

子宮体癌，子宮体部肉腫の新しい取扱い規約 改訂のポイント

The Key Points of The Revised General Rules for Clinical and Pathological Management of Uterine Corpus Cancer

はじめに

2009年10月に The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)より約20年ぶりとなる婦人科癌進行期分類の改訂，FIGO2008が発表された。日本でもこの改訂を受けて2012年4月に第3版(日産婦2011)が刊行となった。規約改訂のポイントを中心に解説する。

子宮体癌

1. 子宮体癌取扱いに関する国際的変遷

子宮体癌の進行期分類は，FIGOによる進行期分類と Union for International Cancer Control(UICC)による TNM 分類がある。FIGO は1950年に臨床進行期分類を制定し，その後1988年に手術後分類を発表し(FIGO1988)，手術例に関してはこの分類を用いてきた。2009年に「FIGO2008」として外陰癌，子宮頸癌と併せて子宮体癌と子宮体部肉腫の進行期分類が改訂された。一方，UICCでも今回のFIGOの改訂を受けてTNM分類第7版を刊行した。

2. 子宮体癌取扱いに関する日本の変遷

日本産科婦人科学会では1952年に子宮癌登録委員会を設置し1962年より子宮体癌症例の登録を始めた。1987年に子宮体癌取扱い規約初版を発行，その後FIGO1988を採用し，1995年の手術症例より新しい手術進行期分類(日産婦1995)で登録を開始した。そしてこのたびFIGO2008の改訂を受けて日産婦2011を刊行した。

3. 新しい子宮体癌取扱い規約のポイント

新しい子宮体癌取扱い規約の手術進行期分類を表1に示す。また日産婦1995と比較した日産婦2011改訂のポイントを表2に示す。

(1)0期の削除

FIGO1988は0期を設定していなかったが，日産婦1995では従来の子宮体癌取扱い規約との整合性のため0期を設定し治療統計とは別に集計していた。今回の改訂よりFIGOに合わせ0期を削除することとした。ただし，子宮内膜異型増殖症の登録は日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会へ別に行うことになっている。

(2) I 期の変更

筋層浸潤の程度による分類を I A 期1/2未満，I B 期1/2以上のもの，とした。I 期の再分類の背景には，FIGO Annual Report(volume 26)において手術進行期旧 I aG1期，旧 I aG2期，旧 I bG1期，旧 I bG2期の5年生存率が93.4%，91.6%，91.3%，93.4%と有意差がなかったため，旧 I a 期と旧 I b 期の統合を決定した経緯がある。I 期症例56,000例以上を FIGO2008で解析した米国の報告では I A 期，I B 期の5年生存率は90%，78%と有意差を認めており，さらに I B 期の5年生存率は II 期よりも上回っていることから¹⁾，FIGO2008が実地臨床を正確に反映している可能性が高い。

(表 1) 手術進行期分類(日産婦 2011, FIGO2008)/TNM 分類(UICC 第 7 版)

日産婦 2011 FIGO2008		TNM 分類	
		TX T0 Tis	原発腫瘍が評価できないもの 原発腫瘍を認めないもの 上皮内癌
I 期		T1	癌が子宮体部に限局するもの
	IA 期 IB 期	T1a T1b	癌が子宮筋層 1/2 未満のもの 癌が子宮筋層 1/2 以上のもの
II 期		T2	癌が子宮頸部間質に浸潤するが、子宮をこえていないもの
III 期		T3/N1	癌が子宮外に広がるが、小骨盤腔をこえていないもの、または所属リンパ節へ広がるもの
	III A 期 III B 期 III C 期 III C1 期 III C2 期	T3a T3b N1	子宮漿膜ならびに/あるいは付属器を侵すもの 腔ならびに/あるいは子宮傍結合織へ広がるもの 骨盤リンパ節ならびに/あるいは傍大動脈リンパ節転移があるもの 骨盤リンパ節転移陽性のもの 骨盤リンパ節への転移の有無にかかわらず、傍大動脈リンパ節転移陽性のもの
IV 期		T4/M1	癌が小骨盤腔をこえているか、明らかに膀胱ならびに/あるいは腸粘膜を侵すもの、ならびに/あるいは遠隔転移のあるもの
	IVA 期 IVB 期	T4 M1	膀胱ならびに/あるいは腸粘膜浸潤のあるもの 腹腔内ならびに/あるいは鼠径リンパ節転移を含む遠隔転移のあるもの

[注 1]すべての類内膜腺癌は腺癌成分の形態により Grade1, 2, 3 に分類される。

[注 2]腹腔洗浄細胞診陽性の予後因子としての重要性については一致した報告がないので、III A 期から細胞診は除外されたが、将来再び進行期決定に際し必要な推奨検査として含まれる可能性があり、全ての症例でその結果は登録の際に記録することとした。

[注 3]体癌の進行期分類は悪性混合型ミューラー管腫瘍(癌肉腫)にも適応される。癌肉腫、漿液性乳頭状腺癌、明細胞腺癌においては横行結腸下の大網の十分なサンプリングが推奨される。

[注 4]再発リスクの低い体癌では転移が疑われる骨盤リンパ節の切除のみでよい。一方再発リスクの高いものでは骨盤リンパ節と傍大動脈リンパ節の系統的な郭清を行うべきである。

(3) II 期の変更

子宮頸管腺のみの浸潤は II 期とせず、子宮頸部間質浸潤を認めた場合を II 期とした。これは、旧 Ic 期と旧 II a 期での 5 年生存率には大きな差が認められないことや、子宮頸管腺浸潤のみでは独立した予後因子にならないとする報告が背景にある。この再分類により米国の報告では II 期症例はわずか 2% を占めるのみとなった¹⁾。以前より子宮頸部浸潤症例の治療法は、術式は単純子宮全摘術でよいのか、広汎(準広汎)子宮全摘術がよいのか、また適切な術後補助療法は何か、など議論のあるところである。今後 II 期症例の適切な治療を前方視的に検討していくためには多施設共同研究が必要になってくるだろう。

(4) III 期の変更

III A 期では、腹腔細胞診陽性の予後因子としての重要性に一定の報告がないため進行期

(表2) 日産婦 2011 と日産婦 1995 の比較

	日産婦 1995, FIGO1988	日産婦 2011, FIGO2008
0期	子宮内膜異型増殖症	削除 (子宮内膜異型増殖症の登録は日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会へ別に行う)
I期	I a 期 子宮内膜限局	筋層浸潤なし \sim <1/2
	I b 期 筋層浸潤 \leq 1/2	筋層浸潤 \geq 1/2
	I c 期 筋層浸潤>1/2	削除
II期	II a 期 頸部管腺のみへの浸潤	頸部管腺のみへの浸潤はI期へ移行
	II b 期 頸部間質浸潤	頸部間質浸潤を認めた場合のみII期とする
III期	III a 期 漿膜浸潤・付属器浸潤 腹腔細胞診陽性いずれか1つを満たす	漿膜浸潤・付属器浸潤いずれか1つを満たす(腹腔細胞診陽性は削除)
	III b 期 腔転移	子宮傍結合織浸潤例は旧III C 期よりIII B 期へ移行
	III c 期 骨盤リンパ節転移, もしくは傍大動脈リンパ節転移	III C1 期 骨盤リンパ節転移 III C2 期 傍大動脈リンパ節転移
IV期	IV a 期 膀胱もしくは腸粘膜浸潤 IV b 期 腹腔内転移, もしくは鼠径リンパ節転移を含む遠隔転移	変更なし

分類から除外する方向となった。しかし今後も腹腔細胞診の有用性を検討するため結果は記録されるべきと注釈がついている。

III C 期は、骨盤リンパ節陽性例をIII C1 期、傍大動脈リンパ節(PAN)陽性例(骨盤リンパ節陽性の有無にかかわらず)をIII C2 期と細分類した。リンパ節転移部位により予後が異なること、傍大動脈リンパ節陽性は単独で明らかな予後因子であることを考慮した結果であり、この細分類により予後をより正確に反映できると思われる。また再発リスク中・高危険群に対するPAN 郭清の治療的意義や、摘出リンパ節数と予後との関係など、子宮体癌におけるPAN 郭清に関して世界的なコンセンサスが得られていない部分が多い。今回の改訂でPAN 陽性症例が独立して扱われることにより、PAN 郭清の意義や適応に関しての議論はより活発になるだろう。

(5)その他の変更点・注意点

①初回手術がなされなかった症例(放射線療法や化学療法など)は日産婦1995では臨床進行期分類(日産婦1983, FIGO1982)が適応されていたが、今回の改訂ではMRI やCT等の画像診断で手術進行期分類(日産婦2011, FIGO2008)を用いて推定することになった。

②各期とも腺癌の組織学的分化度を併記する。類内膜腺癌は腺癌成分の形態によりGrade を判定し、漿液性腺癌、明細胞腺癌、扁平上皮癌は核異型によりGrade を判定する。また、扁平上皮へ分化を伴う腺癌のGrade は腺癌成分によって判定する。

③癌肉腫は現在発生学的に子宮体癌の一部と考えられており、従来通り子宮体癌取扱い規約を適応する。

④癌肉腫、漿液性乳頭状腺癌、明細胞腺癌においては横行結腸下の十分なサンプリング

(部分大網切除術)が推奨されている。

子宮体部肉腫

1. 子宮体部肉腫取扱いに関する国際的変遷

子宮体部肉腫は全婦人科悪性腫瘍の約1%, 子宮悪性腫瘍の約3~7%を占める稀な腫瘍であり予後不良な疾患として知られている。最近の子宮体部肉腫100例の報告では, 2年生存率, 5年生存率, 10年生存率がそれぞれ62%, 51%, 38%であった³⁾。多変量解析により進行期, 年齢, 腫瘍径, 出産歴などが独立した予後因子になるとの報告がある³⁾。しかし, 発生頻度が低く, さらに病理学的多様性から予後因子や標準治療などに世界的なコンセンサスが得られていないのが現状である。進行期分類に関しては, FIGO2008以前はFIGO1988の子宮体癌の分類が流用されていた。しかし, 様々な報告により子宮体癌とは異なる子宮体部肉腫の biological behavior が明らかになり, それらを反映させた進行期分類の必要性が高まった。2009年, 他の軟部組織肉腫の進行期分類や今まで報告されてきた予後因子等を考慮して子宮体部肉腫の新たな進行期分類が作成され, FIGO2008として発表された^{3)~5)}。ただし, 報告には具体的な進行期分類作成の背景や参考文献の明示はない。報告の最後は“FIGO2008は今後の討論と改善のためのきっかけ(springboard)である”と結ばれており, 今後さらなる症例の集積により進行期分類が改訂されていく可能性を示している。

2. 子宮体部肉腫取扱いに関する日本の変遷

日本においても進行期分類に関しては日産婦1995の子宮体癌の分類を流用していた。また登録に関しては, 日産婦1995で癌肉腫と癌線維腫は子宮体癌進行期分類を適応し子宮体癌登録することが明言されていたが, 平滑筋肉腫, 子宮内膜間質肉腫は子宮体癌登録に含めていなかった。今回FIGO2008が子宮体部肉腫の進行期分類を新たに制定したことをうけて, 日本においても子宮体部肉腫分類が採択され, 日産婦2011より子宮体癌進行期分類とともに併記された²⁾。

3. 新しい子宮体部肉腫の取扱い規約のポイント

子宮体部肉腫は病理学的に, 癌肉腫(40%), 平滑筋肉腫(40%), 子宮内膜間質肉腫(10~15%), その他(低分化肉腫, 腺肉腫含む)(5~10%)に分類される³⁾。日産婦2011では子宮体部肉腫の進行期分類を, 癌肉腫を除く①平滑筋肉腫/子宮内膜間質肉腫(表3), ②腺肉腫(表4)に区別している。進行期決定のため, 開腹所見による腫瘍の進行度の把握と組織学的な確定を原則とする。①平滑筋肉腫/子宮内膜間質肉腫, ②腺肉腫の進行期はI期の分類が異なるだけで, II期以降は同じである(表3と表4の網掛け部分のみ異なる)。I期はFIGO1988の子宮体癌進行期分類I期とII期が統合された形で, さらに細分類項目が筋層浸潤や頸部浸潤から①に関しては腫瘍径, ②に関しては筋層浸潤で定義されている。初回治療として手術がなされなかった症例(放射線治療や化学療法など)の進行期は, MRI, CT等の画像診断で新進行期分類を用いて推定する。癌肉腫は今まで同様子宮体癌の進行期分類が適用されている。

(1)癌肉腫(carcinosarcoma)

癌肉腫は malignant mixed mullerian tumor(MMMT)と同義であり, 悪性化した上皮性成分と非上皮性成分(間質)の混合腫瘍である。子宮体部肉腫の中で一番予後が悪く, 5年生存率は33~39%と報告されている。予後因子は年齢, 進行期, 手術手技(骨盤リンパ節郭清の有無)などである⁶⁾。最近, 発生学的に子宮体(内膜)癌の低分化型, もしくは化生変化による腫瘍と考えられている。臨床上也上腹部に播種しやすく低分化の子宮体部類内膜腺癌のような浸潤様式を示し, 上皮成分によって転移様式が決まるという特性があり, 生存率も類内膜腺癌 G3と有意差を認めない⁶⁾。以上のような背景から FIGO2008でも今

(表3) 平滑筋肉腫/子宮内膜間質肉腫 手術進行期分類(FIGO2008)/TNM分類(UICC 第7版)

日産婦 2011, FIGO2008	TNM分類	
I期	T1	腫瘍が子宮に限局するもの
IA期	T1a	腫瘍サイズが5cm以下のもの
IB期	T1b	腫瘍サイズが5cmをこえるもの
II期	T2	腫瘍が骨盤腔におよぶもの
IIA期	T2a	付属器浸潤のあるもの
IIB期	T2b	その他の骨盤内組織へ浸潤するもの
III期	T3	腫瘍が骨盤外へ進展するもの
IIIA期	T3a	1部位のもの
IIIB期	T3b	2部位以上のもの
IIIC期	N1	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
IVA期	T4	膀胱粘膜ならびに/あるいは直腸粘膜に浸潤のあるもの
IVB期	M1	遠隔転移のあるもの
	TX	原発腫瘍が評価できないもの

[注1]平滑筋肉腫/子宮内膜間質肉腫では、腫瘍が子宮に限局するI期を、IA期：腫瘍サイズが5cm以下のもの、IB期：腫瘍サイズが5cmをこえるものと定義した。

[注2]腫瘍が骨盤外の腹腔内組織に浸潤するものをIII期とし、単に骨盤内から腹腔に突出しているものは除く。

[注3]多臓器の進展は組織学的検索が望ましい。

まで同様子宮体癌の進行期分類が適用されていると思われる。FIGO2008における癌肉腫の予後予測能を検討した報告では、112症例(FIGO1988にてI期33%、II期13.4%、III期32%、IV期21%)中、FIGO2008により進行期が変化した症例は4例のみ(II期からI期へ2症例、III期からII期が1症例、III期からI期が1症例)であり、ROC曲線のAUCは0.65(FIGO1988)、0.67(FIGO2008)と両者に有意差を認めなかった。予後予測能は改善しておらず、より予後を反映する指標が必要だと結論づけている⁷⁾。今後も症例を集積して検討していく必要があろう。

(2)平滑筋肉腫(leiomyosarcoma)

平滑筋肉腫は、平滑筋細胞が悪性化した腫瘍で、癌肉腫を除いた純粋な間葉性悪性腫瘍の中で一番発生頻度が高く、予後不良である。通常型のほかに組織学的変異型として類上皮性平滑筋肉腫、粘液性平滑筋肉腫が存在する。WHO2003によれば、①中等度～高度の細胞異型、②多数の核分裂像(強拡大10視野あたり10個以上)、③凝固壊死の存在、の3つが典型的所見であり、特に凝固性壊死は平滑筋肉腫に特徴的な所見とされている。腫瘍が子宮に限局しているI期の場合腫瘍径が予後因子になるという報告が散見され、閾値を5cmとする報告と10cmとする報告がある。またFIGO2008以降、平滑筋肉腫I期819例の予後解析をした報告があり、FIGO1988の筋層浸潤で区別する分類と比較してFIGO2008の腫瘍径(閾値を5cmに設定)で区別する分類がより予後を反映するという結果であった⁸⁾。しかし腫瘍径が5cm以内でも予後不良の症例は報告されており、今後他の予後因子も考慮する必要があるだろう。リンパ節転移に関しては、平滑筋肉腫症例に対してリンパ節郭清を施行した報告が2つあり、リンパ節陽性率は6.6%と11%であった。またその一つの報告によれば、リンパ節陽性症例の5年生存率が26%であったのに対して、陰

(表4) 腺肉腫 手術進行期分類(FIGO2008)/TNM分類(UICC第7版)

日産婦 2011, FIGO2008	TNM分類	
I期	T1	腫瘍が子宮に限局するもの
IA期	T1a	子宮体部内膜, 頸部内膜に限局するもの (筋層浸潤なし)
IB期	T1b	筋層浸潤が1/2以内のもの
IC期	T1c	筋層浸潤が1/2をこえるもの
II期	T2	腫瘍が骨盤腔におよぶもの
IIA期	T2a	付属器浸潤のあるもの
IIB期	T2b	その他の骨盤内組織へ浸潤するもの
III期	T3	腫瘍が骨盤外に進展するもの
IIIA期	T3a	1部位のもの
IIIB期	T3b	2部位以上のもの
IIIC期	N1	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
IVA期	T4	膀胱粘膜ならびに/あるいは直腸粘膜に浸潤のあるもの
IVB期	M1	遠隔転移のあるもの
	TX	原発腫瘍が評価できないもの

[注1]腺肉腫では, 腫瘍が子宮に限局するI期を, IA期:子宮体部内膜, 頸部内膜に限局するもの(筋層浸潤なし), IB期:筋層浸潤が1/2以内のもの, IC期:筋層浸潤が1/2をこえるものによりそれぞれ亜分類される。

[注2]腫瘍が骨盤外の腹腔内組織に浸潤するものをIII期とし, 単に骨盤内から腹腔へ突出しているものを除く。

[注3]多臓器の進展は組織学的検索が望ましい。

性症例は64.2%と明らかな差を認めている³⁾。新分類に関する報告はまだ少ないが, 報告されている論文ではFIGO1988と比較してより予後を反映することを示唆している。

(3)子宮内膜間質肉腫(Endometrial stromal tumor)

子宮内膜間質肉腫は増殖期の子宮内膜間質細胞に類似した腫瘍細胞から構成される腫瘍である。子宮内膜間質肉腫は病理学的に浸潤能のないendometrial stromal nodule (ESN), 軽度核異型を示し, 筋層や血管への浸潤を特徴とするlow grade endometrial stromal sarcoma(low grade ESS), 腫瘍細胞は平滑筋や子宮内膜間質細胞への分化を失い, 高度核異型, 核分裂像, 核多型性を示すundifferentiated endometrial sarcoma (UES)に分類される。以前のhigh grade ESS, poorly differentiated ESSはUESに分類される。

low grade ESSは5年生存率が69~84%, 10年生存率が65~76%と比較的予後がよいが, 半分以上の症例で再発する。一方, UESは大変予後が悪く, 診断から3年以内にほとんどの症例が死亡する。閉経, 腫瘍径, 進行期, 核異型などが予後因子として報告されている。腫瘍径に関しては議論のあるところであったが, FIGO2008でI期の細分類項目と定義された。ESS I期464症例に関してFIGO2008を検証した報告があり, low grade ESSに関してはIA期とIB期の5年生存率に有意差を認め, FIGO1988と比較して予後を反映する可能性を示唆したが, UESに関してはIA期とIB期の5年生存率に有意差を認めず, 頸部浸潤のみが予後因子であった⁹⁾。より予後を反映する進行期分類にするためさらに検証を重ねる必要がある。

(4)腺肉腫(adenosarcoma)

腺肉腫は良性の子宮内膜腺管と低分化な肉腫成分が混在した低悪性度の腫瘍である。肉腫成分は子宮内膜間質肉腫のことが多い。初期治療5年後の約25～30%の症例に腔もしくは骨盤内再発を認め、筋層浸潤と肉腫成分の異常増殖に強い関連が指摘されている³⁾。筋層浸潤は症例の約15%に認め、深い筋層浸潤は約5%の症例に認める。肉腫成分の異常増殖は腫瘍の少なくとも25%以上を純粋な肉腫成分が占拠することと定義され、腺肉腫の8～54%に報告されている³⁾。おそらくこれらの報告が、腺肉腫に関してI期の分類を筋層浸潤の程度とした背景にあると思われる。

最後に

FIGO2008の改訂を受けて日産婦でも進行期の改訂が行われた。今回の新分類がより予後を反映した形になっているか検証するため、今後多くの症例を集積し、よりよい進行期分類へ発展させていく必要があるだろう。また発生頻度の低い子宮体部肉腫に関しても、世界共通の進行期分類で症例を集積・検討し、標準治療を確立していくことが望まれる。

《参考文献》

- 1) Lewin S, Herzog T, Barrena Medel N, et al. Comparative performance of the new versus old FIGO staging system for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2010 ; 116 : S10
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会(編). 子宮体癌取扱い規約改訂 第3版, 東京, 金原出版: 2012
- 3) Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet* 2009 ; 104 (3) : 177—178
- 4) FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet* 2009 ; 104(3) : 179
- 5) Corrigendum to “FIGO staging for uterine sarcomas”. *Int J Gynecol Obstet* 2009 ; 106 : 277
- 6) Jun-ichi Akahira, Hedeki Tokunaga, Masafumi Toyoshima, Tadao Takano, Satoru Nagase, Kosuke Yoshinaga, Toru Tase, Yuichi Wada, Kiyoshi Ito, Hitoshi Niikura, Hidekazu Yamada, Akira Sato, Hironobu Sasano, Nobuo Yegashi. Prognoses and Prognostic Factors of Carcinosarcoma, Endometrial Stromal Sarcoma and Uterine Leiomyosarcoma : A Comparison with Uterine Endometrial Adenocarcinoma. *Oncology* 2006 ; 71 : 333—340.
- 7) Tana S. Pradhan, Erin E. Stevens, Michael Ablavsky, Ghadir Salame, Yi-Chun Lee, Ovidia Abulafia. FIGO staging for carcinosarcoma : Can the revised staging system predict overall survival? *Gynecologic Oncology* 2011 ; 123 : 221—224.
- 8) Gunjal Garg, Jay P. Shah, Rebecca Liu, Christopher S. Bryant, Snjeev Kumar, Adnan Munkarah, Robert T. Morris. Validation of Tumor Size as Staging Variable in the Revised international Federation of Gynecology and Obstetrics Stage I Leiomyoma. A Population-Based Study. *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 1201—1206
- 9) Garg G, Shah JP, Toy EP, Bryant CS, Kumar S, Morris RT. Stage I A vs. I B endometrial stromal sarcoma : Does the new staging system predict survival? *Gynecologic Oncology* 2010 ; 118 : 8—13

〈志賀 尚美*, 永瀬 智**, 八重樫伸生***〉

Naomi SHIGA*, **Satoru NAGASE****, **Nobuo YAEGASHI*****

**Tohoku University Hospital Obstetrics & Gynecology Department Assistant Professor*

***Tohoku University Hospital Obstetrics & Gynecology Department Associate Professor*

****Tohoku University Hospital Obstetrics & Gynecology Department Professor*

Key words : Uterine corpus cancer · Uterine corpus sarcoma · the general rules for clinical and pathological management · JSOG2011 · FIGO2008

索引語 : 子宮体癌, 子宮体部肉腫, 取扱い規約, 日産婦2011, FIGO2008

今回の論文に関連して, 開示すべき利益相反状態はありません
