

クリニカルレクチャー

2) 子宮頸癌治療ガイドライン

近畿大学
井上 芳樹

座長：和歌山県立医科大学
梅咲 直彦

はじめに

近年、卵巣癌、子宮体癌が増加しているものの、子宮頸癌はいまなお婦人科癌のうちでは最も頻度が高い。また、頸癌検診の普及に伴い早期癌で発見されることが多くなっているが、浸潤癌もいまなお半数近くを占める。

早期癌については、その多くは若年者であり、QOLを重視する観点から可能な限り機能を温存する縮小手術が望まれるようになってきている。浸潤癌については、放射線治療機器や照射法の改良、より効果的な抗癌剤の開発や投与法の工夫により、以前よりも放射線療法や化学療法が重視されるようになってきている。

このようななか、2007年10月に、日本婦人科腫瘍学会から子宮頸癌治療ガイドラインが発刊された。筆者は頸癌ガイドライン作成委員会の手術小委員長でもあったので、ガイドラインを作成するに当たって、問題となったところを中心に解説する。

子宮頸癌治療ガイドライン作成について

ガイドラインの目的は、子宮頸癌の現時点での適正と考えられる治療法を示すこと、子宮頸癌治療レベルの施設間差を少なくすること、わが国における子宮頸癌治療の安全性と成績の向上をはかること、適正な治療を行うことにより人的、経済的負担を軽減すること、医療従事者と患者の相互理解に役立てることである。但し、ガイドラインでは、子宮頸癌のより良い治療法選択のための一つの基準と根拠を示したものであり、ガイドラインに記載されない治療法の施行を制限するものではない。対象は子宮頸癌の実地臨床に携わる医師である。

記述は、子宮体癌治療ガイドラインと同じくQ&Aの様式をとっている。まず、臨床的問題点 clinical question CQを挙げ、それについての文献を収集、それぞれの文献のエビデンスの評価をした。そして、回答を推奨として示し、推奨の度合いをグレードとして付記した。エビデンスの質評価基準(レベル)、推奨の基準(グレード)は、日本癌治療学会・抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会の基準に基づいた。エビデンスの評価基準は、ランダム化比較試験を重視して、I、II、III、IVの4段階に評価した。推奨のグレードは、

Uterine Cervical Cancer Treatment Guideline

Yoshiki INOUE

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Hospital, Kinki University School of Medicine, Nara

Key words : Cervical cancer · Treatment guideline · Surgery · Radiotherapy · CCRT

(表1) 推奨の基準(グレード)

A	タイプⅠのエビデンスがあるか、またはタイプⅡ、Ⅲ、Ⅳに属する複数の研究から一貫した調査結果が入手できる
B	タイプⅡ、ⅢまたはⅣのエビデンスがあり、調査結果は概して一貫している
C	タイプⅡ、ⅢまたはⅣのエビデンスがあり、調査結果は概して一貫していない
D	体系的な実験的エビデンスがほとんどない、または全くない

A'	明確なエビデンスは見いだせないが、「臨床腫瘍学の常識」である
E	明確なエビデンスは見いだせないが、委員会のコンセンサスである

日本癌治療学会 抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会の基準より抜粋 一部改変

エビデンスの評価によって、A、B、C、Dに分けた(表1)。

発刊までの手順は、作成委員会で作成したものを、評価委員が評価、その後、数度のコンセンサスミーティング、日本婦人科腫瘍学会会員、関連学会への提示の過程で修正され、日本婦人科腫瘍学会の承認を経て発刊された。

ガイドラインを作るに当たって問題となったのは、手術では、病巣の完全摘除を目的として、術式がたえず改良されてきたことから、ランダム化比較試験にはなじまない、したがってエビデンスの高い成績がないこと、現在、一般化されている術式の推奨度も高くはなく、ときに、臨床腫瘍学の常識として、グレードA'を付けざるを得ないことであった。放射線では、もともと欧米で放射線療法が重視されてきたことから、主に欧米を中心にエビデンスが蓄積されてきたが、放射線の照射方法、すなわち、総線量、中央遮蔽の有無、総治療期間、腔内照射線量率などが日本と異なり、また、近年、欧米を中心に行われてきている同時化学放射線療法(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)の日本女性への認容性は不明であり、これをそのまま採用できるかどうかということが問題となった。

ガイドラインで取上げた項目は、0期、Ⅰa期、Ⅰb期とⅡ期、Ⅲ期とⅣa期、Ⅳb期、再発癌、腺癌、妊娠合併頸癌の各治療および治療後の経過観察である。これら項目ごとに、総説、いくつかのクリニカルクエスチョン、クエスチョンごとの推奨、背景・目的、解説、参考文献を記載した。なお、0期、Ⅰa期の治療は扁平上皮癌のものについて記載しており、0期、Ⅰa期の腺癌については腺癌の治療の項を参照する必要がある。

0期の治療

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会の報告では、0期癌では円錐切除術が年々多くなり、2005年には、77%に円錐切除術が行われている。

0期についての、CQと推奨を表2に示す。0期の治療としては、組織学的な検索が可能な子宮頸部円錐切除術が、まず推奨される。高齢で円錐切除術が困難な症例や妊娠能温存を望まない症例には単純子宮全摘出術も考慮される。円錐切除術の方法は、メスで行うcold knife、レーザー、LEEPなどの高周波電流などがあり、方法、機器や器具がそれぞれ異なり、それぞれ一長一短があるので、方法、機器、器具の特長を熟知して使用する必

(表2) 0期、CQと推奨

CQ01：至適な手術方法は何か？
推奨
①子宮頸部円錐切除術が推奨される(グレードB)。
②妊孕性温存を望まない症例には、単純子宮全摘出術も考慮される(グレードC)。

要がある。保存的治療法には、その他、レーザー蒸散や冷凍凝固や光線力学療法があるが、レーザー蒸散や冷凍凝固については、組織診断ができず、その施行には十分慎重でなければならず、光線力学療法については、光過敏症があり、特殊な機器や設備が必要なので、いまだ標準的治療法として普及していない。

I a 期の治療

日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会2005年度報告によると、I a 期は頸癌の17.5%を占め、そのうちの90.6%がI a1期である。I a1期癌の46.6%に円錐切除術が行われている。

1) I a1期

I a1期の骨盤リンパ節転移率は0~1.4%であり、転移のあるものは脈管侵襲や癒合浸潤を伴う。I a1期の0.2~3.1%に脈管侵襲を、0~11%に癒合浸潤を伴う¹⁾。

I a1期については、脈管侵襲や癒合浸潤の有無、また、妊娠の希望によって推奨が異なる。脈管侵襲や癒合浸潤がない場合は、単純子宮全摘出術が推奨され、脈管侵襲や癒合浸潤がある場合は、準広汎子宮全摘出術と骨盤リンパ節郭清が行われる場合もある。また、妊孕性温存を強く希望する症例においては、脈管侵襲や癒合浸潤がなく、切切除断端が陰性で、かつ頸管内搔爬組織診が陰性であれば、円錐切除術のみで子宮温存が可能である。

2) I a2期

I a2期の骨盤リンパ節転移率は0~10%、脈管侵襲の頻度は2~22%、また癒合浸潤については0~36%とI a1期に比べ高率になっている¹⁾。I a2期では、リンパ節転移頻度が高くなるので、骨盤リンパ節郭清は必要である。基靭帯処理は必要でない、との報告もあることから、推奨は、リンパ節郭清を含む準広汎子宮全摘出術以上の手術が施行される、とされた。

I b 期、II 期の治療

最近では、広汎子宮全摘出術の際、根治性を損なわない限りにおいて、骨盤神経温存、卵巣温存などの機能温存が行われることが多くなっている。また、海外では、同時化学放射線療法すなわちCCRTが重視されてきていることから、日本でも同時化学放射線療法が取り入れられ始めている。

I b、II a 期で、手術群と放射線群の予後に差がないとのランダム化比較試験の報告があり²⁾、また、放射線単独とCCRTとのランダム化比較試験のメタアナリシスでは、CCRTが無増悪生存および全生存を有意に改善すると報告されている³⁾。

このようなことから、米国のNCCNのガイドライン⁴⁾では、I b1期、4cm以下のII a 期については、手術と放射線療法との選択肢、I b2期、4cmを超えるII a 期には、手術とCCRTとの選択肢、II b 期にはCCRTの選択肢のみで手術の選択肢は示されていない。

わが国のI b 期治療の推移では、2002年から放射線治療が増え、2005年には10%に放射線療法が選択されている。II b 期でも、2002年から放射線治療が増え、2005年には36.3%に主治療として放射線療法が行われている。1999年米国NCIより、「放射線治療を必要とする子宮頸癌患者においては、CCRTの適応を考慮すべきである」、という主旨の勧告が出され、わが国でも放射線に対する認識が変わってきたことと関連していると思われる。

しかしながら、わが国では2005年度にはII b 期においても、51.9%に手術療法が選択されるなど、今なお手術療法が重視されている。ガイドラインを作るにあたって、わが国

の広汎子宮全摘出術が、先人による工夫改良により完成度の高い術式となっていたという歴史的背景も、考慮に入れる必要がある。

このようなことから、I b期～II期にはどのような手術が行われるか？に対する推奨は、広汎子宮全摘出術が推奨される、とされ、また、I期やII期に対して根治的放射線療法は推奨されるか？に対して、推奨は、根治的放射線療法も可能である、とされた(表3)。

CCRTのときに使用する抗がん剤について、どのようなレジメンが推奨されるかについて、CCRTの有効性を示すランダム化比較試験の多くは、シスプラチン単剤かシスプラチンを含むレジメンであり、いずれも予後改善効果が認められていることから、シスプラチンを含むレジメンが推奨される。また、併用群で急性毒性が多かったという成績もあることから、米国ではシスプラチン単剤、40mg/m²、週1回投与が標準治療とされている。

(表3) I b期とII期, CQと推奨

CQ06: I b期～II期にはどのような手術が行われるか？

推奨

広汎子宮全摘出術が推奨される(グレードA')

CQ15: I期やII期に対して根治的放射線療法は推奨されるか？

推奨

①手術療法(±放射線療法)と放射線療法との間で、骨盤内再発率や生存率の明確な差は認められず、根治的放射線療法も可能である(グレードB)。

②II b期および腫瘍径4cmを超えるものに対しては、同時化学放射線療法(CCRT)の適応も考慮される(グレードB)。

Ⅲ期, IVa期の治療

Ⅲ期, IVa期については、CCRTが推奨されている。ただし、CCRTについての有用性は高いものの、Ⅲ期やIVa期に限定したデータは十分ではなく、また、晩期合併症の増強は不明なので、適応に際しては十分な注意が必要である。

腺癌の治療

腺癌は扁平上皮癌といくつかの点で異なる。初期腺癌では、特有のコルポスコピー所見に乏しく、病変の広がりや浸潤の深さの評価が難しく、必然的に円錐切除術が必要になる。また、頸管内に病巣が存在することが多いことから、子宮摘出の必要性が増す。また、浸潤腺癌では、リンパ節転移率が高く、また、放射線感受性も低く、予後が不良と言われている。しかしながら、腺癌に効果的な治療法についてのエビデンスはほとんどない。

0期腺癌では、扁平上皮系と異なり、単純子宮全摘出術がまず推奨される。頸管内膜へのskip lesionの存在や、断端陰性例でも、その約20%に子宮側に残存病変があることによる⁴⁾⁵⁾。

I a期腺癌であるが、わが国でのI a期腺癌は既存の頸管腺域内のものであり、FIGOのように5mmの浸潤の深さで規定されていない。この中には、0期腺癌に近いものから浸潤腺癌に近いものまでが含まれ、一律な推奨は困難なので、浸潤の深いもの、浸潤の浅いものに分けている。深いものは、浸潤3mmから5mmのものが相当するが、骨盤リンパ節を含めた準広汎子宮全摘出術、または広汎子宮全摘出術が望ましい。浸潤が浅いものは、3mm以内のものが相当するが、リンパ節郭清を行わない単純子宮全摘出術、あるいは準広汎子宮全摘出術を行うこともある、としている。

浸潤腺癌に対して、どのような主治療が推奨されるかに対して、I期やII期には原則として手術が推奨されている。これは、手術の方が予後が良いという後方視的研究やランダム化比較試験のサブグループ解析があることによる⁷⁾⁸⁾。

妊娠合併頸癌の治療

拳児希望のとき、妊娠と頸癌の治療双方を考慮せねばならない。進行癌の場合、癌の治療が優先されるので、あまり問題はないが、初期癌の場合、円錐切除術を妊娠中に行うかどうかが問題となる。妊娠中は病変が過小に評価されやすいので、円錐切除術で診断を確定したいという考えと、円錐切除術により流産の可能性があり、分娩後まで待機したいという考えがあり、委員会でも議論されたが、欧米のガイドラインや、作成委員会やコンセンサスマーケティングでの討議を踏まえて、細胞診、コルポスコピー、生検組織診で微小浸潤癌以上の病変の疑いのないときは、分娩後まで円錐切除術を延期することが可能であるとした。そして、Ia期を疑う場合には、診断確定のために円錐切除術が必要であるとした。

おわりに

以上、ガイドラインの要点を紹介した。足りないところはガイドラインを参照していただきたい。また、このガイドラインは3年ごとに改訂の予定である。

《参考文献》

1. 久布白兼行, 岩田 卓, 塚崎克己, 野沢志朗. Ia期 FIGO 分類とその取り扱い方. 産婦人科治療 2001; 82: 169—174
2. Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa A, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b- II a cervical cancer. Lancet 1997; 350: 535—540
3. Green JA, Kirwan JM, Jayne FT, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systemic review and meta-analysis. Lancet 2001; 358: 781—786
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Cervical Cancer—v.2.2006, National Comprehensive Cancer Network
5. Im DD, Duska LR, Rosenshein NB. Adequacy of conization margins in adenocarcinoma in situ of the cervix as a predictor of residual disease. Gynecol Oncol 1995; 59: 179—182
6. Kaku T, Kamura T, Sakai K, Amada S, Kobayashi H, Shigematsu T, Saito T, Nakano H. Early adenocarcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1997; 65: 281—285
7. Kleine W, Rau K, Schwoeerer D, Pflleiderer A. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. Gynecol Oncol 1989; 35: 145—149
8. Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, Winchester DP, Clive RE. Is there really a difference in survival of women with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? Cancer 1995; 76: 1948—1955