



国立がん研究センター
中央病院
National Cancer Center Hospital

JCOG
Japan Clinical Oncology Group

資料 3

切除可能な進行食道がんへ 術前DCF療法が新たな標準治療へ

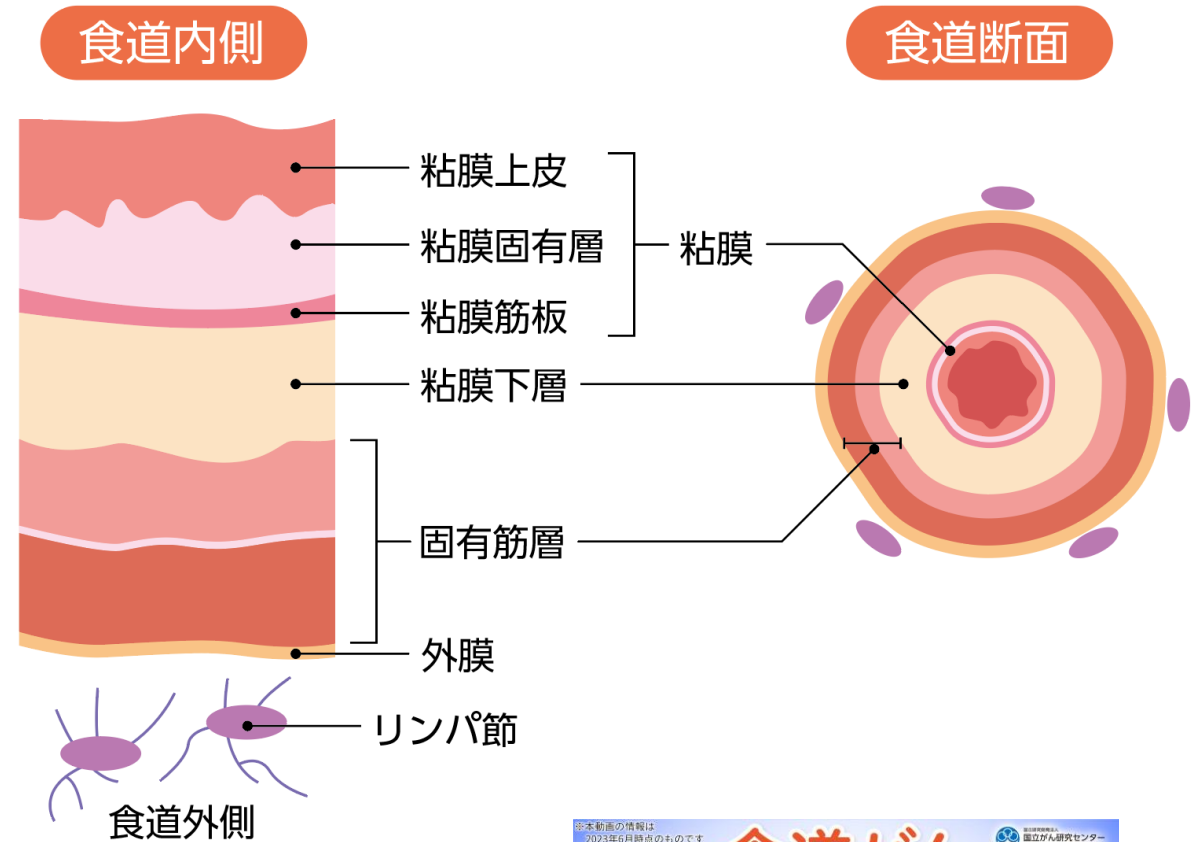
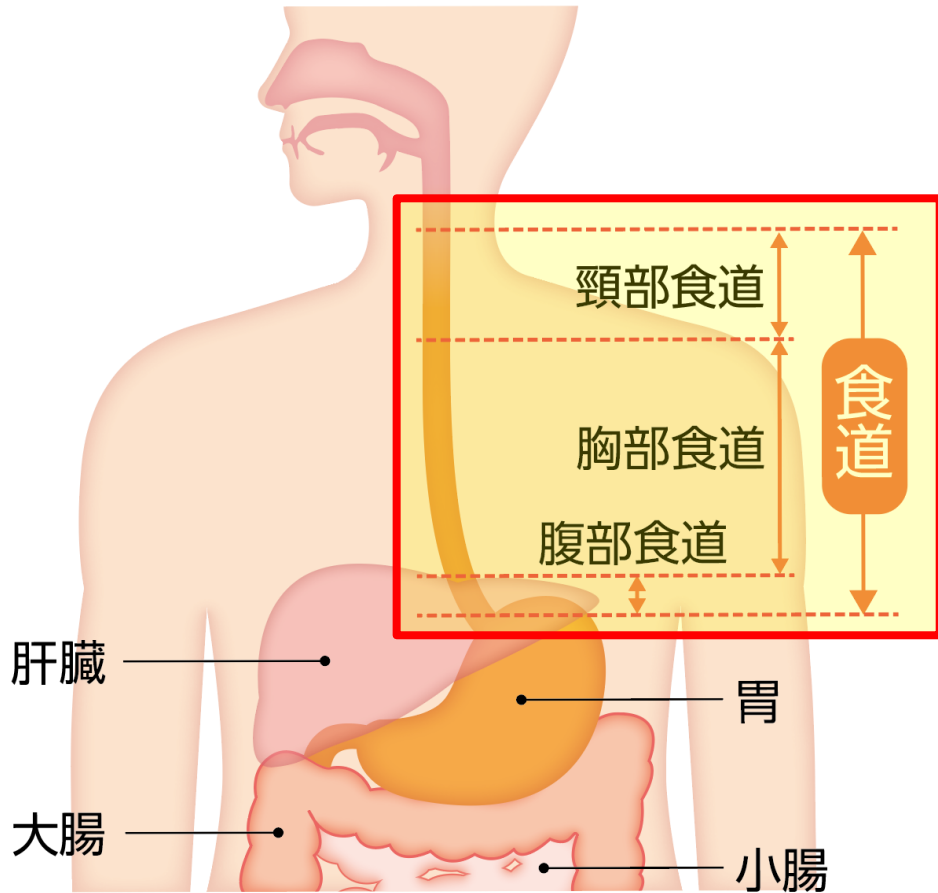
「*The Lancet*」に掲載され海外の診療ガイドラインへ一石を投じ
世界的な食道がん治療の潮流を変えるターニングポイントとなる

国立がん研究センター中央病院

頭頸部・食道内科/消化管内科 加藤 健

食道外科 大幸 宏幸

食道の解剖学的位置

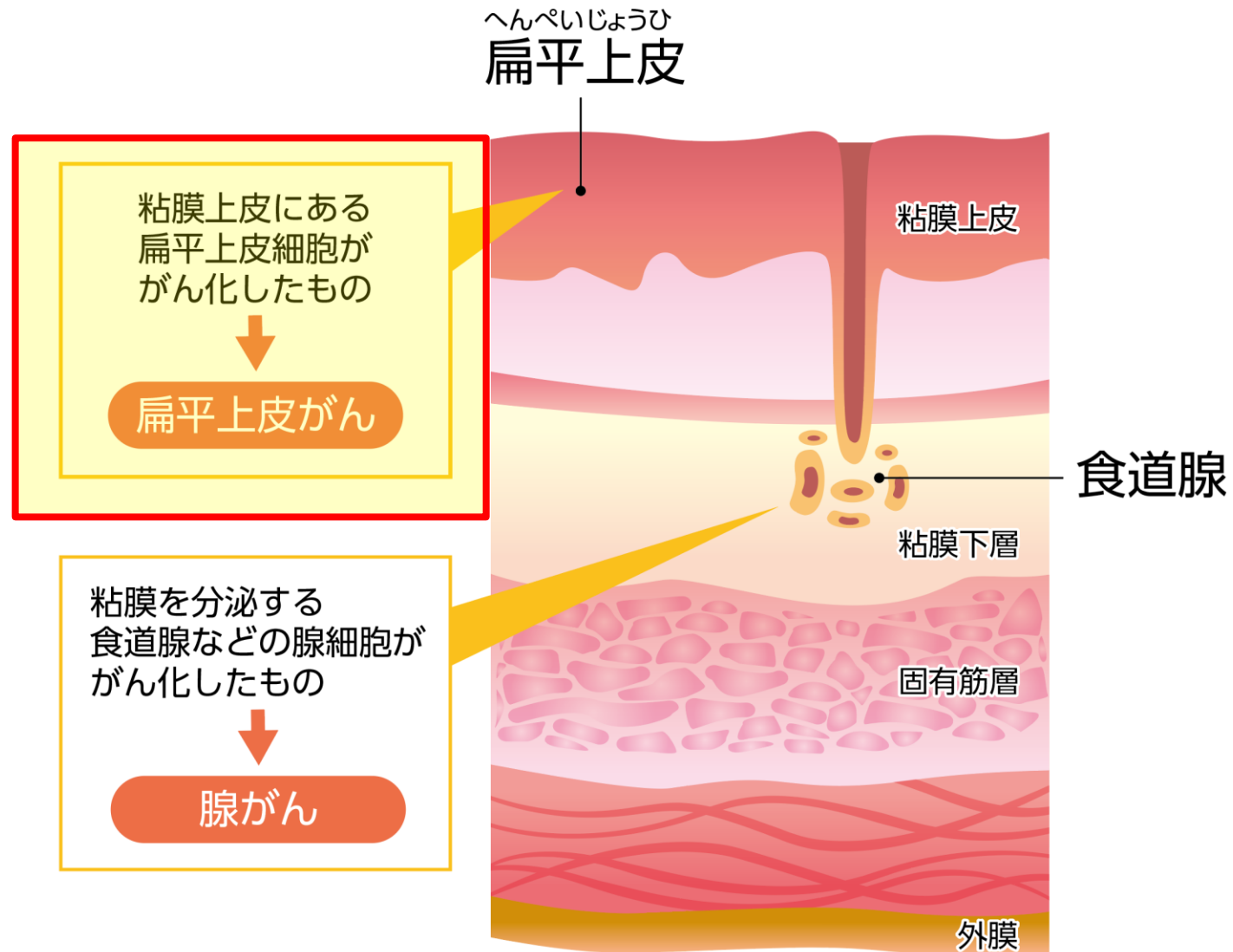


出典：国立がん研究センター 食道がんの病気について

<https://www.ncc.go.jp/jp/information/knowledge/esophageal/001/index.html>



食道がんの種類



出典：国立がん研究センター
食道がんの病気について
<https://www.ncc.go.jp/jp/information/knowledge/esophageal/001/index.html>

食道の粘膜の扁平上皮が、様々な刺激を受けて“がん化”したものが**食道がん**

局所進行食道がんってなに？



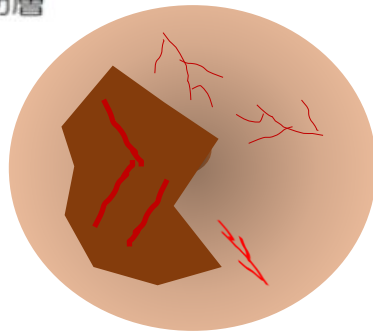
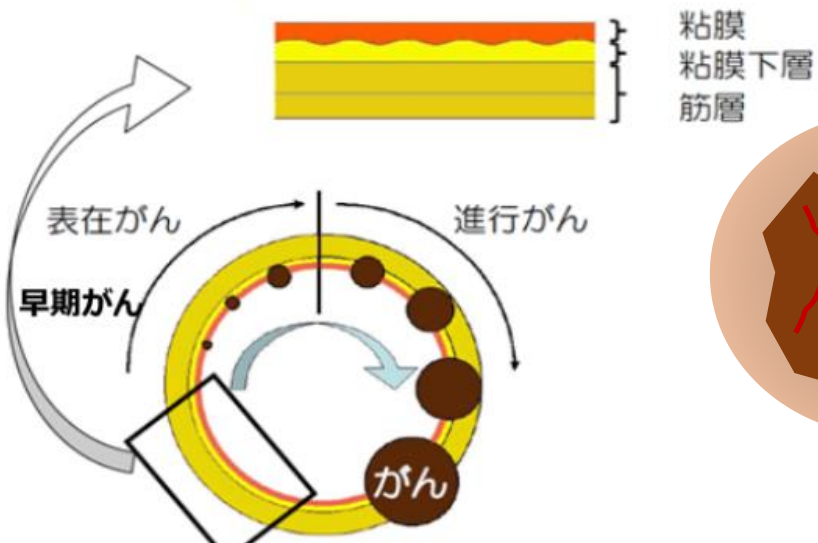
嚥下困難



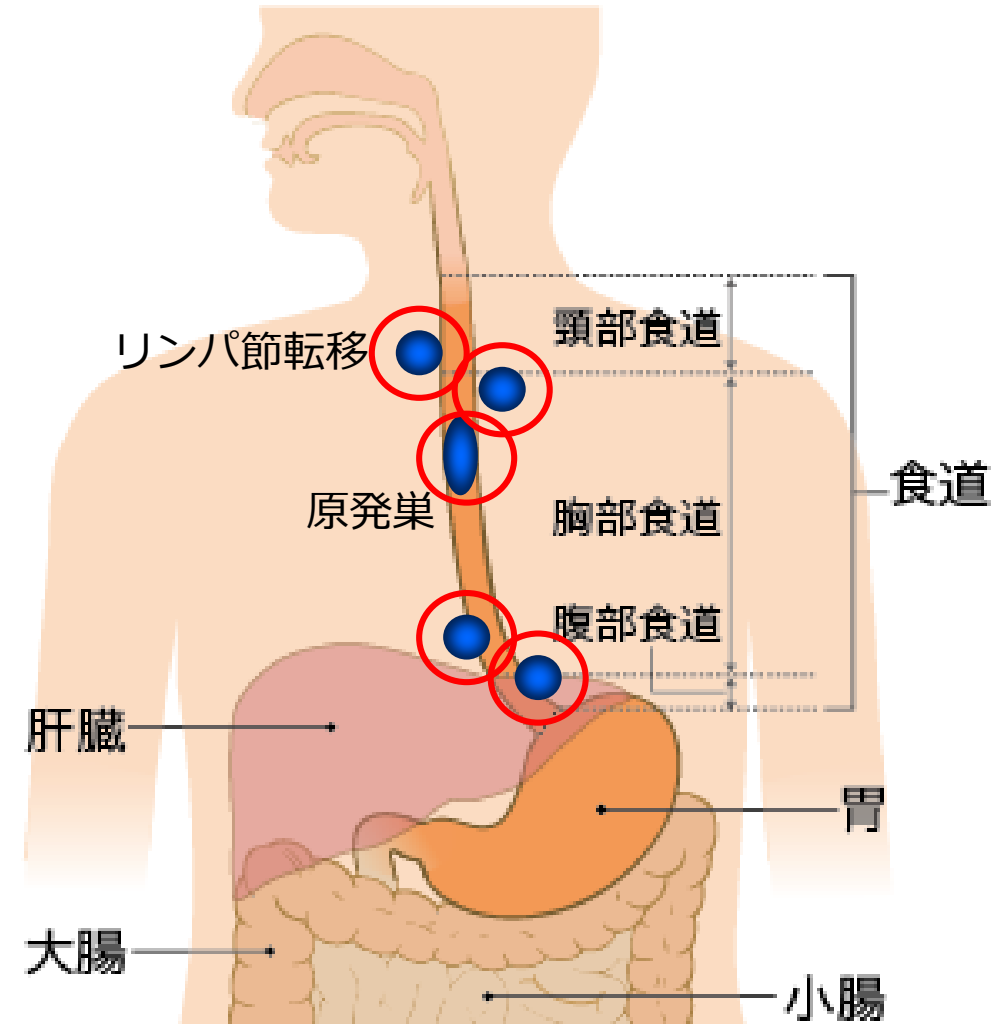
しみる感じ



胸部/心窩部
痛み、不快感



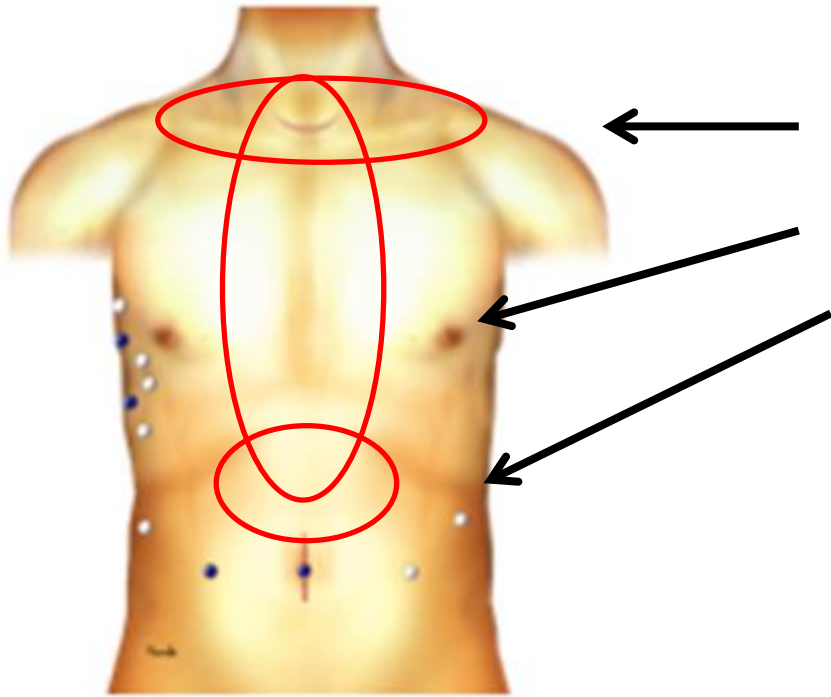
食道内視鏡
腫瘍による狭窄



食道がんに対する手術療法

食道切除術+2-3領域リンパ節郭清

頸部リンパ節郭清(省略する場合もある)
縦隔リンパ節郭清
腹部リンパ節郭清



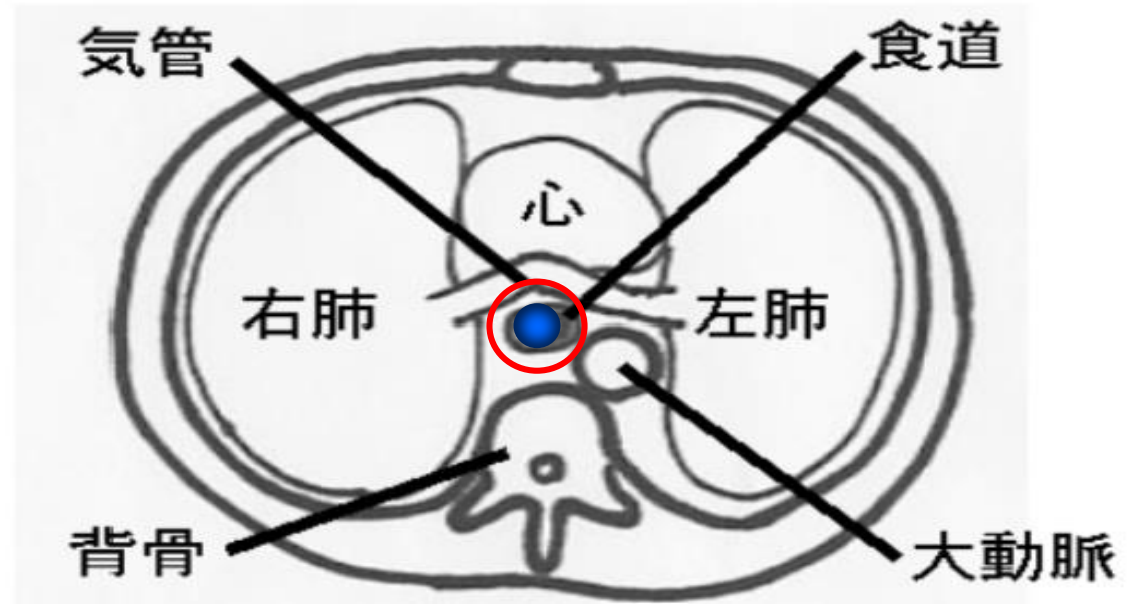
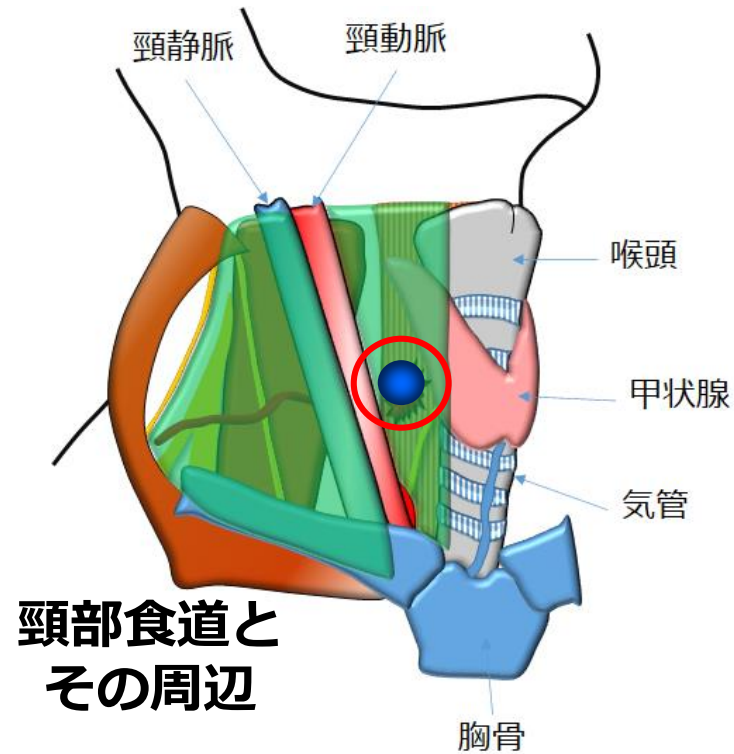
低侵襲なアプローチ

- 胸腔鏡下食道切除術
- ロボット手術
- 縦隔鏡



© Intuitive Surgical

局所進行食道がんは、手術単独での根治は難しい



- 周辺の重要臓器（気管、気管支、大動脈など）に**容易に浸潤**
- 体表から**深い部位**にあり、手術操作が行いにくい
- 反回**神経などを温存**しなくてはならない
- 比較的早期から（潜在的）**遠隔転移**を来しやすい

食道がんは集学的治療のお手本



局所治療



放射線療法 化学療法

手術療法

全身治療



局所進行食道がんは集学的治療でなんとかする(1980年~)

1980年代

試験名称	対象	標準治療 (みなし標準治療)	試験治療
JCOG8201	局所進行	術前術後放射線照射	術後放射線照射
JCOG8503	局所進行	術後放射線照射	術後ビンデシン+シスプラチン
JCOG8806	局所進行	術後経過観察	術後ビンデシン+シスプラチン
JCOG9204	局所進行	術後経過観察	術後5-FU+シスプラチン(CF)療法
JCOG9907	局所進行	術後CF療法	術前CF療法

2000年代

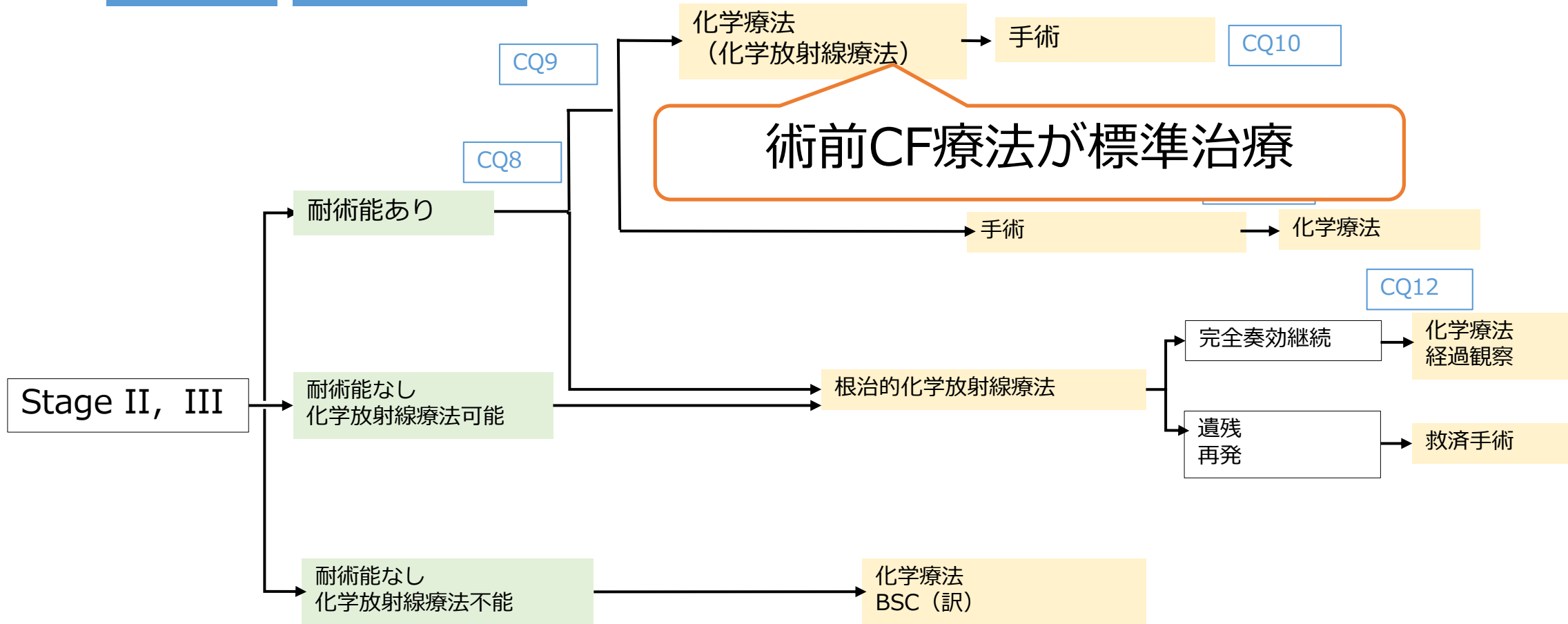
- 1980年代は、有効な化学療法はなく、**放射線**を行った
- 1990年代は、化学療法の有効性の信頼度は低く、**術後**に行われた
- 徐々に化学療法および**支持療法の信頼性が改善**していった

食道がん診療ガイドライン2017年4月改訂版

2. Stage II, III 食道がん治療のアルゴリズム

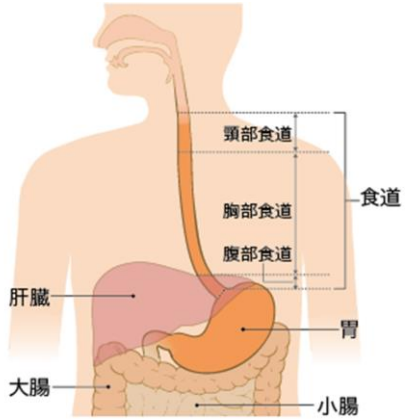
進行度診断

全身状態評価



日本と欧米の食道がんの違い～2012年

日本



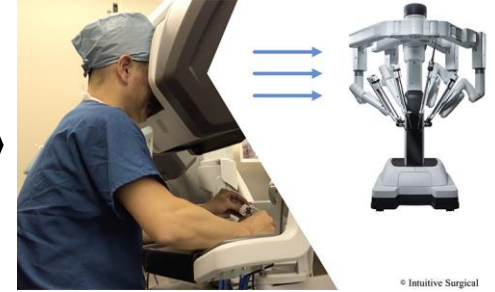
- 胸部中部原発が多い
- 扁平上皮癌が多い
- 比較的早期で発見される
- 手術では、系統的リンパ節郭清を行う
- 比較的外科医のスキルが高い

術前治療

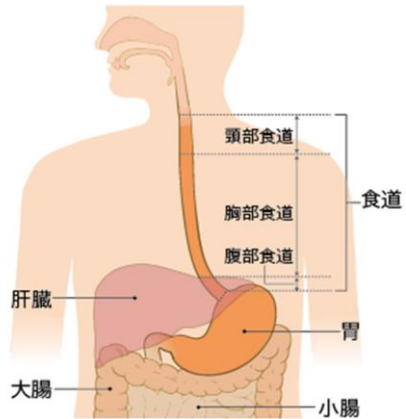
化学療法



手術



欧米



- 胸部下部原発が多い
- 腺癌が多い
- 進行期が多い
- 手術はそれほどスキルフルではない

術前治療

化学療法



放射線療法



手術

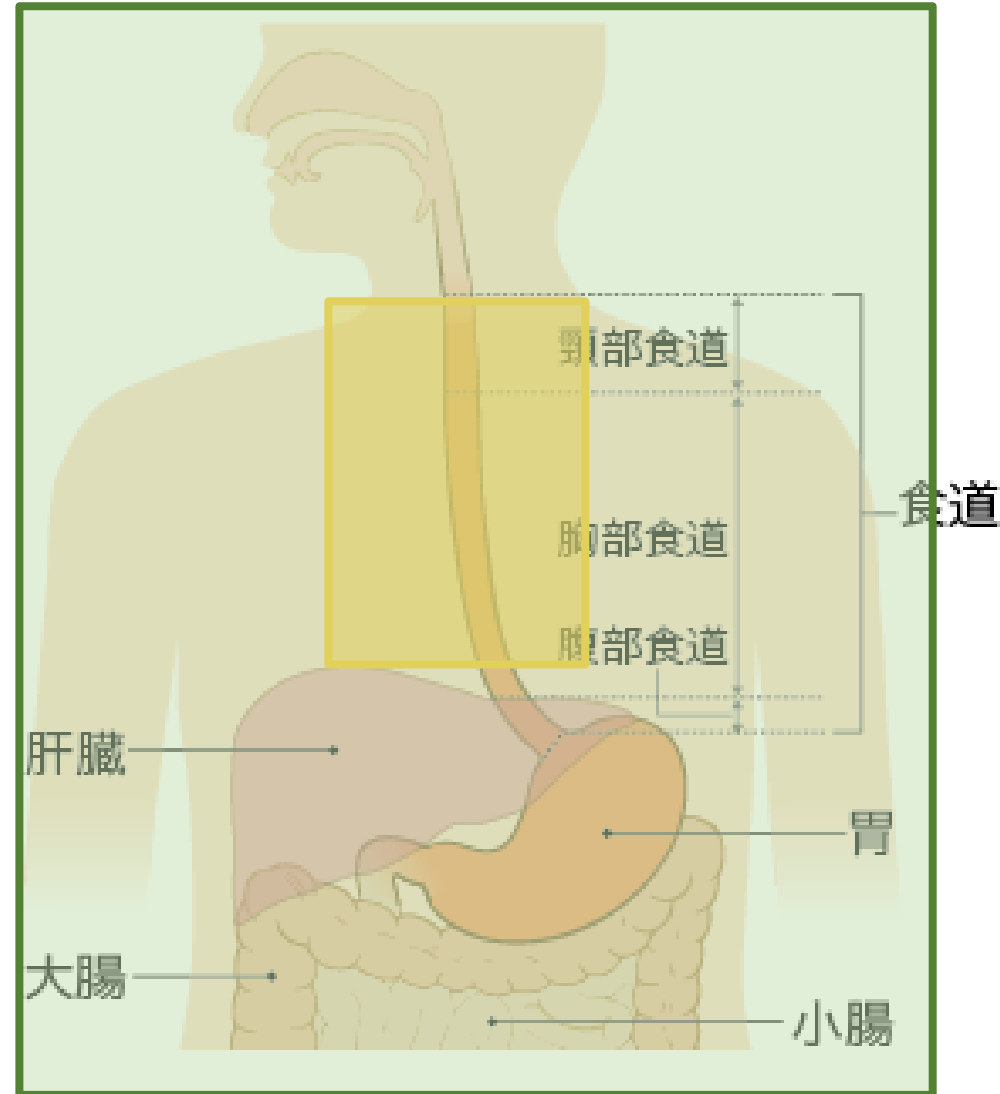


- 食道がんに対して、術前化学療法と術前化学放射線療法の優劣はわかっていない
- 強力な術前治療だが、手術に影響しない治療の開発の必要性

さらに治療成績を改善するには？

局所治療の
さらなる強化

CF+放射線
術前化学放射線療法



CF+もう1剤併用
術前化学療法

全身治療の
さらなる強化

JCOG1109 “NExT Trial”

食道扁平上皮癌, 腺扁平上皮癌
cStage IB/II/III (TNM8th)
20-75歳、PS0-1、無治療

ランダム化

主要評価項目:

全生存期間

副次的評価項目:

無増悪生存期間、安全性など

術前CF 群: 5-FU+シスプラチン

術前DCF 群: ドセタキセル+5-FU+シスプラチン

術前CF+RT 群: 放射線+5-FU+シスプラチン

3領域リンパ節郭清を伴う
食道切除術

日本全国601名の患者さんが参加

2012年12月 登録開始

2018年07月 登録終了

2021年09月 主たる解析

2022年09月 ガイドライン掲載

術前CF(5-FU+CDDP)療法に対して、全身化学療法を強化したDCF療法、局所への治療を強化したCF-RT療法が、生存期間を延長するか検証する比較試験

JCOG1109 : 患者背景

	全登録患者		
	術前 CF (n=199)	術前 DCF(n=202)	術前 CF+RT (n=200)
年齢中央値 (範囲)	65 (38-75)	64 (41-75)	65 (30-75)
男性, (%)	178 (89.4)	178 (88.1)	173 (86.5)
状態のよい患者(PS0), (%)	166 (83.4)	174 (86.1)	173 (86.5)
組織型; 扁平上皮癌 / その他	197 / 2	198 / 4	196 / 4
主占居部位 上部 / 中部 / 下部	28 / 118 / 53	23 / 114 / 65	16 / 124 / 60
臨床病期 IB / II / III / IV	14 / 63 / 122 / 0	19 / 57 / 125 / 1	19 / 56 / 123 / 2

- 全身状態がよく、比較的若い患者さんを中心に試験に参加していただいた
- 3つの群において、治療法以外に背景因子に差はなく、成績の比較は可能と思われた

生存期間: 術前CF群 vs 術前DCF群

食道扁平上皮癌, 腺扁平上皮癌
cStage IB/II/III (TNM8th)
20-75歳、PS0-1、無治療

主要評価項目: 全生存期間
副次的評価項目: 無増悪生存期間、安全性など

ランダム化

術前CF 群: 5-FU+CDDP

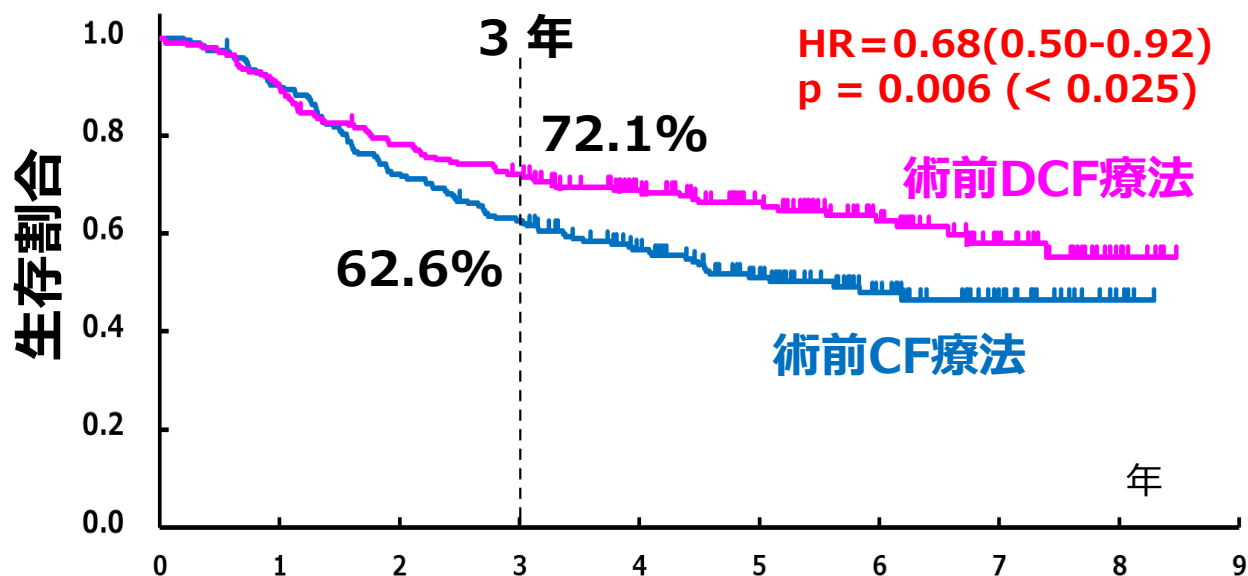
術前DCF 群: DTX+5-FU+CDDP

術前CF+RT 群: 5-FU+CDDP+放射線

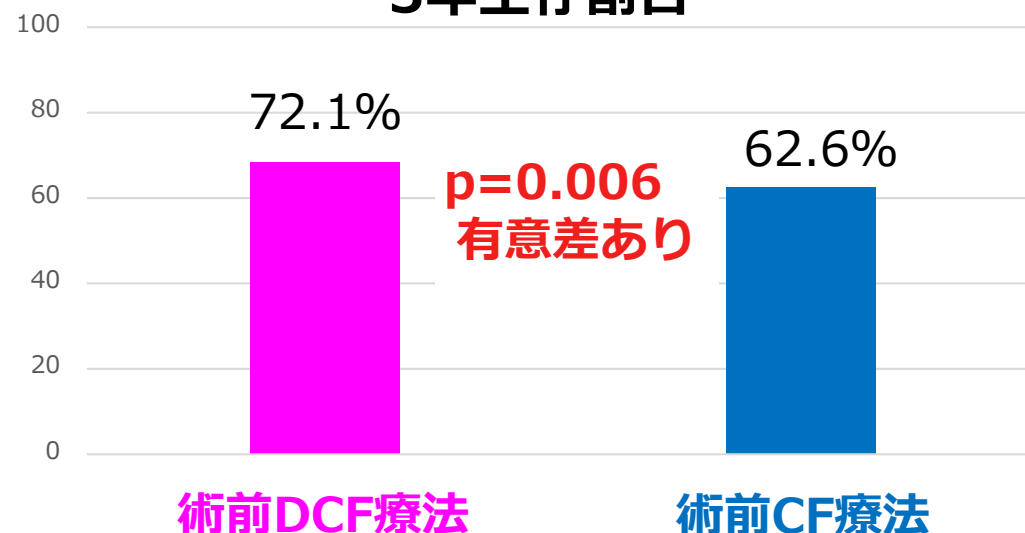
3領域リンパ節
郭清を伴う
食道切除術

DTX: ドセタキセル CDDP: シスプラチン

全生存期間



3年生存割合



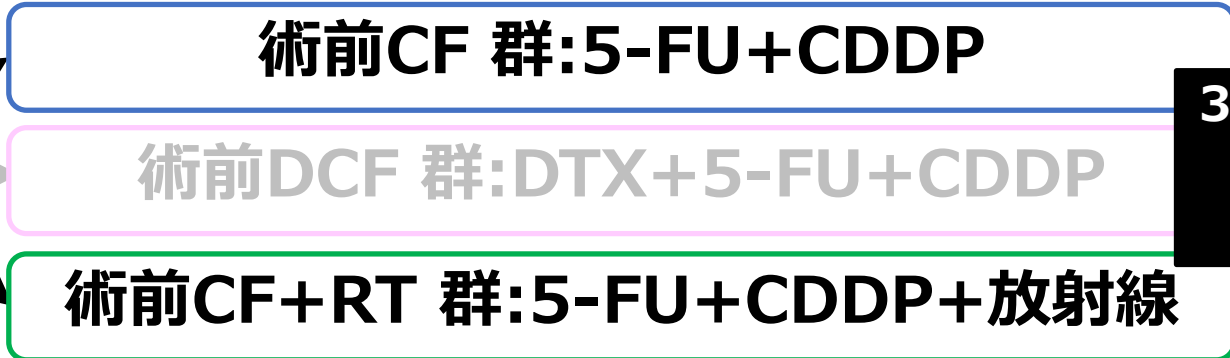
- 術前DCF療法で行うことで、従来の2剤併用CF療法よりも、治療成績が改善した

生存期間: 術前CF群 vs 術前CF+RT群

食道扁平上皮癌, 腺扁平上皮癌
cStage IB/II/III (TNM8th)
20-75歳、PS0-1、無治療

ランダム化

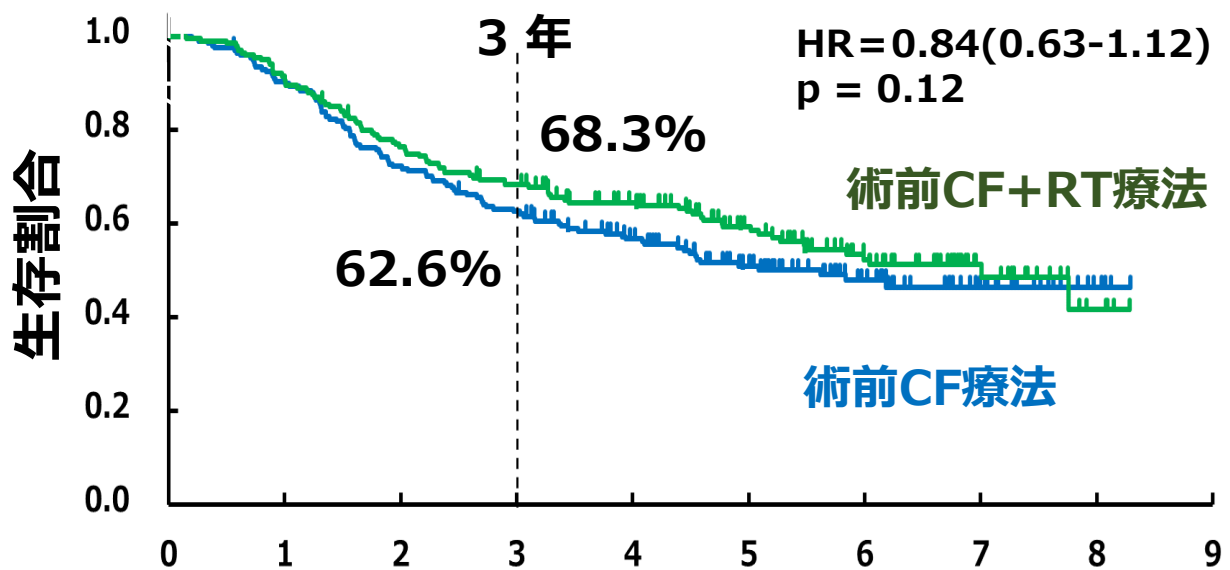
主要評価項目: 全生存期間
副次的評価項目: 無増悪生存期間、安全性など



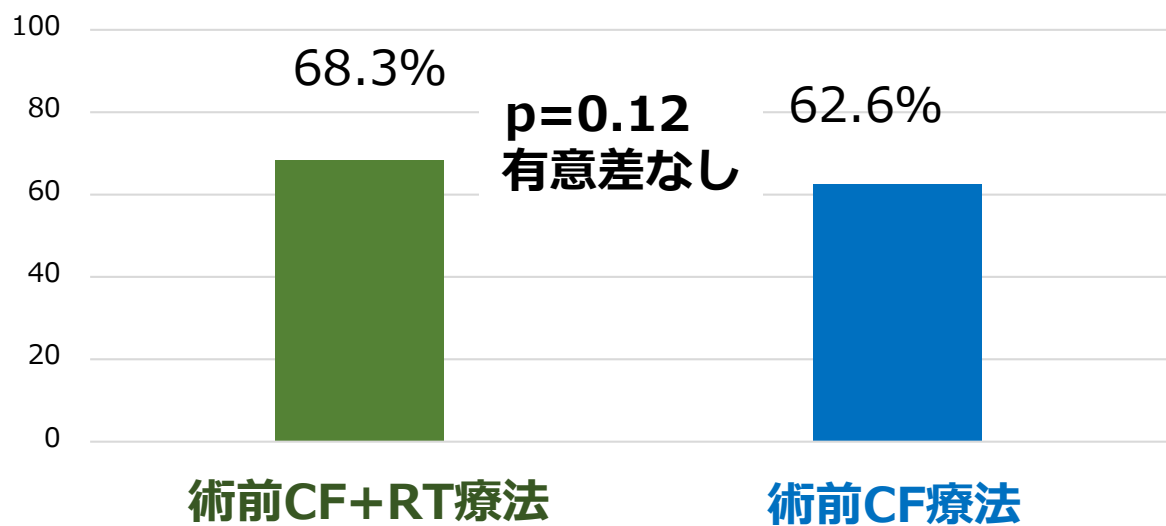
3領域リンパ節
郭清を伴う
食道切除術

DTX: ドセタキセル CDDP: シスプラチン

全生存期間



3年生存割合



• 術前CF+RT療法は、CF療法と比較して治療成績の改善効果は乏しかった

病理学的奏効度

	手術施行患者(n=546)		
	術前CF療法群 (n=186)	術前DCF療法群 (n=183)	術前CF+RT療法群 (n=177)
原発巣の病理学的奏効度*(%)			
Grade0 (効果なし)	13 (7.0)	8 (4.4)	4 (2.3)
Grade1a (若干有効a)	113 (60.8)	63 (34.4)	15 (8.5)
Grade1b (若干有効b)	26 (14.0)	14 (7.7)	21 (11.9)
Grade2 (中等度有効)	30 (16.1)	58 (31.7)	60 (33.9)
Grade3 (がん遺残なし)	4 (2.2)	40 (21.9)	77 (43.5)

*臨床・病理 食道学会取扱い規約第12版

術前治療後 病理病期(ypStage) (UICC-TNM7版) (%)

ypStage 0	4 (2.2)	34 (18.6)	65 (36.7)
ypStage I	36 (19.4)	34 (18.6)	38 (21.5)
ypStage II	46 (24.7)	50 (27.3)	36 (20.3)
ypStage III	83 (44.6)	48 (26.2)	26 (14.7)
ypStage IV	17 (9.1)	17 (9.3)	12 (6.8)

- 手術組織における効果は、術前CF+RT療法群が最も高かった

再発部位と、後治療

	全再発患者		
	術前CF群 (n=101) N(%)	術前DCF群 (n=76) N(%)	術前CF+RT群 (n=75) N(%)
局所再発のみ	38 (37.6)	33 (43.4)	17 (22.7)
遠隔転移再発あり	63 (62.4)	43 (56.6)	58 (77.3)
局所 + 遠隔再発	26 (25.7)	19 (25.0)	21 (28.0)
遠隔再発のみ	37 (36.6)	24 (31.6)	37 (49.3)
後治療あり(重複あり)	99 (98.0)	74 (97.4)	70 (93.3)
内視鏡切除	1 (1.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
手術	11 (10.9)	18 (23.7)	19 (25.3)
(化学)放射線治療	70 (69.3)	58 (76.3)	27 (36.0)
化学療法	76 (75.2)	56 (73.7)	56 (73.7)
その他	4 (4.0)	3 (3.9)	2 (2.7)

Kato K, et al Lancet. 2021. S0140-6736(21)00745-1

- 術前DCF療法は、他群と比して遠隔転移再発が少なかった
- 術前DCF療法は、再発後の治療に放射線治療が多く用いられていた

死亡原因

	全登録患者		
	術前CF群 (n=199) N(%)	術前DCF群 (n=202) N(%)	術前CF+RT群 (n=200) N(%)
生存	101 (50.8)	128 (63.4)	111 (55.5)
死亡	98 (49.2)	74 (36.6)	89 (44.5)
死因			
食道がん	74 (75.5)	59 (79.7)	57 (64.0)
他病死	13 (13.3)	7 (9.5)	23 (25.8)
治療関連死	3 (3.1)	4 (5.4)	2 (2.2)
その他	2 (2.0)	3 (4.1)	0 (0.0)
不明	6 (6.1)	1 (1.4)	7 (7.9)

- 術前CF+RT療法は、他の治療群と比較して他病死の割合が高い

術前治療における副作用

	全治療例					
	術前CF群 (n=193) N(%)		術前DCF群 (n=196) N(%)		術前CF+RT(n=191) N(%)	
	All Grade%	Grade3-4%	All Grade%	Grade3-4%	All Grade%	Grade3-4%
血小板減少	54.9	2.1	61.7	1.0	88.5	6.3
好中球減少	70.5	23.4	98.0	85.2	90.6	44.5
腎機能悪化(Cre)	34.7	2.1	35.7	0.5	29.8	0.5
粘膜炎	33.7	1.0	45.9	5.6	24.1	1.0
食道炎	2.6	1.0	4.6	1.0	60.7	8.9
発熱性好中球減少	1.0	1.0	16.3	16.3	4.7	4.7
食欲不振	67.4	8.3	77.6	21.4	66.5	14.7
嚥下困難	17.6	5.7	11.7	2.0	26.2	4.7

- 術前DCF療法では、術前治療で発熱性好中球減少と、食欲不振の割合が高い

【速報】 JCOG1109試験(NExT)の概要ならびに局所進行食道がん治療における術前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

2022年2月3日

【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、食道がん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。

https://www.esophagus.jp/files/gideline_dcf_jcog_1109.pdf

【術前治療】

CQ18	cStage II, III 食道がん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？
推奨文	cStage II, III 食道がん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）

Doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, or doublet chemotherapy combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced oesophageal cancer (JCOG1109 NExT): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial



[Kato K, et al Lancet. 2024. S0140-6736\(24\)00745-1](#)

Ken Kato, Ryunosuke Machida, 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, Hiroya Takeuchi, Kenichi Nakamura, Yuko Kitagawa, on behalf of the JCOG1109 investigators*

Comment



Salah-Eddin Al-Batran

Neoadjuvant therapy for oesophageal cancer: refining the armamentarium



“JCOG1109 NExT試験は、食道扁平上皮癌治療に関する我々の理解を著しく深め、患者の治療と将来の臨床試験の可能性を広げる新たな治療選択肢を提供した。”

3年→5年観察での生存期間～最終解析

食道扁平上皮癌, 腺扁平上皮癌
cStage IB/II/III (TNM8th)
20-75歳、PS0-1、無治療

ランダム化

主要評価項目: 全生存期間
副次的評価項目: 無増悪生存期間、安全性など

術前CF 群: 5-FU+CDDP

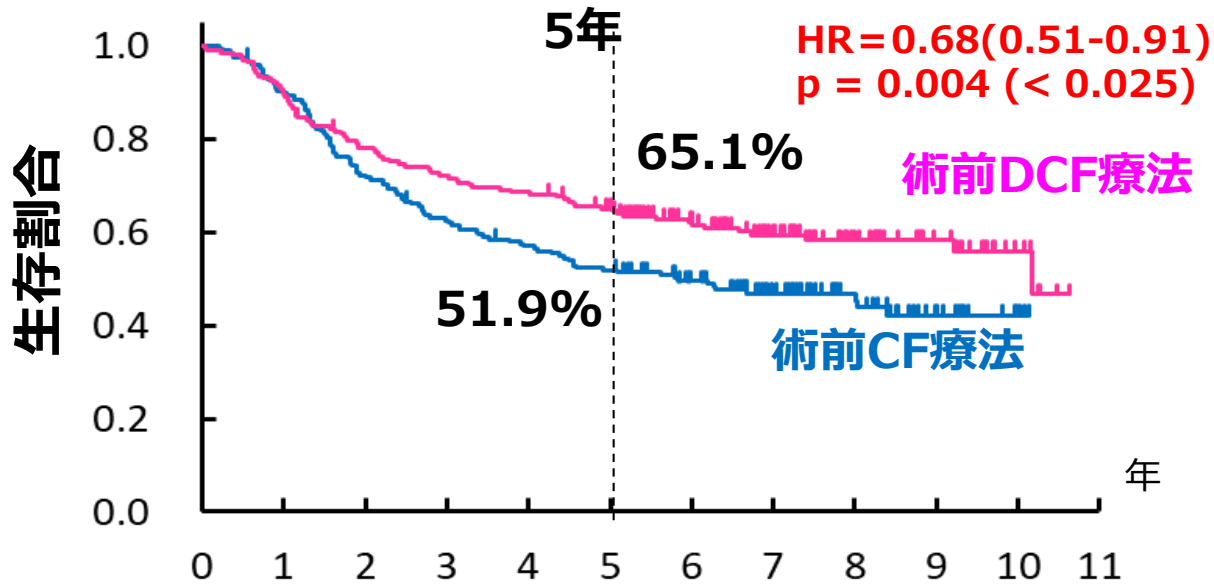
術前DCF 群: DTX+5-FU+CDDP

術前CF+RT 群: 5-FU+CDDP+放射線

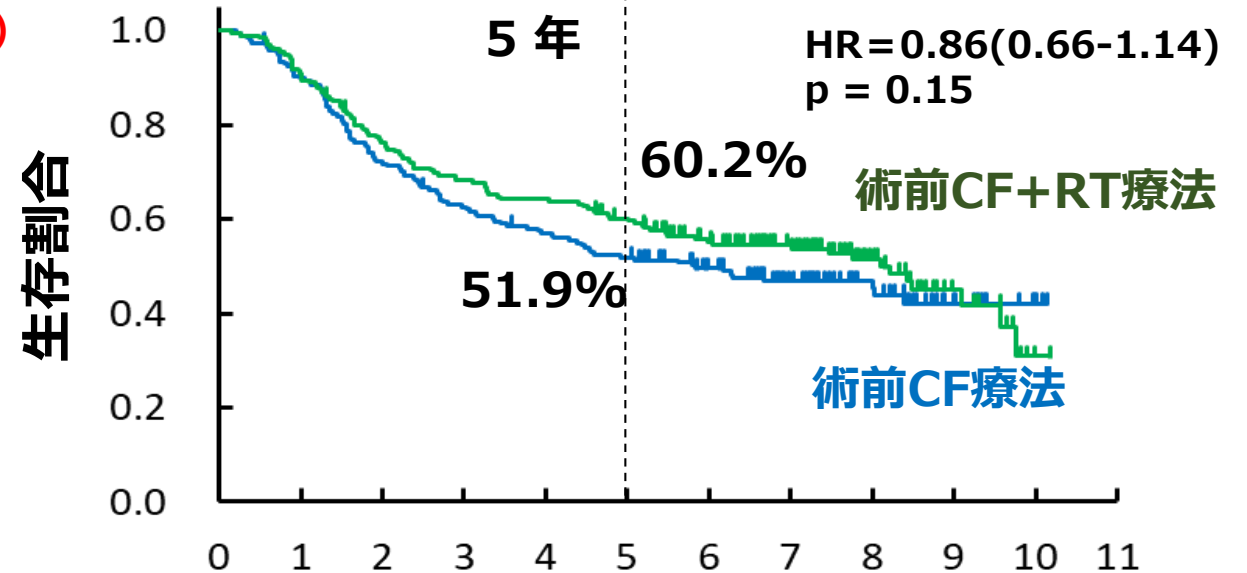
3領域リンパ節
郭清を伴う
食道切除術

DTX: ドセタキセル CDDP: シスプラチン

全生存期間



全生存期間



- 5年観察期間後の解析でも同様に、生存期間の延長効果を示した

術前後化学療法 vs. 化学放射線療法

ESOPEC 試験～食道腺癌



食道腺癌、食道胃接合部腺癌
cT1N1M0 or cT2-4aN0-1M0

主要評価項目：全生存期間
副次的評価項目：無増悪生存期間、毒性など

N=438
ランダム化

化学療(FLOT)

手術

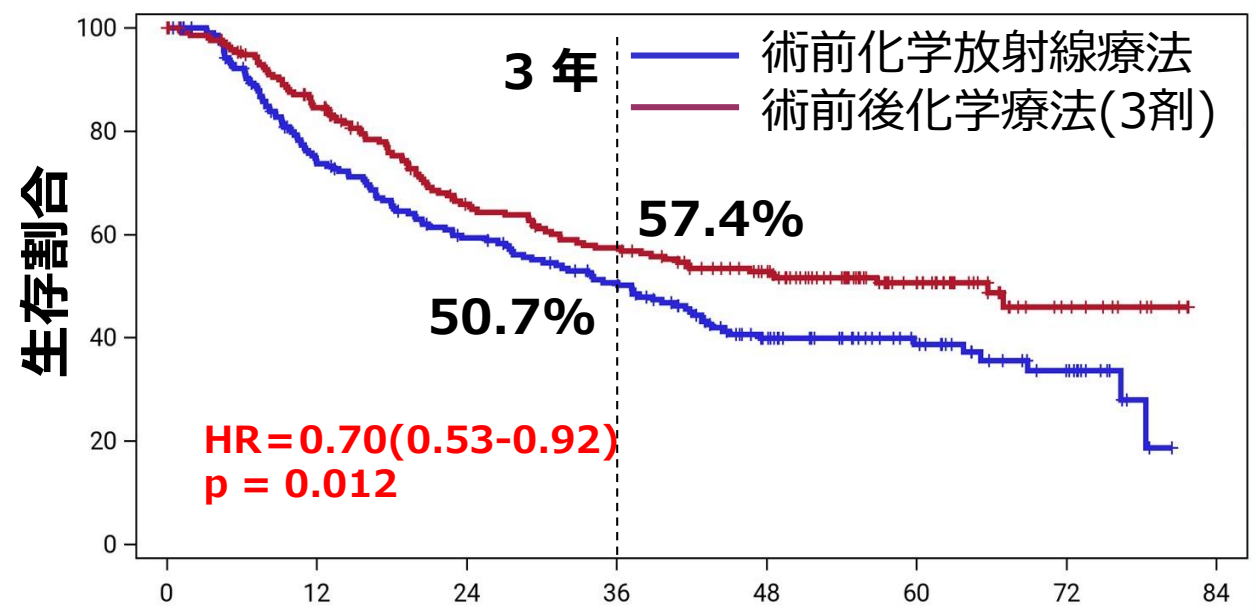
化学療法(FLOT)

化学放射線療法 (CROSS)

手術

全生存期間

	FLOT(n=221)	CROSS(n=217)
術前治療完遂割合	87.3%	67.7%
手術割合	86.0%	82.9%
R0割合*	94.2%	95.0%
pCR割合*	16.8%	10.0%
30日死亡*	1.0%	1.7%
90日死亡*	3.2%	5.6%



*分母が手術症例(FLOT191、CROSS180)

食道腺癌でも、同様に3剤併用化学療法が、術前化学放射線療法を上回る

局所進行食道がん

～術前療法＋免疫チェックポイント阻害剤(ICI)

ESCORT-NEO試験(中国)



病理学的完全奏効割合

化学療法+ICI	28.0%
化学療法+ICI	15.4%
化学療法	4.7%

JCOG1804E試験(医師主導治験)(日本)



病理学的完全奏効割合

2剤化学療法+ICI	15.4%
3剤化学療法+ICI	33.3%
3剤化学療法+ICI	41.7%

- 術前治療に免疫チェックポイント阻害剤を併用する治療が有望な結果が出ているが、第III相試験による検証が必要である

まとめ

・ JCOG1109の結果

- ・ 術前DCF療法の、従来のCF療法に比してよい治療成績を示した
- ・ 術前DCF療法において、食欲不振や好中球減少が増加したが制御可能であった
- ・ 術前CF+RT療法において、術後の他病死がより多く認められた
- ・ 術前DCF療法は局所再発がより多く、それらは(化学)放射線療法にて適切に治療可能であった
- ・ **術前DCF療法が切除可能進行食道がんの新しい標準治療である**

- ・ 中国、欧州からも同様の報告があり、
3剤併用術前化学療法が世界的にも標準治療となりうる



謝辞



臨床試験に参加していただいた患者さんそのご家族、支援していただいたJCOGデータセンター、JCOG1109に参加した研究者、研究費を支援していただいた**AMED**に深く謝辞を申し上げます。

岩手医科大学
東北大学病院
福島県立医科大学附属病院
栃木県立がんセンター
群馬大学医学部附属病院
埼玉県立がんセンター
埼玉医科大学国際医療センター
国立がん研究センター東病院
千葉県がんセンター
千葉大学医学部

東京医科大学病院
慶應義塾大学病院
昭和大学病院
東京医科歯科大学
がん研究会有明病院
虎の門病院
順天堂大学医学部附属順天堂医院
東海大学医学部
神奈川県立がんセンター
北里大学医学部
新潟県立がんセンター新潟病院
新潟大学医歯学総合病院
岐阜大学医学部
静岡県立総合病院
浜松医科大学
静岡県立静岡がんセンター
愛知県がんセンター

馬場誠朗
高橋 雅信
河野 浩二
松下 尚之
佐伯 浩司
原 浩樹
佐藤 弘
小島 隆嗣
三梨 桂子
松原 久裕

永川 裕一
北川 雄光
大塚 耕司
藤原 尚志
渡邊 雅之
上野 正紀
峯 真司
小柳 和夫
尾形 高士
比企 直樹
番場 竹生
市川 寛
田中 善宏
渡邊 昌也
竹内 裕也
坪佐 恭宏
安部 哲也
神田 光郎

名古屋大学医学部
京都大学医学部附属病院
大阪大学医学部
大阪公立大学医学部附属病院
大阪赤十字病院
大阪国際がんセンター
国立病院機構大阪医療センター
大阪急性期・総合医療センター
大阪市立総合医療センター
大阪医科薬科大学
関西医科大学附属病院
神戸大学医学部
関西労災病院
兵庫県立がんセンター
姫路赤十字病院
岡山大学病院
川崎医科大学附属病院
広島大学病院
広島市立北部医療センター安佐市民病院
山口大学医学部附属病院
国立病院機構四国がんセンター
高知医療センター
国立病院機構九州がんセンター
九州大学病院
佐賀大学医学部
熊本大学病院
大分大学医学部附属病院
鹿児島大学病院

神田 光郎
角田 茂
土岐 祐一郎
李 栄柱
金谷 誠一郎
宮田 博志
平尾 素宏
藤谷 和正
久保 尚士
李 相雄
山崎 誠
後藤 裕信
杉村 啓二郎
津田 政広
信久 徹治
藤原 俊義
藤原 由規
浜井 洋一
檜原 淳
永野 浩昭
梶原 猛史
佐藤 琢爾
木村 和恵
馬場 英司
能城 浩和
馬場 祥史
猪股 雅史
佐々木 健