

## 第8章

# 治療後の経過観察

### 総説

子宮頸癌の治療後の経過観察方法については、信頼性の高い研究はなく、また統一された見解がないのが現状である<sup>1)</sup>。経過観察の目的は、従来は再発の早期発見による早期治療と予後改善に主眼が置かれてきたが、同時に治療に伴う有害事象による合併症のため quality of life(QOL)が損なわれないように注意を払うことも必要である<sup>2)</sup>。

一般的に子宮頸癌の再発例の約75%は初回治療から2~3年以内に再発するとされており、この期間ではサーベイランスは特に重要である<sup>3)</sup>(CQ33, CQ34)。その一方で、子宮頸癌の治療後5年<sup>4)</sup>あるいはより長期の生存者で、治療に伴う合併症のためQOLが損なわれている場合があり<sup>5,6)</sup>長期間の観察が必要である。特に子宮頸癌患者は、他の婦人科がんと比較して罹患年齢が若く、治療による閉経はQOL低下を来す。ホルモン補充療法は子宮頸癌の予後に影響を与えないとする報告は多く<sup>7)</sup>、『ホルモン補充療法ガイドライン』<sup>8)</sup>に従ってホルモン補充療法を施行することが望ましい(CQ35)。

本章では、ガイドライン作成委員会でコンセンサスの得られた経過観察の間隔と検査項目、そしてホルモン補充療法についての検討結果を推奨として挙げた。なお、経過観察の間隔や検査項目は、再発のリスクや有害事象による合併症の程度、患者の心理的問題等を踏まえながら、ある程度の幅をもたせて設定する必要があると考えられる。また、腫瘍マーカーの測定については組織型をもとに個別に考慮すべきである。

### 【参考文献】

- 1) Lancelley A, Fiander A, McCormack M, Bryant A. Follow-up protocols for women with cervical cancer after primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (11) : CD008767 (レベルⅠ)
- 2) Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M ; The Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer : a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 528-35 (レベルⅢ)
- 3) Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies : Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 466-78 (ガイドライン)
- 4) Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Tanaka M, Kashimura M. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix-clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 294-7 (レベルⅢ)
- 5) Greimel ER, Winter R, Kapp KS, Haas J. Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment : a long-term follow-up study. *Psychooncology* 2009 ; 18 : 476-82 (レベルⅢ)
- 6) Park SY, Bae DS, Nam JH, Park CT, Cho CH, Lee JM, et al. Quality of life and sexual problems in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general population. *Cancer* 2007 ; 110 : 2716-25 (レベルⅢ)
- 7) Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987 ; 26 : 169-77 (レベルⅡ)

- 8) 日本産科婦人科学会, 日本女性医学学会 編. ホルモン補充療法ガイドライン 2012 年度版. 日本産科婦人科学会, 東京, 2012(ガイドライン)

## CQ 33

## 治療後の経過観察として推奨される間隔は？

## 推奨

標準的な経過観察間隔の目安を以下に示す(グレードC1)。

1～2年目：1～3カ月ごと

3年目：3～6カ月ごと

4～5年目：6カ月ごと

6年目以降：1年ごと

## 目的

再発と治療に伴う合併症を早期に発見するための適切な経過観察間隔について検討する。

## 解説

2013年に発表されたCochrane systematic reviewにも記載がある通り<sup>1)</sup>、治療後の経過観察の効果などに関するランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)は検索されない。エビデンスとしては、経過観察方法ごとの有用性と有害性は不明であり、各学会がそれぞれの推奨を提案している。

NCCNガイドライン2016年版では、治療終了後の経過観察の間隔として、2年目までは3～6カ月ごと、3～5年目は6カ月ごと、その後は年1回を推奨している<sup>2)</sup>。一方、Society of Gynecologic Oncology(SGO)では、初期癌で外科的治療された症例では2年間は6カ月ごと、その後は年1回、また、進行期が進んだもので、手術に加えて化学療法や放射線治療を行った症例では、2年間は3カ月ごと、その後3年間は6カ月ごと、その後は年1回を推奨している<sup>3)</sup>。本ガイドラインでは従来、本邦において標準的に行われてきたと考えられている観察間隔を示した。

このような定期的な経過観察により予後を改善できるかどうかはまだ明らかではないが、定期検診の副次的効用として患者への精神的支援を与えやすいという点がある。すなわち、異常がないことを確認することにより患者が受けるポジティブな心理的側面も十分に認識する必要がある。また、欧米においてはコストという観点も判断理由に含まれていることも注意が必要である。

観察年数については、89～99%が5年以内の再発であるものの、5年以降の再発も認められる<sup>4)</sup>ので長期間の観察が必要である。さらに、子宮頸癌の治療後5年<sup>5)</sup>あるいはより長期間の間、治療に伴う合併症によりQOLが損なわれる場合がある<sup>6,7)</sup>ことから、長期間の観察が必要である。

**【参考文献】**

- 1) Lancelley A, Fiander A, McCormack M, Bryant A. Followup protocols for women with cervical cancer after primary treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (11) : CD008767 (レベルⅠ) 【検】
- 2) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf) (ガイドライン) 【委】
- 3) Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies : Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 466-78 (ガイドライン) 【委】
- 4) Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M ; Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer : a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 528-35 (レベルⅢ) 【旧】
- 5) Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Tanaka M, Kashimura M. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix-clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 294-7 (レベルⅢ) 【旧】
- 6) Greimel ER, Winter R, Kapp KS, Haas J. Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment : a long-term follow-up study. *Psychooncology* 2009 ; 18 : 476-82 (レベルⅢ) 【旧】
- 7) Park SY, Bae DS, Nam JH, Park CT, Cho CH, Lee JM, et al. Quality of life and sexual problems in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general population. *Cancer* 2007 ; 110 : 2716-25 (レベルⅢ) 【旧】

## CQ 34

## 治療後の経過観察において留意すべき項目は？

## 推奨

- ①触診・内診・直腸診，細胞診，血液・生化学検査，腫瘍マーカーや，画像検査などを適宜行うことを考慮する(グレードC1)。
- ②手術療法や放射線治療，化学療法に伴う合併症の発生も考慮する(グレードC1)。

## 目的

再発の早期発見，治療に伴う合併症の早期発見に役立つ検査項目について検討する。

## 解説

治療後の定期的な経過観察時の検査項目には，診察(内診・直腸診を含め)，細胞診，胸部単純X線検査，血液・生化学検査などが適宜行われる。子宮頸癌再発の大半が骨盤内であることから，内診および直腸診が最も有効な再発検出方法である<sup>1-3)</sup>。CT，MRI，骨シンチグラム，ガリウムシンチグラムなどはすべて再発を疑ったときの精査として行われるべきで，ルーチンの検査には適切ではない<sup>4)</sup>という意見もある。PET/CTについても，系統的レビューとメタアナリシスにおいて，CTで発見されない場合には有効ではあるものの，限界があるとされており，有用性は高くないとされている<sup>5,6)</sup>。同様に，再発の早期発見という点で腔断端細胞診(放射線治療後の子宮頸部細胞診)の有用性に関しては疑問視するデータが海外から出されている<sup>1,2)</sup>。NCCNガイドライン2016年版では，細胞診による再発発見の効果は限られているとしながら，年に1回の細胞診を推奨している。画像検査については，同時化学放射線療法(concurrent chemoradiotherapy；CCRT)後の3～6カ月のPET/CTは局所再発の無症候再発の発見に有用であるとしているが<sup>3)</sup>，他の画像検査(胸部単純X線検査，CT，MRIやそれに続くPET/CTなど)は再発を疑った時以外の定期的な施行は推奨しないとしている<sup>4)</sup>。一方，Society of Gynecologic Oncology(SGO)では，年に1回の細胞診は奨めているものの，定期的な画像検査については，十分なエビデンスはないとしている<sup>3)</sup>。しかし，その有用性に関してまだ十分に検討されていないが，本邦を含めて，CTや胸部単純X線検査などの画像検査や細胞診がルーチン検査として一般的に行われているのが現状と言える<sup>2)</sup>。

腫瘍マーカーとしては，SCC抗原，CA125やCEAなどが代表的であるが，術前の検査値や再発の危険性，治療終了後の期間などを考慮して個別に検査する<sup>7)</sup>。SCC抗原の測定は再発の早期発見には重要な検査として実施されているが<sup>8,9)</sup>，予後の改善には寄与しないと

考えられてきた<sup>7,10)</sup>。また、子宮頸部腺癌においてはCA125やCEAが有用という文献もあるが<sup>7)</sup>、予後の改善効果についてはまだ十分に検討されていない。

治療に伴う合併症については、リンパ浮腫、排尿・排便障害、放射線性腸炎、放射線性膀胱炎、腔壁の癒着・閉鎖、性交障害、外科的閉経に伴う卵巣欠落症状、脂質異常症、骨粗鬆症など、手術療法や放射線治療・化学療法に伴う合併症の発生にも留意する<sup>4,11)</sup>。また、ボディイメージの変化や女性特有の性の喪失感に伴う心理的な影響の拾い上げと観察が必要である<sup>12)</sup>。

## 【参考文献】

- 1) Boduruka-Bevers D, Morris M, Eifel PJ, Levenback C, Brevers MW, Lucas KR, et al. Posttherapy surveillance of women with cervical cancer : an outcomes analysis. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 187-93 (レベルⅢ) 【旧】
- 2) Elit L, Fyles AW, Devries MC, Oliver TK, Fung-Kee-Fung M ; Gynecology Cancer Disease Site Group. Follow-up for women after treatment for cervical cancer : a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 528-35(レベルⅢ) 【旧】
- 3) Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, et al. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies : Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 466-78(ガイドライン) 【委】
- 4) Cervical Cancer Guideline (Version 1. 2016). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)(ガイドライン) 【委】
- 5) Meads C, Davenport C, Malysiak S, Kowalska M, Zapalska A, Guest P, et al. Evaluating PET-CT in the detection and management of recurrent cervical cancer : systematic reviews of diagnostic accuracy and subjective elicitation. *BJOG* 2014 ; 121 : 398-407(レベルⅠ) 【検】
- 6) Xiao Y, Wei J, Zhang Y, Xiong W. Positron emission tomography alone, positron emission tomography-computed tomography and computed tomography in diagnosing recurrent cervical carcinoma : a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2014 ; 10 : 222-31(レベルⅠ) 【検】
- 7) Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer : a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 ; 66 : 10-20(レベルⅢ) 【旧】
- 8) Bolli JA, Doering DL, Bosscher JR, Day TG Jr, Rao CV, Owens K, et al. Squamous cell carcinoma antigen : clinical utility in squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : 169-73(レベルⅢ) 【旧】
- 9) Forni F, Ferrandina G, Deodato F, Macchia G, Morganti AG, Smaniotto D, et al. Squamous cell carcinoma antigen in follow-up of cervical cancer treated with radiotherapy : evaluation of cost-effectiveness. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2007 ; 69 : 1145-9(レベルⅢ) 【旧】
- 10) Esajas MD, Duk JM, de Bruijn HW, Aalders JG, Willemse PH, Sluiter W, et al. Clinical value of routine serum squamous cell carcinoma antigen in follow-up of patients with early-stage cervical cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3960-6(レベルⅢ) 【旧】
- 11) Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Tanaka M, Kashimura M. Long-standing complications after treatment for cancer of the uterine cervix-clinical significance of medical examination at 5 years after treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 294-7(レベルⅢ) 【旧】
- 12) Brotto LA, Yule M, Breckon E. Psychological interventions for the sexual sequelae of cancer : a review of the literature. *J Cancer Surviv* 2010 ; 4 : 346-60(レベルⅢ) 【委】

## CQ 35

## 治療後のホルモン補充療法は推奨されるか？

## 推奨

個々の症例において、そのメリット・デメリットを十分に説明した上で行うことを考慮する(グレードC1)。

## 明日への提言

子宮頸癌の治療により外科的閉経となった若年患者にとって、ホルモン補充療法(hormone replacement therapy ; HRT)を行わないデメリットが大きいことは明らかである。本CQでは、HRTが再発リスクを上昇させないというエビデンスが少ないためこのような推奨の記載をせざるを得なかった。今後、HRTが予後に及ぼす影響に関する新たなエビデンスの蓄積が必要である。

## 目的

治療後のホルモン補充療法がQOL維持・向上へ与える効果と再発リスクに及ぼす影響について検討する。

## 解説

子宮頸癌では、他の婦人科がんと比較して罹患年齢が若いため、治療によって外科的閉経となる場合が少なくない。このため、エストロゲンレベルの低下によるQOL阻害への対応が必要となる症例が多いと考えられる。一方、エストロゲンレベルの低下による諸症状・疾患に対してHRTが有用であることはよく知られており<sup>1)</sup>、婦人科がん治療後についても同様に有用性が高いことが報告されている<sup>2)</sup>。

正常の子宮頸部の上皮にはエストロゲン受容体(estrogen receptor ; ER)が発現しているが<sup>3)</sup>、癌化に伴いその発現は低下する<sup>4)</sup>。また、HRTはヒトパピローマウイルス(human papillomavirus ; HPV)への感染や複製には関係ないという報告もあり<sup>5)</sup>、子宮頸部の扁平上皮癌はエストロゲン反応性の悪性腫瘍ではないと考えられている<sup>6)</sup>。したがって、子宮頸癌において多数を占める扁平上皮癌の治療後の再発リスクにHRTが影響を与えないと考えられている<sup>6,7)</sup>。一方、健常女性における子宮頸部腺癌の発症リスクに関して、エストロゲン単独療法(estrogen therapy ; ET)によりリスクの有意な上昇が認められたケースコントロール研究の報告<sup>8)</sup>があり、子宮頸部腺癌がエストロゲン反応性である可能性は否定されてはいない。エストロゲン+黄体ホルモン併用療法(estrogen-progestogen therapy ; EPT)については子宮頸癌発症リスクの有意な上昇は認められていないというRCTの報告があるが<sup>9)</sup>、一般統計から予測されるデータと比較した比である標準化罹患比(standardized incidence ratio ; SIR)が有意に上昇したという報告もあり<sup>10)</sup>、エストロゲンの子宮頸部腺癌

の発症への影響については、子宮内膜癌と同様に考えるべきであるという意見もある<sup>7)</sup>。

治療後のHRTによる再発リスクの検討については、これまで組織型別の検討はなされてはいないが、臨床進行期I・II期の子宮頸癌の治療後における再発率がHRT群で20%、対象群で32%と有意差がなかったというRCTの報告がある<sup>11)</sup>。この報告以降の文献検索においては、現在までのところ子宮頸癌治療後のHRTが再発リスクを上昇させるという報告はなく、子宮頸部腺癌治療後についても同様である<sup>12)</sup>。また、経腔投与のエストロゲンについても子宮頸癌の予後に影響を与えるというエビデンスはない<sup>6)</sup>。

欧米では婦人科がんの治療後にHRTを奨めており<sup>13)</sup>、スウェーデンでは子宮頸癌治療後の卵巣欠落症状に対して全体で67%、40歳未満では79%にHRTの処方歴があったと報告されている<sup>14)</sup>。

以上のことから、治療の選択肢の一つとして提示することは少なくとも必要であると考えられる。実際の施行にあたっては、『ホルモン補充療法ガイドライン2012年度版』<sup>1)</sup>に従って施行することが望ましい。なお、放射線治療や化学療法後など子宮が摘出されていない場合には子宮内膜がエストロゲンに反応する可能性があるため、EPTが奨められている<sup>6)</sup>。

### 【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本女性医学学会 編. ホルモン補充療法ガイドライン 2012 年度版. 日本産科婦人科学会, 東京, 2012(ガイドライン) 【委】
- 2) O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016 ; 28 : 32-41(レベルⅣ) 【検】
- 3) Konishi I, Fujii S, Nonogaki H, Nanbu Y, Iwai T, Mori T. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors, Ki-67 antigen, and human papillomavirus DNA in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer* 1991 ; 68 : 1340-50(レベルⅢ) 【委】
- 4) Kwasniewska A, Postawski K, Gozdzicka-Jozefiak A, Kwasniewski W, Grywalska E, Zdunek M, et al. Estrogen and progesterone receptor expression in HPV-positive and HPV-negative cervical carcinomas. *Oncol Rep* 2011 ; 26 : 153-60(レベルⅢ) 【委】
- 5) Ferenczy A, Gelfand MM, Franco E, Mansour N. Human papillomavirus infection in postmenopausal women with and without hormone therapy. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 7-11(レベルⅢ) 【委】
- 6) Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas* 2010 ; 65 : 190-7(レベルⅣ) 【委】
- 7) Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Gallo M. Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer. *Maturitas* 2015 ; 82 : 296-8(レベルⅣ) 【検】
- 8) Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000 ; 77 : 149-54(レベルⅢ) 【委】
- 9) Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures : the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 1739-48(レベルⅡ) 【委】
- 10) Jaakkola S, Pukkala E, K Lyytinen H, Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012 ; 131 : E537-43(レベルⅢ) 【委】
- 11) Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol* 1987 ; 26 : 169-77(レベルⅡ) 【検】



- 12) Faubion SS, MacLaughlin KL, Long ME, Pruthi S, Casey PM. Surveillance and Care of the Gynecologic Cancer Survivor. J Womens Health(Larchmt)2015 ; 24 : 899-906(レベルⅣ)【委】
- 13) Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, von Gruenigen V, Agueh M, Fader AN. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors : why not? Gynecol Oncol 2011 ; 122 : 447-54(レベルⅣ)【委】
- 14) Everhov ÅH, Nyberg T, Bergmark K, Citarella A, Rådestad AF, Hirschberg AL, et al. Hormone therapy after uterine cervical cancer treatment : a Swedish population-based study. Menopause 2015 ; 22 : 633-9(レベルⅢ)【検】