

術前化学療法によって腫瘍縮小化が図られ、有効な治療を完遂し得た 子宮頸部類内膜腺癌の1例

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 産婦人科)

大井 仁美 坪内 万祐子 山田 惇之 山本 櫻
小木曾 望 山田 義治 山本 浩之 藤原 葉一郎

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 放射線治療科)

楢林 正流 平田 希美子 大津 修二

要 旨

子宮頸癌や陰癌の組織型は扁平上皮癌が多く、腺癌は比較的少ない。また、腺癌は扁平上皮癌に比して化学療法や放射線療法の感受性が低いことから、進行期がⅠ期・Ⅱ期では手術療法が放射線療法よりも予後が良好であるとの報告がある。今回我々は、腫瘍の主座が陰門蓋部にあり手術摘出が困難と考えられた腺癌に対し、術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) を施行することによって腫瘍の縮小化が図られ、その後手術摘出を完遂し得た症例を経験した。

症例は48歳、子宮腔部から腔内に突出する約6cmの低分化腺癌を認めた。子宮頸癌もしくは陰癌を疑い、NAC施行後に広汎子宮全摘術を施行した。摘出標本の病理検査結果は子宮頸部類内膜癌で、陰、直腸表面への浸潤を認めた。多臓器に浸潤する子宮頸癌や陰癌にはしばしば同時化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy : CCRT) が行われるが、腺癌の場合、より根治性の高いとされる手術療法を行うための選択肢の一つとしてNACが有効である可能性が示唆された。

(京市病紀 2020 ; 40(2) : 127-130)

key words : 術前化学療法, 子宮頸癌, 陰癌, 腺癌

緒 言

陰門蓋部から発生する悪性上皮性腫瘍は、陰及び陰傍組織へ拡がる場合は陰癌、陰から外子宮口にまで拡がる場合は子宮頸癌と分類される¹⁾。陰癌や子宮頸癌の組織型は扁平上皮癌が多く、腺癌は比較的少ない。子宮頸部には扁平上皮と腺上皮が存在し、それぞれから悪性腫瘍が発生し得るが、腺上皮のない陰では、腺癌は陰adenosisや子宮内膜症が発生母地となると考えられている²⁾。いずれの場合も腺癌である場合は手術摘出が望ましいとされているが、腫瘍の拡がりや大きさによっては摘出が困難なことも多い。今回我々は、陰門蓋部から子宮頸部及び陰内外に進展する比較的大きな腺癌に対して、術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) を施行することにより腫瘍の縮小化が図られ、その後手術摘出を完遂し得た症例を経験したので報告する。

症 例

症例は48歳、2妊2産。既往歴に特記すべき事項はない。父に食道癌、母に卵巣癌、母方叔母に子宮癌の既往歴がある。初経は11歳、月経周期は不整で月経時に下腹痛を自覚していた。持続する性器出血のため近医を受診し、子宮筋腫分娩の診断で当院に紹介となった。腔鏡診にて子宮腔部から手拳大の腫瘍が腔内に突出し、腫瘍表面は易出血性であり持続的な出血を認めた。内診で陰後壁からダグラス窩方向へ連続する腫瘍を触知し、

右子宮傍組織に硬結を認めたが骨盤壁には達せず、左側には硬結を触知しなかった。経陰超音波検査では後陰門蓋部から子宮頸部を占有する55×50mmの腫瘍を認めた。子宮体部には明らかな異常所見を認めなかった。両側付属器は正常像で、腫大は認めなかった。MRIでは後陰門蓋部付近を主座とし、陰内外へ進展する59.2×62.1×49.4mmの不整形腫瘍を認めた。ダグラス窩腹膜は腫瘍で置換され、直腸表面への腫瘍の浸潤が疑われた(図1)。また、直腸周囲及び左閉鎖リンパ節の腫大を認めた。

PET/CTでは子宮頸部から周囲組織に浸潤する腫瘍に一致してFDG集積亢進を認め、直腸傍リンパ節や仙骨前面のリンパ節に腫大とFDG集積亢進を認めた。遠隔転移を示唆する所見は認めなかった。下部消化管内視鏡検査では直腸粘膜への腫瘍の浸潤や管腔の圧排所見は認めなかった。

血液生化学検査でHb 12.1 g/dlと貧血は認めず、腫瘍マーカーはCEA 0.5 ng/mL, CA19-9 3.7 U/ml, SCC 0.4 ng/mL, CA125 88.5 U/mLでCA125のみ上昇を認めた。

組織診ではpoorly differentiated carcinomaの診断であり、免疫組織化学染色ではp63陰性、WT-1及びestrogen receptor (ER) 陽性、progesterone receptor (PgR) 陽性、p53は腫瘍細胞に90%以上陽性、p16はfocal positiveであった。

腫瘍は後陰門蓋部から陰内外に発育しており、陰癌の進展様式に類似していたが、陰門蓋部から子宮頸部に浸潤



図 1. MRI T2 強調画像
後陰門蓋部から腔内及び腹腔内に進展する腫瘤を認めた

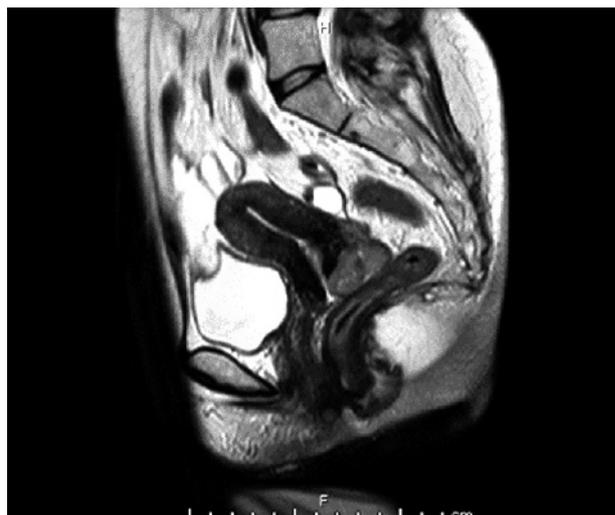


図 2. 術前化学療法後 MRI T2 強調画像
腫瘤は縮小し、子宮腔部から腔上部に限局

が及ぶ所見から、子宮頸癌ⅡB期と診断した。また腫瘍は、傍腔結合織や子宮傍結合織へは軽度の浸潤であるのに対し、後方のダグラス窩へは高度に浸潤しており、腔や直腸腔中隔の異所性子宮内膜症から発生した腔癌である可能性も疑われた。腫瘍は腔内のみならず腹腔内や直腸周辺にまで進展していたことから一次的な手術摘出は困難と判断し、腫瘍縮小を目的に conventional paclitaxel and carboplatin (TC) 療法による NAC を 4 コース施行した。NAC 終了後に CA125 は 10.9 U/mL と低下した。また MRI で後陰門蓋部から子宮頸部、腔へと進展している腫瘍は 35.4 × 39.0 × 26.8 mm と縮小し (図 2)、後陰門蓋部に限局してきたため、子宮頸癌ⅡB期の診断のもと広汎子宮全摘術を施行した。術中所見では子宮体部は鶏卵大で、両側付属器の腫大は認めなかった。子宮頸部から後方の直腸表面方向に腫瘍が連続して存在し、ダグラス窩は閉鎖していた。ご本人の意向として術前から腸切除は拒否されていたことや、術後に化学放射線療法を施行する可能性が高いことを考慮し、直腸漿膜面は腫瘍摘出のみを行い腸切除は施行しなかった。

摘出標本の病理組織検査の結果、腫瘍は子宮頸部と腔壁上部に限局する類内膜腺癌 G3、35 × 30 × 20 mm で、子宮後壁の漿膜面へ露出し、直腸漿膜に浸潤を認めた。また、左内腸骨及び左外腸骨リンパ節への転移を認めた。子宮体部および両側子宮傍結合織への腫瘍の浸潤は認めなかった。さらに標本内には術前に疑われていた子宮内膜症の存在は明らかではなかった。

子宮頸部類内膜腺癌 G3, ypT2a1N1M0 の診断で術後に同時化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy: CCRT) を全骨盤照射 1.8 Gy × 25 回、直腸表面及びダグラス窩をターゲットとして boost 照射 2 Gy × 8 回、化学療法として paclitaxel 及び carboplatin を週 1 回投与で 4 コース施行した。CCRT 終了後、TC 療法を 3 コース施行し、患者本人より化学療法中断の希望があったため初回治療は終了となった。現在外来で経過観察中であり、

初回治療終了後 5 か月まで再発は認めていない。

考 察

子宮頸癌の組織型は扁平上皮癌が多く、腺癌は約 25% とされる^{3,4)}。子宮頸部腺癌は扁平上皮癌に比して、化学療法や放射線療法に対する感受性が低く、5 年生存率は扁平上皮癌よりも 10 ~ 20% 低いことが報告されている⁵⁾。子宮頸部腺癌Ⅰ~ⅡA 期に対する治療は、手術療法が放射線療法に比べて予後が良好であるとされており⁶⁾、Ⅰ期・Ⅱ期では広汎子宮全摘術が考慮される。また、子宮頸部扁平上皮癌に比して腺癌では術後放射線療法の局所制御率が低いことも報告されており⁷⁾、より根治性の高い手術療法が望ましい。

腔癌の組織型は 79 ~ 85% が扁平上皮癌、6 ~ 14% が腺癌とされる^{8,9)}。腺癌の多くは明細胞癌であり、腔壁の腺癌には子宮内膜症を母地として発生するものがあるとされる^{2),10),11)}。腔癌では放射線療法が第一選択であるが、腫瘍が腔上部 1/3 に局在するⅠ・Ⅱ期症例は、広汎子宮全摘術が可能であった場合 CCRT に比して予後が良好とされている¹²⁾。さらに、放射線に感受性の低い腺癌では手術療法が考慮される。

子宮内膜症は子宮内膜組織が異所性に増殖した疾患であり、0.7-1.0% に悪性腫瘍が発生すると報告されている²⁾。そのほとんどは卵巣に発生するが、卵巣外では直腸腔中隔が 36% と最も多く、少ないながらも子宮頸部や腔、膀胱にも認められる^{13),14)}。子宮内膜症由来の悪性腫瘍と診断するには、異型のない異所性内膜と癌腫の間に移行病変の存在を証明することが求められるが実際には病理学的に移行病変の存在を証明することは難しく、手術摘出した症例を対象とした調査では、卵巣子宮内膜症性嚢胞の卵巣癌合併率は 3.41% で、そのうち移行病変を認めたのは 0.57% であったと報告されている¹⁵⁾。組織型は類内膜癌や明細胞癌が多く、嚢胞性発育の他に

充実性に発育するものも存在する^{16),17)}。

今回の症例では、腔円蓋部を主座とする腫瘍が子宮腔部を上方に圧排するように発育して外子宮口へ達し、下方は腔の上部1/2以上を侵し、後方では腹腔内の直腸表面まで進展していた。腔癌の進展様式に類似した腺癌であることから、直腸腔中隔や腔に存在する子宮内膜症から発生した腔癌の可能性も術前に考えていたが、腔に存在する腫瘍のうち、腫瘍が腔から子宮腔部まで拡がり外子宮口を侵すものは子宮頸癌、外陰部まで拡がるものは外陰癌と診断すると定められており¹⁾、本症例は子宮頸癌ⅡB期と診断した。

浸潤腺癌は扁平上皮癌に比べて放射線感受性が低いこと、腫瘍径が大きい症例でも腫瘍が子宮頸部から腔の上部1/3に縮小すれば手術が可能となることを考慮し、NACを選択した。

子宮頸癌治療における術前化学療法は、子宮傍結合織浸潤や頸部腫瘍径を縮小させ、手術の根治性や安全性を向上させるが、NAC+手術療法が、手術療法あるいは根治的放射線療法の治療成績を上回るエビデンスは示されていない¹⁸⁾。しかしながら、子宮頸癌のdose-dense paclitaxel and carboplatin (ddTC) 療法をレジメンとしたNACの第Ⅱ相試験において、奏効率はSCCで98%、non-SCCにおいても80%と良好な成績が報告されており¹⁹⁾、腫瘍縮小により手術摘出が有効と予測される症例ではNACも考慮される。

今回の症例は、NAC終了後に腫瘍は縮小し、広汎子宮全摘術を完遂し得た。子宮頸部・腔・直腸表面に進展する比較的大きな子宮頸部腺癌に対して、NACを行うことで、より根治性の高いとされる手術療法が施行できたと考えられた。

引用文献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会：外陰癌・腔癌治療ガイドライン。東京，金原出版，2015，p18
- 2) Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS : Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 1023-1028.
- 3) Sumith HO, Michael F, Tiffany DO, et al : The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States-a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 97-105.
- 4) Nogueira-Rodrigues A, Carlos GF, Anke B, et al : Comparison of adenocarcinoma (ACA) and squamous cell carcinoma (SCC) of the uterine cervix in a sub-optimally screened cohort : a population-based epidemiologic study of 51,842 women in Brazil. *Gynecol Oncol* 2014 ; 135 : 292-296.
- 5) Galic V, Herzog TJ, Lewin SN, et al : Prognostic significance of adenocarcinoma histology in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012 ; 125 : 287-291.
- 6) Landoni F, Maneo A, Mangioni C, et al : Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage I b- II a cervical cancer. *Lancet* 1997 ; 350 : 535-540.
- 7) Shimada M, Nishimura R, Nogawa T, et al : 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 : 780-784.
- 8) Creasman WT, Phillips JL, Menck HR : The National Cancer Data Base report on cancer of the vagina. *Cancer* 1998 ; 83 : 1033-1040.
- 9) Slomovitz BM, Coleman RL : Invasive cancer of the vagina. In *Clinical Gynecologic Oncology* 8th edition, Philadelphia, Elsevier Inc, 2012, pp245-259
- 10) Haskel S, Chen SS, Spiegel G : Vaginal endometrioid adenocarcinoma arising in vaginal endometriosis : a case report and literature review. *Gynecol Oncol* 1989 ; 34 : 232-236.
- 11) Yang H, Gu JJ, Qi Y, et al : Endometrioid adenocarcinoma of the rectovaginal septum with invasion of the rectum : a case report and review of literature. *World J Surg Oncol* 2019 ; 17 : 206.
- 12) Stock RG, Chen AS, Seski J : A 30-year experience in the management of primary carcinoma of the vagina : analysis of prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 1995 ; 56 : 43-52.
- 13) Brroks JJ, Wheeler JE : Malignancy arising in extragonadal endometriosis; a case report and summary of the world literature. *Cancer* 1977 ; 40 : 3065-3073.
- 14) Yosuke T, Mori T, Izumi K, et al : Endometrioid adenocarcinoma arising from deep infiltrating endometriosis involving the bladder : A case report and review of the literature. *Gynecologic Oncology. Reports* 2015 ; 13 : 68-70.
- 15) 日本産科婦人科学会：子宮内膜症取り扱い規約 第2部 治療編・診療編。東京，金原出版，2010，p91-93
- 16) Park HM, Lee SS, Eom DW, et al : Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis of the uterine cervix : a case report. *J Korean Med Science* 2009 ; 24 : 767-771.
- 17) Kitajima K, Kaji Y, Kuwata Y, et al : Magnetic resonance imaging findings of endometrioid adenocarcinoma of the ovary. *Radiat Med* 2007 ; 25 : 346-354.
- 18) Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, et al : Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with

- FIGO stage I B1to II A cervical cancer : an international collaborative meta-analysis. Eur J Surg Oncol 2013 ; 39 : 115-124.
- 19) Tanioka M, Yamaguchi S, Shimada M, et al : Cisplatin with dose-dense paclitaxel before and after radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer : a prospective multicenter phase II trial with a dose-finding study. Med Oncol 2017 ; 34 : 134.

Abstract

Endometrioid Carcinoma of the Uterine Cervix Treated with Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery

Hitomi Oi, Mayuko Tsubouchi, Atsushi Yamada, Sakura Yamamoto, Nozomi Ogiso,
Yoshiharu Yamada, Hiroyuki Yamamoto and Yoichiro Fujiwara

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto City Hospital

Narabayashi Masaru, Kimiko Hirata and Shuji Ohtsu

Department of Radiation Oncology, Kyoto City Hospital

Most of the malignant tumors located at the uterine cervix and vagina are squamous cell carcinoma. The treatment of each tumor is surgery or concurrent chemoradiotherapy (CCRT) decided by the tumor size and cancer stage. Adenocarcinoma of the uterine cervix and vagina is rare and less sensitive to radiation therapy and chemotherapy compared to squamous cell carcinoma.

This report presents a case of large adenocarcinoma located at the uterine cervix and vagina that had invaded the serosa of the rectum, and was treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC) and surgery.

A 48-year-old multiparous woman presented with metrorrhagia. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) revealed a 59mm×62mm tumor located at the posterior wall of the vagina, uterine cervix and surface of the rectum.

After NAC a complete resection was performed, and a pathological examination revealed to be an endometrioid carcinoma of the uterine cervix. Large and highly invaded vaginal and cervical tumors are often treated with CCRT. NAC, however, is a therapeutic option when the tumor is adenocarcinoma.

(J Kyoto City Hosp 2020;40(2):127-130)

Key words: Neoadjuvant chemotherapy, Cervical cancer, Vaginal cancer, Adenocarcinoma