

第99回大腸癌研究会ステージII大腸癌のハイリスク因子に関する研究 議事録

2023年7月6日(木) 11:00-12:00

尼崎総合文化センター2F (あましんアルカイックホール・オクト)

<出席者(敬称略)>

上野秀樹(防衛医科大学)、塩見明生(静岡がんセンター)、廣川高久(刈谷豊田総合病院)、濱田聖暁(宮崎大学)、安達智洋(安佐市民病院)、近藤賢史(安佐市民病院)、幡野哲(埼玉医科大学総合医療センター)、高雄美里(都立駒込病院)、中野大輔(都立駒込病院)、福長洋介(がん研有明病院)、岩本博光(和歌山県立医科大学)、松田武(神戸大学)、山口形成(がん研有明病院)、佐々木和人(東京大学)、吉満政義(広島市民病院)、肥田侯矢(京都大学)、坂本一博(順天堂大学)、杉本起一(順天堂大学)、相原一紀(防衛医科大学)、藤井能嗣(埼玉医科大学国際医療センター)、芥田壮平(埼玉医科大学国際医療センター)、笠井俊輔(静岡がんセンター)、諏訪雄亮(横浜市立大学市民総合医療センター)、山城直嗣(浦添総合病院)、水内祐介(九州大学 臨床腫瘍外科)、梶原由規(防衛医科大学)、中守咲子(都立駒込病院)、豊島明(日赤医療センター)、前田清(大阪公立大学)、植村守(大阪大学)、夏目壮一郎(都立駒込病院)、三宅亨(滋賀医科大学)、小澤平太(栃木県立がんセンター)、平林かおる(栃木県立がんセンター)、西村潤一(大阪国際がんセンター)、木村慶(兵庫医科大学)、大石琢磨(静岡がんセンター)、佐藤雄(東邦大学医療センター佐倉病院)、川口清貴(京都大学)、石塚直樹(京都大学)、十朱美幸(順天堂大学)、佐藤美信(六輪病院) 松井美子(がん研有明病院 企画戦略部)、河内洋(がん研有明病院)、秋吉高志(研究代表者:がん研有明病院)、櫻井翼(研究事務局:がん研有明病院)

<議事>

(1) 今回の研究立案の背景

▶ ステージIIのハイリスク因子について

・ASCO:

推奨:T4

考慮:郭清 LN<12、脈管侵襲、リンパ管侵襲、傍神経浸潤、低分化線癌、穿孔、腸閉塞、BD3

・ESMO:

major:T4、郭清 LN<12

minor:high grade、脈管侵襲、リンパ管侵襲、傍神経浸潤、腸閉塞、術前CEA高値

・JSCCR:

ASCO、ESMOで挙げられている因子に基づき弱く推奨

↓

しかし、欧米と日本では手術方法、病理検索方法、郭清LN個数、Stage分布が違う。

本邦で欧米と同じ因子をそのまま適応できるのか?

ハイリスクと考えられている患者が実際にはハイリスクではない可能性がある。

➤ SACURA 試験

- ・郭清 LN<12、脈管侵襲、リンパ管侵襲、低分化癌は有意な再発予測因子としては抽出されず
- ・SACURA 試験では以下の 4 因子の有用性が報告されるも診断は中央判定でありリアルワールドを反映していない可能性がある

- ① Desmoplastic reaction
- ② Budding
- ③ 対物 40 倍を指標とした最低分化度
- ④ 低分化胞巣 PDC

この 4 因子は病理診断でみていない施設もたくさんある



HE で評価できるこれらの因子を含めた欠損の少ない前向きデータセットで本邦のステージ II ハイリスク群を抽出することは意義がある。

(※上野先生にお願いしアトラス的な資料が完成間近)

➤ サンプルサイズ

- ・京都大学・石塚先生にご協力いただき設定
 - ・Ueno らによる J Clin Oncol (2019)の論文を参考にして指数分布を前提として推定すると、、、
 - BD1+BD2 vs BD3 の HR: 1.50、BD1+BD2 の 5 年 RFS: 88.9%
 - 登録 3 年、追跡 3 年、ハザード比 1.50、 α 両側 5%、検出力 80%(90%)
- 期待イベント数 199(266)、サンプルサイズ 1757(2604)



5 年 RFS 率やハザード比の多少の増減に備えて、目標症例数を 2000(3000)例とする
BD の検出力 90%は確保したい→3000 例必要

<京都大学・肥田先生より>

- ・前向き 3000 例は難しい (労力的にも大変) のではないか?
- ・Positive な因子を拾うのは可能かもしれないが、例えば Ly や V の有意差がないからといって完全に不要と結論するのは難しいのではないか?
 - データクリーニングに関してはがん研のデータマネージャーに手伝ってもらおう予定

・レトロで行う場合でも、病理の先生の負担は大きく、外科の先生もデータを多数例入力するのは大変。むしろ前向きにその都度プレパラートを観察、あるいはデータ入力をしていった方が結局負担も少ないのではないか。またレトロで観察しても、結局ガイドラインを変えるほどのエビデンスになるかどうか疑問。多少時間を要しても、前向き観察研究の方が今回の CQ に答えを出せる可能性が高いのではないか。

・病理だけではなく他に重要な因子 (血液の炎症性マーカーなど) がないかも検討する。たしかに一般的なハイリスク因子が今回の研究で「不要」とは言えないかもしれないが、統計的な解析により少なくともステージ II ハイリスク因子としてどの因子 (あるいは組み合わせ) がより有用かを示すことは

できるのではないか。

➤ 同意取得問題とオプトアウト

・DR、BD、PDC、最低分化度は「新たに取得する情報」に該当するのか

- 臨床用として作成するレポートに含まれるものであれば「新たに取得する」には該当しなくなる可能性あり。ただし、この研究のために特別に観察して報告する場合には「新たに取得する試料・情報」に該当するのかという議論が出てくる。この研究のために見直す、あるいは当初より全て満たすように観察するのであれば「新たに取得する試料・情報」の「新たに取得する情報」に該当するのではという議論が出てくる。）
- これらは施設間でもばらつきが生じる可能性あり。
- 今回取得する情報は要配慮個人情報に該当するため、文書 IC、口頭 IC+記録、適切な同意のいずれかで同意を取る必要がある。しかし、口頭 IC+記録といっても、口頭で指針に記載されている項目をすべて説明するのは極めて困難。

もし今回取得する情報が「新たに取得する情報」に該当しないと強弁したとしても、オプトアウトとするためには、包括同意を得ていることが条件となる。しかし包括同意の取り扱いは施設によって異なり、必ずしも包括同意が得られていない症例も存在する可能性がある。

- 論文化する際にオプトアウトだと問題にされる可能性もあり、そのような些末な点で今回の研究の価値を下げたくない

<京都大学・肥田先生より>

- ・紙の同意書にサインしてもらうのが一番良いのではないか。(包括同意が抜けることもありえるのでそちらの方が無難なのではないか)



他に意見はなく、この方針で同意いただいた。

➤ 病理アトラス

-Budding の病理アトラスを供覧

-今後は各施設病理担当の先生に連絡し病理アトラスをもとに説明を行う会を企画していく

<がん研・河内先生より>

-規約に入っていない因子もあるため、より詳しく理解をしてもらうためにアトラスを作成した。

-病理医間の中での再現性も重要になってくる

→各施設で判定困難なものをピックアップして定期的に共有していくなど

-論文にもオーサーシップとして病理医の先生方を入れる方針

➤ 倫理審査について

-遅くとも年内に倫理審査を通す予定。施設によっては個別しか認めない施設もある。



まずは大腸癌研究会の倫理審査で一括審査を行う

➤ 付随研究について

・ ctDNA について

-30/315(9.5%)再発した 30 例中 13 例(43%)が ctDNA 陽性であり positivity が低い

-1 症例あたりアカデミック価格でも 20-30 万円以上費用がかかるので予算的にも今回は厳しい（各施設で検討するのは良いかも）

・ その他の臨床データ（例えば術後炎症性マーカーなど）に関して

-解析したい施設があればがん研・秋吉まで連絡を。

➤ 新規 4 因子の解析及び情報開示について

①病理レポートに最初から記載していくやり方、②個別にお知らせするやり方、の 2 通り

→同意が pStage II と判明してからしか取れないとなると初回レポートに同時記載のケースは研究に使用されないケースがあるため、同意が取られた対象症例を定期的に(頻度は各施設の症例数に依る)まとめて病理の先生に依頼するスタイルが無難か（病理の先生が納得して協力的であれば初回レポートに記載もありではある）

➤ 会場からの意見・質問

<広島市民病院・吉満先生より>

-JCOG1915 に年に一回しか CT を取らない群が存在するが、この研究に対して影響はないか？

→ 本研究は観察研究のため、フォローの詳細が規定されているわけではなく、両方に登録しても問題ない。

-RAS/BRAF/MSI は必ず取らないといけないか？

→もし可能であればなるべくお願いしたい。なくても登録は可能。

<静岡がんセンター・塩見先生より>

-年齢制限はないのか？（小児の同意の問題があるため、20 歳以上でも良いのではないか）

→20 歳以上と追記する

<安佐市民病院・安達先生より>

-フォローアップの CT などの期間の規程（半年おきなど）はないのか？

→規定はない。論文には大腸癌治療ガイドラインに準じて、と記載すれば良いのではないか。

➤ 今後について

-年内までに倫理委員会を通して早い施設ではキックオフを目標にしたいところ