

子宮体癌の診断と治療



北海道大学病院婦人科
渡利 英道



本邦と欧米における子宮体癌の発生

米国における最も頻度の高い婦人科悪性腫瘍

2013年 体癌 49560 (39300, 2002年)

卵巣癌 22240

頸癌 12340 (上皮内癌を除く)

欧米において発生数が多く、近年、本邦でも増加している

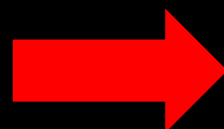


- 食生活の欧米化：動物性脂肪の摂取
- 晩婚・少子化

子宮体癌の発生数の推移

(日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告)

2003年
3722例



2011年
7273例

約2倍に増加

子宮体癌の進行期分布

(日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告)

2003年

進行期	例数	%
I期	2,438	65.5
II期	281	7.5
III期	769	20.7
IV期	234	6.3
計	3,722	100.0

2011年

進行期	例数	%
I期	4,671	64.2
II期	625	8.6
III期	1,421	19.5
IV期	556	7.7
計	7,273	100.0

早期癌症例の割合が約70%を占める

子宮体癌患者の年齢分布

(日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告)

2003年			2011年		
年齢区分(歳)	例数	%	年齢区分(歳)	例数	%
~29	29	0.8	~29	48	0.6
30~39	207	5.6	30~39	353	4.9
40~49	482	13.0	40~49	1,063	14.6
50~59	1,460	39.2	50~59	2,190	30.1
60~69	926	24.8	60~69	2,100	28.9
70~	618	16.6	70~	1,519	20.9
計	3,722	100.0	計	7,273	100.0

50~60歳代の割合が約60%を占める

若年子宮体癌患者数の増加

(日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告)

2003年

年齢区分(歳)	例数	%
~29	29	0.8
30~39	207	5.6
40~49	482	13.0
50~59	1,460	39.2
60~69	926	24.8
70~	618	16.6
計	3,722	100.0

2011年

年齢区分(歳)	例数	%
~29	48	0.6
30~39	353	4.9
40~49	1,063	14.6
50~59	2,190	30.1
60~69	2,100	28.9
70~	1,519	20.9
計	7,273	100.0

2003年 236例(6.4%), 2011年 401例(5.5%)

まとめ(疫学、統計)

- 子宮体癌の発生数は近年増加しており、その要因として女性のライフスタイルの変化が関与していると考えられている。
- 最も多く発生するのは50才代の女性である。
- 40才未満の若年子宮体癌の発生数が増加し、女性の晩婚化との関連で今後妊孕性温存を検討すべき症例の増加が見込まれている。

子宮体癌の病因

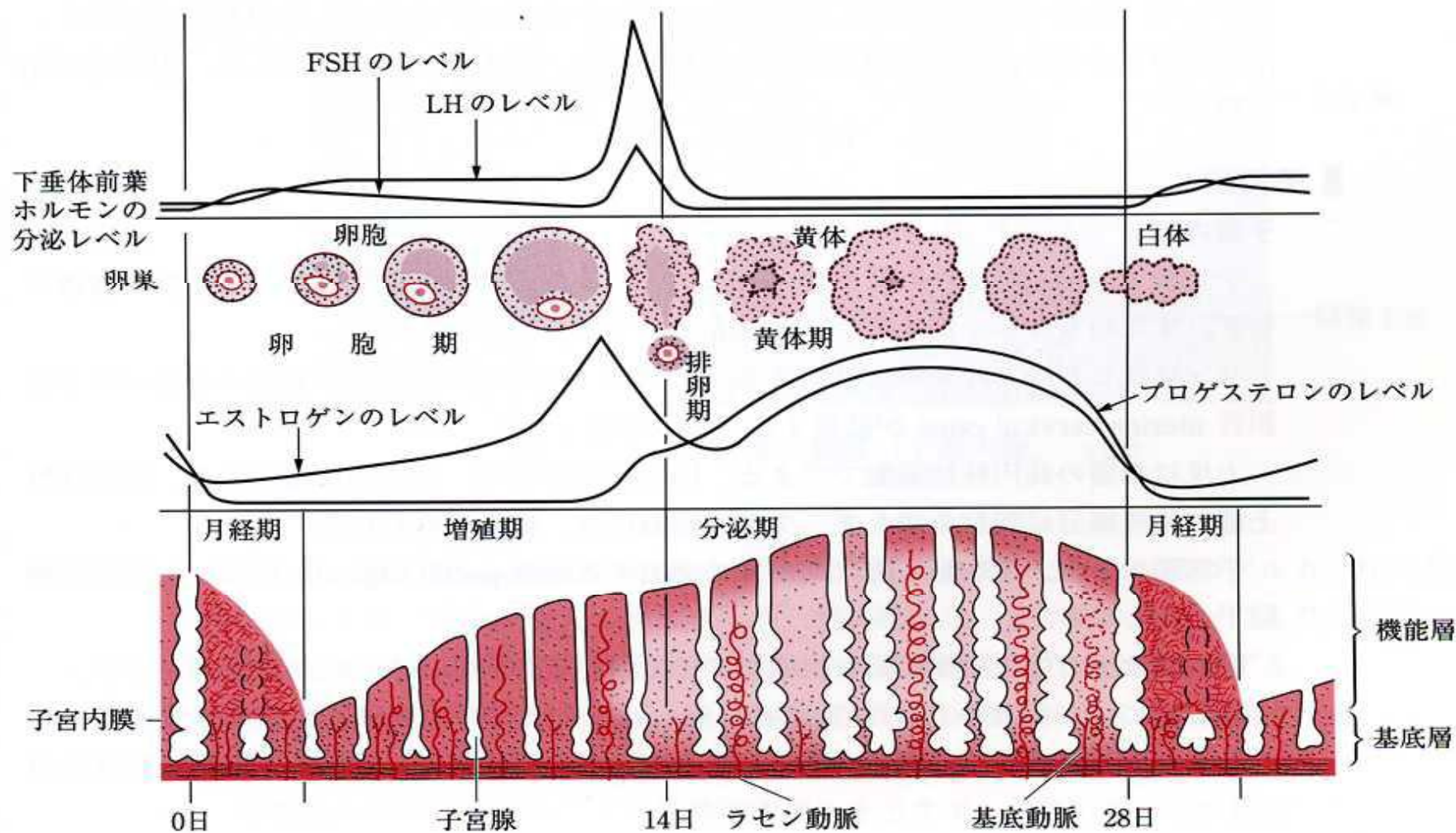
- エストロゲン刺激と関連するもの
- エストロゲン刺激と関連しないもの
- タイプⅠ: エストロゲンに関連し、内膜増殖症を伴うことが多く、高分化型、予後良好
- タイプⅡ: エストロゲン刺激や内膜増殖症と関連がなく、高齢者に多い。低分化型類内膜腺癌、漿液性腺癌、明細胞腺癌など、予後不良

子宮体癌の危険因子

危険因子	リスク比
肥満	3.0-10.0
未産婦	2.0
遅い閉経(52歳以降)	2.4
閉経後出血をくり返す婦人	4.0
糖尿病	2.8
タモキシフェン治療	1.2-1.7
エストロゲン単独使用	4.0-15.0
複雑型異型内膜増殖症	29.0

(臨床腫瘍学 third edition)

エストラジオール (E2)、プロゲステロン (P) と子宮内膜の周期的変化



ホルモンと体癌発生機構

体癌発生のリスク因子と予防的因子

リスク因子（unopposed estrogen*の亢進）

遅い閉経

肥満（閉経後脂肪組織でのエストロゲン産生、
閉経前女性で無排卵：多嚢胞卵巣症候群（PCOS））

未産

エストロゲン単独補充療法

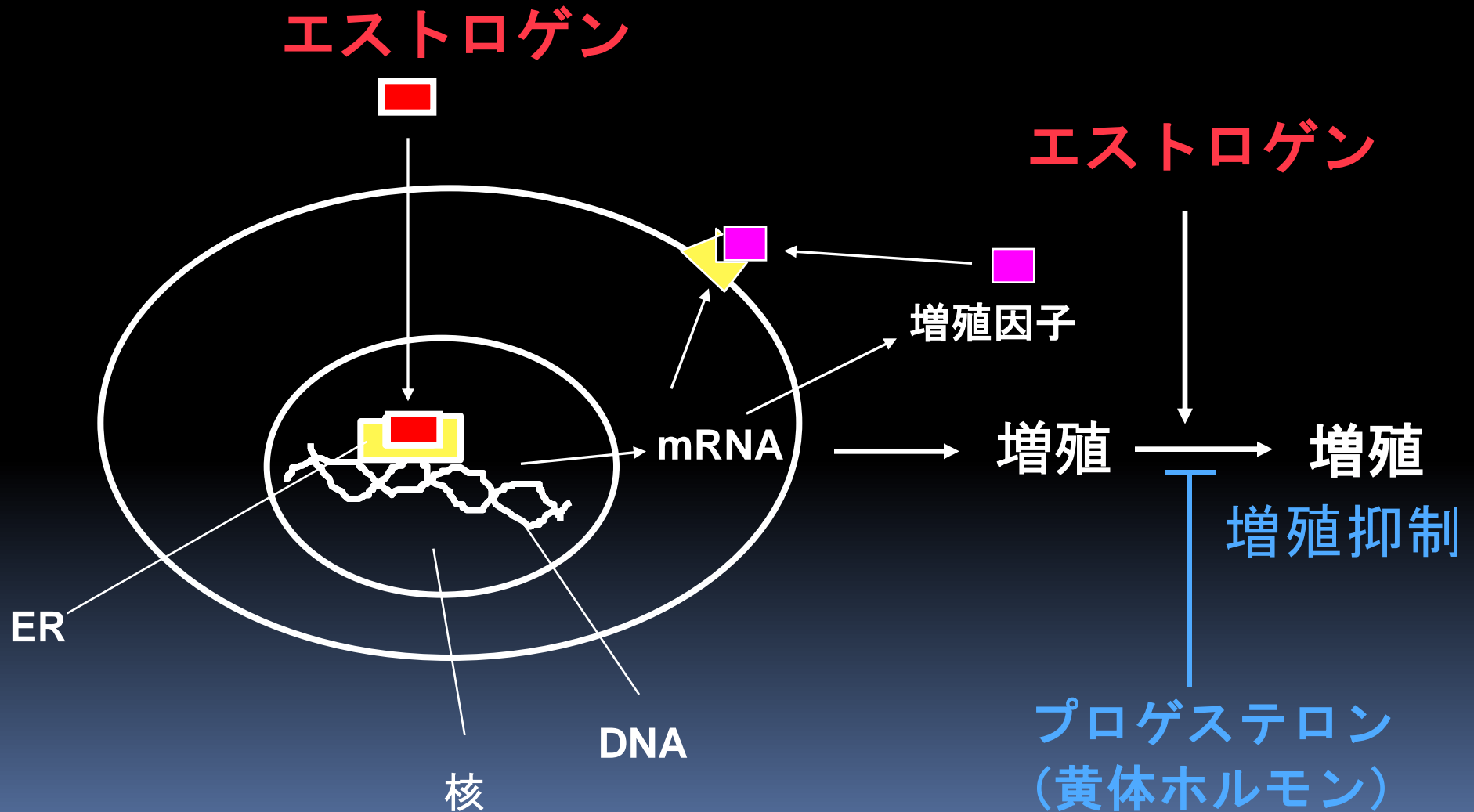
予防的因子（プロゲステロンが高いホルモン環境）

妊娠

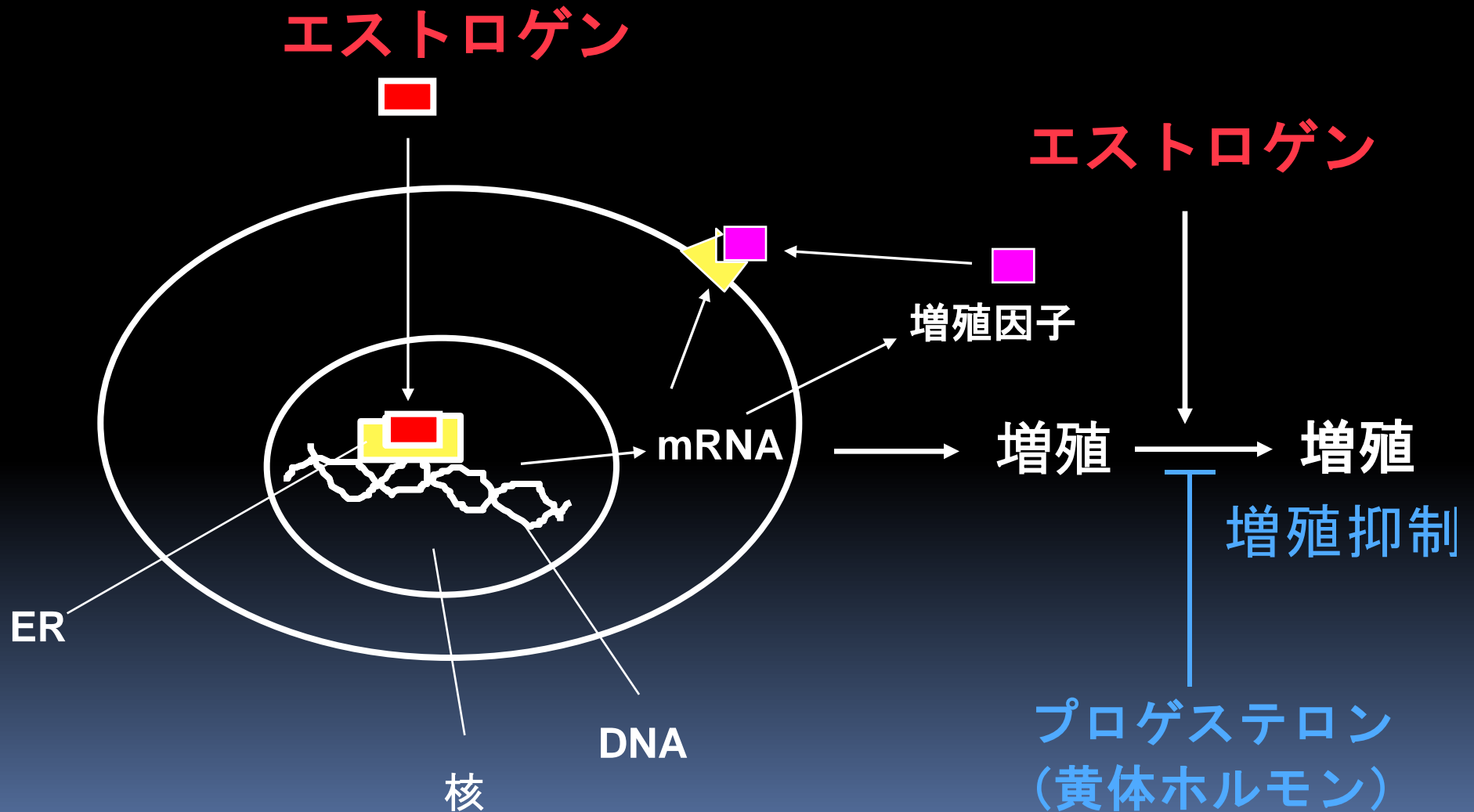
経口避妊薬（エストロゲンとプロゲステロンの合剤）

*unopposed estrogen：プロゲステロンによる拮抗作用を受けない状態でのエストロゲン作用

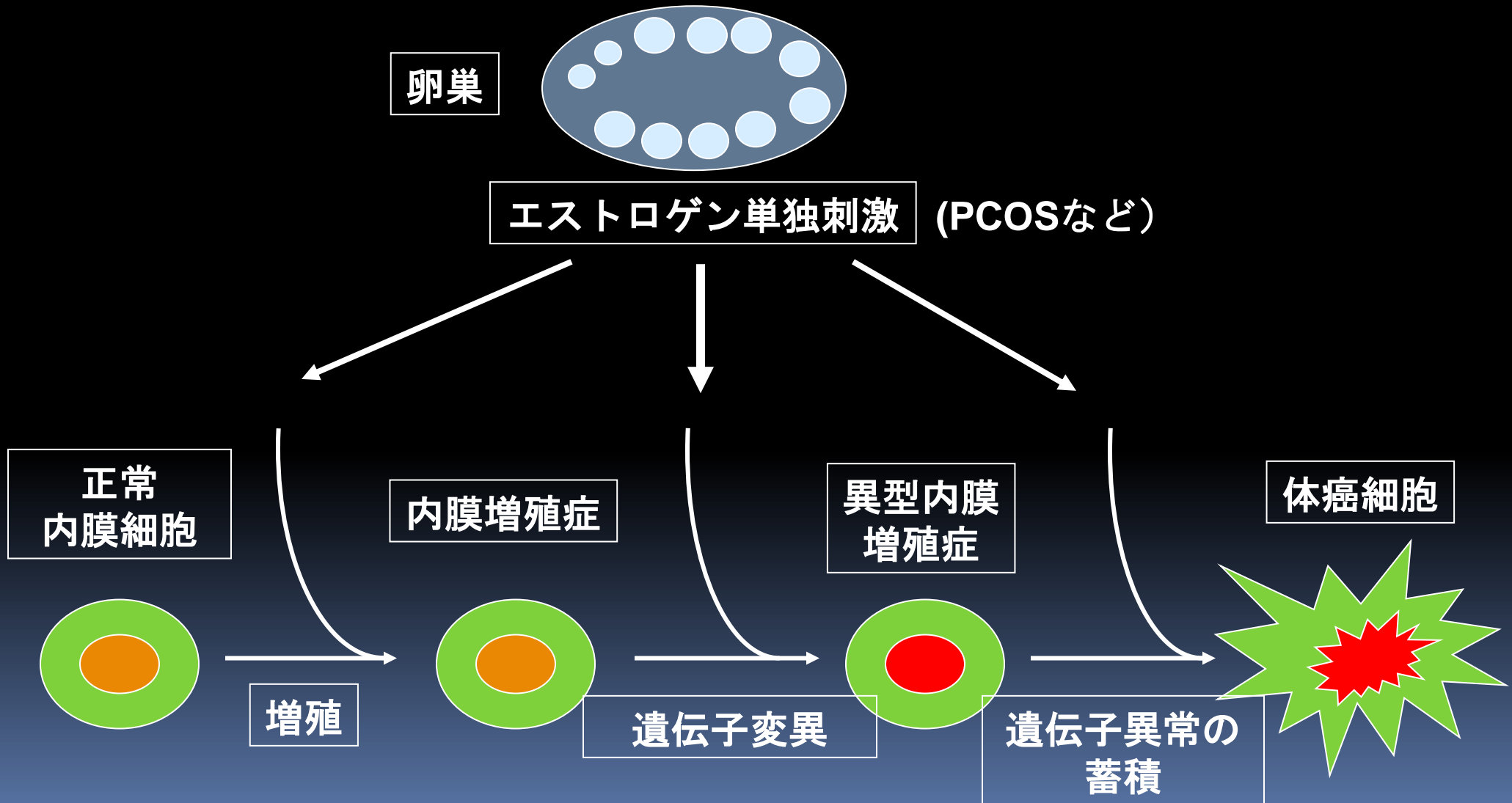
女性ホルモンによる内膜腺細胞の増殖調節



unopposed estrogenと内膜腺細胞の増殖



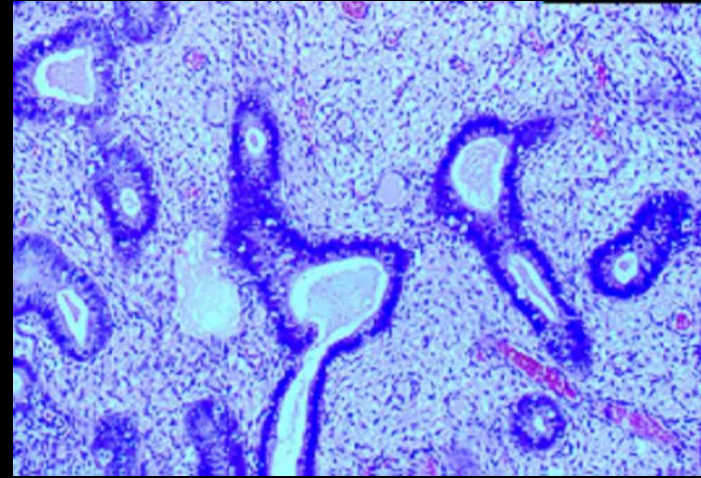
体癌と関連した疾患 - 内膜増殖症



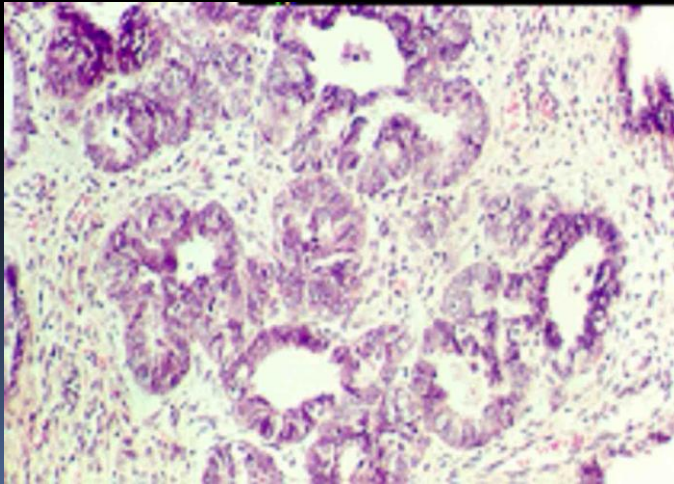
單純型內膜增殖症



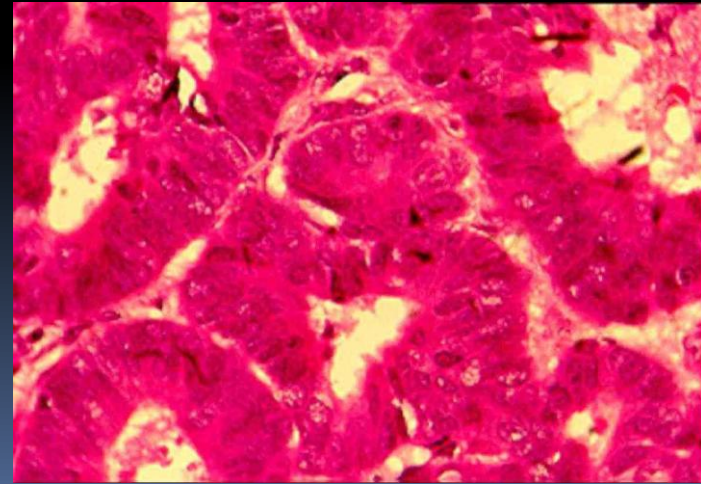
複雜型內膜增殖症



異型內膜增殖症



高分型類內膜腺癌



子宮内膜増殖症と内膜癌

内膜増殖症

- 月経不順, 不妊
- 顆粒膜細胞腫などのエストロゲン産生卵巣腫瘍
- エストロゲン製剤の単独投与
- ときに子宮体癌へ移行, しばしば体癌と共存

内膜増殖症 (単純型, 複雑型)
細胞異型を伴わない



内膜癌への進展
1~3%

内膜**異型**増殖症 (単純型, 複雑型)
細胞異型を伴う



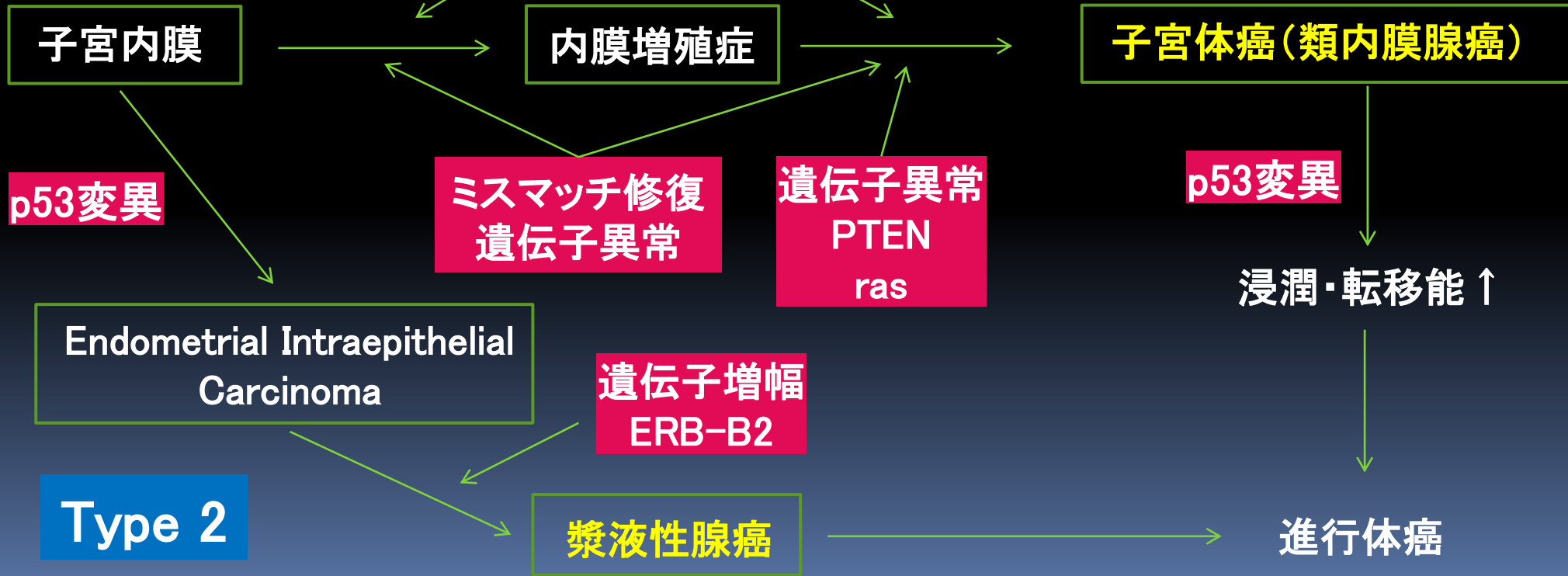
内膜癌への進展
8~29%

子宮体癌発生に関する遺伝子異常

局所エストロゲン環境

- ・血中エストロゲン
- ・アロマトラーゼ、Steroid sulfatase, 17b-HSD

Type 1



p53変異

ミスマッチ修復
遺伝子異常

遺伝子異常
PTEN
ras

p53変異

浸潤・転移能↑

Endometrial Intraepithelial
Carcinoma

遺伝子増幅
ERB-B2

Type 2

漿液性腺癌

進行体癌

一般的な発癌過程

DNAミスマッチ修復遺伝子異常
(MLH1, MLH2, MLH3, MSH3, MSH6)

遺伝子複製時に生じる
誤った塩基対を正す系

遺伝子不安定性

マイクロサテライトとい
う繰り返し配列で生じる

癌遺伝子異常 (ras)
癌抑制遺伝子異常 (PTEN, p53)

癌遺伝子の活性化
癌抑制遺伝子の不活性化

癌

異常増殖
分化の破綻

子宮体癌の家族性発生

Lynch 症候群

- DNAミスマッチ修復遺伝子異常が原因で発症する
MSH2, MLH1, PMS1, PMS2
- 遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer)
- 大腸癌以外には子宮体癌、乳癌などの発生が多い

まとめ（病因）

- 女性ホルモンの中でエストロゲンは、子宮内膜腺細胞の増殖を促進し、子宮体癌の発生に関与している。
- プロゲステロンは子宮内膜腺細胞の増殖を抑制する。
- 子宮体癌の発生に関与する遺伝子異常が解明されつつある。
- 家族性発生例が存在する。

子宮体癌を疑う場合

不正性器出血

閉経後出血、過多月経、不規則月経、spotting、
褐色帯下など

更年期・閉経後の不正性器出血
子宮留膿腫・留血腫を示す閉経後女性
閉経後の女性で頸部細胞診に内膜細胞を認めた場合
無排卵の既往がある女性に不正出血を認めた場合



子宮体癌を念頭において診断を進める

子宮体癌の診断

- 内膜細胞診

- 内膜組織診

- 経腔超音波断層



- 異型内膜増殖症や細胞診陽性で組織診と不一致の場合は麻酔下に内膜全面搔爬

頸部細胞診では体癌の50%を見落とす

閉経後はおよそ3mm以内、5-6mm以上の厚みは異常

病理診断で確定

子宮体癌の術前検査

全身状態、合併症の評価

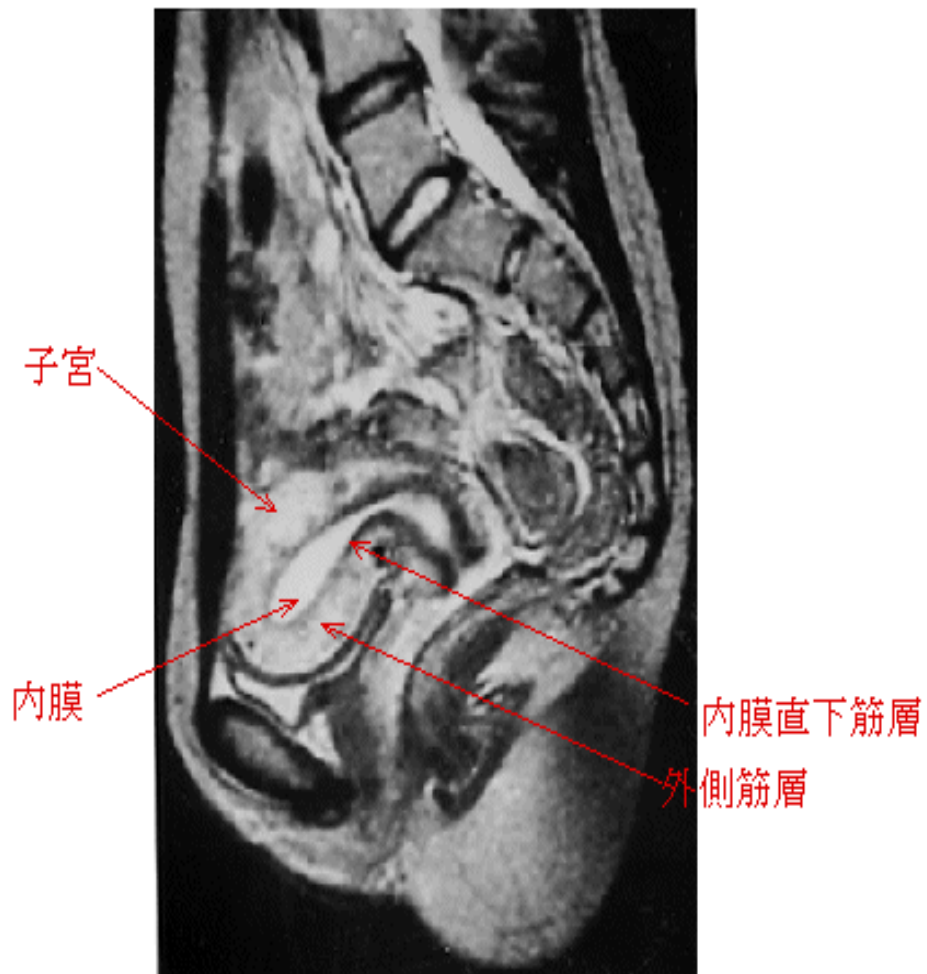
- 血液検査、生理学的検査（胸部X線、心電図、呼吸機能）
- 耐糖能異常、高血圧、心エコー
- 他の悪性腫瘍の有無（マンモグラフィー、上下部消化管精査）

病変の広がりの評価

- CT：遠隔転移、リンパ節転移、深部静脈血栓
- MRI：筋層浸潤、頸部浸潤
- FDG-PET：遠隔転移、リンパ節転移

→手術可能であるかの最終評価、手術術式の検討

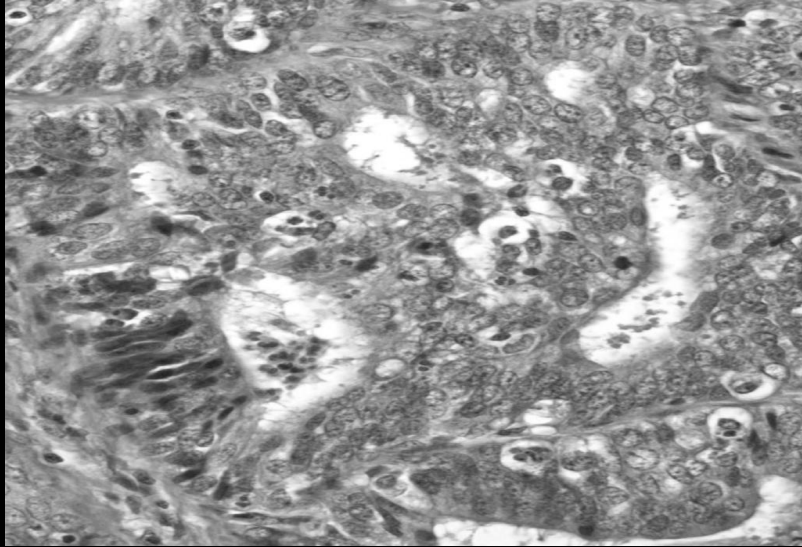
子宮体癌のMRI画像例



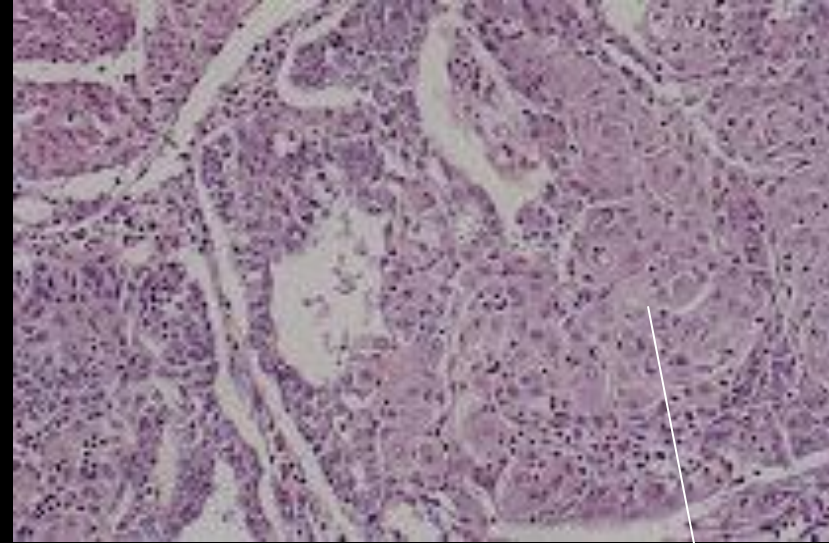
まとめ（症状・診断）

- 不正性器出血、月経不順が子宮体癌を疑うサインである。
- 外来で施行可能な子宮内膜細胞診および組織診、経腔超音波検査が診断に有用である。
- 組織診によって診断が確定した場合には、原則的に手術療法のために必要な諸検査を施行する。

類内膜腺癌＝正常内膜腺に類似した腺癌



類内膜腺癌G1
(篩状構造)



腺扁平上皮癌

扁平上皮への分化
(化生)を伴う
類内膜腺癌

WHO分化度 (構造異型)

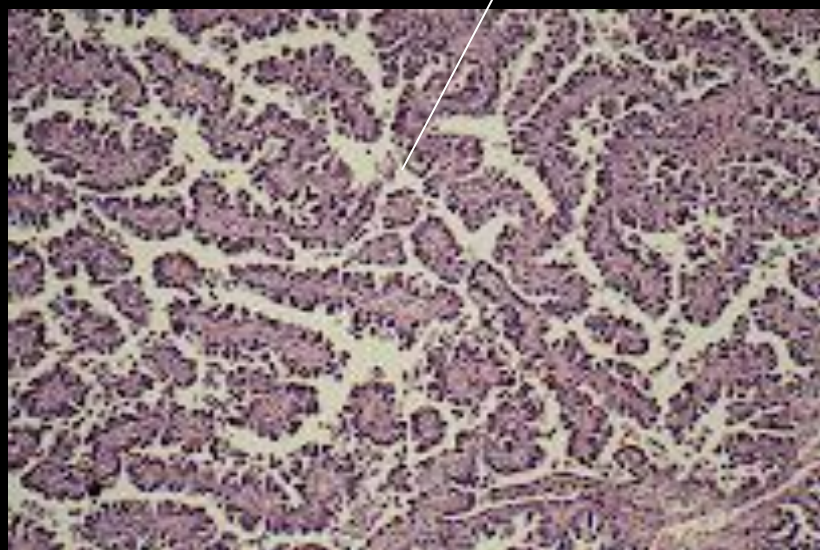
G1: 充実性増殖をする部分が5%以下

G2: 5-50%

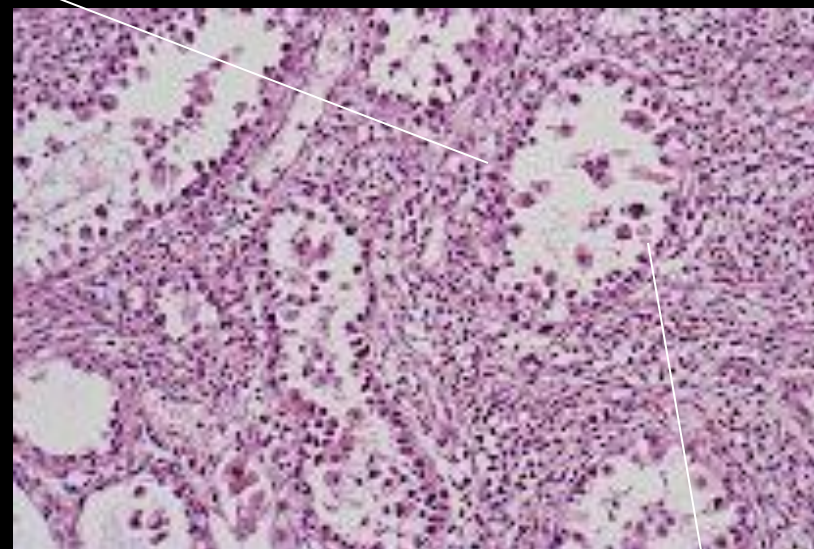
G3: 50%を超える

*細胞異型 (核異型) が強い場合
にはgradeを1ランク上げる。

腺あるいは乳頭状構造をとる



漿液性腺癌



明細胞腺癌

Hob nail cell



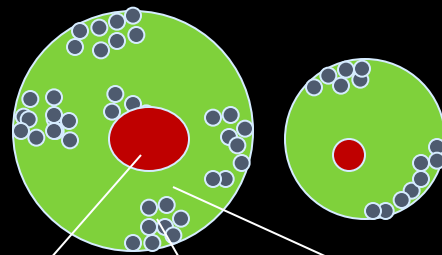
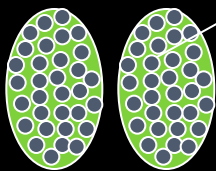
核

これらのタイプの癌では構造異型と腫瘍の悪性度は一致しないので、分化度は構造異型ではなく核異型で決定する

核異型度

類円形

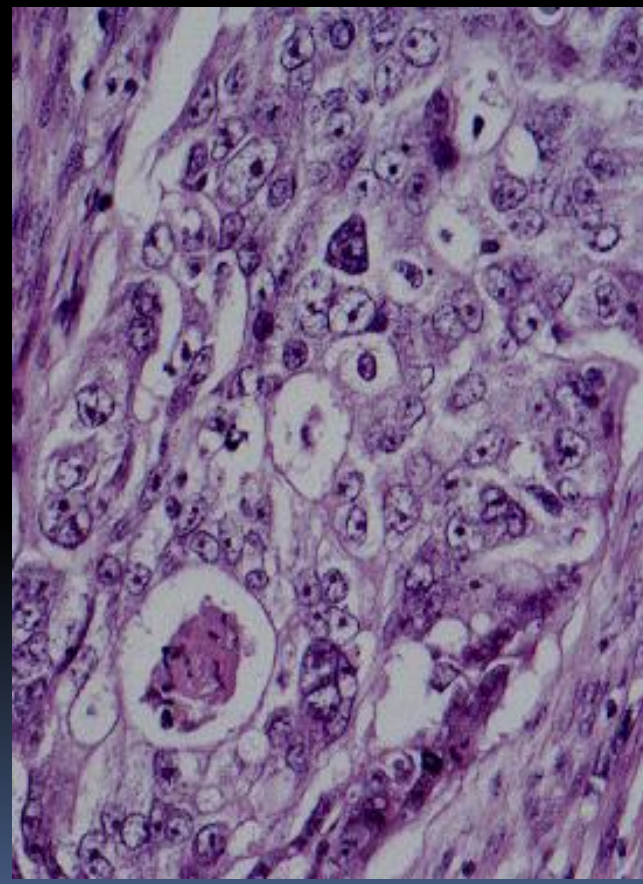
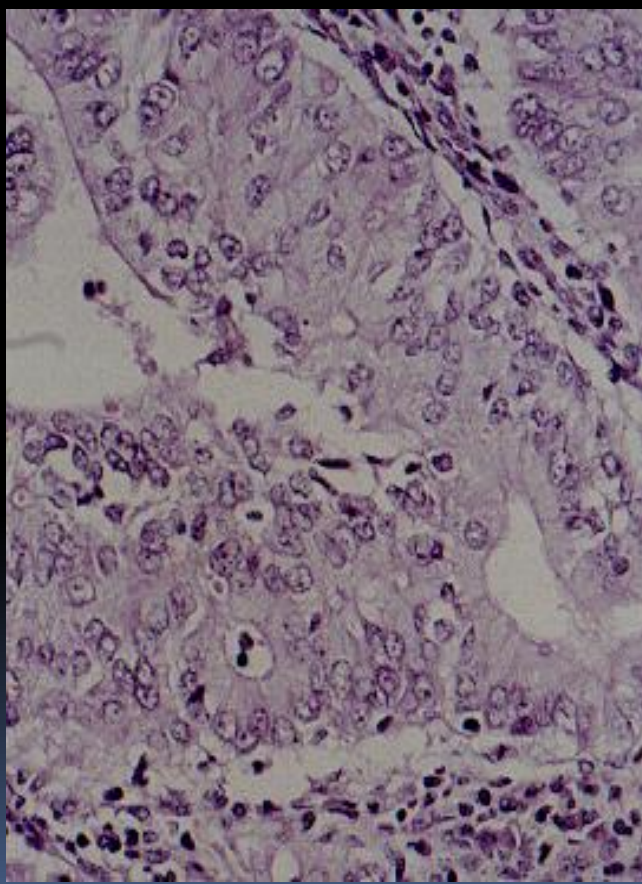
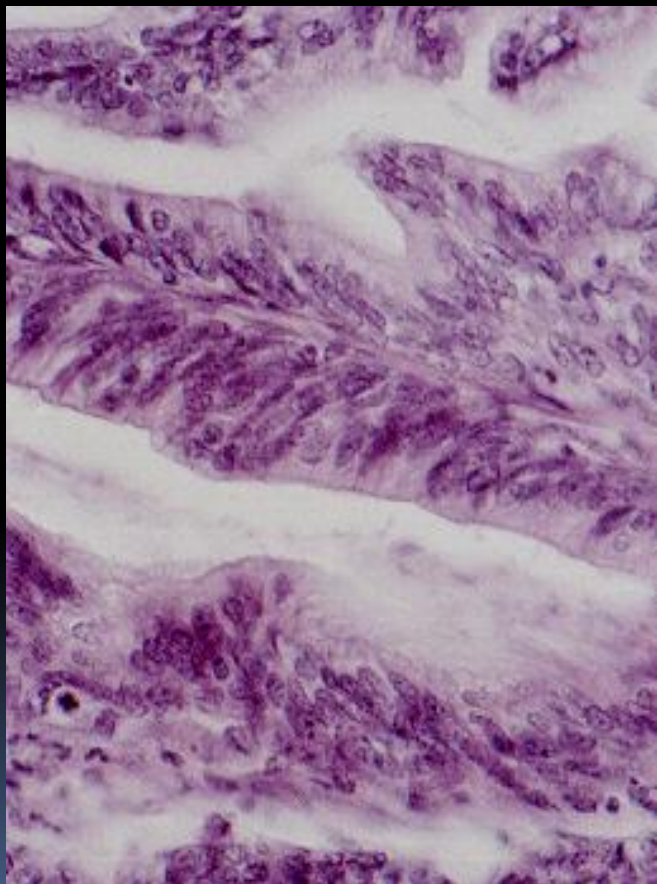
クロマチン均等分布



円形

赤い、著明な核小体

Nuclear clearing
クロマチン不規則凝集



Nuclear Grade 1

Nuclear Grade 2

Nuclear Grade 3

組織分類別の発生数

(日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告)

2011年

組織型	例数	%
類内膜癌	6036	83.0
粘液性腺癌	36	4.6
漿液性腺癌	333	2.3
明細胞腺癌	171	0.5
混合癌	160	2.2
癌肉腫	362	5.0
その他	175	2.4
合計	7273	100.0

高い再発率

類内膜癌が80%を占める

子宮体癌の初回治療

- 手術療法
- 放射線療法
- 化学療法
- ホルモン療法

手術療法

手術療法が子宮体癌治療の中心である。

- 子宮全摘術＋両側付属器摘出術＋後腹膜リンパ節郭清術
単純子宮全摘術/準広汎子宮全摘術
頸部浸潤がある場合；広汎子宮全摘術
- 腹膜播種あり、特殊型、低分化類内膜腺癌；大網切除術
- 腹腔洗浄細胞診



- 臨床進行期の確定
- 術後再発リスク分類と術後療法の可否の検討

子宮体癌進行期分類 (FIGO2008)

I期		子宮体部に限局
	IA	筋層浸潤1/2未満
	IB	筋層浸潤1/2以上
II期		頸部間質に浸潤
III期		
	IIIA	漿膜浸潤/付属器転移
	IIIB	腔転移/子宮傍結合織浸潤
	IIIC1	骨盤リンパ節転移陽性
	IIIC2	傍大動脈リンパ節転移陽性
IV期		
	IVA	膀胱/腸管粘膜浸潤
	IVB	遠隔転移/鼠径リンパ節転移

腹水細胞診陽性は進行期に加味しない

進行期別生存率

(日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告)

2005年初回治療例

FIGO stage	N	5-year survival (%)
IA	502	97.6
IB	975	95.9
IC	382	89.7
IIA	104	91.2
IIB	138	88.9
IIIA	272	85.3
IIIB	11	42.4
IIIC	230	69.1
IVA	11	45.5
IVB	170	20.7

進行期別生存率 (1982-2004, 北海道大学)

2008 stage	N (%)	5-YSR (%)
I期	239 (67.3)	96.5
IA	175 (49.3)	98.2
IB	64 (18.0)	91.9
II期	23 (6.5)	82.6
III期	77 (21.7)	80.1
IIIA	24 (6.8)	90.9
IIIB	0 (0)	-
IIIC1	28 (7.9)	85.7
IIIC2	25 (7.0)	63.0
IV期	16 (4.5)	13.3
IVA	0 (0)	-
IVB	16 (4.5)	13.3

放射線療法

- III, IV 期で手術不能例
- 合併症、高齢、肥満などのため手術リスクの高い症例

体癌に対しては一般に放射線治療は手術治療より劣ると考えられている - その理由

- 1) 放射線感受性の低い腺癌が大部分を占める
- 2) 腔内照射で得られる線量分布が不良である
- 3) 合併疾患が多く、高齢者が多い

化学療法

- 不完全摘出の進行癌（Ⅲ、ⅣA期）症例
- 遠隔転移を有するⅣB期症例



アンスラサイクリン系（アドリアマイシン）
プラチナ系（シスプラチン、カルボプラチン）
タキサン系（パクリタキセル、ドセタキセル）

子宮体癌の術後療法

- 放射線療法
- 化学療法

子宮体癌の術後再発リスク分類

子宮体癌治療ガイドライン 2009年版

低リスク群:

類内膜腺癌G1あるいはG2で
筋層浸潤1/2以内
頸部浸潤なし
腹腔細胞診陰性
脈管侵襲なし
遠隔転移なし

高リスク群:

付属器・漿膜・基靭帯進展あり
腔壁浸潤あり
骨盤あるいは傍大動脈リンパ節
転移あり
膀胱・直腸浸潤あり
腹腔内播種あり
遠隔転移あり

中リスク群:

類内膜腺癌G3で筋層浸潤1/2以内
類内膜腺癌で筋層浸潤1/2を超える
頸部浸潤あり
腹腔細胞診陽性
脈管侵襲あり
漿液性腺癌、明細胞腺癌
あるいは未分化癌
遠隔転移なし



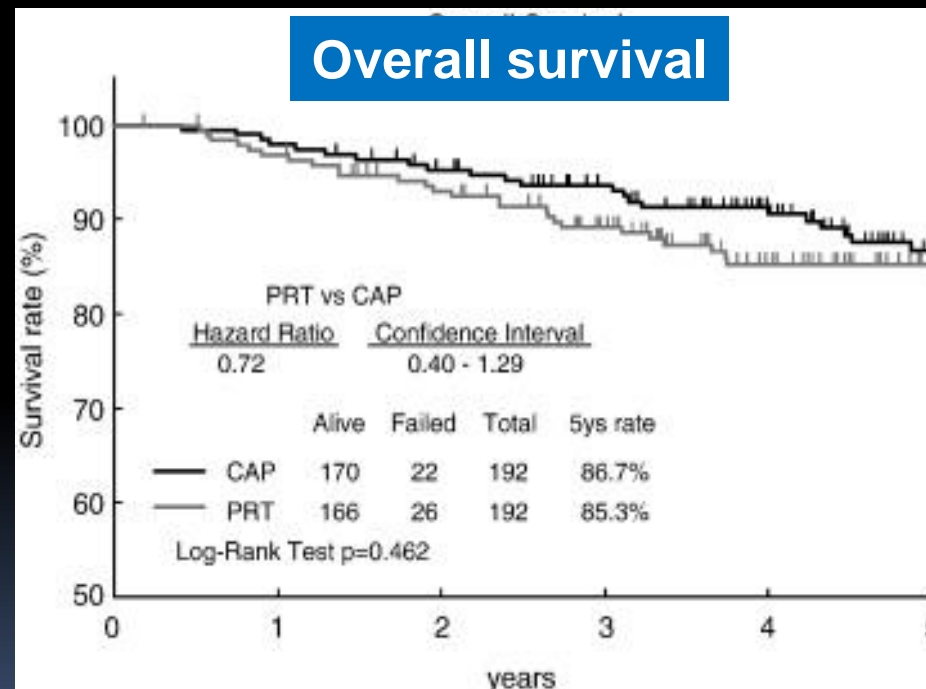
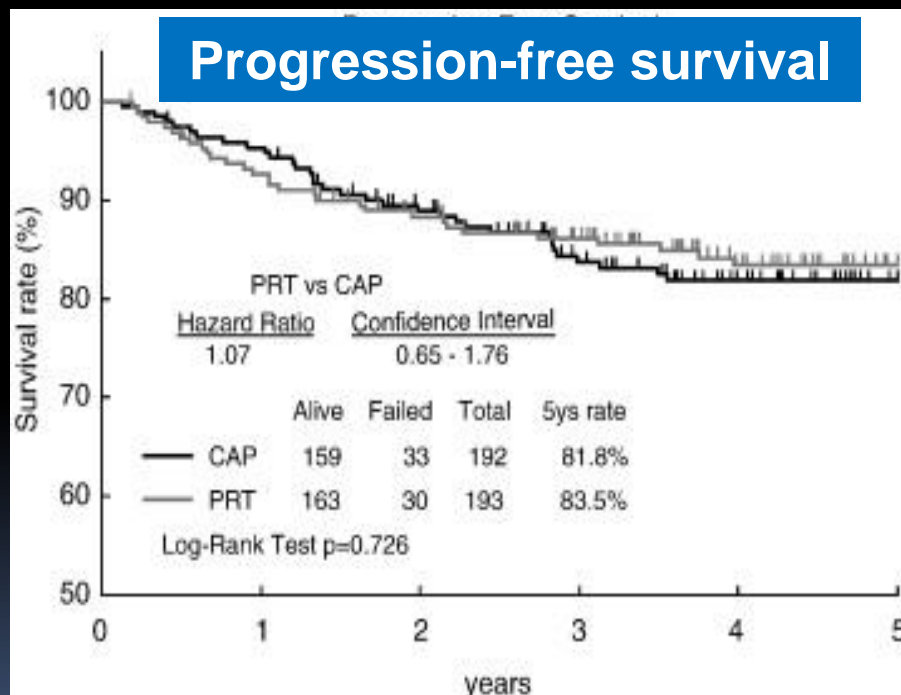
術後療法

- 
- ・ 化学療法
 - ・ 放射線療法



JGOG 2033 (survival)

中リスク群では化学療法と放射線療法で予後の差を認めない



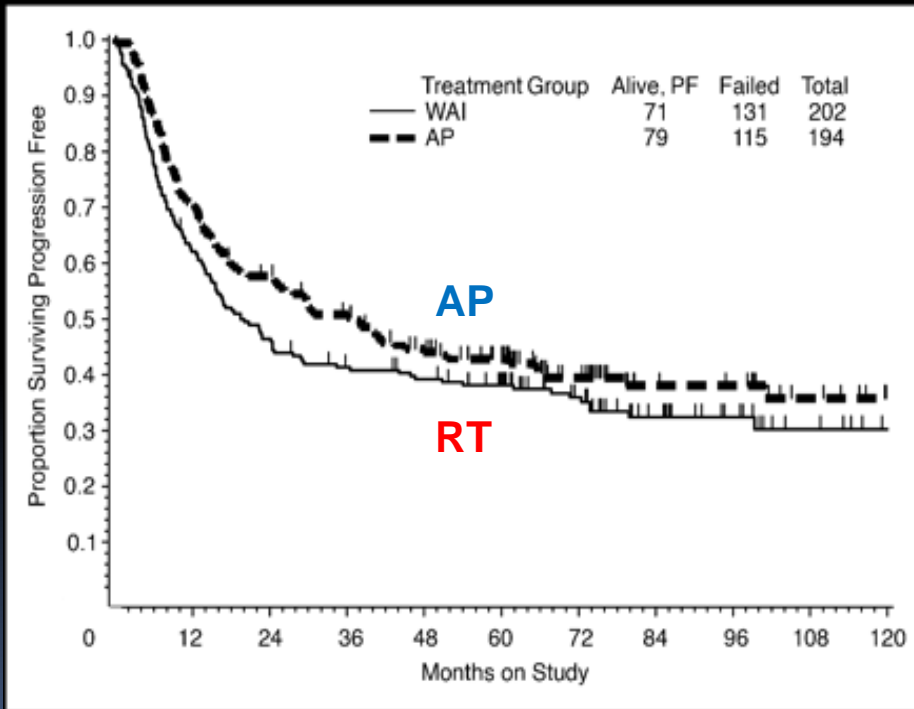
(Susumu N et al., Gynecol Oncol, 2008)



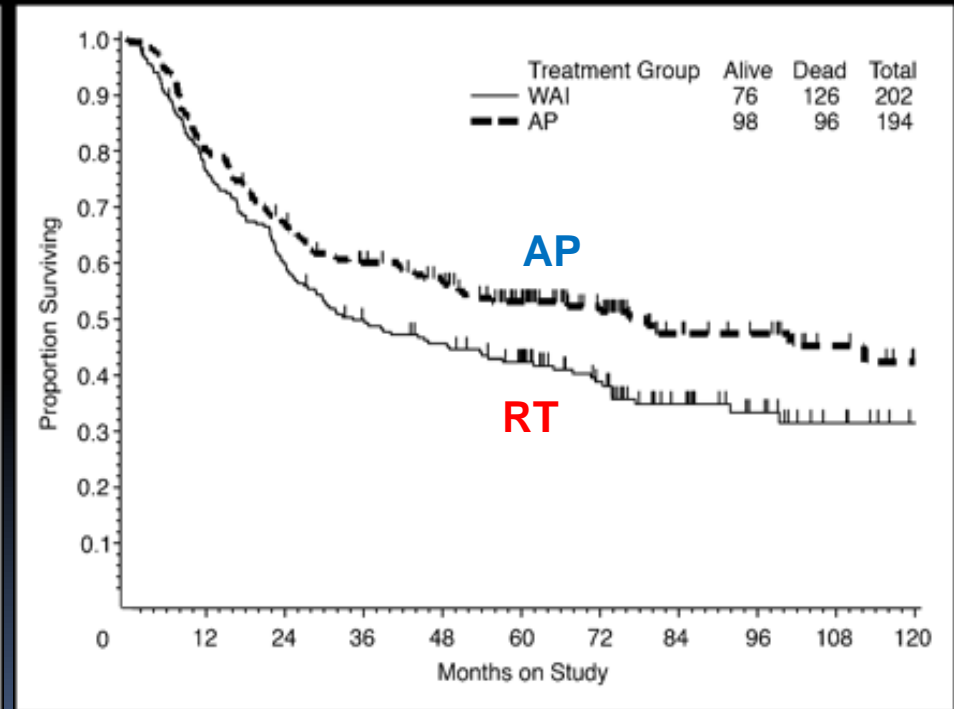
GOG 122 (survival)

進行・再発症例では放射線療法に比べて化学療法により有意に予後が改善する

Progression-free survival

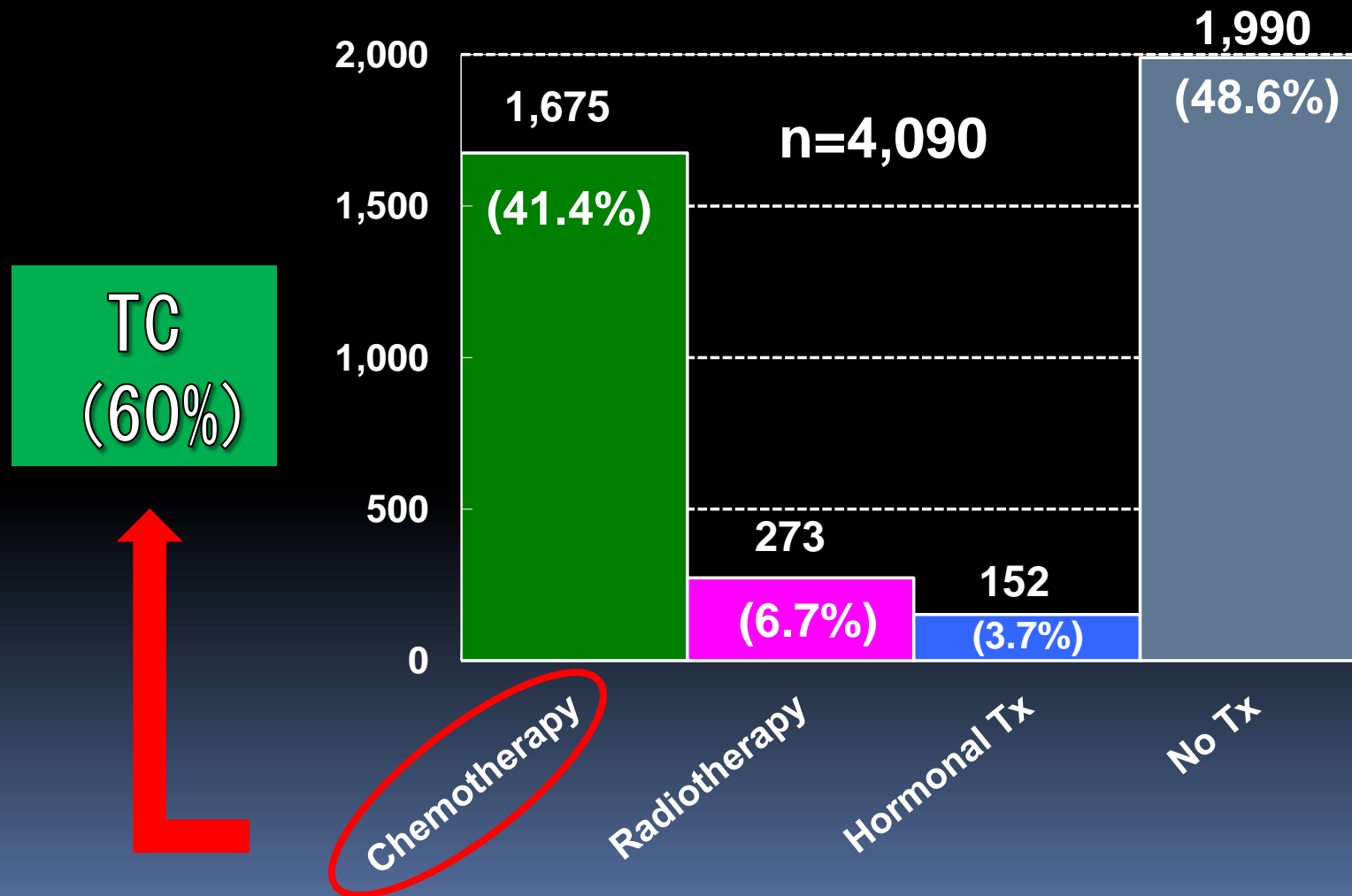


Overall survival



(Randall ME, et al. J Clin Oncol, 2006)

日本の施設における術後療法



JGOG 2043

Randomized phase III (AP vs DP vs TC)

- stage IB/II, G2/3
stage III, IV w/o distant metastasis
- adjuvant therapy
- Primary endpoint
 - PFS
- Secondary endpoint
 - OS, AE etc.

RANDOMIZE

Arm 1 : AP

ADM 60 mg/m²
CDDP 50 mg/m²

Arm 2 : DP

Docetaxel 70 mg/m²
CDDP 60 mg/m²

Arm 3 : TC

Paclitaxel 180 mg/m²
CBDCA AUC = 6

ホルモン療法

- 高分化類内膜腺癌、プロゲステロン受容体陽性の進行癌症例
- 妊孕性温存を希望する症例
(但し、妊孕性温存条件を満たす症例に限る)

妊孕性温存療法の適応条件

- 複雑型異型内膜増殖症/高分化型類内膜腺癌であること
- 筋層浸潤および子宮外進展が存在しないこと
- 高用量黄体ホルモン療法の禁忌がないこと
(特に血栓症の既往)
- 患者および家族に強い妊孕性温存の希望があり、
温存のリスクについても十分に理解していること

高用量黄体ホルモン療法

複雑型異型内膜増殖症/高分化型類内膜腺癌を対象に行う

- MPA (medroxy progesterone acetate); 400–600mg/日
投与期間は通常6か月
- 2–3か月に1度子宮内膜搔爬術を施行
- 完全奏効67%、再発率47% (Ushijima et al., JCO, 2007)
- 副作用として血栓症に注意 (凝固検査)
- 再発例に対しては子宮全摘術を勧める

まとめ（治療）

- 子宮体癌の治療の中心は手術療法であり、早期例の治療成績は比較的良好である。
- 手術摘出標本の病理学的検索の結果で病期が確定し、再発リスクが明らかとなる。
- 再発リスクを有する場合には術後療法を施行するが、本邦では放射線療法より化学療法を行うことが多い。
- 妊孕性温存を希望する症例の増加が今後予想されるが、高用量黄体ホルモン療法を施行する場合にはその適応について慎重に検討し、インフォームドコンセントを得る必要がある。

謝 辞

専攻医教育プログラムでの発表の機会をいただいた櫻木範明会長、座長の労をお取りいただいた東京慈恵会医科大学・岡本愛光教授に深謝いたします。