

JCOG9906: stage II,III 進行食道がんに対する放射線化学療法同時併用療法の第 II 相臨床試験

消化器がん内科グループ代表者 静岡県立静岡がんセンター 朴 成和  
研究代表者 国立がんセンター東病院 大津 敦  
研究事務局 国立がんセンター中央病院 加藤 健  
愛知県がんセンター中央病院 室 圭

1. 試験経過

切除可能な食道癌に対しては、外科的切除が標準治療として受け入れられている。JCOG9204 では、Stage II,III 進行食道癌に対して手術単独と比して手術後に 5-FU+CDDP の術後補助化学療法を行う群で有意に無病生存期間が延長され(5 年無病生存割合:45% vs. 55%,  $p=0.037$ )、食道切除+術後補助化学療法が、本邦における stage II,III 食道がんに対する標準治療となった(1)。

一方、本邦で行われている三領域リンパ節郭清をともなう食道切除術は患者への侵襲が大きく、術後合併症の発生率も高い。手術直接死亡割合は全国食道がん登録調査報告(1994)では 2.8%であり、JCOG 食道がんグループにおける 10 年間(1989-1998 年)のデータでは、手術直接死亡割合は 1.8%、非治癒切除例も含めた全体の術後在院死割合は 5.4%であった。これらは食道がん以外の他領域の手術死亡割合と比較しても高い。また手術により術後の QOL が著しく低下することを考えると、非手術療法の開発が必要であると考えられる。

海外では 1980 年代後半より食道癌に対し化学療法と放射線療法の併用療法が行われるようになった。RTOG8501 試験では、放射線単独療法群の 5 年生存割合が 0%であったのに対して、化学療法(5-FU+CDDP)を併用する群の 5 年生存割合が 27%と有意に生存期間の延長を認めた(2)。Stage II,III 進行食道癌に対する化学放射線療法では、レトロスペクティブな解析ではあるが、5 年生存割合 46%と良好な成績が得られ(3)、QOL を損ねずに治癒が期待できる治療として化学放射線療法に対する期待が高まっている。

以上より、食道癌に対する化学放射線療法の有効性及び安全性を明らかにすることを目的に、本試験を計画した。立案時点では、本邦において食道癌に対する化学放射線療法の前向きな臨床試験はほとんど行われておらず、多施設共同で結果を出すことは有意義であると考えた。標準治療である手術+術後補助化学療法に対するランダム化比較試験も考えられたが、まだ化学放射線療法のデータの蓄積が少なく、比較試験については時期尚早と判断されたため、ヒストリカルコントロールを対照とした単アームの第 II 相試験とした。

Primary endpoint は生存期間とした。試験の対象は標準治療である手術を選択しなかった患者であるが、生存期間が手術の成績より大きく劣っていることは許容されないと考えた。JCOG9204 の術後化療群の中で本試験と同様の対象(cT1N1、cT2、cT3)の 3 年生存割合が 61%であったため、当初期待 3 年生存割合 60%、閾値 45%に設定した。しかし、JCOG9204 が術後の適格例のみ登録されている一方で、本試験は術前登録に基づくものであり、術前登録で

は生存期間が術死などの術後合併症の影響を受けることから、第1回プロトコール改訂により期待3年生存割合を50%、閾値3年生存割合を35%に下方修正した。これに伴い、 $\alpha=0.05$ (片側)、 $\beta=0.2$ の条件で必要な適格例数を再計算すると、最終解析に必要な適格例は67例(改訂前68例)であり、これに約10%の不適格例を見込み、目標登録数を75名(改訂前75名から変更なし)とした。

2000年4月より登録が開始され、2002年3月の登録終了までの、約2年で76名が登録された。これは予定登録期間とほぼ同じであった。研究事務局とデータセンターが2-3か月毎にCRFをreviewし、その結果を参加施設にfeedbackすることにより、試験のQuality Controlに努めた。また、放射線治療に関しても、2001年4月に約4割の患者について各施設の放射線治療計画のレビューを放射線治療研究事務局が実施し、問題点のfeedbackを行うなど、品質保証(QA)を行った。

第1回プロトコール改訂が2000年12月21日に行われた。改訂内容は血液検査や治療前検査の許容期間、開始時期の明記、安全性を高めるためCDDPの投与量変更規準の変更に加え、前述のごとく閾値、期待値を変更した。

第2回プロトコール改訂は2007年2月26日に行われた。これは、試験の追跡期間中に、日常診療においても、化学放射線による遅発性の有害事象が無視できない割合で起こることが問題となりつつあり、また、癌遺残、再発を来した患者に対する救済手術が治療戦略の中に組み込まれてくるようになってきたことを受けて、これらの事項を追加解析するために行った。

2002年3月に76名の登録を終了し、2004年3月に主たる解析を行った。

2007年3月に遅発性有害事象、救済治療、生存期間、無増悪生存期間について追加解析を行った。

## 2. 登録状況

登録速度はほぼ予定通りであり、2年で76名の登録で完了となった。(登録期間2000年4月～2002年3月)。不適格例は直前の検査値において肝機能障害が基準値を超えていたことが判明した1例と、CTなどにより最終的にT4と判断された1例の計2例のみであった。

## 3. 背景因子

年齢中央値は61歳(39-70)、PS0/1は59/17名であった。臨床病期はIIAが26名、IIBが12名、IIIが38名と、当初予想された通りであった。その他の背景因子についても特に偏ったものは認められなかった。

## 4. 治療経過

76名中化学放射線療法(5-FU+CDDP+Radiation)2コースと、それに続く追加化学療法(5-FU+CDDP)2コースのプロトコール治療を完了したのは53名であった。プロトコール治療中止は23名に認められ、10名が原病の悪化によるもの、11名が有害事象による中止または有害事象に伴う患者拒否であった。残りの2名は海外出張に伴う患者拒否、登録後にT4と判断された患者であった。

## 5. 安全性

Grade 3/4の白血球減少/好中球減少の頻度(%)は43.4/26.7%、発熱性好中球減少症/好中球減少を伴う感染の頻度(%)は1.3/5.3%であった。他のGrade3以上の有害事象については、Na低下(15.8%)、食道嚥下困難(17.1%)、悪心(17.1%)が目立った。

登録終了後約5年後に行われた追跡調査の結果、Grade3/4の遅発性有害事象は胸水7例(9.2%)、食道穿孔、狭窄10例(13.3%)、心嚢液貯留12例(16.0%)、放射線肺臓炎3例(3.9%)であった。

治療中及び最終治療日から30日以内に死亡した患者を1名認めたが、これはプロトコール治療終了21日後に食道癌原発巣から大動脈への穿破により大出血を来したものであった。死亡直前のCTでは原発巣の増大を認め、治療との関連性はunlikelyと判断された。

治療関連死の疑いのある患者は4名であり、2名は放射線肺臓炎、1名は食道穿孔に伴う心外膜炎、1名は胸水貯留に伴う誤嚥性肺炎、呼吸不全であり、いずれの患者も原病の悪化は認めず、治療開始後90日以降に発現しており、遅発性の有害事象が原因の死亡と考えられた。

## 6. 有効性

主たる解析時点での3年生存割合は47.1%(90%信頼区間(CI) 37.5-56.7%、95%CI 35.7-58.5%)であった。3年生存割合の90%信頼区間下限が37.5%であり閾値35%を上回ったことから、この結果は有意水準片側5%で統計学的有意に帰無仮説が棄却されることに相当する。また、完全奏効(CR)割合は76例中不適格の2例を除く74例にて解析が行われ、62.2%(46/74)(95%CI 50.1-73.2%)であった。

2007年3月時点の追加解析における生存期間中央値は2.43年、3年生存割合は44.7%(95%CI 33.4-55.5%)、5年生存割合は36.8%(95%CI 26.1-47.5%)、無増悪生存期間中央値は1.03年、3年無増悪生存割合は32.9%(95%CI 22.7-43.5%)、5年無増悪生存割合は25.6%(95%CI 16.3-36.0%)であった。

## 7. Salvage surgery

化学放射線療法後の遺残再発例に対する救済手術(Salvage surgery)についても、登録終了後5年経過した2007年に追跡調査が行われた。76名中、11名(遺残癌4名/再発7名)に対してSalvage surgeryが行われた。Salvage surgeryが行われた11名中6名でD2以上の郭清が行われたが、11名の手術的根治度の内訳は、根治度A/B/Cがそれぞれ5/2/4名であった。G3以上の術中術後合併症は消化管瘻-食道が1名、G0-2の好中球減少を伴う感染-肺を1名に認めるのみで比較的軽微であり、在院死は認めなかった。3名については術後再発を認めていない。

## 8. プロトコール遵守

臨床的に妥当であると思われる逸脱を除く、投与量、スケジュール、休止規準、減量規準、再開規準、中止規準における逸脱や観察不備などが、全コースで16名に見られたが、重大な逸脱はなく、試験結果に影響を与えるものではなかった。

## 9. 考察

2000年の登録開始より2年で予定通りに76名登録することが可能であったのは、StageII,III

食道癌に対する化学放射線療法の前向き試験に対する研究者の期待のあらわれと考えられる。軽微な逸脱を10%以上の患者において認めたと、大きな逸脱はなく、不適格例が2例のみであり、試験のQualityも良好であると思われる。

有害事象は、急性期、亜急性期の毒性については、Grade3/4の頻度は少なく、許容できるものであった。一方で遅発性有害事象として、ドレナージなどの処置を要するGrade 3以上の心嚢水貯留、胸水貯留などを10%程度認めているが、他のレトロスペクティブな検討でも、10%程度のGrade 3以上の遅発性有害事象が報告されており(4)、当試験の結果はそれらの報告と同等と考えられた。さらに、治療終了後、ある程度経過してから(89-648日:中央値184日)最悪値を示していることから、治療終了後も定期的フォローアップと、状況に応じた処置が必要であると考えられる。さらに、治療関連死の多くは遅発性の有害事象である放射線肺臓炎や胸水に伴うものであった。

主たる解析である3年生存割合は、47.1%、90%信頼区間は37.5-56.7%であった。また2007年3月時点の追加解析における3年生存割合は44.7%であり、90%信頼区間は35.2-53.8%であった。3年生存割合50%弱、完全奏効割合65%前後というのは、本邦での同じ対象での化学放射線療法のレトロスペクティブな成績とほぼ同じであり、他の報告とはスケジュールなどが若干異なるものの、5-FU+CDDPを用いた化学放射線療法の治療成績として一貫性のある結果であった。

本試験の結果として、主たる解析において90%信頼区間下限の37.5%が閾値3年生存割合である35%を上回っており、5-FU+CDDPの同時併用による化学放射線療法は、切除可能な食道がんの手術を拒否した患者に対する選択肢の一つであるといえる。

Salvage surgeryは、根治的(50Gy以上)化学放射線療法を行った後に、遺残あるいは再発した場合に行う根治切除術のことを指す呼称である。本試験は、もともと切除可能な患者を対象としているため、効果不十分の場合に切除を行うことは理にかなった選択といえる。しかし、実際は限られた施設でしか行われておらず、合併症の多さ、在院死亡割合の高さのため世界的にもまとまった報告は少ない。国立がんセンター中央病院におけるレトロスペクティブな調査の報告や、JCOG食道がんグループのアンケートでも、化学放射線療法後のSalvage surgeryの在院死亡割合は10%と、通常の倍以上の頻度であり、術後合併症も呼吸器合併症、縫合不全などが通常の手術よりも高い割合で認められた。

本試験においては、11名に対してSalvage surgeryが行われ、在院死亡した患者は0名、術後合併症もGrade3を2名に認めるのみで、合併症は比較的軽微であった。R0切除可能であった患者では、長期生存も期待され、化学放射線療法で癌のコントロールが難しい患者については、Salvage surgeryを追加することは有効な治療法である可能性が示唆された。しかし、本試験における局所遺残や遠隔転移のないSalvage Surgeryの対象となる可能性のある患者は26名であったにもかかわらず、実際には、Salvage surgeryが行われたのは11名のみであった。また、11名中8名が特定の2施設の患者であり、Salvage Surgeryに対する取り組みは施設間の差が大きいと思われる。

## 10. 結論と今後の方針

本試験と同様の対象に行われたJCOG9907の結果が2008年米国臨床腫瘍学会(ASCO)にて報告され、術前に5-FU+CDDPを2コース行った後に食道切除を行う群が、術後に5-FU+CDDPを2コース行う群に比して有意に生存期間を延長し、標準治療と考えられるようになった(5)。術前登録にもかかわらず、術前群の5年生存割合は60.1%と非常に良好であったことから、術前化学療法がStage II,III食道癌に対しての標準治療として位置づけられている。ただ、すべての患者が手術可能、あるいは、手術を希望するわけではないため、非手術療法としての化学放射線療法の開発は今後も必要であることに変わりはない。よって本試験は、Stage II,III食道癌で手術を拒否した患者に対して5-FU+CDDP同時併用化学放射線療法の有効性を示すことができ、治療選択のひとつであることを示すことができた点において、意義がある。

化学放射線療法は今後も発展することが期待されているが、今後の改善点として、以下の3点が考えられる。

① 薬剤の強度をあげる

S-1、分子標的治療薬などの新薬の導入。これらについては、医師主導・企業主導の治療が実施、計画されている。

② 遅発性有害事象の軽減

RTOG9405試験の結果、5-FU+CDDPとの併用での放射線64.8Gyは50.4Gyに対する優越性を示せなかった。本試験で用いられた60Gyの照射線量を50.4Gyに下げ、海外と同様にすることで、有効性はかわらず、放射線に伴う毒性は軽減できる可能性がある。それに加え、3次元(3D)治療計画を行うことでより心臓や肺などのリスク臓器への照射線量を減らす試みがなされている。

次期JCOG食道がんグループ試験として、5-FU+CDDP+放射線(50.4Gy)の第II相試験が計画されており、プロトコールコンセプト承認済みである(PC708/JCOG0909)。

③ 救済治療の開発と一般化

局所遺残、再発を来した患者に対してSalvage surgeryの有用性が示唆されたため、その安全性有効性を前向きに評価する。前述のJCOG食道がんグループ試験(PC708/JCOG0909)においても、化学放射線療法後に遺残、再発した場合には、救済治療としてSalvage surgeryあるいは内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を行うことが、プロトコール治療として規定される予定である。

食道癌は患者数も比較的少なく、企業主導の治療開発も胃癌や大腸癌などと比較すると少ないことから、今後も食道癌の治療開発においてJCOGが果たす役割は大きい。

## 11. 文献

- 1) Ando N, Iizuka T, Ide H, et al. Surgery Plus Chemotherapy Compared With Surgery Alone for Localized Squamous Cell Carcinoma of the Thoracic Esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study—JCOG9204. J Clin Oncol 2003;21:4592-4596.
- 2) Kelsen DP, Bains M, Burt M: Neoadjuvant chemotherapy and surgery of cancer of the esophagus. Semin Surg Oncol 1990;6 (5): 268-73.

- 3) Hironaka S, Ohtsu A, Boku N, et al. Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T(2-3)N(any) M(0) squamous cell carcinoma of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:425-433.
- 4) Ishikura S, Nihei K, Ohtsu A, et al. Long-term toxicity after definitive chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003;21:2697-2702.
- 5) Igaki H, Kato H, Ando N, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus neoadjuvant chemotherapy for clinical stage II/III squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl; abstr 4510)