

大腸がんグループ JCOG1006 Annals of Surgery にアクセプトされました！

今月のトピックス ～ 瀧井康公先生(研究代表者/研究事務局)にご寄稿いただきました ～

・試験の概要と背景

JCOG1006「大腸癌切除における適切な切除手順に関するランダム化比較試験」は、Stage II, III 大腸癌を対象に、剥離手順に関する純粋に手術術式を比較した臨床試験です。腫瘍部位の腸管剥離を先に行う標準治療(Conventional Technique: CoT)による腫瘍細胞の散布の可能性が指摘され、中枢側の脈管(血管・リンパ管)を先に結紮・切離を



瀧井 康公

行ってから腫瘍部位の腸管剥離を行う試験治療(No-touch Isolation Technique: NTIT)を行うことにより、術中の腫瘍細胞散布が抑えられ、再発を抑制し得る可能性が指摘されてきました。NTIT に関しては、最初の報告は古く、1950年代に最初の報告があり、1968年にTurnbullらにより、NTITの良好な成績が報告されましたが、後方視的であることや、術者の違い、切除範囲の違いなどが指摘され、否定的な意見も多くありました。私が医師になったのが1985年、外科医として手術術式やその原理などを考えるようになったのが1990年前後です。その頃の消化器外科関連の教科書的な様々な特集などでは、NTIT についての記載がされていて、私と同世代の多くの消化器外科医にとってNTITは基本的概念として身に付いていたと思われます。1988年に、Wiggersらのランダム化比較試験(RCT)の結果が報告されました。その当時は、診断技術も低いことから、304例が登録されましたが、術中・術後の診断で、大腸癌ではなかったり適応外であったと判断された登録例が68例あり、119例と117例との比較となっています。またフォローアップも不十分であり、今のJCOGの臨床試験と比較すると、質は低いものでした。ただ、結果として5年癌関連死亡で7.1%程度、5年無肝再発生存で5.4%程度、また、CoT群の肝再発が早期に起きており、臨床的意義があるように見えたが、いずれも有意差は認めませんでした。大腸癌手術についてまとめられた、JNCI のGuidelines 2000の中では、上記RCTで有意差が無かったことなどから、Recommendation: C とされました。この頃から、日本の教科書的な雑誌の特集からもNTIT の記載は消えて行きました。

・試験計画から開始まで

私が新潟県立がんセンター新潟病院に赴任したのが、1999年で、その頃、理想の手術を追求する中で、NTITは徹底してやるべき手技との信念から、内側アプローチで行う手技を徹底して行っていました。この“こだわり”を最初にHigh volume center の大腸外科医と議論した場所が、森谷宜皓先生が小班长をされていた、2007年の森谷小班班会議でした。2008年6月の班会議で正式にプレゼンテーションを行い、小班だけでは臨床試験は成立しないことと、森谷小班参加の大腸外科医からはある程度興味を持っていただけただけことから、JCOG大腸がんグループの班会議に提出することとなりました。2008年11月の時点では、挙手による採決でしたが、賛成16施設:反対10施設と、多くの賛成を得られる程ではありませんでした。プロトコルコンセプト事前相談をデータセンターにて行っていただき、2009

The Conventional Technique versus the No-touch Isolation Technique for Primary Tumor Resection in Patients with Colon Cancer (JCOG1006)
A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase III Trial

Colon cancer (T3-4, N0-2, M0) were randomized (Open surgery)	853 patients	Conventional technique	427 patients	No-touch isolation technique	426 patients
3-year DFS (disease-free survival)		77.3%	95%CI, 73.1-81.0	76.2%	95%CI, 71.9-80.0
		HR 1.029 (95% CI 0.800-1.324)			
3-year OS (overall survival)		94.8%	95%CI, 92.2-96.5	93.4%	95%CI, 90.6-95.4
Grade 3 or higher Operative morbidity		7%		6%	
Hospital mortality		0%		0%	

The present study failed to confirm the superiority of the No Touch.

ANNALS OF SURGERY

JCOG

年5月の班会議で再度プレゼンテーションを行い、賛成19施設:

反対5施設と多くの施設からの賛同が得られ、この試験を正式に開始する運びとなりました(今はプロトコル作成許可までのプロセスが異なります)。優越性試験を行う根拠となった背景は、やはり、先行RCTでの良さそうな傾向の生存曲線の差であり、また、NTIT にこだわって行ってきた当院の成績が、補助療法の試験であるJCOG0205の試験対象例で、数%の上乗せがあったことなどが決め手になったかと思われます。その後、プロトコルコンセプト検討会を経て、2009年9月にプロトコル作成開始、プロトコル承認までには1年3か月を要し、2010年12月に承認され、1例目の登録は2011年2月でした。

・試験開始から論文公表まで

試験が開始されると、JCOG webmaster から自動的に研究事務局にJCOGオンライン通知として、研究事務局にメールでのお知らせが届きます。1日に複数例が登録されることもあり、1週間以上全く登録がないこともあり、まさに一喜一憂でした。この試験では、手術のQuality control として、術中写真を撮影し評価することになっていました。写真はメールで事務局に送付する取り決めでした。この作業がなかなか大変で、取り忘れのないようにアナウンスしたり、送付の督促を何度もしたり、A群2枚、B群1枚で取り方も規定されているにもかかわらず、十枚以上送られてきて事務局で選んでください、と言う施設までありました。写真の収集だけでこれだけ大変なのに、データマネージャーの方々の、質を守るための苦勞はいかほどかと、より感謝の気持ちは強くなりました。質を守る意味でのCRF review は、2-3回/年行われ、慣れるまでは2時間ほどの作業が終わると頭がクラクラしていました。ここでもデータセンターの先生方、データマネージャーの方々に大変感謝しております。

4年半で予定の850例を超え、854例の登録が終了したのは、2015年11月でした。当初は3年で登録終了予定でしたので、登録期間の延長を1度行っていただきました。予定よりは登録ペースが遅くなったこともあり、登録促進のための対策はいくつか行いました。当時のJCOG大腸がんグループ代表者島田安博先生を見做って毎月の登録状況報告を行い、登録毎のお礼や写真送付毎の各参加施設の先生とのメールでのやりとりを頻回に行いました。これはある程度の効果があったものと思われる。ただ、800例目、

850例目など節目に登録していただいた先生への記念品の贈呈は、班会議では少し盛り上がりましたが、効果のほどは今でも判りません。

登録終了から3年を経て、予後データが集積され、2019年3月4日がキーオープンの日でした。事務局として“キーオープンのスタートボタンを押す”という栄誉をいただきました。リターンキーを押した後、結果が次々と表示された瞬間、頭が真っ白となり、生物統計家の水澤先生の解説も上手く頭に入ってきませんでした。統計学的有意差は出なくとも、少なくとも試験治療の生存曲線が上であろうと確信していましたので、生存曲線がほぼ重なっているグラフを見てからは、しばらく冷静に理解は出来ませんでした。ただ、真実はしっかり受け入れて、しかるべき学会への発表と、論文化はしなければなりません。ASCO2019 にlate breaking abstractを提出していただきましたので、そこから結果を追加で登録し、poster discussionに取り上げていただけました。1950年代に提起された手術手技の優劣に関して、ようやく科学的な検証がなされたことを評価していただけたのだと思います。手術手技だけのRCTであり、negative studyであったにもかかわらず、ASCOでの注目演題に取り上げていただいたことで、JCOGの臨床試験の質も評価されているものと感じました。

論文化までは、また時間を要しました。試験を開始してから結果を確認するまでの約8年間、試験治療が有意差を持って良好であった場合と、有意差はないものの生存曲線は上に行っている場合、のいずれかの結果の解釈と、そのdiscussionしか考えてこなかったため、今回の結果に対しての解釈を整理するまでに数か月を要しました。これは、想定していなかった結果で考えがまとまらなだけでなく、予期せぬ結果を得て、燃え尽き症候群のように私の頭が考えることをしばらく拒否していた可能性もあります。ただ、論文の原案が完成してからは、大腸がんグループの先生方に適切に修正いただき、提出期限のASCO発表から1年をやや過ぎた時点でようやくデータセンターへ提出できました。その後、データセンターの先生方にも多くの適切な修正をいただき、2020年10月に最初の投稿が出来ました。そこからまた紆余曲折がありましたが、初投稿後約1年を要して、2021年9月、Annals of Surgery にacceptされました。

・試験結果の概要

優越性試験でしたが、標準治療(CoT)群の3年DFSが77.3%、術中の腫瘍散布を抑えて再発を減らせると考えられた試験治療(NTIT)群の3年DFSが76.2%で、HR 1.029(95% CI 0.800-1.324)、P-value=0.59で、優越性は全く示せず、ほぼ同等な生存曲線でした。3年OSもそれぞれ、94.8%と93.4%で、差を認めず、negative study となりました。両群の有害事象もほぼ差が無く、NTITからCoTへのconversion は、5例(1%)のみで、手術関連死亡は両群とも0例でした。

・結果のインパクトと反響

この結果から標準治療としてCoTの治療が残ることになりますが、手術時に腫瘍を圧迫するような手技が許されるわけではありません。今回の比較ポイントである、中枢側の脈管処理を先に行うか、腫瘍周囲腸管を先に剥離するかの違いだけでは、現在の好成績の手術治療、腸管の切除範囲、リンパ節郭清範囲、CMEと呼ばれる腸管と腸間膜をそのカプセルごと剥離を行うコンセプトをしっかりと守ることで得られる利益よりは下回っていたものと解釈しています。

・JCOG研究者へのメッセージ

私は、新潟県立がんセンター新潟病院の大腸外科医として赴任してから22年ほど経過していますが、自分の経歴の中でかなりの多くのエフォートが当試験に費やされています。ただ、その間、臨床試験の考え方、論理的考察の仕方、臨床データの読み方、解釈の仕方、学会発表用、論文作成用のプレゼンテーションのあり方、臨床

試験結果の読み方、解釈の仕方などを学ばせていただきました。また、多くのJCOG大腸がんグループの先生方と手術手技に関して、術後補助化学療法に関して、各施設での考え方の相違などについて熱い議論を重ねました。これらは、他からは学ぶことが出来ない内容です。私の新潟がんセンターでの診療態度もここをベースに築かれている割合が非常に高いです。それに加えて何よりもJCOG大腸がんグループの仲間が出来たことも私にとって大きな財産です。時には厳しく議論し合い、一旦決定すればそれに従い、登録を積み重ねていく団結力、その中に我が身をおけたこと。感謝です。JCOG1006はnegative studyでしたが、非常に多くのことを、私にとってはもちろん、JCOG大腸がんグループに、日本だけではなく世界の大腸癌手術治療に、あるいは固形癌の手術治療に一つの大きな楔を残せたと思います。

JCOG1006 研究代表者/研究事務局 瀧井 康公

JCOG研究の論文公表



◇ 胃がんグループ JCOG1013-S1 廣中 秀一 先生

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34668562/>

Association of renal function with the safety and efficacy of cisplatin plus S-1 therapy and docetaxel plus cisplatin plus S-1 therapy in patients with advanced gastric cancer: an exploratory analysis of JCOG1013
Japanese Journal of Clinical Oncology, 2021 Oct 20

年末年始のお知らせ



■ 許可書受領/登録開始手続きについて

年内に許可書受領/登録開始手続きを行うためには
12月23日(木)の午前中までに必要書類をお送り下さい。

承認条件の詳細などを確認させていただくため、データセンターより施設コーディネーターの先生にお問い合わせすることがあります。

※ 23日(木)の午前中までにお送りいただいた場合でも、お問い合わせの内容等によっては年内に手続きが完了しない場合もありますのでご了承ください。

なお、既に対象の患者さんが居られる等で手続きをお急ぎの場合は、その旨お知らせください。

年始は2022年1月4日(火)より通常どおり行います。

■ JCOG-BBJ連携バイオバンク集荷について

JCOG-BBJ連携バイオバンクは、年末年始に伴い採血管/伝票の集荷を休止いたします。

【休止期間】2021年12月29日(水)～2022年1月3日(月)
また12月28日(火)と1月4日(火)は、集荷時間が通常と異なる可能性がありますので、ご注意ください。

なお、Webによるバイオバンクの登録は年末年始も可能です。

[Web Entry System\(Web登録\)](#)

研究者情報の変更、医療機関情報の変更がある場合は、下記のサイトの手順に従ってご申請ください

<研究者情報変更> http://www.jcog.jp/doctor/todo/researcher/registration_r.html

<医療機関情報変更/施設情報変更> http://www.jcog.jp/doctor/todo/researcher/registration_f.html

担当医別月間登録数



- ◇ 肺がん内科グループ(月間登録数:2)
行徳宏 先生/長崎大学病院
- ◇ 肺がん外科グループ(月間登録数:5)
宮田義浩 先生/広島大学病院
- ◇ 胃がんグループ(月間登録数:4)
柳本喜智 先生/市立豊中病院
尾島敏康 先生/和歌山県立医科大学
- ◇ 食道がんグループ(月間登録数:2)
吉井貴子 先生/埼玉県立がんセンター
曾根田亘 先生/浜松医科大学
- ◇ 乳がんグループ(月間登録数:2)
立花和之進 先生/福島県立医科大学附属病院
林孝子 先生/国立病院機構名古屋医療センター
西向有沙 先生/八尾市立病院
- ◇ リンパ腫グループ(月間登録数:2)
丸山大 先生/がん研究会有明病院
- ◇ 婦人科腫瘍グループ(月間登録数:5)
宮本守員 先生/防衛医科大学校
- ◇ 大腸がんグループ(月間登録数:4)
丸山聡 先生/新潟県立がんセンター新潟病院
- ◇ 脳腫瘍グループ(月間登録数:2)
秦暢宏 先生/九州大学病院
柴原一陽 先生/北里大学医学部
- ◇ 肝胆膵グループ(月間登録数:2)
江崎稔 先生/国立がん研究センター中央病院
- ◇ 消化器内視鏡グループ(月間登録数:4)
山本佳宣 先生/兵庫県立がんセンター
- ◇ 頭頸部がんグループ(月間登録数:2)
今村善宣 先生/神戸大学医学部
- ◇ 皮膚腫瘍グループ(月間登録数:6)
竹之内辰也 先生/新潟県立がんセンター新潟病院
松下茂人 先生/国立病院機構鹿児島医療センター

(担当医別最多登録数が1例のグループは割愛しています)

予告 今年の表彰者を1月号に掲載します!



毎年12月に開催されるJCOG総合班会議では、貢献が大きい研究者を讃えて各種の表彰を行っています。今年の表彰者を来月1月号に掲載しますのでお楽しみにお待ちください!

- Most Active Physician Award 2021
(この1年間で登録数が多く貢献が大きい研究者に贈られる賞)
- Best Study Coordinator賞
(データマネージャーが選ぶ賞で、研究への貢献度などからこの1年間で最も感謝の意を表したい研究者に贈られる賞)
- JCOG 笹子三津留賞
(この1年間でJCOGの中で手術に関する最も優れたエビデンスを発信したと認められた研究者に贈られる賞)

グループごと月間登録数



登録数月次レポート

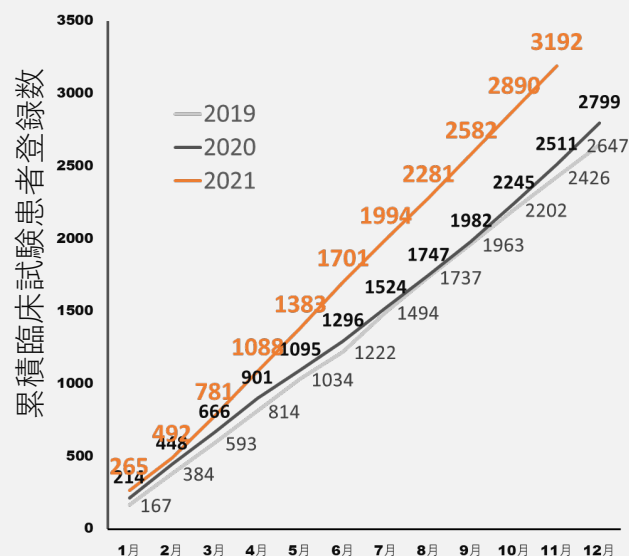
<https://secure.jcog.jp/DC/DOC/member/report/index.html>

グループ	9月	10月	11月	合計
大腸がん	43	40	49	132
胃がん	39	44	33	116
皮膚腫瘍	37	30	31	98
肺がん内科	34	21	34	89
乳がん	23	26	26	75
婦人科腫瘍	15	20	23	58
脳腫瘍	22	20	13	55
肺がん外科	18	17	16	51
頭頸部がん	12	19	13	44
消化器内視鏡	13	14	13	40
リンパ腫	9	13	16	38
食道がん	12	14	11	37
放射線治療	11	17	5	33
肝胆膵	6	7	14	27
骨軟部腫瘍	5	3	3	11
泌尿器科腫瘍	1	3	2	6
合計	300	308	302	910

JCOG データセンターより ~ 今月のひとこと ~

● 2021年11月の登録例は302例で年間3000例を突破しました!

11月も全てのグループから登録があり、先月に続いて300例を突破しました。



- JCOG 下山正徳賞
(この1年間でJCOGの中で最も優れたエビデンスを発信したと認められた研究事務局に贈られる賞)

過去に表彰された研究者は[JCOG HP](#)からご覧いただけます。