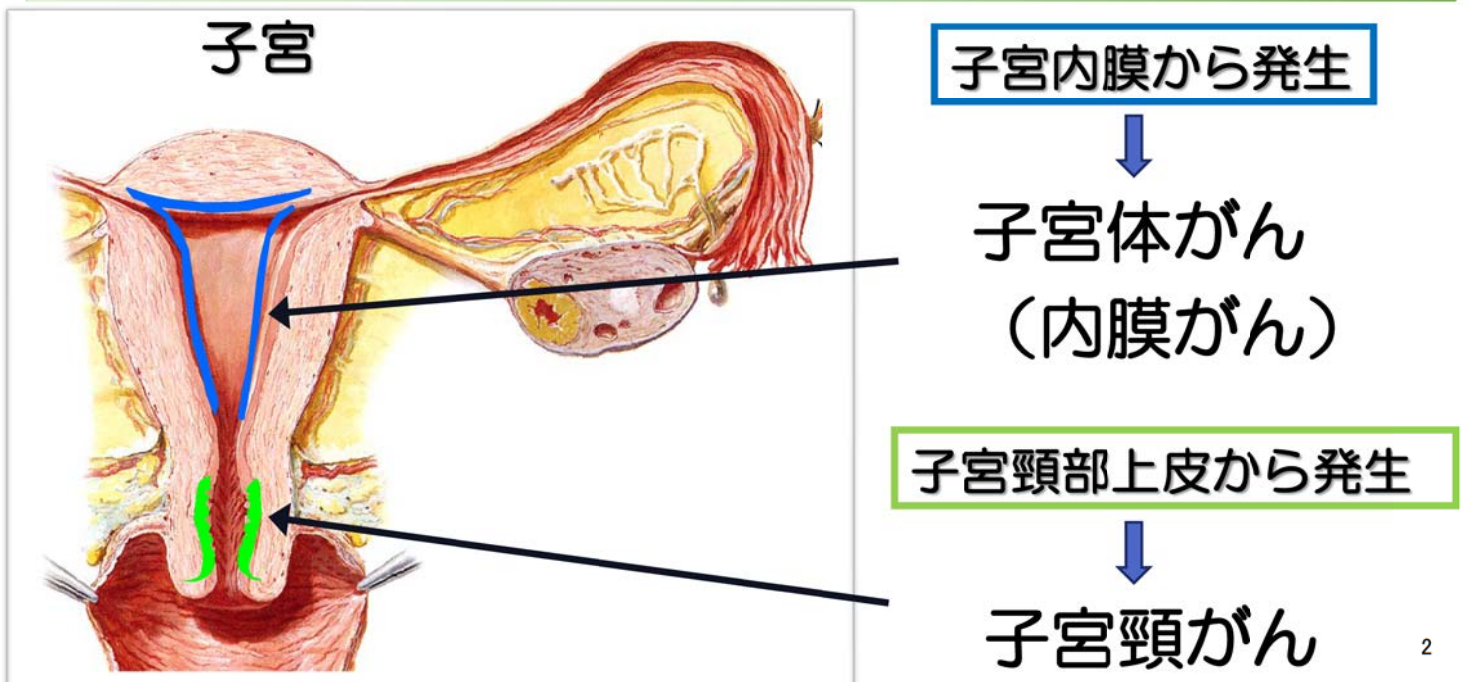


子宮体がん・子宮頸がんの 治療最前線

静岡県立静岡がんセンター
婦人科 武隈宗孝

子宮がん





本日の内容

- ① 子宮体がん
 - 疫学と予防
 - 治療

- ② 子宮頸がん
 - 疫学と予防
 - 治療

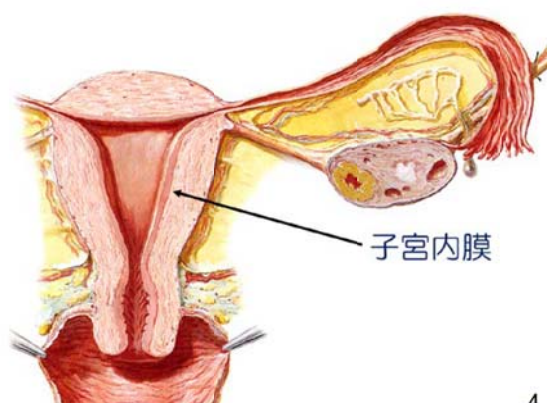
3



本日の内容

- ① 子宮体がん
 - 疫学と予防
 - 治療

- ② 子宮頸がん
 - 疫学と予防
 - 治療



4



子宮体がん

(疫学)

• **近年著しく増加**

子宮がんに締める割合が5%⇒60%へ増加

- 肥満、高血圧、糖尿病を合併することが多い
- 動物の死亡を好む食生活をする地域に多い

(原因)

• **エストロゲン (女性ホルモン) の子宮内膜への過剰刺激**

- 食生活の欧米化 (脂肪…エストロゲンと関連)
- 少子化、晩婚化
- **遺伝性腫瘍**

(症状)

- 不正性器出血 (特に**閉経前後**)、5%は無症状



子宮体がんの危険因子

ホルモン関連

ライフスタイル関連

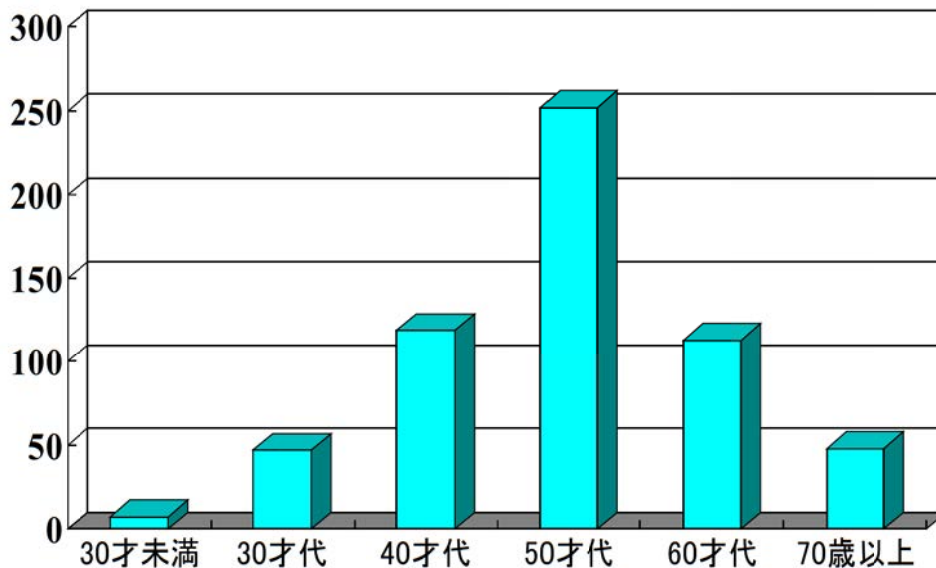
遺伝関連

危険因子	危険度
52才以降の閉経	2.4倍
閉経後出血を繰り返す婦人	4倍
Tamoxifenの長期投与	1.2~1.7倍
エストロゲンのみの投与	4~15倍
未産婦	2倍
肥満	3~10倍
糖尿病	2.8倍
高血圧	1.5倍
Lynch症候群	10倍



子宮体がん年齢分布

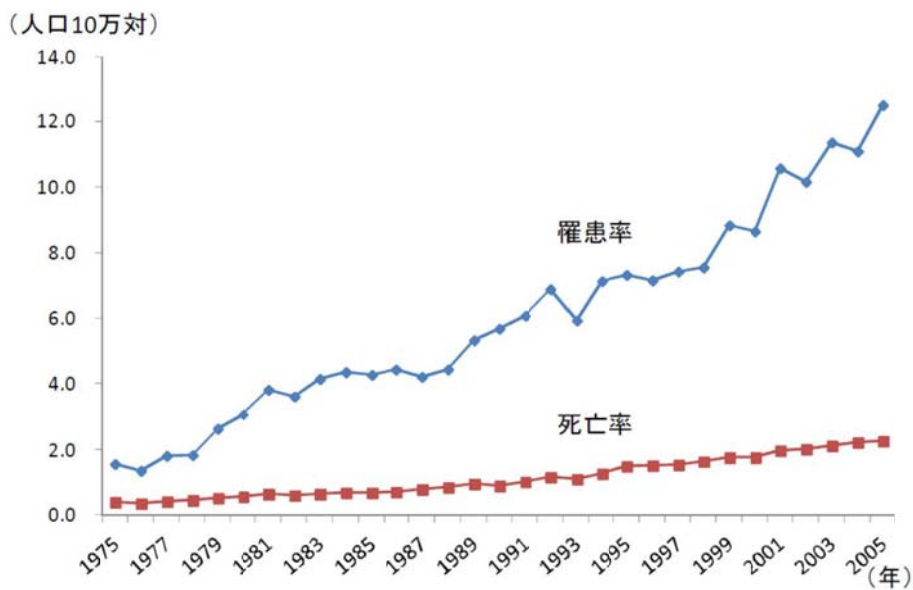
時代による変化はほとんどない



7



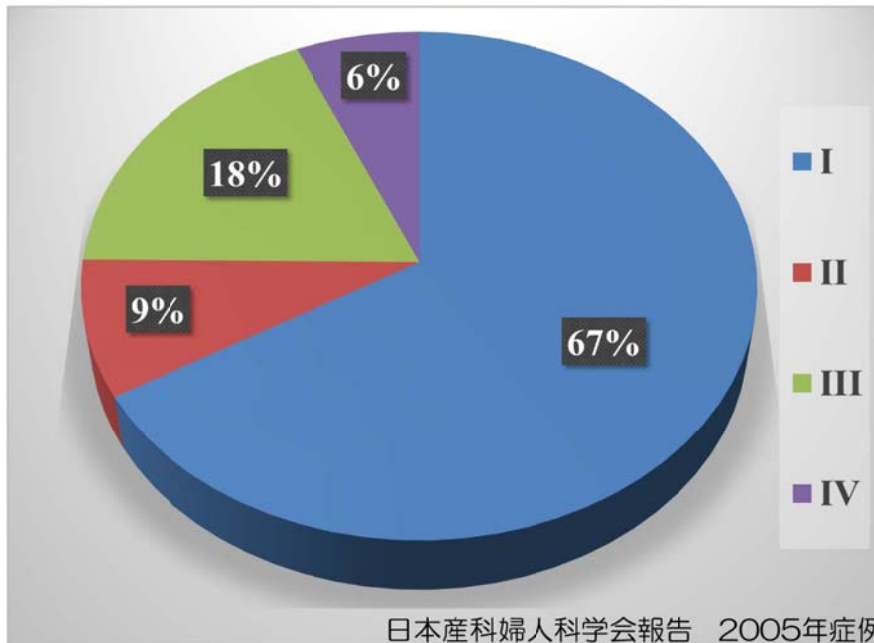
子宮体がんの罹患率と死亡率の年次推移



(国立がん研究センターがん対策情報センターホームページより作成) 8



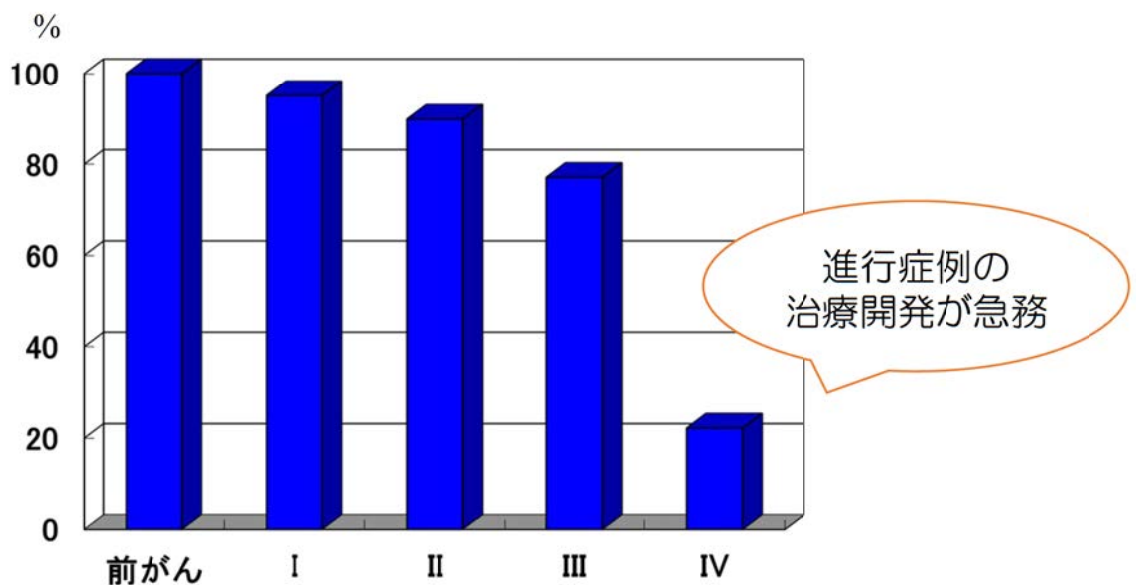
子宮体がんの進行期別発生率



9



子宮体がんの5年生存率



日本産科婦人科学会報告 2005年治療症例

10



子宮体がん検診（細胞診）の対象者は？

子宮体がんの存在を示唆する症状のある女性、あるいはリスク因子のある女性を対象に選択的に施行する。

産婦人科診療ガイドライン2020

子宮体がんのスクリーニング検査は、
予防的なメリットは乏しい

正診率は頸部細胞診に比べて高くない。

内膜細胞診を用いた体がん検診（症状のない人を対象）は死亡率減少効果の有無について、その有効性を示す明確なデータがない。

内膜細胞診が陰性であっても、出血・帯下などの臨床症状がある場合や超音波所見などから悪性病変が疑われる場合には、**子宮内膜組織診**を実施すべきである。



本日の内容

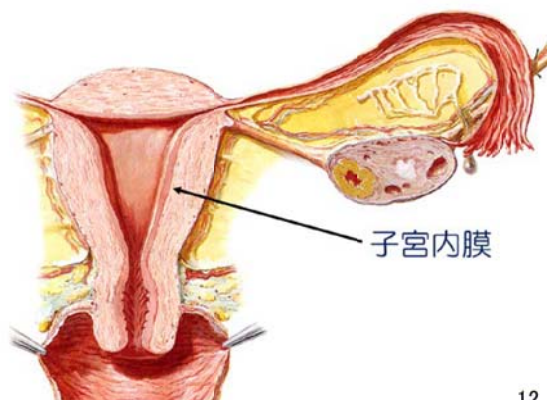
① 子宮体がん

- 疫学と予防
- 治療

（開発が急がれる）
進行・再発症例の薬物療法

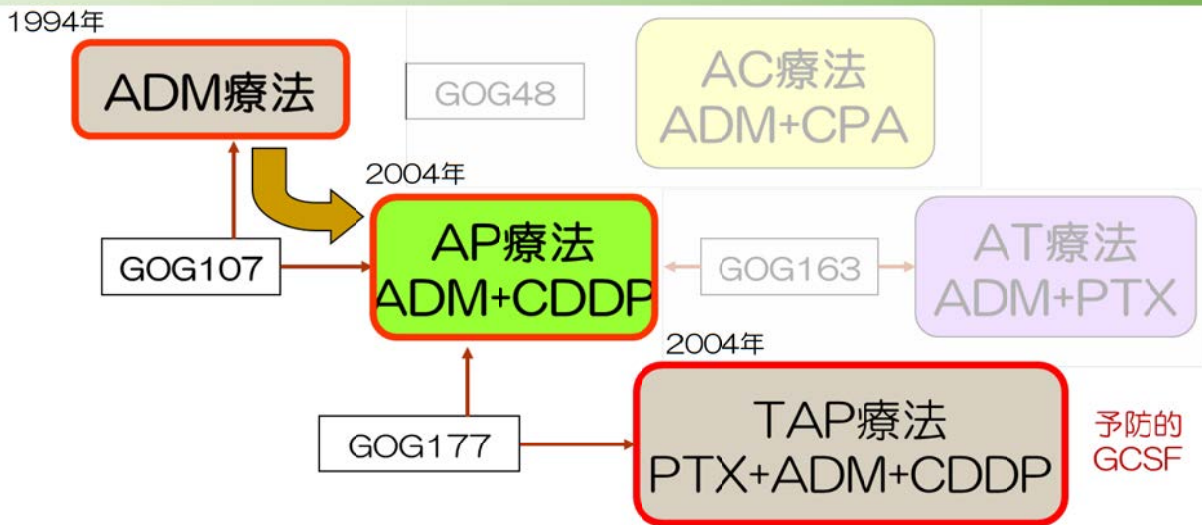
② 子宮頸がん

- 疫学と
- 治療





進行・再発子宮体がんに対する薬物療法の開発の変遷



GOG209試験：TAP療法 vs. TC療法

Miller D et al., JCO, 38: 3841, 2020

再発・進行
子宮体がん症例
(n=273)

R
A
N
D
O
M
I
Z
E
D

標準治療: TAP

Adriamycin 45 mg/m² day1
 CDDP 50 mg/m² day1
 Paclitaxel 160 mg/m² day2 (3h)
 day3-12 GCSF 5 μ/kg
 3週間隔

非劣性試験：試験治療が標準治療より劣っていない事を検証

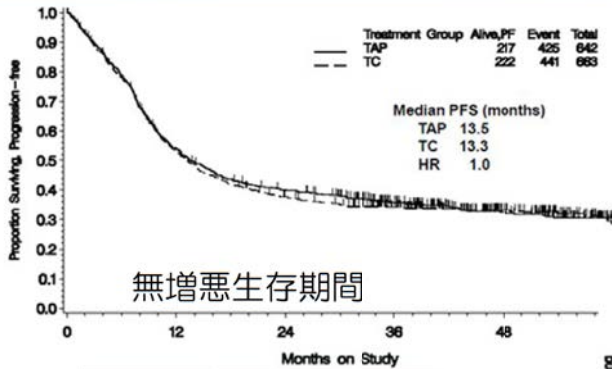
試験治療: TC

Paclitaxel 175 mg/m² day1
 CBDCA AUC=6 day1
 3週間隔



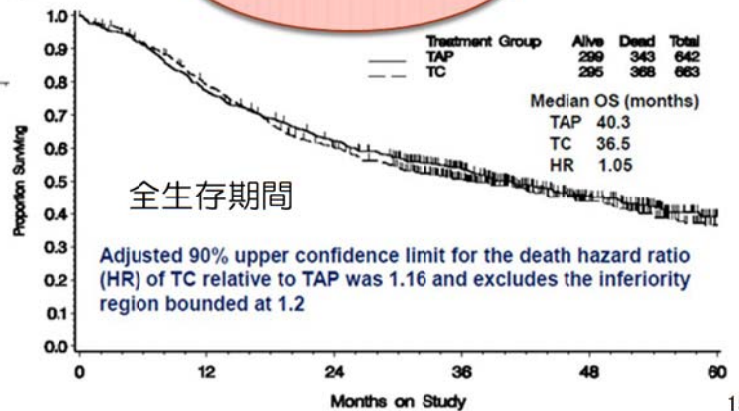
GOG209試験：TAP療法 vs. TC療法

Miller D et al., JCO, 38: 3841, 2020



無増悪生存期間

	RR (%)	PFS (M)	OS (M)
PTX + ADM + CDDP	-	13.5	40.3
PTX + CBDCA	-	13.3	36.5



全生存期間



GOG209試験：TAP療法 vs. TC療法

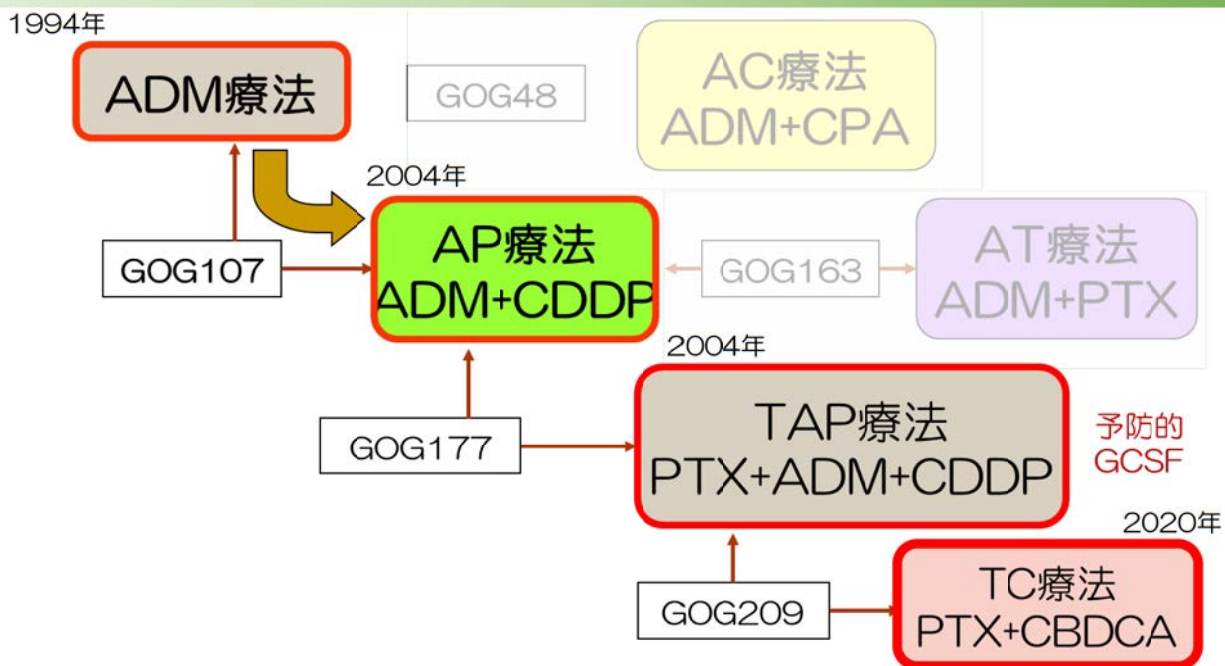
Miller D et al., JCO, 38: 3841, 2020

	有害事象		p
	TAP	TC	
好中球減少 (≥G3)	52.1 %	79.7 %	< 0.001
発熱性好中球減少症	7 %	6 %	N.S.
血小板減少	22.8 %	12.8 %	< 0.001
貧血	30.6 %	21.2 %	< 0.001
末梢神経障害 (≥G3)	26 %	19 %	< 0.01
悪心	8.9 %	5.6 %	0.024
嘔吐	7 %	3.5 %	0.006
下痢	5.7 %	2 %	< 0.001
粘膜炎	1.3 %	0.2 %	0.019
Cre上昇	1.9 %	0.6 %	0.001
毒性中止	17.6 %	11.9 %	0.001

毒性はTAP療法が明らかに強い



進行・再発体がんに対する抗がん剤治療の変遷



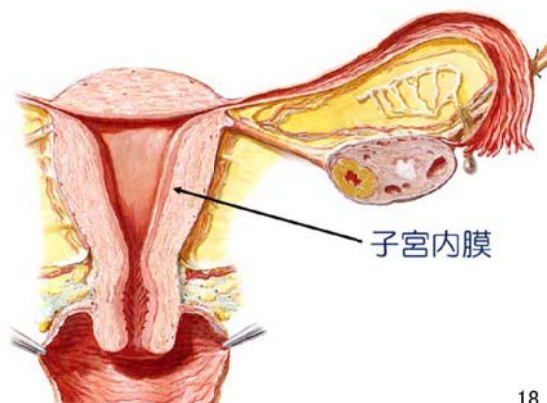
本日の内容

① 子宮体がん

- 疫学と予防
- 治療

(開発が急がれる)
進行・再発症例の薬物療法

がん免疫療法について





子宮体がんとうがん免疫療法について

ミスマッチ修復機構

DNAを複製する時に生じた、塩基のミスマッチを修復するDNA修復機構の一つ

マイクロサテライト

遺伝子上に存在する、1から数塩基の繰り返しからなる反復配列

マイクロサテライト不安定性 (Microsatellite instability: MSI)

ミスマッチ修復機構の異常の結果、マイクロサテライト反復配列の長さに変化を来す現象

ミスマッチ修復機構異常のある腫瘍
 = 高頻度マイクロサテライト不安定性を有する腫瘍
(MSI-High 腫瘍)



子宮体がんとうがん免疫療法について

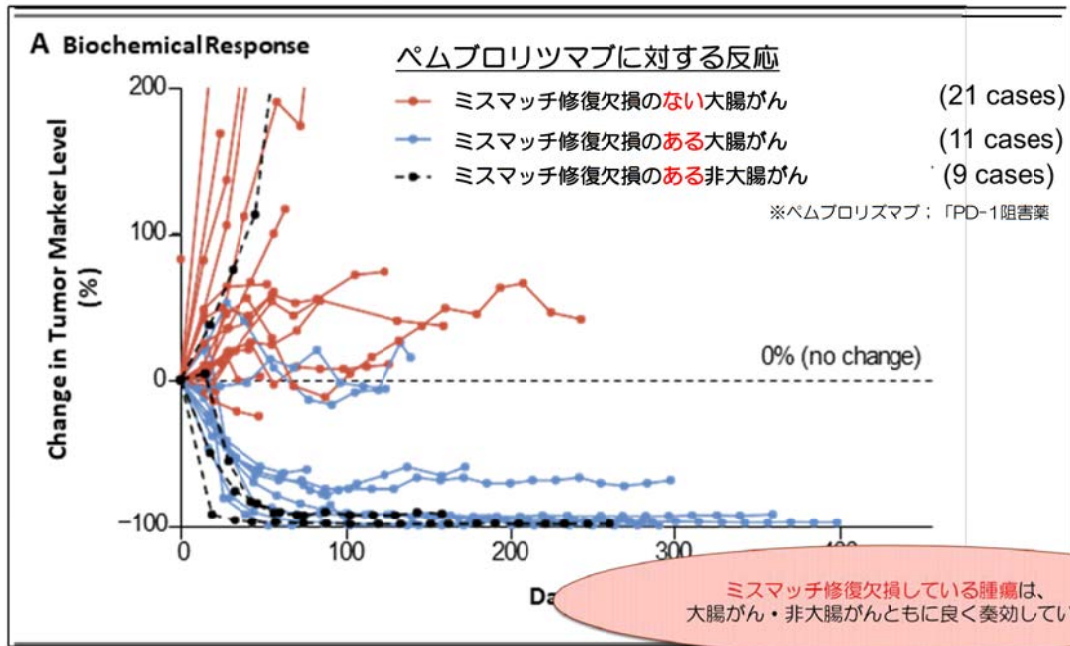
The new england journal of medicine

Original Article

**PD-1 Blockade in Tumors
with Mismatch-Repair Deficiency**

D.T. Le, J.N. Uram, H. Wang, B.R. Bartlett, H. Kemberling, A.D. Eyring,
A.D. Skora, B.S. Lubner, N.S. Azad, D. Laheru, B. Biedrzycki, R.C. Donehower,
S.M. Lee, S.M. Duffy, R.M. Goldberg,
H. Hruban, R.H. Hruban, L.D. Wood,
C.W. Kinzler, S. Zhou, T.C. Cornish,
B. Vogelstein, and L.A. Diaz, Jr.

ミスマッチ修復欠損を有する腫瘍は
免疫チェックポイント阻害薬：PD-1阻害薬が奏効する、
という仮説に対する探索試験



D. T. Le, et al, N Engl J Med. 2015; 372: 2509-2021



Phase II trial to test the efficacy of PD-1 blockade
in a range of **different subtypes of mismatch repair deficient cancers**
(clinicaltrials.gov number, [NCT01876511](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01876511))

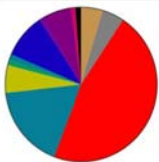
Science

REPORTS

Cite as: D. T. Le *et al.*, *Science* 10.1126/science.1250023 (2017).

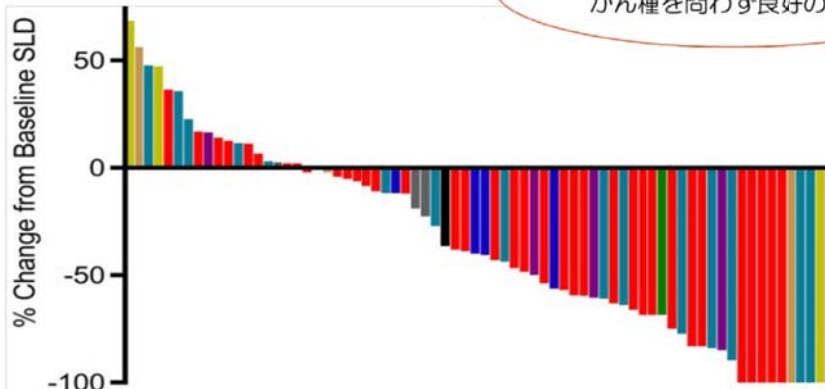
Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade

Dung T. Le,^{1,2,3} Jennifer N. Durham,^{1,2,3*} Kellie N. Smith,^{1,3*} Hao Wang,^{3*} Bjarne R. Bartlett,^{2,4*} Laveet



- Ampulla of Vater
- Cholangiocarcinoma
- Colorectal
- Endometrial cancer
- Gastroesophageal
- Neuroendocrine
- Osteosarcoma
- Pancreas
- Prostate
- Small Intestine
- Thyroid
- Unknown Primary

12種類の異なるがん種



奏効率 53%
がん種を問わず良好の成績



Drugs

Home > Drugs > Drug Approvals and Databases > Approved Drugs

Approved Drugs

Hematology/Oncology (Cancer) Approvals & Safety Notifications

Drug Information Soundcast in Clinical Oncology (D.I.S.C.O.)

Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book)

FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication

f SHARE | t TWEET | in LINKEDIN | p PIN IT | e EMAIL | p PRINT

MSI highがんに対し臓器横断的に承認

[Listen to the FDA D.I.S.C.O. podcast about this approval](#)

On May 23, 2017, the U.S. Food and Drug Administration granted accelerated approval to pembrolizumab (KEYTRUDA, Merck & Co.) for adult and pediatric patients with unresectable or metastatic, microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) solid tumors that have progressed following prior treatment and who have no satisfactory alternative treatment options or with MSI-H or dMMR colorectal cancer that has progressed following treatment with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan.

This is the FDA's first tissue/site-agnostic approval.

The approval was based on data from 149 patients with MSI-H or dMMR cancers enrolled across five uncontrolled, multi-cohort, multi-center, single-arm clinical trials. Ninety patients had colorectal cancer, 49 patients were diagnosed with one of 14 other cancer types. Patients received either pembrolizumab, 3 mg/kg every 3 weeks, or pembrolizumab, 10 mg/kg every 2 weeks. Treatment continued until unacceptable disease progression that was either symptomatic, rapidly progressive, required urgent intervention, or with a decline in performance status. A maximum of 24 months of treatment was administered.

2018/12/21
日本でも承認



Phase II trial to test the efficacy of PD-1 blockade in a range of **different subtypes of mismatch repair deficient cancers** (clinicaltrials.gov number: [NCT01876511](#))

Science

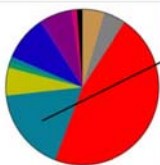
REPORTS

Cite as: D. T. Le *et al.*, *Science* 10.1126/science.aan6733 (2017).

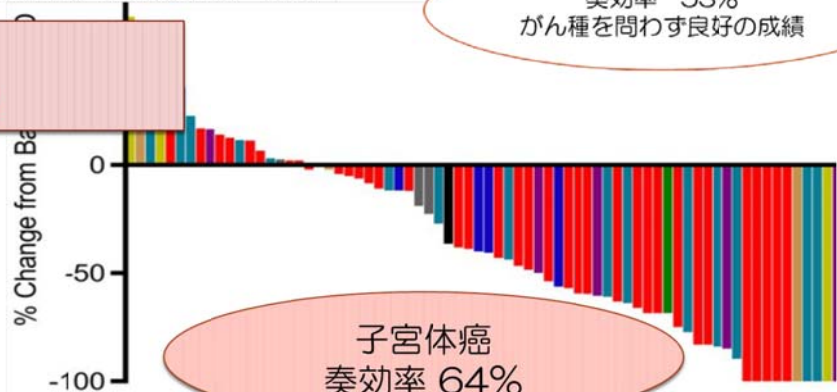
Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade

Dung T. Le,^{1,2,3*} Jennifer N. Durham,^{1,2,3*} Kellie N. Smith,^{1,3*} Hao Wang,^{3*} Bjarne R. Bartlett,^{2,4*} Laveet

奏効率 53%
がん種を問わず良好の成績



- 86名が登録
- 14名が子宮体癌

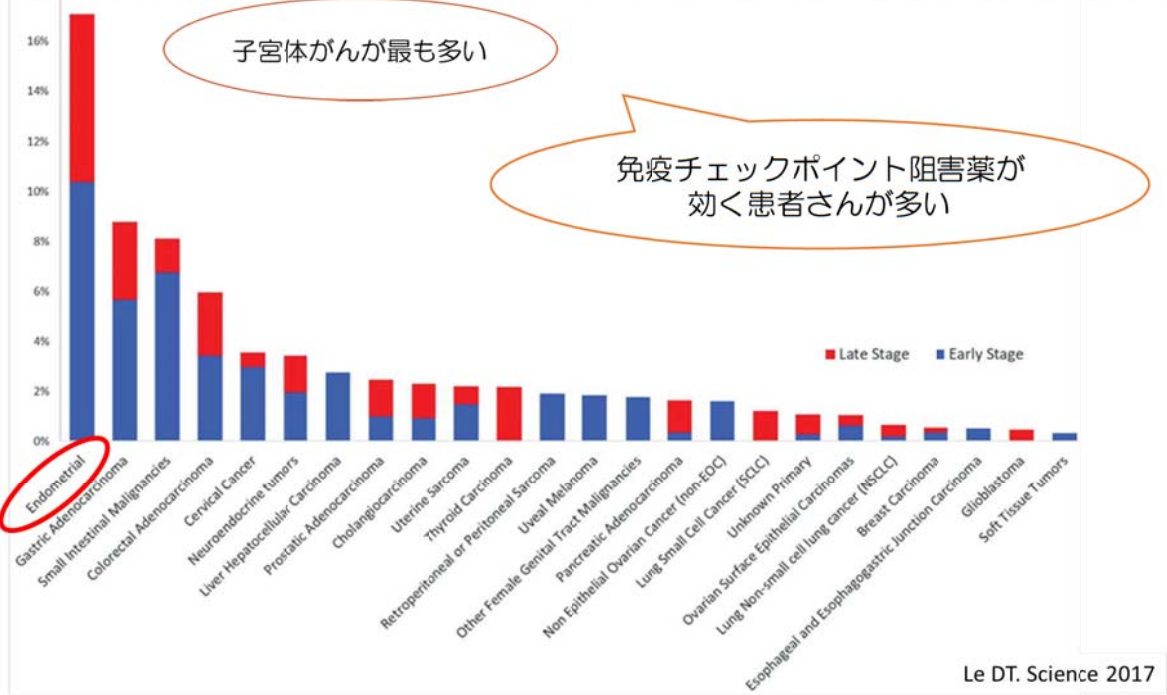


子宮体癌
奏効率 64%

12種類の異なるがん種



各がん種におけるミスマッチ修復異常の割合



Hindawi
Journal of Oncology
Volume 2020, Article ID 1807929, 17 pages
<https://doi.org/10.1155/2020/1807929>



Review Article

Epidemiology of Microsatellite Instability High (MSI-H) and Deficient Mismatch Repair (dMMR) in Solid Tumors: A Structured Literature Review

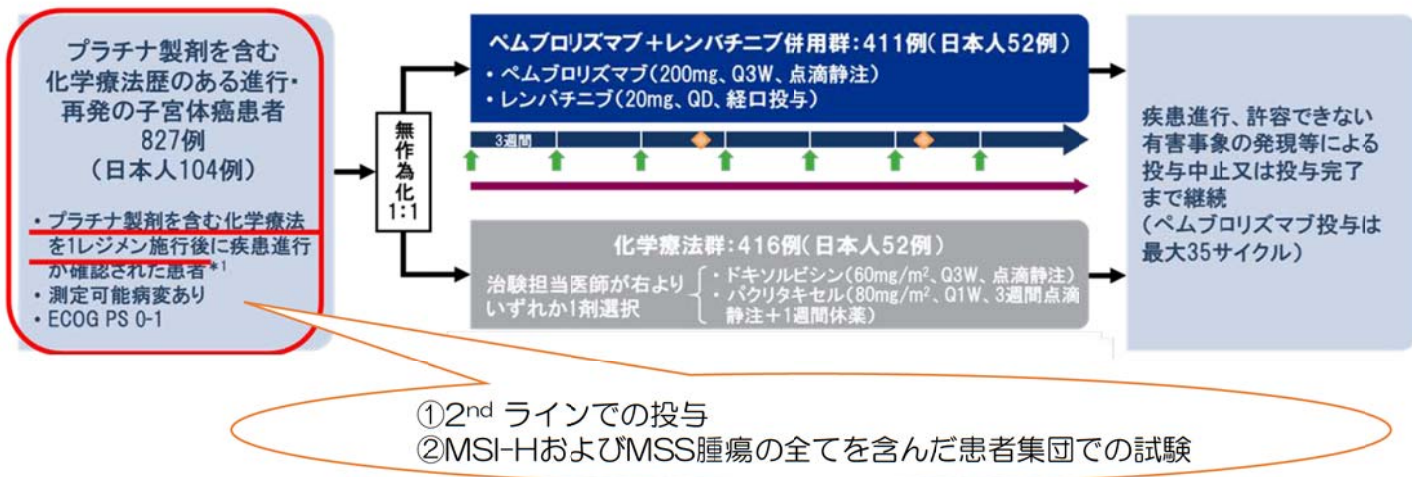
Maria Lorenzi,¹ Mayur Amonkar,² Jacky Zhang,¹ Shivani Mehta,¹ and Kai-Li Liaw²

'Endometrial cancer had the highest pooled MSI-H and dMMR prevalence (26% and 25% all stages, respectively)'

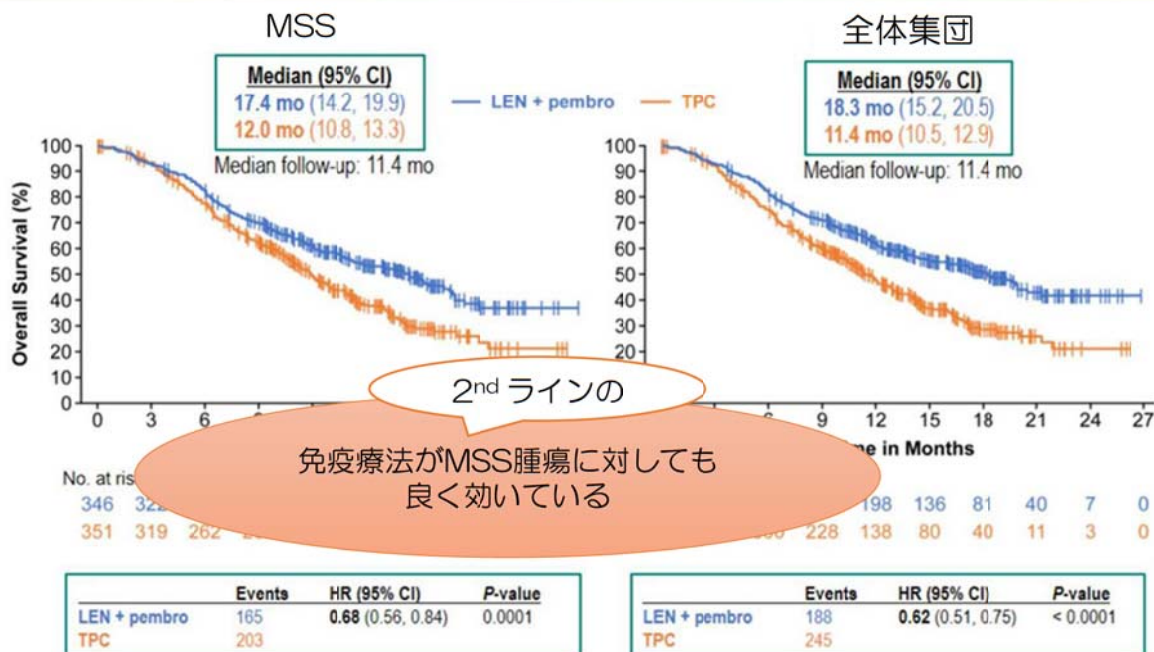
子宮体癌は、MSI-Hやミスマッチ修復異常の症例が、全てのがん種の中で最も多く、その頻度は25-26%である

子宮体癌に対する免疫療法の治療開発が加速!!

KEYNOTE775試験 : Scheme



KEYNOTE775試験 : 全生存期間





子宮体がん まとめ

- 近年、増加傾向
- 危険因子
 - ホルモン関連、ライフスタイル関連、遺伝関連
- 早期がんが多い。しかし進行がんの場合は予後不良
 - 免疫療法が期待される
- ミスマッチ修復異常のある腫瘍＝MSI-H腫瘍が他がん種に比べて多い
- 進行・再発病態に対する標準治療：TC療法
 - TC療法後の再発病態に対して：ペムブロリズマブ+レンバチニブ併用療法
 - MSI-H腫瘍に対して：ペムブロリズマブ単剤治療

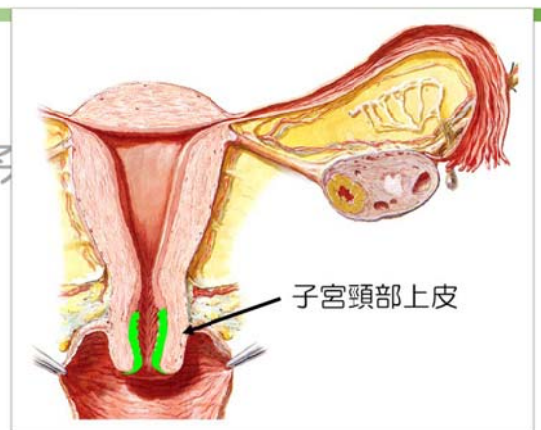
Lynch症候群

免疫療法が期待される



本日の内容

- ① 子宮体がん
 - 疫学と予防
 - 治療
- ② 子宮頸がん
 - 疫学と予防
 - 治療



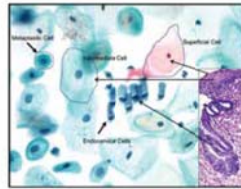
子宮頸がんは、予防および早期発見が可能ながん種である

Screening for Cervical Cancer

American Cancer Society ²⁰²⁰: High-Risk HPV DNA Testing \geq age 25



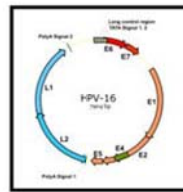
George Nicholas Papanicolaou (1883-1962)



核クロマチン構造の観察に優れた
パパニコロウ染色を開発し5段階のクラ
ス分類によるがん診断の客観化を行った。



Harald zur Hausen (b. 1936)
Nobel Prize in Medicine (2008)



子宮頸がんの原因ウイルスであるHPV検査。
発がんリスクの高い患者が選別できるよう
になった

Papanicolaou GN et al. *Sci USA*. 1983;80(12):3812-3815. Boshart M et al. *EMBO J*. 1984;3(5):1151-1157. Papanicolaou GN et al. *Am J Obstet Gynecol*. 1941;42(2):193-206. Dürst M et al. *Proc Natl Acad* 984;3(5):1151-1157. Wright TC et al. *Gynecol Oncol*. 2015;136(2):189-197. US Preventative Services Task Force. *JAMA*. 2018;320(7):674-686. <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/cervical-cancer-screening-guidelines.html>

HPV (Human Papilloma Virus, ヒトパピローマウイルス)

子宮頸がん発生の最も大きな原因



ハラルト・ツア・ハウゼン博士

HPV感染がなければ、子宮頸がんになるリスクは無視しても良い



- ほとんどが性行為によって感染する。
- 感染した場合の自然経過は不明な点が多い。
- **感染した人がすべてがんになるわけではない。**
感染したウイルスの型、本人の免疫機構、HLA type、他の要因で発ガンする？



HPV (Human Papilloma Virus, ヒトパピローマウイルス)

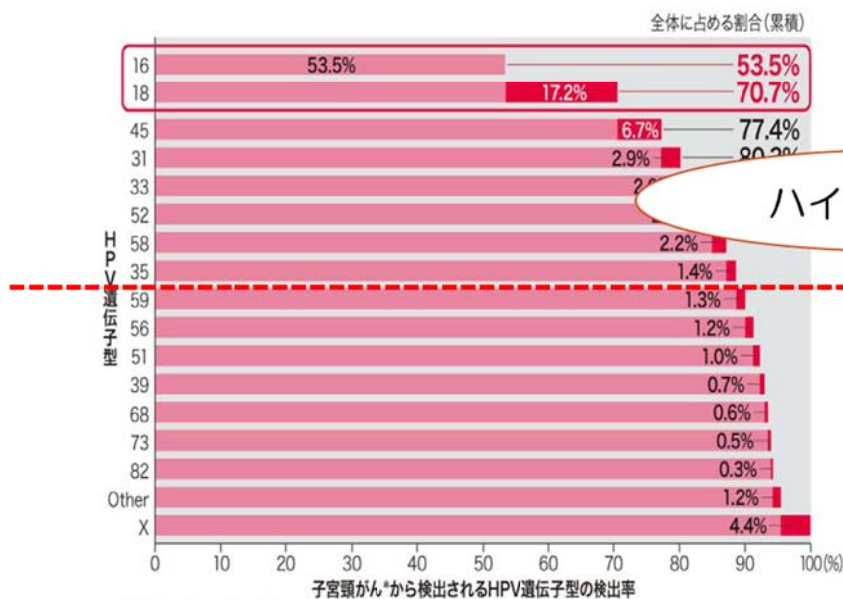


- 非常に多くの型（180種類以上）が存在する。
- 約15種類は発がん性である。
- 子宮頸部扁平上皮前がん状態のほぼ100%、
浸潤がんの60～70%にいずれかの型が検出される。

35



子宮頸がんに関連するHPVの遺伝子型



36



子宮頸がんの症状

検診の目的：この時期に発見する

初期症状

最も初期には無症状
不正性器出血（性行為後の出血）
帯下の増加

治癒困難…

進行患者の症状

腹痛、腰痛、坐骨神経痛、尿閉、
大量出血、悪臭



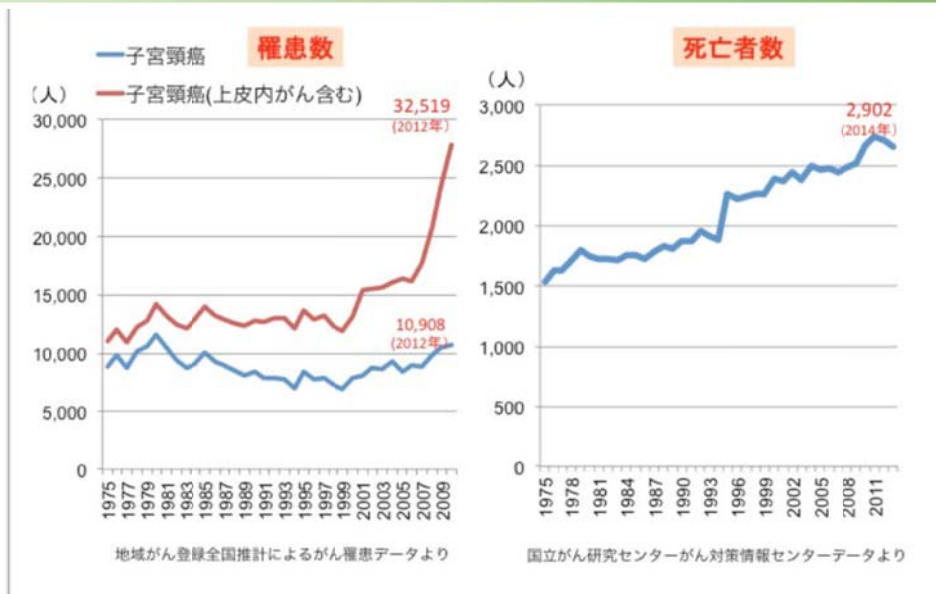
子宮頸がんのリスクファクター

- 低年齢での性体験
- 性的パートナーが多い
- 多産
- HPV以外の性感染症
- 経口避妊薬の使用
- 低所得階層
- 喫煙

その多くはHPV感染のリスク因子と共通



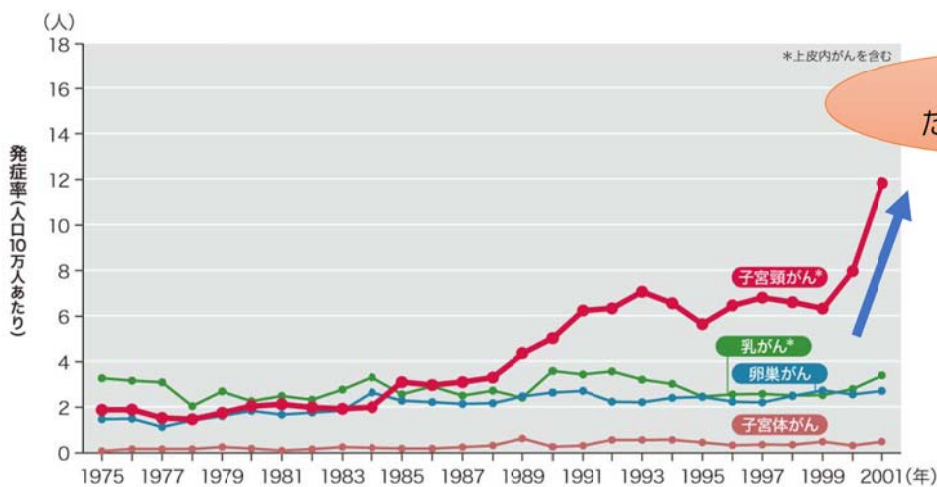
子宮頸がんの罹患数と死亡者数



近年増加傾向。年間約10,000人が罹患し、約3,000人が死亡している。



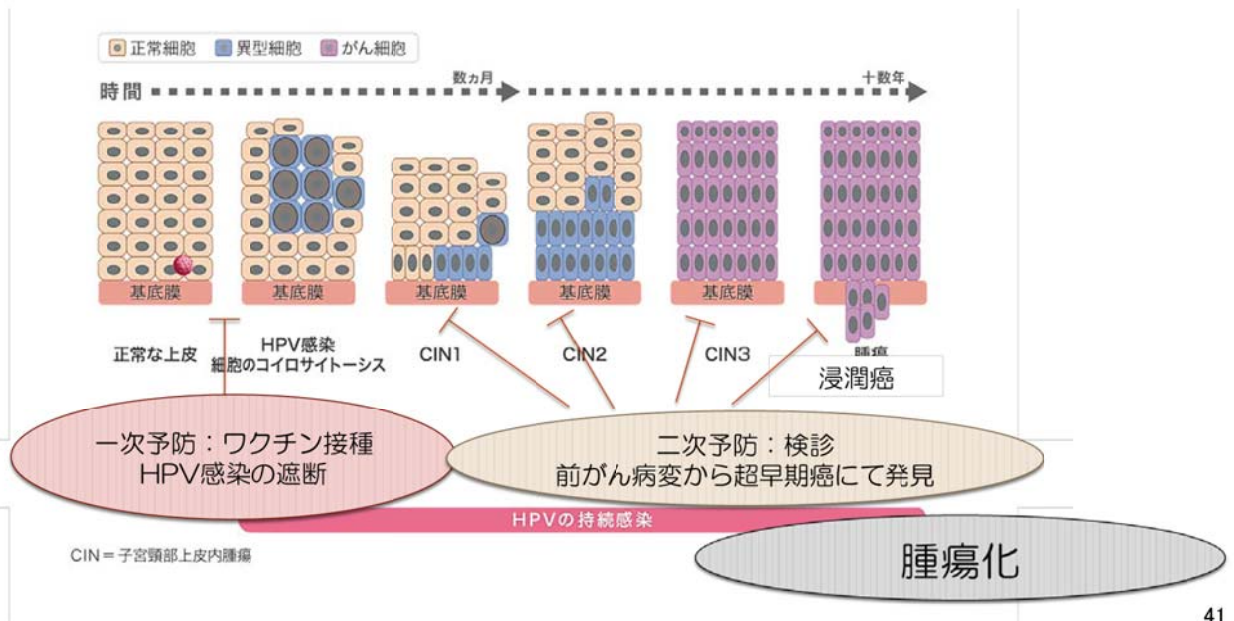
日本における20-29歳の女性10万人当たりの各がん種の発症率推移



国立がんセンターがん対策情報センター、人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部)
<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>



子宮頸がんの自然史



2019年1月：第114回WHO理事会

70カ国以上が、WHO事務局が以下を策定する決定を支持した。

子宮頸がんの排除に向けた世界的戦略

注：感染性疾患の用語について

- Elimination: 感染性疾患をワクチンなどで特定地域で排除することだが、麻疹の様に海外からの移入などで流行が起こる可能性が残る状態
- Eradication: 病原菌やウイルスを完全に排除し根絶すること。天然痘が1例。

2者を区別する適切な日本語訳がないので、この翻訳ではEliminationを排除と訳す。



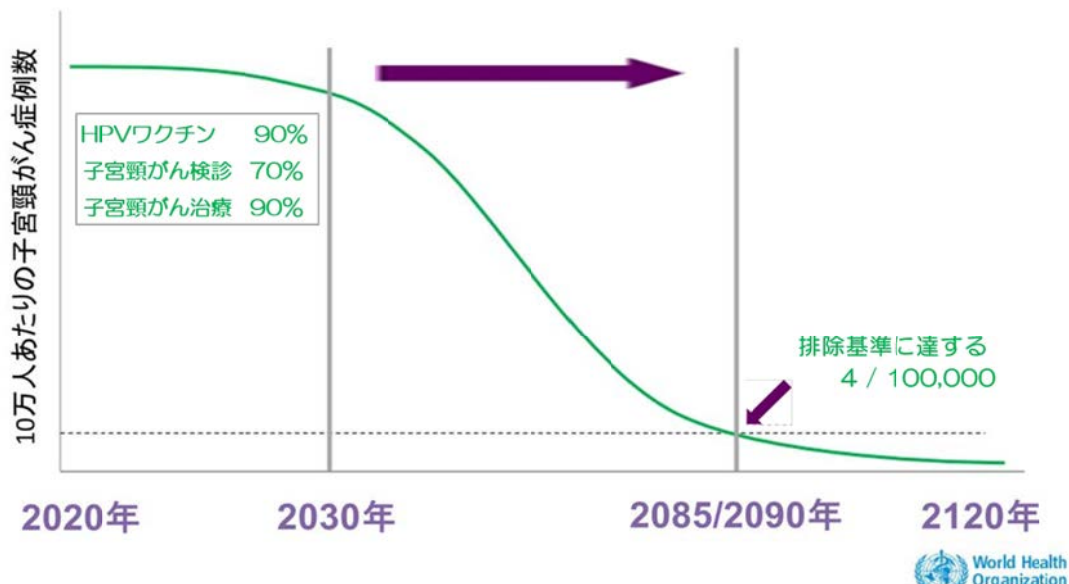
Photo credit: Chris Black





2019年1月：第114回WHO理事会

2030年にHPVワクチン、子宮頸がん検診、子宮頸がん治療のそれぞれの介入が増加した場合の変化



43



国内におけるHPVワクチン接種状況

2010年11月26日～ 2013年3月31日	平成22、23年度補正予算により、 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業（基金） を実施
2013年4月1日	予防接種法の一部を改正する法律が施行され、 HPVワクチンの定期接種が開始された
⇒ 以降、疼痛又は運動障害を中心とした多様な症状が報告され、マスコミ等で多く報道された	
2013年6月14日	厚生労働省の審議会※で、「 ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛の発生頻度等がより明らかになり、国民に適切な情報提供ができるまでの間、定期接種を積極的に勧奨すべきではない 」とされ、 積極的勧奨差し控え （厚生労働省健康局長通知） ※ 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会と薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同開催
⇒ 以降、	<div style="border: 1px dashed orange; padding: 5px;"> ① HPVワクチンのリスク（安全性）とベネフィット（有効性）を整理 ② HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援をどう進めていくのか ③ HPVワクチンの安全性・有効性等に関する情報提供をどう進めていくのか </div> <div style="text-align: right;">審議会において検討</div>

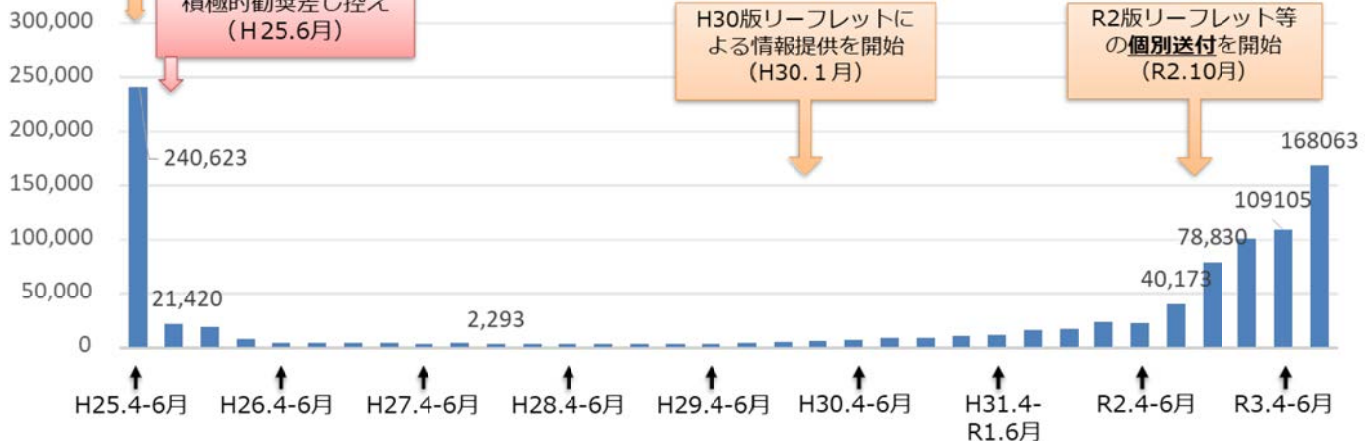


国内におけるHPVワクチン接種状況

定期接種化 (H25.4月)

積極的勧奨差し控え (H25.6月)

注1: 施設納入数はサーバリックスとガーダシルの納入数を合わせたもの
注2: 施設納入数には、任意接種で用いられたものや納入されたが使用されなかったものも含まれる



厚労省HPより 45



国内におけるHPVワクチン接種状況

厚生科学審議会副反応検討部会・安全対策調査会合同会議 (令和3年10月1日、11月12日開催)
HPVワクチンの積極的勧奨の取扱いに関する議論と結論

1. HPVワクチンの安全性・有効性に関する最新のエビデンスについて

○ 安全性・有効性に関する近年の主要なエビデンスが示され、現在のエビデンスによれば、ワクチンの安全性についての特段の懸念は認められない。今後も、合同会議において新たなエビデンスを収集しつつ、安全性の評価を行っていく。

2. HPVワクチン接種後に生じた症状に苦しんでいる方に寄り添った支援について

○ 協力医療機関において必要な診療を提供するための体制が維持されている一方で、近年、ワクチン接種後に生じた症状で受診する患者がいない医療機関も多い。これまでも実施してきた協力医療機関向けの研修会について、ニーズ等を踏まえ内容の充実を行っていく。また、協力医療機関同士の相談体制の構築、協力医療機関と都道府県等が必要な情報を共有できるような連携の強化を行っていく。併せて、協力医療機関の診療実態を把握するための調査を継続的に実施していく。

○ 地域の医療機関がワクチン接種後に生じた症状への適切な対応や協力医療機関等への紹介を円滑に実施できるよう、また、学校医に他の医療機関や都道府県等と必要な連携を取っていただけるよう、地域の医療機関に必要な情報の周知を行っていく。

○ 地域における相談支援体制について衛生部局と教育部局との連携が重要であり、関係機関との一層の連携を図っていく。

3. HPVワクチンに関する情報提供について

○ 接種対象者等が情報に接する機会を確保し、接種について検討・判断できるよう、自治体(市町村等)の個別送付が広がった結果、国民の理解が進み、接種者数が増えてきている。

○ 最新のエビデンス等を踏まえてリーフレットを改訂する。

令和4年度から積極的な勧奨の再開

積極的勧奨を差し控えている状態を終了させることが妥当

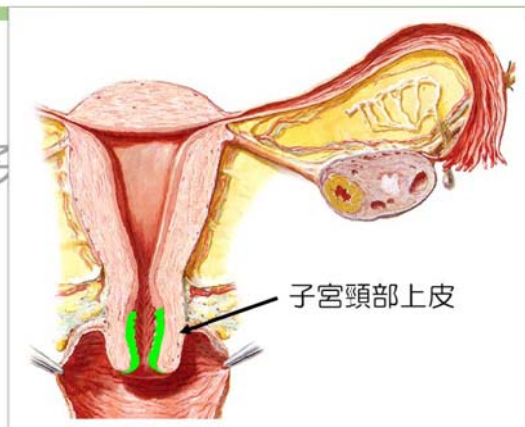
厚労省HPより 46



本日の内容

① 子宮体がん

- 疫学と予防
- 治療



② 子宮頸がん

- 疫学と予防
- 治療



進行・再発子宮頸がんに対する薬物療法の開発の変遷

Single Agent Platinum

- GOG 43 (1987)
 - High dose (100 mg/m²), better response, no difference in OS
- GOG 64 (1989)
 - Infusion schedule, no difference
- GOG 77 (1989)
 - Platinum analogs "probably" no better

シスプラチン
50mg/m² 21日毎

シスプラチンがkey drug!

Combination Platinum Regimens

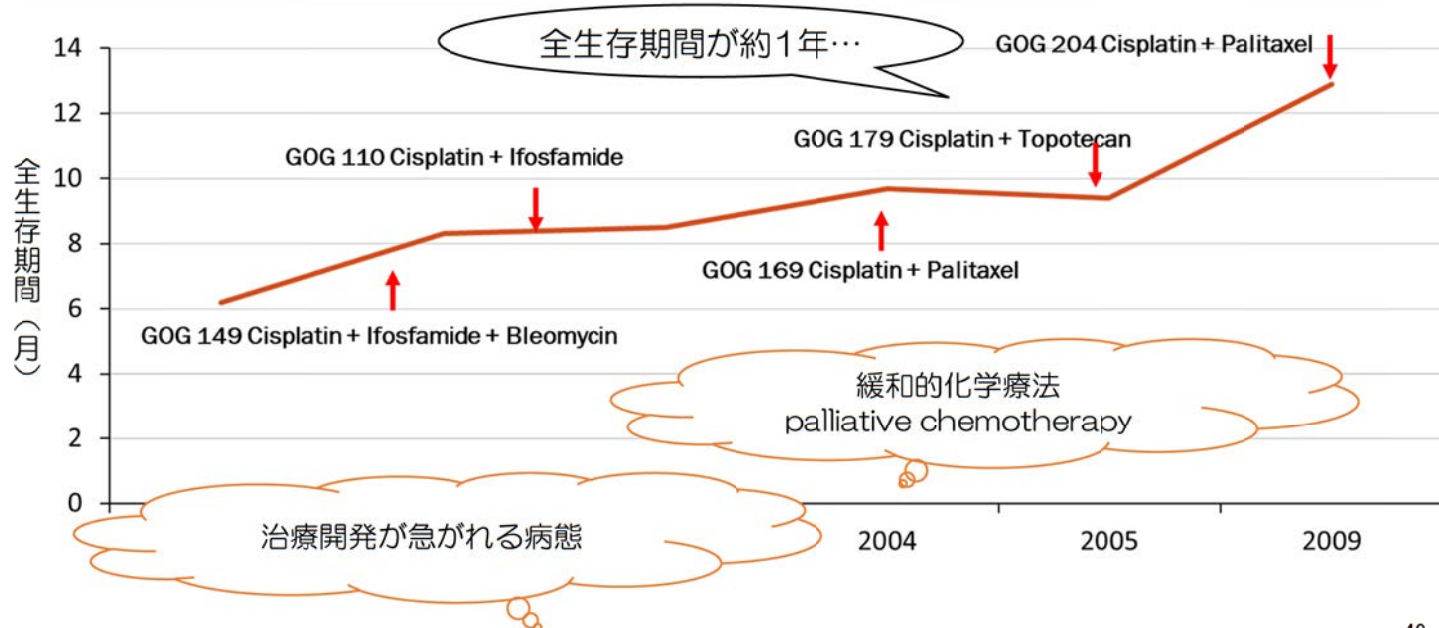
- GOG 110 (1997)
 - IFM improved response, no difference in OS
- GOG149 (2002)
 - Bleo adds nothing to cis/ifex
- **GOG 169 (2004)**
 - Paclitaxel improves RR, PFS but **not OS**
- **GOG 179 (2005)**
 - Topo/cis improves RR, PFS and **OS**
- GOG 204 (2009)
 - No "winner"; pac/cis better therapeutic index

spanned incorporation
of CCRT with CDDP

TP療法
(パクリタキセル+シスプラチン療法)



進行・再発子宮頸がんに対する薬物療法の開発の変遷



49



進行・再発子宮頸がんに対する薬物療法の開発の変遷: 分子標的治療薬

HPV感染 = 子宮頸部病変の原因

50



進行・再発子宮頸がんに対する薬物療法の開発の変遷: 分子標的治療薬

HPV感染 = 子宮頸部病変の原因

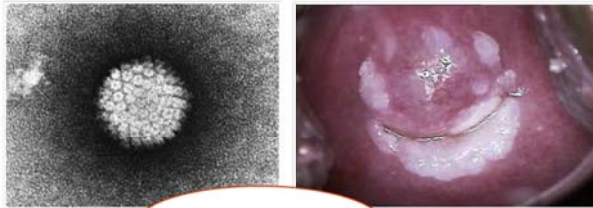
一過性感染

Normal → Precancerous, potential to regress or persist to severe disease

HPV infection

CIN 1,2

腫瘍化



感染病変

「感染」から「腫瘍」に変化する過程で血管新生所見が現れる

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus
1. Schiffman M, et al. J Int Cancer Natl Monogr. 2003;31:14-19. 2. Ostör AG. Int J Gynecol Pathol. 1993;12(2):186-192.



進行・再発子宮頸がんに対する薬物療法の開発の変遷: 分子標的治療薬

HPV感染に血管新生が加わることで子宮頸部病変は進行性病態へ変化する

一過性感染

持続感染

Normal → Precancerous, potential to regress or persist to severe disease → Invasive

子宮頸癌に対する分子標的治療薬
血管新生機構は「治療標的」として合理的

腫瘍化



感染病変

「感染」から「腫瘍」に変化する過程で血管新生所見が現れる

CIN, cervical intraepithelial neoplasia; HPV, human papillomavirus
1. Schiffman M, et al. J Int Cancer Natl Monogr. 2003;31:14-19. 2. Ostör AG. Int J Gynecol Pathol. 1993;12(2):186-192.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

GOG240

ORIGINAL ARTICLE

Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer

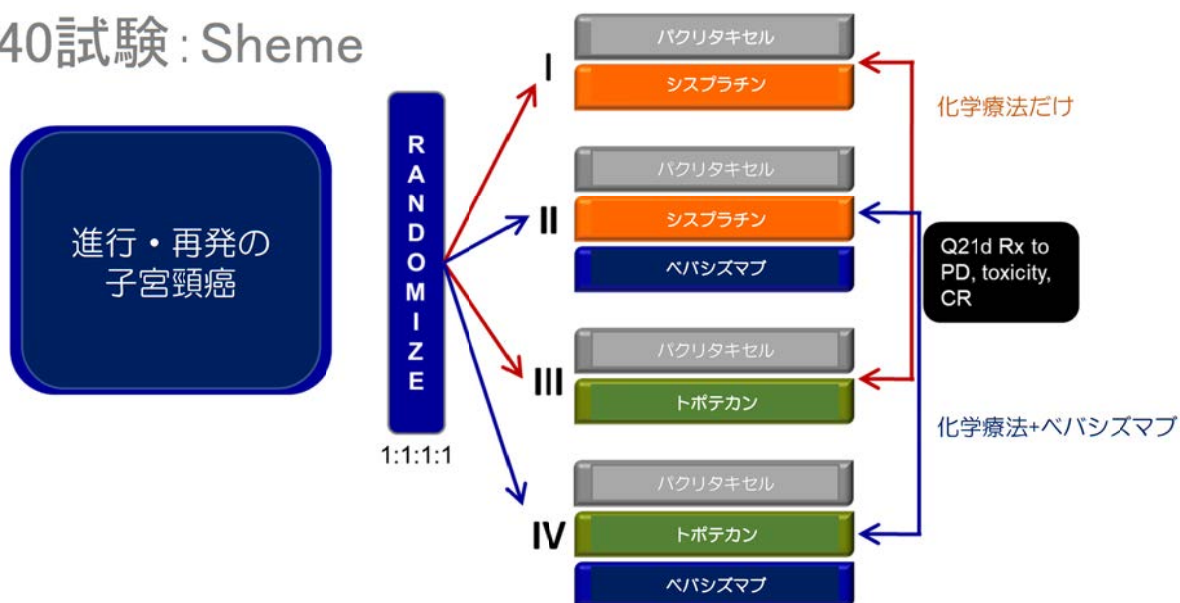
Krishnansu S. Tewari, M.D., Michael W. Sill, Ph.D., Harry J. Long III, M.D., Richard T. Penson, M.D., Helen Huang, M.S., Lois M. Ramondetta, M.D., ... J. Reid, M.D., ... J. Monk, M.D.

進行再発子宮頸癌に対する
ベバシズマブ(Bev)の有用性を検証した第III相試験

Tewari KS, et al. N Engl J Med. 2014; 370: 734.



GOG240試験: Scheme

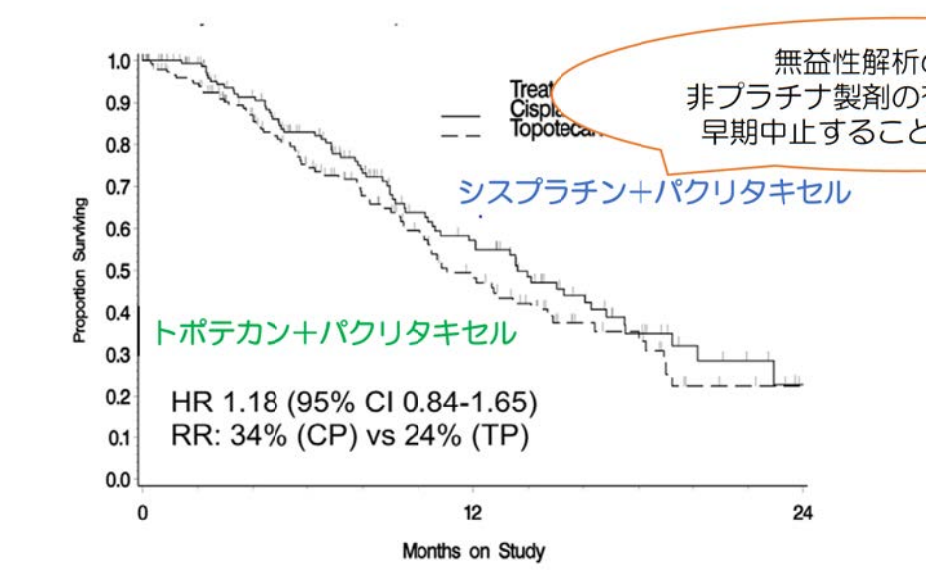


主要評価項目； 全生存期間 1) ベバシズマブの上乗せ効果 2) 非プラチナ製剤併用治療の有効性
副次的評価項目； 無増悪生存期間、奏効率



GOG-0240: 全生存期間 - プラチナ製剤併用療法 vs. 非プラチナ製剤併用療法 -

(中間解析: 無益性解析)



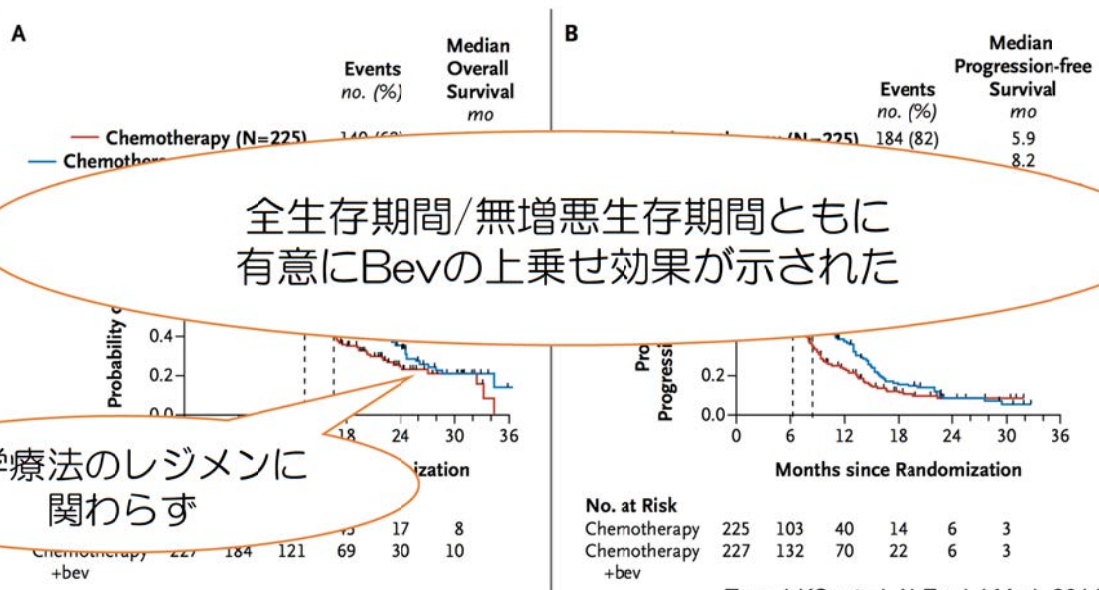
無益性解析の結果、非プラチナ製剤の有効性の検証は早期中止することに決定された

Tewari KS, et al. N Engl J Med. 2014; 370: 734.



GOG-0240: 全生存期間/無増悪生存期間 - 化学療法だけ vs. 化学療法+Bev-

(主解析)



全生存期間/無増悪生存期間ともに有意にBevの上乗せ効果が示された

化学療法のレジメンに関わらず

Tewari KS, et al. N Engl J Med. 2014; 370: 734.



GOG240 有害事象 瘻孔形成について

	Chemotherapy alone (n=220)	Chemotherapy + RT (n=220)	Risk ratio	p value
Grade 2 genitourinary fistula	1 (<1%)	8 (4%)	8.00 (1.01-63.43)	0.04
Grade 3 genitourinary fistula	1 (<1%)	11 (5%)	11.00 (1.04-118.48)	0.012
Grade 2 GI fistula	1 (<1%)	11 (5%)	11.00 (1.04-118.48)	0.006
Grade 3 GI fistula	0	7 (3%)	NA	
Grade 2 or higher hypertension	4 (2%)	55 (25%)	13.75 (2.04-93.18)	0.003
Grade 4 or higher neutropenia	58 (26%)	80 (36%)	1.37 (1.04-1.83)	0.023
Grade 3 or higher febrile neutropenia	12 (5%)	12 (5%)	1.00 (0.46-2.18)	1
Grade 3 or higher proteinuria	0	1 (0.5%)	NA	
Grade 3 or higher thrombocytopenia	4 (2%)	18 (8%)	4.50 (1.04-19.83)	0.041
Grade 3 or higher thrombosis or embolism	0	1 (0.5%)	NA	
Grade 2 or higher pain	63 (29%)	72 (33%)	1.14 (0.88-1.48)	0.33

膀胱腔瘻 7%

腸管瘻 8%

他がん種と比較して瘻孔形成のリスクが高い… (?)

G2以上の腸管瘻/膀胱腔瘻は延べ32例 (15%)

「G3の腸管腔瘻はすべて放射線治療既往がある」

by Tewari

再発患者の約80%は放射線治療既往あり

Tewari KS, et al. Lancet. 2017;390:1654-1663⁵⁷

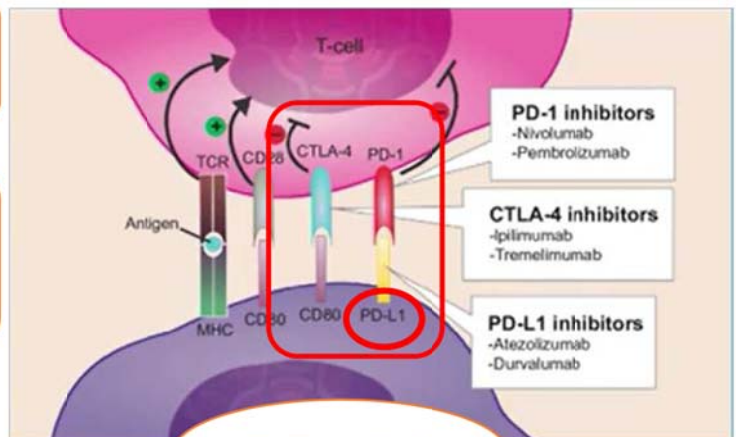


子宮頸がんとかん免疫療法について

免疫チェックポイント阻害薬

HPV陽性腫瘍においてPD-L1蛋白は高発現している。

HPV陽性腫瘍の70%にPD-L1が発現しているのに対し、HPV陰性腫瘍では43.3%。



免疫逃避機構

Concha-Benevente, F, et al. Cancer Res. 2016;76(5):1031-1043.



子宮頸がんとかん免疫療法：臨床試験結果①

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer

K.S. Tewari, B.J. Monk, I. Vergote, A. Miller, A.C. de Melo, H.-S. Kim, Y.M. Kim, A. Lisyanskaya, V. Samouëlian, D. Lorusso, F. Damian, C.-L. Chang, E.A. Gotovkin, S. Takahashi, D. Ramone, J. Pikiel, B. Maćkowiak-Matejczyk, E.M. Guerra Alía, N. Colombo, Y. Makarova, D. Rischin, S. Lheureux, K. Hasegawa, K. Fujiwara, J. Li, S. Jamil, V. Jankovic, C.-I. Chen, F. Seebach, D.M. Weinreich, G.D. Yancopoulos, J. ...
for the Investigator

EMPOWER試験

再発子宮頸癌 初回全身化学療法後に再燃した患者におけるセミプリマブ (PD-1抗体) の有効性

Tewari KS, et al. New Engl J Med 2022; 356: 544-555

59

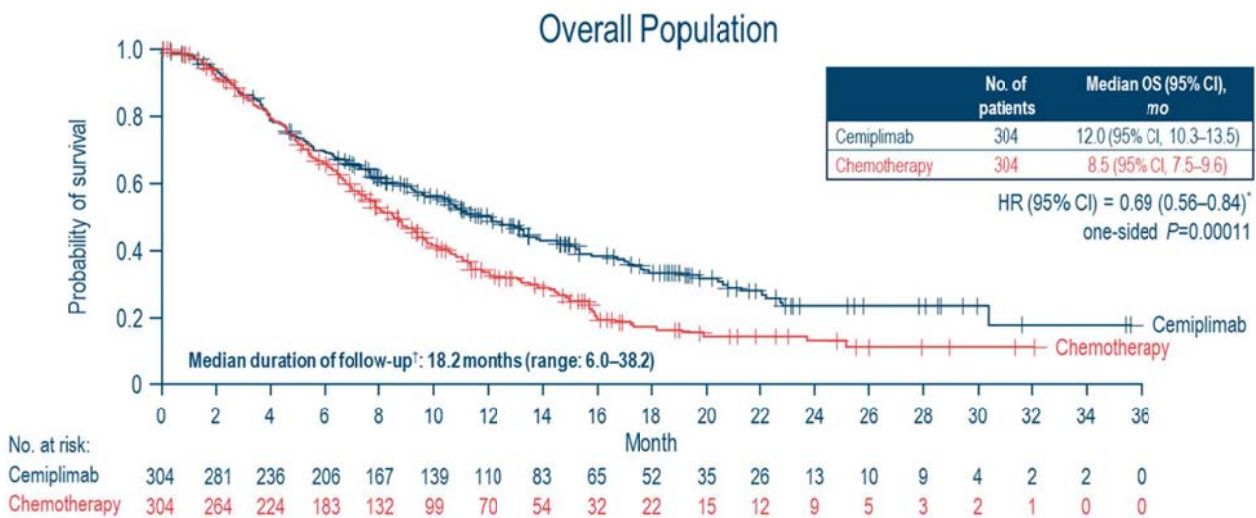


EMPOWER試験: Scheme





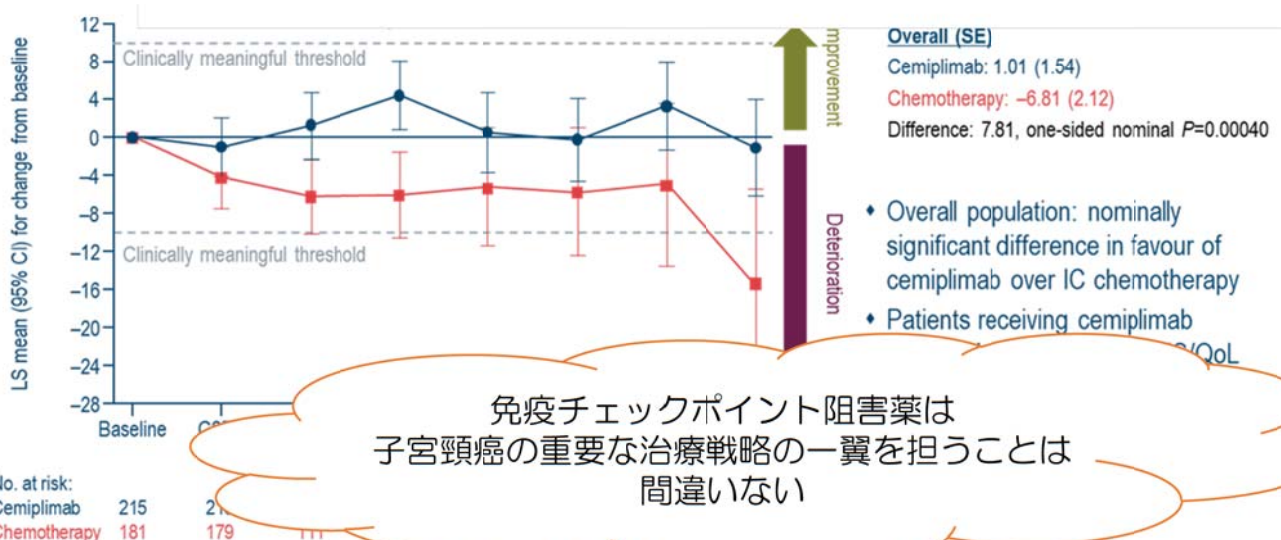
EMPOWER試験：全生存期間



*Stratified by geographic region (North America vs Asia vs ROW) and Histology (SCC vs AC) according to interactive web response system. †From randomisation to data cutoff date. AC, adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma, CI, confidence interval, HR, hazard ratio, mo, month, OS, overall survival, ROW, rest of world, SCC, squamous cell carcinoma.



QOL調査の結果



免疫チェックポイント阻害薬は
子宮頸癌の重要な治療戦略の一翼を担うことは
間違いない

*MMRM analysis included only the first 8 cycles as the sample size was too small for robust analysis thereafter. C, cycle; CI, confidence interval; D, day; GHS, Global Health Status; IC, investigator's assessment; LS, least squares; MMRM, mixed-model repeated measure; QoL, quality of life; SE, standard error.



子宮頸がんとかん免疫療法：臨床試験結果②

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer

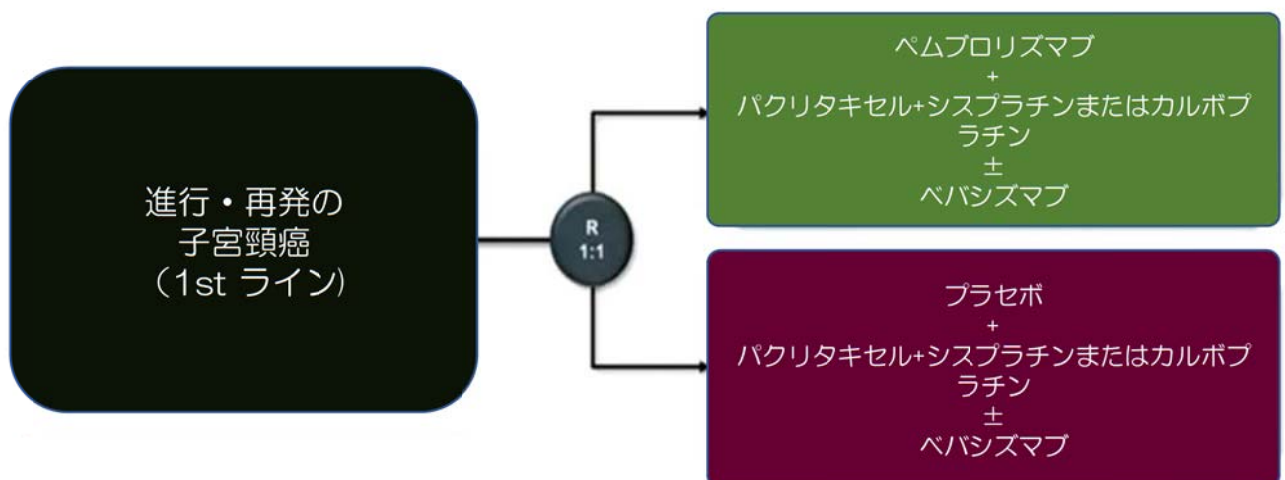
N. Colombo, C. Dubot, D. Lorusso, M.V. Caceres, K. Hasegawa, R. Shapira-Frommer, K.S. Tewari, P. Salman, E. Hoyos Usta, E. Yañez, M. Gümüş, M. Olivera Hurtado de Mendoza, V. Samouëlian, V. Castonguay, A. Arkhinov, S. Toker, K. Li, S.M. Keefe, and B.J. Monk, for the KEYNOTE-826 Investigators

KEYNOTE826試験
進行・再発子宮頸癌 初回全身化学療法における
ペムプロリツマブ(PD-L1抗体)の有効性

Colombo N, et al. N Engl J Med. 2021;385(20):1856-1867



KEYNOTE826試験：Scheme



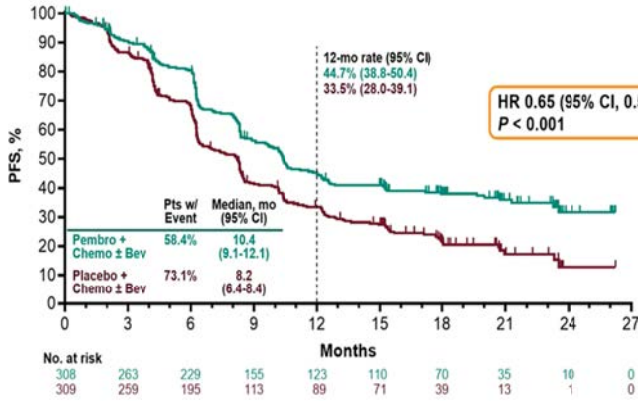
End Points

- Dual primary: OS and PFS per RECIST v1.1 by investigator
- Secondary: ORR, DOR, 12-mo PFS, and safety
- Exploratory: PROs assessed per EuroQol EQ-5D-5L VAS

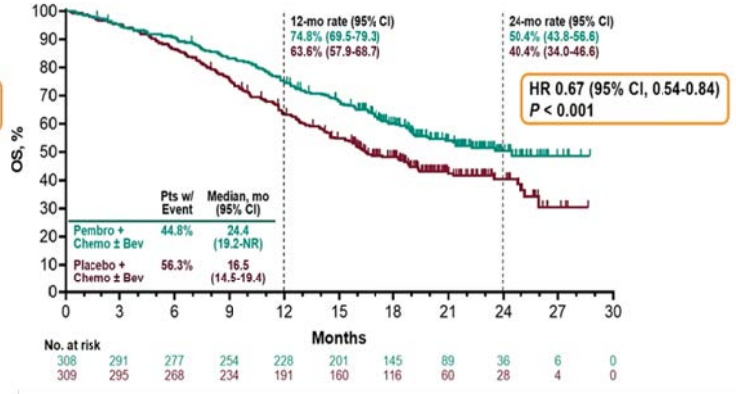


KETNOTE826試験：生存期間

無増悪生存期間



全生存期間



Colombo N, et al. N Engl J Med. 2021;385(20):1856-1867
65

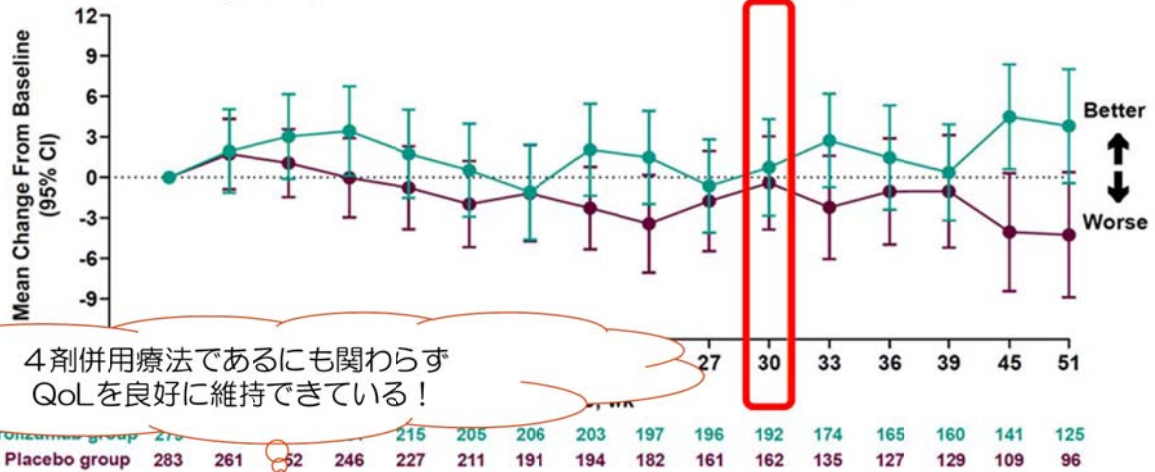


QOL調査の結果

LS mean score (95% CI) change from baseline to week 30^a

Group	LS mean score (95% CI)
Pembrolizumab Group	-0.3 (-3.1 to 2.6)
Placebo Group	-1.3 (-4.2 to 1.7)

Difference in LS mean (95% CI)

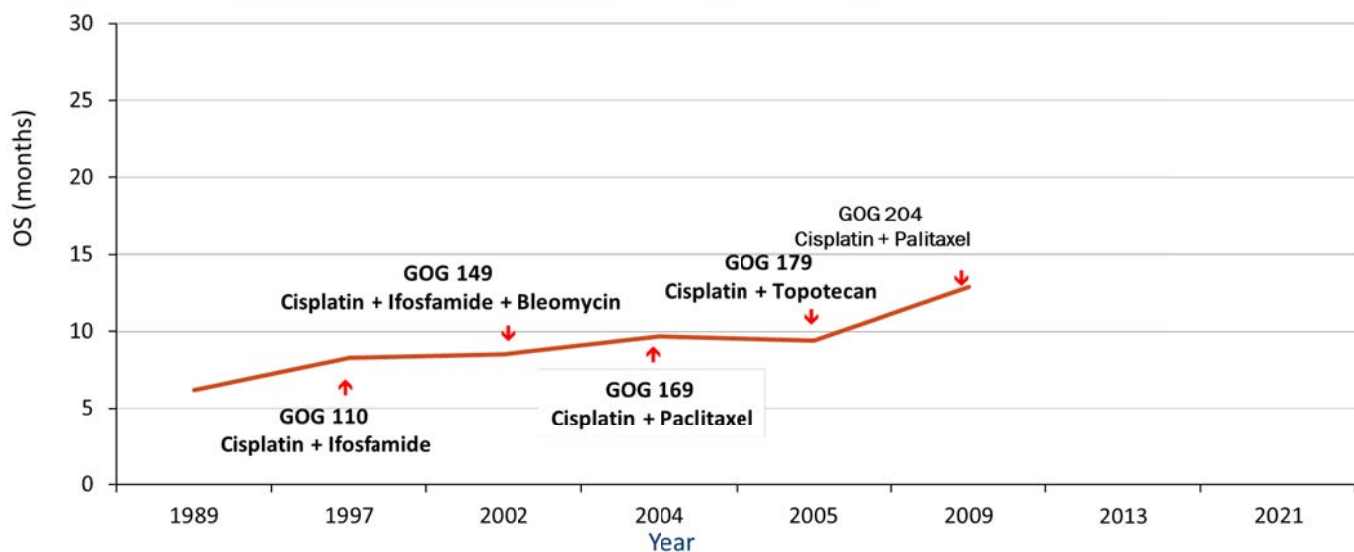


4剤併用療法であるにも関わらず
QoLを良好に維持できている！

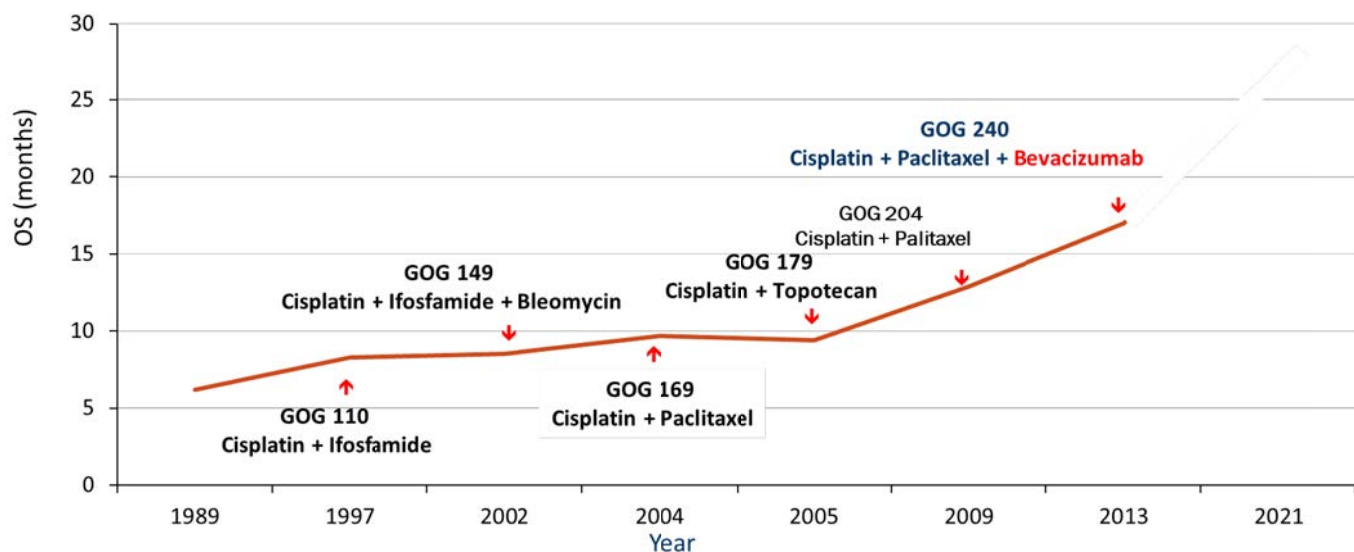
Colombo N, et al. N Engl J Med. 2021;385(20):1856-1867
66



進行・再発子宮頸がんに対する薬物療法の開発の変遷

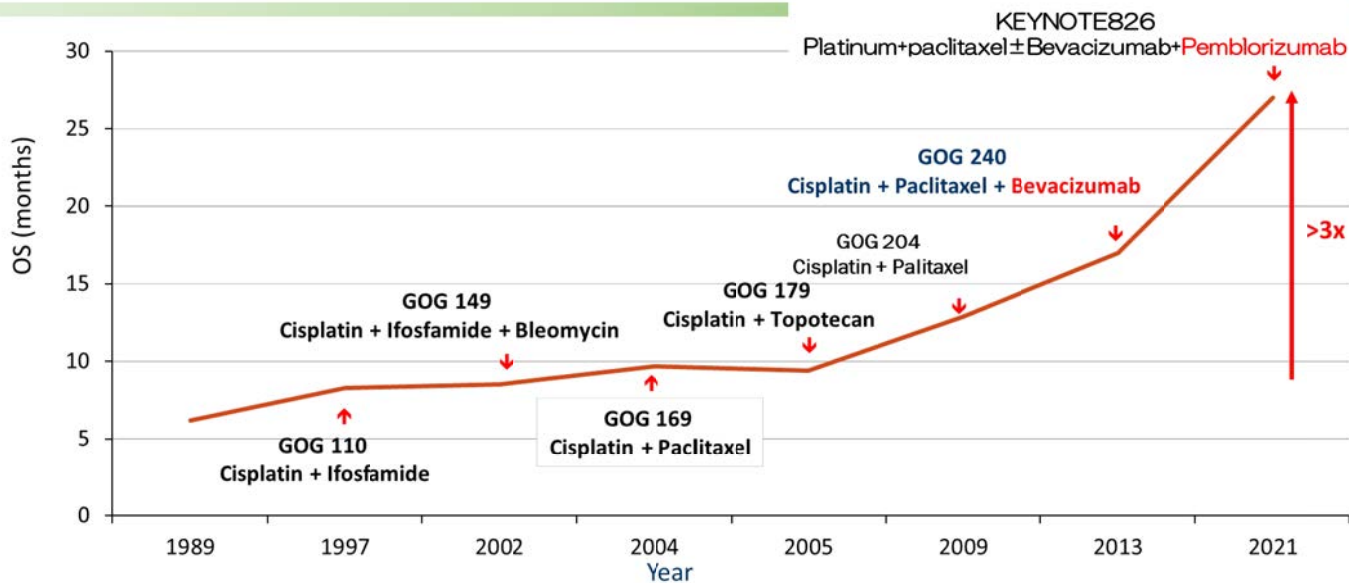


進行・再発子宮頸がんに対する薬物療法の開発の変遷





進行・再発子宮頸がんに対する薬物療法の開発の変遷



子宮頸がん まとめ

- 原因ウイルスが同定されている：HPV
- 危険因子
 - 低年齢での性体験、性的パートナーが多い、多産
- 検診+HPVに対する予防ワクチンで予防可能ながん
- 進行がんの場合は予後不良
- 進行・再発病態に対する従来の標準治療：パクリタキセル+プラチナ製剤併用療法
 - + ベバシズマブ
 - + ペムブロリズマブ
- 近年の開発により著しく治療成績が向上している



最後に…

特に予後不良で治癒困難とされる患者さん

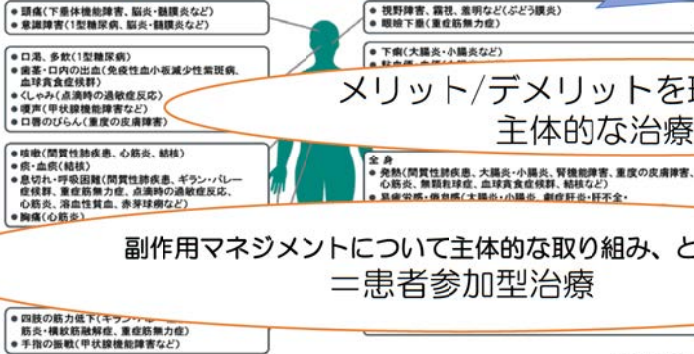
子宮体がん・子宮頸がん

近年の治療開発でその成績は大きく改善している。

がん免疫療法

がん免疫療法の副作用は多彩、ときに重篤
今後も未知の症状の報告があるかも…

ペムブロリズマブ投与において
注意を要する症状と免疫関連の有害事象



メリット/デメリットを理解したうえで、
主体的な治療選択を

副作用マネジメントについて主体的な取り組み、という意識
＝患者参加型治療



ペムブロリズマブ適正使用ガイドより作成