

【RC-4 推奨提示】

CQ： BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬に放射線療法を併用することは勧められるか？

推奨文： 局所への効果を目的とした場合、放射線療法の併用を提案する

推奨の強さ (いずれかを選択)	<input type="radio"/> 1 (強い) : 「実施する」, または, 「実施しない」 ことを推奨する <input checked="" type="radio"/> 2 (弱い) : 「実施する」, または, 「実施しない」 ことを提案する
--------------------	---

エビデンスの強さ (いずれかを選択)	<input type="radio"/> A (強) <input type="radio"/> B (中) <input type="radio"/> C (弱) <input checked="" type="radio"/> D (非常に弱い)
-----------------------	--

費用対効果の観点 からの留意事項	
---------------------	--

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

<p>【RC-5 提呈作成の経緯】</p> <p>1.COが重要な臨床課題である旨の背景を記載する。</p> <p>切迫不妊症治療に対して、薬物療法を実施している途中で、両側コントロールや管状卵巣を目的とした放射線療法が併用される場合がある。近年、放射線療法においてアブスコバル効果の存在が示唆されており、薬物療法の中で特に免疫チェックポイント阻害薬がアブスコバル効果の出現に重要な役割を担っているとの考え方があり、薬物療法と放射線療法との併用の機会が増えつつある。しかし照射部位と非照射部位、それぞれの免疫チェックポイントにおける放射線療法併用の治療的有用性や、それに伴う生存期間の延長効果についてはまだ明確ではない。</p>
<p>2.エビデンス評価</p> <p>文献検索およびスクリーニングの結果、4報の後ろ向き観察研究をまとめたメタアナリシス(1-4)、および、9報の後ろ向き観察研究(5-13)を採用し解析した。後ろ向き観察研究のうち、1報が日本国内での研究(13)、もう1報韓国での研究(10)だった。</p> <p>後ろ向き研究文獻研究の調整（多変量解析(7)、傾向スコアマッチ(6)）を行った後ろ向き観察研究2論文で放射線療法併用により全生存期間の改善が報告されていた。（Franklinら：定位放射線治療の場合のハザード比0.213、95%信頼区間0.094～0.485、P<0.001、古典的放射線治療の場合のハザード比0.424、95%信頼区間0.210～0.855、P=0.016、de Castroら：ハザード比0.57、95%信頼区間0.377～0.853、P=0.0034）。そのほかの後ろ向き研究でも放射線療法の併用により全生存期間が長い報告と短い報告、有意差のない報告が混在していた。また、無再発生存期間、奏効割合に関してはそれぞれ1つのメタアナリシスで放射線療法併用による有効性が報告されていたが(1,4)、全生存期間と同様に、報告によって結果は一貫していなかった。放射線照射部位の局所再発については、脳転移に関するメタアナリシス1報で検討されており、放射線療法による局所制御（脳転移に関する原室内制御）の改善が報告されていた(1)。有害事象を評価している報告は後ろ向き観察研究で2報、メタアナリシスで2報みられたが、いずれも放射線療法の併用によって有害事象が増えると言う報告はみられなかった(1,3,9,10)。また、Moweryらは、放射線療法の有無による有害事象の頻度の差の検討は行っていないが、有害事象は許容範囲内であったと報告している(11)。コストおよびQOLについて検討を行った論文はなかった。</p> <p>全生存期間、無再発生存期間、奏効割合の結果は報告によってまちまちであり、一貫性は見られなかったが、採択された文献のほとんどは、対象群の患者背景に違いがみられる観察研究であり、一定の結論を導くことはできないと判断される。ただし、多変量解析、傾向スコアマッチ解析を行った2論文で全生存期間の改善が報告されており、放射線療法を併用することの意義が存在する可能性が期待できる結果であった。一方で、いずれも後ろ向き観察研究であるものの、放射線療法併用により有害事象が増えると言う報告はみられなかった。</p>
<p>3.益と害のバランス評価</p> <p>BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬に放射線療法を併用することで予後の改善や治療効果の向上に寄与できると結論付けけるまでの結果はないが、合併症が増えるということも言えない結果であった。全生存期間、無再発生存期間、奏効割合、照射部位の局所疾患制御という主要なアウトカムに対する益と考えられるエビデンスは明らかとは言いえないものの、併用する放射線療法は数か月間隔により短期間で終わることがほとんどで、放射線療法の併用を決定する理由ほとんど見られなかった。これらの点をパネル会議で確認した上で、投票を行い、「益く推奨する」100%の結果を得た。ただし、介入による主要なアウトカムに対する益が明らかでないことから、放射線療法の併用は局所への相対的な効果を目的とする場合に限るべきとの意見が多く、「局所への効果を目的とした場合、放射線療法の併用を提案する」と推奨文に条件を明示して提案することとなった。</p>
<p>4.患者・市民の価値観・希望</p> <p>主アウトカムは全生存期間、無増悪生存期間、奏効率、照射部位の局所疾患制御、副次アウトカムはQOL。コストとしており、患者の価値観のばらつきは比較的小さいと考えられる。ただし、放射線治療のために数日～1か月程度の通院が追加して必要になることから、通院のための負担に関しては価値観のばらつきがあると考えられる。ただし、ごくわずかも相対的な治療効果の差が期待できるのであれば価値観の併用療法に期待する患者もいると考えられ、有害事象の増加はほとんどないと考えられる放射線療法の併用については患者の価値観を踏まえて十分な説明を行い、増強と納得の上での治療選択が望まれる。</p>
<p>5.資源利用と費用対効果</p> <p>放射線療法は日本では保険診療内で受けることが可能であり、高額医療制度が受けられるため、患者の自己負担に極端に大きな差は生じない。費用対効果に関する報告は今回認められず、検討は行っていない。</p>
<p>6.今後の研究</p> <p>近年、放射線療法と免疫チェックポイント阻害剤の併用によるアブスコバル効果の存在が指摘されており、臨床に両治療の併用の意義が研究されている。今回採択された論文の中には、放射線療法という局所療法の追加が全身的な有効性に結び付くことを裏づけるエビデンスは認められなかった。現時点では臨床的メリットがどこにあるのかはよくわかっておらず、まずは薬物療法に放射線療法を併用することに意義があるのかないのかを、ランダム化比較試験により明らかにすることが求められる。</p> <p>また、日本および韓国からは既に後ろ向き研究が報告されているが、上述の通り、いずれのアウトカムもその結果が一貫しておらず、人種による差の有無も現時点では不明である。欧米からのランダム化比較試験を待つだけでなく、東アジア圏、とくに我が国の中でランダム化比較試験を行うことによって、東アジア人種や日本人にとっての意義を明らかにする臨床試験の実施が望まれる。</p>
<p>1.Kim PH, Suh CH, Kim HS, Kim KW, Kim DY, Lee EQ, et al. Immune Checkpoint Inhibitor with or without Radiotherapy in Melanoma Patients with Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Korean J Radiol</i>. 2021;22(4):558-75.</p> <p>2.Rulli E, Legramandi L, Salvati L, Mandala M. The impact of targeted therapies and immunotherapy in melanoma brain metastases: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancer</i>. 2019;129(21):3776-89.</p> <p>3.Sha CM, Lehrer EJ, Hwang C, Trifiletti DM, Mackley HB, Drabick JJ, Zaorsky NG. Toxicity in combination immune checkpoint inhibitor and radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. <i>Radiother Oncol</i>. 2020;251:141-8.</p> <p>4.Yin G, Guo W, Huang Z, Chen X. Efficacy of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors in patients with melanoma: a systemic review and meta-analysis. <i>Melanoma Res</i>. 2022;32(2):71-8.</p> <p>5.Babcock B, Rodrigues M, Kearns D, Solomon N, Reeves ME, Senthil M, et al. Improved Survival with Immunotherapy but Lack of Synergistic Effect with Radiation for Stage IV Melanoma of the Head and Neck. <i>Am Surg</i>. 2019;85(10):1118-24.</p> <p>6.de Castro DG, Teixeira CHA, Gondim GRM, Aguiar PB, Costa M, Jorge TNC, Morales Hanriot R. Impact of cranial stereotactic radiotherapy associated with immunotherapy with nivolumab and ipilimumab on overall survival in patients with melanoma brain metastases: a real-world evidence. <i>Clin Transl Oncol</i>. 2022;24(9):1828-30.</p> <p>7.Franklin C, Mohr P, Bluhm L, Grimmelmann I, Gutzmer R, Meier F, et al. Impact of radiotherapy and sequencing of systemic therapy on survival outcomes in melanoma patients with previously untreated brain metastasis: a multicenter DeCOG study on 450 patients from the prospective skin cancer registry ADOREG. <i>J Immunother Cancer</i>. 2022;10(6).</p> <p>8.Knipsel S, Stang A, Zimmer L, Lax H, Gutzmer R, Heinzelinger L, et al. Impact of a preceding radiotherapy on the outcome of immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma: a multicenter retrospective cohort study of the DeCOG. <i>J Immunother Cancer</i>. 2020;8(1).</p> <p>9.Keller KM, Mackley HB, Liu J, Wagner H, Talama G, Schell TD, et al. Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone. <i>Cancer Biol Ther</i>. 2017;18(1):36-42.</p> <p>10.Lee J, Chang JS, Roh MR, Jung M, Lee CK, Oh BH, et al. Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Blocker Therapy for Malignant Melanoma in Korean Patients: Potential Clinical Implications for a Combination Strategy Involving Radiotherapy. <i>Cancer Res Treat</i>. 2020;52(3):730-8.</p> <p>11.Mowery YM, Patel K, Chowdhary M, Rushing CN, Roy Choudhury K, Lowe JR, et al. Retrospective analysis of safety and efficacy of anti-PD-1 therapy and radiation therapy in advanced melanoma: A bi-institutional study. <i>Radiother Oncol</i>. 2019;138:114-20.</p> <p>12.Salaig P, Molinier R, Roger A, Boru B, Olmezguine Y, Otr J, et al. Efficacy of Large Use of Combined Hypofractionated Radiotherapy in a Cohort of Anti-PD-1 Monotherapy-Treated Melanoma Patients. <i>Cancers (Basel)</i>. 2022;14(7).</p> <p>13.Umeda Y, Yoshikawa S, Kiriwa Y, Maekawa T, Yamasaki Q, Ise T, et al. Real-world efficacy of anti-PD-1 antibody or combined anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 antibodies, with or without radiotherapy, in advanced mucosal melanoma patients: A retrospective, multicenter study. <i>Eur J Cancer</i>. 2021;157:361-72.</p>

【RC-6 一般向けサマリー】

CQ10：BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬に放射線療法を併用することは勧められるか？

推奨文：局所への効果を目的とした場合、放射線療法の併用を提案する

切除不能な皮膚メラノーマの患者さんでは、一般に薬物療法が中心に行われますが、薬物療法が十分に効いていない場合や、腫瘍によって何かしらの症状がある場合には、腫瘍の縮小や症状の改善をはかるために放射線療法を併用する場合があります。免疫チェックポイント阻害剤と放射線療法を併用すると、放射線照射によって放射線照射部位以外の病変の縮小効果が認められるアブスコパル効果が出現することがあるといわれています。しかし、放射線療法による副作用の可能性や、薬物療法と放射線療法を併用することによって副作用が増強する可能性もあり、BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬の投与中に放射線療法を併用することの意義については明らかになっていません。この意義を明らかにするためにこのCQを作りました。

文献検索を行ったところ、4報の後ろ向き観察研究をまとめたメタアナリシスと9報の後ろ向き観察研究が見つかりました。後ろ向き観察研究では一般に、薬物療法単独群と放射線療法併用群とで患者さんの条件に差がある（本CQで具体的には、放射線療法併用群では腫瘍がより進行している患者さんが多い傾向にある）こともあり、全生存期間、無再発生存期間、奏効割合、放射線照射部位の局所再発率のいずれについて一貫した結果は得られませんでした。ただし、後ろ向き観察研究の中で、多変量解析や傾向スコアマッチ解析と呼ばれる患者さんの条件の違いを調整して解析した2報の研究では、放射線療法によって全生存期間の延長が報告されていました。以上より、放射線療法の併用による益については明確なエビデンスはないものの、有益性に期待を持たせるデータがわずかに見られました。一方で、放射線療法の併用によって副作用が増強するとの報告は認められませんでしたので、併用による害はほとんどないと判断されました。

以上より、BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬を行う患者さんに対しては、放射線療法の併用をすることでメリットがあるとの明らかなエビデンスはないものの、併用することによる不利益はほとんどないと考えられます。従って、放射線療法の併用を弱く推奨してよいと判断されました。ただし、放射線療法も部位や照射範囲によっては強い副作用が生じる場合があります。また、放射線療法による通院期間増加の負担も無視できません。このため、すべての患者さんに放射線療法の併用を推奨するわけではなく、放射線療法によって局所への治療効果が高まることによってメリットがあると考えられる患者さんに限定して放射線療法を併用するのが望ましいと考えられます。

【SR-2 文献検索フローチャート】

PubMed	CENTRAL	医中誌	Embase	PsycINFO®	CINAHL	Others(Cochrane)
242	N/A	123	N/A	N/A	N/A	1



Total records identified through
database searching (n = 366)

Additional records identified through
other sources (n = 0)



Records screened (1st Screening)
(n = 366)



Records excluded
(n = 328)



Full-text articles assessed for eligibility
(2nd Screening) (n = 38)



Full-text articles excluded,
with reasons
(n = 21)



Studies included in qualitative synthesis
(n = 13)



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

【SR-3 二次スクリーニング後の一覧表】

文献	研究デザイン	P	I	C	O	コメント
Franklin C et al. 2022	retrospective cohort	450 MBM patients from 35 skin cancer centers	additional radiotherapy	no radiotherapy or additional surgery	PFS and OS	the addition of radiotherapy resulted in a favorable OS on systemic therapy
Kim PH et al.	systematic review and meta analysis	11 studies(Number missing)	ICI combination therapy and ICI combined with radiotherapy.	ICI monotherapy	the intracranial objective response rates (ORRs) and/or disease control rates (DCRs) of	Prospective trials will be necessary
Ben Shimol J et al.	review	9 studies	ICI combined with RT	ICI monotherapy	objective response rate, complete response, and one-year local control	palliative radiotherapy
Saiag P et al.	monocenter retrospective analysis	206 consecutive anti-PD-1 monotherapy-treated advanced melanoma patients	ICI combined with RT	ICI monotherapy	PFS and OS	adding hypofractionated RT may increase the RR
Mowery YM et al.	retrospective cohort	151 patients	ICI combined with RT	ICI monotherapy	PFS and OS	A bi-institutional study
Boutros C et al.	phase 1 study	19 patients	ICI combined with RT	ICI monotherapy	diameters	
Rulli E et al.	review	1132 patients (15 trials)	Targeted therapies (TT), combination immunotherapy (CI), and monotherapy (MI) in combination with radiotherapy (RT)	or not	PFS and OS	The role of systemic therapy in combination with radiotherapy remains to be better elucidated.
Lee J et al.	retrospective	127 patients	ICI with RT	ICI without RT	PFS and OS	Providing a rationale for the initiation of our phase II study
Koller KM et al.	retrospective	101 patients	ICI with RT	ICI only	PFS and OS	strong evidence that combining ipilimumab with radiotherapy improves the clinical outcomes in patients with metastatic melanoma.
An Y et al.	retrospective	99 patients from 2 institutes	within 5.5 months	without 5.5 months	OS	Within 5.5 months after ipilimumab therapy had better intracranial disease control than
Sha CM et al.	review and meta analysis	ICI + RT (n=16), ICI alone (n=35)	ICI with RT	ICI alone	toxicity	
Umeda Y et al.	multi-institutional retrospective study	225 patients	ICI with RT	ICI alone	PFS and OS	prolonged survival benefit with the ICIs and RT combination was not identified for advanced MUM (mucosal melanoma) patients.
Babcock B et al.	retrospective	153 immunotherapy, 191 radiation, only 52 both	ICI with RT	ICI alone	OS	The use of immunotherapy in patients who require radiation is not associated with improved survival.
Knispel S et al.	multicenter retrospective cohort study	835 patients who received ICI (anti-CTLA-4, n=596; anti-PD-1, n=239) at 16 centers	ICI with RT	ICI alone	OS	preceding radiotherapy
Amaral T et al.	retrospective	280 patients	ICI with RT	ICI alone	OS	Immunotherapy with nivolumab plus ipilimumab, particularly in combination with stereotactic radiosurgery or surgery improves OS in asymptomatic and symptomatic MBM.
Yin G et al.	systematic review and meta analysis	624 patients	ICI with RT	ICI alone	OS	Radiotherapy combined with ICIs had a higher ORR compared with ICIs alone (35.00 vs. 20.39%)

【SR-4 引用文献リスト】

	文庫ID	要旨掲載
採用論文	1. Selag P et al. 2022 2. Franklin C et al.2022 3. Yin G et al. 2022 4. Umeda Y et al. 2021 5. Kim PH et al. 2021 6. Sha CM et al. 2020 7. de Castro DG et al. 2022 8. Knipsel S et al. 2020 9. Lee J et al. 2020 10. Babcock B et al. 2019 11. Rulli E et al. 2019 12. Mowery YM et al. 2019 13. Koller KM et al. 2017	1. Selag P et al. Efficacy of Large Use of Combined Hypofractionated Radiotherapy in a Cohort of Anti-PD-1 Monotherapy-Treated Melanoma Patients. <i>Cancers (Basel)</i> 2022;23:14171:4069. 2. Franklin C et al. Impact of radiotherapy and sequencing of systemic therapy on survival outcomes in melanoma patients with previously untreated brain metastasis: a multicenter DeCOG study on 450 patients from the prospective skin cancer registry ADOREG. <i>J Immunother Cancer</i> 2022;10(5):e004509. 3. Yin G et al. Efficacy of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors in patients with melanoma: a systemic review and meta-analysis. <i>Melanoma Res</i> 2022;32(2):71-78. 4. Umeda Y et al. Real-world efficacy of anti-PD-1 antibody or combined anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 antibodies, with or without radiotherapy, in advanced mucosal melanoma patients: A retrospective, multicenter study. <i>Eur J Cancer</i> 2021;157:361-372. 5. Kim PH et al. Immune Checkpoint Inhibitor with or without Radiotherapy in Melanoma Patients with Brain Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Korean J Radiol</i> 2021;22(4):584-595. 6. Sha CM et al. Toxicity in combination immune checkpoint inhibitor and radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. <i>Radiother Oncol</i> . 2020;151:141-148. 7. de Castro DG et al. Impact of cranial stereotactic radiotherapy associated with immunotherapy with nivolumab and ipilimumab on overall survival in patients with melanoma brain metastases. <i>Clin Transl Oncol</i> 2022;24(9):1828-1830. 8. Knipsel S et al. Impact of a preceding radiotherapy on the outcome of immune checkpoint inhibition in metastatic melanoma: a multicenter retrospective cohort study of the DeCOG. <i>J Immunother Cancer</i> 2020;8(1):e000395. 9. Lee J et al. Clinical Outcomes of Immune Checkpoint Blocker Therapy for Malignant Melanoma in Korean Patients: Potential Clinical Implications for a Combination Strategy Involving Radiotherapy. <i>Cancer Res Treat</i> 2020;52(3):730-738. 10. Babcock B et al. Improved Survival with Immunotherapy but Lack of Synergistic Effect with Radiation for Stage IV Melanoma of the Head and Neck. <i>Am Surg</i> 2019;85(10):1118-1124. 11. Rulli E et al. The impact of targeted therapies and immunotherapy in melanoma brain metastases: A systematic review and meta-analysis. <i>Cancer</i> 2019;125(21):3776-3789. 12. Mowery YM et al. Retrospective analysis of safety and efficacy of anti-PD-1 therapy and radiation therapy in advanced melanoma: A bi-institutional study. <i>Radiother Oncol</i> 2019;138:114-120. 13. Koller KM et al. Improved survival and complete response rates in patients with advanced melanoma treated with concurrent ipilimumab and radiotherapy versus ipilimumab alone. <i>Cancer Biol Ther</i> 2017;18(1):36-42.
不採用論文	Brothers-G et al. J Immunother Cancer 2020;8(1):e000697 Amaratil et al. J Immunother Cancer 2020;8(1):e000329 An Y et al. Radiother Oncol 2021;156(1):86-88 Shimoda et al. Crit Rev Oncol Hematol 2021;167:100499	採用論文と重複する文献のため、採用しませんでした。
その他の引用論文		

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	MM, CQ10:薬物療法併用放射線治療
対象	放射線治療を行う
介入	放射線治療を行う
対照	放射線治療を行わない

※バリエーション。非直感性

各ドメインの評価は「高（+2）」、「中／疑い（-1）」、「低（0）」の3段階。
 まとは「高（+2）」、「中（-1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

※上昇要因

各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。
 まとは「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階でエビデンス総体に反映させる。
 アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

[illegible]

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	MM, CQ10:薬物療法併用放射線治療
対象	放射線治療を行う
介入	放射線治療を行う
対照	放射線治療を行わない

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

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

アウトカム																				対照群							平均値		標準偏差		介入群		平均値		標準偏差		標準化平均値		標準偏差	
個別研究		バイアスリスク*						上昇要因**						非直接性*						リスク人数（アウトカム率）																				
		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	その他のバイアス	その他																																	
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	不適切なアウトカム測定	不完全なフォローアップ	交絡の調整	その他のバイアス	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	(%)	(種類)	効果指標	(値)	効果指標	信頼区間												
Saia P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	106			100						NA													
Franklin C et al	コホート研究	-1	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	147			137						NA													
Yin G et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	NA	NA		NA	NA		HR	0.48	0.29-0.8														
Umeda Y	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	157			68						NA													
Kim PH et al,	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	OS, RFSはなし														
Sha CM et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	15398			1442						NA													
Castro DG et al.	コホート研究	0	-1	0	0	0		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	114			114		NA	NA																
Knispel P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	600			235			HR	0.74	0.54-1.00														
Lee J et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	71			56			NA	NA	NA														
Babcock B et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA														
Rulli E et al.	meta alalysis	-2	-1	0	0	-1		-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	882			16																			
Mowery YM et al.	コホート研究	-2	-2	0	0	0		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66			85			HR	2.01	1.29-3.13														
Koller LM et al.	コホート研究	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31		16	70		31 p value	P=0.20																

コメント（該当するセルに記入）

Saia	P et al. Cancers (Basel)																									
Franklin C et al																										
Yin G et al																										
Umeda Y																										
Kim PH et al,																										
Sha CM et al																										
Castro DG et al.																										
Knispel P et al.																										
Lee J et al.																										
Babcock B et al.																										
Rulli E et al.																										
Mowery YM et al.																										
Koller LM et al.																										

RT有無でPFSに有意差なし

ICI+RT例では、ICIと同時併用した例でPFSが長い

12 month

PD1vs.PD1+RT、PD1+CTLA4vs.PD1+CTLA4+RTでPFSに差なし

p=0.05、RT歴のある例の割合が悪い。RT群で脳転移症例が多いため。

RT有無でPFS比較していない

PFSに差なし

P=0.002、RT群でPFS悪い。予後不良な背景の例が多いため。

1yPFS

【SR-6 評価シート 観察研究】	
診療ガイドライン	MM, CQ10:薬物療法併用放射線治療
対象	放射線治療を行う
介入	放射線治療を行う
対照	放射線治療を行わない

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

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。						
リスク人数（平均値、標準偏差）						
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	標準化率 平均値 標準偏差

アウトカム																													
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	その他のバイアス	その他																						
研究コード	研究デザイン	差背景因子の	ケアの差	定ウカムな測	不アッブロー	フオロー	交絡の調整	不完全な	その他の	ま	量反	絡果	さ効	ま	対	介	対	ア	ま	対	対	(%)	介	介	(%)	(種類)	効	効	信
Saia P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2		106	NA		100	52		OR	NA	NA
Franklin C et al	コホート研究	-1	-1	0	0	-1		-1		-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1		147			137					NA
Yin G et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2		152	31		160	56		RR	1.8	1.21-2.67
Umeda Y	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2		157	89	NA	68	62	NA	OR	NA	NA
Kim PH et al,	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2		129	53		104	43				NA
Sha CM et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2		153	98		144	2				NA
Castro DG et al.	コホート研究	0	-1	0	0	0		-1		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1		114			114			NA	NA	NA
Knispel P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2		-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1		600			235			HR	0.81, 0.93	0.81-2.65, 0.49-1.77
Lee J et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	0		-1		-1	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2		71			56			NA	NA	NA
Babcock B et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Rulli E et al.	meta alalysis	-2	-1	0	0	-1		-2		-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0		749			15					
Mowery YM et al.	コホート研究	-2	-2	0	0	0		-1		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		66			85			NA	NA	
Koller LM et al.	コホート研究	-1	-1	0	0	-2		-1		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		31		6.5	70		25.7	CR rate		P=0.11

コメント（該当するセルに記入）

Saia	P et al. Cancers (Basel)																										
Franklin C	et al																										
Yin G	et al																										
Umeda Y																											
Kim PH	et al,																										
Sha CM	et al																										
Castro DG	et al.																										
Knispel P	et al.																										
Lee J	et al.																										
Babcock B	et al.																										
Rulli E	et al.																										
Mowery YM	et al.																										
Koller LM	et al.																										

RT併用例で奏功割合高い

CTLA-4、PD-1に
分けて解析

多変量解析でRTはORRに
寄与しないと記載

Intracranial response rate
はT1wはN/A、T2wはN/A

ORRには差なし

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	MM, CQ10:実物療法併用放射線治療
対象	放射線治療を行う
介入	放射線治療を行う
対照	放射線治療を行わない

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

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

リスク人数（平均値、標準偏差）						
対照群	平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値、標準偏差

アウトカム																		対照群		平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	標準化平均値	標準偏差					
個別研究		バイアスリスク*																															
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			上昇要因**				非直接性*				リスク人数（アウトカム率）																
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	不適合測定アウト	不完全なプロット	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	(%)	(種類)	効果指標	(値)	効果指標	信頼区間					
Saiaɡ P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	106			100							NA					
Franklin C et al	コホート研究	-1	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	147			137							NA					
Yin G et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA					
Umeda Y	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	157	48		68	16		OR				NA					
Kim PH et al,	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2			60			4					NA					
Sha CM et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	15398			1442							NA					
Castro DG et al.	コホート研究	0	-1	0	0	0		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	114			114			NA	NA	NA	NA	NA					
Knispel P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	600			235			NA	NA	NA	NA	NA					
Lee J et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	71		14.1	56		5.4	NA	NA	NA	NA	NA					
Babcock B et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA					
Rulli E et al.	meta alalysis	-2	-1	0	0	-1		-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0											NA					
Mowery YM et al.	コホート研究	-2	-2	0	0	0		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66			85			NA	NA	NA	NA	NA					
Koller LM et al.	コホート研究	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	11		70	21						NS					

コメント（該当するセルに記入）

Saiaɡ P et al. Cancers (Basel)																										
Franklin C et al																										
Yin G et al																										
Umeda Y																										PD1 +(PD1 +CTLA4)
Kim PH et al,																										
Sha CM et al		NSCLC、Prostate cancerを始めとした他のがん種も含んだ研究																grade3以上			grade3以上					
Castro DG et al.																										
Knispel P et al.																										
Lee J et al.																										
Babcock B et al.																										
Rulli E et al.																										
Mowery YM et al.																										
Koller LM et al.																										

Grade3-4の有害事象は増加しない

有害事象の増強なしと報告

p=0.144

毒性許容内と記述されているが、RT有無での比較はデータなし

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	MM, CQ10:薬物療法併用放射線治療
対象	放射線治療を行う
介入	放射線治療を行う
対照	放射線治療を行わない

* バイアスリスク、非直接性

各ドメインの評価は「高(-2)」、「中/疑い(-1)」、「低(0)」の3段階。

まとめは「高(-2)」、「中(-1)」、「低(0)」の3段階でエビデンス総体に反映させる。

* * 上昇要因

各項目の評価は「高（+2）」、「中（+1）」、「低（0）」の3段階。

まとめは「高(+2)」、「中(+1)」、「低(0)の3段階でエビデンス総体に反映させる。

アウトカムごとに別紙にまとめる。

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

アウトカム																		対照群 平均値 標準偏差 介入群 平均値 標準偏差 平均偏差・標準化平均値 標準偏差										
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	不十分な調整	その他のバイアス	その他																				
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	定ウカム測	不適切なア	アップロー	不完全な	十分の調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	結果減弱交	さ効果の大き	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	（種類指標）	（効果指標）	信頼区間
Saiag P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-2	106			100					NA	
Franklin C et al	コホート研究	-1	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	-1	147			137					NA	
Yin G et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Umeda Y	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-2	157			68					NA	
Kim PH et al,	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Sha CM et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	-2	15398			1442					NA	
Castro DG et al.	コホート研究	0	-1	0	0	0		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	114			114			NA	NA	NA	
Knispel P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	600				235			NA	NA	NA	
Lee J et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	71				56			NA	NA	NA	
Babcock B et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
Rulli E et al.	meta alalysis	-2	-1	0	0	-1		-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0									NA	
Mowery YM et al.	コホート研究	-2	-2	0	0	0		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66				85			NA	NA	NA
Koller LM et al.	コホート研究	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31			16	70		31	NA	NA	NA

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-6 評価シート 観察研究】

診療ガイドライン	MM, CQ10:薬物療法併用放射線治療
対象	放射線治療を行う
介入	放射線治療を行う
対照	放射線治療を行わない

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

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

アウトカム																		対照群								平均値	標準偏差	介入群	平均値	標準偏差	平均値 ・標準化平均値	標準偏差
個別研究		バイアスリスク*														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		上昇要因**																								
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	定アウトカム測定	不適切なアプローチ	完全な調整	その他のバイアス	まとめ	量反応関係	結果減弱	交差	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	(種類)	効果指標	(値)	効果指標	信頼区間			
Saia ^g P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	106			100							NA			
Franklin C et al	コホート研究	-1	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	147	NA	NA	137	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Yin G et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA			
Umeda Y	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	157	113	NA	68	55	NA	HR	NA	NA	NA				
Kim PH et al,	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	129	57		129	80					NA				
Sha CM et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	153	98		144	2					NA				
Castro DG et al.	コホート研究	0	-1	0	0	0		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	114			114			NA	NA	NA	NA				
Knispel P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	600			235			NA	NA	NA	NA				
Lee J et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	71			56			NA	NA	NA	NA				
Babcock B et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA				
Rulli E et al.	meta alalysis	-2	-1	0	0	-1		-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0										NA				
Mowery YM et al.	コホート研究	-2	-2	0	0	0		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66			85			NA	NA	NA	NA				
Koller LM et al.	コホート研究	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31		16	70		31	NA	NA	NA	NA				

コメント（該当するセルに記入）

Saiag P et al. Cancers (Basel)																											
Franklin C et al																											PFSとして記載
Yin G et al																											12monthsで評価
Umeda Y																											PFSとして記載
Kim PH et al,																											
Sha CM et al																											
Castro DG et al.																											
Knispel P et al.																											
Lee J et al.																											
Babcock B et al.																											
Rulli E et al.																											
Mowery YM et al.																											
Koller LM et al.																											

RT併用例で頭蓋内制御割合高い

診療ガイドライン	MM, CQ10:薬物療法併用放射線治療
対象	放射線治療を行う
介入	放射線治療を行う
対照	放射線治療を行わない

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

アウトカム																														
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	不均衡なアウトカム測定	フォローアップ不完全	交絡の調整	十分なバイアスの他の	その他の	上昇要因**					非直接性*					リスク人数（アウトカム率）									
研究コード	デザイン	差背景因子の	ケアの差	定ウットカム測	アットカム測	症例減少バイアス	交絡の調整	十分なバイアスの他の	その他の	まとめ	量反応関係	交絡	効果減弱	効果の大きさ	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	(種類)	(効果指標)	(効果指標)	信頼区間
Saig P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	-2	106			100					NA
Franklin C et al	コホート研究	-1	-1	0	0	-1		-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	0	0	0	-1	147			137					NA
Yin G et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Umeda Y	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	-2	157			68					NA
Kim PH et al,	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Sha CM et al	meta alalysis	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	-2	15398		22.3	1442		16.3			NA
Castro DG et al.	コホート研究	0	-1	0	0	0		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	114			114			NA	NA	NA
Knispel P et al. Cancers (Basel)	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1	600			235			NA	NA	NA
Lee J et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	0	0	0	-2	71			56			NA	NA	NA
Babcock B et al.	コホート研究	-2	-1	0	0	-2		-2	0	0	0	0	-2	-2	-1	0	-2	0	0	0	-2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Rulli E et al.	meta alalysis	-2	-1	0	0	-1		-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								NA	
Mowery YM et al.	コホート研究	-2	-2	0	0	0		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	66			85			NA	NA	NA
Koller LM et al.	コホート研究	-1	-1	0	0	-2		-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31		16	70		31	NA	NA	NA

[illegible]

【SR-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	薬物療法併用放射線治療
対象	薬物療法の適応となる悪性黒色腫
介入	放射線治療を行う
対照	放射線治療を行わない

エビデンスの強さはRCTは"強 (A) "からスタート、観察研究は"弱 (C) "からスタート

*各ドメインは"高 (-2) "、"中/疑い (-1) "、"低 (0) "の3段階

＊ ＊ 上昇要因は"高 (+2) "、"中 (+1) "、"低 (0) "の3段階。

***エビデンスの強さは"強 (A) "、"中 (B) "、"弱 (C) "、"非常に弱 (D) "の4段階

**** 重要性はアウトカムの重要性 (1~9)

連続変数の場合には以下を使用。不要分は削除。

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

エビデンス総体

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／	*バイアスリスク	*非一貫性	*不精確性	*非直接性	*その他（出版バイアスなど）	*（観察研究） *上昇要因	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	95%信頼区間	の強さ ***エビデンス	***重要性	コメント
全生存期間の延長	コホート/7 meta analysis 4	-2	-2	-1	-1	0	+1							NA	NA	NA	非常に弱(D)		背景因子に差があるもしくは背景因子が不明な論文が多い。多変量解析、Propensity score matchingを実施した2文献ではOSに差ありと報告
無増悪生存期間の延長	コホート/6 meta analysis 2	-2	-2	-1	-1	0	+1							NA	NA	NA	非常に弱(D)		背景因子に差があるもしくは背景因子が不明な論文が多い。Meta-analysis 1論文でPFSに差ありと報告。ICI+RT例での併用時期について、同時併用した方がPFSが良いと報告した論文あり。
奏効率の改善	コホート/3 meta analysis 3	-2	-2	-1	-1	0	+1							NA	NA	NA	非常に弱(D)	8	背景因子に差があるもしくは背景因子が不明な論文が多い。Meta-analysisの1論文でRT併用した方が奏効率が良いとされているが、他の論文では差なしとされている。
有害事象	コホート/1 meta analysis 2	-1	0	-2	0	0	+1							NA	NA	NA	弱(C)	8	有害事象について検討した論文は少ない。（3文献のうち1つはNSCLC、Prostate cancerを始めとした他のがん種も含めた研究。）RT併用により有害事象の増強はないと報告されている。
コスト	0													NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	コストについて評価した文献がない
局所再発率の低下	meta analysis 1	-2	-1	-2	-1	0	+1							NA	NA	NA	非常に弱(D)	7	Meta-analysisの1つで局所制御(脳転移に関する頭蓋内制御)の改善が報告されている。
quality of life	0																非常に弱(D)	7	quality of lifeについて評価した文献がない

コメント（該当するセルに記入）

[illegible]

【SR-9 定性的システマティックレビュー】

CQ	10	BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬に放射線療法を併用することは勧められるか？
P	薬物療法の適応となる悪性黒色腫	
I	放射線治療を行う	
C	薬物療法のみ（放射線治療を行わない）	
臨床的文脈	Immuno-radiotherapy, Bio-radiotherapy	

91	全生存期間の延長	
非直接性のまとめ	・BRAF + MEK inhibitorとして国内で使用可能であるdabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib以外のvemurafenib + cobimetinibを含んでいる研究がある。また、研究対象者集団として、皮膚悪性黒色腫以外に結膜型悪性黒色腫を含めて評価している研究がある。	
バイアスリスクのまとめ	RCTは存在しない。コホートに関しては、対象群の患者背景に違いがみられる研究がほとんどである。コホートに関しては、6例/7例で背景因子に差あり（もしくは不明）、不十分な交絡因子の調整といったバイアスがあると考えられた。	
非一貫性その他のまとめ	全生存期間の延長が得られるという報告と、得られないという報告が混在している。患者背景の差が影響していると考えられる。	
コメント	全生存期間へのRTの影響について、一度した結論は得られていない。ただし、多変量解析、Propensity score matchingを行った論文で全生存期間の改善が報告されている。	

92	無増悪生存期間の延長	
非直接性のまとめ	BRAF + MEK inhibitorとして国内で使用可能であるdabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib以外のvemurafenib + cobimetinibを含んでいる研究がある。また、研究対象者集団として、皮膚悪性黒色腫以外に結膜型悪性黒色腫を含めて評価している研究がある。また、個々の患者の背景因子が不明な論文が含まれる。	
バイアスリスクのまとめ	RCTは存在しない。コホートに関しても、対象群の患者背景に違いがみられる研究がほとんどである。コホートに関しては、6例/7例で背景因子に差あり（もしくは不明）、不十分な交絡因子の調整といったバイアスがあると考えられた。	
非一貫性その他のまとめ	無増悪生存期間の延長が得られるという報告と、得られないという報告が混在している。患者背景の差が影響していると考えられる。	
コメント	無増悪生存期間へのRTの影響について、一度した結論は得られていない。Meta-analysisは論文で無増悪生存期間の改善が報告されている。ICI + RT併用の併用時期について、同時併用した方が無増悪生存期間が長いと報告した論文あり。	

93	有効率の改善	
非直接性のまとめ	個々の患者の背景因子が不明な論文が含まれる。	
バイアスリスクのまとめ	RCTは存在しない。コホートに関しても、対象群の患者背景に違いがみられる研究がほとんどである。コホートに関しては、2例/3例で背景因子に差あり（もしくは不明）、不十分な交絡因子の調整といったバイアスがあると考えられた。	
非一貫性その他のまとめ	有効率の改善が得られるという報告と、得られないという報告が混在している。患者背景の差が影響していると考えられる。	
コメント	有効率へのRTの影響について、一度した結論は得られていない。脳転移に関するMeta-analysis1論文で有効率の改善が報告されている。	

94	治療合併症	
非直接性のまとめ	BRAF + MEK inhibitorとして国内で使用可能であるdabrafenib + trametinib, encorafenib + binimetinib以外のvemurafenib + cobimetinibを含んでいる研究がある。また、個々の患者の背景因子が不明な論文が含まれる。	
バイアスリスクのまとめ	RCTは存在しない。コホートに関しては、背景因子の差が不明、不十分な交絡因子の調整といったバイアスがあると考えられた。	
非一貫性その他のまとめ		
コメント	該当する論文は少ないが、いずれもRTにより合併症が増加することはないと報告している。	

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

96	局所再発率の低下	
非直接性のまとめ	Meta-analysisのうち1つ（脳転移に関する研究）でRT併用無増での局所制御の比較が行われている。Meta-analysisでありさまざまな患者背景を有する患者が含まれている。	
バイアスリスクのまとめ	RCTは存在しない。	
非一貫性その他のまとめ		
コメント	Meta-analysisのうち1つ（脳転移に関する）でRT併用による頭蓋内制御割合の改善が報告されている。	

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

【SR-11 システマティックレビューレポートのまとめ】

CQ10 BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬に放射線療法を併用することは勧められるか？

①定性的システマティックレビューの結果

「BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬に放射線療法を併用することは勧められるか？」に関連した介入研究、RCTは存在しなかった。

コホート研究およびMeta-analysisに関しては、1713論文について検討を行った。うち4研究は、RTの有無によるアウトカムを比較したデータが含まれておらず、最終的に評価対象外とした。後ろ向き研究のため、薬物療法単独治療群と放射線療法（RT）併用群の患者背景（病期、転移部位、遺伝子変異の状況など）の差や両群の人数に差がある論文が多かった。結果として、全生存期間、無増悪生存期間、奏効率について各研究で一貫した結論は得られなかった。ただし、全生存期間については、交絡因子の調整（多変量解析、Propensity score matching）を行った2論文でRT併用により予後の改善が得られると報告されていた。無増悪生存期間、奏効率に関してはそれぞれ1つのMeta-analysis論文でRT併用による有効性が報告されていた（奏効率については脳転移病変に関する研究）。また放射線照射部位の局所再発については、1つの論文（脳転移に関するMeta-analysis）で検討されており、RTによる局所制御（脳転移に関する頭蓋内制御）の改善が報告されていた。合併症に関しては、放射線療法併用群で有害事象が増えるという報告はみられなかった。コストやQuality of lifeについて検討を行った論文はなかった。

以上より、コホート研究において、「BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬に放射線療法を併用することで予後の改善に寄与できると結論付けるまでの結果ではなかったが、合併症が増えるということも言えない結果であった。」エビデンスの強さは、有害事象は「弱

（C）」、全生存期間、無増悪生存期間、奏効率、局所制御は「非常に弱い（D）」とした。

BRAF/MEK阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬に放射線療法を併用することにより、全生存期間や無再発生存期間の延長、奏効率の改善が得られると明確に示したデータは存在せず、その利益は不明である。有害事象については概ね許容内と報告されており、局所再発のリスクを減少させる目的で検討してもよいと考えるが、有益性と毒性とを比較して考慮すべきであろう。生存に関する寄与に関しては明確な結論は得られなかったが、交絡因子の調整を行った上で全生存期間を比較した2つの研究で、放射線療法併用による予後の改善が報告されていることは注目に値する。薬物療法に放射線療法を併用する意義を明確にするためには、今後、背景因子を揃えて比較検討した研究が必要であろう。

②メタアナリシスの結果

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

【SR-15 Future Research Question】

免疫療法や分子標的療法に放射線療法を併用することで、アブスコパル効果等により治療成績が向上することが期待されるが、現段階では明確なエビデンスは存在しない。Positiveな結果を示したコホート研究も存在するため、RCTにより、全生存期間、無増悪生存期間、奏功割合、有害事象等について比較検討し、その意義を探索・検証することが必要と思われる。