

「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)

研究分担者・職名・所属 笠松高弘 部長 東京都立墨東病院 産婦人科

研究要旨

本研究班の主たる研究課題である臨床試験「腫瘍径 2 cm 以下の子宮頸癌（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：JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 1101」の研究事務局および研究代表者として臨床試験を推進した。子宮頸癌 IB1 期のうち腫瘍径 2cm 以下の症例を対象として、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：試験治療）が広汎子宮全摘術（広汎全摘：標準治療）に生存期間で劣らないことを検証することを目的とする検証的（III 相）試験である。本プロトコルは、25 年 1 月に 240 例/3 年の予定で登録を開始した。27 年 1 月現在の登録数は 96 例である。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た。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。倫理上の違反等も問題はなかった。

A. 研究目的

子宮頸癌 IB1 期のうち腫瘍径 2cm 以下の症例を対象に、標準治療である広汎全摘より、機能温存低侵襲手術である準広汎全摘が生存期間で劣らないことを前向き臨床試験で検証することが目的である。（背景）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。広汎全摘は子宮傍組織を骨盤壁に近く広範囲に切除する術式で、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が分布しているため、神経因性膀胱機能障害（尿意喪失・尿閉）の必発が大きな欠点とされ、QOL が長期間に渡り著しく低下することが問題視されてきた。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経障害を最小化する必要がある、準広汎全摘がそれに相当する。しかし準広汎全摘は、

神経障害がなく侵襲も極めて小さいが、逆に傍組織浸潤に対する根治性が低下する可能性があることが問題となる。そのため、準広汎全摘でも根治性を損なわない対象の選択は慎重に行う必要があり、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。

そこで本研究に先立ち、JCOG 婦人科腫瘍グループで 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 以下であった症例の広汎全摘後の 5 年生存率は 95.8% と良好で、傍組織浸潤率は 1.5%（2cm 超では 12%）と低く、局所再発率も 2.1%（2cm 超では 9.3%）と低いことを確認した。この結果より、傍組織浸潤が極めて少ない 2cm 以下の IB1 期に対して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 JCOG1101 を計画した。

B. 研究方法

プロトコルシエーマ(図)参照。

【デザイン】

多施設共同非ランダム化検証的試験である。症例観察研究(JCOG0806A)の標準治療の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。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、局所再発割合、自尿・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、である。

【対象】

MRIで腫瘍径2cm以下と診断された頸癌Ib1期で、20-70歳、PS0-2、心肺・肝・腎機能が保持され安全な手術の対象となり得る症例である。

【登録】

JCOGデータセンターでの中央登録方式とした。

【治療】

準広汎全摘術+骨盤リンパ節郭清を行い、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。再発まで無治療経過観察する。

【評価方法】

全適格例の全生存期間が、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。本試験で準広汎全摘の非劣性が証明されれば、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。

【統計学的考察】

試験治療(準広汎全摘)群の5年生存割合の期待値を、JCOG0806Aの対象のうち、臨床的腫瘍径2cm以下群で本試験の対象

と年齢および組織型が同じ広汎全摘群と等しい95.8%、閾値5年生存割合を90.8%とした。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年とした場合に、必要な適格例数は234例となる。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例とする。なお、JCOG0806Aにおける広汎全摘群の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例のうち1割にあたる24人以上の再発が観察された場合、登録を一次中断し、早期中止および術式変更の必要性の検討を行うこととする。

【実施施設】

JCOG参加施設38施設。

(倫理面への配慮)

本研究では、適格条件やプロトコル治療の中止/変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化され、安全性の確保が図られる。また、JCOGではpeer reviewと外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究においても、JCOGのプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努め、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言を遵守する。人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にも採用されているEmanuelらの研究倫理7要件についても対応している。

C. 研究結果

2015年1月現在の登録数は96例である。登録ペースやや遅いことが問題となったため、原因特定のため参加施設にアンケートを行ったところ、主として登録前に実施する検査(MRI)の実施時期の許容期間(登録前28日)が参加施設の日常診療で実現可能な期間より短いことが

判った（プロトコール作成段階では全施設で実施可能と考えられた）。本対象の腫瘍の進行スピードは緩徐なことから、腫瘍の増大を認めない範囲で実施時期の許容期間を延長（登録前 56 日）するプロトコール改訂を行い、26 年 8 月に JCOG 効果・安全性評価委員会で承認された。

10 月に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、参加施設の今までの登録数に基づく施設の入れ替えを行うことを決定した。

D. 考察

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。倫理上の違反等も問題はなかったと考えた。

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。

G. 研究発表

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.* 2014: in press.

2. Murakami N, Kasamatsu T, Sumi M, Yoshimura R, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Ito Y, Itami

J. Vaginal Tolerance of Ct Based Image-Guided High-Dose Rate Interstitial Brachytherapy for Gynecological Malignancies. *Radiat. Oncol.* 2014: in press.

3. Murakami N, Kasamatsu T, Wakita A, Nakamura S, Okamoto H, Inaba K, Morota M, Ito Y, Sumi M, Itami J. Ct Based Three Dimensional Dose-Volume Evaluations for High-Dose Rate Intracavitary Brachytherapy for Cervical Cancer. *BMC Cancer.* 2014: 14: in press.

4. Murakami, N, Okamoto H, Kasamatsu T, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Inaba K, Morota M, Sumi M, Toita T, Ito Y, Itami J. A Dosimetric Analysis of Intensity-Modulated Radiation Therapy with Bone Marrow Sparing for Cervical Cancer. *Anticancer Res.* 2014: 34 (9): 5091-8.

5. Togami S, Sasajima Y, Kasamatsu T, Oda-Otomo R, Okada S, Ishikawa M, Ikeda S, Kato T, Tsuda H. Immunophenotype and Human Papillomavirus Status of Serous Adenocarcinoma of the Uterine Cervix. *Pathol Oncol Res.* 2014 in press.

6. Matsubara, A, Sekine S, Ogawa R, Yoshida M, Kasamatsu T, Tsuda H, Kanai Y. Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia Is a Neoplastic Entity with Frequent Activating Gnas Mutations. *Am J Surg Pathol.* 2014: 38(3): 370-6.

7. Nishio S, Yamaguchi T, Sasajima

Y, Tsuda H, Kasamatsu T, Kage M, Ono M, Kuwano M, Kamura T. Nuclear Y-box-binding protein is a poor prognostic marker and related to epidermal growth factor receptor in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 132(3): 703-8.

8. Satoh T, Aoki Y, Kasamatsu T, Ochiai K, Takano M, Watanabe Y, Kikkawa F, Takeshima M, Hatae M, Yokota Y, Saito T, Yaegashi N, Kobayashi H, Baba T, Kodama S, Saito T, Sakuragi N, Sumi T, Kamura T, Yoshikawa H. Administration of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumor. *Europ. J. Cancer.* 2014: in press.

9. 笠松高弘:子宮頸癌に対する拡大単純・準広汎子宮全摘術—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試験 (JCOG1101). *産科と婦人科.* 81・増刊号:114-119,2014.

10. 笠松高弘:子宮頸癌における機能温存縮小手術を対象とした臨床試験. *産婦人科の実際.*2014:63、2083-88.

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。

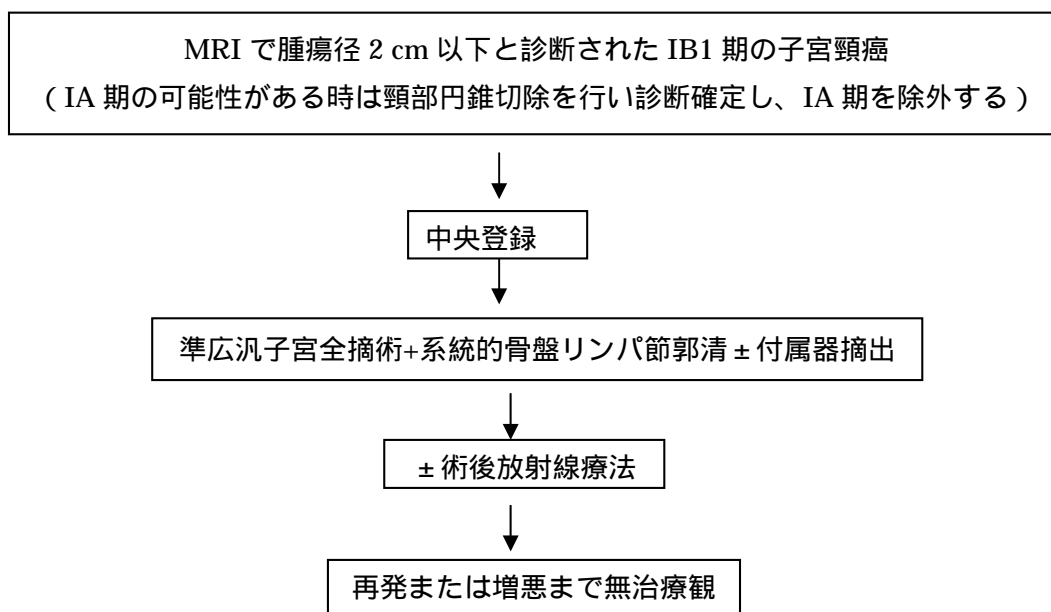
2 . 実用新案登録

無。

3 . その他

無。

図 プロトコール シェーマ



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（業務項目）

「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」

研究分担者・職名・所属 有本貴英 特任講師 東京大学医学部女性診療科・産科

研究要旨

子宮頸癌 IB1 期のうち腫瘍径 2cm 以下の症例を対象として、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：試験治療）が広汎子宮全摘術（広汎全摘：標準治療）に生存期間で劣らないことを検証することを目的とする。標準治療である広汎全摘は、子宮傍組織を広く切除するため神経因性膀胱機能障害（尿閉・尿意喪失）が全例に発症する。一方、IA 期（微小浸潤癌）に対する標準術式である準広汎全摘は、その切除範囲が狭いため機能障害を来さない。IB1 期のうち傍組織浸潤の可能性が低い対象に対しては、広汎全摘ではなく準広汎全摘を行うことで根治性を損なわずに機能温存を図ることができるのではないかと考えた。そこで本研究に先立ち、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 以下であった症例の広汎全摘後の 5 年生存率は 95.8% と良好で、傍組織浸潤率は 1.5%（2cm 超では 12%）と低く、局所再発率も 2.1%（2cm 超では 9.3%）と低いことを確認した。この結果より、傍組織浸潤が極めて少ない 2cm 以下の IB1 期に対して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本研究を計画した。Primary endpoint: 全生存期間。本対象の 5 年生存率は観察研究により 95.8% と極めて良好であるため、広汎全摘 vs. 準広汎全摘をランダム化比較するメリットは小さく、単アームの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てデザインした。予定登録数は 240 例である。安全性については、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。

A. 研究目的

多施設共同臨床試験である JCOG1101 「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」の研究事務局として試験への登録を促進することにより、早期子宮頸がんに対する低侵襲な排尿機能温存手術の有効性と問題点を検証する。

B. 研究方法

JCOG1101 「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」は平成 24 年 11 月 29 日に JCOG プロトコール審査委員会の承認を得て、平成 25 年 1 月より登録

を開始した（臨床試験登録 ID: UMIN000009726）。登録を促進するため、登録前評価項目の評価日の規定変更を行い、検査規定を緩和した。

（倫理面への配慮）

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳）および「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年度厚生労働省告示第 415 号）に従って本試験を実施する。

C. 研究結果

平成 27 年 2 月 28 日現在、登録数は 100 例（予定登録数の 42%）となり、昨年度と比べ登録ペースの上昇が認められた。

D. 考察

登録ペースが予定の約 2/3 のペースであるためさらなる患者登録の促進が必要である。また、本試験の登録患者のうち 1 割以下と予想される、リンパ節転移陽性群に対する術後治療が放射線療法単独となっており、化学放射線療法への見直しが必要である。

E. 結論

準広汎全摘が広汎全摘に比べ生存期間において非劣性であることが証明されれば排尿機能を温存した低侵襲な標準治療が確立する。引き続き本試験への登録の促進と、プロトコルの見直しを行うことにより、新たな低侵襲標準治療の確立に向け努力する。

G. 研究発表

2. 論文発表

別添様式第 19 の通り

3. 学会発表

別添様式第 19 の通り

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

特記事項なし

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし

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（業務項目）

「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

研究分担者・職名・所属：

戸板孝文・准教授・琉球大学大学院医学研究科放射線診断治療学講座

研究要旨

JCOG1101「腫瘍径2cm以下の子宮頸癌IB1期に対する準広汎子宮全摘出術の非ランダム化検証的試験」の放射線治療事務局を継続して担当し、以下の作業を行った。1)放射線治療の品質管理・品質保証：登録例中放射線治療実施全例について、放射線治療規定の遵守に関する評価を行った。2015年2月19日までに登録された98例中、術後照射が実施されたのは13例であった。そのうち治療中1例、資料未提出1例を除いた11例を評価した。総合評価は遵守9例、許容できない逸脱（避けられない）1例、許容できない逸脱（避けられる）1例であった。2)実施計画書改定作業：術後再発高リスク例に対し、術後放射線治療単独から術後化学放射線療法に変更するための準備を進めた。

A. 研究目的

腫瘍径2cm以下の子宮頸癌IB1期を対象として広汎子宮全摘出術（標準治療）に対し低侵襲縮小手術である準広汎子宮全摘出術（試験治療）の5年生存割合における非劣勢を検証する臨床試験（JCOG1101）における結果の科学性を担保するために、放射線治療の品質管理と品質保証を中心とした放射線事務局としての作業を行う。

B. 研究方法

1)放射線治療の品質管理・品質保証：試験登録症例のうち放射線治療（術後照射）を実施した症例全例について、個人識別情報をマスクした検討用資料（外部照射、腔内照射）を収集する。放射線治療支援セン

ター（資料提出先）とDropbox（ファイル共有サービス）を利用して電子ファイルを共有し評価を行う。24項目についてあらかじめ規定された評価基準に従い、4段階評価（遵守、許容される逸脱、許容できない逸脱（避けられない）、許容できない逸脱（避けられる））を行う。24項目の評価を総合し、総合判定とする（4段階）。

2)実施計画書の放射線治療に関連する実施要項の検討を行い、必要であれば改定作業をすすめる。

（倫理面への配慮）

登録症例の資料提出にあたっては、個人情報（氏名、年齢、患者番号等）のマスクを義務付けた。

C. 研究結果

1)2015年2月19日までに98例が登録され、そのうち術後照射が実施されたのは13例であった。治療中1例、資料未提出1例を除いた11例を評価した。1例で腔内照射の線量計算が毎回実施されず「許容できない逸脱(避けられる)」と評価された。1例で術後照射の開始の遅れが認められたが、病理組織診断の遅れが原因であったとの説明があったため「許容できない逸脱(避けられない)」と評価した。全体の総合評価は、遵守9例、許容できない逸脱(避けられない)1例、許容できない逸脱(避けられる)1例となった。資料未提出施設には、電子メール2回、口頭2回、班会議で1回の催促を行ったが、現時点まで提出がない。以上の結果は、JCOG婦人科グループ班会議において報告し、参加施設へプロトコル内容遵守の注意喚起を行った。

2)本試験では再発高リスク例に対し術後放射線治療単独を実施することを規定しているが、各種ガイドラインでは術後同時化学放射線療法が標準治療として提示されているため、不整合が指摘された。グループ班会議で改定の方が確認され、改定に向けての作業を進めた。これまでに発表された内外のデータをレビューし、同時併用薬剤はWeekly CDDP 40mg/m²、実施コース数は5コースであることが明らかになった。

D. 考察

JCOG1101 試験における、プロトコル放射線治療内容の遵守は概ね良好であった。許容できない逸脱(避けられる)の評価例に関しては、プロトコル内容を十分に周知することで回避できるものであり、該当施設のみならず参加施設全体への品質評価結果のフィードバック、周知が重要と考えられる。再発高リスク例への術後補助療法に関する議論や改定に向けた作業に、放射線治療事務局として参画した。放射線治療のテクニカルな面のみならず、臨床腫瘍学の問題に関しても、放射線腫瘍医として放射線治療事務局は主体的関与が可能かもしれない。

設のみならず参加施設全体への品質評価結果のフィードバック、周知が重要と考えられる。再発高リスク例への術後補助療法に関する議論や改定に向けた作業に、放射線治療事務局として参画した。放射線治療のテクニカルな面のみならず、臨床腫瘍学の問題に関しても、放射線腫瘍医として放射線治療事務局は主体的関与が可能かもしれない。

E. 結論

JCOG1101試験放射線治療事務局の作業を継続した。試験結果の科学性を担保するための一定の寄与が示唆された。

G. 研究発表

4. 論文発表

1. Pant A, Susumu N, Toita T, et al. What is the role of cytotoxic chemotherapy in advanced cervical cancer? Controversies in the management of gynecologic cancers. Eds: Ledermann JA, Creutzberg CL, Quinn MA. Springer 2014, pp 79-90.
2. Kunieda F, Kasamatsu T, Arimoto T, Onda T, Toita T, Shibata T, Fukuda H, Kamura T; , 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. 2014 Nov 2. pii: hyu168.
3. Murakami N, Okamoto H, Kasamatsu T, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K,

Yoshio K, Inaba K, Morota M, Sumi M, Toita T, Ito Y, Itami J. A dosimetric analysis of intensity-modulated radiation therapy with bone marrow sparing for cervical cancer. *Anticancer Res.* 2014 Sep;34(9):5091-8.

5 . 学会発表

1. Toita T, Kusada T, Kasuya G, Ariga T, Shiina S, Hashimoto S, Maemoto H, Kakinohana Y, Murayama S. Predictive factors for high D2cc of the organs at risk in image-guided brachytherapy for cervical cancer. *ESTRO 33*, 4-8 April, 2014, Vienna.

2. Ishikawa M, Minemura T, Tachibana H, Nishimura Y, Nishio T, Narita Y, Tohyama N, Tsuchiya K, Toita T, Ishikura S. Consideration of pass criteria for IMRT credentialing using the gradient method in multi-institutional clinical trials. *The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society*. April 10-13, 2014, Yokohama, S394.

3. Murakami N, Okamoto N, Isohashi F, Murofushi K, Ohno T, Toshida D, Saito M, Ito Y, Toita T, Itami J. Patterns of care study for intensity modulated radiation therapy practices in Japan for patients with postoperative cervical cancer. *The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society*. April 10-13, 2014, Yokohama, S357.

4. Okamoto N, Murakami N, Isohashi F, Sumida I, Kitamura N, Kawashima M, Abe Y, Ishikawa M, Ito Y, Toita T. Multi-institutional comparison of IMRT treatment planning for postoperative cervical cancer patients. *The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society*. April 10-13, 2014,

Yokohama, S357.

5. Kusada T, Kasuya G, Ariga T, Maemoto H, Hashimoto S, Shiina H, Kakinohana Y, Toita T, Murayama S. Factors affecting the D2cc for the organs at risk in cervical cancer patients treated with CT-based image-guided intracavitary brachytherapy. *The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society*. April 10-13, 2014, Yokohama, S356-7.

6. Kasuya G, Toita T, Ariga T, Kakinohana Y, Kusada T, Maemoto H, Murayama S. Relationship between bladder volume and dose to the bowel in cervical cancer patients treated with IGBT. *The 73rd Annual Meeting of the Japan Radiological Society*. April 10-13, 2014, Yokohama, S392.

7. 戸板孝文. 子宮頸癌の放射線治療. *東北大学病院がんセミナー*, 平成 26 年 5 月 15 日、仙台.

8. 戸板孝文. 子宮頸癌 CCRT の現状と今後の課題. *教育シンポジウム 3: 婦人科がん放射線治療の最新知見*. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 平成 26 年 7/17-19、宇都宮、S398.

9. 兼安祐子、藤原久也、西村哲夫、大野達也、櫻井英幸、楮本智子、生島仁史、宇野隆、播磨洋子、徳丸直郎、五味弘道、戸板孝文、喜多みどり、中野隆史、高橋健夫、加藤真吾、新部謙、野田真永、清原浩樹、永田靖. 子宮頸癌治療後の QOL に関する多施設共同調査 (第二報) —放射線療法群と手術療法群の比較—. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会. 平成 26 年 7/17-19、宇都宮、S513.

10. 戸板孝文. 臨床試験における画像診断. *画像診断学セミナー*. 第 11 回婦人科がん会議. 平成 26 年 8/8、熊本.

11. 戸板孝文. 臨床試験における放射

線治療. 特別講演. 第 8 回 JGOG 教育セミナー. 平成 26 年 8/15、東京.

12. Toita T, Kasuya G, Ariga T, Heianna J, Kakinohana Y, Murayama S. Image-guided 3D intracavitary brachytherapy (IGBT) using CT images: preliminary experiences. Educational Lecture, Radiation Oncology 4. The 15th Asian Oceanian Congress of Radiology, September 24-28, 2014, Kobe, S140.

13. 戸板孝文. 子宮がんの放射線治療. 西日本がんプロ合同市民公開シンポジウム. 平成 26 年 10/18、福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1 . 特許取得

2 . 実用新案登録

3 . その他

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）研究報告書
分担研究報告書

子宮体部漿液性腺癌の臨床病理学的検討

研究分担者・職名・所属 恩田貴志 北里大学医学部産婦人科・教授

研究要旨

子宮体部漿液性腺癌の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的に検討を行った。当院で 2008 年～2012 年までに初回治療を行った純粋型漿液性腺癌 14 例を対象とし、後方視的検討を行った。年齢は中央値 63.5 歳、FIGO 進行期は、I 期 6 例、II 期 1 例、III 期 4 例、IV 期 3 例であった。術前の内膜細胞診、組織診により、13 例(93%)で悪性が疑われ、10 例(71%)で漿液性腺癌が疑われたが、CA125 の異常は 6 例(43%)、MRI で内膜に腫瘍を認めたのは 7 例(50%)のみであった。治療は、13 例に手術が行われ、1 例は化学療法のみが行われた。手術例では子宮 + 付属器全摘の他に、骨盤リンパ節郭清は 11 例、傍大動脈リンパ節郭清は 7 例、大網部分切除は 3 例に行われた。術後、12 例でプラチナ製剤を含む多剤併用化学療法が施行された。全例の 3 年 PFS は 57%、3 年 OS は 84%であった。I/II 期症例は PFS において、III/IV 期症例に比べて有意に良好であった ($p=0.0188$)。再発例 7 例のうち、初再発部位は局所(4 例)、所属リンパ節(4 例)、遠隔転移(4 例)、腹膜播種(1 例)であった。初回腹水細胞診陽性の 3 症例は、いずれも再発を認めた。以上より、本疾患の術前診断には細胞診、組織診が有用であると考えられた。また、予後改善には早期発見が重要であり、腹水細胞診陽性例の治療は検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

子宮体部漿液性腺癌は、子宮体癌の約 5%と稀な疾患であるが、早期から腹膜播種やリンパ節転移を来し、予後不良とされている。

今回子宮体部漿液性腺癌の臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的に検討を行った。

B. 研究方法

当院で 2008 年 1 月から 2012 年 12 月までに初回治療を行った、純粋型の漿液性腺癌症例 14 例を対象とした。

年齢、初診時主訴、FIGO 臨床進行期、治療前細胞学的診断、組織学的診断、画

像診断、腫瘍マーカー、初回治療(手術、化学療法)、再発の有無、再発部位、予後等について診療録を用いた非介入後方視的検討を行った。生存期間については、Kaplan-Meier 法を用い、群間の予後の比較は log-rank test を用いて解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は北里大学倫理審査委員会の承認を得て行った。本研究は、後方視的検討のため、本人からの直接的な同意は得ていないが、本研究に関するポスターを掲載し、本研究への参加を辞退する機会を提供することで代用した。

C. 研究結果

14例の年齢中央値は63.5歳(44-77歳)で、閉経前1例、閉経後13例、主訴は不正性器出血12例で、無症状の子宮癌検診異常2例であった。FIGO臨床進行期の内訳は、I期6例(IA期6例)、II期1例、III期4例(IIIB期1例、IIIC1期2例、IIIC2期1例)、IV期3例(IVB期3例)であった。

術前の内膜細胞診では14例中13例で悪性が疑われ、5例は漿液性腺癌を疑う所見を認めた。内膜組織診では、11例で悪性を疑い7例で漿液性腺癌が疑われた。組み合わせると、13例(93%)で悪性が疑われ、10例(71%)で漿液性腺癌が疑われる結果であった。術前の腫瘍マーカーCA125は異常値を認めたのは6例(43%)のみであった。術前のMRIで、内膜に腫瘍性病変が指摘できたのは7例(50%)のみであった。I/II期の7例では、画像上1例も腫瘍を検出できなかった。

治療は14例中12例に初回手術、1例はNAC後手術、1例は化学療法のみで手術には至らなかった。手術を行った13例中、全例に子宮+付属器全摘術が施行され、骨盤リンパ節郭清は11例、傍大動脈リンパ節郭清は7例、大網部分切除は3例に行われた。術後は、12例でプラチナ製剤を含む多剤併用化学療法が施行された。

全症例の3年無病生存率は57%で3年生存率は84%であった。I/II期症例の無病生存は、III/IV期症例に比べて有意に好であった(3年無病生存率86% vs. 29%、 $p=0.0188$)。

再発例7例のうち、初再発部位は局所(4例)、所属リンパ節(4例)、遠隔転移(4例)、腹膜播種(1例)(重複あり)であった。腹水細胞診陽性の3症例はIA期症例の2例も含めて、いずれも再発を認めていた。

D. 考察

子宮体部漿液性腺癌の術前診断において、腫瘍マーカー、画像診断は検出率が

低かったが、細胞診、組織診では高率に悪性または漿液性腺癌を疑う結果であった。

進行期診断を兼ねた手術とプラチナ製剤を含む多剤併用療法が行なわれ、進行症例の無病生存は極めて不良であったが、早期例では比較的良好であった。

腹膜播種再発例は少なかったが、初回腹水細胞診陽性例は全例で再発が認められた。

E. 結論

子宮体部漿液性腺癌の術前診断には細胞診、組織診が有用であった。進行例の予後は極めて不良で、早期発見が重要であると考えられた。腹水細胞診陽性例の取り扱いには検討が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kunieda F, Onda T et al., 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. Yamashita H, Onda T et al., Treatment results for Stage Ib cervical cancer after stage subdivision by MRI evaluation. Eur J Gynaecol Oncol 2014; 35(5): 499-502.

3. Tazo Y, Onda T et al., Bifunctional roles of survivin- DeltaEx3 and survivin-2B for susceptibility to apoptosis in endometrial carcinomas. J Cancer Res Clin Oncol 2014; 140: 2027-37.

4. 岩端俊輔、恩田貴志、他. 機能性子

宮を有する子宮頸管閉鎖・上部腔欠損の治療に腹腔鏡・子宮鏡下手術の併用が有用であった一例. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2014; 29(2): 502-507.

5. 恩田貴志. クリニカルカンファレンス 腫瘍 標準治療になるのに何が不足か? 上皮性進行卵巣癌に対するネオアジュバント化学療法. 日本産科婦人科学会雑誌 2014; 66(9): 2107-2110.

6. 恩田貴志. 子宮頸がん ワクチンの今後. 日本病院薬剤師会雑誌 2014; 50(2): 147-151.

7. 恩田貴志. 進行卵巣癌に対する術前化学療法の臨床試験. 産婦人科の実際 2014; 63(13): 2045-2050.

2. 学会発表

1. Onda T et al., Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602; in 50th Annual Meeting of the ASCO. 2014 May, Chicago.

2. Iwase H, Onda T et al., Efficacy of Multiline Chemotherapy for Platinum-Refractory or -Resistant Recurrent Ovarian Cancer; in 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic cancer Society. 2014 Nov, Melbourne, .

3. Furukawa S, Onda T et al., Clinico-Pathological Features of Uterine Serous Carcinoma: A Single-Institution Experience; in 15th Biennial Meeting of the International

Gynecologic cancer Society. 2014 Nov, Melbourne.

4. 神尊貴裕, 恩田貴志, 他. 卵巣明細胞腺癌における統合的ゲノム・エピゲノム解析. 第 86 回日本産科婦人科学会. 2014 年 4 月、東京.

5. 下田隆仁, 恩田貴志, 他. 3D-CT angiography(CTA)が診断に有用であった胎盤ポリープの 2 例. 第 86 回日本産科婦人科学会. 2014 年 4 月、東京.

6. 恩田貴志. 標準治療になるのに何が不足か? 上皮性進行卵巣癌に対するネオアジュバント化学療法. 第 86 回日本産科婦人科学会. 2014 年 4 月、東京.

7. 古川正義, 恩田貴志, 他. 当院で初回治療を行った子宮体部明細胞腺癌の臨床的検討. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会. 2014 年 7 月、宇都宮.

8. 古江明子, 恩田貴志, 他. 肝細胞癌治療後に発症した卵巣肝様癌の一例. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会. 2014 年 7 月、宇都宮.

9. 吉村嘉広, 恩田貴志, 他. 卵巣悪性・境界悪性胚細胞腫瘍に対する妊孕性温存手術の検討. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会. 2014 年 7 月、宇都宮.

10. 下田隆仁, 恩田貴志, 他. 卵巣 Sertoli-Leydig cell tumor の 4 例. 第 56 回日本婦人科腫瘍学会. 2014 年 7 月、宇都宮.

11. 板倉彰子, 恩田貴志, 他. 最近経験した非交通性副角子宮に対して腹腔鏡下手術を施行した 2 症例. 第 54 回日本産科婦人科内視鏡学会. 2014 年 9 月、鹿児島.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）研究報告書
分担研究報告書

「子宮頸部円錐切除術における断端陰性に必要な切除長についての検討」

研究分担者・職名・所属 牛嶋公生・教授・久留米大学産婦人科

研究要旨

子宮頸部円錐切除術は子宮の温存が必要な子宮頸部上皮内病変（CIN）患者に行われる根治的な治療法である。しかしながら切除断端が陽性であった場合は 15% に病変の再燃が起こる。切除を行う前に断端陽性を予測できる因子と断端陰性を確保するために必要な切除長の基準があれば、より再発リスクを軽減した円錐切除術が可能であることが考えられる。

1999 年から 2010 年の間に当科で CIN に対して円錐切除術を行った 300 症例を対象に、切除断端が陽性となる背景因子および陰性を確保するために必要な切除長の長さを統計学的手法を用い後方視的に検討した。結果として、試行前の細胞診が SCC か否か、コルポスコピー上での病変の範囲が 1/2 以上か否かが断端の状態と有意に相関した。SCC で範囲 1/2 以上の場合の断端陰性に必要な切除長は 25mm であり、いずれも否の場合は 11.6mm であった。これら二つの因子により断端陰性を確保するために必要な切除長の長さは異なっており、治療前にこれらの因子を確認することで、より再発リスクを低減できる可能性が考えられた。

A. 研究目的

子宮頸部円錐切除術における断端陽性を推定する因子と断端陰性を確保するために必要な切除長を検討する。

（倫理面への配慮）

過去に治療した患者のデータの検討であり、患者に侵襲を与えるものではない。また個人が特定される性格のものではない。

B. 研究方法

1999 年から 2010 年の間に当科で CIN に対して円錐切除術を行った 300 症例を対象とした。手術にはハーモニックスカルペルか、高周波ラジオ派を用いた。症例の分娩歴、細胞診結果、コルポスコピー所見の病変の範囲について、断端陽性との相関の有無を検討した。統計にはロジスティック解析を用い、P 値 ≤ 0.05 を有意差ありとした。また、断端陽性に関連した因子と円錐切除長の cut off 値を ROC 解析を用いて検討した。

C. 研究結果

対象の平均年齢は 41.3 ± 10.7 歳、未経産が 53 例（17.7%）、経産婦が 247 例（82.3%）であった。施行前の細胞診は SIL が 260 例（86.7%）、SCC が 40 例（13.3%）、病変の範囲が 1/2 以上の例が 58 例（19.3%）、それ以下が 240 例（80.7%）であった。移行帯が確認できない症例は 38 例（12.7%）、確認できた症例が 262 例（87.3%）であった。それぞれの背景因子と切除断端陽性との相関では細胞診が

SCC であること、病変の範囲が 1/2 以上であることが有意に断端陽性と相関していた。ROC 曲線では感度 73.3%、特異度 68.4%の位置で最も ROC が高くなり、切除断端が陰性であるためには、細胞診 SCC の場合、病変が 1/2 以上では切除長 25.0mm が必要で、1/2 以下であれば 20.3mm、細胞診が SIL の場合に病変が 1/2 以上では 16.2mm、1/2 以下では 11.6mm の長さが必要であった。

D. 考察

円錐切除術を行う際に、施行前の細胞診が SCC であるか否か、あるいは病変の占める範囲が 1/2 以上であるかどうか、切除断端陽性と関連しており、それぞれの因子により陰性を確保するための切除長の長さは異なっていた。

E. 結論

これらの因子を確認することで、断端陰性を確保するために必要な切除長が術前に推定され、再発リスクをより低減できる可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1)Nishio S, Ushijima K, Yamaguchi T, Sasajima Y, Tsuda H, Kasamatsu T, Kage M, Ono M, Kamura T. Nuclear Y-box-binding protein-1 is a poor prognostic marker and related to epidermal growth factor receptor in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 703 - 708.

2)Kawano K, Tsuda N, Matsueda S, Sasada T, Watanabe N, Ushijima K, Yamaguchi T, Yokomine M, Itoh K, Yamada A, Kamura T. Feasibility study of personalized peptide vaccination for recurrent

ovarian cancer patients.

Immunopharmacol Immunotoxicol, 2014, 36(3):224 - 236.

3)Takemoto S, Ushijima K, Kawano R, Fukui A, Terada A, Fujimoto T, Imaishi H, Kamura T. Validity of intraoperative diagnosis at laparoscopic surgery for ovarian tumors. *J Min Inv Gynecol*, 2014, 21(4):576 - 579.

4)Tsuda N, Ushijima K, Kawano K, Takemoto S, Nishio S, Sonoda G, Kamura T. Prevention of lymphocele development in gynecologic cancers by the electrothermal bipolar vessel sealing device. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25(3): 229 - 235.

5)Yamaguchi T, Kawahara A, Hattori S, Taira T, Abe H, Sanada S, Akiba J, Nishio S, Ushijima K, Kamura T, Kage M. Cytological nuclear atypia classification can predict prognosis in patient with endometrial cancer. *Cytopathol*, 2014, in press.

2. 学会発表

1)Nishio S, Mikami Y, Otsuki T, Yaegashi N, Satoh T, Yoshikawa H, Saitou M, Okamoto A, Kasamatsu T, Miyamoto T, Shiozawa T, Yoshioka Y, Konishi I, Kojima A, Takehara K, Kaneki E, Kobayashi H, Ushijima K, Kamura T. A cohort study of gastric-type adenocarcinoma (GAS) of the uterine cervix: Multi -

institutional study of Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). The 50th ASCO, May 30 - Jun. 3, 2014, Chicago.

2) Ushijima K. Borderline ovarian tumor diagnosis and treatment strategy. The 100th Annual Congress of Korean Society of Obstetrics and Gynecology and The 19th Seoul International Symposium, Sept. 26 - 27, 2014, Seoul.

3) Nishio S, Mikami Y, Otsuki T, Yaegashi N, Satoh T, Yoshikawa H, Saitoh M, Okamoto A, Kasamatsu T, Miyamoto T, Shiozawa T, Yoshioka Y, Konishi I, Kojima A, Takehara K, Kaneki E, Kobayahi H, Ushijima K, Kamura T. Recurrence patterns of gastric-type adenocarcinoma (GAS) of the uterine cervix: A subset analysis of the gynecologic cancer study group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) GAS multicenter study. ESMO, Sept. 26 - 30, 2014, Madrid.

4) Nishio S, R L Coleman, Hosaka M, T M Miyake, S N Westin, P T Soliman, J Brown, Kamura T, Ushijima K. Prognostic factors for 266 patients with stage IVB cervical cancer. -M.D. ANDERSON CANCER CENTER EXPERIENCE-. The 15th IGCS, Nov. 8 - 11, 2014, Melbourne.

5) Kawano K, Kato H, Nishio S, Tsuda N, Sonoda G, Komai K, Ushijima K. Optimal

cone length to avoid margin positive status of cervical intraepithelial neoplasia. The 15th IGCS, Nov. 8 - 11, 2014, Melbourne.

6) 河野光一郎, 牛嶋公生, 黒川裕介, 角野由佳, 加藤裕之, 竹本周二, 西尾 真, 津田尚武, 園田豪之介, 駒井 幹, 嘉村敏治. 卵巣癌の臨床進行期分類 (FIGO1988 分類) は後腹膜リンパ節転移を過大評価しているか? 第66回日本産科婦人科学会学術講演会. 平成26年4月18日 ~ 20日, 東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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（業務項目）

術前評価に基づく再発低リスク子宮体癌に対してリンパ節郭清は安全に省略しうる

研究分担者 櫻木範明 北海道大学大学院生殖内分泌・腫瘍学分野教授

研究要旨

子宮体癌の手術療法においては、骨盤および傍大動脈リンパ節を含む系統的なリンパ節廓清が正確な病期の決定のために重要であることは広く認知されているが、リンパ節転移リスクの低い患者については郭清の意義は乏しく、そのような患者については郭清自体を省略することが、郭清に伴う合併症を回避するためにも最も合理的である。

そこで、子宮体癌症例の中で術前に評価可能な因子を用いてリンパ節転移リスクを勘案し、郭清自体を省略した患者の治療成績を解析し、術前リンパ節転移リスク評価方法に基づくリンパ節郭清省略の妥当性を検証することを本研究の目的とした。

A. 研究目的

術前リンパ節転移リスク評価を用いてリンパ節郭清を安全に省略することが可能であるかを検証することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

われわれが提唱しているリンパ節転移スコア（MRIによる腫瘍体積、血清CA125値、腫瘍のgrade）に加えてMRIによって筋層浸潤、子宮外病変の有無を評価した。郭清省略規準を満たした56名の患者に対してリンパ節郭清を省略した縮小手術を施行し、摘出物の病理学的所見を検討するとともに、予後についても検討した。

（倫理面への配慮）

本研究を行うにあたっては、当施設のIRBの承認を得て行った。

C. 研究結果

51名の患者は予定通りにリンパ節郭清を省略した手術を受けたが、5名の患者は筋層浸潤ありと判断してリンパ節郭清を

施行し、その中の1名は子宮腺筋症から発生した類内膜腺癌で傍大動脈リンパ節転移を認めた。深い筋層浸潤（1/2以上）のMRI評価の陰性的中率は96.4%であった。平均55か月の観察期間で、術後治療を拒否したIB期の患者1名が再発した。OSは100%であった。

D. 考察と結論

われわれの術前評価方法を用いることで、リンパ節転移リスクの低い患者を的確に抽出することができ、安全にリンパ節郭清を省略することが可能であると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mitamura T, Watari H, Todo Y, Kato T, Konno Y, Hosaka M, Sakuragi N. Lymphadenectomy can be omitted for low-risk endometrial cancer based on preoperative assessments. J Gynecol Oncol 2014; 25: 301-5.

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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（業務項目）

「進行再発子宮頸がんにおける手術療法の役割」

研究分担者・職名・所属 高野忠夫、特任教授、臨床研究推進センター

研究要旨

方法

2002年7月から2011年8月の間、子宮頸がんのために骨盤内容除去術を受けた12人の患者の記録を後方視的に解析した。

結果

初発の子宮頸部腺癌 IVA 期が2例あり、再発子宮頸癌は10例であった。前方骨盤内容除去術を施行したのは8例、全骨盤内容除去術を施行したのは3例、後部骨盤内容除去術を施行したのは1例であった。フォローアップ期間の中央値は22ヶ月（3から116ヶ月）であり、無再発生存を5例に認めた。無再発生存の5例のうち、4例は再発または残存腫瘍であり、腫瘍サイズ30mm以下、手術断端陰性、完全切除、無リンパ節転移など因子があった。全12例の5年全生存率は42.2%だった。最も一般的な合併症は腸閉塞（42%）であり、術後腸管吻合を要したのは3例であった。しかし尿管吻合瘻は認めなかった。

結論

骨盤内容除去術は、進行・再発子宮頸がん患者において、しばしば合併症を生じるが術後の死亡率と関連せず、完全治癒や長期の無病生存率を得るために実現可能な唯一の外科的治療選択肢である。

A. 研究目的

骨盤内容除去術は、進行・再発子宮頸がんの治療において、完全治癒や長期の無病生存率を得られる重要な役割を担っている。本研究の目的は、骨盤内容除去術を受けた患者を評価し、結果と生存に関連する臨床的特徴を決定することである。

B. 研究方法

2002年7月から2011年8月の間、子宮頸がんのために骨盤内容除去術を受けた12人の患者の記録を後方視的に解析した（倫理面への配慮）

カルテ、病理スライドを用いた観察研究で、連結可能匿名化を行い、倫理審査

委員会の承認を得た。HPに研究要旨を公開し、研究参加拒否の機会を確保した。

C. 研究結果

初発の子宮頸部腺癌 IVA 期が2例あり、再発子宮頸癌は10例であった。前方骨盤内容除去術を施行したのは8例、全骨盤内容除去術を施行したのは3例、後部骨盤内容除去術を施行したのは1例であった。フォローアップ期間の中央値は22ヶ月（3から116ヶ月）であり、無再発生存を5例に認めた。無再発生存の5例のうち、4例は再発または残存腫瘍であり、腫瘍サイズ30mm以下、手術断端陰性、完全切除、無リンパ節転移など因子があっ

た。全 12 例の 5 年全生存率は 42.2% だった。最も一般的な合併症は腸閉塞(42%) であり、術後腸管吻合を要したのは 3 例であった。しかし尿管吻合瘻は認めなかった。

D. 考察

E. 結論

骨盤内容除去術は、進行・再発子宮頸がん患者において、しばしば合併症を生じるが術後の死亡率と関連せず、完全治癒や長期の無病生存率を得るために実現可能な唯一の外科的治療選択肢である。

G. 研究発表

1 . 論文発表

Tanaka S, Nagase S, Kaiho-Sakuma M, Nagai T, Kurosawa H, Toyoshima M, Tokunaga H, Otsuki T, Utsunomiya H, **Takano T**, Niikura H, Ito K, Yaegashi N. Clinical outcome of pelvic exenteration in patients with advanced or recurrent uterine cervical cancer. Int J Clin Oncol. 2014;19(1):133-8

2 . 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1 . 特許取得

なし

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

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(業務項目)

細胞診異常女性に対するコルポスコピー検査における適切な生検方法に関する研究

担当責任者 吉川裕之 筑波大学医学医療系 産科婦人科学・教授

研究要旨

子宮頸がん検診において、細胞診異常が検出された女性に対して行う精密検査（コルポスコピー下の生検）においては、生検は少なくとも2個を採取する必要があり、ランダム生検や子宮頸管搔爬は特定の対象にのみ有用性がある。

A. 研究目的

子宮頸がん検診において、細胞診異常が検出された女性に対してコルポスコピー下に生検を行う精密検査を行うが、子宮頸癌またはその前駆病変（cervical intraepithelial neoplasia, CIN）を検出する感度において、どのような生検が適切かを検討した。

B. 研究方法

子宮頸がん検診において、細胞診異常が検出され、コルポスコピー下に生検を行った女性が4つの病院において登録された。担当婦人科医は最初の生検では、最も異常と考えられる部位から採取することとした。かつ、子宮頸管搔爬を含む3か所以上の生検採取を必須とした。ランダム生検は医師の判断で取ることとした。255名の女性から827か所の生検が、癌またはCINを持つと病理中央診断で診断された。

（倫理面への配慮）

参加患者の安全性確保については、正確な診断、有用性の高い治療等に配慮がなされており、試験参加による不利益は最

小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言等の国際的倫理原則に従い以下を遵守する。1) 研究実施計画書（プロトコール）のIRB承認が得られた施設からしか患者登録を行わない。2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。3) データの取扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。

C. 研究結果

この研究では、CIN2以上の病変の診断が78.1%の最初の生検によって得られた。第2, 第3の生検により、CIN2以上の診断が初めて得られる確率は、16.4%および1.8%であった。つまり、コルポスコピー下の生検2個での感度は、検査の担当医に関わらず、90%を超えていた（94.5%）。ランダム生検および子宮頸管搔爬を加えることによるCIN2以上の診断感度の上昇は1.2%と2.4%であった。ランダム生検はlow-gradeの細胞診異常の場合に有用であった（ $P=0.01$ ）。子宮頸管搔爬は

unsatisfactory colposcopic findings (UCF)の場合 (P=0.03) や40歳以上の場合 (P=0.02) に有用であった。

D. 考察

先行研究 (ALTS 研究) ではコルポスコピーを担当する職種によって生検個数が異なることが報告されている。看護師で 41.1%、一般婦人科医で 24.3%、婦人科腫瘍医を目指す者で 20.3%、婦人科腫瘍医で 10.1%が複数の生検を採取したという。この研究では、群別データでは、最初の 1 個の生検で CIN2 以上の診断ができる確率は 58.3%から 76.2%であった。我々の研究では婦人科腫瘍医が担当したので、78.1%と先行研究と同等であった。今回の研究ではこの感度が 2 個目の生検で 94.5%まで上がることが示され、これは世界に通用するデータであると考えられる。

E. 結論

今回の結果はコルポスコピー下の生検は少なくとも 2 個を採取する必要があることを示している。ランダム生検や子宮頸管搔爬は特定の対象にのみ有用性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Morikawa A, Ueda K, Takahashi K, Fukunaga M, Iwashita M, Kobayashi Y, Takechi K, Umezawa S, Terauchi F, Kiguchi K, Aoki D, Nomura H, Yoshikawa H, Satoh T, Jobo T, Fujiwara H, Takei Y, Kamoi S, Terao Y, Isonishi S. Pathology-oriented treatment strategy of malignant ovarian tumor in pregnant women: analysis of 41 cases in Japan. *Int J Clin Oncol*, 19(6):1074-1079, 2014
2. Ohara R, Michikami H, Nakamura Y, Sakata A, Sakashita S, Satomi K,

Shiba-Ishii A, Kano J, Yoshikawa H, Noguchi M. Moesin overexpression is a unique biomarker of adenomyosis. *Pathol Int*. 64(3):115-122, 2014.

3. Konno R, Yoshikawa H, Okutani M, Quint W, Pemmaraju S, Lin L, Struyf F. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical intraepithelial neoplasia and cervical infection in young Japanese women: open follow-up of a randomised clinical trial up to four years post-vaccination. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(7):1781-1794, 2014
4. Matsumoto K, Yaegashi N, Iwata T, Ariyoshi K, Fujiwara K, Shiroyama Y, Usami T, Kawano Y, Horie K, Kawano K, Noda K, Yoshikawa H for MINT Study Group Monitoring the impact of a national HPV vaccination program in Japan (MINT study): rationale, design and methods. *Jpn J Clin Oncol*, in press
5. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, Endo S, Nagai K, Oki A, Morishita Y, Noguchi M, Yoshikawa H. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol*, in press
6. Satoh T, Aoki Y, Kasamatsu T, Ochiai K, Takano M, Watanabe Y, Kikkawa F, Takeshima N, Hatae M, Yokota H, Saito T, Yaegashi N, Kobayashi H, Baba T, Kodama S, Saito T, Sakuragi N, Sumi T, Kamura T and Yoshikawa H. Administration

of standard-dose BEP regimen (bleomycin + etoposide + cisplatin) is essential for treatment of ovarian yolk sac tumor. Eur J Cancer, in press

7. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Kamura T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, Takano M, Satoh T, and Yoshikawa H. Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial (JCOG0505), J Clin Oncol, In press
8. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, Endo S, Nagai K, Oki A, Ochi H, Morishita Y, Noguchi M, Yoshikawa H. HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. Int J Clin Oncol, in press
9. Sakurai M, Satoh T, Matsumoto K, Michikami H, Nakamura Y, Nakao S, Ochi H, Onuki M, Minaguchi T, Yoshikawa H. High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension. Int J Gynecol Cancer, in press

2. 学会発表
なし

- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)
1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

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（業務項目）

「婦人科悪性腫瘍の化学療法(高度リスク)におけるアプレピタント、パルノセトロン、デキサメサゾンによる支持療法の嘔気・嘔吐抑制効果に関する研究」

研究分担者 竹島信宏 公益財団法人がん研究会有明病院 婦人科・部長

研究要旨

シスプラチン 50mg/m² 以上の投与が行われた 96 名の婦人科悪性腫瘍の化学療法において、アプレピタント、パルノセトロン、デキサメサゾンの 3 剤による支持療法の化学療法誘発性の嘔気・嘔吐に対する抑制効果の検証を行った。本試験は多施設共同前向き研究(第 II 相試験)として行われた。全体の完全制御率(complete response)は 54.2%で、急性期には 87.5%、遅発期には 56.3%であった。最も頻繁に見られた有害事象は便秘と全身倦怠感であった。本試験の結果より、この 3 剤による支持療法は婦人科悪性腫瘍に対するシスプラチン含有化学療法に有効で安全な治療と考えられた。また婦人科がん患者は、化学療法による嘔気・嘔吐に関するハイリスクグループであることも示唆された。

A. 研究目的

婦人科悪性疾患における化学療法誘発性の嘔気・嘔吐(以下 CINV)に対するアプレピタント、パルノセトロン、デキサメサゾンの 3 剤による支持療法の効果の検証を目的とした。

B. 研究方法

Kansai Clinical Oncology Group (KCOG) に参加する施設による多施設共同前向き研究(第 II 相試験)として行われた。シスプラチンを 50mg/m² 以上の投与が行われた 96 名の婦人科がん患者が登録された。アプレピタントは day 1 に 125mg、day 2-3 に 80mg が投与された。パルノセトロンは 0.75mg が day 1 に、デキサメサゾンは day 1 に 9.9mg が、day 2-4 に 6.6mg が投与された。プライマリーエンドポイントは完全制御率(complete response) 嘔

吐なくレスキュー製剤の使用無し)とした。(倫理面への配慮)

全ての参加施設において、本臨床試験の妥当性が各施設の倫理委員会において検討された。

C. 研究結果

CINV に対する完全制御率は全体で 54.2%、急性期(0-24h)には 87.5%、遅発期(24-120h)には 56.3%であった。最も頻繁に見られた有害事象は便秘と全身倦怠感で、それぞれ 3 名の患者で認められた。

D. 考察

いわゆる高度催吐性リスク(HEC)の症例に対して、アプレピタント、パルノセトロン、デキサメサゾンの 3 剤による支持療法の有用性、安全性が確認された。ただ、全般的に制御率はそれほど高いものではなく、婦人科がん患者の特性と考

えられた。

E. 結論

本試験の結果よりは、この 3 剤による支持療法は婦人科悪性腫瘍に対するシスプラチン含有化学療法に有効な治療と考えられた。また婦人科がん患者は、化学療法による嘔気・嘔吐に関するハイリスクグループであることも示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takeshima N, Matoda M, Abe M, Hirashima Y, Kai K, Nasu K, Takano M, Furuya K, Sato S, Itamochi H, Tsubamoto H, Hasegawa K, Terao K, Otsuki T, Kuritani K, Ito K. Efficacy and safety of triple therapy with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy for gynecological cancer: KCOG-G1003 phase II trial. Support Care Cancer. 2014 ; ;22(11):2891-8.

2. 学会発表

米田聡美、竹島信宏、久慈志保、高野政志、栗谷圭子、甲斐健太郎、島田宗昭、寺尾公成、長尾昌二、大槻 健郎、西洋孝、平嶋泰之、伊藤公彦. シスプラチンを含む婦人科がん化学療法の悪心・嘔吐に対する標準支持療法の検討. 第 50 回日本癌治療学会学術集会 京都市 2013 年 10 月 25 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

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（業務項目）

「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」

研究分担者・職名・所属 小西郁生・教授・京都大学医学研究科器官外科学婦人科学産科学分野

研究要旨

子宮頸がんは局所浸潤とリンパ節転移が主要な進展様式であり、早期子宮頸がんに対する機能温存低侵襲手術を確立する為には、浸潤・転移メカニズムを解明し、リンパ節転移のバイオマーカーを開発することが必要である。今回、我々は、子宮頸がんの浸潤、リンパ節転移において、間質細胞との interaction を介する TGF- β 経路の活性化が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

A. 研究目的

子宮頸がんは婦人科で最も頻度の高いがんであり、組織型としては扁平上皮がんが大半を占め、特に 20～30 歳代の若年者で増加傾向にある。子宮頸がんの主な進展経路は間質反応を伴った子宮頸部間質および子宮傍組織への浸潤とリンパ節転移であり、早期子宮頸がんに対する機能温存低侵襲手術を確立する為には、その浸潤・転移メカニズムを解明し、リンパ節転移のバイオマーカーを開発することが必要である。Transforming growth factor-beta (TGF- β) は、がんの浸潤にかかわるサイトカインとして知られるが、子宮頸がんの進展における役割は知られていない。そこで本研究では、癌細胞と癌関連線維芽細胞 cervical cancer - associated fibroblast (CCAF) との相互作用に着目しつつ、子宮頸がんの浸潤における TGF- β の役割について調べることを目的とした。

B. 研究方法

2003 年から 2010 年までに当科で手術

を行った子宮頸部扁平上皮癌の 67 例について免疫組織染色によって、TGF- β 経路の分子の発現を調べた。また、子宮頸癌細胞株 CaSki および不死化した CCAF を用いて、その相互作用を調べた。

（倫理面への配慮）

臨床検体を用いる際は、京都大学医学部医の倫理委員会の承認(承認番号 G288)のもとで、患者から文書による同意を得て用いた。

C. 研究結果

まず臨床病理学的検討を行ったところ、脈管侵襲とリンパ節転移が無再発期間の短縮と有意に相関していた ($p < 0.05$)。さらに、TGF- β 経路活性化の指標分子 pSMAD3 の免疫染色で、癌細胞塊の辺縁部だけに pSMAD3 が縁取り状に染色される症例でリンパ節転移が有意に多かった ($p < 0.05$) ことから、癌細胞と周囲間質細胞との相互作用が TGF- β を介して癌細胞の浸潤やリンパ節転移を促している可能性が示唆された。

子宮頸部扁平上皮癌細胞株 CaSki を用

いた実験で、recombinant TGF- β 1 投与により、増殖能は影響を受けなかったが、pSMAD3 発現と浸潤能が亢進した。子宮頸癌組織由来の CCAF と CaSki との共培養上清を CaSki に投与すると、pSMAD3 発現と浸潤能の増強が亢進した ($p < 0.05$)。培養上清中の total TGF- β 値は CCAF 単独培養で多かったが、活性型 TGF- β は共培養で多かった。また共培養では、TGF- β の活性化を促進する因子 thrombospondin-1 (TSP-1) の発現が亢進していた ($p < 0.001$)。CaSki または CCAF の TSP-1 発現を siRNA で抑制すると、共培養上清中の活性型 TGF- β の量が減少した ($p < 0.05$)。子宮頸部扁平上皮癌 67 例の免疫染色で TSP-1 強発現は pSMAD3 の縁取り状染色と有意に相関していた ($p < 0.05$)。

D. 考察

子宮頸癌臨床検体において、癌細胞塊が縁取り状に pSMAD3 によって染色される症例において、リンパ節転移の頻度が高いことは、癌細胞と間質細胞の相互作用が TGF- β 経路を活性化させ、それがリンパ節転移を促進させることを示唆している。

さらに、in vitro の実験で、子宮頸癌細胞株と CCAF の共培養の培養上清で活性型 TGF- β が多く含まれており、活性型 TGF- β の量が TSP-1 の発現を癌細胞や CCAF で抑制することによって減少することは、癌細胞と間質細胞の相互作用による TGF- β 活性化が TSP-1 を介することを示している。

癌細胞と間質細胞の相互作用は、まだ十分に解明されておらず、本研究で示された知見も、子宮頸癌のみならず、他の癌においてもまだ報告されていない。今後、癌細胞と間質細胞の相互作用という観点から、癌細胞の浸潤、転移の分子メカニズムに関するさらなる検討が必要である。

E. 結論

本研究の結果から、子宮頸部扁平上皮癌においては癌細胞と CCAF の相互作用によって TSP-1 が産生され、その TSP-1 が TGF- β を活性化し、癌細胞の浸潤を促進する可能性が示された。

生検組織において、癌細胞塊が縁取り状に pSMAD3 によって染色される場合、リンパ節転移の頻度が高く、子宮機能を温存する低侵襲手術は行わない方がよいかもしれない。pSMAD3 の縁取り状染色がバイオマーカーになるか否かについては、今後の検討を要する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Himoto Y, Kido A, Fujimoto K, Daido S, Kiguchi K, Shitano F, Baba T, Matsumura N, Konishi I, Togashi K. MR Imaging-based Evaluation of Morphological Changes in the Uterus and Ovaries of Patients Following Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer. *Magn Reson Med Sci*. 2014 Dec 15. [Epub ahead of print]
- 2) Nagura M, Matsumura N, Baba T, Murakami R, Kharm B, Hamanishi J, Yamaguchi K, Abiko K, Koshiyama M, Mandai M, Murata T, Murphy SK, Konishi I. Invasion of uterine cervical squamous cell carcinoma cells is facilitated by locoregional interaction with cancer-associated fibroblasts via activating transforming growth factor-beta. *Gynecol Oncol*. 2015 Jan;136(1):104-11.
- 3) Kido A, Mikami Y, Koyama T, Kataoka M, Shitano F, Konishi I, Togashi K. Magnetic resonance appearance of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix in comparison with

that of usual-type endocervical adenocarcinoma: a pitfall of newly described unusual subtype of endocervical adenocarcinoma.

Int J Gynecol Cancer. 2014 Oct;24(8):1474-9.

- 4) Himoto Y, Fujimoto K, Kido A, Matsumura N, Baba T, Daido S, Kiguchi K, Shitano F, Konishi I, Togashi K.

Assessment of the early predictive power of quantitative magnetic resonance imaging parameters during neoadjuvant chemotherapy for uterine cervical cancer.

Int J Gynecol Cancer. 2014 May;24(4):751-7.

- 5) 高倉 賢人, 濱西 潤三, 馬場 長, 小林 弘尚, 吉岡 弓子, 松村 謙臣, 小西 郁生: 腔切除創部にエストラジオールゲル製剤を塗布し、機能的腔を再生し得た1症例. 産婦人科の進歩 66:114-118, 2014

- 6) 増山 寿, 寺尾 泰久, 藤井 多久磨, 正岡 直樹, 小西 郁生, 平松 祐司, 塩田 充: 開腹手術、腹腔鏡下手術およびロボット支援下手術の割合に関する全国調査(2012年). 産婦人科手術 25:135-141, 2014

2. 学会発表

- 1) 小西 郁生

「子宮頸がんからヒトの性の進化を探る」
埼玉医科大学卒業後教育委員会後援学術集会、(特別講演)

平成 26 年 1 月 31 日、川越

- 2) Ikuo Konishi

"Role of radical hysterectomy for stage IIB cervical cancer"

The 29th Annual Meeting of Korean Society of Gynecologic Oncology (KSGO)、

平成 26 年 4 月 25 日、Daegu、韓国

Clinical Updates Lecture

- 3) Ikuo Konishi

The Howard Taylor International Lecture
"Radical hysterectomy for stage IIB cervical cancer"

ACOG 2014 62nd Annual Clinical Meeting、
平成 26 年 4 月 26-30 日、Chicago、米国

- 4) Ikuo Konishi

Educational Lecture

"Abdominal radical trachelectomy: Where are we now?"

The 3rd ASGO Workshop、平成 26 年 8 月 23-24 日、Seoul、韓国

- 5) 小西 郁生

「子宮頸がん発症を予防する時代 - HPV ワクチンの有効性 Update - 」

日本医師会・日本医学会合同シンポジウム

「子宮頸がんワクチンについて考える」

平成 26 年 12 月 10 日、東京

- 6) Ikuo Konishi

"Fertility-sparing surgery for cervical cancer: Where are we now?"

Egyptian Fertility and Sterility Society (EFSS) 20th Annual International Conference

平成 26 年 12 月 18-19 日、Cairo、エジプト

- 7) 神崎優、吉岡弓子、植田彰彦、山口建、濱西潤三、安彦郁、越山雅文、馬場長、松村謙臣、小西 郁生

口演「再発子宮頸癌に対する骨盤除臓術の臨床的検討」

第 52 回日本癌治療学会学術集会、H26 年 8 月 28 日～30 日、横浜市

- 8) 植田彰彦、吉岡弓子、山口建、濱西潤三、安彦郁、越山雅文、馬場長、松村謙臣、小西 郁生

口演「再発子宮頸癌に対する骨盤除臓術の

臨床的検討」

第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会；
H26 年 7 月 17 日～19 日、宇都宮市

9) 奈倉道和、松村謙臣、馬場長、吉岡弓子、
山口建、濱西潤三、安彦郁、越山雅文、万
代昌紀、小西郁生

口演「子宮頸部扁平上皮癌は間質との相互
作用による TGF-beta の活性化を通して浸
潤が促進される」

第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会；
H26 年 7 月 17 日～19 日、宇都宮市

10) 水野林、吉岡弓子、最上晴太、今井更
衣子、近藤英治、浮田真吾、山口建、濱西
潤三、安彦郁、馬場長、松村謙臣、小西郁
生

「妊娠中に術前化学療法を施行した子宮頸
癌合併妊娠の 2 症例」

第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会；
H26 年 7 月 17 日～19 日、宇都宮市

11) 藤井温子、山口建、吉岡弓子、今井更
衣子、安彦郁、濱西潤三、越山雅文、馬場
長、松村謙臣、小西郁生

「子宮頸部内分泌腫瘍の治療法と予後」

第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会；
H26 年 7 月 17 日～19 日、宇都宮市

12) 奈倉道和、松村謙臣、馬場長、吉岡弓
子、山口建、濱西潤三、安彦郁、越山雅文、
小西郁生、万代昌紀

口演「腫瘍辺縁で活性化された TGF- シグ
ナルは子宮頸癌の浸潤を促す」

第 2 回婦人科がんバイオマーカー研究会学
術集会、H26 年 7 月 5 日、東京都

13) 榮智恵子、山口建、井口治男、吉岡弓
子、日野麻世、安彦郁、濱西潤三、越山雅
文、馬場長、松村謙臣、小西郁生

口演「再発子宮頸癌、子宮体癌に対して高

線量率組織内照射を行った 2 例」

第 130 回近畿産科婦人科学会学術集会、平
成 26 年 6 月 28-29 日、大阪市

14) 奈倉道和、松村謙臣、馬場長、吉岡弓
子、濱西潤三、山口建、安彦郁、小西郁生、
万代昌紀

「子宮頸癌細胞の浸潤能は間質細胞との相
互作用により活性化した TGF-beta によっ
て促進される」

第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会、平
成 26 年 4 月 18 日～20 日、東京

15) Hisham Abou-Taleb, Ken Yamaguchi,
Noriomi Matsumura, Koji Yamanoi,
Ryusuke Murakami, Tsukasa Baba,
Yumiko Yoshioka, Junzo Hamanishi, Ikuo
Konishi

"The efficacy of Neoadjuvant
chemotherapy (NAC) in the management
of invasive cancer cervix"

第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会、平
成 26 年 4 月 18 日～20 日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）研究報告書
分担研究報告書

「局所進行子宮頸部粘液性腺癌における広汎子宮全摘術と放射線治療の有効性に関する検討」

研究分担者・職名・所属 野河孝充・統括診療部長・四国がんセンター

研究要旨

【目的】子宮頸部腺癌は同一臨床進行期の扁平上皮癌に比較して予後が不良であり、罹患数も増加している。上皮内腺癌および前癌病変のスクリーニング、進行症例に対する治療戦略の検討が必要である。【方法】2001年から2010年に当院で経験した子宮頸癌666例中、局所進行子宮頸部粘液性腺癌に対して根治的放射線療法を行った22例（IB2期2例，IIA期5例，IIB期7例，IIIB期8例，以下RT群）と広汎子宮全摘術を行った19例（IB2期9例，IIA期3例，IIB期7例，以下RH群）とを比較検討した。【成績】IB2-IIA期における2年局所制御率はRT群42.9%，RH群83.3%とRH群で有意に高かった（ $P<0.05$ ）。IIB期での2年局所制御率はRT群50.0%，RH群71.4%とRH群であった。IB2-IIA期における3年生存率はRT群38.1%，RH群82.5%とRH群で有意に高かった（ $P<0.05$ ）。IIB期での3年生存率はRT群41.7%，RH群68.6%とRH群で有意差なし。IIIB期の8症例はすべて放射線療法が行われており、そのすべてが再発し75.0%が遠隔転移を認めた。【結論】IB2-IIIB期の局所進行子宮頸部粘液性腺癌では広汎子宮全摘術が局所制御率や3年生存率を改善した。IIIB期では遠隔転移が予後を決定しており化学療法は考慮すべきである。

A. 研究目的

局所進行子宮頸部粘液性腺癌に対する主治療における手術療法と放射線療法の位置づけについて検討すること。

後方視的に診療録より調査研究を行った。局所制御率および生存率はKaplan-Meier法を用いて解析し、Log-rank検定を行った。

（倫理面への配慮）

B. 研究方法

2001年から2010年に初回治療を開始した子宮頸癌666例について診療録を後方視的に解析し、局所進行子宮頸部粘液性腺癌41例を対象とした。主治療が根治的放射線療法（RT群）22例、主治療が広汎子宮全摘術（RH群）19例について、患者背景、リスク因子、補助療法などにつき、

C. 研究結果

1、粘液性腺癌IB2-IIA期の2年局所制御率はRH群83.3%、RT群42.9%、3年生存率はRH群82.5%、RT群38.1%でRT群に比べRH群が有意に良好であった（ $P<0.05$ ）。

2、粘液性腺癌 IIB 期の 2 年局所制御率は RH 群 71.4%、RT 群 50.0%、3 年生存率は RH 群 68.6%、RT 群 41.7% で有意差はなし。

3、粘液性腺癌 IIIB 期は根治的放射線療法のみ実施され (RT 群) 2 年局所制御率は 87.5%、3 年生存率は 25.0% であった。

4、再発様式について、RH 群 IB2-IIA 期では骨盤内再発 16.7%、遠隔転移 8.3%、IIB 期では骨盤内再発 28.6%、遠隔転移 28.6% であった。RT 群 IB2-IIA 期では骨盤内再発 57.1%、遠隔転移 28.6%、IIB 期では骨盤内再発 57.1%、遠隔転移 42.9%、IIIB 期では骨盤内再発 37.5%、遠隔転移 75.0% であった。

D. 考察

IB2-IIA 期においては、広汎子宮全摘を施行した症例で、局所制御率、生存率ともに良好であった。

IIB 期においても、広汎子宮全摘を施行した症例で、予後良好な傾向にあったが、有意差は認められなかった。

IIIB 期においては、全例で放射線療法が施行されていたが、早期に遠隔転移を来たす症例が多く、局所療法のみでは制御困難な可能性が考えられた。

E. 結論

子宮頸部腺癌は、外科的に完全切除を行うことにより、根治照射を行うよりも、良好な予後が期待できる。

IIIB 期のような進行例では遠隔転移が予後を決定することから、全身化学療法の適応について考慮する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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（業務項目）

「径 4cm 以上の子宮頸癌 b2- b 期に対する手術療法の検討」

研究分担者・職名・所属 齋藤 俊章・部長・独立行政法人国立病院機構九州がんセンター

研究要旨

近年子宮頸癌に対し同時化学放射線療法の有効性が認められ、その比率が高くなっている。しかし大きな腫瘍径の子宮頸癌に対する放射線療法の効果には限界があり、我々はこのような症例では予後を改善する可能性のある治療法として手術療法を考慮するべきと考えている。1997 年から 2013 年に当院単施設で治療を行った径 4cm 以上の b2- b 期子宮頸癌 196 例について後方視的に情報を収集し、予後との関連を単変量、多変量解析を用いて検討した。腫瘍径 4cm 以上の子宮頸癌では、手術療法を行った群では手術療法を行わなかった群に比べて有意に予後が良好であった。多変量解析でも手術療法の有無は独立した予後因子であり、その他に転移の有無、組織型が予後に影響を与える因子として抽出された。治療別の合併症発症頻度については、手術療法と放射線療法で比較して早期のものは有意差がなかったが、晩期合併症は手術療法で有意に増加し、特に手術後に放射線療法を行ったもので増加していた。組織型に関わらず、大きな腫瘍径をもつ子宮頸癌では全身状態や病状を把握した上で、積極的に手術療法を選択することが予後の改善につながる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

同時化学放射線療法 (CCRT) の導入以後、子宮頸癌の予後は若干の改善を認めている。しかし、早期癌の中でも予後不良因子、特に腫瘍径の大きな症例の予後は不良である。これは放射線治療がサイズの大きな頸癌に対してその効果が限定されることに一因があると考えられる。本研究は腫瘍径の大きな早期子宮頸癌に対する手術療法について放射線治療症例と対比しながら、そのリスクベネフィットを検討することにある。

B. 研究方法

1997 年から 2013 年に当科で治療を行った子宮頸癌症例 1001 例のうち、径 4cm 以上の b2- b 期子宮頸癌 196 例につ

いて診療録を参照し、年齢、進行期、組織型、治療法、合併症などの項目について情報を収集し、予後との関連を単変量、多変量解析を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

全ての症例は治療に際し説明と同意に文書で署名が得られていた。また、同時に診療録の情報使用に関する同意も得られていた。

C. 研究結果

196 例の年齢の中央値は 54 歳で、進行期は b 期 69 例、 a 期 18 例、 b 期 109 例であった。広汎子宮全摘出術が行われた症例が 108 例、根治的放射線治療が行われた症例は 83 例でこの内同時化学放射線治療が行われたものは 64 例であった。

術後補助放射線療法が施行されたものは87例であった。患者背景の手術療法と放射線治療の比較で統計学的に有意であったのは、手術療法群で年齢の若いものが多く、進行期は早期例が多く、非扁平上皮癌の割合が多く、腫瘍径の平均値は56.2cmに対して51.8cmと小さく、CCRTを除く化学療法が行われている率が高いことが示された。治療前のリンパ節転移の有無に差はなかった。予後（全生存期間）に影響を与える因子の単変量解析では、年齢、進行期、組織型、腫瘍径、リンパ節転移の有無、化学療法の有無、手術の有無はいずれも統計学的に有意な因子であった。多変量解析によると、組織型、リンパ節転移の有無、手術の有無の3つが独立して予後に影響する因子であった。手術を行った群の5年全生存率は74.3%、放射線治療群は54.9%であった。無病生存も手術群で有意に良好であった。治療別のGrade3以上の合併症・後遺症発生頻度は早期のものは差がなかったが、晩期発症のものについては23.1% vs 16.9%と手術群で有意に頻度が高かった。

D. 考察

近年に報告された多数例の子宮頸癌に対する手術療法と放射線療法の比較に関する研究によるといずれも後方視的研究ではあるが、手術群の予後が良好である結果となっている。腫瘍径別の検討でも腫瘍径の大きなもので手術療法の優越性は顕著である。本研究の結果を支持する報告であるが、それらの報告との違いは国外の報告はいずれもa期までの報告であるが、本研究ではb期が109例含まれていることである（手術群50例、放射線治療群59例）。

後方視的研究であるため、治療法の分別に関して強いselection biasがかかっており、それは患者背景の差からも明らかである。しかし、少なくとも手術が放

射線治療にその効果が劣る結果ではなく、症例を選べば放射線に勝る効果を得ることの可能性を示唆する結果と言える。

近年、本邦においてはCCRTが難治性子宮頸癌に朗報をもたらしたと過信するあまり、手術を軽視する傾向がある。しかし、CCRTはあくまで放射線治療単独よりも予後改善を示しているに過ぎず、本研究が対象とした大きな腫瘍に対しては依然として治療困難性を有していることに変わりはない。手術に加えてその組織学的検索の結果をもとに有効な術後補助療法を模索することにより、局所コントロールの向上と共に予後の向上に寄与する新たな治療法の開発を試みる事が可能となる。

E. 結論

径4cm以上の腫瘍を持つ子宮頸癌に対して、手術療法は独立した予後因子であった。組織型に関わらず、大きな腫瘍径をもつ子宮頸癌では全身状態や病状を把握した上で、積極的に手術療法を選択することが予後の改善につながる可能性があると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shimamoto K, Saito T, Okadome M, Shimokawa M. Prognostic significance of the treatment-free interval in patients with recurrent endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 175:92-96, 2014

2) Okadome M, Saito T, Nishiyama N, Ariyoshi K, Shimamoto K, Shimada T, Kodama K, Imamura S, Nishiyama K, Taguchi K. Prediction of histological types of endometrial cancer by endometrial cytology. *J Obstet Gynaecol Res* 40:1931-1939, 2014

3) Tokunaga H, Nakanishi T, Iwata T, Aoki D, Saito T, Nagase S, Takahashi F,

Yaegashi N, Watanabe Y. Effects of chemotherapy on patients with recurrent cervical cancer previously treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective multicenter survey in Japan. Int J Clin Oncol [Epub], 2014

4) Tomita Y, Saito T, Okadome M, Eto T, Ariyoshi K, Shimamoto K. The safety and efficacy of cisplatin plus gemcitabine in recurrent ovarian cancer. Int J Clin Oncol 19:662-666, 2014

5) T Kato, A Takashima, T Kasamatsu et al. Clinical tumor diameter and prognosis of patients with FIGO stage IB1 cervical cancer (JCOG0806-A). Gynecol Oncol, in press.

6) T Nakanishi¹, D Aoki, Y Watanabe, Y Ando, and T Saito. A phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. Jap J Clin Oncol. in press.

7) 辻田英司、池田泰治、金城直、南一仁、山本学、田口健一、齋藤俊章、森田勝、藤也寸志、岡村健. 子宮癌からの転移性臍腫瘍の1切除例. 日本外科系連合学会誌 39:1187-1191, 2014

8) 衛藤貴子、齋藤俊章. 子宮体がん期の治療個別化を模索する. 臨床婦人科産科 69:88-94. 2015

学会発表

1) 嶋田貴子、島本久美、長山利奈、山口真一郎、有吉和也、衛藤貴子、岡留雅夫、齋藤俊章. 近年における卵巣癌の予後は改善しているか? (ポスター). 第66回日本産科婦人科学会学術講演会, 20140419

2) 嶋田貴子、島本久美、長山利奈、

山口真一郎、有吉和也、衛藤貴子、岡留雅夫、齋藤俊章. 進行卵巣癌の長期予後改善に寄与する因子についての検討 (口頭) 第71回九州連合産科婦人科学会・第65回九州ブロック産婦人科医会. 20140525

3) 櫻田尚子、徳永英樹、中西透、岩田卓、青木大輔、齋藤俊章、永瀬智、新倉仁、八重樫伸生、渡部洋. 同時化学放射線治療後再発頸癌に対する化学療法の有効性規定因子に関する多施設共同後方視的検討 (口頭). 第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 20140717

4) 島本久美、長山利奈、山口真一郎、嶋田貴子、有吉和也、衛藤貴子、岡留雅夫、齋藤俊章. 婦人科悪性腫瘍における周術期以外の時期を含めた深部静脈血栓症 (DVT)、肺塞栓症 (PE) の検討 (ポスター), 第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 20140718

5) 島本久美、松下周平、長山利奈、山口真一郎、嶋田貴子、有吉和也、岡留雅夫、齋藤俊章. 4cm以上の子宮頸癌 b2- bにおける手術療法の予後への影響 (口頭). 第37回日本産婦人科手術学会, 20141011

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

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（業務項目）

妊孕性温存を希望する子宮頸癌患者に対する腹式子宮頸部
摘出術の外科的有用性の検討

研究分担者・職名・所属 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・准教授

研究要旨

若年の子宮頸癌患者が増加しており、新規妊孕性温存手術である子宮頸部摘出術野の必要性が増している。2005年より我々は浸潤子宮頸癌症例に対して、病巣を含んだ子宮頸部に周囲靭帯と腔壁をつけて摘出後に、子宮と腔を再吻合する腹式広汎子宮頸部摘出術および準広汎・単純子宮頸部摘出術の臨床試験を行ってきた。今回、surgical outcome（術式の安全性と治療効果）に関して解析することとした。

病巣サイズに関する適格基準に“横径と奥行き”という2方向の概念を初めて導入することにより適応拡大を試みた。そのための安全性強化の目的で、術中にセンチネルリンパ節に転移が無いことと、切断頸部に5mm以上のマージン（非癌部のりしろ）が確保できることを確認した。2014年10月までに術前適格条件を満たした152例に試み、術中検査を経て137例に頸部摘出術を完遂できた。約1割の再発ハイリスク症例には全身化学療法を主とする術後追加治療を行った。10月までの観察期間は2-114ヶ月（中央値41ヶ月）であるが全例再発なく経過している。頸部摘出術に特異的な術後合併症として、子宮断端部(neocervix)感染、頸管狭窄、子宮性無月経、不妊症などがあったが、下肢リンパ浮腫や骨盤リンパ嚢胞に関しては、センチネルノード・ナビゲーションサージャリーが行われたため、頻度は激減した。現在まで、国内外と比較しても良好なsurgical outcomeが得られているが、適応拡大が安全に行えた理由として、1) 病巣の横径よりリスクが高いと思われる奥行きに関して、別個に新たな適格基準を設けたことと、2) センチネルノード・ナビゲーションサージャリー臨床試験を併用したことが挙げられる。

頸がんの若年化と共に今後ますます必要性が増していくと思われる本術式を普及させるためには、良好なsurgical outcomeとobstetrical outcomeを確立することが必須である。次年度はobstetrical outcomeの解析を行い、本法のさらなる改善（特に妊娠率向上と安全な分娩への工夫）に取り組みたい。

A. 研究目的

年々、未婚あるいは未産婦の子宮頸癌患者が増加してきており、妊孕性温存手術の確立が必要となってきた。2005年より我々は、標準治療では子宮摘出を要する浸潤子宮頸癌症例で将来の挙児を強く希望する患者に対して、病巣を含んだ子宮頸管に周囲靱帯と腔壁をつけて摘出後に子宮と腔を再吻合する腹式（準）広汎子宮頸部摘出術 (abdominal semi-radical or radical trachelectomy: semiART or ART) と、子宮頸部のみを摘出後に子宮を再建する腹式単純子宮頸部摘出術 (abdominal simple trachelectomy: AST) を行い、妊孕性の温存を試みる臨床試験を行ってきた。術式の安全性と治療効果 (surgical outcome) および妊娠して生児を得るにいたる頻度および妊娠・分娩時合併症等 (obstetrical outcome) に関して検討することとしたが、今回は surgical outcome に関して解析することとした。

B. 研究方法

以下の術前適格基準を全て満たす患者を本試験に登録した。

1. 扁平上皮癌に関しては B1 期までの症例（わずかな腔浸潤の初期 A1 期も含む）。腺癌（腺扁平上皮癌を含む）に関しては横径 3cm までの B1 期の症例
2. 画像診断にて内子宮口から癌病巣

の辺縁まで 1cm 以上の余裕を持って病巣が含まれる症例（腺癌の場合は少なくとも 2cm が必要とする）

3. 画像診断等にてリンパ節を含む転移病巣や子宮外浸潤が疑われないこと
4. 予後不良の特殊な組織型でないこと
5. 活動性重複癌や重篤な合併症や重度の精神障害を有さないこと
6. 患者あるいはパートナーに非常に治療困難な不妊因子がないこと
7. 原則として 16 歳以上 45 歳以下で強い挙児希望のある症例
8. 本治療のリスクと術後検診の必要性に関して充分理解できていること
9. 患者本人から文書による同意が得られていること

希望する患者に対しては、カンファレンス等で十分な適格性の評価を行った後、適格症例にのみ担当医師から詳細な説明を行い、自由意志による同意を文書で得た。加えて、以下の術中適格基準を満たさない場合、本術式から子宮全摘出を含む標準術式へ変更することにも同意を得た。

1. 開腹後の所見で子宮外への転移が判明した場合
2. センチネルリンパ節の術中病理診断で転移を認めた場合
3. 摘出頸部切断後の術中病理診断で病巣側に 5mm 以上のマージン (非癌部のりしろ) が確保できないと

判明した場合

妊孕性温存を希望しない場合の標準術式が単純子宮全摘出術である症例にはASTを、準広汎子宮全摘出術である症例にはsemiARTを、広汎子宮全摘出術である諸例にはARTを施行した。

(倫理面への配慮)

対象患者の選定、説明と同意については2005年からの症例は九州大学病院、2013年からの症例は鹿児島大学病院の施設内倫理委員会(IRB)の承認を受けた臨床試験計画書に基づき行った。個人情報取扱い及び管理に関しては、連結可能匿名化で取り扱った。本試験は妊孕性温存手術の有用性と安全性を検討する探索型試験であるため、登録期間内で集積可能な症例数を設定した。

C. 研究結果

2014年10月までに術前の適格条件を満たした152例に本術式を試みたが、術中にセンチネルリンパ節に転移有りと判明した11例と頸部断端に5mmのマーヅンを確保できなかった4例の計15例で妊孕性温存を断念して子宮を摘出した。残る137例のうち、摘出標本の病理組織検査で頸部間質浸潤が2/3を超え、かつ脈管侵襲を有する症例は再発のハイリスクとして術後追加治療を行った。約1割の症例に追加治療が行われた。化学療法を追加治療とする場合には、全身化学療法(TC療法)を施行したが、妊孕性温存の観点からGnRHアゴニストによる卵巣保護下に

行うことを推奨した。

腹式子宮頸部摘出術を完遂できた137例のうち、123例にsemiARTあるいはARTが行われ、14例にASTが行われたが、2-114ヶ月(中央値41ヶ月)の観察期間で再発症例はなく経過している。

頸部摘出術に特異的な術後合併症として、子宮断端部(neocervix)感染、頸管狭窄、子宮性無月経、不妊症などがあったが、腸閉塞や臓器損傷などの一般的術後合併症は、それぞれに対応する子宮全摘出術式と同等であった。下肢リンパ浮腫や骨盤リンパ嚢胞に関しては、センチネルリンパ節が転移陰性と術中に確認できた症例には骨盤リンパ節郭清を省略(センチネルノード・ナビゲーションサージャリー)して子宮頸部摘出術を完成させるので、通常の標準術式より頻度は激減した。

D. 考察

これまでの子宮頸部摘出術の再発率、死亡率およびリスク因子などに関する報告は、主に長径2cm以下の腫瘍を対象とする腔式子宮頸部摘出術(vaginal radical trachelectomy: VRT)のデータを中心になされており、再発率が上昇しない径2cmまでを適格基準とすべき、との論調が目立つ。ARTが術式の主流である本邦でも実際にはRTを施行している施設の88%が径2cm以下のものを対象としている。しかし子宮周囲靱帯を十分骨盤側(Piver type)で切断する本邦の広汎子宮全摘出術に準じるARTはVRTよりも更に大きな病巣を対象にできると考え、扁

平上皮癌は横径 3cm まで、腺癌は横径 2cm 以下なら可能とした。ただし、頸管を少なくとも 5mm は残したい本術式にあって、病巣の頸管に沿った奥行き危険性は子宮腔部表面の横方向への拡がりと同じには論じられないと考え、術前 MR による評価で「扁平上皮癌病巣の奥行きは内子宮口まで少なくとも 1cm 以上の cancer-free space を有すること」とし、「腺癌(腺扁平上皮癌含む)の場合は 2cm 以上の cancer-free space を必要とし、浸潤の浅い表在型か外向発育型が望ましい」とした。すなわち、病巣サイズに関する適格基準に“横径と奥行き”という 2 方向の概念を初めて導入することにより適応拡大を試みた。また、適応拡大に対して安全性を強化する目的で、術中に、1) 生検したセンチネルリンパ節に転移がないこと、2) 切除頸部断端とそれより 5mm の断面に病変がないことを確認した。2ヶ所の断面を術中に評価したのは特に skip lesion がありうる腺癌に対して安全性を高めるためである。

100 例を超えて再発なく経過している施設は国内外でも珍しく、良好な surgical outcome が得られている。腫瘍長径の適格基準における適応拡大が安全に行えた最大の理由は、1) 子宮を温存する場合、病巣の横径よりリスクが高いと思われる奥行きに関して、別個に新たな適格基準を設けたことと、2) センチネルノード・ナビゲーションサージャリー臨床試験の併用にあると考えている。

E. 結論

浸潤子宮頸癌に対して、広汎子宮頸部摘出術しか将来の妊娠を可能とする治療法が無い本邦の現状では、頸がんの若年化と相まって今後ますます本術式の必要性が増していくと思われる。根治的術式でありながら妊孕性も温存できるこの子宮頸部摘出術を普及させるためには、良好な surgical outcome と obstetrical outcome を確立することが必須と考える。次年度は obstetrical outcome の解析を行い、本法のさらなる改善(特に妊娠率向上と安全な分娩への工夫)に取り組み、その成果を報告したい。

G. 研究発表

6. 論文発表

1. 小林裕明: 広汎子宮頸部摘出術. OGS NOW 機能温存の手術 疾患治療と妊娠・性機能の予後に配慮して(メジカルビュー社) 13: 128-137, 2013
2. 小林裕明: 子宮頸がんにおけるセンチネルリンパ節同定法. 産婦人科の実際 63: 681-688, 2014
3. 小林裕明: 子宮頸がんではセンチネルリンパ節理論は成り立つか? 産婦人科の実際 63: 861-868, 2014
4. 小林裕明: 子宮頸がんに対する広汎子宮頸部摘出術とロボテックサージャリーにおけるセンチネルノード・ナビゲーションサージャリーの応用. 産婦人科の実際 63: 1125-1134, 2014
5. 小林裕明: あなたにもできる最先端の婦人科手術~広汎子宮頸部摘出術. 臨床婦人科産科 68: 672-679, 2014

6. 小林裕明：早期子宮頸がんに対するセンチネルリンパ節ナビゲーションサージャリーの確立とそれを併用した若年子宮頸がん患者への妊孕性温存手術（腹式広汎子宮頸部摘出術）の開発と普及．第8回ふくおか医療活動功労賞受賞業績集：29-30，2015

7. 学会発表

1. 小林裕明、矢幡秀昭、権丈洋徳、兼城英輔、河野善明、奥川馨、園田顕三、加藤聖子：ロボット支援腹腔鏡下広汎子宮全摘出術においてセンチネルリンパ節の同定は可能か？ 第56回日本婦人科腫瘍学会学術集会、2014年7月17～19日（於 宇都宮市）
2. 小林裕明：子宮頸癌に対するロボット下広汎子宮全摘出術におけるセンチネルリンパ節同定の試み 第52回日本癌治療学会学術集会、2014年8月28～30日（於 横浜市）
3. 小林裕明、奥川馨、矢幡秀昭、園田顕三、加藤聖子、戸上真一、築詰伸太郎、神尾真樹、堂地勉：(ワークショップ) 広汎子宮頸部摘出術：腹式アプローチの利点と欠点 第54回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会、2014年9月11～13日（於 鹿児島市）
4. 小林裕明、戸上真一、築詰伸太郎、神尾真樹、矢幡秀昭、園田顕三、加藤聖子、本田浩、吉浦敬、堂地勉：(シンポジウム) 子宮頸癌センチネルリンパ節RI 同定法に関するRI法、蛍光色素法、色素法の比較．第16回SNNS研究会学術集会、2014年9月19～20日（於鹿

児島市）

5. 小林裕明：若年子宮頸癌患者に対する妊孕性温存手術(広汎子宮頸部摘出術)の開発 第2回鹿児島がんフォーラム、2014年12月3日（於 鹿児島市）

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし