

平成26年1月26日  
日本臨床細胞学会  
愛媛県支部総会・学術集会  
四国がんセンター

## 子宮頸がんスクリーニングと CIN患者管理アップデート

藤田保健衛生大学産科婦人科学講座  
藤井多久磨



### 最近の話題

婦人科診療ガイドライン2014改定  
コルポスコピー・スタンダードアトラス2014改定

### 本日の内容

- ASC-US/LSILの取り扱いとCINtec PLUSの意義
- 検診とCIN管理におけるHPV検査の果たす役割
- コルポスコプの特長と新しい用語

### 本日の内容

- ASC-US/LSILの取り扱いとCINtec PLUSの意義
- 検診とCIN管理におけるHPV検査の果たす役割
- コルポスコプの特長と新しい用語

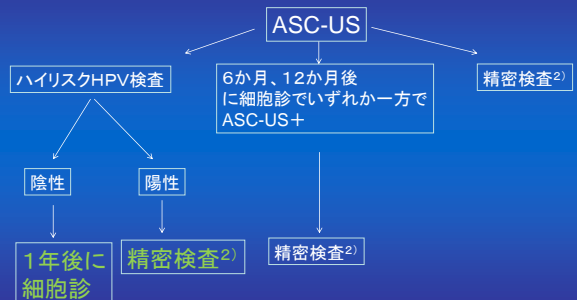
### ASC-US/LSILの管理は？

- 患者1  
- 細胞診LSILのため、組織検査施行し、CIN1の診断であった。
- 患者2  
- 細胞診ASC-USのためHPV検査したところHPV(+)であった。この患者は精密検査に送られたがコルポスコプでは所見がなかった。

2年後にCIN3+のリスクはどちらも10-15%  
(リスクは同等)

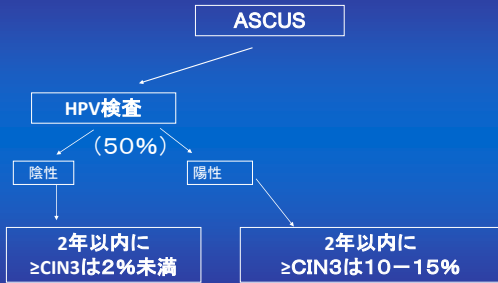
Castle PE, AJOG, 197, 356e1, 2007

### ベセスダシステム2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために<sup>1)</sup>



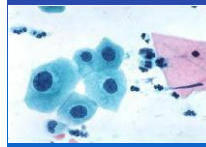
1) 日本産婦人科医学会刊 2008年12月 2) コルポ・生検

## ASC-USトリアージ法の意味



Castle PE, AJOG, 197, 356e1, 2007

## ASC-US/LSIL?



Bethesda Interobserver Reproducibility Data:

NILM: Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy	39	8%
Endometrial cells in a woman $\geq 40$	0	0%
ASC-US	231	47%
ASC-H	14	3%
LSIL	190	39%
HSIL	14	3%
Invasive Squamous Cell Carcinoma	0	0%
Atypical Endocervical Cells	0	0%
Atypical Endometrial Cells	0	0%
Adenocarcinoma in situ (AIS)	0	0%
Endocervical Adenocarcinoma	0	0%

488 interpretations were submitted.

<http://nih.techriver.net/view.php?patientId=44>

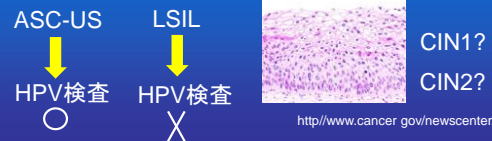
## ASCS/LSIL Triage Study (ALTS) とは？

- ASCUS/LSILは大部分、消滅散するが、一部は前がんもしくは癌へ進行
- 検診の細胞診でASCUS/LSILの患者管理指針を決定する方法を決定するために組まれた臨床試験(登録患者 ASCUS :3488, LSIL:1572)
- NCIが臨床試験を組み、1996-2000年に4大学病院(アラバマ大、オクラホマ大、ピッツバーグ大、ワシントン大)で実行
- 3arm(コルポ検査、経過観察、HPV:HC-2)で最長2年、経過観察し、①効率的に前がん、癌へ進展する患者を早期に発見できる方法②その方法が患者によって受け入れられるか③コスト

<http://www.cancer.gov/newscenter/alts-QA>

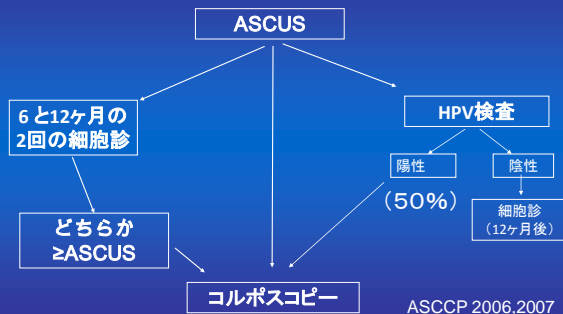
## ASCS/LSIL Triage Study (ALTS) の結果

- 前がん病変を持つASC-USの96%ではHPV検査陽性(96%の感度)
- LSILの82.9%がHPV陽性であり、LSILの管理には不向き
- 細胞診判定や組織診断において専門家間でも不一致がある



<http://www.cancer.gov/newscenter/alts-QA>

## ASC-USトリアージ法



ASCCP 2006, 2007

## 割り付け群とその後の経過観察期間において中央診断にて累積CIN3と診断された症例数とその割合

ALTS<sup>1)</sup>

	すぐにコルポ検査	HPV triage	細胞診で経過観察	合計の CIN 3
初回登録時	58 (59.8%)	76(75.2%)	44(40.7%)	178 (58.2%)
経過観察	14 (14.4%)	6(5.9%)	22(20.4%)	42(13.7%)
介入終了	25(25.8%)	19(18.8%)	42(38.9%)	86(28.1%)
合計	97(100%)	101(100%)	108(100%)	306(100%)

<sup>1)</sup>Am J Obstet Gynecol 188,1393 2003

## ASCUS/LSIL の患者管理法

	メリット	デメリット
コルポスコープ	病変を捉えられれば確定診断	1) 患者にとって、診察の負担 2) 時間がかかり、診療に対する総費用がかかる 3) 医師による技術の差 4) 感度が良くない
HPV検査	1) 陰性であればリスクが低い 2) LBCであれば再採取不要 3) 総費用は低い 4) 安定した検査技術	1) 陽性だと精神的な負担 2) LSILにはメリットなし

## 小括

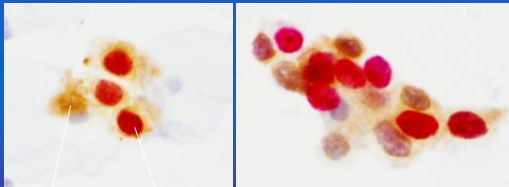
- HPV陽性の軽度細胞診異常ではCIN3+の進展リスクがある
- 軽度細胞診異常であるASCUS/LSILの境界は不明瞭
- 直接のコルポスコープ検査は総費用もかかり、患者コンプライアンスも低いことからトライアージに不向きである
- HPV陽性ASCUSとLSILはコルポスコープ検査だが、実際にはコルポ検査を施行していない？



トライアージとして新規のバイオマーカーが求められている

## P16/Ki-67 Dual Stain法 ( CINtec PLUS Kit)

p16 とki-67 の両者が染まっている細胞が標本上に1個でもあれば陽性と判定 (特異度を高めるための工夫)



茶: p16

赤: ki-67

## ASC-US/LSILにおける Dual-stain Cytologyの精度

ASC-US(361例)、LSIL(415例)における $\geq$ CIN2

細胞診	年齢	方法	感度(%)	特異度(%)
ASCUS	18-29	CINtecPLUS	92.2	80.6
	18-29	HPV	90.9	36.3
	$\geq$ 30	CINtecPLUS	89.1	85.5
	$\geq$ 30	HPV	84.8	43.6
LSIL	18-29	CINtecPLUS	96.4	62.1
	18-29	HPV	94.5	17.2
	$\geq$ 30	CINtecPLUS	92.7	70.7
	$\geq$ 30	HPV	97.6	19.9

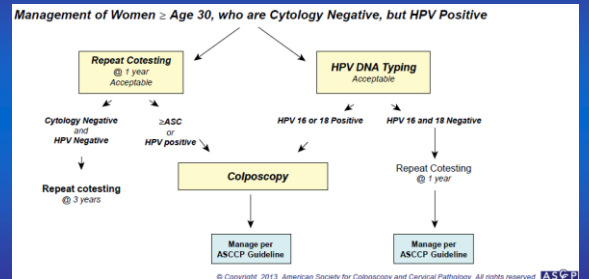
Schmidt D. Cancer Cytopathology, 119:158-66, 2011

## HPV、細胞診併用検査の患者管理指針は複雑

細胞診	HPV	方針
NILM	陰性	経過観察
$\geq$ ASC-US	陽性	精密検査
ASC-US	陰性	12ヶ月後細胞診反復
$\geq$ LSIL	陰性	精密検査
NILM	陽性	12ヶ月後反復し、同じなら精密検査 12ヶ月後反復し、細胞診異常ならば各々のアルゴリズムへ移動

ASCCPガイドライン

## 細胞診とHPV検査の併用検診の場合、とくに細胞診陰性でHPV陽性の管理指針が必要となる



## 細胞診陰性・HPV陽性のトリアージにDual stain は有用

30歳以上425症例での検討

≥CIN2		≥CIN3	
感度	特異度	感度	特異度
91.9%	82.1%	96.4%	76.9%
(95%CI: 78.1-98.3%)	(78.1-98.3%)	(81.7-99.9%)	(67.6-84.6%)

(観察12か月)  
Petry KU, Gynecol Oncol, 121,505,2011

## 小括

### Dual-stain Cytology

- ASC-US,LSILのトリアージに有用とのデータ
- 細胞診陰性、HPV陽性のトリアージに有用とのデータ



日本のASC-US/LSILの細胞診判定基準では？  
HPV併用検査やHPV型判定との関連は？

## CINtec PLUS kit 性能試験

「コバス4800HPV test 臨床性能評価試験:  
JGOG-DT105)で登録されたASC-US/LSIL患者(約700名)



(LBC残余検体)

HPV検査



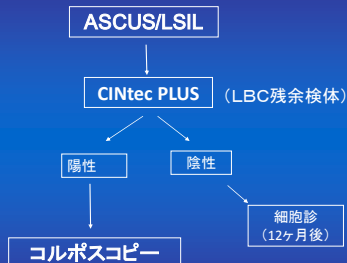
CINtec PLUS

ASC-US/LSILのトリアージ検査として検査精度を比較する  
(Sensitivity, Specificity, PPV, NPV)

## 患者管理指針に有望な検査 -Dual-stain cytology (CINtecPLUS Kit)-

- LBC残余検体を使えるのでコンプライアンスが良い
- ASCUS/LSILおよびHPV陽性患者の管理指針に有望な検査
- 今後はHPV型判定との優劣性が議論
- 日本の細胞診判定基準を用い、検査の有用性を検証

## ASC-US・LSILトリアージを目指して



(2012年 藤井私案)

## 本日の内容

- ASC-US/LSILの取り扱いとCINtec PLUSの意義
- 検診とCIN管理におけるHPV検査の果たす役割
- コルポスコプの特長と新しい用語

## 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2014(案)

- CQ205
- ハイリスクHPV検査 \*はどのような場合に使うか？

Answer

1. がん検診に使う(C)
2. ASC-USの場合に使う(B)
3. CIN2/3治療後の残存、再発発見のために使う(C)

\* HPV DNAキアゲンHCII, アンプリコアHPV,  
サービスタHPVHR, コバス4800, アクジゲンHPV

日本産科婦人科学会雑誌65(10), 2128-2143, 2013

## ハイリスクHPV検査の意義と定義

- 正確なHPV型判定の意義<sup>(1)</sup>
  - 型の違いによる癌化能力の違い
  - 感染予防ワクチン効果(efficacy)のモニタリング
  - 世界におけるHPV型分布の情報掌握

IARC<sup>(2)</sup>

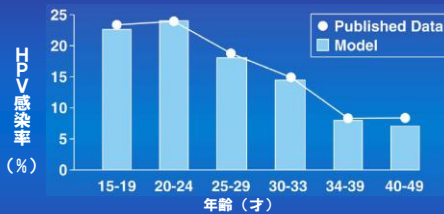
リスクとなる候補23種類のHPVを分類

Group1 Carcinogenic: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 52, 56, 58, 59  
Group2A probably carcinogenic: 68

Group2B possibly carcinogenic: 26, 53, 64, 66, 67, 69, 70, 73, 82

(1) van Hamont D, J Clin Microbiol. 44:3122, 2006.  
(2) Schiffman M, Infect agents and Cancer. 4:8, 2009

## HPV感染の年齢分布

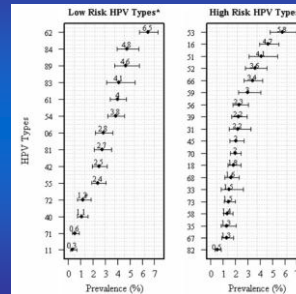


HPVの年齢分布は、複数の臨床試験から報告されたデータ  
(加重平均)と、推定データとでほぼ同じ

JAMA. 2002; 287(18): 2382-2390

## HPV検査試薬により検出されるHPV型が異なる

National Health Nutrition Examination Survey, 2003-2006



14-59歳米国人女性  
Linear Arrayを使用

HPV罹患率42.5%

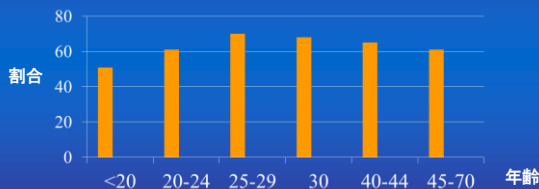
HPV62型(6.5%)  
HPV53型(5.8%)  
HPV16型(4.7%)

これを現在グループ検査に使用しているHPV13型に制限すると検出率23.7%

Hariri S, JID, 204, 566, 2011

## 米国男性のHPV罹患率

2005-2006年細胞採取  
陰茎、陰囊擦過細胞採取  
Linear array(37種類のHPV検出)

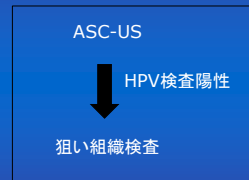


Giuliano AR, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 17, 2036, 2008

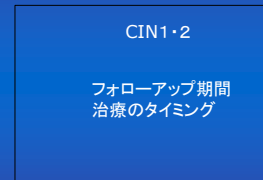
## 日本の臨床現場には2つのHPV検査

スクリーニングの補助

ハイリスク患者の抽出



生検患者を50%の患者を減らせる



HPV型によるリスク評価

## 日本の臨床現場には3種類のHPV検査

### スクリーニングの補助

### ハイリスク患者の抽出

#### HPV核酸抽出

(16,18,31,33,35,39,45,  
.51,52,56,58,59,68)

HPV DNA キアゲン HCII

アンプリコア HPV

インベーター Cervista HPV HR

#### HPV核酸抽出 (簡易ジェノタイプ判定)

(16,18,31,33,35,39,45,  
.51,52,56,58,59,66,68)

コバス4800 HPV

アキュジーン m-HPV

クリニチップ

#### HPVジェノタイプ判定

(16,18,31,33,35,39,45,  
.51,52,56,58,59,68)

## 日本の臨床現場には3種類のHPV検査

### スクリーニングの補助

#### HPV核酸抽出

(16,18,31,33,35,39,45,  
.51,52,56,58,59,68)

HPV DNA キアゲン HCII

アンプリコア HPV

インベーター Cervista HPV HR

#### HPV核酸抽出 (簡易ジェノタイプ判定)

(16,18,31,33,35,39,45,  
.51,52,56,58,59,66,68)

コバス4800 HPV

アキュジーン m-HPV

国内で承認されているハイリスクHPV-DNA検査薬

販売名	HPV DNA 「キアゲン」 HCII	アンプリコア HPV	インベーター Cervista HPV HR	コバス4800 HPV	アキュジーン m-HPV
測定方法	HC2法	PCR法	インベーター法	リアルタイムPCR法	リアルタイムPCR法
検出対象 HPV型	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68の13種類				
16,18型個別タイプニング	×	×	×	○	○
保険点数(対象)	360点(ASC-US)			360点(ASC-US)	
内部コントロール	×	○	○	○	○
自動化	×	×	○	○	○
子宮頸がん検診国際ガイドラインへの適合 (IntJ Cancer2009 124:516~)	○	×	×	○	○
FDA承認	○	×	○	○	×

## 検診方法の違いによるCIN3抽出の有用性評価

Strategy	Colposcopies, n	Sensitivity %	Initial tests performed, n
Strategy 1 Cytology with reflex HPV(ASC-US Triage)	816	56.1	35,546
Strategy 2 Cytology alone	1644	57.7	34,254
Strategy 3 Cotingest with reflex for ASC-US	816	56.1	68,508
Strategy 4 Cotingest with genotyping and cytology triage: HPV 16/18 and ASCUS HPV+ threshold	1202	76.2	68,508
Strategy 5 Cotingest with genotyping and cytology triage: HPV 16/18 and LSIL threshold	1030	70.9	68,508
Strategy 6 HPV alone	2341	89.9	34,254
Strategy 7 HPV with cytology triage	596	51.9	37,126
Strategy 8 HPV with genotyping triage	580	53.4	34,254
Strategy 9 HPV with genotyping and reflex cytology: ASCUS threshold	982	72.0	36,423
Strategy 10 HPV with genotyping and cytology(LSIL cut-off) triage	810	66.7	36,423

Cox JT et al. Am J Obstet Gynecol. 2013 Mar;208(3):184.e1-184.e11.

## HPV16/18型判定検査を検診にいれるべきか?

### Primary Screening Strategies For CIN3+ Endpoint



Cox JT et al. Am J Obstet Gynecol. 2013 Mar;208(3):184.e1-184.e11.

## 適正なコルポ検査のために

- 細胞診単独では感度低い
- HPV検査単独では特異度低い
- 細胞診・HPV併用検査
- 細胞診・簡易ジェノタイプHPV併用検査
- ASCUS/LSILのトリアージにCINtec PLUS

## 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2011

- CQ202
- 組織診で確認されたCIN1/2の管理・治療法は？

### Answer

3. CIN2は妊婦を除き、フォローが困難な症例などに選択的に治療することができる(C)

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2011、P31

## 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2014(案)

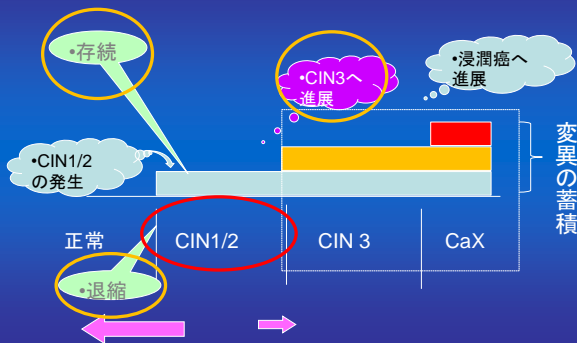
- CQ202
- 組織診で確認されたCIN1/2の管理・治療法は？

### Answer

3. CIN1/2の進展リスク評価のためにHPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58のいずれかが陽性の病変ではそれ以外のHPV陽性例あるいは陰性例とはわけて管理する(B)

産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2011、P31

## 子宮頸部腫瘍の自然史に関する臨床研究



## Japan HPV and Cervical Cancer Study Group のコホート研究(JHACC) (班長:筑波大学 吉川裕之教授)

### 研究参加施設

- 筑波大学
- 癌研究会病院
- 埼玉医科大学
- 東京大学
- 岐阜大学
- 千葉大学
- 慶應義塾大学
- 佐賀大学
- 東北大学
- 近畿大学
- 琉球大学

### 研究参加登録期間

1998年4月—2004年8月

### 観察期間

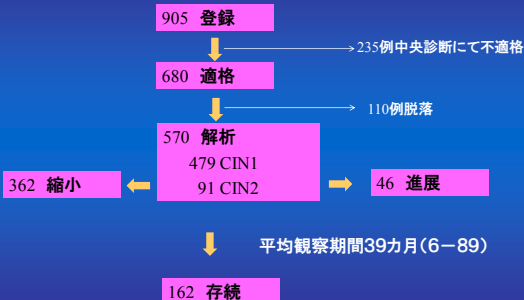
1998年4月—

### 観察項目

- 登録時に細胞診、HPV検査、組織診、他

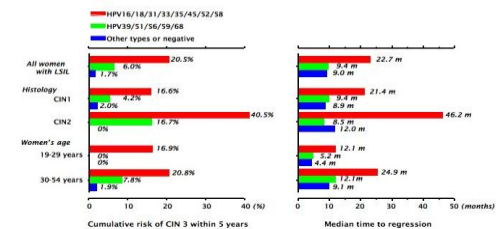
Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. Int J Cancer 128:2898,2011

## コホート研究デザイン



Matsumoto K, Yoshikawa H, et al. Int J Cancer 128:2898,2011

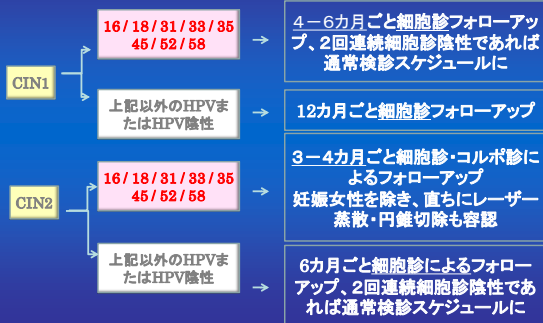
## 8タイプHPVの感染者ではCINが進展しやすく消失しにくい



HPVタイプによるLSIL自然消失までの時間 (中央値) とCIN3への進展リスク  
— CIN gradeや年齢別の解析 —

### 産婦人科診療GL CQ202 Answer 3

産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2014(案) CQ202



### 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2014(案)

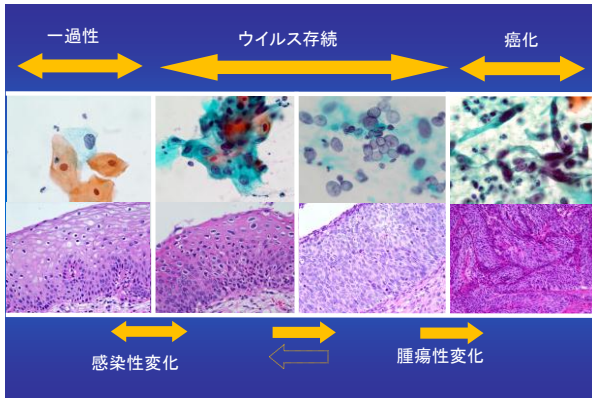
- CQ202
- 組織診で確認されたCIN1/2の管理・治療法は？

Answer

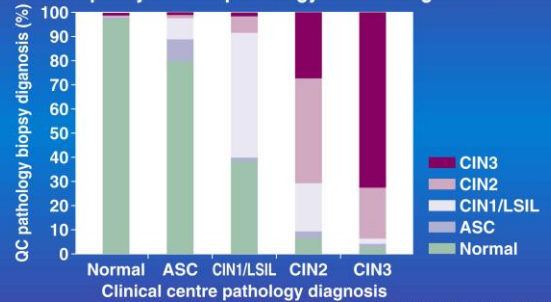
4. CIN2は妊娠女性を除き、以下の場合、治療できる(B)

- 1) 1-2年のフォローアップで自然消失しない場合
- 2) HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58陽性
- 3) 患者の強い希望
- 4) 継続受診が困難な場合

日本産科婦人科学会雑誌65(10)、2128-2143、2013

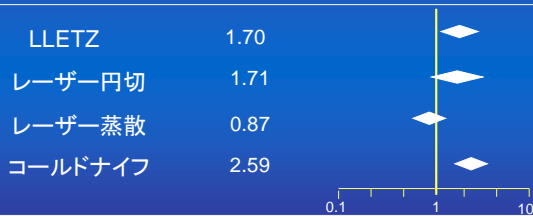


### A comparison of community pathology biopsy diagnoses to quality control pathology review diagnoses



### メタアナリシスによる産科的予後の評価(1960年～2004年)

早産の  
相対リスク比



### 子宮頸部円錐切除は妊娠に影響する

円錐切除により、卵管粘液分泌が減少し、妊孕性が減少するため、妊娠するまでの期間が長くなる可能性が高くなる<sup>1)</sup>。

Population based, case-control 研究, 米国 2002-2005年  
主評価項目: 妊娠成立までの期間が1年以上

	N	OR	95% CI
治療歴なし	1021	1.00	(Ref)
コルポスコピー +生検	151	0.91	0.49-1.70
頸部手術歴	152	2.09	1.26-3.46

CIN 子宮頸部手術既往: 152例(11.5%)  
円錐切除 46例、LEEP 45例、冷凍凝固 44例、レーザー蒸散 17例

Spracklen CN et al. BJOG. 2013 Jul;120(8):960-5.



円錐切除術 Ho-YAGレーザー



円錐切除術 Ho-YAGレーザー



子宮頸部開口術に便利な持針器



子宮頸部開口術に便利な持針器



## 子宮頸部開口術に便利な持針器



## 本日の内容

- ASC-US/LSILの取り扱いとCINtec PLUSの意義
- 検診とCIN管理におけるHPV検査の果たす役割
- コルポスコプの特長と新しい用語

### コルポスコプ下の狙い組織診を施行した生検数による診断精度の違い

ALTS Study

Biopsy results	One	Two	Three or More	P*
CIN3+	51.9%	65.9%	57.1%	.02
CIN2	68.3%	81.8%	83.3%	<.01

\* $\chi^2$  test comparing cumulative % of one with two or more biopsies

Table 3:Obstet Gynecol 108,264,2006

### コルポスコプ下の狙い組織診を施行した生検数による診断精度の違いを経験の違いによる精度で解析

ALTS Study

Type of training	Combined sensitivity	One	Two	Three or more	P*
Combined sensitivity	285/408 (69.9%)	68.3%	81.8%	83.3%	<.01
Nurse practitioner	105/150 (70.0%)	65.4%	78.7%	76.7%	.10
General Gynecologists	42/55 (76.4%)	72.0%	90.0%	100%	.06
Gynecol Oncol Fellows	68/101 (67.3%)	67.3%	79.0%	100%	.16
Gy oncologist	70/102 (68.6%)	69.6%	92.3%	100%	.05

\* $\chi^2$  test comparing one with two or more biopsies by type of medical training

Table 4:Obstet Gynecol 108,264,2006

### コルポスコピーによる病変の推定と組織診断との比較を経験による違いで解析

Colposcopist	Histology Negative (%)	Histology CIN1 (%)	Histology CIN2 (%)	Histology CIN3 (%)	Overall
Nurse practitioner	85.7	95.7	100.0	81.8	55/60(91.7%)
R2 resident	66.7	70.0	100.0	100.0	49/64(76.5%)
R3 resident	62.7	82.0	100.0	63.6	155/206(75.2%)
R4 chief resident	55.8	81.8	100.0	77.3	92/126(73.0%)

Satisfactory agreement with a one-step difference or less between the final Histology and colposcopic impression .Results are stratified by colposcopist.

Barnes Jewish Hospital, 1998-2003, USA

Table 4, Baum, Gynecol Oncol 103,966,2006

### コルポスコピー所見にて生検4か所を行いCIN3+を検出できる感度 (試験者による違い)

	Physician1	2	3	4	5	6	7	total
Sensitivity	65.4% (17/26)	50.0% (18/36)	28.6% (6/21)	69.2% (63/91)	92.9% (13/14)	28.6% (2/7)	81.5% (22/27)	63.5% (141/222)

Pretorius,RG, J Low Gen Tract Dis 15,180,2011

## 1か所のコロポ生検に信頼性は？

ASC-US /LSIL もしくはコロポにて minor changeがある患者(N=68)

1か所のコロポ生検を行いその直後にLEEP施行して組織診断の比較

Colposcopist accredited by The British Society for Colposcopy and Cervical Pathology

生検による組織診断	LEEPによる組織診断				
	陰性	HPV	CIN1	CIN2	CIN3
陰性	10	7	10	4	2
HPV	2	4	1	1	0
CIN1	0	1	12	6	2
CIN2	0	0	0	2	1
CIN3	0	0	0	0	3

Moss ELJ Low Gen Tract Dis ,16(4),2012

## 組織診でCIN2, 3と診断された上皮の厚さとコロポ診断の比較

Epithelial Thickness(microM)	Sensitivity of Colposcopy for CIN2,3
0-139	5/16(31.3%)
140-290	50/66(75.8%)
291-441	39/44(88.6%)
>441	17/18(94.4%)
Total	111/144(77.1%)

コロポの偽陰性はコロポ経験や技術の不足でなく、異型上皮の性格

Yang, Gynecol Oncol,110,32,2008

## コロポスコピーの教育

British Columbia Agency Cervical Cancer Program (Canada)

24か所の病院、医院 → 1日 2700の細胞診検体が1つのラボに集積

33 general OB/GYN Doctors  
4 Gynecologic oncologists → Colposcopist 毎年平均100-700の患者を検査

初期訓練

4週間の集中講義 (細胞診、組織診、臨床コロポスコピー)と最後にMultiple choice 試験

維持訓練

毎年のワークショップ出席が推奨  
個人の前年度の活動内容が全体と比較・報告される

Gynecol Oncol 92,127,2004

## Impression versus Directed Biopsy

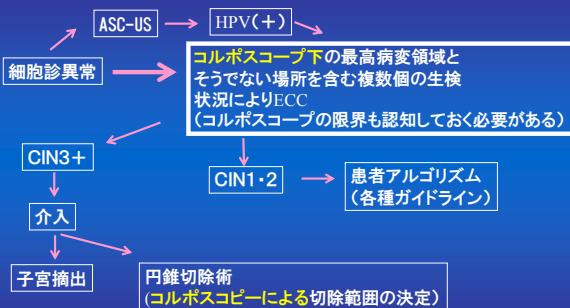
British Columbia Agency Cervical Cancer Program (Canada)

Directed biopsy	Colposcopic Impression (%)				
	Benign	CIN1	CIN2	CIN3	IC
Benign or WNL	75.5	33.7	17.2	7.9	11.5
CIN1	15.9	41.4	22.4	9.5	4.2
CIN2,3	8.6	25.0	60.5	82.4	35.5
IC	0.06	0.02	0.04	0.14	48.8
Satisfactory correlation *	91.4	91.8	82.8	82.6	84.2

\* one step difference or less

Gynecol Oncol 92,127,2004

## コロポスコピー検査の重要性(文献考察)



## 本日の内容

- ASC-US/LSILの取り扱いとCINtec PLUSの意義
- 検診とCIN管理におけるHPV検査の果たす役割
- コロポスコピーの特長と新しい用語

## 謝辞

日本臨床細胞学会愛媛支部におきまして発表の機会を与えていただきました野河先生をはじめ関係の諸先生方に深甚なる謝意を表します。

