

【特集】 妊娠合併婦人科癌の治療と管理

妊娠合併頸癌の治療と管理

小林 裕明

九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学准教授

キーワード：妊娠合併頸癌，妊娠中の円錐切除術，待機的治療，扁平上皮癌と腺癌

はじめに

子宮頸癌の約3%は妊娠中に診断される¹⁾が、若年者におけるCINおよび子宮頸癌の増加と出産年齢の上昇は明らかであり、妊娠合併頸癌も今後さらに増加していくことが予想される。妊娠合併頸癌の治療方針は頸癌の進行期、挙児希望の程度と妊娠週数によって決定される。もちろん患者の生命が最優先だが、胎児の生存が可能な週数まで妊娠を継続後に治療する選択肢も存在する。待機的に分娩・治療する場合の時期は当該施設の新生児管理のレベルに左右されるが、妊娠の何週まで待機すべきかの明確な指針は存在しない。本稿では妊娠合併頸癌の治療・管理方針を進行期別に分けて自験例とともに解説する。

異形成・上皮内癌(0期)

当科における妊娠合併子宮頸部異形成・頸癌(扁平上皮系)の取り扱いを図1に示す。全妊婦に対して初診時に子宮頸部細胞診を行い、異常があればコルポスコピー診と狙い組織診を行う。病変が軽くみえる場合もあるので、浸潤癌を見逃さないためには内診により子宮腔部粘膜下に腫瘍性病変が無いことを確認することが肝要である。異形

成・上皮内癌と診断された場合は妊娠を継続し、細胞診とコルポ診により慎重に経過観察する。観察中、微小浸潤癌以上の病変を疑う時は再度狙い組織診を行う。狙い組織診でも浸潤が確実に否定できない場合は、妊娠中でもloop electrosurgical excision procedure(LEEP)による大きい試査切除あるいは円錐切除術を考慮する。妊娠中の円錐切除術は後述する如く合併症のリスクが高く、LEEPにおいても同様である²⁾ため注意を要する。微小浸潤癌以上に進行しなければ通常の産科的適応に従い分娩し、産後4~8週目(当科では6週目)に生検を含めて再評価のうえ治療方針を決定する。

腺系の異常が細胞診でのみ指摘される場合は、妊娠中はArias-Stella反応、炎症、ポリープあるいはglandular hyperplasiaにより腺細胞異常とoverdiagnosisされることが多く、実際に腺癌が存在する可能性は低いことから、円錐切除術を行わずに嚴重に経過観察することが多い^{3,4)}。狙い生検で上皮内腺癌(AIS)が疑われた場合は円錐切除を行い、浸潤がないことを診断しなければならないが、skip lesionが存在しやすいことや妊娠中の頸管内搔爬が禁忌であることを考えると確定診断は困難である。よって、円錐切除でAISと診断され

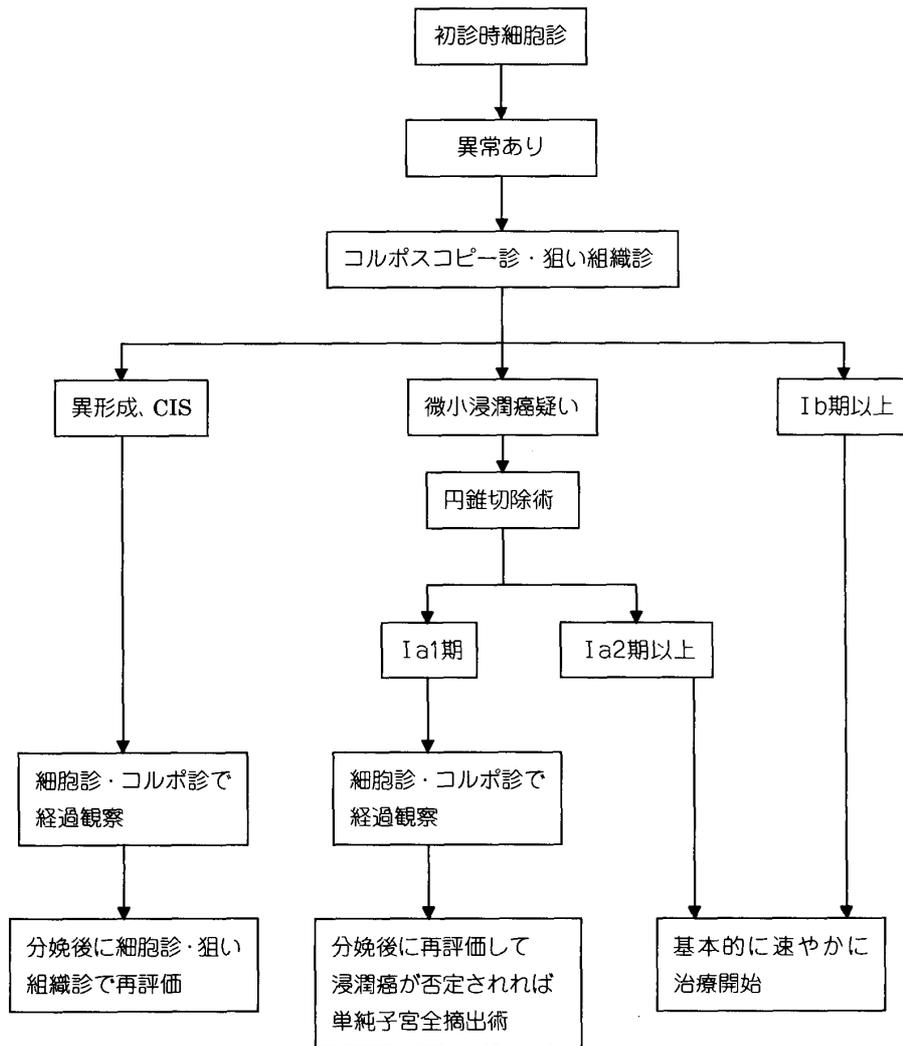


図1 当科における妊娠合併子宮頸部異形成・頸癌(扁平上皮系)の取り扱い

でもその後継続する妊娠中は注意深く経過観察しなければならない⁵⁾。

微小浸潤癌(Ia期)

妊娠中の狙い組織診で微小浸潤癌を疑う場合はIb期以上の浸潤癌を否定するために速やかに円錐切除術を施行する。妊娠中の円錐切除術に関しては、それほど合併症は多くないとする報告もあるが^{5)~7)}、基本的には多量の出血、流産、絨毛膜羊膜炎などの合併症頻度が上昇すると報告されている^{8)~12)}。また円錐切除症例の30~57%は内頸部側切除断端が陽性であったと報告されている¹²⁾¹³⁾。したがって妊娠中は治療目的の円錐切除術

は行うべきではなく、主として微小浸潤癌か浸潤癌かの確認が必要な場合に診断目的で行われるべきである。円錐切除術の際にその後の流産予防目的で頸管縫縮術を行う施設もあるが、その有効性に関する一定の見解はない¹⁴⁾。

扁平上皮癌Ia1期については単純子宮全摘出術が標準的な治療と考えられるが、妊孕性温存の希望がある場合、円錐切除術の結果が断端陰性で脈管侵襲や癒合浸潤がなければそのまま経過観察することは可能である¹⁵⁾。これに準じて、妊娠中の症例においても円錐切除術でIa1期と確認され、上記の条件を満たせばそのまま慎重に経過観察することは可能であろう。リンパ節転移の頻度が

表1 当科で経験した妊娠合併子宮頸癌症例

No	年齢	経妊	経産	進行期	組織型	診断		分娩			治療	治療待機	転帰
						週数	診断法	分娩週数	分娩様式	出生体重 (g)			
1	33	2	1	Ia1	S	12	Cone	38	CS	2,414	TAH	あり	NED
2	32	2	0	Ia1	S	14	Cone	32	TV (Twin)	1,506 1,382		あり	NED
3	33	5	2	Ia1	S	29	Cone	33	CS	1,864	sRAH	あり	NED
4	27	4	0	Ia1	S	33	Cone	40	TV	3,060		あり	NED
5	31	3	2	Ib1	S	11	Biopsy	14	—		RAH*		NED
6	36	3	2	Ib1	S	10	Biopsy	12	—		RAH*		NED
7	28	2	1	Ib1	AS	9	Biopsy	10	—		RAH*		NED
8	33	1	0	Ib1	S	6	Biopsy	8	—		RAH*		NED
9	30	1	0	Ib1	S	7	Biopsy	9	—		RAH*		NED
10	37	4	2	Ib1	S	12	Biopsy	14	—		RAH*		NED
11	27	1	0	Ib1	A	19	Cone	22	CS	580	RAH		NED
12	30	1	0	Ib1	S	19	Biopsy	28	CS	1,090	RAH	あり	NED
13	35	3	2	Ib1	S	23	Biopsy	27	CS	1,035	RAH	あり	NED
14	40	2	1	Ib2	S	27	Biopsy	29	CS	1,122	CCRT		DOD (12M)
15	32	2	1	IIa	S	31	Biopsy	33	CS	1,948	RAH+RT		NED
16	28	1	0	IIIb	A	8	Biopsy	—	D&C (IUFD)		CCRT		DOD (9M)

S : Squamous cell carcinoma, AS : Adenosquamous carcinoma, A : adenocarcinoma, CS : Cesarean section, TV : transvaginal delivery, D&C : dilatation and curettage, IUFD : intrauterine fetal death, TAH : total abdominal hysterectomy, (s)RAH : (semi)radical abdominal hysterectomy, CCRT : concurrent chemoradiation, RT : radiotherapy, (* in utero の状態で手術を行った)
 NED : no evidence of disease, DOD : died of disease

4~13% 程度あると報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾扁平上皮癌 I a2 期については、(準)広汎子宮全摘出術と骨盤リンパ節郭清が基本術式とされており、円錐切除術のみで経過をみることにリスクを伴う。したがって児が胎外生存可能な週数であればただちに帝王切開分娩に引き続いて根治術を行い、胎外生存不可能な週数であればただちに根治術を行うことが基本となる。しかし扁平上皮癌 I a2 期自体のリスクは比較的低いことから、患者の希望が強い場合、胎児の肺成熟を待っての帝王切開分娩と引き続いての(準)広汎子宮全摘出術および骨盤リンパ節郭清も検討に値するであろう¹²⁾。

腺癌 I a 期に関しては間質浸潤の深さ 3mm で分けた扁平上皮癌の I a1 期と I a2 期の細分類に相当する分類はないが、本邦のガイドライン¹⁵⁾では、いわゆる“浸潤が浅い” I a 期腺癌(間質浸潤

3mm 以内の FIGO I a1 期相当)には、単純または準広汎子宮全摘出術(当科では長年、単純子宮全摘出術と両側付属器摘出術および骨盤リンパ節生検・郭清術を行い、良好な予後を得ている¹⁸⁾)が推奨(グレード C)され、妊孕性温存を強く希望する場合には「頸管を十分切除した円錐切除術で病変が既存の頸管腺領域を越えない」症例に限り円錐切除術で経過観察が可能(グレード C)とされている¹⁵⁾。よって妊娠合併例でもこの条件を満たしているならば、円錐切除術のみで妊娠を継続できる印象をもつが、腺癌自体の生物学的悪性度の高さに加え、妊娠中には頸管を十分に深く切除する円錐切除術が困難であること、しばしば skip lesion が存在するため頸管内病変の広がりを実に評価できないことなどを考えると、円錐切除後の妊娠継続には慎重でなければならない。一方、ガイド

ライン¹⁵⁾ではいわゆる“浸潤の深い”I a期腺癌(間質浸潤3mm~5mmのFIGO I a2期相当)には骨盤リンパ節郭清を含めた(準)広汎子宮全摘出術が必要(グレードC)とされている。よって、この妊娠合併症例の場合には次に述べる浸潤癌と同様の取り扱いをしなければならないであろう。

浸潤癌(I b期以上)

浸潤癌と組織診断された後は進行期を決定しないといけませんが、妊娠中であるため検査方法には配慮が必要である。妊娠中でも胸部レントゲン検査は安全に施行される一方、腹部の放射線照射は可能な限り回避すべきといわれてきたが、近年ではCT検査も胎児へのリスクは低いので妊娠週数を考慮のうえ必要に応じ行って良いとされている¹⁹⁾。ただし胎児への影響はCTよりもMRIの方がより安全なので、妊娠合併子宮頸癌で局所の病変の広がりリンパ節腫大の有無を評価する場合にはMRI検査がより有用である。水腎症の評価は超音波検査でも代用可能である。妊娠中の浸潤頸癌の治療法は原則として非妊娠時と同じであり、できるだけ早期に妊娠を帰結して治療を開始することが望ましい。母体の生命を第一に考えるのが基本で、分娩できる場合でも経膈分娩により頸癌が転移を起こす可能性を考慮して、分娩様式は帝王切開とするべきである。

I b期~II b期扁平上皮癌の場合、広汎子宮全摘出術と骨盤リンパ節郭清術が通常行われるが、初期のI b期であれば放射線治療に比べて卵巢機能と性機能を温存できる利点がある。III a期~IV a期症例は同時化学放射線療法が主体となる。その場合、1stあるいは2nd trimesterでは子宮内に胎児を残したまま照射することで自然流産に至るとされているが、2nd trimesterならば先に子宮切開術で胎児を除いたのちに放射線照射を行った方が良いという報告もある²⁰⁾²¹⁾。I b期以上の症例では基本的に待機的治療は推奨されないが、特に

強い拳児希望がある場合は診断時の妊娠週数と進行期から個々の症例で慎重に妊娠帰結時期と治療について個別に検討する必要がある。その場合、当該施設における新生児管理レベルにより妊娠帰結週数が左右されることとなるが、胎児の予後が妊娠28~32週の間で有意に良くなることを考慮すれば、少なくとも妊娠32~34週以降まで治療開始を遅らせることは推奨されない¹⁾。一方、どれくらいの期間ならば頸癌の治療を遅らせられるかに関しては米国产婦人科医会(ACOG)は6週以内の延期を許容している²²⁾が、許容待機期間についての明確な指標はなく、症例ごとに慎重に方針を決定しなければならない。進行症例では治療開始の遅延は禁忌であるが、妊娠継続の希望が強い場合のオプションとして化学療法を先行させた施設の報告はある。検索し得た範囲では全例cisplatinが用いられており、cisplatin単剤^{23)~26)}の他にcisplatin + vincristine^{26)~28)}、cisplatin + bleomycin²⁹⁾などの化学療法が行われていた。先行化学療法により待機的治療が可能となり、妊娠帰結後に根治治療が行われているが、進行・再発の転帰をとった症例もあり、安全性の保障は全くない。抗癌剤は胎盤を通過しうるため2ndあるいは3rd trimesterの症例に限って投与されることが多いが、胎児への重篤な障害につながる可能性はあり、無事に生存した例でも長期の影響に関しては報告されていない。

I b期以上の浸潤癌に関しては腺癌の取り扱いも扁平上皮癌に準ずるであろう。ただし、その生物学的悪性度の高さを考えると、待機的治療に関してはより慎重に安全性を検討しなければならないと考える。

妊娠合併浸潤頸癌自験例の紹介

1990年以降、当科で経験した妊娠中に浸潤子宮頸癌と診断された症例の一覧を表1に示す³⁰⁾。

I a1期の4例はすべて妊娠継続して生児を得て

いるが、症例3では妊娠29週に行った円錐切除術で断端陽性であったために早期の妊娠帰結と同時に根治術を行った。1st trimesterに診断された症例5~10は拳児を希望されず in utero の状態で広汎子宮全摘出術を行った。妊娠19週でI b1期と診断された症例11は母体優先の治療を希望されたため速やかに帝王切開術を行い引き続き広汎子宮全摘出術を施行し、児は早期新生児死亡となった。2nd trimester以降に診断された症例12~15のうち、症例12, 13は拳児を希望されたため28週、27週まで待機した後に帝王切開術+広汎子宮全摘出術を行った。症例14, 15は子宮頸癌の診断が比較的遅く、既に児の生存が期待できる週数であったため速やかに妊娠帰結して治療をおこなった。I b2期の症例14は帝王切開術に引き続いて広汎子宮全摘出術を予定していたが、術中に多発リンパ節転移が判明したため手術を中止し、同時化学放射線療法を行った。治療後7カ月で骨盤・傍大動脈・左鎖骨上窩リンパ節転移と肺転移を来し、12カ月後に原病死した。III b期の症例16は妊娠8週でIUDFとなり子宮内容除去術後に同時化学放射線療法を行ったが、すぐに傍大動脈リンパ節転移が生じ急速に増悪後、9カ月目に原病死した。

子宮頸部摘出術について

当科では比較的初期の子宮頸癌のうち、妊孕性温存を強く希望する症例に対して腹式広汎あるいは単純子宮頸部摘出術の臨床試験を2005年から開始し、現在まで80例を超える症例に行ってきた^{31)~33)}。しかし、妊娠合併症例に対する in utero の状態での広汎子宮頸部摘出術に関してはその安全性が確立されていないために現在まで行っておらず、妊娠合併例に関しては人工中絶により妊娠帰結してから子宮頸部摘出術を行っている。文献的には妊娠中の症例に行った10例弱の広汎子宮頸部摘出術の報告がある^{34)~37)}が、その約半数で

IUDFが生じており、生児に関してもまだ長期に観察した報告はない。よって、将来的には妊娠合併頸癌症例に対して妊娠継続を可能とする治療法の一つとなる可能性はあるものの、現時点では臨床試験とはいえ十分なインフォームド Consentのもと、かなり慎重に行うべき治療法と考えている。

おわりに

今後、女性の晩婚化、出産年齢の上昇などにより妊娠合併の子宮頸癌症例は更に増加するであろう。新生児医療の進歩により極小低出生体重児、超低出生体重児等の生命予後が改善したため、待機治療が許容される頸癌症例は今後さらに増えると考えられる。そのため、妊娠中の頸癌に対するさらなる診断精度の向上が求められる。また、妊婦に対する化学療法あるいは子宮頸部摘出術に関して信頼できるエビデンスが積み重ねられれば、妊娠継続を可能とする治療の選択肢も増える可能性がある。しかし現状ではI a1期を超える子宮頸癌症例ではそのような保存的治療の安全性は確立されていないため、根治的手術を主治療として母体の生命予後を第一に個々の症例で十分な検討を行うことが肝要である。待機治療を選択する場合は十分なインフォームド Consentを行い、細心の注意をもって妊娠経過をみていく必要がある。

文献

- 1) Nevin J, Soeters R, Dhaeck K, et al. Cervical carcinoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50: 228-239
- 2) Robinson WR, Webb S, Tirpack J, et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 153-155
- 3) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or

- adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340—345
- 4) Hunter MI, Monk BJ, Krishnansu S, et al. Cervical neoplasia in pregnancy. Part I: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 3—9
 - 5) Method MW, Brost BC. Management of cervical cancer in pregnancy. *Semin Surg Oncol* 1999; 16: 251—260
 - 6) Ueki M, Ueda M, Kumagai K, et al. Cervical cytology and conservative management of cervical neoplasias during pregnancy. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 63—69
 - 7) 塚崎克己. 妊娠を合併した子宮頸部上皮内癌ならびに微小浸潤癌の取り扱い. *日産婦誌* 2007; 59: 551—555
 - 8) Averette HE, Nasser N, Yankow SL, et al. Cervical conization in pregnancy. Analysis of 180 operations. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 543—549
 - 9) Hannigan EV, Whitehouse HH 3rd, Atkinson WD, et al. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 450—455
 - 10) Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. Increase risk of preterm birth in women with cervical conization. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 1005—1008
 - 11) 久布白兼行, 野澤志朗. 妊娠を合併した子宮頸癌の取り扱い. *新女性医学大系 34 子宮頸部の悪性腫瘍*. 東京: 中山書店, 2000; 363—370
 - 12) Tewari KS. *Cancer in Pregnancy*. In: *Clinical Gynecologic Oncology* 7th edition. Elsevier Inc.; 2007, p. 467—478
 - 13) Hannigan EV, Whitehouse HH 3rd, Atkinson WD, et al. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 450—455
 - 14) Lacour RA, Garner EI, Molpus KL, et al. Management of cervical adenocarcinoma in situ during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1449—1451
 - 15) 日本婦人科腫瘍学会編. *子宮頸癌治療ガイドライン* 2007年版. 東京: 金原出版, 2007,
 - 16) Maiman MA, Fruchter RG, DiMaio TM, et al. Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 399—403
 - 17) Benedet JL, Anderson GH. Stage I A carcinoma of the cervix revisited. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 1052—1059
 - 18) 加来恒壽, 小川伸二, 小林裕明, 他. 子宮頸部腺癌早期病変における治療の個別化は可能か—FIGO I a期を中心として. *産科と婦人科* 2001; 68: 1167—1171
 - 19) Ratnapalan S, Bona N, Chandra K, et al. Physicians' perceptions of teratogenic risk associated with radiography and CT during early pregnancy. *Am J Roentgenol* 2004; 182: 1107—1109
 - 20) Prem KA, Makowski EL, McKelvey JL. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 95: 99—108
 - 21) Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, et al. Radiotherapeutic management of cervical carcinoma that complicates pregnancy. *Cancer* 1997; 80: 1073—1078
 - 22) *Diagnosis and treatment of cervical cancer*. ACOG Practice Bulletin #242. 2002: 53
 - 23) Benhaim Y, Pautier P, Bensaid C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced stage cervical cancer in a pregnant patient: report of one case with rapid tumor progression. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 136: 267—268
 - 24) Giacalone PL, Laffargue F. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy. A report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1999; 85: 1203—1204
 - 25) Karam A, Feldman N, Holschneider CH. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 375—380
 - 26) Seamon LG, Downey GO, Harrison CR, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by postpartum chemoradiotherapy and chemoconsolidation for stage IIIB glassy cell cervical carcinoma during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2009; 114: 540—541
 - 27) Tewari K, Cappuccini F, Gambino A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical carcinoma in pregnancy: a report of two cases and review of issues specific to the management of cervical carcinoma

2011年4月

- in pregnancy including planned delay of therapy. *Cancer* 1998; 82: 1529—1534
- 28) Bader AA, Petru E, Winter R. Long-term follow-up after neoadjuvant chemotherapy for high-risk cervical cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 269—272
- 29) Marana HR, de Andrade JM, da Silva Mathes AC, et al. Chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer and pregnancy. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 272—274
- 30) Fukushima K, Ogawa S, Kobayashi H, et al. Can we diagnose invasive cervical cancer during pregnancy as precise as in nonpregnant women?: maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with cervical cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1439—1445
- 31) 小林裕明. 子宮疾患・子宮内膜症の臨床, 頸部腫瘍機能温存手術. *日本臨床* 2009; 67: 215—220
- 32) 小林裕明. 妊孕性温存手術としての腹式子宮頸部摘出術(trachelectomy). 第61回日本産婦人科学会 生涯研修プログラム 卒後研修プログラム 2009; 61: 349—354
- 33) 小林裕明. 子宮頸部摘出術後の妊娠・分娩に関する問題点. 産婦人科手術(第32回日本産婦人科手術学会記録集) 2010; 21: 59—68
- 34) Martin XJ, Golfier F, Romestaing P, et al. First case of pregnancy after radical trachelectomy and pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 286—287
- 35) Ben-Arie A, Levy R, Lavie O, et al. Conservative treatment of stage I A2 squamous cell carcinoma of the cervix during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1129—1131
- 36) Ungár L, Smith JR, Pálfalvi L, et al. Abdominal radical trachelectomy during pregnancy to preserve pregnancy and fertility. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 811—814
- 37) Mandic A, Novakovic P, Nincic D, et al. Radical abdominal trachelectomy in the 19th gestation week in patients with early invasive cervical carcinoma: case study and overview of literature. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: e6—e8

Treatment and management for cervical Cancer during Pregnancy

Hiroaki Kobayashi

Department of Gynecology and Obstetrics,

Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka

Keyword: Cervical cancer during pregnancy, Conization during pregnancy, Elective treatment, Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma