

Assessment of the outcomes of treatment in non-small cell lung cancer patients with pleural dissemination or malignant pleural effusion

**胸膜播種・悪性胸水を伴った非小細胞肺癌の治療成績に関する
多施設共同後方視的観察研究
実施計画書**

研究代表者

新谷 康(大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学)

大阪府吹田市山田丘 2-2(L5)

TEL: 06-6879-3152, FAX: 06-6879-3164

E-mail: yshintani@thoracic.med.osaka-u.ac.jp

研究総括責任医師

奥村明之進(大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学,

大阪府吹田市山田丘 2-2(L5)

TEL: 06-6879-3152, FAX: 06-6879-3164

E-mail: meinosin@thoracic.med.osaka-u.ac.jp

2015 年 12 月 30 日 第 3 版

0.概要 研究実施計画の要約

研究名：胸膜播種・悪性胸水を伴った非小細胞肺癌の治療成績に関する多施設共同後方視的観察研究

0.1 研究デザインとシエーマ；多施設共同後方視的観察研究



調査項目；CRF に記載

0.2 目的と方法；

開胸時に胸膜播種または悪性胸水を伴い s-または p-M1a と診断された非小細胞肺癌症例を後ろ向きに評価し、M1a 症例に対する外科的介入の意義を明らかにする。

0.3 対象疾患名；原発性非小細胞肺癌

病理組織学的に胸膜播種または細胞診にて悪性胸水の診断が得られた M1a 症例で治療目的に手術を施行した症例（最終的に非切除となった症例を含む）

0.4 主要評価項目；全生存期間

副次評価項目；無増悪期間，治療法，再発形式

0.5 試料；既存試料を使用し、大阪大学に標本を送付し再診断を行う

0.6 目標数；100 症例

研究実施予定期間； 2016 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日

1. 研究の目的・対象

cM0 の原発性非小細胞肺癌のうち、開胸時に胸膜播種・悪性胸水を伴い組織学的または細胞診により診断された s および pM1a 症例（肺癌取扱い規約第 7 版による）への外科的介入の意義を明らかにする。

対象は肺癌への治療目的に開胸術が行われた症例で、最終的に非切除となった症例を含む。

2. 研究の背景と研究計画の根拠

2010年肺癌登録合同委員会の報告によると、本邦における2004年肺癌手術11663例のうち、IV期肺癌は434名(3.7%)であり5年生存率は27.9%であった。¹⁾ 非小細胞肺癌 stage IV 症例については、肺癌診療ガイドライン 2005年度版において「外科治療は行わないよう勧められる(グレードD)」と記載され、2014年改訂版では外科切除に関する記載はなく、患者の全身状態に応じた化学療法・分子標的療法・緩和治療に関する記載があるのみである。しかし、2010年肺癌登録合同委員会の報告にもあるように、実地臨床では播種を伴ったIV期肺癌でも肺切除がなされることは珍しくない。ただし、外科治療群では、開胸時に初めて診断されたIV期であることや手術が可能な全身状態であったことなどが27.9%という比較的良好な5年生存率の一因として考えられるが、選択された集団であるにしても、かつてのガイドラインでグレードDと位置づけられた治療法での予後が比較的良好な結果であることは興味深い。胸膜播種に対する切除の意義については、これまでもいくつかの報告があり、Okamotoらは100例のstage IV肺癌症例についての予後および予後因子を検討し、全体の5年生存率は22.2%であったが非切除症例の5年生存率は0%であったと報告している。²⁾ 彼らはstage IVのうちM1b症例はM1a症例より予後不良であることや、M1aのうち悪性胸水陽性症例、N因子が0-1の症例については比較的良好で、手術適応となる可能性があると結論している。一方、中尾らは外科的切除は予後に寄与せず、悪性胸水症例では胸膜播種症例に比し予後良好であったと報告している。³⁾ このような controversial な状況で、開胸して初めて胸膜播種や悪性胸水が判明した場合。したがって、各臨床医が各々の判断で切除の可否を決定しているのが現状と考えられる。また、近年の肺癌に対する薬物療法の進歩に伴い、担癌生存期間が延びている可能性がある中で、一般的には手術非適応とされているM1a症例に対する肉眼的完全切除の意義は不明であり、今回外科治療の意義を探るべくこの研究を計画した。

3. 研究デザインと登録

研究デザインは、連結可能匿名化・多施設共同後方視的観察研究である。

患者登録見込みについて、各施設に事前に問い合わせたところ、少なくとも年に数例は原発性非小細胞肺癌 M1a 症例の手術を経験していることが判明している。当科でのここ18年間の平均は2.4症例/年であった。各施設間での症例数を平均して2症例/年が参加5施設から蓄積できるとすると、 $5 \times 2 = 10$ 症例/年が集計され、最近10年間を症例蓄積期間と仮定すると、100例が集積できると見込まれる。このうち、不適格例を除いても70例は解析可能となると考えている。ただし目標数に達しない場合でも本研究は続行する。症例は、大阪大学呼吸器外科診療連携施設研究会: Thoracic Study Group of Osaka University (TSSGO) の参加施設から登録し、患者が研究に参加することで特別な診療上の利益、不利益は生じない。

4. 本研究で用いる基準・定義

本研究における原発性肺癌の組織型分類は WHO classification Tumors of the lung, pleura, Thymus and Heart 2015 に従う。進行度分類は UICC 第7版に従う。

5. 対象被験者と適格基準

- 外科的切除・生検もしくは細胞診で得られた検体で、病理組織学的または細胞診で胸膜播種・悪性胸水陽性が診断された非小細胞肺癌症例。
- 治療目的に手術が計画された患者。
- 癌に対する治療が可能な PS0-2, 75 歳以下。
- 診療録などで経過の把握が可能であること。
- 手術, 検査で診断された時期は 2005 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までとする。

6. 登録手順

各施設の研究担当医師により以下を行う。

- 1) 該当患者に本研究の説明を行い、同意書を取得する。同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設研究責任者が保管する。原本はカルテに保管する(電子カルテの場合、原本は施設研究責任者が保管することも可とする)。ただし死亡例、終診例などで同意書の取得が困難な例に関しては、各施設の倫理委員会で承認後、ホームページなどの記載で同意書の取得の代替とする。対応表を用いて連結可能匿名化する。対応表は鍵のかかる環境で参加各施設で保管する。
- 2) 研究担当医師は、対象症例について登録票に記載し、大阪大学大学院医学系研究科呼吸器外科学内に設置された臨床研究事務局に FAX する。臨床研究事務局に登録票が提出されて解析適格症例かどうかを検討後、登録を行う。
- 3) 臨床研究事務局(大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学内)において以下を行う。
 - 登録票が FAX され、解析適格症例であれば順に登録番号を発行する。
 - 臨床研究事務局において登録番号と施設名と症例番号の対応表を作成する。

データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。

7. 評価項目

7-1. 主要評価項目

全生存期間 Overall survival (OS)

手術日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間

- 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

7-2. 副次的評価項目

(a) 無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)

手術日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- 「増悪(progression)」は、画像診断に基づく PD(進行)と画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。無増悪生存期間のイベント日としては総合効果 PD と判断した日を採用する。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする。また、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- 増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい)。
- 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- 増悪や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上増悪や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上増悪と診断し得ず生検病理診断によって増悪と診断した場合は生検日をもってイベントとする。
- 腫瘍マーカーの上昇を認めた場合には、臨床医の判断で増悪とする。

(b) 治療法

術式、術前後の諸治療を記載する。また増悪後の治療についても記載する。

(c) 増悪形式

増悪した場合、増悪部位の特定と、血行性転移(臓器の記載)、胸膜播種、リンパ節転移、局所再発に分類する。

8. データ収集

8-1. 症例報告書 CRF

評価項目内容は別添 CRF の通り。

8-2. CRF の送付方法

大阪大学呼吸器外科学内の臨床研究事務局に郵送する。患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF の送付依頼などの連絡の際には、患者登録番号や対応表に従った症例番号を用い、施設のカルテ番号は用いない。

8-3. CRF の修正

研究開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「7. 評価項目」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、事務局長と研究統括責任者の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正は

ロトコール改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

8-4. 試料の送付

既存試料(未染薄切プレパラート 10 枚または組織ブロック)は中央病理診断事務局へ郵送あるいは手渡しで送付する。

9.倫理事項

9-1. 患者の保護

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(2013.10.19 最終改訂)および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第3号)に従って本研究を実施する。本プロトコールでの「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。

9-2 インフォームドコンセント

登録に先立って、可能な限り研究分担医師は医療機関の承認が得られた説明文書(付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名, 病期に関する説明
- 2) 本研究が臨床研究であること
- 3) 本研究のデザインおよび根拠(意義, 必要性, 目的など)
- 4) 費用負担: 費用は無償であること.
- 5) 予想される利益と可能性のある不利益について
- 6) 同意拒否と同意撤回
- 7) 結果公表と人権保護
- 8) 知的所有権の帰属
- 9) 質問の自由

9-2-1. 同意

研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加について依頼する。患者本人が研究参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本研究の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設研究責任者が保管する。原本はカルテに保管する(電子カルテの場合、原本は施設研究責任者が保管することも可とする)。

9-2-2. 同意の取得が困難な症例

死亡例や診察期間が終了している例などで同意書の取得が困難な症例については各施設の倫理委員会で承認が得られれば、ホームページなどに研究内容を記載することで同意書の取得の代替とする。

9-2-3. 同意の撤回

同意を撤回する場合には、同意撤回書に記載する。同意書と同様に保管する。同意撤回の旨を臨床研究事務局へ連絡する。

9-3. 医療機関の倫理審査委員会の承認

9-3-1. 研究参加開始時の承認

本研究への参加に際しては、本プロトコール及び患者への説明文書を用いて研究を実施することが、各医療機関の倫理審査委員会の承認を得なければならない。承認が得られた場合、各医療機関の施設研究責任者は各医療機関の承認文書のコピーを臨床研究事務局へ送付する。承認文書原本を各医療機関の施設研究責任者が保管し、コピーを臨床研究事務局が保管する。

患者への説明文書は、臨床研究についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関ごとに改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコールについては、原則として全医療機関共通のプロトコールを用いる。医療機関からプロトコールの修正依頼があった場合は、臨床研究事務局に相談を行う。

9-3-2. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・本研究の進捗状況
- ・研究計画書からの逸脱
- ・研究計画書の変更
- ・研究終了の報告

9-3-3. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

対象者等への経済的負担又は謝礼は発生しない。

9-4. 個人情報の保護と患者識別

9-4-1. 従うポリシー、法令、規範

研究を行うにあたり、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・ 個人情報の保護に関する法律(平成15年5月30日法律第57号, 最終改正:平成15年7月16日法律第119号, 平成17年4月1日施行)
- ・ ヘルシンキ宣言(2013.10.19最終改訂)
- ・ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年12月22日制定, 平成27年4月1日施行, 文部科学省・厚生労働省告示第3号)

9-4-2. 個人情報の利用目的と利用する項目, および利用方法

1) 利用目的

臨床研究の正しい結果を得るために、患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理することを目的として、患者の個人情報を利用する。

2) 利用する項目

連結可能匿名化を行う。各施設で対応表に従い症例番号を付与する。臨床研究事務局で患者の同定や照会のため利用する項目は症例番号、生年月日のみとする。すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加医療機関から事務局へ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

3) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、CRFに医療機関の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡しのいずれかの方法で事務局宛に提出することにより収集する。既存試料も同様とする。その他、収集した情報の正確性の確認のため、臨床研究事務局と医療機関の研究者間で登録票の写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しに限定する。なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

4) 保存期間

CRFは臨床研究事務局において、論文発表後10年間保管する。

5) 既存試料のとりあつかい

既存試料の送付の際には、患者登録番号や対応表に従った症例番号を用い、施設のカルテ番号は用いない。また、送付された試料のうち組織ブロックは、大阪大学呼吸器外科内で、薄切しスライドガラスの標本を作成後、すみやかに送付元へ返却する。送付された未染スライドや薄切したスライドは、大阪大学呼吸器外科内(鍵付きの実験室)で論文発表後5年後までに使用または保管する。

9-4-3. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より臨床研究事務局と中央病理診断事務局が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者(施設研究責任者、担当医)とする。

9-5. プロトコールの内容変更について

プロトコールおよび説明文書の内容変更の際には、改正されたプロトコールおよび説明文書は各医療機関で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各医療機関の承認を要するか否かは各医療機関の取り決めに従う。改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の研究責任者は各医療機関の承認文書のコピーを臨床研究事

務局へ送付または FAX する。承認文書原本を各医療機関の研究責任者が保管し、コピーを臨床研究事務局が保管する。

9-6. 利益相反(COI)

本研究において開示すべき利益相反はない。

10. 特記事項

特になし

11. 研究組織

11-1. 主たる研究組織

大阪大学呼吸器外科学に臨床研究事務局を設置する。

11-2. 研究総括責任者

奥村明之進(大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学,
大阪府吹田市山田丘 2-2(L5)
TEL: 06-6879-3152, FAX: 06-6879-3164
E-mail: meinosin@thoracic.med.osaka-u.ac.jp

11-3. 研究代表者

新谷 康(大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学)
大阪府吹田市山田丘 2-2(L5)
TEL: 06-6879-3152, FAX: 06-6879-3164
E-mail: yshintani@thoracic.med.osaka-u.ac.jp

11-5. 参加施設

TSSGO に参加する以下の施設から募る。

大阪大学医学部付属病院, 近畿大学医学部奈良病院, 市立吹田市民病院, JCHO 大阪病院, 市立豊中病院, りんくう総合医療センター, 国立病院機構大阪医療センター, 箕面市立病院, 大阪警察病院, 八尾市立病院, 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター, 公立学校共済組合近畿中央病院, 東大阪市立総合病院, 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター, 大阪府立成人病センター, 市立堺病院, 西宮市立中央病院, 大阪府立急性期・総合医療センター, 宝塚市立病院, KKR 大手前病院, 星ヶ丘医療センター, 国立病院機構刀根山病院, 徳洲会吹田病院

12. 引用文献

- 1) 肺癌登録合同委員会: 澤端章好, 浅村尚生, 呉屋朝幸, et al. 2004 年肺癌外科切除例の全

国集計に関する報告. 肺癌. 50:875-888, 2010.

- 2) Okamoto T, Iwata T, et al. Pulmonary resection for lung cancer with malignant pleural disease first detected at thoracotomy. *Eur J Cardio-Thorac Surg*, 41:25-30, 2012.
- 3) 中尾将之, 菱田智之, 吉田純司, ほか. 胸膜播種, 悪性胸水を伴う肺癌手術症例の検討 D,E因子の亜分類の意義について. *日本呼吸器外科学会雑誌* 24:7664-669, 2010.