

総括報告書

JCOG0209:

浸潤性膀胱移行上皮がん(T2-4aN0M0)に対する術前 MVAC 化学療法による 予後改善の意義に関する第 III 相試験

[作成年月日] 2013 年 3 月 15 日

研究事務局: 塚本泰司、舩森直哉 札幌医科大学医学部
研究代表者: 塚本泰司 札幌医科大学医学部
グループ代表者: 寛 善行 香川大学医学部

0. 試験概要

- ・ 試験の目的: 浸潤性膀胱癌に対する術前 MVAC 療法の臨床的有用性を、標準治療である根治的膀胱摘除(全摘)単独療法とのランダム化比較試験により評価する
- ・ 対象: 経尿道的腫瘍切除(TURBT)後 8 週間以内の T2-4aN0M0 膀胱癌。表在性膀胱癌以外の尿路上皮に発生する癌の既往および合併がない。膀胱癌に対して TURBT、膀胱内注入療法以外の治療歴がない。年齢 20 歳以上 75 歳以下。PS 0-1。
- ・ 治療の概要: TURBT にて浸潤性膀胱癌(T2-4aN0M0)をランダム化し、A 群(全摘単独群)に対しては根治的膀胱摘除術を、B 群(術前化療群)に対しては術前に MVAC (MTX/VLB/DXR/CDDP)による化学療法を 2 コース施行し、その後根治的膀胱摘除術を行う。
- ・ Primary endpoint: 全生存期間
- ・ Secondary endpoints: 無増悪生存期間、手術合併症発生割合、術前化療の有害事象発生割合、病理学的腫瘍非残存割合、QOL
- ・ 予定登録数: 360 人、登録期間: 6 年(試験開始時は 3 年の予定であったが、患者登録ペース不良のため第 2 回、第 4 回プロトコル改訂で登録期間を延長した)、追跡期間: 登録終了より 5 年

1. 背景

浸潤性膀胱癌に対する標準治療は根治的膀胱摘除術であるが、生存期間は必ずしも満足できるものではない。JCOG 泌尿器科腫瘍グループ内の施設における根治的膀胱摘除術後の 5 年全生存割合は 58%であり、pT0-pT1N0, pT2N0, pT3N0 および pT4N0 例の 5 年全生存割合はそれぞれ 81%, 74%, 47%および 38%であった。また pN0 における 5 年全生存割合が 64%だったのに対し、リンパ節転移陽性のそれは 30%であった。このように、特に T3 以上またはリンパ節転移陽性の治療成績は十分とは言えず、さらなる向上が求められている。

根治的膀胱全摘除術のみでは浸潤性膀胱癌患者のこれ以上の生存期間延長は望めず、そのため術前または術後補助療法が重要と考えられる。これまでの術前あるいは術後補助化学療法の大部分は少数の検討であったり、後ろ向きの研究であり、補助療法としての化学療法の効果を科学的に評価し得るものではなかった。そこで本試験では、補助療法としての化学療法(術前 MVAC 療法)に生存期間延長効果があるかどうかを、標準治療である根治的膀胱全摘除術単独との比較により検証することとした。

2. 試験経過

2003 年 3 月より登録を開始した。2005 年 9 月の時点での登録患者数は 36 人と、当初の登録予定 360 人/3 年を大きく下回り、2005 年 10 月に効果・安全性評価委員会より登録ペース向上に関する対策を示すよう勧告があった。これに対し、5 点に渡る対策を回答した。

2006 年 10 月 12 日に効果・安全性評価委員会より、本試験の今後の方針に関し回答を求められた。2007 年 3 月 28 日 上記に関し回答書提出、回答書にしたがってプロトコル改訂を申請するよう勧告があった。2007 年 9 月 15 日の中間解析の際に、登録継続に関する第 4 回プロトコル改訂申請内

容の審議があり、承認された。

2008年3月1日に第1回中間解析が実施され、登録継続を承認された。

2012年9月15日に第2回中間解析が実施され、効果・安全性評価委員会より試験の中止、結果の公表が推奨された。中間解析の結果、primary endpoint について、試験治療群の生存曲線は標準治療群を上回っており、プロトコール規定の有効中止規準には該当せず、無効中止を検討する規準にも該当しなかった。一方で、患者登録数が試験開始時の予定を大きく下回り、2009年3月31日に130人で登録中止となっており、既に検証的な意義は薄れていること、また、グループの見解として日常診療では他の化学療法(ゲムシタビン+シスプラチン療法)が使われており、「MVAC 療法が有用であるか否か」を検証する価値も低くなっていたことから、試験の中止および結果の早期公表の勧告がなされた。追跡期間を完遂させたとしても、「術前化学療法は有望である」という知見を超える価値のある情報は得られないと判断し、グループ内での検討の結果、上記の勧告を受け入れ、2012年10月19日付で試験を中止することとなった。なお、これに伴い、追跡調査もこの時点で終了することとなった。

プロトコール改訂は計4回行われ、その内容は以下の通りである。

第1回(2004年2月23日承認):適格規準より「経尿道的腫瘍切除で癌が完全に切除されたと考えられる患者」と「画像診断で膀胱筋層以上への浸潤が疑われた患者」を除き、MVAC の保険適用に伴い、関連記載事項を変更した。

第2回(2006年3月24日承認):登録期間を1年間延長し、3年から4年とした。

第3回(2006年6月19日承認):研究事務局を変更した。

第4回(2008年1月9日承認):研究期間をさらに2年間延長し、4年から6年とした。中間解析時期の変更を行った。

3. 登録状況

登録ペースは、当初予測したペースを大きく下回った。登録期間を3年から6年に延長したが、当初の目標患者登録数である360人には到達せず、130人の登録で終了した。施設毎の患者登録数は札幌医科大学、国立がんセンター中央病院、奈良県立医科大学の3施設が10人以上登録し、25施設が1-9人を登録した。一方8施設において患者登録がなかった。誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。

4. 背景因子

臨床T因子はT2、T3、T4がそれぞれ70人、55人、5人であった。A群(全摘単独群)とB群(術前化療群)のリンパ節転移陽性割合はそれぞれ31.3%(20人/64人)、11.9%(7人/59人)であった。これらはほぼ予想通りであった。

5. 治療経過

A群(全摘単独群)66人中65人で手術が行われ、プロトコール規定手術は62人に施行された。B群(術前化療群)64人中56人に化学療法が施行され、59人に手術が行われた。このうちプロトコール規定手術は53人に施行された。術前化学療法が施行された56人中54人(96.4%)で2コースを完了した。

6. プロトコール遵守

本試験におけるプロトコール逸脱は次の通りである。規定検査の逸脱を75人155件、化学療法投与間隔規定の逸脱15人22件、投与量の逸脱を1人1件、手術規定の逸脱4人4件、リンパ節郭清範囲の逸脱を4人4件、後治療規定不遵守を1人1件に認めた。安全性や有効性に直接影響すると考えられたものはなかった。

7. 安全性

治療中および最終治療日から30日以内の死亡を2人に認めた(ともにB群)。1人は左外腸骨動

脈出血(Grade 4, 因果関係 unlikely)、もう1人は自殺(因果関係 not related)であった。

治療関連死疑いのある患者が1人(A群)存在した。両側腎結石および両側腎盂腎炎により敗血症を発症し(多剤耐性菌)、死亡した(カテーテル感染 Grade 5, クレアチン Grade 3, 尿管閉塞 Grade 4, 死亡との因果関係 probable)。死亡までの日数は、登録日から297日、治療終了日から293日であった。

Grade 4の非血液毒性を7人に認めた(A群4人、B群3人)。瘻孔又は生殖器尿瘻が4人、尿管閉塞、血栓症/塞栓症、出血が各1人であった。

これらの有害事象は概ね予想範囲内の頻度であり、ほとんどが臨床的に管理可能な許容範囲であった。

本試験では secondary endpoints として、手術合併症発生割合および術前化学療法の有害事象発生割合を設定した。手術合併症発生割合は、低血圧(A群29.2%、B群39.0%)、静脈/動脈破損(A群9.2%、B群11.9%)、中枢神経系脳虚血(ともに0%)、およびその他(A群1.5%、B群5.1%)で、両群間に差を認めなかった。Grade 3以上の術前化学療法の有害事象は、好中球数減少(87.3%)、食欲不振(28.6%)、悪心(21.4%)、発熱性好中球数減少(17.9%)、貧血(14.3%)、便秘(5.4%)、血小板数減少(5.4%)、低ナトリウム血症(5.4%)、嘔吐(3.6%)、疲労(1.8%)、口内炎(1.8%)が認められた。

8. 有効性

本試験の primary endpoint は全生存期間である。本試験では、A群(全摘単独群)の5年生存割合を45%に設定し、片側 $\alpha=5\%$ 、検出力80%でB群(術前化療群)の5年全生存割合が57%を上回るかどうかを検証した。結果として、A群およびB群の5年全生存割合は62.4%(95%CI 49.0% - 73.2%)、および72.3%(95%CI 59.2% - 81.9%)であり、層別ログランク検定による片側p値は0.07(第2回中間解析時点での多重性を調整した α は0.00003)で統計学的有意差は認められず、層別Cox比例ハザードモデルによるハザード比(HR)は0.65(多重性を調整した99.99% CI, 0.19 - 2.18)であった。

温存尿路上皮の異時性再発を含めない5年無増悪生存割合はA群56.4%(95%CI 43.2% - 67.7%)、B群69.1%(95%CI 55.8% - 79.1%)で、層別しないCox比例ハザードモデルによるHRは0.61(95% CI, 0.35 - 1.06)であった。層別しないログランク検定による片側p値は0.04であった。

病理学的腫瘍非残存割合はA群9.4%、B群34.4%とB群で有意に高かった(Fisherの直接確率検定、 $p=0.0011$)。

9. 考察

<有効性>

本試験では、臨床的仮説を、「B群(術前化療群)の全生存期間がA群(全摘単独群)に対して12%の上乗せが有意に証明された場合に、術前化学療法(MVAC)+全摘をより有用な治療法と判断する」としていた。最終解析におけるA群およびB群の5年全生存割合はそれぞれ62.4%および72.3%であり、その差は9.9%であった。この結果より、MVAC 2コースによる術前化学療法が全生存期間で上回る傾向は認められたものの、統計学的な有意差は示されなかった。この理由としては、試験開始時は予定患者登録数を各群180人、両群計360人と設定したが、最終的にはA群66人、B群64人の計130人にて登録終了となってしまったことや、A群の5年全生存割合が予想を大きく上回ったことが考えられた。

これまでにシスプラチンをベースとした術前化学療法の有用性を検証したランダム化試験は4つ存在する。このうち、本試験と同様にMVAC(転移または切除不能膀胱癌に対する標準レジメン)を用いた術前化学療法の意義に関しては、SWOG-8710でのみ検証されている(Grossman HB, et al. N Engl J Med 2003;349:859-66.)。SWOG-8710では術前MVAC 3コース+全摘群と全摘単独群との比較が行われ、生存期間中央値はそれぞれ77か月および46か月(両側p値=0.06)であり、病理学的腫瘍非残存割合はそれぞれ38%および15%($p<0.001$)であった。本試験とSWOG-8710には術前MVACのコース数の違いがある(本試験2コース、SWOG-8710 3コース)が、術前化学療法による生存期間延

長効果や病理学的腫瘍非残存割合は類似した結果が得られた。すなわち本試験は術前 MVAC 2 コースで SWOG-8710 の結果を日本人の患者を対象として再現したといえるかもしれない。本試験では、過去の報告から術前 2 コースまでの MVAC であれば比較的安全に施行可能と考え、また全摘が浸潤性膀胱癌の標準治療として確立されていること、MVAC 療法で効果が得られる場合は 2 コースまでにその傾向が出現することなどを考慮し、MVAC を 2 コースに設定した。この設定は妥当であったと考えられる。

本試験では全摘単独群における 5 年生存割合が 62.4%と予想よりも良好であった。この理由として、臨床病期 T2 の割合が全体の 53.8%を占めていたこと (SWOG-8710 では 39.7%)、試験開始時に所属リンパ節 (両側外腸骨、内腸骨および閉鎖リンパ節) 郭清を規定したこと、JCOG 泌尿器科腫瘍グループ初のランダム化比較第 III 相試験のため登録患者を慎重に選択した可能性があること、などが挙げられる。こうした条件の下で、術前 2 コースの MVAC 療法による SWOG-8710 と同等の生存期間延長傾向や、無増悪生存期間延長効果および病理学的残存腫瘍割合の低下を示されたと考えてよいであろう。

<安全性>

本試験では、術前化学療法を加えることについての安全性を評価するため、secondary endpoints として手術合併症発生割合および術前化学療法の有害事象発生割合を設定した。全摘単独群と術前化療群の間には手術合併症発生割合に差は無かった。また術前化学療法による TRD は発生せず、化学療法による grade 3 以上有害事象の大半は血液毒性であり、かつ管理可能であった。

以上より、術前 2 コースの MVAC 化学療法は十分な忍容性があり、安全性は許容されると考えられた。

10. 結論と今後の方針

浸潤性膀胱癌 (T2-4aN0M0) に対して MVAC 2 コースによる術前化学療法は、根治的膀胱摘除術単独と比較して有意に病理学的残存腫瘍割合を増加させ、生存期間を延長させる傾向が認められた。

今後は本試験の結果を踏まえて、術前 MVAC 療法に対する術前 GC 療法の非劣性試験などが考えられる。しかし、本試験の実施中に転移性・切除不能膀胱癌に対する標準治療が MVAC 療法から GC 療法 (GEM+CDDP) に移行した結果、浸潤性膀胱癌に対しても日常診療では術前 GC 療法がみなし標準となっており、MVAC vs GC の臨床試験を行うことは難しいと思われる。

ただし、術前 GC 療法には生存期間延長の確固としたエビデンスがないだけでなく、至適コース数が不明であるため、例えば 28 日 1 サイクルの GC 2 コース vs. 21 日 1 サイクルの GC 4 コースといったランダム化比較試験を行う意義はあり、実現性は十分あると考えられる。また、パクリタキセルが保険収載されれば、術前 GC 療法をみなし標準として、GC 療法にパクリタキセルを追加した PCG 療法 (Bellmunt J, et al. J Clin Oncol 2012;30:1107-13.) の優越性を検証する試験を行うことも考えられる。

日常診療では GC 療法がみなし標準となっている現状を鑑みて、JCOG 泌尿器科腫瘍グループとしての標準治療は GC 療法とせざるを得ないが、本試験で得られたノウハウを活かした上で、浸潤性膀胱癌に対する治療開発を継続して行う予定である。

11. その他の考察

本試験では試験開始時は 360 人の患者登録を見込みながら、130 人で終了となった。そのため primary endpoint である全生存期間の延長効果を統計学的に証明できなかった。JCOG 泌尿器科腫瘍グループ初のランダム化第 III 相試験であり、施設担当医に不慣れな点があったことや、施設間のモチベーションに差があったことは否めない。また患者から同意を取得しにくい試験であったことも一

因と思われる。

JCOG 泌尿器科腫瘍グループは、臨床試験を予定通りに完遂するノウハウを他グループから学び、発展を遂げる努力を続けるべきであろう。

以上