

201438048A

厚生労働科学研究委託費
革新的がん医療実用化研究事業

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

平成26年度

委託業務成果報告書

研究代表者 石川 光也

平成27年(2015)年3月

委託業務成果報告書への標記について

委託業務に係る成果報告書の表紙裏に、次の標記を行うものとする。

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立がん研究センター中央病院石川光也が実施した平成26年度「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」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 総括研究報告

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に関する研究

石川光也 1

(資料) JCOG1101試験「腫瘍径2 cm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」実施計画書 5

II. 分担研究報告

1.	笠松 高弘	43
2.	有本 貴英	48
3.	戸板 孝文	50
4.	恩田 貴志	54
5.	牛嶋 公生	58
6.	櫻木 範明	61
7.	高野 忠夫	63
8.	吉川 裕之	65
9.	竹島 信宏	68
10.	小西 郁生	70
11.	野河 孝充	74
12.	齋藤 俊章	76
13.	小林 裕明	79

III. 学会等発表実績

1.	学会等における口頭・ポスター発表	84
2.	学会誌・雑誌等における論文掲載	85

IV. 研究成果の刊行物・別紙 87

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）

委託業務成果報告（総括研究報告）

「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」

（H26－革新的がん－一般－049）

研究代表者・職名・所属 石川光也・外来医長・国立がん研究センター中央病院婦人腫瘍科

研究要旨

本研究班の主たる研究は臨床試験 JCOG1101 試験「腫瘍径 2 cm 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」である。本試験は、子宮頸癌の標準根治術である広汎子宮全摘術の大きな欠点である神経因性膀胱機能障害を排した新たな機能温存低侵襲縮小手術を開発することを目的としている。対象を子宮頸癌 IB1 期のうち腫瘍径 2cm 以下の症例として、機能温存低侵襲手術である準広汎子宮全摘術（試験治療）が広汎子宮全摘術（標準治療）に生存期間で劣らないことを検証する第 III 相試験である。平成 25 年 1 月に 240 例/3 年の予定で登録を開始し現在症例登録中である。JCOG データセンターによる年 2 回の中央モニタリングを行っており、登録ペース、適格性の検討、プロトコル逸脱、重篤な有害事象等がモニタリングされている。登録症例数が予定を下回っているが、重篤な有害事象・死亡例・再発例はなく安全に遂行されていると判断された。また倫理上の違反等も問題はなかった。本研究班は JCOG1101 試験が円滑に行えるように努めると共に、早期子宮頸がんの機能温存低侵襲治療に関連する附随研究を推進している。

研究分担者

笠松高弘	東京都立墨東病院 産婦人科 部長
有本貴英	東京大学医学部附属病院 女性外科 特任講師
戸板孝文	琉球大学医学部 放射線腫瘍学（放射線診断治療学講座） 准教授
恩田貴志	北里大学医学部 産婦人科 教授
牛嶋公生	久留米大学医学部 産婦人科 教授
櫻木範明	北海道大学大学院医学研究科 生殖内分泌・腫瘍学分野 教授
高野忠夫	東北大学病院 臨床研究推進センター 特任教授
吉川裕之	筑波大学医学医療系 産婦人科 教授
竹島信宏	癌研究会有明病院 婦人科 部長
小西郁生	京都大学大学院医学研究科 産婦人科 教授
野河孝充	国立病院機構四国がんセンター 婦人科 総括診療部長
齋藤俊章	国立病院機構九州がんセンター 婦人科 部長
小林裕明	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 生殖病態生理学産科婦人科 准教授

A. 研究目的

子宮頸癌の標準根治術である広汎子宮全摘術は根治性の優れた術式であるが、術後合併症にて QOL が著しく低下する。本研究班では機能温存低侵襲縮小手術を安全に開発することを主たる目的としている。最も特徴的な術後合併症は神経麻痺性膀胱機能障害（排尿障害）である。JCOG1101 試験は、広汎子宮全摘術の大きな欠点である神経因性膀胱機能障害を排した新たな機能温存低侵襲縮小手術を開発することを目的としている。

B. 研究方法

JCOG1101 試験の対象は MRI で腫瘍径 2cm 以下と診断された子宮頸癌 IB1 期患者である。試験治療として準広汎全摘術を行い、術後病理診断にて再発危険因子を有する場合には、全骨盤腔に放射線照射を追加する。プロトコール治療終了後は再発まで無治療経過観察する。Primary endpoint は全生存期間である。全適格例の全生存期間が、本研究に先立ち実施された観察研究（JCOG0806A）で得た標準治療（広汎全摘）群の 5 年生存割合に劣らないことが検証されれば、準広汎全摘をより有用な手術術式と結論する。標準治療の 5 年生存割合が 95.8%と極めて良好であるため、ランダム化試験とするメリットは乏しく、非ランダム化単アームの試験で非劣性の検証を行うデザインとした。閾値 5 年生存割合を 90.8%、有意水準を片側 5%とし、検出力 90%、登録期間 3 年、追跡期間 5 年、予定登録数を 240 例とした。

（倫理面への配慮）

臨床試験の安全性については中央モニタリングによる品質管理を行い、有害事象報告と第三者的審査を徹底する。登録期間中に全登録例の 1 割以上の再発が観察された場合、登録を一時中断し、早期中止および術式変更の必要性の検討を行うこととする。

C. 研究結果

本研究にて期待される効果：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広汎全摘に比べ生存期間で劣らないことが検証されれば、排尿機能を温存した低侵襲な標準治療が確立し、これらの患者の 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、手術時間などの手術侵襲が小さく、患者の安全性向上につながることも期待される。広汎子宮全摘術の術後合併症として他にも、妊孕性喪失、性機能障害、リンパ浮腫、排便障害があるが、本研究を通して機能温存治療の開発が進めば、今後導入が予想される妊孕性温存手術やロボット手術にも反映されることが期待される。

D. 考察

進捗上の問題点としては登録ペースが遅いことが挙げられた。参加施設にアンケート調査を行いその原因を検討した結果、登録前検査のうち最も重要な MRI 検査の実施時期の許容期間が日常診療で実現可能な期間より短いことが判った。そこで、実施時期の許容期間を延長するプロトコール改訂を行ない、26 年 8 月に JCOG 効果・安全性評価委員会で承認された。26 年 10 月には全参加施設の研究者での会議を行い、適格規準の再確認、問題点の洗い出し、Case Report Form の回収促進の指示等を行った。27 年度には、参加施設の入れ替えを行うなど、研究推進に努めて行く予定である。

E. 結論

27 年度以降は登録ペースのさらなる促進を図り、計画に沿って登録を進める。

F. 健康危険情報

報告事項無し。

G. 研究発表 JCOG1101に関する発表：

1. 論文発表

1. Kunieda F, Kasamatsu T, Arimoto T, Onda T, Toita T, Shibata H, Fukuda H, Kamura T and on behalf of Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.

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.

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; on behalf of Gynecologic Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group.

Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A).

Gynecol Oncol. 2015 inpress.

2. 学会発表

JCOG1101に関する発表は無。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

無。

2. 実用新案登録

無。

3. その他

無。

JCOG1101

腫瘍径 2 cm 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 検証的試験実施計画書 ver1.2

Nonrandomized confirmatory trial of modified radical hysterectomy for patients with FIGO stage
Ib1 (< 2 cm) uterine cervical cancer

略称: CC-MoRH

グループ代表者: 八重樫伸生
東北大学医学部産婦人科学講座

研究代表者/研究事務局: 笠松高弘
東京都立墨東病院産婦人科
〒130-8575 東京都墨田区江東橋4-23-15
TEL: 03-3633-6151 (内線5126)
FAX: 03-3633-6173
E-Mail: takahiro_kasamatsu@tmhp.jp

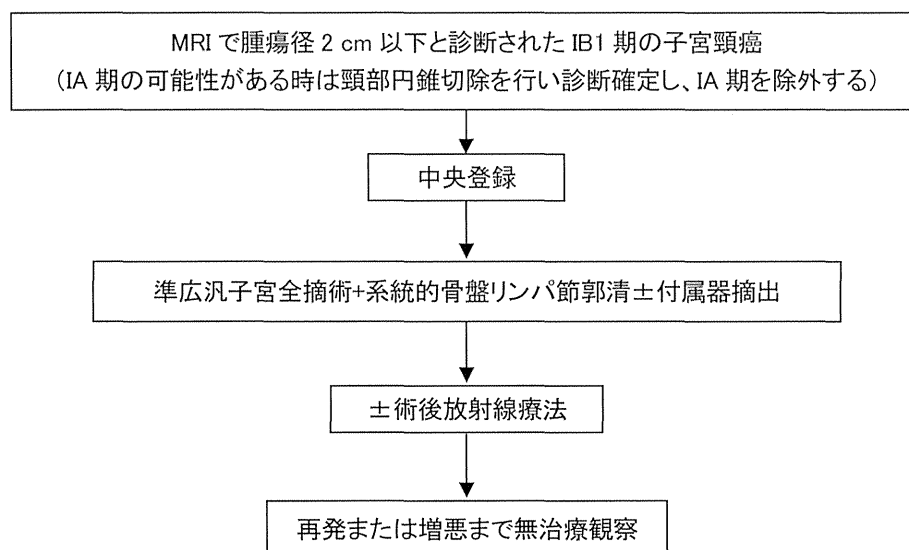
研究事務局: 有本貴英
東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科、女性外科
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
TEL: 03-3815-5411
FAX: 03-3816-2017
E-mail: tarimoto-ky@umin.ac.jp

放射線治療研究事務局: 戸板孝文
琉球大学医学部放射線科
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207
TEL: 098-895-3331 (内線 2401)
FAX: 098-895-1420
E-mail: b983255@med.u-ryukyu.ac.jp

2011年 3月 5日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1101)
2012年 11月 29日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認
2013年 9月 2日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 9月12日発効
2014年 8月 21日 ver1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 9月1日発効

概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

腫瘍径 2 cm 以下の子宮頸癌 IB1 期を対象として、広汎子宮全摘術(標準治療)に対して低侵襲縮小手術である準広汎子宮全摘術(試験治療)が 5 年生存割合において劣らないことを検証する。

Primary endpoint: 5 年生存割合

Secondary endpoints: 年次生存割合、無再発生存期間、無局所再発生存期間、準広汎子宮全摘術完遂割合(完全切除割合)、局所再発割合、子宮傍組織浸潤割合、自尿開始・残尿消失までの日数、出血量、手術時間、術後放射線療法施行割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

0.3. 対象

- 1) 子宮頸部原発巣からの組織診にて組織学的に以下のいずれかと診断されている
 - ① 扁平上皮癌(角化型扁平上皮癌、非角化型扁平上皮癌)
 - ② 腺扁平上皮癌(ただし、すりガラス細胞癌は除外する)
 - ③ 腺癌(内頸部型粘液性腺癌、腸型粘液性腺癌、類内膜腺癌)
- 2) 臨床進行期分類(子宮頸癌取扱い規約第 3 版 2012 年)IB1 期のうち①または②を満たす。
 - ① 登録前 56 日以内の骨盤 MRI で腫瘍の描出があり、かつ腫瘍最大径が径 2 cm 以下の場合(注: T2 強調画像の矢状断と横断を撮影し、腫瘍径が最大となるスライス面で最大長径を測定する)は以下の a) または b) を満たす。
 - a) MRI 後登録前 49 日以内に診断的子宮頸部円錐切除を行った場合は浸潤癌部分の最大腫瘍径が 2 cm 以下の IB1 期と診断されている(腔拡大鏡診の有無は問わない)。(注) 病理学的最大腫瘍径の定義は、「8.2.2.3) ②」術後病理所見」による。
 - b) 診断的子宮頸部円錐切除を行わなかった場合は、登録前 56 日以内の腔拡大鏡診によって浸潤癌を認めない、または浸潤癌部分の長さが直接計測で 2 cm 以下。
 - ② 登録前 56 日以内の骨盤 MRI で腫瘍の描出を認めない場合は以下の a) または b) を満たす。
 - a) 登録前 56 日以内の腔拡大鏡診によって浸潤癌を認めない場合、登録前 49 日以内に実施した診断的頸部円錐切除術における病理検査の結果、浸潤癌部分の最大腫瘍径が 2 cm 以下の IB1 期と診断されている。(注) 病理学的最大腫瘍径の定義は、「8.2.2.3) ②」術後病理所見」による
 - b) 登録前 56 日以内の腔拡大鏡診によって浸潤癌が確認でき、かつ浸潤癌部分の長さが直接計測で 2 cm 以下。

- 3) 登録前 56 日以内の上腹部・骨盤 CT で遠位リンパ節転移、遠隔転移のいずれも認めない。
- 4) 登録日の年齢が 20 歳以上 70 歳以下。
- 5) ECOG PS:0 または 1 (PS は必ずカルテに記載すること)。
- 6) 前治療の規定: 下記の①②③をすべて満たす。
 - ① 当該疾患に対して、子宮頸部円錐切除を除く手術歴がない。
 - ② 下腹部骨盤臓器の悪性腫瘍に対する手術歴がない。
 - ③ 他の悪性腫瘍に対する治療も含めて化学療法、放射線療法、いずれも既往がない。
- 7) 臓器機能(臨床検査値): 以下のすべての条件を満たす(登録前 28 日以内の最新の検査による。登録日の 4 週間前の同一曜日は可とする。ただし、⑧は登録前 56 日以内の最新の検査による。登録日の 8 週間前の同一曜日は可とする。)
 - ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (検査の 14 日以内に輸血が行われていない)
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑧ 安静時 12 誘導心電図検査にて治療を要する異常所見を認めない。
- 8) 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。

0.4. 治療

準広汎子宮全摘術＋系統的骨盤リンパ節郭清±両側付属器切除を行う。術後病理診断で以下のいずれかまたは複数を満たす場合に術後放射線治療を行う。

- 1) 骨盤リンパ節転移陽性
- 2) 傍大動脈リンパ節転移陽性
- 3) 子宮傍組織浸潤陽性
- 4) 原発巣の頸部筋層浸潤比 2/3 以上
- 5) 腔切除断端陽性または腔切除断端から 1 cm 未満に癌が存在する

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 240 名

登録期間: 3 年、追跡期間: 登録終了後 5 年、総研究期間: 8 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

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、記録用紙(CRF)記入など: 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(16.10.)

1. 目的

腫瘍径 2 cm 以下の子宮頸癌 IB1 期を対象として、広汎子宮全摘術(標準治療)に対して低侵襲縮小手術である準広汎子宮全摘術(試験治療)が 5 年生存割合において非劣性であることを検証する。

Primary endpoint: 5 年生存割合

Secondary endpoints: 年次生存割合、無再発生存期間、無局所再発生存期間、準広汎子宮全摘術完遂割合(完全切除割合)、局所再発割合、子宮傍組織浸潤割合、自尿開始・残尿消失までの日数、出血量、手術時間、術後放射線療法施行割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疾患概念

2004年度の統計¹⁾によると、日本の女性における子宮頸癌の推計罹患数は約9,200人/年で、乳癌、大腸癌、胃癌、肺癌に次いで5位である。年齢別罹患率の推計では、20歳代後半から30歳代後半まで増加(21/人口10万対)した後横ばいになり、70歳代で再増加する。死亡率は1950年代から1990年前半まで減少(2.5/10万対)を続け、その後はほぼ横ばいである。進行期分布は、1966年には0期(上皮内癌)が5%であったものが2007年には50%を占めるようになり^{2,3)}、検診の普及により早期癌の占める割合が増加したことが死亡率の減少に寄与したとされる。しかしながら、近年、罹患率、死亡率とも20歳代、30歳代の若年層で再び増加傾向にあるのが問題となっている。その発症にはHPV(Human papillomavirus)の子宮頸部への感染が重要な要因であるとされ、予防ワクチンの導入が開始されたところである。なお、本試験の対象であるIB1期は日本産婦人科学会2008年度患者年報³⁾によると浸潤癌(IB-IV期)の34%を占め最も頻度が多い。また、その年齢分布は40歳代29%、30歳代27%、50歳代20%と若年層に多い。

2.1.2. 臨床病理

日本産科婦人科学会による2000年度治療年報(全国主要治療機関177施設3,020人)⁴⁾によると、主たる組織型は扁平上皮癌81%、腺癌11%、腺扁平上皮癌4%、その他4%であり、その5年生存割合は、亜型を含めそれぞれ47-56%、52-54%、53%、49%である。扁平上皮癌に比べ腺癌の方が進行期の進むほど予後が不良であるとする報告も多いが、現在のところ我が国および国際的な治療ガイドライン^{5,6)}でも組織型別に標準治療を変えてはいない。なお腺癌の割合が年々増加傾向にあり、2008年度患者年報³⁾では、扁平上皮癌74.5%、腺癌18.1%、腺扁平上皮癌4.6%、その他4.4%であった。

2.1.3. 病期分類

臨床進行期分類は国際的にFIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)分類が用いられており、子宮頸癌取扱い規約もこれを採用しているため、本試験では子宮頸癌取扱い規約(第3版2012年)⁷⁾を用いる。

子宮頸部に原発した癌は、側方は子宮傍組織に浸潤し骨盤側壁へ進展する。尾方は腔、前方は膀胱、後方は直腸へ直接浸潤する。所属リンパ節は基韧带節、閉鎖節、腸骨節、仙骨節および総腸骨節の骨盤リンパ節である。このうち子宮傍組織浸潤は重要な予後因子で、浸潤が骨盤側壁に達すると手術不能となり、5年生存割合は50%以下と低くなる。また骨盤リンパ節転移の主な経路も子宮傍組織を経由する。

臨床進行期は大別すると以下のように分類される。

- I期 : 癌が頸部に限局するもの
- II期 : 癌が頸部を越えて広がるが、まだ骨盤壁または腔下1/3に達していないもの
- III期 : 浸潤が骨盤壁にまで達するもの、または腔壁浸潤が下1/3に達するもの
- IV期 : 癌が小骨盤腔を越えて広がるか、膀胱または直腸の粘膜を侵すもの

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

1) 診断法

子宮頸部細胞診あるいは視診で癌が疑われた場合、腔拡大鏡診を行い病変の性状、局在を確認し、狙い生検を行い組織診により診断を確定する。その後取扱い規約に従って内診所見を主体に臨床進行期が決まり、骨盤部MRI、腹部-骨盤部CTの所見を加味して治療方針が決められる。なお、IA期は間質浸潤の深さ5mm以内かつ縦軸方向の長さ7mm以内と定義される、組織学的に診断される微小浸潤癌で、子宮摘出前の確定診断は子宮頸部円錐切除によることになる。

2) 標準治療

上皮内癌とI期からII期までは、手術療法が標準治療である(術式については後述)。ただし、I期-II期において、特に扁平上皮癌では外照射と腔内照射による放射線療法(最大腫瘍径が4cmを超えるbulkyな腫瘍やIIB期に対しては同時化学放射線療法)も標準治療のひとつと考えられており、手術と放射線療法を主治療とした治療による予後はおよそ同じとされている。妊孕性温存の有無、組織型、年齢、PS、併存疾患の有無などにより使い分けられている。また、治療後の主たる障害には質的な差があり、手術療法では排尿障害

とリンパ浮腫、放射線療法では晩発性放射線膀胱炎・直腸炎が特徴的である。

Ⅲ期およびⅣ期には手術適応がなく、同時化学放射線療法が標準治療である。

術式は、子宮傍組織の切除範囲により、単純子宮全摘術、準広汎子宮全摘術、広汎子宮全摘術に分類され(図 2.1.4.)、病期により標準術式が異なる(表 2.1.4.)。

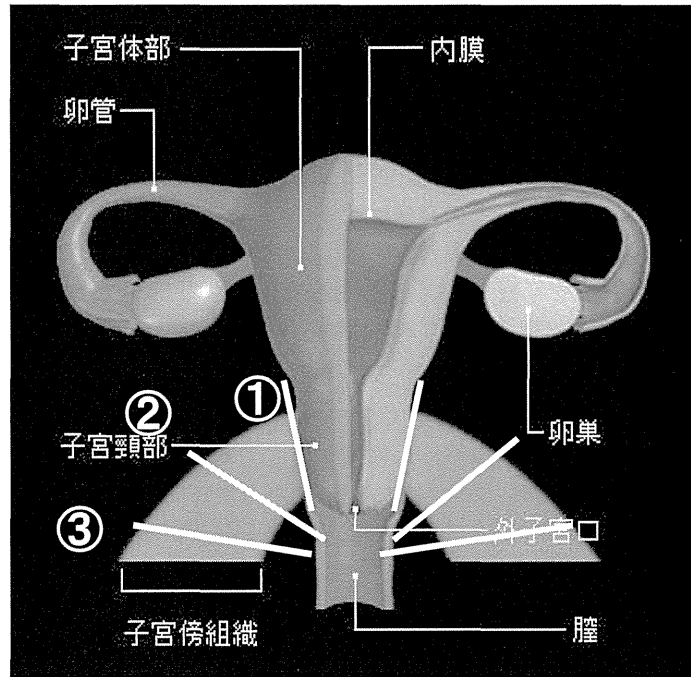


図 2.1.4. 子宮傍組織の切除範囲:①単純子宮全摘術②準広汎子宮全摘術③広汎子宮全摘術

表 2.1.4. 上皮内癌とI-II期の子宮摘出の標準術式

上皮内癌	———単純子宮全摘術
I期: 癌が頸部に限局	———単純または準広汎子宮全摘術
IA期: 微小浸潤癌	
IB期: IA期を超える浸潤癌	} 広汎子宮全摘術
IB1期: 病巣が4cm以下	
IB2期: 病巣が4cmを超える	
II期: 癌が頸部を超えて広がるが、骨盤壁または膣下1/3には達していない。	
IIA期: 膣壁浸潤が有りがかつ子宮傍組織浸潤なし	
IIA1期: 病巣が4cm以下	
IIA2期: 病巣が4cmを超える	
IIB期: 子宮傍組織浸潤あり	

上皮内癌と、IA期の大部分は、単純子宮全摘術が標準術式である。単純子宮全摘術は子宮傍組織の切除およびリンパ節郭清を伴わない手術であり、その5年生存割合はほぼ100%である。ただし、若年者に対しては、子宮頸部を円錐形に部分切除する子宮頸部円錐切除術が妊娠能温存を可能にし、かつほぼ100%の5年生存割合が期待できる標準治療として確立している。

IB期およびII期は、広汎子宮全摘術が標準術式である。IB期およびII期は、微小浸潤の範囲を超えており、病理学的子宮傍組織浸潤と骨盤リンパ節転移の可能性がある。このため、子宮傍組織の切除と骨盤リンパ節郭清を含む広汎子宮全摘術が標準術式として行われている。

なお術後の補助療法は放射線療法が標準であり、主として全骨盤照射50 Gyが行われ、その適応は術後病理診断で子宮傍組織浸潤陽性または骨盤リンパ節転移陽性、原発巣の子宮頸部筋層浸潤の著しい場合、である。または膣壁摘出が不十分な場合には膣断端腔内照射が行われる。

3) 予後

全国子宮頸癌調査成績第7報(日本産科婦人科学会)⁸⁾によれば、累積5年生存割合はIA期98.9%、IB期88.9%、IIA期77.8%、IIB期69.8%、IIIA期54.0%、IIIB46.5%、IVA期33.4%、IVB期12.1%である。

2.1.5. 腫瘍関連合併症

本試験の対象となる腫瘍径2 cm以下のIB1期子宮頸癌は早期癌であるため重篤な腫瘍関連合併症は少ない。頸部原発巣からの出血とそれに伴う貧血があり得る。

2.1.6. 再発/増悪形式

再発のおよそ50%は術後1年以内、80-90%は2年以内に起こり、5年以降の再発は極めてまれであるとされている。再発部位はおよそ35-60%程度が局所(骨盤内)再発とされる^{9,10)}。局所再発の形式としては側方再発(骨盤側壁中心)と中央再発(膣・直腸・膀胱)に大別される。遠隔(骨盤外)再発としては、遠位リンパ節と肺が多い。

2.1.7. 予後因子/予測因子

調査研究によると、IB-II期手術例の予後不良因子はリンパ節転移陽性、病理学的子宮傍組織浸潤陽性、大きな腫瘍径、深い頸部筋層浸潤、脈管侵襲陽性、等の病理学的因子である¹¹⁻¹⁹⁾。中でもリンパ節転移陽性(HR=1.83, 95%CI: 1.02-3.29)と病理学的子宮傍組織浸潤(HR=3.54, 95%CI: 1.99-6.29)は、それぞれ、独立した予後不良因子とされている¹⁹⁾。また腫瘍径も同様で、Hornら²⁰⁾は全生存に関し4 cmを超える腫瘍径(HR=1.6, 95%CI: 1.1-2.4)はリンパ節転移陽性ととも独立した予後不良因子であるとしている。

2.1.8. 対象集団選択の根拠

1) 最大腫瘍径2 cmを対象とした理由

最大腫瘍径2 cm以下のIB1期子宮頸癌は、広汎子宮全摘術による治療の予後が良好である。また、病理学的子宮傍組織浸潤の頻度が極めて低く、リンパ節転移の頻度も低い。以下にその詳細を述べる。

腫瘍径に注目したSartori²¹⁾らの調査研究では術後病理組織診断で腫瘍径2 cm未満であったIB期は子宮傍組織のリンパ組織への転移割合が0%、2 cm以上では8.4%(P = 0.038)であった。同様にKinneyら²²⁾の報告でも2 cm以下でリンパ節転移割合は0%であり、その5年無病生存割合は97.6%であった。Covensら²³⁾は、腫瘍径2 cm以下、かつ骨盤リンパ節転移陰性かつ浸潤の深さ10 mm以下の群では子宮傍組織浸潤率は0.6%で5年無再発生存割合が96%と報告している。またYangら²⁴⁾が過去に行った試験では、腫瘍径2 cm以下の病変を有する39例に準広汎子宮全摘術を行ったところ、3年無再発生存割合が100%で、術後排尿障害発生割合と各種手術侵襲指標が広汎子宮全摘術に比べ、有意に有意に低いと報告されている。

一方、最大腫瘍径2 cmを越える場合は、子宮傍組織浸潤の頻度は8.4%と高くなり、また、5年無再発生存割合が94.8%(<2 cm)、79.1%(2-3.9 cm)、47.4%(≥4 cm)と、予後も不良であり²⁵⁾、準広汎子宮全摘を試験治療とするには、現時点ではリスクが高いと考え除外した。また、頸部を越えた周囲組織に浸潤のあるII期は、準広汎子宮全摘術では根治性が保てないため本試験の対象とはならない。なお、IA期の大部分に対する標準治療は単純子宮全摘術であるため、IA期は本試験の対象から除外する。

2) 診断的円錐切除術設定の理由

本試験の対象ではないIA期はMRIでは描出困難なため、「MRIで最大腫瘍径が2 cm以下」の適格規準を満たしてしまう。IA期の多くは単純子宮全摘術が標準治療であり、組織学的にのみ診断できる進行期である。したがって、術前にIA期の可能性が疑われる場合には子宮頸部の診断的円錐切除術を実施し病理学的に診断を確定し、IA期を除外することとした。

なお、診断的円錐切除術の結果、腫瘍径が2 cmを超えていることが病理学的に確定される場合も対象から除外することとした。

3) 年齢

術後合併症であるリンパ浮腫や、併存内科疾患の頻度を考慮すると、71歳以上の高齢者では手術よりも放射線療法を用いた方が合理的と考えられる場合が多い。従って、本試験でも70歳以下を対象とした。なお、JCOG 婦人科腫瘍グループで過去に実施した、広汎子宮全摘術がプロトコル治療に含まれるJCOG0102「Bulky I/II期の子宮頸がんに対するneoadjuvant chemotherapy(NAC)+ surgery vs. surgeryのランダム化比較試験」でも70歳以下を対象としていた。

4) 組織型

一般的な扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌を対象とした。これらの中の特殊型およびその他の稀少組織型は除外した。小細胞癌のように、早期に肺、肝、脳へ遠隔転移を起し予後が極めて不良で術後補助療法も放射線治療でなく化学療法が推奨されるものや²⁵⁾、腺様基底細胞癌のように予後が極めて良好でさらなる縮小手術の適応になる可能性のあるものなど、進展形式や予後が一般的な組織型とは異なる可能性が高いこと、稀少であるために病理組織診断自体に未だ論議があり診断が困難であること、がそれらを除外する理由である。なお、これらの特殊型および稀少組織型の頻度は全国統計で全体の約3%³⁾であり、患者登録や本試験結果の一般化可能性に関しては支障がないと考える。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 手術療法

1) 広汎子宮全摘術

IB1 期に対する標準術式は、日本を含め国際的に、広汎子宮全摘術であると考えられている。子宮頸癌根治術において、子宮傍組織浸潤から骨盤壁に至る側方進展を制御することが局所制御の要点となる。広汎子宮全摘術は1911年にWertheim(Wien)によって近代術式として提唱された。その後、1921年にOkabayashi(日本)²⁷⁾が、子宮傍組織をより骨盤壁に近く広汎に切除する根治性の高い合理的で安全な術式を紹介して以来格段に予後と安全性が向上し、以後、現在のIB-II期に対する標準術式としての広汎子宮全摘術が確立した。

しかし、根治性向上目的で子宮傍組織を広い範囲で切除すると、切除範囲を走行する骨盤内臓神経が切断され、結果として尿意の喪失、尿閉等の排尿障害が全例に発生してしまう。術後に定時的な導尿と腹圧による排尿訓練を行うことにより、多くは日常生活にあまり支障のない程度に回復するものの、中には永久的な自己導尿を要する患者も存在している。術後自尿開始までの日数はおよそ9日から14日、残尿消失については19日から31日と報告されている²⁸⁾。またアンケートによる調査では、術後2年以内で77%、2年以降でも47%の患者が尿意がないと答えている²⁹⁾。恒常的な残尿の存在は長期的には慢性的な尿路感染や続発する腎機能障害に発展する可能性がある。この根治術式に残された本質的な欠陥に対し、小林(1961)²⁹⁾は基靭帯内の骨盤内臓神経(副交感神経)を温存する広汎子宮全摘術を提唱した。これにより、自尿開始平均日数は温存例(n=164)で9.8±1.87日、切断例(n=21)で10.0±1.85日と差はなかったが、残尿消失までの日数が温存例で23.0±1.63日、切断例で27.8±2.72日と短縮した³⁰⁾。野田ら²⁸⁾も小林術式を用いて、温存例(n=94)で自尿開始日数は平均8.2(7-25)日、残尿消失日数は19.1(9-57)日、自尿開始から残尿消失までの期間は11.1(3-45)日、と報告している。しかしながら、排尿障害は依然としてある一定の頻度では発生している。その後今日まで、広汎子宮全摘術において神経を温存する術式の改良は試みられてはきたが、排尿障害の問題は完全に解決されていない。

また、他の合併症として膀胱・尿管腔瘻、尿管狭窄など尿路系の障害が特徴である。日本産科婦人科学会の全国調査成績(n=895)では尿管腔瘻2.8%、高度膀胱機能障害(膀胱瘻など)12.1%、高度腎機能障害(尿毒症など)3.3%、直腸瘻0.2%、イレウス4.4%、重症感染症(腹膜炎や長期入院を要した後腹膜炎)2.3%、手術死0.1%(術後30日以内)であった。またリンパ節郭清によるリンパ浮腫(7-17%)^{8,31)}、リンパのう腫(7-15%)^{31,32)}を伴う。

手術に伴う出血量は進行期、施設で差はあるが、およそ平均600-1,500mL程度である^{19),24),31),33)}。JCOG0102「Bulky/II期の子宮頸癌に対するNAC+surgery vs. surgery」における標準治療群(広汎子宮全摘術)の出血量は中央値950(30-8,000)mL、手術時間は5.5(1.7-10.4)時間であった。

2) 付属器摘出

IB1期子宮頸癌では卵巣転移の可能性があるため付属器摘出を行う。ただし、IB1期扁平上皮癌の若年者で卵巣温存希望患者には、卵巣温存も行われている。その理由は、扁平上皮癌IB期では卵巣転移割合が0.5%以下と低いためである。^{34,35)}一方、腺癌ではその頻度が1.7-3.8%と無視できなくなり^{18,34,36)}、腫瘍径が4cmを超えると転移割合が有意に高頻度になることがわかっているため、卵巣温存は許容されない。

3) リンパ節郭清

所属リンパ節、すなわち総腸骨リンパ節、内・外腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節、仙骨リンパ節、基靭帯リンパ節の骨盤リンパ節に対して系統的郭清を行う。

4) 予後

2003年の国際統計(FIGO annual report)³⁷⁾によればIB1期の手術単独例(n=2,438)の5年全生存割合は94.5%、手術+術後照射例(n=1,531)では83.6%と報告されている。さらに術後病理診断で腫瘍径2 cm以下であった群に限定した調査研究では5年無病生存割合は97.6%であった²²⁾。

2.2.2. 術後放射線治療

根治切除例に対する術後補助療法は放射線療法が標準治療である。ただし、これは質の高いエビデンスに基づいているわけではない。術後照射群と無治療群の比較試験で前者に有意な再発割合の低下が認められたとするRCTが1試験報告³⁸⁾されている。それによれば、術後照射群と無治療群の2年無再発生存割合は、それぞれ88%と79%であった(RR 0.53, P = 0.008)。しかし、全生存期間の延長に寄与したというRCTによる報告はない。それにもかかわらず、術後放射線治療が長年にわたり標準治療と考えられてきたのは、放射線の感受性が抗がん剤に比べ高いこと、比較的局所進展が中心で早期の段階からの遠隔転移が少ないこと、がその理由である。放射線治療は、一般的に、①骨盤リンパ節転移陽性、②子宮傍組織浸潤陽性、③原発巣の頸部筋層浸潤比2/3以上、④腔摘出が不十分と考えられた、のいずれかを満たした場合に行われている。通常、全骨盤に対し1日1.8-2.0 Gy、週5回照射で総線量45-50.4 Gy程度の外照射を行う。また、④腔摘出が不十分と考えられた場合の術後放射線治療としては、腔には高線量率腔内照射が行われており、腔内照射単独では1回6 Gy、週1回、総線量30 Gy程度の照射が一般的である。また、傍大動脈リンパ節転移が確認された場合には、全骨盤に加え、傍大動脈リンパ節領域にも照射が行われる。この場合も1日1.8-2.0 Gy 週5回照射で総線量45-50.4 Gy程度の外照射が行われる。

2.2.3. 放射線単独療法

外照射と子宮腔内照射による放射線単独療法は、歴史的にも手術療法と並列する標準治療のひとつと考えられており、その予後は手術と同程度であると考えられている。手術と放射線単独療法の唯一の比較試験はIB-IIA期(うちIB1期相当は60%登録)を対象とした手術+術後照射 vs. 放射線療法であり、5年無再発生存割合は両群ともに74%、5年全生存割合も両群ともに83%であった³²⁾。

放射線療法の長所は、高齢者、poor risk患者でも治療しうることである。一方、短所は、頻度は少ないものの、放射線治療が奏功しない場合があり、それを治療前に予測することができないことである。また、病巣占拠部位、組織型の把握が手術ほど正確ではなく、予後推定も困難なことも短所といえる。さらに、放射線治療の晩期毒性として放射線治療後6か月から2年後に発生する膀胱直腸炎がある。膀胱直腸炎は、出血が主症状であり、高度な場合は膀胱瘻、直腸瘻が生じる場合もあり(1%以下)、患者のQOLを著しく低下させる。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. JCOG0806A 観察研究

本試験の準備調査として、2008-2009年度にJCOG婦人科腫瘍グループで観察研究(JCOG0806A)を行った³⁹⁾。以下にその概要を述べる。

目的

子宮頸癌IB1期手術治療施行例に対してその手術術式と摘出標本の病理組織学的所見、治療成績に関する調査(retrospective chart review)を行い、腫瘍径2 cm以下の子宮頸癌に対する縮小手術の可能性について検討した。

方法

対象は、1998-2002年に初回治療として手術を行った臨床進行期IB1期の子宮頸癌患者。

Primary endpointは全生存期間、secondary endpointは無再発生存期間、術後病理組織学的子宮傍組織浸潤の割合、骨盤リンパ節転移の割合、腫瘍径の術前MRIと術後病理組織学的所見の相関、局所再発割合等である。腫瘍径の計測法は①画像診断の中で最も信頼性があるMRIによることとした。②円錐切除を何らかの理由で施行した例では、その結果得られた病理学的腫瘍径も評価することとした。

結果

24施設よりIB1期1,269名が登録された。このうち、腫瘍径が2 cm以下と判定された患者(MRI、頸部円錐切除標本の両方で測定された患者は両者とも2 cm以下であった場合とした)を「臨床的腫瘍径2 cm以下群」とした。413名が該当し、MRIのみの評価で2 cm以下とした患者は74%であった。この群の343名に広汎子宮全摘術、31名に準広汎子宮全摘術、38名に単純子宮全摘術以下の縮小手術が行われていた。また、15%に術後放射線療法が行われた。病理学的最大腫瘍径の中央値は13.5 mm、組織型は扁平上皮癌253名

(61%)、腺癌 118 名 (29%)、腺扁平上皮癌 13 例 (3%)、その他 29 例 (7%)であった。

5 年生存割合は 96.0% (95%CI:93.6-97.5%)であり、3 年および 5 年無再発生存割合は 96.8% (95%CI: 94.5-98.1%)、95.1% (95%CI:92.5-96.9%)であった。このうち広汎子宮全摘群の 5 年生存割合は 95.8% (95%CI: 93.0-97.5%)、準広汎子宮全摘群は 96.8% (95%CI:79.2-99.5%)であった。同様に 5 年無再発生存割合は広汎子宮全摘群で 95.7% (95%CI:92.9-97.5%)と準広汎子宮全摘群で 96.8% (95%CI:79.2-99.5%)であった。

術後病理診断による子宮傍組織浸潤の割合は 1.5%であった。所属リンパ節転移割合は 6.7%であった。23 名が再発していたが、このうち 9 名 (39%)が骨盤内再発で、うち 6 名が骨盤側方再発、3 名が中央部再発であった。この 9 名の術式の内訳は広汎子宮全摘術 8 例、単純子宮全摘術 1 例であり、いずれも子宮傍組織浸潤は認めなかった。広汎子宮全摘術施行例における局所再発割合は 39.1%であった。

一方、2 cm を超える群 (MRI、頸部円錐切除、両者で測定されていた例ではいずれか一つが 2 cm 超であった場合とした)を臨床的腫瘍径 2 cm 超群 (291 名)とした。その病理学的子宮傍組織浸潤の割合は 12.4%であり、リンパ節転移割合 21%、5 年生存割合および無再発生存割合はそれぞれ、92.0% (95%CI:88.1-94.6%)、86.7% (95%CI:82.0-90.2%)であった。臨床的腫瘍径と病理学的腫瘍径の関係では、臨床的腫瘍径 2 cm 以下群の病理学的腫瘍径は、2 cm 以下が 80.3%、2 cm 超 4 cm 以下が 19.4%、4 cm 超が 0.3%であった。

表 2.3.1. JCOG0806A

臨床的腫瘍径	5 年生存割合	5 年無再発生存割合	子宮傍組織浸潤割合	リンパ節転移割合
2cm ≥ (n=413)	96.0%	95.1%	1.5% (6/394)	6.7% (26/388)
2cm < (n=291)	92.0%	86.7%	12.4% (36/290)	21.3% (61/286)

以上の結果から、術前に病理学的腫瘍径を正確に測定することは十分とは言えないが、臨床進行期 IB1 期に MRI による腫瘍径計測を加味して「術前の腫瘍径 2 cm 以下」とした群における、広汎子宮全摘術の患者の予後は極めて良好であり (5 年生存割合:95.8%)、子宮傍組織浸潤割合も十分に低いこと (1.5%) が確認された。また、準広汎子宮全摘術の治療成績も良好 (5 年生存割合: 96.8%) であった。

JCOG0806A の結果から、現在は広汎子宮全摘術が標準治療として行われている「術前の腫瘍径 2 cm 以下」の子宮頸癌に対して、準広汎子宮全摘術を行ったとしても、再発死亡のリスクは十分に低いことが期待され、準広汎子宮全摘術の有用性を前向きに検証する価値が十分にあると考えた。

有用性を検証するには、標準治療である広汎子宮全摘術とのランダム化比較を行う第Ⅲ相試験が方法論的には gold standard であるが、標準治療である広汎子宮全摘術、試験治療である準広汎子宮全摘術ともに期待される予後は 5 年生存割合として 95%を超えており、ランダム化比較試験とする方法論的なメリットはあまりないと考えられた。すなわち、ランダム化比較試験として、広汎子宮全摘術を標準治療群と設定したとしても、標準治療群の生存割合が、JCOG0806A のそれよりさらに良好になることは考えづらく、また、前向き試験における生存割合は、患者選択により、観察研究より良好になることがほとんどなので、ランダム化を行った場合の標準治療群の生存割合が JCOG0806A のそれより劣ることも考えにくい。そのため、ランダム化試験とした場合の標準治療群の 5 年生存割合は 95%前後になることが予想され、試験治療である準広汎子宮全摘術が広汎子宮全摘術に対して予後が劣らないことを示すためには、ランダム化してもランダム化しなくても、5 年生存割合で 90%を下回らないことを検証するというロジックは変わらない。以上から、ランダム化するメリットはあまりないと考え、非ランダム化検証的試験とした。

2.3.2. 手術療法

1) 準広汎子宮全摘術

100 年の歴史のある安定した術式で、子宮頸部の微小浸潤癌や子宮体部癌などに対する標準治療は準広汎子宮全摘術である。子宮傍組織の切除範囲を縮小させた、単純子宮全摘術と広汎子宮全摘術の中間的な術式を準広汎子宮全摘術と呼ぶ。広汎子宮全摘術は子宮傍組織の広汎な切除を行うため、骨盤内臓神経障害が必発する。すなわち神経麻痺性膀胱機能障害を起こし、尿意の喪失と尿閉 (排尿障害) を生ずる。これらが広汎子宮全摘術に特有の最大の術後障害であり、長年問題となってきた。骨盤内臓神経の多くを温存できる準広汎子宮全摘術ではこのような神経障害はほとんどみられない。

松澤ら⁴⁰⁾は広汎子宮全摘術 (n=143) と準広汎子宮全摘術 (n=52) の排尿障害を比較した。それによれば広汎子宮全摘術では自尿開始までの平均日数は 9.0±3.46 日、残尿消失 (50ml 以下) までの日数は 20.8±10.08 日であり、準広汎子宮全摘術ではそれぞれ 4.2±0.56 日、9.0±2.69 日であった。また自尿の開始は、前者で

は術後 8 日までに 60.8%であったのに対し後者では 100%であった。術後 3 週間目における残尿消失割合は前者では 66.9%、後者では 100%であった。山辺ら⁴¹⁾の報告では、留置カテーテル抜去後の自尿開始平均日数は広汎子宮全摘術で 5.1 日、準広汎子宮全摘術(n=68)で 1.1 日であり、残尿消失までの平均日数は前者で 22.0 日、後者で 3.1 日であった。さらに、退院後の排尿障害の訴えは、広汎子宮全摘群で、なし 0%、軽度 16.3%、高度 83.7%であったのに対し、準広汎子宮全摘群ではそれぞれ 88.9%、11.1%、0%であった。

また、全国子宮頸癌調査成績第 7 報⁸⁾等によれば準広汎子宮全摘術では広汎子宮全摘に比べ膀胱機能障害がないだけでなく、手術時間、出血量、輸血の有無、尿管瘻、尿管狭窄などの手術侵襲および術後合併症も有意に少ない²⁴⁾(表 2.3.2)。

表 2.3.2.手術合併症 (%) (全国子宮頸癌調査成績第 7 報)⁸⁾

	尿管瘻	高度膀胱障害	高度腎機能障害	直腸瘻	イレウス	重症感染症	手術死
広汎 (n=895)	2.8%	12.1%	3.3%	0.2%	4.4%	2.3%	0.1%
準広汎(n=504)	0.4%	1.6%	0.2%	0%	0.2%	0.8%	0%

2)リンパ節郭清

標準治療(広汎子宮全摘術)と同様のリンパ節郭清を行う。

JCOG0806A では臨床的腫瘍径 2 cm 以下群の骨盤リンパ節転移割合は 6% (26 名)と一定の頻度でリンパ節転移があり、所属リンパ節転移の部位は、総腸骨リンパ節以下の骨盤リンパ節に広く分布していた。このため、準広汎子宮全摘術でも、広汎子宮全摘術と同じ領域の骨盤リンパ節の系統郭清を行うこととする。

3)付属器摘出術

標準治療(広汎子宮全摘術)と同様とする。

2.3.3. 術後放射線療法

標準治療(広汎子宮全摘術)と同様とする。すなわちその適応は、切除標本の病理組織診断で以下のいずれかまたは複数を満たす場合とする。

- ① 骨盤リンパ節転移陽性
- ② 子宮傍組織浸潤
- ③ 原発巣の筋層浸潤比 2/3 以上
- ④ 腔切除断端から 1 cm 未満に癌が存在する場合
- ⑤ 傍大動脈リンパ節転移陽性

2.3.4. 準広汎子宮全摘術の期待される効果と予想されるリスク

準広汎子宮全摘術のメリットは、①子宮傍組織の切除範囲が狭いため、解剖学的に広汎子宮全摘術の最大の術後障害である排尿障害を回避できること、②手術時間、出血量、輸血の有無、術後入院日数などの手術侵襲指標が良好で、尿管瘻、尿管狭窄などの術後合併症の頻度も著しく低いことである。本試験に参加することにより予想されるリスクは、①切除範囲の縮小により局所の根治性が低下する危険があること、②術前の臨床的腫瘍径が実際の腫瘍径と大きく乖離した場合に、本来は広汎全摘術の適応であるべき腫瘍径の大きな患者が過少治療を受ける可能性があることである。リンパ節郭清範囲、付属器切除、および術後放射線療法は標準治療と同じであるので、予想される総合的なリスクは①不完全手術割合の増加および②局所再発の増加である。

2.3.5. 後治療

手術および術後放射線療法後の遺残例や再発例が救命できる場合は数%以下であり、ほとんどの場合その治療目的は緩和医療となる。よって、後治療が予後に影響を及ぼすとは考えにくいことから、プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療経過観察とし、後治療は規定しないこととする。

2.4. 試験デザイン

「2.3.1. JCOG0806A 観察研究」で述べたように、ランダム化のメリットがあまりないことから、本試験は、JCOG0806A 観察研究による広汎子宮全摘術群の 5 年生存割合を比較対照とする単アームでの非ランダム化検証的試験とする。本試験によって準広汎子宮全摘術の有用性が検証されたときには、この結果をもって準広汎子宮全摘術を腫瘍径 2 cm 以下の子宮頸癌 IB1 期に対する新たな標準治療と考える。

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験の Primary endpoint は 5 年生存割合とし、Secondary endpoints は年次生存割合、年次無再発生存割合、準広汎子宮全摘術完遂割合(完全切除割合)、局所再発割合、子宮傍組織浸潤割合、自尿開始・残尿消失までの時間、出血量、手術時間、術後放射線治療施行割合、有害事象とする。

本試験の対象は極めて予後良好な患者集団である。試験治療である準広汎子宮全摘術のリスクは局所(骨盤内)再発の増加である。子宮頸癌の術後再発のほとんどは救命困難で、多くの場合その治療は緩和目的となるが、例外的に骨盤内中央再発は、手術(骨盤内臓器全摘術)や放射線療法により救命が可能ながある。従って準広汎子宮全摘術が仮に無再発生存期間で広汎子宮全摘術に劣っても全生存期間では劣らない可能性も存在するため、本試験では primary endpoint を患者の利益を直接反映する 5 年生存割合と設定した。無再発生存期間は後治療の全生存期間に対する影響を検討するため評価する。完全切除割合、無局所再発生存期間、局所再発割合と再発部位、子宮傍組織浸潤割合は縮小手術のリスクを評価するため、また自尿開始・残尿消失までの日数、出血量、手術時間、術後放射線療法施行割合、有害事象は試験治療の低侵襲性、安全性を検証するため評価する。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「登録時適格例の 5 年生存割合が、比較対照(広汎子宮全摘術)の 5 年生存割合に劣らないことが検証されれば、準広汎全摘術をより有用な手術術式と判断する」とする。

登録時適格例の 5 年生存割合の期待値を、JCOG0806A 観察研究の対象のうち、臨床的腫瘍径 2 cm 以下群で本試験の対象と年齢および組織型が同じ広汎子宮全摘出術群と等しい 95.8%、閾値 5 年生存割合を 90.8%とする。片側有意水準を 5%とし、検出力 90%、登録期間 3 年、追跡期間 5 年とした場合に、必要な適格例数は 234 名となる。若干余裕をもって予定登録数を 240 名とする。

なお、JCOG0806A における広汎子宮全摘群の 5 年無再発生存割合は約 95%であるため、許容限界を 5%とし、5 年無再発生存割合 90%以上を期待する。また、登録期間中に全登録例 240 名のうち 1 割にあたる 24 名以上の再発が観察された場合、登録を一次中断し、早期中止の検討を行うこととする。

2.4.3. 患者登録見込み

JCOG0806A では、IB1 期の登録数は 5 年間で 1,269 名であり、年 254 名に相当する。このうち MRI を施行して腫瘍径 2 cm 以下であった患者の割合は 55%(348/637)であった。腫瘍径が 2 cm 以下の患者が一定の割合で生じると仮定すると、およそ年間 140 名の適格患者が生じることになる。本試験で標準治療と異なるのは、切除範囲が縮小されている部分のみであり、また標準治療に比べ著しく低侵襲で手技も容易であるため参加施設と対象患者双方にとって比較的参加しやすい試験であることも考慮すると、3 年間で 240 名の登録は充分に見込まれる。

2.4.4. 病理中央診断について

本試験では、病理中央診断は行わない。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要点

2.5.1. 予想される利益

本試験で行われる手術および放射線療法はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

2.3.4.で述べたように、準広汎子宮全摘術を適応するリスクは、子宮傍組織の切除範囲を縮小することにより局所の根治性が低下する危険があること、また、術前の MRI による臨床的腫瘍径が実際の病理学的腫瘍径と大きく乖離し、本来は広汎子宮全摘術の適応であるべき腫瘍径の大きな患者が登録されて過少治療を受ける可能性である。リンパ節郭清範囲と付属器切除および術後放射線療法は標準治療と同じであるので、予想される総合的な危険と不利益は、①不完全手術割合の増加と②局所再発の増加である。

これらのリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.1.手術」、「6.1.1.術後放射線」、「12.3 中間解析と試験の早期中止」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、再発や有害事象が予期された範囲内かどうかを

データセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

2.6. 本試験の意義

本試験により、準広汎子宮全摘術の有用性が証明された場合、浸潤癌の中で最も患者数の多い30歳-40歳代のIB1期の患者の多くが排尿障害から解放され、生活の質が向上する。同時に手術侵襲や手術合併症も最小化され、手術の安全性が向上する。また、準広汎子宮全摘術は手技もより平易で広汎全摘術ほど習得に修練を要しないため、大規模施設以外でも全国的に広く標準治療が受けられる患者が増えることも社会的な価値が高いと期待される。

2.7. 附随研究

本試験の開始時点では附随研究は計画されていない。

2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトへは参加しない。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 臨床進行期分類

臨床進行期分類(staging)には「子宮頸癌取り扱い規約 第3版2012年」の「a. 臨床進行期分類」を用いる。臨床進行期分類は初発時に用いられ、既治療例に対しては適用されない。進行期の分類の決定に迷う場合には腫瘍進展度の低い進行期に分類する。

網掛け部は本試験の対象

I 期: 癌が子宮頸部に限局するもの(体部浸潤の有無は考慮しない)

IA 期: 組織学的にのみ診断できる浸潤癌。肉眼的に明らかな病巣はたとえ表層浸潤であっても IB 期とする。浸潤は、計測による間質浸潤の深さが 5 mm 以内で、縦軸方向の広がりが 7 mm を超えないものとする。浸潤の深さは、浸潤がみられる表層上皮の基底膜より計測して 5 mm を超えないものとする。脈管(静脈またはリンパ管)侵襲があっても進行期は変更しない。

IA1 期: 間質浸潤の深さが 3 mm 以内で、広がりが 7 mm を超えないもの

IA2 期: 間質浸潤の深さが 3 mm を超えるが 5 mm 以内で、広がりが 7 mm を超えないもの

IB 期: 臨床的に明らかな病巣が子宮頸部に限局するもの、または臨床的に明らかではないが IA 期を超えるもの

IB1 期: 病巣が 4 cm 以下のもの

IB2 期: 病巣が 4 cm を超えるもの

II 期: 癌が子宮頸部を越えて広がっているが、骨盤壁または腔壁下 1/3 には達していないもの

IIA 期: 腔壁浸潤は認められるが、子宮傍組織浸潤は認められないもの

IIA1 期: 病巣が 4 cm 以下のもの

IIA2 期: 病巣が 4 cm を超えるもの

IIB 期: 子宮傍組織浸潤の認められるもの

III 期: 癌浸潤が骨盤壁まで達するもので、腫瘍塊と骨盤壁との間に cancer free space を残さない、または腔壁浸潤が下方 1/3 に達するもの

IIIA 期: 腔壁浸潤は下 1/3 に達するが、子宮傍組織浸潤は骨盤壁にまでは達していないもの

IIIB 期: 子宮傍組織浸潤が骨盤壁にまで達しているもの、または明らかな水腎症や無機能腎を認めるもの

IV 期: 癌が小骨盤腔を越えて広がるか、膀胱、直腸粘膜を侵すもの

IVA 期: 膀胱、直腸粘膜への浸潤があるもの

IVB 期: 小骨盤腔を越えて広がるもの

3.2. 組織型分類

子宮頸癌の組織分類は「子宮頸癌取り扱い規約 第3版2012年」の「A. 上皮性腫瘍と関連病変」に準じる。網掛け部は本試験の対象

A. 上皮性腫瘍と関連病変 Epithelial tumors and related lesions

a. 扁平上皮病変 squamous lesions

- 1) 尖圭コンジローマ condyloma acuminatum
 - 2) 扁平上皮乳頭腫 squamous papilloma
 - 3) 子宮頸部上皮内腫瘍 cervical intraepithelial neoplasia (CIN)
 - a) CIN1
 - b) CIN2
 - c) CIN3
 - 4) 微小浸潤扁平上皮癌 microinvasive squamous cell carcinoma
 - 5) 扁平上皮癌 squamous cell carcinoma
 - a) 角化型扁平上皮癌 squamous cell carcinoma, keratinizing type
 - b) 非角化型扁平上皮癌 squamous cell carcinoma, nonkeratinizing type
- ◆ 特殊型 special types
- (1) 類基底膜細胞癌 basaloid carcinoma
 - (2) 疣(いぼ)状癌 verrucous carcinoma