

シンポジウム3 子宮体癌の予後因子に基づいた治療戦略—その標準化を目指して—

子宮体癌の新規予後因子に基づく治療の個別化

癌研究会附属病院副部長 平 井 康 夫

目 的

子宮体癌は、全体として比較的予後良好な疾患であると考えられているが、StageIIIの症例の5年生存率は37.5%、StageIVでは8.5%と進行例の予後が悪いことが大きな問題点となっている。本研究では従来の予後因子の再調査に加え、新規予後因子を同定解析して子宮体癌治療の標準化と個別化に役立てることを目的とした。

方 法

癌研病院で1950年以降に初回治療した子宮体癌1,300症例の病歴、病理組織標本を再閲覧し、各予後因子の予後への影響を再調査した。再調査した主な予後因子は、以下の通りである。①筋層浸潤の深さ ②リンパ節転移の有無 ③脈管侵襲の有無 ④術中腹水細胞診 ⑤頸部浸潤の有無 ⑥組織型(組織分化度, nuclear grade, 類内膜腺癌の2型, 特殊型, ホルモンリセプターの状態) ⑦分子遺伝学的変化

成 績

①筋層浸潤の深さは、組織学的分化度とは独立して、リンパ節転移と遠隔転移の頻度と相関した。一方、癌が子宮内膜内にとどまり筋層浸潤を認めない1a1期であっても、3%弱の症例にリンパ節転移が認められた。予後因子としての筋層浸潤の深さは、重要である。但し、筋層浸潤が浅くても、必ずしもリンパ節廓清を省略すべきではない。

②リンパ節転移の有無は、予後に大きく影響した。リンパ節転移のみられる3c期症例では5年生存率が55%と非常に低下した。子宮体癌の転移リンパ節は、骨盤リンパ節から旁大動脈リンパ節に及んだ。したがって、予後因子としてのリンパ節転移の有無を確認するためには、骨盤リンパ節と旁大動脈リンパ節の両者の系統的リンパ節廓清がリンパ節生検が必要であった。

③脈管侵襲の有無は、病理組織学的に判定した。

リンパ節転移と相関し、予後に影響した。

④術中腹水細胞診について、筋層浸潤1/2以下でG1の子宮体癌では、術中腹水細胞診陽性であっても予後に影響しなかった。また、子宮体癌の腹水細胞診は独立した予後因子とはいえ、深い筋層浸潤や低分化度等の他の予後不良因子と一緒に存在するときのみ、予後に影響することを我々は見出した。術中腹水細胞診が陽性という単一の因子だけで、化療等の術後追加治療を決定すべきではないとの最近の国際的な見解を我々も支持する。さらに我々は、術中腹水細胞診陽性だが、腹腔内に肉眼的に明らかな播種巣を認めない子宮体癌50症例を対象に以下の検討をした。十分な説明による同意を得た後、手術閉腹時に腹腔内に設置されたドレナージ用細チューブを利用して、術後7日目、14日目に生食水による腹水洗浄細胞診を施行した。対象の50症例中5症例(10%)のみが、術後7日目または14日目の腹水洗浄細胞診が陽性であった。残りの45症例(90%)では、術後洗浄細胞診はいずれも陰性であった。術後腹水洗浄細胞診が陽性であった5症例中4症例では、術後の検索で付属器転移が確認された。また、付属器転移以外には、これらの5症例いずれにも、リンパ節転移その他を含む子宮外への進展は認めなかった。腹腔内に明らかな播種巣を認めない子宮体癌では、腹水細胞診が陽性であっても大部分が短期間のうちに消退した。但し、術中腹水細胞診陽性で付属器転移をみとめた場合には、高率に術後洗浄腹水細胞診陽性所見が持続するので、高危険群として腹腔内再発を含む再発の可能性を考慮すべきであった。

我々は、子宮体癌の術中細胞診陽性症例について、細胞形態学的に詳細に検討した。その結果、腹腔内の微小転移やリンパ管侵襲に由来し、増殖能が高く、予後に強く影響する高危険群と考えら

れる腫瘍細胞塊の出現様式を同定した。一方、卵管を經由して腹腔内に漏出し、自立増殖能が低く、予後に影響を及ぼさない低危険群と考えられる腫瘍細胞塊の選別もある程度可能と思われた。我々の検討では、前者の悪性細胞集塊は結合性が比較的低く、集塊の辺縁の細胞がほつれて凸凹しており、孤立細胞としても多く出現した。一方、後者の卵管經由の漏出と思われる悪性細胞集塊は、細胞同士の結合性が保たれ、辺縁は滑らかで、細胞のでっぱりがなく、孤立細胞も存在しないことが特徴であった。他の予後因子がなく、腹水細胞診陽性のみで子宮体癌(類内膜腺癌)ⅢA期と診断された54症について、術中腹水細胞診によって上記の2群に分けてその無病生存率を比較した。細胞形態学的に高危険群とされた14症例の5年無再発生存率が50%なのに対し、低危険群とされた40症例の5年無再発生存率は98%と有意な差がみられた。

したがって、術中腹水細胞診が陽性であることに加えて、出現した腹水中の腺癌細胞が術後2週間たっても消失しない時と、出現した腺癌細胞塊の結合性が低く高危険群と判定された時には、これらを新規予後因子として、術後化療等の補助療法を至急施行すべきと思われた。

⑤頸部浸潤がある時は、進行期は2期となり、予後は低下した。頸部浸潤を認める子宮体癌では、基靭帯を経る癌の進展の可能性を考えて、術式として広汎子宮全摘術を考慮すべきである。

⑥組織型と分化度は重要な予後因子であった。類内膜癌では、分化度によりG1からG3に亜分類するが、分化度が悪くなるほど生存率が低下した。特にG3の再発率は非常に高かった。類内膜癌では、核の異型度も分化度分類の判定要素の一つになっており、予後因子として予後に影響した。エストロゲンの過剰刺激を背景にもつグループ1類内膜癌とエストロゲンに依存しないグループ2類

内膜癌の2つのタイプの予後も異なるので予後因子といえた。特殊型である漿液性腺癌と明細胞腺癌はいずれも、類内膜癌に較べて予後が著しく悪く、予後因子として重要であった。最近、腫瘍中のprogesterone receptor値が低いことが生存率の低下に関与するとの報告があり、注目されている。我々の症例でも同様の傾向がみられるので独立した予後因子として重要である。

⑦分子遺伝学的因子として、Pten遺伝子変異の有無、遺伝的不安定性の有無、k-ras変異の有無、p53の異常の有無が予後因子として重要であることを報告してきた。我々の検討では、子宮体癌の半数近くに変異が確認されるPTEN遺伝子の変異と遺伝学的不安定性の存在は、良好な予後を示唆する予後因子と考えられた。一方、漿液性腺癌や明細胞腺癌等の特殊型に多くみられるp53遺伝子の異常は、生存率の低下に関与する予後因子として重要であった。

結 論

子宮体癌治療の標準化の際に問題となる諸点についての我々独自のデータに基づく見解は、以下のとおりである。①子宮体癌Ia期であってもリンパ節転移が存在することから、I期症例の手術療法にリンパ節廓清を含める。骨盤リンパ節に旁大動脈リンパ節を加えたものを標準的廓清範囲とするが、腫瘍体積が小さく、高分化腫瘍なら縮小手術を選択する。②術中腹水細胞診が陽性でも明らかな子宮外進展がない場合には、術後2週間以上に渡って腹水細胞診陽性が持続するか、または我々が同定した細胞形態学的特徴を有する細胞塊が出現しない限り追加の補助加療をすべきでない。③化療が多くの子宮体癌に有効であることが判明したので、術後追加補助療法としては化療が第一選択として有望である。化療は、手術不能な進行子宮体癌のネオアジュバント療法としても有望である。