

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)  
肺がん外科グループ/肺がん内科グループ

国立がん研究センター研究開発費 2020-J-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」班

# JCOG2103

画像上診断困難な胸膜播種を有する臨床病期 IVA 期(cT1-2bN0-1M1a)

非小細胞肺癌に対する原発巣切除追加の治療的意義を検証する

ランダム化比較第 III 相試験実施計画書 ver. 1.0.1

Randomized phase III study comparing systemic therapy and debulking surgery consisting of primary tumor resection with systemic therapy alone for clinical stage IVA (cT1-2bN0-1M1a) non-small cell lung cancer with radiologically undetermined pleural dissemination

略称: DEBULK-LUNG

肺がん外科グループ代表者: 渡辺 俊一  
国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科  
肺がん外科グループ研究代表者(研究代表医師):  
渡辺 俊一  
国立がん研究センター中央病院 呼吸器外科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

肺がん内科グループ代表者: 大江 裕一郎  
国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科  
肺がん内科グループ研究代表者:  
大江 裕一郎  
国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

肺がん外科グループ研究事務局: 菱田 智之  
慶應義塾大学病院 呼吸器外科  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地

肺がん内科グループ研究事務局: 吉岡 弘鎮  
関西医科大学附属病院 呼吸器腫瘍内科  
〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-3-1

2021 年 7 月 5 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC2103)  
2022 年 10 月 26 日 ver. 1.0.0 JCOG プロトコール審査委員会承認  
2022 年 12 月 1 日 ver. 1.0.1 修正 JCOG データセンター長確認  
2022 年 12 月 9 日 国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会承認

## 0. 概要

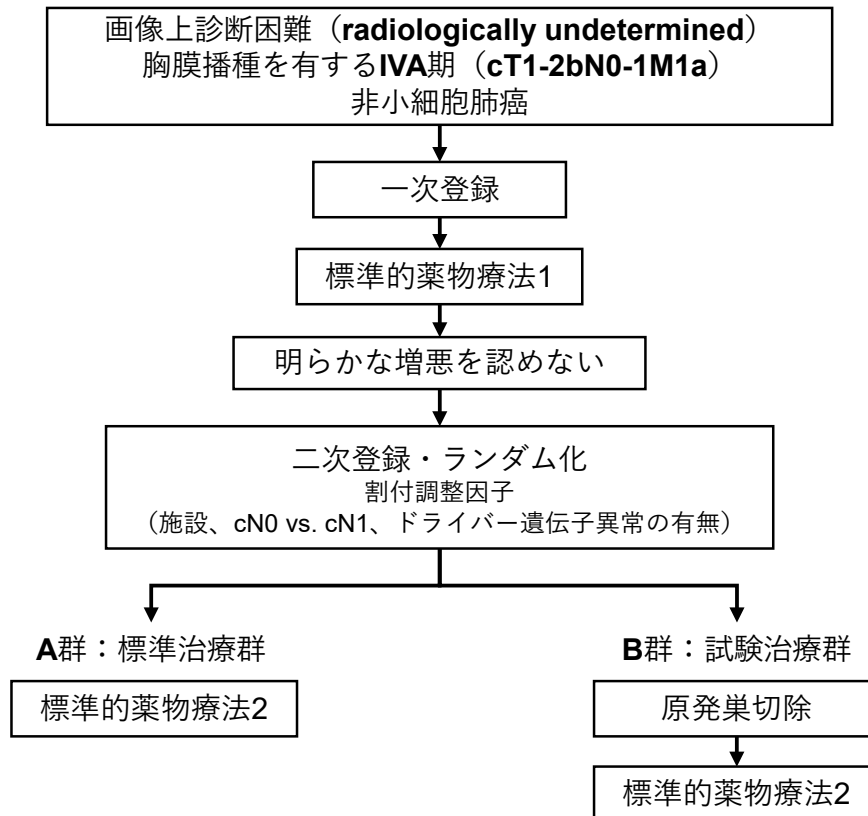
本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「画像上診断困難な胸膜播種を有する臨床病期 IVA 期(cT1-2bN0-1M1a)非小細胞肺癌に対する原発巣切除追加の治療的意義を検証するランダム化比較第Ⅲ相試験」

平易な研究名称:「画像上診断困難な胸膜播種 IVA 期非小細胞肺癌に対する原発巣切除の第Ⅲ相試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

画像上診断困難 (radiologically undetermined) な胸膜播種を有する臨床病期 IVA 期 (cT1-2bN0-1M1a) 非小細胞肺癌に対し、標準的薬物療法に原発巣切除を加えることの有用性を、標準治療である標準的薬物療法単独とのランダム化比較にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、無局所増悪生存期間、無遠隔増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、胸水 (Grade 2 以上) 累積発生割合、QOL (EQ-5D、FACT-L)

### 0.3. 対象

#### 0.3.1. 一次登録の適格規準

※患者登録の際には「4.2. 一次登録の除外規準」を参照すること。

1) 以下のいずれかによって病理学的に非小細胞肺癌と診断されている (混在型の場合は主たる組織型に分類する。ただし、神経内分泌癌の成分を含む場合は不適格とする)。

① 原発巣の組織診または細胞診

② 胸膜播種病変の組織診

※ ①原発巣の組織診・細胞診の方法として原発巣切除は不可とする。

※ 組織診と細胞診で組織型が異なる場合は、①原発巣の組織診、②胸膜播種病変の組織診、③原発巣の細胞診、の優先順で組織型を選択する。

なお、生検・細胞診による診断のうち、「扁平上皮癌」、「非小細胞癌、扁平上皮癌を支持」を扁平上皮癌と扱い、それ以外を非扁平上皮癌と扱う。

- 2) 胸腔鏡下生検または開胸生検による胸膜播種病変の組織診により、病理学的に胸膜播種が確認されている(胸水細胞診陽性のみは不可)。
- 3) 胸部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)および薄切 CT(スライス厚・間隔ともに 2 mm 以下)、脳造影 CT または MRI、PET/CT にて以下の①～⑧をすべて満たす cT1a-2bN0-1M1a 臨床病期 IVA 期である(UICC-TNM 分類第 8 版)。

- ① 薄切 CT にて胸膜播種病変を認めない、または胸膜播種病変があるが測定不能(最大径 10 mm 未満)である。
- ② PET/CT にて胸膜に明らかな FDG の異常集積を認めない。
- ③ 対側肺内に副腫瘍結節を認めない。
- ④ Grade 2 以上の胸水(症状があり治療を要する(例:利尿薬/胸腔穿刺を要する))を認めない。
- ⑤ 心嚢内に心膜播種を疑う結節を認めない。
- ⑥ 生理的貯留を超える心嚢液貯留を認めない。
- ⑦ 節外浸潤(気管支や肺血管壁の欠損像)を有する cN1 のリンパ節病変を認めない。
- ⑧ 原発巣、N1 リンパ節(cN1 の場合)が部分切除、区域切除、一肺葉切除のいずれかにて完全切除可能と判断される(原発巣に隣接する肺葉に対する 1 か所の区域切除または部分切除は可だが、二肺葉切除、肺全摘、胸膜肺全摘、気管支形成、血管形成を要すると判断される場合は不可)。

※ 造影剤に対するアレルギー、気管支喘息、腎機能障害が原因で造影 CT が不可能な場合や造影剤使用拒否の場合は単純 CT も許容する。

- 4) 非扁平上皮癌については *EGFR* 遺伝子変異および *ALK* 遺伝子転座の検査で陽陰性が判明している<sup>※1</sup>。<sup>※2</sup>。また、複数のドライバー遺伝子異常陽性が判明した場合は、担当医の判断でいずれかのドライバー遺伝子異常陽性例と扱う。なお、扁平上皮癌では遺伝子異常検査は必須ではなく、また遺伝子異常検査にて何らかのドライバー遺伝子異常が陽性と判明した場合でも遺伝子異常陰性と扱う。遺伝子検査は、原発巣、胸膜播種病変いずれの検体を用いてもよい。

※1 *EGFR*・*ALK* 遺伝子の変異・転座の有無が検査を行っても不明の場合は不適格とする。

※2 *ROS1* 遺伝子転座、*BRAF*(V600E)遺伝子変異、*MET* exon14 skipping 変異、*RET* 遺伝子転座の検査も可及的に実施することが望ましいが必須とはせず、これらの遺伝子異常が不明かつ *EGFR* 遺伝子変異、*ALK* 遺伝子転座がともに陰性である場合は遺伝子異常陰性と扱う(不明には未検査・検体不良、一次登録時に検査結果が得られていない場合を含む)。

- 5) 一次登録日の年齢が 18 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。ただし、胸膜播種病変の診断目的に行った胸腔鏡(補助下を含む)、ロボット支援下手術、開胸手術は手術歴に含めない。
  - ① 患側の開胸手術
  - ② 患側の肺、食道、縦隔の切除を伴う胸腔鏡手術(補助下を含む)またはロボット支援下手術(ただし、胸腔鏡による楔状切除や肺、食道、縦隔切除を伴わない胸腔鏡手術(補助下を含む)(例:胸膜生検)は許容する)
  - ③ 対側肺の楔状切除以外の肺切除術(開胸手術、胸腔鏡手術(補助下を含む)、ロボット支援下手術のいずれであるかは問わない)
- 8) 肺癌に対する薬物療法の既往がない。
- 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①②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) 自己免疫疾患<sup>※3</sup>がない、および慢性的または再発性の自己免疫疾患の既往歴を有さない。ただし、適切な治療によってコントロールが良好な 1 型糖尿病、内服治療のみを必要とする甲状腺機能亢進症/低下症、全身治療を必要としない自己免疫性皮膚疾患(天疱瘡、尋常性乾癬、類天疱瘡、尋常性白斑)は適格とする。

※3 自己免疫疾患:関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、シェーグレン症候群、IgG4 関連疾患、血管炎症候群、混合性結合組織病、自己免

疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、自己免疫性膵炎、特発性血小板減少性紫斑病、甲状腺機能亢進症/低下症、1 型糖尿病、天疱瘡、尋常性乾癬、類天疱瘡、尋常性白斑など。

- 11) 胸部 CT で診断される間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、または複数を合併していない。
- 12) 切除後の予測残存一秒量が 800 mL 以上である。
- ※ (術後予測一秒量 = 術前一秒量 × (全区域数 - 予定切除区域数) / 全区域数)
- ※ 全区域数は 18 とし、予定切除区域数は予定区域切除を行うと仮定した際に切除する区域の数とする。ただし、肺切除の既往がある場合は、既に切除された区域数を差し引いた区域数を全区域数とする。楔状切除の既往は切除された区域数を差し引く必要はない。
- ※ 部分切除を予定する場合は切除区域 = 1 で計算する。
- 13) 一次登録前 28 日以内の最新の検査値(一次登録日の 4 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
- ① 白血球数  $\geq 3,000/\text{mm}^3$  かつ  $\leq 12,000/\text{mm}^3$
  - ② 好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$
  - ③ ヘモグロビン  $\geq 9.0 \text{ g/dL}$  (一次登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
  - ④ 血小板数  $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - ⑤ 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ⑥ AST  $\leq 100 \text{ U/L}$
  - ⑦ ALT  $\leq 100 \text{ U/L}$
  - ⑧ 血清クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑨ クレアチンクリアランス\*  $\geq 45 \text{ mL/min}$  (Cockcroft-Gault 式による推定値または 24 時間蓄尿法。Cockcroft-Gault 式による推定値は必ず診療録に記載すること。24 時間蓄尿法では体表面積補正は行わないこと)  
推定値で 45 mL/min 未満の場合、24 時間蓄尿法による実測値で 45 mL/min 以上であることが確認されれば適格  
Cockcroft-Gault 式  
男性:  $\text{CCr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$   
女性:  $\text{CCr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
  - ⑩ 経皮酸素飽和度  $\geq \text{SpO}_2 93\%$  (安静時かつ室内気にて)
- 14) 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。

### 0.3.2. 二次登録の適格規準

- 1) 標準的薬物療法 1 の実施コースについて以下の①②のいずれかを満たす。
- ① ドライバー遺伝子異常陽性の場合: 本試験に一次登録されており、3 コース(1 コース 4 週間)の標準的薬物療法 1 が行われている(3 コース中の中止は許容する)。
  - ② ドライバー遺伝子異常陰性の場合: 本試験に一次登録されており、4 コース(1 コース 3 週間)の標準的薬物療法 1 が行われている(4 コース目の day 8 と day 15 または day 15 の投与をスキップした場合でも許容する)、または、有害事象により標準的薬物療法 1 が 3 コースで終了している。
- 2) 標準的薬物療法の治療効果に関して以下の①②をすべて満たす。
- ① 一次登録前の CT と比べて標準的薬物療法 1 の最終コース開始後の造影<sup>\*1</sup>CT で病変の明らかな増大<sup>\*\*2</sup>(径の 10% 以上の増大に相当する増大であることを目安とする)を認めない。なお、病変が測定不能病変のみの場合は、担当医が明らかに効果がないと判断した場合には増大とみなす(例: 胸水などの胸膜病変では胸水の明らかな増加、骨病変では疼痛の明らかな増強、微小肺転移では画像検査での明らかな陰影の増大・増強など)。
  - ② 標準的薬物療法 1 開始後、明らかな原病の増悪(腫瘍に伴う症状の出現または悪化(臨床的増悪)を含む)がない。
- ※1 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息により造影を行うことが困難な場合や造影剤使用拒否の場合には単純 CT や単純 MRI も許容する。
- ※2 すべての病変が標準的薬物療法 1 前の CT と比べて縮小傾向にあると判断されることを目安とし、測定誤差の範囲内と思われるわずかな径の増大(5 mm 未満を目安とする)や過去に一過性の増

大を示した病変はあっても全体として縮小傾向にあると判断されれば「病変の明らかな増大を認めない」としてよい。

- 3) 標準的薬物療法 1 の最終コースからの日数について、以下の①②のいずれかを満たす。
  - ① ドライバー遺伝子異常陽性の場合:最終コース(3コース)の day 1 から数えて 56 日以内である。
  - ② ドライバー遺伝子異常陰性の場合:最終コース(3コースまたは 4コース)の day 1 から数えて 48 日以内である。
- 4) 二次登録日が効果判定日より 14 日以内である(効果判定に用いた画像検査が複数存在した場合、最も遅い検査日を効果判定日とする)。
- 5) 一次登録後 57 日(8 週)以降 182 日(26 週)以内である。
- 6) 以下の①②のいずれかを満たし、切除可能であると判断される。
  - ① 一次登録前に cN0 の場合
    - ・ 原発巣が、部分切除(楔状切除)、区域切除、一肺葉切除のいずれかにて完全切除可能である。なお、一肺葉切除は、マージン不足などにより部分切除、区域切除が困難な場合にのみ許容する。
    - ・ 原発巣に隣接する肺葉に対する 1 か所のみ区域切除や部分切除は許容する。
    - ・ 二肺葉切除、肺全摘、胸膜肺全摘、気管支形成、血管形成を必要としないこと。
  - ② 一次登録時点で cN1 の場合。
    - ・ 原発巣および cN1 と診断されたリンパ節が部分切除、区域切除、一肺葉切除のいずれかにて完全切除可能である。なお、原発巣に隣接する肺葉に対する 1 か所のみ区域切除や部分切除は許容する。
    - ・ 二肺葉切除、肺全摘、胸膜肺全摘、気管支形成、血管形成を必要としないこと。
- 7) 切除後の予測残存一秒量が 800 mL 以上である
  - ※ (術後予測一秒量=術前一秒量×(全区域数-予定切除区域数)/全区域数)
  - ※ 全区域数は 18 とし、予定切除区域数は予定区域切除を行うと仮定した際に切除する区域の数とする。ただし、肺切除の既往がある場合は、既に切除された区域数を差し引いた区域数を全区域数とする。楔状切除の既往は切除された区域数を差し引く必要はない。
  - ※ 部分切除を予定する場合は切除区域=1 で計算する。
- 8) 二次登録前 14 日以内の最新の検査値(二次登録日の 2 週間前の同一曜日(は可)が、以下のすべてを満たす。
  - ① 白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (二次登録に用いた検査の採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
  - ③ 血小板数 $\geq 8.0 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - 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 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - ⑧ 経皮酸素飽和度 $\geq \text{SpO}_2 93\%$ (安静時かつ室内気にて)

#### 0.4. 治療

A 群: 標準的薬物療法 1→標準的薬物療法 2

B 群: 標準的薬物療法 1→原発巣切除→標準的薬物療法 2

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 一次登録患者数 170 人、二次登録患者数 140 人

予定登録期間: 5 年。追跡期間: 登録終了後 5 年。解析期間: 1 年。総研究期間: 11 年

臨床研究の開始予定日 2023 年 2 月 1 日

臨床研究の終了予定日 2034 年 1 月 31 日

#### 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(16.13.)

疾病等(有害事象)報告: JCOG 運営事務局/JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.10.)