

# 総括報告書

作成日:2020年12月4日

## JCOG0909:「臨床病期Ⅱ/Ⅲ(T4を除く)食道癌に対する根治的化学放射線療法 +/- 救済治療の検証的非ランダム化試験」

研究代表者(研究代表医師) 氏名 北川 雄光 所属 慶應義塾大学病院 外科  
研究事務局 氏名 伊藤 芳紀 所属 昭和大学病院 放射線治療科  
氏名 竹内 裕也 所属 浜松医科大学医学部附属病院 外科  
グループ代表者 氏名 北川 雄光 所属 慶應義塾大学病院 外科

### 1 臨床研究の名称等

実施計画の実施計画番号	JRCTs031180110
研究名称	JCOG0909:臨床病期Ⅱ/Ⅲ(T4を除く)食道癌に対する根治的化学放射線療法 +/- 救済治療の検証的非ランダム化試験
平易な研究名称	JCOG0909:食道癌に対する根治的化学放射線療法 +/- 救済治療の臨床試験
認定臨床研究審査委員会の名称(認定番号)	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会(CRB3180009)

試験概要	<b>目的</b> 臨床病期Ⅱ/Ⅲ(T4を除く)食道癌患者を対象に、50.4 Gy、5-FU + CDDP(1000/75)併用化学放射線療法 +/- 救済治療(内視鏡的治療、外科切除術)の有効性と安全性を評価する。
	<b>対象</b> 1) 食道原発巣の内視鏡生検にて組織学的に扁平上皮癌、腺扁平上皮、類基底細胞癌のいずれかと診断されている。 2) 食道病変(原発巣、食道壁内転移、上皮内伸展)がすべて胸部食道(UICC-TNM 第6版2002年版)内に限局する。 3) 臨床病期ⅡまたはT4を除く臨床病期Ⅲである。 4) 20歳以上、75歳以下である。 5) PS(ECOG)が0または1である。 6) 食道癌に対する治療歴がない。ただし、以下のいずれかの場合はその治療歴があっても適格とする。 ① EMR/ESDで治癒切除が行われpT1a-LPM(M2)以浅であった ② EMR/ESDで治癒切除が行われpT1a-MM(M3)かつ脈管侵襲陰性 7) 他のがん種に対するものも含め、放射線照射、化学療法、内分泌療法いずれの既往もない。ただし、前立腺癌でホルモン治療の既往があっても、5年以上の無病期間があれば適格とする。 8) 臓器機能が保たれている。 9) 初回治療として標準治療である術前化学療法を含めた外科切除術を希望しないが、遺残・再発時には外科切除術を含めた救済治療を希望する。 10) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている。

## 治療

### 化学放射線療法(化学療法 2 コース + 同時併用放射線療法):

5-FU 1,000 mg/m<sup>2</sup>/day 持続点滴静注 day 1~4、29~32

CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> 点滴静注 day 1、29

放射線療法 1 回 1.8 Gy、1 日 1 回、計 28 回、放射線照射総線量 50.4 Gy

### 追加化学療法:

5-FU 1,000 mg/m<sup>2</sup>/day 持続点滴静注 day 1~4

CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> 点滴静注 day 1

28 日毎に 2 コースまで実施

効果判定の結果により救済治療を実施する。

### 救済治療:

内視鏡的治療(Salvage EMR/ESD)

外科切除術(Salvage surgery)

## エンドポイント

primary endpoint: 3 年生存割合

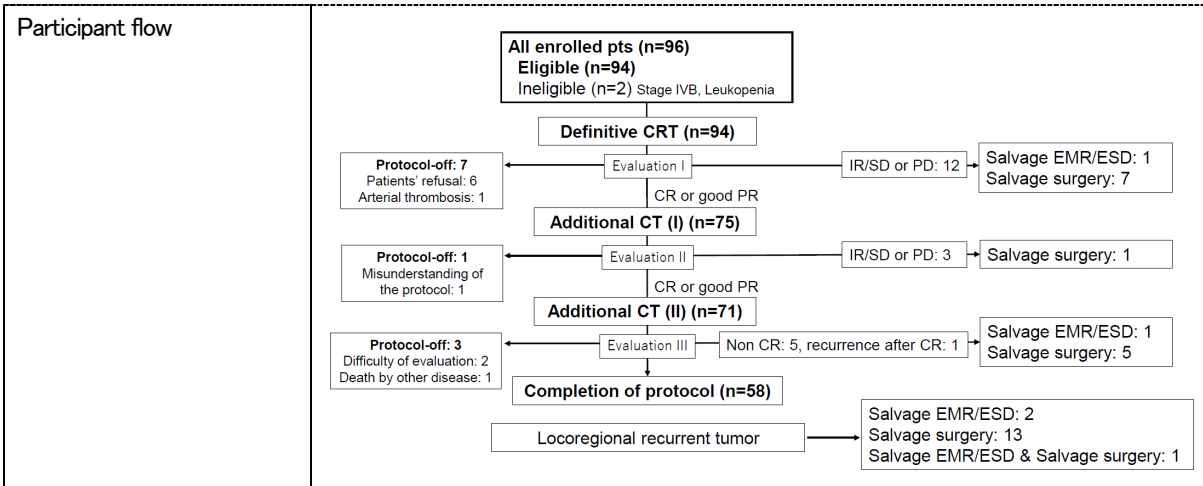
secondary endpoints: 無増悪生存期間、完全奏効割合(CR 割合)、有害事象発生割合、遅発性有害事象発生割合、救済治療に関連した有害事象発生割合、食道温存生存期間

## 登録数・研究期間

予定登録数:95 名、予定登録期間:5.5 年、追跡期間:登録終了後 5 年、解析期間:1 年、総研究期間:11.5 年

## 2 臨床研究結果の要約

観察期間終了日	2019年12月27日																																																																																																				
Completion date	27/Dec/2019																																																																																																				
実施症例数	96人																																																																																																				
Result actual enrolment	96																																																																																																				
臨床研究の対象者の背景情報	全登録例 96 例のうち、不適格の 2 例を除いた 94 例を解析対象とした。年齢中央値は 63 歳(48-75 歳)、PS 0 が 79 人、PS 1 が 15 人、男性 84 人、女性 10 人であった。組織型は扁平上皮癌 94 人、原発巣主占居部位は胸部上部が 16 人、胸部中部が 59 人、胸部下部が 19 人、cT1 が 28 人、cT2 が 21 人、cT3 が 45 人、cN0 が 22 人、cN1 が 72 人、cStage II A が 22 人、cStage II B が 38 人、cStage III が 34 人であった。																																																																																																				
Baseline Characteristics	<p><b>Table 1 Patient characteristics</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">n=94</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age Median (range)</td> <td></td> <td>63</td> <td>(48-75)</td> </tr> <tr> <td>years</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td>Male</td> <td>84</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Female</td> <td>10</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>ECOG PS</td> <td>0</td> <td>79</td> <td>84</td> </tr> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>15</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Histology</td> <td>SCC</td> <td>94</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Others</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Tumor location</td> <td>Upper thoracic</td> <td>16</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Middle thoracic</td> <td>59</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Lower thoracic</td> <td>19</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>cT</td> <td>T1</td> <td>28</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T2</td> <td>21</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td></td> <td>T3</td> <td>45</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>cN</td> <td>N0</td> <td>22</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td></td> <td>N1</td> <td>72</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td>cStage</td> <td>IIA</td> <td>22</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td></td> <td>IIB</td> <td>38</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td></td> <td>III</td> <td>34</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>Intramural metastasis</td> <td>Yes</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>No</td> <td>91</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>Stenosis</td> <td>Yes</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>No</td> <td>89</td> <td>95</td> </tr> </tbody> </table> <p>ECOG PS Eastern Cooperative Oncology Group performance status; SCC, squamous cell carcinoma.</p>			n=94				n	%	Age Median (range)		63	(48-75)	years				Sex	Male	84	89		Female	10	11	ECOG PS	0	79	84		1	15	16	Histology	SCC	94	100		Others	0	0	Tumor location	Upper thoracic	16	17		Middle thoracic	59	63		Lower thoracic	19	20	cT	T1	28	30		T2	21	22		T3	45	48	cN	N0	22	23		N1	72	77	cStage	IIA	22	23		IIB	38	40		III	34	36	Intramural metastasis	Yes	3	3		No	91	97	Stenosis	Yes	5	5		No	89	95
		n=94																																																																																																			
		n	%																																																																																																		
Age Median (range)		63	(48-75)																																																																																																		
years																																																																																																					
Sex	Male	84	89																																																																																																		
	Female	10	11																																																																																																		
ECOG PS	0	79	84																																																																																																		
	1	15	16																																																																																																		
Histology	SCC	94	100																																																																																																		
	Others	0	0																																																																																																		
Tumor location	Upper thoracic	16	17																																																																																																		
	Middle thoracic	59	63																																																																																																		
	Lower thoracic	19	20																																																																																																		
cT	T1	28	30																																																																																																		
	T2	21	22																																																																																																		
	T3	45	48																																																																																																		
cN	N0	22	23																																																																																																		
	N1	72	77																																																																																																		
cStage	IIA	22	23																																																																																																		
	IIB	38	40																																																																																																		
	III	34	36																																																																																																		
Intramural metastasis	Yes	3	3																																																																																																		
	No	91	97																																																																																																		
Stenosis	Yes	5	5																																																																																																		
	No	89	95																																																																																																		
臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報	<p>登録ペースは当初予測したペースと比べて遅く、登録期間を3年から5.5年に延長した。しかし、2013年以降は比較的登録ペースが良好となり、4.3年で登録を終了した。全参加37施設中22施設から登録があった。施設毎の患者登録数は、国立がん研究センター中央病院から28名、静岡県立静岡がんセンターから12名、埼玉県立がんセンターから8名、神戸大学から7名、慶應義塾大学病院、千葉県がんセンター、四国がんセンターからそれぞれ6名登録があり、それ以外の施設では4名以下であった。登録時のStageが IVBであった1名と登録時の白血球数が適格規準を満たしていなかった1名が不適格となり、94名が主たる解析対象となった。</p> <p>58名が化学放射線療法と追加化学療法2コースを終了した。救済内視鏡治療は遺残例:2名、再発例:3名に対して行われた。救済手術は遺残例:13名、再発例:14名に対して行われた。</p>																																																																																																				



疾病等の発生状況のまとめ

有害事象はCTCAE version 3.0に基づいて評価した。化学放射線療法および追加化学療法関連の治療関連死 (TRD) は認めなかった。化学放射線療法実施中の主なGrade 3以上の有害事象は、白血球減少(64.9%)、好中球減少(55.3%)、食道炎(19.1%)、食欲不振(18.1%)、血小板減少(12.8%)、嚥下障害(11.7%)、低Na血症(11.7%)、発熱性好中球減少(7.4%)であった。

救済手術後の重篤な合併症は、気管支肺動脈瘻によるTRDを1名(3.7%)、Grade 4の消化管穿孔-胃を1名(3.7%)、Grade 4の腹膜炎: 1名(3.7%)、Grade 3の縫合不全: 1名(3.7%)、Grade 3の術後肺炎: 1名(3.7%)、Grade 3の消化管出血-食道: 1名(3.7%)であった。

観察期間中央値 5.95年時点でのGrade 3の遅発性有害事象は、食道炎(3.2%)、呼吸困難(3.2%)、胸水(非悪性)(3.2%)、肺炎(2.2%)、消化管狭窄-食道(2.2%)、消化管瘻-食道(1.1%)で、Grade 4以上は認めなかった。また、救済内視鏡治療関連の合併症は認めなかった。

Adverse events

Table Acute adverse events of CRT (n=94)

CTCAE ver.3.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	%Gr.3-4
Leukocytes	1	30	53	8	64.9
Neutrophils	9	30	34	18	55.3
Hemoglobin	55	32	6	1	7.4
Platelets	62	16	8	4	12.8
Esophagitis	17	44	18	0	19.1
Dysphagia	25	14	11	0	11.7
Anorexia	27	30	17	0	18.1
Nausea	31	17	4	0	4.3
Vomiting	9	5	0	0	0
Diarrhea	12	1	1	0	1.1
Fatigue	45	15	3	0	3.2
Stomatitis	35	8	1	0	1.1
Febrile neutropenia	-	-	7	0	7.4
Hyponatremia	70	-	11	0	11.7
ALT	31	3	2	0	2.1
Creatinine	23	10	0	0	0

	<p><b>Table Postoperative complication after salvage surgery (n=27)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CTCAE ver.3.0</th> <th>Gr.1</th> <th>Gr.2</th> <th>Gr.3</th> <th>Gr.4</th> <th>%Gr.3-4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anastomotic leak</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>3.7</td> </tr> <tr> <td>Atelectasis</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pneumonia</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>3.7</td> </tr> <tr> <td>Recurrent nerve paralysis</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hypotension</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Supraventricular arrhythmia-Atrial fibrillation</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Supraventricular arrhythmia-Sinus tachycardia</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Ventricular arrhythmia-PVCs</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hemorrhage, GI-Esophagus</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>3.7</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• One Grade 4 perforation, GI-Stomach occurred</li> <li>• One Grade 4 infection, Other-Peritoneum occurred</li> <li>• One treatment-related death (3.7%) occurred due to fistula, pulmonary-bronchus</li> </ul> <p><b>Table Late adverse events of CRT (n=94)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CTCAE ver.3.0</th> <th>Gr.1</th> <th>Gr.2</th> <th>Gr.3</th> <th>Gr.4</th> <th>%Gr.3-4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Esophagitis</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>3.2</td> </tr> <tr> <td>Fistula, GI-Esophagus</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1.1</td> </tr> <tr> <td>Stricture, GI-Esophagus</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2.2</td> </tr> <tr> <td>Dyspnea</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>3.2</td> </tr> <tr> <td>Pneumonitis</td> <td>21</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>2.2</td> </tr> <tr> <td>Pleural effusion (non-malignant)</td> <td>8</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>3.2</td> </tr> <tr> <td>Cardiac ischemia</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Pericardial effusion (non-malignant)</td> <td>11</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• One Grade 3 infection-lung occurred</li> </ul>	CTCAE ver.3.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	%Gr.3-4	Anastomotic leak	2	0	1	0	3.7	Atelectasis	0	2	0	0	0	Pneumonia	-	0	1	0	3.7	Recurrent nerve paralysis	2	3	0	0	0	Hypotension	0	1	0	0	0	Supraventricular arrhythmia-Atrial fibrillation	1	1	0	0	0	Supraventricular arrhythmia-Sinus tachycardia	1	1	0	0	0	Ventricular arrhythmia-PVCs	0	1	0	0	0	Hemorrhage, GI-Esophagus	0	0	1	0	3.7	CTCAE ver.3.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	%Gr.3-4	Esophagitis	8	3	3	0	3.2	Fistula, GI-Esophagus	0	1	1	0	1.1	Stricture, GI-Esophagus	2	2	2	0	2.2	Dyspnea	1	2	3	0	3.2	Pneumonitis	21	2	2	0	2.2	Pleural effusion (non-malignant)	8	2	3	0	3.2	Cardiac ischemia	0	1	0	0	0	Pericardial effusion (non-malignant)	11	-	0	0	0
CTCAE ver.3.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	%Gr.3-4																																																																																																														
Anastomotic leak	2	0	1	0	3.7																																																																																																														
Atelectasis	0	2	0	0	0																																																																																																														
Pneumonia	-	0	1	0	3.7																																																																																																														
Recurrent nerve paralysis	2	3	0	0	0																																																																																																														
Hypotension	0	1	0	0	0																																																																																																														
Supraventricular arrhythmia-Atrial fibrillation	1	1	0	0	0																																																																																																														
Supraventricular arrhythmia-Sinus tachycardia	1	1	0	0	0																																																																																																														
Ventricular arrhythmia-PVCs	0	1	0	0	0																																																																																																														
Hemorrhage, GI-Esophagus	0	0	1	0	3.7																																																																																																														
CTCAE ver.3.0	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4	%Gr.3-4																																																																																																														
Esophagitis	8	3	3	0	3.2																																																																																																														
Fistula, GI-Esophagus	0	1	1	0	1.1																																																																																																														
Stricture, GI-Esophagus	2	2	2	0	2.2																																																																																																														
Dyspnea	1	2	3	0	3.2																																																																																																														
Pneumonitis	21	2	2	0	2.2																																																																																																														
Pleural effusion (non-malignant)	8	2	3	0	3.2																																																																																																														
Cardiac ischemia	0	1	0	0	0																																																																																																														
Pericardial effusion (non-malignant)	11	-	0	0	0																																																																																																														
<p>主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果</p>	<p>本試験では、有効性のprimary endpointとして3年生存割合を設定し、閾値42%、期待値55%、片側α5%、検出力80%とし、90%信頼区間の下限が42%を上回るかどうかを検証した。主たる解析の結果、3年生存割合は74.2%(90% CI: 65.9-80.8%)であり、90%の信頼区間の下限が42%を超えることが示され、本試験治療で良好な3年生存割合が得られた。Secondary endpointsでは、完全奏効割合は58.5%(95% CI: 47.9-68.6%)、3年無増悪生存割合は57.0%(95% CI: 46.3-66.3%)、3年食道温生存割合は63.6%(95% CI: 52.9-72.4%)であった。</p> <p>また、最終解析の5年生存割合は64.5%(95% CI: 53.9-73.3%)、5年無増悪生存割合は48.3%(95% CI: 37.9-58.0%)、5年食道温生存割合は54.9%(95% CI: 44.3-64.4%)であった。</p> <p>救済手術後の3年生存割合は37.1%(95% CI: 19.1-55.3%)であり、R0切除例はR1-2切除例に比し、3年生存割合が有意に良好であった(48.5% vs. 0%, HR 5.635, 95% CI: 1.818-17.467)。</p>																																																																																																																		
<p>Outcome measures</p>	<p><b>Figure Overall survival (n=94)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>OS</th> <th>3-year OS</th> <th>5-year OS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(90% CI)</td> <td>74.2%</td> <td>74.2%</td> <td>64.5%</td> </tr> <tr> <td>(95% CI)</td> <td>(65.9-80.8)</td> <td>(65.9-80.8)</td> <td>(53.9-73.3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Patients at risk: 94, 86, 76, 69, 64, 57, 30, 14, 8, 0</p>		OS	3-year OS	5-year OS	(90% CI)	74.2%	74.2%	64.5%	(95% CI)	(65.9-80.8)	(65.9-80.8)	(53.9-73.3)																																																																																																						
	OS	3-year OS	5-year OS																																																																																																																
(90% CI)	74.2%	74.2%	64.5%																																																																																																																
(95% CI)	(65.9-80.8)	(65.9-80.8)	(53.9-73.3)																																																																																																																

Figure Progression-free survival (n=94)

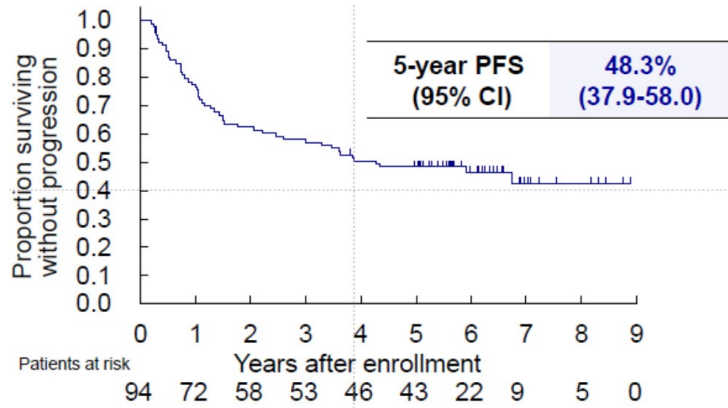


Figure Esophagectomy-free survival (n=94)

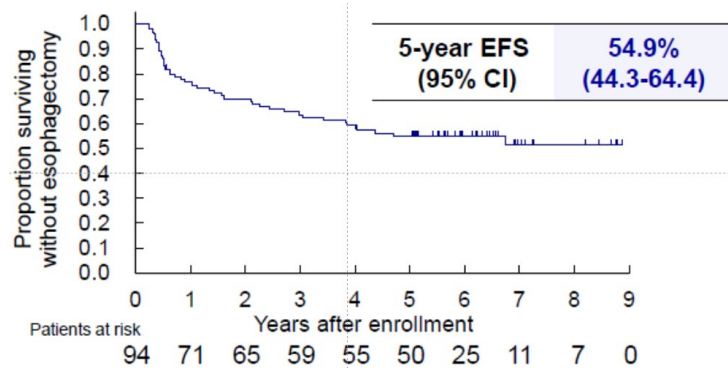
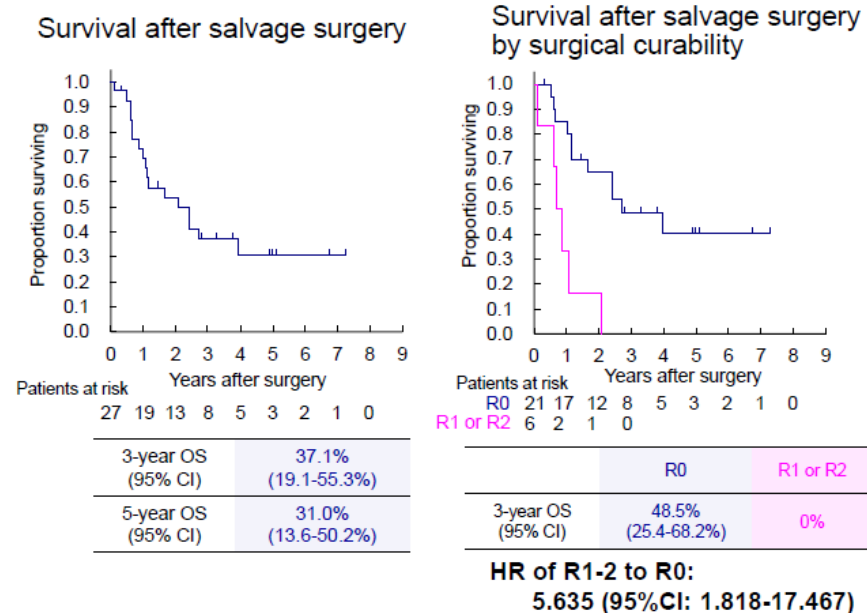


Figure Overall survival after salvage surgery (n=27)



簡潔な要約

食道温存を希望する臨床病期II/III(T4を除く)胸部食道癌に対し、救済治療を含めた50.4 Gy、5-FU + CDDP(1000/75) [day1-4, 29-32]併用根治的化学放射線療法は、JCOG9906(60 Gy、5-FU + CDDP(400/40) [day1-5, 8-12, 36-40, 43-47]併用化学放射線療法)に比べ救済治療の安全性向上と遅発性有害事象の軽減を認め、良好な5年生存割合と食道温存割合を示し、食道温存療法としての標準治療と考えられた。

Brief summary

This combined modality treatment of definitive CRT with salvage treatment showed

	acceptable toxicities, favorable 5-year survival, and promising esophageal preservation rate for cStage II/III esophageal cancer for the patients hoping esophageal preservation.
公開予定日	
結果に関する最初の出版物での発表日	
Date of the first journal publication of results	
結果と出版物に関するURL (複数可)	
URL hyperlink(s) related to results and publications	

**3 IPD (individual clinical trial participant-level data) シェアリング (匿名化された臨床研究の対象者単位のデータの共有)**

IPDデータを共有する計画	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input checked="" type="checkbox"/> 未定
Plan to share IPD	To be determind
計画の説明	-
Plan description	-