

子宮頸癌(総説) NEJM, Jan.2, 2025

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2025.2 仲田 和正

付けたり:日本の高い子宮頸癌発症率、頸癌のほぼ全ての原因はHPV、国連予算分担率、尾身茂氏の話、長老、出所祝い、パパニコローのパパって？、インドの医療、分娩室掃除、破水したから診て、ALSO、親戚の産婦、急性腹症の内診、二人のニンプ、廻船問屋、STAP細胞、checkmate、オデッセイアの舞台

Cervical Cancer (Review Article)、NEJM, Jan. 2, 2025

著者 Krishnansu S. Tewari, M.D.

University of California, Irvine Medical Center

NEJM, Jan. 2, 2025 に子宮頸癌の総説がありました。

小生、恥ずかしながら子宮頸癌は今まで勉強したことがありませんでしたので、今回まとめてみました。

NEJM, Jan.2, 2025 子宮頸癌(総説)最重要点は以下の11点です。

- ① 全子宮頸癌はHPVが原因でワクチン有効、30歳前に駆除されぬと前癌、10-15年で癌に。
- ② HPVのE6, E7 oncogeneが腫瘍抑制蛋白破壊し発癌。扁平上皮癌75%、腺癌20-25%。
- ③ パパニコローでCIN2、3のSn55.4%、Sp96.8%。後進国で酢酸(acetowhite)視診→クライオ。
- ④ ステージ:I子宮限局、II膈上2/3・子宮周囲、III膈下1/3・子宮周囲外、IV転移。
- ⑤ 1A1は円錐切除。1A-IB初期は子宮摘出/放射線、術後ケモ/放射線。腹腔鏡手術不可！
- ⑥ 局所進行癌は子宮全摘+補助化学(cisplatin)療法+放射線療法で再発50%減少。
- ⑦ 進行・転移癌で化学放射線療法+キイトルーダ(扁平上皮癌の88%PD-L1陽性)で生存率↑
- ⑧ 妊娠6Mまで頸部生検可。頸管内不可。IB1まで観察。34週で帝王切開し、膈分娩不可。
- ⑨ 骨盤内再発で放射線後、骨盤内臓器摘出もあるが化学放射線療法に移行中。
- ⑩ 転移再発癌はランダ(白金)、タキソール(微小管↓)、アバスチン(抗VEGF)、キイトルーダ(ICI)組み合わせ。
- ⑪ 再発癌第2選択:Tisotumab vedotin(微小管↓)、エンハーツ(HER2)等。Trop2阻止薬トライアル中。

なお子宮体癌、卵巣癌については下記のまとめをご覧ください。

- 子宮内膜癌(総説)NEJM, Nov.19, 2020、西伊豆早朝カンファ
[conference_2021_16.pdf](#)
- 卵巣と卵管病変(総説)NEJM, Aug.25, 2022、西伊豆早朝カンファ
[conference_2022_17.pdf](#)

1. 全子宮頸癌はHPVが原因でワクチン有効、30歳前に駆除されぬと前癌、10-15年で癌に。

2020年、世界で60万4127人の子宮頸部癌が発生し34万1831人が亡くなり特に低所得国(南米、サハラ以南、南西アジア、インド等)で多いのです。社会経済学的状況と子宮頸部癌との

発生には明らかな相関があります。米国では 2024 年に 1 万 3820 例の新規発生、4360 例が死亡しました。

この総説に子宮頸癌の各国の発症率の世界地図があり国別に色分けされています。

驚いたのは日本の発症率が決して低くないことです。

ただこの地図では詳しい数字が分りませんでしたので下記の WHO の「Cancer Today」で調べてみました。

[Cancer Today](#)

(WHO:2022 年の詳細な各国の癌統計を見ることができます)

一番右のアイコンの table(表)を選び cancer type で cervix uteri を選択し predefined selection でアジアを選び、更に ASR(Age-Standardized Rate 年齢標準化率:年齢構造の異なる集団間で疾病を比較する)をクリックすると順位別にソーティングされます。

子宮頸癌の 2022 年、年齢標準化率(ASR)は、10 万人当りザンビア 71.5 人、ウガンダ 53.5 等とサハラ以南で極めて高いのですが、日本近隣諸国や先進国に限ると次のような具合で、日本の発症率の高さに暗澹たる思いがしました。

中国 13.8/10 万人、日本 12.5、韓国 8.6、英国 7.5、ドイツ 7.1、カナダ 6.6、フランス 6.6、米国 6.3、スペイン 5.4、イタリア 5.0 です。日本の ASR はアジア 47 ヶ国中では 18 位でした。

2 年前の NEJM, May 11, 2023 に HPV ワクチン総説がありました。

[conference_2023_11_02.pdf](#)

(西伊豆早朝カンファ、NEJM, May 11, 2023, HPV ワクチン総説)

著者はアトランタの CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の医師達です。

国内では HPV ワクチン接種は反対運動によりこの 10 年、極めて低調でしたが 2-3 年前から漸く上昇に転じました。

この上記 HPV ワクチン総説で小生一番驚いたのは「子宮頸癌のほぼ全ての原因は HPV (Human Papilloma virus) である」という点です。ワクチンの安全性は極めて高く 1億 3500 万回投与で時に失神、稀にアレルギー程度でした。その効果は圧倒的で HPV 感染を 8 割以上減少させました。

肛門会陰癌に至っては何と 100% 予防可能で何としても推奨したいワクチンです。

そして本日の子宮頸癌総説 NEJM, Jan.2, 2025 によると「高リスクの HPV」すなわち types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, ,56, 58, 59 に感染すると

「30 歳までに駆除されないと cervical intraepithelial neoplasia(CIN)または dysplasia が起こり、これは前癌状態であり 10－15 年で癌化する」というのです。
特に「HPV16 による扁平上皮癌が多い」ようです。そして「HPV 曝露前の予防的 ワクチンが有効」であり「30 歳まで」が勝負です！

マスコミ、市民運動による HPV ワクチン反対運動のキャンペーンが 10 年以上に亘り行われたことで如何に多くの人を死に追いやり、悲惨な結果を招いたかを知り愕然としました。
大新聞は未だにこの結果に対して責任を取ろうとはしません。
繰り返します。

「子宮頸癌のほぼ全ての原因は HPV (Human Papilloma virus)」なのです。
ワクチンの効果はもはや明らかですが、ワクチン実施やスクリーニングは公衆衛生での国による優先順位決定と資金がなければ不可能であり子宮頸癌に対する薬剤開発がいまだに続いているのです。

トランプ大統領が WHO への資金を停止すると宣言しましたが WHO はこういう癌統計も地道にやっているのですね。国連への通常予算分担率は、2025 年から 1 位米国 22%、中国 20%、日本 6.9%、ドイツ 5.6%、英国 3.9%、フランス 3.8%、ロシアはなんと 2.1%です。常任理事国ロシアの分担率の少なさに驚きました。

[日本の分担金・拠出金 | 外務省](#)

先日、修善寺の飲み会で同級生の尾身茂君に話を聞きました。彼は WHO 西太平洋事務局長でしたが任期中にポリオをほぼ根絶させました。
こういうことは「the last one mile が最も大変」なのだそうです。
2024 年のガザ紛争でポリオワクチンが途絶えたところ、またもやガザで発症しはじめたのです。
彼の任期中、一番大変だったのは何かお聞きしたところ、何と言っても 2003 年中国での SARS 流行だったとのことでした。香港は経済的苦境にありましたが香港、広東省で SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) が流行し始めました。
中国はそれを隠し続けて腰を上げず観光客の感染が世界へ広がりました。

日本の厚生労働大臣と尾身氏が香港で中国の厚生大臣と指しで面会し、ただちに情報公開、渡航制限をかけるように要請しました。
中国の厚生大臣は疫学の専門家でもなんでもなく、ただ江沢民書記の主治医であるだけでした。繰り返し説明しても「話はよくわかった。しかし・・・」と言ってそこで話は止まってしまうのだそうです。

止む無く尾身氏は WHO 同僚だったノルウェーの女性首相とも相談して、香港、中国で感染が起こっていることを世界に公表し WHO 伝家の宝刀、渡航制限をかけたところ、中国の厚生大臣は首になったとのことでした。

自治医大を卒業する時、階段教室で1期生全員が集まり吉新通康君が「皆で地域医療振興協会を立ち上げよう」と提案しました。すると別の者が立ち上がって「いや、同窓会も立ち上げよう」と言ったところ尾身君が「そんなものは自然発生的に出来る。まずは地域医療振興協会だ」と言って、さすが尾身君、なるほどなあと小生感心しきりでした。

まとめますとほぼ全ての子宮頸癌は HPV が原因でワクチンが有効であり、30 歳前に駆除されぬと前癌(CIN; cervical intraepithelial neoplasia)、10－15 年で癌になります。

2. HPV の E6, E7 oncogene が腫瘍抑制蛋白破壊し発癌。扁平上皮癌 75%、腺癌 20－25%。

HPV の発癌メカニズムは完全解明されています。HPV の oncogene(腫瘍遺伝子)が子宮頸部細胞に侵入し腫瘍抑制蛋白を破壊し細胞分裂周期を速めて発ガンします。

まず細胞分裂周期($G_0 \rightarrow G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow G_0$)を簡単に復習します。

細胞は G_0 (resting phase) から成長期 (growth phase) の G_1 に移行して DNA 複製準備が始まり次に合成期 (synthesis) の S 期で DNA が複製されます。

次に G_2 で蛋白合成、細胞分裂が準備され分裂 (mitosis) の M 期となり G_0 に戻って細胞分裂の1サイクルが終了します。

G_1 から S 期への移行期では pRb (retinoblastoma protein) という蛋白が転写因子の E2F を抑制しており、pRb がリン酸化されて無力化されると転写因子 E2F が活性化して G_1 から S 期へ進行します。HPV-16 は pRb を破壊して細胞サイクルが無制限に回ってしまうのです。

人 (pRb) が犬の綱 (E2F) を持って抑制していたのに手を放し犬が走り出すようなものです。また p53 蛋白はゲノムの守護者であり DNA 損傷が見つかったら細胞周期を停止します。 丁度 p53 は怪しい改造車を見つけて停止させる警察官のようなものです。小生、一旦停止できちゃんと停止しなくて2回もつかまりました。以前、外来で「今日は友人の出所祝い」と言う人がいました。

警察官の p53 は $G_1 \rightarrow S$ 期と、 $G_2 \rightarrow M$ 期の2つのチェックポイントで働きます。この p53 (警察官) も HPV-16 で破壊され暴走族が暴れだす無法地帯となります。つまり HPV により細胞サイクル抑制の pRb と、p53 が外されて癌細胞が無制限に増殖します。

子宮頸癌の扁平上皮癌で一番多い HPV-16 は円環状の DNA を持っています。この DNA の E6、E7 と言われる部分が腫瘍遺伝子 (viral oncogene) です。

これが子宮頸部細胞に入り E6 が腫瘍抑制蛋白である p53 を、E7 が腫瘍抑制蛋白の pRb(p-retinoblastoma)を破壊します。

HPV は二重鎖 DNA ウイルスで episome(細胞染色体とは別に独立して複製できる DNA)として複製されます。HPV の低リスク亜型(type 6 と 11)は肛門性器疣贅(anogenital warts)を起こします。

一方、高リスク亜型(「types 16」, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, ,56, 58, 59)は腫瘍遺伝子(oncogene)を持っています。

「扁平上皮癌は外頸部(ectocervix)から HPV-16 により起こり子宮頸癌の 75%」を占めます。一方「腺癌は子宮内頸管(endocervical canal)でおこり子宮頸癌の 20－25%」です。その他 Adenosquamous carcinoma が 3%、small-cell neuroendocrine tumors は1%未満です。

まとめますと HPV-16 の DNA の腫瘍遺伝子 E6, E7 が子宮頸部細胞の腫瘍抑制蛋白 p53、pRb を破壊して腫瘍の抑制ができなくなります。

子宮頸癌の 75%が扁平上皮癌で外頸部から、20－25%が腺癌で内頸管から発生します。

3. パパニコローで CIN2、3 の Sn55.4%、Sp96.8%。後進国で酢酸(acetowhite)視診→クライオ。

子宮頸癌のリスク因子には性行動、低年齢性行動、複数のセックスパートナー、検診にこない、パパニコロー陽性、性病罹患、HPV 感染、cervical dysplasia、喫煙、経口避妊薬などがあります。Papanicolaou 染色はがん診断のための染色法で細胞質と核をはっきりと染め分けて核の多い異常細胞を見つけます。

[PAP Smear Screening – The CRUDEM Foundation, Inc](#)

Papanicolaou(パパニコロー)はギリシア人の名前ですが papa は一体どういう意味だろうと調べたところ司祭のことでした。ニコラス家に司祭(papa)だった人がいたという意味でしょうか。アテネの市場で感動したのはブドウに $\sigma \tau \alpha \phi \upsilon \lambda \omicron$ (stafilo)と書いてあったことでした。パパニコロー染色は、ヘマトキシリンで細胞核を青に、オレンジ G 染色で細胞質を淡黄色に、エオシンで細胞質をピンクに染めます。

Papanicolaou テストで軽度-中等度の dysplasia つまり「CIN2 または CIN3 で感度 55.4%、特異度 96.8%」、高リスク HPV では感度 94.6%、特異度 94.1%となります。

インドで HPV テストで 34,126 例の健康女性で子宮頸部癌による死亡はスクリーニングをしなかった群に比べて HR0.52, 95%CI 0.33-0.83 でした。つまりリスクが 48%減少しました。

また酢酸による子宮頸部染色の colposcopy による拡大で acetowhite に白変すれば dysplasia と判ります。しかし何でまた子宮頸癌に酢酸を掛けてみようと思ったんだろう。

Colposcopy Digital Atlas

(酢酸 acetic acid を散布して数秒で白くなり長時間そのままなら CIN2 か CIN3 で Acetowhite という。白変がゆっくりおこりすぐに消失するなら neoplastic でなく低グレード。モザイク状に見えるのは高グレード。Mosaicism、punctation、atypical vessels などが悪性)

前癌状態であれば carbon dioxide laser や cryotherapy、円錐切除(conization)で切除します。後進国では酢酸で視診を行いそのまま cryotherapy を行うことが WHO で推奨されておりインドでは子宮頸癌による死亡が 30%低下しました。

ただ CIN(cervical intraepithelial neoplasia) 1 や CIN2 では 50－75%で自然治癒するので患者によっては保存的に観察する場合があります。

先日、在インド日本大使館の医務官の先生が、当院のユマニチュートの勉強会に来られました。フランスからユマニチュート創始者のジネス先生、ユマニチュートを日本に紹介された東京医療センターの本田美和子先生、林智弘先生をお呼びしての会です。医務官にインドでの医療についてお聞きしたのですが、インドでは各病院がタコつぼのように独自の医療を行っており共通したガイドラインのようなものがないとのことでした。

しかし小生、大分での 2018 年の総合診療医学会で初めて知ったのですが、日本でも病院の 3 割は一切勉強会を行っておらず似たようなものかもしれません。

当、西伊豆健育会病院では週 9 回の勉強会を行って知識、技術の向上、共有に勤め、知識は常に世界最先端であることを心がけております(来たれ、西伊豆健育会病院!!)。

まとめますと、パピニコロー腫瘍染色で CIN2、3 の感度 55.4%、特異度 96.8%です。後進国では colposcopy 下に酢酸(acetowhite)視診し、陽性ならそのまま切除して生存率が上がっています。

4. ステージ:I 子宮限局、II 膈上 2/3・子宮周囲、III 膈下 1/3・子宮周囲外、IV 転移。

子宮頸癌の治療はステージ分類をおおまかに理解しないと全く訳が分かりません。

ステージ分類は大雑把には、ステージ I:子宮限局、II:膈上 2/3・子宮周囲、III:膈下 1/3・子宮周囲外、IV:転移と理解しておきます。

【子宮頸癌ステージ分類(2018FIGO:International Federation of Gynecology and Obstetrics)】

Stage I(子宮限局)

Stage IA:顕微鏡のみで確認できる微小癌

Stage IA1: 深さ 3mm 未満

Stage IA2: 深さ 3—5 mm

Stage IB: 顕微鏡無しで確認できる癌、または深さ 5 mm 以上

Stage IB1: 大きさ 2 cm 以下で深さ 5 mm 以上

Stage IB2: 2 cm < 大きさ < 4 cm

Stage IB3: 大きさ $\geq$ 4 cm

Stage II: (膣上部 2/3、子宮周囲組織進展)

Stage IIA1: 直径 < 4 cm、膣上部 2/3 まで進展しているが骨盤壁に達しない。

Stage IIA2: 直径 $\geq$ 4 cm、膣上部 2/3 まで進展しているが骨盤壁に達しない。

Stage IIB: 直径 $\geq$ 4 cm、癌は子宮周囲組織まで広がるが骨盤壁や膣下 1/3 に達しない。

Stage III (膣下 1/3、骨盤壁、腎臓、大動脈周囲リンパ節に進展、水腎症、無機能腎)

Stage IIIA: 癌は膣下 1/3 に達するが骨盤壁に達しない。

Stage IIIB: 癌は骨盤壁 and/or 腎臓に達する。水腎症、無機能腎。

Stage IIIC: 腫瘍サイズに関わらず癌は骨盤リンパ節、大動脈周囲リンパ節に達する。

Stage IIIC1: 骨盤リンパ節転移のみ。

Stage IIIC2: 大動脈周囲リンパ節転移 ± 骨盤リンパ節

Stage IV (膀胱、直腸、遠隔転移)

Stage IVA: 癌は膀胱または直腸、真(小)骨盤腔外に達する。

Stage IVB: 癌は肺、肝、骨等に遠隔転移。

まとめますとステージ分類は大雑把には、I 子宮限局、II 膣上 2/3・子宮周囲、
III 膣下 1/3・子宮周囲外、IV 転移と理解しておきます。

5. 1A1 は円錐切除。1A-IB 初期は子宮摘出/放射線、術後ケモ/放射線。腹腔鏡手術不可！

小生、研修医 1 年目の時、4 月から産婦人科を 2 か月研修し正常分娩は 18 例介助しました。
しかし骨盤位はついに経験することはありませんでした。

新米助産婦さんの分娩介助を横取りして申し訳ないので毎晩分娩室を掃除して帰りました。
数年前、その病院の古参ナースの皆さんに会ったのですが、2 か月研修しただけの小生の
名前を覚えていたのには驚きました。分娩室を掃除する研修医はその後、数十年
いなかったのです。人は妙なところで評価されるものだと思います。

十年ほど前、当直の時に「破水したので見て欲しい」と電話がありました。十代の
女性でなんと産婦人科にかかったことがないというのです。頭位分娩だったら何とか
体が覚えているかもしれませんが、骨盤位だったらお手上げです。

余りに恐ろしかったので診察することなく第 3 次病院に救急車で搬送してもらいました。

しかし途中の船原峠で分娩が始まり峠で一時停車して救急隊が児を取り上げたのです。救急隊もどんなにか恐ろしかっただろうと自分が死ぬほど情けなくて深く反省し、その後、ALSO (Advanced Life Support in Obstetrics)を受講しました。少人数によるマネキンを用いたワークショップですが、実技ではありませんから実際にやれと言ったら自信がありません。

子宮頸癌の stage IA1(微小癌で腫瘍の深さ 3 mm未満)に対しては円錐切除 (conization)のみで十分です。

stage IA から IB の初期には子宮摘出 (hysterectomy)か放射線治療が第 1 選択です。腫瘍でない場合の筋膜外子宮摘出 (extrafascial hysterectomy: 傍子宮組織は残す) と異なり根治的子宮摘出 (radical hysterectomy) では傍子宮組織 (parametria: 膀胱子宮靱帯、基靱帯、仙骨子宮靱帯、直腸靱帯など) も切除し、また膈上部 2-3cm も切除します。下腹神経 (hypogastric nerve) を温存することで膀胱機能を保てます。内腸骨動脈から分枝する子宮動脈を起始部で結紮します。膀胱や直腸近くに空間ができます。

卵管、卵巣摘出するか否かは年齢によります。

卵巣保持でホルモンを保ち、また卵母細胞採取 (oocyte retrieval) により体外受精 (vitro fertilization) や代理母 (surrogacy) 利用ができます。

根治的子宮摘出の合併症には出血、便秘、深部静脈血栓、肺塞栓、リンパ嚢胞 (lymphocyst)、リンパ浮腫、尿管損傷などが 5% 未満で起こります。

手術後は、補助骨盤内放射線治療や補助化学療法で再発を防ぎます。

補助化学療法後の地固め化学療法 (consolidation chemotherapy) は予後を改善しません。

大変意外だったのは The randomized Laparoscopic Approach to Cervical Cancer (LACC) trial が行われ、最小侵襲手術 (腹腔鏡視下手術) と開腹術との比較が行われたのですが、何と最小侵襲の方が再発率は高く、また 3 年無疾病生存期間は短かった (91.2% 対 97.1%) のです。これは腹腔鏡手術は Trendelenburg position (頭を下げ骨盤を挙げる) や高い腹圧により腫瘍散布につながると と思われる。

これから FDA (Food and Drug Administration)、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) は 腹腔鏡による最小侵襲手術を禁止 しました。現在ロボット手術と開腹手術の比較が行われています。

広範子宮頸部摘出術(radical trachelectomy:子宮の頸部のみと膣上部および
周辺組織の摘出)と腹腔鏡視下リンパ節摘出が stage IB1 で受胎能(fertility)を保つ
ために考案されました。

5%は再発、妊娠は 60%で可能でしたが 30%は未熟児でした。

しかし最近、Simple Hysterectomy and Pelvic Node Assessment (SHAPE)
trial で腫瘍直径 2 cm以下で円錐切除時に辺縁陰性、或いは MRI で子宮間質への
浸潤が少ない子宮頸癌に対してより保存的な筋膜外子宮摘出術(extrafascial
hysterectomy:周囲靱帯、血管、神経を温存)+リンパ節廓清が行われました。
なお 1A1(微小癌で腫瘍の深さ 3 mm未満)に対しては円錐切除のみで十分です。
これらから上記の広範子宮頸部摘出術(radical trachelectomy)が行われなく
なってきました。

まとめますと 1A1(微小癌で腫瘍の深さ 3 mm未満)は円錐切除で十分です。

1A-IB 初期は子宮摘出/放射線、術後ケモ/放射線。腹腔鏡手術不可です。

6. 局所進行癌は子宮全摘+補助化学(cisplatin)療法+放射線療法で再発 50%減少。

産婦人科研修の時、crowning(発露:児頭が見える)が始まり慌てて分娩室に
入り介助を始めたところ突然「あれっ、和ちゃん！」と産婦が起き上がったの
には仰天しました。

なんと親戚の女性だったのです。お互い気まずい思いをしました。

また産婦人科研修が終わった後、救急外来で急性腹症の婦人の内診を何気なく
行ったところ、外科婦長に「前代未聞です！」と激怒され、そんなに突拍子も
ないことだったのかと逆に驚きました。

子宮頸癌は局所進展および局所リンパ流により周囲に進展します。

PET+単純 CT により大動脈周辺リンパ節転移(φ 1 cm以上)がわかります。

膣と膀胱との間の脂肪層消失は MRI でわかります。

The Sentinel Lymph Node Biopsy in Cervical Cancer(SENTICOL-2)trial では、
染色、Technetium-99, indocyanine green による sentinel lymph-node
mapping によりリンパ節完全廓清よりも合併症が減りましたが、SENTICOL-III trial
が終了するまでこの手技は推奨できません。

Stage IB(癌直径 3 cm以上)や IIA(癌が膣近位 2/3 までで子宮周囲進展なし)で
根治的子宮全摘を受けた場合、補助化学+放射線療法が必要となる可能性が高く
なります。

これよりも進展していた場合、即ち IIB(癌直径 ≥ 4 cm、子宮周囲組織まで広がるが
骨盤壁や膣下1/3に達しない)から IVA(癌は膀胱または直腸、小骨盤腔外に達する)

では膀胱、直腸、骨盤側壁切除なしで手術マージン(surgical margin)をフリーとするのは難しくなります。

放射線外部照射のみでは 35－90%の患者で失敗します。放射線感受性を上げるためには DNA-platinum adduct formation 即ちプラチナが DNA 複合体に結合して癌遺伝子修復を妨げて腫瘍容量を減らし血管、酸素化の改善ができます。

「放射線＋化学療法併用により再発を約 50%減少できます」。

毎週 cisplatin(40 mg/体表平米)と放射線照射 1.8-2.0Gy/日で計 45.0-50.4Gy に次いで高線量率腔内小線源治療(high-dose-rate intracavitary brachytherapy)が殆どのセンターで行われます。 NCCN(National Comprehensive Cancer Network)では外部照射は腫瘍辺縁から 3 cmの腔壁までと子宮付属器、リンパ節に行います。

なお放射線照射は従来の骨をランドマークとする方法から CT ガイドでの 3 次元照射に移行しており不要な臓器照射を避けます。

以前の Manchester2 次元小線源治療で 80－85Gy を point A(子宮口の 2 cm上で子宮動脈と尿管が交差する点)に照射する方法は、3 次元 CT あるいは MRI ガイド下の照射に進化しつつあり成績が良く、the EMBRACE trial(MRI ガイド下)で 5 年目合併症は消化器イベント 8.5%、泌尿器科イベント 6.8%、腔イベント 5.7%、瘻孔 3.2%でした。なお子宮付属器に 8－10Gy のブースターを症例により行うことがあります。

OUTBACK trial では 926 人の stage IB1(直径 2 cm以下、深さ 5 mm以上)から IVA(膀胱か直腸へ進展)の患者で化学放射線療法の後、carboplatin(パロプラチン、白金製剤)＋paclitaxel(タキソール、微小管障害)の 4 回の地固め療法(consolidation therapy)を行ないましたが化学放射線療法単独と比して効果はありませんでした(HR ratio 0.90, 95%CI,0.70-1.17, P=0.81)。

複雑な小線源療法ができない地域では新補助化学療法で腫瘍を縮小させて根治的子宮摘出術を行う選択肢はあります。しかし Organization for Research and Treatment of Cancer 55994 trial では stage IB2(腫瘍径 2 cm以上 4 cm未満)、IIB(周囲進展しているが骨盤壁や腔の下 1/3 に達しない)の 626 例に対して新補助化学療法→根治的子宮摘出と、新補助化学療法→化学放射線療法の 2 群を比較しましたが 5 年生存率に差はありませんでした(前者が 72%、後者 76%、死亡の HR0.84)。

INTERLACE(Induction Chemotherapy plus Chemoradiation as First Line Treatment for Locally Advanced Cervical Cancer) trial では化学療法→化学放射線療法を 2012 年から 2022 年まで計 500 例で比較しました。化学放射線療法単独群と、carboplatin+paclitaxel の後での化学放射線療法群で、後者は有意に 5 年無進行生存率が高く 0.65;95%CI,0.46-0.91; P=0.013、5年生存率は死亡 0.62; 95%CI,0.40-0.91; P=0.04 でした。

ただしこのスタディでは stageIII(癌が膣下1/3、骨盤壁、リンパ節に達する)から IVA (膀胱か直腸に達する)の患者比較的低リスク患者が 14%含まれておりリンパ節陰性患者が 58%いました。また化学療法で血液毒性が出た場合、基本的に有効な化学放射線療法を遅らせていること、また 10 年間の間に放射線治療の技術が進歩していることなど問題があります。

まとめますと局所進行癌は子宮全摘+補助化学(cisplatin)療法+放射線療法で再発 50%減少します。子宮全摘+放射線療法だけではだめです。

7. 進行・転移癌で化学放射線療法+キイトルーダ(扁平上皮癌の 88%PD-L1 陽性)で生存率↑

以前、外来で畳屋さんが「ニンプを二人雇っている」と言うので「どうしてまた妊婦を二人も？」と聞いたところ、妊婦でなくて人夫のことでした。
長女が隣の漁港で「この辺、昔は廻船問屋がたくさんあったんですよ」と言われて「うん、おいしいからね」と応えておりました。長女に廻船問屋なんて語彙などあるはずがなく、海鮮丼屋と思ったようです。小さい頃は汚職事件は御食事券と思っておりました。

2024 年に局所進行および転移子宮頸癌治療に大きなブレイクスルー(breakthrough)がありました。KEYNOTE-A18 trial(2024)で化学放射線療法単独と、化学放射線療法+キイトルーダ(pembrolizumab)との比較で、キイトルーダ追加により無進行生存期間が有意に増加(HR0.70)したのです！国内でもキイトルーダは「進行または再発の子宮頸癌」に適応が通っています。

まず免疫チェックポイント阻害剤の機序を復習します。

細胞傷害性 T 細胞(CD8)は表面に PD-1(programmed cell death-1)という受容体がありこれで自己か他人の細胞かを判断し、他人なら攻撃します。一方、癌細胞は巧妙にも T 細胞の攻撃を逃れるため PD-L1(programmed cell death ligand 1)というリガンド(受容体に付く物質)を作ります。

T 細胞の PD-1 受容体と癌細胞の免罪符、PD-L1 リガンドが結合すると「自己細胞」と認識され攻撃が回避されます。

PD-L1 は正常の子宮頸部では発現しませんが扁平上皮癌では 88%までで発現します。腺癌では 14%です。PD-L1 陽性腫瘍は CPS(combined positive score)>1 の時です。CPS とは PD-L1 表出の定量法で
CPS=(PD-L1 陽性腫瘍細胞数+陽性リンパ球数+陽性マクロファージ数)/生存腫瘍細胞数が1以上か未満かに分け、1 以上なら PD-L1 陽性です。

オプジーボ(nivolumab)、キートルーダ(pembrolizumab)、リブタヨ(cemiplimab)、は T 細胞の PD-1 を封じて T 細胞に癌を攻撃させます。ノーベル賞の本庶佑先生が開発した免疫チェックポイント阻害剤の nivolumab のオプジーボは opdivo と綴りますがこの綴りの中の「-pdi-」は PD-1 のことです。

本庶佑先生とは静岡県医師確保の会議で一緒しました。丁度、小保方さんの STAP 細胞が話題になっていた頃で、本庶先生に「STAP 細胞って本当でしょうか？」とお聞きしたところ、一言「あんなの嘘ですよ」ということでした。

一方、癌細胞側の免疫抑制、PD-L1 リガンドを封じる免疫チェックポイント阻害薬は atezolizumab (テセントリク)、durvalumab(イムフィンジ)、avelumab(バベンチオ)です。

KEYNOTE-A18 trial(2024)では stage IB2(大きさ 2 cm 以上 4 cm 未満)から IIB (直径 4 cm 以上で骨盤壁や膣下 1/3 に達しない)や、stage III(膣下 1/3、骨盤壁、腎臓、リンパ節に進展、水腎症、無機能腎)から IV(膀胱、直腸、遠隔転移)も含め、化学放射線療法単独と、化学放射線療法+キートルーダ(pembrolizumab 200mg を 21 日毎→維持量 400 mg 42 日毎を 15 サイクル)を 1060 人でランダムに割り付けました。

中央値 17.9 カ月で pembrolizumab は無進行生存期間を有意に増加させ hazard ratio 0.70 ; 95%CI, 0.55-0.89; P=0.002)でした。

29.9 カ月時点で化学放射線療法+キートルーダは全生存率を改善し、死因にかかわらず死亡率の hazard ratio 0.67; 95%CI, 0.50-0.90; P=0.004)でした。

これから 2024 年 1 月 12 日 FDA(静岡の Fuji Dream Airline ではなく Food and Drug Administration)は PD-1 (programmed death 1 inhibitor) のキートルーダ(pembrolizumab)を化学放射線治療と併用することを FIGO2014 stage III (膣下 1/3、骨盤壁、腎臓、リンパ節に進展)から IVA(膀胱または直腸に達する)で認可しました。

なお KEYNOTE-A18 trial では stage IB2(腫瘍径 2 cm 以上 4 cm 未満)から IIB (直径 4 cm 以上、骨盤壁や膣下 1/3 に達しない)も含まれていたのですが、適応をそれよりも進行した癌に限った理由ははっきりしません。

NCCN(National Comprehensive Cancer Network)はキートルーダ(pembrolizumab)の追加を stage III から IVA に限局しています。

CALLA は抗 PD-L1 のイムフィンジ(durvalumab) + 化学放射線療法を局所進展子宮頸部癌に投与しましたが無進行期間に有意差はなく hazard ratio 0.84; 95%CI, 0.65-1.08; P=0.17 でした。

CALLA 試験での PD-L1 拮抗薬(イフィンジ, durvalumab)と KEYNOTE-A18 の PD-1 抗体(キイトルーダ, pembrolizumab)との矛盾する結果は両者の効果に差があることを示します。
また KEYNOTE-A18 ではよりハイリスクの患者(骨盤リンパ節短径 1.5 cm 以上、対短径 1.0 cm 以上)が含まれていました。

まとめますと進行・転移癌で化学放射線療法+キイトルーダ(扁平上皮癌の 88%PD-L1 陽性)で生存率が増加します。

8. 妊娠 6M まで頸部生検可。頸管内不可。IB1 まで観察。34 週で帝王切開し、膣分娩不可。

では妊娠に子宮頸癌を合併していた場合どうするのか、です。

異形成(dysplasia)は 1000 例の妊娠で 1 例あります。妊娠第 1 期(3 カ月)から第 2 期(6 カ月)なら子宮頸部生検は安全ですが、子宮頸管内(endocervical)の生検は避けます。
定期的に検診を行い根治手術は出産後に行います。

stage IA(ごく小さく深さ 5 mm 未満)から IB1(腫瘍は 2 cm 以下、深さ 5 mm 以上)の妊婦も観察を行います。

妊娠第 3 期にステロイド投与すると胎児の肺成熟を促進します。34 週程で帝王切開を行い、
筋膜外子宮摘出、両側卵巣摘出、リンパ廓清を行い経膣分娩は避けます。
経膣分娩は出血、難産、腫瘍散布、会陰切開部転移を防ぐため禁忌です。
妊娠初期の局所進展癌は第 1 期が過ぎて臓器形成終了後は、新補助化学療法でコントロールされてきました。

まとめますと妊娠 6 カ月まで頸部生検可です。頸管内生検は不可です。IB1 までは観察とし 34 週で帝王切開し、膣分娩は腫瘍散布を防ぐため不可です。

9. 骨盤内再発で放射線後、骨盤内臓器摘出もあるが化学放射線療法に移行中。

骨盤内再発単独の場合、放射線治療後、骨盤内臓器摘出(exenteration)が有効な場合があります。大動脈周囲リンパ節陰性を確認して、子宮、子宮付属器、膀胱、直腸、膣、時に大陰唇を一塊として除去します。尿路は回腸導管(ileal conduit)や畜尿袋(continent pouch)、新膀胱形成術を行ないます。
一時的に回腸ストマ作成、新造膣を行うことがあります。
1998-2011 の間、リンパ節陰性の場合、生存中央値は 73.2 カ月でした。
術中及び術後 30 日死亡率はほぼ 0% でした。
しかし臓器摘出は化学放射線療法の選択と共に減少しています。

まとめますと骨盤内再発で放射線後、骨盤内臓器摘出もありますが化学放射線療法に変わりつつあります。

10. 転移再発はランダ(白金),タキソール(微小管↓),アバスチン(抗 VEGF),キイトルーダ(ICI) 組み合わせ。

転移癌あるいは再発癌の緩和治療として the Gynecologic Oncology Group(GOG) 0204 trial では、cisplatin(ランダ、白金製剤、50 mg/平米)+paclitaxel(タキソール、微小管阻害、135 mg/平米を 24 時間で投与)が登場し生存中央値 12.87 カ月、部分または完全寛解が参加者の 29.1%で見られました。

GOG-0240trial では cisplatin+paclitaxel+bevacizumab(アバスチン,抗 VEGF 抗体、15mg/kg)により生存中央値 17 カ月、死亡 HR0.71;98%CI,0.54-0.95 で QOL 低下はありません。
bevacizumab 使用患者の 6%で瘻孔が見られましたがいずれも放射線治療を行った患者でした。

the Japanese Clinical Oncology Group 0505 trial では cisplatin を carboplatin(パンプラチン、白金製剤)に置き換え、生存率は前もって cisplatin 投与歴があれば(再発前に化学放射線療法)、非劣勢(劣らない)でした。

KEYNOTE-158 trial では PD-L1 陽性の 77 人で pembrolizumab(キイトルーダ、抗 PD=1 抗体)単独で 14.3%に抗腫瘍効果がありました。

KEYNOTE-826 trial では再発または転移患者 617 例に化学療法±pembrolizumab(キイトルーダ)を比較しました。Bevacizumab(アバスチン、抗 VEGF 抗体)、carboplatin(パンプラチン、白金製剤)を使用するか否かは研究者に任されました。無進行生存期間は pembrolizumab で長く、10.4 カ月対 8.2 カ月でした。癌進行または死亡の HR0.62; 95%CI,0.50-0.77,P<0.001、24 カ月での全生存率は 53.0%対 41.7%、死亡 HR0.64; 95%CI,0.50-0.81, P<0.001 でした。

サブグループ解析では pembrolizumab は bevacizumab(63 %が投与された)の使用に関わらず生存率を改善させました。最も多い副作用は貧血で pembrolizumab 群の 30.3%、対照群の 26.9%、好中球減少は 12.4%対 9.7%でした。

免疫治療は BEATcc (Platinum Chemotherapy plus Paclitaxel with Bevacizumab and Atezolizumab in Metastatic Carcinoma of the Cervix) trial でも有効であることが明らかになりました。Atezolizumab(テセントリク)は抗 PD-L1 抗体です。
410 人で化学療法、bevacizumab と併用して atezolizumab 使用で死亡の HR0.68; 95%CI,0.52-0.88, P=0.005 となりました。

2021 年 10 月 13 日 FDA は、pembrolizumab(キイトルーダ)+化学療法±bevacizumab を、完治性のない PD-L1 陽性の転移癌(stageIVB)または再発癌に対して認可しました。
PD-L1 陰性の場合には化学療法+bevacizumab とします。

中国での COMPASSION-16 trial では cadonilimab(PD-1 と CTLA-4 阻止)を、
プラチナをベースとした化学治療 ± bevacizumab でプラセボよりも生存中央値が向上し、
死亡の HR0.64;95%CI, 0.48-0.86, P=0.001 でした。

まとめますと転移再発癌は cisplatin(ランタ,白金)、paclitaxel(タキソール,ICI)、
bevacizumab(アバスチン,抗 VEGF)、pembrolizumab(キイトルーダ,ICI)等を組み合わせます。

11. 再発癌第 2 選択:Tisotumab vedotin(微小管 ↓)、エンハーツ(HER2)等。Trop2 阻止薬トライアル中。

再発癌の第 2 選択として Tisotumab vedotin は微小管阻害の monomethyl auristatin E
に結合するモノクローナル抗体であり The Innovate Tisotumab Vedotin 301 trial では
tisotumab vedotin 2.0mg /kg と医師の好みの化学療法と比較、生存中央値は
11.5 カ月対 9.5 カ月であり FDA は 2024 年 4 月 29 日に承認しました。眼球への副作用が
あります。

Trastuzumab deruxtecan (エンハーツ、抗体薬物複合体)は trastuzumab と human
epidermal growth factor receptor 2(HER2)に結合する抗体薬物複合体であり
FDA は 2024 年 4 月 5 日に承認しました。これは DESTINY-PanTumor02trial に基づき
HER2 を発現するどんな固形腫瘍にも使用できます。子宮頸癌 8 人の内 6 人で効果がありました。
子宮頸癌の 5%で HER-2 変異があります。

EMPOWER trial と CheckMate 358 trial では抗 PD-1 抗体の cemiplimab(リブタヨ)と
nivolumab(オプジーボ)が評価されました。Cemiplimab は医師の好みの化学療法と比較して
生存は 12.0 カ月対 8.5 カ月、死亡 HR0.69; 95%CI,0.56-0.84; P<0.001 でした。
NCCN ガイドラインでは cemiplimab350mg を第 2 選択として推奨しました。

CheckMate とはチェスで王手のことです。 学生の時、ギリシャを旅行しました。
ペロポネソス半島でバスでスパルタから急峻なタイゲトス山脈を越えて西海岸のピロスに出ました。
海岸に面する絵のような美しい町でした。素泊まり 1200 円の旅館で 3 方が見える
快適な部屋に泊りました。隣に宿泊していたのがアテネで内閣に勤めているという
スピリーゾン一家でした。「イヤース(おっす)」と挨拶して部屋に入りました。

[Pilos, Greece: All You Must Know Before You Go \(2025\) – Tripadvisor](#)
(ギリシャ、ペロポネソス半島のピロス)

肉団子やパン、葡萄酒、スイカなど持ってきてくれて夜は 16 歳のフラゴス君と初めての
チェスをしました。将棋とほとんど同じで桂馬の動きをする駒が馬の形をしていた
のには驚きました。
ルーツは同じであることが分ります。飛車のような駒を縦に二つ並べたら

連続 checkmate(王手)で自分が勝ってしまったのには驚きました。
現英希英辞典を横にして話しました。
横で8歳の女の子が見ているので鶴を折ってあげたら「エアロプレーノ」と言って喜んでいました。

ピロスにはホメロスのオデュッセイアに出てくるネストルの館があり発掘されています。
オデュッセイの息子のテレマコスが女神アテネと共に父の消息を訪ねてこのピロスを訪れ下記のように美しく始まります。
「太陽は不死の神々と死すべき人の子のために実り多い大地を照らすべく
麗しい海原から青銅の蒼穹に登り彼らはネーレウスの堅固な城なるピロスに着いた」

ネストルの宮殿遺跡には王座の前に直径4-5mの円形の炉があります。
「女神パラス・アテネは速やかに先に立ちテレマコスは後に従った。二人がピロス人の集いの場に来るとそこにはネストルが息子たちと座っていてまわりには家来たちが肉を焼いたり刺したりして食事の用意をしていた」

[Visit the palace of a Homeric king in Pylos](#)

(円形の炉があります)

よもや神話の一場面を直接見るができるなんて思いもよりませんでした。
深く感動しました。宮殿跡は南国のオリーブ畑の丘にありました。遠くに真っ青な地中海が見えます。今でもこの時の白日夢のような情景をよく思い出します。
オデュッセイアに「葡萄酒色の海に帆を馳せて」という美しい言葉が何度も出てきます。
小生この文を見ると途端に地中海世界への憧憬がダブルクリックされます。

trophoblastic cell-surface antigen(Trop-2)は子宮頸癌細胞表面の蛋白で癌細胞の生存、拡散に寄与します。

Trop-2 阻止薬(sacituzumab govitecan+sacituzumab tirumotecan)のトライアル
が行われており

子宮頸癌 9人のうち2人で完全寛解が1人で15カ月以上、1人で23カ月以上続いており FDAにより「break-through therapy」と呼ばれています。

まとめますと再発癌の第2選択には Tisotumab vedotin(微小管↓)、エンハーツ(HER2の抗体薬物複合体)等があります。Trop-2 阻止薬のトライアルが行われています。

それでは NEJM, Jan. 2, 2025 子宮頸癌(総説)最重要点 11 の怒涛の反復です。

- ① 全子宮頸癌は HPV が原因でワクチン有効、30歳前に駆除されぬと前癌、10-15年で癌に。
- ② HPV の E6, E7 oncogene が腫瘍抑制蛋白破壊し発癌。扁平上皮癌 75%、腺癌 20-25%。
- ③ パパニコローで CIN2、3 の Sn55.4%、Sp96.8%。後進国で酢酸(acetowhite)視診→クライオ。
- ④ ステージ:I 子宮限局、II 膈上 2/3・子宮周囲、III 膈下 1/3・子宮周囲外、IV 転移。
- ⑤ 1A1 は円錐切除。1A-IB 初期は子宮摘出/放射線、術後ケモ/放射線。腹腔鏡手術不可！

- ⑥ 局所進行癌は子宮全摘＋補助化学(cisplatin)療法＋放射線療法で再発 50%減少。
- ⑦ 進行・転移癌で化学放射線療法＋キイトルーダ(扁平上皮癌の 88%PD-L1 陽性)で生存率↑
- ⑧ 妊娠 6Mまで頸部生検可。頸管内不可。IB1 まで観察。34 週で帝王切開し、膣分娩不可。
- ⑨ 骨盤内再発で放射線後、骨盤内臓器摘出もあるが化学放射線療法に移行中。
- ⑩ 転移再発癌はランダ(白金),タキソール(微小管↓),アバスチン(抗 VEGF),キイトルーダ(ICI)組み合わせ。
- ⑪ 再発癌第 2 選択:Tisotumab vedotin(微小管↓)、エンハーツ(HER2)等。Trop2 阻止薬トライアル中。