

総括報告書

JCOG0404: 進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験

2016年9月20日

研究代表者: 大分大学 北野 正剛

研究事務局: 大分大学 猪股 雅史

グループ代表者: 高知医療センター 島田 安博

0. 試験概要

1) 研究目的

治癒切除可能な術前深達度T3、T4(他臓器浸潤を除く)の大腸癌患者を対象として、腹腔鏡下手術を施行した患者の遠隔成績を、現在の国際的標準治療である開腹手術の遠隔成績を対照に比較評価(非劣性)すること。

2) 対象(適格規準からの抜粋)

- 1) 組織学的に大腸癌と診断されている。
- 2) 腫瘍の主占居部位が盲腸(C)、上行結腸(A)、S状結腸(S)、直腸S状部(Rs)のいずれかである。
- 3) 術前画像診断にて以下のすべてを満たす。
 - i. T3、T4(TNM分類) ただし、他臓器浸潤si.(大腸癌取扱い規約)を除く
 - ii. N0-2(TNM分類)
 - iii. M0(TNM分類)
- 4) 内視鏡検査および術前画像検査を用いた総合診断にて、多発病変を認めない。
- 5) 腫瘍の最大径が8 cm以下である。
- 6) 20歳以上75歳以下。
- 7) 術前の下剤を用いた腸管洗浄が不十分になると判断される腸閉塞が無い。
- 8) 腸管(胃を含む)切除を伴う手術の既往がない。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線照射、いずれの既往もない。
- 10) 主要臓器機能が保たれている。
- 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。

3) 治療の概要

A群: 開腹手術による大腸切除術を行う。

B群: 腹腔鏡下での大腸切除術を行う。

両群とも術後病理所見にてpStage III(TNM分類)と判断された場合には術後補助化学療法としての5-FU+I-LV静注療法を、8週1コース(6週投与、2週休薬)として計3コース行う。

4) エンドポイント

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無再発生存期間、術後早期経過、有害事象、開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合

5) 予定登録数、登録期間、追跡期間

予定登録数: 850名→1,050名(2008年3月4日第2回プロトコール改訂)

登録期間: 3年→4.5年(同第2回プロトコール改訂)

追跡期間: 登録終了後5年

総研究期間: 8年→9.5年(同第2回プロトコール改訂)

1. 背景

1) 本試験開始時の時代背景

大腸癌における腹腔鏡下手術と開腹手術との遠隔成績を明らかにした無作為化比較試験の国内での報告はない。一方、海外においてはいくつかの比較試験が行われている。米国(NCI trial)、英国(Classic trial)、オーストラリア、ドイツ、スペイン、ヨーロッパ(COLOR Trial)の研究グループが1990年代後半に大規模な比較試験を開始している。これまでの報告によると、術後2-3年までの短期予後に関しては腹腔鏡下手術と開腹手術との間に差はないとされているが、長期成績の結果を得るにはさらに3-5年を要する(表1:ただし試験開始時においてはまだ未報告であった長期成績結果も記載)。また、腹腔鏡下手術群の21%が開腹手術に移行し、手術時間中央値も開腹手術の95分に比べて、腹腔鏡下手術群で150分と延長を認めたと一方、入院期間中央値では、腹腔鏡下手術群での5日に対して、開腹手術群では6日、非経口の鎮痛剤の使用を必要とした日数も、腹腔鏡下手術群の3日(中央値)に対して、腹腔鏡下手術群の4日と、いずれも腹腔鏡下手術群で統計学的に有意に短かったとしている。

表1 海外RCTsとの比較(短期・長期成績)

	COST試験	COLOR試験	CLASICC試験	0404試験
症例数	863	1076	794	1057
開腹手術	428	542	268	528
腹腔鏡手術	435	534	526	529
開腹移行割合	21%	17%	29%	5.4%
全合併症	0.7% vs 1.1%	20% vs 21%	11% vs 13%	22.3% vs 14.3%
	p=0.098	p=NS	p=NS	p<0.001
5年 全生存割合	85% vs 86%	74% vs 74%	68% vs 66%	90.4% vs 91.8%
	p=0.51	p=0.40	p=0.35	p=NS
5年 無病生存割合	81%vs80%	68% vs 67%	68% vs 66%	79.7 %vs 79.3%
	p=0.50	p=1.40	p=0.70	p=NS (無再発生存割合)

本邦において治癒切除可能な術前深達度T3、T4(他臓器浸潤を除く)の大腸癌患者を対象として、腹腔鏡下手術を施行した患者の遠隔成績を、(現在の国際的標準治療である開腹手術の遠隔成績を対照に比較評価(非劣性)する。Primary endpointは全生存期間とする。

2) 本試験開登録中および現在の時代背景

海外では大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡下手術の長期成績をprimary endpointとした大規模ランダム化比較試験が開始された。この検証的試験の短期・長期成績の結果をふまえ、進行結腸癌に対する腹腔鏡下手術は低侵襲性治療として標準治療の一つになっている。しかしながら、いずれの臨床試験も本邦の日常診療と乖離していたことが挙げられた。そのようななか、本試験が計画・遂行され、1) 対象を臨床的stageII/III結腸癌に限定(直腸癌およびstage 0/Iを除く)、2) 手術手技の担保(D3リンパ節郭清)、3) 術後補助療法の規定をすることによって、本邦においてより日常診療の実情に沿う試験として2004年開始した。

2. 試験経過

本試験は試験登録開始から終了まで下記の計4回のプロトコール改訂を行った。

第1回:secondary endpoints術後早期経過の一部追加、有害事象/有害反応の評価の追加など、第2回:サンプルサイズ、中間解析の時期の変更、無再発生存期間における根治度B症例の扱いに関する改訂、肝転移切除例の後治療に関する規定の補足など、第3回:開腹移行割合の定義に関する変更、第4回:開腹移行割合と腹腔鏡下手術完遂割合の定義に関する変更

<第2回改訂でのサンプルサイズ変更について>

2007年9月の第1回中間解析のための効果・安全性評価委員会において、予想より全生存期間のイベント数が少なかったために「中間解析は行わない」という結論となった。グループ内で全生存期間のイベント数不足について検討したところ、2007年9月時点では追跡期間が十分でないことから、試験開始前の想定に対するイベント数の多寡を現時点で議論することはできないものの、同じ大腸がん外科グループのJCOG0205の最新のモニタリングレポートで得られた全生存期間より推測すると、本試験の開腹手術群における期待5年生存割合の75%は明らかに低い設定であり、結果的に最終解析時の全生存期間のイベント数が不足してしまう可能性が示唆された。これより、「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」に追記した考察に基づいて、非劣性許容域は変更せず、開腹手術群の期待5年生存割合を82%に変更し、必要登録数を1群409例、計818例から、1群525例、計1050例へ変更して、予定登録期間を3年から4.5年に延長することとした。

3. 登録状況

登録ペースは、試験開始当初、月22.7名を見積もっていたが、実際には登録期間の4.5年で1,057名(月19.6名)の登録が達成された。試験開始初期には登録ペースが予定を下回っていたが、第2回プロトコル改訂(登録期間を3年から4.5年に延長)後には、予定にほぼ沿う登録が得られた。

施設ごとの患者登録数は、最多は97名で国立がん研究センター、70名以上は国立がん研究センター東病院、静岡県立静岡がんセンター、50名以上は5施設で横浜市立大学附属市民総合医療センター、自治医科大学附属さいたま医療センター、東邦大学医療センター大橋病院、慶應大学病院、国立病院機構京都医療センターセンターであった。

不適格は、「登録後の術前再検査にて遠隔転移」が事後に判明した9名、「登録後に重複癌」が判明した2名、「亜腸閉塞にて前処置不可のため開腹手術」になった1名の計11名(A群;5名、B群;6名)であった。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

2群間における性差は A群(男 312 女 216)、B群(男 282 女 247)とA群に男性が多く、clinical stageは A群(stage II 366 stage III 160)、B群(stage II 331 stage III 197)と、B群にstage III が多く登録されたが、背景因子として有意な偏りは認めなかった。年齢中央値は64歳、腫瘍占居部位(結腸/直腸(RS))に関して、開腹群は391/137、腹腔鏡群は407/122であった。

5. 治療経過

開腹手術群に割り付けられた528名と腹腔鏡下手術群に割り付けられた529名のうち、術後化学療法を含めプロトコルで規定された治療を完了したのはそれぞれ440名(83%)と431名(81%)だった。開腹手術群に割り付けられた8名が腹腔鏡下手術をうけ、腹腔鏡下手術に割り付けられた4名が開腹手術を受けた。主な理由は登録後の術式変更の希望であった。腹腔鏡下手術群に割り付けられた患者の開腹移行割合は5.5%であった。

術後補助化学療法拒否によるプロトコル治療中止はそれぞれA群 15名、B群 17名であった。術後補助化学療法においてプロトコル治療と異なる経口剤投与例が開腹群に24名、腹腔鏡群に22名に認めた。

6. プロトコル遵守

術前診断および術後化学療法において、血液検査のもれや、投与規準の不遵守が原因となり、重篤な有害事象へ発展したものはなかった。手術療法に関しては、登録後28日以内に手術ができなかった症例がA群3名、B群 2名あった。A群の3名の詳細は、手術枠確保ができなかった1名(29日目に手術)、不整脈治療のため1名(33日目に手術)、肝障害の治療のため(29日目に手術)であった。B群は肝転移が診断された1名、カテーテル感染による敗血症が1名であった。リンパ節郭清については、A群で、リンパ節郭清程度「D2」が2名(うち1名はA群だが腹腔鏡下に手術施行)あり、B群では全例プロトコル通り治療がなされた。これらに関して、班会議毎に注意喚起するなど、臨床試験の質の向上を図った。また施設による逸脱の偏りはなく、多くは不注意によるものであった。

7. 安全性

1,057名が登録され、開腹群528例、腹腔鏡群529例における解析を行い、腹腔鏡群は開腹群と比較すると、手術時間は長くなるものの(median A群 160min, B群 211min)、出血量が少なく(median A群 83ml, B群 30ml)、初回排ガスまでの日数(median A群 10日, B群 10日)、在院日数が短かった(median A群 11日, B群 10日)。Per Protocol Set 解析においても同様な結果が示され、在院中の有害事象は、創関連合併症が腹腔鏡下手術群で少なかったが(A群 9.7%, B群 5.3%)、縫合不全・術後腸閉塞には差は認められなかった。早期合併症の頻度は、開腹手術で高かったが、晚期合併症の頻度は腹腔鏡下手術と開腹手術と同等であった(表2)。

表2. 早期および晩期合併症

早期合併症		
	開腹手術(n=524)	腹腔鏡手術(n=533)
術後合併症	26(5%)	18(3.4%)
(グレード 3/4)		
縫合不全	11(2.1%)	10(1.9%)
麻痺性イレウス	8(1.5%)	5(0.9%)
腸閉塞	5(1.0%)	3(0.6%)
尿路感染症	1(0.2%)	1(0.3%)
その他	4(0.8%)	0
(全グレード)		
創関連合併症	51(9.7%)	28(5.3%)
縫合不全	19(3.6%)	19(3.6%)
晩期合併症		
全合併症	65(12.5%)	53(10.1%)
(グレード 2-4)		
便秘	31(6.0%)	23(4.4%)
下痢	15(2.9%)	14(2.7%)
麻痺性イレウス	6(1.2%)	9(1.7%)
腸閉塞	16(3.1%)	11(2.1%)

重篤な有害事象ではA群に在院死(術後7日目の心筋梗塞発症疑い、プロトコール治療との因果関係判定はprobable)、B群にプロトコール治療中の死亡(FL療法中:最終投与後18日目のGrade4のWBC減少、下痢で入院中の心肺停止、その後肺炎増悪し死亡、治療関連死と判定)を認めた。1,057名の全登録症例において、「術後補助化学療法の有害反応による死亡」は本症例の1例(0.094%)であった。重篤な有害反応であるものの、発生頻度はMOSIC試験ではFU/LV群:1100例中6例(0.55%)に有害反応による死亡、NSABP C-06試験ではFU/LV群:770例中9例(1.2%)に有害反応による死亡を認めているように、予期された範囲内と考えられた。開腹移行割合は5.4%で、海外の臨床試験の約4分の1であった。本試験は手術写真によるquality controlを施行しており中央判定にて登録症例の99%にD3が施行されていた。腹腔鏡下手術の安全性が確認できたといえる。

以上を踏まえ、プロトコール治療は総合的・総括的に安全性を担保しうる治療法と判断できた。

8. 有効性

本試験では、有効性のprimary endpointとして全生存期間を設定し、開腹手術群に対する腹腔鏡下手術群のハザード比(HR)の95%信頼区間の上限がHRの許容域である1.366を下回るかどうかを検証した。結果として、HRは1.056(90%CI: 0.790-1.413)であり、信頼区間上限が1.366を越えたため腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対する非劣性は検証されなかった。

開腹手術群529名、腹腔鏡下手術群528名における5年生存割合はそれぞれ90.4% (95%CI: 87.5–92.6%)、91.8% (95%CI: 89.1–93.8%)であった。

また5年無再発生存期間は開腹群79.7%、腹腔鏡群79.3%であった(HR 1.065)。OS、PFSともに試験計画時の想定よりも極めて良好であった。

9. 考察

本試験で腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対する非劣性が検証されなかった。理由は、両群の5年生存割合はいずれも90%を超えており、試験計画時の想定よりも予後が良好であったことから、治療の比較をするためには検出力不足であったと考えられ、本試験の解釈は、腹腔鏡下手術はacceptable optional treatmentと位置づけるもの判断した。長期成績が想定よりはるかに良好であった理由として、(1)試験期間中に再発進行癌に対する新規の抗がん剤治療(分子標的薬など)が導入されたこと(FOLFOX、Cape OX、FOLFIRI、Bevacizumab、Cetuximab、Panitumumabなど)、(2)試験期間中に転移性肝癌などに対するconversion therapyなど積極的な外科治療が普及されたこと、(3)試験計画時の想定長期成績は大腸癌研究会全国大腸癌登録データ(1994年)をもとに作成しているが、大腸癌研究会全国大腸癌登録データと比較して、実際の試験登録患者は適格規準に従い全身状態不良例が除外されていること(4)参加施設は日本を代表する癌治療のleading hospitalであり、手術において95%を超える高いD3リンパ節郭清施行率および全例に術後補助化学療法が施行されており、大腸癌研究会全国大腸癌登録データと比較して質の高い治療が提供されていることの以上4点を考察した。

海外では1990年代より大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡下手術の長期成績をprimary endpointとした大規模ランダム化比較試験が開始された。この検証試験の短期・長期成績の結果をふまえ、進行結腸癌に対する腹腔鏡下手術は低侵襲性治療として標準治療の一つになっている。しかしながら、いずれの臨床試験も本邦の日常診療と乖離していたことが挙げられた。そのようななか、本試験が計画・遂行され、1) 対象を臨床的stageII/III結腸癌に限定(直腸癌およびstage 0/Iを除く)、2) 手術手技の担保(D3リンパ節郭清)、3) 術後補助療法の規定をすることによって、本邦においてより日常診療の実情に沿う試験として2004年開始された。

1,057名が登録され、開腹群528例、腹腔鏡群529例における解析を行い、腹腔鏡群は開腹群と比較すると、手術時間は長くなるものの、出血量が少なく、初回排ガスまでの日数、在院日数が短かった。Per Protocol Set 解析においても同様な結果が示され、在院中の有害事象は、創関連合併症が腹腔鏡下手術群で少なかったが(A群 9.7%、B群 5.3%)、縫合不全・術後腸閉塞には差は認められなかった。開腹移行割合は5.4%で、海外臨床試験の約4分の1で

あった。重篤な有害事象は許容範囲内であった。以上を踏まえ、プロトコール治療は総合的・総括的に安全性を担保しうる治療法と判断された。

長期成績の解析結果は、開腹群529名、腹腔鏡群528名におけるIntention to Treat解析を行い、主要評価項目である5年生存割合は開腹群90.4%、腹腔鏡群91.8% (HR 1.056 90%CI (0.790-1.413)、 p-value for non-inferiority=0.0732)であったため、非劣性が証明できなかった。しかしながら、両群の治療成績が予想以上に良好であり、イベント数が予定の半数にしかなかったことがその主な原因として考えられ、本試験の解釈は、腹腔鏡下手術はacceptable optional treatmentと位置づけるものであった。

安全性に関するサブグループ解析について、術後合併症に関わる危険因子を多変量解析を用いて行い、手術時間(>240ml)、手術法(開腹手術)が術後全合併症発生と関連する独立した因子であることが判明し、本内容は2015 ASCO GIに報告した。長期成績に関するサブグループ解析として、2004年から2009年の試験期間を3つのperiodに分け時代間差を検討し、両術式とも時代間における短期および長期成績に差は認めず、本試験のquality controlは試験全期間を通して有効だったと考えられた。また施設間差に関するサブグループ解析では、開腹手術と異なり腹腔鏡下手術では、長期成績において一定の施設間差があることが明らかになった。以上の2つのサブグループ解析については、2015 ECCにて報告を行った。さらに腹腔鏡下手術の適応に注意を要する患者因子・腫瘍因子・施設因子を明らかにするため、長期成績に関するフォレストプロットから示された腹腔鏡下手術が開腹術に劣る可能性がある集団(cT4、cN2、BMI>25、RS)について検討した。背景因子の偏りを調整し多変量解析を行い、腹腔鏡下手術の適応において注意喚起を要する因子として、BMI>25(Adjusted HR (95%CI): 3.37 (1.24-9.19))が示され、2017 SAGESに報告予定である。

10. 結論と今後の方針

本試験の結果、進行大腸癌の stage II/III 患者における標準治療は従来通り開腹手術であり、腹腔鏡下手術は治療のオプションと結論した。ただし、BMI 25<を有する場合は、長期成績が腹腔鏡下手術において開腹手術と比べ劣る可能性があるため腹腔鏡下手術の適応に注意を要する必要がある。これらの研究の成果は、大腸癌治療ガイドラインにも反映される予定であり、わが国において増加の一途をたどる大腸癌の治療法において、年々普及している腹腔鏡下手術の適応を考える上で、質の高い重要な知見を発信することとなり、腹腔鏡下手術の安全性と有効性を担保しながら、腹腔鏡下手術の持つ術後創感染発生割合の低下、術後イレウス発生割合の低下、在院日数の短縮など患者 QOL の向上を最大限活かす治療法選択に貢献しうると考えられる。