

# JCOG2218A

JCOG0502「臨床病期 I(cT1N0M0)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」

JCOG0508「粘膜下層浸潤臨床病期 I 期(T1N0M0)食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術(EMR)と化学放射線併用治療の有効性に関する非ランダム化検証的試験」

JEC 研究「食道がん EMR 症例におけるヨード不染帯をバイオマーカーにした多発がん発生のリスクと多発がん発生までの期間の検討に関する多施設共同前向きコホート研究」

の附随研究

## 臨床病期 I 期食道癌を対象とした臨床試験データを用いた統合解析に関する 研究実施計画書 ver. 1.0.2

An integrated analysis of JCOG0502, JCOG0508 and JEC study

消化器内視鏡グループ代表者:矢野 友規  
国立がん研究センター東病院 消化管内視鏡科

食道がんグループ代表者:竹内 裕也  
浜松医科大学医学部 外科学第二講座

消化器内視鏡グループ研究代表者:武藤 学  
京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座  
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

食道がんグループ研究代表者:加藤 健  
国立がん研究センター中央病院 頭頸部内科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

消化器内視鏡グループ研究事務局(主):由雄 敏之  
がん研究会 有明病院 消化器内科  
〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31

食道がんグループ研究事務局(主):小島 隆嗣  
国立がん研究センター東病院 消化管内科  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

消化器内視鏡グループ研究事務局(副):石原 立  
大阪国際がんセンター 消化管内科  
〒541-8567 大阪市中央区大手前 3-1-69

食道がんグループ研究事務局(副):堀 伸一郎  
姫路赤十字病院 消化管内科  
〒670-8540 兵庫県姫路市下手野 1-12-1

2023年6月2日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

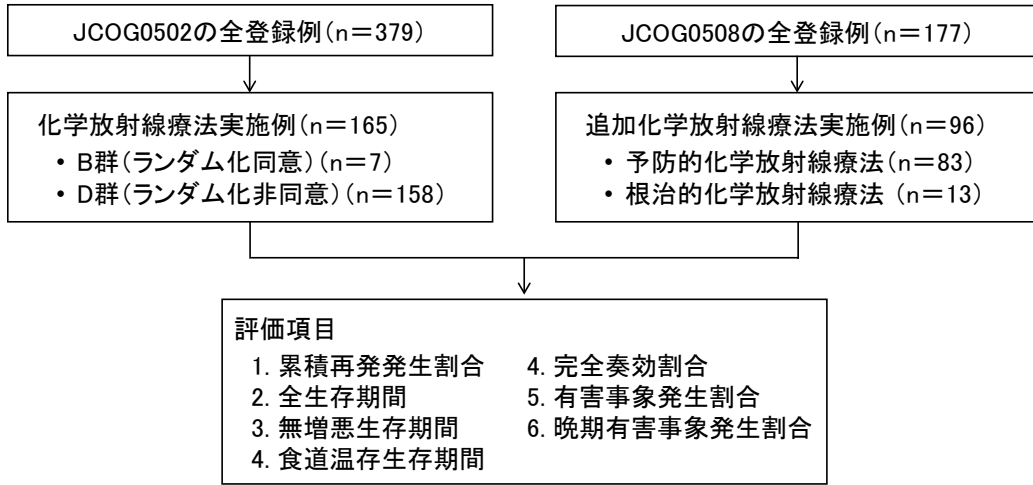
2023年12月12日 ver. 1.0.1 国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会承認

2024年1月31日 ver. 1.0.2 国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会承認

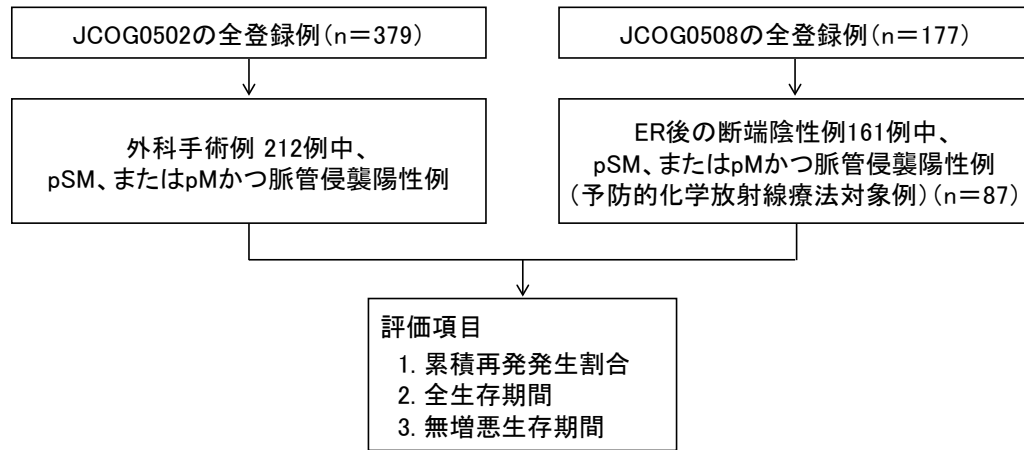
0. 概要

0.1. シェーマ

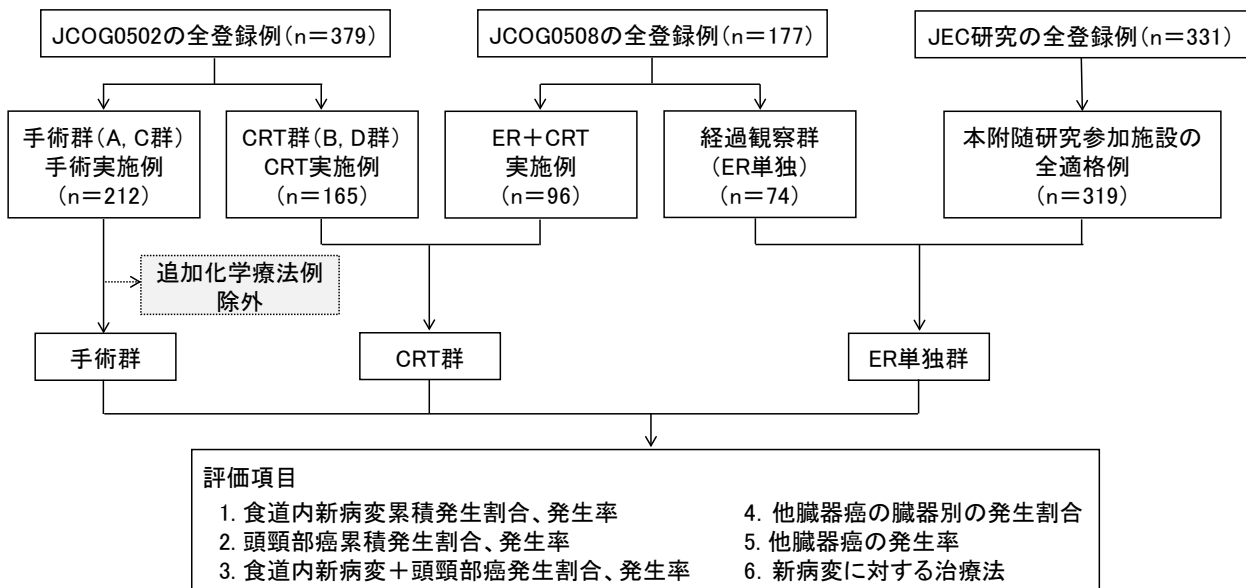
[1] 化学放射線療法の有効性と安全性の比較

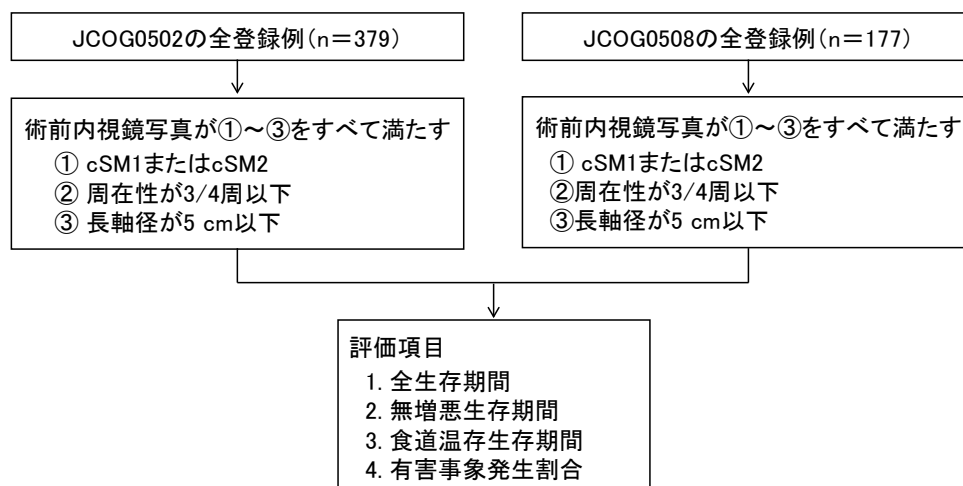


[2] 内視鏡的治療後の予防的化学放射線療法と外科手術の有効性の比較



[3] 化学放射線療法の有無別の食道内新病変の累積発生割合の比較



**[4] 内視鏡写真中央診断結果に基づく臨床病期 I 期食道癌に対する治療ストラテジーの有効性の比較****0.2. 目的**

JCOG 消化器内視鏡グループと食道がんグループにおいて実施された臨床病期 0、I 期の食道癌を対象とした 2 つの臨床試験 (JCOG0502 と JCOG0508) と Japan esophageal cohort (JEC) 研究で得られたデータの統合解析を行い、化学放射線療法の有効性と安全性、治療法別の予後、化学放射線療法の有無別の食道内新病変の累積発生割合、さらに内視鏡写真中央診断結果に基づいた治療ストラテジーの有効性をそれぞれ評価する。

**[1] 化学放射線療法の有効性と安全性の比較**

Clinical Stage (cStage) I 食道癌で根治的放射線療法が行われた患者 (JCOG0502) と内視鏡治療後に追加放射線療法が行われた患者 (JCOG0508) において、内視鏡治療を先行していることや放射線治療 (照射野および照射線量) の違いにより、有効性 (リンパ節再発の頻度、部位)、安全性 (急性期有害事象および晩期有害事象の頻度) が異なるかを探索的に検討する。

Primary endpoint: 累積再発発生割合 (リンパ節再発発生割合、照射野内発生割合、照射野外発生割合)

Secondary endpoints:

- 全生存期間
- 無増悪生存期間
- 食道癌生存期間
- 完全奏効割合
- 有害事象発生割合
- 晩期有害事象発生割合

**[2] 内視鏡的治療後の予防的放射線療法と外科手術の有効性の比較**

外科手術が行われた JCOG0502 登録例のうち、病理学的 SM 癌 (pSM1-2)、または病理学的 M 癌 (pM) かつ脈管侵襲陽性 (ly1 and/or v1) 例と、内視鏡治療 (ER) 後予防的放射線療法 (CRT) の対象であった JCOG0508 登録例で、再発発生割合、生存割合が異なるかを探索的に検討する。

Primary endpoint: SM2 浸潤かつ脈管侵襲陽性例の累積再発発生割合 (リンパ節再発割合、局所再発割合、遠隔再発割合)

Secondary endpoints:

- SM2 浸潤かつ脈管侵襲陽性例の全生存期間
- SM2 浸潤かつ脈管侵襲陽性例の無増悪生存期間
- JCOG0502 外科的切除例のうち上皮内伸展も含めた腫瘍径が 5 cm 以内の例の全生存期間
- JCOG0502 外科的切除例のうち上皮内伸展も含めた腫瘍径が 5 cm 以内の例の累積再発発生割合
- ER 後または外科手術標本で断端陰性の病変で病理学的深達度および脈管侵襲の有無を合致させた群間 (「M+脈管陽性 / SM1+脈管陰性 / SM1+脈管陽性 / SM2+脈管陰性 / SM2+脈管陽性」) での累積再発発生割合および全生存期間

**[3] 化学放射線療法の有無別の食道内新病変の累積発生割合の比較**

臨床病期 0、I 期の表在型食道癌治療後の患者における食道内新病変と他臓器癌の発生頻度について、化学療法、放射線治療が影響するか否かを明らかにする。

Primary endpoint: 食道内新病変の累積発生割合

Secondary endpoints:

- 頭頸部癌累積発生割合
- 食道内新病変＋頭頸部癌の累積発生割合
- 食道内新病変の発生率
- 頭頸部癌の発生率
- 食道内新病変＋頭頸部癌の発生率
- 他臓器癌の臓器別の累積発生割合
- 他臓器癌の発生率
- 新病変に対する治療法(ER 単独治療割合)

**[4] 内視鏡写真中央診断結果に基づく臨床病期 I 期食道癌に対する治療戦略の有効性の比較**

JCOG0508 において、ER、ER-予防的 CRT、ER-根治的 CRT が行われた患者(ER-予防的 CRT ストラテジー一群)に対する、ER-予防的 CRT の治療戦略の有効性を、JCOG0502 における根治的 CRT、外科的切除と比較し評価する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints:

- 無増悪生存期間
- 食道温存生存期間
- Grade 3 以上の有害事象発生割合

**0.3. 対象**

JCOG 食道がんグループで実施された 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」と、消化器内視鏡グループで実施された JCOG0508「粘膜下層浸潤臨床病期 I 期(T1N0M0) 食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術(EMR)と化学放射線併用治療の有効性に関する非ランダム化検証的試験」と JEC 研究の 3 研究に登録された全登録例のうち、以下を対象とする。

**[1] 化学放射線療法の有効性と安全性の比較: 化学放射線療法が行われた患者。**

- JCOG0502 全登録例のうち、化学放射線療法実施例(B 群 7 例＋D 群 158 例)
- JCOG0508 全登録例のうち、追加化学放射線療法実施例(予防的放射線療法 83 例＋根治的放射線療法 13 例)

**[2] 内視鏡的治療後の予防的放射線療法と外科手術の有効性の比較: 病理診断で SM 浸潤癌、または M 癌＋脈管侵襲陽性と診断された患者**

- JCOG0502 に登録され外科手術を受けた 212 例(A 群 4 例、C 群 208 例)のうち、病理学的に SM 浸潤癌であった 140 例、および M 癌かつ脈管侵襲陽性であった例
- JCOG0508 に登録され ER にて切除断端陰性であった 161 例のうち、病理学的に SM 浸潤癌であった 72 例と、M 癌かつ脈管侵襲陽性であった 15 例(予防的放射線療法を受けるべき 87 例)

**[3] 化学放射線療法の有無別の食道内新病変の累積発生割合**

- JCOG0502 全登録例のうち、外科手術を行った 212 例から追加化学療法を実施した例を除いた例
- JCOG0508 全登録例のうち、ER 後経過観察群の 74 例、および ER 後化学放射線療法を実施した 96 例
- JEC 研究全登録例のうち、本附随研究参加施設から登録された適格例 319 例

**[4] 内視鏡写真中央診断結果に基づく臨床病期 I 期食道癌に対する治療戦略の有効性の比較**

- JCOG0502 全登録例のうち、中央内視鏡診断会議で①cSM1 または cSM2、②周在性が 3/4 周以下、③長軸径が 5 cm 以下のすべてを満たす例(ITT 解析)を主たる解析対象とする。また、①～③のすべてを満たし、かつ根治的 CRT または外科的切除実施例(PP 解析)を対象とした解析も行う。
- JCOG0508 全登録例のうち、中央内視鏡診断会議で①cSM1 または cSM2、②周在性が 3/4 周以下、③

長軸径が5 cm以下のすべてを満たす例(ITT解析)を主たる解析対象とする。また、すべてを満たし、かつER-予防的CRT実施例(PP解析)を対象とした解析も行う。

#### 0.4. 方法

解析に関するデータは以下の①～④である。

- ① JCOG データセンターで保管している既存データ
- ② 各施設で保管している JCOG0502 に登録され外科手術を受けた患者(A群、C群)の組織学的リンパ管侵襲および組織学的血管侵襲のデータ
- ③ 各施設で保管している JCOG0502 と JCOG0508 の全登録例の内視鏡写真
- ④ JEC 研究データセンターで保管している既存データ

##### [1] 化学放射線療法の有効性と安全性の比較

JCOG0502 の化学放射線療法実施例と JCOG0508 の化学放射線療法実施例を対象に、予防照射なし群と予防照射あり群のサブグループ(年齢、腫瘍長径、腫瘍占居部位、主肉眼型)毎の全生存期間を算出し、それぞれ Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析で調整を行った上で、サブグループ(年齢、腫瘍長径、腫瘍占居部位、主肉眼型)毎に両群の全生存期間を比較する。

また、対象患者の有効性、安全性に関連する因子を探索する。

##### [2] 内視鏡的治療後の予防的放射線療法と外科手術の有効性の比較

JCOG0502 外科手術例のうち、病理診断で SM2 浸潤癌かつ脈管侵襲陽性であった例と、JCOG0508 で ER 後の断端陰性例のうち SM2 浸潤癌かつ脈管侵襲陽性の臨床病理学的因子の比較検討および転移再発(リンパ節、遠隔)、生存期間の比較を行う。さらに、サブグループ解析として、① JCOG0502 外科的切除例のうち、JCOG0508 の適格規準に合わせて「上皮内伸展も含めた腫瘍径が 5 cm 以内の例」に絞った上での JCOG0508 予防的 CRT 例との比較、② ER 後または外科手術標本で断端陰性の病変で病理学的深達度および脈管侵襲の有無を合致させた群(「M+脈管陽性 / SM1+脈管陰性 / SM1+脈管陽性 / SM2+脈管陰性 / SM2+脈管陽性」)間での比較も行う。

##### [3] 化学放射線療法の有無別の食道内新病変の累積発生割合

JCOG0508 の ER 単独例、JEC 研究の ER 単独例を「ER 単独群」、JCOG0508 の ER+CRT 実施例と JCOG0502 の CRT 実施例を「CRT 群」とする。また、JCOG0502 の外科手術実施例を「外科手術群」(ただし追加化学療法例は除く)とする。

CRT 群と ER 単独群を比較した食道内新病変の発生割合と他臓器癌の発生割合を比較する。また、外科手術群における食道内新病変、他臓器癌の発生割合も評価する。

##### [4] 内視鏡写真中央診断結果に基づく臨床病期 I 期食道癌に対する治療戦略の有効性の比較

JCOG0502 と JCOG0508 の全登録例のうち、内視鏡写真中央診断で① cSM1 または cSM2、② 周在性が 3/4 周以下、③ 長軸径が 5 cm 以下のすべてを満たすものを対象とする。JCOG0508 において ER、ER-予防的 CRT、ER-根治的 CRT が行われた患者を「ER-予防的 CRT 戦略群」、JCOG0502 において根治的 CRT、外科的切除が行われるべき患者をそれぞれ「根治的 CRT 群」、「外科的切除群」とする。この 3 群で、全生存期間、無増悪生存期間、食道温生存期間、有害事象を比較する。

#### 0.5. 研究期間

研究期間: JCOG プロトコール審査委員会承認より 5 年間

#### 0.6. 問い合わせ先

消化器内視鏡グループ研究事務局(主): 由雄 敏之: がん研究会有明病院 消化器内科  
〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31

食道がんグループ研究事務局(主): 小島 隆嗣 国立がん研究センター東病院 消化管内科  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1