

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事 業 名 : (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業

(英 語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名: (日本語) 早期子宮頸がんに対する機能温存低侵襲手術の確立に関する研究

(英 語) Practical research for minimally invasive surgery for patients with early stage cervical cancer

研究開発担当者 (日本語) 東京都立墨東病院 産婦人科 部長 笠松高弘

所属 役職 氏名 : (英 語) Takahiro Kasamatsu, Director, Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 早期子宮頸がんに対する準広汎子宮全摘術の有益性を検証する研究

開発課題名 : (英 語) Nonrandomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with early stage cervical cancer

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部付属病院 女性外科 講師 有本貴英

所属 役職 氏名 : (英 語) The University of Tokyo Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Assistant Professor, Takahide Arimoto

研究開発分担者 (日本語) 国立がん研究センター中央病院 婦人腫瘍科 外来医長 石川光也

所属 役職 氏名 : (英 語) National Cancer Center Hospital, Head of medical staff, Department of Gynecology, Mitsuya Ishikawa,

研究開発分担者 (日本語) 北里大学医学部産婦人科 教授 恩田 貴志

所属 役職 氏名 : (英 語) Kitasato University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Professor, Takashi Onda

- 研究開発分担者 (日本語) 久留米大学医学部産婦人科 教授 牛嶋公生
所属 役職 氏名 : (英 語) Kurume University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology , Professor, Kimio Ushijima
- 研究開発分担者 (日本語) 北海道大学医学研究科生殖内分泌・腫瘍学分野・特任教授 櫻木範明
所属 役職 氏名 : (英 語) Hokkaido University, Professor, Noriaki Sakuragi
- 研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院産婦人科 特任教授 高野忠夫
所属 役職 氏名 : (英 語) Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital (CRIETO), Special Appointment Professor, Tadao Takano
- 研究開発分担者 (日本語) 愛知県がんセンター中央病院 婦人科部 部長 水野美香
所属 役職 氏名 : (英 語) Aichi Cancer Center Hospital, Department of gynecologic oncology, Mika Mizuno
- 研究開発分担者 (日本語) がん研究会有明病院 婦人科部長 竹島信宏
所属 役職 氏名 : (英 語) The Cancer Institute Hospital, Gynecologic Oncology Department, Department Director, Nobuhiro Takeshima
- 研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 婦人科 准教授 松村謙臣
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Gynecology and Obstetrics, Kyoto University Graduate School of Medicine, Associate Professor, Noriomi Matsumura
- 研究開発分担者 (日本語) 四国がんセンター 婦人科 医長 竹原和宏
所属 役職 氏名 : (英 語) Shikoku Cancer Center, Department head of Gynecologic Oncology, Kazuhiro Takehara
- 研究開発分担者 (日本語) 埼玉県立がんセンター 副病院長 横田治重
所属 役職 氏名 : (英 語) Saitama Cancer Center, Duputy Director, Harushige Yokota
- 研究開発分担者 (日本語) 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系産科婦人科学教室 教授 小林裕明
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Obstetrics and Gynecology, Kagoshima University, Faculty of Medicine, Professor, Hiroaki Kobayashi
- 研究開発分担者 (日本語) 九州がんセンター 婦人科 部長 斎藤俊章
所属 役職 氏名 : (英 語) National Kyushu Cancer Center, Gynecology Service, Toshiaki Saito

研究開発分担者 (日本語) 筑波大学 医学医療系産婦人科 教授 佐藤豊実
所属 役職 氏名 : (英 語) University of Tsukuba Department of Obstetrics and Gynecology
Faculty of Medicine, Professor, Satoh Toyomi

研究開発分担者 (日本語) 琉球大学大学院医学研究科放射線診断治療学講座 准教授 戸板孝文
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Radiology, Graduate School of Medical
Science, University of the Ryukyus,
Associate Professor, Takafumi Toita

II. 成果の概要（総括研究報告）

【目的】子宮頸癌（頸癌）IB1期のうち腫瘍径 2cm 以下の患者を対象に、標準治療である広汎子宮全摘術（広汎全摘）に、機能温存低侵襲手術である準広汎子宮全摘術（準広汎全摘）が生存期間で劣らないことを検証する。

【背景・必要性】頸癌に対する国際標準術式は、IA期（微小浸潤癌）が準広汎全摘、IB-II期が広汎全摘である。III-IV期は手術の適応はなく放射線治療が標準治療である。頸癌根治術の要点は 1)子宮傍組織浸潤から骨盤側壁に至る側方進展と 2)所属リンパ節（骨盤）転移の制御である。広汎全摘は子宮傍組織を骨盤側壁に近く広範囲に切除する術式で、Wertheim（1911年）により提唱された。その後、Okabayashi（1921年）が、子宮傍組織をより骨盤側壁に近く可及的広汎に切除する根治性の高い合理的で安全な術式を開発し予後と安全性が格段に向上した。以来およそ 100 年間にわたり国際標準術式として採用され今日に至っており、IB1期で 88% の 5 年生存率を得ている（国際統計）。しかし子宮傍組織には骨盤内臓神経の膀胱枝が分布しているため、根治性を確保すべく子宮傍組織を広く切除すると、神經因性膀胱機能障害（尿意喪失・尿閉）が必発し、QOL が長期間に渡り著しく低下することが最大の欠点として問題視されてきた。解決には子宮傍組織の切除範囲をより頸部に近づける形で縮小し神經障害を最小化する必要があり、準広汎全摘がそれに相当する。しかし準広汎全摘は神經障害がなく他の手術侵襲（手術合併症、手術時間、出血量）も極めて小さいが、逆に傍組織浸潤に対する根治性が低下し局所再発が増加する可能性があることが問題となる。そのため、術前に準広汎全摘でも根治性を損なわない対象を慎重に選択し、かつ再発が増えないことを前向きの検証的な臨床試験で確認することが不可欠であると考えた。日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の婦人科腫瘍グループは本研究に先立ち、IB1期手術例を対象とする観察研究（JCOG0806A）を行った。その結果、MRI で腫瘍径 2cm 以下であった患者の広汎全摘後の 5 年生存割合は 95.8% と良好で、子宮傍組織浸潤割合は 1.5% と低く、局所再発割合も 2.1% と低かった。この結果から、子宮傍組織浸潤が極めて少ない腫瘍径 2cm 以下の IB1 期では準広汎全摘でも根治性は広汎全摘に劣らない可能性が高いと考え、腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 IB1 期を対象として、機能温存低侵襲手術である準広汎全摘（試験治療）が広汎全摘（標準治療）に生存期間で劣らないことの検証を目的とする非ランダム化検証的試験（JCOG1011）を考案した。本試験の対象である頸癌 IB 期の患者は、2014 年度の日本産婦人科学会治療統計によれば、全浸潤癌（IB 期-IV 期）のうちの 35% と最も多く、また年齢分布も 30-40 歳代が過半数（53%）である。また準広汎全摘は排尿障害だけでなく性機能

障害も少ない。根治が望め、若年者が多い患者層の QOL を改善することの意義は大きいと考える。

【対象・治療】MRI で腫瘍径 2cm 以下の頸癌 IB1 期で、20–70 歳、PS 0·2、臓器機能が保持されている適格患者を術前に登録し、準広汎全摘術+骨盤リンパ節郭清を行う。術後病理診断にて筋層浸潤比 2/3 以上、リンパ節転移または子宮傍組織浸潤があった場合は、術後全骨盤に 50Gy を照射する（シスプラチン 40mg/m² 1 回/週併用）。再発まで無治療経過観察する。

【試験デザイン】本対象の 5 年生存割合は極めて良好であるため、広汎全摘と準広汎全摘をランダム化するメリットは小さく、単群試験であっても準広汎全摘の広汎全摘に対する非劣性は検証可能と考え、非ランダム化検証的試験とした。Primary endpoint は 5 年生存割合とし、JCOG0806A での腫瘍径 2cm 以下の広汎全摘例の 5 年生存割合 95.8% を期待値とし、閾値 5 年生存割合を 90.8% とした。有意水準片側 5%、検出力 90% として必要な適格例数は 234 例であり、若干の不適格例や追跡不能例を見込んで予定登録数を 240 例とした。登録は JCOG データセンターでの中央登録方式であり、参加施設は JCOG 婦人科腫瘍グループ 47 施設である。総研究期間は 10 年である。

【判断基準】準広汎全摘の非劣性が検証されれば排尿障害のない準広汎全摘をより有用な手術式と結論し、これを 2cm 以下の子宮頸癌 Ib1 期に対する新たな標準治療とする。

【期待される効果】

本研究の結果、腫瘍径 2cm 以下の群に対して縮小手術である準広汎全摘が生存期間で劣らないことが検証されれば、患者の QOL は著しく向上することが期待される。また、準広汎全摘は広汎全摘に比べ出血量、手術時間（それぞれ約 1/2）などの手術侵襲が非常に小さく患者の安全性向上につながることも期待される。

【間接的に期待される効果】

- 1) 現在試験的に行われている内視鏡下またはロボット手術による広汎全摘の術式も準広汎全摘になると予想され、より低侵襲となる。
- 2) IB1 期に対する妊娠性温存手術として行われつつある広汎子宮頸部摘出術の術式も準広汎子宮頸部摘出術となる。そのため広汎子宮頸部摘出術の最大の問題であった高い流早産率が低下し、児の予後が良好となることが予想される。

【進捗状況】

- 1) 26 年度：本研究のプロトコール「腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 Ib1 期に対する準広汎子宮全摘術の非ランダム化検証的試験」は 24 年 11 月に JCOG プロトコール審査委員会の承認を得て、25 年 1 月より 240 人/3 年の予定で登録を開始し、26 年度本研究事業に採択された。一方、登録開始後、登録ペースが遅い（予定の 58%）ことが問題点として挙げられていたため、26 年度研究開発費申請時には、「適格患者のスクリーニングや登録プロセスの問題点を検討し、ペースの向上を図り 28 年度中に登録終了する」ことを目標とした。
- 2) 27 年度：このため 26 年度および 27 年度にわたり、全参加施設で会議を行い、適格規準の再確認、問題点の洗い出し、Case Report Form の回収促進の指示をおこなった。さらにプロトコール改定、参加施設の入れ替え、等を行い登録ペースの促進に努めた結果、27 年度後期には当初の予定登録ペースに回復した。しかしながら、登録が可能な 28 年 6 月までの終了は難しくなり、患者が当初の見込みである年間 80 人を下回っている原因を検討するため、参加全施設に対して調査を行った。その結果、26 年 7 月～27 年 6 月の 1 年間におい

て、全施設における適格患者は 154 人と、プロトコール作成時に見込んだ 140 人を上回っているにもかかわらず、適格患者のうち本試験への参加のために説明がなされた患者は 78 人のみであり、適格患者のうち約半数の患者にしか本試験の説明がなされていなかった。その最大の理由は、患者が広汎子宮頸部摘出術などの妊娠性温存手術を希望していることがわかった。すなわち、本試験において患者登録が予測通りに進まなかつた理由は、プロトコール作成時点で予測していた以上に、子宮頸癌患者の若年化が進んでいることから、安全性が完全に確立しているとは言えない妊娠性温存手術への強い社会的要があり、子宮全摘術の必要な本試験への登録が予測通りには進まなかつたからと考えられた。しかしながら、本研究で準広汎子宮全摘術の有効性が証明できれば、妊娠性温存を希望する患者においても、妊娠率、新生児の予後の向上が期待される準広汎子宮頸部摘出術を新たな標準治療とすることことができ、試験開始当時と同様に本試験の重要性は高いと考えられた。そこで各施設の予想登録数から今後の必要登録期間を 1.5 年と推定し、総登録期間を当初の 3 年から 5 年に延長することを 27 年 12 月全参加施設の会議で決定した。

- 3) 28 年度：登録期間の延長を行うプロトコール改定を行ったが、登録ペースは保たれていたため、28 年 3 月 31 日時点で総登録患者数は 226/240 人（94%）となり、当初の本研究事業（AMED）計画目標はほぼ達成され、29 年度初頭から追跡期間に入る見込みとなった。

The standard surgery for Stage IB1 uterine cervical cancer is radical hysterectomy. The frequency of pathological parametrial invasion is reportedly very low and relapse-free survival is good enough, especially when the tumor diameter is 2 cm or less. However, surgical damage to the pelvic splanchnic nerves after wide resection of parametrial and paravaginal tissues causes long-term severe neurogenic bladder. Modified radical hysterectomy has been a standard treatment for minimally invasive cancer of the uterine cervix. Compared with radical hysterectomy, pelvic splanchnic nerves can be preserved in modified radical hysterectomy and it can prevent urination disorder.

Therefore, we are now conducting a non-randomized confirmatory trial (Japan Clinical Oncology Group (JCOG)1101) in Japan to confirm the non-inferiority of modified radical hysterectomy in patients with tumor diameter 2 cm or less FIGO Stage IB1 uterine cervical cancer, for which the current standard is radical hysterectomy.

The protocol treatment consists of modified radical hysterectomy with systemic pelvic lymphadenectomy, and in patients with pelvic lymph node metastasis or parametrial involvement proven by pathological examination following surgery, adjuvant postoperative irradiation to the whole pelvis was administered.

This study began in January 2013 and a total of 240 patients will be accrued from 47 institutions of the Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group within 5 years. The primary endpoint is 5-year overall survival (OS), which will be tested by judging whether the lower limit of 90% confidence interval of 5-year OS of all eligible patients exceeds threshold 5-year OS of 90.8% at the primary analysis. The secondary endpoints are relapse-free survival, local relapse-free survival, %completion of modified radical

hysterectomy, %local relapse, %pathological parametrial involvement, days until self-urination and residual urine disappearance, blood loss, operation time, %post-operative radiation therapy, adverse events and serious adverse events.

From January 2013 to March 2017, 226 (94%, 226/240) patients were enrolled, and the study is now ongoing.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3 件、国際誌 3 件）

1. 笠松高弘. 子宮頸癌における機能温存縮小手術療法を対象とした臨床試験. 産婦人科の実際. 2014;63:2083-88,
2. 笠松高弘. 子宮頸癌に対する拡大単純・準広汎子宮全摘術一腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 IB1 期に対する準広汎子宮全摘術の非ランダム化検証的試験 (JCOG1101). 産科と婦人科 増刊号 2014, 81:114-19,
3. Kunieda F, Kasamatsu T, Arimoto T, Onda T, Toita T, Shibata T, Fukuda T, Kamura T. Non-randomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with tumor diameter 2 cm or less FIGO Stage IB1 uterine cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG1101). Jpn J Clin Oncol. 2015;45(1):123-6.
4. Arimoto T, Kawana K, Adachi K, Ikeda Y, Nagasaka K, Tsuruga T, Yamashita A, Oda K, Ishikawa M, Kasamatsu T, Onda T, Konishi I, Yoshikawa H, Yaegashi N. Minimization of curative surgery for treatment of early cervical cancer: a review. Jpn J Clin Oncol. 2015;45(7):611-6.
5. Kato T, Takashima A, Kasamatsu T, Nakamura K, Mizusawa J, Nakanishi T, Takeshima N, Kamiura S, Onda T, Sumi T, Takano M, Nakai H, Saito T, Fujiwara K, Yokoyama M, Itamochi H, Takehara K, Yokota H, Mizunoe T, Takeda S, Sonoda K, Shiozawa T, Kawabata T, Honma S, Fukuda H, Yaegashi N, Yoshikawa H, Konishi I, Kamura T. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). Gynecol Oncol. 2015;137(1):34-9.
6. 笠松高弘. 準広汎子宮全摘術の可能性 腫瘍径 2cm 以下の子宮頸癌 1B1 期に対する準広汎子宮全摘術の非ランダム化検証的試験 JCOG1101. 臨床婦人科産科. 2016. 71, 292-296.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Arimoto T, Kasamatsu T. Asian Society of Gynecologic Oncology, the 4th international workshop on gynecologic oncology. Nonrandomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with tumor diameter 2cm or less FIGO stage IB1 uterine cervical cancer. 2016/11/12, Sendai. (口頭) (国内)

2. Kasamatsu T, Ishikawa M, Murakami N, Okada S, Ikeda S, Kato T, Itami J. The 16th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS). Selection criteria of non-radical hysterectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer. 2016/10, Lisbon, Portugal. (ポスター) (国外)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし。

(4) 特許出願

該当なし。

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

事 業 名 : (日本語) 革新的がん医療実用化研究事業

(英 語) Practical Research for Innovative Cancer Control

研究開発課題名 : (日本語) 早期子宮頸がんに対する機能温存低侵襲手術の確立に関する研究

(英 語) Practical research for minimally invasive surgery for patients with
early stage cervical cancer

研究開発担当者 (日本語) 横田治重

所属 役職 氏名 : (英 語) Harushige Yokota

実 施 期 間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 早期子宮頸がんに対する準広汎子宮全摘術の有益性を検証する研究

開発課題名 : (英 語) Nonrandomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy
for patients with early stage cervical cancer

研究開発分担者 (日本語) 埼玉県立がんセンター 副病院長 横田治重

所属 役職 氏名 : (英 語) Saitama Cancer Center deputy director Harushige Yokota

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：東京都立 墨東病院 産婦人科部長 笠松高弘 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0件、国際誌 3件)

1. Fujiwara H, Yokota H, Monk B, Treilleux I, Devouassoux-Shisheboran M, Davis A, Kim JW, Mahner S, Stany M, Pignata S, Ray-Coquard I, Fujiwara K. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S96-101.
2. Kato T, Takashima A, Kasamatsu T, Nakamura K, Mizusawa J, Nakanishi T, Takeshima N, Kamiura S, Onda T, Sumi T, Takano M, Nakai H, Saito T, Fujiwara K, Yokoyama M, Itamochi H, Takehara K, Yokota H, Mizunoe T, Takeda S, Sonoda K, Shiozawa T, Kawabata T, Honma S, Fukuda H, Yaegashi N, Yoshikawa H, Konishi I, Kamura T; Gynecologic Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group..

Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JC0G0806-A). *Gynecol Oncol*. 2015 Apr;137(1):34-9.

3. Tsuruga T, Fujimoto A, Kawana K, Mori M, Hasumi Y, Kino N, Tomio K, Miura S, Tanikawa M, Sone K, Miyamoto Y, Ikeda Y, Kojima S, Adachi K, Nagasaka K, Matsumoto Y, Arimoto T, Oda K, Nakagawa S, Horie K, Yasugi T, Yokota H, Osuga Y, Fujii T. Radical hysterectomy with or without para-aortic lymphadenectomy for patients with stage IB2, IIA2, and IIB cervical cancer: outcomes for a series of 308 patients. *Int J Clin Oncol*. 2016 Apr;21(2):359-66.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

該当なし。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし。

(4) 特許出願

該当なし。