

【症例報告】

広汎子宮全摘術と術後TC療法を施行した 子宮頸部腺様嚢胞癌(adenoid cystic carcinoma) I B2期の1例

黒田 浩¹ 磯西 成治² 上井 美里³
齋藤 良介² 嘉屋 隆介² 柳田 聡⁴

¹ 東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科

² 東京慈恵会医科大学附属第三病院産婦人科

³ 厚木市立病院産婦人科

⁴ 東京慈恵会医科大学附属病院産婦人科

STAGE IB2 ADENOID CYSTEC CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX TREATED WITH RADICAL HYSTERECTOMY AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY (PACLITAXEL + CARBOPLATIN): A CASE REPORT

Hiroshi KURODA¹, Seiji ISONISHI², Misato KAMI³, Ryosuke SAITO²,
Ryusuke KAYA^{2,4}, Satoshi YANAGIDA⁴

¹Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University Kashiwa Hospital

²Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University Daisan Hospital

³Department of Obstetrics and Gynecology, Atsugi City Hospital

⁴Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University Hospital

Adenoid cystic carcinoma (ACC) of the uterine cervix is an extremely rare disease with a poor prognosis and displaying histological features similar to those of salivary glands. This carcinoma is locally aggressive and can metastasize to other organs, even at an early stage. Here, we present a case of a locally advanced stage IB2 ACC of the uterine cervix. The patient was a 74-year-old Japanese woman who had visited our hospital because of atypical genital bleeding. Physical examination revealed a bulky tumor extending 40 mm from the uterine cervix without apparent parametrial invasion. A stage IB2 cervical carcinoma was diagnosed and was treated with radical abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. Histological examination showed tumor cells arranged in nests with a tubular or cribriform appearance consistent with ACC invading the parametrium (pT2bN0M0). The patient received 6 cycles of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin and has been regularly followed up for 36 months with no evidence of recurrence.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2018;133:5-9)

Key words; adenoid cystic carcinoma, uterine cervix, chemotherapy

I. 緒 言

子宮頸部腺様嚢胞癌 (Adenoid cystic carcinoma, 以下ACC) は、唾液腺由来の腺様嚢胞癌に類似した組織像を示し、子宮頸癌の1%以下とされているまれな腫瘍である¹⁾。局所再発や遠隔転移を

起こしやすいことから予後不良であり、標準的な治療方法はいまだ確立されていない²⁾。今回我々は術前生検で組織亜型の診断が不明であった子宮頸癌IB2期に対して広汎子宮全摘術を行い、術後病理検査にて傍子宮結合織浸潤をともなう子宮頸部腺様嚢胞癌 (pT2bN0M0) と診断した1例を経

験した。本症例は再発高リスク症例と考えられ術後補助療法としてpaclitaxel+carboplatin (TC) 療法を施行したが、術後36ヵ月間再発所見なく経過しているため報告する。

II. 症 例

【臨床所見・経過】

74歳2経妊2経産

既往歴：虫垂炎手術（18歳）

現病歴：数日前からの不正出血を主訴に前医を受診した。内診で子宮頸部に腫瘤を認めたため、当院へ紹介受診となった。

初診時所見：腔鏡診で、子宮頸部後壁に径4 cm大の外方性腫瘤を認め自壊を伴っていた。直腸腔双合診にて傍子宮結合織の硬結は認めず、可動性は良好であり、コルポスコピーでは腔壁への明らかな浸潤を認めなかった。

血液検査：SCC 0.5 ng/ml, CEA 1.6 ng/ml, CA19-9 29 U/ml, CA125 6 U/ml

子宮頸部擦過細胞診：ASC-H (Atypical squamous cell, cannot exclude HSIL)

コルポスコピー下狙い組織診：carcinoma (組織亜型不明)

術前画像診断：骨盤MRI検査にて子宮頸部後壁を中心とした40 mm大の外方発育性の不整な腫瘍性病変を認めた。後腔円蓋に腔壁と左傍子宮結合織への浸潤が疑われた (Fig. 1)。また胸腹部

CT検査では明らかな遠隔転移は認めなかった。

臨床経過：子宮頸癌、臨床進行期IB2期 (FIGO2008)、組織亜型不明の子宮頸癌の診断のもと、広汎子宮全摘出術と両側付属器切除を施行した。開腹時に腹水、腹腔内播種病変は認めず、左右卵巣卵管にも著変はみられなかった。術後病理学的に、adenoid cystic carcinoma of the uterine cervix pT2bN0M0 (UICC 7th) と診断された。

腫瘍径は40×40×35 mmで傍子宮結合織浸潤を認めたことから再発高リスク症例と判断し、術後補助化学療法としてTC療法 (paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin AUC6) を6コース施行した。術後36ヵ月再発所見を認めず、現在尚経過観察中である。

【病理所見】

子宮頸部擦過細胞診：著明な炎症性背景に裸核状でクロマチンの軽度増量した小型異型細胞集塊が散在していた。ASC-H (Atypical squamous cell, cannot exclude HSIL) と判定した (Fig. 2)。

コルポスコピー下狙い組織診：腫瘍細胞がおもにシート状ないし充実胞巣形成性に浸潤増殖しており、一部に管腔様構造を認めた。腫瘍細胞はN/C比が高く、好酸性細胞質と、クロマチンが顆粒状の卵円形核を有していた。腺への分化を示唆する上皮性悪性腫瘍であるものの組織亜型の確定は困難であった (Fig. 3)。

術後病理診断：摘出子宮は8×5×3 cmであった。肉眼所見で頸部には全周性に、壊死を伴う腫瘍を

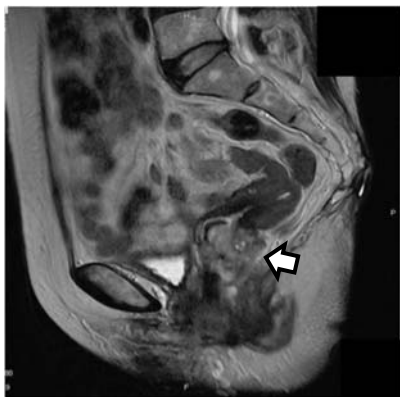


Fig. 1. T2-weighted magnetic resonance image of the cervical tumor.

A tumor measuring 40 mm in the greatest dimension was found in the posterior cervix. Invasion of the left parametrium and the posterior part of the vaginal fornix was suspected (arrow).

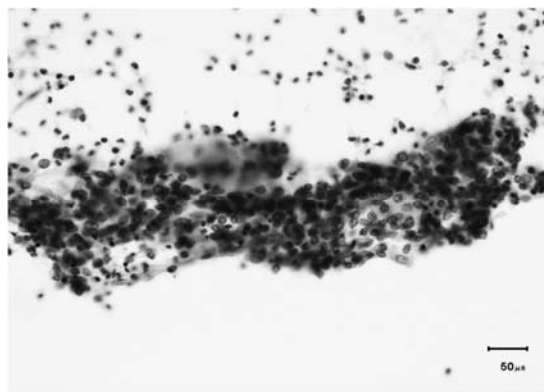


Fig. 2. Cervical cytology (Papanicolaou stain)

In the inflammatory background, small clusters of atypical cells were seen. The atypical cells had an increased nuclear-cytoplasmic ratio, irregular nuclear shapes, and mildly increased chromatin.

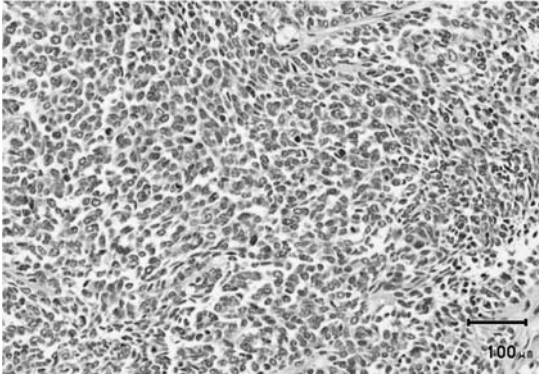


Fig. 3. Cervical biopsy (hematoxylin and eosin stain) Carcinoma, not otherwise specified. An invasive tumor was seen. The tumor cells were small, had a high nuclear-cytoplasmic ratio, and were arranged in solid nests and occasional tubules.

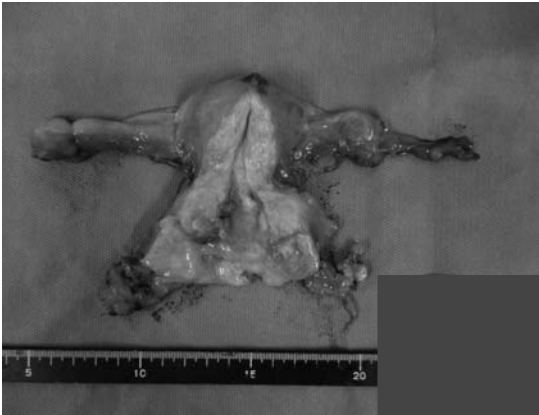


Fig. 4. Gross photograph of the uterus
A necrotic tumor was found in the cervix and measured 35 x 25 x 19 mm (tumor had dropped out naturally). Vaginal and parametrial invasion was grossly evident.

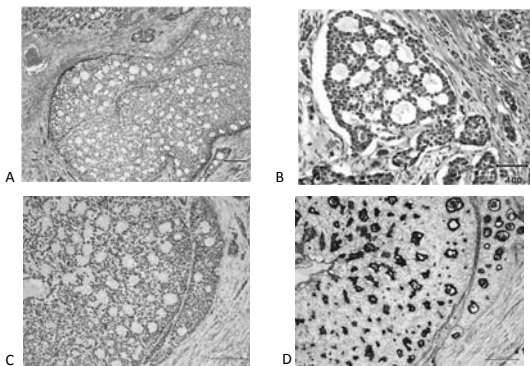


Fig. 5. Microscopic (A, B: hematoxylin and eosin stain) and immunohistochemical (D, E) findings of the cervical tumor. A: A large nest with a cribriform appearance. B: The stromal component showed necrotic areas occasionally filled with basement-membrane-like material. C: s100 protein-positive tumor cells. D: Laminin was positive in the basement membrane.

認めた（術前認めた外方性腫瘍は手術施行前に自壊して自然脱落していた。Fig. 4）。弱拡大にて腫瘍細胞は大小さまざまな篩状、管腔様、シート状構造および充実性胞巣を形成しながら浸潤性増殖をしていた。また一部で基底膜様物質を内部に貯留する腺腔構造を呈していた。強拡大にて腫瘍細胞はN/C比が高く、弱好酸性～淡明な細胞質と、クロマチン粗造で一部核小体明瞭な異型腫大核を有し、しばしば核分裂像を認めた（Fig. 5）。また免疫組織化学では、s100+, CD10+, α SMA focal+, HHF focal+, p63+, Laminin+, CollagenIV+, CD117 (c-kit)+であった（Fig. 5）。腫瘍は左側傍子宮結合織に浸潤していたが、リンパ管、脈管侵襲は認めず、腔および深部断端はすべて陰性であった。

III. 考 察

ACCは、子宮頸癌の1%以下とまれで、予後は極めて不良である。子宮頸部のACCは、“cylindroma of uterine cervix”として1949年に初めて報告された³⁾が、現行の子宮頸癌取り扱い規約（第4版2017年）⁴⁾では「その他の上皮性腫瘍」に分類されており、唾液腺に発生する腺様嚢胞癌と同様の形態を示す腫瘍で、篩状構築に類似した円柱腫様構造を示す他、管腔形成や扁平上皮分化を示すことがある。またWHO分類2014⁵⁾では、筋上皮系マーカーが陽性となるものを“true ACC”とし、筋上皮系マーカーが陰性となるものを“ACC-like basaloid squamous cell carcinoma”と分類している。本症例は筋上皮マーカーであるs100, CD10, α SMA, HHFが陽性で筋上皮的分化が示唆され、“true ACC”に該当する。

ACCの鑑別疾患として子宮頸部腺様基底細胞癌（Adenoid basal carcinoma:ABC）が挙げられる。ABCは局所浸潤や転移を起こすことはまれで予後良好な疾患のため、その鑑別は重要とされる。両者はともに類円型の小型基底膜細胞様の腫瘍細胞が管腔形成を伴って胞巣状ないし索状構造を呈するが、ACCは①核分裂像が目立ち、②胞巣構造が大小不同であり、③間質反応や壊死がみられることが相違点として指摘されている^{6,7)}。本症例においてもそのすべての所見が認められた。

ACCは局所再発や遠隔転移をきたしやすく予後不良とされている²⁾。標準療法は確立しておらず、その治療は子宮頸癌の標準治療に準ずることになるがその妥当性を裏付けるデータは皆無である。子宮頸癌IB2～IIB期に対しては、本邦ガイドラインにおいて“広汎子宮全摘術(+補助療法)あるいは同時化学放射線治療Concurrent Chemoradiationtherapy (CCRT)が推奨される(グレードB)”とされている。本症例は、術前の組織診では癌との診断は容易であり、術後病理組織像と同様のシート状・胞巣状・管腔構造がみられたが(Fig. 4)、ACCに特徴的な大小の篩状構造は認めず、ACCとの組織亜型を確定することはできなかった。術前には組織亜型不明の子宮頸癌IB2期と診断した。子宮頸癌において腺癌は扁平上皮癌と比較して予後不良であり、Landoniらの報告ではI B・II A期腺癌では手術療法より放射線治療の方が予後不良であったことから放射線感受性が低い可能性が示唆されている⁸⁾。放射線感受性を推測する組織亜型は確定できなかったが、内診所見で完全切除が可能と判断し得たため、本症例の治療は、広汎子宮全摘術を選択した。術後病理診断では、術前での腫瘍径4 cmに加えて傍子宮結合織浸潤を認めたため、adjuvant therapyを要する再発高リスク群に分類される。

ACCに対するadjuvant therapyについてDixitらは64例をreviewし、手術又は放射線治療を主治療として行ったI/II期症例52例のうち22例(42.3%)に再発を認めたと報告している。このうち18例(81.8%)に大網・中枢神経・肺への遠隔転移を認め、再発高リスク症例に対して主治療後のadjuvant chemotherapyの必要性を指摘している。薬剤の選択は困難であるが、再発症例を含めた7例に化学療法を行い高用量cisplatinと多剤併用療法の有用性を示唆している²⁾。またKingらはIb期症例に対して手術療法とcisplatin100 mg/m²を行い、長期生存を得たと報告している⁹⁾。一方子宮頸癌における術後補助療法は、本邦ガイドラインで放射線療法又はCCRTを奨めているが、腺癌に対しては化学療法の有用性が提示されている¹⁰⁾。子宮頸癌に対する第一選択薬はpaclitaxelとcisplatinの併用(TP)療法であるが¹¹⁾¹²⁾、カルボプラチンも同等の有用性が示されている¹³⁾。検索した限り

ACCにTP療法・TC療法を施行した英文文献は入手しえなかったが、本邦では中武らが腺様嚢胞癌Ib1期の肺転移再発(3回)例に対していずれもTC療法を施行して完解に至った症例¹⁴⁾、吉越らがIIIb期に対してweeklyTC療法を併用したCCRTを施行して完解に至った症例¹⁵⁾の2つが報告されており、その有用性を示唆するものと考えられる。

本症例では切除断端が陰性でありかつ骨盤リンパ節転移を認めなかったため、遠隔転移のコントロールを重視し術後補助療法としてTC療法を選択した。術後36ヵ月まで再発所見なく良好な経過を得ていることから局所進行子宮頸部腺様嚢胞癌に対する根治術と術後TC療法の有効性を示唆する貴重な一例と考えられる。

謝辞：本論文にご協力を頂いた東京慈恵会医科大学附属第三病院 病院病理部 小山大河先生に深謝致します。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示：
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Fowler WC Jr, Miles PA, Surwit EA, Edelman DA, Walton LA, Photopulos GJ. Adenoid cystic carcinoma of the Cervix. Report of 9 cases and a reappraisal. *Obstet Gynecol.* 1978;52(3):337-42.
- 2) Dixit S, Singhal S, Vyas R, Murthy A, Baboo HA. Adenoid cystic carcinoma of the cervix. *J Postgrad Med.* 1993;39(4):211-5.
- 3) Paalman RJ, Counseller VS. Clyindroma of the cervix with procidentia. *Am J Obstet Gynecol.* 1949;58(1):184-7.
- 4) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会編. 子宮頸癌取扱い規約:病理編. 第4版. 東京:金原出版;2017. p.46
- 5) Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.196.
- 6) Senzaki H, Osaki T, Uemura Y, Kiyozuka Y, Ogura E, Okamura A, Tsubura A. Adenoid basal carcinoma of the uterine cervix: immunohistochemical study and literature review. *Jpn J Clin Oncol.* 1997;27(6):437-41.
- 7) Grayson W, Taylor LF, Cooper K. Adenoid cystic and adenoid basal carcinoma of the uterine cervix: comparative morphologic, mucin, and immunohistochemical profile of

- two rare neoplasms of putative 'reserve cell' origin. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(4):448-58.
- 8) Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I B- II a cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40.
- 9) King LA, Talledo OE, Gallup DG, Melhus O, Otken LB. Adenoid cystic carcinoma of the cervix in women under age 40. *Gynecol Oncol.* 1989;32(1):26-30.
- 10) Shimada M, Nishimura R, Nogawa T, Hatae M, Takehara K, Yamada H. Comparison of the outcome between cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma patients with adjuvant radiotherapy following radical surgery: SGSG/TGCU Intergroup Surveillance. *Mol Clin Oncol.* 2013;1(4):780-784.
- 11) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2009 ;27(28):4649-55.
- 12) Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, Giuntoli RL, Armstrong DK, Rocconi RP. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105(2):299-303.
- 13) Nishio S, Kitagawa R, Shibata T, Yoshikawa H, Konishi I, Ushijima K. Prognostic factors from a randomized phase III trial of paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG) trial: JCOG0505-S1. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(4):785-90.
- 14) 中武 優理, 林 広典, 栗原 秀一, 中原 一成, 田中 章子, 佐藤 麻衣 ほか. Paclitaxel(PTX), carboplatin(CBDCA)による化学療法(TC療法)が有効であった子宮頸部腺様嚢胞癌の1例. *宮崎県医師会医学会誌.* 2014; 38(1): 18-22.
- 15) 吉越 信一, 中島 正雄, 舟本 寛, 中野 隆. adenoid cystic carcinomaに対して concurrent chemoradiation therapyが著効した一例. *日本婦人科腫瘍学会雑誌.* 2006;24(3): 418-423.