

大腸癌研究会プロジェクト研究

ステージII大腸癌のハイリスク因子
に関する研究

第100回大腸癌研究会学術集会
11:00-12:00 第1-A会場

令和6年1月25日

背景

ステージIIのハイリスク因子

ASCO

推奨: T4

考慮: 郭清リンパ節個数<12、静脈侵襲、リンパ管侵襲、傍神経浸潤、低分化腺癌または未分化癌、穿孔例、腸閉塞、BD3

ESMO

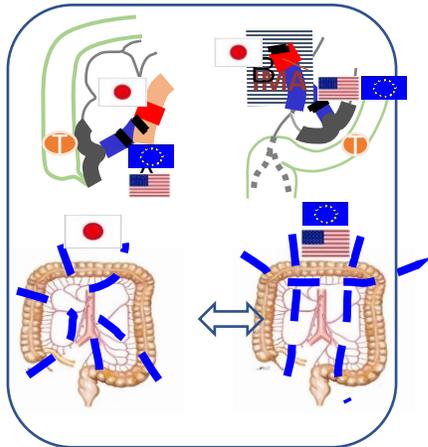
major: T4, 郭清リンパ節個数<12

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

JSCCR

ASCO、ESMOガイドラインで挙げられている因子に基づき、**弱く推奨**

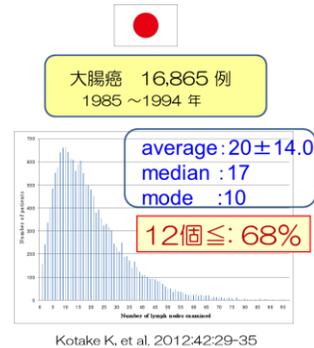
欧米と日本の違い



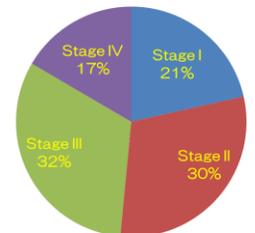
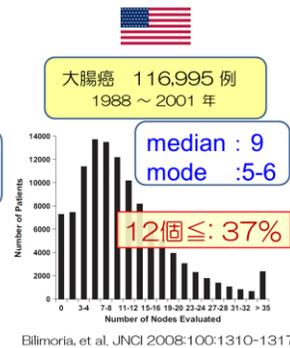
手術法の違い



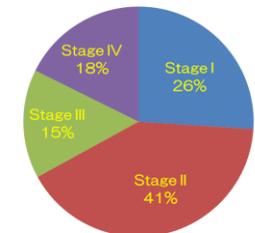
病理検索法の違い



検索リンパ節個数の違い



Japanese Society of Cancer of the Colon and Rectum
n=23862: 1995 - 1998



SEER Public Use File
n=28491: 1998 - 2000

ステージ分布の違い

本邦で欧米と同じ因子をそのまま適用できるのか？

郭清リンパ節個数<12
静脈侵襲
リンパ管侵襲
低分化腺癌または未分化癌

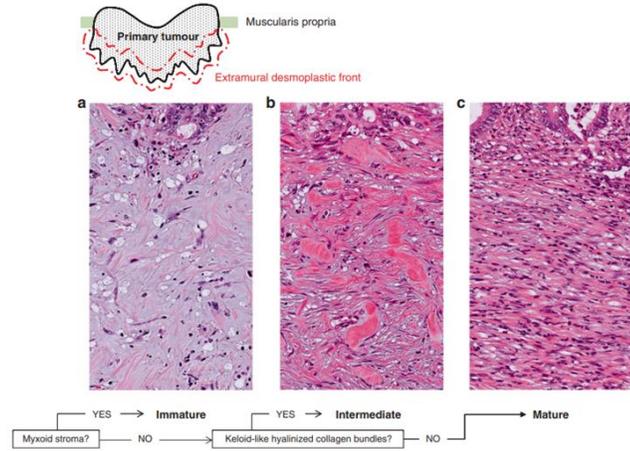
SACURA試験では有意な再発
予測因子として抽出されず

傍神経浸潤
穿孔例
腸閉塞
MSI status

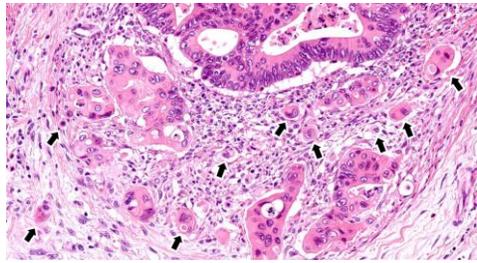
Retrospectiveには
正確なデータ収集困難

術後ctDNA
強力な再発予測因子
問題点：コスト
Signatera \$3,500
(Medicare)
腹腔鏡下結腸切除(43万
円)と同等かそれ以上

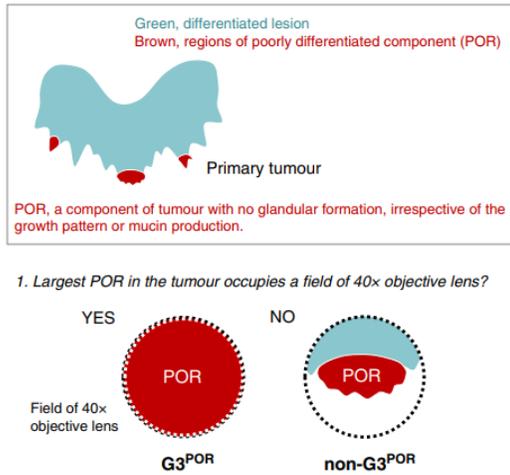
Desmoplastic reaction



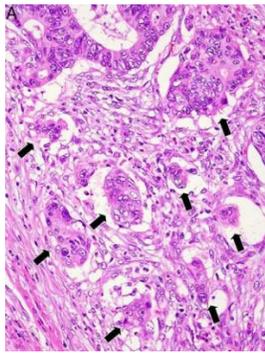
Budding



対物40倍を指標 とした最低分化度



低分化胞巣(PDC)



SACURA試験で有用性報告されるも、診断は中央判定

上野先生にお願いし
アトラス的な資料を準備中

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

本日の議事

1. 病理診断に関する説明会施行のご報告
2. 今後の登録開始の流れ

大腸癌研究会プロジェクト研究
「ステージII大腸癌のハイリスク因子に関する研究」

病理診断に関する説明会

- 秋吉高志 がん研究会有明病院 大腸外科 (プロジェクト委員長)
- 河内 洋 がん研究会有明病院 病理部 (病理責任者)
- 上野秀樹 防衛医科大学校 外科学講座 教授



大腸癌研究会

Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum

本研究に用いられる、病理診断に関連する項目(研究計画書より)

・病理学的所見:

主占居部位

腫瘍最大径

組織型(最も優勢な組織型のみでなく、異なる組織型も全て含む)

深達度

浸潤臓器(pT4bの症例)

リンパ節郭清個数

リンパ管侵襲(Ly)、静脈侵襲(V)、神経侵襲(Pn)、

PM(mm)、DM(mm)、RM(mm)、Grade(術前治療施行症例のみ)

簇出(BD)、低分化胞巣(PDC)、線維性癌間質(DR)、対物40倍視野を指標とした最低分化度

・その他:

RAS/BRAF遺伝子変異、

ミスマッチ修復蛋白(MLH1、MSH2、MSH6、PMS2)の免疫染色あるいはMSI検査

4因子に関するアトラス

大腸癌研究会
大腸癌研究会プロジェクト研究
pT1大腸癌のリンパ節転移の国際共同研究
Formula-One Study

大腸癌研究会
大腸癌研究会プロジェクト研究
ステージⅡ大腸癌のハイリスク因子に関する研究

大腸癌における簇出
Tumor Budding
in Colorectal Cancer

ー病理アトラスー

ver. 2023.01.17
【大腸癌研究会病理委員会提出】

作成
大腸癌研究会
pT1大腸癌のリンパ節転移の国際共同研究
Formula-One Study 研究グループ
上野秀樹、河内洋、小嶋基寛、島崎英幸、
関根茂樹、高松学、梶原由規

病理アドバイザー
味岡洋一（新潟大学医学部 臨床病理学分野）
菅井有（岩手医科大学医学部 病理診断学講座）

BD

大腸癌研究会
大腸癌研究会プロジェクト研究
ステージⅡ大腸癌のハイリスク因子に関する研究

大腸癌における低分化胞巣
(Poorly differentiated cluster: PDC)
の判定基準

ー病理アトラスー

ver. 2023.07.05
【大腸癌研究会病理委員会提出】

作成
大腸癌研究会
上野秀樹、河内洋、関根茂樹、小嶋基寛、高松学、
島崎英幸、梶原由規、石黒めぐみ、伊藤 崇、竹本 暁、
下田将之、上野万里、秋吉高志

病理アドバイザー
味岡洋一（大腸癌研究会 会長）
菅井有（大腸癌研究会 病理委員会 委員長）

PDC

大腸癌研究会
大腸癌研究会プロジェクト研究
ステージⅡ大腸癌のハイリスク因子に関する研究

対物40倍視野の低分化領域を基準とした
Poorly differentiated (G3)
最低分化度「低分化」
と判定するための評価基準

ー病理アトラスー

ver. 2023.07.05
【大腸癌研究会病理委員会提出】

作成
大腸癌研究会
上野秀樹、河内洋、関根茂樹、小嶋基寛、高松学、
島崎英幸、梶原由規、石黒めぐみ、秋吉高志

病理アドバイザー
味岡洋一（大腸癌研究会 会長）
菅井有（大腸癌研究会 病理委員会 委員長）

最低分化度

JCOG
「再発リスク因子」を有するStage II大腸癌に対する
術後補助化学療法の有用性に関するランダム化第Ⅲ比較試験
【JCOG1805】 PanDRa-BD試験

大腸癌研究会
大腸癌研究会プロジェクト研究
ステージⅡ大腸癌のハイリスク因子に関する研究

大腸癌における
Desmoplastic reaction (DR) 分類

ー病理アトラスー

ver. 2021.01.27 (JCOG1805)
2023.07.05 大腸癌研究会病理委員会提出
2023.09.05 修正 (Myxoid間質判定時の視野数を追記)

作成
作成者
上野秀樹、梶原由規、石黒めぐみ、秋吉高志、河内洋
病理アドバイザー
味岡洋一、菅井有、関根茂樹

DR

2024年1月11日(木) 18:00-19:00

2024年1月11日(木) 19:00-20:00

2024年1月14日(日) 10:00-11:00

2024年1月14日(日) 11:00-12:00

2024年1月17日(水) 19:00-20:00

2024年1月18日(木) 19:00-20:00

計6回の病理説明会を施行し、がん研を除く48施設のうち、47施設の病理の先生方に説明会にご参加いただきました(1施設はやむを得ない事情により不参加)。

大変お忙しい中、説明会にご参加いただいた先生方には改めて心より感謝申し上げます。

- ・本研究は、本邦における質の高い外科手術に基づいたステージIIの、HEで評価できるハイリスク因子の同定を目的としています。

- ・外科手術の重要性もさることながら、(本研究に限りませんが)高い専門性を擁する病理専門医による病理診断結果が、本研究における重要な根幹をなすことは明らかです。

- ・論文化・学会発表等の際は、「臨床1名・病理1名」を各ご施設のauthorshipとさせていただきます。

判断に迷った場合の対応として以下の策を考えています

- ・ 標本をご送付頂き、上野教授、河内先生(病理責任者)の意見をお伝える (郵送およびメール)
- ・ 上野教授、河内先生(病理責任者)および希望者を含めた多人数による、定期的なディスカッション・コンセンサス形成の機会を設ける(オンライン)
- ・ 新規4因子以外の項目(深達度、脈管侵襲、神経侵襲含む)についても、相談できる体制としたい
→ストレスなく気軽に意見交換ができる仕組みを構築したい

新規4因子について、病理医間の一致率はどの程度担保されるのか、
という疑問に対して、以下の検討を考えています

- 本研究参加病理医から、希望者を募り、同一標本を評価していただき
一致率を明らかにする付随研究
 - 上野教授主導で研究計画立案、計画書作成、倫理審査申請等を行う
準備が整い次第、本研究参加病理医にご案内する
- 実行可能な内容を検討し、後日、ご提案申し上げます

今後の登録開始の流れ

2024年1月10日(水) がん研IRB一括審査承認



2024年1月10日(水) 大腸癌研究会IRB申請



大腸癌研究会IRBの変更内容をがん研IRBに変更申請



がん研IRBで変更申請承認



各ご施設に必要な書類をメールで送付、実施許可申請



実施許可症 + EDCによるeCRFの入力に必要なユーザー登録依頼書を事務局にメールで送付



EDCのアカウント発行、登録開始

2024/1/10以降の手術症
例のご登録をお願いします

実際の評価の進め方

- パターン1：通常の病理診断時にすべての因子を評価する
→ 施設外科医が病理診断報告書より各因子を抽出してデータ入力する
- パターン2：通常の病理診断を行い、後日まとめて対象症例について新規4因子を評価する
※半年以内が目安。臨床経過等によるバイアスを避けていただく
→ 施設外科医が病理診断報告書より新規因子以外を抽出してデータ入力しておき、後日、新規因子の評価結果を受け取りまとめてデータ入力する。

いずれとするかは各施設にお任せいたしますので、よりやりやすい方法を選択ください。施設外科医との申し合わせもお願いいたします。
原則パターン1だが該当症例かどうか不明で評価しておらず、後日見直す必要が生じる、といったことも起こり得るかもしれません。

01	がん研有明病院
02	防衛医科大学学校
03	国立がん研究センター中央病院
04	がん・感染症センター都立駒込病院
05	静岡県立静岡がんセンター
06	大阪大学
07	大阪国際がんセンター
08	虎の門病院
09	虎の門病院分院
10	横浜市立大学附属市民総合医療センター
11	自治医大附属さいたま医療センター
12	広島市立広島市民病院
13	埼玉県立がんセンター
14	倉敷中央病院
15	栃木県立がんセンター
16	埼玉医科大学国際医療センター
17	北九州市立医療センター
18	山形県立中央病院
19	県立広島病院
20	滋賀医科大学
21	東京大学
22	九州大学
23	東邦大学医療センター佐倉病院
24	広島市立北部医療センター安佐市民病院
25	中国労災病院
26	札幌医科大学
27	帝京大学医学部附属溝口病院
28	島根県立中央病院
29	東京医科歯科大学
30	日本赤十字社医療センター
31	順天堂大学医学部附属順天堂医院
32	堺市立総合医療センター
33	武蔵野赤十字病院
34	獨協医科大学埼玉医療センター
35	総合南東北病院
36	京都大学
37	日本医科大学付属病院
38	東京女子医科大学
39	東北大学病院
40	国立国際医療研究センター病院
41	労働者健康安全機構関西労災病院
42	四国がんセンター
43	東海大学医学部付属病院
44	熊本大学大学院
45	株式会社 日立製作所 日立総合病院
46	新潟県立がんセンター新潟病院
47	昭和大学横浜市北部病院
48	杏林大学医学部付属病院
49	兵庫医科大学病院

症例番号は、がん研の場合、01-001からになり、防衛医科大学学校は02-001～、国立がん研究センター中央病院は03-001になります

The screenshot shows the viedoc Stage II research interface. At the top, there's a navigation bar with 'viedoc Stage II研究' and a user profile 'Takashi Akiyoshi Investigator'. A red banner indicates '試験は現在デモモードおよびトレーニングモードに設定されています。実データの入力をお控えください。'. Below this is a '情報' (Information) section where the patient ID '01-021' is circled in red. The patient's registration date is 2023/11/01 and their birth date is 1970/01/07. A progress bar shows 38% completion (38% 3/8). Below the progress bar, it says '登録' (Registration) and '3フォームに問題があります' (There are 3 problems with the forms). The main content area is titled '登録時' (At the time of registration) and contains a list of medical history items with status icons (green checkmark or red exclamation mark):

- 患者背景 (Patient Background) - Green checkmark
- PS (ECOG) - Green checkmark
- 術前血液学的・生化学検査 (Pre-operative hematology/biochemistry tests) - Green checkmark
- 腫瘍マーカー (Tumor markers) - Green checkmark
- 術前情報 (Pre-operative information) - Red exclamation mark
- 手術所見 (Surgical findings) - Red exclamation mark
- 術後経過 (Post-operative course) - Green checkmark
- 病理学的所見 (Pathological findings) - Red exclamation mark
- その他 (Others) - Green checkmark

On the right side, there are two buttons: '規定日未入力' (Specified date not entered) and 'ノートを追加' (Add note).

被験者対応表に関しては、各ご施設での適切な管理をお願いします。

検索

登録時

術後補助化学療法

追跡調査 1 回目

登録時

未実施

登録時、通常の臨床業務で入力いただくのが可能な項目

患者背景

患者背景

+

PS (ECOG)

+

術前血液学的・生化学検査

+

腫瘍マーカー

+

術前情報

+

手術所見

手術所見

+

術後経過

術後経過

+

病理学的所見

病理学的所見

+

新規4因子：BD・PDC・DR・最低分化度

+

その他

その他

+

検索

登録時 術後補助化学療 追跡調査 1 回目

登録時 未実施

患者背景

患者背景 +

PS (ECOG) +

術前血液学的・生化学検査 +

腫瘍マーカー +

術前情報 +

手術所見

手術所見 +

術後経過

術後経過 +

病理学的所見

病理学的所見 +

新規4因子：BD・PDC・DR・最低分化度

その他

その他 +

新規4因子：BD・PDC・DR・最低分化度

簇出 (BD)

BDx BD1 BD2 BD3



低分化胞巣 (PDC)

PDC1 PDC2 PDC3 不明



線維性癌間質 (DR)

mature
 intermediate
 immature(myxoid間質)
 不明



対物40倍視野を指標とした最低分化度

G3 non-G3 不明



後日まとめて新規4因子を評価する場合、登録時はこれらの因子は何も入力せず、後日結果が判明してからの入力をお願いいたします。

その他

KRAS遺伝子変異

未実施 陽性 陰性



NRAS遺伝子変異

未実施 陽性 陰性



BRAF遺伝子変異

未実施 陽性 陰性



ミスマッチ修復蛋白 (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) の免疫染色



未実施

MLH1

消失 保持

PMS2

消失 保持

MSH2

消失 保持

MSH6

消失 保持

MSI検査

未実施 MSI-High 陰性 測定不能



ルーチンで測定していないご施設も多いかと思えます。もし再発等で結果が判明した場合は後日変更ボタンよりご入力いただけますと幸いです。

不明等の項目を選んだあとにデータ修正をすると
変更理由の入力を求められてしまいます

変更理由を間違えて入力した場合、不問としていますので
「後日判明したデータの入力」と入力頂いても
入力ミス」、「クエリの解決」を選択頂いても特に問題ありません。

! フォームに3件未入力の必須項目があ

新規4因子：BD・

簇出 (BD) BD

低分化胞巣 (PDC) PDC1 PDC2 PDC3 不明

低分化胞巣 不明 ▶ PDC3

変更理由を記入

低分化胞巣 (PDC)

変更の理由を選択してください

- 入力ミス
- クエリの解決
- その他 (下記に記入)

完了 キャンセル

登録時

術後補助化学療法

追跡調査 1 回目

i

術後補助化学療法の状況 未実施

術後補助化学療法の状況

術後補助化学療法

+

術後補助化学療法

術後補助化学療法の有無

- あり
 なし

+

レジメン

- CAPOX
 FOLFOX
 Capecitabine
 5-FU+L-LV
 UFT+LV
 S-1
 その他

+

投与期間

- 3か月 6か月 その他

+

完遂および中止

- 完遂 中止

+

治療開始日

▼ yyyy/MM/dd 📅

治療終了日

▼ yyyy/MM/dd 📅

まとめて入力するかどうか、その期間
(半年、1年など)は各ご施設にお任せします。

登録時

術後補助化学療

追跡調査 1 回目



追跡調査 1 回目

未実施

再発・生存の確認 1 回目

生存



再発



二次がん発生



再発

前回の報告から今回の報告までについて報告してください。

再発の有無
 あり
 なし
 報告済み

再発確認日
yyyy/MM/dd

再発の部位
 肝臓 肺 腹膜 局所 リンパ節 骨 その他

再発部位の詳細

再発の治療の有無
 あり なし

治療
 Salvage手術 緩和的化学療法 緩和的放射線療法 緩和的手術 その他

Salvage手術を選択した場合

切除前化学（あるいは放射線）療法の有無
 あり なし

salvage手術日
yyyy/MM/dd

術式

手術治療後の癌遺残
 R0
 R1
 R2

salvage手術後の再発の有無
 あり
 なし
 報告済み

追跡調査は何度も入力できるようになっていますが、
各ご施設の負担ができるだけ少ない形で、最終症例
登録3年後にまとめて入力いただく形で問題ございません。

同意書取得のタイミング

- ・イベント数の少ないy(p)stage IIが対象ですので、なるべく多くのご登録を頂けますよう、同意書取得のタイミングについては、なるべくy(p)stage IIであると判明する退院後初回外来にお願いできれば幸いです。
- ・また、病理の先生と新規4因子に関して評価のタイミングや年間の評価可能数などをご相談いただくよう、何卒よろしくお願いいいたします。
- ・同意取得後、登録(入力)までの時間に決まりはありませんが、あまり期間が空きすぎないように、なるべくこまめにEDCで登録、入力いただければ幸いです。
- ・月ごとの登録数など、メールで逐一ご報告させて頂く予定にしております。