

原 著

子宮体癌の予後因子：組織型(漿液性腺癌 および明細胞腺癌)の重要性

北海道大学医学部産婦人科

藤堂 幸治 櫻木 範明 武田 真人 岡元 一平
金内 優典 山本 律 藤本征一郎

Prognostic Significance of Pathological Subtype (Serous or Clear Cell) in Endometrial Carcinoma

Yukiharu TODO, Noriaki SAKURAGI, Mahito TAKEDA, Kazuhira OKAMOTO,

Masanori KANEUCHI, Ritsu YAMAMOTO and Seiichirou FUJIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo

概要 子宮体癌における組織型(漿液性腺癌および明細胞腺癌)がもつ予後因子としての意義を明らかにすることを目的とした。1982年から1999年までに当科で治療した子宮体部類内膜腺癌、漿液性腺癌、明細胞腺癌が併せて298例あり、組織学的因子として組織型、構造異型、核異型、脈管侵襲、筋層浸潤、頸部浸潤、卵巣転移、骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移を検討し得た症例が275例あった。これら組織学的因子すべてが予後と関与していることが単変量解析で明らかとなった。これらについて多変量解析を行ったところ脈管侵襲、傍大動脈リンパ節転移に加えて組織型が独立予後因子であることが明らかとなった。

Abstract Objective : We undertook this study to establish the correlation of the prognostic significance of endometrial carcinoma with the histologic type.

Methods : From 1982 to 1999, We have treated 298 cases of endometrioid adenocarcinoma, serous adenocarcinoma and clear cell adenocarcinoma. Of these, 275 patients were evaluated for different clinicopathologic factors, for example, histologic type, architectural and nuclear grade, lymph-vascular space invasion, myometrial invasion, cervical invasion, ovarian metastases, pelvic and para-aortic lymph node metastases. The prognostic significance of various histopathologic factors was determined by Cox regression analysis.

Results : Univariate analysis revealed a correlation between these histopathologic factors and the prognostic significance. Furthermore, in addition to vascular invasion and para-aortic lymph node metastasis, multivariate analysis disclosed the histologic type as an independent prognostic factor.

Conclusions : Poor prognosis for patients with serous adenocarcinoma or clear cell adenocarcinoma is independent of lymph node metastasis and other histopathologic factors.

Key words : Serous adenocarcinoma · Clear cell adenocarcinoma · Endometrial carcinoma · Prognostic significance

緒 言

子宮体部漿液性腺癌、明細胞腺癌が類内膜腺癌に比して予後不良な組織型であることは多くの研

究により報告されてきた。前2者が後者に比して術後進行期の進んだ症例が多いという背景はあるが、一方で早期癌に限定した場合でも前2者の予

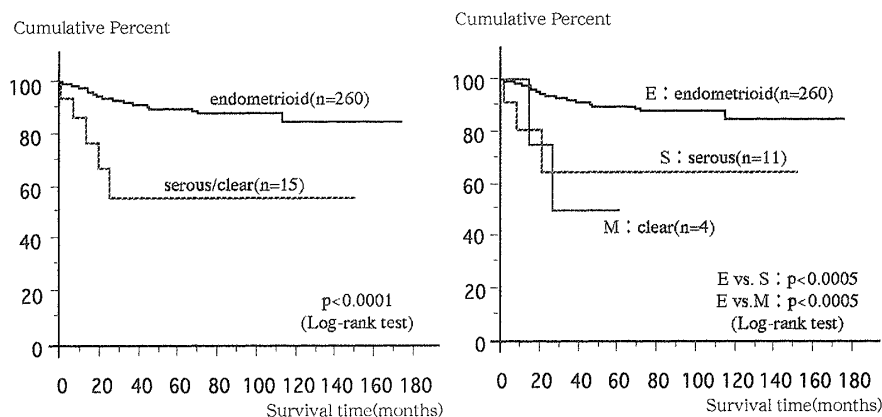


Fig. 1 Survival of patients with endometrial carcinoma by tumor cell type (Kaplan-Meier method)

後が不良であるとする報告もみられる。子宮体癌の予後因子は類内膜腺癌を中心として筋層浸潤、頸部浸潤、卵巣転移、リンパ節転移など腫瘍の拡がりを表わす因子、構造異型、核異型、脈管侵襲など腫瘍の悪性度と関連する因子が確認されてきた。しかし子宮体部漿液性腺癌、明細胞腺癌とリンパ節転移について詳細に検討した報告は少なく、これら組織型がリンパ節転移とは独立した予後因子かどうかを明らかにした報告はない。今回我々は子宮体癌症例を類内膜腺癌、漿液性腺癌、明細胞腺癌に限定し、それらの組織学的因子を多変量解析で検討することにより、組織型(漿液性腺癌および明細胞腺癌)が予後に与える意義を明らかにした。

研究対象および方法

1982年から1999年までの18年間に当科で治療した子宮体癌症例は310例あり、このうち類内膜腺癌、漿液性腺癌、明細胞腺癌のいずれかに診断された症例が298例あった。旧 FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)分類¹⁾ I～III期と診断された症例には標準術式として拡大あるいは広汎子宮全摘、両側付属器切除、骨盤リンパ節廓清、傍大動脈リンパ節廓清、円靱帯切除、卵巣血管切除を行った。腹腔洗浄液細胞診陽性の場合には大網切除を併せ行った。術後病理標本の検討によりハイリスク(筋層浸潤1/2以上、頸部浸潤陽性、卵巣転移、リンパ節転移、脈管侵襲陽性)と診断された症例には術後化学療法として

CAP(Cyclophosphamide + Adriamycin + Cisplatin)療法を6コース行った。標準術式を行い得た275例の病理標本について組織型、構造異型、核異型、脈管侵襲、筋層浸潤、頸部浸潤、卵巣転移、骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移の再評価を行った。構造異型は旧 FIGO 分類の規定に従い3段階で評価した¹⁾。核異型は Kurman and Norris²⁾の指標に従い、G1:クロマチン分布の均等な卵円形核、G3:粗クロマチンの不均等分布があり、好酸性核小体の目立つ著しく腫大した多形態核、G2:G1とG3の中間と判断されるものという3段階で評価した。脈管侵襲は(-):なし、(+):腫瘍発育先端一部のみに認められるリンパ管・血管侵襲、(++) :腫瘍発育先端の比較的広範囲にわたるリンパ管・血管侵襲、(+++) :腫瘍発育先端の広範囲に認められるか、筋層深部までびまん性、広範囲に及ぶ多数のリンパ管・血管侵襲の4段階で評価した。筋層浸潤はなし、1/2未満、1/2以上、漿膜まで及ぶの4段階で評価した。頸部浸潤、卵巣転移、骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移はその有無で評価した。統計学的有意差の検定には Chi-square test, Fisher's exact test を用いた。また累積生存率の算定には Kaplan-Meier 法を用い、その有意差検定には Log-rank test を用いた。各病理組織学的因子の予後に及ぼす影響を Cox 比例ハザードモデルを用いた単変量解析で検討し、さらに単変量解析で有意差のあった因子については、その影響の強さを検討するため多変量解析を

Table 1 Clinicopathologic characteristic of 275 patients with endometrioid, serous, and clear cell adenocarcinoma

	endome- trioid (n=260)	serous/ clear (n=15)	p-value
Age (mean) FIGO (1988)	55.5 ± 8.5	63.2 ± 6.1	<0.001
I	165	6	I / II vs. III / IV <0.05
II	25	1	
III	64	5	
IV	6	3	
Architectural grade			
G1	127	4	G1 vs. G2/3 NS
G2	94	10	
G3	39	1	
Nuclear grade			
G1	123	1	G1/2 vs. G3 <0.005
G2	116	9	
G3	21	5	
LVSI			
-, +	208	7	<0.005
++, ++	52	8	
Myometrial invasion			
none	30	1	<1/2 vs. > 1/2 NS
< 1/2	131	6	
> 1/2	87	6	
serosa	12	2	
Cervical invasion			
negative	204	10	NS
positive	56	5	
Ovarian metastasis			
negative	231	12	NS
positive	29	3	
PLNM			
negative	219	7	<0.0005
positive	41	8	
PANM			
negative	238	11	<0.05
positive	22	4	

LVSI : lymph-vascular space invasion PLNM : pelvic
node metastasis PANM : para-aortic node metastasis
NS : not significant

行った。

結 果

対象275例の累積生存率曲線を組織型別に示した (Fig. 1)。漿液性腺癌又は明細胞腺癌の予後は類内膜腺癌と比較して有意に不良 ($p < 0.0001$) であった。そこで両群間の患者背景の違いを検討した (Table 1)。患者年齢は類内膜腺癌が23～76歳

(平均55.5歳)、漿液性腺癌又は明細胞腺癌が54～72歳 (平均63.2歳) で両群間に有意差を認めた ($p < 0.001$)。新 FIGO 分類³⁾ III/IV期 (IIIおよびIV期) 症例は類内膜腺癌の27% (70/260) に対し漿液性腺癌又は明細胞腺癌は53% (8/15) で後者に多い割合で認められた ($p < 0.05$)。構造異型は G1の割合が類内膜腺癌で49% (127/260)、漿液性腺癌又は明細胞腺癌で27% (4/15) と前者に多い傾向があったが有意差は認めなかった。核異型は G3の割合が類内膜腺癌で8% (21/260)、漿液性腺癌又は明細胞腺癌で33% (5/15) と後者に多く有意差を認めた ($p < 0.005$)。脈管侵襲は中等度以上陽性の割合が類内膜腺癌で20% (52/260)、漿液性腺癌又は明細胞腺癌で53% (8/15) と後者に多く有意差を認めた ($p < 0.005$)。筋層浸潤は 1/2 以上の症例の割合が類内膜腺癌で38% (99/260)、漿液性腺癌又は明細胞腺癌で53% (8/15) と後者に多い傾向があったが有意差は認めなかった。頸部浸潤の割合は類内膜腺癌で22% (56/260)、漿液性腺癌又は明細胞腺癌で33% (5/15) と差を認めなかった。卵巣転移の割合は類内膜腺癌で11% (29/260)、漿液性腺癌又は明細胞腺癌で20% (3/15) と差を認めなかった。骨盤リンパ節転移は類内膜腺癌で16% (41/260)、漿液性腺癌又は明細胞腺癌で47% (7/15) と後者に多く有意差を認めた ($p < 0.0005$)。傍大動脈リンパ節転移は類内膜腺癌で8% (22/260)、漿液性腺癌又は明細胞腺癌で27% (4/15) とこれも後者に多く有意差を認めた ($p < 0.05$)。以上より漿液性腺癌又は明細胞腺癌は類内膜腺癌と比較して高齢で術後進行期の進んだ症例が多いことが確認され、病理組織学的因子としては核異型が高く、脈管侵襲が高度で、骨盤および傍大動脈リンパ節転移が高頻度に認められることが判明した。漿液性腺癌又は明細胞腺癌の予後が不良であったのは単純に考えると子宮外病変を認めた新 FIGO 分類 III/IV期症例が多いことが原因と思われたため進行期別の累積生存率曲線を示した (Fig. 2)。新 FIGO 分類 I/II期においても新 FIGO 分類 III/IV期においても漿液性腺癌又は明細胞腺癌の予後は類内膜腺癌と比較して不良であり、新 FIGO 分類 III/IV期においては有意差を認めた ($p < 0.05$)。そこで我々は組織型 (漿液

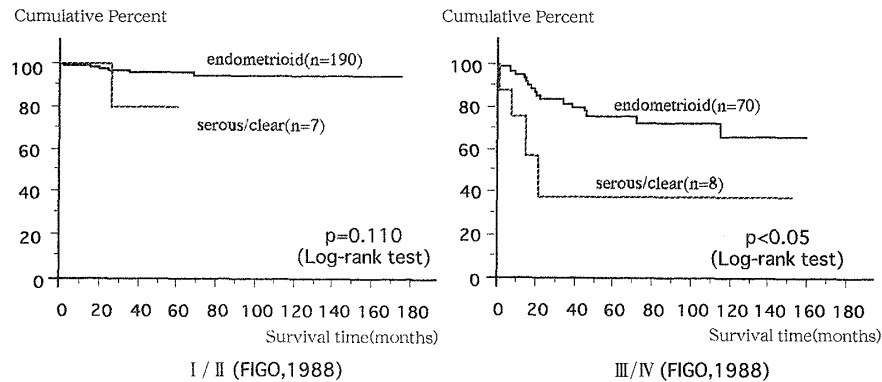


Fig. 2 Survival of patients with endometrial carcinoma by tumor cell type (Kaplan-Meier method)

Table 2 Cox multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for 275 patients with endometrioid, serous, and clear cell adenocarcinoma

	Univariate analysis				Multivariate analysis			
	beta	S. E.	risk ratio (95%CI)	p	beta	S. E.	risk ratio (95%CI)	p
tumor cell type	0.75	0.27	2.1 (1.3—3.6)	0.0005	1.09	0.55	3.0 (1.0—8.8)	<0.05
architectural grade	1.39	0.46	4.0 (1.6—9.8)	<0.0005				NS
nuclear grade	1.66	0.40	5.3 (2.4—11.5)	<0.0001				NS
lymph-vascular space invasion	2.33	0.40	10.2 (4.7—22.2)	<0.0001	1.41	0.50	4.1 (1.7—9.9)	<0.005
myometrial invasion	1.56	0.41	4.8 (2.1—10.8)	<0.0005				NS
cervical invasion	1.75	0.37	5.7 (2.8—11.9)	<0.0001				NS
ovarian metastasis	1.47	0.38	4.4 (2.1—4.3)	0.0001				NS
pelvic node metastasis	1.85	0.37	6.4 (3.1—13.2)	<0.0001				NS
para-aortic node metastasis	2.30	0.39	10.0 (4.7—21.3)	<0.0001	1.23	0.54	3.4 (1.2—9.8)	<0.05

tumor cell type : endometrioid vs. serous/clear architectural grade : G1 vs. G2/G3 nuclear grade : G1/G2 vs. G3 lymph-vascular space invasion : (-)/(+) vs. (+)/(++) myometrial invasion : <1/2 vs. >1/2 cervical invasion, ovarian metastasis, pelvic node metastasis, para-aortic node metastasis : negative vs. positive

性腺癌又は明細胞腺癌)が子宮体癌の予後因子としてどのような意義をもつのかを明らかにするため、構造異型、核異型、脈管侵襲、筋層浸潤、頸部浸潤、卵巣転移、骨盤および傍大動脈リンパ節転移に組織型(類内膜腺癌 or 漿液性腺癌又は明細胞腺癌)を加えた9つの病理組織学的因子について予後との関係を検討した(Table 2)。構造異型はG1 vs. G2/G3で層別化した。同様に核異型はG1/G2 vs. G3で、脈管侵襲は(-)/(+) vs. (+)/(++)で、筋層浸潤は<1/2 vs. >1/2で層別化した。単変量解析においては9つの病理組織学的因子はすべて予後(生存期間)と関連していた。多変量解析においては子宮体癌の独立した予後因子として脈管

侵襲、傍大動脈リンパ節転移に加えて組織型が選択された。なお発生年齢は単変量解析において予後との有意な相関を認めなかった。今回子宮体癌の予後因子として組織型に注目したわけだが、同時に傍大動脈リンパ節転移も独立した予後因子であることが判明したので、傍大動脈リンパ節転移と骨盤内病変の関係をTable 3に示した。

考 察

従来より子宮体癌はエストロゲン依存性の有無により二つのタイプに分類され、その発生過程、生物学的悪性度の違いが指摘されてきた⁴⁾。漿液性腺癌、明細胞腺癌は高齢者の萎縮内膜に発生しエストロゲン非依存性とされているがこのタイプ

Table 3 Intrapelvic lesions in the 26 patients with para-aortic node metastasis

Intrapelvic lesion	No.
adnexal and peritoneal spread (-) *	13
myometrial invasion <1/2, cervical invasion negative	4
cervical invasion positive	3
myometrial invasion >1/2, cervical invasion negative	3
cervical invasion positive	3
adnexal or peritoneal spread (+) **	13
peritoneal cytology positive only	2
	26

*pelvic node metastasis; (-): 1, (+): 12

**pelvic node metastasis; (-): 1, (+): 12

Table 4 Prognostic factors for patients with endometrial carcinoma

histologic type
histologic grade
myometrial invasion
cervical invasion
lymph-vascular space invasion
adnexal involvement
intraperitoneal implant
peritoneal cytology
pelvic and para-aortic lymph node metastasis
nuclear grade
DNA ploidy

は一般的に予後不良であることも指摘されている。発生頻度を母集団が400以上のものとみると漿液性腺癌は1.1~4.7%^{5)~9)}、明細胞腺癌は1.8~5.5%^{10)~14)}である (Table 5)。発生平均年齢は漿液性腺癌が60~72歳^{5)~9)}でこれらから推定される平均年齢は64.8歳、明細胞腺癌は63~66歳^{10)~12)}でこれらから推定される平均年齢は65.6歳となる (Table 5)。予後については進行期別に判定するのが望ましいが、症例が限られているため臨床進行期別での比較は難しく、すべての臨床進行期で報告せざるを得ない面がある。類内膜腺癌の構造異型別の5年生存率はG1で88%, G2で77%, G3で60%と報告¹⁵⁾されている。一方漿液性腺癌の予後を臨床進行期全体でみると Table 6のように報告されており, G3 類内膜腺癌と比較してその予後の悪さが推

察される。Christopherson et al.⁹⁾の報告は他と比べると比較的よいが、彼らの症例は他の報告と比較して平均年齢が低いことが関係している可能性がある。明細胞腺癌の予後を臨床進行期全体でみると Table 5 のように報告され, これも G3 類内膜腺癌と比較してその予後は同等以下と推察される。Kanbour-Shakir and Tobon¹⁰⁾が5年生存率75%と報告しているがこの報告も他の報告と比較して平均年齢が低いことが関係している可能性がある。ある組織型の予後を調査するとき進行期の高い症例が多ければ臨床進行期全体での予後は当然不良となるはずだが、漿液性腺癌は術前臨床進行期よりも術後進行期が高くなる症例が多い。その頻度は術前臨床進行期 I 期の38%¹⁶⁾, 40%⁷⁾, 術前臨床進行期 I / II 期の64%¹⁷⁾などとされ, その結果術後進行期で III / IV 期の占める割合が多くなり, 文献によれば35%⁷⁾, 53%⁶⁾⁸⁾, 54%¹⁷⁾, 61%¹⁸⁾, 67%¹⁹⁾などと過半数を占めるものが多い。欧米においては術前に放射線治療を施行しているケースが少なからず含まれていること, リンパ節廓清(生検)をルーチンに行っている施設が少ないことを考えるとかなり高い数字である。一方明細胞腺癌は漿液性腺癌に比べて術前臨床進行期よりも術後進行期が高くなる症例は少なく, 術後進行期 III / IV 期の占める割合も類内膜腺癌のそれに近い。Abeler et al. 症例数の多い報告をみても術後進行期 III / IV 期の割合は18%¹¹⁾である。しかしこの報告には術前放射線治療を行っている症例が入って

Table 5 Frequency and mean age : Serous and clear cell adenocarcinoma of the endometrium

Authors		Tumor cell type	Frequency (No. of patients/Total patients with endometrial carcinoma)	Mean age (yr)
Abeler and Kjorstad ⁵⁾	1990	serous	1.1% (22/2,090)	72
Sutton et al. ⁶⁾	1987	serous	2.5% (11/440)	63
Ward et al. ⁷⁾	1990	serous	2.8% (21/761)	65
Jeffrey et al. ⁸⁾	1986	serous	3.1% (15/484)	70
Christopherson et al. ⁹⁾	1982	serous	4.7% (46/989)	60
Kanbour-Shakir and Tobon ¹⁰⁾	1991	clear	1.8% (33/1,869)	63
Abeler et al. ¹¹⁾	1996	clear	3.1% (181/5,747)	66
Photopoulos et al. ¹²⁾	1979	clear	3.5% (22/615)	66
Webb and Lagios ¹³⁾	1987	clear	3.9% (29/735)	
Christopherson et al. ¹⁴⁾	1982	clear	5.5% (56/1,023)	

Table 6 Prognosis(all stages) : Serous and clear cell adenocarcinoma of the endometrium

Authors	Tumor cell type	Clinical stage	2yr. survival rate	3yr. survival rate	5yr. survival rate	10yr. survival rate
Sutton et al. ⁶⁾	serous	all stages	54%		26%	
Abeler and Kjorstad ⁵⁾	serous	all stages			27%	14%
Ward et al. ⁷⁾	serous	all stages		34%		
Christopherson et al. ⁹⁾	serous	all stages			52%	46%
Christopherson et al. ¹⁴⁾	clear	all stages			35%	
Abeler et al. ¹¹⁾	clear	all stages			43%	39%
Photopoulos et al. ¹²⁾	clear	all stages		54%	48%	
Webb and Lagios ¹³⁾	clear	all stages			64%	
Kanbour-Shakir and Tobon ¹⁰⁾	clear	all stages			75%	

り、またどれだけリンパ節廓清(生検)が施行されているかは示されていない。術前臨床進行期Ⅰ/Ⅱ期の45%に子宮外病変を認めたとする Carcangiu and Chambers²⁰⁾の報告もあり明細胞腺癌の術前、術後進行期の乖離、術後進行期分布についてはまだ一定の見解はないといえよう。漿液性腺癌の予後を術後進行期でみると Table 7の Ward et al.⁷⁾, Chambers et al.²¹⁾, Carcangiu and Chambers²⁰⁾の報告があるほか、Hendrickson et al.²²⁾の術後進行期Ⅰ期26例中13例に再発がみられたとする報告、Carcangiu et al.²³⁾の術後進行期ⅠA期13例中2例が術後10, 14カ月に癌性腹膜炎で死亡したとする報告など早期癌であっても予後良好とはいえない

とする報告が多い。しかしこのなかで全例にリンパ節生検を行っているのは Carcangiu et al.²³⁾の術後進行期ⅠA期の報告のみであり、Grice et al.¹⁸⁾, Gitsch et al.¹⁹⁾はリンパ節生検を含めて術後進行期Ⅰ/Ⅱ期と診断できた症例の5年生存率は80%を越えると報告している。Goff et al.²⁴⁾は筋層浸潤のない漿液性腺癌症例の36%にリンパ節転移を認めたと報告しており、術後進行期別の予後を考えるにあたりどの程度リンパ節廓清(生検)が施行されているかで結果に乖離が出る可能性がある。現在のところ漿液性腺癌の正確な予後の推定は徹底したリンパ節廓清(生検)、腹腔内洗浄細胞診を含む十分な検索の行われた術後進行期によってのみ可

Table 7 Prognosis(post surgical stage): Serous and clear cell adenocarcinoma of the endometrium

Authors	Tumor cell type	Post surgical stage	3yr. survival rate	5yr. survival rate
Ward et al. ⁷⁾	serous	I / II	47%	
Chambers et al. ²¹⁾	serous	I / II		45%
Carcangiu and Chambers ²⁰⁾	serous	I		44%
		II		33%
Grice et al. ¹⁸⁾	serous	I / II		84%
Gitsch et al. ¹⁹⁾	serous	I / II		>80%
Malpica et al. ³⁹⁾	clear	I		75%
		II		67%
Carcangiu and Chambers ²⁰⁾	clear	I		72%
		II		59%

能と考えられる。明細胞腺癌の予後を術後進行期でみると Table 7 のごとくで、その予後は類内膜腺癌 G3 とほぼ同等で漿液性腺癌よりはよいとされている。しかしこれらの報告も全例にリンパ節生検を行っているわけではない。漿液性腺癌を混在した腫瘍の予後についてはいくつかの報告がある。Sherman et al.²⁵⁾ は漿液性腺癌成分が全体の 25% 以上を占める 19 例の予後を追跡し、純粹型漿液性腺癌と同様に予後不良であると報告した。この 19 例中 13 例は明細胞腺癌成分を含んでいた。Carcangiu and Chambers²⁶⁾ は漿液性腺癌と類内膜腺癌の混在型腫瘍 22 例の累積生存率を計算し、純粹型漿液性腺癌に及ばなかったことを報告し、類内膜腺癌が混在しても予後は改善されないと結論している。子宮体部癌の予後因子には Table 4²⁷⁾ にみられるものが知られているが、個々の因子の関わりについてはまだ不明な点もある。1984 年 GOG (Gynecologic Oncology Group) は術前臨床進行期 I 期体癌 222 例のリンパ節転移危険因子についての解析を報告した²⁸⁾。これは主に構造異型と筋層浸潤がリンパ節転移とどの程度関わっているかを報告したものである。翌年 GOG はこの 222 例の再発、予後因子の解析を報告した²⁹⁾。ここでは構造異型、筋層浸潤、リンパ節転移が再発率、死亡率と有意に関係していることが報告された。これらは対象症例の初回治療に放射線治療を行っているものを含んでおり、またこの集団内に漿液性腺癌、明細胞腺癌などの特殊型が含まれていないかどうか

か再評価されていない。1987 年 GOG は初回治療が手術である術前臨床進行期 I 期体癌 621 例のリンパ節転移危険因子の解析を報告した³⁰⁾。この集団には 22 例の漿液性腺癌、明細胞腺癌などの特殊型が含まれており、子宮腔長、構造異型、筋層浸潤、腹腔洗浄細胞診、子宮峡部/頸部浸潤、付属器転移、腹腔内転移、脈管侵襲が骨盤リンパ節転移、傍大動脈リンパ節転移の有意な危険因子であることが示され、組織型のうち漿液性腺癌、明細胞腺癌などの特殊型が傍大動脈リンパ節転移の有意な危険因子であることが示された。多変量解析の結果、構造異型、筋層浸潤、腹腔内転移が骨盤リンパ節転移の独立危険因子として選択され、これらを組み合わせることでハイリスク群を選定している。

1996 年同じく GOG の Zaino et al. は初回治療が手術である術前臨床進行期 I / II 期体癌 819 例(漿液性腺癌 63 例、明細胞腺癌 41 例を含む)の予後因子の解析を報告した³¹⁾。ここでは単変量解析で予後因子とみなされた年齢、組織型、構造異型、筋層浸潤、脈管侵襲、腹腔洗浄細胞診を多変量解析にかけ、前 4 者が独立予後因子となるとし、これらの相対危険度を用いた症例ごとの相対危険度算定モデルについて説明している。また同様の解析を術後進行期 I / II 期 597 例に対しても行っている。この報告は個別の術後治療を展開していくうえで貴重なものであったが、リンパ節転移が解析からはずされたため、各因子がリンパ節転移と独立し

た予後因子かどうかは明らかにされなかった。漿液性腺癌が他の組織型と比較してリンパ節転移を起こしやすい腫瘍であることは Lampe et al.³²⁾ が報告しており、その転移頻度についても Goff et al.²⁴⁾ の報告によれば42% (21/50) と高い。今回我々は対象275例に対し徹底した腎静脈下までのリンパ節廓清を行い、組織型(漿液性腺癌又は明細胞腺癌)が筋層浸潤や骨盤リンパ節転移よりも重要な予後因子であり、脈管侵襲、傍大動脈リンパ節転移とともに子宮体癌の独立した予後因子であることを示した。このことは漿液性腺癌又は明細胞腺癌が単にリンパ節転移が多いから予後が悪いのではなく、組織型そのものの生物学的悪性度が高いことを真に示したと考えることができる。予後因子の解析を行うには放射線治療などの前治療が行われていないことが望ましく、術後治療もできるだけ統一されていることが理想であるが、本研究はその点問題はない。しかし漿液性腺癌と明細胞腺癌をはたして一つのカテゴリーとして予後を検討してもよいものかという問題点はある。漿液性腺癌が予後不良である原因として補助療法(化学療法, 放射線療法)に対して治療抵抗性であることが考えられる他に、腫瘍が多源発生的(multifocal)に生じている可能性、発生初期から浸潤能を獲得している可能性が考えられている。Ambros et al.³³⁾ は子宮体部漿液性腺癌の約90%に endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) なる病変がみられ、この EIC と非腫瘍性内膜との移行が急で、しかも主たる腫瘍塊から離れて多源性にみられるなどの特徴があり、これが前癌病変ではないかと報告している。Tashiro et al.³⁴⁾ は漿液性腺癌の90%、EIC の78%に p53 遺伝子変異が認められたと報告し、Zheng et al.³⁵⁾ は漿液性腺癌と類内膜腺癌の臨床進行期をマッチさせて p53 免疫活性を比較した結果、類内膜腺癌では早期癌で p53 過剰発現を示したものはなかったのに対し、漿液性腺癌では早期癌でも高頻度に p53 過剰発現があり、早期癌と進行癌でその発現に有意差がなかったと報告している。明細胞腺癌についてはその腫瘍発生については解明されておらず、免疫組織化学的検討なども漿液性腺癌に比較して少ない。Lax and Kur-

man³⁶⁾ は明細胞腺癌を純粹型明細胞腺癌と漿液性腺癌との混合型にわけて検討し、後者の遺伝子発現が漿液性腺癌のそれと類似する一方、純粹型明細胞腺癌の遺伝子発現は漿液性腺癌とは異なり、明細胞腺癌の発生にかかわる遺伝子異常は漿液性腺癌のそれとは異なるという見方をした。今後症例が増加した段階ではやはり両者(漿液性腺癌/明細胞腺癌)を分けて検討するのが理想であろう。最後になるが通常の卵巣原発漿液性腺癌に比較して予後不良といわれる漿液性表在性乳頭状腺癌(Serous surface papillary carcinoma)の研究報告のなかに子宮体部漿液性腺癌とも考えられるものが含まれており³⁷⁾³⁸⁾、両者はミューラ管上皮に同時多発性に生じる同一のタイプの腫瘍である可能性も考えられる。子宮体部漿液性腺癌に関しては明細胞腺癌との類似性だけでなく漿液性表在性乳頭状腺癌との類似性からみた研究も興味深いと思われる。

文 献

1. Kottmeier HL. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer FIGO. Stockholm : 1982 ; 18
2. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial carcinoma. In : Kurman RJ, Norris HJ, eds. Blaustein's pathology of the female genital tract. 3rd ed. New York : Springer 1987 : 338—372
3. FIGO news. Corpus cancer staging. Int J Gynecol Obstet 1989 ; 28 : 190
4. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983 ; 15 : 10—17
5. Abeler VM, Kjorstad KE. Serous papillary carcinoma of the endometrium : a histopathological study of 22 cases. Gynecol Oncol 1990 ; 39 : 266—271
6. Sutton GP, Brill L, Michael H, Stehman FB, Ehrlich CE. Malignant papillary lesions of the endometrium Gynecol Oncol 1987 ; 27 : 294—304
7. Ward BG, Wright RG, Free K. Papillary carcinomas of the endometrium. Gynecol Oncol 1990 ; 39 : 347—351
8. Jeffrey JF, Krepart GV, Lotocki RJ. Papillary serous adenocarcinoma of the endometrium. Obstet Gynecol 1986 ; 67 : 670—674
9. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. II. Papillary adenocarcinoma : A clinical pathological study of 46

- cases. *Am J Clin Pathol* 1982 ; 77 : 534—540
10. *Kanbour-Shakir A, Tobon H*. Primary clear cell carcinoma of the endometrium : A clinicopathologic study of 20 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991 ; 10 : 67—78
 11. *Abeler VM, Vergote IB, Kjorstad KE, Trope CG*. Clear cell carcinoma of the endometrium : Prognosis and metastatic pattern. *Cancer* 1996 ; 78 : 1740—1747
 12. *Photopoulos GJ, Carney CN, Edelman DA, Hughes RR, Fowler WC, Walton LA*. Clear cell carcinoma of the endometrium. *Cancer* 1979 ; 43 : 1448—1456
 13. *Webb GA, Lagios MD*. Clear cell carcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 1486—1491
 14. *Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ*. Carcinoma of the endometrium : I . A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982 ; 49 : 1511—1523
 15. *Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E*. Carcinoma of the endometrium in Norway : a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer* 1992 ; 2 : 9—22
 16. *Gallion HH, Van Nagell JR, Powell DF, Donaldson ES, Higgins RV, Kryscio RJ, Pavlik EJ, Nelson K*. Stage I serous papillary carcinoma of the endometrium. *Cancer* 1989 ; 63 : 2224—2228
 17. *Ramirez-Gonzalez CE, Adamsons K, Mangual-Vazquez TY, Wallach AC*. Papillary adenocarcinoma in the endometrium. *Obstet Gynecol* 1987 ; 70 : 212—215
 18. *Grice J, Ek M, Greer B, Koh WJ, Muntz HG, Cain J, Tamimi H, Stelzer K, Figge D, Goff BA*. Uterine papillary serous carcinoma : evaluation of long-term survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 1998 ; 69 : 69—73
 19. *Gitsch G, Friedlander ML, Wain GV, Hacker NF*. Uterine papillary serous carcinoma. A clinical study. *Cancer* 1995 ; 75 : 2239—2243
 20. *Carcangiu ML, Chambers JT*. Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium : comparison of clinicopathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol* 1995 ; 14 : 30—38
 21. *Chambers JT, Merino M, Kohorn EI, Peschel RE, Schwartz PE*. Uterine papillary serous carcinoma. *Obstet Gynecol* 1987 ; 69 : 109—113
 22. *Hendrickson M, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R*. Uterine papillary serous carcinoma : A highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 ; 6 : 93—108
 23. *Carcangiu ML, Tan LK, Chambers JT*. Stage IA uterine serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 1507—1514
 24. *Goff BA, Kato D, Schmidt RA, Ek M, Ferry JA, Muntz HG, Cain JM, Tamimi HK, Figge DC, Greer BE*. Uterine papillary serous carcinoma : patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994 ; 54 : 264—268
 25. *Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, Delgado G, Kurman RJ*. Uterine serous carcinoma : A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16 : 600—610
 26. *Carcangiu ML, Chambers JT*. Uterine papillary serous carcinoma : A study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992 ; 47 : 298—305
 27. 藤原恵一. 子宮体癌. 臨床腫瘍学 CLINICAL ONCOLOGY 2nd edition 東京：癌と化学療法社, 1292—1308
 28. *Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, Disaia PJ, Silverberg SG, Miller A, Blessing JA*. Surgical staging in endometrial cancer : Clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984 ; 63 : 825—832
 29. *DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA*. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 151 : 1009—1015
 30. *Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB*. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987 ; 60 : 2035—2041
 31. *Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP*. Pathologic models to predict outcome for woman with endometrial adenocarcinoma ; The importance of the distinction between surgical stage and clinical stage GOG study. *Cancer* 1996 ; 77 : 1115—1121
 32. *Lampe B, Kurzl R, Hantschmann P*. Prognostic factors that predict pelvic lymph node metastasis from endometrial carcinoma. *Cancer* 1994 ; 74 : 2502—2508
 33. *Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ*. Endometrial intraepithelial carcinoma : A distinctive lesion specially associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol* 1995 ; 26 : 1260—1267
 34. *Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L*. p53 gene mutations are common

- in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 1997 ; 150 : 177—185
35. *Zheng W, Cao P, Zheng M, Kramer EE, Godwin TA.* p53 overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma : comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. *Gynecol Oncol* 1996 ; 61 : 167—174
36. *Lax SF, Kurman RJ.* Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesteron receptor expression. *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 551—558
37. *Gooneratne S, Sassone M, Blaustein A, Talerman A.* Serous surface papillary carcinoma of the ovary : a clinicopathologic study of 16 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1982 ; 1 : 258—269
38. *Mills SE, Andersen WA, Fechner RE, Austin MB.* Serous surface papillary carcinoma : A clinicopathologic study of 10 cases and comparison with stage III - IV ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988 ; 12 : 827—834
39. *Malpica A, Tornos C, Burke TW, Silva EG.* Low-stage clear-cell carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : 769—774
(No. 8135 平12・6・30受付, 平12・10・2採用)
-