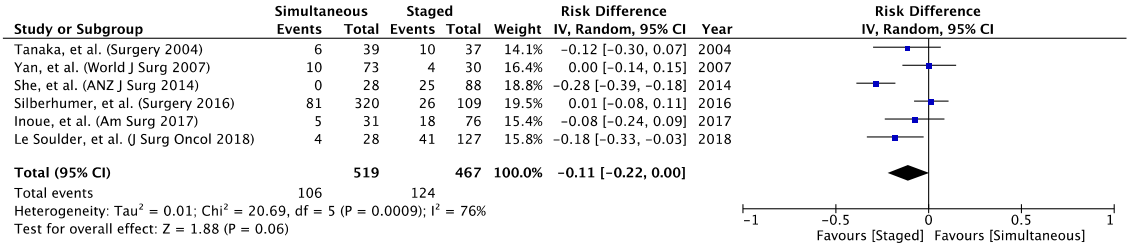
＜5 年全生存率＞両群間に有意差なし



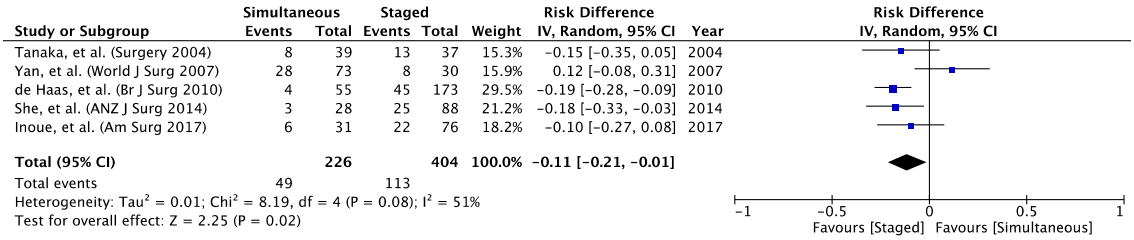
＜3 年全生存率＞両群間に有意差なし



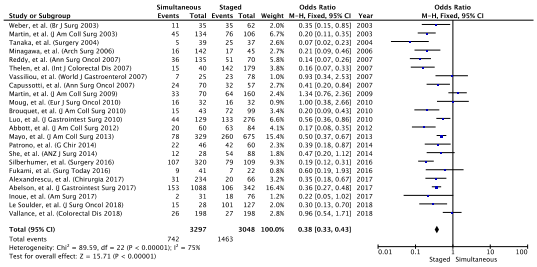
＜5 年無再発生存率＞段階的切除で良好。



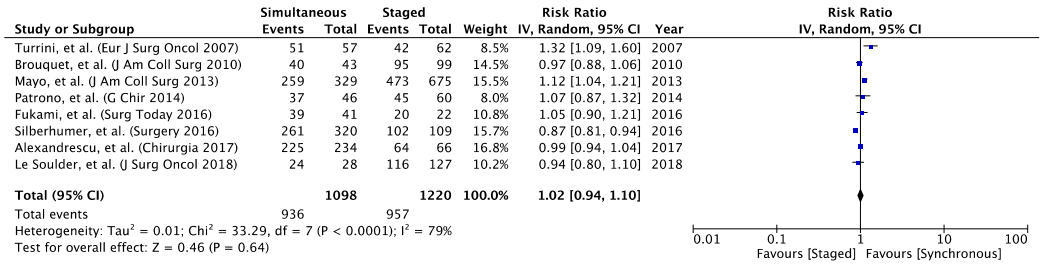
＜3 年無再発生存率＞段階的切除で良好。De Haas らは多変量解析でも同時切除が再発の独立因子であったと報告。



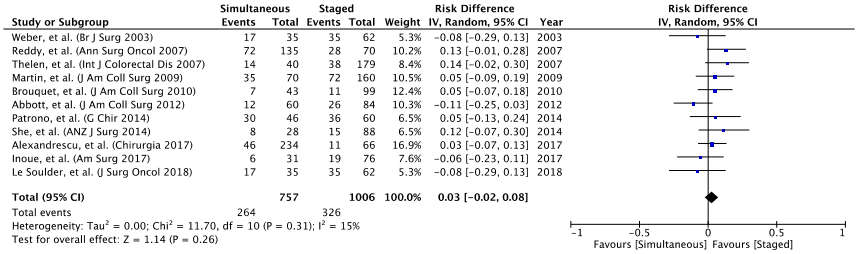
＜Major hepatectomy 率（3 segment 以上）＞段階的切除で Major hepatectomy 率が高い



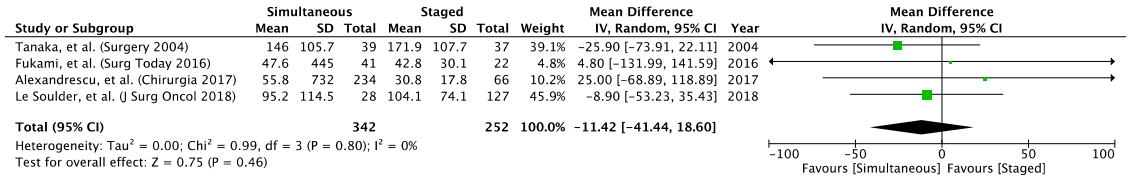
＜肝転移巣の R0 切除率＞両群間に有意差なし



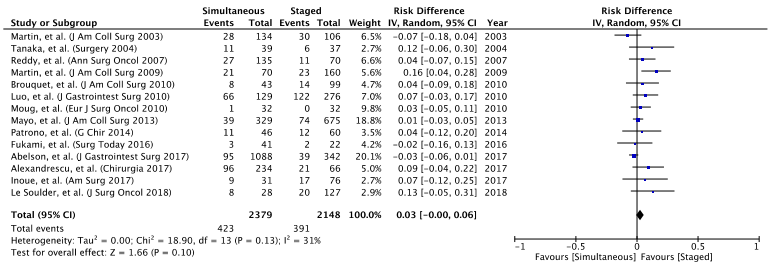
＜輸血率＞両群間に有意差なし　（段階的切除群では合計の輸血率）



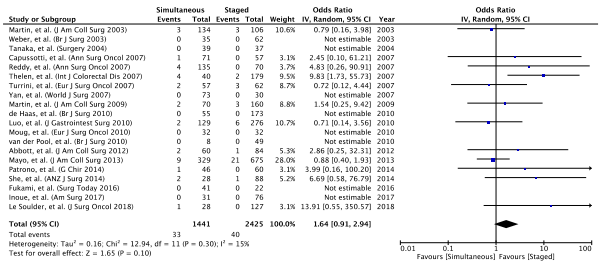
＜術中出血量＞両群間に有意差なし（段階的切除群では合計の出血量）



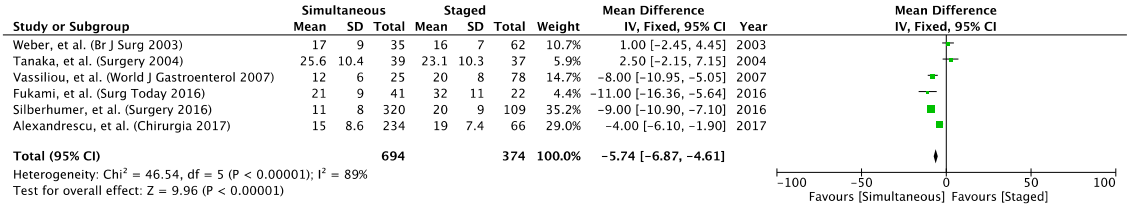
＜周術期合併症率＞周術期における Clavien-Dindo 分類 3 以上に限定した合併症発生率（段階的切除群では合計の合併症率）に関して、両群間に有意差なし。



＜周術期死亡率＞有意差は認めないものの、同時切除群でやや死亡率（段階的切除群では合計の死亡率）が高い傾向がある。



＜術後在院日数＞合計した術後在院日数（段階的切除群では、合計の在院日数）は同時切除で短い。



多くのコホート研究や、それらの文献のシステマティックレビューおよびメタアナリシス報告において、同時切除群と段階的切除群の間に長期生存や合併症発生率に差がないと報告されている[1-28]。また医療コストの軽減や在院日数の短縮が可能[4-12,27]と報告されている。しかし、多くの報告で段階的切除群における肝転移の病勢が強いなどの背景因子に差があり、バイアスは存在している[4,11-18]。

同時切除群の短期成績において、段階的切除群と比較して、合併症や死亡率に差はないという報告が多く、統合解析でも同様の結果であった。しかし、同時切除が縫合不全の独立因子であるという報告[19]や同時切除における Major hepatectomy では、肝不全や Mortality が増加するという報告もあり[11,17,20]、一律に安全とは言えない。

同時切除群の長期成績に関しても、段階的切除群と比較して、全生存率・無再発生存率に差はないという報告が多い。統合解析では全生存率には差は認めなかったが、無再発生存率が同時切除群で低いという結果であった。De Haas らは、同時切除群において全生存率に差はないものの無再発生存率が低く、多変量解析でも同時切除が無再発生存の独立因子であったと報告している[21]。その理由として同時切除群では occult metastasis が残存することで再発すると報告している。加えて、段階的切除群では interval において drop-out する症例は除外されることを理由としている報告もある[22]。段階的切除群において同時切除群よりも周術期化学療法の施行割合が大きいことが影響している可能性があるが、データのばらつきや化学療法の内容も記載されていない報告が多いため、無再発生存率低下の要因は今後の課題と考える。

以上より、同時切除か段階的切除を行うかの治療戦略の選択には症例ごとの慎重な検討が必要である。短期成績に関しては、Early 原発巣と Extended liver resection もしくは Advanced 原発巣と Limited liver resection が必要なら同時

切除が良く、Advanced 原発巣と Extended liver resection が必要なら段階的切除が良いという Review も存在しており、症例選択の参考になる可能性がある[30]。また長期成績に関しては、同時切除における長期予後不良因子として、両葉病変・腫瘍数 4 個以上・原発巣リンパ節転移などが報告されており、これらの予後因子が症例選択の参考となる可能性がある[31]。また、腹腔鏡下同時切除に関する報告も散見される。開腹手術に比べてより限定された症例になるが、さらなる回復期間の短縮と化学療法の早期導入が可能となる可能性が示唆されており[32]、Future research question としたい。

２）　益と害のバランス

合併症が増えることなく、手術を受ける回数が減少することは患者にとっての大きな利益である。合計の在院日数も段階的切除群と比較して同時切除群で短い。しかし、同時切除における直腸手術や Major hepatectomy では合併症が増加するという報告もあり、適切な症例選択が重要である。また、R0 切除率や輸血率には差を認めないが、同時切除群の無再発生存率は段階的切除と比して低かった。全生存率に差は認めないものの、無再発生存率が低いことは害となる可能性があり、適切な症例選択が重要である。

３）　患者の希望

総在院日数が短く、1 回の手術で治療を一段落させることができることから、段階的切除と比較して安全性や長期予後が同等であれば、患者は同時切除を希望する可能性が高い。しかし、前述のごとく、同時切除における直腸手術や Major hepatectomy では合併症が増加するという報告もあり、適切な症例選択と患者との相談が必要である。

４）　医療経済・臨床適用性

総在院日数の短縮から医療経済も軽減されることが判明している。本邦における同時切除は、開腹手術では診療報酬の一方は 50%で算定できるが、腹腔鏡手術では同時算定できない。

５）　中間報告会での審議

なし

６）　推奨度決定会議で議論された内容

● ●

以上より、長期予後および合併症の点から症例を適切に選択すれば、同時切除は安全に施行可能と考えられる。しかし、バイアスが存在しており、一律に推奨できる訳ではないことから、エビデンスレベルは低(C)、推奨度●とした。適切な症例選択のために、今後のさらなる研究が望まれる。

参考文献

1. Gavriilidis P, Sutcliffe RP, Hodson J, Marudanayagam R, Isaac J, Azoulay D, Roberts KJ. Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford). 2018 Jan;20(1):11-19.
2. T Feng Q, Wei Y, Zhu D, Ye L, Lin Q, Li W, Qin X, Lyu M, Xu J. Timing of hepatectomy for resectable synchronous colorectal liver metastases: for whom simultaneous resection is more suitable--a meta-analysis. PLoS One. 2014 Aug 5;9(8):e104348.
3. Yin Z, Liu C, Chen Y, Bai Y, Shang C, Yin R, Yin D, Wang J. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? Hepatology. 2013 Jun;57(6):2346-57.
4. Le Souder E, Azin A, Wood T, Hirpara D, Elnahas A, Cleary S, Wei A, Walker R, Parsyan A, Chadi S, Quereshy F. The effect of a simultaneous versus a staged resection of metastatic colorectal cancer on time to adjuvant chemotherapy. J Surg Oncol. 2018 Jul;118(1):86-94. doi: 10.1002/jso.25122. Epub 2018 Jun 7. PMID:29878392
5. Alexandrescu S, Diaconescu A, Ionel Z, Zlate C, Grigorie R, Hrehoreţ D, Braşoveanu V, Dima S, Botea F, Ionescu M, Tomescu D, Droc G, Fota R, Croitoru A, Gramaticu I, Buica F, Iacob R, Gheorghe C, Herlea V, Grasu M, Dumitru R, Boroş M, Popescu I. Comparative Analysis between Simultaneous Resection and Staged Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastases - A Single Center Experience on 300 Consecutive Patients. Chirurgia (Bucur). 2017 May-Jun;112(3):278-288. doi: 10.21614/chirurgia.112.3.278. PMID:28675363

6. Abelson JS, Michelassi F, Sun T, Mao J, Milsom J, Samstein B, Sedrakyan A, Yeo HL. Simultaneous Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastasis: the New Standard of Care? J Gastrointest Surg. 2017 Jun;21(6):975-982. doi: 10.1007/s11605-017-3422-1. Epub 2017 Apr 14. PMID:28411351
7. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Takayama Y, Onoe S, Isogai M. Simultaneous resection for colorectal cancer and synchronous liver metastases. Surg Today. 2016 Feb;46(2):176-82. doi: 10.1007/s00595-015-1188-1. Epub 2015 May 26. PMID:26007322
8. She WH, Chan AC, Poon RT, Cheung TT, Chok KS, Chan SC, Lo CM. Defining an optimal surgical strategy for synchronous colorectal liver metastases: staged versus simultaneous resection? ANZ J Surg. 2015 Nov;85(11):829-33. doi: 10.1111/ans.12739. Epub 2014 Jul 1. PMID:24981795
9. Abbott DE, Cantor SB, Hu CY, Aloia TA, You YN, Nguyen S, Chang GJ. Optimizing clinical and economic outcomes of surgical therapy for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. J Am Coll Surg. 2012 Aug;215(2):262-70. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.03.021. Epub 2012 May 4. PMID:22560316
10. van der Pool AE, de Wilt JH, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, Ijzermans JN, Verhoef C. Optimizing the outcome of surgery in patients with rectal cancer and synchronous liver metastases. Br J Surg. 2010 Mar;97(3):383-90. doi: 10.1002/bjs.6947. PMID:20101594
11. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, Barbas AS, Abdalla EK, Choti MA, Vauthey JN, Ludwig KA, Mantyh CR, Morse MA, Clary BM. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol. 2007 Dec;14(12):3481-91. Epub 2007 Sep 1. PMID:17805933
12. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. J Am Coll Surg. 2003 Aug;197(2):233-41; discussion 241-2. PMID:12892803
13. Silberhumer GR, Paty PB, Denton B, Guillem J, Gonen M, Araujo RLC, Nash GM, Temple LK, Allen PJ, DeMatteo RP, Weiser MR, Wong WD, Jarnagin WR, D'Angelica MI, Fong Y. Long-term oncologic outcomes for simultaneous

resection of synchronous metastatic liver and primary colorectal cancer. Surgery. 2016 Jul;160(1):67-73. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.029. Epub 2016 Apr 11. PMID:27079362

14. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, Choti MA, Gindrat I, Aldrighetti L, Barrosso E, Mentha G, Pawlik TM. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. J Am Coll Surg. 2013 Apr;216(4):707-16; discussion 716-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.029. Epub 2013Feb 21. PMID:23433970
15. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. J Am Coll Surg. 2009 May;208(5):842-50; discussion 850-2. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.031. Epub 2009Mar 26. PMID:19476847
16. Yan TD, Chu F, Black D, King DW, Morris DL. Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases. World J Surg. 2007 Jul;31(7):1496-501. Epub 2007 May 30. PMID: 17534545
17. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Spinelli A, Lopez-Hänninen E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2007 Oct;22(10):1269-76. Epub 2007 Feb 21. PMID:17318552
18. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. Br J Surg. 2003 Aug;90(8):956-62. PMID:12905548
19. Inoue Y, Imai Y, Osumi W, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Hayashi M, Uchiyama K. What is the Optimal Timing for Liver Surgery of Resectable Synchronous Liver Metastases from Colorectal Cancer? Am Surg. 2017 Jan 1;83(1):45-53. PMID:28234125
20. Patrono D, Paraluppi G, Perino M, Palisi M, Migliaretti G, Berchialla P, Romagnoli R, Salizzoni M. Posthepatectomy liver failure after simultaneous versus staged resection of colorectal cancer and synchronous hepatic metastases. G Chir. 2014 Mar-Apr;35(3-4):86-93. PMID:24841686
21. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H, Vibert E, Salloum C, Perdigao F, Benkabbou A, Castaing D. Comparison of simultaneous or delayed liver

surgery for limited synchronous colorectal metastases. Br J Surg. 2010 Aug;97(8):1279-89. doi: 10.1002/bjs.7106. PMID:20578183

22. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. Surgery. 2004 Sep;136(3):650-9. PMID:15349115
23. Vallance AE, van der Meulen J, Kuryba A, Charman SC, Botterill ID, Prasad KR, Hill J, Jayne DG, Walker K.The timing of liver resection in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases: a population-based study of current practice and survival. Colorectal Dis. 2018 Jun;20(6):486-495. doi: 10.1111/codi.14019. PMID:29338108
24. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, Kopetz S, Garrett C, Curley SA, Abdalla EK. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? J Am Coll Surg. 2010 Jun;210(6):934-41. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.02.039. PMID:20510802
25. Luo Y, Wang L, Chen C, Chen D, Huang M, Huang Y, Peng J, Lan P, Cui J, Cai S, Wang J. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg. 2010 Dec;14(12):1974-80. doi: 10.1007/s11605-010-1284-x. Epub 2010 Jul 30. PMID:20676791
26. Moug SJ, Smith D, Leen E, Roxburgh C, Horgan PG.Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: a case matched study. Eur J Surg Oncol. 2010 Apr;36(4):365-70. doi: 10.1016/j.ejso.2009.11.007. Epub 2010 Jan 19. PMID:20034757
27. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A, Kondi-Paphiti A, Samanides L, Polydorou A, Gennatas C, Voros D, Smyrniotis V. Surgical approaches of resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations. World J Gastroenterol. 2007 Mar 7;13(9):1431-4. PMID:17457976
28. Capussotti L, Vigano' L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Ribero D, Polastri R. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. Ann Surg Oncol. 2007 Mar;14(3):1143-50. Epub 2007 Jan 4. PMID:17200913

29. Turrini O, Viret F, Guiramand J, Lelong B, Bège T, Delpero JR. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. Eur J Surg Oncol. 2007 Aug;33(6):735-40. Epub 2007 Apr 2. PMID:17400418
30. Slesser AA, Bhangu A, Brown G, Mudan S, Tekkis PP. The management of rectal cancer with synchronous liver metastases: a modern surgical dilemma. Tech Coloproctol. 2013 Feb;17(1):1-12.
31. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, Miyagawa S, Makuuchi M. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. Arch Surg. 2006 Oct;141(10):1006-12; discussion 1013. PMID:17043279
32. Kawai T, Goumard C, Jeune F, Savier E, Vaillant JC, Scatton O. Laparoscopic liver resection for colorectal liver metastasis patients allows patients to start adjuvant chemotherapy without delay: a propensity score analysis. Surg Endosc. 2018 Jul;32(7):3273-3281.

【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）
同時性肝転移は、予後不良と報告されており、その予後を改善するためのいくつかのアプローチが報告されている。その中で、liver first reversed managementは、原発巣コントロール中の肝転移増悪を防ぐために化学療法と肝切除を先行するアプローチであり、有用性が報告されている。

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	同時性大腸癌肝転移
地理的要件	特になし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I（Interventions):liver first　　C（Comparisons, Controls):classical

O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	OS	益	9 点	○
O2	DFS	益	8 点	○
O3	治療完遂率	益	7 点	
O4	合併症率	害	6 点	○
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

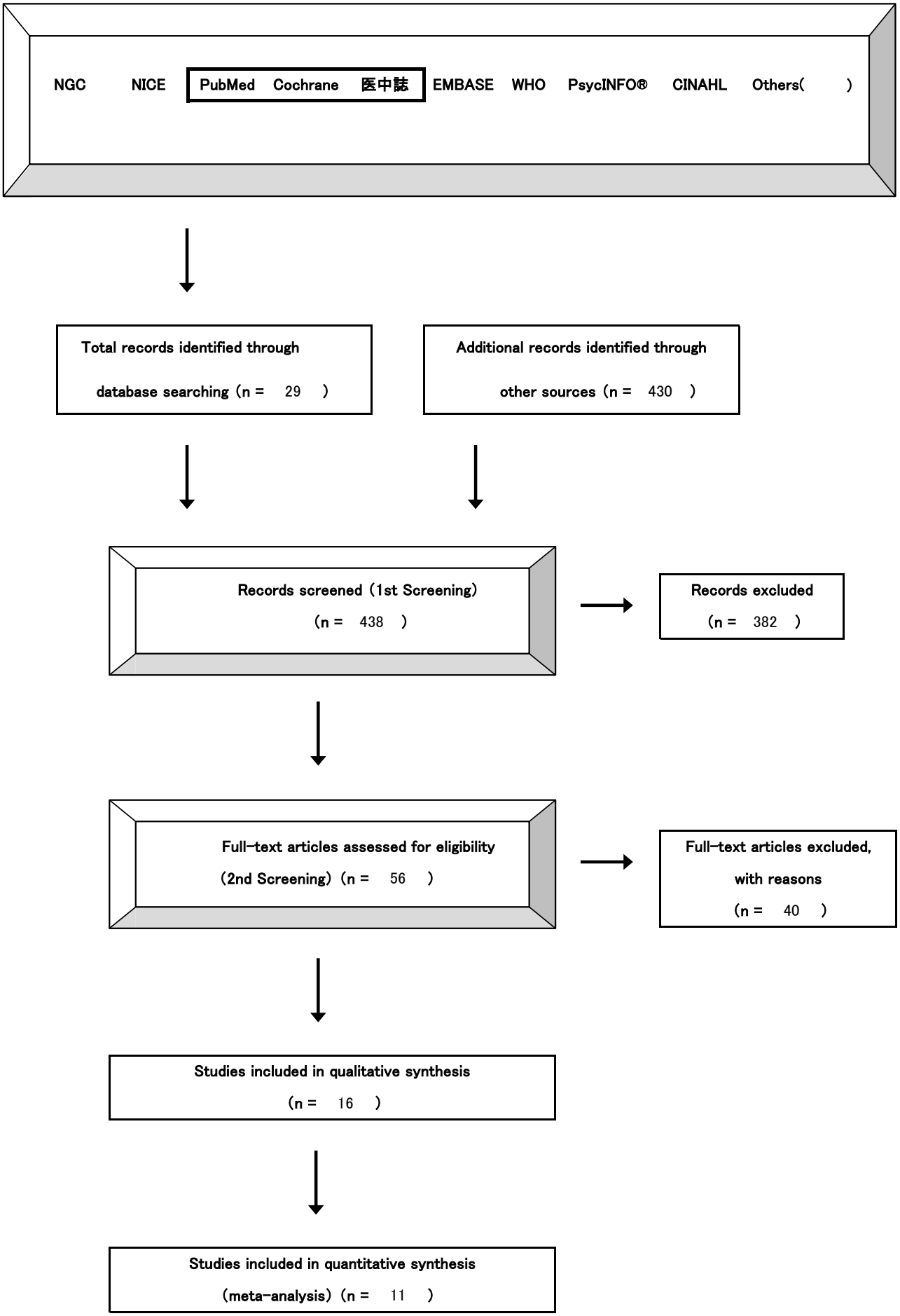
作成したCQ
同時性肝転移症例において、liver first approachは推奨されるか？ PICO-CQ　同時性肝転移症例に手術を行う場合、liver first approachは、classical approach に比べ推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	Hepatic Resection CQ10
CQ	同時性肝転移症例に手術を行う場合、liver first approachは、classical approach に比べ推奨されるか？
データベース	PubMED、医中誌、Cochrane
日付	2018/9/21
検索者	山口

#	検索式	文献数
PubMED	"liver neoplasms/secondary"[mesh] AND Hepatectomy[mesh] AND (parenchymal[tiab] OR PSH) Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2018/07/31; Humans; English; Japanese	21
医中誌	((((肝臓腫瘍/TH or 肝臓腫瘍/AL)) and (SH=転移性)) and ((肝切除/TH or 肝切除/AL)) and (parenchymal/AL or (臓器温存療法/TH	8
Cochrane	"Liver metastasis" AND Hepatectomy AND (parenchymal OR PSH)	0

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Siriwardena AK, Chan AKC, Ignatowicz AM, Mason JM							
Labori KJ, Guren MG, Brudvik KW, Rosok BI, Waage A, Nesbakken A, Larsen S, Dueland S, Edwin B, Bjornb							
Sturesson C, Valdimarsson VT, Blomstrand E, Eriksson S, Nilsson JH, Syk I, Lindell G							
Lim C, Doussot A, Osseis M, Salloum C, Gomez Gavara C, Compagnon P, Brunetti F, Calderaro J, Azoulay							
Brudvik KW, Mise Y, Chung MH, Chun YS, Kopetz SE, Passot G, Conrad C, Maru DM, Aloia TA, Vauthey JN							
Wang K, Liu W, Yan XL, Xing BC							
Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Cresswell AB, Rees M							
Baltatzis M, Chan AK, Jegatheeswaran S, Mason JM, Siriwardena AK							
de Rosa A, Gomez D, Hossaini S, Duke K, Fenwick SW, Brooks A, Poston GJ, Malik HZ, Cameron IC							
Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, Choti MA, Gindrat I, Aldrighet							
Ayez N, Burger JW, van der Pool AE, Eggermont AM, Grunhagen DJ, de Wilt JH, Verhoef C							
Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, Gerstel E, Roth A, Majno PE, Mentha G							
							PSHは、腫瘍学的に予後に関して、劣性はなく、salvageabilityの面で
							両葉病変で両葉共に末梢病変であれば、PSHの良い適応である。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文		1. Esposito F, Lim C, Sa Cunha A, Pessaux P, Navarro F, Azoulay D; French Colorectal LiverMetastases Working Group, Association Française de Chirurgie (AFC). Primary Tumor Versus Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Liver Metastases: An Association Française de Chirurgie (AFC) Multicenter-Based Study with Propensity Score Analysis. World J Surg. 2018 Dec;42(12):4046-4053. doi: 10.1007/s00268-018-4711-x. PMID: 29947991 2. Salvador-Rosés H, López-Ben S, Casellas-Robert M, Planellas P, Gómez-Romeu N, Farrés R, Ramos E, Codina-Cazador A, Figueras J. Oncological strategies for locally advanced rectal cancer with synchronous liver metastases, interval strategy versus rectum first strategy: a comparison of short-term outcomes. Clin Transl Oncol. 2018 Aug;20(8):1018-1025. doi: 10.1007/s12094-017-1818-8. PMID: 29273957 3. Sturesson C, Valdimarsson VT, Blomstrand E, Eriksson S, Nilsson JH, Syk I, Lindell G. Liver-first strategy for synchronous colorectal liver metastases - an intention-to-treat analysis. HPB (Oxford). 2017 Jan;19(1):52-58. doi: 10.1016/j.hpb.2016.10.005. PMID: 27838252 4. Valdimarsson VT, Syk I, Lindell G, Norén A, Isaksson B, Sandström P, Rizell M, Ardnor B, SturessonC. Outcomes of liver-first strategy and classical strategy for synchronous colorectal liver metastases in Sweden. HPB (Oxford). 2018 May;20(5):441-447. doi: 10.1016/j.hpb.2017.11.004. PMID: 29242035 5. Vallance AE, van der Meulen J, Kuryba A, Charman SC, Botterill ID, Prasad KR, Hill J, Jayne DG, Walker K. The timing of liver resection in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases: a population-based study of current practice and survival. Colorectal Dis. 2018 Jun;20(6):486-495. doi: 10.1111/codi.14019. PMID: 29338108 6. Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Cresswell AB, Rees M. Propensity score-matched outcomes analysis of the liver-
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	PSH
対照	MH

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	5YOS

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	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	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
Donadon M, et al. (Dig	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	110	65	59	110	58	53			
Memeo R, et al. (HPB	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	-2	0	-1	266	170	64	266	168	63			
Hosokawa I, et al.	OS(prospective)	-2	0	0	0	-1	0	-1	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	242	150	62	1478	931	63			
Lordan JT, et	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	238	83	34.9	238	85	35.5		0.56	
Matsumura M, et al.	OS	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	9	29.4	113	42	37		0.473	
Miise Y, et al. (Ann	prospective database	-1	0	0	-1	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	144	101	70	156	109	70		0.53	
Matsuki R, et al.	prospective database	0	-1	0	-1													23			40					
Lalmahomed ZS, et al.	OS																									
Guzzetti E, et al. (J	prospective database																									
Finch RJB, et al. (Br J	OS																									
Kokudo N, et al. (Am J	OS																									
von Heesen M, et al.	prospective database																									
Sarpel U, et al. (Ann	prospective database																									
Zorzi D, et al. (J	retrospective, multi-																									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	PSH
対照	MH

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	3年DFS

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	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	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
Donadon M, et al. (Dig	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	110	10	9	110	31	28			
Memeo R, et al. (HPB	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	-2	0	-1	266	85	32	266	64	24			
Hosokawa I, et al.	OS(prospective)	-2	0	0	0	-1	0	-1	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	242	84	35	1478	529	36	p	0.54	
Lordan JT, et	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	238	68	28.5	238	59	24.8	p	0.62	
Matsumura M, et al.	OS	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	2	6.8	113	9	7.6		0.597	
Miise Y, et al. (Ann	prospective database	-1	0	0	-1	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	144	62	43	156	67	43		0.97	
Matsuki R, et al.	prospective database	0	-1	0	-1													23			40					
Lalmahomed ZS, et al.	OS																									
Guzzetti E, et al. (J	prospective database																									
Finch RJB, et al. (Br J	OS																									
Kokudo N, et al. (Am J	OS																									
von Heesen M, et al.	prospective database																									
Sarpel U, et al. (Ann	prospective database																									
Zorzi D, et al. (J	retrospective, multi-																									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	PSH
対照	MH

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		合併症(CD-3以上)																								
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	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
Donadon M, et al. (Dig	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	110	12	11	110	11	10			
Memeo R, et al. (HPB	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	+1	0	0	0	-2	0	-1	266	45	16	266	27	10		0.03	
Hosokawa I, et al.	OS(prospective)	-2	0	0	0	-1	0	-1	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	242	24	10	1478	49	3		<0.001	
Lordan JT, et	OS	0	0	0	0	0	0	0	+1	0	+1	+1	0	0	0	0	0	238	22	9.2	238	9	3.8		0.01	
Matsumura M, et al.	OS	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	5	15.6	113	12	10.6		0.437	
Miise Y, et al. (Ann	prospective database	-1	0	0	0	0	0	0	+1	0	0	0	0	0	0	0	0	144	9	6	156	5	3		0.21	
Matsuki R, et al.	prospective database	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	3	13	40	4	10		0.77	
Lalmahomed ZS, et al.	OS																									
Guzzetti E, et al. (J	prospective database																									
Finch RJB, et al. (Br J	OS																									
Kokudo N, et al. (Am J	OS																									
von Heesen M, et al.	prospective database																									
Sarpel U, et al. (Ann	prospective database																									
Zorzi D, et al. (J	retrospective, multi-																									
																		1055	120	11.37	2401	117	4.873			

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	PSH
対照	MH

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
5Y-OS	OS	0	0	0	0		0											9	
5Y-DFS	OS	0	0	0	0		0											8	
CD3-合併症	OS	0	0	0	0		0	1055	120	11.37	2401	117	4.87					6	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ		肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？
P	大腸癌肝転移	
I	PSH	
C	MH	
臨床的文脈	PSHはMHと比較して、長期予後に遜色なく、合併症（CD3以上）が有意に少ない。	

O1	
非直接性のまとめ	参考文献では問題なし（PSHと用語が統一されていない古い文献を検討すべきか？要検討）
バイアスリスクのまとめ	そもそも肝実質の切除量が2つの術式で異なる。これをバイアスとすべきか？
非一貫性その他のまとめ	一貫性あり。ほぼすべての論文で合併症低い。
コメント	MHで肝内再発が少ない、PSHで再肝切除率が多い、なども検討すべき？

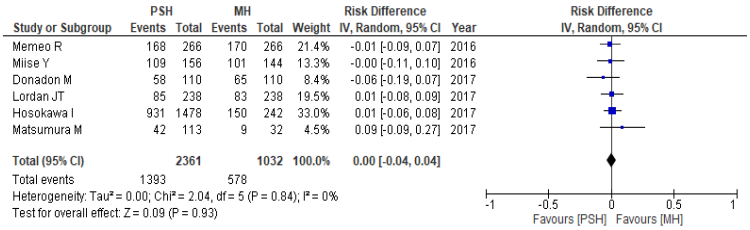
O2	

O3	

【4-9 メタアナリシス】

CQ	肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	PSH	
C	MH		O	5YOS	
研究デザイン	OS	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		

Forest plot



Study or Subgroup	PSH Events	PSH Total	MH Events	MH Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Memeo R	168	266	170	266	21.4%	-0.01 [-0.09, 0.07]	2016
Miise Y	109	156	101	144	13.3%	-0.00 [-0.11, 0.10]	2016
Donadon M	58	110	65	110	8.4%	-0.06 [-0.19, 0.07]	2017
Lordan JT	85	238	83	238	19.5%	0.01 [-0.08, 0.09]	2017
Hosokawa I	931	1478	150	242	33.0%	0.01 [-0.06, 0.08]	2017
Matsumura M	42	113	9	32	4.5%	0.09 [-0.09, 0.27]	2017
Total (95% CI)		**2361**		**1032**	**100.0%**	**0.00 [-0.04, 0.04]**	
Total events	1393		578				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.04, df = 5 (P = 0.84); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.09 (P = 0.93)

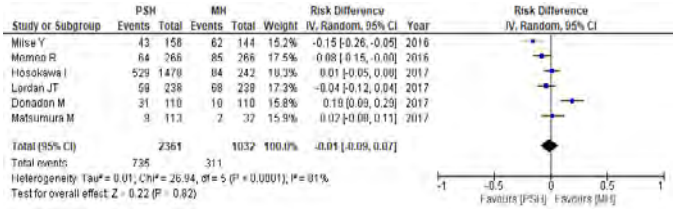
コメント：

Funnel plot

コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	PSH	
C	MH		O	3YDFS	
研究デザイン	OS	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		
Forest plot	 コメント：				
Funnel plot	コメント：				
その他の解析				コメント：	
メタリグレッション					
感度分析					

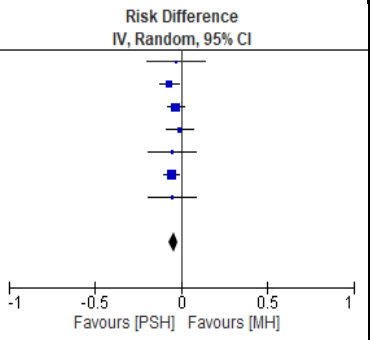
【4-9 メタアナリシス】

CQ	肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？		
P	大腸癌肝転移	I	PSH
C	MH	O	合併症
研究デザイン	OS	文献数	7
コード			
モデル		方法	
効果指標		統合値	（ － ） P=

Forest plot

Study or Subgroup	PSH Events	PSH Total	MH Events	MH Total	Weight	Risk Difference IV, Random, 95% CI	Year
Matsuki R	4	40	3	23	2.4%	-0.03 [-0.20, 0.14]	2016
Memeo R	27	266	45	266	19.4%	-0.07 [-0.13, -0.01]	2016
Miise Y	5	156	9	144	27.9%	-0.03 [-0.08, 0.02]	2016
Donadon M	11	110	12	110	9.9%	-0.01 [-0.09, 0.07]	2017
Hosokawa I	12	113	5	32	3.4%	-0.05 [-0.19, 0.09]	2017
Lordan JT	9	238	22	238	33.5%	-0.05 [-0.10, -0.01]	2017
Matsumura M	12	113	5	32	3.4%	-0.05 [-0.19, 0.09]	2017
Total (95% CI)		**1036**		**845**	**100.0%**	**-0.04 [-0.07, -0.02]**	
Total events	80		101				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.92, df = 6 (P = 0.93); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.46 (P = 0.0005)



Funnel plot

コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

肝転移で外科手術を受ける患者に対して、Parenchymal-sparing hepatectomyはMajor hepatectomyより推奨されるか？ Is parenchymal-sparing hepatectomy (PSH) more effective than major hepatectomy (MH) for patients with resectable liver metastasis?

2. 推奨草案

切除可能な肝転移患者に対して、PSHはMHより推奨される。（推奨の強さ●、エビデンスの強さC）

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

PSHでもMHでも患者予後は同等（手術による根治性は変わらない）。一方で、肝不全などの合併症はMHで多い。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	MHでは術後肝不全などの合併症が多く、術後の化学療法も困難となり害となる可能性がある。

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

CQ10. 同時性肝転移症例に手術を行う場合、liver first approach は classical approach に比べ推奨されるか？
推奨草案 同時性肝転移を有する結腸・直腸癌に対する治療方針として、liver first approach は予後規定因子が肝転移の場合には容認される。 （推奨の強さ●、エビデンスの強さ **B**）

解説

＜この CQ に関する背景＞

同時性肝転移を有する結腸・直腸癌に対する外科治療戦略として、同時切除、２段階切除が考えられる。２段階切除において、原発巣を先に切除する方法は classical approach、colorectal resection first approach、肝転移を先に切除する方法は reverse approach、liver first approach などと呼ばれ、その有用性が検討されている。多くの論文では、liver first approach の方が予後不良であり、肝転移腫瘍個数が多い、肝転移腫瘍量が多いなどの場合にのみ liver first approach が容認されるべき、との結果を示している。　ところが、予後規定因子について Propensity score matching (PSM)法で背景を合わせた結果が近年報告されており、今回これらの統合解析を行った。　5 本の PSM を行った論文を解析した結果、生存率・無再発生存には有意差を認めなかった。すなわち、原発巣の局在、リンパ節転移、肝転移個数、腫瘍径、腫瘍マーカー、切除断端などが揃った条件下では liver first approach は classical approach と比べ生命予後には大きく影響するものではない。また、化学療法の併用も重要な治療戦略である。術前に化学療法を行う方法では、肝転移巣の縮小も期待できる反面、切除機会を失う可能性もある。逆に術後に化学療法を行う方法では、liver first の方が classical approach よりも導入が早く行える利点を示している論文も認められる。以上の解析結果から、上記推奨文を作成した。

１）　これまでの報告とエビデンスの強さ

(1)　検索：文献検索の結果、ランダム化比較試験なし。Liver first approach と classical approach との直接比較を行ったコホート研究 11 件を採用した。これらのコホート研究は全て結腸・直腸癌の肝転移を対象とする研

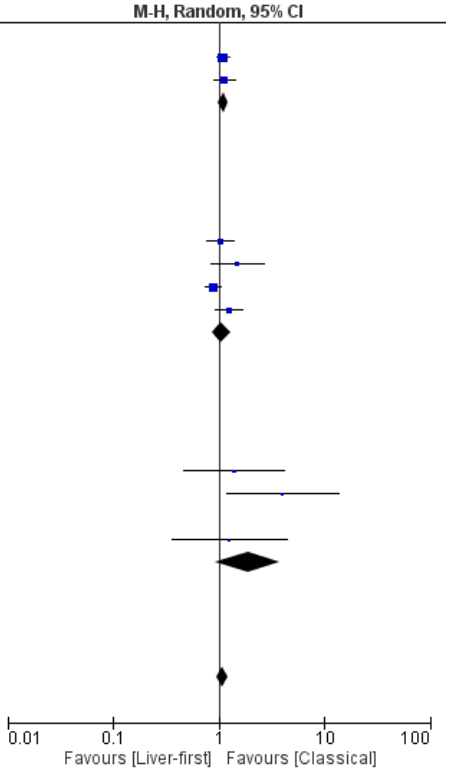
究であった。

(2) 評価:採用した論文はデータベースを使用するなど、それぞれ症例数も多く、また propensity score match(PSM)も行われてデータの信用性も高く、エビデンスレベルを中(B)とした。

(3) 統合：過去論文では liver first approach が行われた症例では肝臓の腫瘍量（tumor burden score）が多く、進行例が多かったことから、背景を考慮した解析が PSM 分析を使って行われている。PSM の行われた 5 論文を用いて生存率、無再発生存率についての統合解析を行った。また、合併症・死亡率に関しては７論文に記載があり、これらに関しても統合解析を行った。

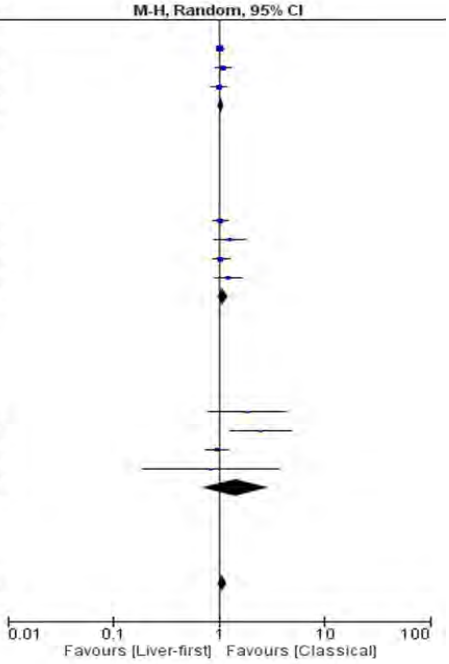
＜生存率＞有意差なし

Study or Subgroup	Liver-first Events	Liver-first Total	Classical Events	Classical Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.1.1 5 year (OS)						
Esposito 2018	57	63	52	63	27.7%	1.10 [0.95, 1.26]
Lim 2016	13	14	23	28	17.6%	1.13 [0.90, 1.42]
Subtotal (95% CI)		**77**		**91**	**45.3%**	**1.11 [0.98, 1.24]**
Total events	70		75			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.05, df = 1 (P = 0.82); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.66 (P = 0.10)						
1.1.2 3 year (OS)						
Esposito 2018	37	63	36	63	12.3%	1.03 [0.76, 1.38]
Lim 2016	9	14	12	28	4.1%	1.50 [0.84, 2.68]
Vallance 2018	106	207	119	207	22.7%	0.89 [0.75, 1.06]
Welsh 2016	29	56	98	234	12.5%	1.24 [0.92, 1.66]
Subtotal (95% CI)		**340**		**532**	**51.6%**	**1.06 [0.86, 1.29]**
Total events	181		265			
Heterogeneity: Tau² = 0.02; Chi² = 5.55, df = 3 (P = 0.14); I² = 46%						
Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58)						
1.1.3 1 year (OS)						
Esposito 2018	7	63	5	63	1.2%	1.40 [0.47, 4.18]
Lim 2016	6	14	3	28	1.0%	4.00 [1.17, 13.66]
Vallance 2018	0	207	0	207		Not estimable
Welsh 2016	3	56	10	234	0.9%	1.25 [0.36, 4.41]
Subtotal (95% CI)		**340**		**532**	**3.2%**	**1.88 [0.93, 3.82]**
Total events	16		18			
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 2.14, df = 2 (P = 0.34); I² = 6%						
Test for overall effect: Z = 1.75 (P = 0.08)						
Total (95% CI)		**757**		**1155**	**100.0%**	**1.09 [0.96, 1.23]**
Total events	267		358			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 11.51, df = 8 (P = 0.17); I² = 31%						
Test for overall effect: Z = 1.38 (P = 0.17)						
Test for subgroup differences: Chi² = 2.34, df = 2 (P = 0.31), I² = 14.7%						

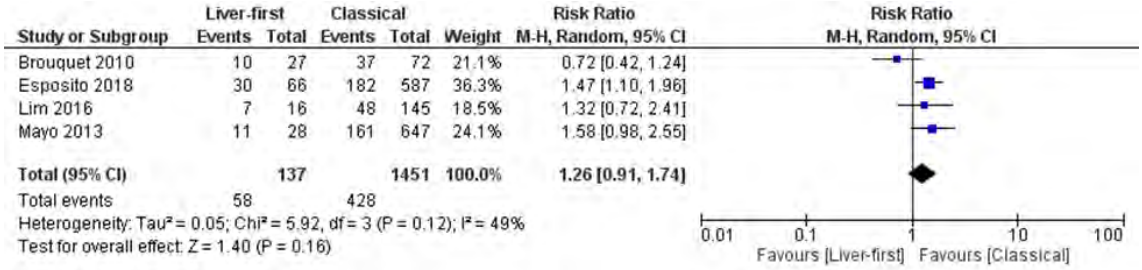


＜無再発生存率＞有意差なし

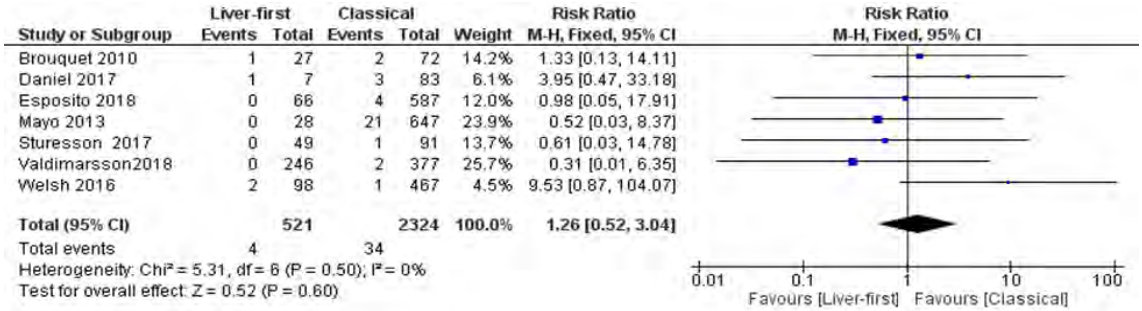
Study or Subgroup	Liver-first Events	Liver-first Total	Classical Events	Classical Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
1.1.1 5 year (DFS)						
Esposito 2018	61	63	59	63	21.0%	1.03 [0.96, 1.12]
Lim 2016	14	14	25	28	14.0%	1.10 [0.93, 1.30]
Tanaka 2015	9	9	26	27	13.7%	1.00 [0.85, 1.19]
Subtotal (95% CI)		**86**		**118**	**48.7%**	**1.04 [0.97, 1.11]**
Total events	84		110			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.64, df = 2 (P = 0.73); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)						
1.1.3 3 year (DFS)						
Esposito 2018	52	63	50	63	13.6%	1.04 [0.88, 1.23]
Lim 2016	12	14	19	28	5.9%	1.26 [0.91, 1.76]
Tanaka 2015	9	9	25	27	12.6%	1.04 [0.87, 1.25]
Welsh 2016	29	56	98	234	7.1%	1.24 [0.92, 1.66]
Subtotal (95% CI)		**142**		**352**	**39.3%**	**1.09 [0.98, 1.21]**
Total events	102		192			
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.45, df = 3 (P = 0.48); I² = 0%						
Test for overall effect: Z = 1.53 (P = 0.13)						
1.1.4 1 year (DFS)						
Esposito 2018	13	63	7	63	1.1%	1.86 [0.79, 4.34]
Lim 2016	10	14	8	28	1.8%	2.50 [1.28, 4.90]
Tanaka 2015	8	9	25	27	8.7%	0.96 [0.74, 1.24]
Welsh 2016	2	56	10	234	0.4%	0.84 [0.19, 3.71]
Subtotal (95% CI)		**142**		**352**	**12.0%**	**1.43 [0.69, 2.99]**
Total events	33		50			
Heterogeneity: Tau² = 0.39; Chi² = 13.42, df = 3 (P = 0.004); I² = 78%						
Test for overall effect: Z = 0.96 (P = 0.34)						
Total (95% CI)		**370**		**822**	**100.0%**	**1.08 [0.99, 1.19]**
Total events	219		352			
Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 18.67, df = 10 (P = 0.04); I² = 46%						
Test for overall effect: Z = 1.67 (P = 0.09)						
Test for subgroup differences: Chi² = 1.19, df = 2 (P = 0.55), I² = 0%						



＜合併症＞有意差なし



＜90 日死亡率＞有意差なし



2） 益と害のバランス

Classical approach を行う際の害として、待機期間に肝切除が不能となる可能性があるが、手術侵襲が小さいため化学療法は行いやすい。一方、liver first approach ではインターバル期間に化学療法が十分に行えない可能性がある。２つの手術終了後に補助化学療法を行う場合、肝切除が後になると肝機能が十分に復帰していないため化学療法が不十分になり得る。

術前化学療法を中心に行う場合には、両者の差異は少ないと考えられる。

3） 患者の希望

原発巣（大腸癌）に伴う自覚症状として腸閉塞や下血、貧血の進行などが考えられ、化学療法が奏功した場合には、穿孔性腹膜炎に至る症例の報告もある。一方で、肝転移による自覚症状はほとんどない。これらの観点からは肝転移が予後規定因子でなければ、患者は classical approach を希望する可能性が高い。

4） 医療経済・臨床適用性

どちらの治療戦略も日本では保険適応内であり、平等に行うことができる。一般的には２期的切除の場合には大腸切除→化学療法→肝切除、ある

いは化学療法→腸切除→肝切除の順に治療が行われる。

５）　推奨度決定会議で議論された内容

●●

参考文献

1. Esposito F, Lim C, Sa Cunha A, Pessaux P, Navarro F, Azoulay D; French Colorectal LiverMetastases Working Group, Association Française de Chirurgie (AFC). Primary Tumor Versus Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Liver Metastases: An Association Française de Chirurgie (AFC) Multicenter-Based Study with Propensity Score Analysis. World J Surg. 2018 Dec;42(12):4046-4053. doi: 10.1007/s00268-018-4711-x. PMID: 29947991
2. Salvador-Rosés H, López-Ben S, Casellas-Robert M, Planellas P, Gómez-Romeu N, Farrés R, Ramos E, Codina-Cazador A, Figueras J. Oncological strategies for locally advanced rectal cancer with synchronous liver metastases, interval strategy versus rectum first strategy: a comparison of short-term outcomes. Clin Transl Oncol. 2018 Aug;20(8):1018-1025. doi: 10.1007/s12094-017-1818-8. PMID: 29273957
3. Sturesson C, Valdimarsson VT, Blomstrand E, Eriksson S, Nilsson JH, Syk I, Lindell G. Liver-first strategy for synchronous colorectal liver metastases - an intention-to-treat analysis. HPB (Oxford). 2017 Jan;19(1):52-58. doi: 10.1016/j.hpb.2016.10.005. PMID: 27838252
4. Valdimarsson VT, Syk I, Lindell G, Norén A, Isaksson B, Sandström P, Rizell M, Ardnor B, SturessonC. Outcomes of liver-first strategy and classical strategy for synchronous colorectal liver metastases in Sweden. HPB (Oxford). 2018 May;20(5):441-447. doi: 10.1016/j.hpb.2017.11.004. PMID: 29242035
5. Vallance AE, van der Meulen J, Kuryba A, Charman SC, Botterill ID, Prasad KR, Hill J, Jayne DG, Walker K. The timing of liver resection in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases: a population-based study of current practice and survival. Colorectal Dis. 2018 Jun;20(6):486-495. doi: 10.1111/codi.14019. PMID: 29338108

6. Welsh FK, Chandrakumaran K, John TG, Cresswell AB, Rees M. Propensity score-matched outcomes analysis of the liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases. Br J Surg. 2016 Apr;103(5):600-6. doi: 10.1002/bjs.10099. PMID: 26864820
7. Lim C, Doussot A, Osseis M, Salloum C, Gomez Gavara C, Compagnon P, Brunetti F, Calderaro J, Azoulay D.Primary Tumor Versus Liver-First Strategy in Patients with Stage IVA Colorectal Cancer: A Propensity Score Analysis of Long-term Outcomes and Recurrence Pattern. Ann Surg Oncol. 2016 Sep;23(9):3024-32. doi: 10.1245/s10434-016-5265-5. Epub 2016 May 12. PMID: 27172773
8. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, Gerstel E, Roth A, Majno PE, Mentha G. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. Ann Surg. 2012 Nov;256(5):772-8; discussion 778-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182734423. PMID: 23095621
9. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, Choti MA, Gindrat I, Aldrighetti L, Barrosso E, Mentha G, Pawlik TM. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis. J Am Coll Surg. 2013 Apr;216(4):707-16; discussion 716-8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.029. PMID: 23433970
10. Tanaka K, Murakami T, Matsuo K, Hiroshima Y, Endo I, Ichikawa Y, Taguri M, Koda K. Preliminary results of 'liver-first' reverse management for advanced and aggressive synchronous colorectal liver metastases: a propensity-matched analysis. Dig Surg. 2015;32(1):16-22. doi: 10.1159/000370253. PMID:25613745

【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）
肝転移に対する外科的治療の有効性が示されている。開腹肝切除術が標準術式だが、RCTや大規模データのpropensity score matching（PSM）解析、さらにはPSM解析のメタ解析などで腹腔鏡下肝切除術の有用性が明らかになりつつある。肝転移に対する治療戦略における腹腔鏡下肝切除術の有用性を、開腹肝切除術と比較検討する。

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	大腸癌肝転移
地理的要件	特になし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I: Laparoscopic hepatectpmy, C: Open hepatectomy

O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	OS	益	9 点	○
O2	DFS	益	8 点	○
O3	合併症率	害	6 点	○
O4	手術死亡率	害	5 点	○
O5	在院日数	害	4 点	○
O6	手術時間	害	3 点	○
O7	出血量	害	3 点	○
O8	輸血率	害	3 点	○
O9	再発形式	害	5 点	×
O10			点	

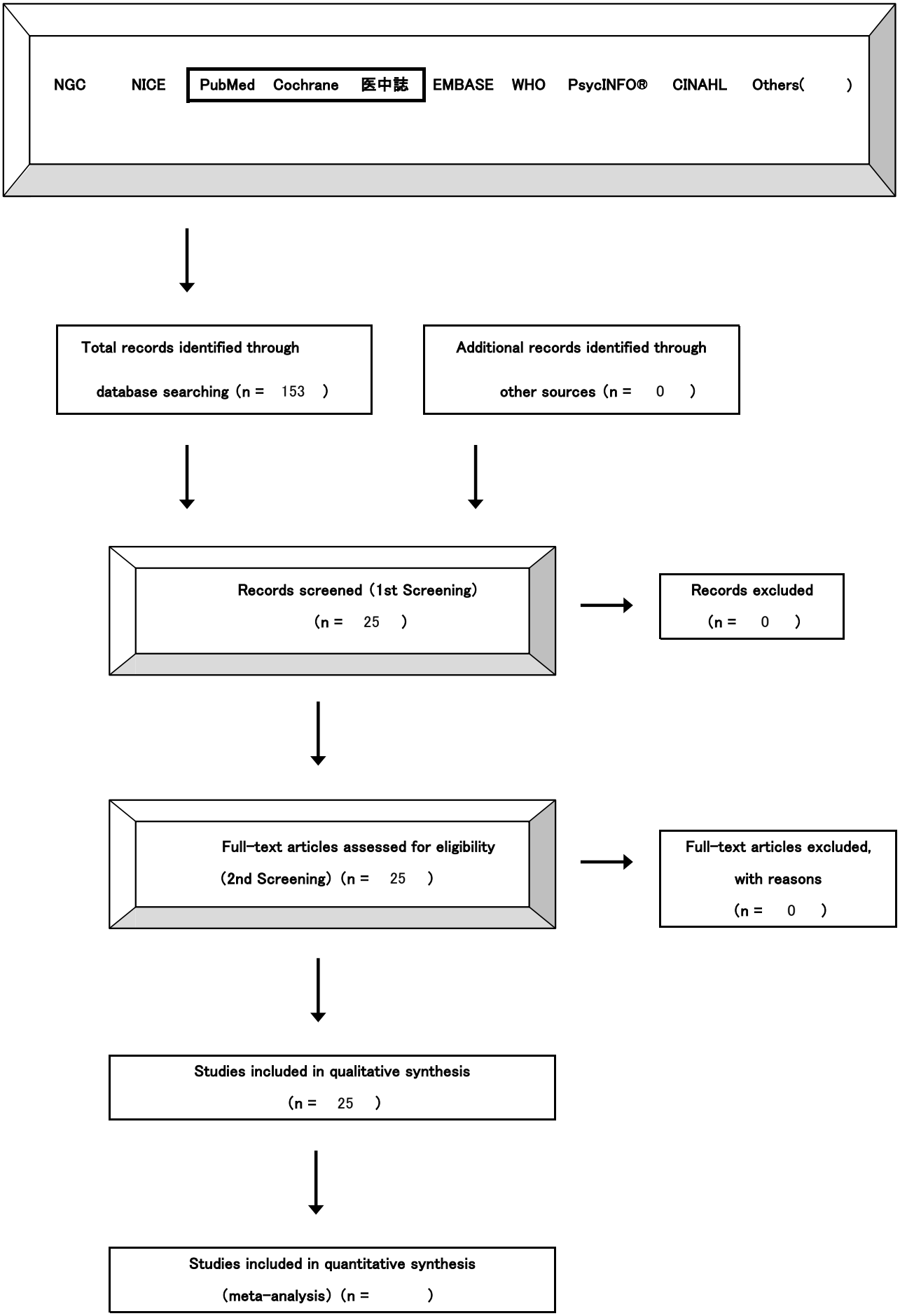
作成したCQ
転移性肝癌外科手術を行う場合（Ｐ）、腹腔鏡下肝切除術（Ｉ）と開腹肝切除術（Ｃ）は、どちらが推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	Hepatic Resection CQ12
CQ	転移性肝癌外科手術を行う場合（P）、腹腔鏡下肝切除術（I）と開腹肝切除術（C）は、どちらが推奨されるか？
データベース	PubMED、医中誌、Cochrane
日付	2018/9/25
検索者	山口

#	検索式	文献数
PubMED	"liver neoplasms/secondary"[majr] AND (laparoscopy OR laparoscopic) AND open[tiab] Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2018/07/31; English; Japanese	80
医中誌	((((肝臓腫瘍/TH or 肝臓腫瘍/AL)) and (SH=転移性)) and (((肝臓腫瘍/TH or 肝臓腫瘍/AL)) and (SH=外科的療法)) and ((腹腔鏡法/TH or 腹腔鏡法/AL) and (開腹術/TH or 開腹/AL))) and	43
Cochrane	"liver metastasis" AND (laparoscopy OR laparoscopic) AND open	30

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



	文献	研究デザイン	P	I	C	O	コメント
1	Guo Y, et al.(Am Surg 2018)	MA	synchronous CRLM	minimally invasive approach (MIA) n=164	Open approach (OA) n=213	MIA良:①BL, ②LOS, 両群同等:①OT, ②BT, ③腸蠕動開始, ④over all morbidity, ⑤anastomotic leakage, ⑥abdominal abscess, ⑦bile leakage, ⑧pleural effusion, ⑨DFS, ⑩OS	6文献(うち2文献が文献検索結果になし)。同時手術に関してのみ。
2	Zhang XL, et al.(Int J Surg 2017)	MA	metachronous CRLM	LLR n=980	OLR n=1279	LLR良:①morbidity, ②BL, ③BT, ④LOS, ⑤3-OS, LLR悪:①OT, 両群同等:①mortality, ②RO, ③再発率, ④DFS, ⑤5-OS	LLRはselected patientsに有用。short outcomesはLLR>OLR。10文献(うち4文献は文献検索結果になし)。
3	Xie SM, et al.(Sci Rep 2016)	MA	metachronous CRLM	LLR n=1809	OLR n=2888	LLR良:①BL, ②BT, ③morbidity, ④LOS, ⑤margin, LLR悪:①OT, 両群同等:①mortality, ②3-OS, ③5-OS, ④DFS	LLRはselected patientsに有用。32文献で最多!!(うち15文献は文献検索結果になし)。
4	Tian ZQ, et al.(Oncotarget 2016)	MA	metachronous CRLM	LLR n=683	OLR n=996	LLR良:①BL, ②BT, ③LOS, ④morbidity, ⑤再発率, 両群同等:①OT, ②mortality, ③R0, ④OS, ⑤DFS	ocological outcomesは同等、surgical outcomesはLLRが有利。14文献(うち6文献は文献検索結果になし)
5	Schiffman SC, et al.(Suegery 2015)	MA	metachronous CRLM	LLR n=242	OLR n=368	LLR良:①BL, ②BT, ③LOS, ④morbidity, 両群同等:①OT, ②1,3,5-DFS, ③5-OS	転移個数1-2ケであるならLLRは有利。8文献(うち5文献は文献検索結果になし)
6	Luo LX, et al.(J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2014)	MA	metachronous CRLM	LLR n=241	OLR n=383	LLR良:①R0, ②morbidity, ③BL, ④BL, 両群同等:①OS, ②DFS, ③OT, ④LOS, ⑤mortality	7文献(うち2文献は文献検索結果になし)
7	Zhou Y, et al.(BMC Surg 2013)	MA	metachronous CRLM	LLR n=268	OLR n=427	LLR良: ①BL, ②BT, ③LOS, 両群同等: ①再発率, ②5-OS, ③DFS	8文献(うち4文献は文献検索結果になし)
8	Fretland AA, et al.(Ann Surg 2018)	RCT	metachronous CRLM	LLR n=133	OLR n=147	LLR良:①morbidity, ②LOS, ③cost effective, 両群同等:①BL, ②OT, ③R0, ④mortality	唯一のRCT(The OSLO-COMET RCT)。parenchyma-sparing liver resection。cost effectiveについても言及。異時性CRLM。
9	Martinez-Cecilia D, et.al.(Ann Surg 2017)	PS	70才以上(elderly), metachronous CRLM	LLR n=287(→PS 225)	OLR n=427(→PS 225)	LLR良:①BL, ②morbidity,③HCU入室期間,④LOS, 両群同等:①R0,②RFS, ③OS	70-74才はLapのmeritあり。それ以上の高齢者はmeritが減少。
10	Cipriani F, et al.(Br J Surg 2016)	PS	metachronous CRLM	LLR n=176(→PS 133)	OLR n=191(→PS 133)	LLR良:①BL, ②morbidity, ③LOS, OR良:①OT, 両群同等:①OS, ②R0	異時性CRLM。
11	Lewin JW, et al. HPB 2015)	PS	metachronous CRLM	LLR n=146	OLR n=138	両群同等: ①OS, ②RFS	長期成績メインのPS。
12	Tranchart H, et al.(Surg Endosc 2016)	PS	metachronous+synchronous CRLM	LLR n=142(→PS 89)	OLR n=241(→PS 89)	両群同等:①OT, ②BL,③BT, ④morbidity,⑤3-OS, Lap悪:①liverのOT	異時性＋同時性CRLM両方を解析。肝切除はLapが手術時間が長い。
13	Beppu T, et al.(J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015)	PS	metachronous CRLM	LLR n=210(→PS 171)	OLR n=1121(→PS 342)	LLR良: ①BL, ②LOS, 両群同等: ①morbidity, ②mortality, ③RFS, ④OS, ⑤DFS, ⑥R0	日本多施設。別府先生。

14	Lin Q, et al.(Int J Colorectal Dis 2015)	PS	synchronous CRLM	minimally invasive approach (MIA) n=36(→PS 36)	Open approach (OA) n=62(→PS 36)	LLR良：①BL, ②腸蠕動開始, ③LOS, LLR悪：①OT, 両群同等：①morbidity, ②OS, ③DFS	同時手術に関してのみ。短期成績はMIA有利、長期成績は同等。
15	Cannon RM, et al.(Surgery 2012)	PS	synchronous+metachronous CRLM	LLR n=35(→PS 35)	OLR n=140(→PS 138)	LLR良：①BL, ②morbidity, ③LOS, 両群同等：OS, ②DFS	9%の同時手術を含む。
16	Karagkounis G, e al.(Surgery 2016	OS	metachronous+synchronous CRLM	LLR n=65	OLR n=65	LLR良：①BL, ②輸血量。両群同等：①R0, ②OT, ③morbidity, ④OS, ⑤DFS。	
17	Hasegawa Y,et al.(Surgery 2015)	OS	metachronous+synchronous CRLM	LLR n=100	OLR n=68	両群同等：①OS, ②RFS	岩手医大、nomogramでmatched。
18	Takasu C, et al.(Asian J Endosc Surg 2013)	OS	synchronous CRLM	LLR n=7	OLR n=7	Lap良：①BL, ②LOS	nが少ない、、。
19	Iwahashi S, et al.(Surg Endosc 2014)	OS	metachronous CRLM	LLR n=21	OLR n=21	Lap良：①BL, ②morbidity, ③LOS、両群同等：①OT, ②OS, ③DFS。	徳島大
20	Inoue Y, et al.(Am Surg 2013)	OS	metachronous CRLM	LLR n=23	OLR n=24	Lap良：①BL, ②WBC, ③CRP、両群同等：①輸血、②morbidity, ③mortality, ④div期間, ⑤LOS	
21	Topal H, ,et al.(Surg Endosc 2012)	OS	metachronous CRLM	LLR n=20	OLR n=20	すべてのoutcomeが同等。	major hepatectomyのみ。
22	Topal B, et al.(Surg Endosc 2012)	OS	metachronous+synchronous CRLM	LLR n=81	OLR n=193	Lap良：①morbidity, ②LOS、両群同等：①OS, ②DFS。	
23	Welsh FK, et al.(Welsh FK 2010)	OS	metachronous+synchronous CRLM	LLR n=266	OLR n=866	Lap良：①OT, ②OS、両群同等：①LOS, ②morbidity, ③mortality、Open悪：①R1が多い。	
24	Huh JW, et al.(Surg Endosc 2011)	OS	synchronous CRLM	LLR n=20	OLR n=20	Lap良：①BL, ②腸蠕動開始, ③OT、両群同等：①morbidity,②OS, ③DFS	
25	Castaing D, et al.(Ann Surg 2009)	OS	metachronous+synchronous CRLM	LLR n=60	OLR n=60	Openと同等。	

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	1.Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjornelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. Annals of surgery. 2018;267(2):199-207. 2.Beppu T, Wakabayashi G, Hasegawa K, Gotohda N, Mizuguchi T, Takahashi Y, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. 2015;22(10):711-20. 3.Cannon RM, Scoggins CR, Callender GG, McMasters KM, Martin RC, 2nd. Laparoscopic versus open resection of hepatic colorectal metastases. Surgery. 2012;152(4):567-73; discussion 73-4. 4.Cipriani F, Rawashdeh M, Stanton L, Armstrong T, Takhar A, Pearce NW, et al.	
不採用論文	Takasu C, et al.(Asian J Endosc Surg 2013)	nが少ないため(n=7)
その他の引用論文	なし	

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

＊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	合併症

個別研究		バイアスリスク*						その他				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																			
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
Fretland AA et al.(Ann Surg	RCT	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	44	144	31	24	129	19	p	0.021	

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	5YOS

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	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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	48	46	225	34	43	p	0.542	
Ciprani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	48	62.5	133	49	64.3	p	0.082	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138		63	146		54	p	0.660	
Beppu T, et al. (J Hepatobiliary	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342		68	171		70.1	p	0.299	
Lin Q, et al. (Int J Colorectal	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36		55	36	51		p	0.794	
Cannon RM, et al. (Surg	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138		42	35		36	p	0.818	
Karagkounis G, et al. (Surgery	症例対照研究	-1	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	65		54	65		62	p	0.37	
Hasegawa Y,et	コホート研究	-1	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	69		48.8	102		56.8	p	0.53	
Takasu C, et al. (Asian J Endosc Surg	コホート研究	-1	0	-1	0	-1	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-2	7		41.7	7		50	p	0.67	
Iwanashi S, et al. (Surg Endosc 2014)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21		51	21		42	p	ns	
Topal B, et al. (Surg Endosc 2012)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20		–	20		48	p	0.872	
Topal B, et al. (Surg Endosc 2012)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	193		–	81		–	p	0.627	
Castaing D, et al. (Ann Surg 2009)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60		45	60		74	p	0.10	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	5YOS

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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	103	46	225	96	43	p	0.542	
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	83	62.5	133	85	64.3	p	0.082	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	86	63	146	78	54	p	0.660	
Beppu T, et al. (J Hepatobiliary	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	232	68	171	119	70.1	p	0.299	
Lin Q, et al. (Int J	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	19	55	36	18	51	p	0.794	
Cahnon HM, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	14	42	35	49	36	p	0.818	
Franchart H, et al. (Surg	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	
Unterhofer, et al. (Hepatol	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	
Ratti, et al. (JAMA	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	
Arrard, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153	114	75	153	119	78	p	0.720	
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		3YOS																								
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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	135	60	225	153	68	p	0.542	
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	102	76.8	133	91	68.9	p		
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	-	-	146	-	-	p	-	
Beppu T, et al. (J Hepatobiliary	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	287	84.2	171	138	80.8	p		
Lin Q, et al. (Int J	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	-	-	36	-	-	p	-	
Cahnon HM, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	22	63	35	128	95	p		
Franchart H, et al. (Surg	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	
Unterberner, et al. (Hepatol	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ratti, et al. (JAMA	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	
Arrard, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153	88	57	153	84	54	p		
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	5YDFS

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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	39	29	225	24	31	p	0.80	
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	49	24.3	133	45	23.7	p	0.55	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138		38	146		36	p	0.50	
Beppu T, et al. (J Hepatobiliar	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	77		171		53.4	p	0.953	
Lin Q, et al. (Int J	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36		27	36		38	p	0.860	
Cannon RM, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138		22	35		15	p	0.346	
Karagkounis G, et al. (Surgeon	症例対照研究	-1	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	65		-	65		-	p	0.9	
Hasegawa Y, et	コホート研究	-1	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	69		28.6	102		39.7	p	0.33	
Iwanashi S, et al. (Surg Endosc 2014)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21		25	21		14	p	ns	
Topart P, et al. (Surg Endosc 2012)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20		43	20		-	p	0.637	
Topart P, et al. (Surg Endosc 2012)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	193		-	81		-	p	0.439	
Castaing D, et al. (Ann Surg 2009)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60		30	60		40	p	0.29	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	5YDFS

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	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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	65	29	225	69	31	p	0.80	
Ciprani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	32	24.3	133	31	23.7	p	0.55	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	52	38	146	52	36	p	0.50	
Beppu T, et al. (J Hepatobiliary	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	175	51.2	171	91	53.4	p	0.953	
Lin Q, et al. (Int J Colorectal	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	9	27	36	13	38	p	0.860	
Cannon RM, et al. (Surg	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	135	7	22	35	20	15	p	0.346	
Franchart H, et al. (Surg	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	
Ohteferner, et al. (Hepatobil	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	
Ratti F, et al. (JAMA Surg 2018)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	
Allard, et al. (Ann Surg 2015)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153	55	36	153	48	32	p	0.600	
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	–	–	–	–	–	–	–	–	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	3YDFS																									
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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	103	46	225	96	43	p	0.804	
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	40	30.4	133	48	36.4	p		
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	-	-	146	-	-	p	-	
Beppu T, et al. (J Hepatobiliary	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	186	54.5	171	91	53.5	p		
Lin G, et al. (Int J	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	-	-	36	-	-	p	-	
Cahnon HM, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	48	35	35	12	37	p		
Franchart H, et al. (Surg	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	
Unterberner, et al. (Hepatob	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ratti, et al. (JAMA	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	
Arrard, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153	61	40	153	79	52	p		
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	合併症(

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	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
Martinez-Cecilia D, Oprian F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	87	39	225	49	22	p	<0.001	
Lewin JW et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	53	39.8	133	31	23.3	p	0.002	
Tranchart H, et al. (Surg	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	52	37.6	146	32	21.9	-	-	
Beppu T, et al. (J Hepatobiliary	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	89	4	4	89	5	6	p	0.730	
Hasegawa Y, et al. (Int J Colorectal	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342		12.7	171		14.1	p	0.631	
Cannon-Albright LA, et al. (Surgery	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	11	30.5	36	9	25	p	0.599	
Karagkounis G, et al. (Surgery	症例対照研究	-1	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	138	67	49	35	8	23	p	0.004	
Hasegawa Y, et al. (Surg Endosc 2014)	コホート研究	-1	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	65	26	40	65	17	26.2	p	0.090	
Iwanashi S, et al. (Surg Endosc 2014)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	69	17	24.6	102	9	8.8	p	0.005	
Inoue T, et al. (Am Surg 2013)	コホート研究	-1	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	21	5	23.8	21	2	9.5	p	0.21	
Topal H, et al. (Surg Endosc 2012)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	24	5	20.8	23	2	8.7	p	0.416	
Topal B, et al. (Surg Endosc 2012)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	7	35	20	7	35	p	1.000	
Welsh FK, et al. (Welsh FK 2010)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	193	54	27.9	81	11	13.5	p	0.016	
Nun JW, et al. (Surg Endosc 2011)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	886	227	25.6	266	56	21.1	p	0.144	
Castaring D, et al. (Ann Surg 2009)	コホート研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	8	40	20	10	50	p	0.525	
		-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1783	-	28	215	-	27	p	-	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	合併症

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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	87	39	225	49	22	p	<0.001	
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	53	39.8	133	31	23.3	p	0.002	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	52	37.6	146	32	21.9	-	-	
Beppu T, et al. (J Hepatobiliary	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	43	12.7	171	24	14.1	p	0.631	
Lin Q, et al. (Int J	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	11	30.5	36	9	25	p	0.599	
Cannon RM, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	17	50	138	31	23	p	0.004	
Franchart H, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	89	12	13	89	12	13	p	1	
Unterberger, et al. (HepatoBil	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	8	44.4	18	7	38.9	p	1	
Patti F, et al. (JAMA Surg 2019)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	412	94	22.8	104	21	20.2	p	0.04	
Arru M, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153	50	32.7	153	19	12.4	p	0.0002	
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	19	24	79	14	17.7	p	0.328	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	合併症(CD3以上 PSのみ)

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	手術時間
個別研究	

研究コード	研究デザイン	バイアスリスク* 選択バイアス: 背景因子の差	実行バイアス: ケアの差	検出バイアス: 不適切なアウトカム測定	症例減少バイアス: 不完全なフォローアップ	その他: 不十分な交絡の調整	その他: その他のバイアス	まとめ	上昇要因** 量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	非直接性* 対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	30	13	225	11	5	p		
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	26	19.5	133	12	9.9	p	0.012	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	17	12.3	146	7	5.1	-		
Beppu T, et al. (J Hepatobiliar	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	43	12.7	171	24	14.1	p	0.631	
Lin Q, et al. (Int J	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	-	-	36	-	-	p	-	
Cannon RM, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	-	-	35	-	-	p	-	
Franchart H, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	89	10	11	89	15	17	p		
Unterberner, et al. (Hepatob	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	4	22	18	0	0	p		
Patil P, et al. (JAMA Surg 2019)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	412	35	8.5	104	7	6.7	p	0.03	
Arru C, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153	50	32.7	153	19	12.4	p	0.2700	
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	4	5	79	2	2.5	p	-	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	出血量

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	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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	250	-	225	400	-	p	-	
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	400	-	133	500	-	p	-	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	300	-	146	570	-	-	-	
Beppu T, et al. (J Hepatobiliar	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	655	988	171	328	516	p	-	
Lin Q, et al. (Int J	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	382.5	145.6	36	278.1	173.3	p	0.007	
Cannon RM, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	392	322	35	202	180	p	0.001	
Franchart H, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	89	229	228	89	188	207	p	0.38	
Unterberger, et al. (Hepatob	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	30	-	18	200	-	p	0.066	
Katti J, et al. (JAMA Surg 2019)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	412	250	-	104	350	-	p	0.04	
Arrar O, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153	-	-	153	-	-	p	-	
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	250	-	79	351	-	p	-	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	出血量

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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	36	16	225	24	11	p	0.12	
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	-	-	133	-	-	p	-	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	-	-	146	-	-	-	-	
Beppu T, et al. (J Hepatobiliar	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	28	8.4	171	21	12.8	p	0.148	
Lin Q, et al. (Int J Hepatobilia	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	-	-	36	-	-	p	-	
Cannon RM, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	44	32	35	6	17	p	0.334	
Franchart H, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	89	7	8	89	12	13	p	0.33	
Unterberner, et al. (Hepatob	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	1	5.6	18	3	16.7	p	0.603	
Patil P, et al. (JAMA Surg 2019)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	412	31	7.5	104	8	7.7	p	0.22	
Arita J, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153	-	-	153	-	-	p	-	
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	-	-	79	-	-	p	-	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	手術時間

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	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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	225	-	225	230	-	p	-	
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	210	-	133	295	-	p	-	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	174	-	146	132	-	p	-	
Beppu T, et al. (J Hepatobiliar	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	310	177	171	325	171	p		
Lin Q, et al. (Int J Colorectal	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	251.7	49.6	36	317.5	47.4	p	<0.001	
Cannon RM, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	-	-	35	-	-	p	-	
Franchart H, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	89	98	38	89	155	96	p	<0.0001	
Unterberger, et al. (Hepatobil	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	-	-	18	-	-	p	-	
Patil P, et al. (JAMA Surg 2019)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	412	-	-	104	-	-	p	-	
Arrar O, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153	-	-	153	-	-	p	-	
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	-	-	79	-	-	p	-	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	在院日数

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	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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	8	-	225	5	-	p	-	
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	7	-	133	4	-	p	-	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	7.8	-	146	5	-	-		
Beppu T, et al. (J Hepatobiliar	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	19.2	18	171	16.4	21.6	p		
Lin Q, et al. (Int J	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	9.0	3.5	36	7.4	1.6	p	0.011	
Cannon RM, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	7.8	-	35	4.8	-	p	-	
Franchart H, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	89	12.2	9.2	89	10.3	9.6	p	0.33	
Unterberner, et al. (Hepatob	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	-	-	18	-	-	p	-	
Patil P, et al. (JAMA Surg 2019)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	412	-	-	104	-	-	p	-	
Arita J, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153	13.9	10	153	11.1	9	p	0.0100	
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	13	-	79	10	-	p	0.008	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	mortality

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	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	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
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	5	2	225	1	0.4	p	0.219	
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	2	1.5	133	1	0.8	p	0.999	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	2	1.4	146	0	0	-		
Beppu T, et al. (J Hepatobiliary	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	2	0.6	171	0	0	p	NA	
Lin Q, et al. (Int J	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	0	0	36	0	0	p		
Cannon RM, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	1	0.7	35	0	0	p	0.957	
Franchart H, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	89	0	0	89	2	6	p	0.49	
Unterberger, et al. (Hepatobil	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	0	0	18	0	0	p	1	
Patti R, et al. (JAMA Surg 2019)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	412	3	0.7	104	1	1	p	0.94	
Arru C, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	153	6	3.9	153	3	2	p	0.5000	
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	0	0	79	0	0	p	-	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	R0切除率
個別研究	

研究コード	研究デザイン	バイアスリスク* 選択バイアス: 背景因子の差	実行バイアス: ケアの差	検出バイアス: 不適切なアウトカム測定	症例減少バイアス: 不完全なフォローアップ	その他: 不十分な交絡の調整	その他: その他のバイアス	まとめ	上昇要因** 量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	非直接性* 対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Martinez-Cecilia D, et al. (Ann	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	225	198	88	225	199	88	p	0.999	
Cipriani F, et al. (Br J Surg 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	133	115	86.5	133	123	92.5	p	0.186	
Lewin JW, et al. HPB	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	–	–	146	–	–	–		
Beppu T, et al. (J Hepatobiliar	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	342	315	92	171	154	90	p	NA	
Lin Q, et al. (Int J	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	36	–	–	36	–	–	p	–	
Cannon RM, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	138	111	81	35	34	97	p	0.020	
Franchart H, et al. (Surgeon	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	89	74	83	89	80	90	p	0.18	
Unterberger, et al. (Hepatob	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	17	94	18	17	94	p	1	
Katti J, et al. (JAMA Surg 2019)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	412	388	94.2	104	98	94.2	p	0.5	
Arrar O, et al. (Ann Surg 2016)	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	64	53	82.8	50	44	88	p	0.5600	
Zeng Y, et al. (JBUON 2016)	準RCT	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	79	–	–	79	–	–	p	–	

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	
対象	大腸癌肝転移
介入	Laparoscopic hepatectpmy
対照	Open hepatectomy

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
OS	13編	0	0	0	0	-1	0										中(B)	9	
DFS	12編	0	0	0	0	-1	0										中(B)	8	
合併症	16編	0	0	0	0	-1	0										中(B)	6	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ		転移性肝癌外科手術を行う場合（P）、腹腔鏡下肝切除術（I）と開腹肝切除術（C）は、どちらが推奨されるか？
P	大腸癌肝転移	
I	Laparoscopic hepatectpmy (LH)	
C	Open hepatectomy (OH)	
臨床的文脈	LHはOHと比較して、長期予後に遜色なく、合併症は少ないかあるいは同等である。	

O1	
非直接性のまとめ	minor hepatectomyとmajor hepatectomyが混在して比較されている論文が多い。
バイアスリスクのまとめ	腫瘍径、腫瘍個数、腫瘍位置など患者背景による術式選択が行われておりバイアスリスクは存在すると思われる。
非一貫性その他のまとめ	一貫性あり。
コメント	肝臓の解剖学的特性からLHが手技的に比較的容易な部位から困難な部位が存在する。

O2	

O3	

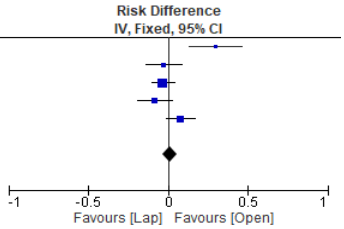
【4-9 メタアナリシス】

CQ	転移性肝癌外科手術を行う場合、腹腔鏡下肝切除術と開腹肝切除術は、どちらが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	Laparoscopic hepatectpmy	
C	Open hepatectomy		O	3-OS	
研究デザイン	PSM	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	(−) P=		

Forest plot

Study or Subgroup	Lap Events	Lap Total	Open Events	Open Total	Weight	Risk Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
Cannon et al., 2012	128	138	22	35	6.8%	0.30 [0.13, 0.46]	2012
Allard et al., 2015	84	153	88	153	15.2%	-0.03 [-0.14, 0.08]	2015
Beppu et al., 2015	138	171	287	342	37.5%	-0.03 [-0.10, 0.04]	2015
Cipriani et al., 2016	91	133	102	133	16.5%	-0.08 [-0.19, 0.02]	2016
Martinez-Cecilia et al., 2017	153	225	135	225	24.0%	0.08 [-0.01, 0.17]	2017
Total (95% CI)		**820**		**888**	**100.0%**	**0.01 [-0.03, 0.05]**	
Total events	594		634				

Heterogeneity: Chi² = 18.74, df = 4 (P = 0.0009); I² = 79%
Test for overall effect: Z = 0.45 (P = 0.65)



コメント： Lap群とOpen群で差はなし

Funnel plot

コメント：

その他の解析

メタリグレッション

感度分析

コメント：

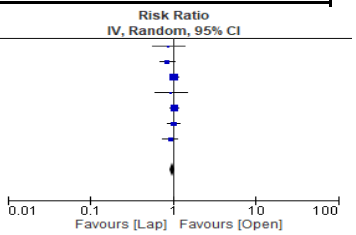
【4-9 メタアナリシス】

CQ	転移性肝癌外科手術を行う場合、腹腔鏡下肝切除術と開腹肝切除術は、どちらが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	Laparoscopic hepatectpmy	
C	Open hepatectomy		O	5-OS	
研究デザイン	PSM	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	(−) P=		

Forest plot

Study or Subgroup	Lap Events	Lap Total	Open Events	Open Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Cannon et al., 2012	49	138	14	35	2.1%	0.89 [0.56, 1.41]	2012
Lewin et al., 2015	78	146	86	138	11.6%	0.86 [0.70, 1.05]	2015
Beppu et al., 2015	119	171	232	342	30.4%	1.03 [0.91, 1.16]	2015
Lin et al., 2015	18	36	19	36	2.3%	0.95 [0.60, 1.49]	2015
Allard et al., 2015	119	153	114	153	29.2%	1.04 [0.92, 1.18]	2015
Cipriani et al., 2016	85	133	83	133	13.7%	1.02 [0.85, 1.23]	2016
Martinez-Cecilia et al., 2017	96	225	103	225	10.7%	0.93 [0.76, 1.15]	2017
Total (95% CI)		**1002**		**1062**	**100.0%**	**0.99 [0.93, 1.06]**	
Total events	564		651				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.69, df = 6 (P = 0.72); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)



コメント： Lap群とOpen群で差はなし

Funnel plot

コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

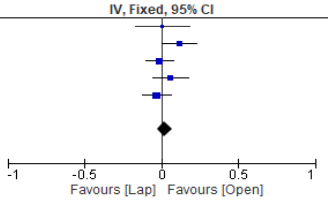
【4-9 メタアナリシス】

CQ	転移性肝癌外科手術を行う場合、腹腔鏡下肝切除術と開腹肝切除術は、どちらが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	Laparoscopic hepatectpmy	
C	Open hepatectomy		O	3-DFS	
研究デザイン	PSM	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	(–) P=		

Forest plot

Study or Subgroup	Lap Events	Lap Total	Open Events	Open Total	Weight	Risk Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
Cannon et al., 2012	48	138	12	35	7.5%	0.00 [-0.17, 0.18]	2012
Allard et al., 2015	79	153	61	153	18.9%	0.12 [0.01, 0.23]	2015
Beppu et al., 2015	91	171	186	342	27.7%	-0.01 [-0.10, 0.08]	2015
Cipriani et al., 2016	48	133	40	133	18.2%	0.06 [-0.05, 0.17]	2016
Martinez-Cecilia et al., 2017	96	225	103	225	27.6%	-0.03 [-0.12, 0.06]	2017
Total (95% CI)		**820**		**888**	**100.0%**	**0.02 [-0.03, 0.07]**	
Total events	362		402				

Heterogeneity: Chi² = 5.14, df = 4 (P = 0.27); I² = 22%
Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)



コメント： Lap群とOpen群で差はなし

Funnel plot

コメント：

その他の解析

メタリグレッション

感度分析

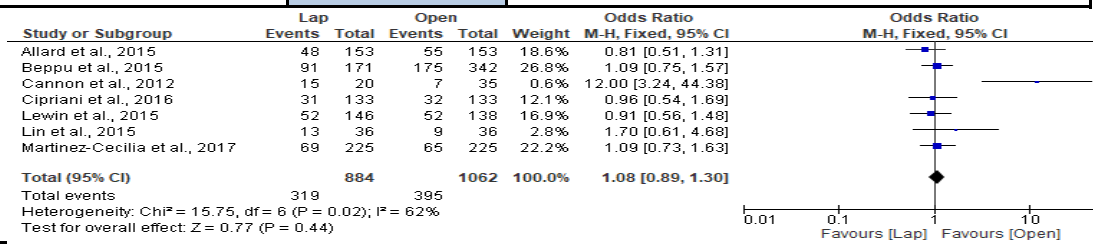
コメント：

【4-9 メタアナリシス】

CQ	転移性肝癌外科手術を行う場合、腹腔鏡下肝切除術と開腹肝切除術は、どちらが推奨されるか？		
P	大腸癌肝転移	I	Laparoscopic hepatectpmy
C	Open hepatectomy	O	5-DFS

研究デザイン	PSM	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		

Forest plot



Study or Subgroup	Lap Events	Lap Total	Open Events	Open Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Allard et al., 2015	48	153	55	153	18.6%	0.81 [0.51, 1.31]
Beppu et al., 2015	91	171	175	342	26.8%	1.09 [0.75, 1.57]
Cannon et al., 2012	15	20	7	35	0.6%	12.00 [3.24, 44.38]
Cipriani et al., 2016	31	133	32	133	12.1%	0.96 [0.54, 1.69]
Lewin et al., 2015	52	146	52	138	16.9%	0.91 [0.56, 1.48]
Lin et al., 2015	13	36	9	36	2.8%	1.70 [0.61, 4.68]
Martinez-Cecilia et al., 2017	69	225	65	225	22.2%	1.09 [0.73, 1.63]
Total (95% CI)		**884**		**1062**	**100.0%**	**1.08 [0.89, 1.30]**
Total events	319		395			

Heterogeneity: Chi² = 15.75, df = 6 (P = 0.02); I² = 62%
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)

コメント：　Lap群とOpen群で差はなし

Funnel plot

コメント：

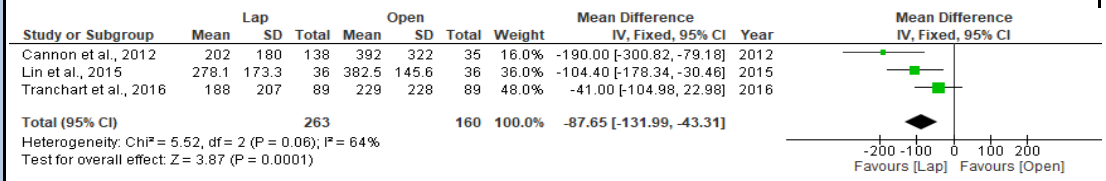
その他の解析

メタリグレッション		コメント：
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	転移性肝癌外科手術を行う場合、腹腔鏡下肝切除術と開腹肝切除術は、どちらが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	Laparoscopic hepatectpmy	
C	Open hepatectomy		O	出血量	
研究デザイン	PSM	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（ － ） P=		

Forest plot



Study or Subgroup	Lap Mean	Lap SD	Lap Total	Open Mean	Open SD	Open Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
Cannon et al., 2012	202	180	138	392	322	35	16.0%	-190.00 [-300.82, -79.18]	2012
Lin et al., 2015	278.1	173.3	36	382.5	145.6	36	36.0%	-104.40 [-178.34, -30.46]	2015
Tranchart et al., 2016	188	207	89	229	228	89	48.0%	-41.00 [-104.98, 22.98]	2016
Total (95% CI)			**263**			**160**	**100.0%**	**-87.65 [-131.99, -43.31]**	

Heterogeneity: Chi² = 5.52, df = 2 (P = 0.06); I² = 64%
Test for overall effect: Z = 3.87 (P = 0.0001)

コメント： Lap群がOpen群と比較して有意に少ない

Funnel plot

コメント：

その他の解析

メタリグレッション

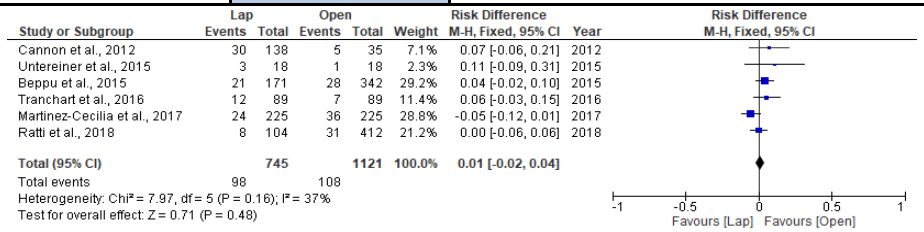
感度分析

コメント：

【4-9 メタアナリシス】

CQ	転移性肝癌外科手術を行う場合、腹腔鏡下肝切除術と開腹肝切除術は、どちらが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	Laparoscopic hepatectpmy	
C	Open hepatectomy		O	輸血率	
研究デザイン	PSM	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		

Forest plot



Study or Subgroup	Lap Events	Lap Total	Open Events	Open Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Cannon et al., 2012	30	138	5	35	7.1%	0.07 [-0.06, 0.21]	2012
Untereiner et al., 2015	3	18	1	18	2.3%	0.11 [-0.09, 0.31]	2015
Beppu et al., 2015	21	171	28	342	29.2%	0.04 [-0.02, 0.10]	2015
Tranchart et al., 2016	12	89	7	89	11.4%	0.06 [-0.03, 0.15]	2016
Martinez-Cecilia et al., 2017	24	225	36	225	28.8%	-0.05 [-0.12, 0.01]	2017
Ratti et al., 2018	8	104	31	412	21.2%	0.00 [-0.06, 0.06]	2018
Total (95% CI)		**745**		**1121**	**100.0%**	**0.01 [-0.02, 0.04]**	
Total events	98		108				

Heterogeneity: Chi² = 7.97, df = 5 (P = 0.16); I² = 37%
Test for overall effect: Z = 0.71 (P = 0.48)

コメント：　Lap群とOpen群で差はなし

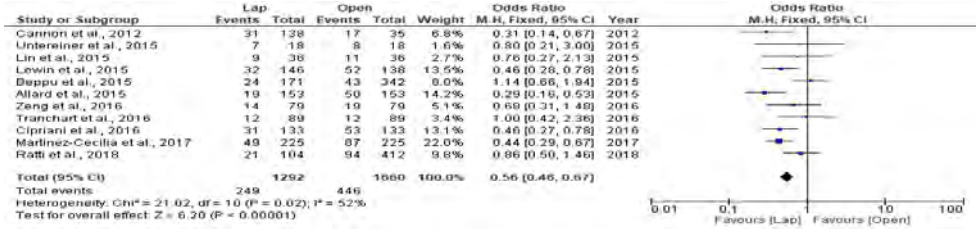
Funnel plot

コメント：

その他の解析

メタリグレッション		コメント：
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	転移性肝癌外科手術を行う場合、腹腔鏡下肝切除術と開腹肝切除術は、どちらが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	Laparoscopic hepatectpmy	
C	Open hepatectomy		O	合併症	
研究デザイン	PSM	文献数	11	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		
Forest plot	 コメント：　Lap群がOpen群に比べ有意に合併症率が低い				
Funnel plot	コメント：				
その他の解析				コメント：	
メタリグレッション					
感度分析					

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

転移性肝癌外科手術を行う場合、腹腔鏡下肝切除術と開腹肝切除術は、どちらが推奨されるか？

2. 推奨草案

結腸・直腸癌肝転移に対する一つのランダム化比較試験が存在し、腹腔鏡下肝切除における術後合併症の低減、在院日数の短縮、術後QOLの改善が示されている（エビデンスレベルA、推奨度●）。さらに傾向スコアマッチング研究が複数報告されており、上記の結果に加えて、術中出血量や輸血率の軽減が示されている。
長期予後に関しては、複数の傾向スコアマッチングスタディで両術式に差がないことが示されている（エビデンスレベルB、推奨度●）。

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

肝臓の解剖学的特性からLHが手技的に比較的容易な部位から困難な部位が存在する。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☑ B（中）　☐ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

肝臓の解剖学的特性からLHが手技的に比較的容易な部位から困難な部位が存在することを考慮するべきである。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【5-2　推奨の強さの決定投票用紙】

CQ	転移性肝癌外科手術を行う場合、腹腔鏡下肝切除術と開腹肝切除術は、どちらが推奨されるか？
推薦文	結腸・直腸癌肝転移に対する一つのランダム化比較試験が存在し、腹腔鏡下肝切除における術後合併症の低減、在院日数の短縮、術後QOLの改善が示されている（エビデンスレベルA、推奨度●）。さらに傾向スコアマッチング研究が複数報告されており、上記の結果に加えて、術中出血量や輸血率の軽減が示されている。 長期予後に関しては、複数の傾向スコアマッチングスタディで両術式に差がないことが示されている（エビデンスレベルB、推奨度●）。

推奨 **（いずれかを選択）**	□　行うことを強く推奨する
	□　行うことを弱く推奨する（提案する）
	□　行わないことを弱く推奨する（提案する）
	□　行わないことを強く推奨する

3. Hepatic Resection　　担当　森　泰寿

CQ12(Future Research Question):

転移性肝癌外科手術を行う場合、腹腔鏡下肝切除術と開腹肝切除術は、どちらが推奨されるか？

結腸・直腸癌肝転移に対する一つのランダム化比較試験が存在し、腹腔鏡下肝切除における術後合併症の低減、在院日数の短縮、術後 QOL の改善が示されている（推奨の強さ●、エビデンスレベル A）。さらに傾向スコアマッチング研究が複数報告されており、上記の結果に加えて、手術時間の延長と術中出血量の軽減が示されている。 長期予後に関しては、複数の傾向スコアマッチングスタディで両術式に差がないことが示されている（推奨の強さ●、エビデンスレベル B）。

解説

＜この CQ に関する背景＞

肝転移に対する外科的治療の有効性が示されている。開腹肝切除術が標準術式だが、RCT や大規模データの propensity score matching (PSM) 解析、さらには PSM 解析のメタ解析などで腹腔鏡下肝切除術の有用性が明らかになりつつある。肝転移に対する治療戦略における腹腔鏡下肝切除術の有用性を、開腹肝切除術と比較検討する。

1) エビデンスの強さ

(1) 検索:

文献検索の結果、ランダム化比較試験が 1 編、傾向スコアマッチング研究が 11 編、コホート研究が 7 編、さらにそれらのメタアナリシスが 7 編を採用した。これらのコホート研究は全て結腸・直腸癌の肝転移を対象とする研究であった。

(2) 評価: 採用した論文はランダム化比較試験とメタアナリシスも多く存在しており、エビデンスレベル A とした。長期予後に関しては傾向スコアマッチングスタディが多数あり両術式に差がないことが示されており、エビデン

スレベル B とした。　RCT がでれば長期予後のエビデンスレベル A？

(3) 統合:
傾向スコアマッチングスタディ 11 編に対し、手術時間、出血量、輸血率、合併症率(Clavien-Dindo classification 3 以上)、術後 90 日以内死亡率、在院日数、R0 切除率、3 年および 5 年生存率(OS)と無病生存率(DFS)に関してメタアナリシスを行った(図 1)。両群の背景因子は良くマッチングされていた。

結腸・直腸癌肝転移では、腹腔鏡下と開腹肝切除とを比較する 1 編のランダム化比較試験が存在する(1)。さらに多数例を対象とした 11 編の傾向スコアマッチング研究(2-8)と 11 編のメタアナリシス(9-19)が報告されている。術中出血量や輸血率の軽減、術後合併症の低減、在院日数の短縮、術後 QOL の改善が示されている。このように短期予後における腹腔鏡下肝切除の優位性が示されている。しかし通常のコホート研究では両群の背景において、腫瘍径、腫瘍個数、占拠部位などに極めて大きい偏りを認めていた。そこで 11 編の傾向スコアマッチング研究を用いて手術時間、出血量、輸血率、合併症率(Clavien-Dindo classification 3 以上)、死亡率、在院日数、R0 切除率、3 年および 5 年 OS と DFS に対しメタアナリシスを行った。その結果を表 1 に示す。手術時間は開腹群で有意に長かったが、出血量、Clavien-Dindo classification 3 以上の術後合併症は腹腔鏡群で有意に少なく、在院日数も腹腔鏡群で有意に短かった。一方、輸血率は両術式で有意差は認めなかった。術後 90 日以内死亡率は腹腔鏡群で少なく、R0 切除率は開腹群で良好な傾向を認めた。長期成績に関しては、3 年および 5 年の OS と DFS はいずれも両群で有意差を認めなかった。一方、胃癌肝転移でほぼ同様の報告(20)が 1 編あるが、他癌腫での報告は検索し得なかった。

再発や長期予後に関するランダム化比較試験は存在しないが、近日中に発表予定である。結腸・直腸癌と胃癌肝転移において比較的多数例を対象とした多施設での傾向スコアマッチング研究の結果が報告(2-8, 20)されている。腹腔鏡下と開腹肝切除における無再発生存や全生存に差がないことや腹腔鏡下肝切除に特有の再発形式がないことが示めされている。いずれにおいてもほぼ一定のアウトカムが示めされているためエビデンスレベルをBとした。ただし傾向スコアマッチング研究では、腹腔鏡下に適した症例がおもに選択されており、限

定した患者における推奨であることに留意する必要がある。また、肝臓の解剖学的特性から腹腔鏡下肝切除が手技的に比較的容易な部位から困難な部位が存在することを考慮するべきである。

2) 益と害のバランス:
患者の利益として腹腔鏡下肝切除における術後合併症の低減、在院日数の短縮、術後 QOL の改善などが見込まれる。また長期成績も OS、DFS ともに開腹肝切除術と比べ遜色はない結果であり、不利益となることはないと判断される。一方、肝臓の解剖学的特性から腹腔鏡下肝切除が手技的に比較的容易な部位から困難な部位が存在することを考慮するべきである。

3) 患者の希望:
短期および長期成績の結果、さらに整容性の面からも患者は腹腔鏡下肝切除術を希望することが予想される。

4) 医療経済・臨床適用性:
どちらの術式も日本では保険適応内であり、それぞれの保険診療点数は腹腔鏡下肝部分切除 59,680 点、開腹肝部分切除 39,040 点である（平成 30 年度診療報酬）。ただし腹腔鏡下手術では止血器具などの特別なデバイスが必要であり医療経済面からは不利益になり得る。

引用文献

1. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjornelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. Annals of surgery. 2018;267(2):199-207.
2. Beppu T, Wakabayashi G, Hasegawa K, Gotohda N, Mizuguchi T, Takahashi Y, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity

score matching: a multi-institutional Japanese study. Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. 2015;22(10):711-20.
3. Cannon RM, Scoggins CR, Callender GG, McMasters KM, Martin RC, 2nd. Laparoscopic versus open resection of hepatic colorectal metastases. Surgery. 2012;152(4):567-73; discussion 73-4.
4. Cipriani F, Rawashdeh M, Stanton L, Armstrong T, Takhar A, Pearce NW, et al. Propensity score-based analysis of outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal metastases. The British journal of surgery. 2016;103(11):1504-12.
5. Lewin JW, O'Rourke NA, Chiow AKH, Bryant R, Martin I, Nathanson LK, et al. Long-term survival in laparoscopic vs open resection for colorectal liver metastases: inverse probability of treatment weighting using propensity scores. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2016;18(2):183-91.
6. Lin Q, Ye Q, Zhu D, Wei Y, Ren L, Zheng P, et al. Comparison of minimally invasive and open colorectal resections for patients undergoing simultaneous R0 resection for liver metastases: a propensity score analysis. International journal of colorectal disease. 2015;30(3):385-95.
7. Martinez-Cecilia D, Cipriani F, Vishal S, Ratti F, Tranchart H, Barkhatov L, et al. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Metastases in Elderly and Octogenarian Patients: A Multicenter Propensity Score Based Analysis of Short- and Long-term Outcomes. Annals of surgery. 2017;265(6):1192-200.
8. Tranchart H, Fuks D, Vigano L, Ferretti S, Paye F, Wakabayashi G, et al. Laparoscopic simultaneous resection of colorectal primary tumor and liver metastases: a propensity score matching analysis. Surgical endoscopy. 2016;30(5):1853-62.
9. Guo Y, Gao Y, Chen G, Li C, Dong G. Minimally Invasive versus Open Simultaneous Resections of Colorectal Cancer and Synchronous Liver Metastases: A Meta-Analysis. The American surgeon. 2018;84(2):192-200.
10. Schiffman SC, Kim KH, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: a metaanalysis of 610 patients. Surgery. 2015;157(2):211-22.
11. Tian ZQ, Su XF, Lin ZY, Wu MC, Wei LX, He J. Meta-analysis of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases. Oncotarget. 2016;7(51):84544-55.
12. Xie SM, Xiong JJ, Liu XT, Chen HY, Iglesia-Garcia D, Altaf K, et al. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. Scientific reports. 2017;7(1):1012.
13. Zhang XL, Liu RF, Zhang D, Zhang YS, Wang T. Laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis of studies with propensity score-based analysis. International

journal of surgery (London, England). 2017;44:191-203.
14. Zhou Y, Xiao Y, Wu L, Li B, Li H. Laparoscopic liver resection as a safe and efficacious alternative to open resection for colorectal liver metastasis: a meta-analysis. BMC surgery. 2013;13:44.
15. Luo LX, Yu ZY, Bai YN. Laparoscopic hepatectomy for liver metastases from colorectal cancer: a meta-analysis. Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A. 2014;24(4):213-22.
16. Zeng Y, Tian M. Laparoscopic versus open hepatectomy for elderly patients with liver metastases from colorectal cancer. Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology. 2016;21(5):1146-52.
17. Untereiner X, Cagniet A, Memeo R, Tzedakis S, Piardi T, Severac F, et al. Laparoscopic hepatectomy versus open hepatectomy for colorectal cancer liver metastases: comparative study with propensity score matching. Hepatobiliary surgery and nutrition. 2016;5(4):290-9.
18. Ratti F, Fiorentini G, Cipriani F, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti L. Laparoscopic vs Open Surgery for Colorectal Liver Metastases. JAMA surgery. 2018;153(11):1028-35.
19. Allard MA, Cunha AS, Gayet B, Adam R, Goere D, Bachellier P, et al. Early and Long-term Oncological Outcomes After Laparoscopic Resection for Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score-based Analysis. Annals of surgery. 2015;262(5):794-802.
20. Li J, Xi H, Cui J, Zhang K, Gao Y, Liang W, et al. Minimally invasive surgery as a treatment option for gastric cancer with liver metastasis: a comparison with open surgery. Surgical endoscopy. 2018;32(3):1422-33.

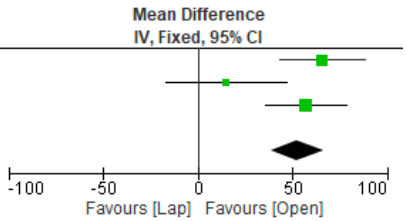
表 1 傾向スコアマッチング研究 11 編を用いたメタアナリシス

a:手術時間、b:出血量、c:輸血率、d:合併症率(Clavien-Dindo classification 3 以上)、e: 術後 90 日以内死亡率、f:在院日数、g: R0 切除率、h: 3 年生存率、i: 5 年生存率、j: 3 年無病生存率、k: 5 年無病生存率

a:手術時間

Study or Subgroup	Lap Mean	Lap SD	Lap Total	Open Mean	Open SD	Open Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
Lin et al., 2015	317.5	47.4	36	251.7	49.6	36	38.6%	65.80 [43.39, 88.21]	2015
Beppu et al., 2015	325	171	171	310	177	342	19.2%	15.00 [-16.76, 46.76]	2015
Tranchart et al., 2016	155	96	89	98	38	89	42.2%	57.00 [35.55, 78.45]	2016
Total (95% CI)			**296**			**467**	**100.0%**	**52.32 [38.40, 66.25]**	

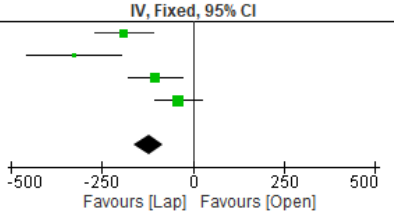
Heterogeneity: Chi² = 6.88, df = 2 (P = 0.03); I² = 71%
Test for overall effect: Z = 7.36 (P < 0.00001)



b:出血量

Study or Subgroup	Lap Mean	Lap SD	Lap Total	Open Mean	Open SD	Open Total	Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
Cannon et al., 2012	202	180	35	392	322	138	24.2%	-190.00 [-270.26, -109.74]	2012
Beppu et al., 2015	328	516	171	655	988	342	9.2%	-327.00 [-457.18, -196.82]	2015
Lin et al., 2015	278.1	173.3	36	382.5	145.6	36	28.5%	-104.40 [-178.34, -30.46]	2015
Tranchart et al., 2016	188	207	89	229	228	89	38.1%	-41.00 [-104.98, 22.98]	2016
Total (95% CI)			**331**			**605**	**100.0%**	**-121.45 [-160.93, -81.96]**	

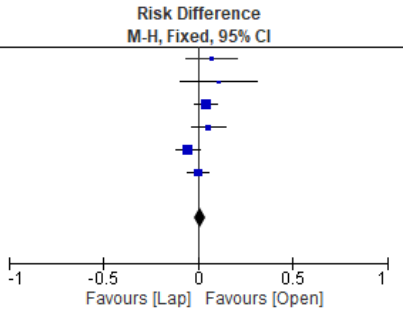
Heterogeneity: Chi² = 18.66, df = 3 (P = 0.0003); I² = 84%
Test for overall effect: Z = 6.03 (P < 0.00001)



c:輸血率

Study or Subgroup	Lap Events	Lap Total	Open Events	Open Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Cannon et al., 2012	30	138	5	35	7.1%	0.07 [-0.06, 0.21]	2012
Untereiner et al., 2015	3	18	1	18	2.3%	0.11 [-0.09, 0.31]	2015
Beppu et al., 2015	21	171	28	342	29.2%	0.04 [-0.02, 0.10]	2015
Tranchart et al., 2016	12	89	7	89	11.4%	0.06 [-0.03, 0.15]	2016
Martinez-Cecilia et al., 2017	24	225	36	225	28.8%	-0.05 [-0.12, 0.01]	2017
Ratti et al., 2018	8	104	31	412	21.2%	0.00 [-0.06, 0.06]	2018
Total (95% CI)		**745**		**1121**	**100.0%**	**0.01 [-0.02, 0.04]**	
Total events	98		108				

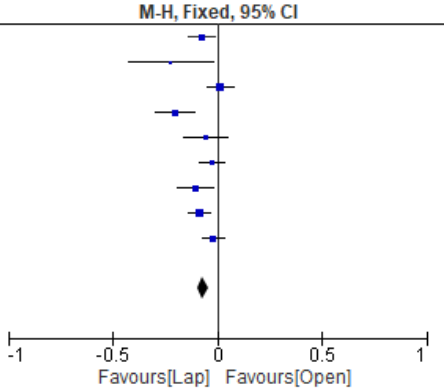
Heterogeneity: Chi² = 7.97, df = 5 (P = 0.16); I² = 37%
Test for overall effect: Z = 0.71 (P = 0.48)



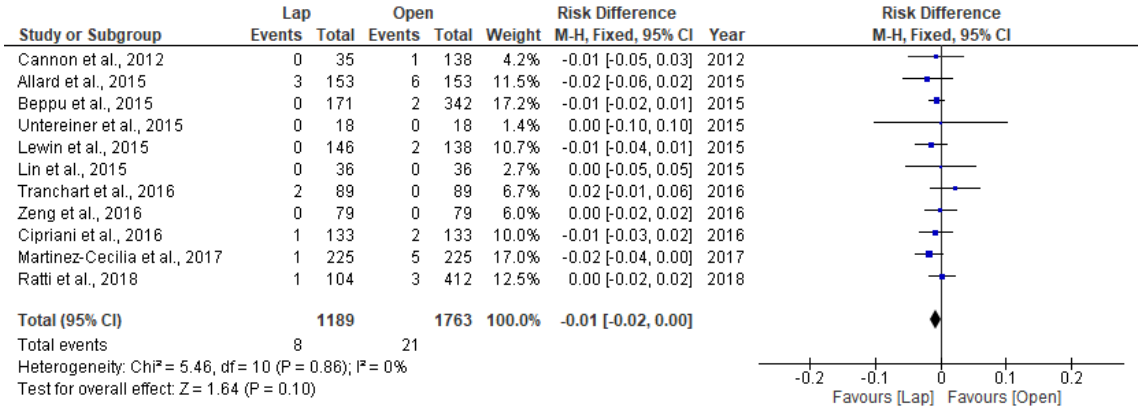
d:合併症率(Clavien-Dindo classification 3 以上)

Study or Subgroup	Lap Events	Lap Total	Open Events	Open Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI	Year
Lewin et al., 2015	7	146	17	138	11.5%	-0.08 [-0.14, -0.01]	2015
Untereiner et al., 2015	0	18	4	18	1.5%	-0.22 [-0.43, -0.02]	2015
Beppu et al., 2015	24	171	43	342	18.5%	0.01 [-0.05, 0.08]	2015
Allard et al., 2015	19	153	50	153	12.4%	-0.20 [-0.29, -0.11]	2015
Tranchart et al., 2016	10	89	15	89	7.2%	-0.06 [-0.16, 0.05]	2016
Zeng et al., 2016	2	79	4	79	6.4%	-0.03 [-0.08, 0.03]	2016
Cipriani et al., 2016	12	133	26	133	10.8%	-0.11 [-0.19, -0.02]	2016
Martinez-Cecilia et al., 2017	11	225	30	225	18.2%	-0.08 [-0.14, -0.03]	2017
Ratti et al., 2018	7	104	35	412	13.5%	-0.02 [-0.07, 0.04]	2018
Total (95% CI)		**1118**		**1589**	**100.0%**	**-0.07 [-0.09, -0.04]**	
Total events	92		224				

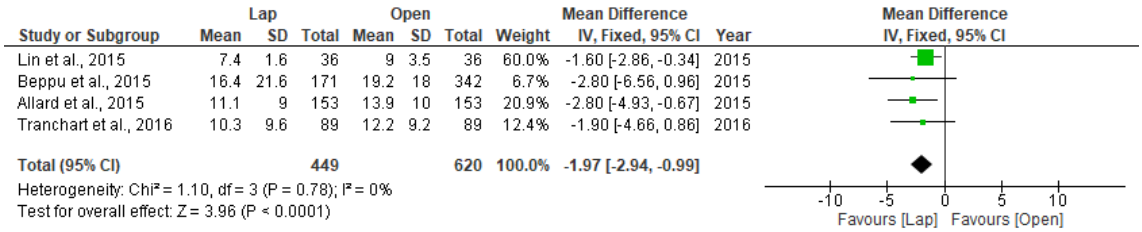
Heterogeneity: Chi² = 23.86, df = 8 (P = 0.002); I² = 66%
Test for overall effect: Z = 5.43 (P < 0.00001)



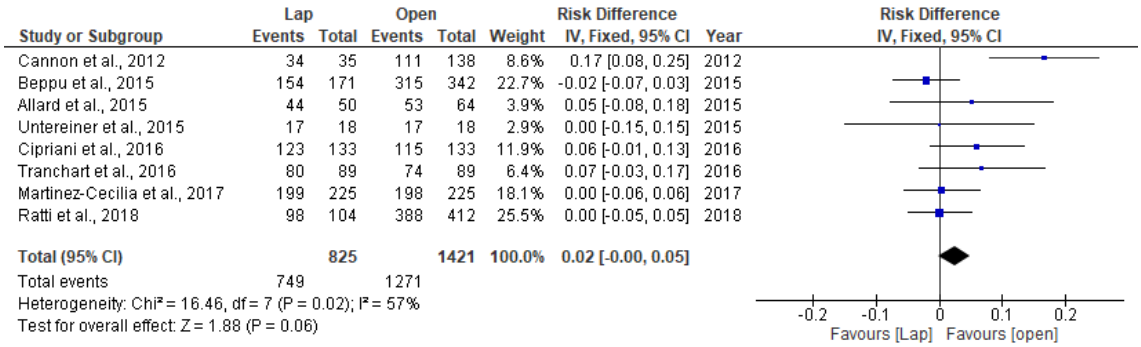
e: 術後 90 日以内死亡率



f: 在院日数



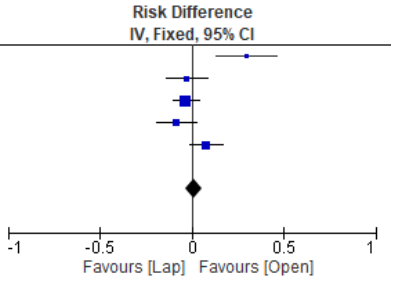
g: R0 切除率



h: 3 年生存率

Study or Subgroup	Lap Events	Lap Total	Open Events	Open Total	Weight	Risk Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
Cannon et al., 2012	128	138	22	35	6.8%	0.30 [0.13, 0.46]	2012
Allard et al., 2015	84	153	88	153	15.2%	-0.03 [-0.14, 0.08]	2015
Beppu et al., 2015	138	171	287	342	37.5%	-0.03 [-0.10, 0.04]	2015
Cipriani et al., 2016	91	133	102	133	16.5%	-0.08 [-0.19, 0.02]	2016
Martinez-Cecilia et al., 2017	153	225	135	225	24.0%	0.08 [-0.01, 0.17]	2017
Total (95% CI)		**820**		**888**	**100.0%**	**0.01 [-0.03, 0.05]**	
Total events	594		634				

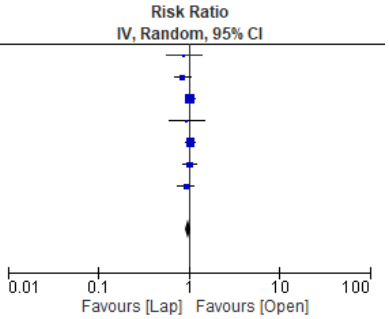
Heterogeneity: Chi² = 18.74, df = 4 (P = 0.0009); I² = 79%
Test for overall effect: Z = 0.45 (P = 0.65)



i: 5 年生存率

Study or Subgroup	Lap Events	Lap Total	Open Events	Open Total	Weight	Risk Ratio IV, Random, 95% CI	Year
Cannon et al., 2012	49	138	14	35	2.1%	0.89 [0.56, 1.41]	2012
Lewin et al., 2015	78	146	86	138	11.6%	0.86 [0.70, 1.05]	2015
Beppu et al., 2015	119	171	232	342	30.4%	1.03 [0.91, 1.16]	2015
Lin et al., 2015	18	36	19	36	2.3%	0.95 [0.60, 1.49]	2015
Allard et al., 2015	119	153	114	153	29.2%	1.04 [0.92, 1.18]	2015
Cipriani et al., 2016	85	133	83	133	13.7%	1.02 [0.85, 1.23]	2016
Martinez-Cecilia et al., 2017	96	225	103	225	10.7%	0.93 [0.76, 1.15]	2017
Total (95% CI)		**1002**		**1062**	**100.0%**	**0.99 [0.93, 1.06]**	
Total events	564		651				

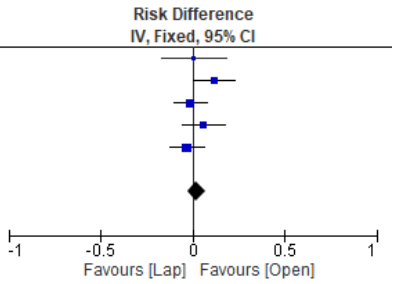
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.69, df = 6 (P = 0.72); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.16 (P = 0.87)



j: 3 年無病生存率

Study or Subgroup	Lap Events	Lap Total	Open Events	Open Total	Weight	Risk Difference IV, Fixed, 95% CI	Year
Cannon et al., 2012	48	138	12	35	7.5%	0.00 [-0.17, 0.18]	2012
Allard et al., 2015	79	153	61	153	18.9%	0.12 [0.01, 0.23]	2015
Beppu et al., 2015	91	171	186	342	27.7%	-0.01 [-0.10, 0.08]	2015
Cipriani et al., 2016	48	133	40	133	18.2%	0.06 [-0.05, 0.17]	2016
Martinez-Cecilia et al., 2017	96	225	103	225	27.6%	-0.03 [-0.12, 0.06]	2017
Total (95% CI)		**820**		**888**	**100.0%**	**0.02 [-0.03, 0.07]**	
Total events	362		402				

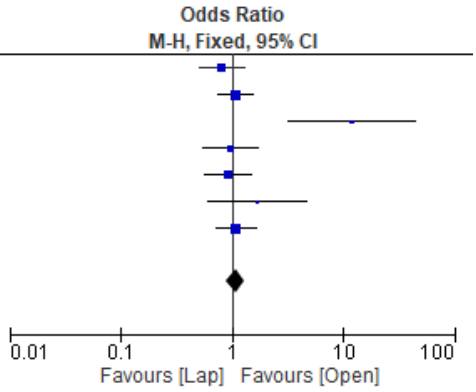
Heterogeneity: Chi² = 5.14, df = 4 (P = 0.27); I² = 22%
Test for overall effect: Z = 0.88 (P = 0.38)



k:5 年無病生存率

Study or Subgroup	Lap Events	Lap Total	Open Events	Open Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Allard et al., 2015	48	153	55	153	18.6%	0.81 [0.51, 1.31]
Beppu et al., 2015	91	171	175	342	26.8%	1.09 [0.75, 1.57]
Cannon et al., 2012	15	20	7	35	0.6%	12.00 [3.24, 44.38]
Cipriani et al., 2016	31	133	32	133	12.1%	0.96 [0.54, 1.69]
Lewin et al., 2015	52	146	52	138	16.9%	0.91 [0.56, 1.48]
Lin et al., 2015	13	36	9	36	2.8%	1.70 [0.61, 4.68]
Martinez-Cecilia et al., 2017	69	225	65	225	22.2%	1.09 [0.73, 1.63]
Total (95% CI)		**884**		**1062**	**100.0%**	**1.08 [0.89, 1.30]**
Total events	319		395			

Heterogeneity: Chi² = 15.75, df = 6 (P = 0.02); I² = 62%
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)



【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）
転移性肝癌への局所焼灼療法は、単独、肝切除との併用、または集学的治療に一環として、根治性やQOL改善が期待できる癌種に広く行われている。一方で肝切除術は、手技的難易度、患者への侵襲の程度から、安全に施行可能な適応患者、施行施設は限定されている。 しかしながら、局所焼灼療法をどのような状況で行うべきかどうかを示す十分なエビデンスやコンセンサスはなく、適応の判断に迷うことがある。 転移性肝癌に対する標準治療である肝切除と局所焼灼療法の治療成績を比較し、どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者に局所焼灼療法を施行することが推奨されるかを明らかにする。転移性肝癌を有する患者の治療選択や一般臨床の助けとなり、QOLを含めた癌患者の予後改善に大きく寄与することが期待される。

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	転移性肝癌
地理的要件	なし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト

I（Interventions）: 検討する介入、焼灼療法　（ラジオ波焼灼療法、マイクロウェーブ凝固焼灼療法、Cryoablation）
C(comparisons）: Iと比較したい介入：肝切除

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	益	9 点	○
O2	無再発生存	益	9 点	○
O3	治療部位再発	害	9 点	○
O4	周術期合併症	害	9 点	○
O5	手術侵襲度	益	8 点	○
O6	入院期間の短縮	益	8 点	
O7	術後疼痛、QOL	害	6 点	
O8	社会復帰までの時間	益	7 点	
O9	残肝機能温存	益	7 点	
O10	手技技術の難易度	益	8 点	
O11	治療領域の制限	害	6 点	
O12	再発形式	害	8 点	○
O13	癌種組織学的反応性	害	5 点	

作成したCQ

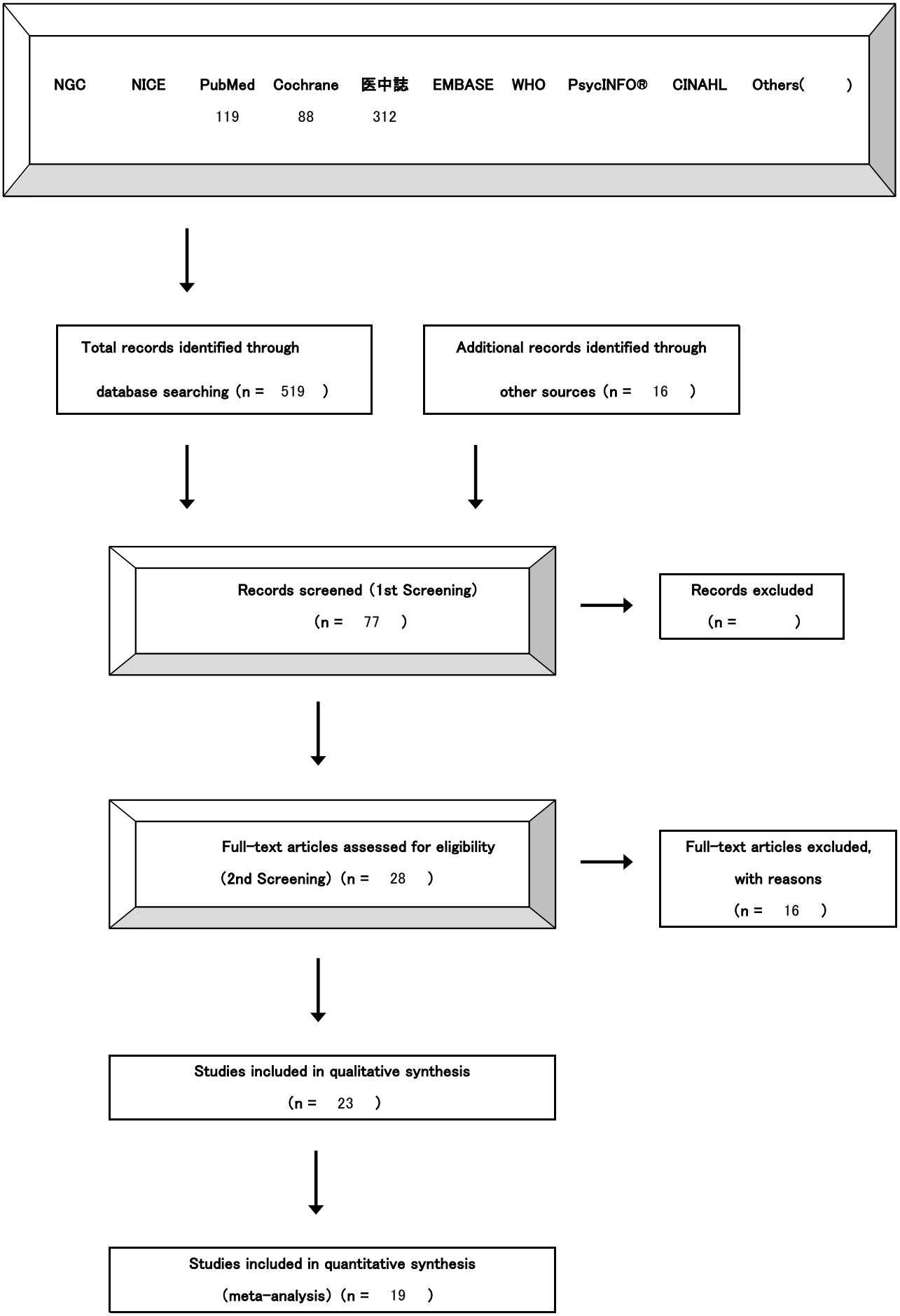
どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	転移性肝癌CQ14
CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？
データベース	Pub Med, Cochran, 医中誌
日付	2018/09/25, 2018/9/26
検索者	山口

#	検索式	文献数
Pubmed	"liver neoplasms/secondary"[majr] AND (ablation[tw] OR cautery[mesh] OR radiofrequency[tiab]) AND hepatectomy[mesh] AND "treatment outcome"[mesh] Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2018/07/31; English; Japanese	119
Cochrabe	"liver metastasis" AND (ablation OR cautery OR radiofrequency)	88
医中誌	((((肝臓腫瘍/TH or 肝臓腫瘍/AL)) and (SH=転移性)) and (焼灼/AL or アブレーション/AL or ablation/AL) and ((肝切除/TH or 肝切除/AL))) and (DT=1996:2018 and PT=会議録除く)	312

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Abdalla et al. 2004	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(n:418)	RFA (n:57), 肝切除+RFA(n:101	肝切除(n:190)	2(3DFS)3(局所再発),12再発	1	RFAの5生記載なし。合併症記載なし。単発に対する記載有り。
Berber et al.2008	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(n:158)	RFA(n:68)	肝切除(90)	1(5OS)	2、3、4	3DFSなし。局所再発なし。肝内再発なし。合併症なし。
Agcaoglu et al. 2013	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(n:395)	RFA(n:295)	肝切除（n:94）	1,2,3,4,12		アウトカム全てあり。（合併症30日合併症。周術期死亡）
Ko et al.2014	コホート研究	大腸癌転移性肝癌（n:29）	RFA(n:17)	肝切除(n:12)	1	2、3、4	3DSFなし。局所再発なし。肝内再発なし。合併症なし。
Faitot et al.2014	コホート研究	大腸癌転移性肝癌	焼灼療法、肝切除+RFA	肝切除(2stage hepatectom	不採用	1，2，4	5生なし。3DSFなし。肝内再発なし。合併症なし。
Lee et al.2015	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(n：408）単発2	RFA(n:51)Propensity score	肝切除(n:102)Propensity	1,2,4,12.,3cm以下単（1,2）	3	局所再発なし。2cm以下記載有り。Propensity score analysis
Jasarovic et al.2014	コホート研究	大腸癌転移性肝癌	RFA(n:46)	肝切除(n:94)	不採用	1、2、3、4	5生なし。3DSFなし。局所再発なし。肝内再発なし。合併症なし。
White et al. 2007	コホート研究	大腸癌転移性肝癌（単発）	RFA(n:22)	肝切除(n:30)	12 単発（1、3）	1、2、3,4	5生なし。3DSFなし。局所再発なし。合併症なし。単発の論文
Hof et al. 2016	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(n:431)	RFA(n:101), 肝切除+RFA(n:69)	肝切除(n:261)	1,3,12	2,4	3DSFなし。合併症なし。
Kwan et al.2012	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(n:53)	RFA(n:28)	肝切除(n:25)	1,2,3,12		合併症なし(差は無いと記載）
Ana et al. 2008	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(n:258)	RFA(n:11), 肝切除+RFA(n:55)	肝切除(n:92)	1,2,12	3	局所再発なし。合併症なし。Propensity score analysis

Mckayet al. 2009	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(単発5cm、	RFA(n:43)	肝切除(n:58)	1,2,3,4 単発（1、3、4）3cm		肝内再発なし。局所再発について単発3cm以下の記載有り。
Hyuk Huret al. 2009	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(単発3cmあ	RFA(n:25)	肝切除(n:42)	単発（1、3、4)、3cm以下単（1,3)	1、3	3DFSなし。肝内再発なし。合併症なし。
Aloia et al. 2006	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(単発3cmあ	RFA(n:30)	肝切除(n:150)	単発（1,2,3,4),3cm以下単（1,2,3)	1	5生なし。3DFSなし。局所再発なし。肝内再発なし。単発。
Park et al. 2008	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(n:89)	RFA(n:30)	肝切除(n:59)	1,2,3,12 3cm以下単（1,2,3)		合併症なし。3cm以下単発記載有り。
Jasarović et al. 2014	コホート研究	大腸癌転移性肝癌（単発）	RFA(n:46)	肝切除(n:94)	不採用	1、2、3、4	5生なし。3DFSなし。局所再発なし。肝内再発なし。合併症なし。切
Nishiwada et al. 2014	コホート研究	大腸癌転移性肝癌（単発）2cm以	RFA(n:32)	肝切除(n:60)	3 単発（3）3cm以下単	1、2、4	5生なし。3DFSなし。肝内再発なし。合併症なし。2cm以下記載有
Lee et al. 2008	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(単発）	RFA(n:37)	肝切除(n:116)	単発（1、2、3、12）	4	合併症なし。
Reuter et al. 2009	コホート研究	大腸癌転移性肝癌(n:192)	RFA(n:66)	肝切除(n:126)	1,2,3,4,12		合併症についてあり（any comprication採用）
Kim et al. 2011	コホート研究	大腸癌転移性肝癌（単発3cm以下	RFA(n:177) 肝切除+RFA(n:27)	肝切除(n:278)	1,2 3cm以下単（1,2）	3、4	局所再発なし。肝内再発なし。合併症なし。
Schiffman et al. 2010	コホート研究	大腸癌転移性肝癌（単発）	RFA(n:46)	肝切除(n:94)	単発（1、2、3、4、12）		合併症率について記載有り。採用）
Leblanc et al. 2007	コホート研究	大腸癌転移性肝癌	RFA(n:34), 肝切除+RFA(n:27)	肝切除(n:36)	3,3,	1,1	5生なし。2DFSなし。合併症なし。
Jiyang et al. 2017	コホート研究	胃癌癌転移性肝癌	肝切除、TACE、焼灼術		引用のみ		焼灼術は切除より劣る

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Abdalla et al. 2004,Berber et al.2008,Agcaoglu et al. 2013,Ko et al.2014,Lee et al.2015,White et al. 2007,Hof et al. 2016, Kwan et al.2012, Ana et al. 2008, Mckayet al. 2009, Hyuk Hurst al. 2009	焼灼時術と肝切除に比較論文であり、アウトカムの記載をふくむ（5年生存率、3年無再発差依存率、局所再発率、合併症、再発形式（肝内再発）論文を抽出した。
不採用論文	Faitot et al.2014, Jasarovic et al.2014,	焼灼時術と肝切除に比較論文であり、アウトカムの記載をふくむ（5年生存率、3年無再発差依存率、局所再発率、合併症、再発形式（肝内再発）がないもの、あるいは、肝切除が、2期的切除に対する比較検討の論文は不採用とした。
その他の引用論文	Jiyang	

【4-6 評価シート 観察研究】

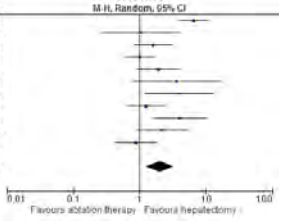
診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

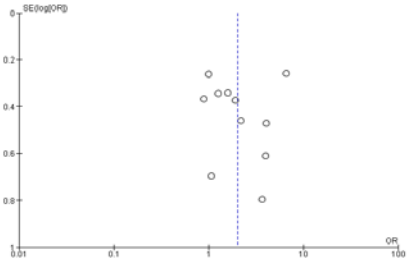
*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		5年生存率																									
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	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	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	
Berber et al.2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	90	36	40	68	20.4	30	p	0.35	5	
Agcaoglu et al. 2013	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94	54.52	58	295	50.15	17	p	0.001	5	
Ko et al.2014	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	8.004	66.7	17	6.426	37.8	p	0.29	5	
Lee et al.2015	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	102	56.3	55.2	51	24.58	48.2	p	0.194	5	
Hof et al. 2016	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	261	135.5	51.9	75	39.75	53	p	0.979	5	
Kwan et al.2012	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	12.5	50	28	5.6	20	p	0.017	5	
Ana et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	192	142.3	74.1	11	7.997	72.7	p	0.5	5	
Mckayet al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	58	27.84	48	43	6.45	15	p	0.02	5	
Park et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	59	33.04	56	30	10.8	36	p	0.005	5	
Reuter et al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	126	26.46	21	66	15.18	23	p	0.31	5	
Kim et al. 2011	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	95	32.87	34.6	64	14.66	22.9	p	0.33	5多発	

Study or Subgroup	ablatino therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Agcaoglu et al.	245	295	40	94	11.4%	9.62 [3.97, 11.01]
Ana et al.	3	11	50	192	6.3%	1.05 [0.27, 4.17]
Berber et al.	48	68	54	90	10.4%	1.60 [0.82, 3.13]
Hof et al.	36	75	125	261	11.3%	1.00 [0.60, 1.68]
Kim et al.	50	64	63	95	10.0%	1.90 [0.92, 3.94]
Ko et al.	11	17	4	12	5.4%	3.67 [0.77, 17.43]
Kwan et al.	22	28	12	25	7.2%	3.97 [1.20, 13.14]
Lee et al.	26	51	46	102	10.4%	1.27 [0.65, 2.48]
Mackay et al.	35	43	30	58	9.7%	4.09 [1.62, 10.30]
Park et al.	19	30	26	59	9.9%	2.19 [0.89, 5.41]
Reuter et al.	51	66	100	126	10.1%	0.99 [0.43, 1.82]
Total (95% CI)		748		1114	100.0%	2.03 [1.26, 3.26]
Total events	546		549			

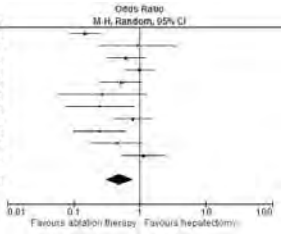
Heterogeneity: Tau² = 0.45; Chi² = 40.23, df = 10 (P = 0.0001); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 2.91 (P = 0.004)

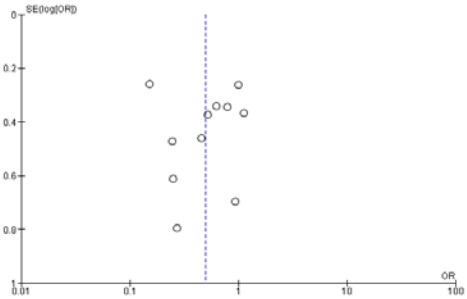




Study or Subgroup	ablatino therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Agcaoglu et al.	50	295	54	94	11.4%	0.15 [0.09, 0.25]
Ana et al.	8	11	142	192	6.3%	0.94 [0.24, 3.68]
Berber et al.	20	68	36	90	10.4%	0.63 [0.33, 1.22]
Hof et al.	39	75	136	261	11.3%	1.00 [0.60, 1.66]
Kim et al.	14	64	33	95	10.0%	0.53 [0.25, 1.09]
Ko et al.	6	17	8	12	5.4%	0.27 [0.06, 1.30]
Kwan et al.	6	28	13	25	7.2%	0.25 [0.08, 0.83]
Lee et al.	25	51	56	102	10.4%	0.79 [0.40, 1.55]
Mackay et al.	8	43	30	58	9.7%	0.24 [0.10, 0.62]
Park et al.	11	30	33	59	9.9%	0.46 [0.18, 1.13]
Reuter et al.	15	66	26	126	10.1%	1.13 [0.55, 2.32]
Total (95% CI)		748		1114	100.0%	0.49 [0.31, 0.79]
Total events	202		566			

Heterogeneity: Tau² = 0.45; Chi² = 40.23, df = 10 (P = 0.0001); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 2.91 (P = 0.004)





【4-6 評価シート 観察研究】

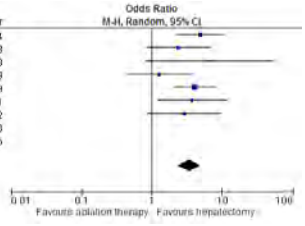
診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

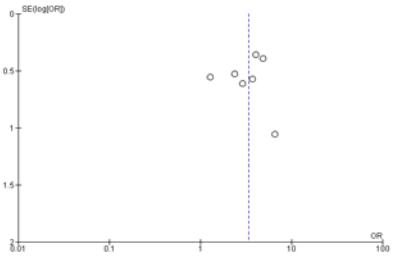
*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		3年無再発生存率																									
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	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	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	
Abdalla et al. 2004	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	190	91.2	48	57	9.12	16	p	0.001	3	
Agcaoglu et al. 2013	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94	0		232	0		p	0.185	3	
Lee et al.2015	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	102	43.35	42.5	51	15.5	30.4	p	0.056	3	
Kwan et al.2012	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	11	44	28	6	21.43	p	0.008	3	
Ana et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	192	76.42	39.8	11	0.814	7.4	p	0.2	3	
Mckayet al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	58	9.86	17	43	6.45	15	p	0.06	5	
Park et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	59	22.42	38	30	5.7	19	p	0.002	5	
Reuter et al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	126	63	50	66	13.2	20	p	#####	3	
Kim et al. 2011	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	95	19	20	64	3.52	5.5	p	0.037	3（多発）	

Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Abdalla et al.	48	57	99	190	23.6%	4.98 [2.28, 10.55]	2004
Park et al.	24	30	37	59	12.9%	2.38 [0.84, 6.72]	2008
Ana et al.	10	11	116	192	3.2%	6.55 [0.82, 52.23]	2009
Mackay et al.	37	43	48	58	11.5%	1.28 [0.43, 3.88]	2009
Reuter et al.	53	66	63	126	28.3%	4.08 [2.02, 8.21]	2009
Kim et al.	60	64	76	95	10.8%	3.75 [1.21, 11.61]	2011
Kwan et al.	22	26	14	25	9.6%	2.80 [0.87, 9.56]	2012
Agcaoglu et al	94	94	232	232		Not estimable	2013
Lee et al.	15	0	43	102		Not estimable	2015
Total (95% CI)		393		1079	100.0%	3.39 [2.33, 4.91]	
Total events	363		728				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.11, df = 6 (P = 0.53); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.42 (P < 0.00001)





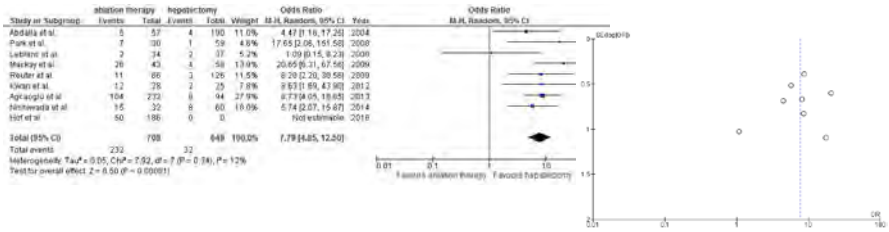
【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	治療部位再発

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	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	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
Abdalla et al. 2004	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	190	3.8	2	57	5.13	9	p	0.02	local
Agcaoglu et al. 2013	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94	8.46	9	232	104.4	45	p		local
Hof et al. 2016	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0		186	50	26.88			local
Kwan et al.2012	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	2	8	28	12	42.86	p	0.004	local
Mckayet al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	58	4.06	7	43	25.8	60	p	#####	local
Park et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	59	1.003	1.7	30	7	23.3	p	0.001	単発データーあり local
Nishiwada et al. 2014	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	7.98	13.3	32	15.01	46.9	p	0.001	大きさデーターあり local
Reuter et al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	126	3	2.381	66	11	10	p	0.32	local
Leblanc et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	2	5.405	34	2	12	p		local


ablation therapy
hepatectomy
Odds Ratio
Odds Ratio
Study or Subgroup
Events
Total
Events
Total
Weight
M-H, Random, 95% CI
Year
M-H, Random, 95% CI
Abdalla et al. 5 57 4 190 11.0% 4.47 [1.16, 17.26] 2004
Park et al. 7 30 1 59 4.5% 17.65 [2.06, 151.58] 2008
Lebiere et al. 2 34 2 37 5.2% 1.09 [0.15, 8.23] 2009
Mackay et al. 28 43 4 58 13.0% 20.65 [6.31, 67.56] 2009
Reuter et al. 11 86 3 126 11.5% 6.20 [2.20, 38.58] 2009
Kiran et al. 12 28 2 25 7.8% 9.63 [1.69, 43.90] 2012
Agiacoglo et al. 104 232 8 94 27.9% 6.73 [4.05, 18.65] 2013
Nishiwada et al. 15 32 8 60 18.0% 5.74 [2.07, 15.87] 2014
Hof et al. 50 186 0 0 Not estimable 2018
Total (95% CI) 708 649 100.0% 7.79 [4.85, 12.50]
Total events 232 32
Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 7.92, df = 7 (P = 0.34); I² = 12%
Test for overall effect: Z = 6.50 (P < 0.00001)
0.01
0.1
1
10
100
Favours ablation therapy
Favours hepatectomy
Sulfaglifib
0
0.5
1
1.5
2
0.25
0.5
1
10
100
OR

【4-6 評価シート 観察研究】

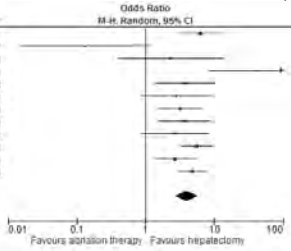
診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

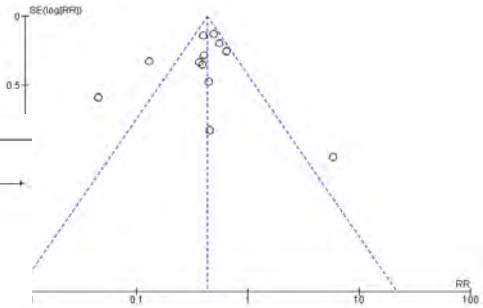
*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		再発様式（肝内再発）																								
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	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	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
Abdalla et al. 2004	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	190	20.9	11	57	25.08	44	p	0.001	intrahepatic
Agcaoglu et al. 2013	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94	36	34	232	180	61	p	non	new hepatic lesion
Lee et al.2015	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	102	30.6	30	51	27.54	54	p	0.021	hepatic licurence
White et al. 2007	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	8	27	22	1	5	p	non	hepatic licurence
Hof et al. 2016	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	201	48	23.88	152	91	59.87	p	0.001	hepatic licurence
Kwan et al.2012	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	11	44	28	19	67.86	p	0.08	hepatic licurence
Ana et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	192	3.84	2	11	4.543	41.3	p	0.001	hepatic licurence
Hyuk Huret al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	6	14.3	25	8	32	p	0.4	hepatic licurence
Park et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	59	10	16.9	30	13	43.3	p	0.007	hepatic licurence
Reuter et al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	126	17	13.49	66	22	10	p	0.426	hepatic licurence
Schiffman et al. 2010	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94	12	12.6	46	16	35.6	p	0.026	hepatic licurence
Leblanc et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	2.22	6	34	4.08	12	p	non	hepatic licurence

Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Abdalla et al.	25	57	21	190	10.9%	6.29 [3.15, 12.56]	2004
White et al.	1	22	8	30	3.6%	0.13 [0.02, 1.14]	2007
Leblanc et al.	4	34	2	37	3.6%	2.33 [0.40, 13.64]	2008
Aria et al.	5	11	4	192	4.4%	39.17 [6.35, 193.75]	2008
Park et al.	13	30	10	58	7.9%	3.75 [1.39, 10.10]	2008
Hyok et al.	8	25	6	42	6.3%	2.82 [0.95, 9.43]	2009
Reuter et al.	22	66	17	126	10.6%	3.21 [1.56, 6.61]	2009
Schiffman et al.	16	46	12	94	9.1%	3.64 [1.55, 8.59]	2010
Kwan et al.	19	28	11	25	6.9%	2.69 [0.88, 8.23]	2012
Agizaoglu et al.	180	232	36	94	13.0%	5.58 [3.32, 9.36]	2013
Lee et al.	27	51	30	102	10.9%	2.70 [1.35, 5.41]	2015
Hof et al.	91	152	48	201	13.8%	4.76 [3.01, 7.52]	2016
Total (95% CI)		754		1192	100.0%	3.92 [2.89, 5.72]	
Total events	411		205				

Heterogeneity: Tau² = 0.22; Chi² = 24.75, df = 11 (P = 0.010); I² = 56%
Test for overall effect: Z = 7.09 (P < 0.00001)





【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

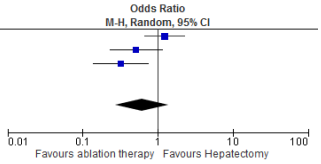
*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

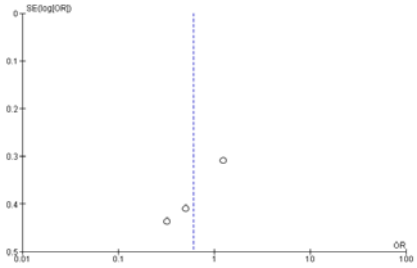
アウトカム		comprication																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Mckayet al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	58	34.22	59	43	18.49	43	p	no	all complication
Agcaoglu et al. 2013	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94	11.28	12	295	11.8	4	p	no	30 morbidity
Lee et al.2015	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	102	27.54	27	51	2.55	5	p	0.012	CD2以上
Reuter et al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	126	68	54	66	39	59.1	p	0.497	all complication

コメント（該当するセルに記入）

Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Reuter et al.	39	66	68	126	37.0%	1.23 [0.67, 2.25]	2009
Mackay et al.	18	43	34	58	32.1%	0.51 [0.23, 1.13]	2009
Agcaoglu et al	12	295	11	94	30.8%	0.32 [0.14, 0.75]	2013
Lee et al.	3	51	27	102		Not estimable	2015
Total (95% CI)		**404**		**278**	**100.0%**	**0.61 [0.27, 1.39]**	
Total events	69		113				

Heterogeneity: Tau² = 0.38; Chi² = 7.24, df = 2 (P = 0.03); I² = 72%
Test for overall effect: Z = 1.17 (P = 0.24)



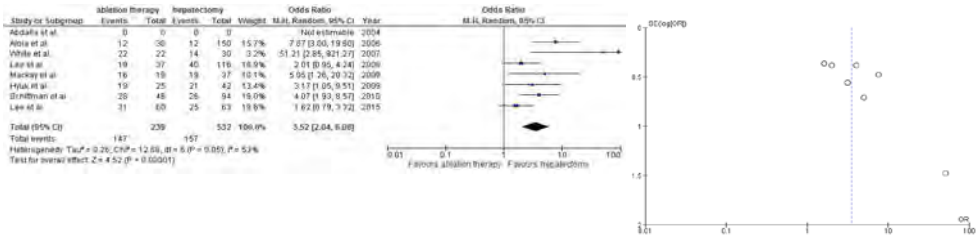


【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		5年生存率																									
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	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	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
Hyuk Huret al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	21.04	50.1	25	6.375	25.5	p	0.02	5単
Aloia et al. 2006	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	150	138	92	30	18	60	p	0.001	5単
Lee et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	116	76.21	65.7	37	17.95	48.5	p	0.22	5単
Adballa et ai. 2004	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	66	31	#####	non	p	0.025	6単
Lee et al. 2015	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	63	37.8	60	29	15.37	53	p	0.714	5単
white et al.2006	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	16.5	55	22	#####	non	p	non	5cm以下5単
Mckey et al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	18.5	50	19	2.85	15	p	0.013	5単5cm以上も含む
Schiffman et al. 2010	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94	67.68	72	46	18.4	40	p	0.005	5単


ablation therapy
hepatectomy
Odds Ratio
Odds Ratio
Study or Subgroup
Events
Total
Events
Total
Weight
M-H, Random, 95% CI
Year
M-H, Random, 95% CI
Abdalla et al. 0 0 0 0 Not estimable 2004
Aloia et al. 12 30 12 150 15.7% 7.07 [3.00, 19.60] 2006
White et al. 22 22 14 30 3.2% 51.21 [2.85, 921.27] 2007
Lee et al. 19 37 40 116 18.9% 2.01 [0.95, 4.24] 2008
Mackay et al. 16 19 19 37 10.1% 5.95 [1.26, 28.12] 2009
Hyuk et al. 19 25 21 42 13.4% 3.17 [1.05, 9.51] 2009
Schiffman et al. 28 48 26 94 19.0% 4.07 [1.93, 8.57] 2010
Lee et al. 31 60 25 63 19.6% 1.62 [0.79, 3.32] 2015
Total (95% CI) 239 532 100.0% 3.52 [2.04, 6.08]
Total events: 187 157
Heterogeneity: Tau² = 0.26; Chi² = 12.69, df = 6 (P = 0.05); I² = 53%
Test for overall effect: Z = 4.52 (P < 0.00001)
0.01
0.1
1
10
100
Favours ablation therapy
Favours hepatectomy
SE(log[OR])
0.5
1
1.5
2
0.01
0.1
1
10
100
OR

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

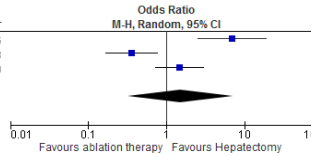
*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

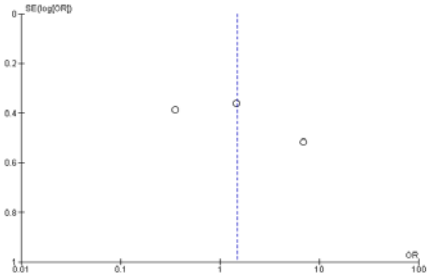
アウトカム		無再発生存率																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Aloia et al. 2006	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	150	87	58	30	5.1	17	p	0.001	3単
Lee et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	116	40.02	34.5	37	11.91	32.2	p	0.247	3単
Schiffman et al. 2010	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94	56.4	60	46	23	50	p	0.073	3単

コメント（該当するセルに記入）

Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Aloia et al.	25	30	63	150	31.9%	6.90 [2.51, 19.02]	2006
Lee et al	15	37	76	116	33.9%	0.36 [0.17, 0.77]	2008
Schiffman et al.	23	46	38	94	34.2%	1.47 [0.72, 3.00]	2010
Total (95% CI)		**113**		**360**	**100.0%**	**1.49 [0.32, 7.05]**	
Total events	63		177				

Heterogeneity: Tau² = 1.70; Chi² = 21.65, df = 2 (P < 0.0001); I² = 91%
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)





【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

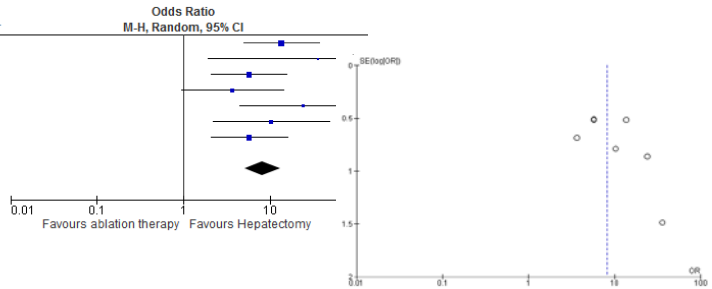
アウトカム	治療部位再発

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	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	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
White et al. 2007	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	22	8	36	p	0.01	単 local ５cm以下
Hyuk Huret al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	4	9.5	25	7	28	p	0.5	単local
Aloia et al. 2006	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	150	7.5	5	30	12.6	42	p	0.001	3単
Nishiwada et al. 2014	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	7.98	13.3	32	15.01	46.9	p	0.001	大きさデーターありlocal 単発？
Nishiwada et al. 2014	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							p	0.676	2cm以下りlocal 単発？
Lee et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	116	8	6.9	37	11	29.7	p	0..001	単。大きさデーターあり local
Mckey et al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	2.59	7	19	11.4	60	p	#####	5以上含む
Schiffman et al. 2010	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94	1.974	2.1	46	5.06	11	p	0.026	単,local

コメント（該当するセルに記入）

Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Aloia et al.	13	30	8	150	22.3%	13.57 [4.92, 37.43]	2006
White et al.	8	22	0	30	2.7%	35.76 [1.93, 662.93]	2007
Lee et al	11	37	8	116	22.7%	5.71 [2.09, 15.62]	2008
Hyuk et al.	7	25	4	42	12.6%	3.69 [0.96, 14.26]	2009
Mackay et al.	11	19	2	37	8.0%	24.06 [4.44, 130.55]	2009
Schiffman et al.	11	60	2	94	9.6%	10.33 [2.20, 48.46]	2010
Nishiwada et al.	15	32	8	60	22.1%	5.74 [2.07, 15.87]	2014
Total (95% CI)		**225**		**529**	**100.0%**	**8.19 [5.07, 13.23]**	
Total events	76		32				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.90, df = 6 (P = 0.43); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 8.61 (P < 0.00001)



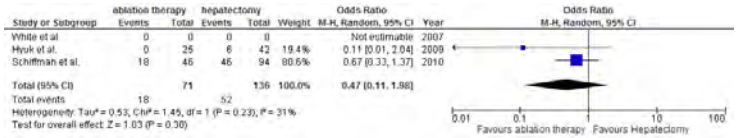
【4-6 評価シート 観察研究】

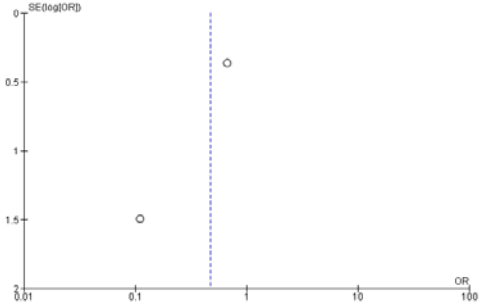
診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		comprication																								
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	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	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
White et al. 2007	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	4.2	14	22		4	p	0.01	mejor complication単
Hyuk Huret al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	6	14.29	25	0	0	p	non	all morbidty 単
Schiffman et al. 2010	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94	46	48.94	46	18	39.13	p	non	all complication 単

コメント（該当するセルに記入）


ablation therapy
hepatectomy
Odds Ratio
Odds Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI Year
M-H, Random, 95% CI
White et al 0 0 0 0 Not estimable 2007
Hyuk et al. 0 25 6 42 19.4% 0.11 [0.01, 2.04] 2009
Schiffman et al. 18 46 46 94 80.6% 0.67 [0.33, 1.37] 2010
Total (95% CI) 71 136 100.0% 0.47 [0.11, 1.98]
Total events 18 52
Heterogeneity: Tau² = 0.53; Chi² = 1.45, df = 1 (P = 0.23); I² = 31%
Test for overall effect: Z = 1.03 (P = 0.30)
0.01
0.1
1
10
100
Favours ablation therapy
Favours Hepatectomy


SE(log[OR])
0
0.5
1
1.5
2
0.01
0.1
1
10
100
OR

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

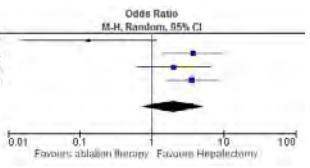
*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

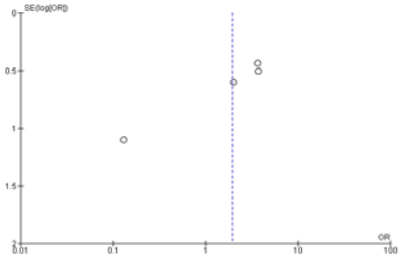
アウトカム		再発様式（肝内再発）																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
White et al. 2007	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30	8	27	22	1	5	p	non	hepatic licurence 単5以下
Hyuk Huret al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	6	14.3	25	8	32	p	0.4	hepatic licurence 単
Park et al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	59	10	16.9	30	13	43.3	p	0.007	hepatic licurence 単
Schiffman et al. 2010	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	94	12	12.6	46	16	35.6	p	0.026	hepatic licurence 単

コメント（該当するセルに記入）

Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
White et al.	1	22	8	30	14.3%	0.13 [0.02, 1.14]	2007
Park et al.	13	30	10	59	28.8%	3.75 [1.39, 10.10]	2008
Hyuk et al.	8	32	6	42	25.8%	2.00 [0.62, 6.49]	2009
Schiffman et al.	16	46	12	94	30.9%	3.64 [1.55, 8.59]	2010
Total (95% CI)		**130**		**225**	**100.0%**	**1.95 [0.70, 5.45]**	
Total events	38		36				

Heterogeneity: Tau² = 0.70; Chi² = 9.09, df = 3 (P = 0.03); I² = 67%
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)





【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

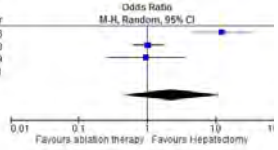
*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

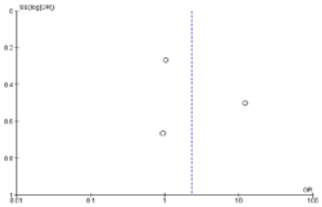
アウトカム		5年生存率																									
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Hyuk Huret al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	12.65	55	15	8.25	55	p	0.231	5単3cm以下
Aloia et al. 2006	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	30.24	72	53	9.54	18	p	0.06	5単3cm以下
Park et al.2007	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	0		26	0		p	0.02	中央値3cm以下
Kim et al. 2011	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127	65.02	51.2	99	50.49	51	p	0.96	3以下5単

コメント（該当するセルに記入）

Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Alora et al.	44	53	12	42	33.2%	12.22 [4.58, 32.60]	2006
Park et al.	49	99	62	127	36.2%	1.03 [0.61, 1.74]	2008
Hyuk et al.	7	15	11	23	30.5%	0.95 [0.26, 3.51]	2009
Kim et al.	0	0	0	0		Not estimable	2011
Total (95% CI)		167		192	100.0%	2.29 [0.44, 11.88]	
Total events	100		85				

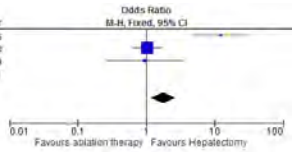
Heterogeneity: Tau² = 1.88; Chi² = 19.87, df = 2 (P < 0.0001); I² = 90%
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.32)

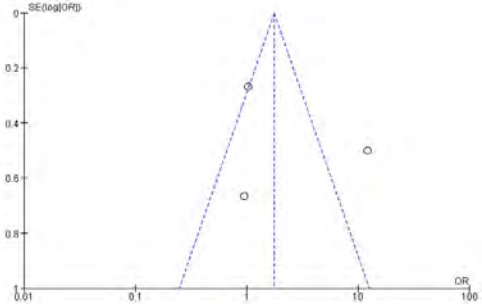




Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Alora et al.	44	53	12	42	6.6%	12.22 [4.58, 32.60]	2006
Park et al.	49	99	62	127	79.9%	1.03 [0.61, 1.74]	2008
Hyuk et al.	7	15	11	23	13.5%	0.95 [0.26, 3.51]	2009
Kim et al.	0	0	0	0		Not estimable	2011
Total (95% CI)		167		192	100.0%	1.78 [1.17, 2.65]	
Total events	100		85				

Heterogeneity: Chi² = 19.87, df = 2 (P < 0.0001); I² = 90%
Test for overall effect: Z = 2.70 (P = 0.007)





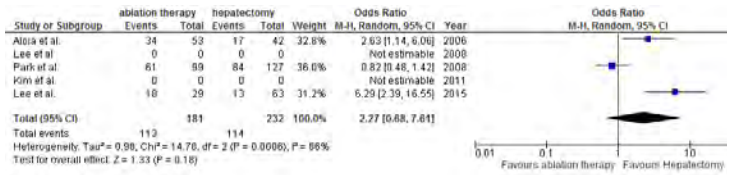
【4-6 評価シート 観察研究】

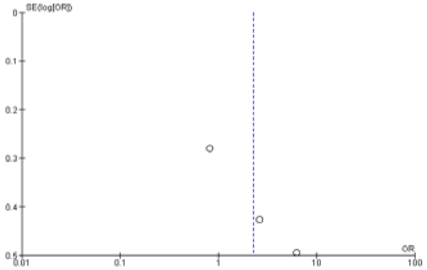
診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

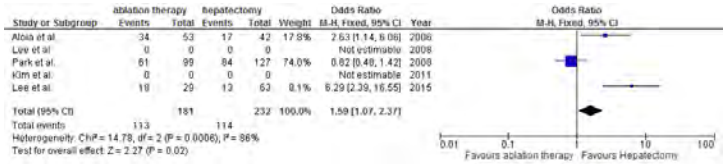
*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高（-2）"、"中/疑い（-1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（-2）"、"中（-1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階
まとめは"高（+2）"、"中（+1）"、"低（0）"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

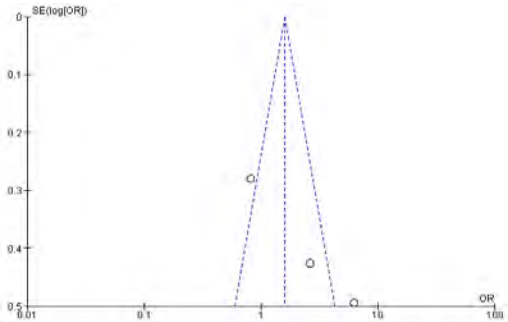
アウトカム		無再発生存率																								
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）								
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																				
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Aloia et al. 2006	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	25.2	60	53	18.55	35	p	0.16	3単3cm以下
Park et al.2007	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	0		26	0		p	0.05	中央値3cm以下
Lee et al. 2015	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	63	50.4	80	29	11.6	40	p	0.034	3以下3単
Lee et al. 2015	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	70		0	70	p	0.74	2以下3単
Kim et al. 2011	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	127	43.18	34	99	37.62	38	p	0.98	3以下3単

コメント（該当するセルに記入）


ablation therapy
hepatectomy
Odds Ratio
Odds Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI Year
M-H, Random, 95% CI
Alola et al. 34 53 17 42 32.8% 2.63 [1.14, 6.06] 2006
Lee et al 0 0 0 0 Not estimable 2008
Park et al. 61 99 84 127 36.0% 0.82 [0.48, 1.42] 2008
Kim et al. 0 0 0 0 Not estimable 2011
Lee et al. 18 29 13 63 31.2% 6.29 [2.39, 16.55] 2015
Total (95% CI) 181 232 100.0% 2.27 [0.68, 7.61]
Total events 113 114
Heterogeneity: Tau² = 0.98; Chi² = 14.78, df = 2 (P = 0.0006); I² = 86%
Test for overall effect: Z = 1.33 (P = 0.18)
0.01 0.1 1 10
Favours ablation therapy Favours Hepatectomy


SE(log[OR])
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
OR
0.01 0.1 1 10 100


ablation therapy
hepatectomy
Odds Ratio
Odds Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Fixed, 95% CI Year
M-H, Fixed, 95% CI
Alola et al. 34 53 17 42 17.8% 2.63 [1.14, 6.06] 2006
Lee et al 0 0 0 0 Not estimable 2008
Park et al. 61 99 84 127 74.0% 0.82 [0.48, 1.42] 2008
Kim et al. 0 0 0 0 Not estimable 2011
Lee et al. 18 29 13 63 8.1% 6.29 [2.39, 16.55] 2015
Total (95% CI) 181 232 100.0% 1.59 [1.07, 2.37]
Total events 113 114
Heterogeneity: Chi² = 14.78, df = 2 (P = 0.0006); I² = 86%
Test for overall effect: Z = 2.27 (P = 0.02)
0.01 0.1 1 10 100
Favours ablation therapy Favours Hepatectomy


SE(log[OR])
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
OR
0.01 0.1 1 10 100

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌（大腸）
介入	焼灼術
対照	肝切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

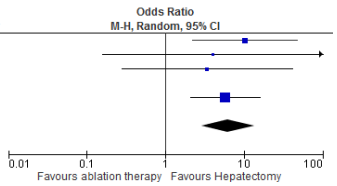
アウトカム	治療部位再発

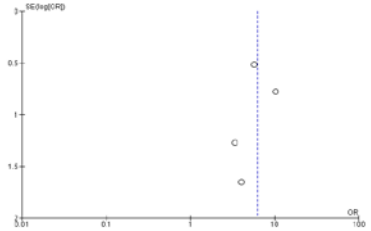
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数（アウトカム率）									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Hyuk Huret al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	0.69	3	15	2.25	15	p	0.3	5単3cm以下
Park et al.2007	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	0	0	26	1.3	5	p	0.05	local 単発3cm以下
Aloia et al. 2006	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	2.1	5	53	18.55	35	p	0.001	3単3cm以下local
Nishiwada et al. 2014	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	60	7.98	13.3	32	15.01	46.9	p	0.001	大きさデーターありlocal 単発？
Nishiwada et al. 2014	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							p	0.676	2cm以下りlocal 単発？
Mckey et al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						50	p	non	3cm以下

コメント（該当するセルに記入）

Study or Subgroup	ablation therapy Events	ablation therapy Total	hepatectomy Events	hepatectomy Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Aloia et al.	18	53	2	42	25.9%	10.29 [2.23, 47.49]	2006
Park et al.	1	26	0	34	5.8%	4.06 [0.16, 103.77]	2008
Hyuk et al.	2	15	1	23	9.7%	3.38 [0.28, 41.09]	2009
Mackay et al.	0	0	0	0		Not estimable	2009
Nishiwada et al.	15	32	8	60	58.6%	5.74 [2.07, 15.87]	2014
Total (95% CI)		**126**		**159**	**100.0%**	**6.21 [2.85, 13.54]**	
Total events	36		11				

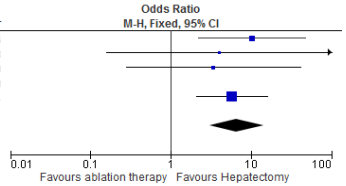
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.75, df = 3 (P = 0.86); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.60 (P < 0.00001)





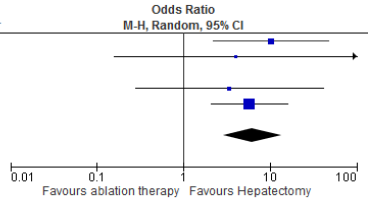
Study or Subgroup	ablation therapy Events	ablation therapy Total	hepatectomy Events	hepatectomy Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Aloia et al.	18	53	2	42	26.7%	10.29 [2.23, 47.49]	2006
Park et al.	1	26	0	34	7.4%	4.06 [0.16, 103.77]	2008
Hyuk et al.	2	15	1	23	12.4%	3.38 [0.28, 41.09]	2009
Mackay et al.	0	0	0	0		Not estimable	2009
Nishiwada et al.	15	32	8	60	53.5%	5.74 [2.07, 15.87]	2014
Total (95% CI)		**126**		**159**	**100.0%**	**6.53 [3.01, 14.19]**	
Total events	36		11				

Heterogeneity: Chi² = 0.75, df = 3 (P = 0.86); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.74 (P < 0.00001)



Study or Subgroup	ablation therapy Events	ablation therapy Total	hepatectomy Events	hepatectomy Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Aloia et al.	18	53	2	42	25.9%	10.29 [2.23, 47.49]	2006
Park et al.	1	26	0	34	5.8%	4.06 [0.16, 103.77]	2008
Mackay et al.	0	0	0	0		Not estimable	2009
Hyuk et al.	2	15	1	23	9.7%	3.38 [0.28, 41.09]	2009
Nishiwada et al.	15	32	8	60	58.6%	5.74 [2.07, 15.87]	2014
Total (95% CI)		**126**		**159**	**100.0%**	**6.21 [2.85, 13.54]**	
Total events	36		11				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.75, df = 3 (P = 0.86); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.60 (P < 0.00001)



【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌大腸癌
介入	焼灼術
対照	肝切除

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
5年生存率(死亡率)	コホート研究/11	0	0	0	0	0	0	1114	549	49.28	748	546	72.99	OR	2.03	1.26-3.26	弱(C)	9	切除が良好
3年無再発生存率(再発or死亡)	コホート研究/9	0	0	0	0	0	0	1079	728	67.47	393	363	92.37	OR	3.39	2.33-4.91	弱(C)	9	切除が良好
治療部位局所再発	コホート研究/6	0	0	0	0	0	0	649	32	4.931	708	232	32.77	OR	7.79	4.85-12.5	弱(C)	9	切除が良好
肝内再発	コホート研究/12	0	0	0	0	0	0	1192	195	16.36	754	411	54.51	OR	3.92	2.69-5.72	弱(C)	8	切除が良好
合併症	コホート研究/3	0	0	0	0	0	0	278	113	40.65	404	69	17.08	OR	0.72	0.47-1.09	弱(C)	9	全合併症出演率差は無し。

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌大腸癌
介入	焼灼術
対照	肝切除

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
5年生存率(死亡率)	コホート/11	0	0	0	0	0	0	532	157	29.51	239	147	61.51	OR	3.52	2.04-6.08	弱(C)	9	切除が良好
3年無再発生存率(再発or死亡)	コホート研究/9	0	0	0	0	0	0	360	177	49.17	113	63	55.75	OR	1.49	0.32-7.05	弱(C)	9	差なし
治療部位局所再発	コホート研究/9	0	0	0	0	0	0	529	32	6.049	225	76	33.78	OR	8.19	5.07-13.23	弱(C)	9	切除が良好
肝内再発	コホー研究/12	0	0	0	0	0	0	225	36	16	130	38	29.23	OR	1.95	0.70-5.45	弱(C)	8	差なし
合併症	コホート研究/3	0	0	0	0	0	0	136	52	38.24	71	18	25.35	OR	0.47	0.11-1.98	弱(C)	9	差なし

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌大腸癌
介入	焼灼術
対照	肝切除

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
5年生存率(死亡)	コホート	0	0	0	0	0	0	192	85	44.27	167	100	59.88	OR	2.29	0.44-11.88	弱(C)	9	差なし
3年無再発生存率(再発or死亡)	コホート	0	0	0	0	0	0	232	114	49.14	181	113	62.43	OR	2.27	0.68-7.61	弱(C)	9	差なし
治療部位局所再発	コホート	0	0	0	0	0	0	159	11	6.918	126	36	28.57	OR	6.21	2.85-13.54	弱(C)	9	切除が良好
肝内再発																			
合併症																			

コメント(該当するセルに記入)

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	CQ14	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？
P	大腸癌肝転移or単発大腸癌肝転移or3cm以下単発大腸癌肝転移を持つ患者	
I	焼灼療法（RFA）	
C	肝切除	
臨床的文脈	転移性肝癌への局所焼灼療法は、単独、肝切除との併用、または集学的治療に一環として、根治性やQOL改善を期待して、広く行われている。しかしながら局所焼灼療法をどのような状況で行うべきかどうかを示す十分なエビデンスやコンセンサスはなく、適応の判断に迷うことがある。そこで、肝切除とアウトカムを比較し、焼灼術が奨励されうる患者の状態、病状、癌種を検討した。	

O1	5年生存率、3年無再発生存率、局所再発、再発様式（肝内再発）、合併症
非直接性のまとめ	アウトカムが検討されている局所焼灼術と肝切除の文献は、すべて症例対象比較研究であり、焼灼術はRFAが用いられている。対象数にはばらつきがあるが、メタアナリシスに十分な情報収集が可能である。合併症については、メジャー、マナーcompuricationなど記載にばらつきがあるため、全合併症発生率が記載されている研究結果を採用した。
バイアスリスクのまとめ	症例対象比較研究のため、治療の選択方法の基準は全ての論文にて記載はない。治療選択に関するバイアスは存在する。
非一貫性その他のまとめ	個々の研究結果は、肝切除治療成績の有効性を結論付けている。また、合併症発生の差は認めない。
コメント	肝切除との比較論文から、症例されうる患者の状態（P）を探索した。単発、3cm以下であっても局所再発率は、肝切除の治療成績が良好であった。

O2	

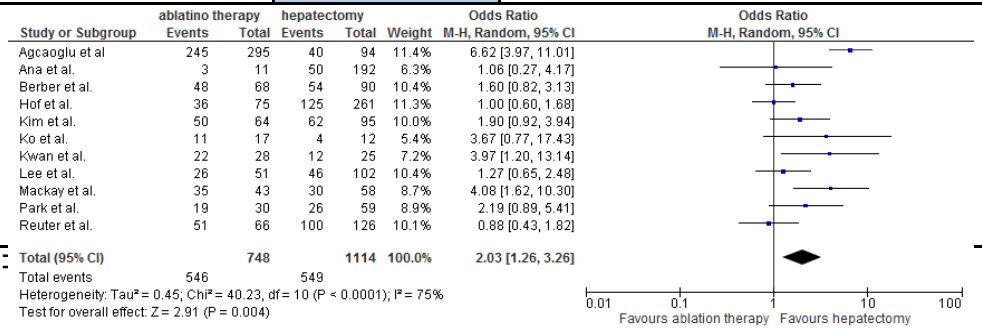
O3	

【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者(P)に対して、肝切除(C)に比べて局所焼灼療法(I)を施行することが推奨されるか？		
P	大腸癌肝転移	I	焼灼術(RFA)
C	肝切除	O	5年生存率、3年無再発生存率、局所再発、再発様式(肝内再発)、合併症

研究デザイン	コホート研究	文献数	11	コード	
モデル		方法			
効果指標	オッズ比	統合値	2.03 (1.26 − 3.26) P= 0.004		

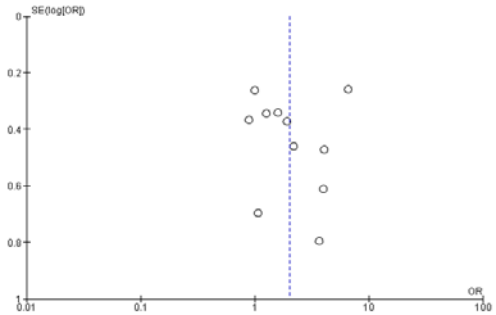
Forest plot



Study or Subgroup	ablatino therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
Agcaoglu et al	245	295	40	94	11.4%	6.62 [3.97, 11.01]
Ana et al.	3	11	50	192	6.3%	1.06 [0.27, 4.17]
Berber et al.	48	68	54	90	10.4%	1.60 [0.82, 3.13]
Hof et al.	36	75	125	261	11.3%	1.00 [0.60, 1.68]
Kim et al.	50	64	62	95	10.0%	1.90 [0.92, 3.94]
Ko et al.	11	17	4	12	5.4%	3.67 [0.77, 17.43]
Kwan et al.	22	28	12	25	7.2%	3.97 [1.20, 13.14]
Lee et al.	26	51	46	102	10.4%	1.27 [0.65, 2.48]
Mackay et al.	35	43	30	58	8.7%	4.08 [1.62, 10.30]
Park et al.	19	30	26	59	8.9%	2.19 [0.89, 5.41]
Reuter et al.	51	66	100	126	10.1%	0.88 [0.43, 1.82]
Total (95% CI)		**748**		**1114**	**100.0%**	**2.03 [1.26, 3.26]**
Total events	546		549			

Heterogeneity: Tau² = 0.45; Chi² = 40.23, df = 10 (P < 0.0001); I² = 75%
Test for overall effect: Z = 2.91 (P = 0.004)

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント： 肝切除のほうが5年生存率がよい。
メタリグレッション		
感度分析		

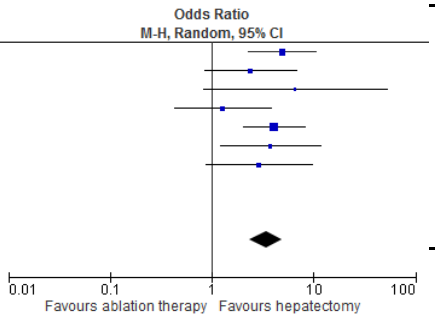
【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者(P)に対して、肝切除(C)に比べて局所焼灼療法(I)を施行することが推奨されるか？		
P	大腸癌肝転移	I	焼灼術(RFA)
C	肝切除	O	5年生存率、3年無再発生存率、局所再発、再発様式(肝内再発)、合併症
研究デザイン	症例対症研究	文献数	9
コード			
モデル		方法	
効果指標	オッズ比	統合値	3.39 (2.23 − 4.91) P= 0.00001

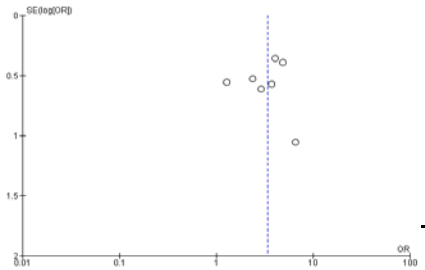
Forest plot

Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Abdalla et al.	48	57	99	190	23.6%	4.90 [2.28, 10.55]	2004
Park et al.	24	30	37	59	12.9%	2.38 [0.84, 6.72]	2008
Ana et al.	10	11	116	192	3.2%	6.55 [0.82, 52.23]	2008
Mackay et al.	37	43	48	58	11.5%	1.28 [0.43, 3.86]	2009
Reuter et al.	53	66	63	126	28.3%	4.08 [2.02, 8.21]	2009
Kim et al.	60	64	76	95	10.9%	3.75 [1.21, 11.61]	2011
Kwan et al.	22	28	14	25	9.6%	2.88 [0.87, 9.56]	2012
Agcaoglu et al	94	94	232	232		Not estimable	2013
Lee et al.	15	0	43	102		Not estimable	2015
Total (95% CI)		**393**		**1079**	**100.0%**	**3.39 [2.33, 4.91]**	
Total events	363		728				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.11, df = 6 (P = 0.53); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 6.42 (P < 0.00001)



Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント： 肝切除のほうが5年生存率がよい。
メタリグレッション		
感度分析		

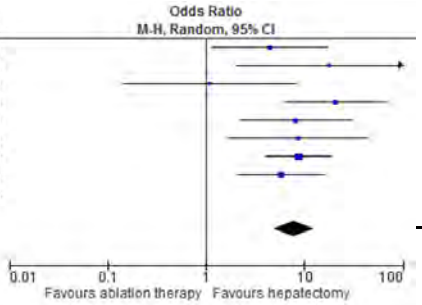
【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	焼灼術（RFA）	
C	肝切除		O	治療部位再発	
研究デザイン	コホート研究	文献数	9	コード	
モデル		方法			
効果指標	オッズ比	統合値	7.79 (4.85 − 12.5) P= 0.00001		

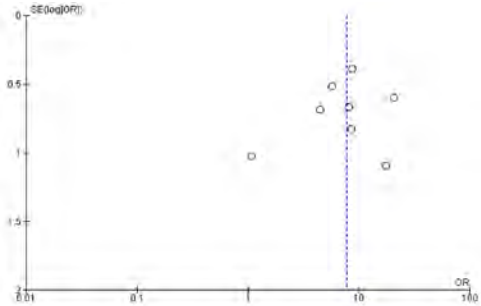
Forest plot

Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Abdalla et al.	5	57	4	190	11.0%	4.47 [1.16, 17.25]	2004
Park et al.	7	30	1	59	4.6%	17.65 [2.06, 151.58]	2008
Leblanc et al.	2	34	2	37	5.2%	1.09 [0.15, 8.23]	2008
Mackay et al.	26	43	4	58	13.9%	20.65 [6.31, 67.56]	2009
Reuter et al.	11	66	3	126	11.5%	8.20 [2.20, 30.56]	2009
Kwan et al.	12	28	2	25	7.8%	8.63 [1.69, 43.90]	2012
Agcaoglu et al.	104	232	8	94	27.9%	8.73 [4.05, 18.85]	2013
Nishiwada et al.	15	32	8	60	18.0%	5.74 [2.07, 15.87]	2014
Hof et al.	50	186	0	0		Not estimable	2016
Total (95% CI)		708		649	100.0%	7.79 [4.85, 12.50]	
Total events	232		32				

Heterogeneity: Tau² = 0.05; Chi² = 7.92, df = 7 (P = 0.34); I² = 12%
Test for overall effect: Z = 8.50 (P < 0.00001)



Funnel plot



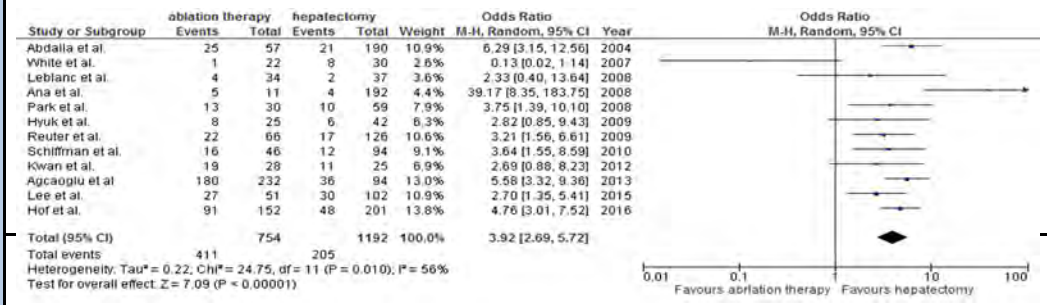
コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		肝切除の方が、治療部位再発がない。
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者(P)に対して、肝切除(C)に比べて局所焼灼療法(I)を施行することが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	焼灼術(RFA)	
C	肝切除		O	再発様式(肝内再発)	
研究デザイン	症例対症研究	文献数	12	コード	
モデル		方法			
効果指標	オッズ比	統合値	3.92 (2.69 − 5.72) P= 0.00001		

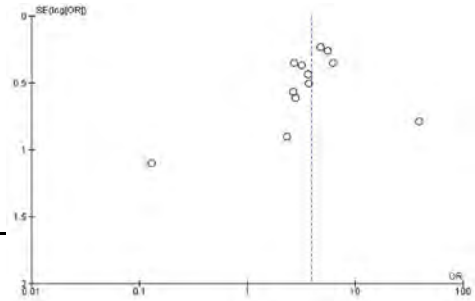
Forest plot



Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Abdalla et al.	25	57	21	190	10.9%	6.29 [3.15, 12.56]	2004
White et al.	1	22	8	30	2.6%	0.13 [0.02, 1.14]	2007
Leblanc et al.	4	34	2	37	3.6%	2.33 [0.40, 13.64]	2008
Ana et al.	5	11	4	192	4.4%	39.17 [8.35, 183.75]	2008
Park et al.	13	30	10	59	7.9%	3.75 [1.39, 10.10]	2008
Hyuk et al.	8	25	6	42	6.3%	2.82 [0.85, 9.43]	2009
Reuter et al.	22	66	17	126	10.6%	3.21 [1.56, 6.61]	2009
Schiffman et al.	16	46	12	94	9.1%	3.64 [1.55, 8.59]	2010
Kwan et al.	19	28	11	25	6.9%	2.69 [0.88, 8.23]	2012
Agcaoglu et al	180	232	36	94	13.0%	5.58 [3.32, 9.36]	2013
Lee et al.	27	51	30	102	10.9%	2.70 [1.35, 5.41]	2015
Hof et al.	91	152	48	201	13.8%	4.76 [3.01, 7.52]	2016
Total (95% CI)		754		1192	100.0%	3.92 [2.69, 5.72]	
Total events	411		205				

Heterogeneity: Tau² = 0.22; Chi² = 24.75, df = 11 (P = 0.010); I² = 56%
Test for overall effect: Z = 7.09 (P < 0.00001)

Funnel plot



その他の解析		コメント:
メタリグレッション		肝切除の方が、肝内再発がない。
感度分析		

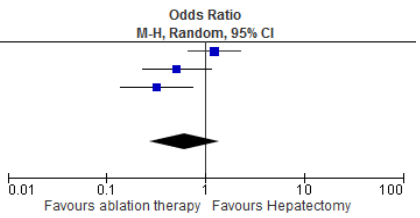
【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	焼灼術（RFA）	
C	肝切除		O	合併症	
研究デザイン	症例対症研究	文献数	19	コード	
モデル		方法			
効果指標	オッズ比	統合値	0.61（ 0.27 － 1.39 ）P= 0.24		

Forest plot

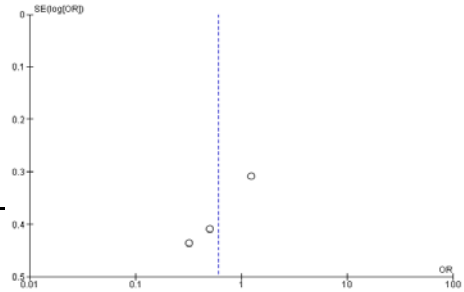
Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Reuter et al.	39	66	68	126	37.0%	1.23 [0.67, 2.25]	2009
Mackay et al.	18	43	34	58	32.1%	0.51 [0.23, 1.13]	2009
Agcaoglu et al	12	295	11	94	30.8%	0.32 [0.14, 0.75]	2013
Lee et al.	3	51	27	102		Not estimable	2015
Total (95% CI)		**404**		**278**	**100.0%**	**0.61 [0.27, 1.39]**	
Total events	69		113				

Heterogeneity: Tau² = 0.38; Chi² = 7.24, df = 2 (P = 0.03); I² = 72%
Test for overall effect: Z = 1.17 (P = 0.24)



コメント：

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント： 合併症は有意差ない。
メタリグレッション		
感度分析		

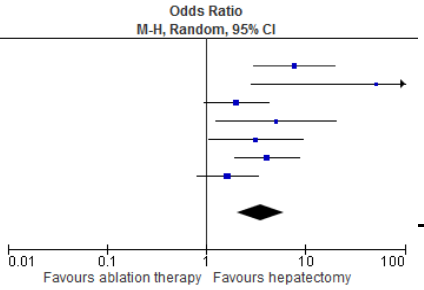
【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？		
P	大腸癌肝転移	I	焼灼術（RFA）
C	肝切除	O	5年生存率、3年無再発生存率、局所再発、再発様式（肝内再発）、合併症
研究デザイン	コホート研究	文献数	8
コード			
モデル		方法	
効果指標	オッズ比	統合値	3.52 （ 2.04 － 6.08 ） P= 0.00001

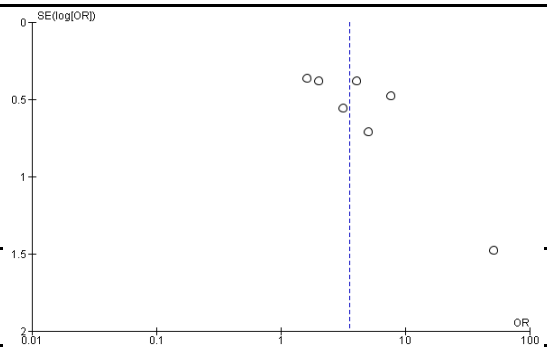
Forest plot

Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Abdalla et al.	0	0	0	0		Not estimable	2004
Aloia et al.	12	30	12	150	15.7%	7.67 [3.00, 19.60]	2006
White et al.	22	22	14	30	3.2%	51.21 [2.85, 921.27]	2007
Lee et al	19	37	40	116	18.9%	2.01 [0.95, 4.24]	2008
Mackay et al.	16	19	19	37	10.1%	5.05 [1.26, 20.32]	2009
Hyuk et al.	19	25	21	42	13.4%	3.17 [1.05, 9.51]	2009
Schiffman et al.	28	46	26	94	19.0%	4.07 [1.93, 8.57]	2010
Lee et al.	31	60	25	63	19.6%	1.62 [0.79, 3.32]	2015
Total (95% CI)		**239**		**532**	**100.0%**	**3.52 [2.04, 6.08]**	
Total events	147		157				

Heterogeneity: Tau² = 0.26; Chi² = 12.68, df = 6 (P = 0.05); I² = 53%
Test for overall effect: Z = 4.52 (P < 0.00001)



Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント： 肝切除のほうが5年生存率がよい。
メタリグレッション		
感度分析		

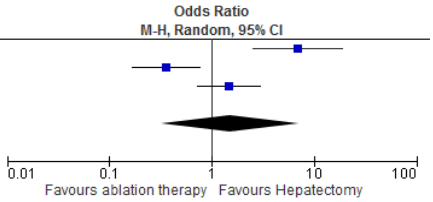
【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	焼灼術（RFA）	
C	肝切除		O	3年無再発生存率	
研究デザイン	コホート研究	文献数	3	コード	
モデル		方法			
効果指標	オッズ比	統合値	1.49 (0.32 − 7.05) P= 0.61		

Forest plot

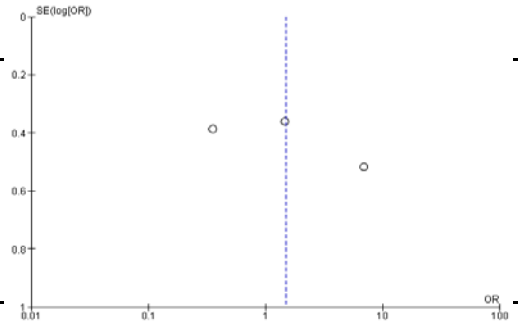
Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Aloia et al.	25	30	63	150	31.9%	6.90 [2.51, 19.02]	2006
Lee et al	15	37	76	116	33.9%	0.36 [0.17, 0.77]	2008
Schiffman et al.	23	46	38	94	34.2%	1.47 [0.72, 3.00]	2010
Total (95% CI)		**113**		**360**	**100.0%**	**1.49 [0.32, 7.05]**	
Total events	63		177				

Heterogeneity: Tau² = 1.70; Chi² = 21.65, df = 2 (P < 0.0001); I² = 91%
Test for overall effect: Z = 0.51 (P = 0.61)



コメント：

Funnel plot



コメント：

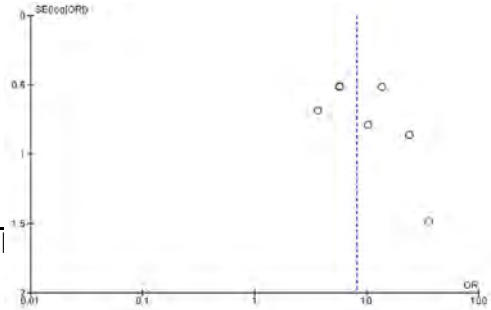
その他の解析		コメント：
メタリグレッション		有意差はない。
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	焼灼術（RFA）	
C	肝切除		O	治療部位再発	
研究デザイン	コホート研究	文献数	7	コード	
モデル		方法			
効果指標	オッズ比	統合値	8.19 (5.07 – 13.23) P= 0.00001		

Forest plot

Funnel plot



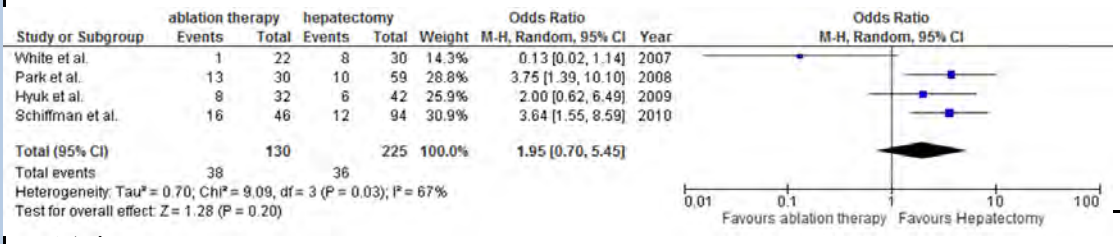
コメン

その他の解析		コメント： 肝切除の方が、治療部位再発がない。
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	焼灼術（RFA）	
C	肝切除		O	再発様式（肝内再発）	
研究デザイン	コホート研究	文献数	4	コード	
モデル		方法			
効果指標	オッズ比	統合値	1.95 (0.70 − 5.45) P= 0.2		

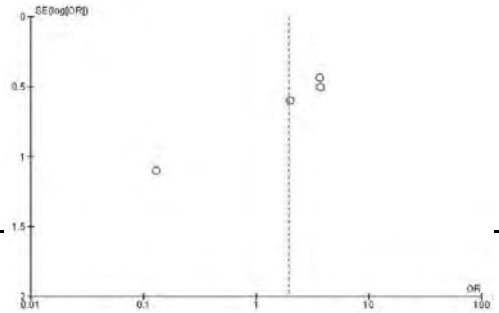
Forest plot



Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
White et al.	1	22	8	30	14.3%	0.13 [0.02, 1.14]	2007
Park et al.	13	30	10	59	28.8%	3.75 [1.39, 10.10]	2008
Hyuk et al.	8	32	6	42	25.9%	2.00 [0.62, 6.49]	2009
Schiffman et al.	16	46	12	94	30.9%	3.64 [1.55, 8.59]	2010
Total (95% CI)		130		225	100.0%	1.95 [0.70, 5.45]	
Total events	38		36				

Heterogeneity: Tau² = 0.70; Chi² = 9.09, df = 3 (P = 0.03); I² = 67%
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)

Funnel plot



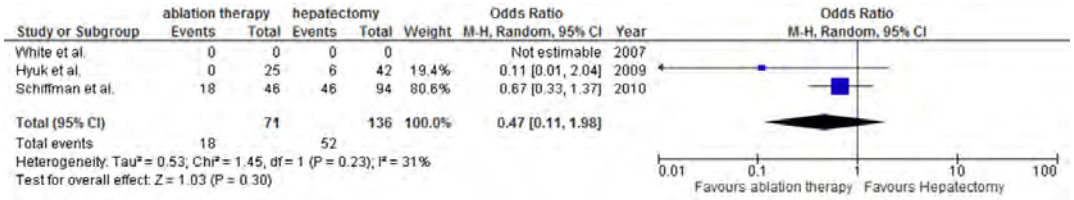
コメント：

その他の解析			コメント： 肝切除の方が、肝内再発がない。
メタリグレッション			
感度分析			

【4-9 メタアナリシス】

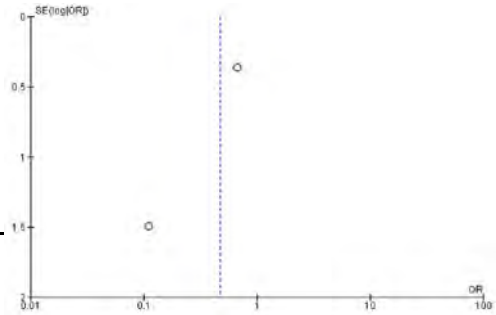
CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	焼灼術（RFA）	
C	肝切除		O	合併症	
研究デザイン	コノート研究	文献数	3	コード	
モデル		方法			
効果指標	オッズ比	統合値	0.47 (0.11 − 1.98) P= 0.3		

Forest plot



コメント：

Funnel plot



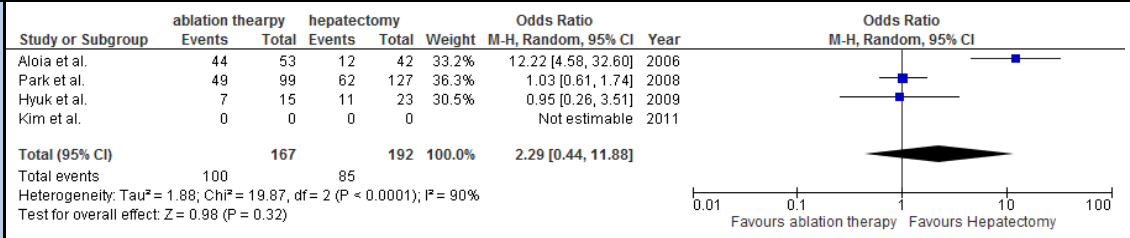
コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		合併症は有意差ない。
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	焼灼術（RFA）	
C	肝切除		O	5年生存率、3年無再発生存率、局所再発、再発様式（肝内再発）、合併症	
研究デザイン	コホート研究	文献数	3	コード	
モデル		方法			
効果指標	オッズ比	統合値	2.29 (0.44 − 11.88) P= 0.32		

Forest plot

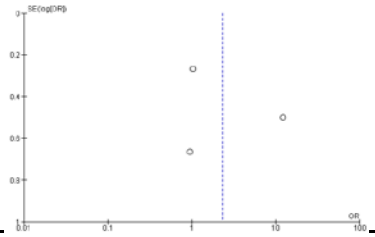


Study or Subgroup	ablation thearpy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Aloia et al.	44	53	12	42	33.2%	12.22 [4.58, 32.60]	2006
Park et al.	49	99	62	127	36.3%	1.03 [0.61, 1.74]	2008
Hyuk et al.	7	15	11	23	30.5%	0.95 [0.26, 3.51]	2009
Kim et al.	0	0	0	0		Not estimable	2011
Total (95% CI)		**167**		**192**	**100.0%**	**2.29 [0.44, 11.88]**	
Total events	100		85				

Heterogeneity: Tau² = 1.88; Chi² = 19.87, df = 2 (P < 0.0001); I² = 90%
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.32)

コメント：

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		Fixed effectにすると有意差は出る。
感度分析		

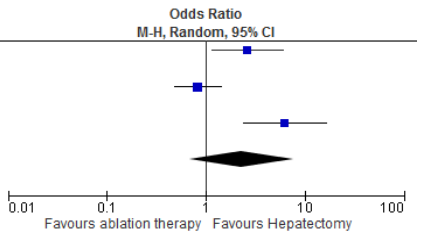
【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	焼灼術（RFA）	
C	肝切除		O	3年無再発生存率	
研究デザイン	コホート研究	文献数	3	コード	
モデル		方法			
効果指標	オッズ比	統合値	2.27 (0.68 − 7.61) P= 0.18		

Forest plot

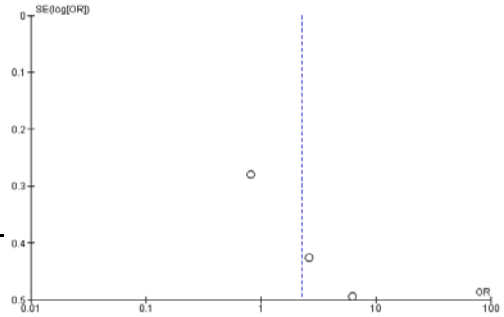
Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Aloia et al.	34	53	17	42	32.8%	2.63 [1.14, 6.06]	2006
Lee et al	0	0	0	0		Not estimable	2008
Park et al.	61	99	84	127	36.0%	0.82 [0.48, 1.42]	2008
Kim et al.	0	0	0	0		Not estimable	2011
Lee et al.	18	29	13	63	31.2%	6.29 [2.39, 16.55]	2015
Total (95% CI)		**181**		**232**	**100.0%**	**2.27 [0.68, 7.61]**	
Total events	113		114				

Heterogeneity: Tau² = 0.98; Chi² = 14.78, df = 2 (P = 0.0006); I² = 86%
Test for overall effect: Z = 1.33 (P = 0.18)



コメント：

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		有意差はない。Fixed effectでは有意差出る。
感度分析		

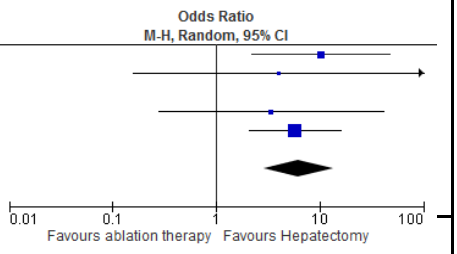
【4-9 メタアナリシス】

CQ	どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？				
P	大腸癌肝転移		I	焼灼術（RFA）	
C	肝切除		O	治療部位再発	
研究デザイン	症例対症研究	文献数	19	コード	
モデル		方法			
効果指標	オッズ比	統合値	(2.85 − 13.54) P= 0.0001		

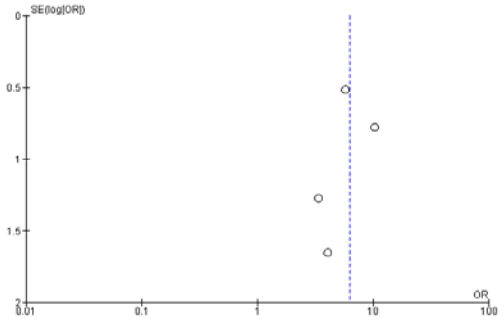
Forest plot

Study or Subgroup	ablation therapy Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Aloia et al.	18	53	2	42	25.9%	10.29 [2.23, 47.49]	2006
Park et al.	1	26	0	34	5.8%	4.06 [0.16, 103.77]	2008
Mackay et al.	0	0	0	0		Not estimable	2009
Hyuk et al.	2	15	1	23	9.7%	3.38 [0.28, 41.09]	2009
Nishiwada et al.	15	32	8	60	58.6%	5.74 [2.07, 15.87]	2014
Total (95% CI)		**126**		**159**	**100.0%**	**6.21 [2.85, 13.54]**	
Total events	36		11				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.75, df = 3 (P = 0.86); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 4.60 (P < 0.00001)



Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		肝切除の方が、治療部位再発がない。
感度分析		

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？

2. 推奨草案

大腸癌肝転移の患者に対して局所焼灼術は奨励されない。

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

５年生存率、３年無再発生存率の比較では3cm以下単発において、有意差は無く、多発を含めた検討、単発のみの検討では肝切除が有意に良好であった。治療部位再発については、3cm以下単発症例においても有意差をもって肝切除群が良好であった。全合併症発生率については、すべての群で統計学的な差はなかった。近年2cm以下についての研究が2編認めたが、詳細なアウトカムの一致がなく、メタアナリシスが不可能であった。それらは、肝切除と同等な治療成果を報告していた。現段階では、3cm以下の腫瘍であっても治療部位再発率が肝切除より焼灼術が高いことから、肝切除と同等な局所制御が困難であると考えられる。患者の状態（ASA、年齢、ADL等）について論じられている肝切除との比較論文はなく、検討は不可能であった。また、現在進行中の前向比較試験の結果やプロペンシティースコアマッチングなど背景を一定化した新たな比較検討を行うことによって焼灼術の適応、有用性が明らかになってゆくと考える。

非大腸がん肝転移について、GIST、乳がん、卵巣がんにおける肝切除比較研究はなく、現時点での奨励評価は不可能であった。胃がんについては１篇の比較研究があったが、生存率、再発率について、肝切除が明らかに良い結果であった。よって、非大腸癌肝転移の場合、肝切除に比較して、局所焼灼療法を施行することが奨励される肝転移の患者の状態については、現時点においてエビデンスをしめす研究結果はないと結論付けた。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

推奨の強さに考慮すべき要因
後ろ向きコホート研究によりメタ解析を行った。多発、単発、単発3cm以下のそれぞれをを対象とした肝切除術と局所焼灼術の生存率、無再発生存、局所再発率（治療部位再発）について検討した。生存率は、背景に大きく関与すると考えられるが、今回は、背景を均一にした研究、治療のタイミング（化学療法の有無、奏効の有無、肝機能など）、患者の状態（ADL、ASA、合併症の有無）を考慮した比較文献は検索し得なかった。そのため、焼灼術の有用性について、現段階では評価しきれない点も多くあり、奨励の強さは、＜弱＞とした。現段階では、前向き試験はなく、エビデンスレベルはCとした。
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
合併症につてのアウトカムは全合併症出現率について検討している。入院日数や、Clavien-Dindo分類、死亡率についてはメタ解析にいたる文献数がなく、今回は検討していない。患者の状態（ADL、ASA、合併症の有無）についての比較文献はなく、検討はしていない。
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうか、益と害のバランスについて。
現在の臨床にて施行されている治療につき、治療コストが問題になることはないと考える。今回の検討結果では、肝切除に益が高いと考えられるが、治療のタイミング（化学療法の有無、奏効の有無、肝機能など）、患者の状態（ADL、ASA、合併症の有無）の検討はされておらず、局所焼灼術の益が現状では低いとはいいきれないと考える。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

CQ14: どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者（P）に対して、肝切除（C）に比べて局所焼灼療法（I）を施行することが推奨されるか？

大腸癌肝転移の患者に対して局所焼灼術は行わないことを弱く推奨する。

エビデンスレベルC

＜解説＞

＜この CQ に関する背景＞

転移性肝癌への局所焼灼療法は、単独、肝切除との併用、または集学的治療に一環として、根治や QOL 改善が期待できる癌種に広く世界的に行われている。しかしながら、局所焼灼療法をどのような状況で行うべきかどうかを示す十分なエビデンスやコンセンサスはなく、適応の判断に迷うことがある。一方で転移性肝癌に対する肝切除術は、手技的難易度、患者への侵襲の程度を考慮し、適応は癌種、癌の状態を含めた患者の状況により決定される。リスクを超える利点の存在が、肝切除を選択する患者には最も重要である。CQ14 では、焼灼術と肝切除成績の比較から、焼灼術の有用性を求めた。

1. これまでの報告とエビデンス

転移性肝癌に対する肝切除と局所焼灼療法の比較研究を収集した。すべての比較研究は、後ろ向きコホート研究であり、前向き研究、ランダム比較試験はなかった。検索した文献から抽出可能なアウトカムに基づいて検討した。大腸癌肝転移に対する後ろ向きコホート研究 19 編から検討可能なアウトカムは、5 年生存率、3 年無再発生存率、全合併症出現率、肝内再発、治療部位再発率であった。対象集団も多岐にわたるため、肝転移の状態は、切除不能を含めた多発症例、単発、単発３ｃｍ以下に限定し、肝切除を対照として焼灼術についてメタアナリシスを行った。

＜多発症例＞

5 年生存率について、後ろ向きコホート 11 篇によりメタ解析をおこなったところ、肝切除を対照群としたときのオッズ比は 2.03（95%CI: 1.26-3.26）であった（1-11）。3 年無再発生存率を 9 編の後ろ向きコホート研究にてメタ解析をおこなったところオッズ比は 3.39 (2.33-4.91)であった(1, 2, 5, 7-12)。治療部位再発について 9 編の後ろ向きコホートにてメタ解析を行ったところ、オッズ比は 7.79(95%CI: 4.85-12.5)であった(1, 4, 7, 9,10-14)。肝内再発について 12 編の後ろ向きコホートにてメタ解析を行ったところ、オッズ比は、3.92 (95%CI:2.69-5.72)であった(1,2,4,7,8,10-13, 15-17)。合併症出現率について 4 編の後

ろ向きコホートにてメタ解析を行ったところ、オッズ比は、0.61 (95%CI: 0.27-1.39)であった(1, 8,9,11)。

＜単発＞

5 年生存率にてついて 8 編の後ろ向きコホートにてメタ解析を行ったところ、オッズ比は 3.52 (95%CI: 2.04-6.08)であった（8,9,12,16-19)。3 年無再発生存率について 3 編のメタ解析を行ったところ、オッズ比は、1.49 (95%CI: 0.32-7.05)であった(17-19)。局所再発について 7 編のメタ解析を行ったところ、オッズ比は、8.19 (95%CI: 5.07-13.23)であった(9,14-19)。合併症出現率について記載のある 2 編についてメタ解析をおこなったところ、オッズ比は、0.47 (95%CI: 0.11-1.98)であった(16,17)。肝内再発について 4 編からメタ解析をおこなったところ、オッズ比は、1.95 (95%CL: 0.70-5.45)であった(10, 15-17)。

＜３ｃm以下単発＞

5 年生存率を 4 編の後ろ向きコホートにてメタ解析を行ったところオッズ比は 2.29 (95%CI:0.44-11.85)であった（5,10,16,18)。3 年無再発生存率を 3 編の後ろ向きコホートにてメタ解析を行ったところ、オッズ比は、2.27 (95%CI: 0.68-7.61)であった（8, 10, 18)。治療部位再発について 4 編から後ろ向きコホートにてメタ解析をおこなったところ、オッズ比は、6.21 (95%CI:2.85-13.54)であった(10,14,16,18)。

全合併症発生率については、すべての群で統計学的な差はなかった。3cm 以下単発において、５年生存率、３年無再発生存率の比較では有意差は無く、多発を含めた検討、単発のみの検討では肝切除が有意に良好であった。治療部位再発については、3cm 以下単発症例においても有意差をもって肝切除群が良好であった。近年 2cm 以下についての研究が 2 編認めたが(8,14)、詳細なアウトカムの一致がなく、メタアナリシスが不可能であったが、それらは、肝切除と同等な治療成果を報告していた。現段階では、３ｃm以下の腫瘍であっても治療部位再発率が肝切除より焼灼術が高いことから、肝切除と同等な局所制御が困難であると考えられる。検索した文献内では、背景にばらつきが大きく、現段階では、前向比較試験（22）の結果やプロペンシティースコアマッチングなど背景を一定化した比較検討することによって焼灼術の有用性が明らかになってゆくと考える。患者の状態（ＡＳＡ、年齢、ＡＤＬ等）について論じられている肝切除との比較論文はなく、検討は不可能であった。大腸癌切除不能多発肝転移に対する化学療法単独群と、化学療法焼灼術併用群の前向きランダマイズ比較研究(21)では、焼灼術併用群における progression-free survival の延長を報告している。

非大腸がん肝転移について、GIST、乳がん、卵巣がんにおける肝切除比較研究はなく、

現時点での奨励評価は不可能であった。胃がんについては１篇の比較研究があったが、生存率、再発率について、肝切除が明らかに良い結果であった。よって、非大腸癌肝転移の場合、肝切除に比較して、局所焼灼療法を施行することが奨励される肝転移の患者の状態については、現時点においてエビデンスをしめす研究結果はないと結論付けた(20)。

化学療法等を含めた集学的治療が行われる現在の癌治療において、肝切除より有用または同等な局所制御可能な焼灼方法、治療のタイミング（多回数手術後、化学療法奏効の有無、化学化学療法有無など）、個数、大きさを含めた適応の詳細な検討が、癌種ごとにさらに必要である。また、現在進行中の大腸癌に対する前向比較試験（22）や大腸癌肝転移2cm 以下の腫瘍に対する比較研究、プロペンシティースコアマッチングなど背景を一定化した比較検討によって焼灼術の有用性が今後明らかになってゆくと考える。

2.益と害のバランス評価

益とする生存率、無再発生存、局所再発率（治療部位再発）において、生存率は、背景に大きく関与すると考えられるが、今回は、背景を均一にした研究、治療のタイミング（化学療法の有無、奏効の有無、肝機能など）、患者の状態（ＡＤＬ、ＡＳＡ、合併症の有無）を考慮した比較文献は検索し得なかった。そのため、焼灼術の有用性について、現段階では評価しきれない点も多くあると考えられる。また、害である合併症につてのアウトカムは全合併症出現率について検討している。入院日数や、Clavien-Dindo 分類、死亡率についてはメタ解析にいたる文献数がなく、今回は検討していない。患者の状態（ＡＤＬ、ＡＳＡ、合併症の有無）についての比較文献はなく、検討はしていない。肝切除による害を評価しきれていない点もあるが、肝切除の現時点における益の効果から判断すれば、害の出現は大きくないと推測される。

3.患者の価値観・希望

多くの患者は、長期生存の期待は大きく、延命が望まれる治療を選択すると考えるが、長期にわたる治療、くりかえす肝切除、化学療法の副作用による治療の負担があることは事実であり、患者にとっては、負担の少ない効果的な治療を希望するものと考えられる。

4.コスト評価

肝切除と局所焼灼術のコスト評価は行われていないが、治療方法のみならず、手術期管理、入院期間のコストも考慮されるべきであり、現時点では両治療間におけるコスト優劣の判定は不可能である。

5.臨床適用性

転移性肝癌に対する肝切除、焼灼術は、世界で広く行われており、それぞれの良い適応を明らかにしようとする本検討の外的妥当性は保たれていると考えられる。

肝切除と焼灼術のそれぞれの有用性がさらに明らかになれば、転移性肝癌治療の選択肢が増え患者にとって有益と考えられる。今後、更なる検討によって、ＣＱに対するエビデンスを構築することが必要である。

CQ14 引用文献

1. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, El-Gazzaz G, Aucejo F, Pelley R, Siperstein AE, Berber E. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. World J Surg. 2013 Jun;37(6):1333-9. doi: 10.1007/s00268-013-1981-1.
2. Ana L, Glesiner, Michael A Choti, Lia Assumpcao Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. Arch Surg. 2008 Dec;143(12):1204-12. doi: 10.1001/archsurg.143.12.1204.
3. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. J Gastrointest Surg. 2008 Nov;12(11):1967-72. doi: 10.1007/s11605-008-0622-8. Epub 2008 Aug 8.
4. J.Hof, M.W.J.L.A.E. Wertenbroek, P.M.J.G. Peeters Outcomes after resection and/or radiofrequency ablation for recurrence after treatment of colorectal liver metastases.Br J Surg. 2016 Jul;103(8):1055-62. doi: 10.1002/bjs.10162. Epub 2016 May 19.
5. Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. J Korean Surg Soc. 2011 Jul;81(1):25-34. doi: 10.4174/jkss.2011.81.1.25. Epub 2011 Jul 11.

6. Ko S, Jo H, Yun S, Park E, Kim S, Seo HI. Comparative analysis of radiofrequency ablation and resection for resectable colorectal liver metastases. World J Gastroenterol. 2014 Jan 14;20(2):525-31. doi: 10.3748/wjg.v20.i2.525.
7. Kwan Ho Lee, Hyung Ook Kim, Chang Hak Yoo. Comparison of radiofrequency ablation and resection for hepatic metastasis from colorectal cancer. Korean J Gastroenterol. 2012 Mar;59(3):218-23.
8. Lee H, Heo JS, Cho YB, Yun SH, Kim HC, Lee WY, Choi SH, Choi DW. Hepatectomy vs radiofrequency ablation for colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. World J Gastroenterol. 2015 Mar 21;21(11):3300-7. doi: 10.3748/wjg.v21.i11.3300.
9. Andrew Mckay, Katherine Fradette. Long-term outcomes following hepatic resection and radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. HPB Surg. 2009;2009:346863. doi: 10.1155/2009/346863. Epub 2010 Feb 1.
10. Park IJ1, Kim HC, Yu CS, Ann Surg Oncol. 2008 Jan;15(1):227-32. Epub 2007 Sep 20. Ann Surg Oncol. 2008 Jan;15(1):227-32. Epub 2007 Sep 20.
11. Reuter NP1, Woodall CE, Scoggins CR Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: therapeutically equivalent? J Gastrointest Surg. 2009 Mar;13(3):486-91. doi: 10.1007/s11605-008-0727-0. Epub 2008 Oct 30.
12. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. Ann Surg. 2004 Jun;239(6):818-25; discussion 825-7.
13. Leblanc et al. Comparison of hepatic recurrences after resection or intraoperative radiofrequency ablation indicated by size and topographical characteristics of the metastases. Eur J Surg Oncol. 2008 Feb;34(2):185-90. Epub 2007 Nov 12.
14. Nishiwada et al. Comparison between percutaneous radiofrequency ablation and surgical hepatectomy focusing on local disease control rate for colorectal liver metastases. Hepatogastroenterology. 2014 Mar-Apr;61(130):436-41.
15. R.R White, I.Avital Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. J Gastrointest Surg. 2007 Mar;11(3):256-63.
16. Hyuk Hur, Yong Taek Ko, Byung Soh Min Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. Am J Surg. 2009 Jun;197(6):728-36. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.04.013. Epub 2008 Sep 11.

17. Schiffman SC, Bower M, Brown RE, Martin RC, McMasters KM, Scoggins CR Hepatectomy is superior to thermal ablation for patients with a solitary colorectal liver metastasis. J Gastrointest Surg. 2010 Dec;14(12):1881-6; discussion 1886-7. doi: 10.1007/s11605-010-1339-z. Epub 2010 Sep 22.
18. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. Arch Surg. 2006 May;141(5):460-6; discussion 466-7.
19. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. J Clin Gastroenterol. 2008 Sep;42(8):945-9. doi: 10.1097/MCG.0b013e318064e752.
20. Jiyang Li, Kecheng Zhang, Yunhe Gao, Hongqing Xi, Jianxin Cui, Wenquan, Liang, Aizhen Cai, Bo Wei and Lin Chen. Evaluation of hepatectomy and palliative local treatments for gastric cancer patients with liver metastases: a propensity score matching analysis. Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 37), pp: 61861-61875.
21. Ruers T1, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, Poston G, Bechstein W, Lentz MA, Mauer M, Van Cutsem E, Lutz MP, Nordlinger B. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). Ann Oncol. 2012 Oct;23(10):2619-26. Epub 2012 Mar 19.
22. Gurusamy K1, Corrigan N2, Croft J2, Twiddy M3, Morris S4, Woodward N5, Bandula S6, Hochhauser D7, Napp V2, Pullan A2, Jakowiw N1, Prasad R8, Damink SO9, van Laarhoven CJHM10, de Wilt JHW10, Brown J2, Davidson BR. Liver resection surgery versus thermal ablation for colorectal LiVer MetAstases (LAVA): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2018 Feb 13;19(1):105. doi: 10.1186/s13063-018-2499-5.

【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）
転移性肝癌への局所焼灼療法は、単独、肝切除との併用、または集学的治療に一環として、根治性やQOL改善が期待できる癌種に広く行われている。しかしながら、どのような状況で肝切除に局所焼灼療法を併用可能かを示す十分なエビデンスやコンセンサスはなく、適応の判断に迷うことがある。 転移性肝癌に対する標準治療である肝切除と肝切除＋局所焼灼療法併用の治療成績を比較し、どのような癌腫に、あるいはどのような状況の患者に両者を併用がすることが推奨されるかを明らかにする。転移性肝癌を有する患者の治療選択や肝切除適応の拡大の助けとなり、QOLを含めた癌患者の予後改善に大きく寄与することが期待される。

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	転移性肝癌に肝切除を行う患者
地理的要件	なし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
entions）: 検討する介入、局所焼灼療法と肝切除の併用療法 C(comparisons）: Iと比較したい介入：肝切除

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	益	9 点	○
O2	無再発生存	益	8 点	○
O3	肝切除率の向上	益	8 点	○
O4	治療部位再発	害	8 点	
O5	周術期合併症	害	8 点	○
O6	手術侵襲度	益	8 点	
O7	入院期間の短縮	益	8 点	
O8	術後疼痛、QOL	害	6 点	
O9	社会復帰までの時間	益	7 点	
O10	残肝機能温存	益	8 点	○
	手技技術の難易度	益	8 点	
	治療領域の制限	害	6 点	
	再発形式	害	8 点	

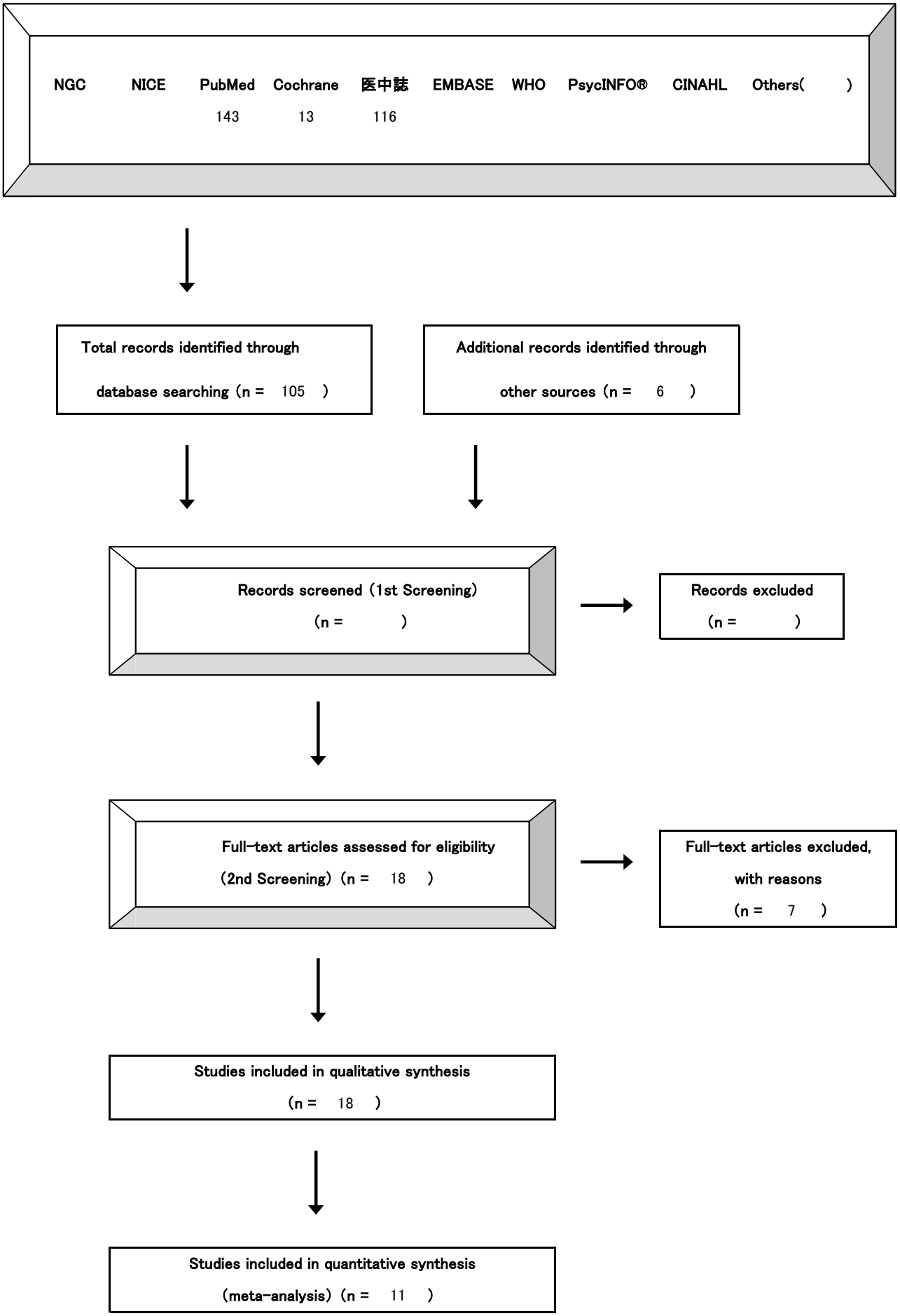
作成したCQ
転移性肝癌の肝切除時に局所焼灼療法の併用が許容される病態は？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	転移性肝癌の肝切除時に局所焼灼療法の併用が供される病態は？
CQ	16
データベース	PubMed、Cochrane、医中誌
日付	2018/9/26, 2018/09/25
検索者	山口

#	検索式	文献数
PubMed	(″liver neoplasms/secondary″[majr] AND (ablation[tw] OR cautery[mesh]) AND hepatectomy[majr]) Filters: Publication date	143
Cochrane	″liver metastasis″ AND (ablation OR cautery) AND hepatectomy	13
医中誌	((((肝臓腫瘍/TH or 肝臓腫瘍/AL)) and (SH=転移性)) and (焼灼/AL or アブレーション/AL or ablation/AL) and ((肝切除/TH or 肝	116

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Johnson et al. 1997	後ろ向きコホート研究	両葉転移(unresectable)	Cryoと肝切除の併用療法 （N:7）	Cryo(n:7)	不採用	3,10	肝切除群なしにて除外
Shimizu et al. 2005	後ろ向きコホート研究	両葉多発(H3)	MCTと肝切除の併用療法 （n:15）	肝切除(n:34)	1:5年生存率、,2：3年無再発生存	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。
Tanaka K　et al. 2006	後ろ向きコホート研究	両葉多発(5個以上両葉)	MCTと肝切除の併用療法(n:16)	肝切除(n:37)	1,2,5:合併症（morbidity	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。
Elias D et al. 2004	後ろ向きコホート研究	tecnicary unresectable(n:88)		RFAvs肝切除(解剖学的vs	不採用	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。OS、,DFSなし。
Evrard S et al. 2014	後ろ向きコホート研究	両葉多発	局所焼灼療法と肝切除の併用療法	なし	不採用 one arm	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。
Govindarajan et al. 2011	後ろ向きコホート研究	多発	RFAと肝切除の併用療法(n:16)	肝切除(n=24)	2：無再発生存),5：合併症（全orメ	3,10	1:生存率なし。3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。
Faitot et al. 2014	後ろ向きコホート研究		局所焼灼療法と肝切除の併用療法	肝切除	不採用	3,10	2stagehepatectomy,1stage resection＋RFAの比較。
Dupre et al. 2017	後ろ向きコホート研究		HIFUと肝切除の併用療法	肝切除	不採用	3,10	HiFU
Odisio et al. 2018	後ろ向きコホート研究	両葉多発	局所焼灼と肝切除の併用療法	肝切除	不採用	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。
Tamandl　et al. 2015	後ろ向きコホート研究		局所焼灼療法と肝切除の併用療法	肝切除	不採用	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。OS、,DFSなし。
Reissfelder et al. 2014	後ろ向きコホート研究	両葉多発	RFAと肝切除の併用療法(n:26)	肝切除(n:11)	1,2,5	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。治療選択指針
Abdalla et al. 2013	後ろ向きコホート研究	切除可能多発	RFAと肝切除の併用療法(n:101)	肝切除（n:190）	1,2	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。
Imai et al. 2017	後ろ向きコホート研究	多発	RFAと肝切除の併用療法(n:37)	肝切除(n:516)	1,2,5mahed cohot(31vs 93)	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。
Boame et al. 2014	後ろ向きコホート研究	多発	RFAと肝切除の併用療法(n:25)	肝切除（n:142）	1,2	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。
Mckay et al. 2009	後ろ向きコホート研究	切除不能多発	局所焼灼療法と肝切除の併用療法	肝切除	1	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。
Kim et al. 2011	後ろ向きコホート研究	多発	局所焼灼療法と肝切除の併用療法	肝切除(n:278)	1,2	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。
Leblanc et al. 2007	後ろ向きコホート研究	多発	RFAと肝切除の併用療法（n:28）	肝切除(n:37)	3年無再発生存率、合併症	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。
Gleisneret al. 2008	後ろ向きコホート研究	多発	RFAと肝切除の併用療法(n:55)	肝切除(n:192)	1,2	3,10	3：肝切除率の向上、10：残肝機能温存の記載なし。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Johnson et al. 1997, Shimizu et al. 2005, Tanaka K et al. 2006, Govindarajan et al. 2011,Reissfelder et al. 2014, Abdalla et al. 2013, Imai et al. 2017, Boame et al. 2014, Mckay et al. 2009, Kim et al. 2011, Leblanc et al. 2007, Gleisneret al. 2008	肝切除と焼灼術併用肝切除の比較論文のうち、アウトカムとして定めた、5年生存率、3年無再発生存率、合併症出現率について記載のある論文について採用した。
不採用論文	Johnson et al. 1997,Elias D et al. 2004, Evrard S et al. 2014,Faitot et al. 2014, Dupre et al. 2017, Odisio et al. 2018,Tamandl et al. 2015	肝切除と焼灼術併用肝切除に対する論文のうち、アウトカムとして定めた、5年生存率、3年無再発生存率、合併症出現率のいずれかも、記載のないもの、比較論文ではないものは除外した。
その他の引用論文		

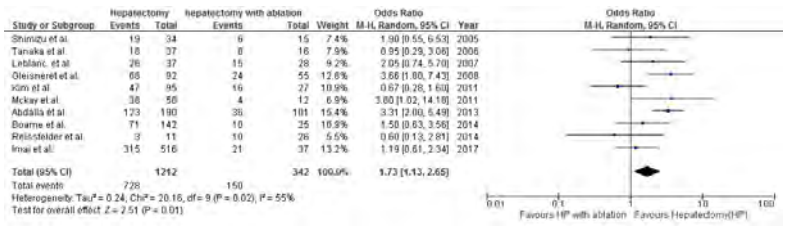
【4-6 評価シート 観察研究】

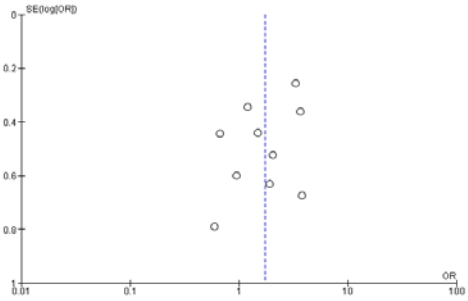
診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌に肝切除を行う患者
介入	肝切除＋焼灼術
対照	肝切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

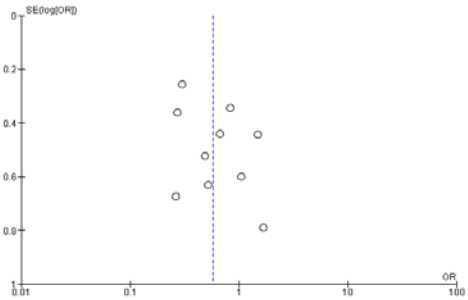
アウトカム	生存率

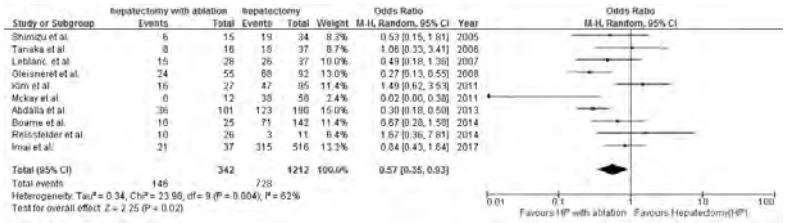
個別研究		バイアスリスク*							上昇要因**				非直接性*					リスク人数(アウトカム率)									
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他																					
研究コード	研究デザイン	背景因子の差	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	十分な交絡の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	効果減弱交絡	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Shimizu et al. 2005	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	19.38	57	15	6.3	42	p	0.143	
Tanaka K et al. 2006	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	18.13	49	16	8.16	51	p	0.43	
Reissfelder et al. 2014	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	3.3	30	26	10.4	40	p	0.58	
Abdalla et al. 2013	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	190	123.5	65	101	36.36	36	p	0.001	
Imai et al. 2017	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	516	314.8	61	37	21.09	57	p	0.649	
Boame et al. 2014	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	142	71	50	25	10	40	p	0.97	
Mckay et al. 2009	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	58	37.7	65	12	0	0	p	0.02	
Kim et al. 2011	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	95	47.5	50	27	14.85	55	p	0.33	
Leblanc et al. 2007	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	25.9	70	28	15.4	55	p	0.4	
Gleisneret al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	92	68.17	74.1	55	24.7	44.9	p	0.001	


Hepatectomy
Hepatectomy with ablation
Odds Ratio
Odds Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI Year
M-H, Random, 95% CI
Shimizu et al. 19 34 6 15 7.4% 1.90 [0.55, 6.53] 2005
Tanaka et al. 18 37 8 16 7.9% 0.95 [0.29, 3.06] 2006
Leblanc. et al. 26 37 15 28 9.2% 2.05 [0.74, 5.70] 2007
Gleisneret et al. 68 92 24 55 12.6% 3.66 [1.80, 7.43] 2008
Kim et al. 47 95 16 27 10.9% 0.67 [0.28, 1.60] 2011
Mckay et al. 38 58 4 12 6.9% 3.80 [1.02, 14.18] 2011
Abdalla et al. 173 190 36 101 15.4% 3.31 [2.00, 5.49] 2013
Bourne et al. 71 142 10 25 10.9% 1.50 [0.63, 3.56] 2014
Reissfelder et al. 3 11 10 26 5.5% 0.60 [0.13, 2.81] 2014
Imai et al. 315 516 21 37 13.2% 1.19 [0.61, 2.34] 2017
Total (95% CI) 1212 342 100.0% 1.73 [1.13, 2.65]
Total events 728 150
Heterogeneity: Tau² = 0.24; Chi² = 20.16, df = 9 (P = 0.02); I² = 55%
Test for overall effect: Z = 2.51 (P = 0.01)
0.01 0.1 1 10 100
Favours HP with ablation Favours Hepatectomy(HP)


SE(log[OR])
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
OR
0.01 0.1 1 10 100

Hepatectomy with ablation
Hepatectomy
Odds Ratio
Odds Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI Year
M-H, Random, 95% CI
Shimizu et al. 6 15 19 34 7.4% 0.53 [0.15, 1.81] 2005
Tanaka et al. 8 16 18 37 7.9% 1.06 [0.33, 3.41] 2006
Leblanc. et al. 15 28 26 37 9.2% 0.49 [0.18, 1.36] 2007
Gleisneret et al. 24 55 68 92 12.6% 0.27 [0.13, 0.55] 2008
Kim et al. 16 27 47 95 10.9% 1.49 [0.62, 3.53] 2011
Mckay et al. 4 12 38 58 6.9% 0.26 [0.07, 0.98] 2011
Abdalla et al. 36 101 123 190 15.4% 0.30 [0.18, 0.50] 2013
Bourne et al. 10 25 71 142 10.9% 0.67 [0.28, 1.58] 2014
Reissfelder et al. 10 26 3 11 5.5% 1.67 [0.36, 7.81] 2014
Imai et al. 21 37 315 516 13.2% 0.84 [0.43, 1.64] 2017
Total (95% CI) 342 1212 100.0% 0.58 [0.38, 0.89]
Total events 150 728
Heterogeneity: Tau² = 0.24; Chi² = 20.16, df = 9 (P = 0.02); I² = 55%
Test for overall effect: Z = 2.51 (P = 0.01)
0.01 0.1 1 10 100
Favours HP with ablation Favours Hepatectomy(HP)


SE(log[OR])
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
OR
0.01 0.1 1 10 100


Hepatectomy with ablation
Hepatectomy
Odds Ratio
Odds Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI Year
M-H, Random, 95% CI
Shimizu et al. 6 15 19 34 8.3% 0.53 [0.15, 1.81] 2005
Tanaka et al. 8 16 18 37 8.7% 1.06 [0.33, 3.41] 2006
Leblanc. et al. 15 28 26 37 10.0% 0.49 [0.18, 1.36] 2007
Gleisneret et al. 24 55 68 92 13.0% 0.27 [0.13, 0.55] 2008
Kim et al. 16 27 47 95 11.4% 1.49 [0.62, 3.53] 2011
Mckay et al. 0 12 38 58 2.4% 0.02 [0.00, 0.38] 2011
Abdalla et al. 36 101 123 190 15.0% 0.30 [0.18, 0.50] 2013
Bourne et al. 10 25 71 142 11.4% 0.67 [0.28, 1.58] 2014
Reissfelder et al. 10 26 3 11 6.4% 1.67 [0.36, 7.81] 2014
Imai et al. 21 37 315 516 13.3% 0.84 [0.43, 1.64] 2017
Total (95% CI) 342 1212 100.0% 0.57 [0.35, 0.93]
Total events 146 728
Heterogeneity: Tau² = 0.34; Chi² = 23.96, df = 9 (P = 0.004); I² = 62%
Test for overall effect: Z = 2.25 (P = 0.02)
0.01 0.1 1 10 100
Favours HP with ablation Favours Hepatectomy(HP)

SE(log[OR])
0
0.2
0.4
0.6
0.8
1
OR
0.01 0.1 1 10 100

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌に肝切除を行う患者
介入	肝切除＋焼灼術
対照	肝切除

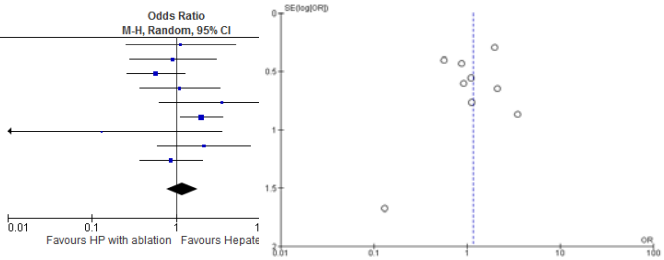
*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	無再発生存

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	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	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
Shimizu et al. 2005	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	34	8.16	24	14	3.36	24	p	0.781	
Tanaka K et al. 2006	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	20.35	55	16	8.96	56	p	0.86	
Govindarajan et al.	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	8.4	35	16	2.4	15	p	0.78	
Reissfelder et al. 2014	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	9.9	90	26	26	100	p	0.06	
Abdalla et al. 2013	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	190	60.8	32	101	19.19	19	p	0.001	
Imai et al. 2017	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	516	87.72	17	37	7.03	19	p	0.865	
Boame et al. 2014	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	142	32.66	23	25	3	12	p	0.076	
Kim et al. 2011	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	95	19	20	27	5.13	19	p	0.3	
Gleisneret al. 2008	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	92	36.62	39.8	55	18.76	34.1	p	0.01	

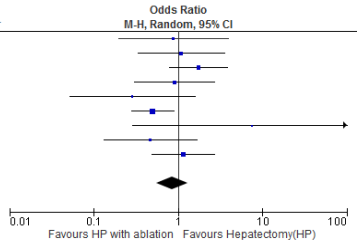
Study or Subgroup	Hepatectomy Events	Hepatectomy Total	hepatectomy with ablation Events	hepatectomy with ablation Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Shimizu et al.	8	34	3	14	6.7%	1.13 [0.25, 5.07]	2005
Tanaka et al.	20	37	9	16	9.9%	0.92 [0.28, 2.98]	2006
Gleisneret et al.	36	92	18	34	17.1%	0.57 [0.26, 1.26]	2008
Kim et al.	19	95	5	27	11.1%	1.10 [0.37, 3.28]	2011
Govindaraja et al.	8	24	2	16	5.4%	3.50 [0.63, 19.30]	2011
Abdalla et al.	60	190	19	101	23.6%	1.99 [1.11, 3.58]	2013
Reissfelder et al.	10	11	26	26	1.6%	0.13 [0.00, 3.51]	2014
Boame et al.	32	142	3	25	8.9%	2.13 [0.60, 7.59]	2014
Imai et al.	87	516	7	37	15.6%	0.87 [0.37, 2.04]	2017
Total (95% CI)		**1141**		**296**	**100.0%**	**1.17 [0.76, 1.79]**	
Total events	280		92				

Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 11.08, df = 8 (P = 0.20); I² = 28%
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)



Study or Subgroup	Hepatectomy with ablation Events	Hepatectomy with ablation Total	hepatectomy Events	hepatectomy Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Shimizu et al.	3	14	8	34	6.7%	0.89 [0.20, 3.98]	2005
Tanaka et al.	9	16	20	37	9.9%	1.09 [0.34, 3.56]	2006
Gleisneret et al.	18	34	36	92	17.1%	1.75 [0.79, 3.87]	2008
Kim et al.	5	27	19	95	11.1%	0.91 [0.30, 2.71]	2011
Govindaraja et al.	2	16	8	24	5.4%	0.29 [0.05, 1.58]	2011
Abdalla et al.	19	101	60	190	23.6%	0.50 [0.28, 0.90]	2013
Reissfelder et al.	26	26	10	11	1.6%	7.57 [0.29, 201.10]	2014
Boame et al.	3	25	32	142	8.9%	0.47 [0.13, 1.67]	2014
Imai et al.	7	37	87	516	15.6%	1.15 [0.49, 2.70]	2017
Total (95% CI)		**296**		**1141**	**100.0%**	**0.86 [0.56, 1.31]**	
Total events	92		280				

Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 11.08, df = 8 (P = 0.20); I² = 28%
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)



【4-6 評価シート 観察研究】

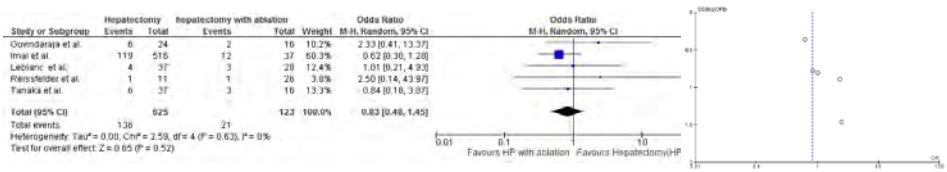
診療ガイドライン	
対象	転移性肝癌に肝切除を行う患者
介入	肝切除＋焼灼術
対照	肝切除

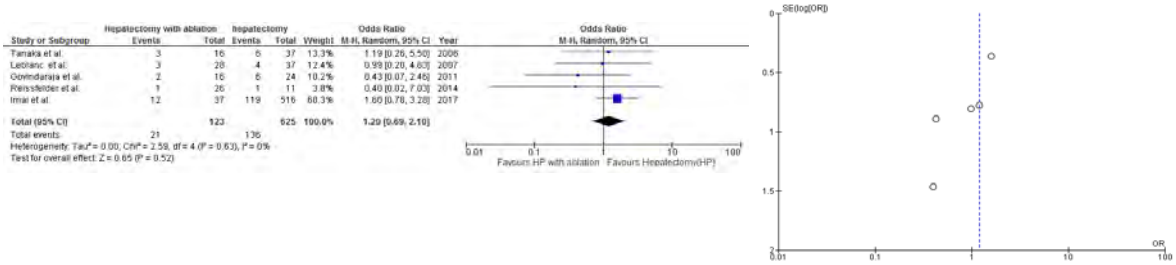
*バイアスリスク、非直接性
各ドメインの評価は"高(-2)"、"中/疑い(-1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(-2)"、"中(-1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
** 上昇要因
各項目の評価は"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階
まとめは"高(+2)"、"中(+1)"、"低(0)"の3段階でエビデンス総体に反映させる
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	合併症

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	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	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
Tanaka K et al. 2006	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	6	16	16	3	19	p	no	
Govindarajan et al.	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	24	6.72	28	16	2	12.5	p	0.32	
Reissfelder et al. 2014	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0.55	5	26	1.56	6	p	no	
Imai et al. 2017	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	516	119	23	37	12	37	p	no	
Leblanc et al. 2007	コホート研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	37	4.07	11	28	3.08	11	p	no	

コメント(該当するセルに記入)


Hepatectomy
Hepatectomy with ablation
Odds Ratio
Odds Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI
M-H, Random, 95% CI
Govindaraja et al. 6 24 2 16 10.2% 2.33 [0.41, 13.37]
Imai et al. 119 516 12 37 60.3% 0.62 [0.30, 1.28]
Leblanc et al. 4 37 3 28 12.4% 1.01 [0.21, 4.93]
Reissfelder et al. 1 11 1 26 3.8% 2.50 [0.14, 43.97]
Tamaka et al. 6 37 3 16 13.3% 0.84 [0.18, 3.87]
Total (95% CI) 625 123 100.0% 0.83 [0.48, 1.45]
Total events: 136 21
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.59, df = 4 (P = 0.63); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.52)
0.01 0.1 1 10
Favours HP with ablation Favours Hepatectomy(HP


Hepatectomy with ablation
hepatectomy
Odds Ratio
Odds Ratio
Study or Subgroup Events Total Events Total Weight M-H, Random, 95% CI Year
M-H, Random, 95% CI
Tamaka et al. 3 16 6 37 13.3% 1.19 [0.26, 5.50] 2006
Leblanc et al. 3 28 4 37 12.4% 0.99 [0.20, 4.83] 2007
Govindaraja et al. 2 16 6 24 10.2% 0.43 [0.07, 2.46] 2011
Reissfelder et al. 1 26 1 11 3.8% 0.40 [0.02, 7.03] 2014
Imai et al. 12 37 119 516 60.3% 1.60 [0.78, 3.28] 2017
Total (95% CI) 123 625 100.0% 1.29 [0.69, 2.10]
Total events: 21 136
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.59, df = 4 (P = 0.63); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.52)
0.01 0.1 1 10 100
Favours HP with ablation Favours Hepatectomy(HP)
SE(log[OR])
0
0.5
1
1.5
2
OR
0.01 0.1 1 10 100

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	CQ16
対象	多発肝転移
介入	焼灼術併用肝切除
対照	肝切除

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
5年生存率	症例 対照	0	0	0	0	0	0	1212	728	60.07	342	150	43.86	OR	1.74	1.07-2.83	弱(C)	9	
3年無再発生存率	症例 対照	0	0	0	0	0	0	1141	280	24.54	296	92	31.08	OR	1.17	0.76-1.79	弱(C)	8	
合併症	症例 対照	0	0	0	0	0	0	625	136	21.76	123	21	17.07	OR	1.2	0.69-2.1	弱(C)	8	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8 定性的システマティックレビュー】

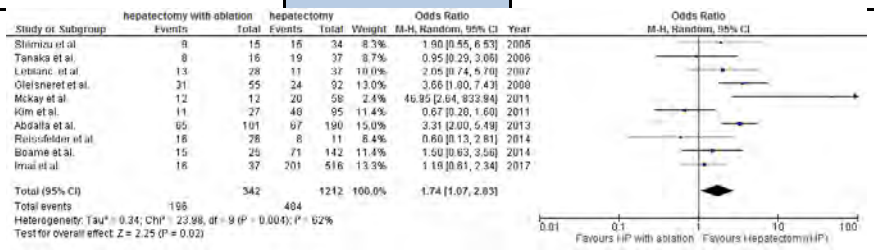
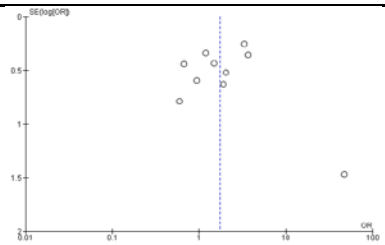
CQ	16	転移性肝癌の肝切除時に局所焼灼療法の併用が許容される病態は？
P	多発肝転移	
I	焼灼術併用肝切除術	
C	肝切除	
臨床的文脈	転移性肝癌への局所焼灼療法は、単独、肝切除との併用、または集学的治療に一環として、根治性やQOL改善が期待して行われている。転移性肝癌に対する標準治療である肝切除と肝切除＋局所焼灼療法併用の治療成績比較をした文献から、どのような状況の患者に両者を併用するかを検討した。比較するアウトカムとして、5年生存率、3年無再発生存率、肝切除率の向上、周術期合併症、残存機能温存を採用した。収集文献内には、肝切除率の向上、残存機能温存を検討した比較論文は無かった。よって、5年生存率、3年無再発生存率、合併症の記載がある肝切除との比較論文からメタアナリシスを行った。5年生存率については肝切除群が有意に良好であるが、3年無再発生存率、合併症については有意差はなかった。	

O1	5年生存率、3年無再発生存率、合併症
非直接性のまとめ	アウトカムが検討されている局所焼灼術と肝切除の文献は、すべて後ろ向きコホート研究であり、焼灼術はRFAが用いられている。対象数にはばらつきがあるが、メタアナリシスに十分な情報収集が可能である。合併症については、メジャー、マナー合併症など記載にばらつきがあるため、全合併症発生率が記載されている研究結果を採用した。
バイアスリスクのまとめ	後ろ向きコホート研究のため、治療の選択方法の基準は全ての論文にて記載はない。治療選択に関するバイアスは存在する。
非一貫性その他のまとめ	メタアナリシスでは、合併症発生の差は認めない。
コメント	肝切除との比較論文から、症例されうる患者の状態（P）を探索した。生存率に差を認めたが、3年無再発生存、合併症には差を認めなった。

O2	

O3	

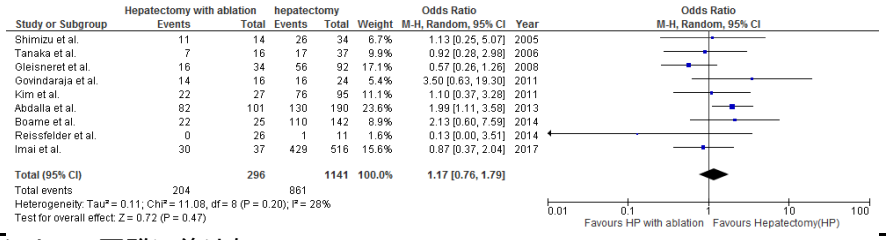
【4-9 メタアナリシス】

CQ	転移性肝癌の肝切除時に局所焼灼療法の併用が許容される病態は？				
P	多発肝転移（大腸）		I	焼灼術併用肝切除	
C	肝切除		O	5年生存率	
研究デザイン	症例対症研究	文献数	10	コード	
モデル		方法			
効果指標	OR	統合値	1.74（ 1.07 － 2.83 ）P= 0.02		
Forest plot					
	コメント： 肝切除群がよい。				
Funnel plot					
	コメント：				
その他の解析				コメント：	
メタリグレッション					
感度分析					

【4-9 メタアナリシス】

CQ	転移性肝癌の肝切除時に局所焼灼療法の併用が許容される病態は？				
P	多発肝転移（大腸）		I	焼灼術併用肝切除	
C	肝切除		O	3年無再発生存率	
研究デザイン	症例対症研究	文献数	9	コード	
モデル		方法			
効果指標	OR	統合値	1.17（ 0.76 － 1.79 ）P= 0.47		

Forest plot

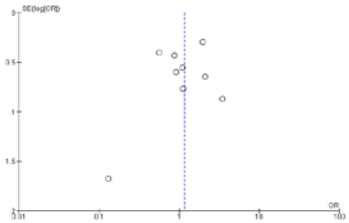


Study or Subgroup	Hepatectomy with ablation Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Shimizu et al.	11	14	26	34	6.7%	1.13 [0.25, 5.07]	2005
Tanaka et al.	7	16	17	37	9.9%	0.92 [0.28, 2.98]	2006
Gleisneret et al.	16	34	56	92	17.1%	0.57 [0.26, 1.26]	2008
Govindaraja et al.	14	16	16	24	5.4%	3.50 [0.63, 19.30]	2011
Kim et al.	22	27	76	95	11.1%	1.10 [0.37, 3.28]	2011
Abdalla et al.	82	101	130	190	23.6%	1.99 [1.11, 3.58]	2013
Boame et al.	22	25	110	142	8.9%	2.13 [0.60, 7.59]	2014
Reissfelder et al.	0	26	1	11	1.6%	0.13 [0.00, 3.51]	2014
Imai et al.	30	37	429	516	15.6%	0.87 [0.37, 2.04]	2017
Total (95% CI)		**296**		**1141**	**100.0%**	**1.17 [0.76, 1.79]**	
Total events	204		861				

Heterogeneity: Tau² = 0.11; Chi² = 11.08, df = 8 (P = 0.20); I² = 28%
Test for overall effect: Z = 0.72 (P = 0.47)

コメント： 両群に差はない。

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

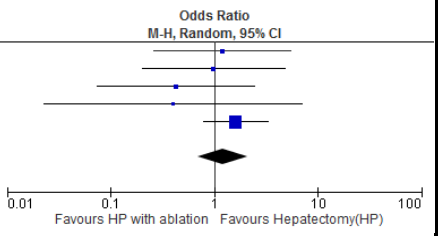
【4-9 メタアナリシス】

CQ	転移性肝癌の肝切除時に局所焼灼療法の併用が許容される病態は？				
P	多発肝転移（大腸癌）		I	焼灼術併用肝切除	
C	肝切除		O	合併症	
研究デザイン	症例対症研究	文献数		コード	
モデル		方法			
効果指標	OR	統合値	1.2（ 0.69 － 2.1 ）P= 0.52		

Forest plot

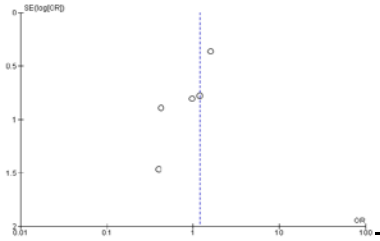
Study or Subgroup	Hepatectomy with ablation Events	Total	hepatectomy Events	Total	Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
Tanaka et al.	3	16	6	37	13.3%	1.19 [0.26, 5.50]	2006
Leblanc et al.	3	28	4	37	12.4%	0.99 [0.20, 4.83]	2007
Govindaraja et al.	2	16	6	24	10.2%	0.43 [0.07, 2.46]	2011
Reissfelder et al.	1	26	1	11	3.8%	0.40 [0.02, 7.03]	2014
Imai et al.	12	37	119	516	60.3%	1.60 [0.78, 3.28]	2017
Total (95% CI)		**123**		**625**	**100.0%**	**1.20 [0.69, 2.10]**	
Total events	21		136				

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.59, df = 4 (P = 0.63); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.65 (P = 0.52)



コメント： 両群に差はない。

Funnel plot



コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

転移性肝癌の肝切除時に局所焼灼療法の併用が許容される病態は？

2. 推奨草案

多発肝転移に対する肝切除単独治療によって、肝機能温存が困難な場合や、非癌肝の大量切除が必要で患者の状態に悪影響を及ぼすことが予想される場合、局所制御が可能と考えられる肝転移巣に対して焼灼術を併用することは許容されることを弱く奨励する。

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

5年生存率については肝切除群が有意に良好であるが、3年無再発生存率、合併症について有意差はなかった。現段階では、適応について具体的なエビデンスをしめす研究はない。検索文献からは、肝切除＋局所焼灼療法では肝切除単独より、進行例（特に腫瘍個数）が多い傾向にあり、これらの結果は、背景因子に強く影響される可能性がある。よって、焼灼術併用肝切除の有効性は充分に評価されているとはいいがたい。更なるエビデンスを得るうえで、前向きランダマイズ研究、傾向スコアマッチングによる検討が必要であると考える。
化学療法等を含めた集学的治療が行われる現在の癌治療において、肝切除より有用または同等になり得る、個数、大きさ、場所を含めた適応の検討とともに、化学療法先行、併用、化学療法奏効の有無等の背景も十分に考慮した検討が必要である。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☐ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

推奨の強さに考慮すべき要因
アウトカムとして、5年生存率、3年無再発生存率、肝切除率の向上、周術期合併症、残存機能温存を採用した。収集文献内には、肝切除率の向上、残存機能温存を検討した比較論文は無かった。よって、5年生存率、3年無再発生存率、合併症の記載がある肝切除と肝切除＋局所焼灼療法との比較論文の後ろ向きコホート研究によるメタアナリシスを行った。後ろ向きコホート研究のみのメタ解析につき、エビデンスレベルはCとした。検索文献からは、肝切除＋局所焼灼療法では肝切除単独より、進行例（特に腫瘍個数）が多い傾向にあり、これらの結果は、背景因子に強く影響される可能性がある。更なるエビデンスを得るうえで、前向きランダマイズ研究、傾向スコアマッチングによる検討が必要であると考える。よって現段階では奨励の強さは＜弱＞とした。
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
合併症につてのアウトカムは全合併症出現率について検討している。入院日数や、Clavien-Dindo分類、死亡率についてはメタ解析にいたる文献数がなく、今回は検討していない。患者の状態（ADL、ASA、合併症の有無）についての比較文献はなく、検討はしていない。
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものか、益と害のバランスについて
現在の臨床にて施行されている治療につき、治療コストが問題になることはないと考える。今回の検討結果では、生存率では、肝切除に益が高いと考えられるが、治療のタイミング（化学療法の有無、奏効の有無）の詳細な背景因子を考慮した検討はされておらず、局所焼灼術併用肝切除術の有用性が充分に評価されていない可能性がある。肝切除率の向上、残肝機能温存、合併症詳細の検討はしえず、害の評価も今後の課題と考える。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

CQ16 大腸癌転移性肝癌の肝切除時に局所焼灼療法の併用が許容される病態は？

多発肝転移に対する肝切除単独治療によって、肝機能温存が困難な場合や、非癌肝の大量切除が必要で患者の状態に悪影響を及ぼすことが予想される場合、局所制御が可能と考えられる肝転移巣に対して焼灼術を併用することを弱く推奨する。

エビデンスレベルC

＜解説＞

＜この CQ に関する背景＞

転移性肝癌に対する標準治療である肝切除と肝切除＋局所焼灼療法併用の治療成績比較した文献から、どのような状況の患者に両者を併用することが許容されるかを検討した。アウトカムとして、５年生存率、３年無再発生存率、肝切除率の向上、周術期合併症、残存機能温存を採用した。収集文献内には、肝切除率の向上、残存機能温存を検討した比較論文は無かった。よって、５年生存率、３年無再発生存率、合併症の記載がある肝切除と肝切除＋局所焼灼療法との比較論文のメタアナリシスを行った。

1.これまでの報告とエビデンス

5 年生存率について 10 編の後ろ向きコホート研究からメタ解析をおこなった。オッズ比は 1.73(95%CI: 1.13-2.65)であった（1-10)。3 年無再発生存率は 9 編の後ろ向きコホート研究からメタ解析をおこなった。オッズ比は、1.17(95%CI:0.76-1.79)であった(1,2,4,6-8,9-11)。全合併症出現率について 5 編の後ろ向きコホート研究からメタ解析を行った。オッズ比は、1.20(95%CI: 0.69-2.1)であった(2,3,8,10,11)。

５年生存率については肝切除群が有意に良好であるが、３年無再発生存率、合併症について有意差はなかった。現段階では、適応について具体的なエビデンスをしめす研究はない。検索文献からは、肝切除＋局所焼灼療法では肝切除単独より、進行例（特に腫瘍個数）が多い傾向にあり、これらの結果は、背景因子に強く影響される可能性がある。更なるエビデンスを得るうえで、前向きランダマイズ研究、傾向スコアマッチングによる検討が必要であると考える。

化学療法等を含めた集学的治療が行われる現在の癌治療において、肝切除より有用ま

たは同等になり得る、個数、大きさ、場所を含めた適応の検討とともに、化学療法先行、併用、化学療法奏効の有無等(12)の背景も十分に考慮した検討が必要である。

転移性肝癌切除時に、局所焼灼療法の併用が許容される病態は、腫瘍の個数、大きさ、部位等の理由により切除によって生存するための肝機能が損なわれる場合、あるいは肝機能温存が優先される場合において、局所焼灼術が有用と考える結節に対して焼灼術の選択が許容される可能性がある。

2.益と害のバランス評価

アウトカムとして、５年生存率、３年無再発生存率、肝切除率の向上、周術期合併症、残存機能温存を採用した。肝切除率の向上、残存機能温存を検討した比較論文は無かった。益として、５年生存率、３年無再発生存率、害である合併症の記載がある肝切除と肝切除＋局所焼灼療法との比較論文の後ろ向きコホート研究によるメタアナリシスを行っている。害である合併症につてのアウトカムは全合併症出現率について検討しているが、入院日数や、Clavien-Dindo 分類、死亡率についてはメタ解析にいたる文献数がなく、今回は検討していない。患者の状態（ＡＤＬ、ＡＳＡ、合併症の有無）についての比較文献はなく、検討はしていない。そのため、今回の検討では害が過小評価されている可能性がある。益については、検索文献からは、肝切除＋局所焼灼療法では肝切除単独より、進行例（特に腫瘍個数）が多い傾向にあり、これらの結果は、背景因子に強く影響される可能性がある。更なるエビデンスを得るうえで、前向きランダマイズ研究、傾向スコアマッチングによる検討が必要である。現段階で検証可能な範囲で、益と害を評価している。

3.患者の価値観・希望

多くの患者は、長期生存の期待は大きく、延命が望まれる治療を選択すると考えるが、長期にわたる治療、くりかえす肝切除、化学療法の副作用による治療の負担があることは事実であり、患者にとっては、負担の少ない効果的な治療を希望するものと考えられる。

4.コスト評価

両治療間のコスト評価は行われていないが、治療方法のみならず、手術期管理、入院期間のコストも考慮されるべきであり、現時点では両治療間におけるコスト優劣の判定は不可能である。

5.臨床適用性

転移性肝癌に対する肝切除、焼灼術併用肝切除は、世界で広く行われており、それぞれの良い適応を明らかにしようとする本検討の外的妥当性は保たれていると考えられる。

肝切除と焼灼術併用肝切除のそれぞれの有用性がさらに明らかになれば、転移性肝癌治療の選択肢が増え患者にとって有益と考えられる。今後、更なる検討によって、ＣＱに対するエビデンスを構築することが必要である。

CQ16　引用文献

1. Shimizu T, Tanaka K, Makino H, Matsuo K, Ueda M, Nagano Y, Togo S, Shimada H. Microwave ablation for multiple bilobar liver tumors from colorectal cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2005 Oct; 32(11):1646-8.
2. Tanaka K, Shimada H, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. Outcome after hepatic resection versus combined resection and microwave ablation for multiple bilobar colorectal metastases to the liver. Surgery. 2006 Feb;139(2):263-73.
3. Leblanc F, Fonck M, Brunet R, Becouarn Y, Mathoulin-Pélissier S, Evrard S. Comparison of hepatic recurrences after resection or intraoperative radiofrequency ablation indicated by size and topographical characteristics of the metastases. Eur J Surg Oncol. 2008 Feb;34(2):185-90. Epub 2007 Nov 12.
4. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, Nathan H, Schulick RD, Pawlik TM. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection-radiofrequency ablation. Arch Surg. 2008 Dec;143(12):1204-12. doi: 10.1001/archsurg.143.12.1204.
5. McKay A, Fradette K, Lipschitz J. Long-term outcomes following hepatic resection and radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. HPB Surg. 2009;2009:346863. doi: 10.1155/2009/346863. Epub 2010 Feb 1.
6. Kim KH, Yoon YS, Yu CS, Kim TW, Kim HJ, Kim PN, Ha HK, Kim JC. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. J Korean Surg Soc. 2011 Jul;81(1):25-34. doi: 10.4174/jkss.2011.81.1.25. Epub 2011 Jul 11.
7. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA, Jarnagin WR.Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. HPB (Oxford). 2013 Feb;15(2):119-30. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00597.x.

8. Reissfelder C, Rahbari NN, Bejarano LU, Schmidt T, Kortes N, Kauczor HU, Buchler MW, Weitz J, Koch M. Comparison of various surgical approaches for extensive bilateral colorectal liver metastases. Langenbecks Arch Surg. 2014 Apr;399(4):481-91. doi: 10.1007/s00423-014-1177-7. Epub 2014 Mar 11.
9. Boame N, Gresham G, Jonker D, Martel G, Balaa F, Asmis T. Use of chemotherapy and radiofrequency ablation to treat colorectal cancer metastases: a retrospective review of The Ottawa Hospital Cancer Centre over 7 years. Curr Oncol. 2014 Aug;21(4):e557-63. doi: 10.3747/co.21.1929.
10. Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, Castaing D, Baba H, Adam R. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. Br J Surg. 2017 Apr;104(5):570-579. doi: 10.1002/bjs.10447. Epub 2017 Jan 23.
11. Govindarajan A, Arnaoutakis D, D'Angelica M, Allen PJ, DeMatteo RP, Blumgart LH, Jarnagin WR, Fong Y. Use of intraoperative ablation as an adjunct to surgical resection in the treatment of recurrent colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg.2011 Jul;15(7):1168-72. doi: 10.1007/s11605-011-1470-5. Epub 2011 May 10.
12. Kosuke Mima, Toru Beppu, Akira Chikamoto, Yuji Miyamoto, Shigeki Nakagawa, Hideyuki Kuroki, Hirohisa Okabe, Hiromitsu Hayashi, Yasuo Sakamoto, Masayuki Watanabe, Ken Kikuchi, Hideo Baba. Hepatic resection combined with radiofrequency ablation for initially unresectable colorectal liver metastases after effective chemotherapy is a safe procedure with a low incidence of local recurrence. Int J Clin Oncol. 2013 Oct;18(5):847-55.

【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）
GISTの治療は手術および分子標的治療（イマチニブなど）が中心である。転移・再発臓器として血行性転移（肝転移）と腹膜播種が多い。肝転移の多くは多発病変を有するが、単発あるいはごく少数の切除可能肝転移症例に対しては肝切除が有効である可能性がある。しかし、イマチニブ導入以前は肝切除施行例の肝再々発は80～90%と報告されてきた。イマチニブを術前・術後に使用できる現在において、どのような症例に肝切除を行うべきか明らかとなっていない。

CQの構成要素	
P（Patients, Problem, Population）	
性別	指定なし
年齢	指定なし
疾患・病態	切除可能GIST肝転移
地理的要件	特記事項なし
その他	特記事項なし

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I（Interventions）:外科切除＋分子標的療法（イマチニブ）　　C（Comparisons, Controls）:分子標的療法（イマチニブ）のみ

O（Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	OS	益	9 点	○
O2	DFSまたはRFS	益	8 点	○
O3	合併症	害	5 点	○
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

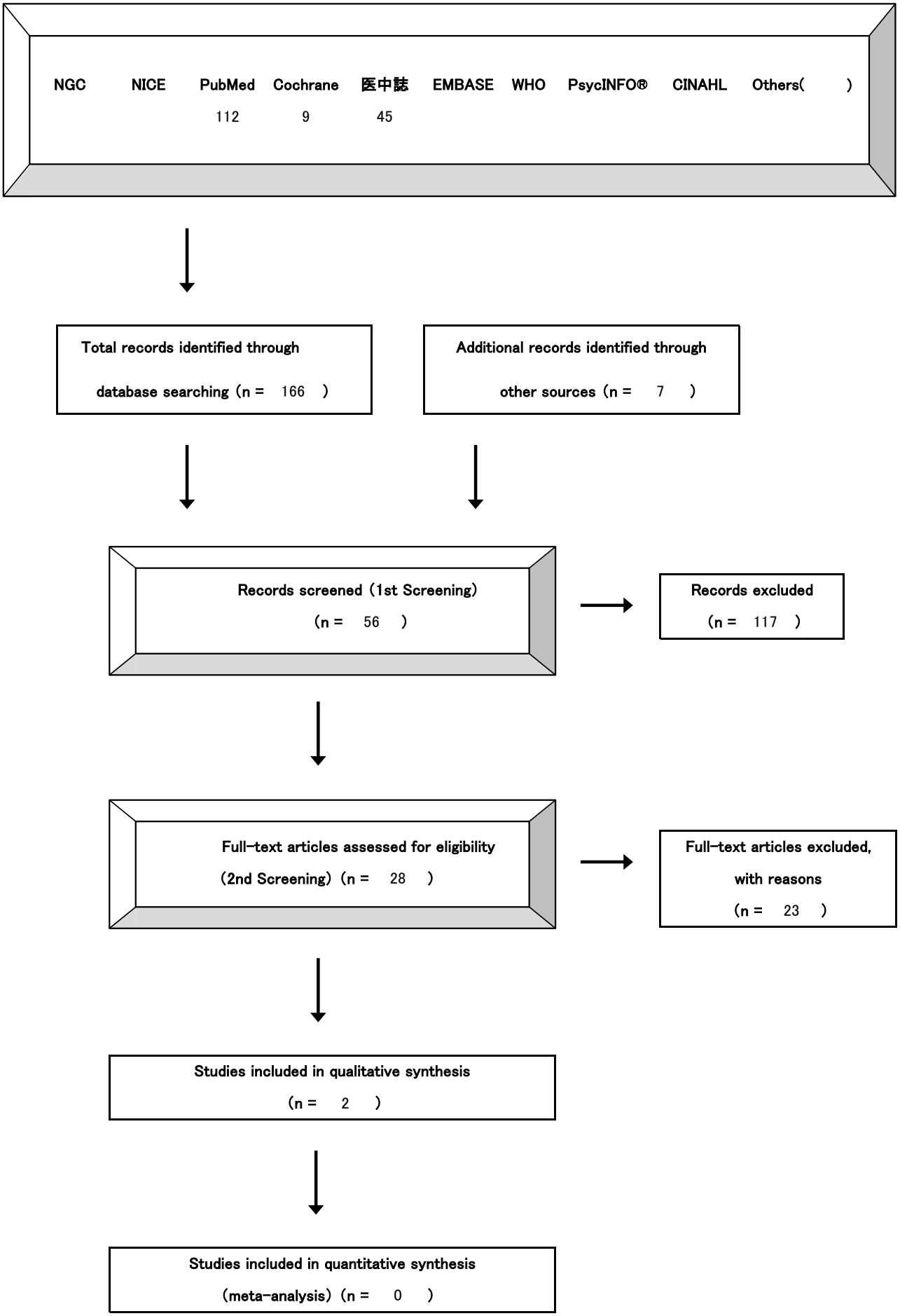
作成したCQ
切除可能GIST（Gastrointestinal stromal tumor）肝転移（P）に対し、外科切除＋分子標的療法（イマチニブ）（I）を行うことは、分子標的療法（イマチニブ）のみの治療（C）に比し、推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	GIST肝転移　CQ22
CQ	切除可能GIST肝転移に対し、外科切除＋分子標的療法（イマチニブ）を行うことは、分子標的療法のみの治療に比し、推奨されるか？
データベース	PubMed, 医中誌, Chocharane data base
日付	2018/10/30
検索者	医学図書館協会　成田

#	検索式	文献数
PubMed	((Gastrointestinal Stromal Tumors[majr] OR ((Digestive System Neoplasms [majr] OR Gastrointestinal Neoplasms[majr]) AND	112
Chocharane	#1 ″Gastrointestinal stromal tumor″ OR ″GIST″[ti,ab,kw] #2 ″liver metastasis″ or ″liver metastases″[ti,ab,kw] #3 #1 and #2	9
医中誌	(″Gastrointestinal Stromal Tumor″/TH and (肝臓腫瘍/TH and (SH=転移性))) and (肝切除/TH or 肝切除/AL) and (生存率/TH or 治療成績/TH or (予後/TH or 予後/AL)) and (DT=1996:2018 and PT=会議録除く and CK=ヒト)	45

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Xia L Surg Today. 2010 20872196	RCT	GIST肝転移 N=39	術前後IM＋肝切除 N=19	IM単独 N=20	1,3生率：肝切除100%, 89.5% vs IM		小規模研究,OS有意差あり（P=0.03）
Shi YN Medicine. 2017 29145240	症例対象研究	GIST肝転移 N=144	肝切除＋TKI　N=32	TKI単独 N=98	mOS：肝切除＋TKI vs TKI：89M		TKI併用の肝切除で予後延長の可能性．18年間の症例集積，治療に
Kanda T Jpn J Clin Oncol 2017 28073945	RCT	GIST肝転移 N=11	肝切群 N=6例	IM単独群 N=5例	肝切群は全例に再発．mRFS: 145		症例集積不良で試験終了 肝再発後にIM，多施設
Vassos N Ann Hepatol 2015 26019040	症例集積	GIST肝転移 N=12	肝切除施行4例	NA	2年，3年OS：100%, 75%		
Cheung TT ANZ J Surg 2014 23782558	症例集積	GIST肝転移 N=10	切除 N=10	NA	1年，3年，5年生存率：100%，75%,		
de la Fuente HPB 2013 23458233	症例対象研究	GIST肝転移 N=59	肝転移のみ43例	肝転移＋腹膜転移16例	OS：肝転移単独 40.5M，肝		OSに有意差なし
Seesing MF Eur J Surg Oncol. 2016 27038995	症例集積	GIST肝転移 N=48	手術＋術前and/or 術後IM	NA	肝切除後OS：1年93%，3年		R0切除が独立した予後
Brudvix KW J Gastrointest Surg 2015	症例集積	GIST肝転移 N=49	肝切除 N=49	NA	5生率 55.3%, 10生率 52.5%		55歳以上が予後不良因子
Cananzi FC ANZ J Surg 2014 25444423	症例集積	GIST肝転移 N=11	IM+切除 N=11	NA	OS: 1年 80.8%，2年 70.7%		IM奏功とR0が予後良好な因子
Turley RS Cancer 2012 22086856	症例集積	GIST肝転移 N=39	肝切除 N=39（術後IM 27例）	NA	OS: 1年 96.7%，2年 76.8%，3年		術後TKI投与が有意に予後良好．肝外病変併存は有意に予後不良，
Maehara N Hepatogastroenterology 2008	症例集積	GIST肝転移 N=4	肝切除4例	NA	mOS:64.8M		IM含めたRFA,TACEなどのmultidisciplinary tehrapyが重要
Gomez D HPB 2007 18333115	症例集積	GIST肝転移 N=12	根治的肝切除11例，減量肝切除1	NA	2年，5年生存率91%, 91%		肝切後の再発には再肝切除，RFA，IMにより予後延長できる可能性あ
Pawlik TM Arch Surg 2006 16785353	症例集積	肉腫肝転移 N=66（GIST肝転移	肝切除 35例，肝切除＋RFA18	NA	OS: 1年 91.2%，3年 65.4%，5年		IM併用により有意に予後延長（p=0.03）
Nunobe S Jpn J Clin Oncol 2005 15928191	症例集積	GIST肝転移 N=18	肝切除18例	NA	3,5生率：63.7%, 34%, mOS 36M.		繰り返す肝切除で予後延長できる可能性
Shima Y JHPBS 2003 12827476	症例集積	GIST肝転移 N=10	肝切除10例	NA	肝切除後の中央生存期間39M		MCT，TACE併用の有用性
Dematteo RP Ann Surg 2001 11573047	症例集積	肉腫肝転移切除 N=56（GIST肝転	肝切除 56例	NA	OS: 1年 88%，3年 50%，5年		原発巣切除2年以上経過した症例，R0切除施行例が有意に予後良好
Sato S Surg Today 2016 26611538	症例集積	同時性転移GIST N=14	切除 N=14	NA	5生率69.3%, OS: R0/R1 71.4% vs R2		同時性転移GISTに対する初期治療としての外科治療は予後に寄与せ
Du CY Eur J Cancer 2014 CN-	RCT	転移再発GIST N=41	IM奏功例＋切除＋術後IM N=19	IM単独 N=22	OS: 切除not reached vs 49M		症例集積不良にて終了．術前IM＋切除＋術後IMが有意に予後延長
Fairweathe M Ann Surg 2018 28448384	症例対象研究	転移GIST N=323	転移GIST切除323例．IM奏功	IM奏功度合いで比較	IM治療効果はPFS，OSの有意な予		IM奏功例では（multifocal progression例を除く）外科切除成績

Sato S Surg Today 2017 27194124	症例対象研究	転移再発 GIST N=93	ST: Surgical treatment (with TKI)	DT: drug treatment N=43	5Y OS: R0/R1 82.2% vs R2		TKI治療中SD以上の転移再発GISTではR0/R1症例が予後延長する可
Bauer S Eur J Surg Oncol 2014 24491288	症例対象研究	転移再発 GIST + IM N=239	R0/R1 N=177	R2 N=62	mOS: 8.7Y vs 5.3Y (p=0.0001)		IM奏功例に対する切除は有意に予後良好. 不完全切除(減量手術)は
An HJ Ann Surg Oncol 2013 24052319	症例対象研究	転移を含む進行GIST N=246	IM前の減量手術(≧75%の切除)	非減量手術群 N=214	OSに関与する因子: 年齢と腫瘍		IM投与前の減量手術は予後に寄与しない.
Bischof DA J Am Coll Surg 2014 25065359	症例集積	転移再発 GIST 71例 +局所進行	切除例	NA	3年OS: 82%, RFS 49%		年齢とTKI投与が予後延長に寄与する. 多施設
Raut CP Ann Surg Oncol 2010 19898902	症例集積	転移GIST, sunitinibu (SU)投与,	SU投与後の切除50例	NA	R0切除 50%, SU奏効と関与な		若年者が予後良好. SU投与例では手術は極めて限定的となる
Dematteo RP Ann Surg 2007 17435539	症例集積	転移GIST N=40	IM先行＋切除40例	NA	IM奏功 (N=20):2年PFS61%,		IM奏功＋局所増悪であれば外科切除は有益である可能性あり. 複数
Ye YJ Eur J Surg Oncol 2009 19185444	Review	GIST肝転移 69論文			R0/R1率: 48~82%		TKIを併用した繰り返す肝切除が予後を延長する可能性あり
Machairas N J Gastrointest Oncol 2017	Review	GIST肝転移 11論文,			mOS: 41.8M		予後因子:外科切除, R0切除, 55歳未満, TKI奏功例, 術前後TKI治
Kikuch H Transl Gastroenterol	Review	転移再発 GIST					外科治療を第一治療にするのは無益, IMでSD以上の病変に対する外

【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Xia L Surg Today. 2010 20872196	RCT	GIST肝転移 N=39	術前後IM＋肝切除 N=19	IM単独 N=20	NA		DFSまたはRFSの記載なし
Shi YN Medicine. 2017 29145240	症例対象研究	GIST肝転移 N=144	肝切除＋TKI　N=32	TKI単独 N=98	NA		DFSまたはRFSの記載なし
Kanda T Jpn J Clin Oncol 2017 28073945	RCT	GIST肝転移 N=11	肝切群 N=6例	IM単独群 N=5例	3年 RFS 肝切除 16.7% vs IM 75%		症例集積不良で試験終了
Vassos N Ann Hepatol 2015 26019040	症例集積	GIST肝転移 N=12	肝切除施行 4例	NA	NA		DFSまたはRFSの記載なし
Cheung TT ANZ J Surg 2014 23782558	症例集積	GIST肝転移 N=10	切除 N=10	NA	1,3,5年 DFS：70, 42, 14%		
de la Fuente HPB 2013 23458233	症例対象研究	GIST肝転移 N=59	肝転移のみ 43例	肝転移＋腹膜転移16例	NA		DFSまたはRFSの記載なし
Seesing MF Eur J Surg Oncol. 2016 27038995	症例集積	GIST肝転移 N=48	手術＋術前and/or 術後IM	NA	1,3,5年 PFS：93, 67, 59%		
Brudvix KW J Gastrointest Surg 2015	症例集積	GIST肝転移 N=49	肝切除 N=49	NA	5年RFS IM併用47.1% vs ope単独		IM併用群で有意にRFS良好
Cananzi FC ANZ J Surg 2014 25444423	症例集積	GIST肝転移 N=11	IM+切除 N=11	NA	1年，2年 DFS: 87.5%, 62.5%		
Turley RS Cancer 2012 22086856	症例集積	GIST肝転移 N=39	肝切除 N=39（術後IM 27例）	NA	DFS：18か月		
Maehara N Hepatogastroenterology 2008	症例集積	GIST肝転移 N=4	肝切除4例	NA	NA		DFSまたはRFSの記載なし
Gomez D HPB 2007 18333115	症例集積	GIST肝転移 N=12	根治的肝切除11例，減量肝切除1	NA	肝切後2年，5年 DFS：30%,		mDFS:17M
Pawlik TM Arch Surg 2006 16785353	症例集積	肉腫肝転移 N=66（GIST肝転移	肝切除 35例，肝切除＋RFA18	NA	1,3,5年 DFS：52.1%,		
Nunobe S Jpn J Clin Oncol 2005 15928191	症例集積	GIST肝転移 N=18	肝切除18例	NA	NA		DFSまたはRFSの記載なし
Shima Y JHPBS 2003 12827476	症例集積	GIST肝転移 N=10	肝切除10例	NA	2，5年DFS：22%，11%		
Dematteo RP Ann Surg 2001 11573047	症例集積	肉腫肝転移切除 N=56（GIST肝転	肝切除 56例	NA	1,3,5年DFS 88%,50%,30%		
Sato S Surg Today 2016 26611538	症例集積	同時性転移GIST N=14	切除 N=14	NA	NA		DFSまたはRFSの記載なし
Du CY Eur J Cancer 2014 CN-	RCT	転移再発GIST N=41	IM奏功例＋切除＋術後IM N=19	IM単独 N=22	2年PFS：88.4% vs 57.7%		p=0.089
Fairweathe M Ann Surg 2018 28448384	症例対象研究	転移GIST N=323	転移GIST切除323例．IM奏功	IM奏功度合いで比較	mPFS：11M（切除後），43M（IM導		

Sato S Surg Today 2017 27194124	症例対象研究	転移再発 GIST N=93	ST: Surgical treatment (with TKI)	DT: drug treatment N=43	23.1M vs 16.6M		p=0.064
Bauer S Eur J Surg Oncol 2014 24491288	症例対象研究	転移再発 GIST + IM N=239	R0/R1 N=177	R2 N=62	mPFS：6.3Y（R0/R1），3.4Y（R2）		
An HJ Ann Surg Oncol 2013 24052319	症例対象研究	転移を含む進行GIST N=246	IM前の減量手術（≧75%の切除）	非減量手術群 N=214	3，5年PFS：48.5%，34.5%		PFSに関与する因子：mutation状態，好中球，腫瘍径
Bischof DA J Am Coll Surg 2014 25065359	症例集積	転移再発 GIST 71例 +局所進行	切除例	NA	3年　RFS 49%		
Raut CP Ann Surg Oncol 2010 19898902	症例集積	転移GIST，sunitinibu (SU)投与，	SU投与後の切除50例	NA	mPFS 5.8M（切除後），15.6M（SU		
Dematteo RP Ann Surg 2007 17435539	症例集積	転移GIST N=40	IM先行＋切除40例	NA	IM奏功（N=20）：2年PFS61%		
Ye YJ Eur J Surg Oncol 2009 19185444	Review	GIST肝転移 69論文					
Machairas N J Gastrointest Oncol 2017	Review	GIST肝転移 11論文，					
Kikuch H Transl Gastroenterol	Review	転移再発 GIST					

【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Xia L Surg Today. 2010 20872196	RCT	GIST肝転移 N=39	術前後IM＋肝切除 N=19	IM単独 N=20	4例 (15.8%)，再手術なし		肝機能障害，出血，胆汁漏，各1例，腹腔内液体貯留2例，腹水3例
Shi YN Medicine. 2017 29145240	症例対象研究	GIST肝転移 N=144	肝切除＋TKI　N=32	TKI単独 N=98	NA		合併症の記載なし
Kanda T Jpn J Clin Oncol 2017 28073945	RCT	GIST肝転移 N=11	肝切群 N=6例	IM単独群 N=5例	0例(0%)		症例集積不良で試験終了
Vassos N Ann Hepatol 2015 26019040	症例集積	GIST肝転移 N=12	肝切除施行 4例	NA	1例(25%)		胸水
Cheung TT ANZ J Surg 2014 23782558	症例集積	GIST肝転移 N=10	切除 N=10	NA	0例(0%)		術死も0例
de la Fuente HPB 2013 23458233	症例対象研究	GIST肝転移 N=59	肝転移のみ 43例	肝転移＋腹膜転移16例	NA		合併症の記載なし
Seesing MF Eur J Surg Oncol. 2016 27038995	症例集積	GIST肝転移 N=48	手術＋術前and/or 術後IM	NA	15例 (31.3%)		3例に再手術（ 2例出血，
Brudvix KW J Gastrointest Surg 2015	症例集積	GIST肝転移 N=49	肝切除 N=49	NA	NA		合併症の記載なし
Cananzi FC ANZ J Surg 2014 25444423	症例集積	GIST肝転移 N=11	IM+切除 N=11	NA	3例(27.3%)		Grade II(1)，III(1)，V(1):気管胆道瘻
Turley RS Cancer 2012 22086856	症例集積	GIST肝転移 N=39	肝切除 N=39(術後IM 27例)	NA	13例 (33.0%)，III-V 7例		1例(2.5%)死亡:肝・呼吸不全
Maehara N Hepatogastroenterology 2008	症例集積	GIST肝転移 N=4	肝切除4例	NA	NA		合併症の記載なし
Gomez D HPB 2007 18333115	症例集積	GIST肝転移 N=12	根治的肝切除11例，減量肝切除1	NA	6例(50%)		4例:腹腔内液体貯留，3例:創感染．術死1例:小腸穿孔による敗血症
Pawlik TM Arch Surg 2006 16785353	症例集積	肉腫肝転移 N=66(GIST肝転移	肝切除 35例，肝切除＋RFA18	NA	15.20%		術死4.5%

Nunobe S Jpn J Clin Oncol 2005 15928191	症例集積	GIST肝転移 N=18	肝切除18例	NA	NA		合併症の記載なし
Shima Y JHPBS 2003 12827476	症例集積	GIST肝転移 N=10	肝切除10例	NA	NA		合併症の記載なし．術死1例
Dematteo RP Ann Surg 2001 11573047	症例集積	肉腫肝転移切除 N=56（GIST肝転	肝切除 56例	NA	NA		合併症の記載なし．術死なし
Sato S Surg Today 2016 26611538	症例集積	同時性転移GIST N=14	切除 N=14	NA	NA		合併症の記載なし
Du CY Eur J Cancer 2014 CN-	RCT	転移再発GIST N=41	IM奏功例＋切除＋術後IM N=19	IM単独 N=22	4/19 （21.1%）		30日以内の術死なし
Fairweathe M Ann Surg 2018 28448384	症例対象研究	転移GIST N=323	転移GIST切除323例．IM奏功	IM奏功度合いで比較	105/323 （32.5%） Grade III以		7例（1.8%）術死：3例（多臓器不全），2例（肺炎），2例（腹腔内出血）
Sato S Surg Today 2017 27194124	症例対象研究	転移再発GIST N=93	ST: Surgical treatment (with TKI)	DT: drug treatment N=43	NA		合併症の記載なし
Bauer S Eur J Surg Oncol 2014 24491288	症例対象研究	転移再発GIST + IM N=239	R0/R1 N=177	R2 N=62	17/191 (8.9%)		6週以降で術死1例（呼吸不全）
An HJ Ann Surg Oncol 2013 24052319	症例対象研究	転移を含む進行GIST N=246	IM前の減量手術（≧75%の切除）	非減量手術群 N=214	NA		合併症の記載なし
Bischof DA J Am Coll Surg 2014 25065359	症例集積	転移再発GIST 71例+局所進行	切除例	NA	合併症		
Raut CP Ann Surg Oncol 2010 19898902	症例集積	転移GIST, sunitinibu (SU)投与,	SU投与後の切除50例	NA	54%		
Dematteo RP Ann Surg 2007 17435539	症例集積	転移GIST N=40	IM先行＋切除40例	NA	58%，9例（22.5%）がGrade III		術死なし
Ye YJ Eur J Surg Oncol 2009 19185444	Review	GIST肝転移 69論文					
Machairas N J Gastrointest Oncol 2017	Review	GIST肝転移 11論文,					
Kikuch H Transl Gastroenterol	Review	転移再発GIST					

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	GIST肝転移に対する肝切除＋TKI vs. TKI単独	RCT 1編 (Xia, 2087196), OS 1編(Shi, 29145240)
不採用論文	GIST肝転移：対象群（TKI単独治療）なし，対象：GIST転移・再発，症例集積不良，Review，など.	GIST肝転移：対象群（TKI単独治療）なし 9編，対象がGIST転移・再発（対象なしを含む）：9編，症例集積不良1編，Review3編.
その他の引用論文	2018年論文，検索にヒットしなかった論文	2018年論文2編，検索にヒットしなかった論文5編

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌 GIST
対象	切除可能GIST肝転移
介入	肝切除＋分子標的療法
対照	分子標的療法単独

＊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	OS(3年生存率)

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
20872196 Xia	RCT	0	−2	−2	−2	−1	0	0	0	0	−1	0	0	0	0	0	19	11	60	19	17	89.5	p	0.03	NA
28073945 Kanda	RCT								−2							−2									
CN-00992487	RCT															−2									

コメント(該当するセルに記入)

20872196 Xia	症例少ない										バイアス						症例数少			症例数少					
28073945 Kanda	11例(切除6例, IM5例)								早期終了																
CN-00992487	対象が転移再発GIST																								

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌 GIST
対象	切除可能GIST肝転移
介入	肝切除＋分子標的療法
対照	分子標的療法単独

＊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		DFSまたはRFS																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
20872196 Xia	RCT															-2									
28073945 Kanda	RCT															-2	5	4	75	6	1	16.7			
CN-00992487	RCT															-2									

コメント(該当するセルに記入)

20872196 Xia	DFSまたはRFSの記載																								
28073945 Kanda	11例(切除6例, IM5例)																								
CN-00992487	対象が転移再発GIST																								

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌 GIST
対象	切除可能GIST肝転移
介入	肝切除＋分子標的療法
対照	分子標的療法単独

＊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		合併症																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
20872196 Xia	RCT															0				19	4	15.8			
28073945 Kanda	RCT															-2									
CN-00992487	RCT															-2									

コメント(該当するセルに記入)

20872196 Xia	手術群の4例(15.8%)																								
28073945 Kanda	CDIII以上の合併症なし																								
CN-00992487	対象が転移再発GIST																								

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌 GIST
対象	切除可能GIST肝転移
介入	肝切除＋分子標的療法
対照	分子標的療法単独

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	OS(3年生存率)

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	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	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
29145240 Shi	症例対照研究	-2	-2	-1	-1	-1	0	-2	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-1	98	41	42	32	22	69	p	0.225	NA
26019040 Vassos	症例集積																-2				4		75			
23782558 Cheung	症例集積																-2				10		75			
23458233 de la	症例対照研究																-2				43					
27038995 Seeing	症例集積																-2				48		80			
26001368 Brudvix	症例集積																-2				49					
25444423 Cananzi	症例集積																-2				11					
22086856 Turley	症例集積																-2				39		67.9			
18613398 Maehara	症例集積																-2				4					
18333115 Gomez	症例集積																-2				12					
16785353 Pawlik	症例集積																-2				66		65.4			
15928191 Nunobe	症例集積																-2				18		63.7			

12827476 Shima	症例集積																-2				10					
11573047 Dematteo	症例集積																-2				56		50			
26611538 Sato	症例集積																-2				14					
28448384 Fairweathe	症例集積																-2				323					
27194124 Sato	症例対照研究																-2				93					
24491288 Bauer	症例対照研究																-2				239					
24052319 An	症例対照研究																-2				246					
25065359 Bischof	症例集積																-2				158		82			
19898902 Raut	症例集積																-2				50					
17435539 Dematteo	症例集積																-2				40					
19185444 Ye	その他																									
29299371 Machairas	その他																									
29682621 Kikuchi	その他																									

コメント（該当するセルに記入）

29145240 Shi	18年の症例集積結果							バイアス																		
26019040 Vassos	対象(TKI群)比較な																									
23782558 Cheung	対象(TKI群)比較な																									
23458233 de la	肝転移のみと肝転移＋																									
27038995 Seeing	対象(TKI群)比較な																									
26001368 Brudvix	対象(TKI群)比較な																				49		55.3			5年OSのみ
25444423 Cananzi	対象(TKI群)比較な																				11		70.7			2年OSまで
22086856 Turley	対象(TKI群)比較な																									
18613398 Maehara	対象(TKI群)比較な																									mOS:64.8か月
18333115 Gomez	対象(TKI群)比較な																				12		91			5年OS：91%
16785353 Pawlik	対象(TKI群)比較な																									肉腫肝転移も含んだデータ
15928191 Nunobe	対象(TKI群)比較な																									
12827476 Shima	対象(TKI群)比較な																									mOS：39か月
11573047 Dematteo	対象(TKI群)比較な																									肉腫肝転移も含んだデータ
26611538 Sato	対象(TKI群)比較な																				14		69.3			5年OS，同時性転移GIST
28448384 Fairweathe	転移GIST																									IM奏功例は有意な予後因子
27194124 Sato	転移再発GIST																				93		82.2			5年OS：82.2%
24491288 Bauer	転移再発GIST																				239					mOS：8.7年（R0/R1)vs5.3年
24052319 An	転移進行GIST																									OSに関与する因子解析
25065359 Bischof	転移再発進行GIST																									
19898902 Raut	転移再発GIST(SU)																									sunitinib投与例.OSに切除効果な
17435539 Dematteo	転移再発GIST																				20		100			IM奏功例：2年OS100%
19185444 Ye	Review																									
29299371 Machairas	Review																									
29682621 Kikuchi	Review																									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌 GIST
対象	切除可能GIST肝転移
介入	肝切除＋分子標的療法
対照	分子標的療法単独

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	DFSまたはRFS
個別研究	

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	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
29145240 Shi	症例対照研究																-2				32					
26019040 Vassos	症例集積																-2				4					
23782558 Cheung	症例集積																-2				10	4	42			
23458233 de la	症例集積																-2				43					
27038995 Seeing	症例集積																-2				48	32	67			
26001368 Brudvix	症例集積																-2				49					
25444423 Cananzi	症例集積																-2				11					
22086856 Turley	症例集積																-2				39					
18613398 Maehara	症例集積																-2				4					
18333115 Gomez	症例集積																-2				12					
16785353 Pawlik	症例集積																-2				66		20.6			
15928191 Nunobe	症例集積																-2				18					
12827476 Shima	症例集積																-2				10					
11573047 Dematteo	症例集積																-2				56		50			
26611538 Sato	症例集積																-2				14					
28448384 Fairweathe	症例集積																-2				323					
27194124 Sato	症例対照研究																-2				93					
24491288 Bauer	症例対照研究																-2				239					
24052319 An	症例対照研究																-2				246					
25065359 Bischof	症例集積																-2				158		49			
19898902 Raut	症例集積																-2				50					
17435539 Dematteo	症例集積																-2				40					
19185444 Ye	その他																									
29299371 Machairas	その他																									
29682621 Kikuchi	その他																									

コメント（該当するセルに記入）

29145240 Shi	DFSまたはRFSの記載																									
26019040 Vassos	DFSまたはRFSの記載																									
23782558 Cheung	対象(TKI群)比較な																									
23458233 de la	DFSまたはRFSの記載																									
27038995 Seeing	対象(TKI群)比較な																									
26001368 Brudvix	対象(TKI群)比較な																			49		47.1			5年RFS結果. IM併用群, 手術単
25444423 Cananzi	対象(TKI群)比較な																			11		62.5			2年DFS
22086856 Turley	対象(TKI群)比較な																								DFS:18か月
18613398 Maehara	DFSまたはRFSの記載																								
18333115 Gomez	対象(TKI群)比較な																								mDFS:17か月
16785353 Pawlik	対象(TKI群)比較な																								肉腫肝転移も含んだデータ
15928191 Nunobe	DFSまたはRFSの記載																								
12827476 Shima	対象(TKI群)比較な																			10		22			2年DFS
11573047 Dematteo	対象(TKI群)比較な																								肉腫肝転移も含んだデータ
26611538 Sato	DFSまたはRFSの記載																								同時性転移GIST
28448384 Fairweathe	転移GIST																			323					mPFS:11M(術後)
27194124 Sato	転移再発GIST																			93					mDFS:23.1M
24491288 Bauer	転移再発GIST																			239					mPFS:6.3年(R0/R1) vs3.4年
24052319 An	転移進行GIST																			246		48.5			5年PFS:34.5%
25065359 Bischof	転移再発進行GIST																								
19898902 Raut	転移再発GIST(SU)																								sunitinib投与例. PFSに切除効果
17435539 Dematteo	転移再発GIST																			20		61			IM奏功:2年PFS61%
19185444 Ye	Review																								
29299371 Machairas	Review																								
29682621 Kikuchi	Review																								

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌 GIST
対象	切除可能GIST肝転移
介入	肝切除＋分子標的療法
対照	分子標的療法単独

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		合併症																								
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	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
29145240 Shi	症例対照研究																−2				32					
26019040 Vassos	症例集積																−2				4	1	25			
23782558 Cheung	症例集積																−2				10	0	0			
23458233 de la	症例集積																−2				43					
27038995 Seeing	症例集積																−2				48	15	31.3			
26001368 Brudvix	症例集積																−2				49					
25444423 Cananzi	症例集積																−2				11	3	27.3			
22086856 Turley	症例集積																−2				39	13	33			
18613398 Maehara	症例集積																−2				4					
18333115 Gomez	症例集積																−2				12	6	50			
16785353 Pawlik	症例集積																−2				66		15.2			
15928191 Nunobe	症例集積																−2				18					
12827476 Shima	症例集積																−2				10					
11573047 Dematteo	症例集積																−2				56					
26611538 Sato	症例集積																−2				14					
28448384 Fairweathe	症例集積																−2				323		32.5			転移GIST
27194124 Sato	症例対照研究																−2				93					
24491288 Bauer	症例対照研究																−2				239		17			8.9% 転移再発GIST
24052319 An	症例対照研究																−2				246					
25065359 Bischof	症例集積																−2				158					
19898902 Raut	症例集積																−2				50		54			再手術16%
17435539 Dematteo	症例集積																−2				40		22.5			CDⅢ以上
19185444 Ye	その他																									
29299371 Machairas	その他																									
29682621 Kikuchi	その他																									

コメント（該当するセルに記入）

29145240 Shi	合併症の記載なし																									
26019040 Vassos	胸水貯留																									
23782558 Cheung	対象(TKI群)比較な																									
23458233 de la	合併症の記載なし																									
27038995 Seeing	対象(TKI群)比較な																									
26001368 Brudvix	合併症の記載なし																									
25444423 Cananzi	対象(TKI群)比較な																						1例術死			
22086856 Turley	対象(TKI群)比較な																						1例術死			
18613398 Maehara	合併症の記載なし																									
18333115 Gomez	対象(TKI群)比較な																									
16785353 Pawlik	対象(TKI群)比較な																						術死4.5%			肉腫肝転移も含んだデータ
15928191 Nunobe	合併症の記載なし																									
12827476 Shima	合併症の記載なし																						1例術死			
11573047 Dematteo	合併症の記載なし																									
26611538 Sato	合併症の記載なし																									同時性転移GIST
28448384 Fairweathe	転移GIST																						7例(1.8%			
27194124 Sato	転移再発GIST																									合併症の記載なし
24491288 Bauer	転移再発GIST																						1例術死			
24052319 An	転移進行GIST																									合併症の記載なし
25065359 Bischof	転移再発進行GIST																									合併症の記載なし
19898902 Raut	転移再発GIST(SU)																									sunitinib投与例
17435539 Dematteo	転移再発GIST																									
19185444 Ye	Review																									
29299371 Machairas	Review																									
29682621 Kikuchi	Review																									

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	切除可能GIST肝転移
介入	肝切除＋分子標的療法
対照	分子標的療法単独

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
OS(3年生存率)	RCT	-1	-1	-1	0	0	0	19	11	60	19	17	89.5	p	0.03	NA	弱(C)	9	
OS(3年生存率)	OS	-2	-2	-2	-2	0	0	98	41	42	32	22	69	p	0.23	NA	非常に弱(D)	9	
DFSまたはRFS	RCT	-2				0	0	19			19					NA	非常に弱(D)	8	
DFSまたはRFS	OS	-2				0	0									NA	非常に弱(D)	8	
合併症	RCT	-1	-1	-1		0	0	19			19	4	15.8			NA	非常に弱(D)	5	
合併症	OS	-2				0	0				9					NA	非常に弱(D)	5	

コメント(該当するセルに記入)

OS(3年生存率)	RCT																		
OS(3年生存率)	OS																		
DFSまたはRFS	RCT	記載なし																	記載なし
DFSまたはRFS	OS																		3年DFS:20.6%~60.7%
合併症	RCT	RCT1編の																	
合併症	OS																		0~50%

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	22	切除可能GIST（Gastrointestinal stromal tumor）肝転移に対し、外科切除＋分子標的療法（イマチニブ）を行うことは、分子標的療法（イマチニブ）のみの治療に比し、推奨されるか？
P	切除可能GIST肝転移	
I	外科切除＋分子標的療法（イマチニブ）	
C	分子標的療法（イマチニブ）単独	
臨床的文脈	GISTの治療は手術および分子標的治療（イマチニブ）が中心である。転移・再発臓器として血行性転移（肝転移）と腹膜播種が多い。肝転移の多くは多発病変を有するが、単発あるいはごく少数の切除可能肝転移症例に対しては肝切除が有効である可能性がある。しかし、イマチニブ導入以前は肝切除施行例の肝再々発は80～90%と報告されてきた。イマチニブを術前・術後に使用できる現在において、どのような症例に肝切除を行うべきか明らかと	

O1	OS（3年，全生存期間）
非直接性のまとめ	RCTに関しては本CQに合致している．他方，症例対象研究は18年間の症例集積であり，治療方針は時代的変遷により異なっていることが予想される．他の報告の多くは症例集積結果でありTKI単独治療の比較結果は報告されていない．
バイアスリスクのまとめ	小規模のRCT1編と複数施設の症例対象研究各1編のみである．このうち，症例対象研究はTKI登場前のデータも含んでいるので，治療期間により治療方針が異なっている．さらに，肝切除施行例に関する症例選択のバイアスが存在する．他の報告の多くは症例集積結果でありTKI単独治療の比較結果は報告されていない
非一貫性その他のまとめ	RCTの結果，介入群で有意な生存期間の延長を認めた．症例対象研究の結果，介入群で有意差はないものの生存期間の延長を認めた．双方の研究において肝切除併用症例が良好な生存期間を認めた．
コメント	切除可能GIST肝転移では切除＋分子標的治療は分子標的治療と比較し，予後延長が期待できる可能性がある．

O2	RFSまたはDFS：過去の症例集積結果をみると3年DFSは20.6%~60.7%と報告されている．

O3	術後合併症：過去の症例集積結果をみると0%~50%と報告されている．術死の報告も少数例である．

【4-9 メタアナリシス】

CQ	切除可能GIST（Gastrointestinal stromal tumor）肝転移に対し、外科切除＋分子標的療法（イマチニブ）を行うことは、分子標的療法（イマチニブ）のみの治療に比し、推奨されるか？				
P	切除可能GIST肝転移		I	肝切除＋分子標的治療（イマチニブ）	
C	分子標的治療のみ		O	OS（全生存期間）	
研究デザイン	RCT，OS（比較対象研究）	文献数	0	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		
Forest plot	対象外				
	コメント：				
Funnel plot					
	コメント：				
その他の解析				コメント：	
メタリグレッション					
感度分析					

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

切除可能GIST（Gastrointestinal stromal tumor）肝転移に対し、外科切除＋分子標的療法（イマチニブ）を行うことは、分子標的療法（イマチニブ）のみの治療に比し、推奨されるか？

2. 推奨草案

分子標的治療後に切除可能GIST肝転移例に対して，外科切除＋分子標的療法を行うことを弱く推奨する（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好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

GIST肝転移に対して，基本的治療はイマチニブをはじめとする分子標的療法であるが，一定期間治療効果を有する切除可能例に対しては，肝切除＋イマチニブ投与群はイマチニブ投与単独群と比較し予後が延長する可能性がある．転移・再発GISTにおいても同様の傾向が認められた．ただし，エビデンスが乏しいので強い推奨は困難であり，今後，更なる大規模研究が行われることを期待する．

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	該当するエビデンスは小規模RCT1編と症例対象研究1編のみである．他は手術治療のみの症例集積研究がほとんどである．
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	限定された症例においては予後延長が期待できる可能性あるが，エビデンスが乏しいため，明らかな有益性，予後延長期間に関しては不明である．

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

患者の価値観や好み：分子標的薬単独のみでは転移・再発巣の根治は期待できない現状において，予後延長が可能性であれば肝切除を希望する可能性がある．負担の確実さ：介入群では切除に関する身体的負担が生じる．コスト・資源：手術に関連するコスト・資源が増加する．予後延長が確実であれば許容されるが，エビデンスが乏しく明確な有益性は不明である．

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

タイトル　GIST 肝転移

新 CQ8（旧 CQ22）：切除可能 GIST 肝転移に対し、外科切除＋分子標的療法（イマチニブ）を行うことは、分子標的療法（イマチニブ）のみの治療に比し、推奨されるか？

推奨：分子標的療法後に切除可能 GIST 肝転移例に対して，外科切除＋分子標的療法を行うことを弱く推奨する（提案する）．（推奨の強さ 2，エビデンスの強さ C）

解説

＜この CQ に関する背景＞

消化管間葉系腫瘍（gastrointestinal stromal tumor：GIST）の治療は手術および分子標的治療（イマチニブなど）が中心である．転移・再発臓器として肝転移と腹膜播種が多い．肝転移の多くは多発病変を有するが，単発あるいはごく少数の切除可能肝転移症例に対しては肝切除が有効である可能性がある．しかし、イマチニブ導入以前は肝切除施行例の肝再々発は 80～90%と報告されてきた．イマチニブを術前・術後に使用できる現在において，どのような症例に肝切除を行うべきか明らかとなっていない．

1) これまでの報告とエビデンスの強さ

（1）検索：1996 年 1 月から 2018 年 7 月まで，検索式 ((Gastrointestinal Stromal Tumors[majr] OR ((Digestive System Neoplasms [majr] OR Gastrointestinal Neoplasms[majr]) AND (″Gastrointestinal stromal tumor″[tiab] OR ″Gastrointestinal stromal tumors″[tiab]))))) AND Liver Neoplasms/secondary[mh] AND (Prognosis[mh] OR Survival Rate[mh] OR Treatment Outcome[mh] OR mortality[sh]) の結果，Choharane：9 件，PubMed：112 件，医学中央雑誌：45 件が抽出された．スクリーニングの結果，1 編の RCT（RCT 20872196）と 1 編の症例観察研究（OS：29145240）が選択された．

（2）評価：GIST 肝転移の肝切除と分子標的薬併用療法と分子標的薬単独療法を比較した研究結果は小規模の RCT1 編，症例集積研究（OS）が 1 編のみであった．介入群（肝切除＋分子標的療法併用群）では，全生存期間に関して分子標的療法単独群と比し，良好な全生存期間を認めた．

（3）統合：上記のように小規模の RCT1 件と症例集積 1 編のみのため該当せず．

GIST 肝転移の治療方針に関して，これまで肝切除と分子標的薬併用療法の大規模な前向き比較試験（randomized control trial：RCT）は存在しない．小規模な RCT の結果，肝切除と肝切除前後にイマチニブを併用した群はイマチニブ単独群と比較し，全生存期間（overall survival：OS）の有意な延長を認めた[1]．また，多施設で行われた後方視的症例集積研究の結果，肝切除と分子標的療法を併用した群の中央生存期間（median overall

survival: mOS）は 89 か月であり，分子標的療法単独群の 53 か月と比較し，有意差は認めないものの肝切除と分子標的療法併用群で良好な結果が得られた[2].

GIST 肝転移症例において，イマチニブをはじめとする分子標的療法を肝切除に併用することにより肝切除後の治療成績は向上した．最近の報告によると 5 年生存率は 50～91%と報告されており[3-6]，Machairas N ら[7]による 6 論文から算出した mOS は 41.8 か月であった．術後合併症は 0~50%と報告されており[1, 3, 5, 6, 8-11]，術死に関する報告は少数例のみであった[10, 11].

イマチニブ投与後の肝切除のタイミングに関して，これまでの研究によるとイマチニブ治療中に一旦反応した後に増悪に転じる二次耐性出現率は 18 か月で約 50%に出現すると報告されている[12]．十分なエビデンスがなく明確な手術のタイミングを言及するのは困難であるが，複数の報告では，イマチニブ開始後 6~12 か月で切除を行われていた[1, 11, 13, 14].

術後の補助療法に関して，一般的に GIST 肝転移に対する肝切除単独治療後の転移・再発の発生は高率であることが予想され，イマチニブによる補助療法が必須であると考えられる．現在，高リスク GIST 症例に対して，原発巣の完全切除後 3 年間のイマチニブ治療が推奨されているが[15]，肝転移切除後のイマチニブ投与期間に関しては十分なエビデンスが存在しないので明確な推奨期間の設定は困難である.

また，イマチニブ耐性例に対してはスニチニブによる治療変更が推奨されているが，スニチニブ投与後の転移巣切除例の解析結果において，完全切除は 50%に留まり，術後合併症は 54%，再手術は 16%と高率であり，さらに切除後の無再発生存期間も 5.8 か月と限定的であったと報告されている[16]．切除可能 GIST 肝転移に対するスニチニブ投与後の肝切除に関する報告は乏しいが，現時点では推奨されないと判断する.

2）害と益のバランス

切除可能 GIST 肝転移では肝切除とイマチニブ併用療法で予後延長が期待されるが，エビデンスが乏しく，その延長期間は不明である．切除群では術後合併症や術死といった「害」が発生する可能性があるが，これまでの報告では術後合併症は 0 ～50%と報告され，術死も少数例であった．よって，限定された症例に対しては予後延長という「益」が術後合併症，術死といった「害」を上回る可能性がある.

3）患者の希望

分子標的療法単独のみで転移・再発巣の根治が期待できない現状において，予後延長が期待出来れば肝切除＋分子標的療法（イマチニブ）を希望する可能性がある．しかし，併存疾患の状態や手術侵襲あるいは術後合併症などの身体的負担を考慮する必要がある.

4）医療経済評価（コスト評価）・臨床適用性

手術に関連するコスト・資源が増加する．エビデンスが乏しく明確な医療経済効果の有益性に関しての評価は困難であるが，本治療は保険適応であり，適応患者全例に施行しても社会的コストは軽微である．肝切除に関する治療可能施設は限定されないが，外科，腫瘍内科，放射線科で構成される multidisciplinary team で対応することが望ましい．

参考文献

1. Xia L, Zhang MM, Ji L, Li X, Wu XT. Resection combined with imatinib therapy for liver metastases of gastrointestinal stromal tumors. Surg Today. 2010; 40:936-942.
DOI 10.1007/500595-009-4171-x, PMID: 20872196

2. Shi YN, Li Y, Wang LP, Wang ZH, Liang XB, Liang H, Zhang L, Li B, Fan LQ, Zhao Q, Ma ZX, Zhao XF, Zhang ZD et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) with liver metastases: An 18-year experience from the GIST cooperation group in north china. Medicine (Baltimore). 2017; 96:e8240.
DOI: 10.1097/MD.0000000000008240. PMID:29145240

3. Seesing MF, Tielen R, van Hillegersberg R, van Coevorden F, de Jong KP, Nagtegaal ID, Verhoef C, de Wilt JH, Dutch Liver Surgery Working Group. Resection of liver metastases in patients with gastrointestinal stromal tumors in the imatinib era: A nationwide retrospective study. Eur J Surg Oncol. 2016; 42:1407-1413.
DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.257. PMID: 27038995

4. Brudvik KW, Patel SH, Roland CL, Conrad C, Torres KE, Hunt KK, Cormier JN, Feig BW, Aloia TA, Vauthey JN. Survival after resection of gastrointestinal stromal tumor and sarcoma liver metastases in 146 patients. J Gastrointest Surg. 2015; 19:1476-1483.
DOI: 10.1007/s11605-015-2845-9. PMID: 26001368

5. Cheung TT, Chok KS, Chan AC, Yau TC, Chan SC, Poon RT, Fan ST, Lo CM. Analysis of long-term survival after hepatectomy for isolated liver metastasis of gastrointestinal stromal tumour. ANZ J Surg. 2014; 84:827-831.
DOI: 10.1111/ans.12249. PMID: 23782558

6. Gomez D, Al-Mukthar A, Menon KV, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Aggressive surgical resection for the management of hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumours: A single centre experience. HPB (Oxford). 2007; 9:64-70.
DOI: 10.1080/13651820601156108. PMID: 18333115

7. Machairas N, Prodromidou A, Molmenti E, Kostakis ID, Sotiropoulos GC. Management of liver metastases from gastrointestinal stromal tumors: Where do we stand? J Gastrointest Oncol. 2017; 8:1100-1108.
DOI: 10.21037/jgo.2017.08.08. PMID: 29299371

8. Vassos N, Agaimy A, Hohenberger W, Croner RS. Management of liver metastases of gastrointestinal stromal tumors (GIST). Ann Hepatol. 2015; 14:531-539. PMID: 26019040

9. Shima Y, Horimi T, Ishikawa T, Ichikawa J, Okabayashi T, Nishioka Y, Hamada M, Shibuya Y, Ishii T, Ito M. Aggressive surgery for liver metastases from gastrointestinal stromal tumors. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2003; 10:77-80.
DOI: 10.1007/s10534-002-0813-9 PMID: 12827476

10. Turley RS, Peng PD, Reddy SK, Barbas AS, Geller DA, Marsh JW, Tsung A, Pawlik TM, Clary BM. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. Cancer. 2012; 118:3571-3578. DOI: 10.1002/cncr.26650. PMID: 22086856

11. Cananzi FC, Belgaumkar A, Lorenzi B, Mudan S. Liver surgery in the multidisciplinary management of gastrointestinal stromal tumour. ANZ J Surg. 2014; 84:937-942.
DOI: 10.1111/ans.12199. PMID: 25444423

12. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, Leversha MA, Jeffrey PD, Desantis D, Singer S, Brennan MF, Maki RG, DeMatteo RP. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. Clin Cancer Res. 2005; 11:4182-4190. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2245. PMID: 15930355

13. Du CY, Zhou Y, Song C, Wang YP, Jie ZG, He YL, Liang XB, Cao H, Yan ZS, Shi YQ. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: A prospective randomised trial in china. Eur J Cancer. 2014; 50:1772-1778. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.03.280. PMID: 24768330

14. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, Miceli R, Fumagalli E, Siedlecki JA, Nguyen BP, Kerst M, Fiore M, Nyckowski P, Hoiczyk M, Cats A, Casali PG et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib -- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). Eur J Surg Oncol. 2014; 40:412-419.
DOI: 10.1016/j.ejso.2013.12.020. PMID: 24491288

15. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schutte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: A randomized trial. JAMA. 2012; 307:1265-1272.

16. Raut CP, Wang Q, Manola J, Morgan JA, George S, Wagner AJ, Butrynski JE, Fletcher CD, Demetri GD, Bertagnolli MM. Cytoreductive surgery in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib malate. Ann Surg Oncol. 2010; 17:407-415.

【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）
胆道癌診療ガイドラインにおいて，肝転移を含めた遠隔転移を有する胆道癌に対する外科的切除は推奨されていない．肝転移再発症例においても同様に，切除不能と考え全身化学療法を施行されることが多い．しかしながら，肝転移を切除することで予後の改善を認める報告もなされている．胆道癌肝転移症例において，どのような症例に手術を行うべきかを検討する．

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	胆道癌肝転移
地理的要件	特になし
その他	特になし（人種規定なし）

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I：切除 ／ C：化学療法

O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	生存率	益	9 点	○
O2	QOLの上昇	益	8 点	×
O3	無再発生存率	益	9 点	○
O4	治療関連有害事象	害	8 点	○
O5	治療のタイミング	益	8 点	×
O6	集学的治療の有無	害	8 点	×
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

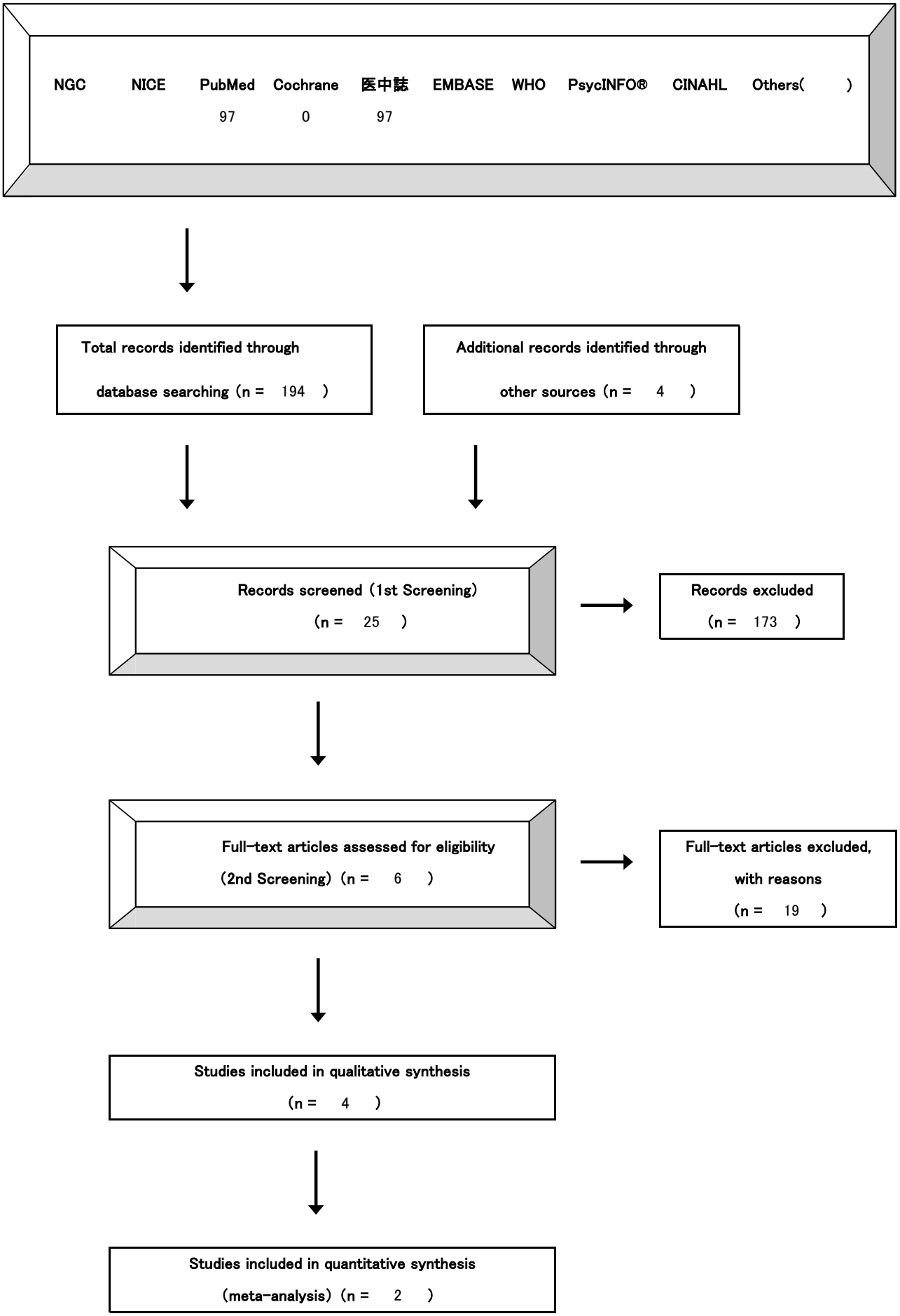
作成したCQ
胆道癌肝転移に対する肝切除は推奨されるか？ PICO－CQ：　胆道癌肝転移（P）に対する肝切除（I）は、肝切除を行わない場合（C）に比し推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	胆道癌肝転移　CQ9
CQ	胆道癌肝転移に対する肝切除は、肝切除を行わない場合に比し推奨されるか？
データベース	Pubmed, 医中誌, Chocharane data base
日付	2018/10/30
検索者	医学図書館協会　成田

#	検索式	文献数
pubmed	(Biliary Tract Neoplasms[majr] OR Cholangiocarcinoma[majr] OR (Ampulla of Vater[mh] AND neoplasms[mh])) AND Liver Neoplasms/secondary[mh] AND Hepatectomy[mh] AND (Prognosis[mh] OR Survival Rate[mh] OR Treatment Outcome[mh] OR mortality[sh]) Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2918/07/31; Humans; English; Japanese	97
医中誌	(胆道腫瘍/MTH or 十二指腸乳頭部癌/AL) and (肝臓腫瘍/MTH and (SH=転移性)) and (肝切除/TH or 肝切除/AL) and (DT=1996:2018 and PT=会議録除く and CK=ヒト)	97
Chochrane	#1 (”biliary tract cancer” or ″bile duct cancer″ or ″gallbladder carcinoma″ or ″vater carcinoma″)[ti,ab,kw] #2 (″liver metastasis″ or ″liver metastases″)[ti,ab,kw] #3 #1 and #2	0

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Sano K, et al J Hepatobiliary Pancreat Sci,2018,25,465	症例集積	1639肝転移肝切除（150胆道癌）	肝切除(n=139)	none	肝切除後生存率 1生：66%、 3生：30%、 5生：17%		多疾患肝転移切除の検討 （同時性：24、異時性：115）
Motoyama H,et al World J Surg 2017,41(11), 2817-2829	後向き　コホート	胆道癌術後再発251例中肝転移再発31例	肝切除(n=15)	化学療法(n=16)	全生存率 5生：40% vs7% 再発後生存率 5生：33% vs7%		肝転移のみ 異時性再発のみ
Kurosaki I, et al Langenbecks Arch Surg 2011, 396(5), 607-13	後向き　コホート	遠位胆管癌乳頭部癌術後肝転移	肝切除(n=13)	非肝切除(n=9)	全生存率 5生：44.9% vs0%		肝転移のみ 異時性再発のみ
de Jong MC et al J Surg Oncol 2010 102(3) 256-63	症例集積	乳頭周囲癌肝転移40例（乳頭部癌10例，遠位胆管癌5例）	切除±RFA	none	肝切除後 3生：18%		乳頭周囲悪性腫瘍（膵癌、十二指腸癌含む），開腹RFA追加含む．同時性27，異時性13含む
松川 啓義 他　癌と化学療法　2017 44（12）1742-1744	症例集積	乳頭部癌術後肝転移再発11例	肝切除(n=4)	none	再発後生存率 5生：50%		肝転移のみ 異時性再発のみ
高屋敷 吏　他 臨床外科　2016 71(12) 1362-1365	症例集積	胆道癌肝転移再発10例	肝切除(n=10)	noen	全生存率 5生：53.3%		肝転移のみ 異時性再発のみ

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	胆道癌肝転移
介入	切除
対照	非切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	生存率

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	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	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
Sano K,2018	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	139	22	17			
Motoyama H,2017	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	230	8.3	3	21	19.8	33	p	<0.001	
Kurosaki I, 2011	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9		0	13		44.9			
de Jong MC,2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	40	17	18			
松川 啓義 2017	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	4	NA	NA			
高屋敷 吏 2016	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	10	67	53.3			

コメント(該当するセルに記入)

																	症例数	中央値	5生率	症例数	中央値	5生率			
																						3生率			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	胆道癌肝転移
介入	切除
対照	非切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		QOLの上昇																								
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	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	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
Sano K,2018	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Motoyama H,2017	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Kurosaki I, 2011	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
de Jong MC,2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
松川 啓義 2017	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
高屋敷 吏 2016	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	胆道癌肝転移
介入	切除
対照	非切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	無再発生存率

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	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	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
Sano K,2018	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	139	7	12			
Motoyama H,2017	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Kurosaki I, 2011	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
de Jong MC,2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
松川 啓義 2017	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
高屋敷 吏 2016	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

																	症例数	中央値	5年無再発	症例数	中央値	5生率			

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	胆道癌肝転移
介入	切除
対照	非切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		治療関連有害事象																								
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	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	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
Sano K,2018	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	1639		1.5			
Motoyama H,2017	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Kurosaki I, 2011	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
de Jong MC,2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	40	2	5			
松川 啓義 2017	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	4	0	0			
高屋敷 吏 2016	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

																		多疾患を							

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	胆道癌肝転移
介入	切除
対照	非切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	治療のタイミング

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	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	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
Sano K,2018	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Motoyama H,2017	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Kurosaki I, 2011	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
de Jong MC,2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
松川 啓義 2017	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
高屋敷 吏 2016	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	胆道癌肝転移
介入	切除
対照	非切除

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	集学的治療の有無

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	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	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
Sano K,2018	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Motoyama H,2017	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Kurosaki I, 2011	コホート研究	-1	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
de Jong MC,2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
松川 啓義 2017	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
高屋敷 吏 2016	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA			

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	
対象	胆道癌肝転移
介入	切除
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

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
生存率		-2	-2	-2	-2	-1	0	284	235	83	894	885	99				弱(C)	5	
QOLの上昇		-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA				非常に弱(D)	1	
無再発生存率		-2	-2	-2	-2	-1	0	139	122	88	NA	NA	NA				非常に弱(D)	1	
治療関連有害事象		-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA				非常に弱(D)	1	
治療のタイミング		-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA				非常に弱(D)	1	
集学的治療の有無		-2	-2	-2	-2	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA				非常に弱(D)	1	

コメント(該当するセルに記入)

5年生存イベント発生数																	
5年再発イベント発生数																	

【4-9 メタアナリシス】

CQ	胆道癌肝転移に対する肝切除は、肝切除を行わない場合に比し推奨されるか？				
P	胆道癌肝転移		I	切除	
C	化学療法		O	全生存率	
研究デザイン	後向きコホート	文献数	2	コード	
モデル		方法	inverse-variance method (RevMan5.2)		
効果指標		統合値	0.19 (0.05 – 0.71) P= 0.01		

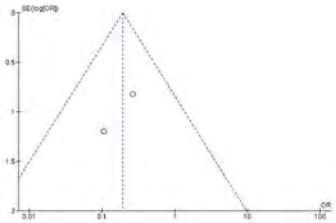
Forest plot

Study or Subgroup	Hepatectomy Events	Hepatectomy Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Kurosaki 2011	6	13	8	9	46.4%	0.11 [0.01, 1.12]
Motoyama 2017	8	15	13	16	53.6%	0.26 [0.05, 1.32]
Total (95% CI)		28		25	100.0%	0.19 [0.05, 0.71]
Total events	14		21			

Heterogeneity: Chi² = 0.39, df = 1 (P = 0.53); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 2.48 (P = 0.01)

コメント： 有意に生存率が改善する

Funnel plot



コメント： 論文数が限られており，評価困難

その他の解析		コメント： 全て後ろ向きコホートでエビデンスは高くない．
メタリグレッション		
感度分析		

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

胆道癌肝転移に対する肝切除は、肝切除を行わない場合に比し推奨されるか？

2. 推奨草案

異時性の切除可能胆道癌肝転移に対しては肝切除を行うことを弱く推奨する（提案する）。ただし、切除術式による侵襲や肉眼的な治癒切除が可能であるか、肝以外の転移巣の有無について十分考慮の上切除を検討する。

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

本CQに対する推奨の作成に当たってシステマティックレビューを行ったが、ランダム化比較試験は行われていなかった。異時性肝転移症例に対する肝切除術に対してのみ、後ろ向きコホート研究が行われており、全生存期間の延長を最も重要な益のアウトカムとして検討した。結果、異時性の胆道癌の肝転移再発に対して、肝切除群は非切除群と比較し予後が延長する可能性があった。ただし、化学療法との比較などはなされておらず、エビデンスが乏しいので強い推奨は困難である。今後の更なる大規模研究が必要である。また胆道癌の同時性肝転移に対する肝切除術の効果については該当する研究が存在せず推奨するには至らなかった。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☐ いいえ	該当するエビデンスは観察研究2編、症例集積研究が4編のみである。
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	限定された症例においては予後延長が期待できる可能性があるが、エビデンスが乏しいため、明らかな有益性、予後延長期間に関しては不明である。

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

推奨の強さに考慮すべき要因
異時性の胆道癌肝転移症例に対しては4本の症例集積研究があり、切除が可能と判断された症例に対しては肝切除が実施されている。ランダム化試験は行われていないもののコホート研究が報告されておりエビデンスは弱いものの最も重要視されるアウトカムである全生存期間の延長について検討し、推奨を行った。また、同時性肝転移に関しては該当する報告が認められなかったことから今回のCQではこれらに対する推奨は行わなかった。

患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
胆道癌の再発治療においては一般的に化学療法などの非手術療法だけでは治癒あるいは長期生存が期待できない現状においては予後延長の可能性があれば肝切除を希望する可能性がある。一方、肝切除には合併症発生や在院死亡など大きな身体的負担がある一定の割合で確実に生じる。予後延長が確実であればこれらの負担は許容されるが、エビデンスが乏しい現状では明確な有益性は不明である。

正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど
手術または周術期管理に関連するコストが増大する。エビデンスが乏しく利益とコストのバランスが見合うかは不明である。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

5C 胆道癌

CQ 9

胆道癌肝転移に対する肝切除は、肝切除を行わない場合に比し推奨されるか？

推奨文草案

異時性の切除可能胆道癌肝転移に対しては肝切除を行うことを弱く推奨する（提案する）。ただし、切除術式による侵襲や肉眼的な治癒切除が可能であるか、肝以外の転移巣の有無について十分考慮の上切除を検討する。

（推奨度 2、レベル C）

＜この CQ に関する背景＞

胆道癌診療ガイドラインにおいては、肝転移を含めた遠隔転移を有する胆道癌に対する外科的切除は切除の意義が乏しいため切除不能として取り扱われ推奨されていない．また肝転移再発症例においても同様に、切除不能と考え全身化学療法を施行されることが多い。しかし僅かではあるが肝転移巣を切除することで予後の改善を認める報告もなされている。胆道癌肝転移症例においてどのような症例に手術を行うべきかを検討する。

1） これまでの報告とエビデンスの強さ

(1) 検索:

(Biliary Tract Neoplasms[majr] OR Cholangiocarcinoma[majr] OR (Ampulla of Vater[mh] AND neoplasms[mh])) AND Liver Neoplasms/secondary[mh] AND Hepatectomy[mh] AND (Prognosis[mh] OR Survival Rate[mh] OR Treatment Outcome[mh] OR mortality[sh])
Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2918/07/31; Humans; English; Japanese

結果

Chochrane :0 件

PubMed :97 件

医学中央雑誌:97 件

スクリーニングの結果、2 編の症例観察研究(1) (2)と 2 編の症例集積研究(3) (4)が選択された。

(2)評価

胆道癌の異時性肝転移に対する肝切除術と化学療法などの非切除治療を比較した研究は症例観察研究が 2 編と症例集積研究は 2 編のみであった。症例観察研究ではいずれ

も全生存期間に関して肝切除群が非肝切除群を上回り良好な全生存期間を認めた。

(3)統合

ランダム化比較試験は抽出できず、後ろ向きコホート研究の 2 編(1) (2)を用いたメタ解析では全生存期間に関して肝切除群が非肝切除群を上回っていた。

胆道癌肝転移の治療方針に関しては、これまで肝切除や化学療法を含めた肝切除以外の治療を比較した大規模な前向き比較試験は存在しない。小規模な症例集積研究と観察研究が存在し、Sano らによる症例集積研究では 139 例の胆道癌肝転移の肝切除症例の集積で肝切除後 5 年生存率 17%と報告されている(3)。観察研究では Kurosaki らが胆道癌の異時性肝転移再発 21 例を肝切除 13 例と非切除 9 例で比較検討し、初回切除からの 5 年生存率が 44.9%と 0%で有意に肝切除群において予後改善効果を認めたと報告している(1)。また Motoyama らも 31 例の胆道癌異時性肝転移症例で肝切除 15 例、化学療法 16 例で比較検討し 5 年全生存率が 40%と 7%と Kuroisaki ら同様、肝切除による予後の改善を報告している(2)。これらはいずれも小規模な報告であるが異時性の胆道癌肝転移に関しては、ある一定の条件を満たす症例であれば、肝切除が再発巣に対する治療法として効果を持つ可能性を示唆している。どのような胆道癌異時性肝転移症例が切除の適応となるかについては、症例の集積が少ないため明確なエビデンスを示すことは困難であるが、前述の Sano らは転移個数 3 個以下、3cm未満、肉眼的に治癒切除が可能な症例をこの条件として示している(3)。そのほか、肝転移巣が 1 個であること(2)、初回治療から肝再発までの期間が 2 年未満(5)であることを条件としている報告がある。一方、胆道癌の同時性肝転移に関しては肝切除の意義を検討するためのエビデンスが現在まで存在しない。一般的に胆道癌においては、遠隔転移とされる肝転移が認められた場合には原発巣ですら切除の対象となり得ないとされており、今後のエビデンス蓄積が重要である。

2) 害と益のバランス

肝切除には合併症発生や在院死亡など大きな身体的負担がある一定の割合で確実に生じる(6)。予後延長が確実であればこれらの負担は許容されるが、エビデンスが乏しい現状では明確な有益性は不明である。

3) 患者の希望

胆道癌の再発治療においては一般的に化学療法などの非手術療法だけでは治癒あるいは長期生存が期待できない現状においては予後延長の可能性があれば肝切除を希望する可能性がある。

4） コスト評価

手術または周術期管理に関連するコストが増大する。エビデンスが乏しく利益とコストのバランスが見合うかは不明である。

5） 臨床適用性

転移性肝癌に対する肝切除術は保険適応であり、肝切除に関する治療可能施設は限定されないが肝胆膵外科医、腫瘍内科医，放射線科医で構成される multidisciplinary team で切除の適応について検討することが望ましい.

以上から胆道癌の異時性肝転移に対しては切除可能であれば切除を考慮することを弱く推奨できるが、肝切除術には依然高い合併症発生率と在院死亡率が報告されており(6)、明確なエビデンスを構築できない今日においては、適応をよく考慮し、患者の意向を尊重したうえで治療方針を決定するべきである。

参考文献

1. Kurosaki I, Minagawa M, Kitami C, Takano K, Hatakeyama K. Hepatic resection for liver metastases from carcinomas of the distal bile duct and of the papilla of Vater. Langenbecks Arch Surg. 2011;396(5):607-13.

2. Motoyama H, Kobayashi A, Yokoyama T, Shimizu A, Kitagawa N, Notake T, et al. Survival Benefits of Surgical Resection in Patients with Recurrent Biliary Tract Carcinoma. World J Surg. 2017;41(11):2817-29.

3. Sano K, Yamamoto M, Mimura T, Endo I, Nakamori S, Konishi M, et al. Outcomes of 1,639 hepatectomies for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases: a multicenter analysis. Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. 2018;25(11):465-75.

4. de Jong MC, Tsai S, Cameron JL, Wolfgang CL, Hirose K, van Vledder MG, et al. Safety and efficacy of curative intent surgery for peri-ampullary liver metastasis. J Surg Oncol. 2010;102(3):256-63.

5. Takahashi Y, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, et al. Surgery for Recurrent Biliary Tract Cancer: A Single-center Experience With 74 Consecutive Resections. Ann Surg. 2015;262(1):121-9.

6. Otsubo T, Kobayashi S, Sano K, Misawa T, Ota T, Katagiri S, et al. Safety-related outcomes of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery board certification system for expert surgeons. Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. 2017;24(5):252-61.

【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）
卵巣癌の治療は手術および化学療法が中心である。転移臓器として腹膜播種が最も多く、肝転移の頻度はそれほど多くないが、横隔膜や肝表面に腫瘍が存在する場合、あるいは肝臓にも転移が認められる場合に肝切除を行うこともある。しかし、どのような場合に肝切除を行うべきか、明確な基準はない。

CQの構成要素	
P（Patients, Problem, Population）	
性別	女性
年齢	指定なし
疾患・病態	卵巣癌肝転移あるいは腹膜播種
地理的要件	なし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I（Interventions）:肝切除＋化学療法　　C（Comparisons, Controls）：化学療法のみ

O（Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	OS	益	9 点	
O2	DFS	益	8 点	
O3	手術合併症	害	6 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

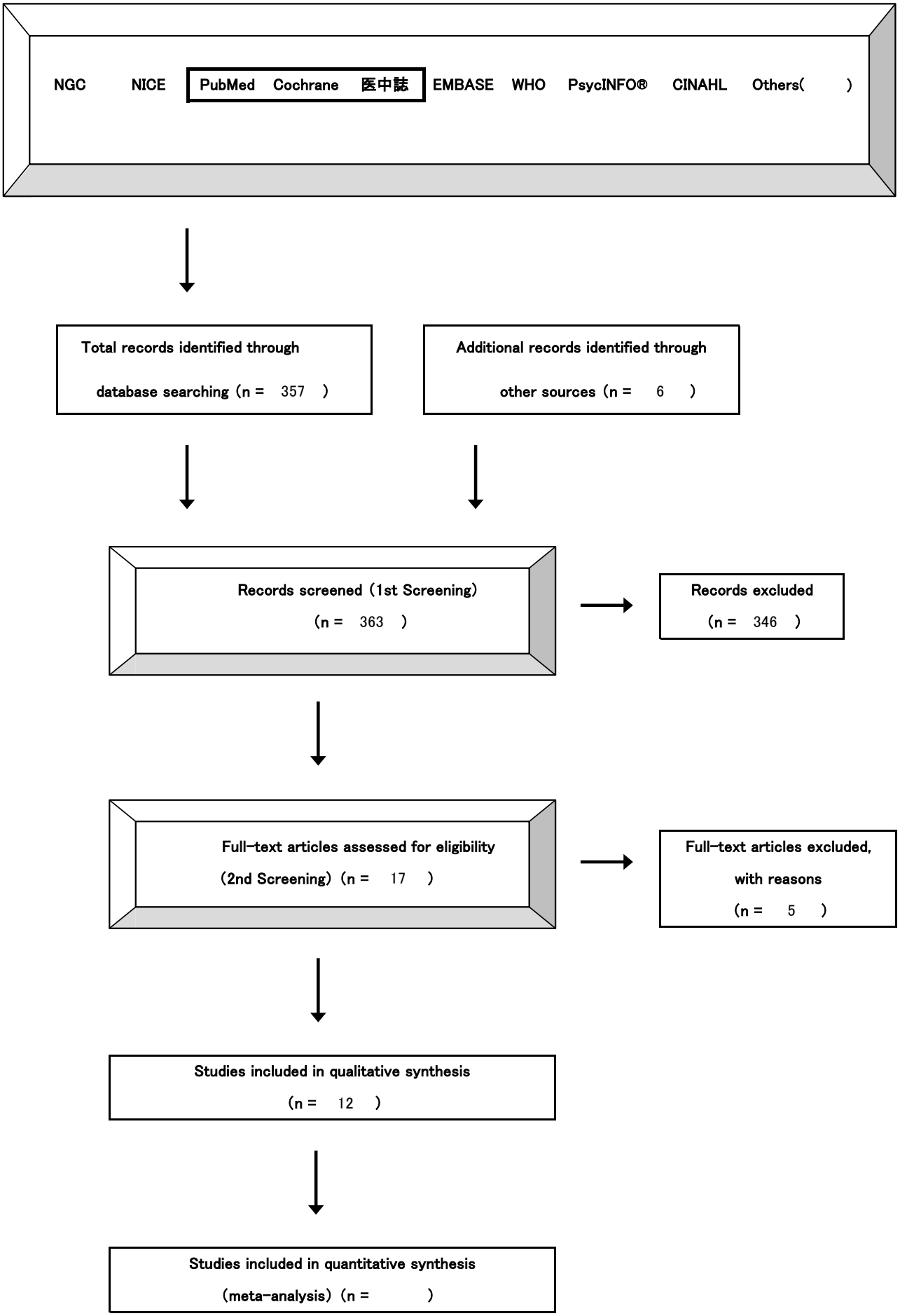
作成したCQ
PICO－CQ：　卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種（P）に対して肝切除（I）は、化学療法（C）に比し、推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	CQ27
CQ	卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種（P）に対して肝切除（I）は、化学療法（C）に比し、推奨されるか？
データベース	Pubmed, Cochrane, 医中誌
日付	2018/10/30
検索者	成田

#	検索式	文献数
Pubmed	Ovarian Neoplasms[majr] AND (Liver Neoplasms / secondary[mh] OR Peritoneal Neoplasms[majr]) AND (Hepatectomy[mh] OR Liver Neoplasms / surgery[mh] OR Cytoreduction Surgical Procedures[mh] OR debulking[tiab]) Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2018/07/31; Humans; English; Japanese	237
Cochrane	#1 (″Ovarian cancer″ or ″Ovarian Neoplasms″)[ti,ab,kw] #2 (″liver metastasis″ or ″liver metastases″)[ti,ab,kw] or (″peritoneal cancer″ or ″peritoneal neoplasms″)[ti,ab,kw] #3 (hepatectomy or ″liver resection″)[ti,ab,kw] or (″cytoreductive surgery″ or ″debulking surgery″)[ti,ab,kw] #4 #1 and #2 and #3	48
医中誌	(卵巣腫瘍/TH and ((肝臓腫瘍/TH and (SH=転移性)) or 腹膜腫瘍/TH)) and ((肝切除/TH or 肝切除/AL) or 細胞減量手術/TH) and (DT=1996:2018 and PT=会議録除く and CK=ヒト)	72

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Bacalbasa N (World J Surg Oncol 2015)	case series	OC liver meta	hepatectomy (n=31)	none			Primary～Quaterraryまで分けられている。PrimaryのOS15.63m。播種の肝切除の方が血行性転移より予後がよい。Primaryの10人中術後30日死亡なし、＞CD3が2人（25%）
Kolev V （Int J Gynecol Cancer 2014)	case series	OC liver meta	hepatectomy （n=76)	none	OS 56m		DFS27m, 1cm以下のcytoreductiveが予後がいい。30日死亡なし、secondaryの27人中リークで再手術2人とsepsisで1人がICU。
Rodrigues N (Gynecol Oncol 2013)	retro	advanced OC	Upper abdominal procedure (n=482), hepatectomy (n=112)	without UAP (2173)	OS49.8 vs 43.7		PFS 18.2 vs 14.8CR resectionが予後良好。合併症の記載なし
Neumann UP (Anticancer Res 2012)	case series	OC with liver meta	surgery (n=70), hepatectomy (n=41)	none			R0切除でmedian OS 42m, R1 4m, R2 6m, 肝切除なし5m。肝転移を伴うものへのdebulkingで肝切除あり（n=41）で30日死亡7.3%、肝切除なし(n=29)24.1% (p=0.08), 90日死亡14.6% vs 41% (p=0.025)。合併症は有意差なし
Niu G (Cancer Biol Med 2012)	case series	OC liver meta	hepatectomy (n=60)	none	OS 39m, 5生39%		OS39m, R0, DFS, Solitaryが予後に関わる。90日死亡はなく、合併症は軽症も併せて6人（10%）。肝臓に関する合併症なし

Roh HJ (Arch Gynecol Oncol 2011)	case series	recurrent OC with liver meta	hepatectomy (n=18)	without hepatectomy (n=25)	OS 38 vs 10m, 5生 50% vs 0%		negative margin, cytoreductive<1cmが予後に関わる。術死はなく、軽症も併せて6人(33%)の合併症、1人が再手術を要した(横行結腸穿孔)。胆汁瘻5.6%
Pekmezci S (Asian J Surg 2010)	case series	OC with liver meta	hepatectomy (n=8)	none			Isolated LM, DFS39m。術死や合併症なし
Lim MC (Gynecol Oncol 2009)	retro	advanced OC with liver meta	with liver meta (n=16)	withuot liver meta (n=97)			播種による病変への肝切除は予後がいい。合併症の記載なし。
Abood G (Am J Surg 2008)	case series	OC with liver meta	hepatectomy (n=10)	none	OS33m, 5生 40%		OS33m。合併症記載なし。
Merideth MA (Gynecol Oncol 2003)	case series	OC with liver meta	hepatectomy (n=26)	none	OS26.3m		初発から1年以上、残存腫瘍が1cm以下で予後良好。術死なし、合併症は6例で5例軽症、1例小腸穿孔。
Bristow RE (Gynecol Oncol 1999)	retro	advanced OC					advanced OC 84 Live meta 44, liver resectionもoptimal resectionで予後良好。手術全体で30日死亡6%。
Gasparri ML (J Cancer Res Clin Onco1 2016)	review	OC with liver meta					適応を選べばHepatectomyはcytoreductionと同時に行い、予後に寄与する

【4-4　引用文献リスト】

採用論文	卵巣癌肝転移あるいは腹膜播種に対する肝切除を行い、OSの記載があるもの	
不採用論文	OSの記載なし	
その他の引用論文		

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	卵巣癌肝転移あるいは腹膜播種
介入	肝切除＋化学療法
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																									
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

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	卵巣癌肝転移あるいは腹膜播種
介入	肝切除＋化学療法
対照	化学療法

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	OS

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	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	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
Kolev V (Int J	症例集積								0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	0			76					
Niu G (Cancer	症例集積								0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	0			60	23	39			
Roh HJ (Arch	コホート研究	0	0	-2	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	0	0	25	0	0	18	9	50			
Abood G (Am J Surg	症例集積								0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	0			10	4	40			
Merideth MA	症例集積								0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	0			26					

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	卵巣癌肝転移あるいは腹膜播種
介入	肝切除＋化学療法
対照	化学療法

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	合併症(CD3以上)

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	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	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
Bacalbasa N	症例集積								0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	0			10	2	20			
Kolev V (Int J	症例集積								0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	0			27	3	11.1			
Roh HJ (Arch	コホート研究								0	0	0	0	0	0	0	0	0	25			18	1	5.6			
Pekmezci S (Asian J	症例集積								0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	0			8	0	0			
Merideth MA	症例集積								0	0	0	0	0	0	-2	0	-2	0			26	1	3.8			

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	卵巣癌肝転移あるいは腹膜播種
介入	肝切除＋化学療法
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

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数（アウトカム率） 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
OS																		9	
合併症（CD3以上）																			

コメント（該当するセルに記入）

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ		卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種（P）に対して肝切除（I）は、化学療法（C）に比し、推奨されるか？
P	卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種	
I	肝切除を伴う減量手術＋化学療法	
C	化学療法	
臨床的文脈		

O1	OSに関しては1つのコホートと症例集積があるのみである。
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	後向き研究のみである
非一貫性その他のまとめ	
コメント	

O2	合併症に関しては5つの症例集積があるのみである

O3	

【4-9 メタアナリシス】

CQ	卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種（P）に対して肝切除（I）は、化学療法（C）に比し、推奨されるか？				
P	卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種		I	肝切除を伴う減量手術＋化学療法	
C	化学療法		O	OS、合併症	
研究デザイン		文献数		コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		
Forest plot					
	コメント：				
Funnel plot					
	コメント：				
その他の解析				コメント：	
メタリグレッション					
感度分析					

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種に対して肝切除は、化学療法に比し、推奨されるか？

2. 推奨草案

肝転移や肝臓に接する腹膜播種に関してもcomplete surgeryを目指した最大限のPDSの一つとして肝切除を行うことが推奨される。ただし、、血行性転移に対する肝切除は切除術式による侵襲やcomplete surgeryが可能であるかを考慮して、切除を検討する。

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

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

5D　卵巣癌 Q27　卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種に対して、肝切除および肝切除を伴う減量手術＋化学療法は、化学療法単独に比し、推奨されるか？
推奨：卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種に対して、肝切除および肝切除を伴う減量手術＋化学療法は、化学療法単独に比し、complete surgery を目指した最大限の primary debulking surgery の一つとして行うことが推奨される。ただし、血行性転移に対する肝切除は切除術式による侵襲や complete surgery が可能であるかを考慮して、切除を検討する。 （推奨の強さ：●、エビデンスの強さ：C）

解説

＜この CQ に関する背景＞

卵巣癌の治療は手術および化学療法が中心である。卵巣癌は転移巣まで含めた可及的切除であるprimary debulking surgery（PDS)が基本とされ、完全切除(complete surgery)を目指した最大限の腫瘍減量術が行われる。最大腫瘍残存径1cm未満にできた場合をoptimal surgery、1cm以上の場合をsuboptimal surgeryとすることが多く、complete surgery、optimal surgery、suboptimal surgeryの順に予後がよい[1-4)]。転移臓器として腹膜播種が最も多く、肝転移の頻度はそれほど多くないが、横隔膜や肝表面に腫瘍が存在する場合、あるいは肝臓にも転移が認めら

れる場合に肝切除を行うこともある。しかし、どのような場合に肝切除を行うべきか、明確な基準はない。

1）エビデンスの強さ

（1）　検索：本CQに関してスクリーニングにより363件の報告が同定され、ランダム化比較試験なし、コホート4件、症例集積7件であった。

（2）　評価：コホート4件についてみると、生存率が一定の評価法ではなく、肝切除以外の手術を含むものがあり、統合解析はできなかった。

（3）　統合：ランダム化比較試験は抽出できず、コホート4件のうち1件が肝切除および肝切除を伴う減量手術＋化学療法と化学療法単独の治療を比較したもので、肝転移を伴う卵巣癌に対して肝切除を行った群（n=18、OS38m、5年生存率50%）は肝切除を行っていない群（n=25、OS10m, 5年生存率0%）より予後良好であった[5)]。また、stageⅣの卵巣癌に対する肝臓病変も含めた完全切除はstageIIIcと同様の予後を得ることが可能との報告もあった[6)]。卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種に対する肝切除を伴う減量手術＋化学療法後の5年生存率は39～50%で[5,7,8)]、肝転移や肝臓に接する腹膜播種に関してもoptimal surgeryが予後を改善させることが示されているが[9)]、complete surgeryは他の手術に比べて、予後良好であるとの多数の報告がある[10-12)]。血行性転移と播種病変ともに切除が有用であるが、血行性転移に対する肝切除は播種病変に対する肝切除と比較して予後不良であるとの報告もある[13)]。

合併症に関しては5件の症例集積があり、肝切除を含めたdebulking surgeryにより、Clavian-Dindo分類3以上で0～20%であったが、これは同時に行った肝切除以外の手術による合併症も含まれており、肝切除のみの合併症の評価は困難であった。

2) 益と害のバランス

患者が有益と考える効果がまさっている。肝切除に伴う合併症や30日以内の死亡の報告があり[14)]、術前肝機能や肝切除術式による安全性の評価は必要である。

3) 患者の希望

予後延長に寄与する治療であれば、肝切除を希望する患者が多いと考えられる。

4) 医療経済効果

この治療は保険適応であり、適応患者全例に施行しても社会的なコストは軽微である。ただし、高度な肝切除については専門施設での治療が望まれる。

5) 臨床適用性（介入の外的妥当性評価）

卵巣癌の肝転移あるいは肝臓に接する腹膜播種を対象として検討したことから、本検討の外的妥当性は保たれているものと判断する。

1) Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol.

1999;72:278-87.

2) Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol. 2002;20:1248-1259.

3) Tian WJ, Jiang R, Cheng X, Tang J, Xing Y, Zang RY. Surgery in recurrent epithelial ovarian cancer: benefits on Survival for patients with residual disease of 0.1-1 cm after secondary cytoreduction. J Surg Oncol. 2010;101:244-250.

4) Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 Trial. J Clin Oncol. 2005;23:8802-11.

5) Roh HJ, Kim DY, Joo WD, Yoo HJ, Kim JH, Kim YM, et al. Kim YT, Nam JH. Hepatic resection as part of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer involving the liver. Arch Gynecol Obstet. 2011;284:1223-9.

6) Lim MC, Kang S, Lee KS, Han SS, Park SJ, Seo SS, Park SY. The clinical significance of hepatic parenchymal metastasis in patients with primary epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2009;112:28-34.

7) Abood G, Bowen M, Potkul R, Aranha G, Shoup M. Hepatic resection for recurrent metastatic ovarian cancer. Am J Surg. 2008;195:370-3.

8) Niu GC, Shen CM, Cui W, Li Q. Hepatic Resection is Safe for Metachronous Hepatic Metastases from Ovarian Cancer.Cancer Biol Med. 2012;9:182-7.

9) Kolev V, Pereira EB, Schwartz M, Sarpel U, Roayaie S, Labow D, et al.The role of

liver resection at the time of secondary cytoreduction in patients with recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014;24:70-74.

10) Merideth MA, Cliby WA, Keeney GL, Lesnick TG, Nagorney DM, Podratz KC. Hepatic resection for metachronous metastases from ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 2003;89:16-21.

11) Rodriguez N, Miller A, Richard SD, Rungruang B, Hamilton CA, Bookman MA, et al. Upper abdominal procedures in advanced stage ovarian or primary peritoneal carcinoma patients with minimal or no gross residual disease: an analysis of Gynecologic Oncology Group (GOG) 182. Gynecol Oncol. 2013;130:487-492.

12) Neumann UP, Fotopoulou C, Schmeding M, Thelen A, Papanikolaou G, Braicu EI, et al. .Clinical outcome of patients with advanced ovarian cancer after resection of liver metastases.Anticancer Res. 2012;32:4517-4521.

13) Bacalbasa N, Dima S, Brasoveanu V, David L, Balescu I, Purnichescu-Purtan R, Popescu I. Liver resection for ovarian cancer liver metastases as part of cytoreductive surgery is safe and may bring survival benefit. World J Surg Oncol. 2015;13:235.

14) Gasparri ML, Grandi G, Bolla D, Gloor B, Imboden S, Panici PB, Mueller MD, Papadia A. Hepatic resection during cytoreductive surgery for primary or recurrent epithelial ovarian cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2016;142:1509-20.

【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）
化学療法が有効な時代において、外科切除は肝転移を有する膵癌に対する治療選択肢となり得るか？

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	肝転移を有する浸潤性膵管癌
地理的要件	指定なし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I: 外科切除　／　C: 非手術療法

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	手術関連死亡	害	7 点	
O3	合併症	害	6 点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

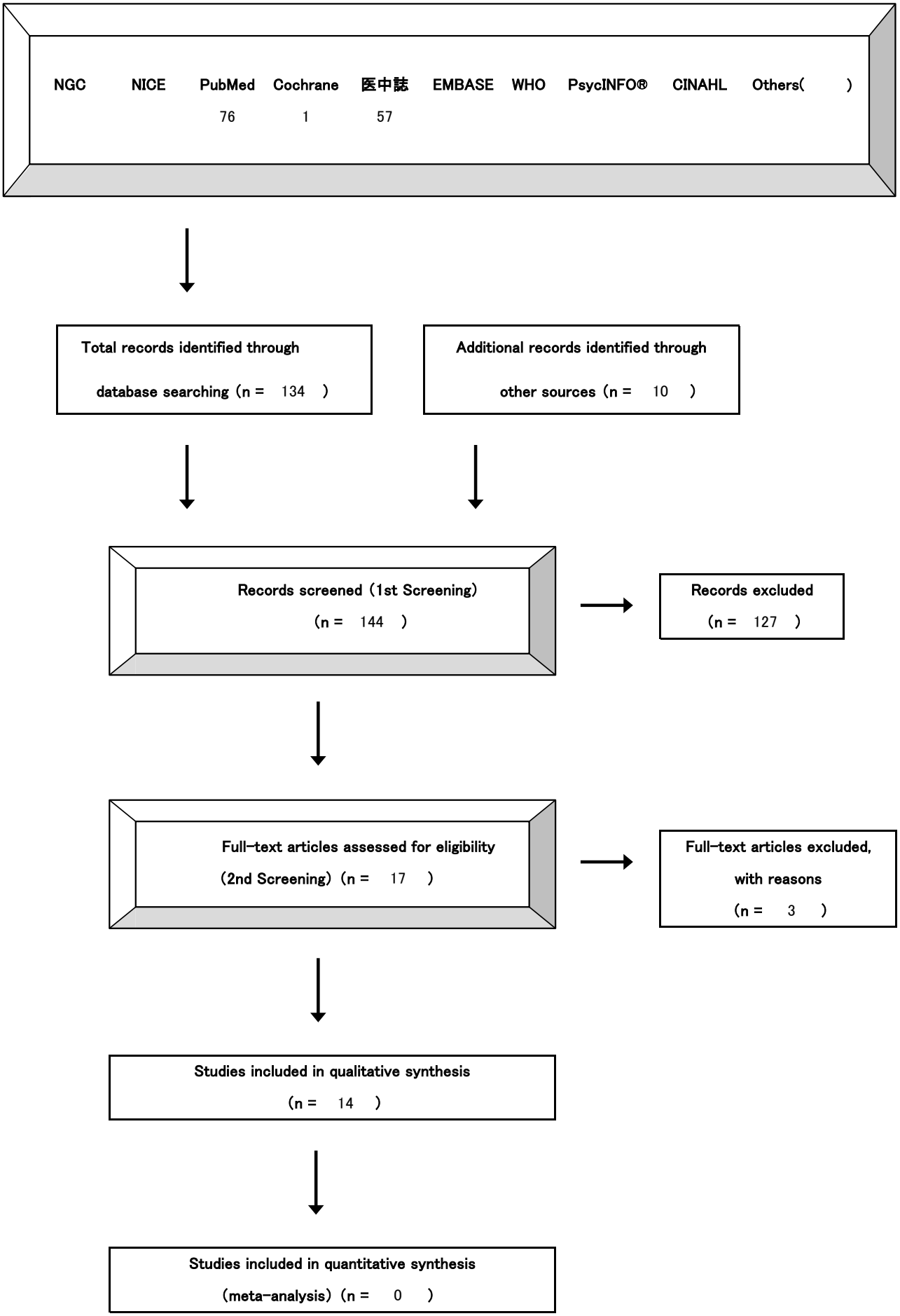
作成したCQ
肝転移を有する膵癌に対する外科切除（肝切除および膵切除）は、化学療法単独療法と比較して推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	
CQ	肝転移を有する膵癌に対する外科切除（肝膵外科切除）は、化学療法単独療法と比較して推奨されるか？
データベース	#1PubMed, #2 Cochrane, #3医中誌
日付	2018/10/30
検索者	成田

#	検索式	文献数
1	(Pancreatic Neoplasms[majr] AND Liver Neoplasms / secondary[majr]) AND (Hepatectomy[mh] OR Liver Neoplasms / surgery[majr] OR Pancreatectomy[mh] OR Pancreatic Neoplasms / surgery[majr]) AND (Prognosis[mh] OR Survival Rate[mh] OR Treatment Outcome[mh] OR mortality[sh] OR Risk[mh]) Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2918/07/31; Humans; English; Japanese	76
2	#1 (″pancreatic cancer″ or ″Pancreatic Neoplasms″ or ″pancreatic carcinoma″)[ti,ab,kw] #2 (″liver metastasis″ or ″liver metastases″)[ti,ab,kw] #3 (hepatectomy or resection or surgery)[ti,ab,kw] #4 #1 and #2 #3	1
3	(膵臓腫瘍/MTH and (肝臓腫瘍/MTH and (SH=転移性))) and ((膵切除/TH or 膵切除/AL) or (肝切除/TH or 肝切除/AL)) and (生存率/TH or 治療成績/TH or (予後/TH or 予後/AL)) and (DT=1996:2018 and PT=会議録除く and CK=ヒト)	57

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Takada T et al. Hepatogastroenterology 1997	症例対照研究	PDAC w/LMs	切除	Bypass（非切除）	OS (6m vs 4m), Morality 9.1%		N=11 (同時切除)
Adam R et al. Ann Surg 2006	Case series	NCNNLMs	切除	N/A	OS (20m) , Mortality		N=41 (90%異時切除)
Gleisner AL et al. Cancer 2007	Case series	PeriAmp w/LMs	切除	Bypass (非切除)	OS (5.9m vs 5.6m), Mortality 9.1%		N=22 (PDAC 17) (同時切除)
Shirikhande SV et al. Ann Surg Oncol 2006	Case series	mPDAC (LMs, PALN,	切除	N/A	OS (11.4m), Mortality 0%		N=11 (同時切除)
de Jong MC et al. J Surg Oncol 2010	Case series	PeriAmp w/LMs	切除	N/A	OS（13m、同時16m, 異時19m）, Mortality 0%		N=40 (27同時、13異時)、N=20 PDAC (14同時)
Dunschede F et al. Eur Surg Res 2010	Case series	PDAC w/LMs	切除	Chemo (Gem)	OS（同時8m, 異時31m, Gem 11m）,		N=23 (14同時、9異時)
Seelig SK et al. HPB Surg 2010	Case series	mPDAC (LM, others)	切除	mathced cohort w/M0	OS (11m vs 15.6mo), Mortality 0%		N=14 (同時切除)
Klein F et al. Gastroenterol Res Pract 2012	Case series	PDAC w/LMs	切除	matched cohort w/o LM	OS (7m vs 14m), Mortality 0%		N=22 (同時切除)
Crippa S et al. Eur J Surg Oncol 2016	症例対照研究	PDAC w/LMs	切除 (Conversion)	非切除	OS (39 vs 11), Mortality 0%		原発切除N=11, 肝切除N=4
Schiergens TS et al. J Gastrointest Surg 2016	Case series	NCNNLMs	切除	matched cohort w/CRLM	OS (7m vs 54m), Mortality 5%		PDAC N=19 (切除時期不明)
Tachezy M et al. Surgery 2016	症例対照研究	PDAC w/LMs	切除	Bypass（非切除）	OS (14m vs 8m), Mortality 1%		N=69 (同時切除)
Hackert T et al. Eur J Surg Oncol 2017	Case series	mPDAC w/LMs or PALN	切除	切除	OS (12.3m vs 12.3m), Mortality 1.6%		N=85 w/LMs vs N=43 w/PALN
Frigerio I et al. Ann Surg Oncol 2017	Case series	PDAC w/LMs	切除 (Conversion)	N/A	OS 56m, Mortality 0%		原発のみ切除、肝切除なし N=24
Sano K et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci	Case series	NCNNLMs	切除	N/A	Os 26m, Mortality 1.5%		N=73 PDAC w./LMs

【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Takada T et al. Hepatogastroenterology 1997	症例対照研究	PDAC w/LMs	切除	Bypass（非切除）	Mortality 9.1% vs 9.1% ,ns		N=11（同時切除）
Adam R et al. Ann Surg 2006	Case series	NCNNLMs	切除	N/A	NA		N=41（90%異時切除）
Gleisner AL et al. Cancer 2007	症例対照研究	PeriAmp w/LMs	切除	Bypass（非切除）	Mortality 9.1%		N=22（PDAC 17）（同時切除）
Shirikhande SV et al. Ann Surg Oncol 2006	Case series	mPDAC (LMs, PALN,	切除	N/A	Mortality 0		N=11（同時切除）
de Jong MC et al. J Surg Oncol 2010	Case series	PeriAmp w/LMs	切除	N/A	Mortality 0		N=40（27同時、13異時）、N=20 PDAC（14同時）
Dunschede F et al. Eur Surg Res 2010	Case series	PDAC w/LMs	切除	Chemo (Gem)	Mortality 0		N=23（14同時、9異時）
Seelig SK et al. HPB Surg 2010	Case series	mPDAC (LM, others)	切除	mathced cohort w/M0	Mortality 0		N=14（同時切除）
Klein F et al. Gastroenterol Res Pract 2012	Case series	PDAC w/LMs	切除	matched cohort w/o LM	Mortality 0		N=22（同時切除）
Crippa S et al. Eur J Surg Oncol 2016	症例対照研究	PDAC w/LMs	切除 (Conversion)	非切除	Mortality 0		原発切除N=11，肝切除N=4
Schiergens TS et al. J Gastrointest Surg 2016	Case series	NCNNLMs	切除	matched cohort w/CRLM	Mortality 5%		PDAC N=19（切除時期不明）
Tachezy M et al. Surgery 2016	症例対照研究	PDAC w/LMs	切除	Bypass（非切除）	Mortality 1%		N=69（同時切除）
Hackert T et al. Eur J Surg Oncol 2017	Case series	mPDAC w/LMs or PALN	切除	切除	Mortality 1.6%		N=85 w/LMs vs N=43 w/PALN
Frigerio I et al. Ann Surg Oncol 2017	Case series	PDAC w/LMs	切除 (Conversion)	N/A	Mortality 0		原発のみ切除、肝切除なし N=24
Sano K et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci	Case series	NCNNLMs	切除	N/A	Mortality 1.5%		N=73 PDAC w./LMs

【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Takada T et al. Hepatogastroenterology 1997	症例対照研究	PDAC w/LMs	切除	Bypass（非切除）	NA		N=11（同時切除）
Adam R et al. Ann Surg 2006	Case series	NCNNLMs	切除	N/A	NA		N=41（90%異時切除）
Gleisner AL et al. Cancer 2007	Case series	PeriAmp w/LMs	切除	Bypass（非切除）	Morbidity 45.5%		N=22（PDAC 17）（同時切除）
Shirikhande SV et al. Ann Surg Oncol 2006	Case series	mPDAC (LMs, PALN,	切除	N/A	Morbidity 24.1%		N=11（同時切除）
de Jong MC et al. J Surg Oncol 2010	Case series	PeriAmp w/LMs	切除	N/A	Morbidity 30%		N=40（27同時、13異時）、N=20 PDAC（14同時）
Dunschede F et al. Eur Surg Res 2010	Case series	PDAC w/LMs	切除	Chemo (Gem)	Morbidity 33%		N=23（14同時、9異時）
Seelig SK et al. HPB Surg 2010	Case series	mPDAC (LM, others)	切除	mathced cohort w/M0	Morbidity 45%		N=14（同時切除）
Klein F et al. Gastroenterol Res Pract 2012	Case series	PDAC w/LMs	切除	matched cohort w/o LM	Morbidity 18%		N=22（同時切除）
Crippa S et al. Eur J Surg Oncol 2016	症例対照研究	PDAC w/LMs	切除 (Conversion)	非切除	Morbidity 27%		原発切除N=11，肝切除N=4
Schiergens TS et al. J Gastrointest Surg 2016	Case series	NCNNLMs	切除	matched cohort w/CRLM	Morbidity 28%		PDAC N=19（切除時期不明）
Tachezy M et al. Surgery 2016	症例対照研究	PDAC w/LMs	切除	Bypass（非切除）	Morbidity 68%		N=69（同時切除）
Hackert T et al. Eur J Surg Oncol 2017	Case series	mPDAC w/LMs or PALN	切除	切除	Morbidity 45%		N=85 w/LMs vs N=43 w/PALN
Frigerio I et al. Ann Surg Oncol 2017	Case series	PDAC w/LMs	切除 (Conversion)	N/A	Morbidity 62%		原発のみ切除、肝切除なし N=24
Sano K et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci	Case series	NCNNLMs	切除	N/A	Morbidity 25%		N=73 PDAC w./LMs

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	1. Takada T, et al., Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? Hepatogastroenterology, 1997. 44(14): p. 567-73. 2. Adam R, et al., Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. Ann Surg, 2006. 244(4): p. 524-35. 3. Gleisner AL, et al., Is resection of periampullary or pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? Cancer, 2007. 110(11): p. 2484-92. 4. Shrikhande SV, et al., Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol, 2007. 14(1): p. 118-27. 5. de Jong MC, et al., Safety and efficacy of curative intent surgery for peri-ampullary liver metastasis. J Surg Oncol, 2010. 102(3): p. 256-63. 6. Dunschede F, et al., Treatment of metachronous	
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	
対象	
介入	
対照	

＊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	

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	膵癌肝転移
介入	外科切除
対照	非手術療法

*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
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*							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	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
Takada 1997	症例対照研究	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	0	0	−1	33	22	66.67	33	11	33.33	OS	4 vs 6m	NA/Bypassとの比較
Adam 2006	症例集積	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−2	NA	NA	NA	1452	41	2.824	OS	20m	
Gleisner 2007	症例対照研究	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−2	NA	66	NA	NA	17		OS	5.9 vs 5.6m	Matched bypassとの比較
Shrikhande 2007	症例集積	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−2	NA	NA	NA	NA	11		OS	11.4m	
de Jong 2010	症例集積	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−2	NA	NA	NA	NA	20		OS	13m	
Dunschede 2010	症例集積	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−2	NA	NA	NA	NA	23		OS	8m/31m	
Seelig 2010	症例集積	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−2	NA	NA	NA	NA	14		OS	11m	
Klein 2012	症例集積	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−2	NA	NA	NA	NA	22		OS	7m	
Crippa 2016	症例対照研究	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	0	0	−1	127	116	91.34	127	11	8.661	OS	11 vs 39m	NA/非切除との比較
Schiergens 2016	症例集積	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−2	NA	NA	NA	NA	19		OS	7m	
Tachezy 2016	症例対照研究	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	0	0	−1	138	69	50	138	69	50	OS	8 vs 14m	NA/開腹非切除との比較
Frigerio 2017	症例集積	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−2	NA	NA	NA	NA	24		OS	56m	
Hackert 2017	症例集積	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−2	NA	NA	NA	NA	85		OS	12.3m	
Sano 2018	症例集積	−2	−2	0	0	−2	−1	−2	0	0	0	0	0	−1	−1	0	−2	NA	NA	NA	NA	73		OS	26m	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	膵癌肝転移
介入	外科切除
対照	非手術療法

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	Mortality

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	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	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
Takada 1997	症例対照研究	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	33	22	66.67	33	11	33.33	Mortality, %	9.1 vs 9.1	NA/Bypassとの比較
Adam 2006	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	1452	41	2.824	Mortality, %	NA	
Gleisner 2007	症例対照研究	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	66	NA	NA	17		Mortality, %	9.1	
Shrikhande 2007	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	11		Mortality, %	0	
de Jong 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	20		Mortality, %	0	
Dunschede 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	23		Mortality, %	0	
Seelig 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	14		Mortality, %	0	
Klein 2012	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	22		Mortality, %	0	
Crippa 2016	症例対照研究	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	127	116	91.34	127	11	8.661	Mortality, %	0	NA/非切除との比較
Schiergens 2016	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	19		Mortality, %	NA	
Tachezy 2016	症例対照研究	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	138	69	50	138	69	50	Mortality, %	1.4 vs 1.4	NA/開腹非切除との比較
Frigerio 2017	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	24		Mortality, %	NA	
Hackert 2017	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	85		Mortality, %	2.9	
Sano 2018	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	73		Mortality, %	NA	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	膵癌肝転移
介入	外科切除
対照	非手術療法

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	Morbidity

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	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	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
Takada 1997	症例対照研究	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	33	22	66.67	33	11	33.33	Morbidity, %	NA	NA/Bypassとの比較
Adam 2006	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	1452	41	2.824	Morbidity, %	NA	
Gleisner 2007	症例対照研究	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	66	NA	NA	17		Morbidity, %	45.5	
Shrikhande 2007	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	11		Morbidity, %	24.1	
de Jong 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	20		Morbidity, %	30	
Dunschede 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	23		Morbidity, %	33	
Seelig 2010	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	14		Morbidity, %	45	
Klein 2012	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	22		Morbidity, %	18	
Crippa 2016	症例対照研究	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	127	116	91.34	127	11	8.661	Morbidity, %	27	NA/非切除との比較
Schiergens 2016	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	19		Morbidity, %	NA	
Tachezy 2016	症例対照研究	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	138	69	50	138	69	50	Morbidity, %	68 vs 48	NA/開腹非切除との比較
Frigerio 2017	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	24		Morbidity, %	NA	
Hackert 2017	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	85		Morbidity, %	45	
Sano 2018	症例集積	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	73		Morbidity, %	NA	

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝癌
対象	膵癌肝転移
介入	外科切除
対照	非手術療法

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
** エビデンスの強さは"強(A)"、"中(B)"、"弱(C)"、"非常に弱(D)"の4段階
*** 重要性はアウトカムの重要性(1～9)

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
OS		-1	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)		
Motality		-1	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)		
Morbidity		-1	-1	-1	-1	-1	0	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	非常に弱(D)		

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	28	肝転移を有する膵癌に対する外科切除（肝切除および膵切除）は、化学療法単独療法と比較して推奨されるか？
P	肝転移を有する浸潤性膵管癌	
I	外科切除	
C	非手術療法	
臨床的文脈	文献検索結果では肝転移を有する膵癌を対象に、手術療法（肝膵外科切除）と非手術療法を直接比較したRCTはなかった。開腹バイパス術、開腹非切除、非切除・化学療法との比較研究（各1編）、その他は症例集積研究（11編）であり、エビデンスの強さは非常に弱い(エビデンスレベル:D)。膵癌肝転移に対する肝膵外科切除はMortality 0-9.1%、Morbidity18-68%と安全性の面では許容される。同時切除よりも異時切除の方がOSが良好な傾向がり、Conversion surgeryではさらに良好な成績が報告されているが、選択バイアスが大きい。以上より、膵癌肝転移に対する肝膵外科切除は一般的に推奨される治療とは言えないものの、適切に選択された症例（Conversion surgery？）では許容される可能性がある。	

O1	OS 5.9-56m。切除時期（同時性、異時性）、時代、補助療法後のConversion surgeryにより治療成績が異なる。
非直接性のまとめ	対象となる非手術療法の内容がバラバラであり比較できない。
バイアスリスクのまとめ	選択バイアスが大きい。
非一貫性その他のまとめ	対象となる非手術療法の内容がバラバラであり比較できない。
コメント	

O2	Mortality 0-9.1% 許容範囲。

O3	Mobidity 18-68% 許容範囲。

【4-9 メタアナリシス】

CQ					
P			I		
C			O		
研究デザイン		文献数		コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		
Forest plot					
	コメント：				
Funnel plot					
	コメント：				
その他の解析				コメント：	
メタリグレッション					
感度分析					

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

肝転移を有する膵癌に対する外科切除（肝切除および膵切除）は、化学療法単独療法と比較して推奨されるか？

2. 推奨草案

肝転移を有する膵癌に対する外科切除（肝切除および膵切除）は推奨されない。

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

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☐ C（弱）　☑ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

5E 膵癌
CQ28
肝転移を有する浸潤性膵管癌に対する外科切除（肝切除および膵切除）は、化学療法単独療法と比較して推奨されるか？

推奨（案）
肝転移を有する浸潤性膵管癌に対する外科切除（肝切除および膵切除）は推奨されない。

［推奨度の強さ：()、エビデンスレベル：C］

解説（案）
〈この CQ の背景〉
一般的に肝転移を有する浸潤性膵管癌の予後は 1 年未満と不良であり、標準治療である化学療法のみでの根治は期待できない[1, 2]。転移性肝癌に対して肝切除を施行した多数例の症例集積研究において、膵癌肝転移の生存期間中央値は Adam らの報告では 20 か月、Sano らの報告では 26 か月であり、比較的良好な成績が報告されている[3, 4]。一方、近年の手術手技や画像診断、周術期管理の進歩により、肝切除および膵切除の安全性は向上していることから、少数の肝転移のみを有する切除可能な症例（Oligometastases）に肝切除および膵切除を行うことが予後向上に寄与するかどうかは重要な臨床課題である。

1. これまでの報告とエビデンス
同時性肝転移を有する浸潤性膵管癌に対して肝膵同時切除を施行した症例集積研究および後ろ向き比較対象研究 7 編の報告では、生存期間中央値は 5.9-14.5 か月、5 年生存率は 0-7%と報告されている(Table1)[5-11]。肝膵同時切除とバイパス術のみを施行した症例を比較した報告のうち、Tachezy らの報告では、欧州 6 施設の多施設共同後ろ向き観察研究を行い、69 例の肝膵同時切除と、腫瘍個数、性別、年齢、ステージでマッチングした開腹バイパス術 69 例の比較で、肝膵同時切除例の生存期間中央値が 14.5 か月であり、バイパス術の 7.5 か月と比較して有意に良好であったと報告している（$p<0.001$）。しかし、他の２編では有意差は認めておらず（非一貫性）、本研究でのマッチング方法が不明瞭であること、そもそも切除群とバイパス群が均質な集団ではない可能性があることから、選択バイアスが否定できない（Table2)[5, 6, 10]。また、診療ガイドラインにおける遠隔転移を有する浸潤性膵管癌に対する標準治療は化学療法であり[12]、現在の標準治療のひとつである FOLFILINOX 療法および Gemcitabine + nab-paclitaxcel 療法の臨床第 III 相試験での生存期間中央値がそれぞれ 11.1 か月、8.5 か月であることを考慮すると[1, 2]、肝転移を有する浸潤性膵管癌に対して肝膵同時切除を推奨する根拠は乏しい。
一方、異時性肝転移に対する肝切除の報告では、生存期間中央値は 7-26 か月と同時切除と比較して良好な成績が報告されているが、各報告における同時性、異時性の割合が不定であること、治療開始から再発までの期間、および生存期間算定の起算日が肝切除の時点であるか不明であることから、異時切除を推奨する根拠は乏しい[3, 4, 13-15]。
近年、膵癌に対する有効な化学療法の開発により、治療効果が得られた症例を対象とした外科切除、いわゆる”Conversion surgery”の報告が散見されている。Crippa らは 127 例の肝転移を有する浸潤性膵管癌を対象に多剤併用化学療法を行い、治療開始から 12 か月（6-20 か月）後に治療効果（腫瘍マーカー減少、腫瘍縮小または消失）がみられた 12 例に開腹手術を試みた。1 例は開腹所見で腹膜播種が診断され非切除となったが残り 11 例に原発巣切除（膵切除）を行い、うち 4 例に肝切除を併施した。7 例は術中超音波で腫瘍が検出されず（Disappearing liver tumor)、肝切除は行われなかった。切除を行った 11 例中 10 例に再発を認めたが、生存期間中央値は 39 か月であり、非切除群 11 か月と比較して有意に良好であったと報告した[16]。また、Frigerio らの報告では、肝転移のみを有する転移性膵

癌 535 例に多剤併用化学療法を行い、10 か月（6-32 か月）後に、肝腫瘍の消失、腫瘍マーカー減少を認めた 24 例に原発巣切除のみを行った結果、全生存期間中央値 56 か月（36-75 か月）、無再発生存期間 27 か月（17-37 か月）であったと報告した[17]。これらの結果は、化学療法奏功例に対する Conversion surgery の有用性を一部示唆するものの、いずれも単施設、少数例の報告であり、単に化学療法の”super-responder”の成績を示しているに過ぎない可能性もあることから、肝転移を有する浸潤性膵管癌に対する Conversion surgery の有用性に関しては、今後の症例集積および新たな知見が必要である（Future research question）。

Table1. 肝転移を有する浸潤性膵管癌に対する肝膵同時切除の治療成績

Author	Study period	N	MST (m)	5y-OS (m)	Morbidity (%)	Mortality (%)
Takada	1981-1995	11	6	0	NA	9.1
Gleinsner	1995-2005	22	5.9	0	45.5	9.1
Shrikhande	2001-2005	11	11.4	NA	24.1	0
Seelig	2004-2007	14	10.6	NA	45	0
Klein	2004-2009	22	7	0	18	0
Tachezy	1994-2014	69	14.5	5.8	68	1.4
Andreou	1993-2015	76	<12	7	50	5

Table2. 肝転移を有する浸潤性膵管癌に対する肝膵同時切除とバイパス術の比較

Author	Study period	N		MST (m)		p
		肝膵切除	バイパス	肝膵切除	バイパス	
Takada	1981-1995	11	22	6	4	NS
Gleinsner	1995-2005	22	66	5.9	5.6	0.45
Tachezy	1994-2014	69	69	14.5	7.5	<0.001

2. 益と害のバランス評価

これまでの報告では、化学療法に加えて外科切除を施行した症例の中で化学療法のみでは得られないような長期生存が得られた症例が報告されている。また、外科切除を施行した場合、術後一定期間化学療法を休薬できること（treatment holiday）や治癒の可能性があることも考えられる。一方、外科切除により生存期間延長が得られる患者群の因子は明らかとなっておらず、外科切除を施行する場合には、手術侵襲および術後合併症のリスクを加味した上で決定すべきである。

3. 患者の価値観・希望

膵癌のような難治がんの標準治療の成績は満足なものでないため、長期生存の可能性が少しでもあるのであれば、外科切除を希望する患者は多いと考える。

4. コスト評価

外科切除を行う場合には、標準治療の化学療法に加えて手術および術後合併症に伴う費用増加が見込まれる。一方、術後に化学療法を一定期間休薬または終了できる可能性もあることから、コストの比較には新たな知見が必要である。

5. 臨床適用性（介入の外的妥当性評価）

外科切除の安全性に関する過去の報告では致死率 0-9.1%、合併症率 18-50%と報告されており（Table1）、概ね許容範囲と考えられる。一方、肝切除および膵切除は複雑な高難度手術であることから、経験の多い専門施設での実施が望ましい。

References

1. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al., FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med, 2011. **364**(19): p. 1817-25.
2. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al., Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med, 2013. **369**(18): p. 1691-703.
3. Adam R, Chiche L, Aloia T, et al., Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. Ann Surg, 2006. **244**(4): p. 524-35.
4. Sano K, Yamamoto M, Mimura T, et al., Outcomes of 1,639 hepatectomies for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases: a multicenter analysis. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2018. **25**(11): p. 465-475.
5. Takada T, Yasuda H, Amano H, et al., Simultaneous hepatic resection with pancreato-duodenectomy for metastatic pancreatic head carcinoma: does it improve survival? Hepatogastroenterology, 1997. **44**(14): p. 567-73.
6. Gleisner AL, Assumpcao L, Cameron JL, et al., Is resection of periampullary or

pancreatic adenocarcinoma with synchronous hepatic metastasis justified? Cancer, 2007. **110**(11): p. 2484-92.
7. Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, et al., Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 118-27.
8. Seelig SK, Burkert B, Chromik AM, et al., Pancreatic resections for advanced M1-pancreatic carcinoma: the value of synchronous metastasectomy. HPB Surg, 2010. **2010**: p. 579672.
9. Klein F, Puhl G, Guckelberger O, et al., The impact of simultaneous liver resection for occult liver metastases of pancreatic adenocarcinoma. Gastroenterol Res Pract, 2012. **2012**: p. 939350.
10. Tachezy M, Gebauer F, Janot M, et al., Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. Surgery, 2016. **160**(1): p. 136-144.
11. Andreou A, Knitter S, Klein F, et al., The role of hepatectomy for synchronous liver metastases from pancreatic adenocarcinoma. Surg Oncol, 2018. **27**(4): p. 688-694.
12. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al., Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2017. **15**(8): p. 1028-1061.
13. de Jong MC, Tsai S, Cameron JL, et al., Safety and efficacy of curative intent surgery for peri-ampullary liver metastasis. J Surg Oncol, 2010. **102**(3): p. 256-63.
14. Schiergens TS, Luning J, Renz BW, et al., Liver Resection for Non-colorectal Non-neuroendocrine Metastases: Where Do We Stand Today Compared to Colorectal Cancer? J Gastrointest Surg, 2016. **20**(6): p. 1163-72.
15. Hackert T, Niesen W, Hinz U, et al., Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. Eur J Surg Oncol, 2017. **43**(2): p. 358-363.
16. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, et al., Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? Eur J Surg Oncol, 2016. **42**(10): p. 1533-9.
17. Frigerio I, Regi P, Giardino A, et al., Downstaging in Stage IV Pancreatic Cancer: A New Population Eligible for Surgery? Ann Surg Oncol, 2017. **24**(8): p. 2397-2403.

【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）
乳癌の治療は手術および化学療法が中心である。乳癌の遠隔転移は治癒困難と考えられることが多いが、肝転移に対する肝切除が行われる場合もある。乳癌の肝転移において、どのような場合に肝切除が有効であるかは不明である。

CQの構成要素	
P（Patients, Problem, Population）	
性別	女性
年齢	指定なし
疾患・病態	isolated liver metastasis
地理的要件	特になし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I（Interventions）: surgery or ablation C（Comparisons, Controls）: conventional medical therapy

O（Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	OS	益	9 点	○
O2	合併症	害	6 点	
O3			点	
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

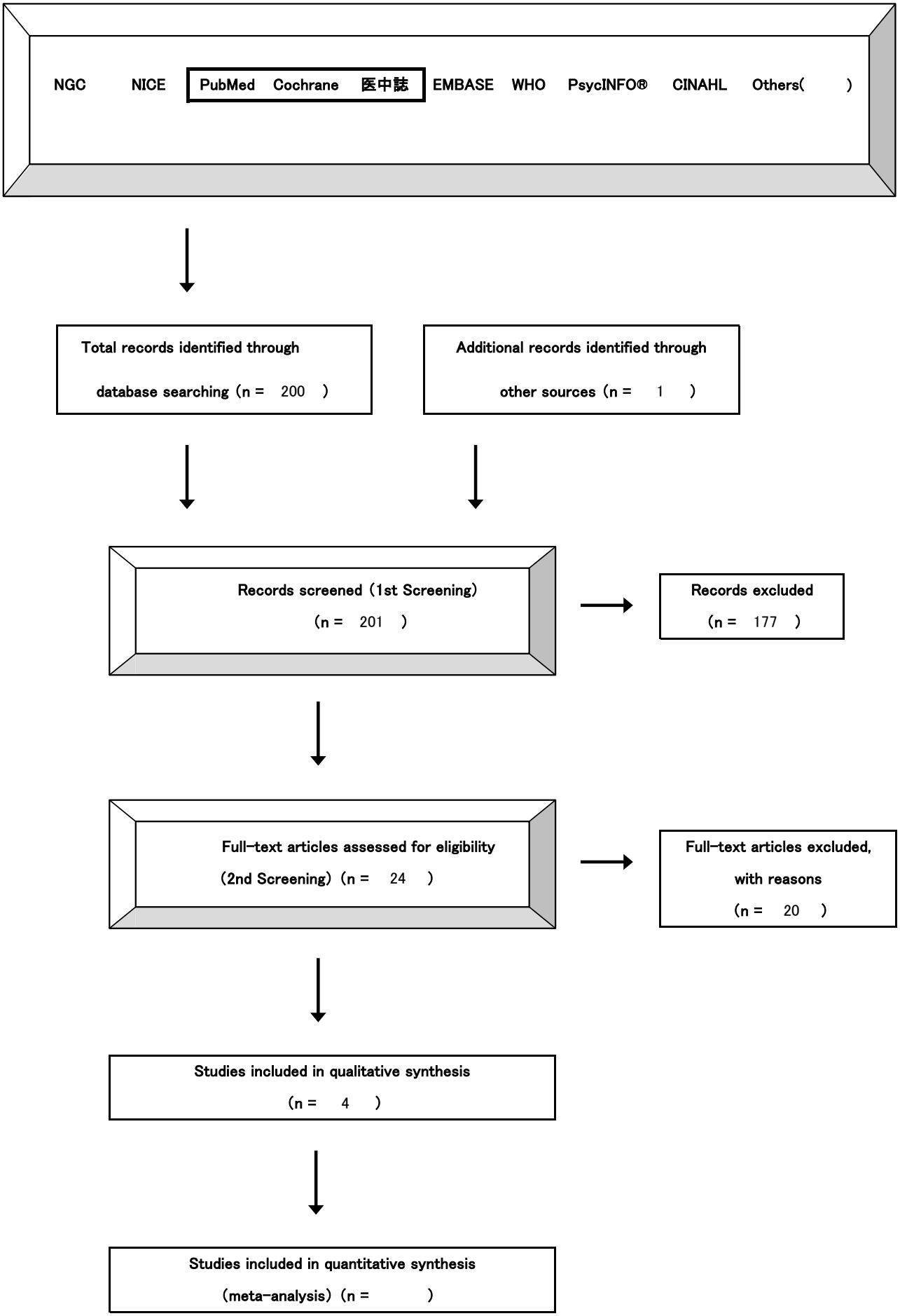
作成したCQ
PICO-CQ: 乳癌の肝転移(P)に対して肝切除(I)は、化学療法のみ（C）と比べ推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	乳癌の肝転移に対して肝切除＋化学療法は、化学療法のみと比べ推奨されるか？
CQ	30
データベース	
日付	2018/10/19
検索者	成田

#	検索式	文献数
PubMed	Breast Neoplasms[mh] AND Liver Neoplasms / secondary[mh] AND (Hepatectomy[mh] OR Liver Neoplasms / surgery) Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2018/07/31; Humans; English; Japanese	135
Cochrane	#1 (″Breast cancer″)[ti,ab,kw] #2 (″liver metastasis″ or ″liver metastases″)[ti,ab,kw] #3 #1and #2 #4 (hepatectomy or ″liver resection″)[ti,ab,kw] #5 #3 and #4	3
医中誌	(乳房腫瘍/TH and (肝臓腫瘍/TH and (SH=転移性))) and (肝切除/TH or 肝切除/AL) and (DT=1996:2018 and PT=会議録除く and CK=ヒト)	62

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Ruiz A (Eur J Cancer 2018)	case-match	BCLMs	hepatectomy (n=49)	systemic (n=49)	OS (3-, 5-year): 81%, 69% vs 33%, 24%		Oligometastasis, OS: 82m vs 31m。19例(14%)に肝臓の合併症があり、intevension治療はなし。合併症全体で28例(20%)
Abbas H (Int j surg, 2017)	retro	BCLMs	hepatectomy (n=23), RFA (n=11)	chemo (n=27)	OS (3-, 5-year)surgery 95, 56%, RFA100, 100%, chemo 51, 25%		OS: surgery 49m, RFA 37m, chemo 20m, extrahepatic disease (HR = 14.21; p = 0.044) and R0 resection (HR = 0.068; p = 0.023) as prognostic factors. 術死なし、合併症は肝切除で4例(17%)、RFAはO.
Sadot E (Ann Surg 2016)	case-control	BCLMs	surgery/ablation (n=69)	medical (n=98)	OS: 50 vs 45 m,		5-year OS: 38% vs 39%。術死0、切除の51例でgrade 3以上の合併症5例(10%)、ablationは18例で1例(6%)
Mariani P (Eur J Surg Oncol 2013)	case-control	BCLMs	hepatectomy (n=51)	medical (n=51)	3生 80.7vs50.89 m (p<0.0001)		Multivariate analysis : surgery and the absence of bone metastasesが better prognosis.術死0、合併症51例中10例(20%)。肺塞栓2, 肝不全4、感染4。
Zegarac M (J BUON 2017)	case series		hepatectomy (n=32)	none			合併症記載なし
Kobryn E (Ann Agric Environ Med 2016)	case series		hepatectomy (n=11)	none			OS (3 years): 36.4%。合併症なし。術後在院13.27日
Ruiz A (Ann Surg Oncol 2017)	case series		hepatectomy (n=139)	none	OS: 56m		OS (3 and 5 year): 58 and 47%, DFS: 33m。28例(20%)に合併症、19例(14%)に肝臓の合併症でそのうち6人にドレナージ。3人(2%)が60日以内に死亡
Margonis GA (HPB (Oxford) 2016)	case series		hepatectomy (n=131)	none	OS: 53.4m		OS (3 year): 75.2%。90日死亡なし。29例(22.8%)に合併症。17例がmajor complication
Ye T (Hepatogastroenterology 2015)	case series		hepatectomy (n=28)	none			OS (5 and 10 year): 53% and 23%
Vertriest C (Dig Surg 2015)	case series		hepatectomy (n=27)	none			OS (5 years): 78%, DFS (5 years): 36%。

Bacalbasa N (Anticancer Res 2014)	case series		hepatectomy (n=43)	none	OS: 32.2 m		OS (3- and 5-year): 74.42%, 58.14%。Mortality 0で、合併症7例（16.27%） 胆汁瘻3, 腹腔内膿瘍2, 尿路感染1, 創感染1.
Ehrl D (Hepatogastroenterology 2013)	case series		hepatectomy (n=30)	none			OS (3-, 5-year): 31.0% and 20.7%.morbidity 13%, mortality 3.3%
Abbott DE (Surgery 2012)	case series		hepatectomy (n=86)	none	OS: 57m		DFS: 14m, mortality 0。18例(21%)に合併症。3例が侵襲的な治療（経皮ドレナージ、ERCP, 胸腔ドレーン）
Hoffmann K (Ann Surg Oncol 2010)	case series		hepatectomy (n=41)	none	OS: 58m		5-year OS: 48%, DFS: 34m, 5-year DFS: 31%。30日死亡なし。21%に合併症(grade 1 44%, grade 2 22%, grade 3 44%)
Thelen A (J Surg Oncol 2008)	case series		hepatectomy (n=39)	none			3-, and 5-year OS: 50%, and 42%。術死なし、5例(13%)に合併症。
Adam R (Ann Surg 2006)	case series		hepatectomy (n=85)	none	OS: 32 m		5-year OS: 37%. 60日以内の死亡なし。19例（22% ）の合併症。2例（2%）が感染した液体貯留でintervention
Yoshimoto M (Breast cancer res treat 2000)	case series		hepatectomy (n=25)		OS: 34.3m		OS (2- and 5-year): 71% and 27%。Severe complicationなし。
Yoo TG (Breast 2017)	review						30日死亡は918例中6例（0.7%）。合併症は852人中174人(20%)。
Charalampoudis P (Future Oncol 2015)	review				OS: 41m		
Chua TC (Eur J Cancer 2011)	review		hepatectomy (n=553)		OS: 40m		5-year survival: 40%。術死0、合併症21%

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	乳癌肝転移
介入	surgery or ablation
対照	conventional medical therapy

＊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	5y-OS

個別研究		バイアスリスク*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	乳癌肝転移
介入	surgery or ablation
対照	conventional medical therapy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	5y-OS

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	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	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
Ruiz A (Eur J Cancer 2018)	コホート研究	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	49	12	24	49	34	69			
Abbas H (Int j surg, 2017)	コホート研究	-2	0	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	27	7	25	34	24	71			
Sadot E (Ann Surg 2016)	コホート研究	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	98	38	39	69	26	38			
Mariani P (Eur J Surg	コホート研究	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	51			51					

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	乳癌肝転移
介入	surgery or ablation
対照	conventional medical therapy

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	合併症

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	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	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
Ruiz A (Eur J Cancer 2018)	コホート研究	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2				139	19	14			
Abbas H (Int j surg, 2017)	コホート研究	0	0	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-2	-1	-2				23	4	17			
Sadot E (Ann Surg 2016)	コホート研究	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2				51	5	10			
Mariani P (Eur J Surg	コホート研究	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2				51	10	20			
Ruiz A (Ann Surg Oncol	症例集積	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2				139	28	20			
Margonis GA (HPB	症例集積	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2				131	29	23			
Bacalbasa N	症例集積	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2				43	7	16			
Abbott DE (Surgery	症例集積	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2				86	18	21			
Thelen A (J Surg Oncol	症例集積	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2				39	5	13			
Adam R (Ann Surg	症例集積	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-2	0	-2				85	19	22			

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	乳癌肝転移
介入	surgery or ablation
対照	conventional medical therapy

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
5y-OS	3																	9	
合併症	10																	6	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ	30	乳癌の肝転移(P)に対して肝切除(I)は、化学療法のみ（C）と比べ推奨されるか？
P	乳癌肝転移	
I	肝切除	
C	化学療法	
臨床的文脈		

O1	
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	

O2	合併症

O3	

【4-9 メタアナリシス】

CQ	乳癌の肝転移に対して肝切除は、化学療法のみと比べ推奨されるか？				
P			I		
C			O		
研究デザイン	コホート	文献数	3	コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		

Forest plot

コメント：

Funnel plot

コメント：

その他の解析			コメント：
メタリグレッション			
感度分析			

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

乳癌の肝転移に対して肝切除は、化学療法のみと比べ推奨されるか？

2. 推奨草案

乳癌の肝転移は肝臓に限局することは少なく、肝切除は限られた場合にのみ推奨される。

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

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

5F　乳癌 Q30 乳癌の肝転移に対して、肝切除は化学療法のみと比べ推奨されるか？
推奨：乳癌の肝転移は肝臓に限局することは少なく、肝切除は限られた場合にのみ推奨される （推奨の強さ：●、エビデンスの強さ：C）

解説

＜このCQに関する背景＞

乳癌の治療は手術および化学療法が中心である。乳癌の遠隔転移は治癒困難と考えられることが多いが、肝転移に対する肝切除が行われる場合もある。乳癌の肝転移において、どのような場合に肝切除が有効であるかは不明である。

1）これまでの報告とエビデンスの強さ

（1）　検索：本CQに関してスクリーニングにより201件の報告が同定され、ランダム化比較試験なし、コホート4件、症例集積12件を採用した。

（2）　評価：コホート4件のうち、5年生存率の記載のあった3件の統合解析が可能であった。エビデンスレベルは（C）とした。

（3）　統合：RCTは抽出できず、コホート4件の内容と統合解析の結果は次のとおりである。4件のうち3件が肝切除＋化学療法は化学療法単独と比較し、生存期間の延長に寄与するとの結果であった[1-3]。1件は生存期間が同等との結果であった[4]。統合解析可能な3件のメタ解析では、肝切除が生存期間の延長に寄与するとの結果であった。ただし、生存期間延長に寄与するとした報

告では、R0切除、肝外転移がないこと、Oligometastasisであることなどの限られた条件での結果であった。

合併症に関しては4件のコホートと6件の症例集積があり、肝切除による合併症は10～23%であった[1-10]。評価法が一定ではなく、また対照群との比較はできないため、合併症の評価は困難であった。

2）益と害のバランス

限られた条件の中では、肝切除により5年生存率が延長しており、患者が有益と考える効果がまさっている。肝切除に伴う合併症や手術死亡の報告もあり[5,6]、術前肝機能や肝切除術式による安全性の評価が必要である。

3）患者の希望

予後延長に寄与する治療であれば、肝切除を希望する患者が多いと考えられる。

4）医療経済効果

この治療は日本では保険適応であり、適応患者全例に施行しても社会的なコストは軽微である。ただし、高度な肝切除については専門施設での治療が望まれる。

5) 臨床適用性（介入の外的妥当性評価）

乳癌の肝転移を対象として検討したことから、本検討の外的妥当性は保たれているものと判断する。

6）推奨度決定会議で議論された内容

●●

1) Ruiz A, van Hillegersberg R, Siesling S, Castro-Benitez C, Sebagh M, Wicherts DA, de Ligt KM, Goense L, Giacchetti S, Castaing D, Morère J, Adam R. Surgical resection versus systemic therapy for breast cancer liver metastases: Results of a European case matched comparison. Eur J Cancer. 2018;95:1-10. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.024.
2) Abbas H, Erridge S, Sodergren MH, Papoulas M, Nawaz A, Menon K, Heaton ND, Prachalias AA, Srinivasan P. Breast cancer liver metastases in a UK tertiary centre: Outcomes following referral to tumour board meeting. Int J Surg. 2017;44:152-159. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.06.049.
3) Mariani P, Servois V, De Rycke Y, Bennett SP, Feron JG, Almubarak MM, Reyal F, Baranger B, Pierga JY, Salmon RJ. Liver metastases from breast cancer: Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients. Eur J Surg Oncol. 2013;39:1377-83. doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.021.
4) Sadot E, Lee SY, Sofocleous CT, Solomon SB, Gönen M, Kingham TP, Allen PJ, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Hudis CA, D'Angelica MI. Hepatic Resection or Ablation for Isolated Breast Cancer Liver Metastasis: A Case-control Study With Comparison to

Medically Treated Patients. Ann Surg. 2016 Jul;264(1):147-154. doi: 10.1097/SLA.0000000000001371.
5) Margonis GA, Buettner S, Sasaki K, Kim Y, Ratti F, Russolillo N, Ferrero A, Berger N, Gamblin TC, Poultsides G, Tran T, Postlewait LM, Maithel S, Michaels AD, Bauer TW, Marques H, Barroso E, Aldrighetti L, Pawlik TM. The role of liver-directed surgery in patients with hepatic metastasis from primary breast cancer: a multi-institutional analysis. HPB (Oxford). 2016;18:700-5. doi: 10.1016/j.hpb.2016.05.014.
6) Ehrl D, Rothaug K, Hempel D, Rau HG. Importance of liver resection in case of hepatic breast cancer metastases. Hepatogastroenterology. 2013;60:2026-33. PMID: 24719945
7) Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, Delvart V, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? Ann Surg. 2006;244:897-907. doi: 10.1097/01.sla.0000246847.02058.1b.
8) Thelen A, Benckert C, Jonas S, Lopez-Hänninen E, Sehouli J, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P. Liver resection for metastases from breast cancer. J Surg Oncol. 2008;97:25-9. doi: 10.1002/jso.20911.
9) Abbott DE, Brouquet A, Mittendorf EA, Andreou A, Meric-Bernstam F, Valero V, Green MC, Kuerer HM, Curley SA, Abdalla EK, Hunt KK, Vauthey JN. Resection of liver metastases from breast cancer: estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. Surgery. 2012;151:710-6. doi: 10.1016/j.surg.2011.12.017.
10) Bacalbasa N, Dima SO, Purtan-Purnichescu R, Herlea V, Popescu I. Role of surgical treatment in breast cancer liver metastases: a single center experience. Anticancer Res. 2014;34:5563-8.

【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）
胃癌肝転移に対し肝切除術を行うことで生存率の延長に寄与する可能性を示唆する報告が散見される。肝切除術は侵襲が大きいこともあり、代替できる局所治療法の有効性を検討する。

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	胃癌肝転移
地理的要件	特になし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I: hepatectomy, C: chemotherapy, best supportive care

O（Outcomes）のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	OS	益	9 点	○
O2	DFS	益	8 点	○
O3	合併症	害	6 点	○
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

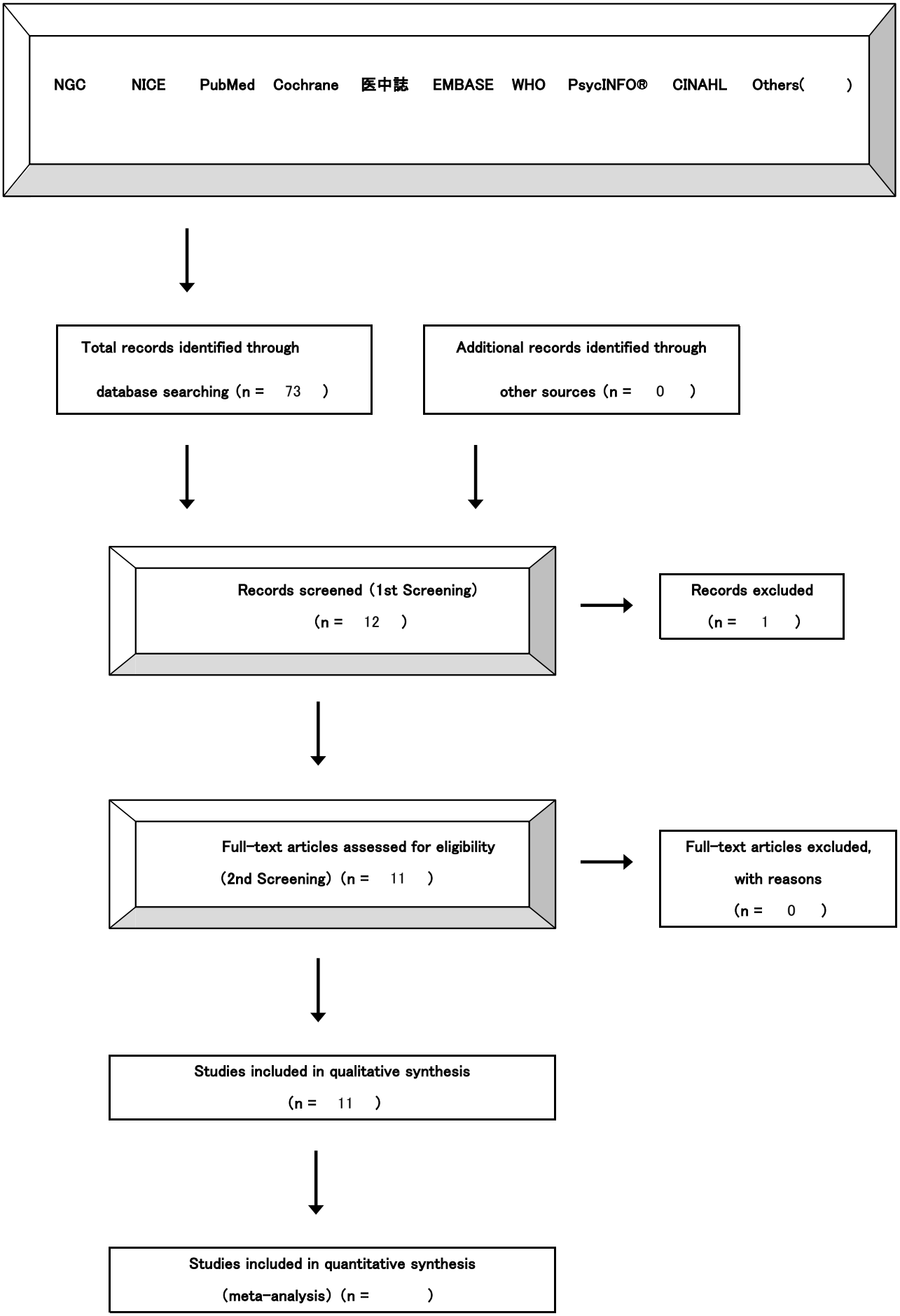
作成したCQ
胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、化学療法単独に比し、推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、化学療法単独に比し、推奨されるか？
CQ	CQ33
データベース	PubMed
日付	2018/10/30
検索者	成田

#	検索式	文献数
	(Stomach Neoplasms[majr] AND Liver Neoplasms/secondary[mh]) AND Hepatectomy[mh] AND ((Drug Therapy[mh] OR Drug Therapy[sh]) OR "Antineoplastic Agents/therapeutic use"[mh]) Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2918/07/31; Humans; English; Japanese	73

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Grimes N,et al.(Surg Oncol 2014)	MA	胃癌肝転移	肝切除＋化	化学療法	17文献, n=438。Better	×	solitalyでmetachronousなら肝切のadvantage。
Kerkar SP,et al.(HPB (Oxford) 2010)	MA	胃癌肝転移	肝切除＋化	化学療法	19文献、n=436。5y-OS:26.5%。	×	liver resection with systemic therapyの有用性
Tiberio GA, et al.(World J Gastroenterol 2015)	Review	胃癌肝転移	肝切除＋化	化学療法	肝転移のみであればgood candidate。	×	
Fukami Y,et al.(Int J Surg 2017)	症例集積	胃癌肝転移	肝切除＋化	-	肝切除(n=14)後にFEM(5-	○	HAICの有用性。DFSのデータなし。
Shirasu H,Gastric Cancer 2018)	OS	胃癌肝転移	肝切除±化	化学療法	multiple LMのみ。肝切群(n=9), 非	×	肝切除群はn=3/14のみS-1による補助化学療法施行。純粋に肝切除+
Tiberio GA,et al.(Eur J Surg Oncol 2016)	症例集積	胃癌肝転移	-	-	n=105。1y-OS:58.2, 3y-	×	肝切除を行ったものから予後因子を出しているのでMAに使えない。多
Tiberio GA, et al.(Ann Surg Oncol 2015)	OS	胃癌肝転移	肝切除+化学	palliative surgery	同時性単発胃癌。n=44:palliati	×	補助化学療法が予後に寄与。palliative surgery(切除なし)、
Qiu JL, et al.(Eur J Surg Oncol 2013)	症例集積	胃癌肝転移	肝切除+化学	肝切除のみ	同時性肝転移(胃切除＋肝切除):	○	単発同時性肝転移、術後補助化学療法が有効。
Vigano L, et al.(Hepatogastroenterology 2012)	OS	胃癌肝転移	術前化学療	-	同時性(n=9), 多発mets(n=5),	×	単発は予後良好。Neo Adj. chemoでPDでなければ手術のgood
Ikeguchi M,et al.(Am Surg 2011)	症例集積	胃癌肝転移	肝切除+化学	化学療法のみ	異時性肝転移(n=18)。肝転移出現	○	S-1の有用性。
Sakamoto Y, et al.(J Surg Oncol 2007)	OS	胃癌肝転移	肝切除±化	-	LMGC(n=37)。両葉転移、4cm以	×	化学療法をポイントにしていない。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Grimes N,et al.(Surg Oncol 2014), Kerkar SP,et al.(HPB (Oxford) 2010), Tiberio GA, et al.(World J Gastroenterol 2015), Fukami Y,et al.(Int J Surg 2017), Shirasu H,Gastric Cancer 2018), Tiberio GA,et al.(Eur J Surg Oncol 2016), Tiberio GA, et al.(Ann Surg Oncol 2015), Qiu JL, et al.(Eur J Surg Oncol 2013), Vigano L, et al.(Hepatogastroenterology 2013), Ikeguchi M,et al.(Am Surg 2011), Sakamoto Y, et al.(J Surg Oncol 2007)	
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	胃癌肝転移
介入	肝切除+化学療法
対照	化学療法単独

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	OS

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	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	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
Fukami Y,et al.(Int J	症例集積	-2	0	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	14	6	43%	-	-	-	-	-	-
Qiu JL, et al.(Eur J	症例集積	-2	0	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	25	7	29.4%	-	-	-	-	-	-
Sakamoto Y, et al.(J	症例集積	-2	0	0	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	37	4	11%	-	-	-	-	-	-

コメント(該当するセルに記入)

肝切除の後に補助療法																									
同時性肝転移のみ																									
nが少ない(n=3)																									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	胃癌肝転移
介入	肝切除+化学療法
対照	化学療法単独

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム		DFS																									
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	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
Qiu JL, et al.(Eur J	症例集積	-2	0	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	11.1	–	–	–	–	–	–	–	–

コメント(該当するセルに記入)

同時性肝転移のみ																									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	胃癌肝転移
介入	肝切除+化学療法
対照	化学療法単独

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	合併症

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	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	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
Fukami Y,et al.(Int J	症例集積	-2	0	0	0	-2	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-1	3	14	21%	-	-	-	-	-	-

コメント(該当するセルに記入)

肝切除の後に補助療法	3/14(21%)に合併症・肝																									

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	胃癌肝転移
介入	肝切除+化学療法
対照	化学療法単独

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
OS	症例集	-2	0	0	-1	-1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	非常に弱(D)	9	
DFS	症例集	-2	0	0	-1	-1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	非常に弱(D)	8	
合併症	症例集	-2	0	0	-1	-1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	非常に弱(D)	6	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ		胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、化学療法単独に比し、推奨されるか？
P	胃癌肝転移	
I	hepatectomy	
C	chemotherapy, best supportive care	
臨床的文脈	胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、症例を選択することにより予後の改善に寄与する可能性がある。	

O1	
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	腫瘍径、腫瘍個数、腫瘍位置など患者背景による術式選択が行われておりバイアスリスクは存在すると思われる。
非一貫性その他のまとめ	
コメント	

O2	

O3	

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、化学療法単独に比し、推奨されるか？

2. 推奨草案

胃癌肝転移に対する手術以外の局所療法は、症例を選択することにより予後の改善に寄与する可能性がある。

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

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【5-2　推奨の強さの決定投票用紙】

CQ	胃癌肝転移に対して手術以外の局所療法は推奨されるか？
推薦文	胃癌肝転移に対する手術以外の局所療法は、症例を選択することにより予後の改善に寄与する可能性がある。
推奨 （いずれかを選択）	☐　行うことを強く推奨する
	☑　行うことを弱く推奨する（提案する）
	☐　行わないことを弱く推奨する（提案する）
	☐　行わないことを強く推奨する

胃癌肝転移

Q1. 胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、化学療法単独に比し、推奨されるか？

胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、症例を選択することにより予後の改善に寄与する可能性がある。(レベル C)

解説

＜この CQ に関する背景＞

胃癌肝転移は腹膜播種やリンパ節転移など他の非治癒因子を伴っていることが多いため、予後は極めて不良である。胃癌肝転移に対する治療の原則は化学療法であるが、単発例や少数個の比較的小さな転移に対する肝切除後の長期生存の報告も認められる。一方、肝切除術は侵襲が大きいこともあり、代替できる局所治療法の有効性を検討する。

1) エビデンスの強さ

(1) 検索:

文献検索の結果、肝切除+化学療法と化学療法単独を直接比較した前向き試験および後ろ向き試験に関しても認めない。

(2) 評価: 比較的少数の肝切除例についての後方視的な報告によるエビデンスしか存在せずエビデンスレベル C とした。

(3) 統合:

少数例の背景因子にばらつきが強くメタアナリシスは行えなかった。

肝切除+化学療法と化学療法単独を直接比較した前向き試験はない。また後ろ向き試験に関しても認めないが、肝切除後に補助療法の有用性に関する論文が散見され、Fukami Y ら(3)は、FEM(5-FU+Epirubicin+mitomicin-C)による hepatic artery infusion chemotherapy(HAIC)を行い完遂率 79%、再発率 57%、5 年

生存率 43%としている。同様に Qin JL ら(4)は同時性肝転移に対し胃切除＋肝切除を行い、補助化学療法(DCF or ECF)施行の有無が予後因子となるとし、5 年生存率 29%であったと報告している。他にも肝切除+化学療法と化学療法単独を直接比較した報告は認めないものの胃癌肝転移に対する予後良好因子として肝切除後の補助療法の有用性を示した論文が散見された(5-7)。一方、肝転移が同時性か異時性か、また単発性か多発性か、肝両葉か片葉かによっても予後は異なるとする報告があり、17 文献の MA(1)、19 文献の MA(2)では、単発、多発であっても片葉、異時性肝転移であれば予後良好であるとし、Shirasu H ら(6)は片葉肝転移において化学療法と肝切除の併用で予後が期待できるとしている。また Tiberio GA ら(8)は同時性転移において補助化学療法(5-FU or taxane)が予後に寄与するとしている。

このように胃癌肝転移において肝切除+補助化学慮法が有用である可能性がある一方で、単発、多発であっても片葉転移、肝転移のサイズ(4cm 以下)さらに原発巣である胃癌の最終病理診断(T2 以下、脈管侵襲およびリンパ管侵襲なし)が肝切除後の予後に寄与するとしている報告が散見される(1, 3, 7, 8)。

合併症に関しては肝切除に関して腹腔内膿瘍や胆汁漏などの報告(3)があるものの、肝切除+補助療法に関する報告は認めなかった。

比較的少数の肝切除例についての後方視的な報告によるエビデンスしか存在しないが、慎重に適応を選べば原発巣の根治的な切除に加えて、肝切除に補助療法を加えることによって長期生存が得られる可能性があることが示唆される。

2) 益と害のバランス:

患者の利益として通常化学療法単独では根治が困難な胃癌肝転移が手術療法を加えることで生存率の上昇が望めれば患者の利益となり得る。一方、手術による合併症、術後 QOL の悪化が生じる可能性はある。

3) 患者の希望:

手術療法で根治が望めるのであれば患者は希望することが予想される。

4) 医療経済・臨床適用性:

胃癌肝転移に対する術式は日本では保険適応内であり、保険診療点数は腹腔鏡下肝部分切除 59,680 点、開腹肝部分切除 39,040 点である（平成 30 年度診療報酬）。

参考文献

1. Grimes N, Devlin J, Dunne DF, Poston G, Fenwick S, Malik H. The role of hepatectomy in the management of metastatic gastric adenocarcinoma: a systematic review. Surgical oncology. 2014;23(4):177-85.
2. Kerkar SP, Kemp CD, Avital I. Liver resections in metastatic gastric cancer. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2010;12(9):589-96.
3. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Takayama Y, Takahashi T, Uji M, et al. Adjuvant hepatic artery infusion chemotherapy after hemihepatectomy for gastric cancer liver metastases. International journal of surgery (London, England). 2017;46:79-84.
4. Qiu JL, Deng MG, Li W, Zou RH, Li BK, Zheng Y, et al. Hepatic resection for synchronous hepatic metastasis from gastric cancer. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2013;39(7):694-700.
5. Tiberio GA, Roviello F, Donini A, de Manzoni G. Hepatic metastases from gastric cancer: A surgical perspective. World journal of gastroenterology. 2015;21(41):11489-92.
6. Shirasu H, Tsushima T, Kawahira M, Kawai S, Kawakami T, Kito Y, et al. Role of hepatectomy in gastric cancer with multiple liver-limited metastases. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2018;21(2):338-44.
7. Tiberio GA, Ministrini S, Gardini A, Marrelli D, Marchet A, Cipollari C, et al. Factors influencing survival after hepatectomy for metastases from gastric cancer. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2016;42(8):1229-35.
8. Tiberio GA, Baiocchi GL, Morgagni P, Marrelli D, Marchet A, Cipollari C, et al. Gastric cancer and synchronous hepatic metastases: is it possible to recognize candidates to R0 resection? Annals of surgical oncology. 2015;22(2):589-96.

【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）
胃癌肝転移に対し肝切除術を行うことで生存率の延長に寄与する可能性を示唆する報告が散見される。肝切除術は侵襲が大きいこともあり、代替できる局所治療法の有効性を検討する。

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	胃癌肝転移
地理的要件	特になし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I:ラジオ波焼灼療法(RFA), マイクロ波凝固療法(MCT)＋化学療法 / C:肝切除 and/or 化学療法

O（Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	OS	益	9 点	○
O2	DFS	益	8 点	○
O3	合併症	害	6 点	○
O4			点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

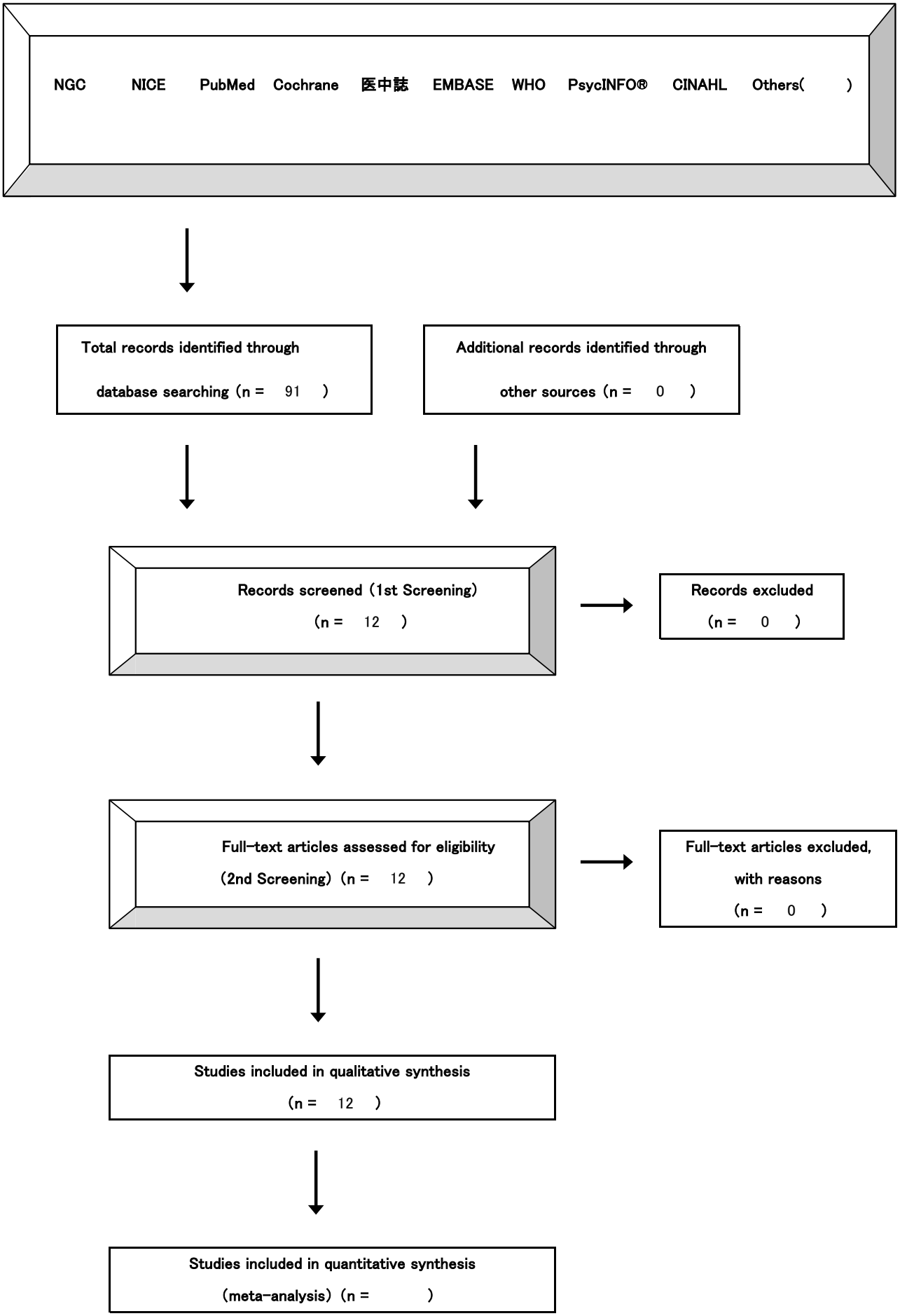
作成したCQ
胃癌肝転移に対して手術以外の局所療法は推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	胃癌肝転移に対して手術以外の局所療法は推奨されるか？
CQ	CQ34
データベース	PubMed
日付	2018/10/30
検索者	成田

#	検索式	文献数
	(Stomach Neoplasms[majr] AND Liver Neoplasms/secondary[majr]) AND (″radiofrequency ablation″[tiab] OR ″microwave coagulation therapy″[tiab] OR Chemoembolization, Therapeutic[mh] OR ″Hepatic Arterial Infusion″[tiab]) Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2918/07/31; Humans; English; Japanese	91

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Martella L, et al.(Medicine 2015)	MA	synchronous+metachronous GCLM	–	–	n=1010。生存率はaggressive	×	11文献の唯一のMA。
Li J,et al.(Oncotarget 2017)	PS	synchronous+metachronous GCLM	RFA or TACE	肝切除	n=119(肝切群46 vs RFAorTAC	○	R0が得られるなら肝切除が最もoptimal local treatment。
Lee JW,et al.(BMC Cancer 2017)	OS	synchronous+metachronous GCLM	RFA	肝切除	RFA(n=11) vs 肝切(n=7)。肝切	○	
Seki H,et al.(Acta Radiol 2015)	OS	metachronous GCLM	–	–	TS-1+CDDP failure後の	×	
Liu SF, et al.(Chin Med J 2015)	OS	synchronous GCLM	胃切+TACE+chemo	Chemo	胃切+TACE+chemo(n=32)	×	
Guner A,et al.(Gastric Cancer 2016)	OS	synchronous+metachronous GCLM	RFA	肝切除	肝切(n=68) vs RFA(n=30)	○	chemoだけが選択肢ではない。個々の症例に応じてLiver-directed
Lee CW, et al.(J Vasc Interv Radiol 2015)	OS	metachronous GCLM	RFA	–	RFA(n=19)。median OS:20.3M,		
Hwang JE, et al.(Clin Exp Metastasis 2014)	OS	metachronous GCLM	RFA(+chemo)	–	n=44(うちn=40が+chemo)。		
Chen J, et al.(Eur J Surg Oncol 2013)	OS	synchronous+metachronous GCLM	RFA	–	n=21。OS:14M。1y-OS:70%,		RFAの姑息的治療としての有用性
Vogl TJ,et al.(Eur J Radiol 2013)	OS	metachronous GCLM	TACE	–	n=56。プロトコール→mitomycin		Repetive TACEの有用性
Florcken A, et al.(Tumori 2011)	OS	metachronous GCLM	TACE	–	n=7。TACEのプロトコール→5-		TACEは高齢者であっても安全に行える。新たなoptionとして提言。
Ojima H, et al.(World J Surg Oncol 2007)	OS	synchronous GCLM	HAI	non-HAI	HAI(5-FU)。n=18(HAI) vs		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Martella L, et al.(Medicine 2015),Li J,et al.(Oncotarget 2017),Lee JW,et al.(BMC Cancer 2017),Seki H,et al.(Acta Radiol 2015),Liu SF, et al.(Chin Med J 2015),Guner A,et al.(Gastric Cancer 2016),Lee CW, et al.(J Vasc Interv Radiol 2015),Hwang JE, et al.(Clin Exp Metastasis 2014),Chen J, et al.(Eur J Surg Oncol 2013),Vogl TJ,et al.(Eur J Radiol 2013),Florcken A, et al.(Tumori 2011),Ojima H, et al.(World J Surg Oncol 2007)	
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	胃癌肝転移
介入	ラジオ波焼灼療法(RFA), マイクロ波凝固療法(MCT)＋化学療法
対照	肝切除 and/or 化学療法

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	OS

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	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	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
Li J,et al.(Oncotar	準RCT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−	−	24.4%	−	−	12.2%		0.021	
Lee JW,et al.(BMC	コホート研究	−2	−2	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	−2	0	0	0	−2	−	−	67.5M	−	−	51.1M		0.671	
Guner A,et al.(Gastric	コホート研究	−2	−1	0	0	0	0	−2	0	0	0	0	−2	0	0	0	−2	−	−	30%	−	−	34.4%		0.844	

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	胃癌肝転移
介入	ラジオ波焼灼療法(RFA), マイクロ波凝固療法(MCT)＋化学療法
対照	肝切除 and/or 化学療法

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	DFS																										
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	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
Lee JW,et al.(BMC	コホート研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2			74.1M			26.9M		0.076	
Guner A,et al.(Gastric	コホート研究	-2	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2			26.0%			32.8%		0.519	

コメント(該当するセルに記入)

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	胃癌肝転移
介入	ラジオ波焼灼療法(RFA), マイクロ波凝固療法(MCT)＋化学療法
対照	肝切除 and/or 化学療法

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	合併症

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	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
Lee JW,et al.(BMC	コホート研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	7	2	28.6%	11	0	0%		0.06	
Guner A,et al.(Gastric	コホート研究	-2	-1	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	68	19	28%	30	7	23%		0.634	

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝癌ガイドライン
対象	胃癌肝転移
介入	ラジオ波焼灼療法(RFA), マイクロ波凝固療法(MCT)＋化学療法
対照	肝切除 and/or 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

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
OS	コホー	-2	0	0	-1	-1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	非常に弱(D)	9	
DFS	コホー	-2	0	0	-1	-1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	非常に弱(D)	8	
合併症	コホー	-2	0	0	-1	-1	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	非常に弱(D)	6	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ		胃癌肝転移に対して手術以外の局所療法は推奨されるか？
P	胃癌肝転移	
I	ラジオ波焼灼療法(RFA), マイクロ波凝固療法(MCT)＋化学療法	
C	肝切除 and/or 化学療法	
臨床的文脈	胃癌肝転移に対する手術以外の局所療法は、症例を選択することにより予後の改善に寄与する可能性がある。	

O1	
非直接性のまとめ	
バイアスリスクのまとめ	腫瘍径、腫瘍個数、腫瘍位置など患者背景による術式選択が行われておりバイアスリスクは存在すると思われる。
非一貫性その他のまとめ	
コメント	

O2	

O3	

【4-9 メタアナリシス】

CQ					
P			I		
C			O		
研究デザイン		文献数		コード	
モデル		方法			
効果指標		統合値	（　　－　　）P=		
Forest plot					
	コメント：				
Funnel plot					
	コメント：				
その他の解析				コメント：	
メタリグレッション					
感度分析					

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、化学療法単独に比し、推奨されるか？

2. 推奨草案

胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、症例を選択することにより予後の改善に寄与する可能性がある。

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

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【5-2　推奨の強さの決定投票用紙】

CQ	胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、化学療法単独に比し、推奨されるか？
推薦文	胃癌肝転移に対する肝切除＋化学療法は、症例を選択することにより予後の改善に寄与する可能性がある。
推奨 **（いずれかを選択）**	☐　行うことを強く推奨する
	☐　行うことを弱く推奨する（提案する）
	☑　行わないことを弱く推奨する（提案する）
	☐　行わないことを強く推奨する

胃癌肝転移

Q2. 胃癌肝転移に対して手術以外の局所療法は推奨されるか？

胃癌肝転移に対する手術以外の局所療法は、症例を選択することにより予後の改善に寄与する可能性がある。(レベル C)

解説

＜この CQ に関する背景＞

胃癌肝転移は腹膜播種やリンパ節転移など他の非治癒因子を伴っていることが多いため、予後は極めて不良である。胃癌肝転移に対する治療の原則は化学療法であるが、単発例や少数個の比較的小さな転移に対する肝切除後の長期生存の報告も認められる。一方、肝切除術は侵襲が大きいこともあり、代替できる局所治療法の有効性を検討する。

1) エビデンスの強さ

(1) 検索:

文献検索の結果、肝切除群と局所療法群(RFA、TACE)の直接比較論文は 1 本の PS と 2 本の OS しかない。

(2) 評価: 比較的少数の肝切除例についての後方視的な報告によるエビデンスしか存在せずエビデンスレベル C とした。

(3) 統合:

少数例の背景因子にばらつきが強くメタアナリシスは行えなかった。

胃癌肝転移に対する手術以外の局所療法はラジオ波焼灼療法(radiofrequency ablation; RFA)、マイクロ波凝固療法(microwave coagulation therapy; MCT)、肝動脈化学塞栓術(transcatheter arterial chemoembolization: TACE)が挙げられる。Li J ら(1)は propensity score matched で肝切除群(n=41)、RFA or TACE(n=41)において、5 年生存率がそれぞれ 24.4%と 12.2%(p=0.02)で有意に肝切除群が良好であったとし、R0 が得られるなら肝切除が最も optimal local treatment であるが、多

発性であれば TACE は RFA と同等の予後であり、cost では RFA より有利であると報告している。Guner A ら(2)は OS に差はないものの肝転移のサイズが 3cm 未満の症例に対しては有効であり、症例を選択すれば化学療法のみが選択肢ではないとしている。また Lee CW ら(3)Chen J ら(4)は肝切除との比較論文ではないものの RFA の姑息治療としての有用性について報告している。一方、Lee JW ら(5)は肝切除の適応がなく、PS の悪い患者に RFA を施行した群(n=11)と肝切除群(n=7)で生存期間中央値がそれぞれ 51.5 ヶ月と 67.5 ヶ月、DFS が 26.9 ヶ月と 74.1 ヶ月、Guner A ら(2)は RFA 群(n=30)と肝切除群(n=68)で 5 年生存率がそれぞれ 34.4%と 30.0%、DFS が 32.8%と 26.0%といずれも有意差は認められなかったとしている。

合併症に関しては 2 編の論文があり、Lee JW ら(5)は RFA 群 0%、肝切除群 28.6% (p=0.06)、Guner A,et al.(Gastric Cancer 2016)ら(2)は RFA 群 23%、肝切除群 28% (p=0.63)としている。

以上より肝切除群と局所療法群(RFA、TACE)の直接比較論文は 1 本の PS と 2 本の OS しかなく、患者選択のバイアスを考慮すべきではあるものの、肝切除術の適応のない姑息治療としての局所療法は予後の改善に寄与する可能性がある。

2) 益と害のバランス:

肝切除術は侵襲が大きいこともあり、代替できる局所治療法の有効性が示せれば患者にとって利益となる可能性がある。一方、局所療法による合併症が手術による合併症、術後 QOL の悪化が生じる可能性はある。

3) 患者の希望:

手術療法よりも侵襲の少ない局所治療法の有効性が示せれば患者は希望することが予想される。

4) 医療経済・臨床適用性:

胃癌肝転移に対する術式は日本では保険適応内であり、RFA の保険診療点数は 2cm 以内であれば 15,000 点、2cm を超えるものは 21,960 点である。またマイクロ波凝固療法は 17,410 点である。

1. Li J, Zhang K, Gao Y, Xi H, Cui J, Liang W, et al. Evaluation of hepatectomy and palliative local treatments for gastric cancer patients with liver metastases: a propensity score matching analysis. Oncotarget. 2017;8(37):61861-75.
2. Guner A, Son T, Cho I, Kwon IG, An JY, Kim HI, et al. Liver-directed treatments for liver metastasis from gastric adenocarcinoma: comparison between liver resection and radiofrequency ablation. Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2016;19(3):951-60.
3. Lee CW, Kim JH, Won HJ, Shin YM, Ko HK, Kim PN, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases from Gastric Adenocarcinoma after Gastrectomy. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR. 2015;26(8):1172-9.
4. Chen J, Tang Z, Dong X, Gao S, Fang H, Wu D, et al. Radiofrequency ablation for liver metastasis from gastric cancer. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2013;39(7):701-6.
5. Lee JW, Choi MH, Lee YJ, Ali B, Yoo HM, Song KY, et al. Radiofrequency ablation for liver metastases in patients with gastric cancer as an alternative to hepatic resection. BMC cancer. 2017;17(1):185.

【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）
「消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移の手術適応」 肝外転移のないGrade1もしくはGrade2の消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移は切除することで、予後が改善することが報告されている。また切除不能な消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移の有症状例に対する減量手術の有用性に関する報告もある。消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移に対する減量手術も含めた肝切除の予後やQOLの改善効果について検討する。

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	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移
地理的要件	特になし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I (Interventions):hepatectomy, surgical treatment, cytoreductive surgery, reduction surgery, debulking　C (Comparisons, Controls):non surgical treatment

O（Outcomes）のリスト

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	OS	益	9 点	○
O2	DFS	益	8 点	
O3	症状改善率	益	8 点	○
O4	術後QOL	益	7 点	
O5	合併症率	害	6 点	○
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

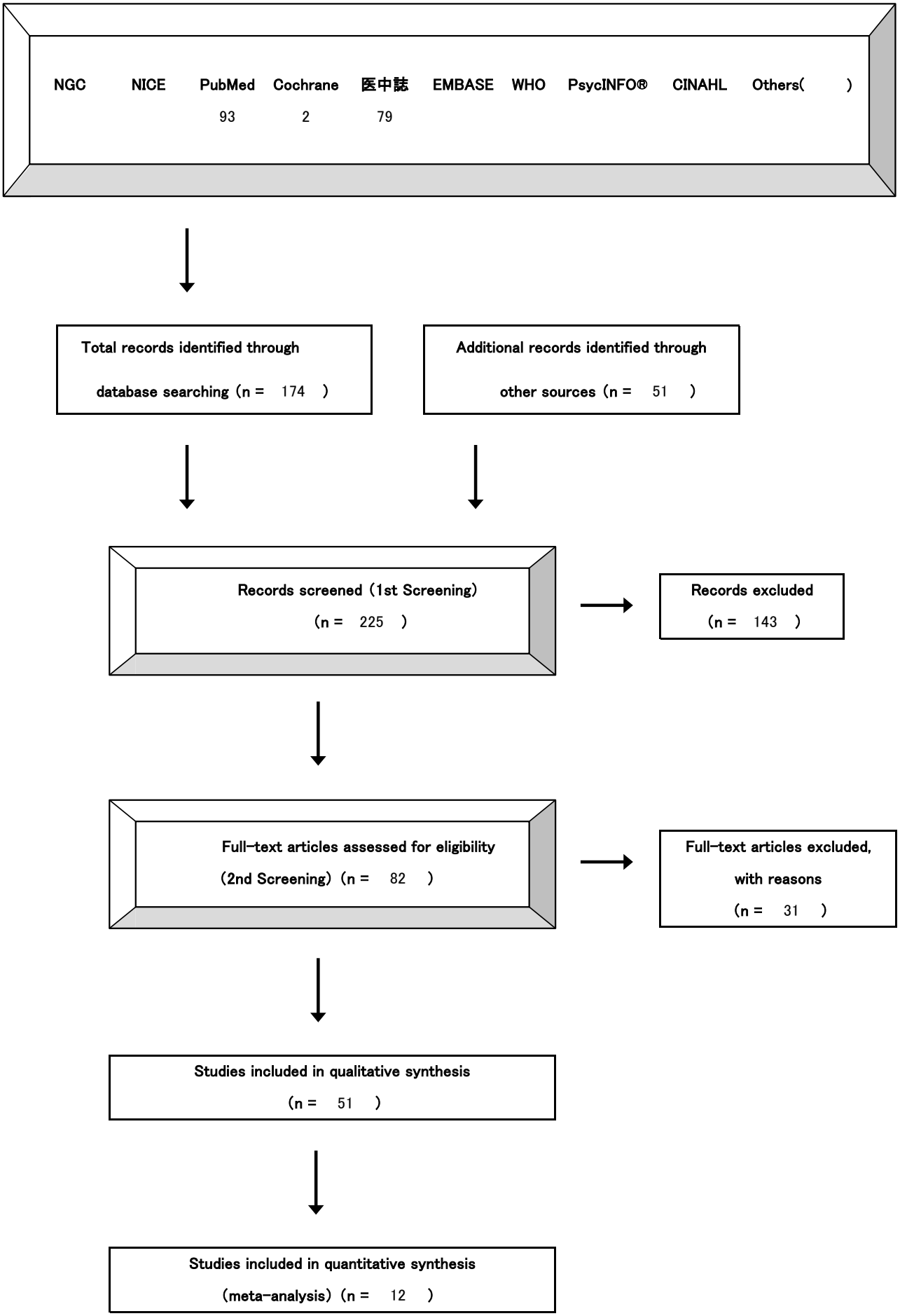
作成したCQ
PICO-CQ: 消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移（P）に対する減量手術を含めた肝切除（I）は、行わない場合（C）に比し、推奨されるか？

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	CQ35
CQ	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移(GEP-NET)に対する減量手術を含めた肝切除は、行わない場合に比し、推奨されるか？
データベース	PubMED, 医中誌, Cochrane
日付	2018/10/30
検索者	成田

#	検索式	文献数
Cochrane	"#1 (""gastroenteropancreatic neuroendocrine"")[ti,ab,kw] #2 (""GEP- NET"")[ti,ab,kw]	2
医中誌	(神経内分泌腫瘍/MTH and (胃腸腫瘍/TH or 膵臓腫瘍/TH)) and (肝臓腫瘍/MTH and (SH=転移性)) and ((肝切除/TH or 肝切除	79
PubMED	((Neuroendocrine Tumors[majr] AND (Pancreatic Neoplasms[mh] OR Gastrointestinal Neoplasms[mh]) OR (Neuroendocrine Liver	93

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Musumuru, S, et al. (Arch Surg 2006)	retrospective	liver only NET metastases	Surgical procedure (n=13,	TAE (n=18), Medical (n=17)	3Y OS 83% vs 31% (P=0.01)		symptom coontrol in surgical 2/2(100%) vs medical 5/10(50%) vs
Chen H, et al. (J Am Coll Surg 1998)	retrospective	liver only NET metastases	Resected (n=15)	Unresected (n=23)	5Y OS 73% vs 29% (P=0.003)		all R0 resection
Touzios JG et al. (Ann Surg 2005)	retrospective	Hepatic metastases patients	Resection and /or Ablation	non aggressive treatment	5Y OS 72% vs 25% (P<0.05)		TACE± resection/ablation(n=18)は5Y OS 50%. 30d-
Chamberlain RS et al. (J Am Coll Surg 2000)	retrospective	hepatic neuroendocrine tumor	Hepatic resection (n=34)	Medical or BSC (n=18), TAE (n=33)	5Y OS 76% vs NA (P<0.05)		TAE (n=33)は、5Y OS 51%. mortalityはTAEもsurgeryも6%, R0 rate
Osborne DA, et al. (Ann Surg Oncol 2006)	retrospective	Symptomatic hepatic metastases	Cytoreduction (n=61)	IAT (n=59)	MSTは43±26.1 vs 24±15.8		symptom relief complete69% partial23 vs 59% 32%. Curative
Mayo SC, et al. (Ann Surg Oncol 2011)	multicenter retrospective	NELM	Surgery (n=339)	Intra-arterial therapy	5Y OSは74% vs 30%(P<0.00		無症状症例がOSの独立因子であり、有症状の>25% involving症例で
Yao KA, et al. (Surgery 2001)	retrospective	NETLM (n=36)	Surgical resection (n=16)	Hepatic chemoembolization	5Y OS 70% vs 40%		全てR0. morbidity 2(12%) vs 7(35%), mortality 0% vs 1(5%).
Fairweather M, et al. (Ann Surg Oncol 2017)	retrospective	NELM (n=649)	切除 (n=58, RFA併用9)	BSC (n=117)	5Y OSは、切除 vs BSC = 90%		5Y OSは、切除(n=58)・RFA(28)・TAE(130)・化学療法(316)・
Parteli, et al. (Neuroendocrinology 2015)	retrospective	Synchronous LM of PNET	Hepatectomy (n=91), curative18,	conservative (n=75)	5Y OS 76% vs 36%		MSTはcurative, palliative, conservativeで, 97 vs 89 vs
Landry, et al. (J Surg Oncol 2008)	retrospective	NETLM (n=54)	Hepatic resection (n=23)	non hepatic resection (n=31)	5Y OS 75% vs 62% (P=0.04)		RFA併用を含む(resection 4/23 vs non-resection 6/31), no
Grazi, et al. (Hepato-gastroenterology	retrospective	NETLM (n=28)	Resection (n=19)	non-resection (n=9)	4Y OS 92.6 vs 18.5% (P<0.001)		no operative mortality, 3/19 in palliation(R2)
Bertani, et al. (Int J Surg 2015)	retrospective	NETLM of small intestine	Radical surgery(R0) (n=15),	Extrahepatic involvement	5Y DSS 84.8% vs 67.7%		no mortality, 5Y-DFS 26% in R0 cases(n=15)
Du, et al. (Medicine 2015)	retrospective	NELM (n=130)	Resection of NELM and Primary	Primary alone (n=42)	5Y OS 50% vs 35.7%		
Du, et al. (Medicine 2016)	retrospective	G3 GEP-NET LM (n=36)	Surgery (all cytoreductive) (n=26)	not Surgery (n=10)	3Y OS 34.2% vs 12.5%, 5Y		2/26(7.7%) had complication. Loco-regional treatment施行
Yuan CH, et al. (Ann Surg Oncol 2016)	Meta-analysis	PNETLM	Liver resection	Non-surgical treatment	Liver resectionは、		functionalとnonfunctionalの間の生存にも差がなかった。
Yu, et al. (J Oncol 2018)	Systematic review and Meta-analysis	13 studies	Liver resection (410/607)	Non-lliver resection (232/872)	1Y, 3Y, 5Y OS rates in the liver		5Y OS, OR 5.30, 3.24-8.67, P<0.001. morbidity 33.5% (3.28%- 44.44%)
Chan MY, et al. (Gland Surg 2018)	Systematic review	NET associated liver	resection±ablation	non-surgical	5Y OSは72-76% vs 25-50%で		symptoms rate up to 90-100%. 5Y symptom-free survival ranges
Ejaz A, et al. (HPB 2017)	multiinstitutional, retrospective	underwent liver-directed	≥80% debulking (R2)	Curative (R0/R1) (n=433)	5Y OS 60.7% vs 85.2%,		>50% involvement liver tumorやSymptom有無の比較ではCurativeと

Ruzzenente A, et al. (J Gastrointest Surg 2017)	multicenter retrospective	NELM	Liver resection for NELM		Number, Size, Ki67を用いた		
Grandhi MS, et al. (J Gastrointest Surg 2015)	Review				切除は5Y OS 60-80%だが、50%		
Zhang XF, et al. (J Gastrointest Surg 2017)	Retrospective	Curative intent resection	early recurrence (n=158)	late recurrence (n=65)	early recurrenceはlateに比		早期再発の独立因子は、PNET/Primary LN metastases/microscopi
Galleberg RB, et al. (EJSO 2017)	Multicenter retrospective	high grade GEP-NET LM(Ki-			MSTは35.9Mで5Y-OSは43%、		complication 11(34%), R0 21(65.6%), R1 2 (6.3%),
Frilling A, et al. (Lancet Oncol 2014)	Review	NETLM			切除は5Y OSで46-86%		肝切除は完全切除可能なGrade1か2の患者に第一選択として、検討す
Pavel M, et al. (Neuroendocrinolgy 2012)	ENETS consensus guideline				5Y OS 60-80% in R0/R1		切除基準はresectable G1-G2, no right heart failure, unresectable LN
Frilling A, et al. (Cancer 2015)	Review				5Y OSは70.5%(31%-100%)、症状		NETLMに対するmanagement algorythmを作成。Liver
Nigri, et al. (Wold J Surg Oncol 2018	systematic review	PNET LM					
Morgan RE, et al. (Surgery 2018)	retrospective	Liver debulking for PNET	≥70% debulking (n=8)	100% debulking (n=24), ≥	5Y OSは、81%、percent		complication 8(18%). EHDあり、positive margin、intermediate
Graff-Baker AN, et al. (Surgery 2014)	retrospective	carcinoid LM	Liver debulking (n=52)		complete resection 12(23%).		percent debulk ≥70%、EHDあり、positive margin、intermediate
Mayo SC, et al. (Ann Surg Oncol 2010)	multicenter retrospective	NELM	hepatectomy (n=339)		78% resection alone, 3%		curative resection in 223(67%). Mortality 1.5%, R0 182(53.7%), R1
Zhang XF, et al. (J Surg Oncol 2017)	retrospective, Propensity score matched	NELM (n=547)	Synchronous (n=243)	Metachronous (n=177)	after PSM, comparable DSS(10Y,		
Cusati D, et al. (JACS 2012)	retrospective	PNEC LM	PNEC LM (n=72)		entire cohort 5Y-OS		RFA併用in 16(22.2%). morbidity 50%, mortality 0%. ≥90% debulking
Friling A, et al. (BJS 2009)	retrospective	NETLM	NETLM (n=119, resection=2		Overall 5Y-DSS 63.9%		TypeI-IIIでは、5YDSSは100, 84, 51%であった。TypeがDSSの独立因
Sarmiento JM, et al. (Surgery 2003)	retrospective	NETLM	Hepatic resection for NETLM		5Y OSは61%, 症状改善率は		mortalityは2(1.2%), morbidityは29(14%). Complete resection in
Norton JA, et al. (Surgery 2003)	retrospective	NETLM	NETLM (n=16)		5Y OSは82%。しかし、多くは再		症状改善率は100%(8/8), no mortality, morbidity 3(19%), all R0
Maxwel,l et al. (Suregry 2016)	retrospective	NETLM	Liver-directed surgery for		PFS 3.2Y		lowering threshold to 70% debulked may benefit
Woltering EA, et al. (JACS 2017)	retrospective	NETLM	Cyroreduction for NETLM		5Y OS 82%, 10Y OS 65%, 20Y		major morbidity 19%, mortality (30days) 2%
Saxena AS, et al. (Surgery 2011)	retrospective	NETLM	Hepatectomy for NETLM		5Y OSは63%, 5Y PFSは21%		cryoablationを38例に併用。OSの独立因子はhitologic gradeとEHDあ
Spolverato G, et al. (JOGS 2017)	retrospective	NETLM	Curative intent surgery for		5Y OS 81.5%, 5Y DFS 46.2%		OSの独立因子はgrade, EHDであった。Ablation in 90%. R0, R1, and R2

Karabulut, et al. (Surgery 2011)	retrospective	NETLM (n=127)	RFA (n=69), Resection (n=29), TAE		Overall survivalは、RFA73m,		symptom relief RFA29(91%), Surgery7(88%),
Glazer, et al. (HPB 2010)	retrospective	NELM	Surgery for NELM (n=172)		MST 9.64Y, 5Y-OS 77.4%, 10Y-		no mortality, perioperative compllication 22.1%
Rassi, et al. (Hepato-gastroenterology	retrospective	NETLM (n=31)	Curative(n=11), Cytoreducti		5Y-OS 91%, 50%, 60%		5Y-DFS 54% in curative cases. no mortality in entire cohort, morbidity
Jaeck, et al. (World J Surg 2001)	retrospective	NETLM	Hepatectomy for NETLM		3Y- and 6Y-OS 91% and 68%,		no mortality, symptom relief in
Kianmanesh, et al. (Ann Surg 2008)	retrospective	Bilobar NETLM	resection (n=20)		5Y-OS 94%, 5-YDFS 50%		no mortality
Gomez D, et al. (HPB 2007)	retrospetive	NETLM	resection (n=18)		5Y-OS 86%, 5Y-DFS 66%		R0 15, R2 3. Morbidity 22%, mortality 5.6%
Elias D, et al. (Surgery 2003)	retrospective	NETLM	Hepatectomy with curative		5Y-OSは71%, 5Y-DFSは45%		mortality 5%, morbidity 21(45%), R0 in 25(53%), R1 in 12(25%)
Nave H, et al. (Surgery 2001)	retrospective	NETLM	Hepatectomy for NETLM		5Y-OSは47%(curativeの10例で		morbidityは13%
Chung MH, et al. (Surgery 2001)	retrospective	NETLM	Cytoreduction (n=31)		one mortality. 症状改善率		2Y symptom free-survivalは100%, 術後補助LARはOS（3Y-OS
Elias, et al. (Eur J Surg Oncol 2009)	retrospective	NETLM more than 15	combined RFA and resection		3Y OSは84%, complicatio		Median tumorは23個であったが、Median7個の群と比較しても、長期予
Scigliano S, et al. (Endocrine-related cancer	retrospective	liver-only NET metastases	Hepatectomy (n=41)		5Y OSは79%、5Y DFSは3%		mortality 0%, morbidity 17%, R0 26(63%), R1 11(27%), R2 4(10%)
Coppa, et al. (Transplat Proc 2001)	retrospective	Hepatic NET metastasis	Liver resection (n=20)	LT (n=9)	5Y-OS 67 vs 70%, 5Y-DFS 29 vs		R0 20(100%),
Eriksson J, et al. (World J Surg 2008)	retrospective	NETLM	Surgery and ablation (n=73)		症状改善率は70.6%(12/17		no mortality,

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	1998年以降の消化器原発神経内分泌腫瘍由来肝転移に対する肝切除(減量手術含む)、焼灼治療を施行したコホート論文	
不採用論文	症例報告	原則として、G3やNECの肝転移に関する論文は除外した
その他の引用論文	システマティックレビューやメタアナリシス論文	

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	GEP-NET肝転移
介入	Surgical resection
対照	Non-surgical resection

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	5Y OS

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	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	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
Chen H, et al. (JACS 1998)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	16	29	15	4	73			
Chamberlain RS et al. (JACS 2000)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33	16	51	34	8	76			
Yao KA, et al. (Surgery 2001)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	12	40	16	5	70			
Touzios JG et al. (Ann Surg 2005)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	17	25	19	5	72			
Landry, et al. (J Surg Oncol 2008)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	12	62	23	6	75			
Mayo SC, et al. (Ann Surg Oncol 2011)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	414	290	30	339	88	74	HR	2.6	1.95-3.47
Du, et al. (Medicine 2015)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	42	27	35.7	26	13	50			

Parteli, et al. (Neuroendocrinology	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	75	48	36	91	22	76			
Fairweather, et al. (Ann Surg Oncol 2017)	症例対照研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	0	−1	0	−1	117	73	38	58	6	90			
Musumuru, S, et al. (Arch Surg 2006)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35			18					3Y OS 83% vs 31% (P=0.01)
Osborne, et al. (Ann Surg Oncol 2006)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	61			59					MST43±26.1 vs 24±15.8 (P<0.001)
Grazi, et al. (Hepato-gastroenterology 2000)	症例対照研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9			19					3Y OS 92.6 vs 18.5% (P<0.001)
Bertani, et al. (Int J Surg 2015)	症例対照研究																									
Rassi, et al. (Hepato-gastroenterology 2002)	retrospective																									
Du, et al. (Medicine 2016)	症例対照研究																									
Yuan CH, et al. (Ann Surg Oncol 2016)	Meta-analysis																									
Yu, et al. (J Oncol 2018)	Systematic review and Meta-analysis																									
Chan MY, et al. (Gland Surg 2018)	Systematic review																									
Ejaz A, et al. (HPB 2017)	multiinstitutional, retrospective																									
Ruzzenente A, et al. (J Gastrointest Surg	multicenter retrospective																									
Grandhi MS, et al. (J Gastrointes	Review																									

Zhang XF, et al. (J Gastrointest Surg	Retrospective																									
Galleberg RB, et al. (EJSO 2017)	Multicenter retrospective																									
Frilling A, et al. (Lancet Oncol 2014)	Review																									
Pavel M, et al. (Neuroendocrinology	ENETS consensus guideline																									
Frilling A, et al. (Cancer 2015)	Review																									
Nigri, et al. (Wold J Surg Oncol 2018	systematic review																									
Morgan RE, et al. (Surgery 2018)	retrospective																									
Graff-Baker AN, et al. (Surgery	retrospective																									
Mayo SC, et al. (Ann Surg Oncol 2010)	multicenter retrospective																									
Zhang XF, et al. (J Surg Oncol 2017)	retrospective, Propensity score																									
Cusati D, et al. (JACS 2012)	retrospective																									
Friling A, et al. (BJS 2009)	retrospective																									
Sarmiento JM, et al. (Surgery 2014)	retrospective																									
Norton JA, et al. (Surgery 2003)	retrospective																									

Woltering EA, et al. (JACS 2017)	retrospective																									
Saxena AS, et al. (Surgery 2011)	retrospective																									
Spolverato G, et al. (JOGS 2017)	retrospective																									
Karabulut, et al. (Surgery 2011)	retrospective																									
Glazer, et al. (HPB 2010)	retrospective																									
Jaeck, et al. (World J Surg 2001)	retrospective																									
Kianmanesh, et al. (Ann Surg 2008)	retrospective																									
Gomez D, et al. (HPB 2007)	retrospetive																									
Elias D, et al. (Surgery 2003)	retrospective																									
Nave H, et al. (Surgery 2001)	retrospective																									
Chung MH, et al. (Surgery 2001)	retrospective																									
Scigliano S, et al. (Endocrine-related	retrospective																									
Eriksson J, et al. (World J Surg 2008)	retrospective																									
Elias, et al. (Eur J Surg Oncol 2009)	retrospective																									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	GEP-NET肝転移
介入	Surgical resection
対照	Non-surgical resection

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	症状改善率																									
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	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	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
Chen H, et al. (JACS 1998)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Touzios JG et al. (Ann Surg 2005)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	10	42	14	1	95			
Chamberlain RS et al. (JACS 2000)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	1	94	13	0	100			
Osborne, et al. (Ann Surg Oncol 2006)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	59	5	91	61	4	93		ns	
Mayo SC, et al. (Ann Surg Oncol 2011)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Yao KA, et al. (Surgery 2001)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	15	88	11	11	100			
Fairweather, et al. (Ann Surg Oncol 2017)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1									

Musumuru, S, et al. (Arch Surg 2006)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	10	63	2	0	100			
Parteli, et al. (Neuroendocrinology	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Landry, et al. (J Surg Oncol 2008)	症例対照研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	7	70	31	3	90			
Du, et al. (Medicine 2015)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	−1	−1	0	−1									
Bertani, et al. (Int J Surg 2015)	症例対照研究																									
Grazi, et al. (Hepato-gastroenterology 2000)	症例対照研究																									
Rassi, et al. (Hepato-gastroenterology 2002)	retrospective																									
Du, et al. (Medicine 2016)	症例対照研究																									
Yuan CH, et al. (Ann Surg Oncol 2016)	Meta-analysis																									
Yu, et al. (J Oncol 2018)	Systematic review and Meta-analysis																									
Chan MY, et al. (Gland Surg 2018)	Systematic review																									
Ejaz A, et al. (HPB 2017)	multiinstitutional, retrospective																									
Ruzzenente A, et al. (J Gastrointest Surg	multicenter retrospective																									
Grandhi MS, et al. (J Gastrointes	Review																									

Zhang XF, et al. (J Gastrointest Surg	Retrospective																									
Galleberg RB, et al. (EJSO 2017)	Multicenter retrospective																									
Frilling A, et al. (Lancet Oncol 2014)	Review																									
Pavel M, et al. (Neuroendocrinolgy	ENETS consensus guideline																									
Frilling A, et al. (Cancer 2015)	Review																									
Nigri, et al. (Wold J Surg Oncol 2018	systematic review																									
Morgan RE, et al. (Surgery 2018)	retrospective																									
Graff-Baker AN, et al. (Surgery	retrospective																									
Mayo SC, et al. (Ann Surg Oncol 2010)	multicenter retrospective																									
Zhang XF, et al. (J Surg Oncol 2017)	retrospective, Propensity score																									
Cusati D, et al. (JACS 2012)	retrospective																									
Friling A, et al. (BJS 2009)	retrospective																									
Sarmiento JM, et al. (Surgery 2014)	retrospective																									
Norton JA, et al. (Surgery 2003)	retrospective																									

Woltering EA, et al. (JACS 2017)	retrospective																									
Saxena AS, et al. (Surgery 2011)	retrospective																									
Spolverato G, et al. (JOGS 2017)	retrospective																									
Karabulut, et al. (Surgery 2011)	retrospective																									
Glazer, et al. (HPB 2010)	retrospective																									
Jaeck, et al. (World J Surg 2001)	retrospective																									
Kianmanesh, et al. (Ann Surg 2008)	retrospective																									
Gomez D, et al. (HPB 2007)	retrospetive																									
Elias D, et al. (Surgery 2003)	retrospective																									
Nave H, et al. (Surgery 2001)	retrospective																									
Chung MH, et al. (Surgery 2001)	retrospective																									
Scigliano S, et al. (Endocrine-related	retrospective																									
Eriksson J, et al. (World J Surg 2008)	retrospective																									

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	
対象	GEP-NET肝転移
介入	Surgical resection
対照	Non-surgical resection

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	合併症率																									
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	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	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
Chen H, et al. (JACS 1998)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Touzios JG et al. (Ann Surg 2005)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	6	25	19	8	42			
Chamberlain RS et al. (JACS 2000)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Osborne, et al. (Ann Surg Oncol 2006)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	59	3	5	61	2	3			
Mayo SC, et al. (Ann Surg Oncol 2011)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Yao KA, et al. (Surgery 2001)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Fairweather, et al. (Ann Surg Oncol 2017)	症例対照研究	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0	-1									

Musumuru, S, et al. (Arch Surg 2006)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									
Parteli, et al. (Neuroendocrinology	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				91	42	46			
Landry, et al. (J Surg Oncol 2008)	症例対照研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				23	6	26			
Du, et al. (Medicine 2015)	症例対照研究	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	−1	−1	−1	0	−1									
Grazi, et al. (Hepato-gastroenterology 2000)	症例対照研究	−1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				19	1	5.2			
Bertani, et al. (Int J Surg 2015)	症例対照研究																									
Rassi, et al. (Hepato-gastroenterology 2002)	retrospective																									
Du, et al. (Medicine 2016)	症例対照研究																									
Yuan CH, et al. (Ann Surg Oncol 2016)	Meta-analysis																									
Yu, et al. (J Oncol 2018)	Systematic review and Meta-analysis																									
Chan MY, et al. (Gland Surg 2018)	Systematic review																									
Ejaz A, et al. (HPB 2017)	multiinstitutional, retrospective																									
Ruzzenente A, et al. (J Gastrointest Surg	multicenter retrospective																									
Grandhi MS, et al. (J Gastrointes	Review																									

Zhang XF, et al. (J Gastrointest Surg	Retrospective																									
Galleberg RB, et al. (EJSO 2017)	Multicenter retrospective																									
Frilling A, et al. (Lancet Oncol 2014)	Review																									
Pavel M, et al. (Neuroendocrinolgy	ENETS consensus guideline																									
Frilling A, et al. (Cancer 2015)	Review																									
Nigri, et al. (Wold J Surg Oncol 2018	systematic review																									
Morgan RE, et al. (Surgery 2018)	retrospective																									
Graff-Baker AN, et al. (Surgery	retrospective																									
Mayo SC, et al. (Ann Surg Oncol 2010)	multicenter retrospective																									
Zhang XF, et al. (J Surg Oncol 2017)	retrospective, Propensity score																									
Cusati D, et al. (JACS 2012)	retrospective																									
Friling A, et al. (BJS 2009)	retrospective																									
Sarmiento JM, et al. (Surgery 2014)	retrospective																									
Norton JA, et al. (Surgery 2003)	retrospective																									

Woltering EA, et al. (JACS 2017)	retrospective																									
Saxena AS, et al. (Surgery 2011)	retrospective																									
Spolverato G, et al. (JOGS 2017)	retrospective																									
Karabulut, et al. (Surgery 2011)	retrospective																									
Glazer, et al. (HPB 2010)	retrospective																									
Jaeck, et al. (World J Surg 2001)	retrospective																									
Kianmanesh, et al. (Ann Surg 2008)	retrospective																									
Gomez D, et al. (HPB 2007)	retrospetive																									
Elias D, et al. (Surgery 2003)	retrospective																									
Nave H, et al. (Surgery 2001)	retrospective																									
Chung MH, et al. (Surgery 2001)	retrospective																									
Scigliano S, et al. (Endocrine-related	retrospective																									
Eriksson J, et al. (World J Surg 2008)	retrospective																									

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	
対象	GEP-NET肝転移
介入	Surgical resection
対照	Non-surgical resection

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
OS	症例対照	-1	0	0	0	0	0	801	470	58.68	636	159	25	OR	0.23	0.18-0.29	弱(C)	9	
症状改善率	症例対照	0	0	0	0	0	0	132	33	25	121	8	6.612	OR	0.28	0.12-0.62	弱(C)	8	
合併症率	症例対照	0	0	0	0	0	0	91	9	9.89	99	11	11.11	OR	1.39	0.52-3.72	弱(C)	6	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	35	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移(P)に対する減量手術を含めた肝切除(I)は、行わない場合(C)に比し、推奨されるか？
P	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移	
I	肝切除	
C	肝切除以外の治療	
臨床的文脈	「消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移の手術適応」 肝外転移のないGrade1もしくはGrade2の消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移は切除することで、予後が改善することが報告されている。また切除不能な消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移の有症状例に対する減量手術の有用性に関する報告もある。消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移に対する減量手術も含めた肝切除の予後やQOLの改善効果について検討する。	

O1	OSに関して、RCTはなく症例対照研究しかないが、5Y-OSで50-90%と報告されている。
非直接性のまとめ	これまでにRCTの報告はない。
バイアスリスクのまとめ	肝切除を施行された症例は、その多くが切除可能な症例である。つまり肝切除以外の治療法を施行した症例と比較して、特にliver involovementに関して、症例バイアスが認められる。
非一貫性その他のまとめ	ほぼ全ての報告で手術の有用性が証明されていた。
コメント	バイアスリスクは存在するものの、切除可能症例に対する肝切除はOSの延長のみならず、症状改善効果も認められることから有用と考えられる。また合併症発生率に関しても許容範囲内である。しかし、再発率は高く、またGrade3症例やEHDを伴う症例、肝占拠率が高い症例は予後不良因子であり、慎重な対応が必要である。減量手術に関しては、症状改善効果はあるものの>90%の腫瘍切除率などその適応は限定的である。

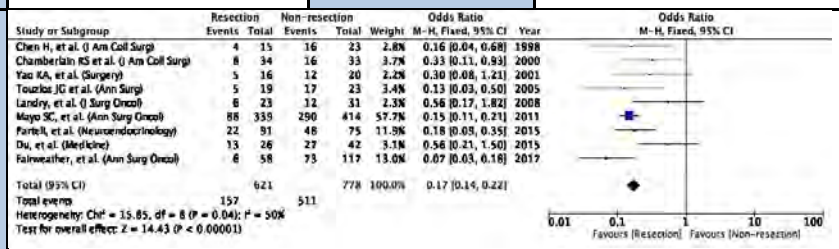
O2	症状改善率に関しては、切除術施行例のうちで、部分的な改善を含めると90—100%であった。切除による症状改善効果は高いが、減量手術の適応は慎重に判断すべきである。

O3	合併症率に関しては、3.2-42%であった。通常の肝切除と同等の合併症率と考えられるが、右心不全などのカルチノイド症候群の併存には十分に注意する必要がある。

【4-9 メタアナリシス】

CQ	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移(P)に対する減量手術を含めた肝切除(I)は、行わない場合(C)に比し、推奨されるか？				
P	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移		I	肝切除	
C	肝切除以外の治療法		O	OS	
研究デザイン	症例対照研究	文献数	9	コード	
モデル	Chi2=15.85	方法			
効果指標	OR	統合値	0.17 (0.14 − 0.22) P= <0.00001		

Forest plot

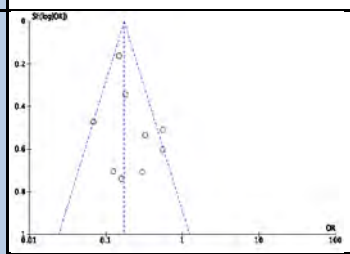


Study or Subgroup	Resection Events	Resection Total	Non-resection Events	Non-resection Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Chen H, et al. (J Am Coll Surg)	4	15	16	23	2.8%	0.16 [0.04, 0.68]	1998
Chamberlain RS et al. (J Am Coll Surg)	8	34	16	33	3.7%	0.33 [0.11, 0.93]	2000
Yao KA, et al. (Surgery)	5	16	12	20	2.2%	0.30 [0.08, 1.21]	2001
Touzios JG et al. (Ann Surg)	5	19	17	23	3.4%	0.13 [0.03, 0.50]	2005
Landry, et al. (J Surg Oncol)	6	23	12	31	2.3%	0.56 [0.17, 1.82]	2008
Mayo SC, et al. (Ann Surg Oncol)	88	339	290	414	57.7%	0.35 [0.11, 0.21]	2011
Partelli, et al. (Neuroendocrinology)	22	51	48	75	11.9%	0.18 [0.05, 0.35]	2015
Du, et al. (Medicine)	13	26	27	42	3.1%	0.56 [0.21, 1.50]	2015
Fairweather, et al. (Ann Surg Oncol)	8	58	73	117	13.0%	0.07 [0.03, 0.18]	2017
Total (95% CI)		621		778	100.0%	0.17 [0.14, 0.22]	
Total events	157		511				

Heterogeneity: $Chi^2 = 15.85$, $df = 8$ ($P = 0.04$); $I^2 = 50\%$
Test for overall effect: $Z = 14.43$ ($P < 0.00001$)

コメント： 症例バイアスは存在するが、切除群は有意に良好な長期予後を示した。

Funnel plot



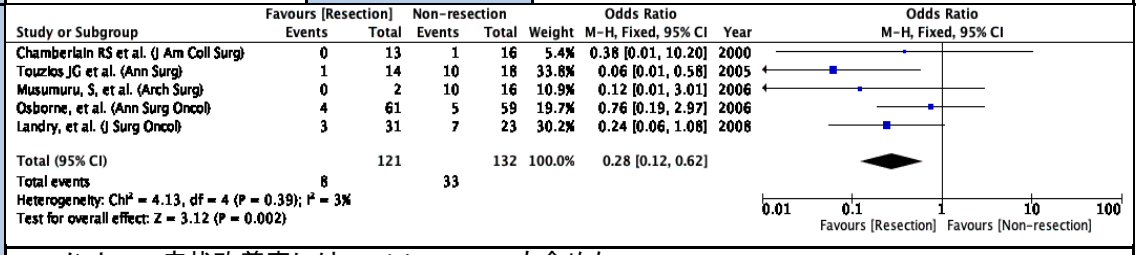
コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

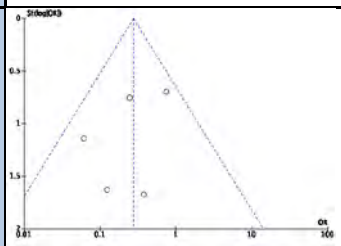
CQ	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移(P)に対する減量手術を含めた肝切除(I)は、行わない場合(C)に比し、推奨されるか？				
P	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移		I	肝切除	
C	肝切除以外の治療法		O	症状改善率	
研究デザイン	症例対照研究	文献数	5	コード	
モデル	Chi2=4.13	方法			
効果指標	OR	統合値	0.28 (0.12 − 0.62) P= 0.002		

Forest plot



コメント： 症状改善率にはpartial responseも含めた。

Funnel plot



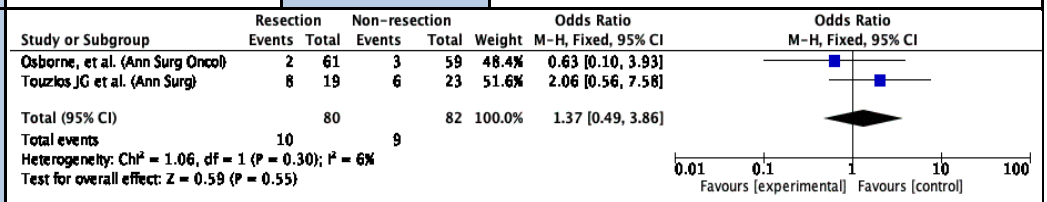
コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【4-9 メタアナリシス】

CQ	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移(P)に対する減量手術を含めた肝切除(I)は、行わない場合(C)に比し、推奨されるか？				
P	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移		I	肝切除	
C	肝切除以外の治療法		O	合併症率	
研究デザイン	症例対照研究	文献数	2	コード	
モデル	Chi2=1.06	方法			
効果指標	OR	統合値	1.37 (1.49 − 3.86) P= 0.55		

Forest plot



コメント： Osboone, et al.の報告ではTAEとの比較であったが、もう一方の報告は積極的な治療はしていなかった

Funnel plot

コメント：

その他の解析		コメント：
メタリグレッション		
感度分析		

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

PICO-CQ: 消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移(P)に対する減量手術を含めた肝切除(I)は、行わない場合(C)に比し、推奨されるか？

2. 推奨草案

完全切除可能なG1もしくはG2のGEP-NET肝転移に対する肝切除術は、合併症発生率30%以内かつ手術死亡率0-5%の短期成績を保ちつつ、60-80%の5年生存率が得られるため、肝切除が推奨される。しかし、RCTは存在しておらず、近年の分子標的治療剤が普及してきた時代における研究は存在しないため、その推奨度は非常に弱い。
GEP-NET肝転移に対する減量手術は、機能性腫瘍や有症状例のQuality of life改善のために、70-90%以上の腫瘍が切除可能な場合の緩和手術として、有用と報告されている。しかし、減量手術に関してもRCTは存在せず、多くのバイアスが存在するため、その推奨度は非常に弱い。

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

システマティックレビューの結果、GEP-NET肝転移に対する肝切除術のランダム化比較試験は存在しなかった。データベースなどを利用したコホート研究や、それらの文献のシステマティックレビューおよびメタアナリシスにおいて、合併症発生率30%以内かつ手術死亡率0-5%の短期成績で施行可能であり、長期成績に関しても、半数以上の症例で再発が予測されるが、非手術治療の5年生存率25-50%と比較して、60-80%の5年生存率が得られるため、完全切除可能であれば肝切除が推奨されると報告されている。また、機能性腫瘍における高い症状改善効果も報告されている。腫瘍学的な条件としては、G1もしくはG2で、カルチノイド症候群による右心不全徴候がなく、切除不可能なリンパ節や肝外転移がない症例が推奨される。また腫瘍の肝占拠率も50%以下が推奨されている。G3やNEC症例においては、切除による予後改善効果はなく、基本的には推奨されないが、症例によっては、切除を検討しても良い可能性がある。
GEP-NET肝転移に対する減量手術は、非手術治療による効果が乏しい、機能性腫瘍や有症状例のQuality of life改善のために、有用な可能性がある。基本的には90%以上の腫瘍が切除できる場合が推奨されるが、肝外転移のある症例や、70%程度の切除量においてもその有効性が報告されている。またRFAやTAEなどの局所治療との組み合わせも有用という報告がある。

4. CQに対するエビデンスの総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ)

☐ A(強)　☑ B(中)　☐ C(弱)　☐ D(非常に弱い)

5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目について総合して判定する)

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	
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	

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ(あるいは相違)
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【5-2　推奨の強さの決定投票用紙】

CQ	消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移（P）に対する減量手術を含めた肝切除（I）は、行わない場合（C）に比し、推奨されるか？
推薦文	完全切除可能なG1もしくはG2のGEP-NET肝転移に対する肝切除術は、肝切除以外の治療法と比較して、長期予後の改善が得られるため、推奨される。GEP-NET肝転移に対する減量手術は、長期予後の改善に加えて機能性腫瘍や有症状例のQuality of life改善のために、肝切除以外の治療法と比較して、有用であり、推奨される。

推奨 **（いずれかを選択）**	☐ 行うことを強く推奨する
	☑ 行うことを弱く推奨する（提案する）
	☐ 行わないことを弱く推奨する（提案する）
	☐ 行わないことを強く推奨する

CQ35. 消化器原発神経内分泌腫瘍（GEP-NET）肝転移に対する減量手術を含めた肝切除は、行わない場合に比し、推奨されるか？
推奨草案 完全切除可能な G1 もしくは G2 の GEP-NET 肝転移に対する肝切除術は、肝切除以外の治療法と比較して、長期予後の改善が得られるため、推奨される。（エビデンスレベル B、推奨度●） GEP-NET 肝転移に対する減量手術は、長期予後の改善に加えて機能性腫瘍や有症状例の Quality of life 改善のために、肝切除以外の治療法と比較して、有用であり、推奨される。（エビデンスレベル B、推奨度●）

解説

＜この CQ に関する背景＞

肝外転移のない Grade1 もしくは Grade2 の消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移は切除することで、予後が改善することが報告されている。また切除不能な消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移の有症状例に対する減量手術の有用性に関する報告もある。消化器原発神経内分泌腫瘍肝転移に対する減量手術も含めた肝切除の予後や QOL の改善効果について検討する。

１）　エビデンスの強さ

(1)　検索：文献検索の結果、ランダム化比較試験は存在しなかった。しかし、データベースなどを利用したコホート研究や、それらの文献のシステマティックレビューおよびメタアナリシスにおいて、GEP-NET に対する肝切除術の有用性が報告されている。コホート研究 12 件を統合対象として採用した。

(2)　評価：再発率は高いものの、腫瘍学的条件を満たせば肝切除の有用性は高く、エビデンスレベルを B とした。

(3)　統合：5 年全生存率、症状改善率、合併症率について統合解析を行った。結果を以下に示す。

Fig. 1＜5 年生存率＞切除群で良好

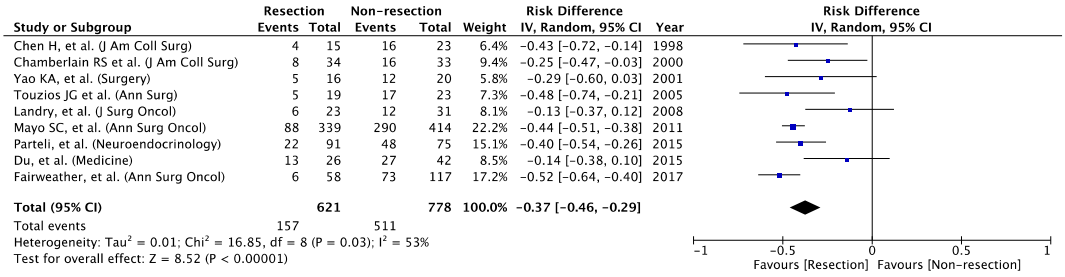


Fig. 2＜症状改善率＞切除群で良好

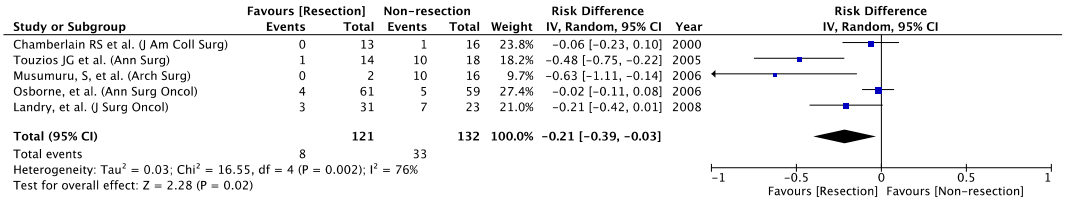
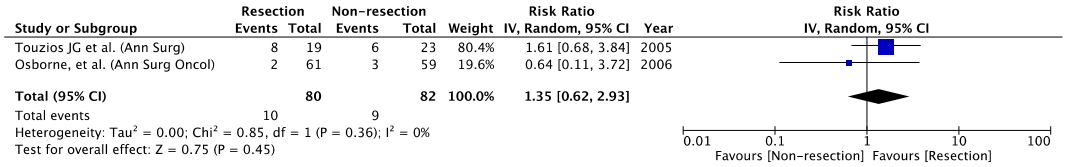


Fig. 3＜合併症（Clavien-Dindo 分類３以上）＞有意差なし



システマティックレビューの結果、GEP-NET 肝転移に対する肝切除術のランダム化比較試験は存在しなかった。しかし、データベースなどを利用したコホート研究や、それらの文献のシステマティックレビューおよびメタアナリシスにおいて、肝切除は合併症発生率 30%以内かつ手術死亡率 0-5%の比較的良好な短期成績で施行可能であった。長期成績に関しても、半数以上の症例で再発するが、非手術治療の 5 年生存率 25-50%と比較して、60-80%の 5 年生存率が得られるため、切除可能であれば肝切除が推奨されると報告されている[1-14]。今回施行した統合解析においても 5 年生存率は、それぞれ 74.7% vs 34.3%と有意に肝切除群で良好であった（Fig. 1）。また、機能性腫瘍における肝切除の高い症状改善効果も報告されており、今回の統合解析でも肝切除群で 93.4%と高い症状改善率（非切除群は 75%、Fig. 2）であった。肝切除適応の腫瘍学的な条件としては、G1 もしくは G2 で、カルチノイド症候群による右心不全徴候がなく、切除不可能なリンパ節や肝外転移がない症例が推奨されている[1,2]。また腫瘍の肝占拠率 50%以下が良い適応と報告されている。G3 や NEC 症例においては、切除による予後改善効果は乏しく、基本的には推奨されないが、症例によっては、切除を検討しても良いとする報告がある[15]。今回の統合解析には含んでい

ない。合併症に関しては、非手術治療群の合併症に関する報告が少ないため、2編しか統合できなかったが、有意差を認めなかった（Fig. 3）。

今回の統合解析を含めた検討においては、R2 手術や減量手術も含まれているが、減量手術に限定しても、非手術治療による効果が乏しい機能性腫瘍や有症状例の Quality of life 改善のために、有用と報告されている[1,2]。90%以上の腫瘍が切除できる場合が推奨されるが、肝外転移のある症例や、70%程度の切除量においても有効とする報告も散見される[16]。RFA や TAE などの局所治療との組み合わせも有用な可能性がある[1,2]。

GEP-NET 肝転移に対する肝移植は本邦においては、保険適用となっていない。欧米においては、他治療に抵抗性の肝外転移のない症例においては option となりうるが、それでも長期 DFS を得るのは稀であり、適切な症例選択のための研究が望まれる[17]。

２）　益と害のバランス

長期生存と症状改善による患者の利益は大きい。害である合併症に関しても概ね通常の肝切除と同様であり、他の治療と比較しても有意差は認めなかった。

３）　患者の希望

再発率は高く、ある程度の合併症のある手術を受ける必要があるが、長期生存と症状改善による患者の利益は大きく、特に有症状の患者は手術を希望する可能性が高いと考える。

４）　医療経済・臨床適応性

手術に対する医療費はかかるが、非手術治療の場合は長期のわたる治療が必要であることから、医療経済的にも手術が優位であると考える。

５）　中間報告会での審議

なし

６）　推奨度決定会議で議論された内容

●●

以上より、症例数の少ない癌腫であるが、減量手術を含めた肝切除の有用性が多く報告されており、エビデンスレベルは中(B)、推奨度●とした。

European Neuroendocrine Tumor Society Consensus（2012）でも推奨されている[18]。肝切除術の適切な症例選択のために、今後のさらなる研究が望まれる。

参考文献

1. Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. Cancer. 2015 Apr 15;121(8):1172-86.
2. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology. 2012;95(2):157-76.
3. Musunuru S, Chen H, Rajpal S, Stephani N, McDermott JC, Holen K, Rikkers LF, Weber SM. Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival. Arch Surg. 2006 Oct;141(10):1000-4
4. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? J Am Coll Surg. 1998 Jul;187(1):88-92
5. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, Pitt HA. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? Ann Surg. 2005 May;241(5):776-83
6. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart LH. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? J Am Coll Surg. 2000 Apr;190(4):432-45
7. Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, Boe BA, Malafa M, Rosemurgy AS, Yeatman TJ, Carey L, Duhaine L, Kvols LK. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. Ann Surg Oncol. 2006 Apr;13(4):572-81
8. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Clark Gamblin T, Celinski SA, Kooby DA, Staley CA, Stokes JB, Chu CK, Arrese D, Ferrero A, Schulick RD, Choti MA, Geschwind JF, Strub J, Bauer TW, Adams RB, Aldrighetti L, Mentha G, Capussotti L, Pawlik TM. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. Ann Surg Oncol. 2011 Dec;18(13):3657-65
9. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, Angelos P, Chrisman H, Skarda J, Benson AB, Rao S, Joehl RJ. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. Surgery. 2001 Oct;130(4):677-82
10. Fairweather M, Swanson R, Wang J, Brais LK, Dutton T, Kulke MH, Clancy TE. Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Outcomes

and Prognostic Factors from a Large Prospective Database. Ann Surg Oncol. 2017 Aug;24(8):2319-2325
11. Partelli S, Inama M, Rinke A, Begum N, Valente R, Fendrich V, Tamburrino D, Keck T, Caplin ME, Bartsch D, Thirlwell C, Fusai G, Falconi M. Long-Term Outcomes of Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Synchronous Liver Metastases. Neuroendocrinology. 2015;102(1-2):68-76
12. Landry CS, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. Management of hepatic metastasis of gastrointestinal carcinoid tumors. J Surg Oncol. 2008 Mar 1;97(3):253-8
13. Grazi GL, Cescon M, Pierangeli F, Ercolani G, Gardini A, Cavallari A, Mazziotti A. Highly aggressive policy of hepatic resections for neuroendocrine liver metastases. Hepatogastroenterology. 2000 Mar-Apr;47(32):481-6
14. Du S, Wang Z, Sang X, Lu X, Zheng Y, Xu H, Xu Y, Chi T, Zhao H, Wang W, Cui Q, Zhong S, Huang J, Mao Y. Surgical resection improves the outcome of the patients with neuroendocrine tumor liver metastases: large data from Asia. Medicine (Baltimore). 2015 Jan;94(2):e388
15. Du S, Ni J, Weng L, Ma F, Li S, Wang W, Sang X, Lu X, Zhong S, Mao Y. Aggressive Locoregional Treatment Improves the Outcome of Liver Metastases fro m Grade 3 GastroenteropancreaticNeuroendocrine Tumors. Medicine (Baltimore). 2015 Aug;94(34):e1429.
16. Morgan RE, Pommier SJ, Pommier RF. Expanded criteria for debulking of liver metastasis also apply to pancreatic neuroendocrine tumors. Surgery. 2018 Jan;163(1):218-225.
17. Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, Fung JJ, Pawlik TM. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. Surgery. 2017 Sep;162(3):525-536.
18. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R; Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary.Neuroendocrinology. 2012;95(2):157-76.

【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）
転移性肝癌を認める場合、多くのがん腫では切除不能であり、治療として化学療法が選択される。しかし、肝転移病変を確実に切除することで根治、あるいは長期生存が得られる症例も認められている。 一方、肝切除により完全切除が達成されても多くは再発を認めることから、有効な術後補助療法が必要と考えらる。 これまでのところ、ほとんどのがん腫において肝転移切除に対する有効な術後補助療法は十分なエビデンスがないが、一般臨床では行われることがある。 肝転移切除後の補助化学療法の有用性が明らかとなれば、肝転移を有するがん患者の予後の改善に大きく寄与することが期待できる。

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	結腸・直腸癌、胃癌、消化管間質腫瘍、膵癌、胆道癌、消化器神経内分泌腫瘍、乳癌、卵巣癌による転移性肝癌患者
地理的要件	指定なし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I: 肝切除後の化学療法 C: 肝切除のみ

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	無再発期間の延長	益	6 点	○
O3	化学療法による副作用	害	6 点	○
O4	医療費の増大	害	5 点	○
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

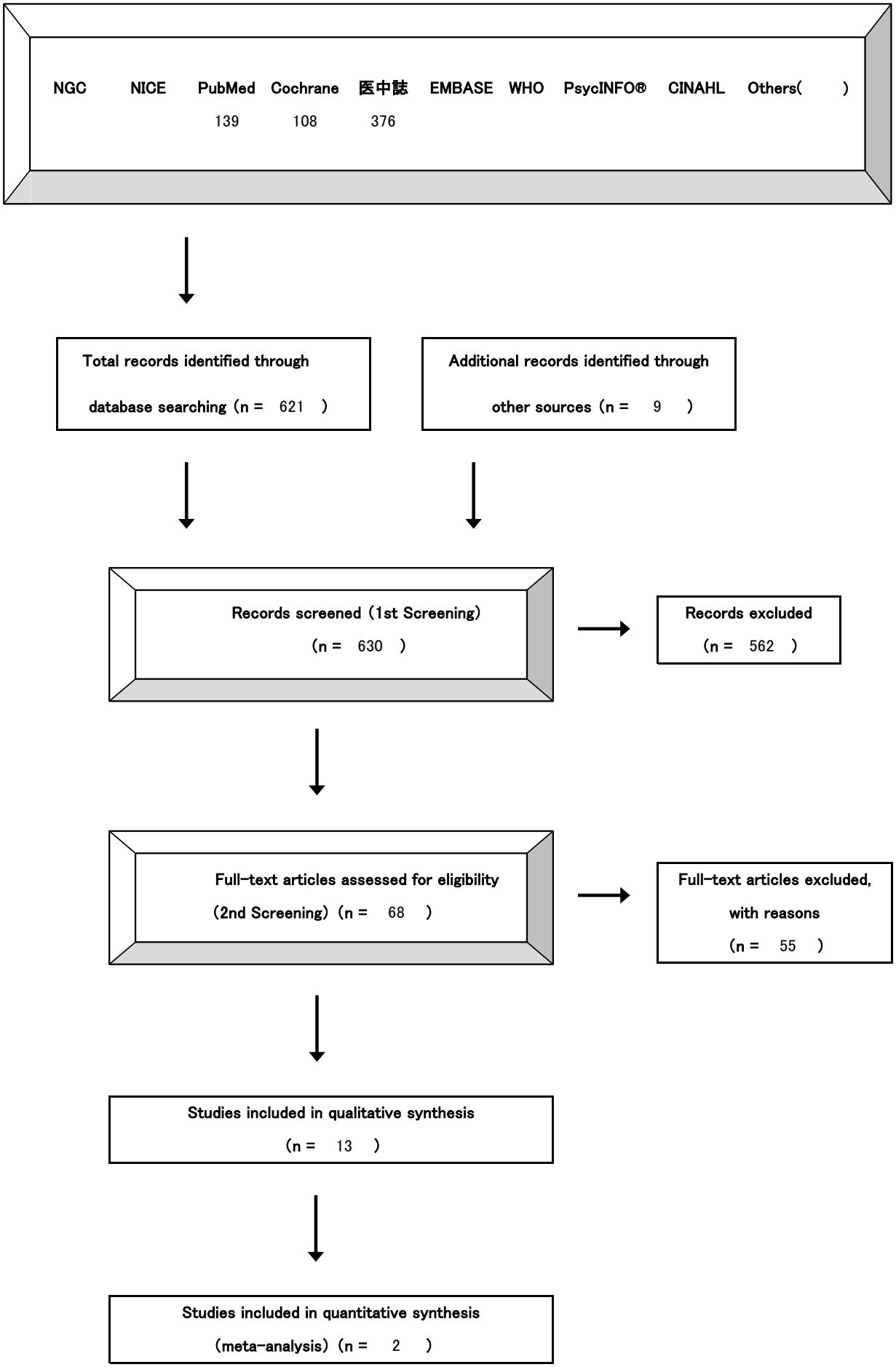
作成したCQ

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	
CQ	
データベース	
日付	
検索者	

#	検索式	文献数
pubmed	"Liver neoplasms/secondary"[majr] AND "Chemotherapy, Adjuvant" [mesh] AND hepatectomy[majr] AND "colorectal neoplasms"[mesh] Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2018/07/31; English; Japanese	139

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Mitry E, et al. J Clin Oncol 26: 4906-4911, 2008	ランダム化試験統合解析	結腸直腸癌肝転移症例	肝切除＋術後補助全身化学療法	肝切除のみ	PFS		FFCD 9002 and ENG
Portier G, et al. J Clin Oncol 24: 4976-4982, 2006	ランダム化試験統合解析	結腸直腸癌肝転移症例	肝切除＋術後補助全身化学療法	肝切除のみ	DFS		FFCD 9002
Hasegawa K, et al. PLoS One. 2016 Sep 2;11(9):e0162400.	ランダム化試験	結腸直腸癌肝転移症例	肝切除＋術後補助全身化学療法	肝切除のみ	RFS		
Parks R, e al. J Am Coll Surg 2007; 204: 753-	コホート研究	結腸直腸癌肝転移症例	肝切除＋術後補助全身化学療法	肝切除のみ	OS		
Brandi G, et al. Clin Colorectal Cancer. 2013 Sep;12(3):188-94	コホート研究	結腸直腸癌肝／肺転移症例	肝切除＋術後補助全身化学療法	肝切除のみ	DFS	肺転移含む	
Fraon M, et al. J Gastrointest Cancer. 2014 Sep;45(3):298-306.	コホート研究	結腸直腸癌肝転移症例	肝切除＋術前 or 術後補助全身化学療法	肝切除のみ	OS and DFS		
Nordlinger B, et al. Lancet Oncol 2013; 14: 1208-15:	ランダム化試験	結腸直腸癌肝転移症例	周術期全身化学療法	肝切除のみ	OS		
緒方ら　臨床と研究77巻6号（平成12年6月）	コホート研究	結腸直腸癌肝転移症例	肝切除＋術後補助肝動注	肝切除のみ	OS		
Kurihara A, et al. Jpn J Cancer Chemother 29(12):2104-2107, November, 2012	コホート研究	結腸直腸癌肝転移症例	肝切除＋術後補助肝動注	肝切除のみ	OS		
Lorenz M, et al. Ann surg 228: 756-762, 1998	ランダム化試験	結腸直腸癌肝転移症例	肝切除＋術後補助肝動注	肝切除のみ	OS		
Rudroff C, et al. Langenbecks Arch Surg 384: 243-249, 1999	コホート研究	結腸直腸癌肝転移症例	肝切除＋術後補助肝動注	肝切除のみ	OS		
Kemeny MM, et al. J Clin Oncol. 2002 Mar 15;20(6):1499-505	ランダム化試験	結腸直腸癌肝転移症例	肝切除＋術後補助肝動注	肝切除のみ	RFS		
Kobayashi S, et al. J Gastrointest Surg. 2019 Jun 13	コホート研究	結腸直腸癌肝転移症例	肝切除＋術後補助全身化学療法	肝切除のみ	RFS and OS		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Mitry E, et al. J Clin Oncol 26: 4906-4911, 2008; Hasegawa K, et al. PLoS One. 2016 Sep 2;11(9):e0162400 ;	前向きランダム化試験
不採用論文	Portier G, et al. J Clin Oncol 24: 4976-4982, 2006; Parks R, e al. J Am Coll Surg 2007; 204: 753-761 Brandi G, et al.Clin Colorectal Cancer. 2013 Sep;12(3):188-94 Fraon M, et al. J Gastrointest Cancer. 2014 Sep;45(3):298-306. Nordlinger B, et al. Lancet Oncol 2013; 14: 1208-15: 緒方ら 臨床と研究77巻6号（平成12年6月） Kurihara A, et al. Jpn J Cancer Chemother 29(12):2104-2107, November, 2012 Lorenz M, et al. Ann surg 228: 756-762, 1998 Rudroff C, et al. Langenbecks Arch Surg 384: 243-249, 1999 Kemeny MM, et al. J Clin Oncol. 2002 Mar 15;20(6):1499-505 Kobayashi S, et al. J Gastrointest Surg. 2019 Jun 13	Perioperative chemotherapy、コホート研究、肝動注を使用している
その他の引用論文		

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	大腸癌肝転移の切除後
介入	肝切除+化学療法
対照	肝切除単独

＊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*						その他				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																			
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
Mitry E, et al.	RCT	0	0	-2	-2	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	154	138	89.61	148	140	94.59	HR	1.32	1.00-1.76, p=.058
Portier G, et al.	RCT	-1	0	-2	-2	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	86	87	98.9	85	86	98.8	OR	0.66	0.46-0.96, p=.028
Hasegawa K, et al.	RCT	0	0	-2	-2	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	90	89	98.89	90	88	97.78	HR	0.56	0.38-0.83, p=.003
Nordlinger B, et al.	RCT	0	0	-2	-2	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	182	182	100	182	182	100	HR	0.81	0.64-1.02, p=.068
Lorenz M, et al.	RCT	-1	0	-2	-2	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0		111			108		mDFS	-	14.2月 vs. 13.7月, NS
Rudroff C, et al.	RCT	-1	0	-2	-2	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0		16			13		5yDFS	-	23% vs. 15%, NS
Kemeny MM, et al.	RCT	0	0	-2	-2	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0		56			53		4yRFS	-	25.2% vs. 45.2%, p=.04

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝腫瘍
対象	大腸癌による転移性肝癌患者
介入	肝切除後の化学療法
対照	肝切除のみ（観察）

アウトカム		無再発生存期間の延長					
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	
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
Mitry E, et al.	RCT	0	0	−2	−2	0	−1
Portier G, et al.	RCT	−1	0	−2	−2	0	0
Hasegawa K, et al.	RCT	0	0	−2	−2	0	0
Nordlinger B, et al.	RCT	0	0	−2	−2	0	−1
Lorenz M, et al.	RCT	−1	0	−2	−2	−1	0
Rudroff C, et al.	RCT	−1	0	−2	−2	−1	0
Kemeny MM, et al.	RCT	0	0	−2	−2	0	0

＊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

その他				非直接性*				
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
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0

リスク人数（アウトカム率）								
対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
154	138	89.6103896	148	140	94.5945946	HR	1.32	1.00−1.76, p=.058
86	87	98.9	85	86	98.8	OR	0.66	0.46−0.96, p=.028
90	89	98.8888889	90	88	97.7777778	HR	0.56	0.38−0.83, p=.003
182	182	100	182	182	100	HR	0.81	0.64−1.02, p=.068
	111			108		mDFS	−	14.2月 vs. 13.7月, NS
	16			13		5yDFS	−	23% vs. 15%, NS
	56			53		4yRFS	−	25.2% vs. 45.2%, p=.04

【4-5 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝腫瘍
対象	大腸癌による転移性肝癌患者
介入	肝切除後の化学療法
対照	肝切除のみ（観察）

アウトカム		無再発生存期間の延長					
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	
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
Parks R, e	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2
Brandi G, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2
Fraon M, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2
緒方ら	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2
Kurihara A, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2
Kobayashi S, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2

＊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

その他				非直接性*				
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
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2

リスク人数（アウトカム率）								
対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
518	518	100	518	274	100	–	–	–
73	73	100	78	78	100	HR	1.56	NA, p=.014
51	51	100	128	128	100	HR	0.55	0.38–0.8, p=.002
–	75	–	–	26	–	5y RFS	–	55% vs. 41%, p=.10
–	28	–	–	28	–	NA	NA	NA
128	85	66.40625	370	85	22.972973	HR	0.784	0.618–0.995

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝腫瘍
対象	大腸癌による転移性肝癌患者
介入	肝切除後の化学療法
対照	肝切除のみ（観察）

アウトカム		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	
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
Mitry E, et	RCT	0	0	−2	−2	0	0
Portier G, et al.	RCT	−1	0	−2	−2	−1	0
Hasegawa K, et al.	RCT	0	0	−2	−2	0	0
Nordlinger B, et al.	RCT	0	0	−2	−2	0	−1
Lorenz M, et al.	RCT	−1	0	−2	−2	−1	0
Rudroff C, et al.	RCT	−1	0	−2	−2	−1	0
Kemeny MM, et al.	RCT	0	0	−2	−2	−1	0

＊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

その他				非直接性*				
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
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0
-1	0	0	0	0	0	0	0	0

リスク人数（アウトカム率）								
対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
154	138	89.6103896	148	140	94.5945946			
86	87	98.9	85	86	98.8			
90	0	0	90	29	32%	病勢増悪以外の治療中止		
182	13	7%	182	18	10%	病死増悪以外の死亡		
	111			108				
	16			13				
	56			53				

【4-5 評価シート 介入研究】

診療ガイドライン	転移性肝腫瘍
対象	大腸癌による転移性肝癌患者
介入	肝切除後の化学療法
対照	肝切除のみ（観察）

アウトカム		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	
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
Parks R, e	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2
Brandi G, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2
Fraon M, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2
緒方ら	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2
Kurihara A, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2
Kobayashi S, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2

＊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

その他				非直接性*				
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
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2
−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2

リスク人数（アウトカム率）								
対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
–	518	–	–	274	–			
–	73	–	–	78	–			
–	51	–	–	128	–			
–	75	–	–	26	–			
–	28	–	–	28	–			
128	85	66.40625	370	85	22.972973			

【4-5 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	大腸癌肝転移の切除後
介入	肝切除+化学療法
対照	肝切除単独

＊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*										非直接性*					リスク人数(アウトカム率)								
		選択バイアス		実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス		その他																	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間
Parks R, e al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2	518	518	100	518	274	100	−	−	−
Brandi G, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2	73	73	100	78	78	100	HR	1.56	NA, p=.014
Fraon M, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2	51	51	100	128	128	100	HR	0.55	0.38−0.8, p=.002
緒方ら	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2	−	75	−	−	26	−	5y RFS	−	55% vs. 41%, p=.10
Kurihara A, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2	−	28	−	−	28	−	NA	NA	NA
Kobayashi S, et al.	準RCT	−2	0	−2	−2	−2	−2	−2	0	−2	−2	−1	−1	−1	−1	−1	128	85	66	370	85	22.97	HR	0.716	0.532−0.964

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	大腸癌肝転移の切除後
介入	肝切除+化学療法
対照	肝切除単独

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
全生存期間の延長	RCT/3	0	0	0	0	0	0	426	409	96%	420	410	98%	HR			強(A)	9	
無再発期間の延長	RCT/3	-1	-1	0	0	0	0	426	409	96%	420	410	98%	HR			中(B)	6	
化学療法による副作用	RCT/2	-2	-2	0	-2	0	0	272	13	5%	272	47	17%	発生数			弱(C)	6	
医療費の増大	0																非常に弱(D)	5	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8　定性的システマティックレビュー】

CQ	38	肝転移の切除後に対する化学療法は推奨されるか？
P	大腸癌肝転移の切除後　大腸癌における肝切除後に切除単独(P)と化学療法をおこなったもの(I)とのランダム化比較試験の結果3報(1報は2試験の統合解析であり合計4試験)を検討した。2報(Mitry E, et al. J Clin Oncol 26:4906-4911.、およびNordinger B, et al. Lancet Oncol 2013; 14: 1208-15)は海外からの報告であり、用いられた化学療法は5-FU+LVおよびFOLFOX4であった。Nordingerらの試験は術後だけでなく術前化学療法も含んでいる(perioperative chemotherapy)点は注意を要する(生存解析の起算日はランダム化された日、つまり術前である。純粋な肝切除後の生存を比較していない)。一方本邦からの報告は1報あり(Hasegawa K, et al. PLoS ONE 11(9): e0162400.)、用いられている化学療法はUFT+LVであった。	
I	肝切除+化学療法	
C	肝切除単独	
臨床的文脈	診療プロセスのうち「治療」に該当する。 転移性肝癌を認める場合、多くのがん腫では切除不能であり、治療として化学療法が選択される。しかし、肝転移病変を確実に切除することで根治、あるいは長期生存が得られる症例も認められている。 一方、肝切除により完全切除が達成されても多くは再発を認めることから、有効な術後補助療法が必要と考えられ、大規模臨床試験やメタアナリシスによる標準治療の確立が重要である。	

O1	全生存期間の延長　全生存期間の延長:3報とも統計学的にはmarginalであるものの、化学療法群の方が手術単独群に比して良好なOSを報告している。 Mitry et al.　HR 1.32 (95% CI, 0.95-1.82) , p=0.095 注)HRは逆比であり実際にはHR=0.76程度 Nordinger et al. HR 0.88 (95% CI, 0.68-1.14), p=0.34 注)OSの起算日はランダム化された日、つまり術前である。純粋な肝切除後の生存を比較していない点に注意が必要である Hasegawa et al. HR 0.80 (95% CI, 0.48-1.35), p=0.409
非直接性のまとめ	日本人データはHasegawa et al のみ。Nordinger et alは周術期化学療法である。
バイアスリスクのまとめ	前向きRCTである点はバイアスリスクを下げる。一方で全ての試験がopen labelであり、その観点からはバイアスリスクは上がる。
非一貫性その他のまとめ	3報とも用いられている化学療法レジメンが異なる。また日本人データはHasegawa et alのみである。Nordinger et alは周術期化学療法を用いている。
コメント	上記3つのランダム化第3相試験(FFCD09002試験、Hasegawaらの試験、ENG試験)にて、5年生存割合についてメタアナリシスを行った。結果は、肝転移の切除後に化学療法を行った場合、肝切除単独に比し5年生存割合が10%(95%CI: 9-18%、P = 0.32)低下する、というものであった。

O2	無再発期間の延長:3報のうち本邦からの1報は化学療法群の方が手術単独群に比して統計学的に良好なRFSを報告している。他の2報も統計学的にはmarginalであるものの、化学療法群の方が手術単独群に比して良好なPFSを報告している。 Mitry et al.　PFS HR 1.32 (95% CI, 1.00-1.76) , p=0.058 注)HRは逆比であり実際にはHR=0.76程度 Nordinger et al. PFS HR 0.81 (95% CI, 0.64-1.02), p=0.068 注)PFSのの起算日はランダム化された日、つまり術前である。純粋な肝切除後の生存を比較していない点に注意が必要である Hasegawa et al. RFS HR 0.56 (95% CI, 0.38-0.83), p=0.003
非直接性のまとめ	日本人データはHasegawa et al のみ。Nordinger et alは周術期化学療法である。
バイアスリスクのまとめ	前向きRCTである点はバイアスリスクを下げる。一方で全ての試験がopen labelでありバイアスリスクは上がる。
非一貫性その他のまとめ	3報とも用いられている化学療法レジメンが異なる。また日本人データはHasegawa et alのみである。Nordinger et alは周術期化学療法を用いている。
コメント	再発率の低下ついてはメタアナリシスができなかったが、総じて肝切除後の無再発／無増悪生存期間は延長する傾向にあると考えられる

O3	化学療法による副作用:3報とも化学療法における詳細な有害事象の記載は得られなかった。特にMitry et alの有害事象の記載は不十分であり評価が困難である。Nordinger et alであるが、両群で原病の増悪以外の死亡について報告されており、化学療法群で182例中18例(10%)、手術単独群で182例中13例(7%)であった。一方、Hasegawa et alでは両群での治療中止理由が調べられており、手術単独群(経過観察)では0例であったのに対し、化学療法群で原病の増悪以外の理由で治療中止されている症例は90例中29例(32%)であったが治療関連死は見られなかった。
非直接性のまとめ	日本人データはHasegawa et al のみ。Nordinger et alは周術期化学療法である。
バイアスリスクのまとめ	前向きRCTである点はバイアスリスクを下げる。一方で全ての試験がopen labelでありバイアスリスクは上がる。
非一貫性その他のまとめ	3報とも用いられている化学療法レジメンが異なる。また日本人データはHasegawa et alのみである。Nordinger et alは周術期化学療法を用いている。
コメント	有害事象についてはメタアナリシスができなかった。安全性を評価する上での基準が一定でないため、統合的に判断するのは難しいが、術後化学療法群が明らかに手術単独群(経過観察)に比して安全性で劣ることを示すデータはない。

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

膵癌の肝転移切除後に術後補助化学療法を行うことは推奨されるか？

2. 推奨草案

術後補助化学療法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好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

本CQに対する推奨の作成にあたっては、介入研究はなく、後ろ向きコホート研究の結果を重要視した。「全生存期間（の延長）」を最も重要とする益のアウトカムとした。益のアウトカムとして「無再発生存期間（の延長）」も重要なアウトカムであるが、採用した論文に記載はなかった。「化学療法による副作用」「医療費の増大」が害のアウトカムとして重要であると考えたが、採用した論文に、治療レジメン、副作用や治療期間の記載はなかった。本邦での日常診療において、遠隔転移のない切除可能膵癌においては術後補助化学療法を行うことが広く標準治療として認識されている。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☐ C（弱）　☑ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

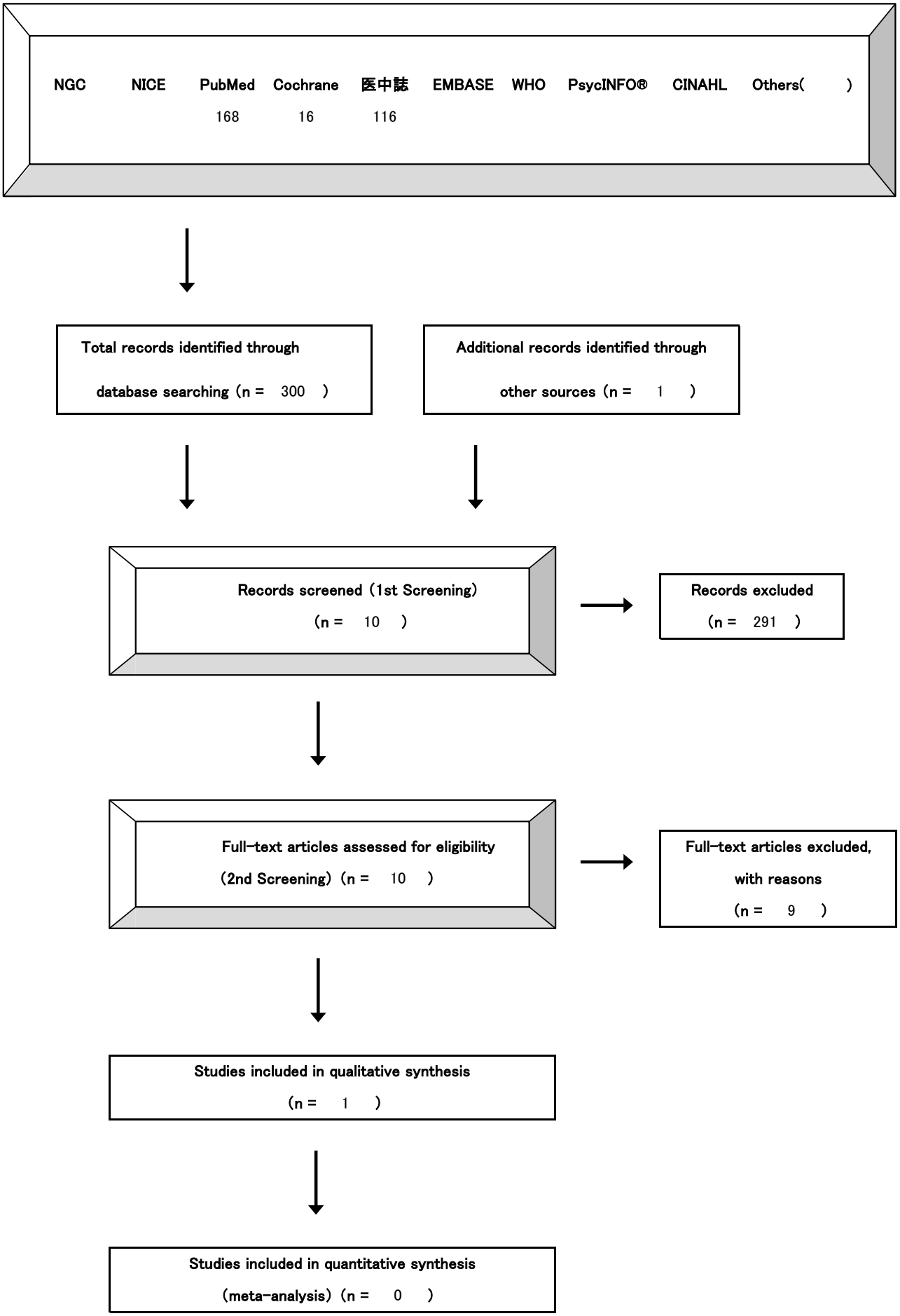
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	膵癌の肝転移切除後を対象として手術単独と手術+術後化学療法を比較した介入研究はなく、後ろ向きコホート研究のみであったため、エビデンスレベルはDと判断した。
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、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	後ろ向きコホート研究のみであったため益の確実性は確かでない。また、治療レジメン、副作用や治療期間の記載はなく害は判断できなかった。

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

従来、膵癌に対する術後補助療法は遠隔転移のない例の根治切除後の者を対象として治療開発が試みられてきた経緯があり、膵癌の肝転移切除後の者のみを対象とした前向き試験は行われていない。そのため、膵癌の肝転移切除後の者を対象とした後ろ向きコホート研究での治療成績を評価した。治療レジメンや治療期間の検討はされていないため、具体的な治療レジメンや治療期間の言及はしなかった。よって、本CQに対する推奨は、膵癌の肝転移切除後のみに対する強いエビデンスに基づいたものとはいえない。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Kurosaki I,et al. Langenbecks Arch Surg 2011, 396 (5), 607-13	後ろ向きコホート	胆道癌肝転移切除後	化学療法	N/A	OS 5mo-75mo		

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	Kurosaki I,et al. Langenbecks Arch Surg 2011, 396 (5), 607-13	後ろ向きコホート
不採用論文		
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	胆道癌肝転移の切除後
介入	化学療法
対照	肝切除単独

*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
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*							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	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	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
Kurosaki I,et al. Langenbecks Arch Surg 2011, 396 (5) 607-13	コホート研究	-2	-2	0	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4			9			OS		

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	胆道癌肝転移の切除後
介入	化学療法
対照	肝切除単独

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
全生存期間の延長	1	-2	-2	-1	-1	0	0	4			9			OS			非常に弱(D)	7	
無再発期間の延長	0																	5	
化学療法による副作用	0																	5	
医療費の増大	0																	4	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	38	胆道癌肝転移の切除後に対する化学療法は推奨されるか？
P	胆道癌肝転移の切除後	
I	化学療法	
C	肝切除単独	
臨床的文脈	胆道癌の肝転移を認める場合、切除不能であり、化学療法が標準治療である。一方、胆道癌の唯一の根治手段は切除手術のみである。近年、肝転移のコンロールが可能であれば、肝転移を切除することで治癒や長期生存が得られる症例の報告がなされてきている。しかし、肝転移を切除しても多くは再発を認めることから、有効な術後補助療法の開発が必須である。現時点では肝転移切除後に術後補助療法を行った方がいいのか、また最適な術後補助療法のレジメンはなにか、といったコンセンサスはない。	

O1	全生存期間の延長
非直接性のまとめ	後ろ向き研究が1つあるのみである。術後補助療法については、化学療法の内容も含め、統計学的算定はなされていない。
バイアスリスクのまとめ	術後補助療法を行っていない群は術後全身状態不良などの理由で化学療法を行えなかった症例がいることが予測される。
非一貫性その他のまとめ	症例数は少なく、非直接性やバイアスリスクによる非一貫性があるものと考える。
コメント	一編の後ろ向き研究で、介入群と非介入群の統計学的検定はなされていない。エビデンスレベルは非常に弱いが、今後議論の必要があると考える。今後、肝転移切除症例に対して経過観察と術後補助療法の比較試験の実施が望まれる。

O2	

O3	

【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）
転移性肝癌を認める場合、多くのがん腫では切除不能であり、治療として化学療法が選択される。しかし、肝転移病変を確実に切除することで根治、あるいは長期生存が得られる症例も認められている。 一方、肝切除により完全切除が達成されても多くは再発を認めることから、有効な術後補助療法が必要と考えらる。 これまでのところ、ほとんどのがん腫において肝転移切除に対する有効な術後補助療法は十分なエビデンスがないが、一般臨床では行われることがある。 肝転移切除後の補助化学療法の有用性が明らかとなれば、肝転移を有するがん患者の予後の改善に大きく寄与することが期待できる。

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	結腸・直腸癌、胃癌、消化管間質腫瘍、膵癌、胆道癌、消化器神経内分泌腫瘍、乳癌、卵巣癌による転移性肝癌患者
地理的要件	指定なし
その他	

I（Interventions）／C（Comparisons, Controls）のリスト
I: 肝切除後の化学療法 C: 肝切除のみ

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	無再発期間の延長	益	6 点	○
O3	化学療法による副作用	害	6 点	○
O4	医療費の増大	害	5 点	○
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	

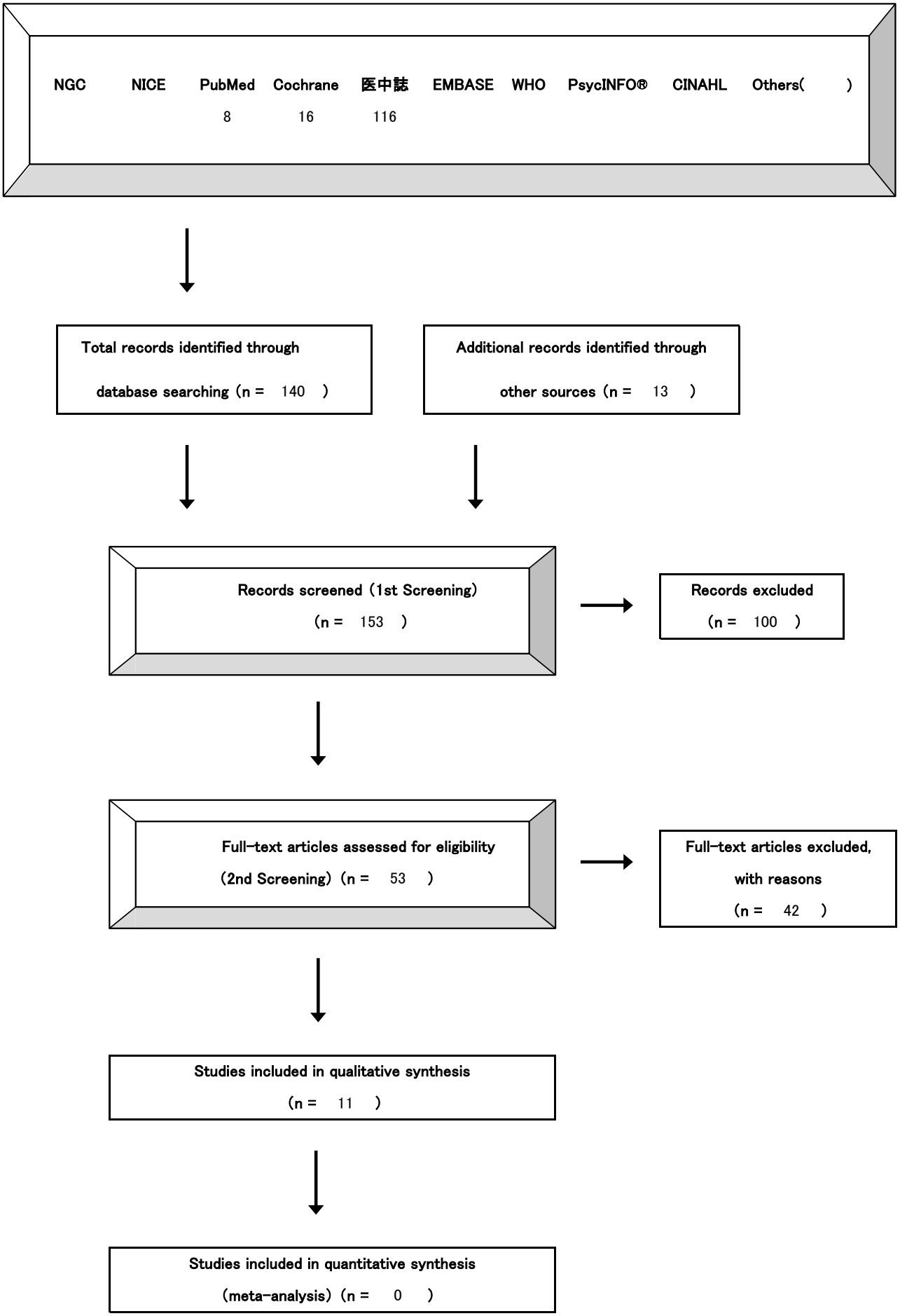
作成したCQ
肝転移の切除後に対する化学療法は、肝切除単独に比し、推奨されるか？ Is post-hepatectomy chemotherapy recommended for liver metastases?

【4-1 データベース検索結果】

タイトル	
CQ	
データベース	Pubmed, 医中誌, Chocharane data base
日付	2018/9/30
検索者	医学図書館協会　成田

#	検索式	文献数
pubmed	"Liver neoplasms/secondary"[majr] AND "Chemotherapy, Adjuvant" [mesh] AND hepatectomy[majr] AND "Stomach Neoplasms"[mesh] Filters: Publication date from 1996/01/01 to 2018/07/31; English; Japanese	8
医中誌	(((肝臓腫瘍/MTH) and (SH=薬物療法,転移性)) and ((アジュバント化学療法/TH or アジュバント化学療法/AL)) and (肝切除/MTH)) and (DT=1996:2018 and PT=会議録除く)	116
Chochrane	"liver metastasis" AND adjuvant AND hepatectomy	16
handsearch	((((Liver neoplasms/secondary[MeSH Terms]) AND Stomach Neoplasms[MeSH Terms]) AND hepatectomy/surgical	118

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	胃がん肝転移の切除後
介入	化学療法
対照	肝切除単独

*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
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*							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	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
12773978	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	-2	+1	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	14	11	78.6	8	5	62.5	1yOS		NA, P = 0.27
17219383	コホート研究	-2	-1	0	-2	-2	-2	-2	+1	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	31	NA	32	6	NA	28	MST		NA, P = 0.37
17928333	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	-2	+1	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	29	NA	34	13	NA	NR	MST		NA, P = 0.19
20651395	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	-2	0	0	+1	+1	-1	-1	-1	0	-1	29	NA	8.2	34	NA	20.2	MST		NA, P = 0.0323
22615045	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	-2	+1	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	38	NA	38	26	NA	19	MST		NA, HR=1.26, P=0.467
24803345	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	15	NA	38.1	9	NA	42.2	5yOS		NA, P = 0.520
25693424	コホート研究	-2	-1	0	-2	-2	-2	-2	+1	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	13	NA	9	34	NA	14	MST		NA, P = 0.224
26260876	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	29	NA	NA	65	NA	NA	survival		NA, HR = 1.10, P = 0.79
27134189	コホート研究	-2	-2	0	-2	-2	-1	-2	0	0	+1	+1	-1	-2	-1	0	-1	50	NA	8.2	29	NA	24.4	MST		NA, P <0.001
27155874	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	16	NA	NA	12	NA	NA	survival		NA, HR = 0.78, P = 0.663
28273395	コホート研究	-2	-1	0	-1	-2	-2	-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	8	NA	NA	30	NA	NA	survival		NA, P = 0.3710

コメント(該当するセルに記入)

	背景に言	化学療法			調整なし	単施設							NAC情報				272			266					
																			months			months			
																			months			months			
																			months			months			
																			months			months			
						4施設																			
																			months			months			
						24																			
		#####				7							術前後記						months			months			多変量解析でも有意

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	肝転移の切除後
介入	化学療法
対照	肝切除単独

*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
各アウトカムごとに別紙にまとめる

アウトカム	無再発期間の延長

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	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	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

コメント(該当するセルに記入)

	背景に言	化学療法			調整なし	単施設							レジメンな												単変量解析での解析が主

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	肝転移の切除後
介入	化学療法
対照	肝切除単独

*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
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*							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	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	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

コメント(該当するセルに記入)

	背景に言	化学療法			調整なし	単施設							レジメンな												単変量解析での解析が主

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	肝転移の切除後
介入	化学療法
対照	肝切除単独

*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
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*							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	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	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

コメント(該当するセルに記入)

	背景に言	化学療法			調整なし	単施設							レジメンな												単変量解析での解析が主

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	肝転移の切除後
介入	化学療法
対照	肝切除単独

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	11	-2	-2	-1	-1	0	0	272	NA	NA	266	NA	NA	OS	NA	NA	非常に弱(D)	9	
無再発期間の延長	0																	6	
化学療法による副作用	0																	6	
医療費の増大	0																	5	

コメント(該当するセルに記入)

					介入の違													

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	17	肝転移の切除後に対する化学療法は推奨されるか？ Is post-hepatectomy chemotherapy recommended for liver metastases?
P	胃がん肝転移の切除後	
I	化学療法	
C	肝転移単独	
臨床的文脈	転移性肝癌を認める場合、多くのがん腫では切除不能であり、治療として化学療法が選択される。しかし、肝転移病変を確実に切除することで根治、あるいは長期生存が得られる症例も認められている。 一方、肝切除により完全切除が達成されても多くは再発を認めることから、有効な術後補助療法が必要と考えらる。 これまでのところ、ほとんどのがん腫において肝転移切除に対する有効な術後補助療法は十分なエビデンスがないが、一般臨床では行われることがある。 肝転移切除後の補助化学療法の有用性が明らかとなれば、肝転移を有するがん患者の予後の改善に大きく寄与することが期待できる。	

O1	全生存期間の延長
非直接性のまとめ	単施設もしくは少数施設での後ろ向きコホート研究における術後化学療法の有無で分けた単変量解析が主たる研究であるため、比較される胃がん肝転移の背景についての情報はない。また、介入群(術後化学療法群)の介入内容などについての情報についても乏しく非直接性がある。
バイアスリスクのまとめ	比較される両群の背景に関する情報に乏しく、また調整も行われていないため選択バイアスが大きく交絡の調整が不十分と考えられる。手術および術後の化学療法の内容についても実行バイアスを最小化できうる情報に乏しい。フォローアップ期間について記載が見つけられない研究も散見された。
非一貫性その他のまとめ	各報告の症例数は少なく、また上記の非直接性およびバイアスによる非一貫性があるものと考えられる。
コメント	以上からO1についてはエビデンスレベルとしてはとても弱いものと判断するが、stageⅣ胃がんに対して化学療法は有効性を示していること、肝転移以外の非切除因子を有するstageⅣ胃がんでは切除後の化学療法により良好な成績が報告されていることなどを鑑みて議論するべきである。

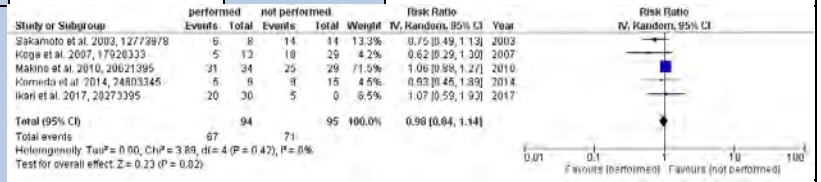
O2	無再発期間の延長

O3	化学療法による副作用

【4-9 メタアナリシス】

CQ	肝転移の切除後に対する化学療法は推奨されるか？ Is post-hepatectomy chemotherapy recommended for liver metastases?				
P	胃がん肝転移		I	化学療法	
C	肝切除単独		O	生存期間の延長	
研究デザイン	後向きコホート	文献数	5	コード	
モデル		方法	inverse-variance method (RevMan5.2)		
効果指標	5年生存割合	統合値	0.98 (0.84 − 1.14) P= 0.82		

Forest plot



コメント：

Funnel plot

コメント： 論文数が限られており，評価困難

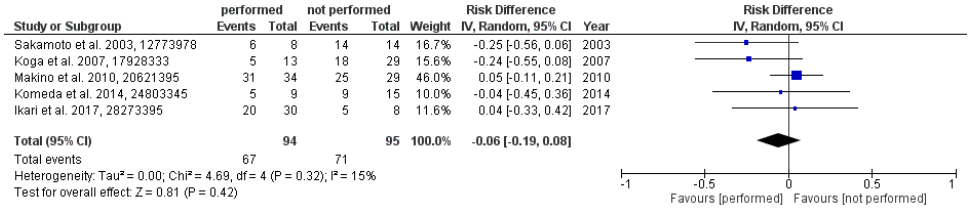
その他の解析

メタリグレッション

感度分析

コメント：

全て後ろ向きコホートでエビデンスは高くない．



【5-1 推奨文章案】

1. CQ

肝転移の切除後に対する化学療法は推奨されるか？
Is post-hepatectomy chemotherapy recommended for liver metastases?

2. 推奨草案

胃がん肝転移術後の補助化学療法について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好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

胃がん肝転移術後の補助化学療法についての前向き比較試験はない。単施設もしくは少数施設での胃がん肝転移の切除が行われた症例の後ろ向きコホート研究において術後補助化学療法の有無で分けた単変量解析の結果が報告されている。これらは術後補助化学療法の有無のいずれかの有用性を示唆するものではなく、また解析可能であった5編のメタアナリシスではリスク比は0.98(95%信頼区間 0.84-1.14, P = 0.82)と術後補助化学療法の有用性を認めなかった。化学療法による副作用および医療費の増大については切除可能胃がんの術後補助化学療法が確立されていること、切除不能胃がんに対して緩和的化学療法を行うことを鑑みると、その「害」は大きなものではないと推測される。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☑ C（弱）　☐ D（非常に弱い）

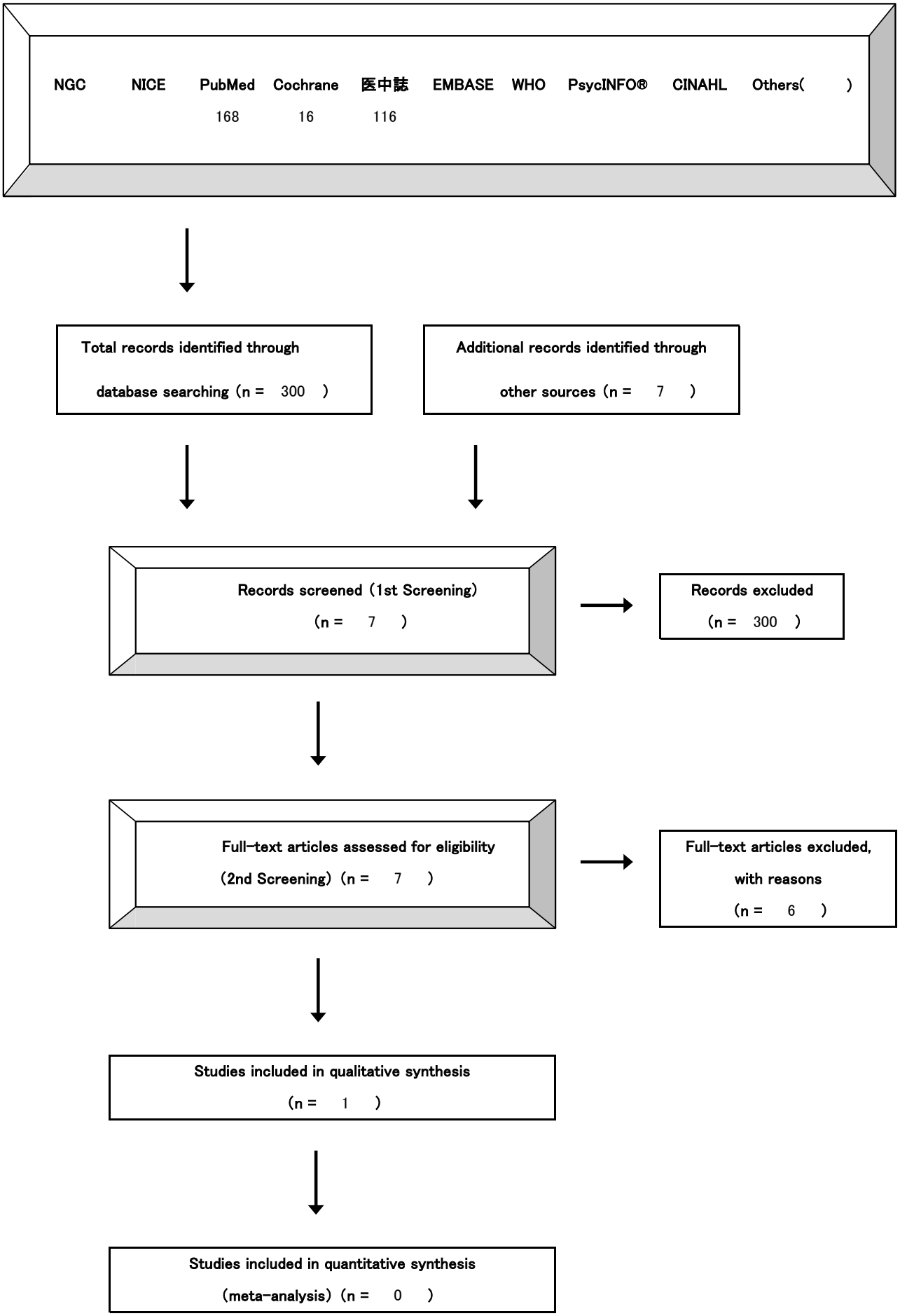
5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	後ろ向きコホート研究のみである。
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	化学療法による副作用および医療費の増大については切除可能胃がんの術後補助化学療法が確立されていること、切除不能胃がんに対して緩和的化学療法を行うことを鑑みると、その「害」は大きなものではないと推測される。

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3　二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Shrikhande SV et al. Ann Surg Oncol, 2007.	症例集積	mPDAC (LMs, PALN,	切除	N/A	OS (11.4m), Mortality 0%		術後補助療法を施行した23例のmOS 15.8ヵ月
Seeling SK, et al. HPB surgery 2010.	症例集積	mPDAC (LM, others)	切除	コントロール群（M0）	OS (11m vs 15.6mo), Mortality 0%		術後補助療法を全例受けているがレジメンの記載はない
Buc E, Orry D, Antomarchi O, et al. World J Surg Oncol, 2014.	症例報告	mPDAC (LM, LN)	切除	N/A	1例はOS: 32ヵ月、その他1例は24.7ヵ月無再発		1例は術後補助療法として、GEMOX 6サイクル施行
Neofytou K, et al. J Surg Oncol, 2015.	症例報告	mPDAC (LM)	切除	N/A	術後2年無再発		術後FOLFIRINOX 3サイクル施行
Tachezy M, et al. Surgery, 2016.	症例対照研究	mPDAC(LM)	切除	バイパス術	OS (14m vs 8m), Mortality 1%		術後治療という記載で80%が受けているが、補助療法かは不明。術後治療の内訳はGEM 65%、FOLFIRINOX 6%。
Hackert T, et al. Eur J Surg Oncol, 2017.	症例集積	mPDAC （LM or PALN）	切除	N/A	OS 12.3ヵ月、5年生存率は8.1%		128例中85例が肝転移切除。128例中95例（74.2%）が術後補助療法を受け、その内79.5%がGEM。
Andreou A, et al. Surg Oncol, 2018.	後ろ向きコホート研究	mPDAC(LM)	切除+術後補助療法	切除単独	OS (12 m vs 4 m, HR 1.88, p = 0.030)		5年生存を達成した5例はいずれも術後補助療法を受けていた。レジメンの記載はない。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	1) Andreou A, Knitter S, Klein F, et al. The role of hepatectomy for synchronous liver metastases from pancreatic adenocarcinoma. Surg Oncol, 27:688-694, 2018.	後ろ向きコホート研究
不採用論文	1) Shrikhande SV, Kleeff J, Reiser C, et al. Pancreatic resection for M1 pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol, 14:118-27, 2007. 2) Seeling SK, Burkert B, Chromik AM, et al. Pancreatic resections for advanced M1-pancreatic carcinoma: the value of synchronous metastasectomy. HPB surgery 2010;2010:579672. 3) Buc E, Orry D, Antomarchi O, et al. Resection of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous distant metastasis: is it worthwhile? World J Surg Oncol, 12:347, 2014. 4) Neofytou K, Giakoustidis A, Smyth E, et al. A case of metastatic pancreatic adenocarcinoma with prolonged survival after combination of neoadjuvant FOLFIRINOX therapy and synchronous distal pancreatectomy and hepatectomy. J Surg Oncol, 111:768-70, 2015. 5) Hackert T, Niesen W, Hinz U, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic	症例対照研究、症例集積、症例報告
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	膵癌肝転移の切除後
介入	肝切除+化学療法
対照	肝切除単独

*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
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*							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	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	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
Andreou A, 2018	コホート研究	-2	-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	76	21	28	76	55	72	OS	12	多変量解析で術後補助療法がOSに関する独立した因子(HR 1.88, p = 0.030)

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	膵癌肝転移の切除後
介入	肝切除+化学療法
対照	肝切除単独

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
全生存期間の延長	1	-2	-1	-1	-1	-1	0										非常に弱(D)	9	
無再発期間の延長	0																	6	
化学療法による副作用	0																	6	
医療費の増大	0																	5	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	38	肝転移の切除後に対する化学療法は推奨されるか？
P	膵癌肝転移の切除後	
I	肝切除+化学療法	
C	肝切除単独	
臨床的文脈	膵癌の肝転移を認める場合、切除不能であり、化学療法が標準治療である。一方、膵癌の唯一の根治手段は切除手術のみである。近年の化学療法の進歩により、肝転移のコンロールが可能であれば、肝転移を切除することで治癒や長期生存が得られる症例の報告がなされてきている。しかし、肝転移を切除しても多くは再発を認めることから、有効な術後補助療法の開発が必須である。現時点では肝転移切除後に術後補助療法を行った方がいいのか、また最適な術後補助療法のレジメンはなにか、といったコンセンサスはない。	

O1	全生存期間の延長
非直接性のまとめ	肝転移切除前に術前化学療法を受けた症例が4例いたが、その症例が術後補助療法を受けたか、肝切除単独であったかの記載がなかったため、対象、介入群と対照群のいずれも非直接性があると考える。
バイアスリスクのまとめ	多くの症例で術後補助療法を受けているが、術後補助療法を行っていない群は術後全身状態不良などの理由で化学療法を行えなかった症例がいることが予測される。
非一貫性その他のまとめ	症例数は少なく、非直接性やバイアスリスクによる非一貫性があるものと考える。
コメント	肝転移切除を対象とした一編の後ろ向きコホート研究で術後補助療法施行群が多変量解析で独立した予後因子であった。エビデンスレベルは非常に弱いが、切除不能膵癌に対して化学療法は有効性を示していることを考慮し、今後肝転移切除後に術後補助療法を施行するかどうかは議論の必要があると考える。肝転移切除症例に対して経過観察と術後補助療法の比較試験の実施が望まれる。

O2	

O3	

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

膵癌の肝転移切除後に術後補助化学療法を行うことは推奨されるか？

2. 推奨草案

術後補助化学療法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好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

本CQに対する推奨の作成にあたっては、介入研究はなく、後ろ向きコホート研究の結果を重要視した。「全生存期間（の延長）」を最も重要とする益のアウトカムとした。益のアウトカムとして「無再発生存期間（の延長）」も重要なアウトカムであるが、採用した論文に記載はなかった。「化学療法による副作用」「医療費の増大」が害のアウトカムとして重要であると考えたが、採用した論文に、治療レジメン、副作用や治療期間の記載はなかった。本邦での日常診療において、遠隔転移のない切除可能膵癌においては術後補助化学療法を行うことが広く標準治療として認識されている。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☐ C（弱）　☑ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

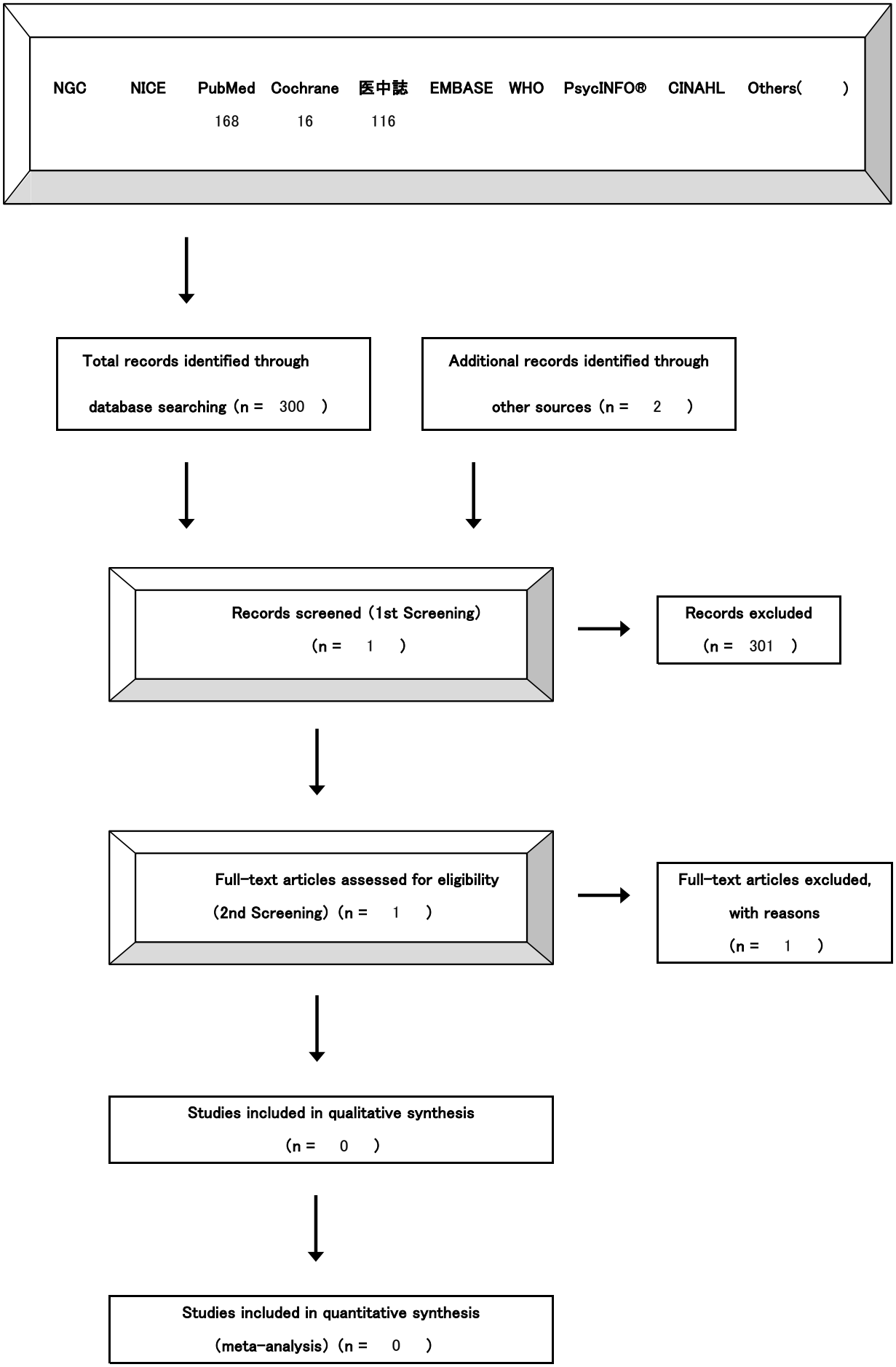
推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	膵癌の肝転移切除後を対象として手術単独と手術+術後化学療法を比較した介入研究はなく、後ろ向きコホート研究のみであったため、エビデンスレベルはDと判断した。
益と害のバランスが確実（コストは含まず） ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、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	後ろ向きコホート研究のみであったため益の確実性は確かでない。また、治療レジメン、副作用や治療期間の記載はなく害は判断できなかった。

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

従来、膵癌に対する術後補助療法は遠隔転移のない例の根治切除後の者を対象として治療開発が試みられてきた経緯があり、膵癌の肝転移切除後の者のみを対象とした前向き試験は行われていない。そのため、膵癌の肝転移切除後の者を対象とした後ろ向きコホート研究での治療成績を評価した。治療レジメンや治療期間の検討はされていないため、具体的な治療レジメンや治療期間の言及はしなかった。よって、本CQに対する推奨は、膵癌の肝転移切除後のみに対する強いエビデンスに基づいたものとはいえない。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



CQ17

肝転移の切除後に対する化学療法は、肝切除単独に比し、推奨されるか？

推奨

大腸癌については、肝転移の切除後に化学療法を行うことを弱く推奨する。

胃癌については、肝転移の切除後に化学療法を行わないことを弱く推奨する。

［推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：C（弱）］

解説

＜この CQ に関する背景＞

切除可能な肝転移を有する患者に対して、最も死亡率の低下が期待される治療法は外科的切除であるが、切除後の再発率は 50-70%と高い。よって肝転移切除後に化学療法を行うことにより、再発率、死亡率が低下するかは、現在に至るまで重要な臨床課題である。本 CQ では、大腸癌、胃癌、膵癌、胆道癌、膵消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）を対象に検討した。乳癌、卵巣癌および GIST については、そもそも肝転移切除の意義が他癌と異なるため、それぞれ CQ12、10、8 で検討した。

1.これまでの報告とエビデンス

大腸癌に対しては、2 つのランダム化比較試験（FFCD09002 試験[1)]、Hasegawa らの試験[2)]）と 1 つの統合解析[3)]（FFCD09002 試験[1)]と European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC]Trial 40923/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial CO.7/Gruppo Italiano di Valutazione Interventi in Oncologia CO.3 trial [ENG 試験](論文未発表)の統合解析）が報告されている。FFCD09002 試験は、肝転移治癒切除例を対象に、5-FU/LV 療法による 6 ヶ月の術後化学療法と肝切除単独を比較したランダム化第 3 相試験であり、5 年無病生存割合では有意に 5-FU/LV 群で良好であったが（33.5% vs. 26.7%, HR=0.66, P=0.028)、5 年生存割合では有意差を認めなかった（51.1% vs. 41.9%, HR=0.73, P=0.13）[1)]。本試験と ENG 試験との統合解析では、単変量解析にて無増悪生存期間中央値 27.9 ヵ月 vs. 18.8 ヵ月（HR=1.32, p=0.058)、全生存期間中央値 62.2 ヵ月 vs. 47.3 ヵ月（HR=1.32, P=0.095）と、有意差は認めなかったもののともに 5-FU/LV 療法による術後化学療法群で良好な傾向がみられた[3)]。PS や腫瘍径、転移個数などの背景因子を含めた多変量解析では無増悪生存期間、全生存期間ともに術後化学療法群が有意に良好であった（PFS: HR=1.39, P=0.026, OS: HR=1.39, P=0.046）。Hasegawa らは、肝転移治癒切除例を対象に、UFT+LV 療法（5 週毎、5 サイクル）による術後化学療法と肝切除単独を比較した。3 年無再発生存割合は術後化学療法群が有意に良好であったが（38.6% vs 32.3%, RFS: HR=0.56, 95%CI: 0.38-0.83, P=0.003）、全生存期間で（HR=0.80, 95%CI: 0.48-1.35, P = 0.409）は有意差を認めなかった[2)]。

上記 3 つのランダム化第 3 相試験（FFCD09002 試験、Hasegawa らの試験、ENG 試験）にて、5 年生存割合についてメタアナリシスを行った。結果は、肝転移の切除後に化学療法を行った場

合、肝切除単独に比し 5 年生存割合が 10%(95%CI: 9-18%, P = 0.32)上昇する、というものであった。

胃癌に対しては、肝転移切除後の化学療法についてのランダム化比較試験はない。単施設もしくは少数施設での胃癌肝転移の切除が行われた症例に対する後ろ向きコホート研究において、術後化学療法施行の有無で分けた単変量解析の結果が報告されている。[4)-13)] そのうちの 5 編にて、5 年生存割合についてメタアナリシスを行った[4,5,7,9,13)]。結果は、肝転移の切除後に化学療法を行った場合、肝切除単独に比し 5 年生存割合が 6%(95%CI: 8-19%, P = 0.42)上昇する、というものであった。リスク比は 0.98(95%CI: 0.84-1.14, P = 0.82)であった。無増悪生存期間について比較している研究は 1 編のみで[11)]、術後化学療法群のほうがむしろ治療成績は悪かった(HR 1.63、95%CI: 0.89-3.00, P = 0.12)。

GEP-NET は本 CQ に該当する報告は見つからず、膵癌および胆道癌では肝転移の切除が行われた症例に対する後ろ向きコホート研究が 1 本ずつ報告されているのみであった。したがって、今回の CQ ではこられの癌種に対する推奨は作成せず、future research question として今後の臨床試験を行う意義があるものと考えた。

2.益と害のバランス評価

大腸癌に対しては、上述したようにランダム化比較試験のメタアナリシスによって、肝転移の切除後に化学療法を行った場合、肝切除単独に比し 5 年生存割合が 10%(95%CI: 9-18%、P = 0.32)上昇した。無増悪・無病生存・無再発生存割合についてはメタアナリシスができなかったが、個々の比較試験をみるといずれも術後化学療法群で良好である。一方、術後補助化学療法による有害事象は肝切除単独群には観察されない害ではあるが、現在切除可能大腸癌に対する術後補助化学療法は世界標準として日常臨床で行われており、それによる有害事象と同等であると推測される。

胃癌に対しては、上述したように後ろ向きコホート研究のメタアナリシスによって、肝転移の切除後に化学療法を行った場合、肝切除単独に比し 5 年生存割合が 6%(95%CI: 8-19%, P = 0.42)上昇した。無増悪生存期間は 1 編でのみ比較されていた。一方、術後補助化学療法による有害事象は、大腸癌と同様のことが言える。

3.患者の価値観・希望

術後化学療法により治癒または長期生存の確率が上がるのであれば、多くの患者が化学療法を希望すると予測される。一方、術後に有害事象が高い確率で起こりうる治療を受けることに対する価値観(経済的負担も含めて)、また有害事象に対する好みや負担は個々の患者で異なる可能性がある。

4.コスト評価

化学療法に関わるコスト、有害事象発生に伴うコストは、肝切除単独に比し増加することは明確だが、再発率が低下することにより、再発後の化学療法に関するコストがどの程度減額するか、は

今までに報告されておらず不明確である。

5.臨床適用性

上述したように、切除可能な肝転移を有する患者の肝切除後の再発率は 50-70%と高い。よって肝転移切除後に化学療法を行うことで再発率、死亡率が上昇するのであれば、その外的妥当性は保たれると考える。

現在 stage III 結腸直腸癌に対しては、5-FU/LV にオキサリプラチンを加えた治療（FOLFOX 療法/CapeOX 療法）が標準的に行われており、肝転移切除後の術後化学療法としても有効である可能性がある。現在本邦では、日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group：JCOG）にて、肝転移根治切除例を対象に無治療経過観察（手術単独）を標準治療として FOLFOX 療法の有効性を検証する第 III 相試験（JCOG0603 試験）が進行中であり、その結果が待たれる。

以上より、大腸癌については、肝転移の切除後に化学療法を行うことを弱く推奨、胃癌については、肝転移の切除後に化学療法を行わないことを弱く推奨することとした。

References

1. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: A pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 2008;26:4906-4911.

2. Hasegawa K, Saiura A, Takayama T, et al. Adjuvant oral uracil-tegafur with leucovorin for colorectal cancer liver metastases: A randomized controlled trial. PloS one 2016;11:e0162400.

3. Portier G, Elias D, Bouche O, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: Ffcd achbth aurc 9002 trial. J Clin Oncol 2006;24:4976-4982.

4. Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, et al: Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17-year experience with 22 patients. Surgery 133:507-11, 2003

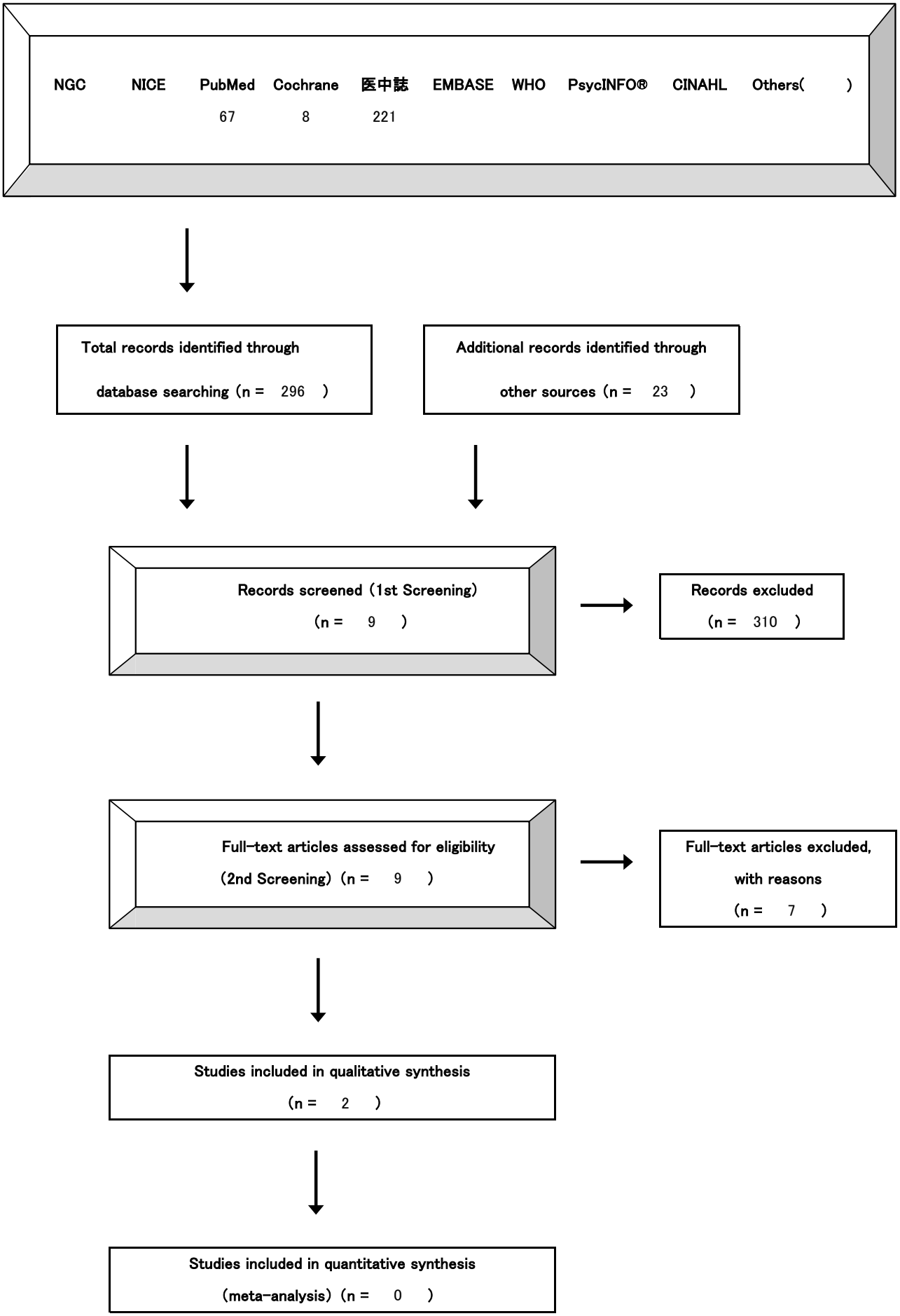
5. Koga R, Yamamoto J, Ohyama S, et al: Liver resection for metastatic gastric cancer: experience with 42 patients including eight long-term survivors. Jpn J Clin Oncol 37:836-42, 2007

6. Sakamoto Y, Sano T, Shimada K, et al: Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer. J Surg Oncol 95:534-9, 2007

7. Makino H, Kunisaki C, Izumisawa Y, et al: Indication for hepatic resection in the treatment of liver metastasis from gastric cancer. Anticancer Res 30:2367-76, 2010

8. Takemura N, Saiura A, Koga R, et al: Long-term outcomes after surgical resection for gastric cancer liver metastasis: an analysis of 64 macroscopically complete resections. Langenbecks Arch Surg 397:951-7, 2012
9. Komeda K, Hayashi M, Kubo S, et al: High survival in patients operated for small isolated liver metastases from gastric cancer: a multi-institutional study. World J Surg 38:2692-7, 2014
10. Shinohara T, Maeda Y, Hamada T, et al: Survival benefit of surgical treatment for liver metastases from gastric cancer. J Gastrointest Surg 19:1043-51, 2015
11. Oki E, Tokunaga S, Emi Y, et al: Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). Gastric Cancer 19:968-76, 2016
12. Tiberio GA, Ministrini S, Gardini A, et al: Factors influencing survival after hepatectomy for metastases from gastric cancer. Eur J Surg Oncol 42:1229-35, 2016
13. Ikari N, Taniguchi K, Serizawa A, et al: A primary tumor of mixed histological type is a novel poor prognostic factor for patients undergoing resection of liver metastasis from gastric cancer. J Hepatobiliary Pancreat Sci 24:281-288, 2017
14. Tatsubayashi T, Tanizawa Y, Miki Y, et al: Treatment outcomes of hepatectomy for liver metastases of gastric cancer diagnosed using contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Gastric Cancer 20:387-393, 2017

【4-2 文献検索フローチャート】 PRISMA声明を改変



【4-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Seeling SK, et al. HPB surgery 2010.	症例集積	mPDAC (LM, others)	切除	コントロール群（M0）	OS (11m vs 15.6mo), Mortality 0%		術前治療を受けた症例は2例 術前治療例の予後の記載なし
Buc E, Orry D, Antomarchi O, et al. World J Surg Oncol, 2014.	症例報告	mPDAC (LM, LN)	切除	N/A	1例はOS: 32ヵ月、その他1例は24.7ヵ月無再発		1例はFOLFOXを9カ月施行後手術。
Neofytou K, et al. J Surg Oncol, 2015.	症例報告	mPDAC (LM)	切除	N/A	術後2年無再発		FOLFIRINOX 9サイクル施行後に原発+肝転移切除。術後2年、診断から28カ月無再発生存。
Tachezy M, et al. Surgery, 2016.	症例対照研究	mPDAC(LM)	切除	バイパス術	OS (14m vs 8m), Mortality 1%		術前治療ありは69例中10例（14%）でGEM 3例、FOLFIRINOX 4例、詳細不明の化学療法 2例、RFA 1例。術前治療群の予後記載なし。
Crippa S et al. Eur J Surg Oncol 2016	症例対照研究	mPDAC (LM)	切除 (Conversion)	非切除	OS (39 vs 11), Mortality 0%		原発切除N=11, 肝切除N=4 肝切除症例の予後の記載なし
Wright GP et al. J Gastrointest Surg, 2016.	症例集積	mPDAC (LM, Lung, Peritoneum)	切除	N/A			転移巣切除の有無に関わらずstage Ⅳで原発巣を切除した23例の報告。遠隔転移を切除した症例は23例中11例で肝転移切除が9例。 肝切除例のみの予後の記載なし。
Frigerio I et al. Ann Surg Oncol 2017	症例集積	mPDAC (LM)	切除 (Conversion)	N/A	OS 56m, Mortality 0%		原発のみ切除、肝切除なし N=24
Hackert T, et al. Eur J Surg Oncol, 2017.	症例集積	mPDAC (LM or PALN)	切除	N/A	OS 12.3ヵ月、5年生存率は8.1%		術前治療を受けた症例は128例中20例と記載あるが、レジメンの記載はなく、術前治療を受けた症例に関する予後の記載もない。
Andreou A, et al. Surg Oncol, 2018.	後ろ向きコホート研究	mPDAC(LM)	術前化学療法+切除	切除単独	OS (10 m vs 1 m, HR 4. 07, p = 0.013)		術前治療ありは4例（5%）のみで、レジメンの記載はない。肝切除を前提で術前化学療法を施行した症例と考えられる。切除からのmOSは術前治療あり 10ヵ月、術前治療なし 1ヵ月で、多変量解析でOSの独立した因子として抽出されている（HR 4.07, p = 0.013）。

【4-4 引用文献リスト】

採用論文	1) Buc E, Orry D, Antomarchi O, et al. Resection of pancreatic ductal adenocarcinoma with synchronous distant metastasis: is it worthwhile? World J Surg Oncol, 12:347, 2014. 2) Neofytou K, Giakoustidis A, Smyth E, et al. A case of metastatic pancreatic adenocarcinoma with prolonged survival after combination of neoadjuvant FOLFIRINOX therapy and synchronous distal pancreatectomy and hepatectomy. J Surg Oncol, 111:768-70, 2015.	術前治療+肝切除と化学療法継続の比較ではないが、予後の記載があり、参考となるため採用
不採用論文	1) Seeling SK, Burkert B, Chromik AM, et al. Pancreatic resections for advanced M1-pancreatic carcinoma: the value of synchronous metastasectomy. HPB surgery 2010;2010:579672. 2) Crippa S, et al., Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? Eur J Surg Oncol, 2016. 42(10): p. 1533-9.	術前治療+肝切除の予後の記載がないものと、原発巣切除のみで肝切除をしていない症例集積は不採用とした。 後ろ向きコホート研究の一部に術前化学療法+肝転移切除の4例の成績が記載されていたが、肝転移の切除を前提で術前化学療法を施行したと考えられ、本CQの問いには合致しない報告であり不採用とした。
その他の引用論文		

【4-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	肝転移を有する膵癌
介入	化学療法後の肝切除
対照	化学療法継続

*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
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*							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	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	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
Buc E, 2014	症例報告	-2	-2	-1	-1	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-1	-2	-1	-2	0	0	0	3	1	33	OS	32	
Neofytou K, 2015	症例集積	-2	-2	-1	-2	-2	0	-2	0	0	0	0	-2	-1	-2	-2	-2	0	0	0	1	1	100	RFS	24	

コメント(該当するセルに記入)

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	転移性肝がん国際診療ガイドライン
対象	肝転移を有する膵癌
介入	化学療法後の肝切除
対照	化学療法継続

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

エビデンス総体

アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	リスク人数(アウトカム率) 対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性***	コメント
全生存期間の延長	1	-2	-2	-2	-2	-1	0										非常に弱(D)	9	
無再発期間の延長	1	-2	-2	-2	-2	-1	0										非常に弱(D)	6	
化学療法による副作用	0																	6	
医療費の増大	0																	5	

コメント(該当するセルに記入)

【4-8 定性的システマティックレビュー】

CQ	39	切除不能肝転移を伴う患者に対して化学療法後の肝切除は、化学療法継続に比し、推奨されるか？
P	肝転移を有する膵癌	
I	化学療法後の肝切除	
C	化学療法継続	
臨床的文脈	膵癌の肝転移を認める場合、切除不能であり、化学療法が標準治療である。一方、膵癌の唯一の根治手段は切除手術のみである。近年の化学療法の進歩により、肝転移のコンロールが可能であれば、肝転移を切除することで治癒や長期生存が得られる症例の報告がなされてきている。しかし、実際に切除された例は肝切除が可能と判断されるほど化学療法が良好に奏効した患者であり、化学療法を継続することでも同等の予後が得られるかもしれない。化学療法奏効後に肝転移が切除可能と判断される患者に対して、手術を行うのが良いのか、または化学療法を継続するのが良いのか、コンセンサスはない。	

O1	全生存期間の延長
非直接性のまとめ	化学療法継続群との比較がなく、少数例の化学療法+肝切除の報告のみであり、非直接性が大きい。
バイアスリスクのまとめ	症例報告のみであり、予後が良好な症例を報告している可能性がある。
非一貫性その他のまとめ	症例報告のみであり、非直接性やバイアスリスクによる非一貫性があるものと考える。
コメント	化学療法継続群と術前化学療法を受けた後の肝転移切除群を比較した研究はない。症例報告（1) Buc E. 2) Neofytou K.）では診断からのOSは30ヵ月近く、比較的良好な成績である。またこれらの報告は術前化学療法から手術までの期間が9ヵ月、約5ヵ月と一定期間、肝転移がコントロールできている中で切除を行っている。化学療法を一定期間行い、肝転移がコントロールできている症例での肝切除は長期生存が得られる可能性があり、今後議論すべきである。

O2	

O3	

【5-1 推奨文章案】

1. CQ

切除不能肝転移を伴う癌患者に対して化学療法後の肝切除は、化学療法継続に比し推奨されるか？

2. 推奨草案

大腸癌および胃癌の肝転移については、化学療法後に肝切除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好み（検討した各アウトカム別に、一連の価値観を想定する）

本CQに対する推奨の作成に当たってシステマティックレビューを行ったが、ランダム化比較試験は行われていなかった。大腸癌、および胃癌においてはコホート研究が行われており、全生存期間の延長を最も重要な益のアウトカムとして、また害として有害事象の発生を検討した。切除不能大腸癌および胃癌は極めて予後不良の疾患であり、個々の患者の価値観や好みを考慮しても、ほとんどの患者にとって全生存期間の延長は大きな関心事と考えられる。

4. CQに対するエビデンスの総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

☐ A（強）　☐ B（中）　☐ C（弱）　☑ D（非常に弱い）

5. 推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する）

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	☐ はい ☑ いいえ	ランダム化比較試験は行われておらず、コホート研究を用いた。全体としてのエビデンスは強くないことから、Cと判断した。
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	コホート研究による益と害の検討であり、益の確実性は確かではない。

推奨の強さに考慮すべき要因
患者の価値観や好み、負担の確実さ（あるいは相違）
正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど

切除不能肝転移を伴う場合、化学療法が第一選択の標準治療として実施される。化学療法により一定の効果が得られた　場合、外科切除(いわゆるconvresion surgery)を行う意義があるか否か、がん種によって益の評価は大きく異なる。今回、大腸癌、胃癌、膵癌、胆道癌、消化管間質腫瘍（GIST）、膵消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）、乳癌、卵巣癌を対象に検討した。大腸癌と胃癌ではランダム化比較試験やコホート研究は行われていない、しかし、実際の臨床において化学療法後の肝切除は行われており、症例集積コホート研究がいくつか報告されている。したがって、エビデンスは非常に弱いものの、最も重要視されるアウトカムである全生存期間の延長について検討し、推奨を行った。

切除不能肝転移を有するがん患者では、一般に治癒あるいは長期生存は見込めず、全生存期間の延長はほとんどの患者にとって最も重要な関心事であり、期待することである。有害事象の発生の垣外のバランスは重要であり、個々の患者の価値観や好みを考慮する必要があるが、全生存期間の延長は重要な要因として検討することは妥当と考えられる。一方、本CQの推奨は弱いエビデンスに基づくものではなく、今後のランダム化比較試験等による強いエビデンスの確立が必要である。

乳癌、卵巣癌、およびGISTでは肝転移の切除適応が消化器がんと大きく異なることから、外科でのCQに含めて検討することとした。GEP-NETは本CQを検討に該当する報告は見つからなかった。膵癌と胆道癌では症例報告のみであった。したがって、今回のCQではこられのがん種に対する推奨は行わなかった。

明らかに判定当てはまる場合「はい」とし、それ以外は、どちらとも言えないを含め「いいえ」とする

CQ18

切除不能肝転移を伴う癌患者に対して化学療法後の肝切除は、化学療法継続に比し推奨されるか？

推奨

大腸癌および胃癌の肝転移については、化学療法後に肝切除を行うことを提案する。

［推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性（強さ）：D（非常に弱い）］

解説

＜この CQ に関する背景＞

切除不能肝転移は通常、化学療法が標準治療として広く行われるが、奏効が得られても治癒を望むことは難しく、予後不良の病態である。診断時切除不能であっても、化学療法が奏功した場合、外科切除を行うことで、病変を一旦消失できれば治癒あるいは長期生存の可能性が生じるものと期待される。一方、外科切除による身体的あるいは精神的負担も少なくなく、また合併症のリスクもある。

したがって、切除不能肝転移を有するがん患者にとって、化学療法後の評価により切除可能と判断され肝切除を行うこと（いわゆる conversion surgery）は、化学療法継続に比べ推奨される治療選択か、否かは、重要な臨床課題である。Conversion surgery の臨床的意義が明らかとなれば、切除不能肝転移を有するがん患者の予後の改善に大きく貢献するものと考えられる。

転移性肝癌においては、化学療法により一定の効果が得られた場合、外科切除を行う意義があるか否か、がん種によって益の評価は大きく異なる。本 CQ では、大腸癌、胃癌、膵癌、胆道癌、消化管間質腫瘍（GIST）、膵消化管神経内分泌腫瘍（GEP-NET）、乳癌、卵巣癌を対象に検討した。

大腸癌、胃癌ではランダム化比較試験は行われていないものの、コホート研究がいくつか報告されており、conversion surgery が推奨されるか否か、検討した。

一方、乳癌、卵巣癌および GIST は転移性肝癌の切除の意義が主な消化器がんと大きく異なるため、そもそも転移性肝癌の切除について、別の CQ で検討した。

GEP-NET は本 CQ に該当する報告は見つからず、膵癌および胆道癌では症例報告のみであった。したがって、今回の CQ ではこられのがん種に対する推奨は行わなかった。なお、膵癌および胆道癌では Conversion surgery の有用性を示唆する症例が報告されており、future research question として今後の臨床試験を行う意義があるものと考えられる。

大腸癌

1. これまでの報告とエビデンス

本 CQ に関してスクリーニングにより 554 件の報告が同定され、その内9件を採用した。そのうち介入研究なし［1-9］。化学療法後に肝切除を行った症例に関するコホート研究はいくつかあるが、

化学療法後に切除可能となったが化学療法を継続した症例を比較対照としたコホート研究はない。化学療法後に切除可能となった症例に対して、肝切除と化学療法継続を比較した報告はこれまでになく、エビデンスは症例集積報告9件のみであった。したがって、エビデンスレベルは D とした。

2. 益と害のバランス評価

切除不能な肝転移に対して化学療法後に肝切除を行った症例では、3 年生存率が 52～73%、5 年生存率が 32～58%と、切除不能な進行大腸がんの予後と比較して優れた成績が報告されており、効果は大きいことが期待される。また肝切除を行うことによる合併症や、手術に伴う医療費の増加については、化学療法による有害事象や身体的・精神的な負担を考慮するとその害は大きくないと推測される。

3. 患者の価値観・希望

多くの患者は長期生存への期待は大きく、少しでも延命が得られる治療法を選択することが多い。切除により治癒または長期生存が得られるのであれば、益と害のバランスから、多くの患者が切除を希望するものと考えられる。

4. コスト評価

切除に変更した場合のコストと、そのまま化学療法を継続した場合のコストの評価はこれまで行われていない。しかし、わが国の保険診療では、いずれも大きな違いはなく、問題にはならないものと考えられる。

5. 臨床適用性（介入の外的妥当性評価）

診断時切除不能の肝転移を対象として検討したことから、本検討の外的妥当性は保たれているものと判断する。

以上より、大腸がんにおいて化学療法後に切除可能となった場合には肝切除をすることを提案する。また今後、この CQ に対するエビデンスの構築について更なる議論が必要である。

胃癌

1. これまでの報告とエビデンス

本 CQ に関して 404 件の報告がスクリーニングで同定された。胃癌肝転移症例における化学療法後の肝切除の意義を検討する前向き比較試験はなかった。胃癌における切除不能肝転移の定義が定まっていないため、切除不能肝転移を有する胃癌症例に対する化学療法後の肝転移切除のみを検討した後方視的研究もなかった。複数個(2 または 3 個)の肝転移のみを有する胃癌症例を対象とした単施設の後方視的研究が1件検索できた[10]。これらは症例集積であり、エビデンスレベルは D と判断した。

2. 益と害のバランス評価

初回治療として化学療法を受け、さらに肝転移切除が行われた症例においては 47.9 ヶ月の観察期間中に再発を認めなかったことが報告されており、その効果が大きいことが期待される。術後合併症、入院期間および医療費の増大については切除不能胃がんに対して肝切除を行わない場合に緩和的化学療法を継続することを鑑みると、その害は大きなものではないと推測される。

3. 患者の価値観・希望

大腸癌と同様、多くの患者は長期生存への期待は大きく、少しでも延命を望む価値観を有する。益と害のバランスから、多くの患者が切除を希望するものと考えられる。

6. コスト評価および介入の外的妥当性評価

大腸癌と同様である。

以上より、胃癌肝転移症例における化学療法後の肝切除を提案するとともに、今後更なる検討が必要である。

文献

1. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Ann Surg 2004; 240: 644-657; discussion 657-648.

2. Masi G, Cupini S, Marcucci L et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. Ann Surg Oncol 2006; 13: 58-65.

3. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F et al. Liver resection for primarily unresectable colorectal metastases downsized by chemotherapy. J Gastrointest Surg 2007; 11: 318-324.

4. Kataoka K, Kanazawa A, Iwamoto S et al. Does "conversion chemotherapy" really improve survival in metastatic colorectal cancer patients with liver-limited disease? World J Surg 2014; 38: 936-946.

5. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. J Clin Oncol 2005; 23: 9243-9249.

6. Capussotti L, Muratore A, Mulas MM et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. Br J Surg 2006; 93: 1001-1006.

7. Masi G, Loupakis F, Pollina L et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. Ann Surg 2009; 249: 420-425.

8. Garufi C, Torsello A, Tumolo S et al. Cetuximab plus chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial. Br J Cancer 2010; 103: 1542-1547.

9. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. Ann Oncol 1999; 10: 663-669.

10. Shirasu H, Tsushima T, Kawahira M et al. Role of hepatectomy in gastric cancer with multiple liver-limited metastases. Gastric Cancer 2018; 21: 338-344.