

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業

「臨床病期 I/II 期非小細胞肺癌におけるリンパ節郭清の縮小化の治療的意義を検証するランダム化比較試験」

国立がん研究センター研究開発費 29-A-3

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究(JCOG)」班

JCOG1413

臨床病期 I/II 期非小細胞肺癌に対する選択的リンパ節郭清の治療的意義に関する

ランダム化比較試験実施計画書 ver. 1.2

A randomized phase III trial of lobe-specific vs. systematic nodal dissection

for c-stage I/II non-small cell lung cancer

略称: L-SPEC trial

グループ代表者: 渡辺 俊一

国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科

研究代表者: 岡田 守人

広島大学病院 腫瘍外科

〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

研究事務局(主): 菱田 智之

慶應義塾大学医学部 呼吸器外科

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

研究事務局(副): 佐治 久

聖マリアンナ医科大学病院 呼吸器外科

〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

2015年3月7日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1413)

2016年10月4日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

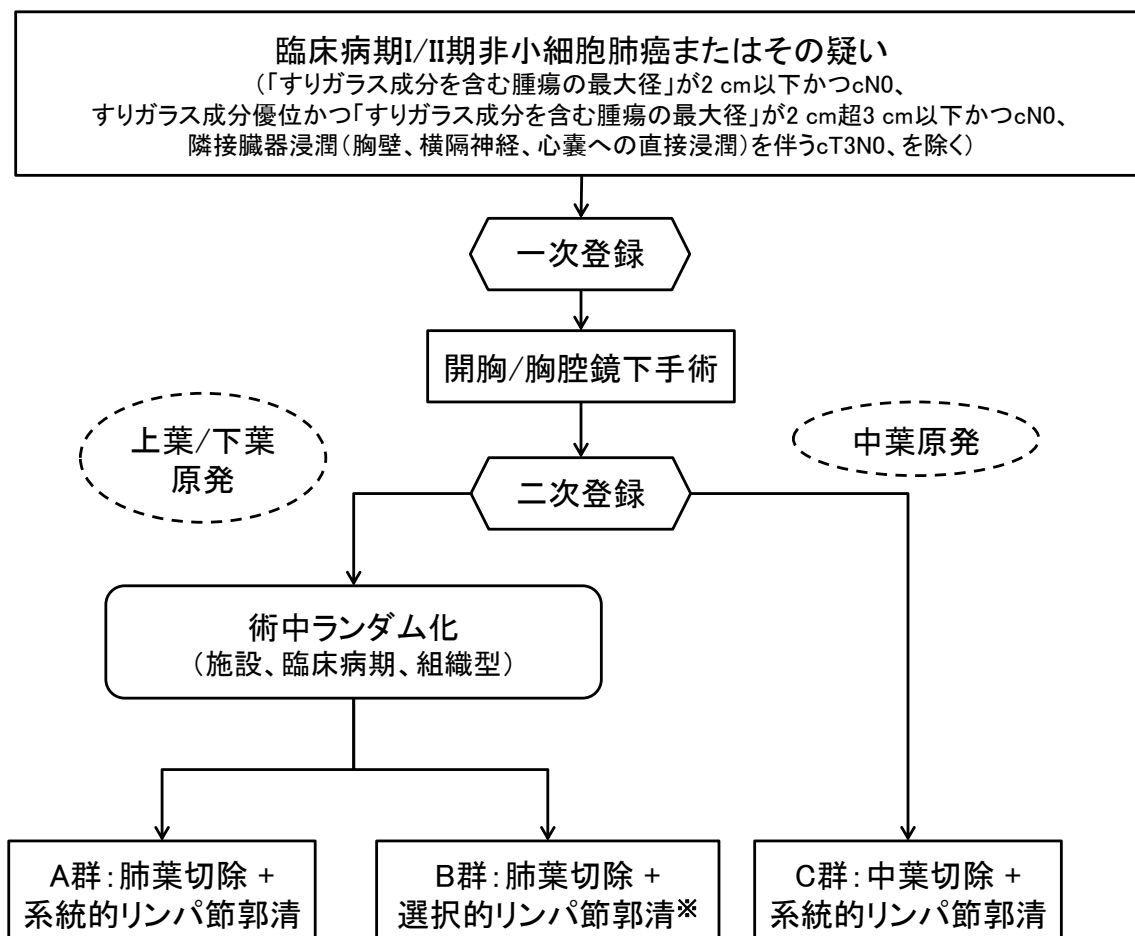
2017年12月27日 ver. 1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2018年1月5日発効

2018年8月21日 ver. 1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2018年8月24日発効

0. 概要

本試験は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成29年文部科学省・厚生労働省告示第1号)に従って実施する。

0.1. シェーマ



※ 二次登録完了後から手術終了までに肺門(#10、#11)または縦隔リンパ節転移が確認された場合は系統的郭清を行う

0.2. 目的

<上葉または下葉原発肺癌>

上葉または下葉原発の臨床病期 I/II 期非小細胞肺癌(「すりガラス成分を含む腫瘍の最大径^{*}」が 2 cm 以下かつ cN0、「すりガラス成分優位かつ「すりガラス成分を含む腫瘍の最大径」が 2 cm 超 3 cm 以下かつ cN0、「隣接臓器浸潤(胸壁、横隔神経、心嚢への直接浸潤)を伴う cT3N0」、を除く)を有する患者に対する、肺葉切除+選択的リンパ節郭清の臨床的有用性を標準治療である肺葉切除+系統的リンパ節郭清とのランダム化比較試験にて検証する。

※ 本試験では、すりガラス成分を含む腫瘍の長径を「すりガラス成分を含む腫瘍の最大径」と定義する。
なお、すりガラス成分を含まない腫瘍では「すりガラス成分を含む腫瘍の最大径」は充実成分の長径(腫瘍最大径)と同じである。

Primary endpoint : 全生存期間

Secondary endpoints : 無再発生存期間、局所再発発生割合、局所リンパ節再発割合、手術時間、出血量、在院日数、ドレーン留置期間、有害事象(有害反応)発生割合、重篤な有害事象(有害反応)発生割合

<中葉原発肺癌>

中葉原発の臨床病期 I/II 期に対して中葉切除+系統的リンパ節郭清を実施した集団(C 群)が上葉または下葉原発肺癌に対して肺葉切除+系統的リンパ節郭清を実施した集団(A 群)に全生存期間、無再発生存期

間、局所リンパ節再発割合において劣っているか否かを探索的に検討する。また、中葉原発肺癌におけるリンパ節転移部位を同定することにより、今後、リンパ節マップを作成する際の資料とする。

0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。

一次登録(術前)

- 1) 胸部 CT 画像上、肺癌が疑われる腫瘍が存在する。
- 2) 原発巣と異なる肺葉に副腫瘍を認めない(原発巣と同一肺葉内に存在する副腫瘍結節は適格)。副腫瘍とは、原発巣を除くすべての腫瘍性結節を指すが、10 mm 未満の pure GGN や陳旧性結核、肺内リンパ節、器質化肺炎などの充実性結節は副腫瘍とはしない(これらの結節の手術時の取り扱いについては、6.1を参照)。また、10 mm 未満の pure GGN を切除するか否かについては各施設の判断に委ねる。
- 3) 以下の条件をすべて満たす臨床病期 I/II 期である(UICC-TNM 分類第 8 版)。
 - ① 『すりガラス成分を含む腫瘍の最大径^{*1}』が 2 cm 以下かつ cN0 ではない
 - ② 「すりガラス成分優位(C/T 比^{*2}0.5 以下)かつ『すりガラス成分を含む腫瘍の最大径』が 2 cm 超 3 cm 以下かつ cN0 ではない
 - ③ 胸壁(superior sulcus tumor を含む)、横隔神経、心臓のいずれかに直接浸潤している cT3N0 ではない
 - ④ 節外浸潤(気管支および肺血管壁の欠損像)を有する cN1 のリンパ節病変を有していない

※1 本試験では、すりガラス成分を含む腫瘍の長径を「すりガラス成分を含む腫瘍の最大径」と定義する。なお、すりガラス成分を含まない腫瘍では「すりガラス成分を含む腫瘍の最大径」は充実成分の長径と同じである。

※2 C/T 比: Consolidation / Total tumor size including ground glass component 比=胸部薄切 CT 上、「すりガラス成分を含む腫瘍の最大径(Total tumor size including ground glass component)」に対する、充実性成分(Consolidation(solid component))の最大径の比
- 4) 登録前に病理組織診または細胞診を行った場合、神経内分泌腫瘍と確定診断されていない(登録前の病理組織診・細胞診は必須ではない)。
- 5) 登録日の年齢が 20 歳以上、79 歳以下である。
- 6) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)
- 7) 良性悪性を問わず、以下の手術歴がない
 - ① 患側の開胸手術
 - ② 患側の肺、食道、縦隔切除を伴う胸腔鏡手術(ただし、胸腔鏡によるブラ切除は許容する)

※ 肺、食道、縦隔切除を伴わない胸腔鏡手術(例:胸膜生検)の既往は適格とする
 - ③ 対側肺の楔状切除以外の肺切除歴(開胸手術か胸腔鏡手術かは問わない)
- 8) 他のがん種に対する治療も含めて、化学療法の既往がない。ただし術後補助化学療法およびホルモン療法は内服終了から 5 年以上経過している場合は許容する。
- 9) 他のがん種も含めて放射線治療の既往がある場合、以下の条件をすべて満たす。
 - ① 患側の肺門・縦隔が照射野に含まれていない
 - ② 患側に Grade 2 以上の放射線肺臓炎の既往がない
- 10) 肺葉切除可能であると判断される。
 - ① 術後予測 1 秒量(FEV1.0)* \geq 800 mL

*術後予測 1 秒量(FEV1.0) = 術前 1 秒量(FEV1.0) × (全区域数 - 予定切除区域数) / 全区域数
 - ② SpO2 \geq 93% (room air)
- 11) 以下の術式のいずれかで、すべての切除(主腫瘍、副腫瘍の切除に加え、診断的切除も含める)が一次的に行うと判断される(いずれも同側の切除に限る)。一葉切除に加えて、一区域切除+1 箇所以上の楔状切除、3 箇所以上の楔状切除、2 区域以上の区域切除を要する場合、および二葉切除や一側肺全摘を要すると判断される場合は不適格。
 - ① 一葉切除
 - ② 一葉切除+1 区域切除
 - ③ 一葉切除+2 箇所以下の楔状切除
- 12) 一次登録前 28 日以内の最新の検査値(登録日の 4 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。

す。

- ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ かつ $\leq 12,000/\text{mm}^3$
- ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ⑤ AST $\leq 100 \text{ U/L}$
- ⑥ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$
- ⑦ クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

13) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

二次登録(術中)

- 1) 本試験に一次登録されており、かつ二次登録日が一次登録日から14日以内である(2週間後の同一曜日まで許容)。
- 2) 二次登録前に非小細胞肺癌(腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、多形癌、紡錘細胞癌、巨細胞癌、癌肉腫、肺芽腫、分類不能癌、唾液腺型腫瘍、非小細胞癌-詳細不明のいずれか)と診断されている。術前に非小細胞肺癌と診断されている場合は術中迅速病理診断を必須としない。
- 3) 高度の癒着や分葉不全、リンパ節の炎症性変化(肺血管や気管支への固着)がなく、肺葉切除およびリンパ節郭清(系統的リンパ節郭清もしくは選択的リンパ節郭清)がいずれも技術的に可能と判断される。
- 4) 開胸時、①悪性胸水、②胸膜播種、③肺門リンパ節(#10、#11)転移、④縦隔リンパ節転移、⑤隣接肺を除く隣接臓器浸潤を疑う所見を肉眼的に認めない。また、①~④が疑われる場合には各検体を迅速病理診断へ提出し、迅速病理診断で転移陰性であることが確認されている。
- 5) 術前画像検査で肺門リンパ節(#10、#11)に転移が疑われたcN1の場合、術中迅速病理診断を肺葉切除完了までに実施し、当該リンパ節転移が陰性であることが確認されている。

0.4. 治療

A群: 肺葉切除+系統的リンパ節郭清

切除肺葉	縦隔リンパ節郭清の範囲
右上葉	2R、4R、7
右下葉	2R、4R、7、8、9
左上葉	4L、5、6、7
左下葉	4L、5、6、7、8、9

B群: 肺葉切除+選択的リンパ節郭清

切除肺葉	縦隔リンパ節郭清の範囲
右上葉	2R、4R
右下葉	7、8、9
左上葉	4L、5、6
左下葉	7、8、9

C群: 中葉切除+系統的リンパ節郭清

切除肺葉	縦隔リンパ節郭清の範囲
中葉	2R、4R、7、8、9

0.5. 予定登録数と研究期間

<上葉または下葉原発肺癌>

予定登録患者数: 一次登録約1,700例、二次登録1,450例

登録期間: 5.5年、追跡期間: 登録終了後10年、解析期間1年、総研究期間: 16.5年

<ver. 1.2での追記事項>

予定登録患者数: 一次登録約1,750例、二次登録1,500例

予定登録期間: 4年、追跡期間: 登録終了後10年、解析期間1年、総研究期間: 15年

<中葉原発肺癌>

上葉または下葉原発肺癌の登録が終了するまで登録を継続する。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、CRF 入力など: JCOG データセンター(16.12.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)