

## 総括報告書

### JCOG0705:「治癒切除不能進行胃癌に対する胃切除術の意義に関するランダム化比較第 III 相試験」

[ 2017/08/25 ]

研究事務局：藤谷和正（大阪府立急性期総合医療センター外科）

研究代表者：辻仲利政（市立貝塚病院外科）

前胃癌グループ代表者：笹子三津留（兵庫医科大学 上部消化管外科）

胃癌グループ代表者：寺島 雅典（静岡県立静岡がんセンター 胃外科）

#### 0. 試験概要

- 試験の目的：非治癒因子 1 つを有する Stage IV 胃癌に対して、胃切除術施行後に化学療法を行う治療の優越性を、標準治療である化学療法単独とのランダム化比較第 III 相試験にて検証する。
- 対象：術前 CT および腹腔鏡検査（もしくは試験開腹術）にて、肝転移（H1）、腹膜播種（P1）、#16a1/b2 に及ぶ大動脈周囲リンパ節転移（M1）のいずれか 1 つのみを有する治癒切除不能胃癌。年齢 20 歳以上 75 歳以下。PS：0-1。
- 治療の概要
  - A 群：S-1+CDDP による化学療法単独治療群
  - B 群：胃切除術（D1 郭清）および S-1+CDDP による術後化学療法群
- primary endpoint：全生存期間
- secondary endpoints：無増悪生存期間、有害事象発生割合
- 予定登録数：330 人、登録期間：5.5 年、追跡期間：登録終了より 2 年

#### 1. 背景

胃癌全体の内、治癒切除が不可能な高度進行胃癌は 4-9%程度存在し、その 3 年生存割合は 10%未満と著しく不良である。非治癒因子としては、肝転移（H1）、腹膜播種（P1）、高度リンパ節転移などが挙げられる。これらの非治癒因子を有する胃癌に対する標準治療は確立しておらず、日本の「胃癌治療ガイドライン第 2 版」においては、拡大手術、減量手術、化学療法のいずれも臨床研究と位置づけられていた。一方、JCOG 胃癌グループでは、化学療法単独を標準治療とし、胃切除術+術後化学療法を研究的治療と位置付けていた。韓国における治療方針も同様であった。

非治癒胃癌に対して胃原発巣切除を行う減量手術は古くから世界中で行われ、腫瘍量を減らすことの予後改善効果が報告されていた。しかしながらその多くは、単施設での後ろ向き研究であり、化学療法が十分に整備されていない 2000 年以前に行われたもので、予後が化学療法単独の 2.4-6.7 か月に比べて 8.0-12.2 か月に延長したことが減量

手術を支持する根拠とされていた。また、非治癒因子が 1 つである患者が減量手術の良い対象と報告された。

しかしながら、それらの報告には、PS が良く合併症が少なく腫瘍量が少ない患者に好んで減量手術が行われている **selection bias** が明らかに存在し、化学療法単独でも 12-14 か月の予後が得られる様になった今日、減量手術のもたらす予後改善効果は判然としなくなっていた。

この問いに答える唯一の科学的方法は前向きランダム化試験であり、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) と韓国胃癌学会 (KGCA) 共同の多施設臨床試験 (REGATTA 試験 JCOG0705/KGCA01) が行われた。

## 2. 試験経過

2008/2/4 より登録を開始し、2013/9/17 までに 175 例 (日本 : 95 例、韓国 (シンガポール含む) : 80 例) が登録された。

2013/9/14 に行われた 1 回目の中間解析 (2013/6/3 までに登録された 164 例が対象) の結果、**primary endpoint** である全生存期間で胃切除術後に化学療法を行う治療が化学療法単独に対して生存曲線が下回っており、最終解析時に優越性を示すことができるベイズ流の予測確率は、予定登録数の 330 例まで患者登録を継続しても 13.2% と低いことが示されたことから、JCOG 効果・安全性評価委員会より本試験の早期中止が勧告された。研究代表者は勧告を受け入れ、2013/9/17 に 175 例の登録を持って終了となった。

プロトコル改訂は計 5 回行われ、その内容は以下のとおりである。

第 1 回 (2009/7/1 承認) : 神経毒性のプロトコル中止規準への追記、腹膜播種の適格性の変更、実測値によるクレアチニン・クリアランス評価の許容。

第 2 回 (2010/7/21 承認) : 治療変更規準の修正 (白血球数に関する規準の削除など)、プロトコル治療中止規準の修正 (胃切除後の原病の増悪により化療が開始できなかった場合は中止理由「その他」へ分類する)、化学療法著効例に対する手術に先立つ腹腔鏡検査後の化学療法再開時期の追記。

第 3 回 (2011/11/17 承認) : 適格規準における HER2 陽性例に対する対応の追記と肝転移に関する追記、HBs 抗原陽性例に関する規定の追記。

第 4 回 (2012/5/21 承認) : 登録期間延長、参加国の追加と英文試験タイトルの変更、適格規準における卵巣転移に関する追記。

第 5 回 (2013/5/24 承認) : 主たる解析対象集団の変更、研究代表者・研究事務局の所属変更。

## 3. 登録状況

実際の登録ペース (5.5 年で 175 例 (約 32 例/年)) は当初予測 (4 年で 330 例 (約 83 例/年)) の約 4 割であり、かつ、予定登録数 330 例のところ 175 例の登録で本試験は終了と

なった。施設毎の患者登録数は、Seoul National Univ. Hospital が 30 例、静岡県立静岡がんセンターが 23 例、韓国の National Cancer Center が 12 例と上位 3 施設で約 4 割を占める一方、それ以外の施設ではすべて 10 例以下であり、参加 69 施設中 25 施設では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

肝転移 (H1) が 16 例、腹膜播種 (P1) が 131 例、#16a1/b2 に及ぶ大動脈周囲リンパ節転移 (M1) が 24 例登録された (4 例は登録後に非治癒因子なしに修正されたため欠損)。過去のデータからいずれも 3 年生存割合は 5%前後とされており、予後に関して予想より偏った集団であったとは言えない。

#### 5. 治療経過

不適格例を、化学療法単独治療群に 7 例、胃切除術+術後化学療法群に 1 例認めた。全例韓国側の登録例であった。これら 8 例を含めた全登録例 175 例 (化学療法単独治療群 : 86 例、胃切除術+術後化学療法群 : 89 例) を有効性の解析対象とした。

胃切除術+術後化学療法群に割り付けられた患者のうち 2 例が胃切除術を受けなかった。S-1+CDDP による化学療法が行われなかった患者を、化学療法単独治療群に 12 例、胃切除術+術後化学療法群に 11 例認めた。プロトコール治療を受けなかったこれら 25 例 (日本側 8 例、韓国側 17 例) を除いた 150 例 (化学療法単独治療群 : 74 例、胃切除術+術後化学療法群 : 76 例) を化学療法に関する安全性の解析対象とした。

プロトコール治療中止理由としては、原病の悪化が 92 例に、有害事象もしくは有害事象と関連のある患者拒否が 50 例 (化学療法単独治療群 21 例、胃切除術+術後化学療法群 29 例) に、有害事象と関連のない患者拒否が 12 例に、その他が 21 例に見られた。

化学療法の施行コース数中央値は、化学療法単独治療群で 6 コース、胃切除術+術後化学療法群で 5 コースとほぼ予想通りであった。S-1 およびシスプラチンの初期 3 コースでの relative dose intensity 平均値は、化学療法単独治療群で 93%と 97%、胃切除術+術後化学療法群で 84%と 94%と化学療法のコンプライアンスは保たれていた。

#### 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とおりである。規定内に治療が開始できなかった患者 (いずれも 7 日間以内の遅れ) が 9 例に、登録前検査に関する逸脱 (大半は CEA、CA19-9、ECG、HBs 抗体、HBc 抗体の測定時期や測定の有無に関するもの) が 52 例に、手術療法に関する逸脱が 3 例に見られた。化学療法に関する逸脱としては、検査不履行 16 例 (化学療法単独治療群 6 例、胃切除術+術後化学療法群 10 例)、コース開始規定不遵守 107 例 (45 例、62 例)、スキップ・減量規定不遵守 (過量投与) 49 例 (25 例、24 例)、スキップ・減量規定不遵守 (過少投与) 4 例 (1 例、3 例)、シスプ

ラチン投与規定不遵守 39 例 (20 例、19 例)、その他 5 例 (1 例、4 例) であった。両群間に明らかな差はなく、安全性や有効性に直接影響すると思われるものはなかった。

## 7. 安全性

効果・安全性評価委員会で治療関連死と判定されたのは 2 例であった。その内訳は、最終治療日から 30 日以内の死亡 (原病の急激な進行を伴う) が胃切除術+術後化学療法群に 1 例、化学療法関連 (原因不明の突然死) が化学療法単独治療群に 1 例であった。

胃切除術に伴う有害事象は、Grade 2 以上が 87 例中 14 例 (16%) に見られ、Grade 3 以上の腹腔内膿瘍が 1 例 (1%)、創部感染が 2 例 (2%)、術後出血が 1 例 (1%) に見られた。再手術施行例はなく、D1 郭清にとどめた減量胃切除術は安全に施行された。

化学療法に伴う Grade 3 以上の主だった有害事象は、白血球減少 (化学療法単独治療群 2 例 [3%]、胃切除術+術後化学療法群 14 例 [18%])、好中球減少 (24 例 [32%]、32 例 [42%])、貧血 (16 例 [22%]、19 例 [25%])、食欲不振 (9 例 [12%]、22 例 [29%])、悪心 (4 例 [5%]、11 例 [15%])、低 Na 血症 (4 例 [5%]、7 例 [9%]) であった。化学療法は安全に施行された。胃切除術後では、化学療法に伴う有害事象の発生割合が血液毒性・非血液毒性を問わず増すことが示された。

## 8. 有効性

本試験では有効性の **primary endpoint** を全生存期間に設定し、化学療法単独治療の予想 2 年生存割合 20% に対して胃切除術+術後化学療法により 10% の上乘せ効果が得られるかどうかを検証した。結果として、2 年生存割合は化学療法単独治療群 31.7%・胃切除術+術後化学療法群 25.1% であり、生存期間中央値は化学療法単独治療群 16.6 か月・胃切除術+術後化学療法群 14.3 か月であった (HR 1.09, 95% CI 0.78–1.52; one-sided  $p=0.70$ )。

**Secondary endpoint** としての無増悪生存期間は、2 年無増悪生存割合が化学療法単独治療群 8.4%・胃切除術+術後化学療法群 13.0% であった (HR 1.01, 95% CI 0.74–1.37; two-sided  $p=0.96$ )。化学療法単独治療に対する胃切除術+術後化学療法による予後の優越性は証明されなかった。

化学療法単独治療に割り付けられた 86 例のうち、非治癒因子が消失した 5 例が治癒切除術を受けることが出来た。

サブグループ解析では、胃切除術+術後化学療法による有意に不良な予後が、**clinical N0–1** (HR 1.79, 95% CI 1.14–2.83; two-sided  $p=0.011$ ) と腫瘍の主占居部位が胃上部 1/3 (HR 2.23, 95% CI 1.14–4.37; two-sided  $p=0.017$ ) で示された。

## 9. 考察

本試験では、非治癒因子 1 つを有する **Stage IV** 胃癌において、化学療法単独治療に対する胃切除術+術後化学療法の生存における優越性は証明されなかった。

164 例を対象とした 1 回目の中間解析の結果、予定登録数の 330 例まで患者登録を継続しても全生存期間で胃切除術+術後化学療法が化学療法単独治療に対して生存曲線が下回っており、最終解析時に優越性を示すことができる予測確率は 13.2%と低いことが示されたことから、本試験は 175 例の登録を持って早期中止となったため、群間差の検証における統計学的検出力の面で劣ることは留意すべきである。

サブグループ解析では、胃切除術+術後化学療法による不良な予後が、腫瘍の主占居部位が胃上部 1/3 である患者で示された。胃全摘術後には化学療法の施行コース数中央値が 3 コースと化学療法単独治療の 6 コースの半分と低かったことがその理由であると考えられた。対照的に、腫瘍の主占居部位が胃下部 1/3 である患者では、幽門側胃切除術が大半になされており、化学療法の施行コース数に差はない。胃切除術に伴う有害事象は軽微であり、化学療法のコンプライアンスを減じた原因とは考えられない。また、**clinical N0-1** でも胃切除術+術後化学療法による不良な予後が示された。**clinical N0-1** の中で、腫瘍の主占居部位が胃上部 1/3 にあり胃全摘術を要した患者が胃切除術+術後化学療法群に多かったことが理由と考えられた。両群間で腫瘍の主占居部位には偏りがあり、このことが結果に影響した可能性は否めない。適格規準を腫瘍の主占居部位が胃下部 1/3 である患者に限っていれば、化学療法単独治療に対する胃切除術+術後化学療法の全生存期間における優越性は証明されたかもしれない。

本試験では、化学療法単独治療に割り付けられた 86 例のうち、非治癒因子が消失した 5 例が治癒切除術を受けることが出来た。このことから、まず化学療法を行い (**upfront chemotherapy**)、胃原発巣および転移巣 (非治癒因子) の制御ができた場合に限り、減量胃切除術の意義を検証する新たな試験 (**upfront chemotherapy**→胃切除術+術後化学療法 vs. 化学療法単独継続治療) が考えられる。更には、まず化学療法を行い (**upfront chemotherapy**)、非治癒因子を含めて治癒切除が可能となった場合に胃原発巣と転移巣を併せて切除し治癒を目指す **conversion surgery** の意義を検証する試験が考えられる。その際には、**upfront chemotherapy**→**conversion surgery** に進む群と **upfront chemotherapy**→化学療法を継続する群とを比較するランダム化試験が求められる。

本試験の弱点としては、前述した早期中止による統計学的検出力不足、試験自体の質がランダム化後の不適格例 8 例 (5%) とプロトコール治療を受けなかった 25 例 (14%) により低められたこと (**per-protocol analysis** での **HR** と全登録例を対象とした **HR** に実質的な差がないことは確認している)、予後が限られた対象には重要な観点である **quality of life** を評価しなかったことが挙げられる。

本試験の登録が進まなかった理由としては、非治癒因子 1 つに代表される厳格な適格規準、予後が限られた対象だけにランダム化を嫌う患者・家族・医療者の治療選択に

おける嗜好・偏向がある。

本試験により、治癒切除不能 Stage IV 胃癌に対し減量胃切除術を行うことは否定され、標準治療は化学療法単独であることが世界で初めて明らかにされた。世界中で行われてきた手術であり単純であるが根源的な問題であるが故に、global な impact は大きい。

## 10. 結論と今後の方針

治癒切除不能 Stage IV 胃癌に対する標準治療は化学療法単独である（Lancet Oncol 2016 ; 17: 309-18）。

## 11. その他の考察

JCOG 初めての国際共同試験であった。日韓で医師主導臨床試験に対する考え方や慣れに差があり、韓国側の登録患者の適格性に関する質や韓国側のデータセンターの患者追跡も含めた対応に問題が見られた。一方、韓国側の登録がなければ試験が終了できなかったことも事実である。

国際共同試験の難しさが実感され、JCOG にとり貴重な経験知になったと考える。

以上