

クリニカルカンファレンス6 子宮内膜症の up-to-date

3) 子宮内膜症と悪性腫瘍

座長：近畿大学
星合 昊産業医科大学産婦人科
土岐 尚之徳島大学
苛原 稔

はじめに

子宮内膜症からの悪性転化としては

1. 卵巣子宮内膜症から卵巣類内膜腺癌や卵巣明細胞腺癌の発生
2. 卵巣外子宮内膜症からの悪性転化(20%)

組織学的には70%は類内膜腺癌であるが癌肉腫や内膜間質肉腫の報告もある¹⁾。部位としては骨盤腹膜や腸管、その他さまざまな部位から少数例の報告はある。

また、内性器摘出後のホルモン補充療法中に発生した例の報告もある。

3. 子宮腺筋症から子宮体癌の発生

などが挙げられるが、主として1.について述べたい。また、子宮内膜症の発生については、化生・誘導説が有力で、エストロゲンや種々のサイトカインが卵巣表層上皮の化生を生じさせ、さらに間質の化生を伴うことにより子宮内膜症の初期発生が生じ、さらに各種のサイトカイン・増殖因子が複雑に関与してチョコレート嚢胞へと発展増殖していくと考えられている。また、チョコレート嚢胞の悪性化に関して遺伝子異常の報告もみられるが、今回はクリニカルカンファレンスであるので詳細についてはここでは触れない。

以下に卵巣癌からみた卵巣子宮内膜症、子宮内膜症からみた卵巣癌、卵巣子宮内膜症の管理方針について述べたい。

卵巣癌からみた卵巣子宮内膜症

日本産科婦人科学会腫瘍委員会の2006年の統計では卵巣癌の組織型として、漿液性が38.3%、粘液性が12.5%、類内膜が16.9%、明細胞が23.1%であり、明細胞腺癌が多いのが本邦の特徴である。Sainz De La Cuesta et al.は卵巣癌 I 期症例の40%に子宮内膜症を合併しその41%が類内膜腺癌であり、31%が明細胞腺癌で、18%が類内膜と明細胞

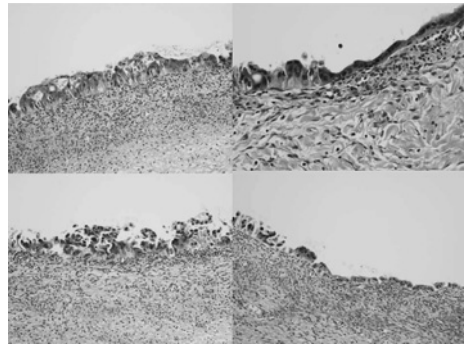
Malignant Transformation of Endometriosis

Naoyuki TOKI

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka

Key words : Endometriosis · Chocolate cyst · Malignant transformation · Clear cell adenocarcinoma · Endometrioid adenocarcinoma

の混合型であったと報告している²⁾。さらに、子宮内膜症を伴う卵巣癌の32%で子宮内膜症から卵巣癌への移行像を認めたと報告している。諸家によると卵巣明細胞腺癌の35.8% (8.3~59.1%)に、類内膜腺癌の21.1% (9.4~41.9%)に卵巣子宮内膜症を伴っていたと報告されており、漿液性腺癌の3.5% (0~12.7%)や粘液性腺癌の2.3% (0~6.4%)の合併率より高い³⁾。卵巣癌の臨床進行期では漿液性腺癌ではⅠ期が12~13%、Ⅲ期が61~64%であるのに対して、明細胞腺癌ではⅠ期が48~56%、Ⅲ期が18~30%で明細胞腺癌ではⅠ期症例が多いのが特徴である⁴⁾。予後不良と言われている明細胞腺癌においても、Ⅰ期、Ⅱ期の5年生存率は70%以上期待できるので、早期発見のため卵巣子宮内膜症に注意することには意義があると考えられる。



(図1) 異型子宮内膜症

Sampson と Scott によって定義された子宮内膜症の悪性化の診断基準は①腫瘍内に良性的内膜症病変が存在すること、②ほかの組織からの悪性腫瘍の浸潤がないこと、③腺上皮の周囲に内膜の間質と類似した組織が存在すること、④良性から悪性への移行像が認められることである⁵⁾⁶⁾。Heaps et al.は文献的考察で類内膜腺癌の17%、明細胞腺癌の24%までに子宮内膜症から癌への移行像が見られた報告している¹⁾。下記の①から⑥の所見のうち3つ以上認める子宮内膜症を異型内膜症(Atypical endometriosis)としている(図1)。① hyperchromasia, ② increased nuclear to cytoplasmic ratio, ③ cellular crowding, ④ stratification, ⑤ tufting, ⑥ crowding of glands の所見である⁷⁾。異型内膜症が、precancerous lesionと考えられている。根拠としてしばしば異型内膜症と癌の連続性が組織学的に観察されることや、異型内膜症に伴う類内膜腺癌や明細胞癌の患者年齢が異型内膜症非合併例の患者年齢よりも約5歳若いことや、卵巣外において同時性、異時に異型内膜症と癌の合併例がみられることなどからである。諸家の報告では卵巣明細胞腺癌や類内膜腺癌には20~50%に異型内膜症の像がみられるとされている⁷⁾⁸⁾。子宮内膜症から癌への移行像のみられる頻度や異型内膜症の合併率は日常病理診断では診断に重きがおかれるため、壁の薄い嚢胞壁の sampling が十分行われない可能性があることやしばしば嚢胞壁の上皮の脱落が生じていることから実際の頻度は報告よりも高いと推定される。

当科での卵巣明細胞癌の臨床病理学的特徴は年齢が平均52.3歳(31~89歳, 30代が5名)、未産婦が19/45例(42%)、妊娠中が2例、不妊治療中が1例であった。CA125陽性例が32/45例(71%)であった。血栓塞栓症を5例に認めた。臨床進行期はⅠ期が21例(46.7%)、Ⅱ期が10例(22.2%)、Ⅲ期が12名(26.7%)、Ⅳ期が2名(4.4%)であった。GCSF産生腫瘍を2例に認めた。両側性が4/45例(8.9%)で腫瘍最大径は7~25cmで最大径10cm以上が38/45例(84.4%)であった。子宮内膜症を合併したのが29/45例(64.4%)で卵巣子宮内膜症から発生したと考えられたのが17/45例(37.8%)であった。Matsuura et al.は深部静脈血栓症と子宮内膜症がある場合、上皮性卵巣癌のうち明細胞腺癌であることが有意に高くなると報告している⁹⁾。当科での卵巣類内膜腺癌の臨床病理学的特徴は年齢が平均52.8歳(41~68歳, 40代14名)、未産婦が7/30例(23.3%)であった。CA125陽性

例が19/30例(63.3%)であった。子宮内膜癌を9/30例(30%)に同時に認めた。臨床進行期はI期が22例(73.3%)、II期が6例(20.0%)、III期が2名(6.7%)、IV期が0名(0%)であった。両側性が2/30例(6.7%)で腫瘍最大径は4.8~25cmで最大径10cm以上が21/30例(70.0%)であった。子宮内膜症を併発したのが17/30例(56.7%)で卵巢子宮内膜症から発生したと考えられたのが9/30例(30.0%)であった。

子宮内膜症からみた卵巢癌

子宮内膜症からみた卵巢癌にはエビデンスが少ない。ESHRE(欧州生殖発生学会)の子宮内膜症の診断・治療ガイドラインでも2007年までは最良の管理法について臨床医に周知すべきデータは存在しないとなっていた。同学会の2008年のガイドラインの改定案では、Q&A形式で、書かれている。

1. 子宮内膜症患者はがんになりやすいか？

子宮内膜症の女性ががんになるリスクは0.7~1.0%程度と推測されているので、子宮内膜症は、一般的にはがんリスクを増加させる、とは言えない。

2. 子宮内膜症は悪性腫瘍に変わるか？

子宮内膜症の悪性化はあるが、極めてまれである。

3. 子宮内膜症は何らかのがんの成長と関係あるか？

いくつかのタイプのがんのリスクが、子宮内膜症の女性で上昇することが示されているが、臨床的関連性があるかどうかは不明である。

4. 何らかのがんの特別検査が必要か？

現状ではそのための確立した検査方法はないので、何らかの追加検査は推奨しない。

子宮内膜症からの卵巢癌の発生頻度はいくつかの報告で0.7~0.8%であるとされているが^{(10)~(13)}、今後、Japan Endometrioma Malignant Transformation Study(JEMS)の結果が待たれる。説明義務違反に問われないためにも卵巢子宮内膜症の経過観察に際しては1%程度の癌化がありうることは情報提供すべきである。Melin et al.は疫学的に子宮内膜症では卵巢癌、内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫、脳腫瘍のリスクが上昇し、相対罹患率はそれぞれ、1.43、1.36、1.24、1.22であったと報告している。特に卵巢癌との関連が強く、10~15年の長期にわたり子宮内膜症を経過観察している女性の卵巢癌相対罹患率は2.23と高かった。また、20歳代、30歳代で子宮内膜症を指摘された女性の卵巢癌相対罹患率はそれぞれ2.01、1.76と高かった⁽¹⁴⁾。Brinton et al.は子宮内膜症と診断されて5年以上経過すると上皮性卵巢癌中、相対危険率は類内膜腺癌で2.53、明細胞腺癌で3.37に上昇すると報告している⁽¹⁵⁾。

子宮内膜症に対する保存的手術介入が将来の卵巢癌発症のリスクを下げ、予防的効果があるかについての報告はほとんどない。経口避妊薬に関しては卵巢癌のリスクを下げるとされている。Modugno et al.は子宮内膜症の有る群では卵巢癌の発症は子宮内膜症の無い群の1.32倍であったが、10年以上の経口避妊薬の使用で0.21倍まで減少していたと報告した⁽¹⁶⁾。Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancerの報告では経口避妊薬使用群は未使用群と比し、卵巢癌の相対リスクは0.73に減少しており、経口避妊薬の使用期間が5年増えるごとに、卵巢癌は20%ずつ減少していた。上皮性卵巢癌のうち粘液性腺癌では経口避妊薬の影響をほとんど受けなかったが、他の組織型ではいずれも同様に経口避妊薬によってリスクが減少していた⁽¹⁷⁾。Beard et al.は卵巢癌のリスクは子宮摘出により0.5に減少し、さらに片側卵巢摘出が追加されると0.2に減少したと報告している⁽¹⁸⁾。また、Chiaffarino et al.は卵巢癌のリスクは子宮摘出のみで0.6に片側

卵巣摘出が追加されると0.5に減少したと報告している¹⁹⁾。組織型までに言及した論文はほとんどないが、Rossing et al.は卵巣嚢腫に対して手術がなされると漿液性腺癌のリスクは0.4に減少したと報告している。彼らは子宮内膜症と診断されると類内膜腺癌や明細胞腺癌のリスクは2.8倍になり、子宮内膜症に対して卵巣の手術がなされないとリスクは3.2倍(95%CI 1.9~5.6)に有意に上昇し、子宮内膜症に対して卵巣の手術がなされるとそのリスクは1.6倍(95%CI 0.4~5.7)に減少したが有意とはいえないと報告している²⁰⁾。手術介入の予防的効果についてもJEMSで解析されることを期待したい。

卵巣子宮内膜症の管理方針

卵巣子宮内膜症の管理方針については症状、年齢やライフサイクル、不妊治療などの観点からも総合的に判断されるべきで、嚢胞径が何cm以上なら手術をすべきであるという一定のエビデンスはないのが現状であり、個別化して考える必要がある。Kobayashi et al.は静岡県における前方視的研究で多変量解析により、卵巣子宮内膜症において、腫瘍径が9cm以上であることと閉経婦人であることが、卵巣癌を発症する独立した予測因子であると述べている¹³⁾。また、Kawaguchi et al.は18例の卵巣子宮内膜症から悪性転化した卵巣癌の特徴を検討している。平均年齢は45.2歳(36~66歳)で、悪性転化までの期間 は平均4.5年(1~16年)であったが、45歳未満においては3~16年かかり、平均が8.4年、中央値が10年であったのに対し、45歳以上では1~3年(平均1年、中央値1年)で比較的急速に悪性化していた。臨床進行期はI期が16例(89%)で組織型は明細胞腺癌が11例(61%)、類内膜腺癌が6例(33%)であった。初回内膜症診断時の嚢胞径は平均6.1cm(3~12cm)で、卵巣癌診断時の嚢胞径は平均8.5cm(5~15cm)であった。73%に嚢胞の増大を認め、56%にCA125の上昇を認めた。また、超音波検査所見の特徴として、腫瘍産生液による嚢胞内液の希釈により、嚢胞内エコー輝度の低下を示したものが9例(50%)にみられ、全例で壁に結節の増大を認め、14例(78%)で嚢胞径の急速な増大を認めたとある²¹⁾。小畑らは、卵巣子宮内膜症において40歳以上で、嚢胞径10cm以上では卵巣癌合併率が急増すると述べている。また、CA125が95U/mL以上で嚢胞径が7cm以上だと、81.5%が悪性であるという。さらに嚢胞径10cm未満で、画像上、充実成分がない場合は全年齢の99.4%、40歳未満の99.7%は良性であるという。40歳未満、嚢胞径10cm未満でも充実性部分があると、超音波カラードップラー法で血流を認めれば、83.3%が悪性であったと述べている³⁾。

以上から、卵巣子宮内膜症の経過観察に際しては、特に内部に充実部を認める場合は、MRIやカラードップラー法で腫瘍充実部と凝血塊との区別をしておく必要がある。経過観察は3~6カ月ごとに行っている施設が多いと思われる。治療は患者背景により、個別化する必要があるが、嚢胞径が10cm前後の大きいものや増大傾向のある場合は積極的に手術を考慮するべきであると思われる。

卵巣子宮内膜症を何歳まで経過観察すべきであるかについても明確なエビデンスはない。当科において、卵巣子宮内膜症に対して2回の保存的手術後に内性器全摘を行い、ホルモン補充療法中に骨盤内に類内膜腺癌を発症した例を経験した。Modesitt et al.は卵巣外の子宮内膜症からの悪性転化は閉経後婦人やホルモン補充療法と関連すると述べている²²⁾。本邦においてもホルモン補充療法が行われるようになったが、子宮内膜症患者に対するホルモン補充療法においては慎重に対応する必要があると考えられる。

《参考文献》

1. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 1023—1028
2. Sainz De La Cuesta R, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller AF Jr, Nikrui N, Goff BA. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996 ; 60 : 238—244
3. 小畑孝四郎, 椎名昌美, 小池英爾. 子宮内膜症の癌化とその治療. *産婦人科治療* 2005 ; 90 : 1023—1027
4. Itamochi H, Kigawa J, Terakawa N. Mechanisms of chemoresistance and poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma. *Cancer Sci* 2008 ; 99 : 653—658
5. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary. Arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925 ; 10 : 1—72
6. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953 ; 2 : 283—289
7. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis : its close association with malignant epithelial tumors. *Histopathology* 1997 ; 30 : 249—255
8. 小畑孝四郎, 椎名昌美. 子宮内膜症の腫瘍性性格. *産婦人科の実際* 2004 ; 53 : 1433—1439
9. Matsuura Y, Robertson G, Marsden DE, Kim SN, GebSKI V, Hacker NF. Thromboembolic complications in patients with clear cell carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 406—410
10. Corner GW Jr, Hu CY, Hertig AT. Ovarian carcinoma arising in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1950 ; 59 : 760—774
11. Scully RE, Richardson GS, Barlow JF. The development of malignancy in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1966 ; 9 : 384—411
12. Nishida M, Watanabe K, Sato N, Ichikawa Y. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000 ; 50 (suppl 1) : 18—25
13. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Tsuji Y, Ueda S, Terao T. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ; 138 : 187—193
14. Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer With special emphasis on ovarian cancer. *Human Reprod* 2006 ; 21 : 1237—1242
15. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, Frederikson K, Kjaer SK, Grauband BI, Olsen JH, Møller L. Relationship of benign gynecologic diseases to Subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14 : 2929—2935
16. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral Contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in woman with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 191 : 733—740
17. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian

- cancer and oral contraceptives : collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23257 women with ovarian cancer and 87303 controls. *Lancet* 2008 ; 371 : 303—314
18. Beard CM, Hartmann LC, Atkinson EJ, O'Brien PC, Malkasian GD, Keeney GL, Melton III LJ. The epidemiology of ovarian cancer : a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1935-1991. *Ann Epidemiol* 2000 ; 10 : 14—23
 19. Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M, Vecchia CL. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 318—322
 20. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer Causes Control* 2008 ; 19 : 1357—1364
 21. Kawaguchi R, Tsuji Y, Haruta S, Kanayama S, Sakata M, Yamada Y, Fujita H, Saito H, Tsuneto K, Kobayashi H. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynecol Res* 2008 ; 34 : 872—877
 22. Modesitt SC, Tortoleno-Luna G, Robinson JB, Gershenson DM, Wolf LK. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 : 788—795
-