

総括報告書

JCOG9907:「臨床病期 II 期および III 期胸部食道がんに対する 5-FU+シスプラチン
術前補助化学療法と術後補助化学療法のランダム化比較試験」

2013 年 9 月 19 日作成

研究事務局:安藤 暢敏(東京歯科大学市川総合病院外科)

研究代表者:安藤 暢敏(東京歯科大学市川総合病院外科)

グループ代表者:安藤 暢敏(東京歯科大学市川総合病院外科)

0. 試験概要

- 試験の目的:胸部食道がん手術に際して 5-FU とシスプラチンによる補助化学療法のより効果的な施行時期を確立することを目的とし、標準治療である術後補助化学療法と試験治療である術前補助化学療法とを比較する。
- 対象:cStage II または III (T4Nany は除く) の胸部食道扁平上皮癌、年齢 75 歳以下、PS 0-2、開胸開腹による食道がん根治手術が可能と判断し得る患者。
- 治療の概要:リンパ節転移の有無(cN0 / cN1)と施設を割付調整因子とするランダム割付。
 - A 群(術後化学療法群):手術を先行し術後 5-FU+シスプラチン(FP) (80/800 mg/m²) 2 コースを施行する。組織学的リンパ節転移陰性の場合(pN0) には術後化学療法を行わない。
 - B 群(術前化学療法群):FP (80/800 mg/m²) 2 コースの化療を先行しその後に手術を施行する。1 コース後に効果が認められず手術を行った場合は、食道切除術をもってプロトコール治療完了とする。
- primary endpoint:無増悪生存期間
- secondary endpoints:全生存期間、薬物有害反応の頻度と程度、根治切除割合、手術合併症発生割合、B 群(術前化療)における奏効割合
- 予定登録数:330 名、登録期間:4 年間(改訂後 6 年間に延長)、追跡期間:3 年間

1. 背景

胸部食道がんに対する外科手術による根治性を追求した結果、郭清範囲は頸胸腹 3 領域にまで拡大され、JCOG 食道がんグループの最新の成績では手術単独により 50%以上の 5 年生存割合が得られるようになった。一方で 3 領域郭清が患者に及ぼす手術侵襲は許容限界に近く、外科手術のみではこれ以上の予後の改善が望めない現状において、より有効な集学的治療開発の必要性がここにある。JCOG 食道がんグループでは 1978 年来、その時代の標準治療と新しい治療法を比較する第 III 相試験を継続して行って来た。第 2 次研究(JCOG8201:1981~84、術前照射 vs 術後照射)、第 3 次研究(JCOG8503:1985~87、術後照射 vs 術後化学療法(シスプラチン+ビンデシン))、第 4 次研究(JCOG8806:1988~91、手術単独 vs 術後化学療法(シスプラチン+ビンデシン))、さらに第 5 次研究(JCOG9204:1992~97、手術単独 vs 術後化療(5-FU+シスプラチン))を経てとくにリンパ節転移陽性例において、手術単独に比較し術後補助化学療法により再発予防効果が得られることが初めて明らかとなった。

一方欧米では術前補助療法への指向が顕著で、手術単独 vs 術前化学療法+手術の trial が数多く行われたが、術前化学療法による手術単独への生存期間の延長効果は明らかにはならなかった。そこで JCOG 食道がんグループでは補助化学療法を術後か術前か、どちらの時期に行うのがより有効かを検証することになった。

2. 試験経過

2000/5/1 より登録を開始し、2006/5/22 までに 330 名の患者が登録された(A 群:166 名、B 群:

164名)。

プロトコル改訂は計3回行われ、その内容は以下のとおりである。

- 第1回(2002/10/2承認):適格規準のクレアチニンクリアランスの測定法として、24時間蓄尿法の代用として Cockcroft-Gult 式による計算法を可とした。
- 第2回(2004/6/14承認):登録期間の2年間延長、および食道がん根治手術に関して予期される Grade 4 の非血液毒性のうち、レスピレーター管理を必要とする肺炎や、気管切開を要する反回神経麻痺の報告義務を緩和した。
- 第3回(2006/2/8承認):当初、中間解析は予定登録数の半数が登録された後の1回のみのものであった。しかし、登録期間が4年から6年と延長することになり、3年間の追跡期間をおく前に早期有効中止/無効中止の検討をすることは妥当と判断し、登録終了後にも中間解析を追加することとなった。

3. 登録状況

先行試験の第5次研究(JCOG9204)では手術単独と手術+術後化学療法(5-FU+シスプラチン)とのRCTで、患者同意取得割合は適格例の50%であった。本試験は両治療群に化学療法が入るため、JCOG9204よりは患者同意取得割合が高いことを想定した。しかし標準治療を希望、早期の手術を希望などの理由により、予想に反し患者同意取得割合は適格例の20%と芳しくなかった。対応策として参加施設の追加や「2.試験経過」に述べたクレアチニンクリアランス測定の代用法の採用、有害事象報告義務の緩和策などを講じたが、予定登録終了時の2004年2月末での登録数は198例と予定の60%であった。従って登録期間を2年間延長した。

4. 背景因子

性別は男性297名(153/144:A/B)、女性33名(13/20:A/B)、年齢中央値は両群とも61歳で、調整因子である臨床N因子はcN0 113名(56/57)、cN1 217名(110/107)、cStage IIは158名(78/80)、cStage IIIは172名(88/84)で両群の背景に偏りは認められなかった。治療前報告の集計上PS4がA群に1名みられたが、登録時PS1で登録翌日に脳梗塞を発症したためPS4となったことによるものであった。

5. 治療経過(schema参照)

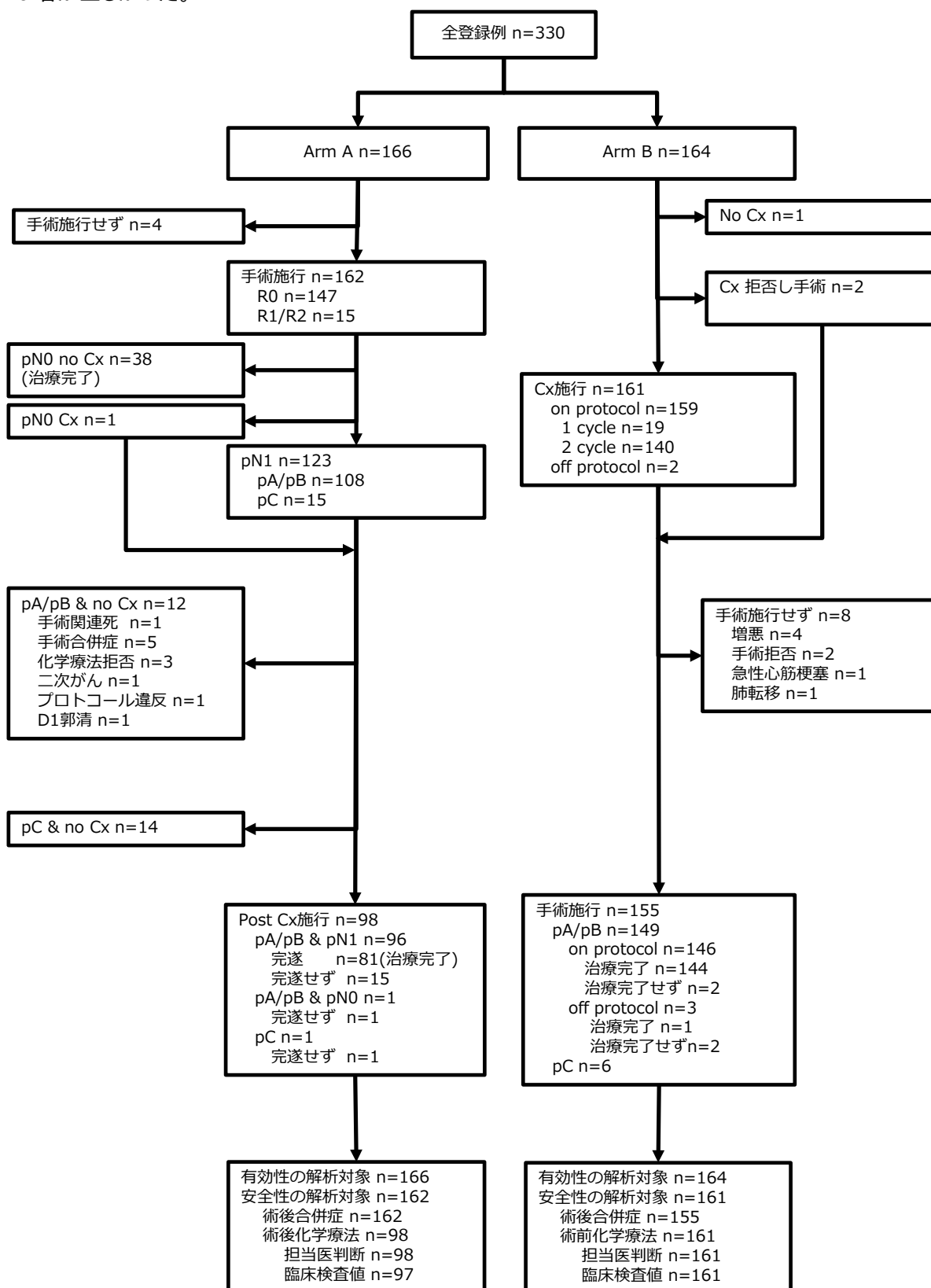
A群では162名に手術を施行し、R0切除が147名、R1/R2は15名であった。R0切除が行われた147名のうち、pN+と診断されたのは108名、pN0と診断されたのは39名であった。術後化学療法2コースを実施すべき108名中81名が2コース完了し、15名は1コースのみ行われた。12名は術後合併症や患者拒否のために化療ができなかった*。

B群では、2名が患者拒否のため、1名が#16リンパ節に遠隔転移が判明したため術前化学療法が行われなかった。また、上述の1名を含む3名がランダム化後に遠隔転移が判明したが、そのうち2名は化学療法を行った。159名に術前化学療法が行われ、そのうち140名は2コース、19名は1コース行われた。術前化学療法が行われた159名中154名に手術が行われた。

A群では119名にプロトコル規定通り(pN+の場合術後FP2コースを行う、または、pN0の場合術後化学療法を行わない)の治療が行われ、そのうち38名はpN0のため術後補助化学療法を行われなかった(pN0の39名のうち1名は術後化学療法が行われた)。また、B群では147名にプロトコル規定通り(術前FP2コース+手術、または、術前1コースで効果が認められなかったが食道切除を行えた場合)の治療が行われた。プロトコル治療中止理由は、原病の悪化または再発のためのプロトコル治療中止が6名(2/4:A群/B群)、有害事象のためのプロトコル治療中止が13名(12/1)、有害事象に伴う患者拒否による中止が13名(12/1)、有害事象と関連のない患者拒否による中止が3名(1/2)、プロトコル治療期間中の死亡がA群のみ1例、その他の理由による中止が28名(19/9)であった。有害事象が原因となったプロトコル治療中止はA群に多く見られた。

<以下の注釈は論文作成後、集計の誤りを修正した部分の説明である>

論文の schema には、術後病理診断 pN1 の内訳を、「95 received postoperative Cx」と「13 had no Cx」と記載していた。実際には化学療法が行われているにもかかわらず「化学療法なし」に集計されていた人が1名いたため、「術後化学療法あり」は96名、「術後化学療法なし」は12名が正しかった。そのため、「術後化学療法あり」の内訳も、「81 completed Cx」と「14 discontinued Cx」と記載していたところ、2コース完了の人数は81名で変わらないが、1コースのみ実施した人数は14名でなく15名が正しかった。



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。治療開始規準に関する逸脱としては、登録～手術、登録～化療が遅延する逸脱が6名にみられた。化療に関する逸脱は、コース開始遅延が両群あわせて6名、血液・生化学検査値の開始規準不遵守が8名にみられた。抗がん剤投与規準不遵守による逸脱は、A群で手術による体重減少で投与量の再計算をしなかったか、あるいは2コースにて再計算による減量を行った逸脱が14名、B群で2コースにて再計算による増量を行った逸脱が1名にみられた。1コース中のクリアチニン値増加を認めたが、2コース目のシスプラチンを減量されなかった、あるいは白血球減少を認めたが、2コース目の5-FU、シスプラチンを減量されなかった患者が、両群あわせて8名みられた。減量規定にない減量をした逸脱が4名(うち臨床的妥当な逸脱が2名)、その他に他の臨床試験で用いられる別の抗がん剤を投与してしまったプロトコール違反が1名あった。

手術に関する逸脱は、B群での手術施行時期の遅延が6名と、術前血液ガス、肺機能検査の未検査が25名であった。B群での効果判定時期による逸脱は、あわせて9名であった。以上の逸脱は、いずれも登録数の多い施設に多くみられた。

7. 安全性

術中出血量はA/B群:446/450 ml(中央値)と両群に差はみられず、術中循環不全やその他の術中合併症にも差はみられなかった。Secondary endpointである術後合併症発生頻度では肺炎、ARDS、縫合不全などに両群で差はみられなかったが、腎機能障害がB群に多くみられた(A/B群:4名/9名)。これらのなかでGrade 4の非血液毒性で、効果・安全性評価委員会へ報告した事例は、化学療法2コース終了後2日目に発症した前壁急性心内膜下梗塞で、他の術後肺炎や反回神経麻痺などは、プロトコール改訂や、あるいは術後経過の中では起こり得るとの判断により通常報告不要となった。

治療関連死は両群に1件ずつみられた。A群の1件は、術後12日目に右主気管支縦隔瘻が発生し呼吸不全となり再手術を施行したが急性腎不全、気道出血を来し死亡した。B群の1件は、術後8日目の大動脈穿孔による出血死で、剖検にて腫瘍遺残部に接する下行大動脈に小孔が確認され、同部位からの大量出血による出血性ショック死であると考えられた。

8. 有効性

登録終了後の2007年3月に行われた第2回中間解析において、primary endpointである無増悪生存期間(PFS)は事前に設定した中止規準(p値<片側有意水準=0.02544)を満たしていなかった(HR=0.763 94.91%CI 0.559-1.041、層別log-rank検定による片側p値=0.0444)が、全生存期間(OS)はB群が有意に(HR=0.64、95%CI:0.45-0.91、両側p=0.014)優れていることが判明した。その結果、JCOG効果・安全性評価委員会から試験の中止と結果の公表が勧告された。2009年5月の最終解析(追跡期間中央値:62か月)では、5年PFSはA群:39%(95%CI:31.3-46.3)、B群:44%(95%CI:36.4-51.8)で、5年OSはA群:43%(95%CI:34.6-50.5)、B群:55%(95%CI:46.7-62.5)(P=0.04)であった。登録終了後の中間解析結果と同様に、B群が有意に(HR=0.73、95%CI:0.54-0.99、両側p=0.04)優れていることが確認された。治療後の増悪/再発はA群:84名(51%)、B群:82名(50%)にみられ、再発病変に対する治療は再発巣切除などの外科的治療が、B群で12名(7%)とA群6名(4%)よりもわずかに多くみられた。

サブグループ解析では、前層別したcN0/cN1の5年OSはcN0でA/B群:49.4%/54.5%、cN1で、A/B群:39.5%/55.3%であった。Stage別ではcStage IIで、深達度別ではcT1+cT2で、占居部位別では胸部上部、中部で術前化学療法がより有効であった。

B群での術前化学療法によるDown-stagingを検討すると、治療前のベースラインのcStageは両群で同等であるが、術後のpStageはpStage I-IIの割合がA/B群:33%/43%で、B群に多く認められた。さらに、分類不能7例中4例は術前化療によりno viable cancer cellとなったもので、これら

を pStage I-II とみなすと、B 群の pStage I-II の割合は 46%となった。根治切除割合 (R0 割合) は A/B 群:91%/96%で、B 群で僅かに多くみられた。

9. 考察

本試験の結果、胸部食道扁平上皮癌に対する補助化学療法は、術後より術前に行うべきであることが示された。これには以下の三つの理由が考えられる。第一は術前化療により Down-staging が得られたこと、第二は根治切除割合 (R0 割合) が両群でほとんど差がなかったものの病理学的根治度 A の割合は A 群:57%、B 群:72%と B 群が高かったこと、第三はプロトコール規定通りの治療 (A 群:pN+の場合術後 FP2 コースを行う、または、pN0 の場合術後化学療法を行わない、B 群:術前 FP2 コース+手術、または、術前 1 コースで効果が認められなかったが食道切除を行えた場合) を行えた割合が、A 群:72%(119/166)、B 群:90%(147/164)と B 群で高かったことである。これは食道がん外科治療において、術前化学療法が困難なものではないことを示している。また、食道がん根治術のように侵襲の大きな手術の術後早期には抗がん剤を使いづらく、術前のほうが投与しやすい点が術前化学療法の advantage であるとも考えられる。

術前化学療法による生存期間延長効果は、胸部下部よりも高位の胸部上部・中部食道がんにおいてより大きかった。その理由は、胸部上中部食道がんは下部食道がんに比べ頸部・上縦隔リンパ節に転移しやすく、頸部上縦隔郭清が有用であるが、下縦隔・腹部リンパ節郭清に比べ解剖学的制約のために徹底郭清が比較的困難で、術前化学療法が頸部上縦隔郭清による局所制御効果の不足分を補足していることによると考えられる。

本試験において、局所領域のみの増悪/再発は、A 群で増悪/再発した患者の 32%、B 群で増悪/再発した患者の 23%と低く、それは本邦における食道がん根治手術の緻密性に依拠するものと考えられる。従って外科的手術により十分な局所制御が達成できれば、術前化学療法は有効性を発揮し得ることを本試験は示唆している。また、深達度別のサブグループ解析の結果、遠隔のみの増悪/再発は cT1-2 の A 群は 41%、B 群は 29%、cT3 の A 群は 22%、B 群は 35%であり、より進行している場合には、2 コースの術前 CF 療法では不十分と考えられる。局所制御が十分ではない場合には、術前化学放射線療法のような強力な補助療法が、遠隔の制御のためにはより強力な術前化学療法が効果的と考えられる。

メタアナリシスでは、術前化学放射線療法の有用性は食道腺癌、扁平上皮癌のいずれにも認められるが、術前化学療法の有用性は食道腺癌のみで扁平上皮癌では認められていない。このメタアナリシスに採用されている 8 件の RCT は、いずれも扁平上皮癌を対象に含めているが、1992 年以前にスタートした古い試験で、その結果はメジャーな 2 試験を除き検出力不足など試験の質に問題がある。治療群のベースとなる外科治療についても、これら試験の手術には根治切除のみならず姑息切除例も含まれている。最大規模の MRC trial は JCOG9907 と同様に FP2 コースにより手術単独に対し生存期間の延長効果が認められているが、手術単独群の 30%は不完全切除で、MST が 13 か月と極めて不良である。以上よりメタアナリシスによる扁平上皮癌に対する術前化学療法のネガティブデータは、最終結論的なものではない。術前化学療法、あるいは術前化学放射線療法のいずれがより有効かの疑問は未解決であり、この問題を解決すべく我々は後続試験として、JCOG1109(臨床病期 IB/II/III 食道癌 (T4 を除く) に対する術前 CF 療法/術前 DCF 療法/術前 CF-RT 療法の第 III 相比較試験) を 2012 年 12 月より開始した。

本試験の問題点の一つは、A 群(術後化学療法群)の pN0 であった患者には術後化学療法を施行しなかったことである。先行試験の第 5 次研究 (JCOG9204) では、pN0 のサブグループでは手術単独群、および術後化学療法群の DFS は、手術単独群:76%、術後化学療法群:70%でむしろ手術単独群の DFS が良好であった。このサブグループ解析の結果を、本試験プロトコール作成時にグループ内で検討し、pN0 の場合には術後化療を施行せず、標準治療は手術単独というコンセンサスが得られた。また病理組織所見を参考に術後化学療法を施行するかどうかを判断できることは、術後化学療法の有利な一面でもある。本試験の A 群プロトコール準拠による pN0 化学療法非施行 38 名の

5年OSは64%で、一方pN1で施行すべき化学療法が術後合併症などの理由により施行できなかった13名の5年OSは0%であった。従ってA群の結果不良の原因は、pN0化学療法非施行例ではなく、pN1術後化学療法非施行例である。

本試験のさらなる問題点は、primary endpointであるPFSとOSとの乖離である。乖離が生じた理由として、後治療の影響があったと考えている。特に、外科的切除(同時に化学療法や放射線療法を施行した場合も含む)を受けた患者数はA群6例、B群12例であり、再発後に適切にsalvageされた数がB群に多かったため、B群の再発後の予後が延長したと考えられる。本試験ではOSのsurrogate endpointであるとの位置づけで、PFSをprimary endpointに設定していたが、得られた結果ではPFSよりもOSの生存曲線の開きが大きいという当初の想定とは異なる結果となった。そもそも食道がんの領域においては、PFSはOSに対するsurrogacyは証明されておらず、また、非根治切除に終わった場合のPFSのイベントをどの時点とするかでPFSの定義が変わり結果にも影響することから、本試験ではprimary endpointとしてPFSではなくOSを採用すべきであった。

この点は、JCOG9907等のデータを用いて、データセンターの附随研究(JCOG0801-A)として詳細に検討がなされ、論文化されている。結論としては、術前療法を含む臨床試験で、群間で手術のタイミングが異なる場合には、定義によってPFSの推定値は変化し、試験の結論も変わりうるため、primary endpointとしてPFSを用いることは推奨されず、OSをprimary endpointで用いるべき、というものであった。

関連研究

Nakamura K, Shibata T, Takashima A, Yamamoto S, Fukuda H. Evaluation of Three Definitions of Progression-free Survival in Preoperative Cancer Therapy (JCOG0801-A). *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:896-902

10. 結論と今後の方針

5-FUとシスプラチン(FP)による術前化学療法は、重篤な有害反応なく予後を改善した。同治療法はcStage II, III食道扁平上皮癌の新しい標準治療となり得る。

5-FUとシスプラチンによる化学療法は術後よりも術前施行が有効であることが証明されたが、サブグループ解析の結果ではcStage IIIでは全生存期間の群間差が小さい傾向にあり、より強力なレジメンが望まれる。そこで標準治療を術前FP、試験治療としてFPにドセタキセルを加えた術前DCF、さらに考察でも述べた術前化学放射線療法の3治療群によるランダム化比較試験(JCOG1109)を2012年12月にスタートさせ、患者登録中である。

発表論文

Nobutoshi Ando, Hoichi Kato, Hiroyasu Igaki, Masayuki Shinoda, Soji Ozawa, Hideaki Shimizu, Tsutomu Nakamura, Hiroshi Yabusaki, Norio Aoyama, Akira Kurita, Kenichiro Ikeda, Tatsuo Kanda, Toshimasa Tsujinaka, Kenichi Nakamura, and Haruhiko Fukuda. A Randomized Trial Comparing Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and 5-fluorouracil versus Preoperative Chemotherapy for Localized Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus (JCOG9907). *Ann Surg Oncol* 2012;19:68-74.

附随研究

- 1) Hirao M, Ando N, Tsujinaka T, Udagawa H, Yano M, Yamana H, Nagai K, Mizusawa J, Nakamura K; Japan Esophageal Oncology Group/ Japan Clinical Oncology Group. Influence of preoperative chemotherapy for advanced thoracic esophageal squamous

cell carcinoma on perioperative complications. Br J Surg 2011; 98:1735-41.

- 2) Yukinori Kurokawa, Taro Shibata, Nobutoshi Ando, Shiko Seki, Hidenori Mukaida , and Haruhiko Fukuda. Which is the Optimal Response Criteria for Evaluating Preoperative Treatment in Esophageal Cancer: RECIST or Histology? Ann Surg Oncol DOI 10.1245/s10434-013-2946-1, Published online 17 March 2013

以上