

子宮体がん・卵巣がん治療に 際して知っておくべきこと

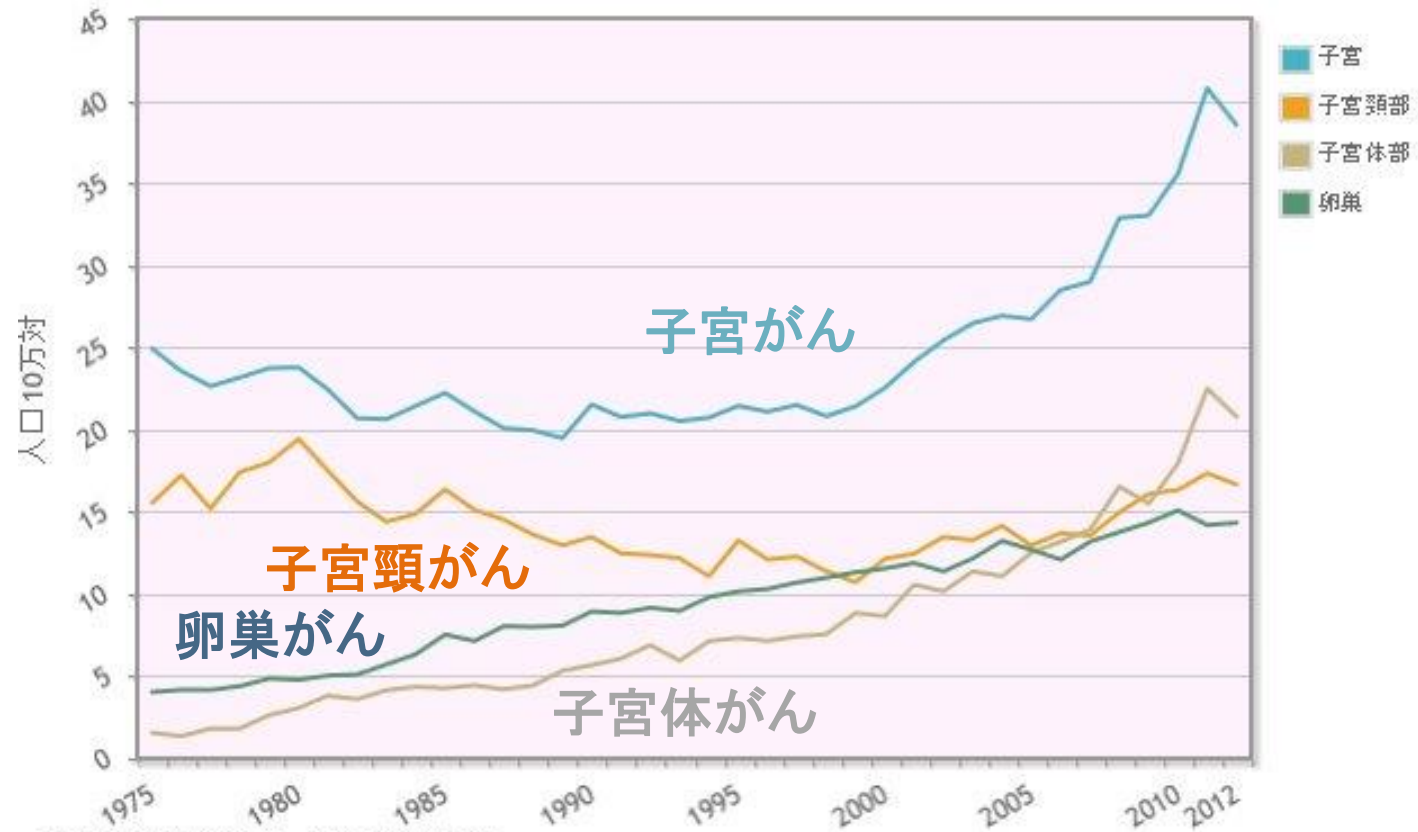
広島市立広島市民病院 産婦人科
児玉順一



地方独立行政法人 広島市立病院機構
広島市立広島市民病院
Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

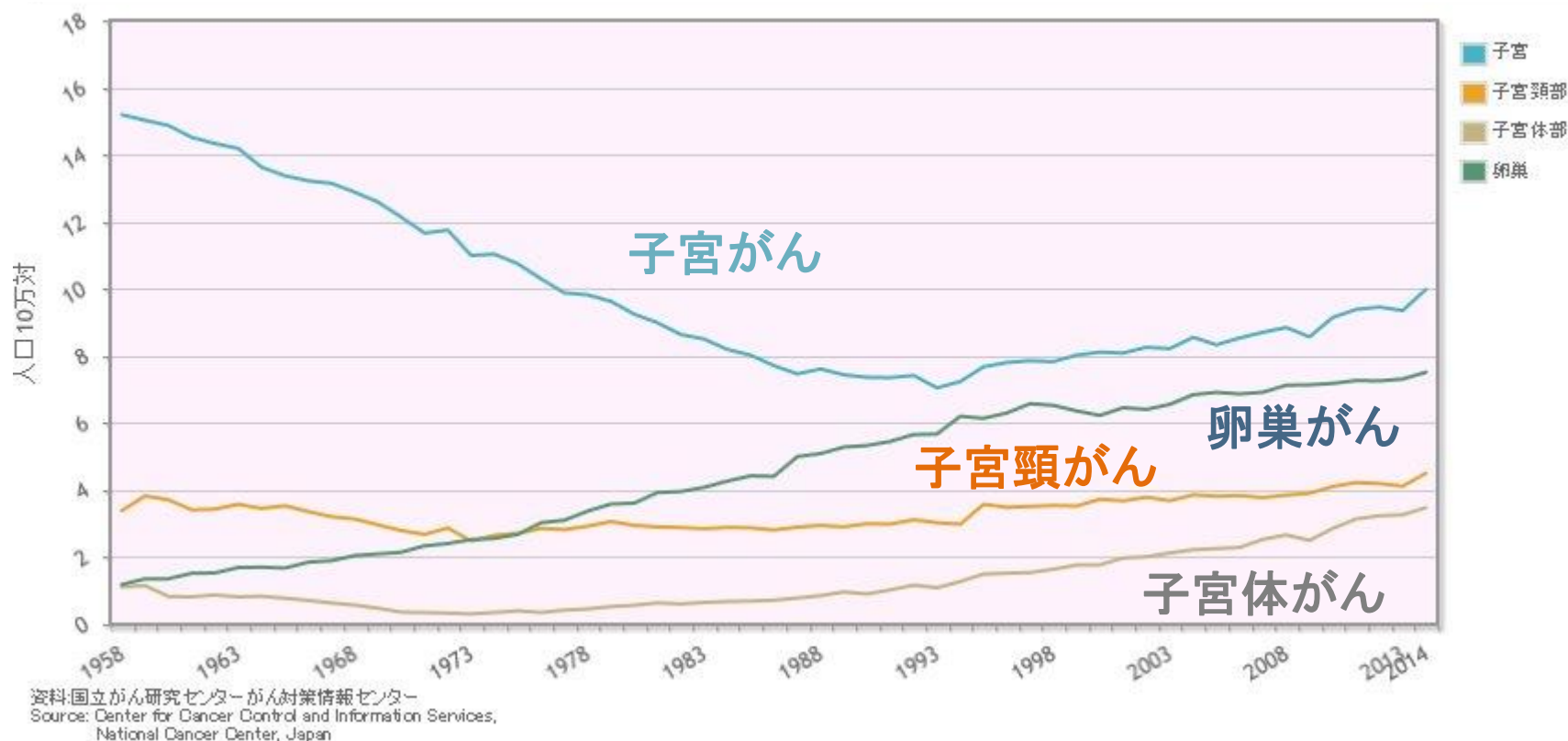
広島市立広島市民病院拠点病院 (K-net)
「第73回医療者がん研修会」

部位別罹患率年次推移



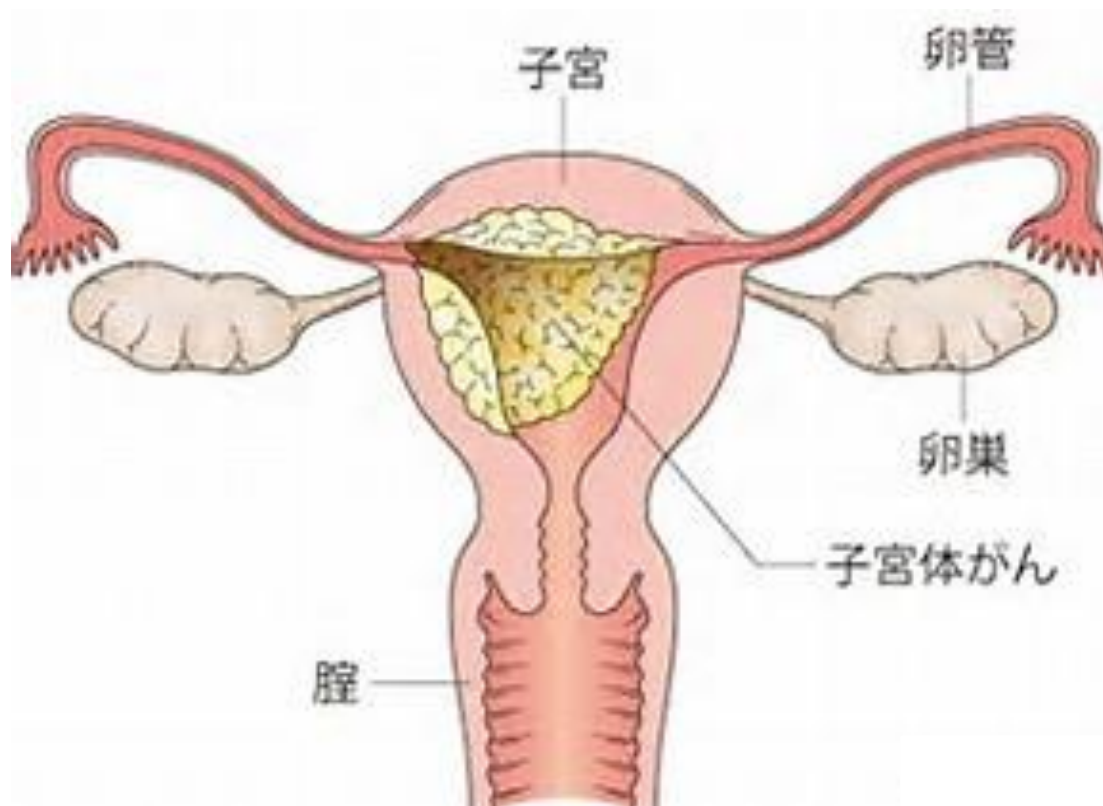
資料: 国立がん研究センターがん対策情報センター
Source: Center for Cancer Control and Information Services,
National Cancer Center, Japan

部位別死亡率年次推移



子宮体がん、卵巣がんの罹病率、死亡率は増加

子宮体(内膜)がん



子宮体がんは子宮の内側を覆う子宮内膜から発生

症状

- 不正性器出血、特に閉経後の出血
- 過長月経、月経過多、褐色帯下の増量
- 90%以上に何らかの異常な出血を認める

子宮体部細胞診対象者

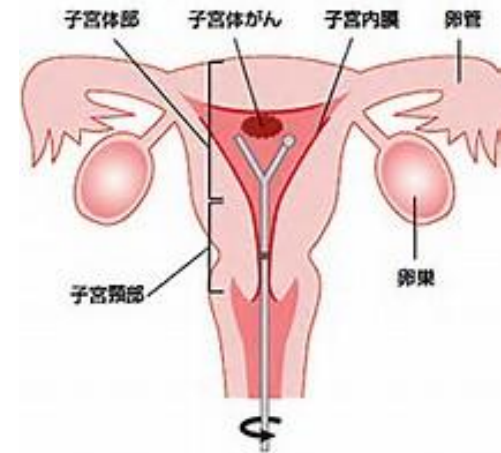
- 子宮頸がん検診の受診者で有症状者
- 最近半年以内に

①不正性器出血

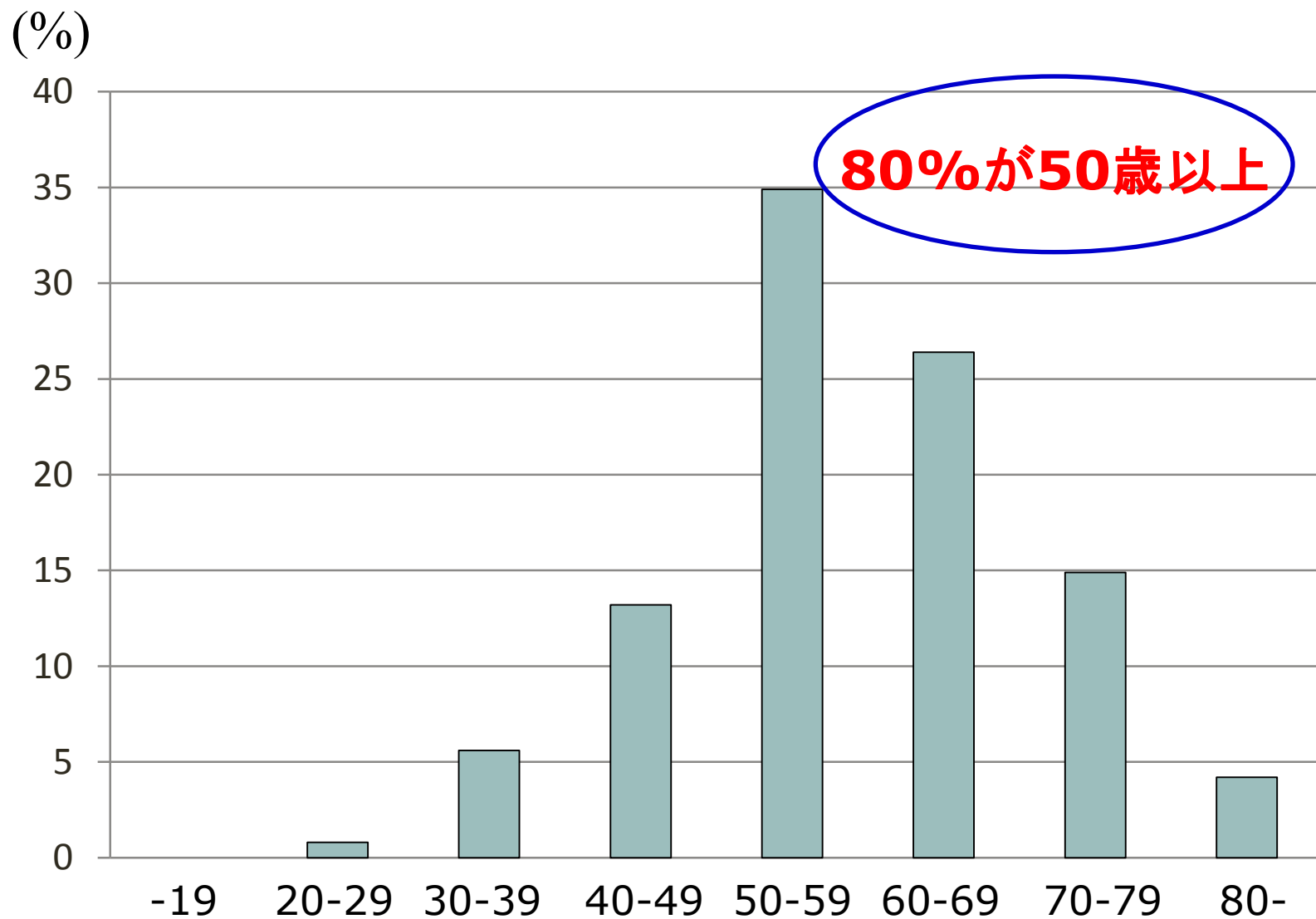
②月経異常

③褐色帯下

のいずれかの症状があった者



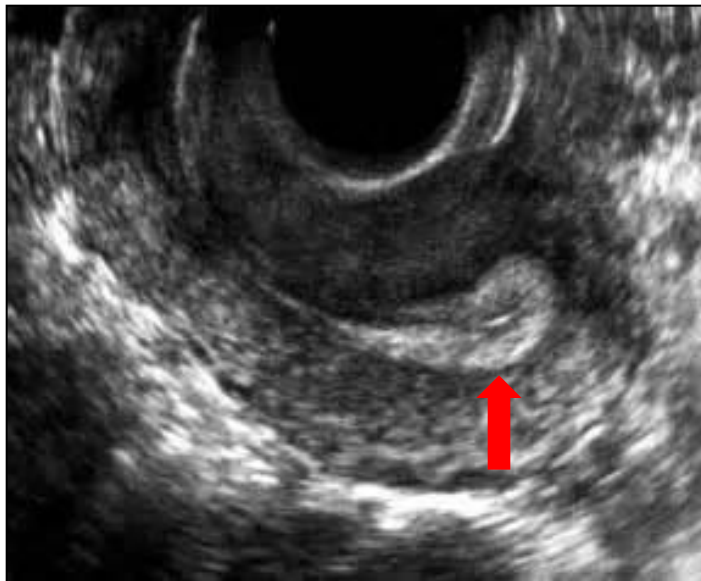
子宮体がん年齢分布



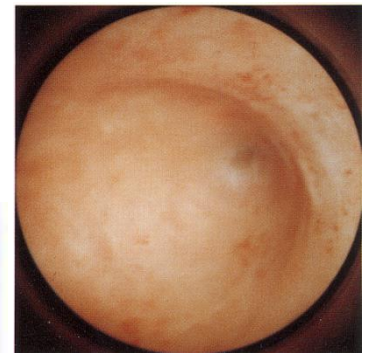
80%が50歳以上

経膣超音波は診断に有用

□閉経後女性においては経膣超音波断層法は、子宮内膜の厚さをcut off値(4-5mm)に設定した非侵襲的な子宮体がんスクリーニングが可能である。

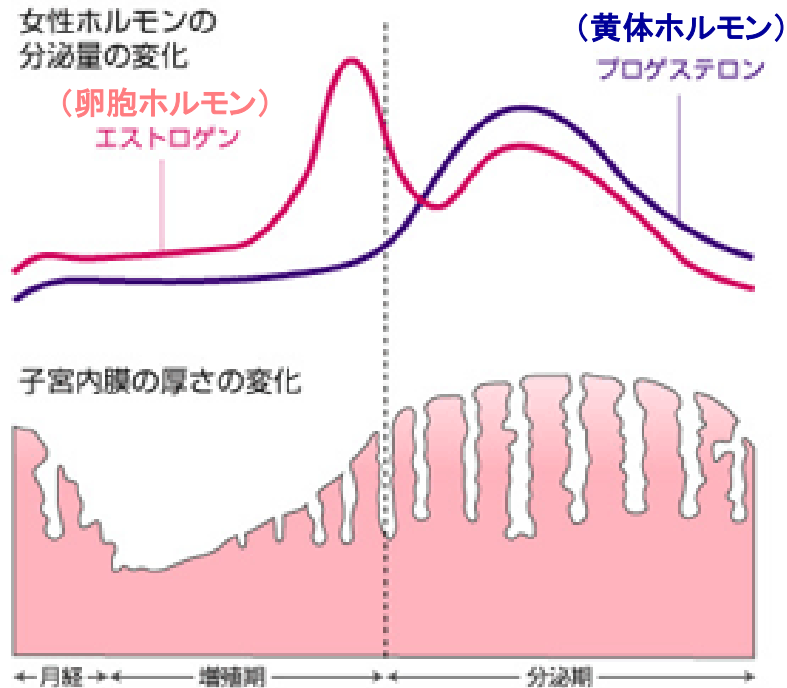


経膣超音波プローブ

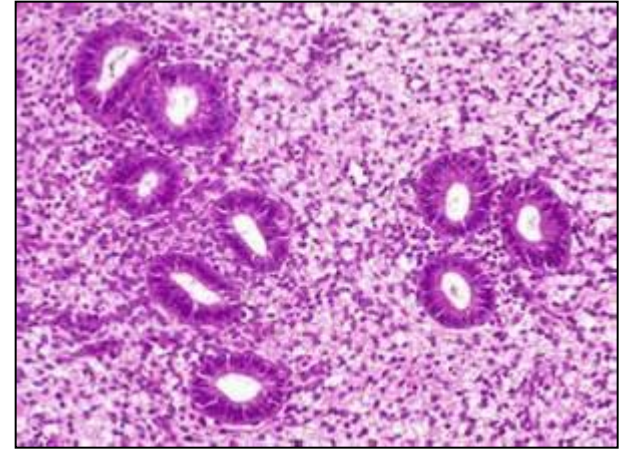


月経周期中の子宮内膜の変化

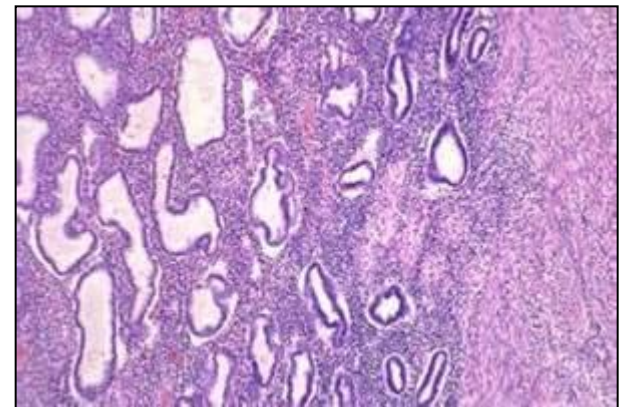
ホルモンの分泌量の変化と子宮内膜の厚さ



排卵



増殖期



分泌期

子宮体がんの危険因子

エストロゲン
(卵胞ホルモン)

✓ 未妊・未産

✓ 不妊症

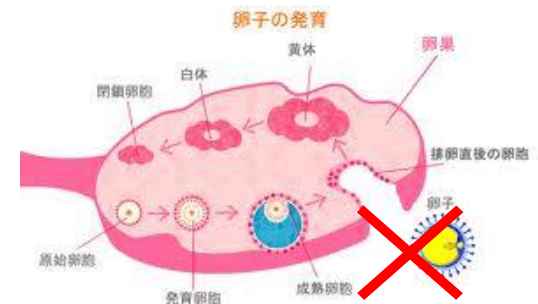
✓ 高血圧

✓ 糖尿病

✓ 肥満

✓ 悪性腫瘍の既往(乳癌、大腸癌)

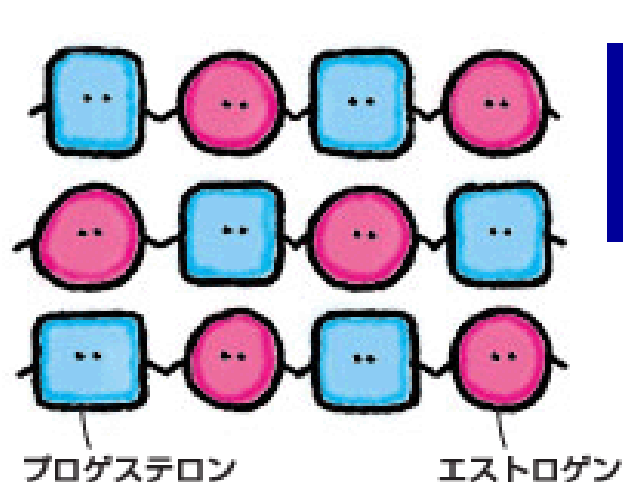
子宮体がんの頻度は同世代日本女性の5-10倍



排卵障害

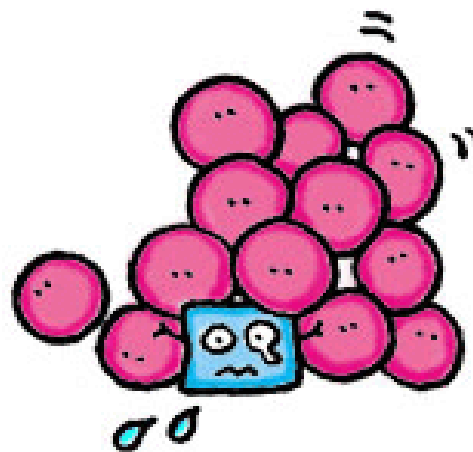
リンチ症候群

不妊症・肥満がなぜ危険因子か？



正常子宮内膜

•無排卵
•肥満



子宮内膜増殖症

↓ (一部の人)

子宮体がん

エストロゲン(卵胞ホルモン)
→アクセル
プロゲステロン(黄体ホルモン)
→ブレーキ

子宮内膜増殖症

□症状： 不正性器出血
過多月経 ➡ 貧血
月経周期不整
(3/4の症例で無排卵)

□発症年齢：40歳台がピーク
(体がんは50歳台)

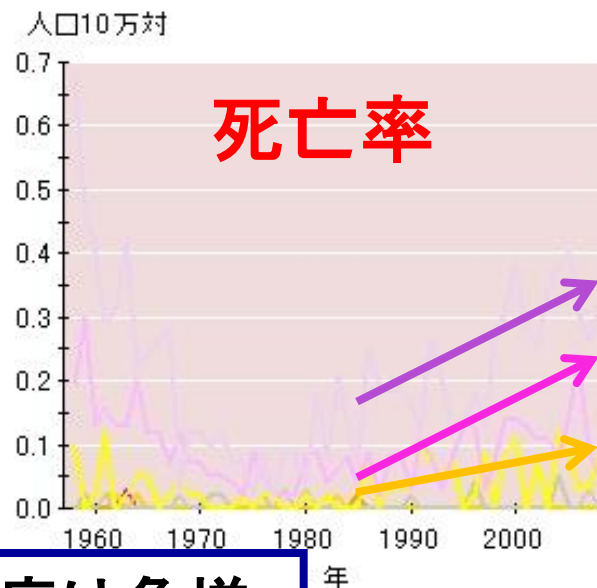
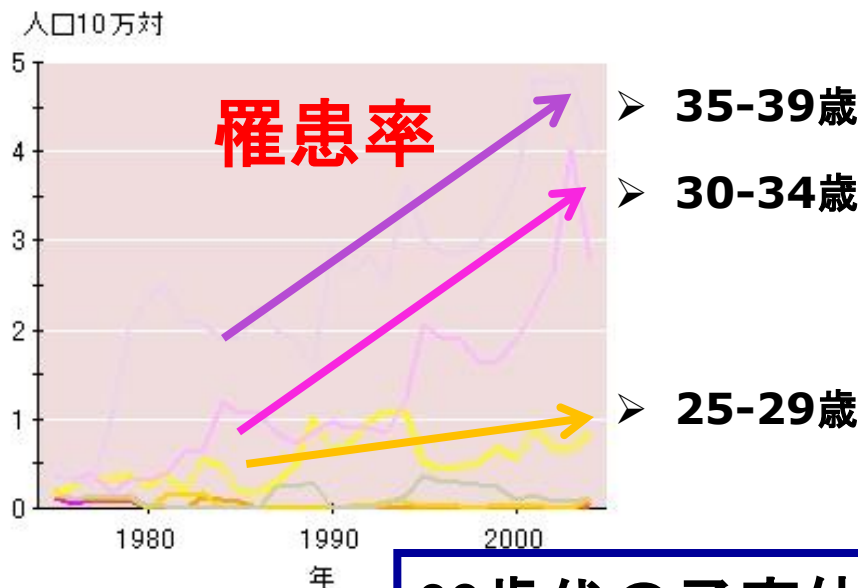


子宮体がん年齢別(40歳未満) の罹患率・死亡率

年齢階級別罹患率
(女性・39歳以下)
[子宮体 1975年～2004年]

年齢階級別死亡率
(女性・39歳以下)
[子宮体 1958年～2008年]

平均初産年齢
30.7歳(平成28年)

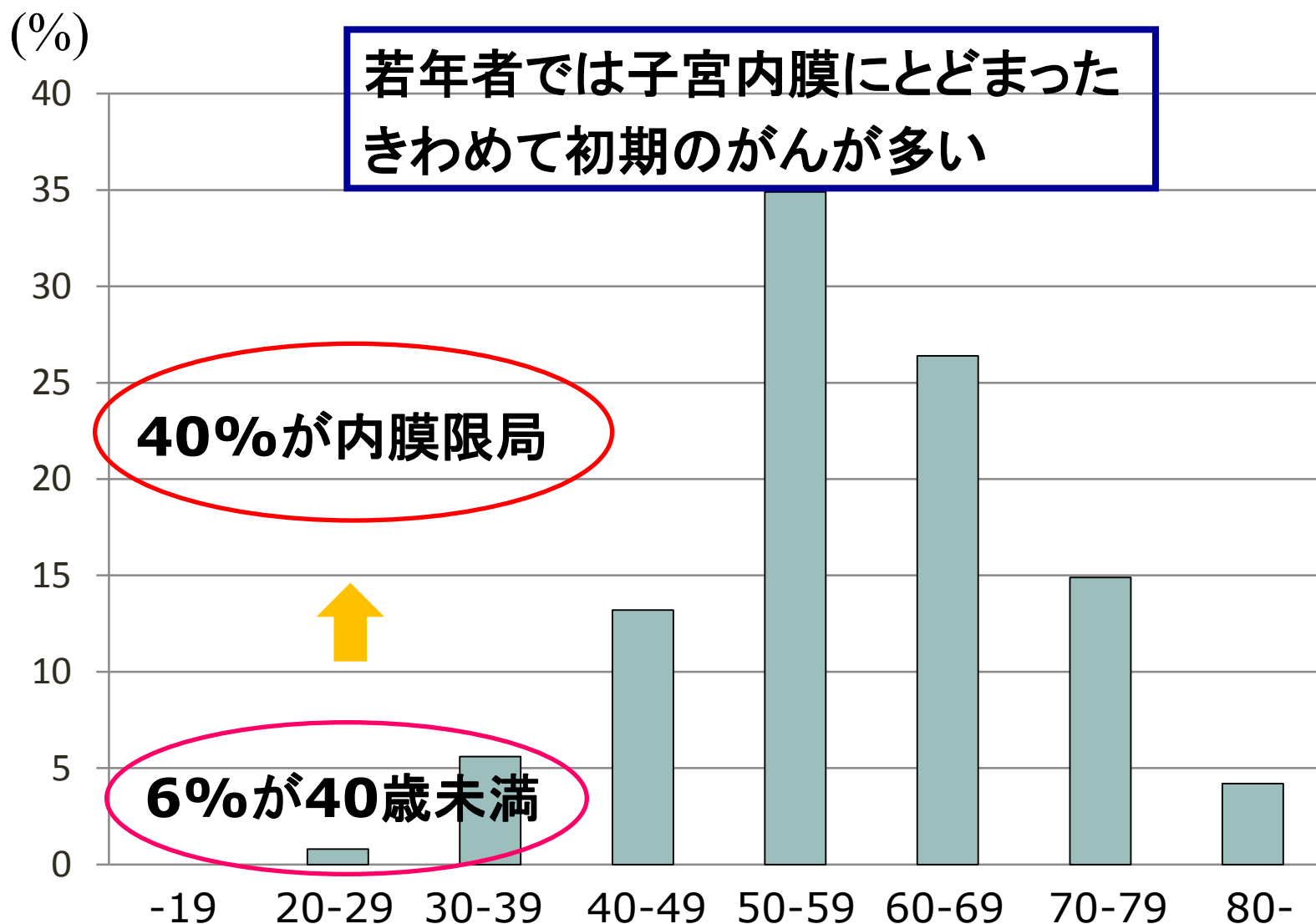


30歳代の子宮体癌は急増

0.4 5.9 10.14
15.19 20.24 25.29
30.34 35.39

0.4 5.9 10.14
15.19 20.24 25.29
30.34 35.39

子宮体がん年齢分布



MRI画像



T2強調画像 矢状断面

病因論

□ Type 1 (80%) (類内膜癌G1/2)

- ✓ エストロゲンと関連
- ✓ 閉経周辺期の女性に多い
- ✓ 増殖期子宮内膜→子宮内膜増殖症→子宮体がん
- ✓ びまん性、高分化型、初期がんが多い、予後がよい

□ Type 2 (20%) (類内膜癌G3、明細胞癌、漿液性癌)

- ✓ エストロゲンと関連なし
- ✓ 高齢女性に多い
- ✓ 萎縮子宮内膜より発生
- ✓ 限局性、低分化型、進行がんが多い、予後が悪い

子宮体癌の治療に際して 知っておくべきこと

□ 予防に勝る治療はない

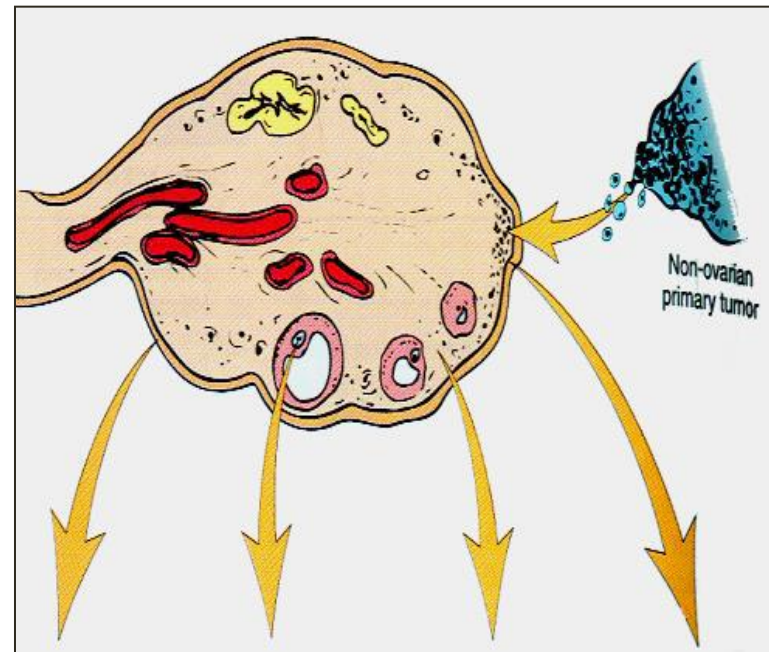
□ 適切な体重を保つ

□ 月経不順を放置しない（排卵障害）

□ 不正性器出血があれば子宮体がん検診を！

➡ 特にType1では早期発見できる

卵巣腫瘍の組織発生



表層上皮 胚細胞 性索・間質 その他・転移

転移性卵巣がん

- 結腸や直腸、子宮などの近接臓器からの転移頻度が高い。
- 乳癌、胃癌、肺癌、膵臓癌、胆嚢癌などからの転移も少なくなく、白血病や悪性リンパ腫の浸潤も比較的多い。
- 両側性が多いが、片側性もまれではない。



治療前に否定しておくことが重要

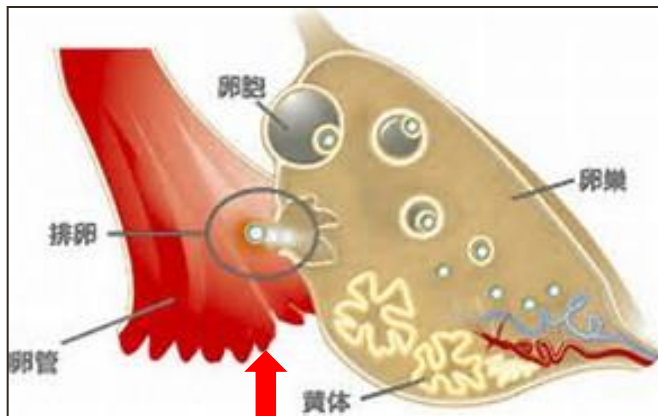
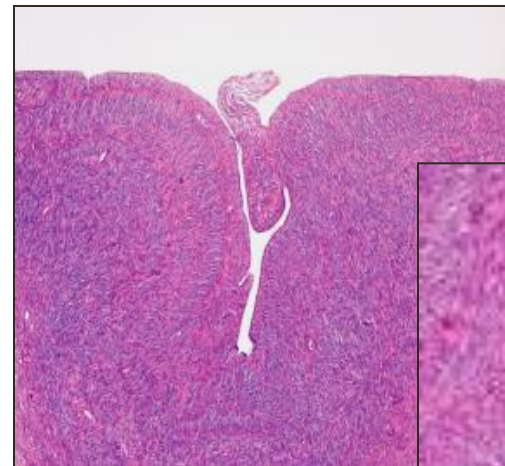
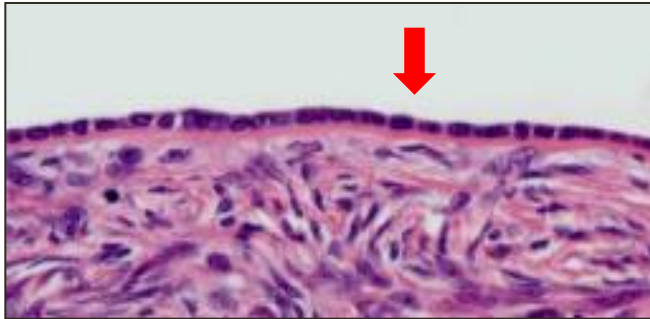
臨床的取扱い に基づいた 卵巣腫瘍の分類

上皮性卵巣がん

- ✓ 漿液性がん
- ✓ 明細胞がん
- ✓ 類内膜がん

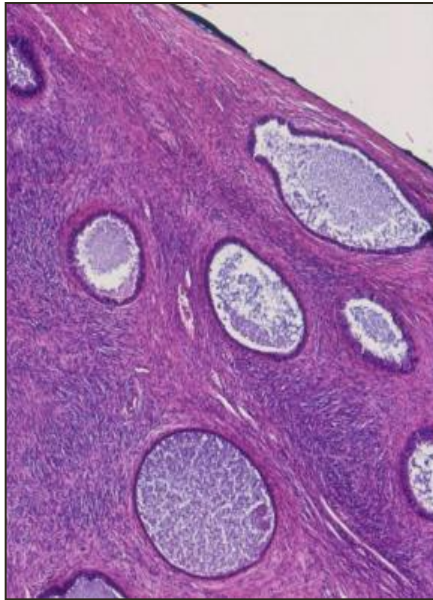
	良性腫瘍	低悪性度腫瘍	悪性腫瘍
上皮性腫瘍	漿液性嚢胞腺腫・腺線維腫 漿液性表在性乳頭腫 粘液性嚢胞腺腫・腺線維腫 類内膜嚢胞腺腫・腺線維腫 明細胞嚢胞腺腫・腺線維腫 プレナー腫瘍 漿液粘液性嚢胞腺腫・腺線維腫 子宮内膜症性嚢胞	漿液性境界悪性腫瘍 粘液性境界悪性腫瘍 類内膜境界悪性腫瘍 明細胞境界悪性腫瘍 境界悪性プレナー腫瘍 漿液性粘液性境界悪性腫瘍	低異型度漿液性癌 高異型度漿液性癌 粘液性癌 類内膜癌 明細胞癌 悪性プレナー腫瘍 漿液粘液性癌 未分化癌
		微小乳頭状パターンを伴う漿液性境界悪性腫瘍	
間葉系腫瘍			類内膜間質肉腫
混合型上皮性間葉系腫瘍			腺肉腫 癌肉腫
性索間質性腫瘍	線維腫 莢膜細胞腫 硬化性腹膜炎を伴う黄体化莢膜細胞腫 硬化性間質性腫瘍 印鑑細胞間質性腫瘍 微小濾胞間質性腫瘍 ライディッヒ細胞腫瘍 ステロイド細胞腫瘍 セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍（高分化型）	富細胞性線維腫 若年型顆粒膜細胞腫 セルトリ細胞腫 輪状細管を伴う性索腫瘍 セルトリ・ライディッヒ細胞腫（中分化型） その他の性索間質性腫瘍	線維肉腫 悪性ステロイド細胞腫瘍 セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍（低分化型）
		成人型顆粒膜細胞腫	
胚細胞腫瘍	成熟奇形腫 良性卵巣甲状腺腫 脂腺腺腫		未分化胚細胞腫 卵黄嚢腫瘍 胎芽性癌 絨毛癌（非妊娠性） 混合型胚細胞腫瘍 悪性卵巣甲状腺腫（乳頭癌、濾胞癌） 脂腺癌 癌（扁平上皮癌、その他）
		未熟奇形腫（Grade 1～Grade 3） カルチノイド腫瘍	
胚細胞・性索間質性腫瘍		性腺芽腫 分類不能な混合型胚細胞・性索間質性腫瘍	
その他	卵巣網腺腫	ウォルフ管腫瘍 傍神経節腫 充実性偽乳頭状腫瘍	卵巣網腺癌 小細胞癌 ウィルムス腫瘍 悪性リンパ腫 形質細胞腫 骨髄性腫瘍

卵巢表層上皮



卵巣上皮性腫瘍 の組織発生

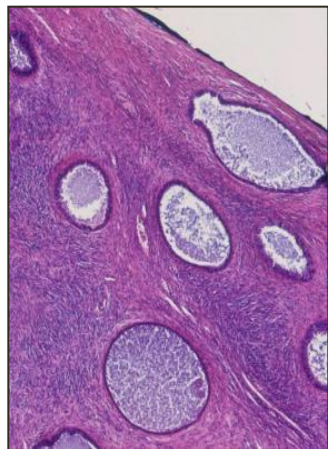
✓ 不断排卵仮説



排卵がおこれば起こるほど上皮性
卵巣がんの発生母地である**表層上
皮封入嚢胞**がたくさんできる

ピルを服用して排卵抑制している
人、多産の人では卵巣がんの発生
頻度が低い

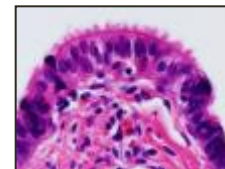
卵巣上皮性腫瘍の組織発生に関する 従来の考え方



表層上皮
封入嚢胞

漿液性がん

卵管上皮化生



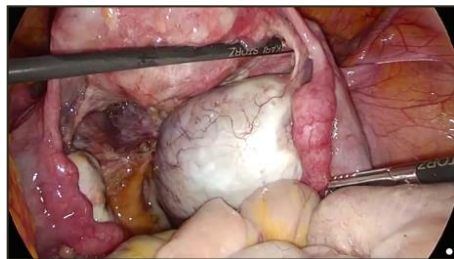
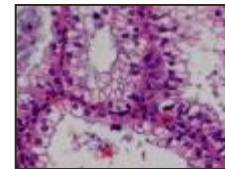
子宮内膜化生

類内膜がん

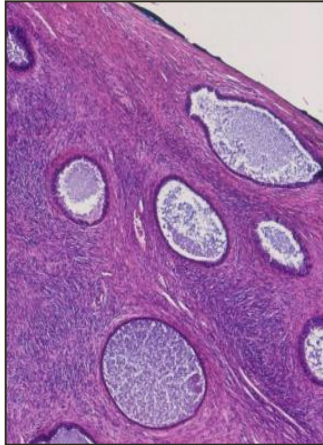


子宮内膜症

明細胞がん



類内膜・明細胞がんの組織発生



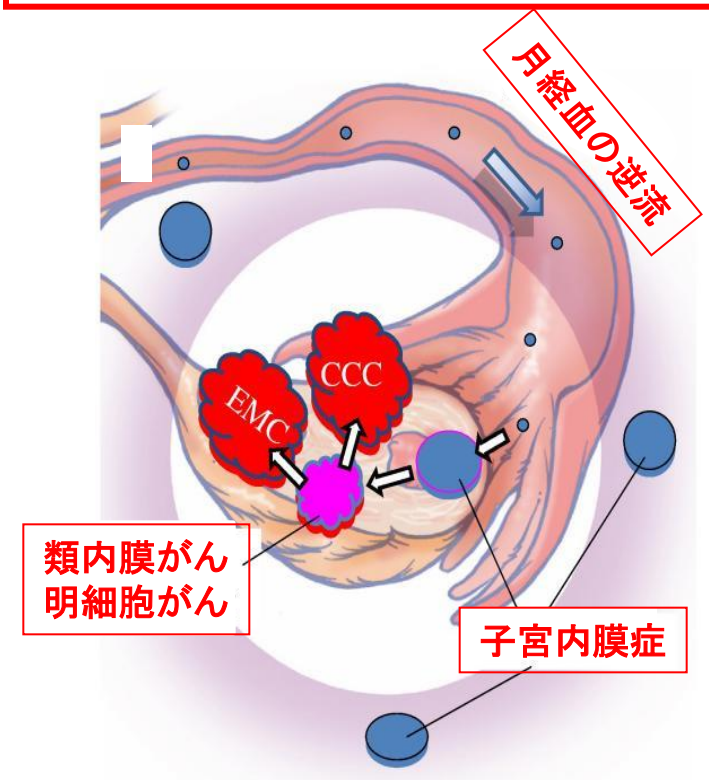
表層上皮
封入嚢胞

子宮内膜 化生



子宮内膜症

化生説 < 移植説



類内膜がん、明細胞がんの由来は卵巣ではない

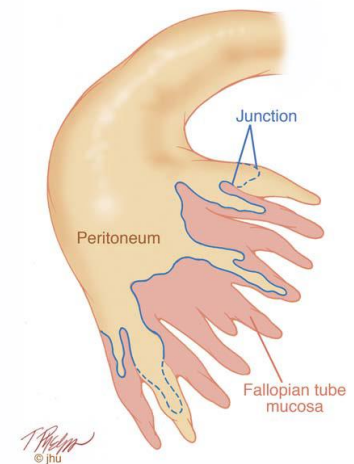
遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (Hereditary Breast and Ovarian Cancer; HBOC)

- **HBOC**は、**BRCA1**遺伝子または**BRCA2**遺伝子の生殖細胞系列の病的な変異が原因で乳がんや卵巣がんを高いリスクで発症する遺伝性腫瘍の1つ
- 女優のアンジェリーナ・ジョリーさんが**2013**年の乳がん予防のための両乳房切除手術に続き、**2015**年に卵巣がん予防のため卵巣と卵管を摘出する予防手術を受けた
(リスク低減卵管卵巣摘出術)



漿液性がんの組織発生 に関する新しい考え方

- BRCA遺伝子の生殖細胞変異を認める女性では、乳がんのみでなく卵巣漿液性がんのリスクが高く、欧米ではしばしば**リスク低減卵管卵巣摘出術**が行われてきた。
- その卵管を全割全包埋した病理学的検索で、卵管遠位部、特に**卵管采**に上皮内漿液性がん (serous tubal intraepithelial carcinoma: **STIC**)を含む初期がんが高頻度に発見されることが明らかとなった。



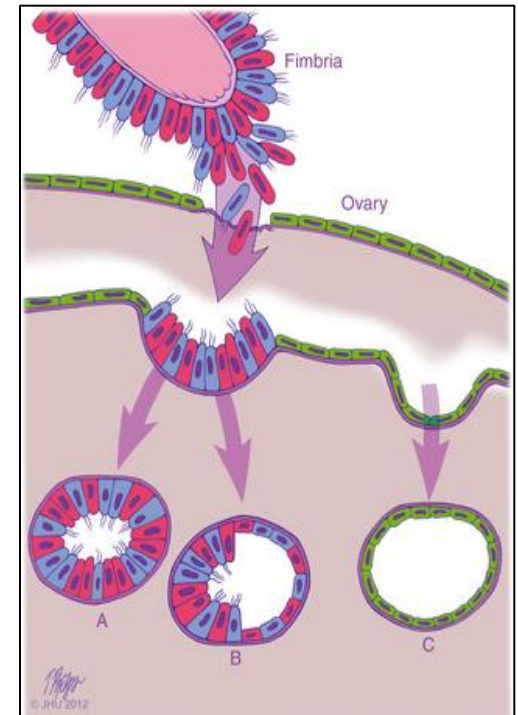
□BRCAの変異の有無にかかわらず、卵巣や腹膜の漿液性がんの40～80%において、卵管に高頻度にSTICやSTICを伴う微小な漿液性がんを認める。



STICが漿液性がんの原因

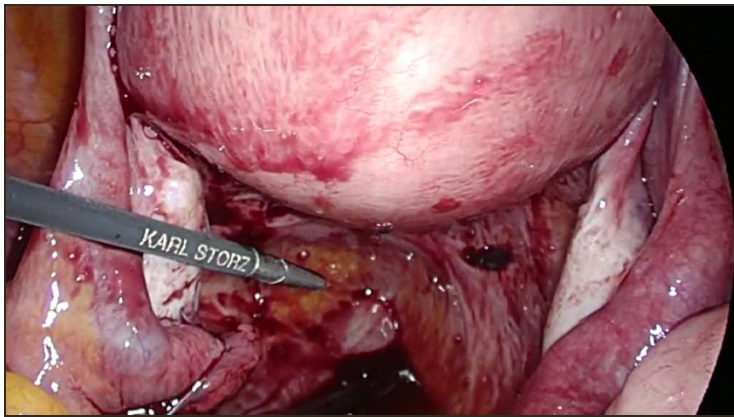
STICを伴わない漿液性がんの発生機序として、排卵時に正常卵管采上皮が卵巣に生着し、同部位から卵巣がんが発生する可能性

⇒卵管上皮が漿液性がんの発生母地



卵巣がん・卵管がん・腹膜がん

- 腹膜がんは原発臓器が同定できない場合「正常大卵巣がん症候群」と呼ばれていた時代もある。
- **STIC**(上皮内漿液性がん)が漿液性がんの原因と考えられるようになり、卵管がん・腹膜がんの発生機序も説明可能となった。
- 腹膜がんの診断の場合、転移性卵巣がんの除外は必要。
 - 鑑別： 消化器系検査
 - 腫瘍マーカー： **CA125**

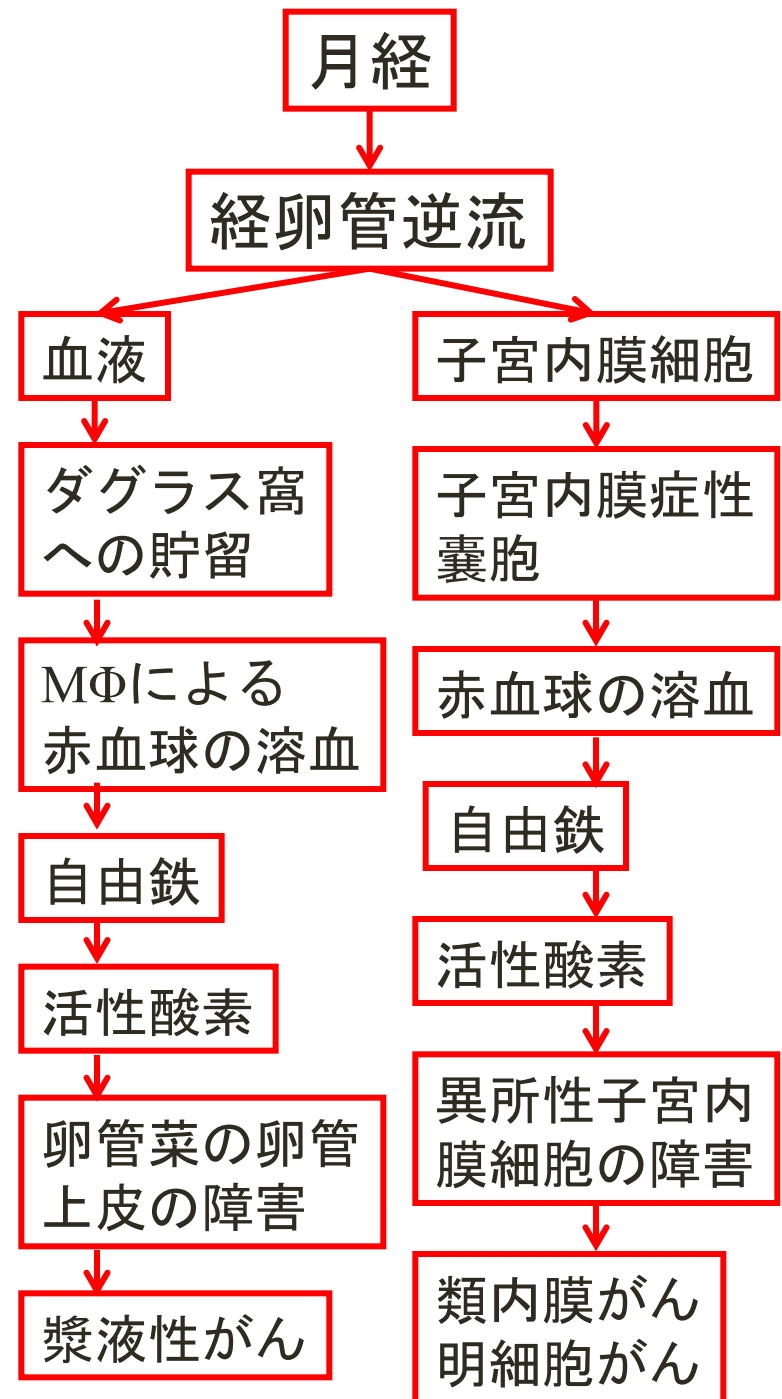


“不断月経”仮説



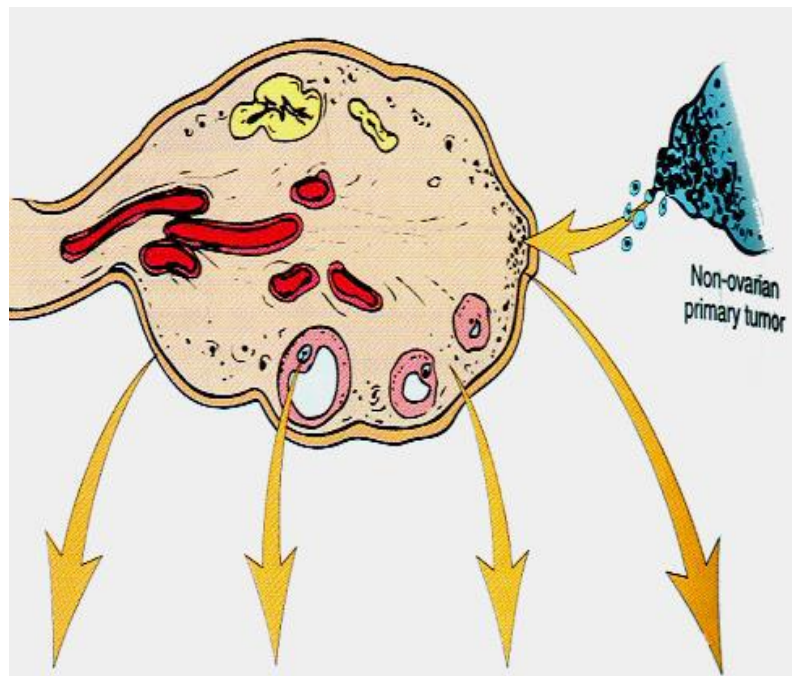
“不断排卵”仮説

- ヘモグロビン→ヘム+グロビン
- ヘム→自由鉄+ ビリベルジン
[ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1)]
- 自由鉄→活性酸素
[フェントン反応]



卵巣腫瘍の組織発生

2014年WHO分類

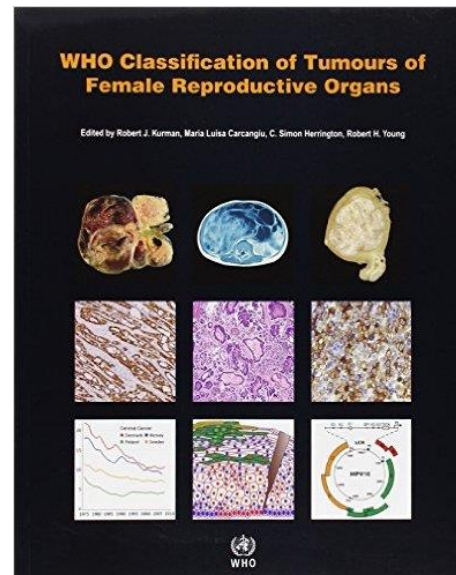


表層上皮

胚細胞

性索・間質

その他・転移

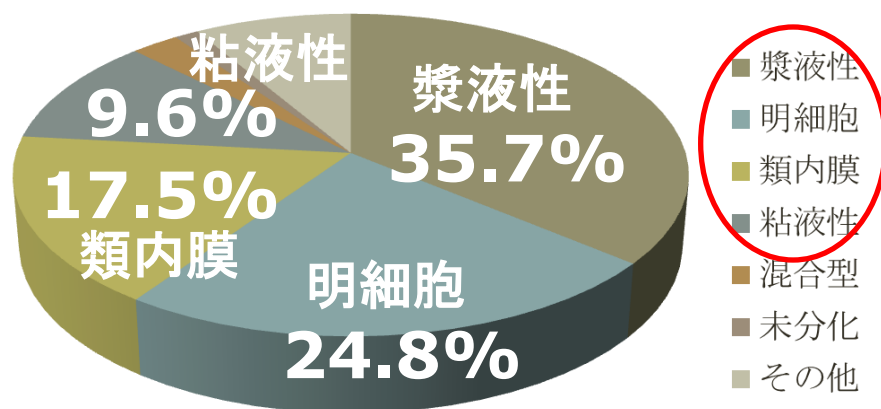


While a higher proportion of high-grade serous carcinomas probably arise from the fallopian tube than has been appreciated hitherto, it must be emphasized that definitive proof of a tubal origin for most high-grade serous cancers is lacking.

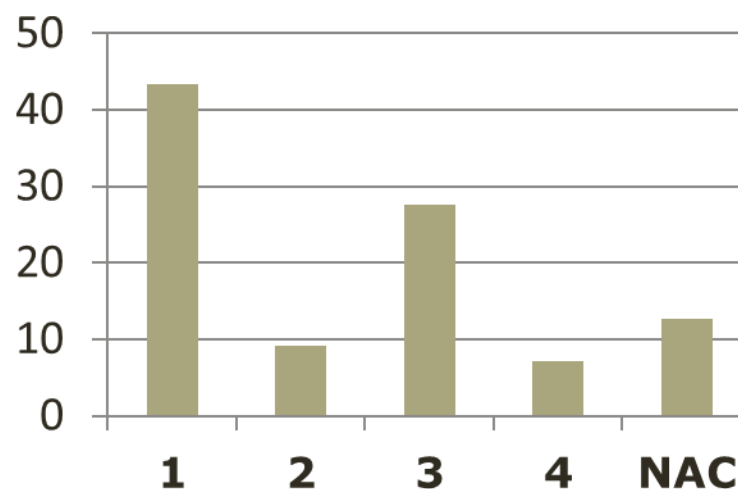
大部分の上皮性卵巣がんの由来は卵巣ではない

悪性卵巣腫瘍の組織型および進行期別頻度

90%以上が
上皮性がん



約半数が進行癌



- ✓ 明細胞がんは本邦で発生頻度が高い
- ✓ 明細胞、類内膜、粘液性がんでは初期がんが多い
- ✓ 漿液性がんでは進行がんが多い

漿液性がんの症状

□ 3期近くまでは何ら特有の症状はない

(沈黙の臓器)

✓ 腹腔内に広がってはじめて種々の症状を呈する

- 腹部膨満感(多量の腹水)
- 下腹痛
- 全身倦怠感
- 頻尿
- 便秘

病因論

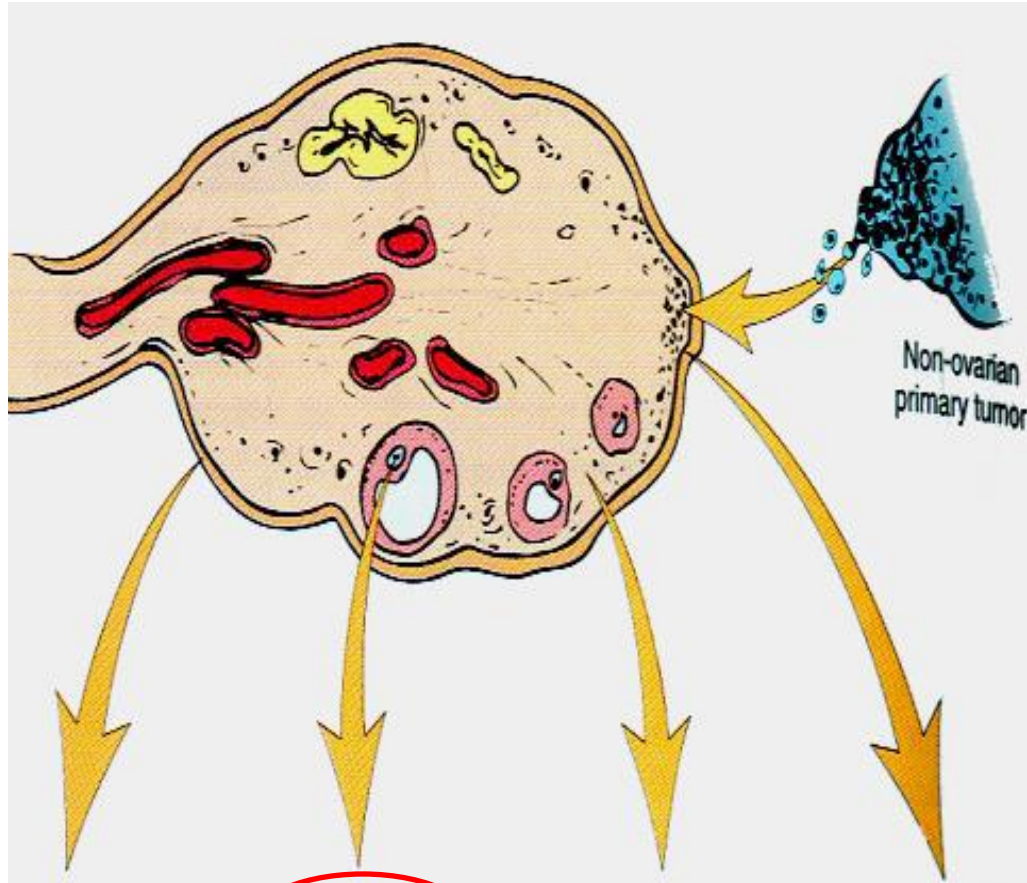
□Type 1（類内膜、明細胞、粘液性がん）

- ✓前癌病変から段階的に発生し、進行が遅く臨床経過も緩やか
- ✓初期がんが多い

□Type 2（漿液性がん）

- ✓臨床像は非常にアグレッシブで、前癌病変から一気に進行するので前癌病変を臨床的に捉えるのが困難
- ✓進行がんが多い

卵巣腫瘍の組織発生



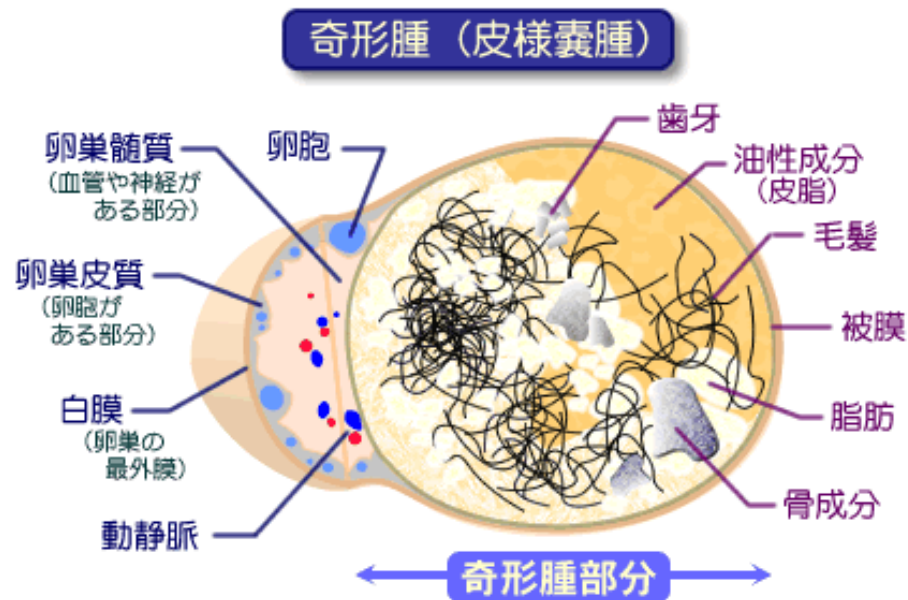
表層上皮 ??

胚細胞

性索・間質

その他・転移

成熟奇形腫（皮様囊腫）



- 好発年齢 20歳代
- 卵巢腫瘍の中で最も高頻度
- 内容物: 表皮、毛髪、皮脂腺、汗腺、気管支上皮、消化管上皮、筋肉、骨、軟骨
- 高齢者では組織の一部が悪性転化を示すことがある (約1%、主に扁平上皮がん)

臨床的取扱い に基づいた 卵巣腫瘍の分類

卵巣悪性 胚細胞腫瘍

- ✓ 未分化胚細胞腫
- ✓ 卵黄嚢腫瘍
- ✓ 未熟奇形腫
- ✓ 扁平上皮癌

- 若年者に発生
- 治癒が可能
- 妊孕能温存可能

	良性腫瘍	低悪性度腫瘍	悪性腫瘍
上皮性腫瘍	漿液性嚢胞腺腫・腺線維腫 漿液性表在性乳頭腫 粘液性嚢胞腺腫・腺線維腫 類内膜嚢胞腺腫・腺線維腫 明細胞嚢胞腺腫・腺線維腫 プレナー腫瘍 漿液粘液性嚢胞腺腫・腺線維腫 子宮内膜症性嚢胞	漿液性境界悪性腫瘍 粘液性境界悪性腫瘍 類内膜境界悪性腫瘍 明細胞境界悪性腫瘍 境界悪性プレナー腫瘍 漿液性粘液性境界悪性腫瘍	低異型度漿液性癌 高異型度漿液性癌 粘液性癌 類内膜癌 明細胞癌 悪性プレナー腫瘍 漿液粘液性癌 未分化癌
		微小乳頭状パターンを伴う漿液性境界悪性腫瘍	
間葉系腫瘍			類内膜間質肉腫
混合型上皮性間葉系腫瘍			腺肉腫 癌肉腫
性索間質性腫瘍	線維腫 莢膜細胞腫 硬化性腹膜炎を伴う黄体化莢膜細胞腫 硬化性間質性腫瘍 印鑑細胞間質性腫瘍 微小濾胞間質性腫瘍 ライディッヒ細胞腫瘍 ステロイド細胞腫瘍 セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍（高分化型）	富細胞性線維腫 若年型顆粒膜細胞腫 セルトリ細胞腫 輪状細管を伴う性索腫瘍 セルトリ・ライディッヒ細胞腫（中分化型） その他の性索間質性腫瘍	線維肉腫 悪性ステロイド細胞腫瘍 セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍（低分化型）
		成人型顆粒膜細胞腫	
胚細胞腫瘍	成熟奇形腫 良性卵巣甲状腺腫 脂腺腺腫		未分化胚細胞腫 卵黄嚢腫瘍 胎芽性癌 絨毛癌（非妊娠性） 混合型胚細胞腫瘍 悪性卵巣甲状腺腫（乳頭癌、濾胞癌） 脂腺癌 癌（扁平上皮癌、その他）
		未熟奇形腫（Grade 1～Grade 3） カルチノイド腫瘍	
胚細胞・性索間質性腫瘍		性腺芽腫 分類不能な混合型胚細胞・性索間質性腫瘍	
その他	卵巣網腺腫	ウォルフ管腫瘍 傍神経節腫 充実性偽乳頭状腫瘍	卵巣網腺癌 小細胞癌 ウィルムス腫瘍 悪性リンパ腫 形質細胞腫 骨髓性腫瘍

卵巣がんの治療に際して 知っておくべきこと

- 転移性卵巣がんの除外
- 予防に勝る治療はない
 - チョコレート嚢胞の摘出
(明細胞がん、類内膜がん)
 - 摘出しない場合には、定期検診
- 漿液性がんでは、早期発見は困難
 - BRCAの変異を有する場合にはリスク低減卵管
卵巣摘出術
 - 良性疾患で子宮を摘出する場合、卵管も摘出
- 卵巣悪性胚細胞性腫瘍は、若年者に発生する予後
が良いがんである (妊孕能温存した治療が可能)

大部分の上皮性卵巣がんの由来は卵巣ではない