

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答1

先進医療技術名： 内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下広汎子宮全摘術

2022年5月5日

(東京医科大学・井坂恵一)

1. LACC trial の結果を受けて、日本産科婦人科学会では腹腔鏡下子宮悪性手術（子宮頸癌に限る）の指針として「腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術（子宮頸がんに限る）を実施する場合、先進医療等で認められていた適用疾患（I A1 期・I A2 期・I B1 期・II A1 期の子宮頸癌）（日産婦 2011 進行期分類）の範囲をこえない。」とある。また、腹腔鏡下広汎子宮全摘出術が行われた I A2・I B1・I B2・II A1 期（日産婦 2011, FIGO 2008）の子宮頸癌 251 例について予後因子が検討された本邦の報告では腫瘍径が 2cm をこえる症例とリンパ節郭清後に経腹的に体外へ搬出することが再発のリスクを上昇させたと報告されている(Int J Clin Oncol 2021;26: 417-28)。したがって、FAS100 例のうち術後に子宮体癌と判明した症例とリンパ節郭清をしなかった症例を除く全 98 例のデータについては、1 年無再発生存率だけでなく、観察期間内の再発の有無を確認するとともに、再発した全症例の臨床データにつきこの観点から解析を要すると考えられるため、以下のデータをご提出いただきたい。

- ①各症例のこれまでの観察期間
- ②各症例の全生存期間
- ③各症例の無再発生存期間
- ④術後に放射線治療や化学療法等の補助治療を行った症例の明示
- ⑤pT1B1 症例については腫瘍径が 2 cm未満か、2~4 cmか（UICC TNM2021 分類の）T1B1 か、T1B2 かの明示
- ⑥無再発生存期間に関して 25 ページの表について術後病理診断の pT を、UICC TNM2021 に書き換えて、再作成した表

【回答】

各症例の①観察期間、②全生存期間、③無再発生存期間、⑤UICC TNM2021 分類、ならびに現在までの再発、死亡症例を下記の表に記載いたしました。

登録 番号	UICC TNM 2021 分類	観察期間 (月)	全生存期 (月)	無再発生 存期間 (月)	再発	死亡
1	2b	60	60	60		
2	1b1	61	61	61		
3	1b1	63	63	63		
4	1b2	58	58	58		
5	1a1	60	60	60		
6	2a2	56	56	56		
7	2b	60	60	60		
8	2a2	61	61	24	○	
9	1b2	55	55	55		
10	1b3	46	46	7	○	○
11	2b	18	18	7	○	○
12	1b1	53	53	53		
13	1b2	51	51	51		
14	1b2	49	49	49		
15	1b2	54	54	54		
16	1b1	48	48	36	○	
17	1b2	36	36	24	○	
18	1b3	31	31	12	○	○
19	1b1	53	53	53		
20	1b1	48	48	48		
21	1b2	49	49	49		
22	1b3	37	37	37		
23	1b2	49	49	49		
24	2b	49	49	10	○	
25	1b2	52	52	52		
26	1b1	49	49	49		
27	is	48	48	48		
28	2b	48	48	48		
29	2b	50	50	50		
30	is	49	49	49		
31	1b1	49	49	49		
32	1b1	49	49	49		
33	1b1	48	48	48		

登録 番号	UICC TNM 2021 分類	観察期間 (月)	全生存期 (月)	無再発生 存期間 (月)	再発	死亡
34	1b1	49	49	49		
35	2b	48	48	13	○	
36	1b2	47	47	47		
37	1b2	47	47	47		
38	2a1	49	49	9	○	
39	1b2	48	48	48		
40	1b2	46	46	46		
41	1b3	25	25	7	○	○
42	2b	44	44	11	○	○
43	is	37	37	37		
44	1b2	33	33	11	○	
45	1b2	15	15	7	○	○
46	1b2	36	36	36		
47	1b2	37	37	37		
48	1b2	40	40	40		
49	2b	22	22	8	○	○
50	1a1	36	36	36		
51	1b1	36	36	36		
52	1b3	43	43	43		
53	1b2	36	36	36		
54	2b	36	36	17	○	
55	1b2	36	36	36		
56	2b	42	42	34	○	
57	1b2	36	36	36		
58	1b2	36	36	4	○	
59	1b2	32	32	10	○	
60	1a1	36	36	36		
61	1b1	37	37	37		
62	1b1	36	36	36		
63	削除					
64	1b3	37	37	37		
65	削除					
66	1b3	36	36	36		

登録 番号	UICC TNM 2021 分類	観察期間 (月)	全生存期 (月)	無再発生 存期間 (月)	再発	死亡
67	1b3	38	38	38		
68	2a1	39	39	39		
69	1b1	38	38	38		
70	1b2	37	37	37		
71	1b2	37	37	37		
72	1b2	36	36	6	○	
73	1b1	36	36	36		
74	1b1	37	37	37		
75	1b2	37	37	37		
76	1b1	36	36	36		
77	1b2	37	37	37		
78	1b2	26	26	26		
79	1b1	24	24	24		
80	1b1	6	6	6		
81	1b1	26	26	26		
82	1b1	25	25	25		
83	1b2	25	25	25		
84	1b1	24	24	24		
85	1b3	26	26	25	○	
86	1b1	30	30	30		
87	1b1	24	24	24		
88	1b2	25	25	25		
89	1b1	32	32	32		
90	1b2	24	24	24		
91	1b2	25	25	25		
92	1b2	8	8	8		
93	1b2	24	24	24		
94	1b2	25	25	25		
95	1b1	24	24	24		
96	2a1	25	25	25		
97	1b1	25	25	25		
98	1b2	24	24	24		
99	2a1	25	25	25		

登録 番号	UICC TNM 2021 分類	観察期間 (月)	全生存期 (月)	無再発生 存期間 (月)	再発	死亡
100	中止					
101	1b2	25	25	25		

④術後に放射線療法や化学療法などの補助療法を行なった症例に関しては、試験実施計画書の 8.5 後治療の項目に「プロトコル治療完了後は新病変が確認されるまでは後治療を行わない。ただし、術後再発リスク因子を有する症例に関しては、術後再発リスク評価（表 E）にしたがって後治療を考慮する。また、切除断端陽性が確認された場合または子宮癌以外の疾患であった場合の後治療は規定しない。」と記載してありますが、主および副次評価項目として設定しておらず、今回は各施設からの情報収集は行なっておりませんでした。

⑥「無再発生存期間に関して 25 ページの表について術後病理診断の pT を、UICC TNM2021 に書き換えて、再作成した表」に関しては、下記のように再作成いたしました。

術後病理診断 (pT)	症例数 (%)	再発症例数	再発率 (%)
is	3 (3.1)	0	0.0
1a1	3 (3.1)	0	0.0
1a2	0 (0.0)	0	0.0
1b1	28 (28.6)	0	0.0
1b2	38 (38.8)	5	13.2
1b3	9 (9.2)	2	22.2
2a1	4 (4.1)	1	25.0
2a2	2 (2.0)	1	50.0
2b	11 (11.2)	4	36.4
総数	98 (100)	13	13.3

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答2

先進医療技術名： 内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下広汎子宮全摘術

2022年5月10日

(東京医科大学・井坂恵一)

1. 新しい技術であり、施設間の技術格差が懸念されます。再発率、手術時間や出血量、合併症の発生率に関して、参加施設間に格差が無かったでしょうか。

【回答】

登録症例の多い4施設について下記の表のごとく検討したところ、主評価項目である平均出血量はいずれも300ml以下の低値を示しましたが、手術時間には偏りが認められました。これは各施設間における広汎子宮全摘術の術式の進め方や術者の技量の違いによるものと考えます。合併症の発生率は、各施設間で多少ばらつきを認めますが、開腹手術比べるといずれも少ない結果を示しております。再発率に関しては、施設間の偏りが認められましたが、1b3以上の症例を施設C(50%)およびD(30.1%)は他施設に比べ多く施行したことがその要因と考えられました。

施設	症例数	再発数	再発率 (%)	平均手術時間 (min)	出血量 (ml)	合併症数	合併症率 (%)
A	12	1	8.3	618	169	2	16.7
B	16	2	12.5	311	93	2	12.5
C	16	6	37.5	498	198	3	18.8
D	33	9	27.3	387	117	1	3.0

2. 9.6 データの品質保証について、

「内視鏡下に手術操作を行っている全過程（後治療として実施した腹腔鏡手術も含む）をビデオ記録として保存する。

以下のいずれかに該当する場合、研究事務局はビデオ記録を確認する。

1) 術中に重大なプロトコル違反が生じた場合

2) 周術期有害事象（術中）の発現が報告された場合

3) その他、研究事務局が必要と判断した場合」

とあり、「術中有害事象は、8件（発生率：8%）であったが、このうち手術操作に伴う偶発症と考えられる重篤な有害事象は4件発生した。」と報告されています。ビデオ記録を研究事務局の誰がどのように検証し、判定記録したのでしょうか。

【回答】

術中の有害事象は、腸管損傷、血管損傷、尿路損傷、神経損傷の4件の報告がありました。

腸管損傷（術後人工肛門を設置）に関しては、当該施設の安全管理委員会で検証され腸管の菲薄化による穿孔によるものと判断された事例であり、術者から電話にてその状況を詳細に聴取したので事務局によるビデオの検証は行いませんでした。

血管損傷は、術中の修復により術後出血量は290mlでした。尿管損傷は術後に尿管狭窄が出現し尿管ステント挿入にて軽快、神経損傷は閉鎖神経麻痺の疑いがあるも経過観察にて軽快した症例ですが、いずれも術中損傷の疑いが持たれた事例です。これらは、広汎子宮全摘術では比較的頻繁に発生する合併症であります。その程度が重症でなかったことからビデオによる症例検証を失念しておりました。

3. 11.4.7 有効性の評価に関して、「全生存期間ならびに無再発生存期間に関しては、術後1年での死亡例は認めず、再発に関しては、1b1期以下では6.8%と低値である一方で、1b2期以上では30.8%と高値を示した。これらは1年間のみの結果であるため、引き続き新たな観察研究でその結果を検討する必要があります。」とありますが、再発例の中にはその後の死亡例も認められ、現時点では本術式の根治性に関して大きな疑問があると結論すべきではないでしょうか。

【回答】

現時点での1b期（UICC TNM2021: 1b1, 1b2, 1b3）の観察期間の中央値は48ヶ月で生存率は94.7%、同じく2期の観察期間の中央値は48ヶ月で生存率は82.4%です。これは、日本における子宮頸癌の開腹手術を主体とした5年生存率、1b期90.2%、2期72.1%（日本産科婦人科学会腫瘍委員会）と比較しても現時点ではまだ劣っておりません。今後、開腹手術とロボット支援手術における予後の優劣性を評価する上で5年生存率が明らかとなるまでの観察研究が必要と考えました。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項に対する回答 3

先進医療技術名： 内視鏡下手術用ロボットを用いた腹腔鏡下広汎子宮全摘術

2022年5月10日

（東京医科大学・井坂恵一）

1. 照会回答1-1 「⑥無再発生存期間に関して 25 ページの表について術後病理診断の pT を、UICC TNM2021 に書き換えて、再作成した表」に関して、以下のように再作成をお願いします
- ・ pT 別の①症例数 ②（観察期間中の）再発数とその割合 ③死亡数とその割合
 - ・ pT 別の観察期間の（最小・最大・中央値）
 - ・ pT 別の①2年無再発生存率 ②3年無再発生存率

【回答】

下記表を再作成いたしました。

術後病理診断 (pT)*	症例数	再発数 (%)	死亡数 (%)	観察期間 (月) の中央値 (最小-最大)	2年無再発 生存率 (%)	3年無再発 生存率(%)
<1b1	6	0 (0)	0 (0)	42.5 (36-60)	100	100
1b1	28	1 (3.6)	0 (0)	36.5 (6-63)	100	94.4
1b2	38	6 (15.8)	1 (2.6)	36 (8-58)	100	83.8
1b3	9	6 (44.4)	3 (33.3)	37 (25-46)	66.7	55.6
2a	6	2 (33.3)	0 (0)	44 (25-61)	66.7	50
2b	11	7 (63.6)	3 (27.3)	48 (18-60)	45.5	36.4
総数	98	22 (22.4)	7 (7.1)	48 (6-63)	82.3	74.0

以上