

子宮体部悪性腫瘍の疫学・診断・治療



Be ambitious to achieve
women's and babies' welfare.

北海道大学大学院医学研究院産婦人科学教室

渡利英道



第70回日本産科婦人科学会学術講演会

利益相反状態の開示

演者氏名：渡利英道

所属：北海道大学大学院医学研究院産婦人科学教室

今回の演題に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

本講演で用いた書籍

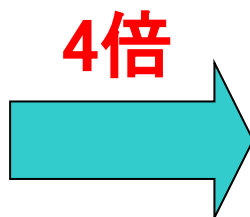


子宮体癌

子宮体癌は近年増加している

(日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告)

1999年
2,755例

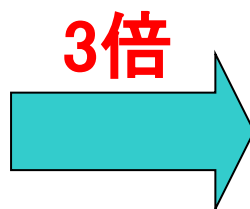


2016年
11,085例

若年子宮体癌は近年増加している

(日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告)

1999年
161例
(5.8%)



2016年
507例
(4.5%)

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
子宮内膜異型増殖症	29.0

（臨床腫瘍学 third edition、一部改変）

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)

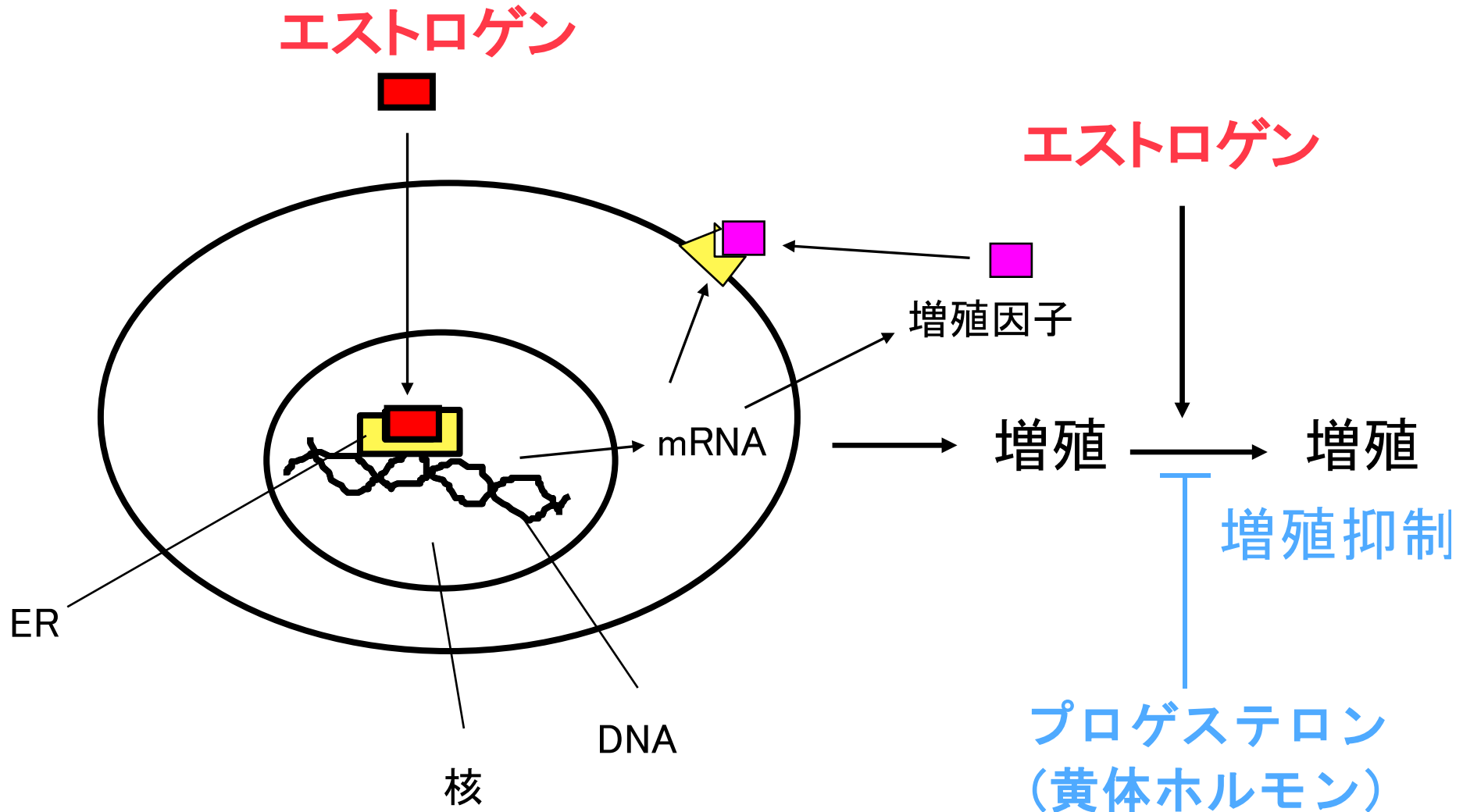
- ・遅い閉経
- ・肥満 (閉経後脂肪組織でのエストロゲン産生 ↑
閉経前女性で無排卵 ↑)
- ・未産
- ・エストロゲン単独補充療法

予防的因子 (プロゲステロンが高いホルモン環境)

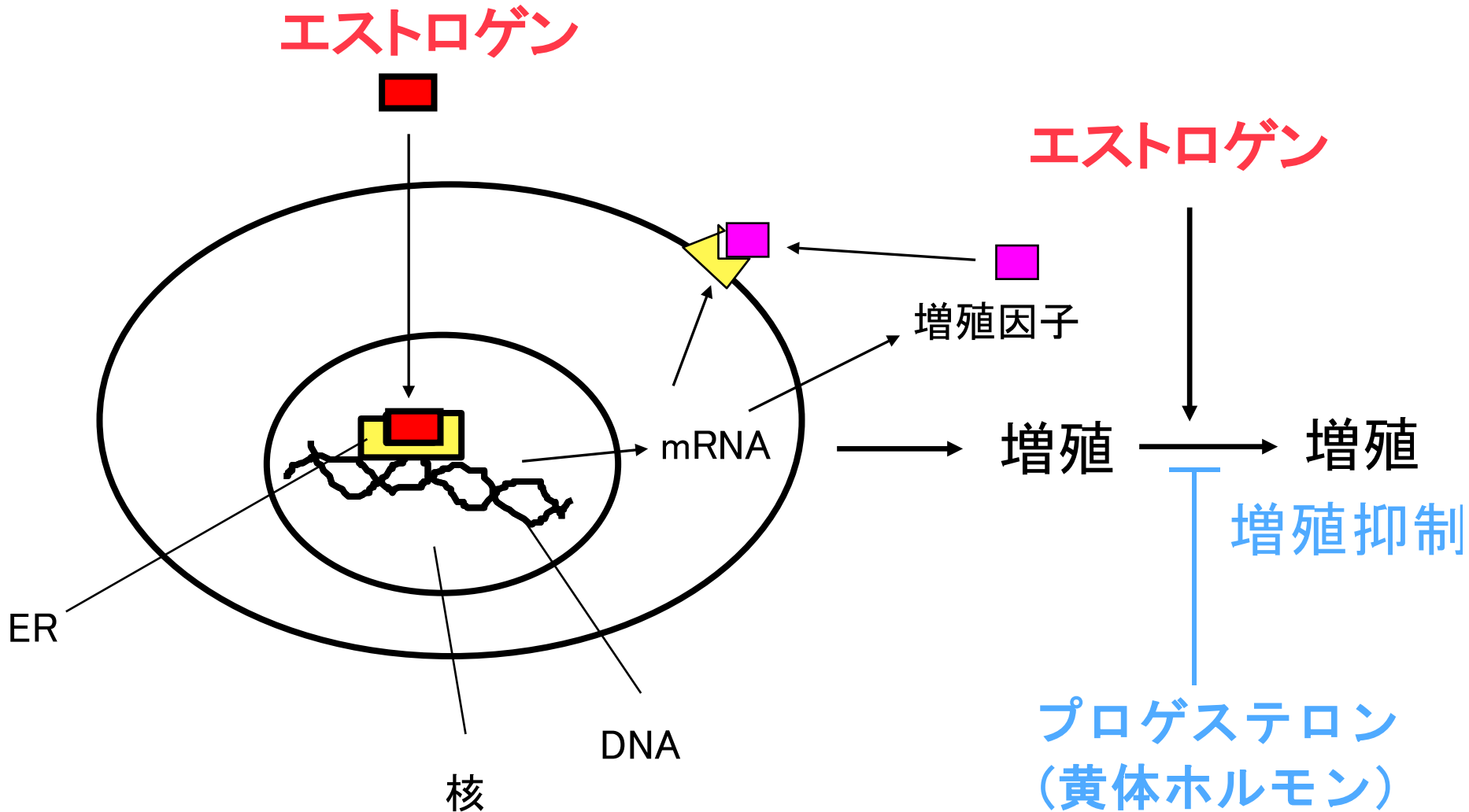
- ・妊娠
- ・経口避妊薬 (エストロゲンとプロゲステロンの合剤)

*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

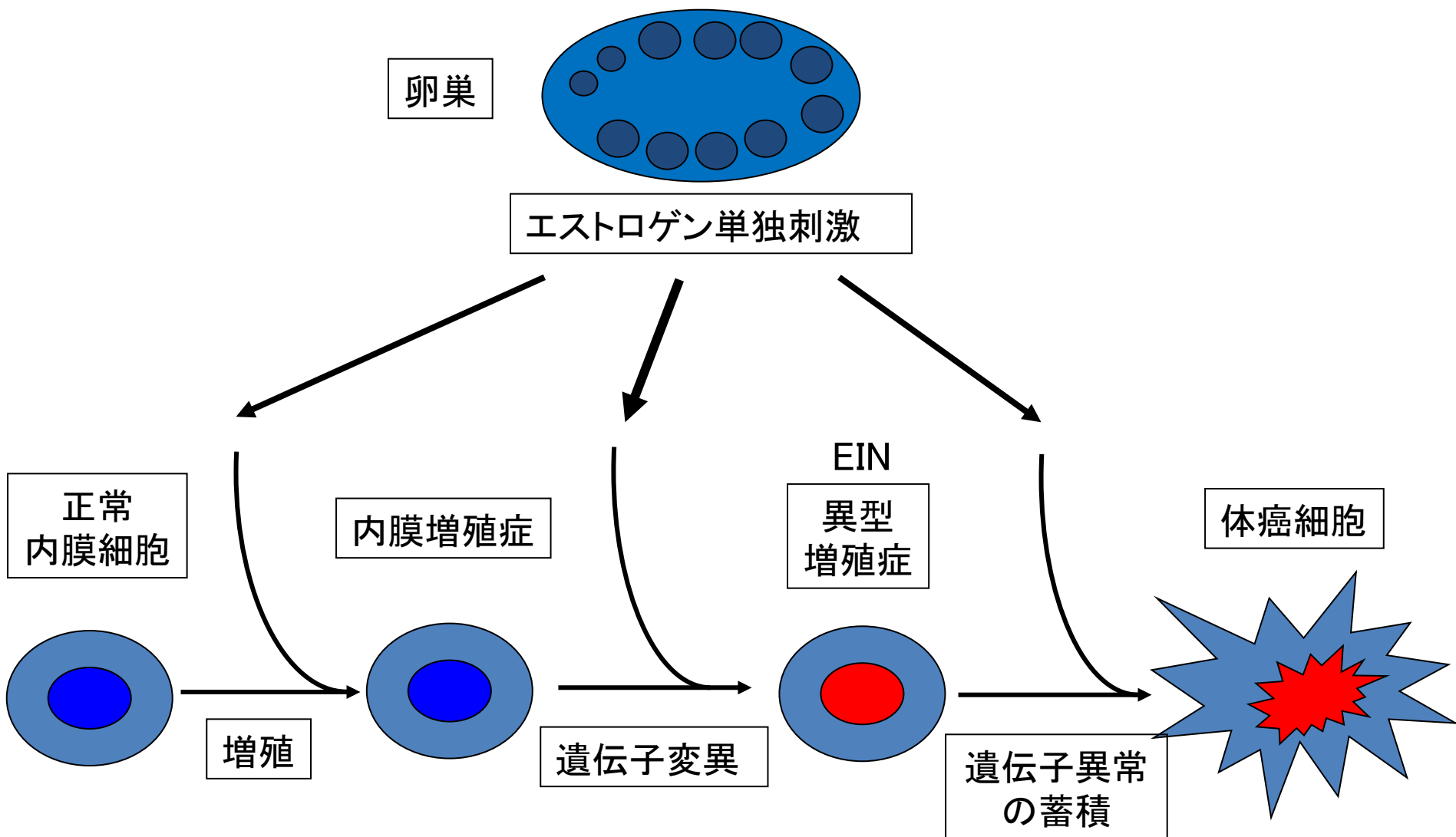
女性ホルモンによる内膜腺細胞の増殖調節



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



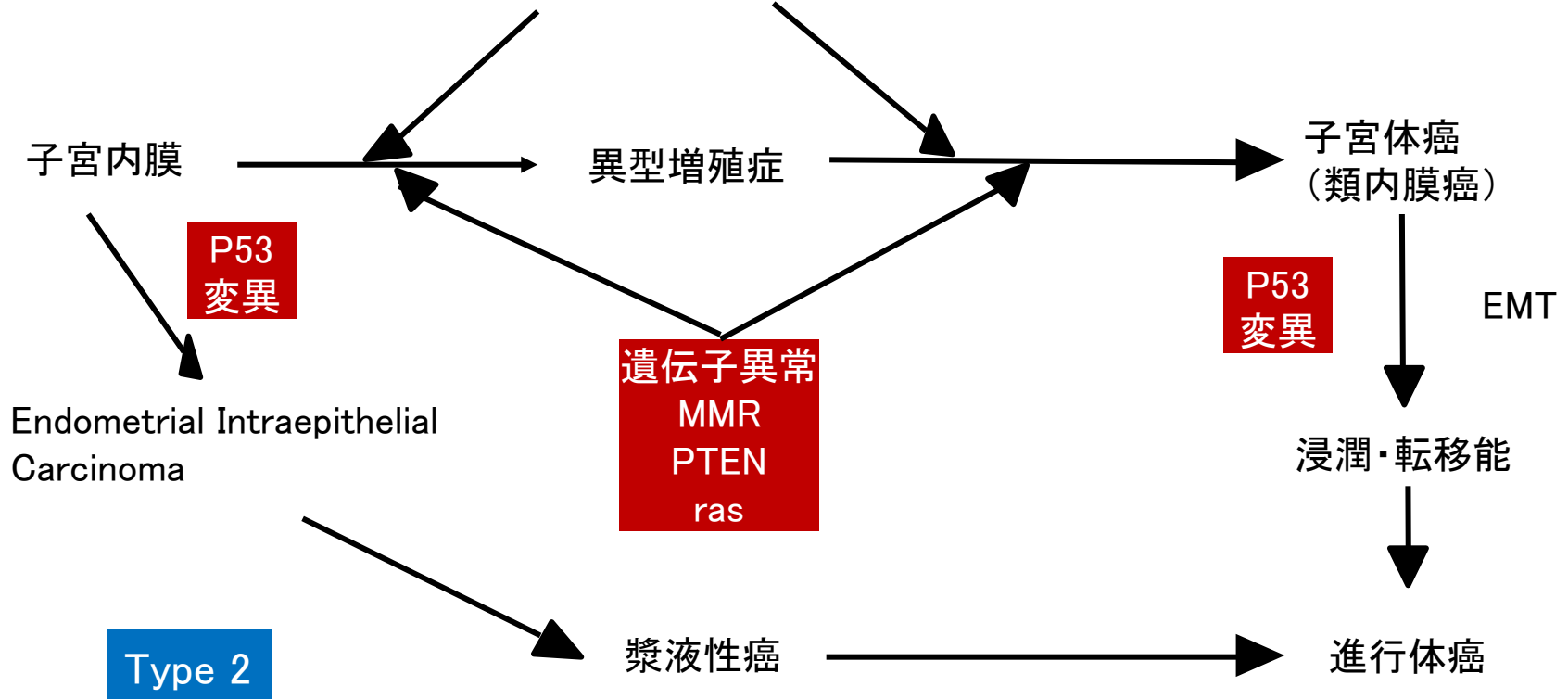
異型増殖症の約30%が癌に進展する(前がん病変)
異型増殖症の25~40%に体癌の合併有り

子宮体癌の遺伝子異常

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
- ・レセプター機能異常: ER, PR, AR

Type 1



子宮体癌の家族性発生

リンチ症候群/遺伝性非ポリポージス大腸がん

(Lynch syndrome/Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer: HNPCC)

ミスマッチ修復遺伝子異常により発生

⇒hMSH2、hMLH1、hMSH6、hPMS2のメチル化

Revised Amsterdam Criteria II (ICG-HNPCC in 1999)

3名以上の血縁者がHNPCC関連がん(大腸がん、子宮内膜がん、小腸がん、腎盂がん・尿管がん)に罹患しており、かつ以下の全ての条件に合致する

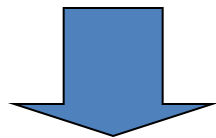
- 1.罹患者の1名は他の2名の第1度近親者である
- 2.少なくとも継続する2世代にわたり罹患者がいる
- 3.罹患者の1名は50歳未満で診断されている
- 4.FAPが除外されている
- 5.がんの診断が組織学的に確認されている

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



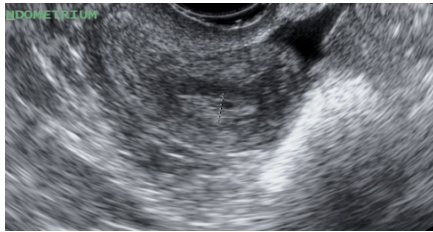
頸部細胞診のみでは
体癌の50%を見落とす

● 内膜組織診

● 経腔超音波断層



閉経後はおおよそ3mm以内、
5-6mm以上の厚みは異常

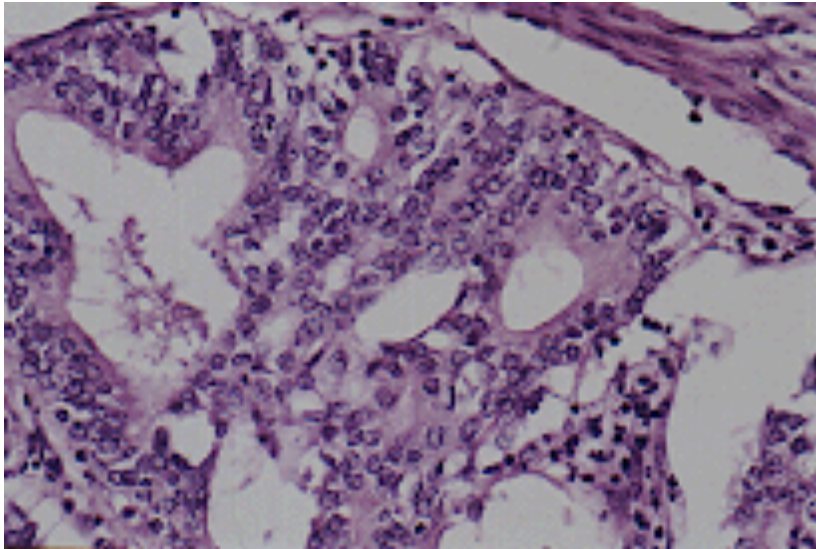


● 異型内膜増殖症や細胞診陽性で組織診と不一致の場合は麻酔下に内膜全面搔爬

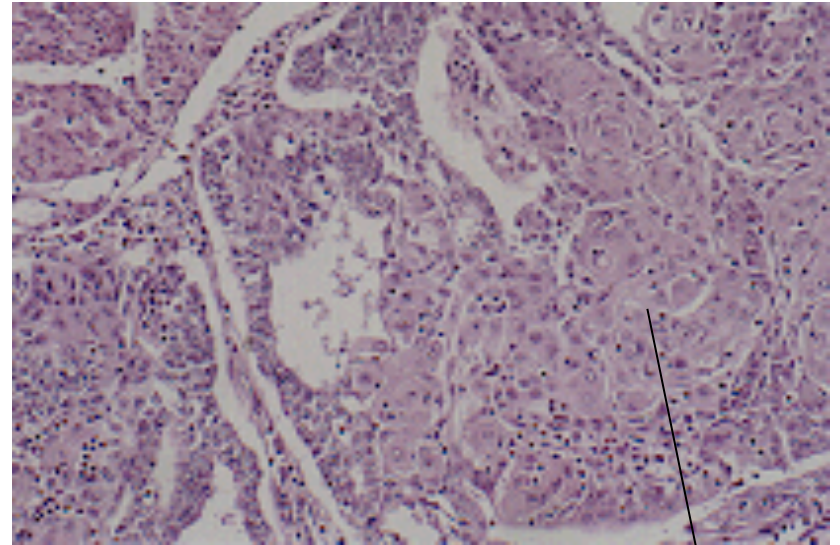
病理診断で確定

類内膜癌 (endometrioid)

Type 1



類内膜癌



扁平上皮への分化(化生)
を伴う類内膜癌

WHO分化度(構造異型)

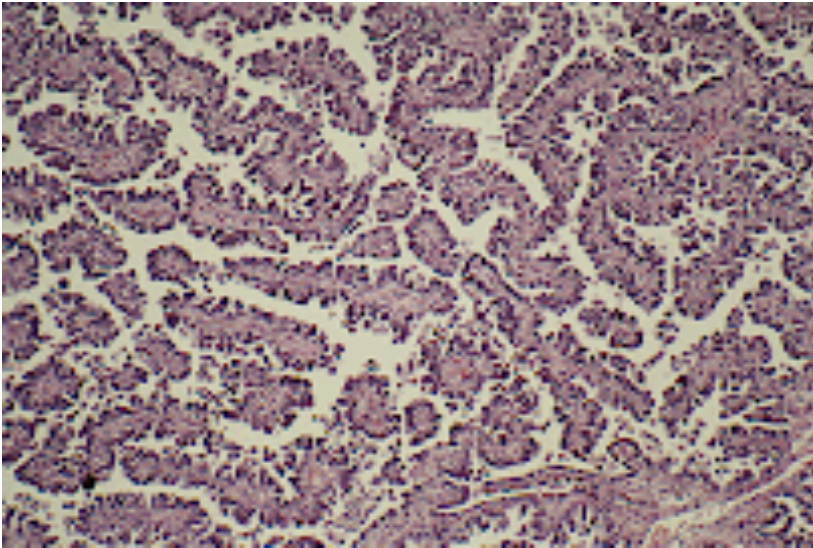
G1: 充実性増殖をする部分が5%以下

G2: 5-50%

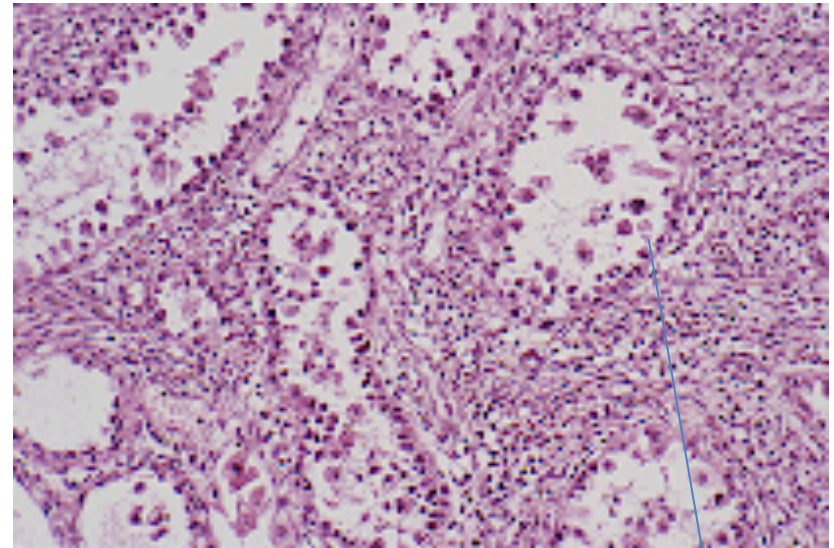
G3: 50%を超える

非類内膜癌 (non-endometrioid)

Type 2



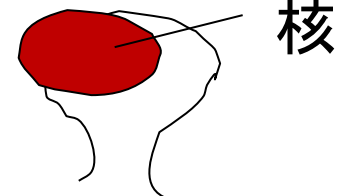
漿液性癌



明細胞癌

Hob nail cell

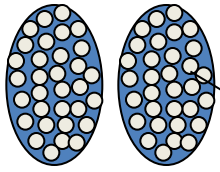
これらのタイプの癌では構造異型と腫瘍の悪性度は一致しないので、分化度は構造異型ではなく核異型で決定する



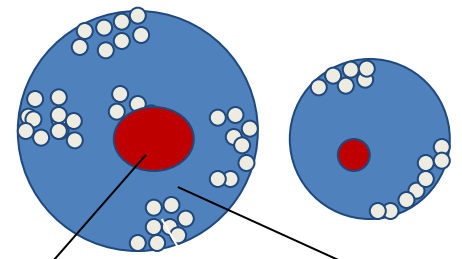
核

核異型度の診断

類円形



クロマチン均等分布

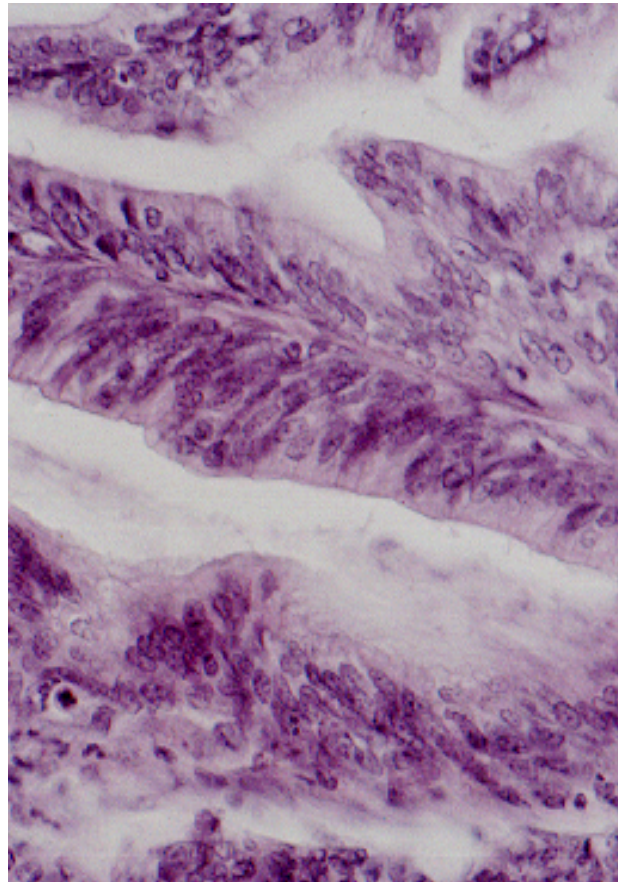


円形

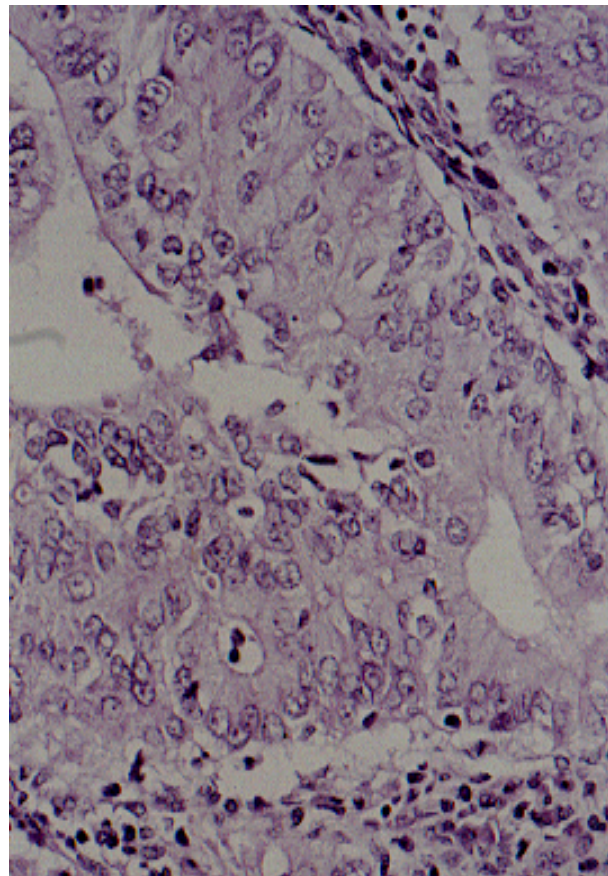
赤い、著明な核小体

Nuclear clearing

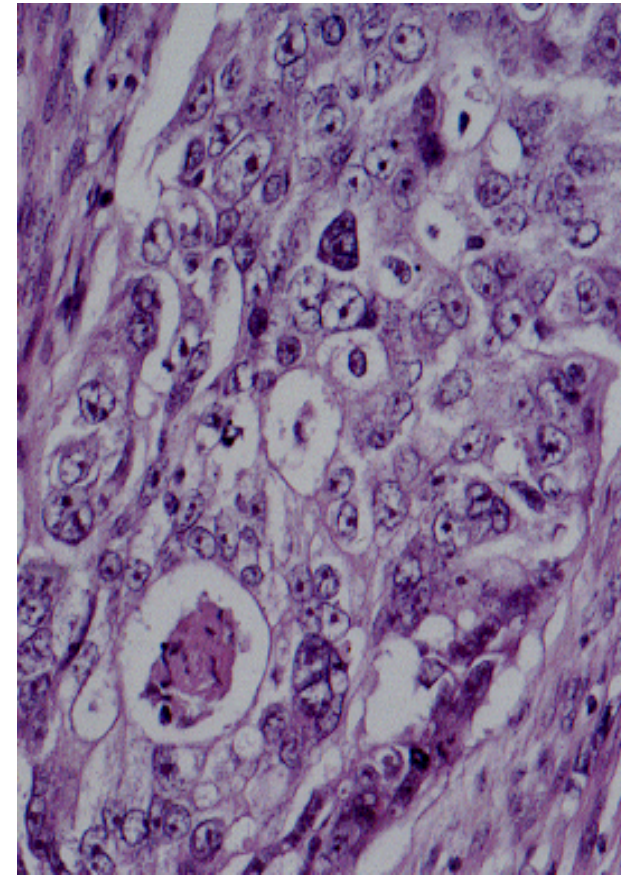
クロマチン不規則凝集



Nuclear Grade



Nuclear Grade



Nuclear Grade 3

組織型別頻度

(日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告)

組織型	頻度	
類内膜腺癌(扁平上皮への分化を伴うものを含む)	82.2%	
・G1	51.6%	} 低悪性度 予後良好
・G2	20.1%	
・G3	9.6%	
・不明	0.9%	
非類内膜腺癌	17.8%	} 高悪性度 予後不良 化学療法・放射線療法抵抗性
・漿液性腺癌	5.9%	
・明細胞腺癌	2.0%	
・粘液性腺癌	0.6%	
・混合癌	2.1%	
・扁平上皮癌	0.2%	
・癌肉腫	4.4%	
・その他	2.6%	

類内膜腺癌のグレード
G1: 充実性成分が5%未満
G2: 充実性成分が5-50%
G3: 充実性成分が50%以上

子宮体癌の術前検査

全身状態、合併症の評価

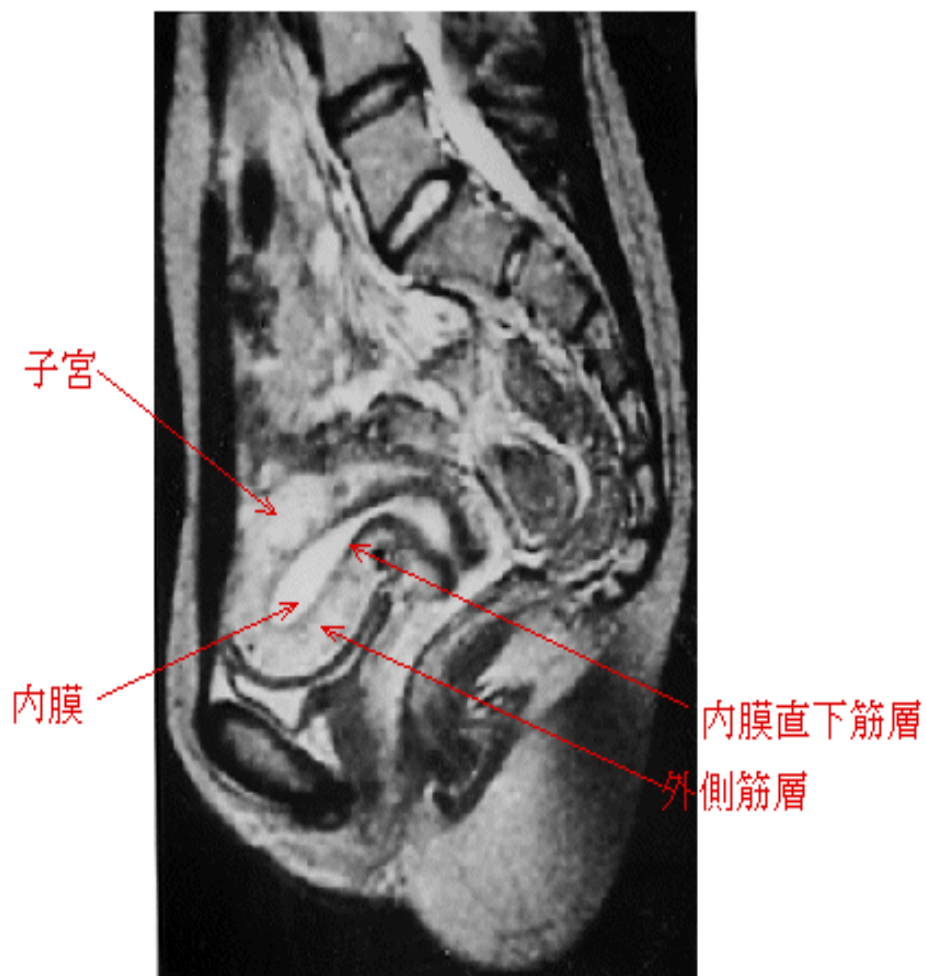
- 血液検査、生理学的検査(胸部X線、心電図、呼吸機能)
- 耐糖能異常、高血圧、心エコー
- 他の悪性腫瘍の有無(マンモグラフィー、上下部消化管精査)

病変の広がりの評価

- 血清腫瘍マーカー: CA125
- 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



子宮体癌の主治療

●手術療法

子宮全摘術

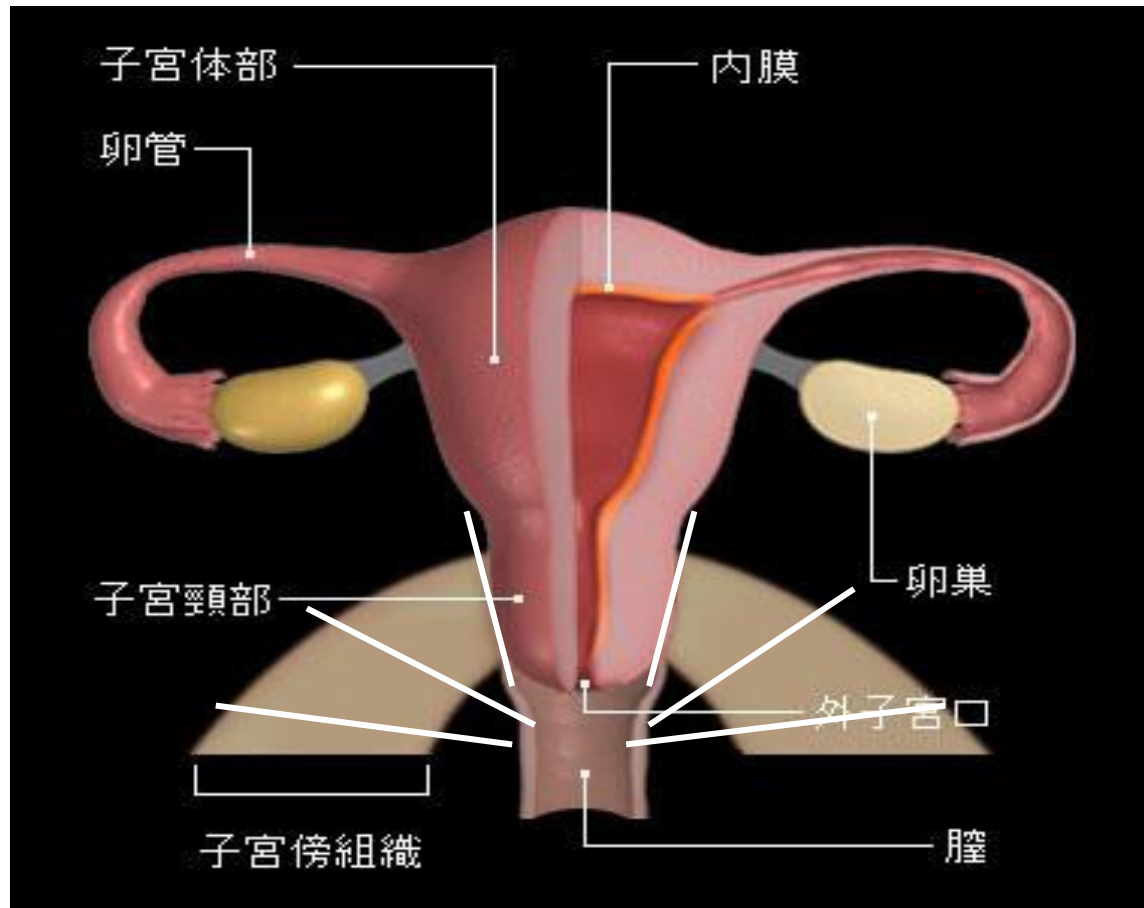
＋両側付属器摘出術

＋リンパ節郭清術

＋腹腔洗淨細胞診

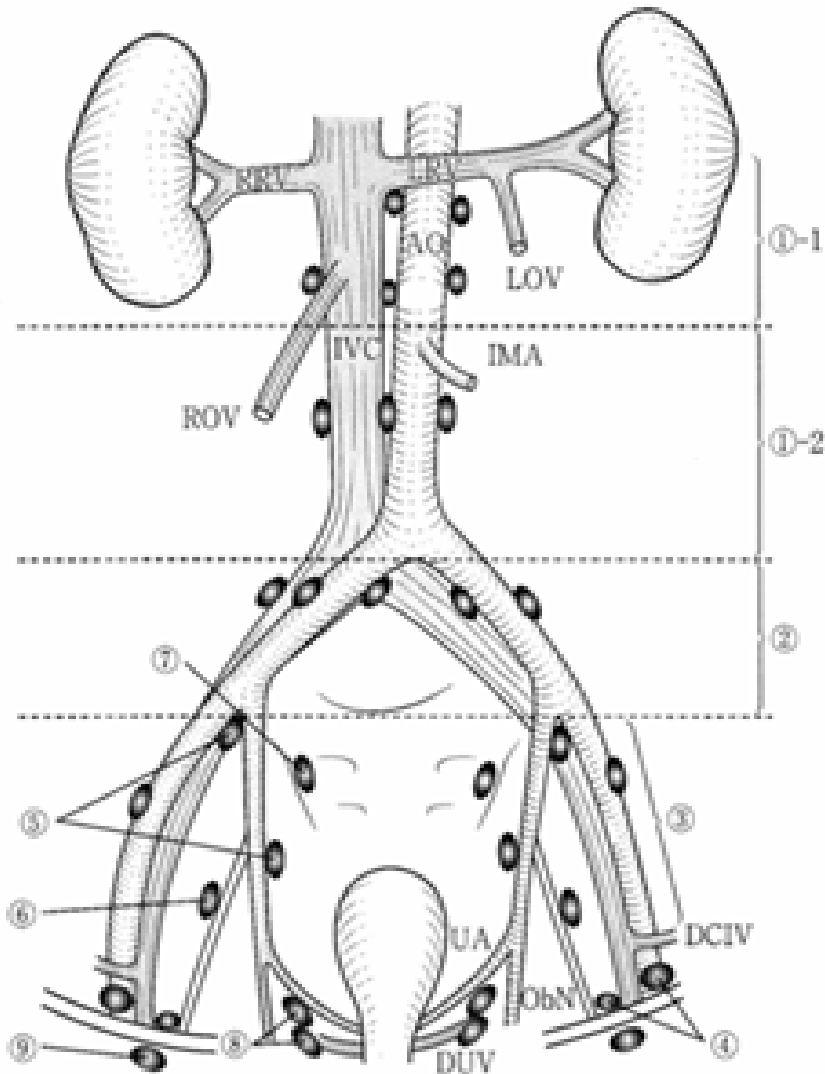
(＋大網切除術)

子宮全摘術



- 基本は単純子宮全摘術
- 頸部間質浸潤を認める場合；
準広汎子宮全摘術または広汎子宮全摘術

リンパ節郭清の範囲と適応



- ・子宮体癌の所属リンパ節は骨盤リンパ節＋傍大動脈リンパ節
- ・正確なstagingのためにはすべての所属リンパ節を郭清する
- ・術前IA期、類内膜腺癌G1/2では郭清省略可能

進行期分類 (FIGO2008/日産婦2011)

I 期 I A期 I B期	腫瘍が子宮体部に限局する 筋層浸潤が1/2未満 筋層浸潤が1/2以上
II 期	腫瘍が子宮頸部に浸潤する
III 期 III A期 III B期 III C1期 III C2期	腫瘍が骨盤外に進展する 漿膜浸潤あるいは付属器転移を認める 腔転移を認める 骨盤リンパ節転移を認める 傍大動脈リンパ節転移を認める
IV 期 IV A期 IV B期	膀胱ならびに／あるいは直腸粘膜に浸潤を認める 遠隔転移を認める

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)

約7割の症例がI期で治療されている。

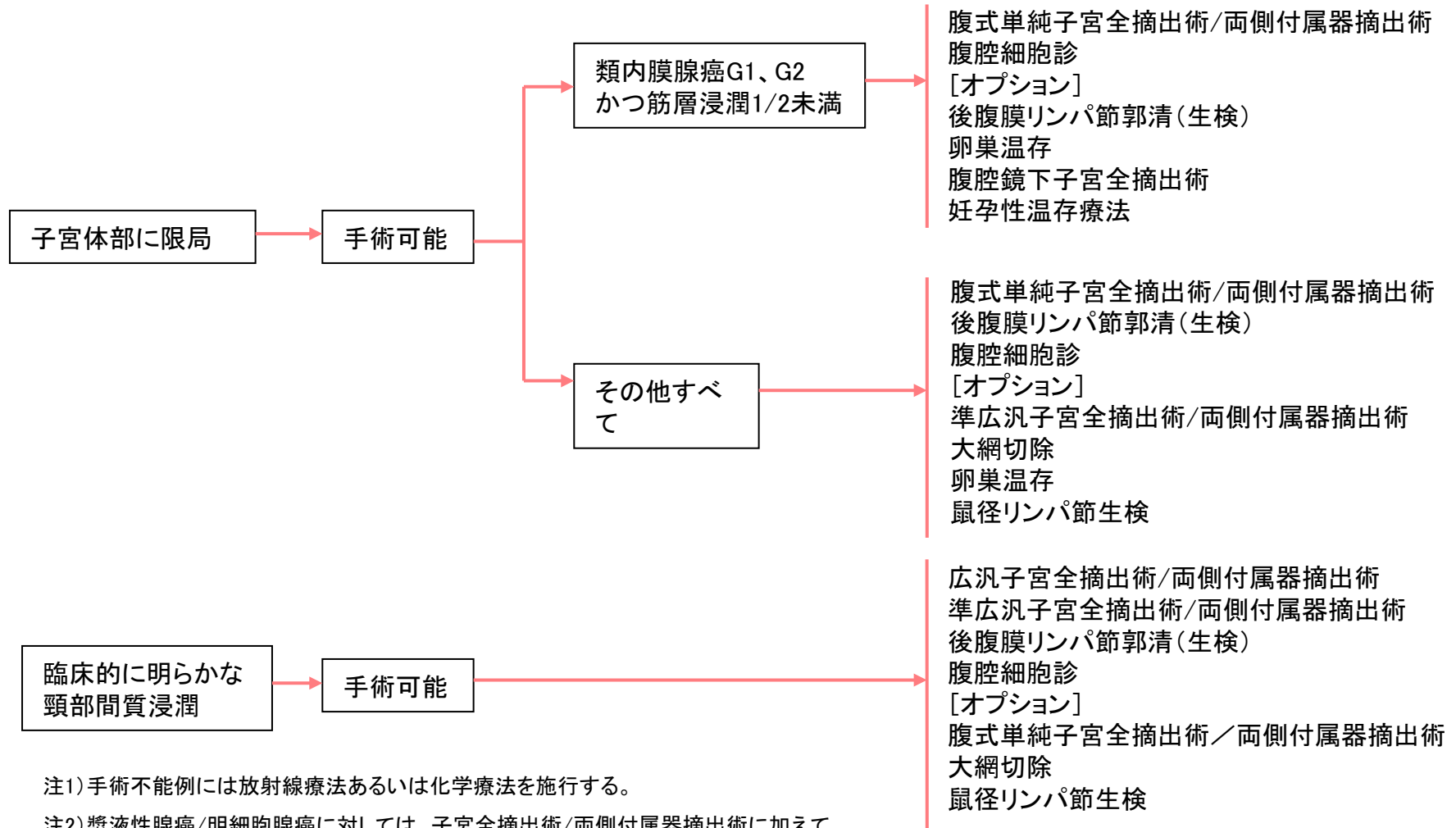
進行期	例数	%
I 期	8,056	72.7
II 期	644	5.8
III 期	1,506	13.6
IV 期	879	7.9

初回治療：術前 I・II 期症例の取り扱い

子宮体がん治療ガイドライン 2013年版

臨床所見

治療方針



注1) 手術不能例には放射線療法あるいは化学療法を施行する。

注2) 漿液性腺癌/明細胞腺癌に対しては、子宮全摘出術/両側付属器摘出術に加えて

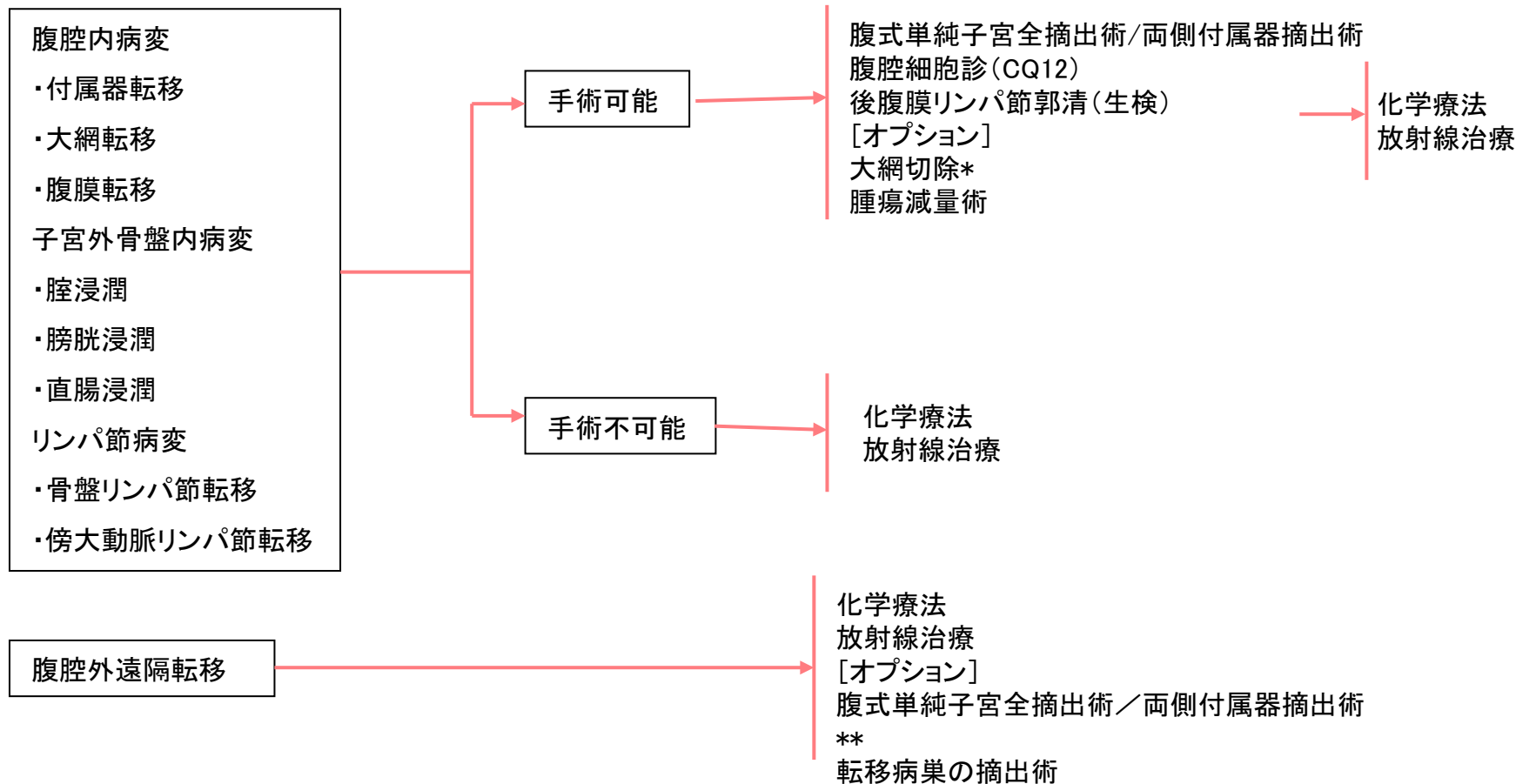
骨盤・傍大動脈リンパ節郭清(生検)と大網切除を考慮する。

初回治療：術前Ⅲ・Ⅳ期症例の取り扱い

子宮体がん治療ガイドライン 2013年版

臨床所見

治療方針



*手術不能例には放射線療法ある漿液性腺癌/明細胞腺癌は播種しやすく、大網切除は診断に有用である。

**腹腔外転移や肝転移を有する症例であっても、出血などの症状を取り除く目的で腹式単純子宮全摘出術を施行する場合がある。

子宮体癌術後再発リスク分類

低リスク

- ・類内膜腺癌G1あるいはG2で筋層浸潤1/2未満
- ・頸部間質浸潤なし
- ・脈管侵襲なし
- ・遠隔転移なし

中リスク

- ・類内膜腺癌G1あるいはG2で筋層浸潤1/2以上
- ・類内膜腺癌G3で筋層浸潤1/2未満
- ・漿液性腺癌、明細胞腺癌で筋層浸潤なし
- ・頸部間質浸潤なし
- ・脈管侵襲あり
- ・遠隔転移なし

高リスク

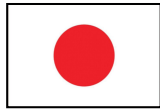
- ・類内膜腺癌G3で筋層浸潤1/2以上
- ・漿液性腺癌、明細胞腺癌で筋層浸潤あり
- ・付属器・漿膜・基靭帯進展あり
- ・頸部間質浸潤あり
- ・腔壁浸潤あり
- ・骨盤あるいは傍大動脈リンパ節転移あり
- ・膀胱・直腸浸潤あり
- ・腹腔内播種あり
- ・遠隔転移あり

術後治療の適応

低リスク群 → 追加治療(ー)

中リスク群 → 放射線療法or化学療法

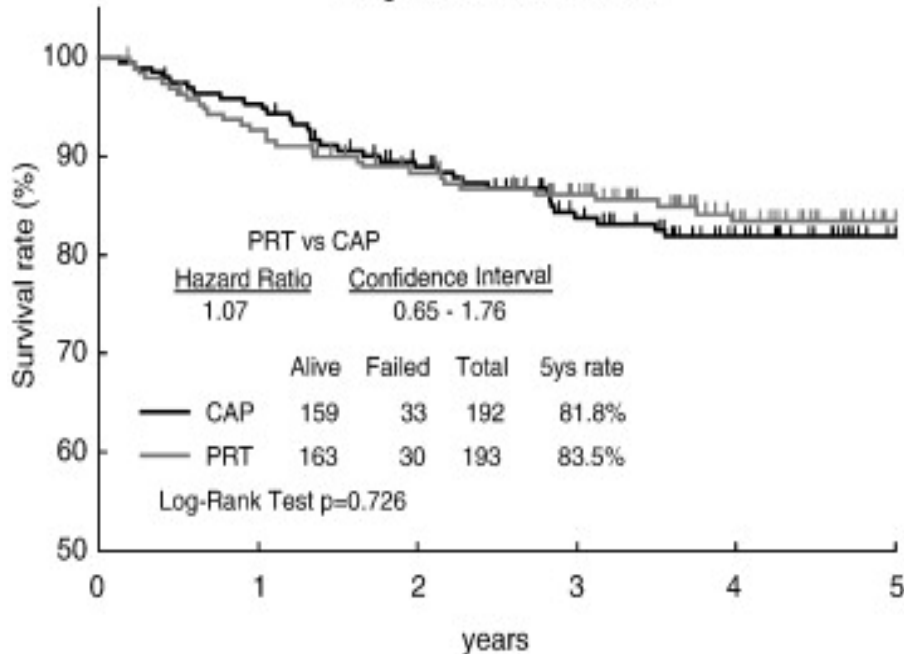
高リスク群 → 化学療法(GOG122)



化学療法 (CAP療法) vs 放射線療法 (全骨盤照射) 中リスク群、術後補助療法

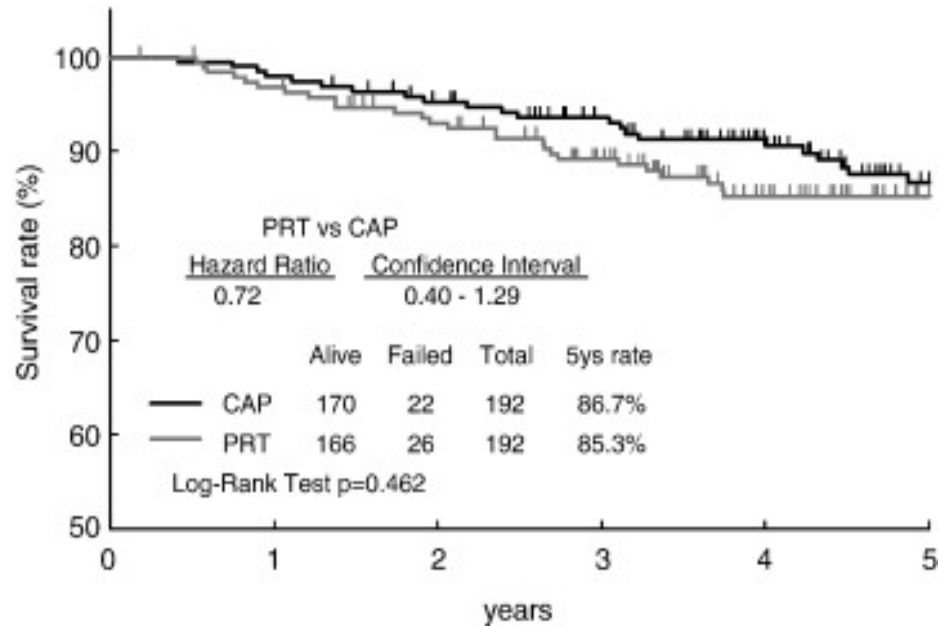
PFS

Progression-Free Survival



OS

Overall Survival



放射線療法

- III・IV期の手術不能例
- 合併症による手術不能例

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

- 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)

併用化学療法

AP療法(アドリアマイシン+シスプラチン)

TC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)



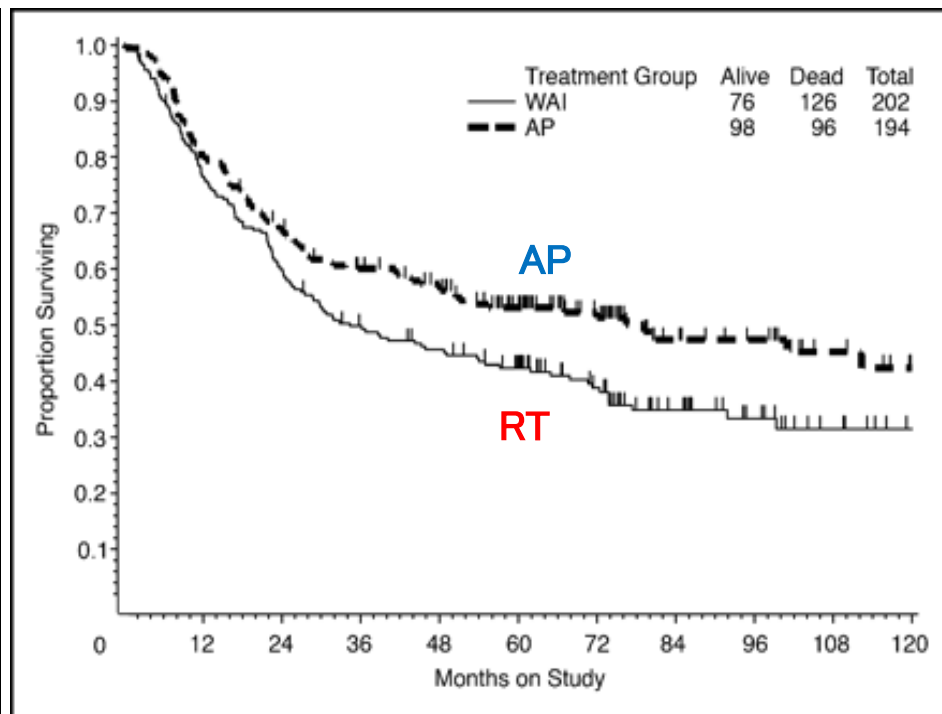
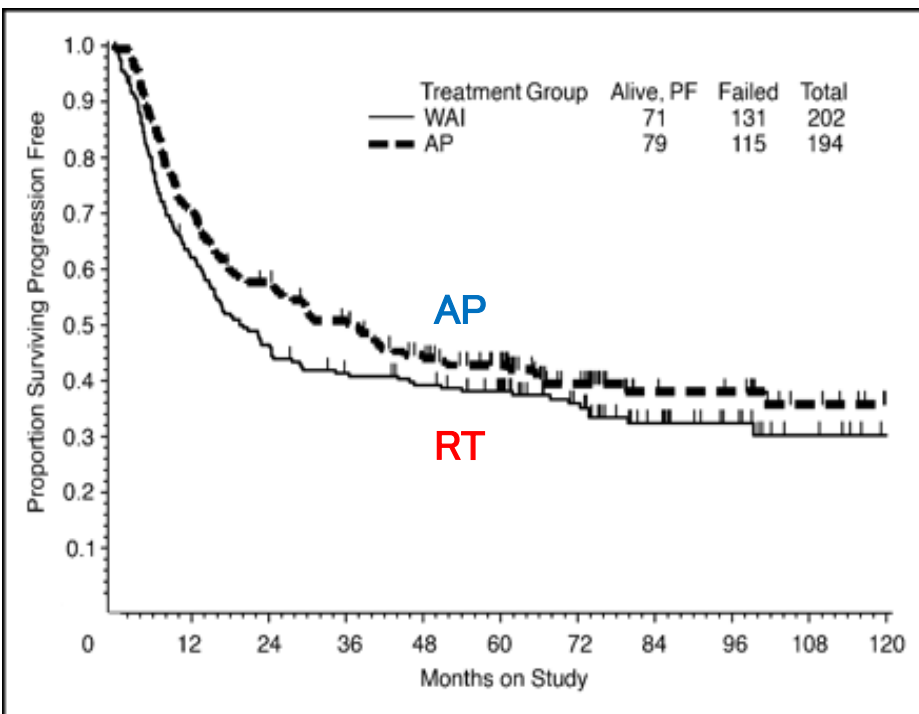
GOG 122



化学療法 (AP療法) vs 放射線療法 (全腹部照射) 進行・再発癌

PFS

OS



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

ホルモン療法

- 高分化類内膜癌、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)

* 類内膜癌G1

MRIで明らかな筋層浸潤なし

患者、家族が強く温存を希望し、そのリスクを十分理解している
血栓症の既往、リスクを有しない

高用量黄体ホルモン療法

MPA (酢酸メドロキシプロゲステロン) : 400-600mg/日

子宮体癌の予後

(日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告、2011年初回治療開始例)

進行期	例数	5-y OS (%)
I 期	3,524	94.2
II 期	507	91.1
III 期	1,114	74.3
IV 期	403	30.2

子宮肉腫

子宮体部肉腫

発生頻度：子宮体部悪性腫瘍の8% (SEER data, 2004)

組織分類

- 癌肉腫 (CS: carcinosarcoma): 46%
- 平滑筋肉腫 (LMS; leiomyosarcoma): 36%
- 内膜間質肉腫 (ESS: endometrial stromal sarcoma): 13%
 - 低悪性度内膜間質肉腫 (Low-grade ESS)
 - 未分化子宮内膜肉腫 (UES: undifferentiated endometrial sarcoma)
- 腺肉腫 (adenosarcoma)

予後 (50%生存期間): ESS 76M, CS 28M, LMS 31M (竹内班)

子宮肉腫の組織分類

(子宮体がん取扱い規約第4版病理編、WHO分類 2014)

癌肉腫 (CS: carcinosarcoma)

- ・同所性: 肉腫成分の子宮の間葉系組織への分化
- ・異所性: 肉腫成分の本来子宮に存在しない間葉系組織(軟骨、横紋筋、骨)
- ・高悪性度体癌と類似の性質を示す⇒進行期分類m治療方針は共通

平滑筋肉腫(LMS; leiomyosarcoma)

- ・細胞異型、核分裂(指数)、凝固壊死などを総合的に判断

内膜間質肉腫(ESS: endometrial stromal sarcoma)

- ・低異型度子宮内膜間質肉腫(Low-grade ESS): JAZF1-SUZ12融合遺伝子
- ・高異型度子宮内膜間質肉腫(High-grade ESS): YWHAE-FAM22A/B遺伝子再構成
cyclinD1
- ・未分化子宮肉腫(Undifferentiated sarcoma)

腺肉腫(AS; adenosarcoma)

- ・良性腺上皮と肉腫成分の混在、CSの1/9、CSよりも若い発症年齢
- ・横紋筋肉腫への分化、sarcomatous overgrowthは予後不良因子

LMS、ESSの進行期分類

(FIGO2008)

I 期 I A期 I B期	腫瘍が子宮に限局するもの 腫瘍サイズが5cm以下のもの 腫瘍サイズが5cmを超えるもの
II 期 II A期 II B期	腫瘍が骨盤腔に及ぶもの 付属器浸潤のあるもの その他の骨盤内組織へ浸潤するもの
III 期 III A期 III B期 III C期	腫瘍が骨盤外に進展するもの 1 部位のもの 2 部位以上のももの 骨盤リンパ節ならびに／あるいは傍大動脈リンパ節転移のあるもの
IV 期 IV A期 IV B期	膀胱粘膜ならびに／あるいは直腸粘膜に浸潤のあるもの 遠隔転移のあるもの

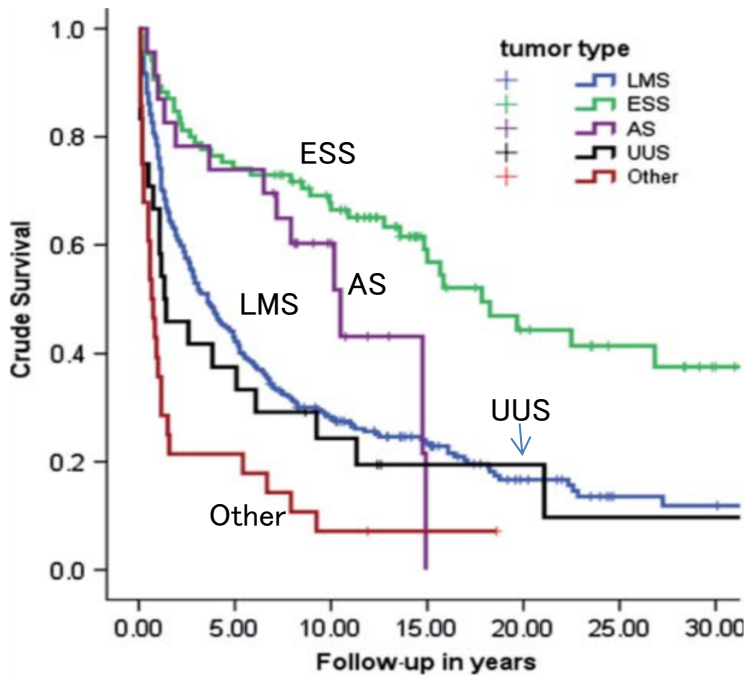
ASの進行期分類

(FIGO2008)

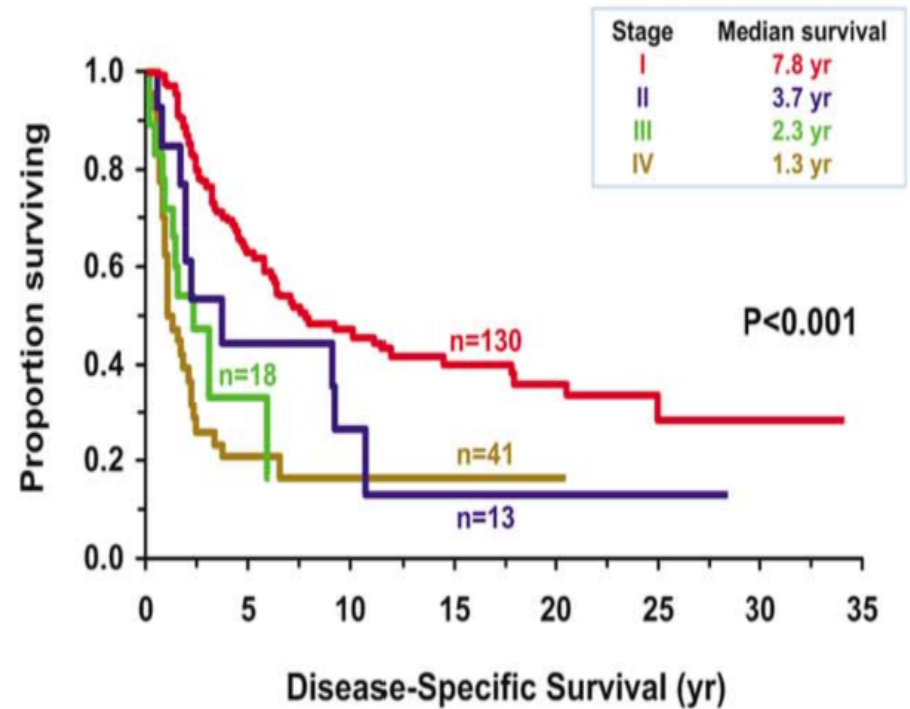
I 期 I A期 I B期 I C期	腫瘍が子宮に限局するもの 子宮体部・頸部内膜に限局するもの(筋層浸潤なし) 筋層浸潤が1/2以内のもの 筋層浸潤が1/2をこえるもの
II 期 II A期 II B期	腫瘍が骨盤腔に及ぶもの 付属器浸潤のあるもの その他の骨盤内組織へ浸潤するもの
III 期 III A期 III B期 III C期	腫瘍が骨盤外に進展するもの 1部位のもの 2部位以上のももの 骨盤リンパ節ならびに／あるいは傍大動脈リンパ節転移のあるもの
IV 期 IV A期 IV B期	膀胱粘膜ならびに／あるいは直腸粘膜に浸潤のあるもの 遠隔転移のあるもの

子宮体部肉腫の予後

Abeler et.al. Histopathology 2009; 54: 355–64.



Giuntoli II et.al. Gynecol Oncol 2003; 89: 460–9.



子宮肉腫の治療

子宮肉腫の治療法

- 手術療法
- 放射線療法
- 全身化学療法
 - アドリアマイシン(ADM)単剤療法
 - イホスファミド(IFM)単剤療法
 - ADM+IFM療法
 - GD療法(GEM+DTX)*
- ホルモン療法

CQ40

LMSに対して推奨される手術術式と術後治療は？

推奨

- ①単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術を含めた完全摘出が推奨される。(グレードB)
- ②術後治療としては、化学療法も考慮される。(グレードC1)
- ③術後治療としての放射線療法は推奨するだけの根拠がなく、日常診療での実践は推奨されない。(グレードC2)

CQ41

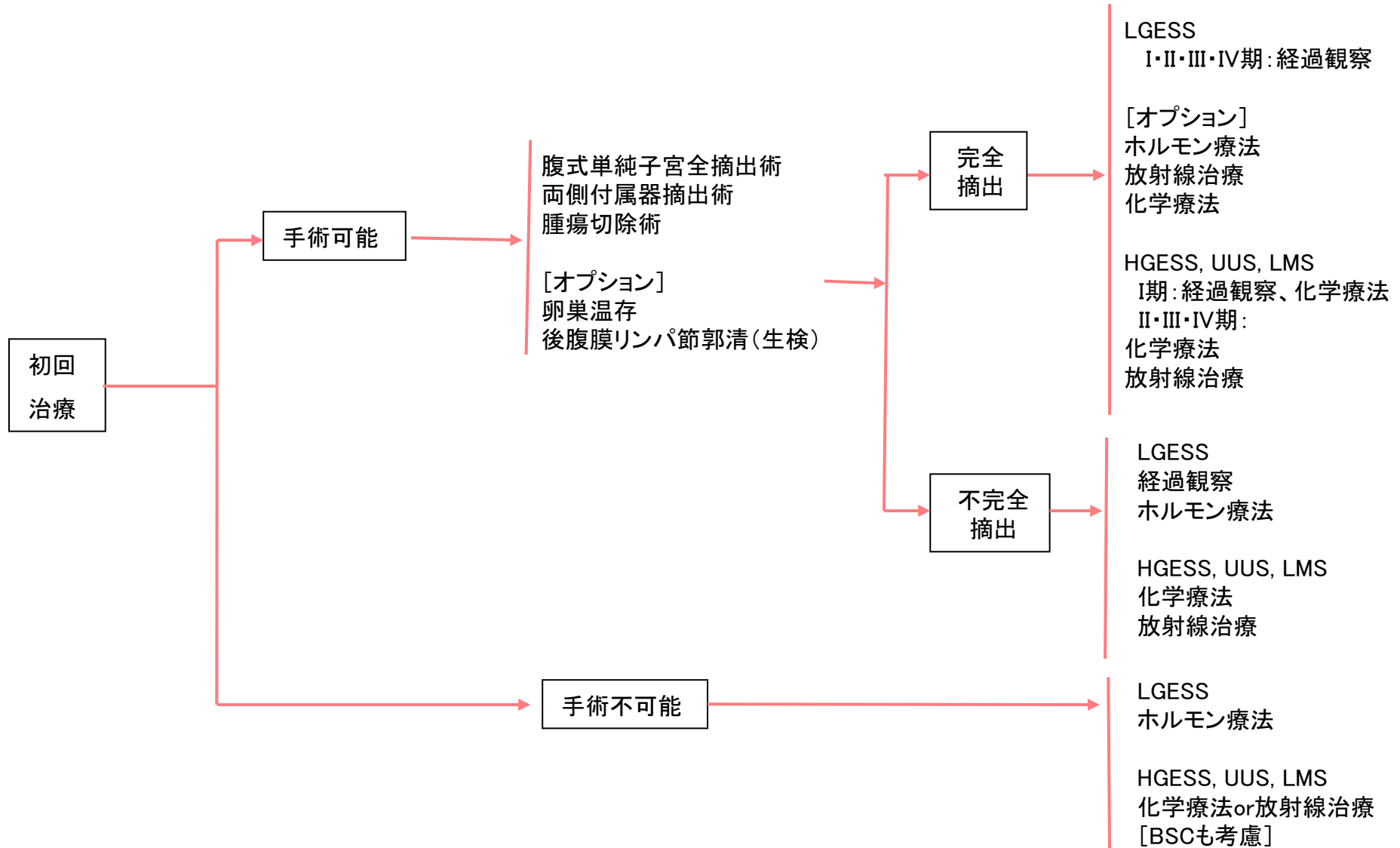
ESSに対して推奨される手術術式と術後治療は？

推奨

- ①腹式単純子宮全摘出術および両側付属器摘出術が標準術式として奨められる。(グレードB)
- ②骨盤・傍大動脈リンパ節郭清術/生検や腫瘍減量手術も考慮される。(グレードC1)
- ③I期の低異型度ESSでは術後治療をせず、経過観察することが奨められる。(グレードB)
- ④未分化子宮肉腫・高異型度子宮内膜間質肉腫に対して追加治療が必要な場合は、化学療法が望ましい。(グレードC1)

初回治療：子宮肉腫

子宮体がん治療ガイドライン 2018年版ドラフト



CQ42

LMS, ESSの切除不能進行例や再発例 に対して推奨される治療法は？

推奨

- ①再発例で可能な場合は外科的切除も奨められる。
(グレードC1)
- ②化学療法による治療も考慮される。(グレードC1)
- ③low-grade ESSではホルモン療法も考慮される。
(グレードC1)
- ④対症療法、緩和医療を目的とした照射も考慮される。
(グレードC1)

悪性軟部腫瘍に対して最近承認された薬剤

- ヴォトリエント[®] (Pazopanib)
 - 2012年9月28日承認 チロシンキナーゼ阻害薬
- ヨンデリス[®] (Trabectedin)
 - 2015年9月28日承認 細胞分裂・遺伝子転写・DNA修復機構の阻害
- ハラベン[®] (Eribulin)
 - 2016年2月29日承認 微小管ダイナミクス阻害剤

CQ42

LMSの切除不能進行例や再発例 に対して推奨される治療法は？

解説

新たな分子標的治療としては、転移性軟部肉腫を対象に、多チロシンキナーゼ阻害剤の一つである**パゾパニブ**の有効性を検討するランダム化比較試験が行われ、平滑筋肉腫においても有効性が示唆された。本試験において平滑筋肉腫の中には、転移性の子宮肉腫が包含されているが、個々の検討は明らかではない。子宮平滑筋肉腫に対するパゾパニブの有効性を検討する臨床試験が早急に必要であろう。

CQ42

LMSの切除不能進行例や再発例 に対して推奨される治療法は？

解説

最近、進行・再発の悪性軟部腫瘍に対する二次治療以後の薬剤選択としてパゾパニブ、トラベクテジン、エリ布林が承認された。承認となった試験ではいずれもアントラサイクリン投与後に単剤で投与され、対象例には平滑筋肉腫が含まれている。…………

悪性軟部腫瘍に対して承認された薬剤

	パゾパニブ ¹	トラベクテジン ²	エリ布林 ³
作用機序	チロシンキナーゼ阻害剤 PDGFR, VEGFR, c-kit阻害	細胞分裂、転写・DNA修復阻害剤	微小管ダイナミクス阻害剤
試験	PALETTE試験	SAR-3007試験	309試験
対象	アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に対して病勢進行が確認された転移病変を有する非脂肪肉腫	アンストラサイクリンを含む既治療を2レジメン以上実施した進行脂肪肉腫、平滑筋肉腫	アントラサイクリン系抗がん剤を含む2レジメン以上の化学療法歴を有する進行又は再発脂肪肉腫、平滑筋肉腫
N	369	518	452
標準治療	プラセボ(BSC)	ダカルバジン	ダカルバジン
Primary Endpoint	PFS 20.0w vs 7.0w HR 0.35, P<0.001	OS 12.4m vs 12.9m HR 0.87, P=0.37	OS 13.5m vs 11.5m HR 0.77, P=0.0169
Secondary Endpoint	OS 12.6m vs 10.7m HR 0.87, P=0.256	PFS 4.2m vs 1.5m H 0.55, P=0.001	PFS 2.6m vs 2.6m H 0.88, P=0.23
平滑筋肉腫 (uLMS)	158	378 (212)	309

パゾパニブの重大な副作用

- 肝不全(頻度不明)、肝機能障害(28.4%)
- 高血圧(42.0%)、高血圧クリーゼ(0.6%)
- 心機能障害(2.8%)
- QT延長(0.6%)、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む:0.1%)
- 動脈血栓性事象(1.8%)
- 静脈血栓性事象(1.1%)
- 出血(13.2%)
- 消化管穿孔(頻度不明)、消化管瘻(0.5%)
- 甲状腺機能障害(12.6%)
- ネフローゼ症候群(0.1%)、蛋白尿(12.5%)
- 感染症(8.6%)
- 創傷治癒遅延(0.4%)
- 間質性肺炎(0.1%)
- 血栓性微小血管症(0.1%)
- 可逆性後白質脳症症候群(頻度不明)
- 睪炎(3.8%)
- 網膜剥離(0.1%)

トラベクテジンの特徴的な有害事象

- ・ 肝不全・肝機能障害
- ・ 骨髄抑制、感染症
- ・ 横紋筋融解症

進行・再発悪性軟部腫瘍に適応のある 新規薬剤の副作用比較

血液毒性	パゾパニブ	エリ布林	トラベクテジン
貧血	－	＋	－
好中球減少	－	＋＋	＋
血小板減少	＋	－	－
非血液毒性	高血圧 肝不全・肝機能障害 出血 タンパク尿 甲状腺機能異常	消化器症状 末梢神経障害	肝不全・肝機能障害 横紋筋融解症