

## NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

(NCCN腫瘍学臨床診療ガイドライン)

# 子宮頸癌スクリーニング

2012年 第2版 NCCN.org

監訳:日本婦人科腫瘍学会 制作:臨床研究情報センター

子宮頸癌スクリーニング

## 委員会メンバー

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察

\* Edward E. Partridge, MD/Chair Ω University of Alabama at Birmingham Comprehensive Cancer Center

Nadeem Abu-Rustum, MD  $\Omega$  Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Susana M. Campos, MD, MPH, MS †
Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center

Michael Farmer, MD § St. Jude Children's Research Hospital/ University of Tennessee Cancer Institute

Jeffrey Fowler, MD  $\Omega$ The Ohio State University Comprehensive Cancer Center - James Cancer Hospital and Solove Research Institute

Rochelle Garcia, MD ≠ Fred Hutchinson Cancer Research Center/ Seattle Cancer Care Alliance

Anna Giuliano, PhD & H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute

Howard W. Jones, III, MD  $\Omega$  Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Subodh M. Lele, MD ≠ UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska Medical Center

Richard W. Lieberman, MD ≠ University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Stewart Massad, MD  $\Omega$ Siteman Cancer Center at Barnes-Jewish Hospital and Washington University School of Medicine

Mark A. Morgan, MD  $\Omega$  Fox Chase Cancer Center

R. Kevin Reynolds, MD  $\Omega$  University of Michigan Comprehensive Cancer Center

Helen E. Rhodes, MD  $\Omega$  The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Karen Smith-McCune, MD, PhD  $\Omega$  UCSF Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

Nelson Teng, MD, PhD  $\Omega$  Stanford Cancer Institute

Cornelia Liu Trimble, MD  $\Omega$  The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins

\* Fidel Valea, MD Ω Duke Cancer Center

Sharon Wilczynski, MD, PhD ≠ City of Hope Comprehensive Cancer Center

Lourdes R. Ylagan, MD ≠ Roswell Park Cancer Institute

NCCN
Mary Dwyer, MS
Miranda Hughes, PhD

- \* 作成委員会メンバー
- Ω 婦人科腫瘍学
- † 腫瘍内科学
- ≠ 病理学/細胞病理学
- & 疫学
- § 放射線療法/放射線腫瘍学

ガイドライン索引子宮頸癌スクリーニング 目次考察

NCCN 子宮頸癌スクリーニング委員会メンバー ガイドライン更新の要約

子宮頸癌の早期発見を目的としたスクリーニングガイドライン(CERVS-1) スクリーニング検査での最初の所見(CERVS-3)

高リスク型 HPV DNA 検査のフォローアップ—成人(30 歳以上)(CERVS-4)

スクリーニング検査のフォローアップ―成人(21 歳以上)(CERVS-5)

ASC-US または LSILのコルポスコピー所見、子宮頸部生検所見、

フォローアップおよび管理(CERVS-6)

ASC-H または HSIL のコルポスコピー所見、子宮頸部生検所見、

フォローアップおよび管理(CERVS-8)

CIN に対する治療後のフォローアップ(CERVS-10)

上皮内腺癌(AIS):フォローアップおよび管理(CERVS-11)

異型腺細胞:フォローアップおよび管理(CERVS-12)

<u>上皮内腺癌または微小浸潤:CKC または LEEP 所見の管理(CERVS-15)</u>

子宮内膜生検:所見および管理(CERVS-16)

<u>ベセスダシステム 2001(CERVS-A)</u> 妊娠中のコルポスコピー(CERVS-B) 臨床試験: NCCNはすべてのがん患者に とって、最良の管理法は臨床試験にある と考えている。臨床試験への参加が特に 推奨される。

NCCN加盟施設で実施されている 臨床試験の<u>オンライン検索</u>: nccn.org/clinical trials/physician.html

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリーを参照

NCCN GUIDEL INES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network®(NCCN®)は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2012

# NCCN Guidelines Version 2.2012 更新

## 子宮頸癌スクリーニング

<u>ガイドライン索引</u> 子宮頸癌スクリーニング 目次 考察

NCCN 子宮頸癌スクリーニングガイドライン 2012 年第 1 版から 2012 年第 2 版への更新は以下の通りである:

#### MS-1

・アルゴリズムの変更を反映させるために考察部分に記載を追加した。

NCCN 子宮頸癌スクリーニングガイドライン 2011 年第 1 版から 2012 年第 1 版への更新は以下の通りである:

#### 全体的な変更

- ・ガイドライン全体にわたって「癌」が「浸潤癌」と明記された。
- ・ガイドラインから「青年期または若年女性(21歳未満)のスクリーニング所見」の管理に関する記載が削除され、代わりに脚注「子宮頸癌スクリーニングは21歳から開始すべきである。21歳未満でのスクリーニングについては、癌リスクが非常に低い女性にとって不要かつ有害な評価・治療につながる可能性があるため、避けるべきである。スクリーニングを実施する場合は、青年期または若年女性(21歳未満)へのコルポスコピーの施行経験を豊富に有するコルポスコピー診断医へのコンサルトまたは紹介が推奨される」が追加された。この脚注はCERVS-3およびCERVS-5に追加された。

#### CERVS-1

• 「子宮頸癌の早期発見を目的としたスクリーニングガイドライン」が「Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012;137:516-542.」に基づいて更新された。

#### **CERVS-3**

・スクリーニング検査での最初の所見のうち、子宮頸部細胞診/Pap検査にて上皮細胞異常陽性に、CERVS-11の管理を要する所見として「上皮内腺癌(AIS)」が追加された。

#### **CERVS-4**

• 高リスク型HPV DNA検査のフォローアップ、初回検査の選択肢が「16型または 16/18型に特異的なHPV DNA検査」に修正され、推奨カテゴリーがカテゴリー 2Aからカテゴリー1に変更され、対応する脚注「I」として「Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. Am J Clin Pathol. 2011;136:578-586.」が追加された。

- 「12ヵ月後に両検査を再施行」に対する結果の候補が、以下のように修正された:
- ▶「両検査とも陰性または高リスク型HPV DNA検査陰性かつ細胞診/Pap 検査ASC-US陽性」
- ▶「高リスク型HPV DNA検査陰性かつ細胞診/Pap検査ASC-US以上 陽性」
- ▶「高リスク型HPV DNA検査陽性かつ細胞診/Pap検査*陽性または*陰性」
- 「両検査とも陰性または高リスク型HPV DNA検査陰性かつ細胞診/Pap検査ASC-US陽性」のフォローアップが、「<del>3年以内に</del>ガイドラインに準拠したルーチンのスクリーニングを再開」に修正された。
- 脚注
- ▶ 脚注「i」が「…高リスク型HPV DNA検査では、HPVのうち12~14種類の高リスク型HPVのいずれかの存在が検出されるが、検出された型を特定することはできない。」に修正された。
- ▶ 脚注「j」として「いずれの年齢層であっても高リスク型HPV DNA検査 のみの使用は推奨されない。21~29歳の女性のスクリーニングには同 時検査(すなわちHPV DNA検査および細胞診)は推奨されない」が追 加された。
- 脚注「k」が「特異的なHPV<del>16/18型</del> DNA/に特異的な検査は、HPV16型またはおよび18型の存在のみを検出できる独立した検査である」に修正された。
- ▶ 脚注「m」が「コルポスコピー所見に応じて適切なパス CERVS-6また はCERVS-8を参照)。…」に修正された(CERVS-6、CERVS-7およびCERVS-10についても同様)。

#### CERVS-5

「AIS」のスクリーニング所見と管理へのリンクがページに追加された。

次のページにつづく

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

## NCCN Guidelines Version 2.2012 更新

## 子宮頸癌スクリーニング

ガイドライン索引子宮頸癌スクリーニング 目次考察

NCCN子宮頸癌スクリーニングガイドライン2011年第1版から2012年第1版への更新は以下の通りである:

#### **CERVS-6**

- 「以下に対するコルポスコピー」に「またはHPV16型または16/18型陽性 (CERVS-4を参照)」との記載が追加された(CERVS-8についても同様)。
- 子宮頸部生検所見:「微小浸潤」に「AIS」が追加され、管理法が「CKC」から「診断目的での切除術」に変更され、以下の脚注2つが追加された。 (CERVS-7~CERVS-9についても同様。)
- →脚注「r」として「CKCが望ましいが、マージンを十分に確保するよう注意 するのであれば、LEEPも許容される。」が追加された(CERVS-14につい ても同様)。
- ▶脚注「s」として「腫瘍、微小浸潤または上皮内腺癌を示唆する結果が得られた場合は、CKCまたはLEEPの後に子宮内膜採取を施行すること(未施行の場合)。」が追加された。

#### **CERVS-8**

- 管理の選択肢が「2回連続で陰性となるまで、6ヵ月毎に子宮頸部細胞/Pap検査、コルポスコピーおよびECCを繰り返す」と明確化された(CERVS-9についても同様)。
- ・脚注「u」が「先行する子宮頸部細胞診/Pap検査がASC-Hであった場合は、 子宮頸部細胞診/Pap検査によるフォローアップを考慮してもよい。」に修正 された。

#### CERVS-10

・断端陽性のCIN2,3:「再切除」または「子宮摘出術を考慮」に続く結果の候補として「AISまたは微小浸潤の場合は、CERVS-15を参照」が追加された。

#### CERVS-11

- 新たなアルゴリズムとして「上皮内腺癌:フォローアップおよび管理」が追加された。
- ・脚注「e」として「臨床的に状況が複雑な場合は、婦人科腫瘍医/専門医への紹介を強く考慮すべきである。臨床的に複雑な状況の例としては、異型腺細胞、上皮内腺癌、妊娠、妊孕性温存を希望する患者における異形成の遷延/再発などが挙げられる。」が追加された(CERVS-12についても同様)。

#### CERVS-12

- 「AIS」に「微小浸潤」が追加された(CERVS-13およびCERVS-14についても 同様)。
- 上皮内腺癌(AIS) または微小浸潤:「CKC」後の結果の候補に、「CIN1, 2, 3 の場合は、CERVS-10を参照」が追加された。
- ・脚注「w」として「進展度を判定できない腺系病変では十分なマージンを確保するのが困難であるため、CKCを施行すべきである」が追加された(CERVS-13およびCERVS-14についても同様)。

#### CERVS-15

・ページのタイトルが「異型腺細胞:上皮内腺癌の管理」から「上皮内腺癌または微小浸潤:CKCまたはLEEP所見の管理」に変更された。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<u>ガイドライン索引</u> 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察

#### 子宮頸癌の早期発見を目的としたスクリーニングガイドライン<sup>a</sup>

対象集団	推奨される スクリーニング法 <sup>b</sup>	スクリーニング結果の管理	備考
21歳未満	スクリーニングは施行しない		この年齢層ではHPV 検査をASC-USの スクリーニングまたは管理に使用すべき ではない
21~29歳	3年毎に細胞診のみ	HPV 陽性ASC-US <sup>d</sup> または細胞診所見がLSIL以上: NCCNおよびASCCPガイドライン <sup>c</sup> を参照	この年齢層ではHPV 検査をスクリーニン グに使用すべきではない
		細胞診陰性またはHPV 陰性ASC-US <sup>d</sup> : 3年以内に細胞診による再スクリーニング	
30~65歳	5年毎にHPV 検査と 細胞診の「同時検査」 (望ましい)	HPV 陽性ASC-USまたは細胞診所見がLSIL以上: NCCNおよびASCCPガイドライン <sup>c</sup> を参照	
		HPV 陽性、細胞診陰性: 選択肢1:12ヵ月後に同時検査によるフォローアップ 選択肢2:HPV16型またはHPV16/18型の検査 ● HPV16型またはHPV16/18型陽性: コルポスコピーを参照 ● HPV16型またはHPV16/18型 陰性: 12ヵ月後に同時検査によるフォローアップ	ほとんどの臨床状況においてHPV 検査の みによるスクリーニングは推奨されない
		同時検査陰性またはHPV 陰性ASC-US: 5年以内に同時検査による再スクリーニング	
	3年毎に細胞診のみ (許容できる)	HPV 陽性ASC-US <sup>d</sup> または細胞診所見がLSIL以上: NCCNおよびASCCPガイドライン <sup>c</sup> を参照	
		細胞診陰性またはHPV 陰性ASC-US <sup>d</sup> : 3年以内に細胞診による再スクリーニング	

<sup>a</sup> Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012;137:516-542.より改変

次のページに続く

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>年齢や採用する方法には関係なく、1年毎のスクリーニングの実施は推奨されない。

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> ASCCP=American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Wright TC, et al. J Low Genit Tract Dis 2007;11:201-222.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup>細胞診でのASC-US所見と管理方針決定のために二次的に施行されたHPV検査の結果。

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

#### 子宮頸癌の早期発見を目的としたスクリーニングガイドライン。

対象集団	推奨される スクリーニング法 <sup>b</sup>	スクリーニング結果の管理	備考
65 歳以上	過去のスクリーニングで適正 な陰性の結果が出ていれば、 スクリーニングは施行しない		CIN2 以上の既往歴がある女性では、少なくとも 20 年間はルーチンのスクリーニングを継続すべきである
子宮摘出術の 施行後	スクリーニングは施行しない		(子宮) 摘出により子宮頸部がなく、過去 20 年間に CIN2 以上の既往歴がないか、過去に子宮頸癌の既往歴がない女性が該当する
HPV ワクチン 接種済み	年齢別の推奨に従う(ワクチン未接種の女性と同じ)		

スクリーニング検査での最初の所見(CERVS-3)を参照

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

CERVS-2

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012;137:516-542.より改変 b年齢や採用する方法には関係なく、1年毎のスクリーニングの実施は推奨されない。



子宮頸癌スクリーニング

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

スクリーニング検査での最初の所見 <sup>e,f</sup>	フォローアップ			
● 子宮頸部の可視病変/疑わしい病変 ————→	<ul><li>● 浸潤癌の場合は、NCCN子宮頸癌ガイドラインを参照</li><li>生検</li><li>● 浸潤癌を認めない場合は、CKCおよび/または婦人科腫 瘍医/専門医への紹介を考慮</li></ul>			
● 子宮頸部細胞診/Pap検査 <sup>g,h</sup> にて不適正 ————→	● 6~12週間以内に子宮頸部細胞診/Pap検査 <sup>g,h</sup> を再施行すべきである ● 感染がみられ適応がある場合は、その治療を行う			
● 子宮頸部細胞診/Pap検査 <sup>ց,h</sup> にて上皮内病変 および悪性病変陰性	スクリーニングの実施頻度はスクリーニングガイドラインに従う <u>子宮頸癌の早期発見を目的としたスクリーニングガイドライン</u> (CERVS-1)を参照			
● 子宮頸部細胞診/Pap検査 <sup>g,h</sup> にて陰性かつ 高リスク型HPV DNA検査陽性かつ30歳以上	成人(30歳以上)における高リスク型 HPV DNA 検査の フォローアップ(CERVS-4)を参照			
● 子宮頸部細胞診/Pap検査 <sup>g,h</sup> にて上皮細胞異常陽性:				
● 異型扁平上皮細胞(ASC) ■ 高度異形成が疑われる(	(ASC-H) 成人 (21 歳以上) におけるスクリーニング所見 (CERVS-5) を参照			
➤ 軽度扁平上皮内病変(LSIL) ————————————————————————————————————				
▶ 高度扁平上皮内病変(HSIL) ————————————————————————————————————	<b>───</b>			
➤ 上皮内腺癌(AIS) <sup>e</sup>	<u> AIS のフォローアップおよび管理(CERVS-11)を参照</u>			
➤ 異型腺細胞(AGC) <sup>e</sup> ————————————————————————————————————	AGC のフォローアップおよび管理(CERVS-12)を参照			
<ul> <li>◆ 子宮頸部細胞診/Pap検査<sup>g,h</sup>にて浸潤癌陽性<sup>®</sup></li></ul>				

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>・</sup> 臨床的に状況が複雑な場合は、婦人科腫瘍医/専門医への紹介を強く考慮すべきである。臨床的に複雑な状況の例としては、異型腺細胞、上皮内腺癌、妊娠、妊孕性温存を希望する患者における異形成の遷延/再発などが挙げられる。

<sup>「</sup>子宮頸癌スクリーニングは21歳から開始すべきである。21歳未満でのスクリーニングについては、癌リスクが非常に低い女性にとって不要かつ有害な評価・治療につながる可能性があるため、避けるべきである。スクリーニングを実施する場合は、青年期

または若年女性(21歳未満)へのコルポスコピーの施行経験を豊富に有するコルポスコピー診断医へのコンサルトまたは紹介が推奨される。

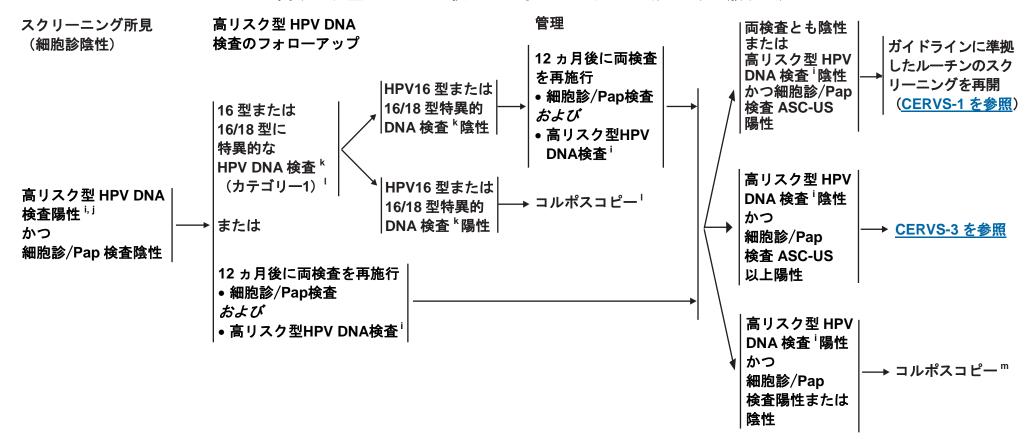
<sup>9</sup> 子宮頸部細胞診/Pap検査の報告には、ベセスダシステムを用いるべきである。ベセスダシステム2001 (CERVS-A) を参照のこと。

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> 従来のPap検査と液状細胞診は、いずれも一次スクリーニングの検査用として許容される。

子宮頸癌スクリーニング

ガイドライン索引子宮頸癌スクリーニング 目次考察

### 高リスク型 HPV DNA 検査のフォローアップ 一 成人(30歳以上)



注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>「</sup>FDAが承認しているHPV DNA検査は高リスク型ウイルスを対象としたものであり、低リスク型ウイルスの検査としては使用されない。高リスク型HPV DNA検査では、HPVのうち12〜14種類の高リスク型 HPVのいずれかの存在が検出されるが、検出された型を特定することはできない。

<sup>」</sup>いずれの年齢層であっても、高リスク型HPV DNA検査のみの使用は推奨されない。21~29歳の女性のスクリーニングには同時検査(すなわちHPV DNA検査と細胞診)は推奨されない。

<sup>&</sup>lt;sup>K</sup> 特異的なHPV DNA検査は、HPV16 型および18 型の存在を検出できる。

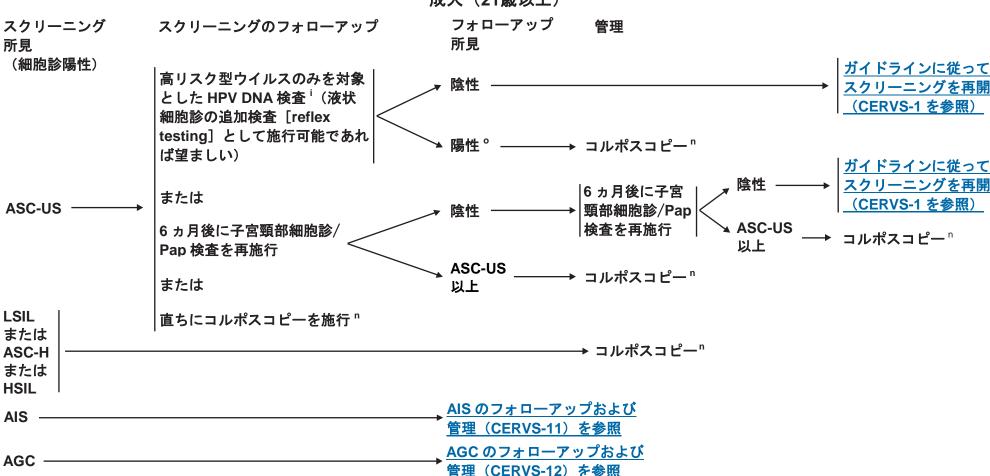
Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. Am J Clin Pathol 2011;136:578-586.

<sup>&</sup>lt;sup>m</sup>コルポスコピー所見に応じて適切なパスに従うこと(<u>CERVS-6</u>または<u>CERVS-8</u>を参照)。該当する場合は<u>妊娠中のコルポスコピー(CERVS-B)を参照のこと。</u>

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察

## 成人(21歳以上)「



<sup>「</sup>子宮頸癌スクリーニングは21歳から開始すべきである。21歳未満でのスクリーニングについては、癌リスクが非常に低い女性にとって不要かつ有害な評価・治療につながる可能性があるため、避けるべきである。スクリーニングを実施する場合は、青年期または若年女性(21歳未満)へのコルポスコピーの施行経験を豊富に有するコルポスコピー診断医へのコンサルトまたは紹介が推奨される。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

i FDAが承認しているHPV DNA検査は高リスク型ウイルスを対象としたものであり、低リスク型ウイルスの検査としては使用されない。高リスク型HPV DNA検査では、HPVのうち12~14種類の高リスク型HPVのいずれかの存在が検出されるが、検出された型を特定することはできない。

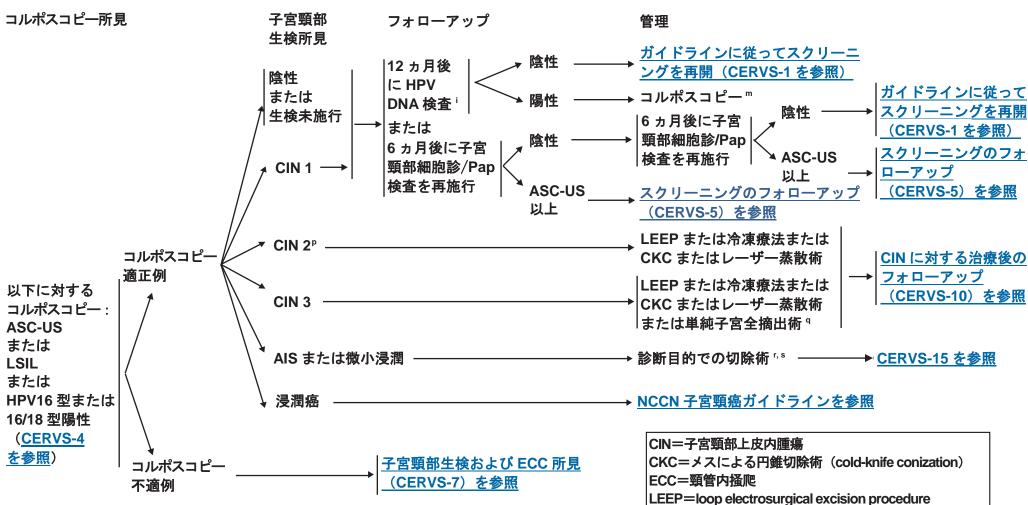
n ASC-USまたはLSILに対するコルポスコピーについては<u>CERVS-6</u>を、ASC-Hまたは HSILについては<u>CERVS-8</u>を参照のこと。該当する場合は<u>妊娠中のコルポスコピー</u> <u>(CERVS-B) を参照のこと。</u>

<sup>\*\*</sup> ASC-USと診断された高リスク型HPV陽性の女性については、NCCNおよび American Society for Coloposcopy and Cervical Pathology(ASCCP)は、コルポスコピーを行うべき女性をスクリーニングする目的でHPV16/18型に特異的なDNA検査(すなわちHPV遺伝子型判定)を用いることを推奨していない。

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察

#### 成人(21歳以上)



FDAが承認しているHPV DNA検査は高リスク型ウイルスを対象としたものであり、低リスク型ウイ ルスの検査としては使用されない。高リスク型HPV DNA検査では、HPVのうち12~14種類の高リス ク型HPVのいずれかの存在が検出されるが、検出された型を特定することはできない。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

コルポスコピー所見に応じて適切なパスに従うこと(CERVS-6またはCERVS-8を参照)。該当する 場合は妊娠中のコルポスコピー(CERVS-B)を参照のこと。

PCIN 2については、臨床状況によっては担当医の裁量で無治療経過観察としてもよい。

<sup>&</sup>lt;sup>q</sup> 既存の病態またはQOLを鑑みて適切と判断される場合。

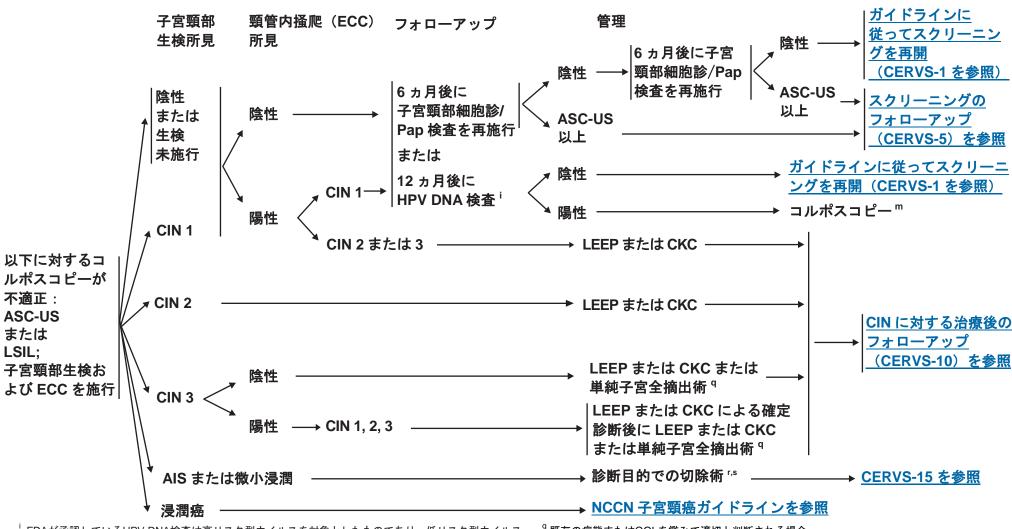
CKCが望ましいが、マージンを十分に確保するよう注意するのであれば、LEEPも許容される。

s 腫瘍、微小浸潤または上皮内腺癌を示唆する結果が得られた場合は、CKCまたはLEEPの後に子 宮内膜採取を施行すること(未施行の場合)。

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察

#### 成人(21歳以上)



<sup>&</sup>lt;sup>i</sup> FDAが承認しているHPV DNA検査は高リスク型ウイルスを対象としたものであり、低リスク型ウイルス の検査としては使用されない。高リスク型HPV DNA検査では、HPVのうち12~14種類の高リスク型 HPVのいずれかの存在が検出されるが、検出された型を特定することはできない。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>&</sup>lt;sup>m</sup>コルポスコピー所見に応じて適切なパスに従うこと(CERVS-6またはCERVS-8を参照)。該当する場合 は妊娠中のコルポスコピー(CERVS-B)を参照

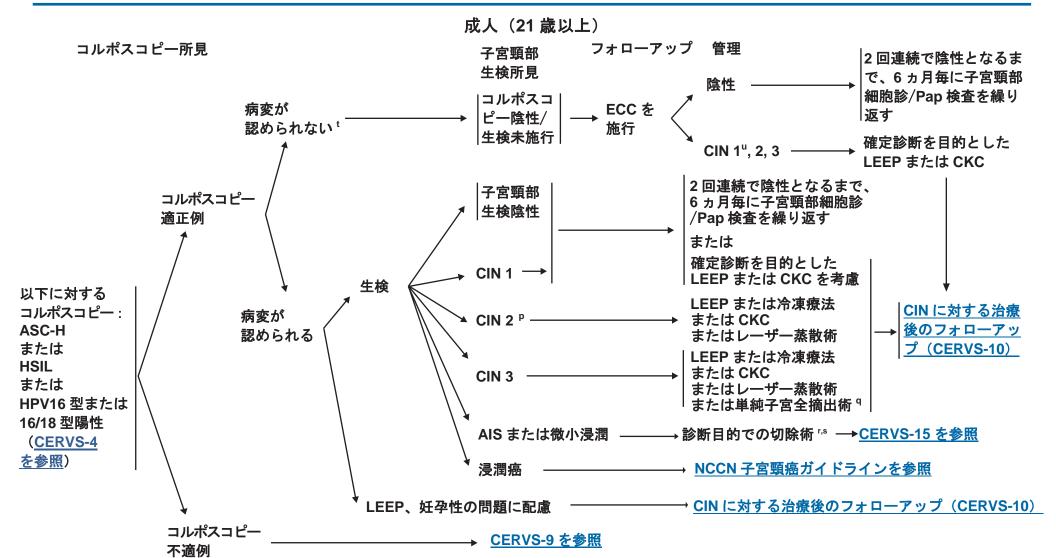
q 既存の病態またはQOLを鑑みて適切と判断される場合。

<sup>「</sup> CKCが望ましいが、マージンを十分に確保するよう注意するのであれば、LEEPも許 容される。

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> 腫瘍、微小浸潤または上皮内腺癌を示唆する結果が得られた場合は、CKCまたは LEEPの後に子宮内膜採取を施行すること(未施行の場合)。

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察



P CIN 2については、臨床状況によっては担当医の裁量で無治療経過観察としてもよい。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

q 既存の病態またはQOLを鑑みて適切と判断される場合。

<sup>「</sup>CKCが望ましいが、マージンを十分に確保するよう注意するのであれば、LEEPも許容される。

<sup>&</sup>lt;sup>s</sup> 腫瘍、微小浸潤または上皮内腺癌を示唆する結果が得られた場合は、CKCまたはLEEPの後に子宮 内膜採取を施行すること(未施行の場合)。

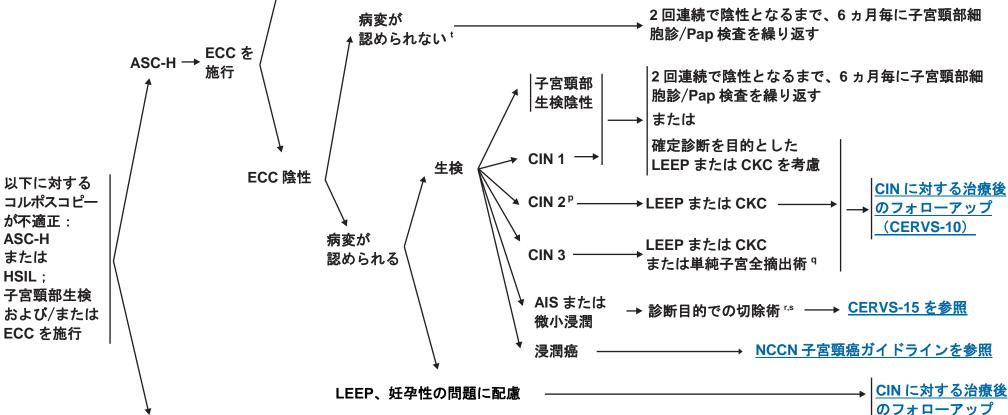
<sup>&</sup>lt;sup>t</sup> 腟および外陰コルポスコピーを施行すること。

u 先行する子宮頸部細胞診/Pap検査がASC-Hであった場合は、子宮頸部細胞診/Pap検査によるフォ ローアップを考慮してもよい。

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察

#### 成人(21歳以上) コルポスコピー所見 子宮頸部 管理 CIN に対する治療後 生検所見 のフォローアップ ECC 陽性 LEEP または CKC (CERVS-10)



PCIN 2については、臨床状況によっては担当医の裁量で無治療経過観察としてもよい。

**HSIL** 

➤ LEEP または CKC

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

(CERVS-10)

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>既存の病態またはQOLを鑑みて適切と判断される場合。

CKCが望ましいが、マージンを十分に確保するよう注意するのであれば、LEEPも許容される。

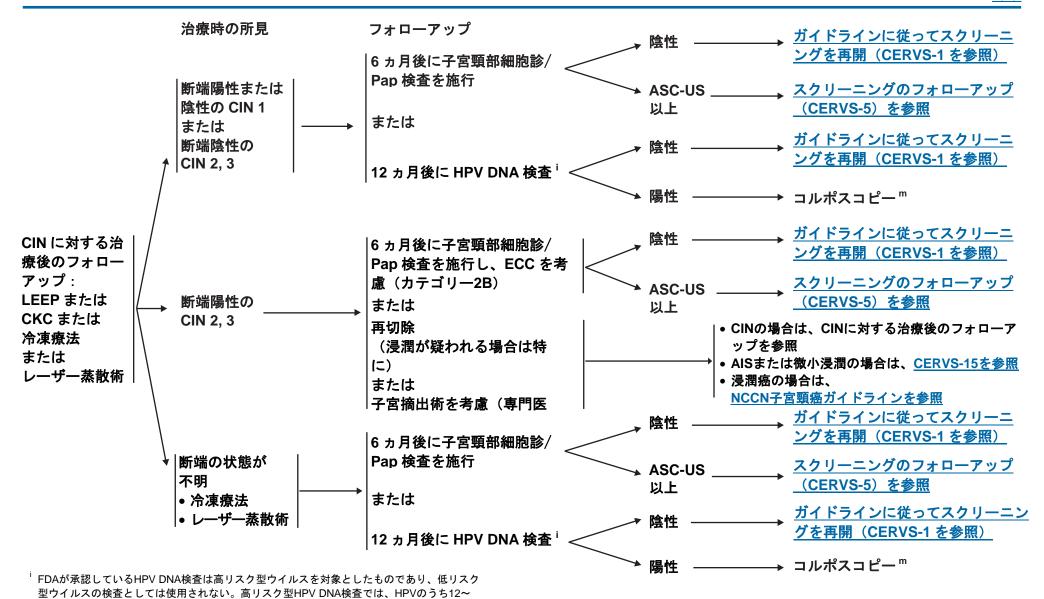
<sup>&</sup>lt;sup>§</sup> 腫瘍、微小浸潤または上皮内腺癌を示唆する結果が得られた場合は、CKCまたはLEEPの後に 子宮内膜採取を施行すること(未施行の場合)。

腟および外陰コルポスコピーを施行すること。

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察

## 子宮頸癌スクリーニング



注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

できない。

14種類の高リスク型HPVのいずれかの存在が検出されるが、検出された型を特定することは

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

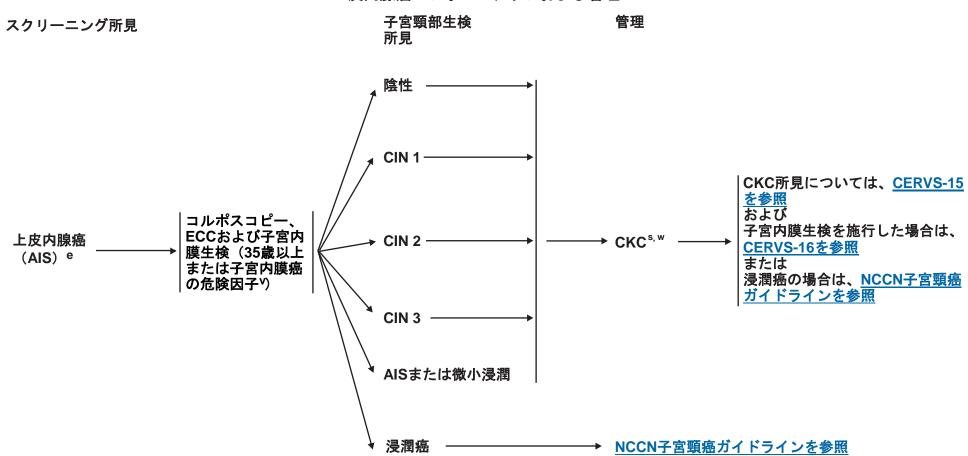
<sup>m</sup> コルポスコピー所見に応じて適切なパスに従うこと(CERVS-6またはCERVS-8を参照)。該当

する場合は妊娠中のコルポスコピー(CERVS-B)を参照のこと。

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察

上皮内腺癌:フォローアップおよび管理



注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> 臨床的に状況が複雑な場合は、婦人科腫瘍医/専門医への紹介を強く考慮すべきである。臨床的に複雑な状況の例としては、異型腺細胞、上皮内腺癌、妊娠、妊孕性温存を希望する患者における 異形成の遷延/再発などが挙げられる。

s 腫瘍、微小浸潤または上皮内腺癌を示唆する結果が得られた場合は、CKCまたはLEEPの後に子宮内膜採取を施行すること(未施行の場合)。

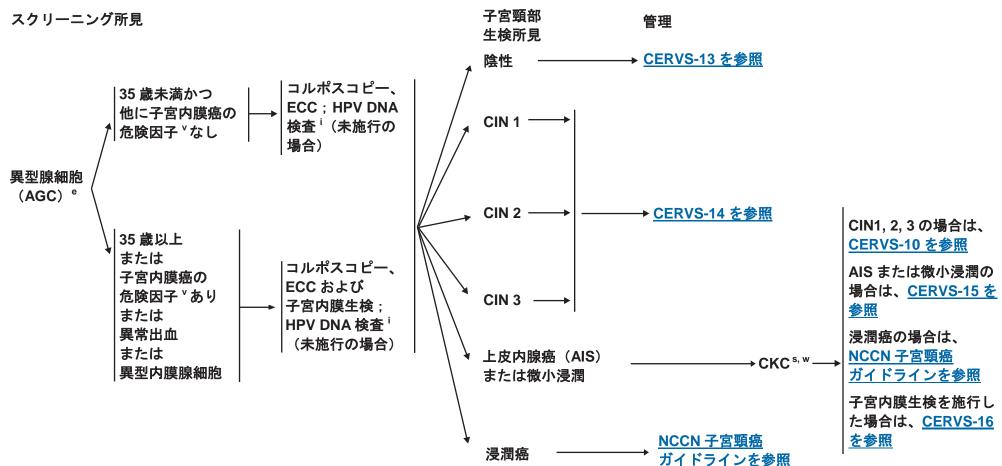
<sup>&</sup>lt;sup>\*</sup> 子宮内膜癌の危険因子:肥満、エストロゲン単独補充療法、多嚢胞卵巣、タモキシフェン療法、無排卵、リンチ症候群/遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)

w 進展度を判定できない腺系病変では十分なマージンを確保するのが困難であるため、CKCを施行すべきである。

子宮頸癌スクリーニング

ガイドライン索引子宮頸癌スクリーニング 目次考察

異型腺細胞:フォローアップおよび管理



臨床的に状況が複雑な場合は、婦人科腫瘍医/専門医への紹介を強く考慮すべきである。臨床的に複雑な状況の例としては、異型腺細胞、上皮内腺癌、妊娠、妊孕性温存を希望する患者における異形成の遷延/再発などが挙げられる。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

FDAが承認しているHPV DNA検査は高リスク型ウイルスを対象としたものであり、低リスク型ウイルスの検査としては使用されない。高リスク型HPV DNA検査では、HPVのうち12~14種類の高リスク型HPVのいずれかの存在が検出されるが、検出された型を特定することはできない。

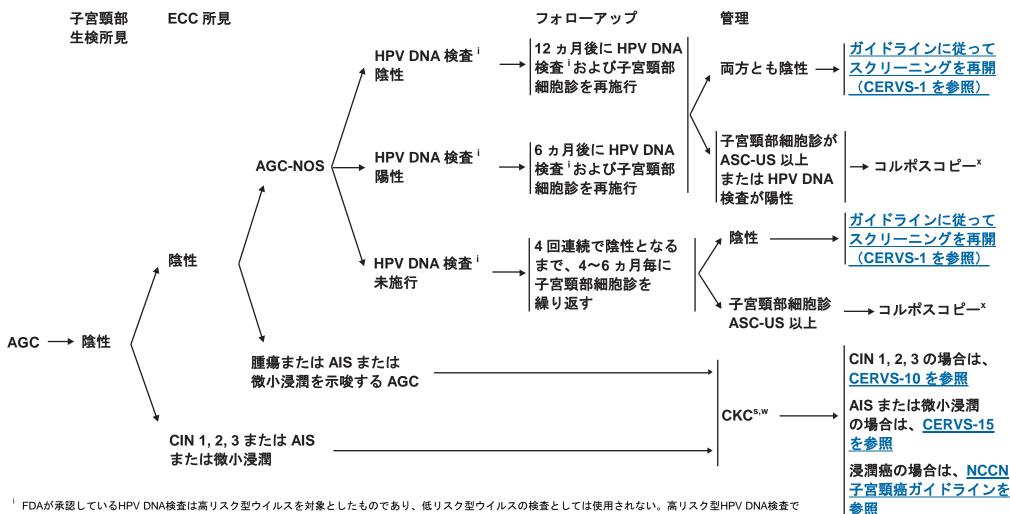
s 腫瘍、微小浸潤または上皮内腺癌を示唆する結果が得られた場合は、CKCまたはLEEPの後に子宮内膜採取を施行すること(未施行の場合)。

<sup>&</sup>lt;sup>v</sup>子宮内膜癌の危険因子:肥満、エストロゲン単独補充療法、多嚢胞卵巣、タモキシフェン療法、無排卵、リンチ症候群/遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (HNPCC)

<sup>&</sup>lt;sup>™</sup> 進展度を判定できない腺系病変では十分なマージンを確保するのが困難であるため、CKCを施行すべきである。

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次 考察

異型腺細胞:フォローアップおよび管理



FDAが承認しているHPV DNA検査は高リスク型ウイルスを対象としたものであり、低リスク型ウイルスの検査としては使用されない。高リスク型HPV DNA検査で は、HPVのうち12~14 種類の高リスク型HPVのいずれかの存在が検出されるが、検出された型を特定することはできない。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験:NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

CERVS-13

子宮内膜生検を施行した

場合は、CERVS-16を

参照

s 腫瘍、微小浸潤または上皮内腺癌を示唆する結果が得られた場合は、CKCまたはLEEPの後に子宮内膜採取を施行すること(未施行の場合)。

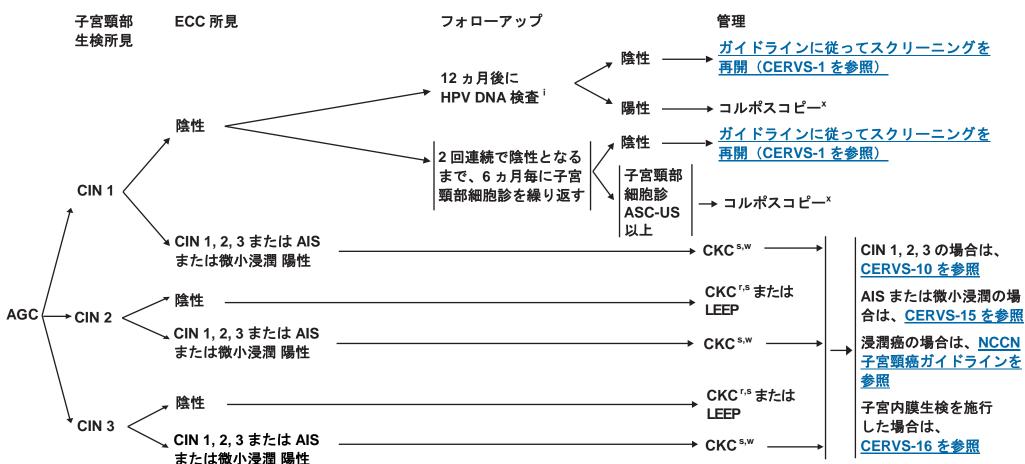
<sup>&</sup>lt;sup>™</sup>進展度を判定できない腺系病変では十分なマージンを確保するのが困難であるため、CKCを施行すべきである。

<sup>&</sup>lt;sup>×</sup>コルポスコピー所見に応じて適切なパスに従うこと(CERVS-12を参照)。該当する場合は、妊娠中のコルポスコピー(CERVS-B)を参照のこと。

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察

## 異型腺細胞:フォローアップおよび管理



<sup>「</sup>FDAが承認しているHPV DNA検査は高リスク型ウイルスを対象としたものであり、低リスク型ウイルスの検査としては使用されない。高リスク型HPV DNA検査では、HPVのうち12~14種類の高リスク型HPVのいずれかの存在が検出されるが、検出された型を特定することはできない。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<sup>「</sup>CKCが望ましいが、マージンを十分に確保するよう注意するのであれば、LEEPも許容される。

 $<sup>^{\</sup>mathrm{s}}$  腫瘍、微小浸潤または上皮内腺癌を示唆する結果が得られた場合は、CKCまたはLEEPの後に子宮内膜採取を施行すること(未施行の場合)。

<sup>&</sup>lt;sup>™</sup> 進展度を判定できない腺系病変では十分なマージンを確保するのが困難であるため、CKCを施行すべきである。

x コルポスコピー所見に応じて適切なパスに従うこと(<u>CERVS-12を参照</u>)。該当する場合は、<u>妊娠</u> 中のコルポスコピー(<u>CERVS-B</u>)を参照のこと。

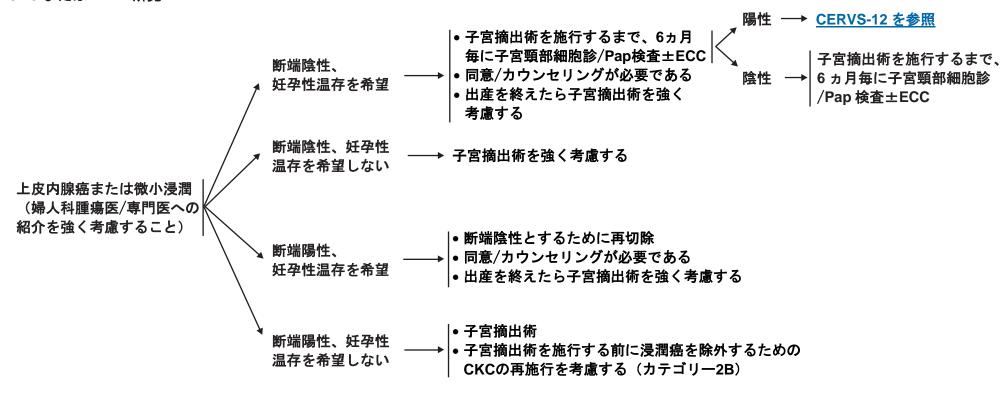


子宮頸癌スクリーニング

<u>ガイドライン索引</u> 子宮頸癌スクリーニング 目次 考察

上皮内腺癌または微小浸潤: CKC または LEEP 所見の管理

CKC または LEEP 所見



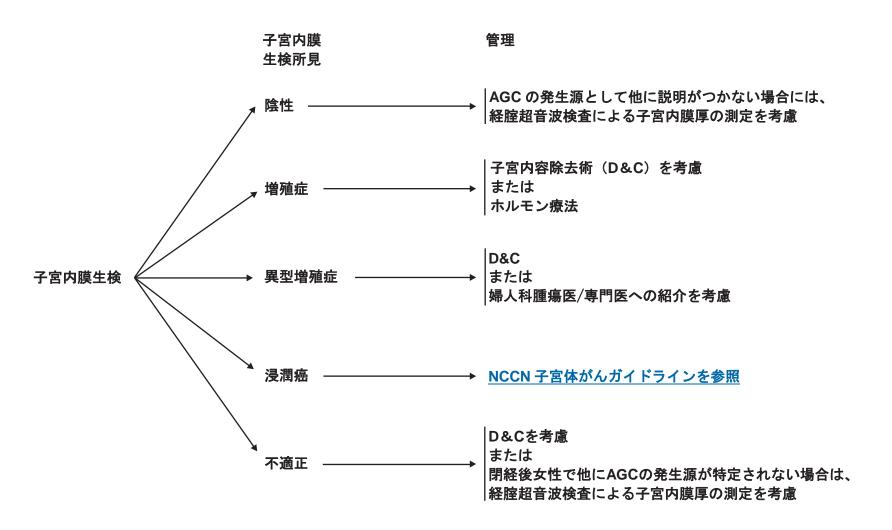
**浸潤癌** → NCCN 子宮頸癌ガイドラインを参照

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

子宮頸癌スクリーニング

<u>ガイドライン索引</u> 子宮頸癌スクリーニング 目次 考察

子宮内膜生検: 所見および管理



注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

## 子宮頸癌スクリーニング

<u>ガイドライン索引</u> 子宮頸癌スクリーニング 目次 考察

## ベセスダシステム 2001

#### 検体の種類:

●従来法による検体(パパニコロウ塗抹検体)、液状検体、その他から選択して明記する。

#### 検体の適否

- ・評価に適正(子宮頸管内/移行帯成分の有無とその他の質的指標 [血液や炎症などによる部分的な不明瞭さ]をすべて記載する)
- 評価に不適正(理由を明記する)
- ➤ 不合格/処理せず(理由を明記する)
- ▶ 処理及び検鏡を行ったが、上皮細胞異常を評価するには不適正 (理由を明記する)

#### 解釈/結果

上皮内病変または悪性腫瘍に対し陰性(腫瘍を示す細胞の証拠を 認めない場合には、報告書の一般分類および/または解釈/結果の項に 微生物またはその他の非腫瘍性所見の有無について記載する。)

- 微生物:
- ➤ 腟トリコモナス (Trichomonas vaginalis)
- ▶ 形態学的にカンジダ属と考えることのできる真菌
- ▶ 細菌性腟症を示唆する腟内細菌叢の変化
- ▶ 形態学的に放線菌属と考えることのできる細菌
- ▶ 単純ヘルペスウイルスと考えることのできる細胞変化
- その他の非腫瘍性所見(報告は任意:すべてを列挙する必要はない)
- ▶ 以下と関連する反応性細胞変化:
  - 炎症(典型的な修復像を含む)
  - 放射線
  - 子宮内避妊器具(IUD)
- > 子宮摘出後の腺細胞の状態
- > 萎縮
- その他
- ▶ 子宮内膜細胞(40歳以上の女性) (「扁平上皮内病変陰性」か否かを明記する)

#### 上皮細胞異常

- 扁平上皮系
- ▶ 異型扁平上皮細胞
  - 意義不明 (ASC-US)
  - HSILを除外できない(ASC- H)
- ➤ 軽度扁平上皮内病変(LSIL)
  - HPV感染/軽度異形成/CIN 1を含む
- ➤ 高度扁平上皮内病変(HSIL)
  - 中等度および高度異形成、CIS; CIN 2およびCIN 3を含む
  - 浸潤を疑わせる所見あり(浸潤が疑われる場合)
- > 扁平上皮癌
- 腺系
- ▶ 異型
  - 子宮頸管細胞(NOSまたはコメントに明記する)
  - 子宮内膜細胞(NOSまたはコメントに明記する)
  - 腺細胞(NOSまたはコメントに明記する)
- ▶ 異型
  - 腫瘍性を示唆する子宮頸管細胞
  - 腫瘍性を示唆する腺細胞
- ▶ 子宮頸管上皮内腺癌
- > 腺癌
  - 子宮頸管
  - 子宮内膜
  - 子宮外
  - 特定不能(NOS)
- その他の悪性腫瘍: (明記する)

注意: NCI<u>ベセスダシステム2001</u>のウェブサイトには、この表で使用した用語の定義などの補足情報と補助的検査および自動化細胞診に関する情報が掲載されている。 NCIベセスダシステム2001: 次のウェブサイトから閲覧可能: http://nih.techriver.net/bethesdaTable.php 2012/02/01にアクセス確認。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

<u>ガイドライン索引</u> 子宮頸癌スクリーニング 目次 考察

#### 妊娠中のコルポスコピー

コルポスコピーとフォローアップに関する推奨事項については、*以下の事項を除き*、本ガイドラインで概説した内容と同じである:

- 妊娠中のコルポスコピーの経験を有する診断医にコンサルトまたは紹介する。
- ECCは施行しないこと。
- CIN(グレードは問わない)の治療は妊娠終了後まで延期する。
- LSILおよびASC-USに対するコルポスコピーおよび子宮頸部生検は、分娩後6週まで延期できる。
- ・コルポスコピーおよび子宮頸部生検は、高度病変または浸潤癌が疑われる症例だけに限定すべきである。
- 浸潤癌が疑われる場合に限り、診断を目的とした限局的な切除手技が推奨される。
- ブラシ細胞診は妊娠中でも安全である。

注意:特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

## 考察

#### NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1:高レベルのエビデンスに基づき、介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A:比較的低レベルのエビデンスに基づき、介入が適切であ るという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B:比較的低レベルのエビデンスに基づき、介入が適切であ るという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3:エビデンスのレベルには関係なく、介入が適切か否かにつ いて NCCN 内で大きな見解の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

#### 概要

子宮頸部細胞診によるスクリーニングは、子宮頸部扁平上皮癌の発生 率および死亡率を低下させ、子宮頸癌の治癒率を増加させることが証 明されている 1-4。米国では、子宮頸癌の発生率および死亡率にスクリ ーニングによる有意な低下がみられているものの、2012年の新規症例 数は 12,170 例、死亡症例数は 4,220 例と推定されている 5,6。高リス ク群としては、医療サービスを利用できない女性や、子宮頸癌検診が ルーチンに実施されていない国から米国に移住してきた女性などが含 まれる。子宮頸癌の早期発見を目的としたスクリーニングには主に子 宮頸部細胞診が用いられていることから、この NCCN 子宮頸癌スクリ ーニングガイドラインでは、子宮頸部細胞診の評価および管理につい て指針を提示することを目的とした。高リスク型ヒトパピローマウイ ルス(HPV)の DNA 検査についても、選択された集団においては子宮

頸部細胞診によるスクリーニングの補助として有用であり、本 NCCN ガイドラインにも記載されている。

当 NCCN ガイドラインの推奨事項には、スクリーニング法、スクリー ニングの開始時期と実施頻度、コルポスコピーを含むスクリーニング での異常所見に対する管理などが含まれている。スクリーニングに用 いられる子宮頸部細胞診の方法としては、液状細胞診と従来からのパ パニコロウ塗抹検査(Pap 検査)があるが、研究データからは、これ ら2つの方法の結果は似かよったものと示唆されている 1-2。特に指定 しない限り、本稿(すなわち考察)ではこれらの手法を併せて「子宮 頸部細胞診」と総称する。現在では、米国で施行されている子宮頸部 細胞診の大半が液状細胞診となっている<sup>7</sup>。従来の Pap 検査と比べた 場合の液状細胞診の利点としては、1) 同じ検体で HPV 検査も施行で きること、2) 判定が容易なことなどが挙げられる $^{7}$ 。

子宮頸癌の危険因子の1つに、高リスク型 HPV の持続感染があるが、 HPV16 型および 18 型が子宮頸癌の約 70%を占めている一方で 8-11、 女性、特に若年女性(30歳未満)における HPV16/18 型感染の大半は 持続感染にはならない 12-14。子宮頸癌との関連性が認められるその他 の疫学的な危険因子としては、喫煙歴、出産歴、避妊薬の使用、性交 開始年齢が低い、セックスパートナーが多い、性感染症の既往歴、慢 性的な免疫抑制がある。扁平上皮癌が子宮頸癌全体の約 80%を占め、 腺癌は約 20%を占める(NCCN 子宮頸癌ガイドラインを参照) $^{11}$ 。

高リスク型ウイルスを対象とした HPV DNA 検査は、一次スクリーニ ングの検査法(併用検査[同時検査])としても、細胞診異常に対す る精査時の検査法としても用いられるが、低リスク型ウイルスを対象 とする検査は有用ではない(本考察の「HPV DNA 検査」を参照)<sup>15</sup>。 HPV DNA 検査が原発性子宮頸癌のスクリーニング法として米国食品医

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

薬品局(FDA)の承認を取得したことで、いくつかの診断検査(cobas 4800 HPV 検査、高リスク型 HPV 検査、HPV16/18 型 DNA 検査、 Hybrid Capture 2 法による HPV DNA 検査) が利用可能となっている。 しかしながら、30歳未満の女性には HPV DNA 検査は推奨されない (本考察の次節を参照)<sup>1,15</sup>。

子宮頸部細胞診で異常が認められた場合の評価では、コルポスコピー とコルポスコープ下での狙い生検が第一選択の方法となる。コルポス コピーでは、焦点距離の長い実体顕微鏡(倍率は10~16倍)で子宮頸 部を観察する。まず観察前に 4%酢酸溶液を子宮頸部に塗布する。酢 酸による色調変化と血管像を観察することによって、浸潤癌を除外し、 狙い生検で浸潤前病変の進展度を判定することが可能となる。この検 査は子宮頸部の扁平円柱上皮境界全体(すなわち移行帯全体)が観察 できれば適正とみなされ、頸管内掻爬(ECC)は不要となる 15-17。妊 娠中のコルポスコピーの施行について特別に考慮すべき事項について も考察している(CERVS-Bを参照)。

子宮頸部異常の定型的治療法には、loop electrosurgical excision procedure(LEEP)、メスによる円錐切除術(CKC)、単純子宮全摘 出術などがあり、アブレーション治療としてはレーザー蒸散術と冷凍 療法が挙げられる。臨床医は、治療によって妊娠転帰が不良となる可 能性があることを患者に知らせるべきである 18。

#### 子宮頸癌のスクリーニング

#### 開始時期および実施頻度(CERVS-1 および CERVS-2 を参照)

当 NCCN 委員会は、子宮頸癌スクリーニングの開始時期と実施頻度につい T. American Cancer Society (ACS). American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) および American Society for Clinical Pathology

(ASCP) が発表した勧告を採用した(CERVS-1 を参照)<sup>1</sup>。性交経験の有 無に関係なく、女性は 21 歳からスクリーニングを開始するべきである  $^{1}$ 。 し かしながら、1 年毎の子宮頸癌スクリーニングの実施については、その方法 (子宮頸部細胞診など) や年齢層に関係なく、現在では推奨されていない。

データによると、21 歳未満の女性における子宮頸癌リスクは非常に低いこ とが判明しており、一方で治療による合併症のリスク(例えば、異形成に対 する治療歴を有する女性では早産が有意に増加する)を考慮すれば、21歳 未満の女性への子宮頸癌スクリーニングの実施は避けるべきである 1921。青 年または若年成人でも少数では子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)3の可能性があ るが、21歳未満の若年女性での子宮頸癌への進行は極めてまれであり、CIN 3の大半はその後のスクリーニングで拾い上げられる<sup>15,22-24</sup>。若年女性の多く が最初の性行為から数年間に HPV 陽性となる 2527。そのため、性交経験のあ る青年または若年女性(21歳未満)における高リスク型 HPV の感染率は高 いものの、感染の多くは消退する 15,22,28。したがって、30 歳未満の青年期ま たは若年女性のスクリーニングには HPV DNA 検査は推奨されない 1,15,20。

ただし、免疫不全状態の青年または若年成人(HIV 感染者、臓器移植患者、 長期間のステロイド使用者など)では、より高い頻度で子宮頸癌スクリーニ ングを受ける必要のある場合がある。例えば HIV 感染者は、最初の診断から 1年間は6ヵ月毎、その後は1年毎に検査を受けるべきである。HPV16型お よび 18 型を対象とする予防接種を受けた若年女性(21 歳以上)については、 これらの他にも発癌性を有する高リスク型 HPV(HPV31型、HPV45型な ど) が少なくとも 12 種類は存在するため、やはり子宮頸部細胞診によるス クリーニングを開始すべきである<sup>1</sup>。

婦人科ケアの開始時期は、子宮頸癌スクリーニングの必要性に基づいて考え るべきではない。すなわち、性交経験のある青年期女性は性感染症について のカウンセリングと検査を受けるべきであり、また安全な性行為と避妊法に

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

ついてもカウンセリングを受けるべきである。これらは、無症状であれば腟 鏡を用いることなく施行可能である。スクリーニングの開始後は、21~29 歳の間は子宮頸部細胞診単独で 3 年毎に施行していくべきである <sup>1</sup>。ただし、 危険因子(例、子宮頸癌の既往歴、CIN 2~3の診断、ジエチルスチルベスト ロール「DES」の子宮内曝露、免疫不全状態[HIV 感染など])を有する女 性は、医師の判断に応じて、より短い間隔(通常は年1回)でスクリーニン グを受けるべきである。

HPV DNA 検査はまた、1) 30 歳未満でのルーチンのスクリーニングとして も、2) 細胞診で ASC-H、LSIL または HSIL と診断された女性にも推奨され ない<sup>1</sup>。LSILと診断された閉経後女性には、HPV DNA 検査を利用してもよい。 30 歳未満の女性では、高リスク型 HPV の感染率は約 20%であるが、 HPV16/18型の感染は大半が消退する。詳細については「HPV DNA 検査」の 節を参照のこと。

30歳以上の女性に対するスクリーニングの選択肢には、1)5年毎の子宮頸 部細胞診と高リスク型 HPV DNA 検査の併用(すなわち同時検査)(望まし い) と、2) 3 年毎の子宮頸部細胞診の単独施行がある (CERVS-1 を参照) 1, <sup>8,12,23,30</sup>。子宮頸部細胞診単独は、扁平上皮癌の検出には効果が高いが、腺癌 検出の効果は劣る 31。したがって、HPV DNA 検査を追加することによって 腺癌および上皮内腺癌の検出率が向上することから、同時検査が望ましい<sup>29</sup>。 しかしながら、3 年毎の子宮細胞診の単独施行にも子宮頸癌の低減効果があ ることが証明されており、その一方で子宮頸癌の大半が扁平上皮癌であり、 また HPV 検査が施行できないことでスクリーニングの実施が妨げられるべ きではないとの認識が臨床医の間にあることから、この方法もまた選択肢の 1 つである。検査結果が陰性となった 21~65 歳の女性については、スクリ ーニング間隔を延長すべきではない。HPV DNA 検査単独でのスクリーニン グは、現時点では推奨されない(本考察の「HPV DNA 検査」を参照)。患 者には、たとえ来院毎に子宮頸部細胞診を施行しないとしても、1 年毎の婦

人科診察が適切であるかもしれないことを知らせるべきである。子宮頸部を 含めた子宮摘出術を受けたことのある女性で、CIN 2 以上の診断を受けたこ とがある場合は、腟細胞診によるルーチンのスクリーニングを実施していく べきである(CERVS-2 を参照)。一方、子宮頸部を含めた子宮摘出術を受 けてはいるが、これらの危険因子が認められない場合は、子宮頸癌スクリー ニングは不要である<sup>1</sup>。

子宮頸部細胞診と高リスク型 HPV DNA 検査を併用することにより、子宮頸 癌の前駆病変である CIN 3 の検出率が向上するようである 32-34。 同時検査で の陽性とは、1) HPV 検査が陽性の場合か、2) HPV 検査が陰性かつ細胞診 で LSIL 以上と判定された場合のいずれかである。同時検査での陰性とは、 HPV 検査が陰性で、かつ ASC-US 陰性か細胞診陰性となった場合である。 30歳以上の女性を対象としたスクリーニングでは、HPV DNA検査単独での (すなわち子宮頸部細胞診は施行しない) 実施が可能であると示唆した研究 もあるが、現時点において、米国ではこの戦略は採用されていない(本考察 の「HPV DNA 検査」を参照)1,22,35。細胞診が陰性で高リスク型 HPV DNA 検 査が陽性となった女性における適切なスクリーニング間隔については、 CERVS-4 に示したほか、以降でも記載している(「21歳以上の成人女性に おける扁平上皮細胞異常」を参照)。

#### スクリーニングの継続または中止(CERVS-1 および CERVS-2 を参照)

HPV16 型および 18 型に対する予防接種を受けた女性にも、子宮頸部 細胞診によるスクリーニングを開始して継続すべきである(CERVS-1 を参照) 1。CIN 2、CIN 3 または AIS に対する治療歴のある女性では、 依然として病変の残存または再発のリスクが残るため、治療終了後の 最初の術後サーベイランスから少なくとも 20 年間は、ルーチンのスク リーニングを*継続*するべきである<sup>7</sup>。その他の危険因子(DES の子宮 内曝露、免疫不全状態「HIV 感染など」など) のある女性では、子宮 頸部細胞診によるスクリーニングを*継続*すべきである。

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

良性疾患に対して単純子宮全摘出術を受けた女性では、子宮頸癌スク リーニングを中止することができるが、身体診察か病理報告によって 子宮頸部が完全に摘除されたことを確認するよう努めるべきである。 子宮頸癌の発生は緩徐であり、危険因子は加齢に伴い減少していくこ とから、子宮頸部を有する 65 歳以上の女性では、過去に十分な検査で 結果が陰性(すなわち、過去10年間に細胞診が3回以上連続で陰性、 または同時検査が 2 回連続で陰性)となり、かつ子宮頸部細胞診で異 常が認められたことのない場合は、子宮頸癌スクリーニングは*中止*し てもよい<sup>7,19</sup>。併存症や生命を脅かす疾患がある患者でも、スクリーニ ングを*中止*することができる。

#### HPV DNA 検査

HPV DNA 検査を単独でスクリーニングに用いるべきではない(例えば、 子宮頸部細胞診と併用すること「同時検査」)。また現時点では、HPV DNA 検査を子宮頸癌に対する他のスクリーニング法の代用法とすべきで はない(本節の末尾を参照)。比較的新しい「第二世代」検査(cobas 4800 HPV 検査など) と比較的古い「第一世代」検査(高リスク型 HPV、 HPV16/18 型 DNA 検査、Hybrid Capture 2 法による HPV DNA 検査) を含 めて、いくつかの高リスク型 HPV DNA 検査が FDA の承認を受けている。 そのうち新規の検査法である cobas HPV DNA 検査では、3 つの結果 (HPV16 型、HPV18 型と、その他 12 種類の高リスク型 HPV [31、33、 35、39、45、51、52、56、58、59、66、68型]を統合したもの)を独立 して得ることができる<sup>36,37</sup>。

第一世代の HPV 16/18 型 DNA 検査と高リスク型 HPV DNA 検査は、それ ぞれ異なる別個の診断検査である(ASCCP のウェブサイトを参照)。高 リスク型 HPV DNA 検査では、14 種類の高リスク型 HPV (発癌性あり) のうちいずれか 1 種類でも存在するか否かを検出するものであり、検出さ れたウイルスの型までは特定できない。HPV16/18型 DNA 検査は、HPV16

型または 18 型の存在を検出する検査法であり、HPV 遺伝子型判定(HPV genotyping) とも呼ばれる。ASCCP のウェブサイトで HPV DNA 検査に関 する情報が公開されている。

別の第一世代の高リスク型 HPV DNA 検査である Hybrid Capture 2 法によ る HPV DNA 検査 (Digene 社の HPV HC2 DNA Test) は、13 種類の高リス ク型 HPV のいずれかについて陽性か陰性を判定するものであるが、発癌 性のない HPV の亜型に対して若干の交差反応性を示すため、偽陽性とな る可能性がある 38,39。HC2 法には検体の適正性を判断するための内部標準 が不要であることが注目に値する 40。HC2 法の検出感度については、細胞 診用検体との同時採取という状況で検査を行った研究でしかデータが得ら れておらず、単独検査としての HC2 法の性能特性は不明である。

現時点では、これらの高リスク型 HPV DNA 検査を単独のスクリーニング 検査として用いるのは控えるべきであり、子宮頸癌に対する他の有効なス クリーニング法(すなわち通常の子宮頸部細胞診と婦人科診察)の代用法 とすべきではない (www.sgo.org/News/Media Archive/Media Archive/) <sup>1, 3</sup>。 これらの HPV DNA 検査に関する長期の追跡データは得られていない 1。 HPV は一過性感染で終わることが多く、通常は CIN 3 や子宮頸癌の発生に はつながらない。子宮頸癌が発生するには、高リスク型 HPV が持続感染 する必要がある 8, 13, 14, 41。 さらに、浸潤癌の患者で HPV 検査が偽陰性とな ることもある <sup>42,43</sup>。以上より、HPV DNA 検査単独でのスクリーニングは、 現時点では(特に30歳未満の若年女性では)推奨されない<sup>1,44</sup>。FDAが承 認している高リスク型 HPV DNA 検査の適応は、単独検査ではなく子宮頸 部細胞診の補助検査のみである。

#### HPV ワクチン

4 価 HPV ワクチンによる予防接種は、子宮頸癌、外陰癌および腟癌(16 型、18型) または尖圭コンジローマ(6型、11型) を引き起こす特定の

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

高リスク型 HPV に対して感染防御効果をもたらす 45-49。HPV16 型または 18型による CIN 2 および CIN 3 (CIN 2/3) の予防効果について 3 年後時 点での 4 価 HPV ワクチンの有効性を検討した研究では、予防接種前に HPV16 型と 18 型のどちらにも感染歴のなかった女性の予防率は 99%で あったが、予防接種前から感染していた女性では 44%に過ぎなかった 46。 浸潤癌への進行リスクについては、CIN 3 (本質的に扁平上皮系の上皮内 癌「すなわち 0 期」である) が最良のマーカーであるという見解が広く 認められている 50。研究データからは、CIN 2 病変は 40%が 2 年後までに 消退すると示唆されているが、HPV16型に由来するCIN2では消退の可 能性が比較的低いようである 51。 さらに、CIN 2 病変の 22%が上皮内癌に 進行するとの報告がメタアナリシスから得られている52。

接種後に免疫がどの程度持続するかは不明であるが、研究データによ れば、4 価 HPV ワクチンは少なくとも 5~9.5 年までは有効であること が示唆されている <sup>53-55</sup>。また最近のデータによると、4 価 HPV ワクチ ンの接種によって、パパニコロウ検査、コルポスコピー、子宮頸部生 検での異常が減少する可能性も示唆されている 56。さらに、HPV 関連 疾患の治療を受けた女性において、4 価 HPV ワクチンの接種歴とその 後の HPV 関連疾患の発生率低下の関連性が認められている 57。

4価 HPV ワクチンについては、米国食品医薬品局(FDA)は 9~26歳の女児 および女性への使用を承認している (www.fda.gov/Biologics

BloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM094042)。しかしながら、こ のワクチンは性交開始前の女児および若年女性に接種した場合に最も有効と なる。Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)、American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) , American Cancer Society (ACS) および Society of Gynecologic Oncology (SGO) は、11~12歳の女児 を対象としてルーチンに HPV ワクチンを接種すべきという見解で一致して いるが、それ以外の年齢層に関する見解は異なっている(http://www.sqo.org/

WorkArea/showcontent.aspx?id=950) 10,58,59。 なお 4 価 HPV ワクチンは、他の 適応(9~26歳の男児および男性における尖圭コンジローマの予防など)で も承認されている (www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/Approved Products/UCM094042) 。

HPV の予防ワクチンには 2 価ワクチンも存在するが、これは 10~25 歳の女 児および女性における高リスク型 HPV (16 型および 18型) による子宮頸癌 および前癌病変の予防を適応として米国で承認された (http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm1870 48.htm)。この2価ワクチンは、少なくとも8年間は有効であり、米国以外 でも90ヵ国以上で承認されている48,60-64。

Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) のデータによると、失神 および静脈血栓症の報告こそあるものの、4 価 HPV ワクチンは安全であるこ とが示されている <sup>65</sup>。 2 価ワクチンも安全であると報告されている <sup>66, 67</sup>。 2 価 および4価ワクチンはどちらも予防を目的としたもので、治療効果はない。 現時点での米国の青年層における HPV ワクチンの接種率は約 32%である <sup>68</sup>。

子宮頸癌の 70%が HPV16 型または 18 型によるものと推定されているが、 ワクチン接種を受けた女性でも比較的まれな他の発癌性 HPV による子宮頸 癌リスクがある(ASCCP のウェブサイトを参照)47。ワクチンが対象とする 型ではないものの、同様に子宮頸癌の原因とりうる HPV (HPV31型、 HPV45 型など) については、どちらのワクチンも多少の交差防御能を示す <sup>6971</sup>。しかしながら、HPV の予防接種を受けたとしても、スクリーニングに 関する推奨事項は変わらないという点に注意すべきである。すなわち、ワク チン接種を受けた女性もまた、当ガイドラインに従って子宮頸癌スクリーニ ングを継続すべきである。また、患者が HPV 予防接種に適格か否かを判定 する目的で HPV 検査や遺伝子型判定を用いるのは控えるべきである (www.sgo.org/News/Media Archive/Media Archive/) 。

ガイドライン索引子宮頸癌スクリーニング 目次考容

#### 初回所見 (CERVS-3 を参照)

当 NCCN 委員会は、子宮頸部細胞診の報告様式として 2001 年のベセスダシス テムを推奨する(CERVS-A および ASCCP のウェブサイトを参照)<sup>72</sup>。初回の スクリーニング検査で起こりうる種々の結果を CERVS-3 に要約している。

子宮頸部細胞診で正常(すなわち上皮内病変および悪性腫瘍について陰性)、不適正もしくは異常(高度扁平上皮内病変 [HSIL] など)または浸潤癌陽性と報告された患者は、CERVS-3 に示した方針で管理される。肉眼的な浸潤癌が存在していても子宮頸部細胞診では陰性と報告される場合もあることから、子宮頸部に肉眼的に確認できる病変や疑わしい病変を認めた場合は、生検を施行すべきである。子宮頸部細胞診で浸潤癌陽性と判定された場合は、可視病変の生検が推奨されるが、可視病変が存在しない場合には診断目的での切除が推奨される(NCCN 子宮頸癌ガイドラインまたは CERVS-10 を参照)。初回の子宮頸部細胞診が陰性となり、子宮頸部が肉眼的に正常な場合は、その後のスクリーニングは前述の実施頻度に関する推奨に基づいて実施すべきである(CERVS-1 を参照)。

子宮頸部細胞診で不適正と報告された症例では、6~12 週間以内に再検査を行うべきである。適応がある場合は、基礎にある感染症について次の細胞診検体の採取前までに治療を行っておくべきである。子宮頸部細胞診と高リスク型 HPV DNA 検査の併用(すなわち同時検査)については、以下の節で考察する。ASCCPからコンセンサスガイドライン「2006 Consensus Guidelines for the Management of Women With Abnormal Cervical Cancer Screening Tests」が公表されている「5.73。

#### 細胞診陰性かつ高リスク型 HPV DNA 検査陰性の女性(CERVS-4)

高リスク型 HPV DNA は陽性であるが細胞診は陰性となった 30 歳以上の女性では、1) HPV 遺伝子型判定(カテゴリー1)(すなわち HPV16/18 型特異的 DNA 検査)を施行する、2) 12 ヵ月後の時点で両検査(細胞診と高リスク型

HPV DNA)を再施行する、などが選択肢となる(CERVS-4 を参照)。遺伝子型判定をカテゴリー1の推奨としているのは、最近実施された第  $\blacksquare$  相のランダム化試験(ATHENA 試験)のデータに基づいている  $^{74}$ 。この ATHENA(Addressing THE Need for Advanced)HPV診断試験では、高リスク型 HPVである HPV16 型または 18 型が陽性と判定された女性では、たとえ細胞診の結果が陰性であっても、子宮頸癌のリスクが高いことが明らかにされた  $^{55.74}$ 。そのため、このような女性には直ちにコルポスコピーを施行することが推奨される  $^{74}$ 。HPV16/18 型の持続感染者では、その他の高リスク遺伝子型の HPV感染者よりも子宮頸癌のリスクが高い。

いくつかの研究から、スクリーニングの間隔は 1 年間とするのが適切かつ安全であると示唆されている  $^{1,23,23,74,75}$ 。HPV 陽性の女性における CIN 3 の年間発生リスクは  $0.8\sim4\%$ である  $^1$ 。高リスク型 HPV が陽性となった女性でも、約60%がフォローアップ期間中に HPV 陰性となる  $^{76}$ 。また CIN 3 以上の発生率は、HPV16 型陽性の女性で 17%、HPV18 型陽性の女性で 14%であり、その他の高リスク型 HPV では 3%に過ぎないことが示唆されている  $^{77}$ 。したがって、HPV16 型および 18 型はその他の高リスク型 HPV よりも発癌性が強く、HPV16/18 型の持続感染者ではリスクがより高くなることから、HPV 遺伝子型判定の利用も有用となる。

#### 21 歳以上の成人女性における扁平上皮系異常 (CERVS-5 を参照)

#### 意義不明の異型扁平上皮細胞または軽度扁平上皮内病変

本 NCCN ガイドラインでは、成人における ASC-US の管理方針について 3 つの選択肢を提示している。成人女性では、青年期女性の場合とは異なり基礎的な感染率が低いことから、高リスク型ウイルスを対象とした HPV DNA 検査が有益となる  $^{78}$ 。 ASC-US は曖昧な診断であるため、ASC-US と判定された患者のリスクを判断するためには、HPV 検査が有用である。選択肢のひとつに HPV 検査を含めたのは、ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS) の試験結果に基づ

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 日次

くものであり、この試験では、HPV トリアージ(液状細胞診からの塗抹標本 で認められた異型所見に対する追加検査 [reflex testing] としての HPV 検査) が、コルポスコピーを直ちに施行する場合と比べて、CIN 3 の検出に少なくと も同程度の感度を有し、それにより約半数の女性がコルポスコピーに紹介さ れることが明らかとなった<sup>79</sup>。

しかしながら NCCN と ASCCP は、ASC-US と判定され発癌性を有する高リ スク型 HPV DNA が陽性の女性について、コルポスコピーの施行例を選定する スクリーニング目的で HPV16/18 型に特異的な DNA 検査(すなわち HPV 遺伝 子型判定)を利用することを推奨していない(ASCCP のウェブサイトを参 照)。CIN 2以上を認める症例のうち、HPV16型または18型が認められるの は約 50%に過ぎない <sup>80</sup>。 このように、他の高リスク型の発癌性 HPV (31 型、 45 型など) が陽性の ASC-US 例でも、CIN 2 以上の発生リスクは約 20%とな る。そのため NCCN と ASCCP は、高リスク型 HPV DNA 陽性の ASC-US 例に はコルポスコピーのための紹介を推奨している。

第2の選択肢は、直ちにコルポスコピーを施行するというものであり<sup>15</sup>、第3 の選択肢は、6ヵ月後に子宮頸部細胞診を繰り返すというものである。6ヵ月 間隔で施行した細胞診が2回連続で陰性となった場合には、2年毎のスクリー ニングを再開することができる(CERVS-1を参照)。しかし、再度の細胞診 でも ASC-US の持続またはそれ以上の所見が確認された場合には、コルポス コープによる子宮頸部の評価が適切となる。

#### 軽度扁平上皮内病変、高度異形成が疑われる異型扁平上皮細胞、高度扁平上 皮内病変

成人患者では、ALTS 試験において有用なトリアージ戦略が同定されなかった ことから、細胞診で LSIL と判定された場合には最初からコルポスコピーを施 行するのが最良の管理方針であることが実証された<sup>79</sup>。したがって、LSIL、 ASC-H または HSIL と判定された 21 歳以上の成人には、コルポスコピーが推 奨される。細胞診で ASC-H、LSIL または HSIL と判定された女性への高リスク

型HPV DNA 検査の施行については、前述のように、その結果によって管理方 針が変わることがないため、推奨されない。なお、細胞診での LSIL は組織診 での CIN 1 と同じではなく、同様に細胞診での HSIL は組織診での CIN 2、CIN 3と同じでないことに注意すること 15。

LSIL、ASC-US もしくは HPV16 型または HPV16/18 型検査陽性と判定された 症例に対するコルポスコピー

#### コルポスコピーの適正例(CERVS-6 を参照)

コルポスコピーの結果を評価する際には、コルポスコープで子宮頸部の移行 帯全域を観察できたか否か、すなわち検査が適正であったか否かを判定する ことが重要である <sup>15</sup>。コルポスコピーの不適例については、次の節で取り上げ る。ASCCP からコンセンサスガイドライン、「2006 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma in Situ」が公表されている 15,73。

ASC-US、LSIL または HPV16/18 型検査陽性と判定された症例にはコルポスコ ピーが推奨される。適正なコルポスコピーが施行された後に、子宮頸部生検 で陰性またはCIN 1と診断された女性(または生検が施行されなかった女性) には、6 ヵ月後の時点で細胞診を再施行するか 12 ヵ月後の時点で高リスク型 HPV DNA 検査を施行するフォローアップも可能である。このような患者には、 過剰治療となる可能性を避けるために切除やアブレーション治療は推奨され ない。これらの病変は大半が消退し完治するため、6ヵ月後および 12ヵ月後 の子宮頸部細胞診で陰性であれば、通常のスクリーニングスケジュールに戻 してもよい<sup>28</sup>。これら2回の検査の一方でもASC-US以上と判定された場合に は、フォローアップ評価が推奨される。(CERV-5を参照)。12ヵ月後に高リ スク型 HPV DNA 検査によるフォローアップを受ける患者では、そこで陽性と なればコルポスコピーの適応となり、陰性であれば通常のスクリーニングス ケジュールに戻ることが許容される(CERVS-1を参照)。ALTS 試験では、コ ルポスコピーでの初期診断が CIN 1 以下であった女性から後に CIN 2 または

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 日次

CIN 3 の症例を同定するのに最も有効な検査法は、12 ヵ月後の高リスク型 HPV DNA 検査単独である可能性が示唆された81。ただし、HPV16型および18 型の他にも発癌性を有する HPV (HPV31 型、HPV45 型など) が存在するため、 これらの症例に HPV 遺伝子型判定は推奨されない。

子宮頸部生検で CIN 2 または CIN 3 と判定された場合の治療法としては、 LEEP、冷凍療法、CKC、レーザー蒸散術などがある。 ただし CIN 2 について は、特定の臨床状況(妊孕性の温存を希望し、来院について信頼できる若年 女性の患者が治療の施行を望まない場合など)では、担当医の裁量で無治療 での経過観察とすることも許容される。既存の病的状態や QOL の改善に適応 がある場合には、単純子宮全摘出術が CIN 3に対する選択肢となる。当委員会 は、AIS または子宮頸部微小浸潤癌が疑われる患者への CKC の施行を支持し ている <sup>∞</sup>。LEEP では、焼灼によるアーチファクトのために組織標本の病理学 的評価に支障を来す可能性がある。しかしながら、臨床医がこのリスクを認 識し、十分なマージンを確保するよう努めるのであれば、LEEP も容認される。 子宮頸部生検で浸潤癌と診断された場合は、NCCN 子宮頸癌ガイドラインに 準じた治療が必要となる。腺性腫瘍、微小浸潤または AIS が検出された症例 には、子宮内膜採取(未施行の場合のみ)が推奨される。

#### コルポスコピーの不適例(CERVS-7を参照)

ASC-US、LSILもしくは HPV16 型または 16/18 型検査陽性と判定された症例で コルポスコピーを施行し、不適正と判定された場合は、子宮頸部の狙い生検 に加えて ECC を施行すべきである。子宮頸部生検が陰性(または生検が未施 行)で ECC 所見が陰性または CIN 1 の場合には、6 ヵ月後時点での細胞診の 再施行か 12 ヵ月後時点での高リスク型 HPV DNA 検査が選択肢となる。これ らについては、コルポスコピーの適正例について概説したものと同じ戦略を 採用すべきである。

ECC を施行して CIN 2 または CIN 3 と診断された場合は、確定診断のために LEEP または CKC が必要となる 88。コルポスコピーが不適正と判定された症

例で、子宮頸部生検後に CIN 2 と判定された場合は、確定診断のために LEEP または CKC が必要となる 8。CIN 3 が同定された場合の選択肢には、 LEEP または CKC と単純子宮全摘出術の併用(もしくは LEEP または CKC 単 独)などがある。CIN 3 の患者には、その診断を確認するために、単純子宮全 摘出術の前に LEEP か CKC を施行することが推奨される。 生検で AIS または 微小浸潤と診断された症例には、診断目的での切除(CKC が望ましい)が推 奨され、病変が上皮内に限局することが確認された症例では、CKC または LEEP が最も信頼のおける治療法となりうる <sup>22</sup>。浸潤癌と診断された場合は、 NCCN 子宮頸癌ガイドラインに準じた治療が必要となる。

#### ASC-H、HSIL もしくは HPV16 型または HPV16/18 型検査陽性と判定された症 例に対するコルポスコピー(CERVS-8を参照)

ASC-H、HSIL もしくは HPV16 型または 16/18 型検査陽性と判定されたすべて の女性には、コルポスコピーによる評価が必要となる。ここでも、コルポス コピーの適否に応じて管理方針が異なってくる(CERVS-8または CERVS-9の いずれかを参照)。コルポスコピー適正例の管理方針は、病変が認められた か否かに依存する。病変が認められない症例、生検が施行されなかった症例、 コルポスコピーが陰性の症例には、ECC を施行すべきである。ECC で陰性と 判定された場合は、子宮頸部細胞診を 6ヵ月毎に 2 回連続で陰性となるまで 繰り返すべきである。2回連続で陰性となった後は、通常のスクリーニングが 推奨される(CERVS-1 を参照)。ECC で CIN 1 が同定され、細胞診所見が ASC-H であった症例では、子宮頸部細胞診によるフォローアップを考慮して もよい。

適正なコルポスコピーが施行されて、何らかの病変が同定された場合には、2 つの選択肢がある。第1の選択肢は LEEP であるが、妊孕性の維持が問題とな らない場合は特に有用となる。 LEEP の施行後は次節の記載に従って CIN に対 するフォローアップを継続すべきである(CERVS-10を参照)。第2の選択肢 は生検である。子宮頸部生検で陰性または CIN 1 と診断された症例では、1) 6

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 日次

カ月毎の子宮頸部細胞診によって管理するか(2回連続で陰性となるまで繰り 返し、その後は通常のスクリーニングを再開できる)、2)確定診断または陽 性所見の確認を目的として LEEP または CKC を考慮することができる。

CIN 2 または CIN 3 と診断された症例では、LEEP、冷凍療法、CKC またはレ ーザー蒸散術による治療が必要となる。ただし CIN 2 については、特定の臨床 状況(妊孕性の温存を希望し、かつ来院の継続について信頼のおける若年女 性患者が治療の施行を望まない場合など)では、担当医の裁量で無治療での 経過観察とすることも許容される。同定された病変が CIN 3 の場合と、他に子 宮摘出術の適応(症候性子宮筋腫、持続する異常出血など)がある場合には、 単純子宮全摘出術もまた選択肢の 1 つとして推奨される。ここでも、生検所 見が AIS または微小浸潤癌の場合には CKC が望ましい。 浸潤癌が確認された 場合は、NCCN子宮頸癌ガイドラインに準じた治療が必要となる。

HSIL が認められたもののコルポスコピーが不適正と判定された症例には、本 ガイドラインで示した概要に従って、LEEP または CKC を施行することが推 奨される(CERVS-10 を参照)。ASC-H と判定されたものの ECC は陰性で病 変が確認されなかった症例については、当委員会は、細胞診を 6 ヵ月毎に 2 回連続で陰性となるまで繰り返すことを推奨する。2回連続で陰性となった後 は、通常のスクリーニングが推奨される(CERVS-1を参照)。子宮頸癌のス クリーニング検査で腟および外陰部の異常として腫瘍の可能性が疑われる場 合は、腟および外陰部のコルポスコピーを施行する<sup>84</sup>。

#### 子宮頸部上皮内腫瘍に対する治療後のフォローアップ(CERVS-10を参照)

冷凍療法またはレーザー蒸散術によるアブレーション治療を施行した場合は、 断端部の評価が不可能となるため、これらを受けた患者に推奨されるフォロ ーアップは6ヵ月後時点での子宮頸部細胞診か12ヵ月後時点での高リスク型 HPV DNA 検査となる 85。最初の管理方針が切除術 (LEEP または CKC) とさ れた症例の治療法は、断端部の状態に依存する。CIN 2 または CIN 3 と診断さ

れた断端陰性の症例および CIN 1 と診断されたすべての症例には、6ヵ月後時 点での子宮頸部細胞診か12ヵ月後時点でのHPV DNA 検査が推奨される。

CIN 2 または CIN 3 と診断された断端陽性の症例に対する選択肢としては、 1) 6 ヵ月後時点での子宮頸部細胞診(ECC を考慮してもよい [カテゴリー 2B])、2) 再切除(特に浸潤が疑われる場合)、3) 子宮摘出術の考慮など がある。再施行された子宮頸部細胞診または HPV DNA 検査が陰性であった場 合は、本ガイドラインに従ったスクリーニングを再開することができる (CERVS-1を参照)。HPV DNA 検査が陽性の場合には、コルポスコピーが推 奨される。再施行した子宮頸部細胞診で ASC-US 以上が同定された場合は、 前述の記載に従って管理を進めるべきである(CERVS-5を参照)。

#### 子宮頸部上皮内腺癌(CERVS-11 を参照)

AIS は検体採取が困難な部位(すなわち子宮頸管)に発生するため、AIS の診 断という点では、子宮頸部細胞診によるスクリーニング法の有用性は低くな る<sup>31,868</sup>。そのため、腺癌の発生率低減という意味では、子宮頸部細胞診単独 の有効性は示されていない 8991。腺癌は、細胞診が陰性で HPV 検査が陽性と なった症例でしばしば診断される<sup>23</sup>。したがって、腺癌を診断するには HPV 同時検査が有用である。

子宮内膜生検単独で AIS と判定された症例では、適応があれば(すなわち 35 歳以上であるか子宮内膜の危険因子を有する場合) コルポスコピーと ECC が 推奨される(CERVS-11 を参照)。 CKC は、ほぼすべての所見(陰性、CIN 1 ~3、AIS、微小浸潤など)に対して推奨される。浸潤癌と判定された症例は、 NCCN子宮頸癌ガイドラインによって管理すべきである。

#### 異型腺細胞(CERVS-12を参照)

子宮頸部細胞診で異型腺細胞(AGC)が認められた患者では、その 45%に臨 床的意義のある病変が検出され <sup>22</sup>、具体的には CIN、AIS、微小浸潤、浸潤性 子宮頸癌、子宮内膜癌、卵巣癌、卵管癌などが認められる<sup>15,43</sup>。しかしながら、

ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 日次

最も頻度が高いのは CIN であり、浸潤癌の頻度は 3~17%である 15。液状細胞 診を用いることで、AGC の検出率は改善されるようである (http://www.sqo.org/WorkArea/showcontent.aspx?id=952)。したがって、子宮頸 部細胞診で AGC 所見を認め、子宮内膜癌の危険因子を保有しない 35 歳未満 の患者には、コルポスコピー、ECC および HPV DNA 検査(未施行の場合)を 施行すべきである。子宮内膜癌の危険因子としては、肥満、エストロゲン単 独補充療法、多嚢胞性卵巣症候群、タモキシフェン療法、無排卵、リンチ症 候群/遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)などがある。

35 歳以上の患者ならびに異型内膜腺細胞、異常出血または子宮内膜癌の危険 因子を認めるすべての患者にも、初期評価の一貫として、コルポスコピーと 子宮内膜生検、ECC および HPV DNA 検査(未施行の場合)を施行するべきで ある。その後の管理方針は子宮頸部生検、ECC、HPV DNA 検査の結果に応じ て決定され、子宮内膜生検の結果によっては追加の管理が必要となる場合も ある (CERVS-16 を参照)。AGC の初回トリアージにおいて子宮頸部細胞診 の再施行は不適切であることに留意すべきである。また HPV DNA 検査の単独 施行も、AGC の全サブカテゴリーに対する初回トリアージには不適切である

子宮頸部生検と ECC によって CIN (1~3)、AIS または微小浸潤が同定され た場合は、CKC による更なる評価の適応となる(CERVS-14 を参照)。しか しながら、適正なコルポスコピーが行われ、子宮頸部生検で CIN 1と確認され、 ECC では陰性となった症例では、子宮頸部細胞診を 6ヵ月毎に 2回連続で陰 性となるまで繰り返すか 12 ヵ月後に HPV DNA 検査を施行することによって 保存的に管理することも可能である。子宮頸部細胞診で ASC-US 以上と診断 された症例にはコルポスコピーが推奨される。子宮頸部生検では CIN 2 または CIN 3 と判定されたものの ECC では陰性とされた症例には、LEEP または CKC が推奨される(CERVS-14 を参照)。

当委員会は、子宮頸部細胞診で AGC が検出され、子宮頸部生検または ECC で異常が認められた患者の大半では、診断確認のみならず治療も視野に入れ て CKC を施行するべきと考えた。AIS 症例に対する LEEP の施行については、 組織標本における断端陽性率が増加したとの報告がある 9。そのため、AIS ま たは微小浸潤のリスクがある患者には CKC が望ましい診断法となる。「腫瘍 を示唆する異型腺細胞」または「AIS」が報告された場合は、CKC の後に子宮 内膜採取を施行すべきである。

#### 上皮内腺癌の管理(CERVS-15を参照)

当 NCCN 委員会は、AIS が認められた症例では例外なく婦人科腫瘍医または 同等の専門医への紹介を強く考慮することを推奨している。治療の選択肢は 妊孕性に関する患者の希望に依存する。AIS に対する根治的治療法は子宮摘 出術である<sup>73</sup>。妊孕性の温存を希望し、CKC標本が断端陰性の症例では、 ECC を併用する(または併用しない)子宮頸部細胞診を子宮摘出術の施行 時まで6ヵ月毎に繰り返すことで保存的に経過観察とすることも可能である が、このような患者には、この戦略に伴うリスクについてのカウンセリング も行うべきである。出産を終えしだい、子宮摘出術を強く考慮すべきである。 子宮頸部細胞診/ECC で陽性となった患者は、続いて CERVS-12 に示した管 理の選択肢に従うべきである。陰性となった女性には、子宮摘出術の施行時 まで6ヵ月毎のスクリーニングを継続することができる。

しかしながら、その後の子宮摘出術では約30%の患者で残存病変が認めら れることから、切除断端が陰性というだけで AIS の残存を除外することはで きない 73,95。 CKC での断端が AGC 陽性となった場合は、患者が妊孕性の温 存を希望しないならば子宮摘出術が推奨される。ただし、子宮摘出術の前に 浸潤癌を除外するための CKC の再施行(カテゴリー2B) を考慮すること。

断端陽性の患者が妊孕性の温存を希望する場合は、断端陰性を得るための再 切除が推奨される。このような患者には、この戦略に伴うリスクについての



ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察

カウンセリングも行うべきである。出産を終えしだい、子宮摘出術を強く考慮すべきである。最終的に子宮頸部生検、ECC、CKC または子宮内膜生検で浸潤腺癌が認められた症例には、NCCN 子宮頸癌ガイドラインまたはNCCN子宮体がんガイドラインに従った治療が施行されるべきである。

たうえで決定すべきであり、ルーチンに出産後まで延期してはならない。妊婦におけるコルポスコピーの評価は問題となりうるため、経験 豊富なコルポスコピー診断医へのコンサルトまたは紹介を考慮すべき である。浸潤癌が疑われる場合に限り、診断を目的とした限局的な切除手技が推奨される。

#### 子宮内膜生検の管理(CERVS-16を参照)

子宮内膜生検が陰性となり、AGC の発生源が他に同定できない場合は、経腟超音波による子宮内膜厚の測定を考慮してもよい。子宮内膜生検で増殖症と診断された場合の選択肢としては、ホルモン療法の施行か子宮内容除去術(D&C)の検討のいずれかが推奨される。生検で異型増殖症と診断された症例には、D&C を施行すべきであり、その上で婦人科腫瘍医または同等の専門医への紹介を考慮すべきである。子宮内膜生検が不適正と判定された症例では、閉経後女性で AGC の発生源が他に特定されない場合には、D&C か経腟超音波による子宮内膜厚の測定を考慮すること。子宮内膜癌と診断された症例では、NCCN 子宮体がんガイドラインに準じた治療が必要となる。

#### 妊娠中のコルポスコピー(CERVS-Bを参照)

妊娠中のコルポスコピーとフォローアップに関する推奨事項については、下記を除いて前述の内容と同じである。ブラシ細胞診は妊娠中でも安全であるが、ECC については中絶につながる可能性があるため、施行してはならない <sup>15</sup>。妊娠中のコルポスコピーおよび子宮頸部生検は、高度病変か浸潤癌が疑われる症例だけに限定すべきであり、LSILおよび ASC-US のフォローアップは、分娩後 6 週まで延期することができる。ただし、ASC-H、HSIL、AGC、AIS については、妊娠中も少なくともコルポスコープによる評価は行うべきである。CIN(グレードは問わない)の治療は妊娠終了後まで延期すべきである <sup>96-99</sup>。AIS、微小浸潤または浸潤癌の治療については、婦人科癌の専門医と相談し



## 子宮頸癌スクリーニング

<u>ガイドライン索引</u> 子宮頸癌スクリーニング 目次 考察

## 参考文献

- 1. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012;137:516-542. Available at:
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22431528.
- 2. Moyer VA. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422943.
- 3. Whitlock EP, Vesco KK, Eder M, et al. Liquid-based cytology and human papillomavirus testing to screen for cervical cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155:687-697, W214-685. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006930">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006930</a>.
- 4. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. BMJ 2012;344:e900. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381677">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22381677</a>.
- 5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237781.
- 6. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610543.
- 7. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. Obstet Gynecol 2009;114:1409-1420. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20134296">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20134296</a>.
- 8. Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. J Natl Cancer Inst

2010;102:1478-1488. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20841605">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20841605</a>.

- 9. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59:626-629. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508593">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20508593</a>.
- 10. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007;56:1-24. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17380109.
- 11. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. Int J Cancer 2007;120:885-891. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131323.

12. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. J Natl Cancer Inst 2010;102:315-324. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20157096.

- 13. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. J Natl Cancer Inst 2008;100:513-517. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364507">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364507</a>.
- 14. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, et al. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. J Infect Dis 2007;195:1582-1589. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17471427.



<u>ガイドライン索引</u> 子宮頸癌スクリーニング 目次 者察

- 15. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007;197:346-355. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904957">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17904957</a>.
- 16. Solomon D, Stoler M, Jeronimo J, et al. Diagnostic utility of endocervical curettage in women undergoing colposcopy for equivocal or low-grade cytologic abnormalities. Obstet Gynecol 2007;110:288-295. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666602.
- 17. Massad LS, Collins YC. Using history and colposcopy to select women for endocervical curettage. Results from 2,287 cases. J Reprod Med 2003;48:1-6. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12611087">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12611087</a>.
- 18. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. BMJ 2008;337:a1284. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801868">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18801868</a>.
- 19. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, et al. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011;155:698-705, W216. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006929">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006929</a>.
- 20. Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. J Low Genit Tract Dis 2010;14:73-80. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20043357.
- 21. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006;367:489-498. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16473126.

- 22. Moscicki A-B, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Lancet 2004;364:1678-1683. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15530628.
- 23. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. J Infect Dis 2005;191:731-738. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15688287.
- 24. Wright JD, Davila RM, Pinto KR, et al. Cervical dysplasia in adolescents. Obstet Gynecol 2005;106:115-120. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994625">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994625</a>.
- 25. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003;157:218-226. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543621">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543621</a>.
- 26. Brown DR, Shew ML, Qadadri B, et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis 2005;191:182-192. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15609227">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15609227</a>.
- 27. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. JAMA 2002;288:1749-1757. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12365959.
- 28. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. RESPONSE: re: natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst 1999;91:1421. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10451450.

29. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice.



<u>ガイドライン索引</u> 子宮頸癌スクリーニング 目次 老窓

2011;12:880-890. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21865084.

- Lancet Oncol 2011;12:663-672. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684207">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684207</a>.
- 30. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. BMJ 2010;340:c1804. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20423964.
- 31. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. Int J Cancer 2009;125:525-529. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19449379">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19449379</a>.
- 32. Naucler P, Ryd W, Tornberg S, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. J Natl Cancer Inst 2009;101:88-99. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141778">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141778</a>.
- 33. Bulkmans NWJ, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. Lancet 2007;370:1764-1772. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919718">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17919718</a>.
- 34. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2009;10:672-682. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540162">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540162</a>.
- 35. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, et al. HPV screening for cervical cancer in rural India. N Engl J Med 2009;360:1385-1394. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339719">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339719</a>.
- 36. Castle PE, Stoler MH, Wright TC, Jr., et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. Lancet Oncol

- 37. Gage JC, Sadorra M, Lamere BJ, et al. Comparison of the cobas Human Papillomavirus (HPV) test with the hybrid capture 2 and linear array HPV DNA tests. J Clin Microbiol 2012;50:61-65. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075592">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075592</a>.
- 38. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. J Natl Cancer Inst 2008;100:492-501. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364502">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18364502</a>.
- 39. Castle PE, Solomon D, Wheeler CM, et al. Human papillomavirus genotype specificity of hybrid capture 2. J Clin Microbiol 2008;46:2595-2604. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579716.
- 40. Ginocchio CC, Barth D, Zhang F. Comparison of the Third Wave Invader human papillomavirus (HPV) assay and the digene HPV hybrid capture 2 assay for detection of high-risk HPV DNA. J Clin Microbiol 2008;46:1641-1646. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367578.
- 41. Chen HC, Schiffman M, Lin CY, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection and increased long-term risk of cervical cancer. J Natl Cancer Inst 2011;103:1387-1396. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900119">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900119</a>.
- 42. Austin RM. Exhortations to abandon the Pap test as a routine initial cervical screening test are still premature and carry significant risks. Diagn Cytopathol 2010;38:783-787. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20607804">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20607804</a>.
- 43. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive



ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

考察

screening methods. Gynecol Oncol 2009;114:383-389. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501894">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19501894</a>.

- 44. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, et al. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. J Natl Cancer Inst 2011;103:368-383. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282563">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282563</a>.
- 45. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol 2005;6:271-278. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15863374.
- 46. Ault KA. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet 2007;369:1861-1868. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544766">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544766</a>.
- 47. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med 2007;356:1915-1927. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925</a>.
- 48. Arbyn M, Dillner J. Review of current knowledge on HPV vaccination: an appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. J Clin Virol 2007;38:189-197. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258503.
- 49. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007;369:1693-1702. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512854.

- 50. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007;370:890-907. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826171">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826171</a>.
- 51. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. Obstet Gynecol 2009;113:18-25. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19104355.
- 52. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, et al. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. J Natl Cancer Inst Monogr 1996:17-25. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9023824.
- 53. Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. Vaccine 2009;27:5612-5619. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647066">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19647066</a>.
- 54. Stanley M. Potential mechanisms for HPV vaccine-induced long-term protection. Gynecol Oncol 2010;118:S2-7. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494220">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494220</a>.
- 55. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. Br J Cancer 2006;95:1459-1466. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117182.
- 56. Munoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. J Natl Cancer Inst 2010;102:325-339. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20139221.
- 57. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial



ガイドライン索引 子宮頸癌スクリーニング 目次

data. BMJ 2012;344:e1401. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454089.

- 58. ACOG Committee Opinion No. 344: Human papillomavirus vaccination. Obstet Gynecol 2006;108:699-705. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16946235.
- 59. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin 2007:57:7-28. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17237032.
- 60. McKeage K, Romanowski B. AS04-adjuvanted human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 vaccine (Cervarix(R)): a review of its use in the prevention of premalignant cervical lesions and cervical cancer causally related to certain oncogenic HPV types. Drugs 2011;71:465-488. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21395359.
- 61. Romanowski B, de Borba PC, Naud PS, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. Lancet 2009:374:1975-1985. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962185.
- 62. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. Bull World Health Organ 2007;85:719-726. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18026629.
- 63. Keam SJ, Harper DM. Human papillomavirus types 16 and 18 vaccine (recombinant, AS04 adjuvanted, adsorbed) [Cervarix]. Drugs 2008:68:359-372. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257611.
- 64. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control

trial. Lancet 2006;367:1247-1255. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631880.

- 65. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. JAMA 2009;302:750-757. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690307.
- 66. van Klooster TM, Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Reported adverse events in girls aged 13-16 years after vaccination with the human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine in the Netherlands. Vaccine 2011;29:4601-4607. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549785.
- 67. Medina DM, Valencia A, de Velasquez A, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls. J Adolesc Health 2010;46:414-421. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413076.
- 68. National and state vaccination coverage among adolescents aged 13 through 17 years--United States, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011:60:1117-1123. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21866084.
- 69. Wheeler CM, Castellsague X, Garland SM, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. Lancet Oncol 2012;13:100-110. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075170.
- 70. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 vears. J Infect Dis 2009;199:926-935. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236279.



<u>ガイドライン索引</u> 子宮頸癌スクリーニング 目次 老容

71. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. Lancet 2009;374:301-314. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19586656.

72. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002;287:2114-2119. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966386.

- 73. 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. J Low Genit Tract Dis 2007;11:223-239. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17917567.
- 74. Wright TC, Jr., Stoler MH, Sharma A, et al. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+cytology-negative results. Am J Clin Pathol 2011;136:578-586. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21917680.
- 75. Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet 2003;362:1871-1876. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667741">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14667741</a>.
- 76. Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer 2001;84:1616-1623. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401314">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11401314</a>.
- 77. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005;97:1072-1079. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030305">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030305</a>.

- 78. Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. Am J Clin Pathol 2011;135:468-475. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21350104">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21350104</a>.
- 79. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1383-1392. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824967.
- 80. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J Cancer 2007;121:621-632. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17405118">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17405118</a>.
- 81. Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L. Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1401-1405. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824969">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824969</a>.
- 82. Miroshnichenko GG, Parva M, Holtz DO, et al. Interpretability of excisional biopsies of the cervix: cone biopsy and loop excision. J Low Genit Tract Dis 2009;13:10-12. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098600">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098600</a>.
- 83. Naumann RW, Bell MC, Alvarez RD, et al. LLETZ is an acceptable alternative to diagnostic cold-knife conization. Gynecol Oncol 1994;55:224-228. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7959288.
- 84. Gagne HM. Colposcopy of the vagina and vulva. Obstet Gynecol Clin North Am 2008;35:659-669; x. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061824.
- 85. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, et al. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies



<u>ガイドライン索引</u> 子宮頸癌スクリーニング 目次 老容

women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:908-914. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702369">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16702369</a>.

- 86. Pettersson BF, Hellman K, Vaziri R, et al. Cervical cancer in the screening era: who fell victim in spite of successful screening programs? J Gynecol Oncol 2011;22:76-82. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860732">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21860732</a>.
- 87. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, et al. Lower protection of cytological screening for adenocarcinomas and shorter protection for younger women: the results of a case-control study in Florence. Br J Cancer 2004;90:1784-1786. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15150597.
- 88. Sherman ME, Wang SS, Carreon J, Devesa SS. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. Cancer 2005;103:1258-1264. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15693030">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15693030</a>.
- 89. Bray F, Carstensen B, Moller H, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:2191-2199. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16172231.
- 90. Wang SS, Sherman ME, Hildesheim A, et al. Cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma incidence trends among white women and black women in the United States for 1976-2000. Cancer 2004;100:1035-1044. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14983500.
- 91. Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, et al. Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. Int J Cancer 2011;128:1344-1353. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20949623.

- 92. Veljovich DS, Stoler MH, Andersen WA, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance: a five-year retrospective histopathologic study. Am J Obstet Gynecol 1998;179:382-390. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731842.
- 93. Derchain SFM, Rabelo-Santos SH, Sarian LO, et al. Human papillomavirus DNA detection and histological findings in women referred for atypical glandular cells or adenocarcinoma in situ in their Pap smears. Gynecol Oncol 2004;95:618-623. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581973">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15581973</a>.
- 94. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: management and outcome. Gynecol Oncol 1999;73:348-353. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10366458.
- 95. Wolf JK, Levenback C, Malpica A, et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix: significance of cone biopsy margins. Obstet Gynecol 1996;88:82-86. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8684768.

- 96. Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. JAMA 2004;291:2100-2106. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126438.
- 97. Samson S-LA, Bentley JR, Fahey TJ, et al. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. Obstet Gynecol 2005;105:325-332. Available at: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15684160">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15684160</a>.
- 98. Sjoborg KD, Vistad I, Myhr SS, et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case-control study. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86:423-428. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17486463.
- 99. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol

2007;109:309-313. Available at:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267829.