

23-B-16 局所進行食道がんに対する術前治療のランダム化比較試験に関する研究

加藤 健 国立がん研究センター中央病院

研究の分類・属性

内科系

研究の概要

本研究は、臨床病期Ⅱ/Ⅲ期胸部食道癌に対して本邦での標準治療である術前CF療法と、欧米で標準治療となっている術前化学放射線療法(CF-RT)、および頭頸部癌でCF療法よりも有効とされているドセタキセル+シスプラチン+5FU (DCF)の3群ランダム化比較試験を行い、局所進行食道癌に対する標準治療を決定するものである。

本研究に先立って行われた“臨床病期Ⅱ/Ⅲ期食道がんに対するCFによる術前化学療法対術後化学療法のランダム化比較試験(JCOG9907)”では、それまで術後に投与していたCFを、術前に投与することで、5年生存割合が38.4%(術後)から60.1%(術前)へと改善され、本邦ではCFによる術前化学療法が標準治療となったが、さらなる治療成績の向上が望まれる。

欧米諸国では術前化学療法よりもより高い奏効割合を期待して術前CF-RTが標準治療となっているが、本邦の食道癌とはその発生部位、組織型、リンパ節の転移形式および術式も大きく異なっている。従って、欧米での臨床試験の結果をそのまま本邦の食道癌治療に適用することはできず、本邦の質の高い手術療法と併用した場合の効果を評価する必要がある。一方で、術前に放射線治療を行うことによる合併症の増加が懸念されており、食道癌に対して60-70%と高い奏効割合が報告されているDCF療法も、周術期合併症を増加させない術前治療として期待されている。

本研究は、術前CF療法を標準治療とし、術前DCF療法と、術前CF-RT療法の優越性を検証する第Ⅲ相試験である。全生存期間をprimary endpointとし、両治療が術前CF療法に比して有意に生存期間が上回るか否かを検証する。いずれか1つの治療の優越性のみが検証された場合はその治療を新たな標準治療とし、2つの治療ともに優越性が検証された場合、その優劣は統計的検定に依らず総合的なリスク/ベネフィットの考察に基づいて決定する。

予定登録症例数は498例、登録期間6年、追跡期間3年の予定である。

術前化学療法と術前化学放射線療法を比較した大規模比較試験は世界でも報告されておらず、全身に対する治療強度を高める治療と、局所に対する強度を高める治療の比較試験は独創的であり、世界的な注目度も高いと思われる。本試験は「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に従って行う。

研究経費

5,000 千円

研究班の組織

加藤 健	独) 国立がん研究センター中央病院・医員	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究(総括)：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
井垣 弘康	独) 国立がん研究センター中央病院・医長	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究(分担)：適格症例の登録、プロトコール作成、治療

小澤 壯治	東海大学医学部・教授	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
山名 秀明	久留米大学医学部集学治療センター・教授	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
松下 尚之	栃木県立がんセンター・医長	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
辻仲 利政	大阪医療センター・がん診療部長	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
多幾山 渉	広島市立安佐市民病院・病院長	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
栗田 啓	国立病院機構四国がんセンター・副院長	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
河野 辰幸	東京医科歯科大学・教授	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
宇田川 晴司	虎ノ門病院・部長	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
高木 正和	静岡県立総合病院消化器センター・教育研修部長	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
矢野 雅彦	大阪府立成人病センター・主任部長	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療

中村 努	東京女子医科大学・講師	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
松原 久裕	千葉大学・教授	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
中川 悟	新潟県立がんセンター・外科部長	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
神田 達夫	新潟大学医学部・講師	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
木村 祐輔	岩手医科大学・講師	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
大幸 宏幸	独）国立がん研究センター東病院・医長	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
石 志紘	国立病院機構東京医療センター・医員	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
広中 秀一	千葉県がんセンター・部長	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
奥野 達哉	神戸大学病院・特定助教	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療
嶋田 裕	富山大学医学部・准教授	局所進行食道がんに対する標準的治療法の確立に関する研究（分担）：適格症例の登録、プロトコール作成、治療

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

局所進行切除可能食道がん(cStageIB/II/III)に対する標準治療は術前CF療法である。しかし、5年生存割合55%と満足できるものではない。本研究の目的は、標準治療である術前CF療法と、それにDocetaxelを併用した術前DCF療法、そして、Radiationを併用した術前CF-RT療法をランダム化試験において比較検討し、局所進行切除可能食道がんに対するあらたな標準治療を確立させることである。

第1年次

(到達目標)

1 術前化学放射線療法の安全性を検討する

自主研究「臨床病期II/III期(T4を除く)胸部食道がんに対する5-FU+シスプラチンと放射線同時併用療法による術前化学放射線療法の実施可能性試験」を行い、第III相試験の試験治療の一つである術前CF-RT療法の安全性と、短期的有効性を確認する。

2 局所進行切除可能食道がんにおける、標準治療を確立する

JCOG食道がんグループの試験として、「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」研究実施計画書を作成し、試験を開始する。

(年次評価時点の実績要点)

1 「臨床病期II/III期(T4を除く)胸部食道がんに対する5-FU+シスプラチンと放射線同時併用療法による術前化学放射線療法の実施可能性試験」に33例の症例を登録し、プロトコル治療を完遂した。結果についてはASCO-GI2012において発表した。

2 「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」は、プロトコルコンセプトが2011/9/27JCOG運営委員会にて承認され、現在プロトコル作成中である。年度内に試験開始予定である。

第2年次

(到達目標)

JCOG食道がんグループの試験として、「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」を開始し、患者の登録と治療、情報収集を行う。

(年次評価時点の実績要点)

第3年次

(到達目標)

JCOG食道がんグループの試験として、「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」を行い、患者の登録と治療、情報収集を行う。

局所進行切除可能食道がんにおける、標準治療を確立する。

(年次評価時点の実績要点)

研究方法

1. 術前化学放射線療法の安全性を検討する。
多施設共同試験により検討する。
2. 局所進行切除可能食道がんにおける、標準治療を確立する。
JCOG食道がんグループにおいて、ランダム化比較試験を行う。

研究成果と考察

第1年次評価時点

1. 臨床病期II/III期(T4を除く)胸部食道がんに対する5-FU+シスプラチンと放射線同時併用療法による術前化学放射線療法の実施可能性試験

33 例症例登録を行い、不適格例 2 例を除外して 31 例にて解析を行った。根治切除割合は 100%、31 例中完全病理奏効が得られた症例は 13 例 (41.2%) であった。術前治療における Grad3 以上の毒性は、好中球減少 65%、発熱性好中球減少 13%、食道炎 16%、低ナトリウム血症 16%、手術時合併症は吻合部リーク 17%、創感染 9%、胸水 13% であった。術前化学放射線療法は、毒性は許容できるものであり、試験治療として有望なものと考えられた。

2. 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
JCOG 食道がんグループにおいて、検討を行い、プロトコール作成中である。年度内にプロトコール承認、患者登録開始する予定である。

全期間 (研究終了時)

本研究では、臨床病期 IB/II/III 期食道癌に対する新しい術前化学療法を開発する目的にて研究を行った。標準治療である術前 FP 療法に対する試験治療である、術前 DCF 療法と、術前 CF-RT 療法については、安全性試験にて認容性と短期的な有効性が示された。JCOG 食道がんグループにおいて臨床病期 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 相比較試験を行う予定である。プロトコールはほぼ完成しており、2012 年夏より患者登録がスタートする見込みである。

倫理面への配慮

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報 (プライバシー) 保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視 : JCOG (Japan Clinical Oncology Group) は国立がん研究センターがん研究開発費 A 枠 7 班 (23-A-16~22) を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班、合計 33 研究班の任意の集合体であり、JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

平成 23 年度
(雑誌論文)

1. Kato K, et al. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 67(6) : 1265-1272, 2011
2. Kato K, et al. Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Phase II Study of Chemoradiotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin for Stage II-III Esophageal Squamous Cell Carcinoma: JCOG Trial (JCOG 9906). *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 81(3) : 684-690, 2011
3. Ozawa Soji: (All cases were presented at the 20th Conference on Multimodality Treatment for Esophageal Cancer, February 25, 2011), *Case Atlas: Treatment for a case of esophageal cancer that remarkably responded to neoadjuvant chemotherapy, Esophagus*, 8(3) : 225-232, 2011
4. Satoh T, Tsujinaka T, et al. Geno-type directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 polymorphisms. *Cancer Sci* 102(10) : 1868-1873, 2011
5. Ando N, Tsujinaka T, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced esophageal squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG 9907). *Ann Surg Oncol* 19(1) : 68-74, 2012
6. Hirao M, Tsujinaka T, et al. Influence of preoperative chemotherapy for advanced thoracic esophageal squamous cell carcinoma on perioperative complications. *Br J Surg* 98(12) : 1735-1741, 2011
7. 上野正紀、宇田川晴司、他食道癌の治療戦略 : 概論, *日本臨牀*, 69(増刊 6) : 205-212, 2011. 8

8. 宇田川晴司、上野正紀 Barrett 食道腺癌の治療をどう行なうか-問題点と対策 外科的治療, 消化器の臨床, 14(5):499-504, 2011. 10
9. Daiko H, Nishimura M. A pilot study of the technical and oncologic feasibility of thoracoscopic esophagectomy with extended lymph node dissection in the prone position for clinical stage I thoracic esophageal carcinoma. Surg Endosc 26(3): 673-680, 2012
10. 廣中秀一. 海外における食道癌の多施設共同試験. 日本臨床 増刊号 食道癌 基礎・臨床研究の進歩. 日本臨床社 p464, 2011
11. 新井裕之、廣中秀一. 食道癌 FP(5-FU+CDDP)療法. 消化器外科ナーシング. 16巻7号 p650-656, 2011.
12. Kuwahara A, Okuno T, et al. Effects of plasma concentrations of 5-fluorouracil on long-term survival after treatment with a definitive 5-fluorouracil/cisplatin-based chemoradiotherapy in Japanese patients with esophageal squamous cell carcinoma. J Exp Clin Cancer Res 30: 94, 2011

(学会発表)

1. K. Kato, et al. Feasibility study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, fluorouracil (DCF) for clinical stage II/III esophageal squamous cell carcinoma. ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium: 95, 2011
2. K. Kato, et al. Phase II study of concurrent chemoradiotherapy with elective nodal irradiation for stage II-III esophageal carcinoma, modified RTOG regimen. 第9回日本臨床腫瘍学会: IS-8-4, 2011
3. K. Kato, et al. Preliminary results of feasibility study of neoadjuvant chemoradiotherapy with 5-FU and CDDP for clinical stage II/III esophageal squamous cell carcinoma. 第9回日本臨床腫瘍学会: WS-2-5, 2011
4. T. Yamaguchi, K. Kato, et al. Neutropenia during neoadjuvant 5-fluorouracil and cisplatin therapy for locally advanced esophageal cancer is associated with improved efficacy and survival. 第9回日本臨床腫瘍学会: P3-040, 2011
5. 橋本 淳、加藤 健、他 臨床病期 II/III 期食道癌に対する術前化学放射線療法+手術療法の実施可能性試験. 第65回日本食道学会: S-4-7, 2011
6. 加藤 健. 他 術前5-FU/CDDP療法不応症例に対する治療と予後. 第65回日本食道学会: P-26-13, 2011
7. 伊藤芳紀、加藤 健、他 臨床病期 I 期 (T1b) 食道癌に対する根治化学放射線療法の長期成績と標的体積の検討. 第65回日本食道学会: S-5-4, 2011
8. 青柳一彦、加藤 健、他. 治療前生検試料の発現プロファイリングにより分類された食道がんの化学放射線療法感受性に関わる2つのサブタイプ. 第70回日本癌学会: J-2055, 2011
9. 山口智宏、加藤 健、他 T4 食道癌に対する根治的放射線化学療法の治療成績についての検討. 第49回日本癌治療学会: OS59-2, 2011
10. 井垣弘康 腹臥鏡視下食道切除術・腹腔鏡下胃管作成術. 第65回日本食道学会学術集会, 2011. 9. 26
11. 山本壮一郎、小澤壯治、他: 進行食道癌化学療法による腫瘍制御性の検討. 第65回日本食道学会学術集会. 2011年
12. 山本壮一郎、小澤壯治、他: Stage IV 食道癌に対する化学療法の腫瘍制御性. 第82回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW 2011). 2011年
13. Udagawa, H et al. Radical esophagectomy by thoracoscopic approach, INTERNATIONAL SURGICAL WEEK ISW2011, 2011. 8. 31
14. 日月裕司、小澤壯治、: 本邦の独自性尊重型となっている取り扱い規約とそのコンセプト (食道癌). 第49回日本癌治療学会学術集会. 2011年
15. 上野正紀、宇田川晴司 左胸腹連続切開症例からみた食道胃接合部癌の治療方針, 第65回日本食道学会学術集会, 2011. 9. 26
16. 上野正紀、宇田川晴司 側臥位胸腔鏡下食道切除による[106rec L] en bloc リンパ節郭清手技, 第65回日本食道学会学術集会, 2011. 9. 26
17. 菊池大輔、宇田川晴司 他 食道悪性狭窄に対するステント治療についての検討, 第65回日本食道学会学術集会, 2011. 9. 26
18. 宇田川晴司 Postgraduate Course 食道悪性疾患の外科手術の基本, 第64回日本胸部外科学会定期学術集会, 2011. 10. 9
19. 上野正紀、宇田川晴司 他 胸腔鏡下食道切除における頸部・上縦隔リンパ節郭清手技, 第82回日本内視鏡学会総会, 2011. 10. 23
20. 上野正紀、宇田川晴司 他 側臥位胸腔鏡下食道切除における上縦隔リンパ節郭清手技の工夫, 第49回日本癌治療

学会学術集会, 2011. 10. 28

21. 菊池大輔、宇田川晴司 他 進行食道癌に対するステント留置術の安全性と有効性の検討, 第49回日本癌治療学会学術集会, 2011. 10. 28
22. Udagawa, H. et al. Three-field lymphadenectomy for esophageal cancer, The 21th World Congress of the International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists, 2011. 11. 10
23. Udagawa, H. et al OPEN SURGERY FOR ESOPHAGEAL CANCER, The 21th World Congress of the International Association of Surgeons, 2011. 11. 10
24. 上野正紀、宇田川晴司 他 右胸腹連続切開症例、3領域郭清症例から見た食道胃接合部癌に対する治療戦略, 第73回日本臨床外科学会総会, 2011. 11. 17
25. 上野正紀、宇田川晴司 他 左側臥位胸腔鏡下食道切除における106recL郭清の工夫, 第73回日本臨床外科学会総会, 2011. 11. 18
26. 大幸宏幸、藤田武郎、臨床病期II/III食道癌に対する根治的化学放射線療法の遺残と再発に対する救済食道切除の工夫, 第73回日本臨床外科学会総会, 2011/11/17~19
27. 奥野達哉 他. StageII/III 進行食道癌患者における化学放射線療法の長期予後予測遺伝子型について 第49回日本癌治療学会学術集会

(書籍)

1. 加藤健 第1章食道がん 1) 根治的化学放射線療法 消化器Book6「消化器がんのここが知りたい」 2011 羊土社
2. 本間義崇 加藤健 「腫瘍内科」第8巻第4号(2011年10月) 特集/消化管がん薬物療法—最新の進歩と開発上の諸問題—「食道がんに対する抗EGFR療法の開発状況」科学評論社
3. 竜野真維 加藤健 食道がん JCOG レジメン エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2012 メディカルレビュー社
4. 大幸宏幸 発行所: 株式会社ヴァンメディカル
書籍名: オンコロジストはこう治療している「食道がん診療と化学療法」
発行年: 2011年9月10日

(その他)

1. 小澤壯治: 食道がん・胃がん. 第67回日本消化器病学会関東支部市民公開講座. 2011年