

## 【速報】

JCOG1109 試験(NExT)の概要ならびに局所進行食道癌治療における術前 DCF 療法に関する日本食道学会ガイドライン委員会のコメント

### 【JCOG1109 試験(NExT)】

タイトル: A randomized controlled phase III trial comparing two chemotherapy regimen and chemoradiotherapy regimen as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer, JCOG1109 NExT study

著者: Ken Kato, Yoshinori Ito, Hiroyuki Daiko, Soji Ozawa, Takashi Ogata, Hiroki Hara, Takashi Kojima, Tetsuya Abe, Takeo Bamba, Masaya Watanabe, Hirofumi Kawakubo, Yuichi Shibuya, Yasuhiro Tsubosa, Naoki Takegawa, Takeshi Kajiwara, Hideo Baba, Masaki Ueno, Ryunosuke Machida, Kenichi Nakamura, Yuko Kitagawa

学会発表: ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2022 Abstract #238

研究資金: 国立がん研究センター、日本医療研究開発機構

#### JCOG1109 試験(NExT)のデザインと内容

本試験は、日本の 50 施設が参加した、3 群の無作為化比較第 III 相試験である。対象は、前治療歴のない切除可能な局所進行食道扁平上皮癌(cT1N1-3M0, cT2-3N0-3M0)で、年齢 20 歳以上かつ 75 歳以下、ECOG PS 0 または 1 の患者であった。

登録患者はシスプラチン (80mg/m<sup>2</sup>, day 1)+5-FU (800mg/m<sup>2</sup>, day1-5) (CF)が 3 週毎に 2 回、もしくはドセタキセル (70mg/m<sup>2</sup>, day1)+ シスプラチン (70mg/m<sup>2</sup>, day 1)+5-FU (750mg/m<sup>2</sup>, day1-5)(DCF)が 3 週毎に 3 回、シスプラチン(75mg/m<sup>2</sup>, day1)+5-FU(1000mg/m<sup>2</sup>, day1-4)+放射線(40.4Gy/fr)(CF-RT)が 4 週毎に 2 回に、それぞれ 1:1:1 で割り付けられた。

層別因子は、参加施設、cT 因子 (cT1-2 vs cT3)であった。主要評価項目は全生存期間で、副次評価項目は無増悪生存期間、根治切除割合、術前療法における奏効割合、病理組織学的完全奏効割合、術前療法中の有害事象発生割合、周術期合併症発生割合、晚期合併症発生割合、重篤な有害事象発生割合であった。

#### 本発表における結果の要約

2012 年 12 月から 2018 年 7 月まで 601 名 (CF 療法群 : 199 例、DCF 療法群 : 202 例、CF-RT 療法群 : 200 例) が登録された。3 群の全生存期間中央値は、CF 療法群 5.6 年(95%信頼区間 3.9-NE 年)、DCF 療法群未到達(95%信頼区間 6.7-NE 年)、CF-RT 療法群 7.0 年(95%信頼区間 5.2-NE 年)であった。CF 療法群に対する優越性を検証した結果、DCF 療法群の優越性は示された(ハザード比 0.68、95%信頼区間 0.50-0.92、p=0.006)が、CF-RT 療法群の優越性は示されなかった(表 1)。

表 1: 各群における全生存期間

治療群	症例数	全生存期間中央値 (95%信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
CF 療法	199	5.6 年 (3.9 年-NE)	-	-
DCF 療法	202	未到達 (6.7 年-NE)	0.68 (0.50–0.92)	0.006*
CF-RT 療法	200	7.0 年 (5.2 年-NE)	0.84 (0.63–1.12)	0.12*

\* CF 群との比較

有効性に関する副次評価項目は、無増悪生存期間中央値について、CF 療法群は 2.7 年 (95%信頼区間 1.8-4.8 年)、DCF 療法群は未到達 (95%信頼区間 5.2-NE 年)、CF-RT 療法群は 5.3 年(95%信頼区間 3.4-NE 年)であった。また、根治切除割合について、CF 療法群は 90.3%、DCF 療法群は 94.5%、CF-RT 群は 98.9%であり、病理組織学的完全奏効割合について、CF 療法群は 2.2%、DCF 療法群は 18.6%、CF-RT 群は 36.7%であった。

安全性に関する副次評価項目は、術前療法中の有害事象発生割合について、**grade 3** 以上の好中球減少/発熱性好中球減少/食道炎/食欲不振は、CF 療法群で 23.4%/1.0%/1.0%/8.3%、DCF 療法群で 85.2%/16.3%/1.0%/21.4%、CF-RT 療法群で 44.5%/4.7%/8.9%/14.7%であった。また、周術期合併症発生割合について、**grade 2** 以上の肺炎/吻合部漏出/反回神経麻痺/創部感染は、CF 療法群で 10.3%/10.3%/15.1%/8.1%、DCF 療法群で 9.8%/8.7%/10.4%/6.0%、CF-RT 群で 12.9%/12.4%/9.6%/7.3%であった。

## 本研究における結語

局所進行食道扁平上皮癌に対する術前 DCF 療法は、術前 CF 療法と比較して有意に全生存期間を延長した。一方、術前 CF-RT 療法は、術前 CF 療法と比較して全生存期間を延長できなかった。術前 DCF 療法は、同対象に対する新しい標準治療であると示された。

## Reference:

Ken Kato, Yoshinori Ito, Hiroyuki Daiko, Soji Ozawa, Takashi Ogata, Hiroki Hara, Takashi Kojima, Tetsuya Abe, Takeo Bamba, Masaya Watanabe, Hirofumi Kawakubo, Yuichi Shibuya, Yasuhiro Tsubosa, Naoki Takegawa, Takeshi Kajiwara, Hideo Baba, Masaki Ueno, Ryunosuke Machida, Kenichi Nakamura, Yuko Kitagawa A randomized controlled phase III trial comparing two chemotherapy regimen and chemoradiotherapy regimen as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer, JCOG1109 NExT study. 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium Abstract #238 10.1200/JCO.2022.40.4\_suppl.238

## <ガイドライン委員会のコメント>

切除可能な局所進行食道癌に対する術前治療として、術前化学療法と術前化学放射線療法の比較では、術前化学療法が弱く推奨されており（CQ9）、JCOG9907 試験の結果、術前シスプラチン+5-FU 療法が標準治療とされていた。その後、術前化学療法+手術と術前化学放射線療法+手術療法の治療成績を比較した試験は海外から 3 編のランダム化比較試験が報告されたが、5 年生存率に有意な差は認められなかった。

手術療法を前提とした cStage II/III 食道癌に対する術前療法を 3 群で比較する JCOG1109 試験の結果が公表され、3 剤術前化学療法 DCF 群が 2 剤術前化学療法 CF 群に対して有意に OS を延長する効果が認められ、また、周術期合併症も増加せず、許容範囲であった。一方、術前化学放射線療法 CF-RT 群は、CF 群に対して優越性を示すことはできなかった。

### 【術前ドセタキセル+シスプラチン+5-FU 療法】

ガイドライン委員会は、以下の根拠から、食道癌の術前治療としてドセタキセル+シスプラチン+5-FU 療法を行うことを強く推奨（エビデンスの強さ A）する。

- ① JCOG1109 試験(NExT)において、術前化学療法の標準治療とされてきたシスプラチン+5-FU 療法に対し、術前ドセタキセル+シスプラチン+5-FU 療法に関する全生存期間の優越性が証明された
- ② JCOG1109 試験(NExT)において、術前化学療法の標準治療とされてきたシスプラチン+5-FU 療法に対し、術前シスプラチン+5-FU+放射線療法に関する全生存期間の優越性が証明できなかった

JCOG1109 試験は、75 歳までの症例が適応であり、また、多くの食道癌患者を扱う JCOG 参加施設を対象とした臨床試験であることを鑑み、DCF 併用療法の有害反応を熟知し、その予防や対応を十分に経験している施設での治療が推奨されるが、高齢者や併存症などで 3 剤併用化学療法の高リスクと想定される症例や、3 剤併用化学療法の管理に懸念のある場合には、従来のシスプラチン+5-FU の 2 剤による術前化学療法も選択肢となり得る。

また、borderline resectable (T4 疑い) である症例に対する術前化学放射線療法の意義が否定されたわけではなく、症例に応じて照射を加味した術前治療も考慮される

### 術前療法の推奨レジメン

cStage II, III 食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、術前化学療法、術前化学放射線療法のどちらを推奨するか？

cStage II, III 食道癌に対して手術療法を中心とした治療を行う場合、ドセタキセル+シスプラチン+5-FU 3 剤併用術前化学療法を強く推奨する（合意率 84%[21/25]、エビデンスの強さ A）