14－３　Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較

主任研究者　国立がんセンター中央病院　加　藤　抱　一

研究成果の要旨

Stage Ⅰ食道がんに対する今日の標準治療は外科治療であるが、より低侵襲治療である放射線・抗癌剤同時併用療法（CRT）の有効性を検証するために 1997 年より第Ⅱ相試験を行ってきた。本研究は、その結果に基づいて多施設共同第Ⅲ相試験を計画し実行するものである。班内の合議にて作製された第Ⅲ相試験のプロトコールは、現在その遂行組織となる JCOG の審査委員会で審査され、若干の修正を加えている、その承認を得た後に参加各施設の倫理審査を経て試験が開始される。予定されている第Ⅲ相試験の概要は以下のとおりである。

対象は Stage Ⅰ食道がん患者で、手術症例と CRT 症例の治療成績を無作為に比較する非劣性試験である。症例登録はランダム化に同意した症例と非同意症例の両方を登録し、ランダム化部分では計 144 例の登録を予定する。primary endpoint は無作為の両治療群の全生存期間で、secondary endpoints は非同意群の全生存期間と完全奏功割合である。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
加 藤 抱 一	国立がんセンター中央病院　部長	Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較
藤　也寸志	国立病院九州がんセンター　部長	Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較
山 名 秀 明	久留米大学医学部　教授	癌集学的治療に関する研究
幕 内 博 康	東海大学医学部　教授	Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較
宇田川 晴司	虎の門病院　部長	Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較試験
清 水 秀 昭	栃木県立がんセンター　副院長	Stage Ⅰ食道がんに対する放射線・抗がん剤併用療法と手術単独療法の有効性の比較
石 原　　立	大阪府立成人病センター　医長	Stage Ⅰ食道がんに対する EMR 併用化学放射線療法の有効性に関する検討

研究報告

１　研究目的

Stage Ⅰ食道がんに対する低侵襲治療法である CRT の科学的評価を目指したものである。具体的には、Stage Ⅰでは手術療法に匹敵する効果と高い安全性が期待される治療法として放射線・抗癌剤同時併用療法が手術療法

に取って代わる標準治療となりうるか否かを科学的に検証しようとするものである。

２　研究成果

前班の研究として1997年開始以来、今日まで長期経過を観察中の研究のⅡ相試験に関する最終調査結果と、今回計画されている第Ⅲ相試験について、計画の概要およびその進捗状況を報告する。

(1)前班より継続されている第Ⅱ相試験の長期経過観察結果

①追跡調査

期日：2005年8月3日発送、8月31日締め切り

回答：全14施設

②完全奏功率：87.5 %

それ以外（残存を含む）：12.5 %

③晩期毒性

・Grade 3の呼吸困難：2例（2.8 %）

・Grade 3の心虚血：1例　（1.4 %）

・Grade 2では、呼吸困難（6例）、心外膜炎（2例）、食道炎（2例）、不整脈（1例）、心虚血（1例）が報告された。したがって、Grade 3-4: 呼吸困難2.8 %、心虚血1.4 %となった。

③長期観察結果

全登録72症例の2005年8月3日現在の追跡調査結果

・全死亡をイベントとした生存割合

4年生存割合：80.5 %（71.3 － 89.7 %）

5年生存割合：76.2 %（66.3 － 86.1 %）

・EMR対象の小再発を除く無再発生存割合

4年無再発割合：68.1 %（57.3 － 78.8 %）

5年無再発割合：62.3 %（51.0 － 73.5 %）

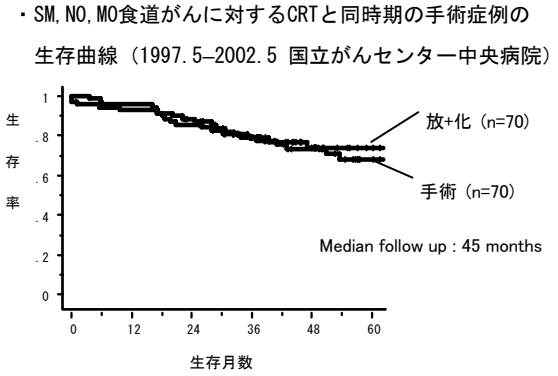
・全ての再発を含む無再発生存割合

4年無再発生存：52.8 %（41.2 - 64.3 %）

5年無再発生存：46.9 %（35.3 － 58.5 %）

④参考データ

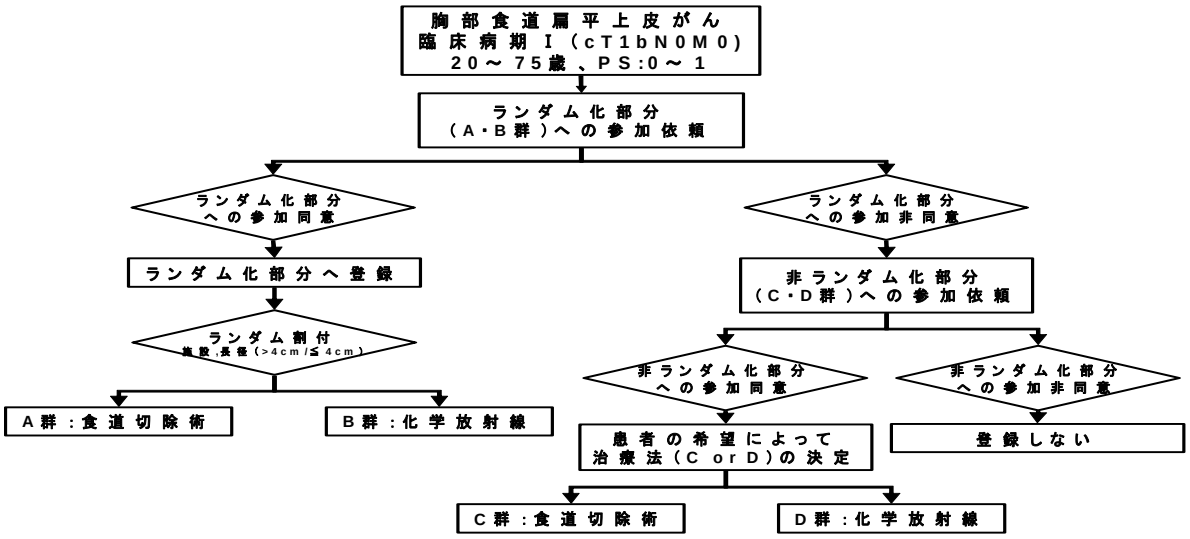
第Ⅱ相試験と同時期のStage Ⅰ症例を対象とした、国立がんセンターにおける手術療法とCRTの治療後生存曲線を示す。無作為の治療手段選択ではないが、ほぼ同等の生存曲線を示した。 累積５年生存率は、CRT群 70.7 %、手術群 68.2 %であった。



（２）第Ⅲ相試験について

以下に示す実施計画書を作製し、現在JCOGのプロトコール審査委員会に審査を依頼、若干の修正を加えている。この委員会で承認を得た後に、各参加施設の倫理審査委員会の審査を受け、承認された施設から症例登録を開始する。

①第Ⅲ相試験のシェーマ



②予定登録症例数と研究期間

・予定登録症例数：
ランダム化部分（A 群+B 群）144 例
非ランダム化部分　C 群,72 例　D 群,72 例

③endpoints

・Primary endpoint：A, B 群の全生存期間
・Secondary endpoints：C, D 群の全生存期間、B, D 群の完全奏功割合、 A, B, C, D 群の無増悪生存期間、A, B, C, D 群の有害事象

３　倫理面への配慮

（１）本研究は、厚生省がん研究助成金指定研究「固形がんの集学的治療の研究」班によって提示された「がん臨床試験のインフォームドコンセントの指針」に従い、対象患者より臨床試験参加の同意を得ることとしている。

（２）本研究プロトコールは第３者機関としての「JCOG のプロトコール審査委員会」の審査を受け、同委員会の承認を得ることを必須としている。

（３）共同研究参加各施設は、各施設の倫理審査委員会の審査を受け、その承認を経て症例登録開始することとしている。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Igaki H, Kato H. et al. Surgery for clinical T3 carcinomas of the upper thoracic oesophagus and the need for new strategies. British Journal of Surgery 92:1235-1240, 2005.
2. Hosokawa A, Kato H. et al. Small cell carcinoma of the esophagus. Analysis of 14 cases and literature review. Hepato-Gastroenterology 52:1738-1741, 2005.
3. Yokoyama A, Kato H, et al. Mean corpuscular volume, Alcohol flushing, and the predicted risk of squamous cell carcinoma of the esophagus in cancer-free Japanese men. Alcoholism:Clinical and Experimental Research 29:1877-1883, 2005.
4. Eguchi T, Kato H, et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. Modern Pathology 19:475-480, 2006.
5. Yokoyama A, Kato H, et al. Esophageal squamous cell carcinoma and aAldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese Females. Alcoholism:Clinical and Experimental Research 30:491-499, 2006.
6. Kawashima M, Kato H, et al. Prospective trial of radiotherapy for patients 80 years of age or older with squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Int J Radiation Oncology Biology Physics 64:1112-1121, 2006.
7. Fujita H, Yamana H. Esophagectomy: Is it necessary after chemoradiotherapy for a local advanced T4 esophageal cancer? Prospective randomized trial comparing chemoradiotherapy with surgery versus without surgery. World J Surg 29: 25-30, 2005.
8. Toh U, Yamana H. Characterization of IL-2-activated TILs and their use in intrapericardial immunotherapy in malignant pericardial effusion. Cancer Immunol Immnother 16:1-9, 2005.
9. Ponchon T, Makuuchi H. et al. Image of early esophageal squamous-cell carcinoma. Endoscopy 36:1003-1018, 2004.
10. Udagawa H. Sentinel node concept in esophageal surgery:an elegant strategy. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1:1-3, 2005.
11. Nishida.K, Udagawa.H, et al. Global Analysis of Altered Gene Expressions during the process of Esophageal Squamous Cell Carcinogenesis in the Rat: A Study Combined with a Laser Microdissection and a cDNA Microarray, Cancer Research 65:401-409, 2005.
12. Uedo N, Ishihara R, et al. A novel videoendoscopy system by using autofluorescence and reflectance imaging for diagnosis of esophagogastric cancers. Gastrointest Endosc, 62:521-528,2005.

日本語論文

1. 加藤抱一. 食道表在癌 －食道表在癌の治療方針－日本胸部外科学会卒後教育委員会 編、胸部外科および境界疾患の最新治療－risk management に配慮して－. 日本胸部外科学会、東京. 249－258、2005.
2. 富松英人、加藤抱一、他.特殊組織型の食道悪性腫瘍 X 線の立場から. 胃と腸　40：31-319、2005.
3. 井垣弘康、加藤抱一.Barrett食道癌治療の最前線　消化器病セミナー99　食道癌治療の最前線 幕内博康、編.（株）へるす出版、東京.　235-243、2005.

4. 加藤抱一、他. 下咽頭・頸部食道癌根治手術－遊離空腸移植による 食道再建術－　出月康夫、監修. 大日本住友製薬株式会社、大阪. 最新外科手術手技　No.201－23、2005.
5. 幕内博康. 食道癌に対するEMR後の再発. 臨床外科 60: 169－175、2005.
6. 幕内博康、他. 食道癌の診断から治療まで　最近の動向　治療の現状　進歩と課題、画像診断　25:530-541、2005.
7. 宇田川晴司、他. 進展様式に基づいた消化器癌手術のこつと工夫 2. 食道癌 -en bloc dissectionを目指した食道癌手術手技－日本外科学会雑誌　106：275－279、2005.
8. 宇田川晴司、他、2.食道癌　Ⅴ.消化管 A.食道疾患、Annual Review 2005、P199－205、2005.
9. 堤　謙二、宇田川晴司、他、１. 食道切除における感染対策、外科、67：161－165、2005.
10. 宇田川晴司. 他. 食道癌術後頸部リンパ節再発に対する外科治療. 手術, 60):1－5、2006.
11. 清水秀昭、他、がん診療ガイドライン －がん診療に携わるすべての医師の到達目標－. 総論III 手術療法 p.22－24, 各論 食道がんp.65、2005 垣添忠生(監修)、片井均 (編集)、メヂカルフレンド社、東京.
12. 石原 立、飯石浩康、東野晃治、他. 高齢者食道癌に対する内視鏡的粘膜切除術、老年消化器病、老年消化器病研究会編. 医学図書出版、2005.