

第7章 妊娠合併子宮頸癌の治療

総説

近年の子宮頸癌における妊娠合併の頻度は明らかにされていないが、1980年代の米国での調査で、前癌病変を含めた子宮頸癌の約3%が妊娠中に診断されたとしている¹⁾。妊娠中の子宮頸部細胞診異常は妊娠女性の1~5%と推測され、組織学的にはCIN3や微小浸潤癌が多く、浸潤癌の頻度は妊娠10,000当たり1~12であると報告されている²⁻⁴⁾。

本邦では、近年、子宮頸癌の若年化と女性の晩婚化・晩産化により、妊娠年齢と子宮頸癌発症の年齢のピークが重なる傾向にある。このため、妊娠中の子宮頸部細胞診異常は、しばしば経験され、また、妊娠中のスクリーニング細胞診を契機に子宮頸癌と診断されることも少なくない。本邦における最近の妊娠に合併した子宮頸癌やその前癌病変の頻度は明らかにされていないが、日本産科婦人科学会(日産婦)研修施設と全国のがんセンター122施設を対象に実施された悪性腫瘍合併妊娠に関する調査⁵⁾によると、2008年1年間の妊娠および分娩後5カ月以内に診断された悪性腫瘍は225例で、前癌病変を含めた子宮頸癌が162例(CIN3が62%を占める)と最多で、卵巣癌が16例、乳癌が14例、その他が33例であった。

過去において、妊娠は子宮頸癌の自然経過に悪影響を及ぼすのではないかと考えられてきたが、予後からみると非妊娠時の子宮頸癌と同等とした報告が多い^{4,6-8)}。初期の子宮頸癌は無症状であることが多く、妊娠初期検査として子宮頸部細胞診が含まれている現在では⁹⁾、妊娠が初期子宮頸癌の発見の契機ともなっている。子宮頸部病変の診断は、細胞診にてスクリーニングを行い、異常があれば、コルポスコピーと組織生検を行う。さらに、組織診の結果によっては、子宮頸部円錐切除術(円錐切除術)へと診断を進めていくのが一般的である。しかしながら、妊娠成立前に行った円錐切除術も、loop electrosurgical excision procedure(LEEP)とコールドナイフなど手技により妊娠の成立および継続へのリスクの違いがあるとの報告^{10,11)}、切除した組織が大きい(深い)ほど早産率が高いとの報告¹²⁻¹⁴⁾、子宮頸部上皮内腫瘍(cervical intraepithelial neoplasia; CIN)自体が早産のリスク因子となり妊娠中の円錐切除術はさらにリスクを増加させるとの報告¹⁵⁾もある。このように侵襲的検査の妊娠への影響を考えると、治療法はもちろんのこと、診断方法についても個別に取り扱う必要がある。

妊娠に合併した浸潤子宮頸癌の治療に関して、腹式または陰式広汎子宮頸部摘出術が施行され¹⁶⁾、本邦においても複数の施設で手術が実施¹⁷⁾されてきているが、妊娠中の手術自体の安全性が十分に確立されているとは言えない。また、妊娠中の化学療法については、シスプラチン単剤やシスプラチンを含む併用療法の報告¹⁸⁾がみられているが、本ガイドラインとして推奨できる段階ではない。ただし、本邦の乳癌や造血器腫瘍のガイドラインでは、「妊娠乳癌に対して薬物療法は勧められるか」¹⁹⁾「妊娠中に発症した急性前骨髄球性白血病を

1 どのように治療すべきか²⁰⁾と、CQとして妊娠中の化学療法が紹介されていることを産婦
2 人科専門医、婦人科腫瘍専門医としては認識しておく必要がある。

3 4 【参考文献】

- 5 1) Donegan WL. Cancer and pregnancy. *CA Cancer J Clin* 1983 ; 33 : 194-214(レベルⅢ)
- 6 2) Abe Y, Ito K, Okamura C, Niikura H, Terada Y, Murakami T, et al. Cervical cytologic examination
7 during physical checkup of pregnant women : cervical cancer screening in women under the age of
8 thirty. *Tohoku J Exp Med* 2004 ; 204 : 221-8(レベルⅢ)
- 9 3) Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Sutcliffe SB, Koren G. Maternal and fetal
10 outcome after invasive cervical cancer in pregnancy. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 1956-61(レベルⅣ)
- 11 4) Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy.
12 *Lancet* 2012 ; 379 : 558-69(レベルⅣ)
- 13 5) 須藤 保. 妊娠関連の悪性腫瘍に関する研究(報告書)(レベルⅣ)
14 <http://www.aiiku.or.jp/~doc/houkoku/h24/19017A090>
- 15 6) Hopkins MP, Morley GW. The prognosis and management of cervical cancer associated with
16 pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992 ; 80 : 9-13(レベルⅣ)
- 17 7) Lishner M. Cancer in pregnancy. *Ann Oncol* 2003 ; 14(Suppl 3) : iii31-6(レベルⅣ)
- 18 8) Ward RM, Bristow RE. Cancer and pregnancy : recent developments. *Curr Opin Obstet Gynecol*
19 2002 ; 14 : 613-7(レベルⅣ)
- 20 9) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 編. CQ502 妊娠初期の子宮頸部細胞診異常の取り扱いは? 産
21 婦人科診療ガイドライン-産科編 2008. 日本産科婦人科学会, 東京, 2008, pp135-6(ガイドライン)
- 22 10) Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality
23 and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial
24 neoplasia : meta-analysis. *BMJ* 2008 ; 337 : a1284(レベルⅡ)
- 25 11) Michelin MA, Merino LM, Franco CA, Murta EF. Pregnancy outcome after treatment of cervical
26 intraepithelial neoplasia by the loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization. *Clin*
27 *Exp Obstet Gynecol* 2009 ; 36 : 17-9(レベルⅢ)
- 28 12) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevidis E. Obstetric
29 outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions : systematic
30 review and meta-analysis. *Lancet* 2006 ; 367 : 489-98(レベルⅡ)
- 31 13) Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Depth of cervical cone removed by loop
32 electrosurgical excision procedure and subsequent risk of spontaneous preterm delivery. *Obstet*
33 *Gynecol* 2009 ; 114 : 1232-8(レベルⅢ)
- 34 14) Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, et al : PaCT Study Group. Risk of
35 preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England :
36 nested case-control study. *BMJ* 2014 ; 349 : g6223(レベルⅡ)
- 15) Danhof NA, Kamphuis EI, Limpens J, van Lonkhuijzen LR, Pajkrt E, Mol BW. The risk of preterm
 birth of treated versus untreated cervical intraepithelial neoplasia(CIN) : a systematic review and
 meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015 ; 188 : 24-33(レベルⅡ)
- 16) Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol*
 2011 ; 12 : 192-200(レベル●)
- 17) Sato S, Aoki D, Kobayashi H, Saito T, Nishimura R, Nagano T, et al. Questionnaire survey of the
 current status of radical trachelectomy in Japan. *Int J Clin Oncol* 2011 ; 16 : 141-4(レベルⅣ)
- 18) Zagouri F, Sergantani TN, Chrysikos D, Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical
 cancer : a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013 ; 121 : 337-43(レベルⅣ)
- 19) 日本乳癌学会 編. CQ29 妊娠期乳癌に対して薬物療法は勧められるか. 乳癌診療ガイドライン 1 治療編
 2015 年版. 金原出版, 東京, 2015, pp122-5(ガイドライン)
 <http://jbcx.xsrv.jp/guidline/guideline/g1/g10310/>

20) 日本血液学会 編. 2. 急性前骨髄球性白血病 (APL). CQ10 妊娠中に発症した APL をどのように治療すべきか. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版. 金原出版, 東京, 2013 (ガイドライン) 1
<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html> 2

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

DRAFT

CQ 31

妊娠中の CIN 3・AIS に対して推奨される対応は？

推奨

- ①生検組織診が CIN 3 であり，細胞診とコルポスコピー所見が一致している場合は，分娩後まで円錐切除術を延期することが推奨される(グレード B)。
- ②生検組織診が上皮内腺癌(adenocarcinoma *in situ* ; AIS)の場合は，妊娠中に診断を目的とした円錐切除術が考慮される(グレード C1)。

目的

妊娠中に診断された CIN 3・AIS の診断や治療，予後について検討した。

解説

子宮頸部細胞診は妊娠初期等に行われるべき検査である¹⁾。子宮頸部細胞診で，CIN を疑う判定が認められた場合は，コルポスコピーで慎重に評価し，必要に応じて組織診を行う。頸管内搔爬は行わない²⁻⁴⁾。妊娠中のコルポスコピーは，腔壁の膨隆や浮腫，子宮頸部の脆弱性ならびに頸管粘液の産生から，十分な視野確保が難しい。さらに酢酸加工をすると，生理的血管増生ならびに間質の脱落膜変化のために正常な扁平上皮化生を異形成と，また，初期病変を正常な扁平・円柱上皮境界部(squamo-columnar junction ; SCJ)と誤認しやすく，非妊婦と比べて正確な診断が困難となる。妊娠初期に行ったコルポスコピーで明らかな所見が認められない場合は，妊娠の経過とともに SCJ の外反が進むので，時間をおいての再評価が重要である^{3,5-7)}。

細胞診，コルポスコピー，組織診で CIN 3 までの病変であれば経過観察を行い，分娩後に再評価を行う^{1,2,8)}。CIN 3 の病変が妊娠中に浸潤癌に進展する頻度は低く，分娩後に自然退縮する場合も報告されている^{3-5,7,8)}。経陰分娩と帝王切開による病変の自然退縮の頻度の相違については controversial であり，CIN では選択的帝王切開の適応とはならない^{1,3,8,9)}。この場合，細胞診，コルポスコピー，生検組織診が適切に行える施設での総合的診断および分娩後までの厳重な経過観察が不可欠である。分娩法は，通常の産科的適応に従い，産後 4～8 週に再評価を行い^{1,7)}，CIN 3 の病変が存続する場合には CQ01 に準じる。一方で，組織診で CIN 3 以下と診断した場合であっても，細胞診で浸潤癌を疑う所見がある場合には，非妊時と同様に診断的円錐切除術を行うことを考慮する。

組織診で AIS と診断された場合は，コルポスコピーだけで病変の局在や浸潤の深さの評価が困難であり，正確な診断のために円錐切除術が必要となる。AIS では，妊娠中の円錐切除術により良好な転帰が得られたとする報告もある¹⁰⁻¹²⁾。

診断的円錐切除術の結果，病変がCIN 3で摘出標本断端陰性であれば，円錐切除術を最終治療としてよい。病変がAISであるか，もしくは，CIN 3の摘出標本断端陽性のときは，個別に取り扱うが，細胞診やコルポスコピーで，病変の遺残あるいは病変が進行するかどうか，分娩まで十分注意して経過を観察し，産後4～8週で再評価し，CQ01に準じることが合理的である。

【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会 編. CQ502 妊娠初期の子宮頸部細胞診異常の取り扱いは？産婦人科診療ガイドライン-産科編. 日本産科婦人科学会，東京，2014，pp276-8(ガイドライン) 【委】
- 2) Origoni M, Sivatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical intraepithelial neoplasia(CIN)in pregnancy : the state of the art. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014 ; 18 : 851-60(レベルⅢ) 【検】
- 3) Yang KY. Abnormal pap smear and cervical cancer in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2012 ; 55 : 838-48(レベルⅢ) 【検】
- 4) Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 ASCCP-sponsored consensus conference 2006 consensus guidelines for the management of woman with abnormal cervical screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 346-55(レベルⅣ) 【検】
- 5) Freeman-Wang T, Walker P. Colposcopy in special circumstances : pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence and menopause. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011 ; 25 : 653-55(レベルⅢ) 【検】
- 6) Govindappagari S, Schiavone MB, Wright JD. Cervical neoplasia. Clin Obstet Gynecol 2011 ; 4 : 528-36(レベルⅢ) 【検】
- 7) Karrberg C, Ryd W, Strander B, Brannstrom M, Radberg. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy ; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. Acta Obstet Gynecol Scand 2013 ; 92 : 692-9(レベルⅢ) 【検】
- 8) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology(ガイドライン) 【委】
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
- 9) Fauci JM, Schneider KE, Whitworth JM, Subramaniam A, Erickson BK, Kim K, et al. Referral patterns and incidence of cervical intraepithelial neoplasia in adolescent and pregnant patients : the impact of the 2006 guidelines : cervical intraepithelial neoplasia. J Low Genit Tract Dis 2011 ; 15 : 124-7(レベルⅢ) 【検】
- 10) Lacour RA, Garner EI, Molpus KL, Ashfaq R, Schorge JO. Management of cervical adenocarcinoma in situ during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 1449-51(レベルⅢ) 【旧】
- 11) McHale MT, Le TD, Burgar RA, Gu M, Rutgers JL, Monk BJ. Fertility sparing treatment for in situ and early invasive adenocarcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 726-31(レベルⅢ) 【旧】
- 12) Sopracordevole F, Rossi D, Di Giuseppe J, Angelini M, Boschian-Bailo P, Buttignol M, et al. Conservative Treatment of Stage I A 1 Adenocarcinoma of the Uterine Cervix during Pregnancy : case report and review of the literature. Case Rep Obstet Gynecol 2014 ; 296253(レベルⅣ) 【検】

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

CQ 32

妊娠中に I A 期が疑われる場合の対応は？

推奨

I A 期を疑う場合は、診断確定のために妊娠中に円錐切除術が考慮される(グレード C1)。

目的

妊娠中に診断された I A 期の診断、治療や対応について検討した。

解説

生検組織診にて I A 期の病変を疑う場合(少しでも微小浸潤癌以上の病変が疑われる場合)は診断確定のために、円錐切除術を行う¹⁾。妊娠中の円錐切除術は扁平・円柱上皮境界部(SCJ)が外反していること、出血や流早産のリスクがあることを考慮して、円錐切除術ではなく浅く硬貨状に切除する coin-biopsy を行う^{2,3)}。ただし、切除後の断端病巣残存の頻度は高い。同時に頸管縫縮術を施行することもあるが、その効果に関する一定の見解はない。時期は妊娠 14 週～15 週前後が望ましい^{4,5)}。その他の合併症として早期施行例に流産の報告が、また早産や絨毛膜羊膜炎による子宮内胎児死亡がわずかながら報告されている。

円錐切除術の結果、子宮の温存が可能な場合、すなわち、I A 1 期の扁平上皮癌で脈管侵襲がなく摘出標本断端に少なくとも浸潤性の病変がない場合は妊娠を継続し、産科的適応がない限り自然分娩が可能である⁶⁾。摘出標本断端に病変がない場合は円錐切除術を最終治療とするが、摘出標本断端に CIN 2 もしくは 3 の病変がある場合は、産後 4～8 週の間に再評価が必要である³⁻⁴⁾。I A 1 期の扁平上皮癌で、摘出標本断端に微小浸潤癌が認められ、子宮側に遺残がある場合、脈管侵襲が認められる場合、I A 2 期の扁平上皮癌の場合、また、I A 1 期ならびに I A 2 期の腺癌の場合は、子宮の温存の可否について個別に取り扱う必要がある。すなわち、挙児希望の意思が強い場合は、診断された妊娠週数を基本に母体の予後、胎児や新生児の予後について検討を行い、十分な説明の上に治療方針を選択する。妊娠時の浸潤癌の取り扱いは、非妊娠時と同じとするのが一般的である⁶⁾。I A 2 期の骨盤リンパ節転移は 0～10%と報告⁷⁾されているので、妊娠を継続する場合、このリスクを負うことになる。胎児が成熟するまで治療を延期する必要があるが、3～6 週間程度(非妊娠時であっても初診から手術までにかかる時間)をこえる延期は慎重であるべきである²⁾。その一方で、治療開始を 6～15 週間延期しても胎児ともに良好な予後を得たとする報告もある⁸⁾。

I A 2 期における分娩様式は、浸潤癌と同様、古典的帝王切開を行った後に、広汎子宮全摘出術を推奨するものもある⁹⁾。近年、妊娠中の広汎子宮頸部摘出術の少数の報告も認めら

れる¹⁰⁻¹²⁾。その取り扱いには、いずれもガイドラインとして推奨されるほどのコンセンサスは得られていない。

【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 編. CQ502 妊娠初期の子宮頸部細胞診異常の取り扱いは? 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014. 日本産科婦人科学会, 東京, 2014, pp276-8(ガイドライン) 【委】
- 2) Yang KY. Abnormal pap smear and cervical cancer in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2012 ; 55 : 838-48(レベルⅢ) 【検】
- 3) Govindappagari S, Schiavone MB, Wright JD. Cervical neoplasia. Clin Obstet Gynecol 2011 ; 4 : 528-36(レベルⅢ) 【検】
- 4) Hunter MI, Monk BJ, Twwari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1 : screening and management ofpreinvasive disease. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 199 : 3-9(レベルⅢ) 【検】
- 5) Bidus MA, Elkas JC. Cervical and vaginal cancer. In : Berek JS ed. Berek and Novak's Gynecology, 14th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, pp1437-8(レベルⅢ) 【検】
- 6) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology(ガイドライン) 【委】
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
- 7) van Meurs H, Visser O, Buist MR, Ten Kate FJ, van der Velden J. Frequency of pelvic lymph node metastases and parametrial involvement in stage I A 2 cervical cancer : a population-based study and literature review. Int J Gyecol Cancer 2009 ; 19 : 21-6(レベルⅡ) 【●】
- 8) Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy : outcome of intentional delay in treatment. Gynecol Oncol 2002 ; 87 : 185-9(レベルⅢ) 【旧】
- 9) Goff BA PP, Koh WJ, Petersdorf SH, Douglas JG, Greer BE. Cancer in the pregnant women. In : Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. Principals and practice of Gynecologic Oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, pp508-11(レベルⅣ) 【●】
- 10) Sato S, Aoki D, Kobayashi H, Saito T, Nishimura R, Nagano T, et al. Questionnaire survey of the current status of radical trachelectomy in Japan. Int J Clin Oncol 2011 ; 16 : 141-4(レベルⅢ) 【●】
- 11) van de Nieuwenhof HP, van Ham MAPC, Lotgering FK, Massuger LFAG. First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. Int J Gynecol Cancer 2008 ; 18 : 1381-85(レベルⅢ) 【旧】
- 12) BenArie A, Levy R, Lavie O, Edwards C, Kaplan A. Conservative treatment of stage I A 2 squamous cell carcinoma of the cervix during pregnancy. Obstet Gynecol 2004 ; 104 : 1129-31(レベルⅢ) 【検】

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36