

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、プロトコール逸脱、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。