

## 術前に診断し得た子宮頸部明細胞癌の一例

下雅意るり・佐藤 慎也・飯田 祐基・小松 宏彰・千酌 潤・大石 徹郎・原田 省

鳥取大学医学部 産科婦人科

### A case of clear cell carcinoma of the uterine cervix diagnosed preoperatively

Ruri Shimogai · Shinya Sato · Yuki Iida · Hiroaki Komatsu · Jun Chikumi · Tetsuro Oishi · Tasuku Harada

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tottori University

【背景】子宮頸部明細胞癌は頸部腺癌の約4%と稀な組織型である。術前診断は困難であり、多くは摘出標本により確定診断がなされる。今回、細胞診および狙い組織診により診断し、広汎子宮全摘出術を選択した子宮頸部明細胞癌を経験したので報告する。

【症例】42歳、1妊0産、統合失調症あり内服加療中。不正性器出血を主訴に近医受診し、当院へ紹介となった。腔鏡診で子宮頸部に易出血性の腫瘍を認めた。頸部細胞診はAdenocarcinoma、狙い組織診で腺癌と診断し、明細胞癌の可能性が示唆された。ハイリスクHPV検査は陰性であった。骨盤部MRIで腫瘍長径は50mmであり、僅かに左側の子宮傍組織浸潤がみられた。明らかなリンパ節転移は認めなかった。臨床進行期ⅡB期と診断した。術前化学療法としてDocetaxel + Carboplatin併用療法を1サイクル施行後、広汎子宮全摘出術をおこなった。術後病理組織診断は明細胞癌、ypT2bN0M0であり、術後補助療法として同時化学放射線療法を施行した。以後は経過観察としていたが、治療終了後10か月で腹水貯留が出現した。腹膜播種による腸閉塞を呈し再発と診断。現在治療中である。

【結論】細胞診と組織診の所見より子宮頸部明細胞癌の術前診断が可能であった症例を経験した。子宮頸部明細胞癌は治療抵抗性で予後不良な組織型であり、新たな治療戦略の開発が望まれる。

Clear cell carcinoma of the uterine cervix (CCCC) is a relatively rare tumor with most cases diagnosed using surgical specimens. Here, we report a case of CCCC that was diagnosed before hysterectomy. A 42-year-old gravida 1, para 0 female patient was referred to Tottori University Hospital with a chief complaint of atypical genital bleeding. Colposcopy findings revealed an invasive cervical carcinoma, and CCCC was diagnosed through cytology and punch-biopsy. High-risk human papillomavirus was confirmed to be absent. Magnetic resonance imaging showed a tumor sized 47×36×51 mm with suspected parametrial invasion. There was no evidence of lymph node metastasis. Therefore, we determined the case to be at clinical stage IIB. Radical hysterectomy was performed after neoadjuvant chemotherapy was administered using docetaxel and carboplatin. The postoperative diagnosis was CCCC, T2bN0M0, FIGO stage IIB. Due to the high risk of recurrence, concurrent chemoradiotherapy was added as adjuvant therapy. However, the patient developed recurrent disease with peritoneal dissemination 10-months after the adjuvant therapy and is now under treatment.

キーワード：子宮頸部明細胞癌、細胞診

Key words：clear cell carcinoma of the uterine cervix, cytology

## 緒 言

子宮頸部明細胞癌は頸部腺癌の約4%と稀な組織型である<sup>1)</sup>。術前診断は困難であり、多くは摘出標本により確定診断がなされる。これまで少数例の報告はあるが、治療についてのエビデンスはほとんど無い。明細胞癌は放射線療法や化学療法への抵抗性が示唆され、進行例では予後不良とされている。一方でⅠ/Ⅱ期で広汎子宮全摘出術が可能な症例の予後は比較的良好との報告もある<sup>2)</sup>。

今回、細胞診および狙い組織診により診断し、広汎子宮全摘出術を選択した子宮頸部明細胞癌を経験したので

文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

42歳、1妊0産。  
156cm, 64.3kg, BMI 26.4  
合併症：統合失調症。既往歴：特記事項なし。  
家族歴：特記事項なし。  
現病歴：5か月前からの不正性器出血を主訴に近医を受診した。頸部細胞診はOther malignancy、内膜細胞診は陽性の判定であり、いずれも類内膜癌が推定された。子宮頸部腫瘍の精査のため当院へ紹介となった。腔鏡診では頸管内から外子宮口に突出する易出血性の腫瘍を

認め、経膈超音波検査で頸管内に40×27mmの低エコー域を認めた。頸部細胞診の判定はAdenocarcinoma, 狙い組織診で腺癌と診断され、明細胞癌の可能性を示唆された(図1, 2)。ハイリスクHuman Papillomavirus (HPV) 検査は陰性であった。MRIで腫瘍長径は50mmであり、僅かに左側の子宮傍組織浸潤がみられ

た(図3)。CT検査では明らかなリンパ節転移を認めなかった。膀胱鏡、直腸鏡検査で明らかな異常所見を認めなかった。臨床進行期ⅡB期と診断して、当科の治療方針に基づいて術前化学療法後の手術を予定した。Docetaxel (70mg/m<sup>2</sup>) + Carboplatin (AUC5) 併用療法を1サイクル施行。1サイクル後のMRIで腫瘍長径は

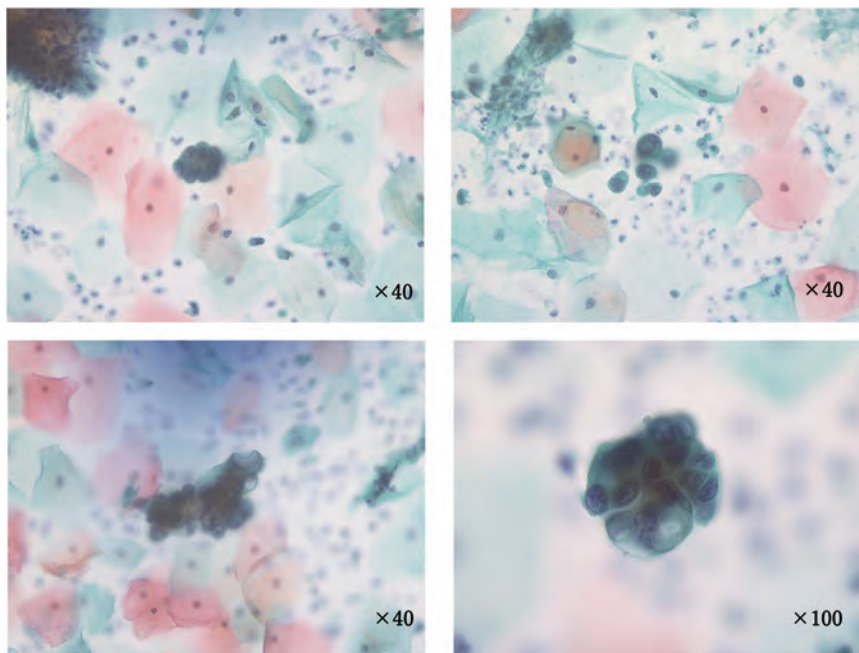


図1 頸部細胞診 LBC (Sure Path法), 倍率は対物レンズ

炎症性背景にN/C比が高く核が偏在した異型細胞が孤立散在性、あるいはミラーボール様の小集塊として出現している。細胞質はライトグリーン好性で淡明、細胞は類円形で境界は明瞭である。

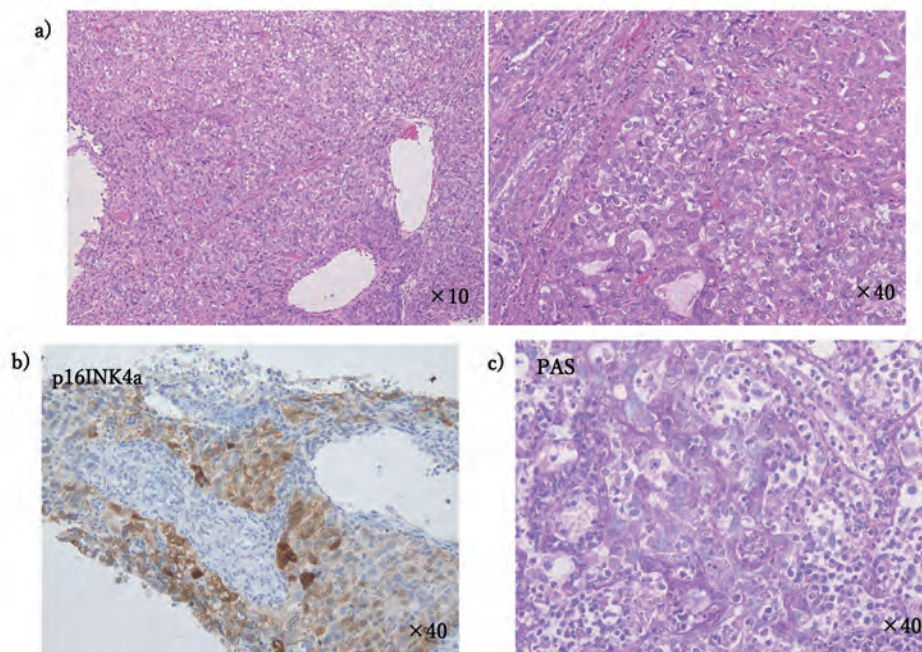


図2 病理組織診 (狙い生検), 倍率は対物レンズ

- H. E.染色：クロマチンに富む異型核と淡明な細胞質を有する細胞がびまん性に増殖している。
- 免疫組織化学：p16INK4a弱陽性。
- PAS染色：グリコーゲンの貯留を認める。

45mmとなり、10%の腫瘍縮小を認めた(図4)。合併症のため2サイクル以降の化学療法の追加は困難と判断し、広汎子宮全摘出術および両側付属器摘出術をおこなった。摘出標本による病理組織診断は明細胞癌であり、TNM分類ypT2bN0M0となった(図5)。リンパ節転移は陰性であったが、子宮傍組織にわずかに浸潤を認めたため、術後補助療法として同時化学放射線療法(骨盤部50.4Gy/28回, Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>/週)を施行した。以後は経過観察をおこなっていたが、治療終了後10か月で腹水貯留が出現した。CT検査にて腹膜播種による腸閉塞を認め、再発と診断した。現在治療中である。

## 考 察

子宮頸部明細胞癌は、主として淡明な細胞質を示す細胞やhobnail様の形態を示す細胞で構成され、充実性、管状・嚢胞状、あるいは乳頭状構築を示す腺癌である<sup>3-5)</sup>。Herbst et al.は切迫早産の治療に用いた合成エストロゲン製剤Diethylstilbestrol (DES)の胎内暴露

により若年女性に頸部明細胞癌が発生することを報告した<sup>6-7)</sup>。これにより米国食品医薬局(Food and Drug Administration; FDA)は1971年に妊娠中のDESの使用を禁止した。現在ではDESとは無関係に若年と閉経後の中高年に二峰性のピークがあるとされ、その原因としてホルモン環境の変化やDES以外の外的因子、遺伝因子の関与が推測されている<sup>8)</sup>。本邦の報告でもDESの暴露を受けたものはみられず、発症年齢は二峰性を示した<sup>9)</sup>。子宮頸部明細胞癌の発生とHPVの関連は未だ明らかになっていない<sup>10)</sup>。Pirog et al.は頸部腺癌760例における組織型とHPV陽性率を報告した<sup>11)</sup>。通常型腺癌のHPV陽性率71.8%に対して、明細胞癌は20%と明らかに低かった。一方でUeno et al.は、頸部明細胞癌はHPV非関連腫瘍と報告しており、その発生におけるPI3K-AKT経路活性化の関与を指摘している<sup>12)</sup>。本症例にはDES暴露歴はなく、ハイリスクHPV検査は陰性であった。

頸部明細胞癌の臨床症状は不正性器出血が最も多く見られるが、子宮頸部細胞診による診断精度は低いとされ



図3 初診時MRI

- a) Dynamic MRI (矢状断)  
b) DWI: Diffusion weighted image (水平断)

子宮頸部の腫瘍は47×36×51mmであり、造影検査で早期濃染を認め、T1強調画像で低信号、T2強調画像で軽度高信号、拡散強調画像で高信号、ADC mapで低信号であった。



図4 TC療法1サイクル後 Dynamic MRI (矢状断)  
腫瘍縮小率10%、RECIST効果判定はSD (stable disease) であった。



学的な治療法の開発が望まれる。術前に組織型を診断し得た場合、それに応じた治療法の選択が重要となると考える。

## 結 論

細胞診と組織診の所見より子宮頸部明細胞癌の術前診断が可能であった症例を経験した。子宮頸部明細胞癌は治療抵抗性で予後不良な組織型であり、新たな治療戦略の開発が望まれる。

## 文 献

- 1) Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson EJ. Tumor of the cervix, vagina, and vulva. Atlas of tumor pathology. Third Series, Fascicle 4. Washington, D. C.: Armed Forces Institute of Pathology 1992: 88-91.
- 2) Shingleton HM, Bell MC, Flemgen A, Chmiel JS, Russel AH, Jones WB, Winchester DP, Clive RE. Is there really a difference in survival of woman with squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer* 1995; 76(10 suppl): 1948-1955.
- 3) 日本産婦人科学会・日本病理学会編. 子宮頸癌取り扱い規約病理編 (改訂第4版). 東京: 金原出版; 2017.
- 4) Wibur DC, Colgan TJ, Ferenczy AS, Hirschowitz L, Loening T, McCluggage WG, Mikami Y, Park KJ, Ronnett BM, Schneider A, Soslow R, Wells M, Wright T. Tumors of the cervix, Glandular tumors and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH, eds. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. IRAC; 2014: 183-194.
- 5) Hasegawa K, Nagao S, Yasuda M, Millan D, Viswanathan AN, Glasspool RM, Devouassoux-Shisheboran M, Covens A, Lorusso D, Kurzeder C, Kim JW, Gladieff L, Bryce J, Friedlander M, Fujiwara K. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Clear Cell Carcinoma of the Uterine Corpus and Cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (9 Suppl 3): S90-95.
- 6) Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the Vagina. Association of Maternal Stilbestrol Therapy With Tumor Appearance in Young Women. *N Eng J Med* 1971; 284 (15): 878-881.
- 7) Herbst AL, Robboy SJ, Scully RE, Poskanzer DC. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: Analysis of 170 registry cases. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 713-723.
- 8) Hanselaar A, Loosbroek MV, Schuurbiens O, Helmerhorst T, Bulten J, Bernheim J. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. An update of the central Netherlands registry showing twin age incidence peaks. *Cancer* 1997; 79: 2229-2236.
- 9) 関博之, 高田恭臣, 袖本武男, 星野寛美, 斎藤一夫, 植草利公. 若年者に発症した子宮頸部明細胞腺癌の1例. *産科と婦人科* 2003; 5: 681-686.
- 10) Mathew Thomas V, Alexander SA, Hadfield MJ, Vredenburg J. A Rare Case of Clear Cell Adenocarcinoma of the Cervix with No Intrauterine Diethylstilbestrol Exposure. *Cureus* 2020; 12(4): e7796.
- 11) Pirog EC, Lloveras B, Molijn A, Tous S, Guimerà N, Alejo M, Clavero O, Klaustermeier J, Jenkins D, Quint WG, Xavier Bosch F, Alemany L, de Sanjosé S; RIS HPV TT study group. HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, a worldwide analysis of 760 cases. *Mod Pathol* 2014; 27(12): 1559-1567.
- 12) Ueno S, Sudo T, Oka N, Wakahashi S, Yamaguchi S, Fujiwara K, Mikami Y, Nishimura R. Absence of Human Papillomavirus Infection and Activation of PI3K-AKT Pathway in Cervical Clear Cell Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(6): 1084-1091.
- 13) Huo D, Anderson D, Herbst AL. Follow-up of Patients With Clear-Cell Adenocarcinoma of the Vagina and Cervix. *N Eng J Med* 2018; 378(18): 1746-1748.
- 14) Thomas MB, Wright JD, Leiser AL, Chi DS, Mutch DG, Podratz KC, Dowdy SC. Clear Cell Carcinoma of the Cervix: A Multi-Institutional Review in the post-DES Era. *Gynecol Oncol* 2008; 109(3): 335-339.
- 15) Sonoda K, Nogami M, Naka M, Ookubo F, Kobayashi H, Yahata H, Okugawa K, Kaneki E, Kato K. Characteristic Cytological Features of Cervical Clear Cell Adenocarcinoma: A Report of 4 Cases. *J Cytol Histol* 2013; 4(5).
- 16) Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, Lamb CA, Oliva E, Zivanovic O, Juretzka MM, Pirog EC. Unusual Endocervical Adenocarcinomas: An Immunohistochemical Analysis With Molecular Detection of Human Papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(5): 633-646.
- 17) Reich O, Tamussino K, Lahousen M, Pickel H, Haas

- J, Winter R. Clear Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: Pathology and Prognosis in Surgically Treated Stage IB-IIB Disease in Women Not Exposed in Utero to Diethylstilbestrol. *Gynecol Oncol* 2000; 76(3): 331-335.
- 18) Wang D, Zhao C, Fu L, Liu Y, Zhang W, Xu T. Primary Clear Cell Adenocarcinoma of the Cervix: A Clinical Analysis of 18 Cases Without Exposure to Diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol Int* 2019; 44(2): 163-167.
- 19) Kleine W, Rau K, Schwoerer D, Pflaiderer A. Prognosis of the adenocarcinoma of the cervix uteri: a comparative study. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 145-149.
- 20) Chen YL, Ho CM, Chen CA, Chiang YC, Huang CY, Hsieh CY, Cheng WF. Impact of various treatment modalities on the outcome of stage IB1-IIA cervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 112: 135-139.
- 21) Yang L, Zheng A, Zhang X, Fang X, Sun W, Chen Y. Clear Cell Carcinoma of the Uterine Cervix: A Clinical and Pathological Analysis of 47 Patients Without Intrauterine Diethylstilbestrol Exposure. *Int J Gynecol Cancer* 2017 Jun; 27(5): 1009-1014.
- 22) Oliver KE, Brady WE, Birrer M, Gershenson DM, Fleming G, Copeland LJ, Tewari K, Argenta PA, Mannel RS, Secord AA, Stephan JM, Mutch DG, Stehman FB, Muggia FM, Rose PG, Armstrong DK, Bookman MA, Burger RA, Farley JH. An evaluation of progression free survival and overall survival of ovarian with clear cell carcinoma versus serous carcinoma treated with platinum therapy; an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group experience. *Gynecol Oncol* 2017; 147(2): 243-249.

---

**【連絡先】**

下雅意るり

鳥取大学医学部附属病院女性診療科

〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1

電話：0859-38-6647 FAX：0859-38-6649

E-mail：rshimogai@outlook.jp