

◆特集：体癌

「子宮体癌取扱い規約」と 「子宮体癌治療ガイドライン」

藤田保健衛生大学産婦人科

准教授 長谷川 清 志 教授 宇田川 康 博

要 旨

子宮体癌治療に携わる臨床医にとり、「子宮体癌取扱い規約」と「子宮体癌治療ガイドライン」は座右の書と言ふべきものである。「子宮体癌取扱い規約」には進行期分類や病理学的分類と診断基準、いわゆる“ルール”が記載されており、この“ルール”に準拠して「子宮体癌治療ガイドライン」が作成された。「子宮体癌治療ガイドライン」は現時点での適切な治療法を呈示しているが、各々の臨床的な疑問点に対して完璧な回答・解説が記載されているわけではない。勿論、癌治療も含めてどの領域のガイドラインも完璧なものは存在せず、不完全あるいは不明確な部分を呈示することもガイドラインの役割と言える。ガイドラインを通して臨床医が共通に疑問点を把握・認識して、それらの疑問点を解決しようとする姿勢が臨床試験を構築していくことに繋がっていくものと思われる。「子宮体癌治療ガイドライン」は3年ごとの改訂が予定されており、臨床の現場で治療に携わるものの意見や提言が集積されつつ、改訂ごとに成熟していくものと思われる。また、「子宮体癌取扱い規約」も発刊後11年経過しており、FIGOやWHOの動きと合わせて今後改訂の動きが出てくるものと思われる。当然のことながら治療ガイドラインは“ルール”に従うことになる。

はじめに

婦人科腫瘍専門医のみならず、後期研修医や一般婦人科医、さらには病理医、放射線治療医や腫瘍内科医など婦人科腫瘍の診断・治療に関わる医師にとり、「子宮体癌取扱い規約（改訂第2版）」¹⁾と「子宮体癌治療ガイドライン（2006年版）」²⁾は必携の書である。「子宮体癌取扱い規約」は進行期分類や病理学的診断とともに症例登録に関する一つのルールであ

り、疫学的調査のためや治療成績の施設間あるいは国際間比較のために必要不可欠である。一方、「子宮体癌治療ガイドライン」は「子宮体癌取扱い規約」を礎にして、現在までに欧米を中心として施行されたランダム化比較試験(RCT)を基に本邦の実情を踏まえた内容になっており、癌治療を行う者にとり大きな拠り所となるのみならず、患者と医療従事者との相互理解に大いに寄与するものと思われる。本稿では、この二つの書に関して概説し、

将来の改訂に向けた問題点に関しても触れた
い。

「子宮体癌取扱い規約」について

本書は、①臨床的取扱い(進行期分類, リンパ節の部位と名称, 診断法, 治療法), ②日産婦学会婦人科腫瘍委員会への登録の実際, ③病理学的取扱いの各項目より構成されている。

①臨床的取扱い

進行期分類は, FIGO1988 分類を一部改訂し, 1995 年に日産婦により新しい手術進行期分類として採用され, UICC 1990 の pTNM 分類とともに一般臨床医に浸透している(表 1)。日産婦 1995 分類は, 術前の臨床検査所見を基にした分類である FIGO1982 分類, 日産婦 1983 分類(臨床進行期分類: 旧分類)と比較して, 多数の予後因子のほかに病理組織学的因子が加味されており, 組織学的分化度に関する注釈も合わせ, より予後を反映する分類として一定の評価が得られている。実際に, 子宮体癌の予後因子とされるものは, 脈管侵襲を除いてすべて包含されている。子宮体癌治療の第一選択は手術療法であるが, 医学的要因による手術不能例に関しては, 日産婦 1983 分類(臨床進行期分類)を適用する。また, 子宮傍結合組織浸潤(基靭帯浸潤)は IIIc 期に分類され, これは術式を強く意識した本邦独自の分類である。リンパ節の部位と名称に関しては, 「子宮頸癌取扱い規約」と同様であるが, 子宮体癌では傍大動脈リンパ節は所属リンパ節とされる(表 1)。鼠径上リンパ節(外鼠径上節, 内鼠径上節)は「日本癌治療学会リンパ節規約」での大腿上リンパ節(外大腿節, 内大腿上節)に相当する。

手術進行期分類に関しては, 前述のように子宮傍結合組織浸潤例を IIIc 期とする是非に関して, あるいは腹腔内細胞診陽性のみの症例

を IIIa 期とすることの是非など以前よりいくつかの問題点が指摘されている。特に, IVb 期に関しては, その記載の不備が指摘されている。IVb 期は“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”とされているが, 骨盤内播種と腹腔内播種を卵巣癌の場合と同様に別の進行期とする根拠は不明確と思われる。また, 本文類は手術後分類であることを考えた場合, 遠隔転移とはどの臓器への転移を示しているのかも不明確である。一般に, 遠隔転移は肺転移, 肝転移(実質)や骨転移などを意味するのものと思われるが, これらは概して初回手術の対象とはならない。この遠隔転移との記載は臨床進行期分類(旧分類)での記載を踏襲したものであり, 整合性がとれない。さらに, 顕微鏡的大網転移や弧発性の腹腔内播種などと遠隔転移とを同じ IVb 期とすることにやや違和感を感じる。また, 鼠径リンパ節転移が IVb 期とされる根拠もあまり見当たらない。このように IVb 期にはさまざまな腫瘍の進展様式が含まれているため, IVb 期と一括りにされた場合の治療成績の解釈にあたってはこの点に注意が必要となろう。

現在, FIGO staging working group などを中心となり, FIGO 分類の改訂に着手している。IVb 期に関しては, 腹腔内播種を IVb1 期とし, 鼠径リンパ節を除いた腹腔内臓器実質転移あるいは腹腔外転移を IVb2 期とする案も出されている。一方, 鼠径リンパ節転移は, 後腹膜リンパ節転移と同等に IIIc 期に分類することも提案されているが, 改訂に際しては world wide なコンセンサスが必要とされるため, 今後の方向性に関しては今のところ未知数である。当然のことながら, 「子宮体癌取扱い規約」も歩調を合わせた改訂がなされるものと思われるが, 改訂版の発刊までには慎重な議論が必要であるため, 相応の時間を要するものと思われる。

表 1 子宮体癌の手術進行期分類 (日産婦 1995 ; FIGO 1988)

- 0 期 子宮内膜異型増殖症
- I 期 癌が子宮体部に限局するもの
- Ia 期 子宮内膜に限局するもの
- Ib 期 浸潤が子宮筋層 1/2 以内のもの
- Ic 期 浸潤が子宮筋層 1/2 を越えるもの
- II 期 癌が体部および頸部に及ぶもの
- IIa 期 頸管腺のみを侵すもの
- IIb 期 頸部間質浸潤のあるもの
- III 期 癌が子宮外に広がるが、小骨盤腔を越えていないもの、または所属リンパ節転移のあるもの
- IIIa 期 漿膜ならびに／あるいは付属器を侵す、ならびに／あるいは腹腔細胞診陽性のもの
- IIIb 期 腔転移のあるもの
- IIIc 期 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 癌が小骨盤腔を越えているか、明らかに膀胱または腸粘膜を侵すもの
- IVa 期 膀胱ならびに／あるいは腸粘膜浸潤のあるもの
- IVb 期 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

〔分類にあたっての注意事項〕

- ①初回治療として手術がなされなかった例（放射線治療など）には、従来からの臨床進行期分類が適用される。
- ②各期とも腺癌の組織学的分化度により、それぞれ亜分類される。
- ③0 期は治療統計には含まれない。FIGO では 0 期は設定されていないが、日本産科婦人科学会では従来の分類との整合性より 0 期を設定した。
- ④所属リンパ節とは基靭帯リンパ節、仙骨リンパ節、閉鎖リンパ節、内腸骨リンパ節、鼠径上リンパ節、外腸骨リンパ節、総腸骨リンパ節、傍大動脈リンパ節をいう。
- ⑤子宮傍結合組織浸潤例は IIIc 期とする。
- ⑥本分類は手術後分類であるから、従来 I 期と II 期の区別に用いられてきた部位別搔爬などの所見は考慮しない。
- ⑦子宮筋層の厚さは腫瘍浸潤の部位において測定することが望ましい。

〔子宮体部腺癌の組織学的分化度〕

全ての類内膜癌は腺癌成分の形態により Grade 1, 2, 3 に分類される。

Grade 1：充実性増殖の占める割合が腺癌成分の 5 % 以下であるもの。

Grade 2：充実性増殖の占める割合が腺癌成分の 6～50 % のもの、あるいは充実性増殖の割合が 5 % 以下でも細胞異型の著しく強いもの。

Grade 3：充実性増殖の占める割合が腺癌成分の 50 % を越えるもの、あるいは充実性増殖の割合が 6～50 % でも細胞異型の著しく強いもの。

〔組織学的分化度に関する注意〕

①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。

②扁平上皮への分化を伴う腺癌の Grade は腺癌成分によって判定する。

(子宮体癌取扱い規約、日本産科婦人科学会ほか(編)、金原出版、1996. より)

また、本書には診断法や治療法のエッセンスが記載されているが、「子宮体癌治療ガイドライン」に準拠して改訂が望ましい箇所があ

る。特に治療法に関しては、まず放射線療法では、臨床進行期や分化度に応じて外部照射と腔内照射の標準的照射法が記載されている

表2 「上皮性腫瘍と関連病変」の新分類と旧分類の対比

新分類	旧分類
1) 子宮内膜増殖症 a) 単純型子宮内膜増殖症 b) 複雑型子宮内膜増殖症	嚢胞性増殖症 腺腫性増殖症 異型増殖症
2) 子宮内膜異型増殖症 a) 単純型子宮内膜異型増殖症 b) 複雑型子宮内膜異型増殖症	
3) 子宮内膜ポリープ	
4) 子宮内膜癌 a) 類内膜癌 (1) 類内膜腺癌 (a) 分泌型類内膜腺癌 (b) 線毛細胞型類内膜腺癌 (2) 扁平上皮への分化を伴う類内膜腺癌 (腺扁平上皮癌, 腺棘細胞癌)	内膜型腺癌
b) 漿液性腺癌	腺扁平上皮癌 腺棘細胞癌 腺癌・扁平上皮癌共存型 漿液性腺癌
c) 明細胞腺癌	明細胞腺癌(類中腎腺癌)
d) 粘液性腺癌	粘液性腺癌
e) 扁平上皮癌	扁平上皮癌
f) 混合癌	
g) 未分化癌	未分化癌

が、これらは再検討の余地があり、放射線治療医との連携が必要である。また、薬物療法としては、CAP療法が記載されているが、改訂の時点で標準的とされる化学療法のレジメンに変更が望まれる。

②日産婦学会婦人科腫瘍委員会への登録の実際

登録の実際に関しては、本書にそのルールが記載されている。以前は報告用紙を用いた登録、その後フロッピー登録とされたが、平成16年度の新規患者登録よりオンライン登録とされ、平成17年7月より登録が開始されている。本書に記載されている概要はほとんどが現在のオンライン登録に踏襲されているが、患者名の記載などの個人情報に関しては、昨今の個人情報保護法により削除されている

ためオンライン登録のフォーマットに合わせて改訂が望まれる。

③病理学的取扱い

体癌の治療方針の決定に際しては、手術進行期分類と並んで正確な病理組織診断が重要な要素である。本書の組織分類と診断基準は、1994年に改訂されたWHOのHistological Typing of Female Genital Tract Tumors³⁾を基に作成され(新分類)、1987年に発刊された第1版での組織分類(旧分類)と比較し大幅な改訂がなされている。「上皮性腫瘍と関連病変」の新分類と旧分類の比較を表2に記載した。新分類が発刊されて10年以上経過し、本分類は一般臨床に深く浸透しているため、今更ながら解説は不要と思われるが、主だった変更点のみ列記すると、まず子宮内膜増殖症

および異型内膜増殖症が周知のように亜分類された。類内膜癌は類内膜腺癌と扁平上皮への分化を伴う類内膜腺癌に分類され、前者にはその variant として分泌型と線毛細胞型が加えられた。後者に関しては、旧分類では腺扁平上皮癌(扁平上皮成分が悪性像を示す)と腺棘細胞癌(扁平上皮成分が良性像を示す)とを区別していたが、扁平上皮成分の組織学的差異よりも腺癌成分の性格が予後に影響を与えらるることから、新分類では両者が包括された。ただし、扁平上皮の形態により分類する場合には、腺扁平上皮癌と腺棘細胞癌の二つに分類することも可能とされた。また、新分類では、混合癌が新たに加わり、定義としては“複数の組織型が混在する癌で、各成分は腫瘍全体の少なくとも 10% を占めるもの”とされた。

また、「間葉性腫瘍と関連病変」、「上皮性・間葉性混合腫瘍」、「その他の腫瘍」などに関しても、旧分類に比較して新分類では細かく分類がなされている。

一方、WHO 分類 2003 年版⁴⁾を表 3 に示した。大幅な変更点はないものの、「上皮性腫瘍と関連病変」には endometrioid adenocarcinoma, villoglandular variant や transitional cell carcinoma, small cell carcinoma が挙げられている。また、「間葉性腫瘍」には、endometrial stromal sarcoma, high grade が undifferentiated endometrial sarcoma に名称変更がなされている。endometrial stromal sarcoma は low grade と high grade の鑑別を核分裂数を中心に細胞異型度や壊死などを加味して総合的に評価していたが、以前より high grade は細胞組織学的に正常の内膜間質細胞との類似性がないと指摘されており、それらの意見により undifferentiated endometrial sarcoma とされたものと思われる。これらのマイナーチェンジを今後どのように「子宮体癌取り扱い規約」に取り

入れて改訂していくか、病理医との十分な議論が必要であろう。

「子宮体癌治療ガイドライン」について

子宮体癌の治療方針に関しては、婦人科癌の中でも多数の randomized controlled trial (RCT)より得られた結果の蓄積を基に築き上げられた「卵巣がん治療ガイドライン」に比較して、かなりの国家間差、施設間差あるいは個人(担当医)差が存在することが以前より問題視されていた。卵巣癌では「基本手術: staging laparotomy」→「標準的化学療法: TC 療法」の流れが確立されているが、子宮体癌治療では手術療法、術後補助療法などを例にとってみてもいくつかの選択肢が存在し、卵巣癌のような質の高いエビデンスは少ない。

2004 年に発刊された「卵巣がん治療ガイドライン」の総説的な記述に馴染んだ者にとっては、本書の記述法は意外に感じたものと推察される。ガイドライン作成委員会は当初、卵巣がんと同様な体裁を予定していたが、前述のように質の高いエビデンスは少なく、本邦と欧米との治療上のギャップが少なからず存在することが大きな障壁となり、急遽、体裁を Q & A 方式に変更せざるを得なかった。すなわち、「なにが知りたいのか」のクリニカルクエスチョン(CQ)を抽出し、それに対する文献検索、構造化抄録の作成、エビデンスレベルの判断、推奨度の決定を踏んだ回答と解説の手順で作成された。この Q & A 方式は今秋に発刊予定の「子宮頸癌治療ガイドライン」にも踏襲されている。

エビデンスの質的評価基準(レベル)と推奨の基準(グレード)は「卵巣がん治療ガイドライン」同様、日本癌治療学会・抗がん剤適正使用ガイドライン作成委員会の基準に準拠しているが、本書を利用する場合、このレベルとグレードをよく理解したうえでの判断が必要

表 3 WHO histological classification of tumors of the uterine corpus

Epithelial tumours and related lesions	
Endometrial carcinoma	Diffuse leiomyomatosis
Endometrioid adenocarcinoma	Dissecting leiomyoma
Variant with squamous differentiation	Intravenous leiomyomatosis
Villoglandular variant	Metastasizing leiomyoma
Secretory variant	Miscellaneous mesenchymal tumours
Ciliated cell variant	Mixed endometrial stromal and smooth muscle tumour
Mucinous adenocarcinoma	Perivascular epithelioid cell tumour
Serous adenocarcinoma	Adenomatoid tumour
Clear cell adenocarcinoma	Other malignant mesenchymal tumours
Mixed cell adenocarcinoma	Other benign mesenchymal tumours
Squamous cell carcinoma	
Transitional cell carcinoma	Mixed epithelioid and mesenchymal tumours
Small cell carcinoma	Carcinosarcoma (malignant mullerian mixed tumour : metaplastic carcinoma)
Undifferentiated carcinoma	Adenosarcoma
Others	Carcinofibroma
Endometrial hyperplasia	Adenofibroma
Nonatypical hyperplasia	Adenomyoma
Simple	Atypical polypoid variant
Complex (adenomatous)	
Atypical hyperplasia	Gestational trophoblastic disease
Simple	Trophoblastic neoplasms
Complex	Choriocarcinoma
Endometrial polyp	Placental site trophoblastic tumour
Tamoxifen-related lesions	Epithelioid trophoblastic tumour
	Molar pregnancies
Mesenchymal tumours	Hydatidiform mole
Endometrial stromal and related tumours	Complete
Endometrial stromal sarcoma, low grade	Partial
Endometrial stromal nodule	Invasive
Undifferentiated endometrial sarcoma	Metastatic
Smooth muscle tumours	Non-neoplastic, non-molar trophoblastic lesions
Leiomyosarcoma	Placental site nodule and plaque
Epithelioid variant	Exaggerated placental site
Myxoid variant	
Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential	Miscellaneous tumours
Leiomyoma, not otherwise specified	Sex cord-like tumours
Histological variants	Neuroectodermal tumours
Mitotically active variant	Melanotic paraganglioma
Cellular variant	Tumours of germ cell type
Haemorrhagic cellular variant	Others
Epithelioid variant	
Myxoid	Lymphoid and haematopoietic tumours
Atypical variant	Malignant lymphoma (specify type)
Lipoleiomyoma variant	Leukaemia (specify type)
Growth pattern variants	Secondary tumours

とされる。「卵巣がん治療ガイドライン」と比較してもグレード A や B は少なく、エビデンスレベル I-II の文献も当然ながら少ない。またグレード A'(明確なエビデンスは見いだせないが、「臨床腫瘍学の常識」である)やグレード E(明確なエビデンスは見いだせないが、委員会のコンセンサスである)も散見される。特にこの A' と E は第 4 章、治療後の経過観察に多く認められる。推奨がグレード C とされている CQ に関しては、特にその解説を熟読することをお勧めする。グレード C とは「タイプ II, III, IV のエビデンスがあり、調査結果が一貫していない」とされるが、実際に臨床医が日常臨床で判断に困るのは推奨がグレード C の CQ であることが多いため、controversial な結論が導き出されている背景やその意義に関して常に問題意識を持ちながら、日常臨床の中で対応する必要がある。これらグレード C の推奨に関しては、今後の RCT の構築とその結果の解釈により少しでも A や B にグレードアップされることが望まれるが、CQ によっては永久に解決不可能でグレード C のままであることも想像される。

以上、本書に関わる総論を記載したが、各論の詳細に関しては本書を参照されたい。

本書の目的としては、第 1 章の総説に以下のように記載されている。

- ①子宮体癌の現時点での適正と考えられる治療法を示すこと。
- ②子宮体癌治療レベルの施設間差を少なくすること。
- ③わが国における子宮体癌治療の安全性と成績の向上を図ること。
- ④適正な治療を行うことにより人的、経済的負担を軽減すること。
- ⑤医療従事者と患者の相互理解に役立てること。

本書がガイドラインと銘打っている以上、上記目的を果たしているか、今後はその評価も

必要になってくる。①に関しては、本書には 3 年ごとの改訂が規定されており、常に RCT の動向と新たな結果に注視していく必要がある。例えば、現在、high risk 子宮体癌に対する術後療法として放射線療法と化学療法(doxorubicin or epirubicin+CDDP)の併用 vs 放射線療法単独の比較試験(EORTC 55911)が activate されている。また high risk 子宮体癌に対する GOG 177 の AP vs paclitaxel+AP(TAP)の比較試験に続き、EORTC 55984 でも AP vs TAP の比較試験(TAP の ADM は dose down)が進行している。また、GOG 209 では TAP vs TC の比較試験も進行中である。一方、本邦でも術後 high risk group を対象とした AP vs DP vs TC の 3 arm randomized comparative phase III study (JGOG 2043)が開始されている。これら RCT の結果は 2 年後の改訂に際して多少なりとも影響を与えるものと思われる。

②～⑤に関しては、これを目に見える形で評価することは極めて困難である。②の施設間差や③の成績の向上の如何に関しては、日産婦人科腫瘍委員会の患者年報や治療年報を基に、本書が発刊される前と後に治療された症例に関する治療法の比較や治療成績である程度の推測は可能であるが、子宮体癌は日産婦人科腫瘍委員会登録施設以外でもかなりの症例が治療されている現状を鑑みた場合、やはり完全に把握することには困難がつかまとう。

「卵巣がん治療ガイドライン」は今秋に改訂第 2 版が出版される。過去約 3 年間の内外の論文を基にしたマイナーチェンジがなされるが、同時に、日本婦人科腫瘍学会ガイドライン作成委員会では、会員に対して上記目的②～⑤に関する質問を含めたアンケート調査による検証を行った。ガイドラインそのものが日常臨床の中でどのように浸透し評価されているか、この質問の解析結果は非常に興味の持

たれるところである。「子宮体癌治療ガイドライン」に関しても2年後の改訂に向けたアンケート調査が必要と考えている。

文 献

1. 子宮体癌取り扱い規約・改訂第2版. 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). 東京: 金原出版, 1996
2. 子宮体癌治療ガイドライン・2006年版. 日本婦人科腫瘍学会(編). 東京: 金原出版, 2006
3. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. Histological Typing of Female Genital Tract Tumours. In: World Health Organization: International Histological Classification of Tumours. New York: Springer-Verlag; 1994
4. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003

The General Rules for Clinical and Pathological Management and Treatment Guidelines of Endometrial Cancer

Kiyoshi HASEGAWA, Yasuhiro UDAGAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Fujita Health University, Aichi

Key words: Endometrial cancer · The general rules · Treatment guidelines

索引語: 子宮体癌取り扱い規約, 子宮体癌治療ガイドライン
