

# 総括報告書

作成日:2020年 9月28日

## JCOG0502:「臨床病期 I (clinical-T1N0M0) 食道癌に対する食道切除術と化学放射線療法同時併用療法(CDDP+5FU+RT)のランダム化比較試験」

研究代表者(研究代表医師) 氏名 加藤 健 所属 国立がん研究センター中央病院  
研究事務局 氏名 加藤 健 所属 国立がん研究センター中央病院  
グループ代表者 氏名 北川 雄光 所属 慶応義塾大学病院

### 1 臨床研究の名称等

研究名称	JCOG0502「臨床病期 I (clinical-T1N0M0) 食道癌に対する食道切除術と化学放射線療法同時併用療法(CDDP+5FU+RT)のランダム化比較試験」
------	--

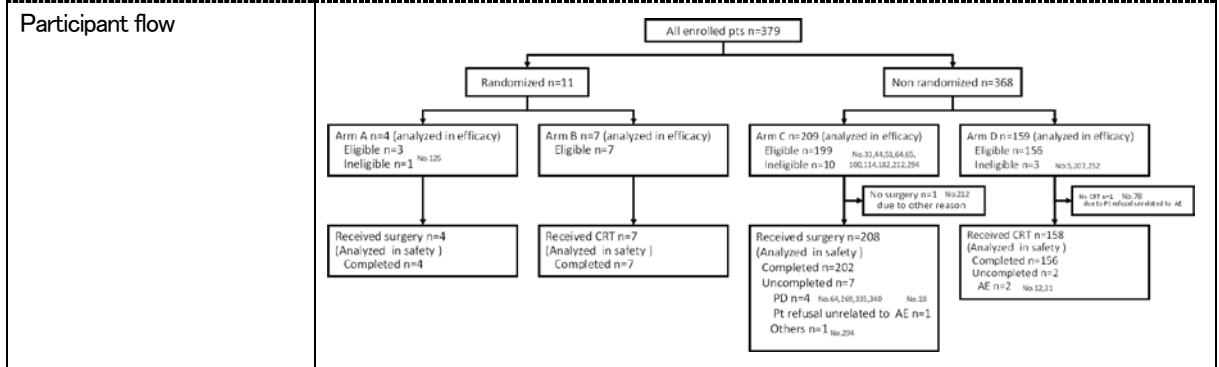
試験概要	<b>目的</b> 根治的内視鏡的粘膜切除術の適応とならないT1bN0M0の胸部食道癌に対するCDDP+5FUと放射線照射を同時併用した化学放射線療法が、現在の標準的治療である食道切除術と比較して生存にて劣っていないことをランダム化比較にて検証する。また、第2の目的として、ランダム化(A・B群)の同意取得が困難であった場合、非ランダム化(C・D群)の比較を行う。
	<b>対象</b> 1) 組織学的に食道癌(扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌のいずれか)が証明されている。 2) 単発多発の別、壁内転移の有無、上皮内伸展の有無は問わない。 3) 病変(原発巣、食道壁内転移、上皮内伸展)がすべて胸部食道(Te) (TNM分類)内に限局すると考えられる。 4) 内視鏡検査にて、もっとも深い病変の壁深達度がT1bと診断されている。 5) リンパ節転移、遠隔転移のいずれも認めない。(N0、M0<TNM分類>) 6) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法の既往が無く、食道癌に対して治療切除と判断される内視鏡的粘膜切除術を除く前治療が無い。 7) 20歳以上、75歳以下。 8) PS(ECOG)が0、1のいずれか。 9) 主要臓器機能が保たれている。 10) ランダム化部分(A群・B群)への参加について説明が行われている。 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。
	<b>治療</b> <b>A 群、C 群:食道切除術</b> D2 以上のリンパ節郭清を伴う食道切除術 (D2 以上の郭清が可能な場合[開胸・開腹 or 鏡視下手術]、[2 領域 or、3 領域郭清]については問わない)
	<b>B 群、D 群:化学放射線療法</b> 5FU 700 mg/m <sup>2</sup> /day 持続点滴静注(civ) day 1-4、day 29-32 CDDP 70 mg/m <sup>2</sup> /day 点滴静注(div) day 1、day 29 RT 60 Gy/30 fr/6w(5days/week) x 6 weeks

<p>エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primary endpoint: A・B 群の全生存期間</li> <li>• Secondary endpoints: C・D 群の全生存期間、B・D 群の完全奏効割合、A・B・C・D 群の有害事象、A・B・C・D 群の無増悪生存期間</li> </ul> <p>登録数・研究期間</p> <table> <tr> <td>予定登録数:</td> <td>ランダム化部分 (A 群+B 群)</td> <td>114 名</td> </tr> <tr> <td></td> <td>非ランダム化部分 (C 群)</td> <td>156 名*</td> </tr> <tr> <td></td> <td>(D 群)</td> <td>156 名*</td> </tr> </table> <p>登録期間: 6 年、追跡期間: 5 年</p> <p>※ ランダム化部分(A・B 群)が予定登録数に達していなくとも、C・D 群いずれか登録数の少ない方の群が予定登録数に達した時点でその群の登録を終了する。</p>	予定登録数:	ランダム化部分 (A 群+B 群)	114 名		非ランダム化部分 (C 群)	156 名*		(D 群)	156 名*
予定登録数:	ランダム化部分 (A 群+B 群)	114 名							
	非ランダム化部分 (C 群)	156 名*							
	(D 群)	156 名*							

## 2 臨床研究結果の要約

観察期間終了日	2018年11月30日																								
Completion date	30/Nov/2018																								
実施症例数	379人																								
Result actual enrolment	379																								
臨床研究の対象者の背景情報	<p>379 名が登録され、A 群に 4 名、B 群に 7 名、C 群に 209 名、D 群に 159 名が登録された。A 群: 男性 4 名/女性 0 名、年齢中央値は 67.5 歳(範囲: 60–70 歳)、B 群: 男性 6 名/女性 1 名、年齢中央値は 69 歳(範囲: 61–75 歳)、C 群: 男性 173 名/女性 36 名、年齢中央値は 62 歳(範囲: 41–75 歳)、D 群: 男性 140 名/女性 19 名、年齢中央値は 65 歳(範囲: 42–75 歳)であった。Performance status(0/1)は、A 群: 4/0 名、B 群: 7/0 名、C 群: 208/1 名、D 群: 156/3 名、腫瘍長径(≤4cm/&gt;4cm)は、A 群: 2/2 名、B 群: 6/1 名、C 群: 146/63 名、D 群: 99/60 名、BMI(25 未満/25 以上)は、A 群: 2/2 名、B 群: 4/3 名、C 群: 169/40 名、D 群: 131/28 名であった。</p> <p>このうち C 群(手術群)、D 群(化学放射線療法群)の解析が行われた。</p>																								
Baseline Characteristics	<p>Table 1. Baseline Characteristics of the non-randomized part</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Surgery arm n=209</th> <th>CRT arm n=159</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median Age (range)</td> <td>62 (41-75)</td> <td>65 (42-75)</td> </tr> <tr> <td>Sex (%): Male / Female</td> <td>173 (82.8%) / 36 (17.2%)</td> <td>140 (88.1%) / 19 (11.9%)</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS (%): 0 / 1</td> <td>208 (99.5%) / 1 (0.5%)</td> <td>156 (98.1%) / 3 (1.9%)</td> </tr> <tr> <td>Tumor location (%): Upper / Middle / Lower</td> <td>27 (12.9%) / 131 (62.7%) / 51 (24.4%)</td> <td>13 (8.2%) / 98 (61.6%) / 48 (30.2%)</td> </tr> <tr> <td>Histology (%): Squamous / basaloid cell carcinoma</td> <td>208 (99.5%) / 1 (0.5%)</td> <td>159 (100%) / 0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Longer diameter of tumor (%): ≤4cm / &gt;4cm</td> <td>146 (69.9%) / 63 (30.1%)</td> <td>99 (62.3%) / 60 (37.7%)</td> </tr> <tr> <td>Multiple lesions (%): Absent / Present</td> <td>189 (90.4%) / 20 (9.6%)</td> <td>135 (84.9%) / 24 (15.1%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CRT; chemoradiotherapy ECOG PS; Eastern Cooperative Oncology Group performance status</p>		Surgery arm n=209	CRT arm n=159	Median Age (range)	62 (41-75)	65 (42-75)	Sex (%): Male / Female	173 (82.8%) / 36 (17.2%)	140 (88.1%) / 19 (11.9%)	ECOG PS (%): 0 / 1	208 (99.5%) / 1 (0.5%)	156 (98.1%) / 3 (1.9%)	Tumor location (%): Upper / Middle / Lower	27 (12.9%) / 131 (62.7%) / 51 (24.4%)	13 (8.2%) / 98 (61.6%) / 48 (30.2%)	Histology (%): Squamous / basaloid cell carcinoma	208 (99.5%) / 1 (0.5%)	159 (100%) / 0 (0%)	Longer diameter of tumor (%): ≤4cm / >4cm	146 (69.9%) / 63 (30.1%)	99 (62.3%) / 60 (37.7%)	Multiple lesions (%): Absent / Present	189 (90.4%) / 20 (9.6%)	135 (84.9%) / 24 (15.1%)
	Surgery arm n=209	CRT arm n=159																							
Median Age (range)	62 (41-75)	65 (42-75)																							
Sex (%): Male / Female	173 (82.8%) / 36 (17.2%)	140 (88.1%) / 19 (11.9%)																							
ECOG PS (%): 0 / 1	208 (99.5%) / 1 (0.5%)	156 (98.1%) / 3 (1.9%)																							
Tumor location (%): Upper / Middle / Lower	27 (12.9%) / 131 (62.7%) / 51 (24.4%)	13 (8.2%) / 98 (61.6%) / 48 (30.2%)																							
Histology (%): Squamous / basaloid cell carcinoma	208 (99.5%) / 1 (0.5%)	159 (100%) / 0 (0%)																							
Longer diameter of tumor (%): ≤4cm / >4cm	146 (69.9%) / 63 (30.1%)	99 (62.3%) / 60 (37.7%)																							
Multiple lesions (%): Absent / Present	189 (90.4%) / 20 (9.6%)	135 (84.9%) / 24 (15.1%)																							
臨床研究のデザインに依った進行状況に関する情報	<p>ランダム化群の登録について、プロトコール「2.4.2. ランダム化部分の登録ペースが遅れた場合の対処」では、ランダム化部分の年間登録数が 10 名を下回る場合はランダム化部分の登録継続の可否について、JCOG 効果・安全性評価委員会に審査を依頼することとしていた。登録開始から 2 年が経過した 2008 年後期モニタリングレポートにおける登録数は、ランダム化群で 7 例、登録開始後 1 年以降の登録ペースは 5 例/年と、プロトコールで想定された数字を下回った。JCOG 効果・安全性評価委員会の承認の上、プロトコール改訂により改善策を実施したが、その後も予定の 10 名/年を大幅に下回った。2011 年 2 月 24 日の第 4 回プロトコール改訂にて、非ランダム化群の予定登録数が達成された時点で試験を終了することについて JCOG 効果・安全性評価委員会の承認が得られ、ランダム化群の登録は事実上中止となった。最終的に試験全体で 379 例が登録され、2013 年 2 月 5 日に登録終了となった。</p>																								

試験全体として 379 名が登録、ランダム化群には 11 名が登録され、4 名が A 群、7 名が B 群に割り付けられた。全例がプロトコル治療を完了したが、A 群中 1 名が登録時不適格とされた。非ランダム化群には 368 名が登録され、C 群に 209 名、D 群に 159 名が割り付けられた。C 群で 1 名、D 群で 1 名が登録後にプロトコル治療中止となった。C 群では 208 名が手術を受け、202 名がプロトコル治療完了、4 名は手術時に遠隔転移を認めたため R0 切除とならず、1 名は同意撤回にて、また 1 名は適格性の中央判定にて治療前診断が T1a となりプロトコル治療中止となった。D 群は 158 名が化学放射線療法を受け、156 名がプロトコル治療完了、有害事象のため 2 名がプロトコル治療中止となった。



疾病等の発生状況のまとめ

A・C 群について、212 名が食道切除術を受け、再手術ありは 13 名、在院死は 2 名であった。在院死は、術後肺炎による呼吸不全が 1 名と、術後 7 日目の吻合部気管瘻と胃管壊死からの敗血症性ショックによる死亡が 1 名であり、治療関連死と考えられた。主な Grade 3 以上の術後早期合併症は、Hb 低下(8.1%)、AST 上昇(9.5%)、ALT 上昇(21.3%)、消化管縫合不全(6.2%)、肺炎(7.6%)であった。Grade 3 以上の術後晚期合併症は、消化管狭窄-胃が 3 名(1.4%)、機械的イレウス-小腸が 4 名(1.9%)、誤嚥 6 名(2.9%)に認められた。

B・D 群について、166 名に化学放射線療法が実施されたが、プロトコル治療中および終了後 30 日以内の死亡はなかった。化学放射線療法実施中の主な Grade 3 以上の有害事象は、白血球減少(12.1%)、好中球減少(11.5%)、低 Na 血症(10.9%)、食欲不振(9.7%)、食道炎(9.7%)、悪心(4.8%)、Grade 3 以上の放射線治療晚期有害事象は心臓虚血 5 名(3%)、呼吸困難 4 名(2.4%)、肺臓炎 3 名(1.8%)、胸水 4 名(2.4%)に認められた。

Adverse events

Arm C: surgery arm

CTCAE ver.3.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	%Gr.3-4
Anastomotic leak	5	9	11	2	6.3
Atelectasis	12	31	2	2	1.9
Pneumonia	-	10	11	5	7.7
Recurrent nerve paralysis	10	24	3	3	2.9
Fistula	0	0	3	1	1.9
Any obstruction	0	0	4	0	1.9
AST	110	67	16	2	8.7
ALT	76	71	41	2	20.8
Hb	68	69	16	0	7.7
T-Bil	52	40	18	0	8.7

AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine transaminase, Hb; Hemoglobin, T-Bil; Total Bilirubin

Arm D: chemoradiotherapy arm – Table A: acute toxicities, Table B: late toxicities

Table 3. Summary of (A) acute and (B) late toxicities in patients of the CRT arm

A. Acute adverse event of CRT (n=158)

CTCAE ver.3.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	%Gr.3-4
Leukocytopenia	40	92	17	1	11.4
Neutropenia	46	67	15	3	11.4
Thrombocytopenia	23	12	2	0	1.3
Esophagitis	61	58	16	0	10.1
Anorexia	53	45	16	0	10.1
Nausea	60	30	8	0	5.1
Vomiting	20	6	0	0	0
Diarrhea	15	0	1	0	0.6
Stomatitis	32	6	0	0	0
Febrile neutropenia	-	-	3	0	1.9
Hyponatremia	100	-	17	0	10.8
ALT	57	8	2	0	1.3
Creatinine	61	8	0	0	0

ALT: alanine aminotransferase

B. Late adverse event of CRT (n=158)

CTCAE ver.3.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	%Gr.3-4
Esophagitis	24	12	1	0	0.6
Fistula, GI-Esophagus	0	0	0	0	0
Dyspnea	3	2	3	1	2.5
Pneumonitis	44	4	3	0	1.9
Pleural effusion (non-malignant)	17	0	4	0	2.5
Cardiac ischemia	0	0	2	3	3.2
Pericardial effusion (non-malignant)	28	-	0	0	0

主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果

本試験では、ランダム化パートであるA群およびB群が、集積不良にて解析が不可能であったため、非ランダム化パートであるC群(手術群)および、D群(化学放射線療法群)について解析を行った。

手術群の3年および5年生存割合は、94.7%(95% CI, 90.6-97.0)と86.5%(95% CI, 81.0-90.5)、化学療法群は93.1%(95% CI, 87.9-96.1)と85.5%(95% CI, 78.9-90.1)であった。

本試験の副次的評価項目である非ランダム化パートにおける、手術群と化学放射線療法群の、背景因子を調整した生存期間の比較では、adjusted HR 1.05; 95% CI 0.67-1.64 [ $<1.78$ ]であり、95%信頼区間の上限は、事前に規定された非劣性マージンである1.78を下回った。

その他の副次的評価項目では、化学療法群の完全奏効割合は87.3%(95% CI, 81.1-92.1)、手術群の3年および5年無増悪生存割合は、84.1%(95% CI, 78.4-88.4)と81.7%(95% CI, 75.7-86.3)、化学療法群は76.1%(95% CI, 68.7-82.0)と71.6%(95% CI, 63.9-78.0)であった。

Outcome measures

Figure1 Overall survival in Arm C (Surgery arm) and Arm D(CRT arm)

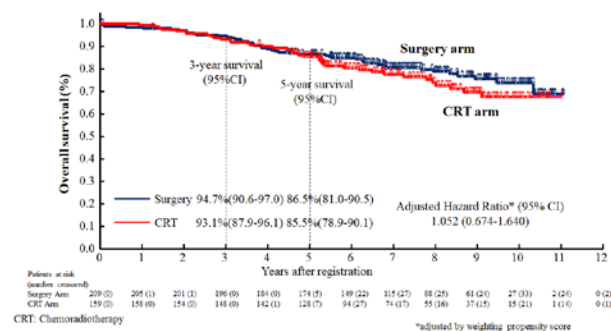


Figure2 Progression-free survival in Arm C (Surgery arm) and Arm D (CRT arm).

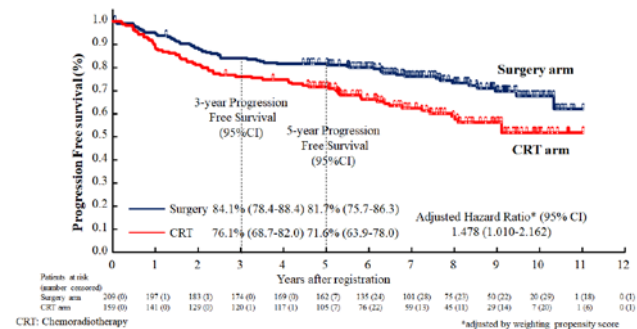


Figure 3 Esophagectomy-free survival in Arm D

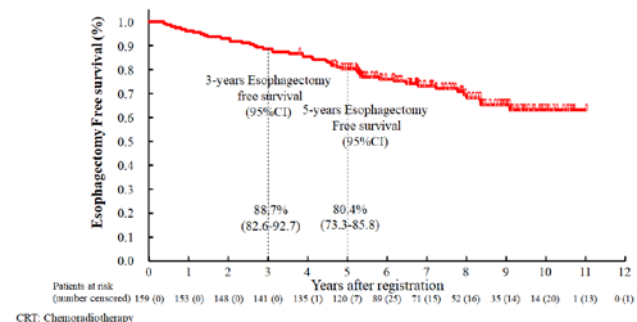


Figure 4 Forest plot in OS

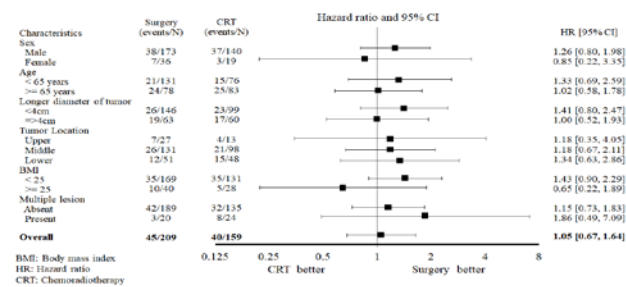
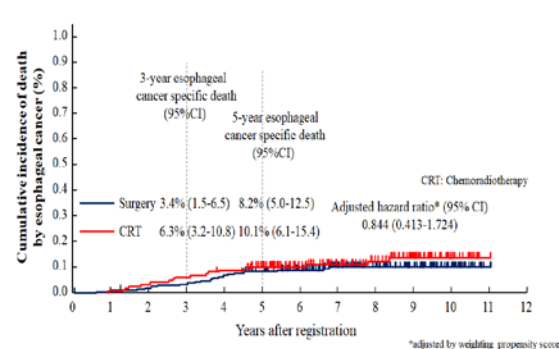


Figure 5 Cumulative incidence of death by esophageal cancer



簡潔な要約	Stage I(cT1bN0M0)食道がんに対する化学放射線療法は、標準治療である手術療法に比して、非劣性を示し、標準治療の一つとして考慮すべきである
Brief summary	In conclusion, we consider that CRT is non-inferior compared to surgery with regard to overall survival in patients with T1bN0M0 ESCC. CRT should be a standard option for T1bN0M0 ESCC patients.
公開予定日	
結果に関する最初の出版物での発表日	
Date of the first journal publication of results	

結果と出版物に関するURL (複数可)	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25676203">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25676203</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27420375">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27420375</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779246">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779246</a>
URL hyperlink(s) related to results and publications	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25676203">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25676203</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27420375">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27420375</a> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779246">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28779246</a>

**3 IPD (individual clinical trial participant-level data) シェアリング (匿名化された臨床研究の対象者単位のデータの共有)**

IPDデータを共有する計画	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 未定
Plan to share IPD	To be determined
計画の説明	
Plan description	