

第6章 ■ 妊孕性温存療法（子宮内膜異型増殖症・類内膜腺癌G1相当）

総説

『子宮体癌取扱い規約 第3版』¹⁾には、手術進行期分類（日産婦2011, FIGO2008）の[分類にあたっての注意事項]の中に、「従来のIa期（癌が子宮内膜に局限するもの）と筋層浸潤が1/2未満のものを新進行期ではIA期とし、筋層浸潤が1/2以上のものをIB期としている」と記載されている。このため、日産婦1995分類で、「Ia期：子宮内膜に局限するもの」は、新進行期分類では筋層浸潤が1/2未満のものとともにIA期となる。そこで混乱を避けるためにこの章では、妊孕性温存療法の適応を進行期（日産婦1995分類Ia期）で記載せず、「子宮内膜に局限するもの」と表現する。また「従来、子宮内膜異型増殖症は日産婦1995分類により0期として登録してきたが、FIGO2008分類に従い0期のカテゴリーを削除する。子宮内膜異型増殖症は別に登録を行う」とあり、子宮内膜異型増殖症も、0期とは表現しないことにする（付記参照）。

子宮内膜増殖症が癌と併存、あるいは癌に進展する頻度は、異型を伴わない増殖症で1~3%、単純型子宮内膜異型増殖症で8%、複雑型子宮内膜異型増殖症で29%と報告されている²⁾。日本人でも同様の成績が示されている³⁾。したがって、子宮内膜増殖症は前駆病変の性格を有し、特に子宮内膜異型増殖症は類内膜腺癌への進展、併存のリスクが高いことを念頭に置いて治療方針を決定する必要がある。文献的には子宮内膜生検で子宮内膜異型増殖症と診断され、子宮全摘出術が施行された症例における癌の併存率は17~50%である^{4,5)}。GOGによる前方視的研究（GOG 167）の報告によると、生検で子宮内膜異型増殖症と診断された289症例中、子宮全摘出後の最終診断における癌の併存率は43%であった^{6,7)}。したがって、妊孕性温存の希望がない場合は原則として子宮全摘出術が奨められるが、挙児希望の患者には妊孕性温存療法を考慮する場合がある。その際には必ず子宮内膜全面搔爬を行い、癌の併存の状況を確認する必要がある。妊孕性温存療法が考慮されるのは、子宮内膜に局限する類内膜腺癌（G1相当）と子宮内膜異型増殖症である（CQ32, CQ33）。

妊孕性温存療法を希望する患者に対しては、病理組織学的診断、画像検査所見（MRIによる筋層浸潤の有無、CTによる卵巣を含めた遠隔転移の有無など）、臨床所見、安全性について婦人科腫瘍を専門とする医師が総合的に評価した上で適応を検討し、十分な説明を行う（CQ32~CQ34）。

文献的には2004~2011年の間に子宮内膜異型増殖症と子宮内膜に局限した類内膜腺癌（G1相当）を対象とした妊孕性温存療法に関する報告は合計45件あり、391症例が

対象となっている。年齢中央値は32歳である。使用薬剤は、MPA (49%), megestrol acetate (25%), levonorgestrel intrauterine device (19%), hydroxyprogesterone caproate (0.8%), unspecified/miscellaneous progestins (14%) であり、304例 (78%) が奏効した。経過観察期間の中央値は39カ月で、病理組織学的に病変消失 (CR) し再発がなかった率は全体で53%、子宮内膜異型増殖症で66%、子宮内膜限局の類内膜腺癌 (G1相当) で48%、CRに至るまでの期間の中央値は6カ月 (1~18カ月) であった。再発率は子宮内膜異型増殖症、類内膜腺癌 (G1相当) でそれぞれ23%、35% であり、病変が残存した症例は、それぞれ14%、25% であった。妊娠に至った例は41%、35% であり、合計117名が出産に至った⁸⁾。

本邦で行われた多施設共同前方視的研究では、MPA (600mg/日) により子宮内膜限局の類内膜腺癌 (G1相当) の55% (12/22)、子宮内膜異型増殖症の82% (14/17) で病変消失が認められた⁹⁾。

2005年にlevonorgestrel intrauterine device (LIUD) が妊孕性温存に有効であることが報告された¹⁰⁾。LIUDにGnRH analogueを組み合わせた場合には、CR率は子宮内膜異型増殖症で95%、子宮内膜限局の類内膜腺癌 (G1相当) で57% であり¹¹⁾、MPAを組み合わせた場合は、子宮内膜限局の類内膜腺癌 (G1相当) 5例中4例 (80%) でCRがみられたとの報告もある¹²⁾。2008年にはLIUDの有効性を検証するための臨床試験が米国で始まっており、将来はLIUD単独、あるいは種々の薬剤との併用により治療の選択肢が増える可能性がある (CQ33)。

妊孕性温存療法の目的は妊娠・分娩にあることはいうまでもなく、治療後の排卵誘発が必要となる場合も少なくない。未だエビデンスは限られるが、必要な排卵誘発は考慮されてよいと考えられている (CQ36)。

一方、妊孕性温存療法後の再発率は子宮内膜異型増殖症で23%、類内膜腺癌 (G1相当) で35% であるが⁸⁾、再発例には再度の黄体ホルモンの有効性は明らかではない。再発例に対してはあくまで子宮全摘出術が原則であると考えられる (CQ35)。

付記 漿液性子宮内膜上皮内癌

子宮内膜間質浸潤はみられないが、漿液性腺癌を構成する細胞と同様な異型細胞からなる漿液性子宮内膜上皮内癌 (serous endometrial intraepithelial carcinoma; SEIC) は、癌抑制遺伝子 p53 の変異を既に認め、間質浸潤がなくとも子宮外への転移や併存をきたすリスクが高いため、癌として扱わなければならない¹⁾。このことから、妊孕性温存の判断においては、この病巣の有無の評価は重要である。

【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本放射線腫瘍学会編. 子宮体癌取り扱い規約 第3版. 金原出版, 東京, 2012 (規約)
- 2) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56: 403-412 (レベルⅢ)

- 3) Jobo T, Takeoka K, Kuramoto H. Study on the long term follow-up of endometrial hyperplasia. *Int J Clin Oncol* 1996 ; 1 : 163-169 (レベルⅢ)
- 4) Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982 ; 49 : 2547-2559 (レベルⅢ)
- 5) Dunton CJ, Baak JP, Palazzo JP, van Diest PJ, McHugh M, Widra EA. Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 1518-1521 (レベルⅢ)
- 6) Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 ; 106 : 812-819 (レベルⅢ)
- 7) Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006 ; 106 : 804-811 (レベルⅢ)
- 8) Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma : a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 477-482 (レベルⅢ)
- 9) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2798-2803 (レベルⅡ)
- 10) Dhar KK, NeedhiRajan T, Koslowski M, Woolas RP. Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer ? Report of four cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 924-927 (レベルⅢ)
- 11) Minig L, Franchi D, Boveri S, Casadio C, Bocciolone L, Sideri M. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 643-649 (レベルⅢ)
- 12) Kim MK, Yoon BS, Park H, Seong SJ, Chung HH, Kim JW, et al. Conservative treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women : pilot study. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 673-677 (レベルⅢ)

CQ 32

子宮内膜異型増殖症で妊孕性温存を希望する場合、黄体ホルモン療法は推奨されるか？

推奨

子宮内膜異型増殖症において黄体ホルモン療法は考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート6参照

【目的】

妊孕性温存を目的とした黄体ホルモン療法が有用か否かを検討する。また、子宮内膜異型増殖症は癌の併存および経過観察中の癌への進行のリスクがあるため、子宮内膜異型増殖症を管理する上で必要な検査や経過観察の間隔、黄体ホルモン投与のリスクについて検討する。

【解説】

子宮内膜異型増殖症は発症年齢の約25%が閉経前であり、また近年の妊娠年齢の高齢化によって、妊孕性温存のための治療が求められている。子宮内膜異型増殖症に対して黄体ホルモン療法が有用であるとする報告が存在し、いずれも良好な奏効率を示している。しかし、それはあくまで子宮内膜癌との比較であり、一定の再発のリスクが存在する¹⁻⁴⁾。国内外の45研究のレビューによると、少数例での検討、後方視的検討、観察期間が1年以下の論文結果も合わせて評価すると、子宮内膜癌に比較して子宮内膜異型増殖症（全111例）では奏効率（86%）、CR率（66%）、再発率（14%）において有意に良好な結果が得られている。また、41%の症例では生児が得られている⁵⁾。

投与薬剤の種類や用量に関しては、MPA 100~800mg/日投与により奏効率83%⁵⁻⁹⁾という報告があるが、高用量MPA 600mg/日投与の報告が大半を占めている。病理組織学的診断後MPA投与の検討（全18例）では、効果が現れるまでの期間は平均2カ月（1~4カ月）、治療終了後の再発例は1例であった。完全寛解し得なかった5例中2例は子宮摘出術時に子宮内膜癌が発見されている²⁾。また、低用量MPA（10mg 14日間投与、14日休薬、6回）投与12例と高用量MPA（400mg/日）投与8例を比較した研究では、いずれにおいても75%の奏効率を得たが、低用量MPA群では治療期間中に2例が子宮内膜癌に進展し、1例はG1, Ia期（旧FIGO分類）（診断後73カ月）、もう1例はG2, Ib期（旧FIGO分類）（診断後32カ月）であった³⁾。

本邦での多施設共同前方視的研究では、MPA（600mg/日）により子宮内膜限局の類内膜腺癌（G1相当）の55%（12/22）、子宮内膜異型増殖症では82%（14/17）で病

変の消失が認められた⁴⁾。

以上より、子宮内膜異型増殖症に対する黄体ホルモン療法はいずれの報告においても良好な奏効率を示しており、有用である可能性が高い。ただし、MPA投与のみならず投与中に施行される子宮内膜全面搔爬が奏効率に影響している可能性も考えられている。適応としては、妊孕性温存を強く希望する症例に限り、嚴重なインフォームド・コンセントの下に行われる必要がある。

子宮内膜異型増殖症から癌への進展率は20%前後（16~29%）とするものが多い⁶⁻⁸⁾。子宮内膜異型増殖症から癌への進行までの期間は平均4年（1~11年）といわれる。癌に進行した症例についてみると、G1が91%、I期（旧FIGO分類）が91%だが、IV期も1例認められている⁷⁾。また、癌に進行した症例11例中、G1：6例、G2：4例、G3：1例であり、進行期別分類ではIa期：7例、Ib期：3例、Ic期：1例（旧FIGO分類）であったという報告もある⁷⁾。筋層浸潤や転移が存在する可能性を排除するために、適宜MRIやCTによる検査も必要と考えられる。

多くの論文では1年以内に子宮体癌と診断された異型増殖症症例は除外しているため、経過観察の間隔に関するエビデンスを得ることは困難であった。ただし、再発時期としては6~36カ月、また症例によっては5年以上経過してからの再発も存在することから、少なくとも1年以内の間隔で、一般的には3~6カ月間隔で経過観察するのが望ましいと考えられている^{4,7)}。なお、これらのどの報告においても死亡例は報告されていない。

黄体ホルモン投与上の注意

黄体ホルモン療法を行う上でのリスクとしては、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓症などの重篤な血栓症が起こることがあると警告されている。禁忌として、血栓症を起こすリスクの高い次の患者が挙げられている。

- ・手術後1週間以内の患者
- ・脳梗塞、心筋梗塞、血栓静脈炎等の血栓性疾患、またはその既往歴のある患者
- ・動脈硬化症の患者
- ・心臓弁膜症、心房細動、心内膜炎、重篤な心不全等の心疾患のある患者
- ・ホルモン剤（黄体ホルモン、卵胞ホルモン、副腎皮質ホルモン）を投与されている患者
- ・重篤な肝障害のある患者

再発進行子宮体癌に対するMPA療法において、有害事象に関する詳細な研究がGOGによってなされている（GOG 81）¹⁰⁾。MPA 200mg（145例）vs. MPA 1,000mg（154例）のランダム化比較試験であるが、どちらの群においても有害事象は強くなく、両群に差はみられなかった。最も頻度が高かったのは血栓性静脈炎で5%にみられ、うちGrade 3やGrade 4の有害事象は2%であった。肺塞栓症は1%であった。また、他の有害事象も軽微であった。

国内で行われた妊孕性温存を目的とした子宮内膜異型増殖症，子宮内膜癌に対する高用量MPA投与による前方視的Ⅱ相試験⁴⁾では，45例中，有害事象として体重増加4例（Grade 3が2例，Grade 2が2例），肝機能障害5例（1例はGrade 3）と比較的容認し得る程度と報告されている。血栓症予防のために低用量アスピリン（81mg/日）を併用していることに起因するGrade 1の凝固異常が1例に認められたが，血栓症は生じていない。同様に，婦人科がん化学療法共同研究会（現 JGOG）で行ったⅡ相試験でも，123例にMPA 400～800mg/日を12カ月投与しているが，血栓症は生じていない¹¹⁾。

ただし，妊孕性温存療法を希望する患者には，診断および治療の一環として子宮内膜全面搔爬を行う必要があり，また多嚢胞性卵巣症候群合併などによる肥満等のリスクもあるため，血栓症には十分な注意が必要である。

【参考文献】

- 1) Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 434-440 (レベルⅢ)
- 2) Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001; 167: 39-48 (レベルⅢ)
- 3) Jobo T, Kawaguchi M, Imai M, Kuramoto H. Treatment for complex atypical hyperplasia of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22: 365-368 (レベルⅢ)
- 4) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2798-2803 (レベルⅡ)
- 5) Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and Reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 477-482 (レベルⅢ)
- 6) Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-412 (レベルⅢ)
- 7) Baak JP, Ørbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broeckaert M, et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 930-935 (レベルⅢ)
- 8) Jobo T, Takeoka K, Kuramoto H. Study on the long term follow-up of endometrial hyperplasia. *Int J Clin Oncol* 1996; 1: 163-169 (レベルⅢ)
- 9) Han AR, Kwon YS, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Pregnancy outcomes using assisted reproductive technology after fertility-preserving therapy in patients with endometrial adenocarcinoma or atypical complex hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 147-151 (レベルⅢ)
- 10) Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1736-1744 (レベルⅡ)
- 11) 佐藤信二, 矢嶋聰, 野澤志朗, 宇田川康博, 寺島芳輝, 西谷巖, 他. 子宮体癌に対する補助化学療法としてのMPAの有効性に関する研究. 子宮体がん化学療法第二次研究. *Oncol Chemother* 1996; 12: 172-181 (レベルⅢ)

CQ 33

類内膜腺癌(G1相当)で妊孕性温存を希望する場合、黄体ホルモン療法は推奨されるか？

推奨

子宮内膜に局限していると考えられる類内膜腺癌（G1相当）には黄体ホルモン療法が考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート6参照

【目的】

妊孕性温存を希望する類内膜腺癌（G1相当）症例に対して、黄体ホルモン療法が有用か否かを検討する。

【解説】

黄体ホルモン療法にあたっては、子宮内膜全面搔爬にて類内膜腺癌（G1相当）と組織学的に診断され、かつ筋層浸潤および子宮外転移（進展）がないことが基本となる。筋層浸潤に関する治療前診断では、MRIがCTや超音波断層法検査より有意に診断に有効であるとされている¹⁾。また、子宮外転移（進展）に関しては、若年子宮体癌ではそれ以外の子宮体癌に比して有意に原発卵巣癌あるいは卵巣転移が多いとの報告があり、注意が必要である^{2,3)}。

高分化型類内膜腺癌に対して黄体ホルモン療法が有用であるとする報告はいくつかある。いずれも良好な奏効率を示しているが、少数例の報告や後方視的検討が多い⁴⁻¹⁶⁾。

本邦の多施設前方視的研究によれば、次のような結果が報告されている¹⁷⁾。対象は39歳以下の妊孕性温存希望のある子宮体癌（類内膜腺癌〔G1相当〕、Ia期〔旧FIGO分類〕推定）28例・子宮内膜異型増殖症17例で、子宮内膜全面搔爬により診断確定後、26週間MPA 600mg/日とアスピリン81mg/日を投与した。その間、8週目と16週目に子宮内膜全面搔爬を行い治療効果を確認した。治療を完遂できた子宮内膜癌の55%（12/22例）でCRが得られ、32%がPRであった。そして、CR症例の50%は治療開始後8週時に、92%が16週でCRに至っていた。なお、26週時にPRであり、MPA治療続行を希望した3例中2例は、3～6カ月の追加投与によりCRに至っている。3年の観察期間中に妊娠希望者20例中11例（55%）に12妊娠が成立し、7例（うち子宮体癌症例は4例）に生児が得られた。また、観察期間（中央値48カ月）における再発率は子宮内膜癌で57%、子宮内膜異型増殖症で38%であり、無増悪期間の中央値は子宮体癌で35カ月、子宮内膜異型増殖症で44カ月であった。子宮内膜と腹膜・卵巣に同時発生したと考えられる1例が、初回MPA投与から2年4カ月後に原病死している。

2000年以降の本邦の9報告を集計すると、MPA治療により類内膜腺癌（G1相当）の71%（89/126例）がCRに至っている。観察期間は異なるが、CR例の34%（25/73例）が妊娠に至り、48%に再発が認められている⁴⁻¹⁷⁾。

このように、黄体ホルモン療法の効果を判定するためには、治療中に繰り返して子宮内膜全面搔爬を行い、組織学的に癌の消失の有無を確認する必要がある。また、黄体ホルモン療法による効果が認められた場合でも、治療終了後には癌が再度出現してくることが多く、黄体ホルモン療法は治療経験が十分にある施設で行われるべきである。

なお、最近では黄体ホルモン療法にLIUDを併用した報告¹⁸⁾や、黄体ホルモン療法に子宮鏡下手術を組み合わせた報告¹⁹⁻²¹⁾がなされているが、その適応と方法を確立するためには臨床試験の集積が必要と考えられる。

【参考文献】

- 1) Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer : a meta-analysis. *Radiology* 1999 ; 212 : 711-718 (レベルⅡ)
- 2) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 504-508 (レベルⅡ)
- 3) Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 349-354 (レベルⅢ)
- 4) Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 434-440 (レベルⅢ)
- 5) Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK, Montz FJ. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer* 1997 ; 79 : 320-327 (レベルⅢ)
- 6) Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003 ; 102 : 718-725 (レベルⅢ)
- 7) Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003 ; 80 : 1315-1324 (レベルⅢ)
- 8) Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women : central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001 ; 167 : 39-48 (レベルⅢ)
- 9) Imai M, Jobo T, Sato R, Kawaguchi M, Kuramoto H. Medroxyprogesterone acetate therapy for patients with adenocarcinoma of the endometrium who wish to preserve the uterus-usefulness and limitations. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001 ; 22 : 217-220 (レベルⅢ)
- 10) Utsunomiya H, Suzuki T, Ito K, Moriya T, Konno R, Sato S, et al. The correlation between the response to progestogen treatment and the expression of progesterone receptor B and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human endometrial carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003 ; 58 : 696-703 (レベルⅢ)
- 11) Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005 ; 112 : 317-320 (レベルⅢ)
- 12) Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod* 2006 ; 21 : 1070-1075 (レベルⅢ)
- 13) Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, Nishi H, Terauchi F, Ishikura H, et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod* 2007 ; 22 : 1953-1958 (レベルⅢ)
- 14) Minaguchi T, Nakagawa S, Takazawa Y, Nei T, Horie K, Fujiwara T, et al. Combined phospho-Akt and PTEN expressions associated with post-treatment hysterectomy after conservative

- progesterin therapy in complex atypical hyperplasia and stage Ia, G1 adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer Lett* 2007 ; 248 : 112-122 (レベルⅢ)
- 15) Kamoi S, Ohaki Y, Mori O, Kurose K, Fukunaga M, Takeshita T. Serial histologic observation of endometrial adenocarcinoma treated with high-dose progesterin until complete disappearance of carcinomatous foci—review of more than 25 biopsies from five patients. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 1305-1314 (レベルⅢ)
 - 16) Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Soong YK, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002 ; 94 : 2192-2198 (レベルⅢ)
 - 17) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2798-2803 (レベルⅡ)
 - 18) Kim MK, Yoon BS, Park H, Seong SJ, Chung HH, Kim JW, et al. Conservative treatment with medroxyprogesterone acetate plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women. *Int J Gynecol Cancer* 2011 ; 21 : 673-677 (レベルⅢ)
 - 19) Yasuda M, Terai Y, Sekijima T, Sasaki H, Yamashita Y, Kanemura M, et al. Successful pregnancy after conservative surgery for stage IA endometrial cancer in a young women. *Fertil Steril* 2009 ; 91 : 936. e13-e15 (レベルⅢ)
 - 20) Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, Morricone D, Ferrandina G, Scambia G. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril* 2010 ; 93 : 1286-1289 (レベルⅢ)
 - 21) Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, Losito S, Del Giudice M, Greggi S. Conservative treatment of early endometrial cancer : preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 : 43-46 (レベルⅢ)

CQ 34

妊孕性温存療法後の経過観察の間隔と検査は？

推奨

黄体ホルモン療法後、3カ月に一度の子宮内膜精査や経腔超音波断層法検査を行うことが考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート6参照

【目的】

妊孕性温存を目的として黄体ホルモン療法を施行した場合、治療後の適切な検査項目と観察間隔について検討する。

【解説】

妊孕性温存療法後の再燃や再発例を多数例検討した報告はなく、推奨するに足るエビデンスはない。文献検索によって133症例を検討したレビューでは、黄体ホルモンによる治療期間は平均6カ月、黄体ホルモン療法奏効までの平均期間は12週とされている¹⁾。これを基準として、治療開始後12週で子宮内膜組織検査（±子宮鏡検査）を行い、もし組織学的に異常があれば、さらに12週間黄体ホルモン療法を考慮し、平均治療期間である6カ月時点で治療を終了、再度内膜組織検査（±子宮鏡検査）による効果確認を推奨している¹⁾。もし6カ月時点で組織学的に異常があれば通常の手術療法、組織学的に異常がなければ妊娠を許可する¹⁾としている。その後、妊娠成立まで、どのような間隔で子宮内膜組織診をするかの判断は困難で、明らかなコンセンサスはないが、3～4月経周期ごとの排卵前に子宮内膜組織検査を行うことを推奨している報告がある¹⁾。

国内のMPAを用いた第Ⅱ相試験では、MPA 600mg/日が26週間投与された。治療開始後8週、必要ならさらに16週で子宮内膜組織検査を行い、26週終了時に子宮鏡検査と病理組織学的診断を行い、CRが得られたらMPA投与を終了し、エストロゲン＋黄体ホルモン（EP）療法を6周期追加、妊娠希望があれば排卵誘発、なければEP療法を継続するプロトコールで行われた²⁾。この検討では、治療後2年間は3カ月ごとに子宮内膜生検を行い経過観察するとしている²⁾。

子宮内膜のみならず、若年の子宮体癌症例では高率に卵巣癌を重複することが報告され³⁻⁷⁾、妊孕性温存療法後の腹膜癌発症例も報告されている²⁾。このことから、経腔超音波断層法検査の際は、子宮内膜肥厚の有無だけでなく、子宮と付属器の異常および腹水の有無などの観察も必要であろう。

【参考文献】

- 1) Chiva L, Lapuente F, Gonzales-Cortijo L, Carballo N, Garcia JF, Rojo A, et al. Sparing fertility in young patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : S101-104 (レベルⅢ)
- 2) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2798-2803 (レベルⅡ)
- 3) Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 349-354 (レベルⅢ)
- 4) Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995 ; 85 : 504-508 (レベルⅢ)
- 5) Zivanovic O, Carter J, Kauff ND, Barakat RR. A review of the changes faced in the conservative treatment of young women with endometrial carcinoma and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 504-509 (レベルⅢ)
- 6) Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005 ; 112 : 317-320 (レベルⅢ)
- 7) Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 434-440 (レベルⅢ)

CQ 35

妊孕性温存療法後の再発癌に推奨される治療法は？

推奨

- ① 再発例・非消失例および進展例に対しては子宮全摘出術が奨められる（グレードB）。
- ② 再発例に対する再度の黄体ホルモン療法の有効性は明らかではなく、日常診療での実践は奨められない（グレードC2）。

☞ フローチャート6参照

【目的】

妊孕性温存療法後の再発例に対する治療法について検討する。

【解説】

再発例に再度のホルモン療法を行うことに関する有効性はわかっていない。

妊孕性温存療法後の再発率は、文献のレビューでは、2004～2011年の間に子宮内膜異型増殖症と子宮内膜限局の類内膜腺癌（G1相当）391例を対象とした45研究では、子宮内膜異型増殖症で23%、子宮内膜限局の類内膜腺癌（G1相当）で35%であった¹⁾。

本邦で行われた多施設共同前方視的研究において、MPAを用いた国内第Ⅱ相試験のプロトコールでは、CRあるいはPR（病理組織学的にMPAに対して反応を認めるが、完全に消失していないもの）が得られず薬剤投与が中止された場合では、子宮全摘出術を行うことが定められているが、再発を起こした14例中8例に反復MPA投与が行われ、6例（75%）に病変消失を認めたと報告されている²⁾。しかし、その中の1例では、2回目のMPA投与で病変が消失するも、わずか3カ月で大量の癌性腹水貯留を伴う腹膜癌が発症し、化学療法などにも反応せず死亡に至っている。

黄体ホルモン療法に奏効しなかった症例に新たに卵巣腫瘍が発生した^{3,4)}、子宮外に浸潤した症例が8%認められた⁵⁾、3～6カ月の治療中に卵巣癌が発見された^{6,7)}、などの報告もある。卵巣転移率は、I期（旧FIGO分類）では5%程度だが、若年者では7～30%であり、重複癌もみられ、卵巣が腫大しない症例も存在する。妊孕性温存に固執すると外科的切除が遅れるとの報告もある⁸⁾。

再発後のMPAの反復投与に関しては、ある程度有効であるとする報告もあるが、安全性については未だ確認されていない。MPAを長期に投与する場合や再発時に再度投与することは、リスクもあるということに留意すべきであり、患者に十分説明し、理解を得る必要がある。

本来、子宮体癌に対しては子宮全摘出術が原則であり、妊孕性温存療法はオプションである。したがって再発例・非消失例に対しても、あくまで子宮全摘出術が原則である。このため、黄体ホルモンが奏効し、妊娠・分娩が終了した後は再発徴候がなくとも計画的に子宮全摘出術を行うべきという意見もある⁹⁻¹¹⁾。

【参考文献】

- 1) Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and Grade 1 adenocarcinoma : a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 477-482 (レベルⅢ)
- 2) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2798-2803 (レベルⅡ)
- 3) Yang YC, Wu CC, Chen CP, Chang CL, Wang KL. Reevaluating the safety of fertility-sparing hormonal therapy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005 ; 99 : 287-293 (レベルⅢ)
- 4) Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG* 2005 ; 112 : 317-320 (レベルⅢ)
- 5) Morice P, Fourchette V, Sideris L, Gariel C, Duvillard P, Castaigne D. A need for laparoscopic evaluation of patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment. *Gynecol Oncol* 2005 ; 96 : 245-248 (レベルⅢ)
- 6) Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997 ; 90 : 434-440 (レベルⅢ)
- 7) Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod* 2006 ; 21 : 1070-1075 (レベルⅢ)
- 8) Shamshirsaz AA, Withiam-Leitch M, Odunsi K, Baker T, Frederick PJ, Lele S. Young patients with endometrial carcinoma selected for conservative treatment : a need for vigilance for synchronous ovarian carcinomas, case report and literature review. *Gynecol Oncol* 2007 ; 104 : 757-760 (レベルⅢ)
- 9) Wang CB, Wang CJ, Huang HJ, Hsueh S, Chou HH, Soong YK, et al. Fertility-preserving treatment in young patients with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 2002 ; 94 : 2192-2198 (レベルⅢ)
- 10) Mitsushita J, Toki T, Kato K, Fujii S, Konishi I. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol* 2000 ; 79 : 129-132 (レベルⅣ)
- 11) Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003 ; 80 : 1315-1324 (レベルⅢ)

CQ 36

妊孕性温存例に対して排卵誘発を行ってもよいか？

推奨

妊娠成立のために必要な排卵誘発は考慮される（グレードC1）。

☞ フローチャート6参照

【目的】

妊孕性温存例における排卵誘発の問題点と安全性について検討する。

【解説】

妊孕性温存療法後に不妊治療や排卵誘発を行った時、再発リスクに及ぼす影響に関するまとまった報告や比較試験はない。したがって、まず一般の不妊治療女性や、排卵誘発を受けた症例の子宮体癌発症リスクを検討する。

子宮体癌，特に若年者で一般的であるエストロゲンに依存して発症するタイプの類内腺癌では，未経産，肥満などとともに，黄体ホルモンを併用しないエストロゲン投与がリスク因子であることがよく知られている¹⁾。また，不妊症患者の多くでは，不妊症の薬物治療開始以前から，内因性のホルモン分泌異常が既に存在することにも注意する必要がある。不妊症患者，特に無排卵患者での子宮体癌発症のリスク増加を示す報告が多い²⁻⁷⁾が，十分なフォローアップ期間⁸⁾や，大規模な検討⁹⁾では有意な増加を認めなかった報告もある。

不妊症患者に対して排卵誘発を行った場合の子宮体癌発症リスクに関する報告では，クロミフェンやhMG-hCG療法による排卵誘発時の血中エストロゲン値は，正常排卵周期の約2～5倍¹⁰⁾と高値になり，子宮体癌の発症リスクを増大させる可能性が危惧されるが，排卵誘発が有意に子宮体癌発症を増加させるとの報告はない^{3,6-8,11-14)}。クロミフェンやhMG-hCGにより排卵誘発を行った患者を平均12年フォローアップした検討では，子宮体癌発症のリスクは変わらないと報告されており³⁾，同じコホートを続けて平均21年フォローアップした検討でも，排卵誘発患者の子宮体癌発症リスクは，standardized incident ratio (SIR) で7倍と高いが，非誘発群の3倍と有意差は認めなかったと報告されている⁶⁾。

また，排卵誘発剤として広く用いられているクロミフェンは，構造的にタモキシフェンと類似している。タモキシフェンが子宮内膜増殖促進作用を有し，子宮体癌発症因子であることは周知の事実であり，クロミフェンがヒト子宮体癌培養細胞の増殖を促進す

るとの報告もある¹⁵⁾。実際、128例の症例検討でクロミフェンを含む排卵誘発と子宮体癌発症リスクの関連は認めないという報告¹¹⁾がある。その一方で、より多数症例での検討においてクロミフェン使用により、有意差はないが、子宮体癌発症の相対リスクが1.8倍に増加し、その影響はクロミフェンの用量や投与回数と比例したという報告⁷⁾や、症例数は少ないが、クロミフェンと子宮体癌リスクの関連性を示唆する報告がある⁸⁾。

妊孕性温存例では、元来、排卵障害を伴うことも多く、再発リスクを下げるとの観点からも積極的に不妊治療を行うべきとの意見もある¹⁶⁾。子宮内膜異型増殖症、子宮体癌に対するMPA投与による妊孕性温存を検討した国内の試験では、妊娠例11例中10例が不妊治療によるもので、7例がhMG-hCGによる排卵誘発例、さらにそのうち5例が体外受精-胚移植により妊娠に至っている¹⁷⁾。20文献で26例の妊娠を解析したレビューでは、少なくとも15症例（17回）、55%の妊娠は体外受精によるものであった¹⁸⁾。妊孕性温存療法の主目的は生児を得ることであり、そのために必要であれば不妊治療や排卵誘発を行うべきであるが、少なくとも中長期的には排卵誘発、特にクロミフェン使用により再発リスクが増加する可能性も十分に念頭に置く必要がある。

【参考文献】

- 1) Shapiro S, Kaufman DW, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD, et al. Recent and past use of conjugated estrogens in relation to adenocarcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 485-489 (レベルⅢ)
- 2) Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983 ; 61 : 403-407 (レベルⅢ)
- 3) Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, Blumstein T, Katz L, Oelsner G, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987 ; 125 : 780-790 (レベルⅢ)
- 4) Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA. Infertility-associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 124-128 (レベルⅢ)
- 5) Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer : results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 1317-1325 (レベルⅢ)
- 6) Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998 ; 147 : 1038-1042 (レベルⅢ)
- 7) Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, et al. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol* 2005 ; 161 : 607-615 (レベルⅢ)
- 8) Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers : results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1999 ; 71 : 853-859 (レベルⅢ)
- 9) Jensen A, Sharif H, Olsen JH, Kjaer SK. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. *Am J Epidemiol* 2007 ; 166 : 1400-1407 (レベルⅢ)
- 10) Fishel S, Jackson P. Follicular stimulation for high tech pregnancies : are we playing it safe ? *BMJ* 1989 ; 299 : 309-311 (レベルⅢ)
- 11) Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization. *Lancet* 1999 ; 354 : 1586-1590 (レベルⅢ)
- 12) Benschushan A, Paltiel O, Brzezinski A, Tanos V, Barchana M, Shoshani O, et al. Ovulation induction and risk of endometrial cancer : a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001 ; 98 : 53-57 (レベルⅢ)

- 13) Doyle P, Maconochie N, Beral V, Swerdlow JS, Tan SL. Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod* 2002 ; 17 : 2209-2213 (レベルⅢ)
- 14) Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levran D, Lunenfeld B, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002 ; 77 : 324-327 (レベルⅢ)
- 15) Jordan VC, Gottardis MM, Satyaswaroop PG. Tamoxifen-stimulated growth of human endometrial carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 1991 ; 622 : 439-446 (レベルⅢ)
- 16) Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod* 2006 ; 21 : 1070-1075 (レベルⅢ)
- 17) Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2798-2803 (レベルⅡ)
- 18) Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003 ; 80 : 1315-1324 (レベルⅢ)