

### 3. JCOG0603 の解釈と今後の展開 ——腫瘍内科的観点から\*

大場 大 三瀬祥弘 齋浦明夫\*\*

[外科 83 巻 6 号 : 669 ~ 674, 2021]

**要旨** JCOG0603 試験の結果を客観的に評価すると、主要評価項目である無病生存期間 (DFS) において術後補助化学療法 (mFOLFOX6) 群が手術単独群に優れたポジティブ試験であった。副次評価項目である全生存期間 (OS) については、イベント数の観点からまだ評価できる時期ではなく、今後の長期追跡によって同程度のものになってくることが予想される。安全性を毀損していた 1 回目の第 II 相試験の集団を解析対象に組み入れたことで、研究グループによる解釈に歪みを認めるが、補助化学療法を推奨するプラクティスをかえる必要はない。

#### はじめに

大腸癌肝転移の補助化学療法の有用性について、国内の既存の治療ガイドラインに照らし合わせて論じる際、いつも困惑させられるのは、stage III 対象では oxaliplatin を上乗せした化学療法の有用性を示す成熟したエビデンスがあるにもかかわらず、いわんや stage IV の肝転移をや、という点にある。

「肝転移切除後の補助化学療法として oxaliplatin ベースの治療は有用か」という issue に明確な答えを与えるものと期待されていた JCOG0603 試験の結果が 2020 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で公表された。しかしながら、その結果が主要評価項目を達成したポジティブ試験であったにもかかわらず、研究グループによる発表内容は不可解なものであった。そのため、結果の

解釈について国内外で大きな議論が巻き起こることとなっている。本稿では、この試験結果を客観的に振り返りながら、腫瘍内科的観点から批判的吟味 (クリティーク) を行ってみる。

#### I. 試験デザインと第 II 相試験部分の質について

本試験はランダム化第 II/III 相というデザインが採用されている。大腸癌肝転移を対象とした比較試験を行う際、登録・集積は非常に手間がかかり時間も要するため、第 II 相試験部分の登録集団も無駄にしないようにと考えられたのであろう。要するに、第 II 相試験部分も第 III 相試験の解析対象集団に含めるという試験である。

第 III 相試験の主要評価項目は無病生存期間 Disease-free survival (DFS)、副次評価項目は全生存期間 Overall survival (OS)、有害事象、

**キーワード** : 大腸癌肝転移, 補助化学療法, ランダム化比較試験, JCOG0603

\*Should we change the current practice of adjuvant chemotherapy for resected colorectal liver metastases? : result of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 0603 study

\*\*M. Oba (非常勤講師), Y. Mise (准教授), A. Saiura (教授) : 順天堂大学肝胆腸外科.

再発形式となっている。一方で、第Ⅱ相試験部分の主要評価項目は術後補助化学療法 mFOLFOX6 の9コース完遂割合であった。JCOG0603 試験では、第Ⅲ相試験に入る前に第Ⅱ相試験が2回行われている。1回目の第Ⅱ相試験の39例では試験治療である mFOLFOX6 によって、重篤な好中球減少の発現が目立ち [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade3: 32.4%, Grade4: 16.2%], 9コース完遂割合はわずか36%という結果であった(図1)。完遂割合の閾値が50%、期待値が70%に設定されていた試験であり、プロトコル中止例も多くみられたことから、1回目の第Ⅱ相試験部分は明らかにネガティブであり、本来、この時点で本試験は中止になりえたともいえる。第Ⅱ相試験は、なによりも試験治療の安全性担保を検討するのが目的であり、それが叶わなかった1回目の第Ⅱ相試験の集団を第Ⅲ相試験の解析に組み入れてしまったことは大きな問題である。その後、プロトコル改訂が行われ、休薬・減量規準について見直しがなされた後、2回目の第Ⅱ相試験が41例を対象に実施された。9コース完遂割合は61%まで改善し、それをふまえて第Ⅲ相試験部分に入ることとなる。

第Ⅲ相試験のみとして登録された mFOLFOX6 群71例については、9コース完遂割合は65%で、第Ⅱ相試験部分と合わせた mFOLFOX6 群151例のうち試験治療を完遂できた例は91例(60%)、12コースの完遂割合は67例(44%)と、現在の実臨床レベルを鑑みても、術後補助化学療法としての dose intensity はきわめて低いといえる。安全性については、CTCAE Grade3以上の重篤な好中球減少を70例(50%)に認め、安全性において忍容性の高い試験治療とはいいがたい結果であった。

第Ⅲ相試験部分は、主要評価項目である DFS について mFOLFOX6 の優越性を検証するデザインとなった。mFOLFOX6 群では、5年 DFS 割合に10~12%の上乗せ効果が出ると期待され、片側検定  $\alpha = 5\%$ 、検出力をほぼ80%以上に保つことをめざしたサンプル設定300例となっている。

試験開始が2007年ということで、当時は oxaliplatin 併用療法の使用経験に乏しく、現在のよ

うな支持療法の進歩もなかった時代において、第Ⅱ相試験として開始された当初は mFOLFOX6 療法を安全に使いこなすことがむずかしい試験であったことが想像できる。そうであれば、まずは単アームの第Ⅱ相試験として実施したうえで、安全に行えるプロトコル治療として確立しておくべきではなかったのか。半ば練習帳のような第Ⅱ相試験部分を第Ⅲ相試験の解析対象に含めることで、後述するように科学的真理に多少なりとも歪みが生じてくるリスクを認識しておく必要がある。

## Ⅱ. 「無効中止」「有効中止」のどちらか：中間解析解釈について

手術単独群149例、mFOLFOX6群151例に割付けられた本試験は、2007年3月より患者登録が開始され、2019年1月に登録が完了した。2019年12月に開催された効果・安全評価委員会において中間解析の結果が審議され、試験研究者らに「試験の早期中止による結果の公表」が勧告された試験である。

主要評価項目である DFS について、イベント数は手術単独群88例、mFOLFOX6群73例、DFS中央値は手術単独群1.5年に対し、mFOLFOX6群5.1年、5年DFS割合は手術単独群37.3%、mFOLFOX6群50.1%、ハザード比(HR)=0.63 [96.7%信頼区間(CI)0.45-0.89]であった。層別 log-rank 検定は片側  $p = 0.002$  となり、統計的事項に規定されていた基準0.0163を下回っていたため、mFOLFOX6群の優越性が示された(図2)<sup>1)</sup>。

しかしながら、研究グループによる発表では、OSに対する“impair”が強く強調され、「Adjuvant FOLFOX is not beneficial to patients after hepatectomy for liver metastasis from colorectal cancer」と結論づけられた。あたかも「無効中止」とされたネガティブ試験であるかのような扱いであった。

アップデート解析の DFS について、イベント数は手術単独群で88例、mFOLFOX6群で77例、DFS中央値は手術単独群1.7年に対し、mFOLFOX6群4.3年、5年無病生存割合は手術単独群38.7%、mFOLFOX6群49.8%、HR=0.67 (95%CI 0.50-0.92) と、mFOLFOX6群が優っていることにはかわりはなく、9%の再発抑制効果

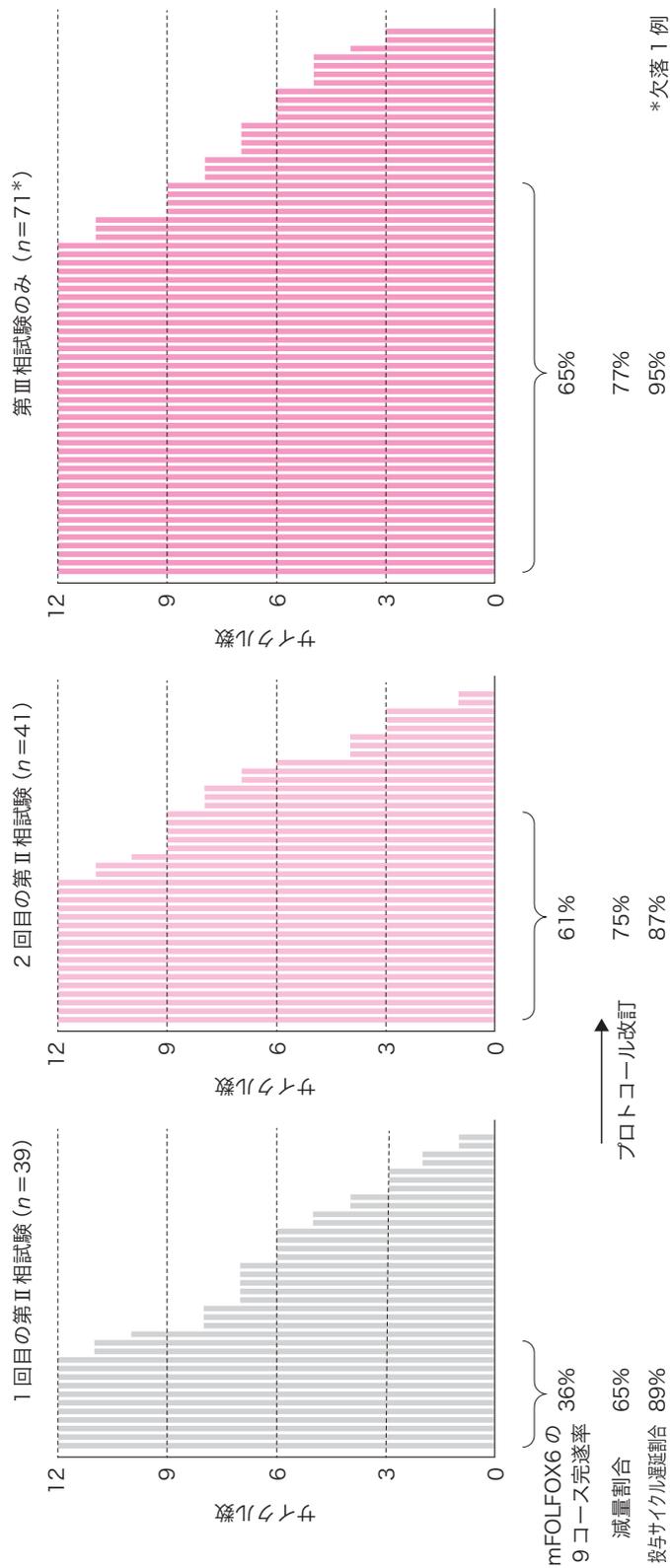
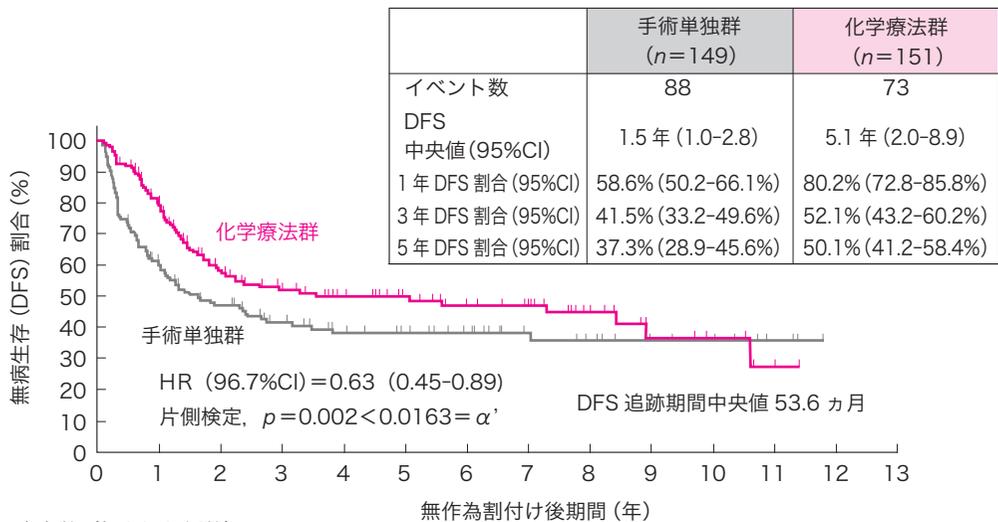


図1. 化学療法 (mFOLFOX6) の投与状況



at risk 患者数 (打ち切り例数)

手術単独群 149(0) 81(7) 59(6) 44(9) 36(5) 30(5) 25(5) 18(7) 15(2) 10(5) 8(2) 3(5) 0(3) 0(0)

化学療法群 151(0) 112(10) 71(12) 56(8) 47(7) 38(9) 31(5) 27(4) 17(9) 9(6) 7(2) 2(4) 0(2) 0(0)

図 2. 主要評価項目の無病生存期間 (DFS) [intention to treat (ITT) 解析] (文献 1 より引用)

がみられている。先行して公表された UFT/LV 試験<sup>2)</sup>の結果をみると、tegafur/uracil+calcium folinate 療法は、再発抑制効果というよりイベントを先延ばしにする static な効果のようにみえたが、oxaliplatin の上乘せ効果はそれとは異なる可能性が示唆される。

試験中止の勧告について、試験治療による OS の結果を研究グループの総意が問題視して「無効中止」とみなしているならば、それは主観的で誤った解釈であると批判しなくてはいけない。なぜならば、副次評価項目である OS の解釈については、試験を中止にした時点において、たまたま OS の生存曲線が視覚的に上下逆転しているように見えるだけだからである。公表してしまった OS の生存曲線を見ると、HR=1.25 (95%CI 0.78-2.00) と 1 をまたいで信頼区間のばらつきが大きく、さらに 5 年時以内の打ち切り数の多さが非常に目立っている。イベント数は、手術単独群 32 例 (21.5%)、mFOLFOX6 群 38 例 (25.2%) と非常に少なく、OS の群間比較を論じるのは時期尚早といえる (図 3)。このような、いわゆる immature な OS 生存曲線には、慎重な解釈が必要であることは明白である。現状、仮に OS の結果について組上に載せるのであれば、手探りで先行していた 1 回目の第 II 相試験が足枷となっている可能性が高い。試験治療として明らかに異なる 1 回目の第 II 相試験の集団を除外した 2 回

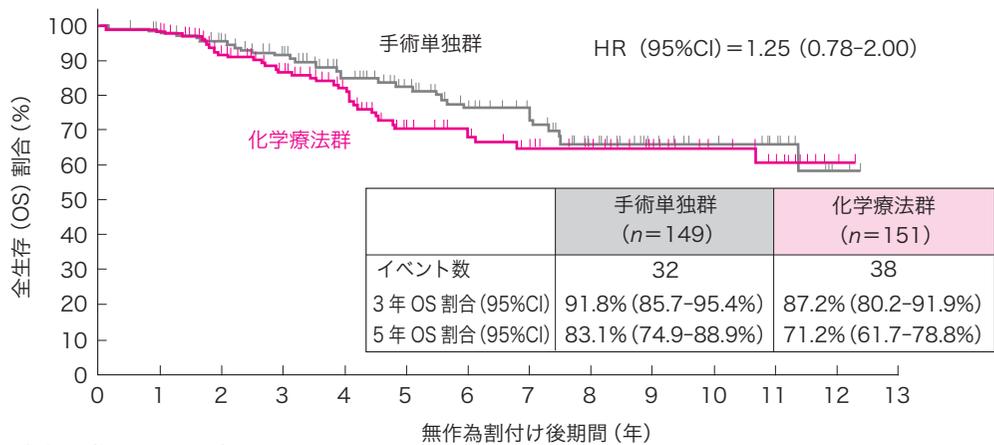
目の第 II 相試験+第 III 相試験に限った集団の生存解析が真理により近いと思われる (図 4)。

以上より、本試験は安全性に問題があるものの、主要評価項目である DFS において、手術単独群に比し mFOLFOX6 群の優越性が検証されたポジティブ試験である。一方で、公表を急いだ OS の見かけ上の差異については、現状では何もいえないため、さらなる長期追跡によってイベント数がある程度揃った mature な時点で再評価をすべきと考える。

### Ⅲ. 再発後生存期間 (PRS) のトリック

再発後生存期間 Post-relapse survival (PRS) について、再発イベント対象のみに注目した予後を群間比較しているが、これは本試験のプロトコルで定められた評価項目ではない。また、OS=DFS+PRS と解釈した場合、OS が immature であるならば、PRS もまた同様に immature であるといえる。再発イベントを知ってから、条件をかえて後付けで解析をするやり方は、前向き試験においてふさわしくない。

ところが、研究グループは「Adjuvant mFOLFOX6 reduced post-relapse survival」との結論を示した。肝切除後に mFOLFOX6 を投与すると、再発してからの OS に不利益を被るから避けたほうがよいと示しているのかのようなメッセージ

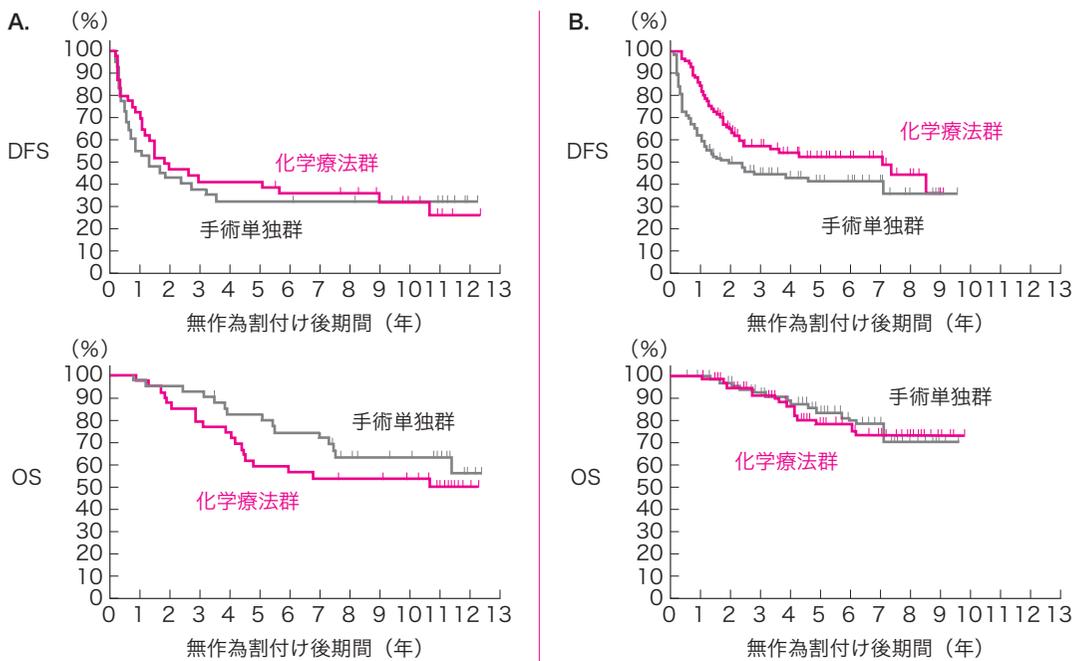


at risk 患者数 (打ち切り例数)

手術単独群 149(0)144(3)124(16)108(11)86(15)71(13)59(7) 50(9) 33(11)23(10)19(4) 13(6) 3(9) 0(3)

化学療法群 151(0)148(1)121(18)102(13)84(13)61(12)55(5) 45(7) 35(10)24(11)18(6) 12(5) 2(10) 0(2)

図3. 副次評価項目の全生存期間 (OS) [ITT 解析, updated analysis] (文献1より引用)



1回目の第II相試験集団 (n=39)

2回目の第II相試験+第III相試験のみの集団 (n=112)

mFOLFOX6 の9コース完遂割合	36.0%	63.4%
好中球減少症 Grade3 以上	48.6%	50.0%
好中球減少症 Grade4	16.2%	10.6%

図4. サブグループ解析 (A. 1回目の第II相試験集団解析, B. 2回目の第II相試験+第III相試験のみの集団解析)

である。これはリスクのみを注視した確証バイアスだといえる。本試験全体を漏れなく評価するならば、mFOLFOX6を投与することで再発を免れている集団のOSについても等しく扱うべきである。

一方で、mFOLFOX6群のPRSが不良なのは当然ともいえる。同じ再発イベントといえども、化学療法naïve再発例と化学療法修飾後の再発例は生物学的に明らかに異なるからであり、ほかの癌腫にも相当する話である。

#### IV. その他の諸問題について

試験参加登録のタイミングが術後であるため、肝切除自体はプロトコル治療に相当しないが、術後補助化学療法の比較試験では、手術の質の担保が大前提であるにもかかわらず、肝切除についての評価がASCOでの発表では示されていない。肝切除の考え方についても時代的変遷があり、たとえば第Ⅱ相試験部分として行われていた古い時期の肝切除について、dose intensityや、長期予後に影響を与える大量肝切除例の割合がどれほどであったのかは気になるところである<sup>3,4)</sup>。

もう一つの大きな懸念点は倫理的事項である。足掛け12年にわたる試験期間において、対照群を手術単独で貫いたことには研究グループの意地がみとれる。しかしながらこの期間は、化学療法の進歩はわずもがな、肝転移に対するエビデンスの蓄積がすすみ、治療戦略についてグローバルな視点から一定のコンセンサス<sup>5)</sup>が得られるようになった時期でもある。

本試験参加患者にとって、対照群、試験治療群のどちらに割付けられても不利益を被らないことが大前提であるとするならば、特にリンパ節転移を有する同時性症例に対して、あるいは2014年のASCOでUFT/LV試験のポジティブ結果が公表された以降に手術単独群へ割付けられた症例に対して、利益・不利益についてどの程度の情報提供がなされたうえでインフォームド・コンセントが成立していたのだろうか。

#### V. 今後の展開

本試験によって、補助化学療法を推奨する現状のプラクティスを変更する必要はないと考える。今後は再発リスクに応じて、mFOLFOX6の投与

サイクルは12サイクルではなく6サイクルでよい、oxaliplatinの上乗せまでは必要ない、補助化学療法自体を避けてもよいといったように、個別にde-escalationしていく戦略が求められるだろう。そのためにも、circulating tumor DNA (ctDNA)に代表されるリキッドバイオプシーを用いた再発予測バイオマーカーの確立に期待したい<sup>6)</sup>。

#### おわりに

JCOG0603試験は、切除可能な大腸癌肝転移を対象としたランダム化比較試験のむずかしさをあらためて教えてくれた。理由は、その対象が、大腸外科医、肝臓外科医、腫瘍内科医の等しい相互連携と治療の質の担保があってこそ治療マネジメントが成り立つ疾患だからである。ベクトルを同一とした連携に歪みが生じると、結果の解釈の歪みにもつながることを思い知らされた試験でもあった。今後、真のmultidisciplinary team (MDT) マネジメントを実践した質の高い新たなエビデンスの創出が望まれる。

#### 文 献

- 1) Kanemitsu Y et al. A randomized phase II/III trial comparing hepatectomy followed by mFOLFOX6 with hepatectomy alone for liver metastasis from colorectal cancer : JCOG0603 study. J Clin Oncol. 2020 ; **38** : Suppl (Abstr) 4005.
- 2) Hasegawa K et al. Adjuvant oral uracil-tegafur with leucovorin for colorectal cancer liver metastases : a randomized controlled trial. PLoS One. 2016 ; **11** : e0162400.
- 3) Mise Y et al. Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improves salvageability and survival. Ann Surg. 2016 ; **263** : 146-52.
- 4) Oba M et al. Survival benefit of repeat resection of successive recurrences after the initial hepatic resection for colorectal liver metastases. Surgery. 2016 ; **159** : 632-40.
- 5) Adam R et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer : a multidisciplinary international consensus. Cancer Treat Rev. 2015 ; **41** : 729-41.
- 6) Corcoran RB et al. Application of cell-free DNA analysis to cancer treatment. N Engl J Med. 2018 ; **379** : 1754-65.