

West Japan Oncology Group

西日本がん研究機構

## WJOG5810GSS

Prognostic index による大腸癌肺転移切除と術後補助化学療法の成績

Outcome of pulmonary metastasectomy of colorectal cancer followed by adjuvant chemotherapy according to the prognostic index: A subset analysis of prospective multicenter study

【WJOG 理事長】

中川 和彦  
近畿大学病院 腫瘍内科

【グループ代表者】

室 圭  
愛知県がんセンター 薬物療法部

【研究代表者】

朴 成和  
東京大学医科学研究所附属病院 腫瘍・総合内科  
〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1  
Tel:03-3443-8111 Fax:03-5449-5604  
E-mail:nboku@ims.u-tokyo.ac.jp

【研究事務局】

奥村 武弘  
地域医療機能推進機構 埼玉メディカルセンター 呼吸器外科  
〒330-0074 埼玉県さいたま市浦和区北浦和 4-9-3  
Tel:048-832-4951 Fax:048-833-7527  
E-mail: taokumura@gmail.com

町田望

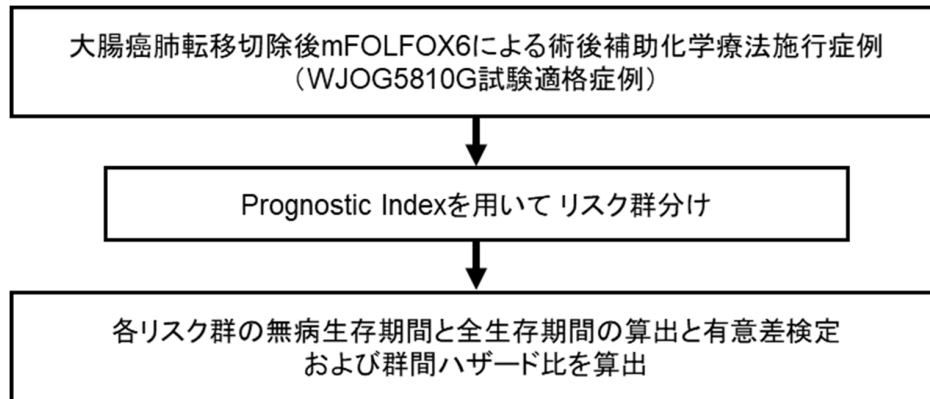
神奈川県立がんセンター 消化器内科（消化管）  
〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾 2-3-2  
Tel:045-520-2222 Fax:  
E-mail: n-machida@kcch.jp

プロトコール作成履歴  
2022年10月13日 常任理事会承認 (ver. 2.00)  
(プロトコール改訂履歴は最終頁に記載)

UMIN ID : UMIN000047858

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

大腸癌肺転移切除に対する奥村らが提唱した prognostic index の有用性を評価する。

### 0.3. 対象

大腸癌肺転移切除後に WJOG5810G に登録されて mFOLFOX6 による術後補助化学療法を施行され、WJOG5810G の適格規準を満たした症例。

### 0.4. 治療

本研究で治療介入はない。

### 0.5. 予定登録数と研究期間

WJOG5810G 試験登録症例による附随研究であり新規症例登録はないが、追加で肺転移切除前 CT 画像肺転移個数と肺転移切除前 carcinoembryonic antigen (CEA) 値を収集して解析する。

研究期間：1年6ヶ月間（2022年7月1日～2023年12月31日）

追加情報収集期間：2022年7月1日～2023年3月31日

解析期間：2023年4月1日または全症例の情報収集完了次第～2023年12月31日

## 0.6. 連絡先

### 試験内容に関する連絡先

奥村武弘

施設名 地域医療機能推進機構 埼玉メディカルセンター 呼吸器外科

住所：〒 330-0074 埼玉県さいたま市浦和区北浦和 4-9-3

Tel: 048-832-4951 Fax: 048-833-7527

E-mail: taokumura@gmail.com

### 研究事務局

奥村武弘

施設名 地域医療機能推進機構 埼玉メディカルセンター 呼吸器外科

住所：〒 330-0074 埼玉県さいたま市浦和区北浦和 4-9-3

Tel: 048-832-4951 Fax: 048-833-7527

E-mail: taokumura@gmail.com

町田望

施設名 神奈川県立がんセンター 消化器内科（消化管）

住所：〒 241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾 2-3-2

Tel: 045-520-2222

E-mail: n-machida@kcch.jp

### 登録に関する連絡先と受付時間

WJOG データセンター

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金 9 時～17 時（祝祭日，年末年始 12/29-1/3 を除く）

## 0.7. 試験運営費用

本試験は WJOG 運営資金により運営される．本試験に対する特定の資金援助は受けていない．

## 目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	2
0.5. 予定登録数と研究期間	2
0.6. 連絡先	3
0.7. 試験運営費用	3
1. 目的	6
2. 背景と研究計画の根拠	6
2.1. 対象	6
2.2. 対象に対する標準治療と試験の背景	7
2.3. プロトコール治療	9
2.4. 試験デザイン	9
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	9
2.6. 研究期間	9
3. 本試験で用いる基準および定義	9
3.1. 大腸の定義と区分	9
3.2. 病期分類基準	10
3.3. 手術治療後の癌遺残	10
3.4. 手術の根治度	10
3.5. 病理組織学的分類	11
3.6. 同時性肺転移，異時性肺転移	11
4. 患者の選択	11
4.1. WJOG5810G の適格基準	12
4.2. WJOG5810G の除外基準	12
5. 研究参加	13
5.1. 参加手続き	13
5.2. 登録手順	14
5.3. 登録に関する連絡先	14
5.4. 注意事項	14
6. 収集する検査項目	14
6.1. 肺転移切除前 CT 画像肺転移個数	14
6.2. 肺転移切除前 CEA 値	14
7. 解析および統計学的事項	15
7.1. 定義	15
7.2. 解析対象集団	15
7.3. 解析方法	16
8. 解析結果の判断基準	17
8.1. Prognostic index のリスク群分け能力と再現性	17
8.2. Prognostic index の臨床的有用性	17
9. 試験報告	17
9.1. 登録番号	17
9.2. 症例報告書	17
9.3. 症例報告書の種類	17
9.4. 症例報告書の記載	17

9.5.	症例報告書の回収方法	18
9.6.	症例報告書の提出期限	18
10.	データの取り扱い	18
10.1.	欠落，不採用および異常データの取扱い	18
11.	倫理的事項	18
11.1.	患者のプライバシーの保護	18
11.2.	同意書の取得	18
11.3.	施設審査機関の承認	19
11.4.	施設の承認の年次更新	19
11.5.	患者の健康被害に対する責任および補償	19
12.	モニタリングと監査	19
12.1.	モニタリング	19
12.2.	監査	19
13.	試験の品質管理および品質保証	19
13.1.	データの品質管理	19
13.2.	データの品質保証	20
13.3.	記録の閲覧	20
13.4.	データの取扱いおよび記録の保存	20
14.	試験実施に関する変更，中止ならびに終了	20
14.1.	試験実施計画書の改訂	20
14.2.	メモランダム	21
14.3.	試験実施中止および中断	21
15.	試験終了とその報告	21
16.	試験の費用負担	21
17.	利益相反（Conflict of Interest: COI）に関する事項	21
18.	試験結果の公表と成果の帰属	21
18.1.	結果の公表	21
18.2.	総括報告	21
18.3.	知的財産権	22
18.4.	データの二次利用	22
18.5.	データの提供	22
19.	試験実施体制	22
19.1.	試験運営機関	22
19.2.	試験依頼者	22
19.3.	研究代表者	22
19.4.	研究事務局（実施計画書内容に関する問い合わせ先）	23
19.5.	プロトコール評価責任者	23
19.6.	登録および問合せ先	23
19.7.	施設監査責任者	23
19.8.	統計解析責任者	23
19.9.	安全性評価責任者	24
19.10.	実施施設および施設代表医師名	24
20.	文献	24
21.	実施計画書改訂履歴	25

## 1. 目的

大腸癌肺転移切除に対する奥村らが提唱<sup>1</sup>した prognostic index の有用性を評価する。

## 2. 背景と研究計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 対象疾患

本邦における大腸癌の罹患数と死亡数は増加傾向を認める。全国がん登録によると2018年の大腸癌の年間罹患数は男性86414人(140.4人/人口10万対)、女性65840人(101.4人/人口10万対)であり、年間死亡数は2019年で男性27416人(45.5人/人口10万対)、女性24004人(37.8人/人口10万対)であった。全がん内の大腸癌の罹患割合は、2018年に男性15.6%で第3位、女性は15.6%で第2位であった。2019年の全がん内の大腸癌による死亡は男性が第3位、女性は第1位であった。2021年のがん罹患数の推計では、結腸・直腸がん患者は15.7万人であり、胃がんや肺がんを抜いて第1位になると予測されている。大腸癌は発見時約20%の症例で遠隔転移を認め<sup>2</sup>、肺単独の同時性転移は6.8%に認める<sup>3</sup>。また大腸癌根治切除を行っても8.7%の症例で異時性の肺転移再発を認める<sup>4</sup>。

#### 2.1.2. 対象集団

大腸癌肺転移に対する肺転移切除後にWJOG5810G(大腸癌肺転移切除後患者を対象としたフルオロウラシル/ル-ロイコポリンとオキサリプラチン併用補助化学療法(mFOLFOX6)の第相臨床試験)に登録されてmFOLFOX6による術後補助化学療法を施行された症例のうち、WJOG5810Gの適格規準を満たした症例を解析対象とする。WJOG5810G試験の主な適格規準は以下になる。

- 1) 肺転移を有する大腸癌患者に対して癌残R0の切除が行われている。
- 2) 肺転移に対する初回切除例である。
- 3) 肺転移切除後の病理所見により以下を満たす。
  - (i) 組織学的に腺癌であることが確認されている。
  - (ii) 肺転移の個数は4個以下である。
  - (iii) 肺内/肺門/縦隔リンパ節の郭清が施行された場合は、郭清されたリンパ節に転移を認めない。
- 4) 肺転移切除後、70日以内である。
- 5) 化学療法の既往がない。
- 6) 同意取得時の年齢が20歳以上、75歳以下。

- 7) ECOG performance status が 0-1 の症例 .
- 8) 主要臓器機能が規定の基準を満たしている .

### 2.1.3. 対象集団選択の根拠

本研究で評価する奥村らが提唱した prognostic index は ,本邦で施行された大腸癌肺転移切除に対する多施設共同後方視研究<sup>1</sup> (以下先行研究)において大腸癌肺転移術後の予後を予測する目的で作成された .しかし ,先行研究の対象では ,1) 症例の時代背景から ,術後補助化学療法としてオキサリプラチン含む 2 剤併用療法を実施した症例が少ない ,2) 後ろ向きの研究である ,3) validation がなされていないなどの limitation がある .

現在 ,大腸癌肝転移切除後の補助化学療法については ,比較試験の結果からその有用性には一定のコンセンサスが得られておらず ,また ,大腸癌肺転移切除後の補助化学療法の比較試験はないが ,日常臨床では遠隔転移巣切除後補助化学療法としてオキサリプラチンを含む 2 剤併用療法の有用性が期待されて選択されることが多い .

このような状況のもと ,WJOG5810G 試験はオキサリプラチンを含む 2 剤併用療法による大腸癌肺転移の術後補助化学療法の意義を前向き検討した点において注目されており ,WJOG5810G 試験で得られた良好な成績は日常診療で重要な情報となると思われる .さらにその予後因子を知ることは現在の日常診療だけでなく ,今後の大腸癌肺転移術後の補助化学療法の検討に重要な情報を提供することが期待できる .

そこで本研究では ,オキサリプラチンを含む 2 剤併用療法である mFOLFOX6 療法を術後補助化学療法として実施した WJOG5810G 試験の附随研究として ,奥村らが提唱した prognostic index の有用性を評価し ,また必要に応じて prognostic index を改訂するために ,WJOG5810G 試験の適格例を対象とした .

## 2.2. 対象に対する標準治療と試験の背景

切除可能大腸癌肺転移に対する肺転移切除については ,主に後方視研究で検討され ,肺転移切除後の 5 年生存割合は 40-70%と報告<sup>1,5-8</sup>されている .1990 年代ではあるが ,非切除例での転移性大腸癌の 5 年生存割合が 10%未満とする報告<sup>9</sup>や生存期間期間中央値が 8 ヶ月 ,1 年生存割合が 34%とする報告<sup>10</sup>と比較して ,これら後方視研究の肺転移切除後成績が良好なことから ,選択された切除可能肺転移に対する肺転移切除は治療選択肢<sup>11</sup>と見なされてきた .また ,近年 ,大腸癌肺転移切除と非切除を比較した無作為比較試験が報告<sup>12</sup>された .この試験は ,症例登録が進まず早期登録終了したが ,切除群(n=46)と非切除群(n=47)の 5 年生存率はそれぞれ 36.5% ,29.6%であった .現在では ,切除可能な大腸癌肺転移例に対する外科的な切除術は ,標準治療とみなされている .

大腸癌における遠隔転移切除後の補助化学療法については ,これまで ,肝転移切除後の術後補助化学療法の比較試験<sup>13</sup>はあるものの ,有意な全生存率の改善が示されなかったため ,その有用性には一定のコンセンサスが得られていない .また ,大腸癌肺転移

術後補助化学療法の意義は後方視研究での検討<sup>14</sup>はされているが、前向きな検討はなく、我々はWJOG5810G試験を行った。全例では、5年生存率が85%と極めて良好な成績が得られたが、5年無再発生存率は60%程度にとどまっており、さらなる治療開発や術後補助化学療法の適応決定につながる予後因子の検討が必要であると考えられる。

大腸癌肺転移症例はTNM分類で期に分類されるが、転移個数や肝転移などの肺外病変の有無など背景は多彩であり、これが後方視研究で報告毎の術後成績に幅があることの一因であると考えられる。これに対して、予後因子によるリスク分類を行うことにより、それぞれに予後が均一な集団における予後予測が可能となれば、大腸癌肺転移に対する局所治療と全身化学療法の選択などの治療戦略の検討に有用と考えられる。奥村らが後方視的に行った先行研究<sup>1</sup>では、年齢(70歳以上)、原発切除と肺転移発見期間(disease-free interval: 2年未満)、肝転移の既往(あり)、肺転移切除前carcinoembryonic antigen (CEA)値(異常高値あり)、画像肺転移個数(3個以上)が全生存の独立した予後因子であり、これらの5因子を用いて術後予後をlow, moderate, highの3リスク群に分類するprognostic indexが提案された。このindexはSwedenのnational registryから抽出された大腸癌肺転移切除756例の後方視研究で、データ未収集のCEA値をのぞく4因子での検討ではあるが、再現性をもって肺転移術後全生存を統計学的有意に3群分けすることが報告<sup>15</sup>された。しかし、Swedenの研究では肺転移術後補助化学療法が施行された症例は18%のみであった。また奥村らの研究では48%に肺転移術後補助化学療法が施行されていたがオキサリプラチンやイリノテカンを含む2剤併用療法は15%のみであった。このように、前向き臨床試験登録例や2剤併用術後補助化学療法施行例を対象とした上記のindexによるリスク群分けの臨床的意義は十分に検討されていない。

これまで、WJOG5810G試験で得られたデータを元に追加解析を行い、上記予後因子によるリスク群毎の治療成績を下記に示す。

#### 5年無再発生存割合

Risk Group		Disease-Free Survival			
		Median (year)	95% CI	5-year rate (%)	95% CI
Low	n=10	NR	-	80.0	40.9–94.6
Moderate	n=33	NR	-	63.4	44.6–77.3
High	n=5	1.8	0.9–1.9	0	NA

#### 5年生存割合

Risk Group		Overall Survival			
		Median (year)	95% CI	5-year rate (%)	95% CI
Low	n=10	NR	-	100.0	100.0–100.0
Moderate	n=33	NR	-	87.6	70.2–95.2



High	n=5	4.2	1.9-NR	40.0	5.2-75.3
------	-----	-----	--------	------	----------

このように、ある程度予後分類が可能であったが、High risk Group の症例数が少なかった。これは、WJOG5810G 試験では肺転移切除後の CEA 値が使われていたために、切除後に CEA が低下したことが一因であると考えられる。また、WJOG5810G 試験では肺転移切除前画像肺転移個数が収集されていなかったため、オリジナルの Index とは異なる。さらに、肺転移を切除するか否かの判断のためには、肺転移診断時の情報を用いた予後分類が必要である。

本附随研究では、肺転移切除前 CEA 値と肺転移切除前画像肺転移個数を追加で収集し、上記の Prognostic Index の有用性を検討する。

### 2.3. プロトコール治療

本研究に治療介入はない。

### 2.4. 試験デザイン

WJOG5810G 試験の後方視的附随研究

### 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

本研究は後方視的附随研究であるので治療介入は存在せず、利益と不利益の新たな発生はない。

### 2.6. 研究期間

予定登録数：WJOG5810G に登録され、適格基準を満たした 48 例（新規登録なし）

研究期間：1 年 6 ヶ月間（2022 年 7 月 1 日～2023 年 12 月 31 日）

追加情報収集期間：2022 年 7 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

解析期間：2023 年 4 月 1 日または全症例の情報収集完了次第～2023 年 12 月 31 日

## 3. 本試験で用いる基準および定義

### 3.1. 大腸の定義と区分

大腸は、盲腸・結腸・結腸 S 状部および直腸から構成され、次の如く 7 領域に分ける。虫垂・肛門管は含めない。

C：盲腸

- A : 上行結腸
- D : 下行結腸
- S : S 状結腸
- RS : 直腸 S 状部
- R : 直腸
  - Ra : 上部直腸
  - Rb : 下部直腸

### 3.2. 病期分類基準

進行度 ( Stage ) は大腸癌取り扱い規約第 7 版補訂版 ( 2009 年 1 月 ) に準じる .

	H0, M0, P0			H11, H2, H3, M1, P1, P2, P3
	N0	N1	N2, N3	M1 (リンパ節)
M	0			
SM		a	b	
MP				
SS, A				
SE				
SI, AI				

### 3.3. 手術治療後の癌遺残

手術治療後の癌遺残については大腸癌取り扱い規約第 7 版補訂版 ( 2009 年 1 月 ) に準じる .

RX: 癌遺残について判定できない

R0: 癌の遺残がない

R1: 癌はとりきれたが、切除標本の切離端または外科剥離面に癌が露出している

R2: 明らかな癌の遺残がある

注 1 : 肝転移や肺転移、腹膜播種があっても、それらが取り切れた場合は R0 である .

注 2 : 原発巣と転移巣の同時切除など、複数の病変を切除した場合は、それぞれの病変の癌遺残判定し、その程度が高いものとする .

注 3 : 切除標本の組織学的検査にて最終的に確認すべきである .

### 3.4. 手術の根治度

根治度は大腸癌取り扱い規約第 7 版補訂版 ( 2009 年 1 月 ) に準じる .

根治度 A (Cur A) : Stage 0 , Stage , Stage , Stage で R0 の場合 .

根治度 B (Cur B) : すべての Stage の R1 , または Stage で R0 の場合 .

根治度 C (Cur C) : R2 の場合 .

### 3.5. 病理組織学的分類

本試験の対象は網掛け部分

- 1) 良性上皮性腫瘍
- 2) 悪性上皮性腫瘍
  - ・ 腺癌 Adenocarcinoma
    - 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
    - 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
      - 高分化 Well differentiated type (tub1)
      - 中分化 Moderately differentiated type (tub2)
    - 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma
      - 充実型 Solid type (por1)
      - 非充実型 Non-solid type (por2)
    - 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)
    - 印鑑細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
  - ・ 内分泌細胞癌 Endocrine cell carcinoma (ecc)
  - ・ 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)
  - ・ 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma (scc)
  - ・ その他の癌 (Miscellaneous carcinoma)
- 3) カルチノイド腫瘍
- 4) 非上皮性腫瘍
- 5) リンパ腫
- 6) 分類不能の腫瘍
- 7) 転移性腫瘍
- 8) 腫瘍様病変

### 3.6. 同時性肺転移，異時性肺転移

本試験では，同時性肺転移，異時性肺転移を以下のように定義する．

- 1) 同時性肺転移：原発巣に対する手術を行った時点で肺転移が診断されていた．
- 2) 異時性肺転移：原発巣に対する手術を行った時点で肺転移は診断されておらず，術後に肺転移が診断された

## 4. 患者の選択

本研究の対象は大腸癌肺転移切除後に WJOG5810G に登録されて mFOLFOX6 による術後補助化学療法を施行され，適格基準を満たした症例とする．WJOG5810G 試験の

患者選択を以下に示す。

#### 4.1. WJOG5810G の適格基準

以下の全ての条件を満たすものとする。

- 1) 肺転移を有する大腸癌患者に対して癌遺残 R0 の切除が行われている。すなわち原発巣・肺転移・肺転移以外の遠隔転移巣の全ての病変において癌遺残 R0 の切除が行われている。
- 2) 肺転移に対する初回切除例である（計画された 2 期的切除を含む）。
- 3) 肺転移切除後の病理所見により以下を満たす
  - (i) 組織学的に腺癌であることが確認されている（3.5.参照）。
  - (ii) 肺転移の個数は 4 個以下である。
  - (iii) 肺内・肺門・縦隔リンパ節の郭清が施行された場合は、郭清されたリンパ節に転移を認めない。
- 4) 肺転移切除後、70 日以内である（10 週前の同一曜日の手術は容認する）。
- 5) 化学療法の既往がない。
  - (i) 「原発巣を含め今回対象とする肺転移以外の病巣」に対する手術が先行した場合、その手術後の補助化学療法としての FU 系薬剤の使用は許容する。
  - (ii) FU 系薬剤が使用されている場合、すべての再発は FU 系薬剤最終投与から 180 日以上経過していること。
- 6) 登録直前の CT 検査<sup>\*1</sup>（胸部・腹部・骨盤<sup>\*2</sup>）にて術後の再発を認めない。

<sup>\*1</sup> スライス厚 5mm 以下の造影 CT を原則とする。腹部・骨盤は MRI も許容する。

<sup>\*2</sup> 直腸ないし直腸 S 状部の病変を切除した症例の場合は骨盤部の検査も必須とする。
- 7) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下。
- 8) ECOG performance status (PS) が 0-1 の症例。
- 9) 主要臓器機能について、以下の基準を満たしている（登録日から 7 日以内のデータで直近のものを登録に用いる。1 週間前の同一曜日のデータは可）
  - (i) 白血球：3000 / mm<sup>3</sup> 以上、かつ 12000 / mm<sup>3</sup> 以下
  - (ii) 血小板数：10.0x10<sup>4</sup> / mm<sup>3</sup> 以上
  - (iii) ヘモグロビン：9.0 g / dL 以下
  - (iv) 総ビリルビン：1.5 mg / dL 以下
  - (v) AST, ALT：100 IU/L 以下
  - (vi) クレアチニン：1.5 mg/dL 以下
- 10) 本人より文書での同意が得られている。

#### 4.2. WJOG5810G の除外基準

以下の項目のいずれかに該当する患者は除外する。

- 1) 5-FU 系薬剤 ( 5-FU , UFT , capecitabine , doxifluridine , tegafur , S-1 ) による化学療法施行時 ( LV 併用可 ) に有害事象により治療中止となった症例 .
- 2) 無病期間が 5 年未満の重複がん\*を有する症例 .
- 3) 登録前 14 日以内に輸血 , G-CSF 製剤などの造血因子製剤の投与を受けている症例 .
- 4) 重篤な合併症を有する症例 .
- 5) 継続的なステロイドの全身投与が必要な症例 .
- 6) 末梢神経障害を有する症例 ( 末梢神経障害 Grade 1 以上 ) .
- 7) 重篤な過敏症の既往を有する症例 .
- 8) HBs 抗原陽性の症例 .
- 9) 臨床上問題となる精神障害を有する症例 .
- 10) 妊婦 , 授乳婦 , 現在妊娠している可能性がある女性 , または避妊する意思のない女性 , および拳児を希望する男性 .
- 11) 5-FU との併用禁忌であるフルシトシン ( アンコチル® ) , 5-FU のとの併用注意であるフェニトイン ( アレビアチン® , ヒダントール® , フェニトイン N® ) やワルファリンカルシウム ( ワーファリン® ) の継続使用が必要である .
- 12) その他 , 担当医師が不適当と判断した症例 .

\*重複がんとは、同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がんであり、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ ( 上皮内癌 ) もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まないこととする .

## 5. 研究参加

本試験はWJOG5810Gの附随研究のため、参加施設はWJOG5810Gに症例を登録した施設に限定する。また、症例登録のあった施設には本研究への参加を要請する。

### 5.1. 参加手続き

- 1) 本研究の実施計画書がWJOG ( 常任 ) 理事会で承認された後、WJOGデータセンターがWJOG5810Gに症例登録のあった施設の施設代表ならびに施設連絡責任者に実施計画書と参加申込書を送付する。
- 2) 施設代表医師は、参加申込書をWJOG宛に提出した後、研究実施計画書が施設審査機関に承認されたことを示す文書をWJOGに提出する。
- 3) WJOGは施設の試験参加承認書のコピーを研究事務局に送付する。
- 4) WJOGは参加手続き完了を確認した後、登録を受付ける ( EDCのURLおよびユーザーID等を連絡する )

## 5.2 登録手順

- 1) 担当医師または協力者は、インターネット経由で本試験の WEB 登録システムにアクセスする。
- 2) 登録システムの指示に従い、WJOG5810G 試験の自施設の登録症例に対して、本付随研究への参加の可否、参加可能な場合は必要データ（6.参照）を入力する

## 5.3.登録に関する連絡先

WJOG データセンター

TEL : 06-6633-7400

FAX : 06-6633-7405

E-mail : datacenter@wjog.jp

受付時間：月～金、9 時～17 時（祝祭日、年末年始 12/29-1/3 を除く）

## 5.4.注意事項

- 1) 一度登録された患者は、登録は取消されない（データベースから抹消されない）。
- 2) 誤登録および重複登録が判明した場合は、速やかに WJOG に連絡する。

# 6. 収集する検査項目

WJOG5810G 登録症例に先行研究の prognostic index を適用するために以下の評価項目・臨床検査を追加収集する（既に WJOG5810G で収集された観察および検査項目の詳細は同試験実施計画書参照）。

## 6.1. 肺転移切除前 CT 画像肺転移個数

肺転移切除直前に撮影された胸部 CT での肺転移個数

- 1) CT 撮影日
- 2) 肺転移個数  
下記に該当する転移個数
  - (i) 該当する CT 撮影後に術前サマリーなどの診療記録に記載された個数（記載無ければ「不明」）
  - (ii) 画像診断医が該当する CT 画像報告書に記載した個数（記載無ければ「不明」）
  - (iii) 該当する CT 画像を後方視的に見直ししてカウントした個数
  - (iv) その他の方法で得られた個数（具体的方法を記載すること）

## 6.2. 肺転移切除前 CEA 値

肺転移切除直前に測定された CEA 値

- 1) 測定の有無（あり，肺転移切除前測定なし）

- 2) 測定値
- 3) 測定日

## 7. 解析および統計学的事項

### 7.1. 定義

以下の如く WJOG5810G の試験実施計画書に準じる。

#### 7.1.1. 全生存期間

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間 (WJOG5810G の試験の Primary 解析に用いたデータを使用するため、追加調査しない)。

- ・生存例では最終生存確認日を持って打ち切りとする。
- ・解析を行う時点で死亡または再発が確認されていない患者や、これからのイベントに達した日が不明の患者は、追跡不能となる前のもっとも新しい外来受診日または入院日の診察日をもって打ち切りとする。

#### 7.1.2. 無病生存期間

登録日を起点とし、あらゆる原因による死亡日、または、再発画像検査日のいずれかの早い日までの期間 (追加調査しない)、解析を行う時点で死亡または再発が確認されていない患者や、これらのイベントに達した日が不明の患者は、追跡不能となる前の最も新しい外来受診日または入院中の診察日をもって打ち切りとする。

- ・再発は、画像診断で確認できるものとし、腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発画像検査日をもって再発とする。「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」得られた画像診断日をもってイベントとする。
- ・毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・再発の確定診断が生検病理診断による場合も、生検前で臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・局所療法により治癒と判断される carcinoma in situ 及び粘膜内癌は再発としない。

### 7.2. 解析対象集団

本試験における解析対象集団は、WJOG5810G 試験の適格基準を満たした症例とする。すなわち WJOG5018G 試験に登録され、mFOLFOX6 による術後補助化学療法を施行された症例から以下の基準を満たす症例を除いた症例とする。

- (i) 観測不備や同意撤回等により術後の観察が評価されていない症例。
- (ii) 投与量、投与スケジュール、併用療法などにおいて試験実施計画書の規定から

重大な逸脱・違反をした症例。

### 7.3. 解析方法

- 1) 解析対象集団に対して以下に示す prognostic index とリスク群定義を用いて low, moderate, high-risk 群を同定する。
- 2) Prognostic index
  - (i) 年齢： $\geq 70$  歳
  - (ii) Disease-free interval\* (DFI):  $< 2$  年
  - (iii) 肝転移の既往：あり
  - (iv) 肺転移切除前 CEA 値： $> 5\text{ng/mL}$
  - (v) 肺転移切除前 CT 画像肺転移個数： $\geq 3$  個  
\*原発切除から画像による初回肺転移発見までの期間と定義する
- 3) リスク群の定義  
先行研究に準じて無病生存では年齢を除いた 4 因子，全生存は全 5 因子について症例毎に該当する prognostic index の因子個数を算出し，以下の定義に従ってリスク群を同定する。
  - (i) Low-risk：該当因子なし
  - (ii) Moderate-risk：該当因子 1 または 2 個
  - (iii) High-risk：該当因子 3 個以上
- 4) 患者背景
  - (i) 各リスク群の患者背景について，要約統計量を算出し，各リスク群間で比較する。
  - (ii) 解析対象集団全体における各リスク群の症例割合を算出し，先行研究の該当値と比較する。
- 5) 無病生存期間
  - (i) 各リスク群において，Kaplan-Meier 法を用いて無増悪生存曲線の推定を行い，生存期間中央値，年次生存割合を算出する。
  - (ii) 各リスク群の無病生存期間を log-rank 検定を用いて比較する。
  - (iii) 各リスク群間のハザード比を Cox 比例ハザード法で算出し，先行研究の該当値と比較する。
  - (iv) 各リスク群で初再発部位，再発病変切除の有無とその切除部位，オキサリプラチン再導入について要約統計量を算出する。
- 6) 全生存期間
  - (i) 各リスク群において，Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線の推定を行い，全生存期間中央値，年次生存割合を報告する。
  - (ii) 各リスク群の全生存期間を log-rank 検定を用いて比較する。
  - (iii) 各リスク群間のハザード比を Cox 比例ハザード法で算出し，先行研究の該当値と比較する。



## 8. 解析結果の判断基準

### 8.1. Prognostic index のリスク群分け能力と再現性

low , moderate , high-risk の 3 群の無病生存および全生存がリスク定義した予後順で各群間に統計学的有意差があればリスク群分け能力があると判断する（各リスク群の症例数により差が大きくても統計学的に有意でない場合も想定されるが、その場合は事後に検討する）。また各群間のハザード比を先行研究と比較し、同様の傾向があればリスク群分けに再現性があると判断する。

### 8.2. Prognostic index の臨床的有用性

prognostic index によるリスク群分けを用いることで肺転移切除や術後補助化学療法の適応に関する suggestive な所見を見いだせた場合に prognostic index の臨床的有用性があると判断する。

## 9. 試験報告

### 9.1. 登録番号

患者の識別には本試験の登録時に付与された登録番号を用いる。

### 9.2. 症例報告書

施設代表医師および試験担当医師等は、試験実施計画書の規定に従い症例報告書として EDC に登録症例の情報を入力し送信する。

### 9.3. 症例報告書の種類

1) 追加臨床情報所見（肺転移切除前 CT 画像肺転移個数，肺転移切除前 CEA 値）

### 9.4. 症例報告書の記載

本試験は、電子的に症例報告書を作成するシステム（EDC）を使用し、症例報告書を電子的に記録する。詳細を下記表に記す。

- 1) 施設代表医師又は試験担当医師等は、EDC を使用し症例報告書を入力する。
- 2) 施設代表医師は、提出する症例報告書が正確、完全で、提出期限が適切であること、および患者の識別に登録番号を用いていることを保証する。
- 3) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。

原資料と何らかの矛盾がある場合には、施設代表医師又は試験担当医師等はその理由

を説明する記録を作成し WJOG に提出するとともにその写しを保存する。

4) 施設代表医師又は試験担当医師等は、症例報告書の記録に変更又は修正が発生した場合、手引きに従い変更又は修正を行う。変更又は修正は当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない。

#### 9.5. 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収は、EDC による送信により行う。

#### 9.6. 症例報告書の提出期限

試験実施計画書の各施設審査機関による承認後は速やかに提出する。

## 10. データの取り扱い

#### 10.1. 欠落、不採用および異常データの取扱い

検査、観察項目の中で、検査、観察が一度もなされなかった項目については、欠測として取り扱う。欠測に対し推定値または計算値などによるデータの補完は行わない。

## 11. 倫理的事項

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言、および人を対象とする医学系研究に関する臨床指針（令和3年3月23日(令和4年3月10日一部改正年)文部科学省・厚生労働省・経済産業省）に従い本試験を実施する。

#### 11.1. 患者のプライバシーの保護

患者の氏名は参加施設から WJOG へ知らされることはない。患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われ、患者名など、第三者が患者を容易に識別できる情報が WJOG データベースに登録されることはない。

#### 11.2. 同意書の取得

本研究は WJOG5810G 試験の後方視附随研究である。既に WJOG5810G 試験の同意書には追加解析についての記載があるが、新たな臨床情報を再収集して解析を行う侵襲および生体試料を伴わない非介入試験である。よって WJOG5810G 試験に症例を登録した各施設の研究倫理審査（迅速審査）による本試験実施計画書の承認とオプトアウト手続きをもって登録された患者の同意再取得は省略する。

### 11.3. 施設審査機関の承認

本研究の実施に際しては、本試験実施計画書が WJOG5810G 試験に症例登録を行った各施設の審査機関で承認されなければならない。承認が得られた場合、承認文書の原本は施設にて適切に保管し、その写しを WJOG へ送付する。WJOG は、承認文書の写しを研究事務局に送付する。研究事務局はその写しを保管する。

### 11.4. 施設の承認の年次更新

原則として、本試験承認の更新については、各施設の定めるところに従う。年次更新承認書を WJOG に提出する必要はない。

### 11.5. 患者の健康被害に対する責任および補償

本件は侵襲および生体試料を伴わない非介入試験であるから、本試験に伴う患者の健康被害は発生しない。

## 12. モニタリングと監査

### 12.1. モニタリング

登録と進捗について EDC 入力状況をもとに把握する

### 12.2. 監査

WJOG 施設監査の際、本研究を対象とすることがある。監査の手順等は原則として WJOG 施設監査手順に従う。

各施設は、研究に関する記録(カルテ、同意書、画像、施設審査機関承認書類等)を直接閲覧に供するものとする。

監査結果は、施設責任者、施設長、研究事務局と研究代表者、グループ代表者、WJOG 理事長に提出される。また、(常任)理事会に提出される。

## 13. 試験の品質管理および品質保証

### 13.1. データの品質管理

本試験の実施およびデータの安全性、正確性、信頼性を確保するため、WJOG は WJOG 標準手順書に従い、本試験の品質管理を実施し、その管理記録を記録・保

存する。

## 13.2. データの品質保証

本試験の品質は、12 および 13-1 で得られる情報内で、これを保証する。

## 13.3. 記録の閲覧

必要に応じて、施設代表医師および実施施設は、WJOG の施設監査時に原資料等の全ての本附随研究に関連する記録を直接閲覧に供する、

## 13.4. データの取扱いおよび記録の保存

### 13.4.1. 症例報告書およびデータの取扱い

試験実施施設および WJOG は、本試験に係る文書または記録、あるいはその写しの取り扱いに関して、個人情報の保護に細心の注意を払い、情報の漏洩、紛失、転記、不正な複写などがないように行う。

### 13.4.2. 記録の保存

以下に定める期日まで保管する。

#### 1) 試験実施施設

試験の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、施設代表医師とする。

#### 2) WJOG

試験の中止又は終了後 5 年が経過した日まで保管する。

保管責任者は、データセンター長とする。

## 14. 試験実施に関する変更，中止ならびに終了

### 14.1. 試験実施計画書の改訂

試験実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、本附随研究の研究代表者、事務局および WJOG と協議の上で、改訂を行う。

WJOG は、協議の内容、改訂の有無およびその理由などを文書にて記録し、保管する。

WJOG は、試験実施計画書の改訂した内容を速やかに各施設代表医師に連絡する。各施設代表医師は、施設で定められた手続きを行う。

## 14.2. メモランダム

本附随研究計画書内の記載の変更が至急に周知すべきである場合および文言の修正等が累積した場合、当該臓器委員長並びにデータセンター長の確認のもとにメモランダムを発行することができる。

## 14.3. 試験実施中止および中断

WJOG は、試験自体を中止又は中断する場合には、その旨とその理由の詳細を速やかに施設代表医師に通知する。

## 15. 試験終了とその報告

本研究の最終解析報告書もしくは掲載済みの論文が(常任)理事会で承認されたことをもって研究終了とする。本試験終了時は、WJOG より速やかにその旨を施設代表医師に通知する。

## 16. 試験の費用負担

本試験は WJOG 運営資金により運営される。本試験に対する特定の資金援助は受けていない。

## 17. 利益相反 ( Conflict of Interest: COI ) に関する事項

本附随研究に関わる研究者の COI は WJOG5810G 試験実施時に管理されているため、本附随研究だけの COI 管理は行わない。ただし、研究結果発表時には、その時点の COI を公表する。

## 18. 試験結果の公表と成果の帰属

### 18.1. 結果の公表

結果の公表は WJOG 発表規定に従い、学会発表および論文報告を原則とする。

### 18.2. 総括報告

総括報告は、発表した論文をもってこれに代えるものとする。

### 18.3. 知的財産権

本試験の実施計画書、登録票と症例報告書のデザイン、試験実施により作成したデータベースファイルおよびそこから得られる帳票類はWJOGに帰属する。本試験の施行において特許権などを含む知的財産権が発生した場合は、WJOGと参加施設の間でその寄与度に応じて分配する。

### 18.4. データの二次利用

本試験で得られたデータを統合解析・メタアナリシス等に二次利用することが有益であるとWJOGが判断した場合（常任）理事会の承認のもとに個人情報を除いたデータの二次利用ができるものとする。

### 18.5. データの提供

試験終了後、規制当局の指示・指導により、匿名化された本試験データおよび帳票類を提供することがある。

## 19. 試験実施体制

### 19.1. 試験運営機関

西日本がん研究機構（WJOG）が本試験を運営する。WJOGは、がんに対する臨床試験の実施および支援を主な目的として医療専門家が中心となって設立された特定非営利活動法人であり、会員からの会費、企業および個人からの寄付ならびに企業からの受託研究による収益を主たる資金源として活動している。

### 19.2. 試験依頼者

特定非営利活動法人 西日本がん研究機構 West Japan Oncology Group (WJOG)  
理事長 中川 和彦  
〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町1丁目5番7号 ナンバプラザビル304号  
Tel : 06-6633-7400  
Fax : 06-6633-7405

### 19.3. 研究代表者

氏名：朴成和

施設名 東京大学医科学研究所附属病院 腫瘍・総合内科  
住所：〒 108-8639 東京都港区白金台4-6-1  
Tel: 03-3443-8111 Fax: 03-5449-5604

E-mail: nboku@ims.u-tokyo.ac.jp

#### 19.4. 研究事務局（実施計画書内容に関する問い合わせ先）

氏名：奥村武弘

施設名 地域医療機能推進機構 埼玉メディカルセンター 呼吸器外科  
住所：〒 330-0074 埼玉県さいたま市浦和区北浦和 4-9-3  
Tel: 048-832-4951 Fax: 048-833-7527  
E-mail: taokumura@gmail.com

氏名：町田望

施設名 神奈川県立がんセンター 消化器内科（消化管）  
住所：〒 241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾 2-3-2  
Tel: 045-520-2222 Fax:  
E-mail: n-machida@kcch.jp

#### 19.5. プロトコール評価責任者

プロトコール評価委員長 武田 晃司 西日本がん研究機構

#### 19.6. 登録および問合せ先

WJOG データセンター  
〒556-0016 大阪府大阪市浪速区元町 1 丁目 5 番 7 号 ナンバプラザビル 304 号  
Tel : 06-6633-7400  
Fax : 06-6633-7405  
E-mail : datacenter@wjog.jp  
受付時間：月～金 9 時～17 時（祝祭日，年末年始 12/29-1/3 を除く）  
データセンター責任者： 中村 慎一郎

#### 19.7. 施設監査責任者

多田 弘人 吹田徳洲会病院

#### 19.8. 統計解析責任者

岸本 淳司 九州大学

## 19.9. 安全性評価責任者

工藤 新三      大阪社会医療センター附属病院  
WJOG 効果安全性評価委員一覧は別添とする。

## 19.10. 実施施設および施設代表医師名

参加施設一覧は別添とする。

## 20. 文献

1. Okumura T, Boku N, Hishida T, et al: Surgical Outcome and Prognostic Stratification for Pulmonary Metastasis From Colorectal Cancer. *Ann Thorac Surg* 104:979-987, 2017
2. Noone A, Howlander N, Krapcho M, et al: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute., 2018
3. Väyrynen V, Wirta EV, Seppälä T, et al: Incidence and management of patients with colorectal cancer and synchronous and metachronous colorectal metastases: a population-based study. *BJS Open* 4:685-692, 2020
4. Pihl E, Hughes ES, McDermott FT, et al: Lung recurrence after curative surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 30:417-9, 1987
5. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, et al: Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg* 87:1684-8, 2009
6. Iida T, Nomori H, Shiba M, et al: Prognostic factors after pulmonary metastasectomy for colorectal cancer and rationale for determining surgical indications: a retrospective analysis. *Ann Surg* 257:1059-64, 2013
7. Hirosawa T, Itabashi M, Ohnuki T, et al: Prognostic factors in patients undergoing complete resection of pulmonary metastases of colorectal cancer: a multi-institutional cumulative follow-up study. *Surg Today* 43:494-9, 2013
8. Hernandez J, Molins L, Fibla JJ, et al: Role of major resection in pulmonary metastasectomy for colorectal cancer in the Spanish prospective multicenter study (GECMP-CCR). *Ann Oncol* 27:850-5, 2016
9. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY: Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 96:1420-5, 2004
10. Simmonds PC: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group. BMJ* 321:531-5, 2000
11. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:1386-422, 2016
12. Milosevic M, Edwards J, Tsang D, et al: Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer:



updated analysis of 93 randomized patients – control survival is much better than previously assumed. *Colorectal Disease* 22:1314-1324, 2020

13. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, et al: Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*:JCO.21.01032, 2021
14. Imanishi M, Yamamoto Y, Hamano Y, et al: Efficacy of adjuvant chemotherapy after resection of pulmonary metastasis from colorectal cancer: a propensity score-matched analysis. *Eur J Cancer* 106:69-77, 2018
15. Al-Ameri M, Persson M, Bergman P, et al: Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: survival and prognostic factors. *Journal of Thoracic Disease* 10:3372-3380, 2018

## 21. 実施計画書改訂履歴

2022年04月30日 常任理事会承認 (ver. 1.00)