

## 小細胞神経内分泌癌と腺様嚢胞癌と扁平上皮癌による混合癌であった子宮頸癌の1例

須藤 毅, 榊 宏諭, 奥井陽介, 鈴木百合子, 清野 学, 太田 剛, 永瀬 智

山形大学医学部産婦人科  
(令和2年6月12日受理)

### 抄 録

子宮頸癌で2種類の組織型の混合癌の報告例は散見されるが、3種の混合癌の報告はほとんどない。今回、子宮頸癌で3種の組織型の混合癌を経験したので文献的考察を加え報告する。症例は67歳、4妊3産。不正性器出血を主訴に前医を受診頸部細胞診で小細胞癌が疑われ当科紹介となった。膣鏡診で子宮頸部に肉眼的病変なし、頸部組織診で小細胞癌の診断であった。内診で子宮傍組織浸潤を認めず。MRIで子宮頸部に20mm大、T2強調画像で高信号を示す腫瘤性病変を認めた。画像検査で遠隔転移を認めず、子宮頸癌IB1期の診断で腹式広汎子宮全摘術、両側付属器摘出術を施行した。子宮頸部病変内にはN/C比の高い小型の異型細胞が充実性に増殖しており、免疫染色でCD56, Synaptophysin, NSEが一部陽性を示したため小細胞癌と診断した。また、一部で類基底細胞様の腫瘍細胞が大小の胞巣を形成しながら浸潤増殖を示しており、免疫染色で $\alpha$  SMA, CD10, p63に陽性であったため腺様嚢胞腺癌の混合癌と診断した。さらに角化を伴う低分化な成分も含まれており、扁平上皮癌も混在していると判断した。子宮間質浸潤2/3以上であったが、リンパ管・脈管侵襲はなく、骨盤リンパ節転移も認めなかった。以上より小細胞神経内分泌癌、腺様嚢胞癌、扁平上皮癌の混合癌、pT1bN0M0 (UICC第8版より)と診断した。術後再発中リスク群としてエトポシド/シスプラチン療法を行い、術後1年以上再発なく経過している。

キーワード：子宮頸癌、小細胞癌、腺様嚢胞癌、混合癌

### 緒 言

子宮頸癌において、2種の組織型の混合癌の報告は散見されるが3種の混合癌の報告はほとんどない。今回子宮頸癌において稀な組織型である腺様嚢胞癌および小細胞神経内分泌癌を含む3種の混合癌を経験したので報告する。

### I. 症 例

【患者】67歳、4妊3産

【主訴】不正性器出血

【閉経】51歳

【既往歴】糖尿病、高血圧症

【家族歴】姉・弟がともに糖尿病

### 【現病歴】

3か月前から不正性器出血を自覚していた。近医産婦人科を受診、子宮頸部細胞診で小細胞神経内分泌癌の疑いとなり当科紹介となった。

### 【現症】

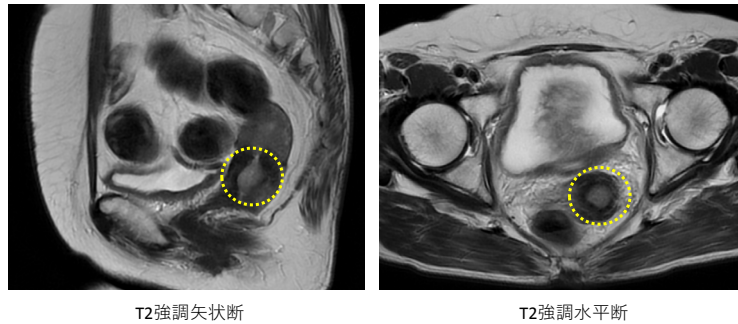
身長143.1cm、体重48.5kg。膣鏡診で子宮頸部に肉眼的病変を認めなかった。内診で子宮は鶏卵大、可動性は良好であった。両側付属器は触知しなかった。直腸診で傍子宮組織への浸潤を認めなかった。

### 【検査所見】

経膣超音波検査：子宮全長58.9mm、内膜厚9.9mm、子宮頸部に明らかな腫瘤性病変を認めなかった。両側付属器に病変を認めなかった。Douglas窩に液体貯留を認めなかった。

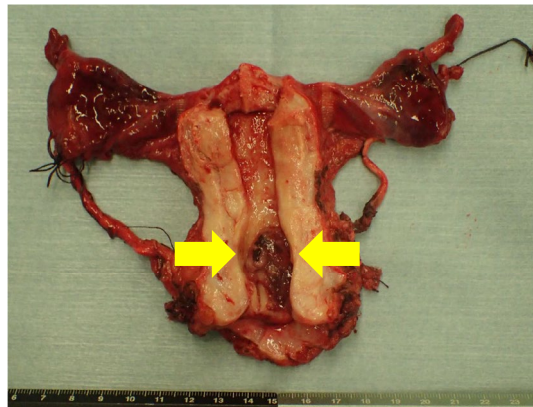
子宮頸部細胞診：小細胞神経内分泌癌。

子宮内膜細胞診：小細胞神経内分泌癌。



子宮頸管内に20mm程度の腫瘍を認める

図1. MRI



子宮頸部に外向性、ポリープ状に発育した腫瘍性病変を認める

図2. 摘出子宮

子宮内膜組織診：小細胞神経内分泌癌。

血液検査：特に異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーもCEA 1.64ng/ml、CA19-9 2.2U/ml、CA125 11.9U/ml、ProGRP 36.4pg/ml、NSE 6.1ng/mlといずれも正常範囲内であった。

造影MRI画像検査（図1）：子宮頸管内に20mm程度の腫瘍性病変を認めた。T1強調像で低信号、T2強調像で高信号、拡散強調像で高信号、軽度の造影効果があり悪性を疑う所見であった。

CT画像検査：明らかな遠隔臓器への転移やリンパ節への転移を認めなかった。

#### 【治療経過】

子宮頸部・内膜から小細胞神経内分泌癌を認めたが、病変の主座が子宮頸管にあるため子宮頸癌（cT1b1N0M0；Stage IB1）の診断となった。治療は外科的治療を選択、術式は腹式広汎子宮全摘術および両側付属器摘出術の方針となった。

#### 【術中所見】

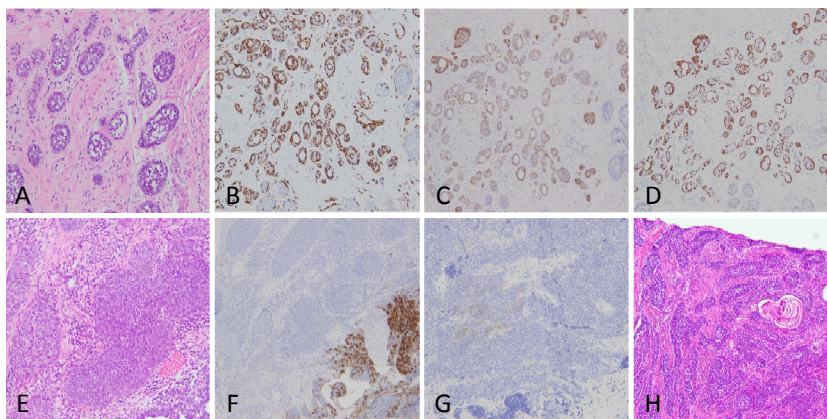
子宮は鶏卵大で周囲との癒着はなく、子宮頸部に明らかな腫大を認めなかった。両側付属器にも明らかな病変を認めなかった。腹水貯留も無く、視診および触診した限り腹腔内に明らかな播種巣を認めなかった。広汎子宮全摘術および両側付属器摘出術を施行し、手術時間は5時間56分、出血量はリンパ液含めて900mlであった。

【摘出標本（図2）】子宮頸管全周に渡って外向性、ポリープ状に発育した25×25mmの腫瘍性病変を認めた。

#### 【病理組織診断（図3）】

子宮頸部に浸潤する主病変は、類基底細胞様の腫瘍細胞が大小の胞巣を形成しながら浸潤増殖していた。所々では篩状の管腔形成も認められた（図3-A）。免疫染色では、部分的に筋上皮マーカーである  $\alpha$  SMA、CD10、p63が陽性であった（図3-B、CおよびD）。

### 3種の組織型の混合癌であった子宮頸癌の1例



A : 腺様嚢胞癌(HE染色) B :  $\alpha$ SMA C : CD10 D : p63  
E : 小細胞癌(HE染色) F : NSE G : Synaptophysin H : 扁平上皮癌(HE染色)

図3. 病理標本像

以上より腺様嚢胞癌と診断された。また、腺様嚢胞癌の成分とは異なる、非常にN/C比の高い小型の異型細胞が充実性に増殖する成分も認められた(図3-E)。免疫染色ではCD56、SynaptophysinやNSEに一部が陽性であった(図3-F, G)。以上より小細胞神経内分泌癌と診断された。さらに一部では角化を伴う低分化な成分が含まれており、扁平上皮癌と診断された(図3-H)。HE染色標本から、各々の癌が組織中に占める割合は腺様嚢胞癌の成分が35%、小細胞神経内分泌癌の成分が30%、扁平上皮癌の成分が35%と推定された。

子宮頸部間質への浸潤は頸部壁の深さ2/3を超えていたが、腔壁や子宮傍組織への浸潤は認められなかった。両側付属器および骨盤内リンパ節への転移は認められなかった。

#### 【最終診断】

子宮頸癌IB1期、pT1b1N0M0；混合癌(腺様嚢胞癌、小細胞神経内分泌癌、扁平上皮癌)

#### 【術後経過】

術後に腹腔内ドレーンの感染によるものと思われる敗血症を来したが、抗菌薬投与にて軽快し術後14日目に退院となった。術後病理診断から再発リスクは中リスクと判断され、術後化学療法を行った。エトポシド(E)+シスプラチン(P)療法(E:100mg/m<sup>2</sup>=140mg/body、P:80mg/m<sup>2</sup>=110mg)を4コース施行し当科外来にて経過観察中、術後1年以上経過しているが再発は認めない。

## II. 考 察

子宮頸癌は子宮頸部に発生する悪性腫瘍で、婦人科領域において頻度の高い癌であり、2016年の日本での罹患数は11,283人にのぼる<sup>1)</sup>。好発年齢は40~50歳代とされているが、特に若年女性での罹患数は近年増加傾向にある。

子宮頸癌の組織型は約80%が扁平上皮癌、20%が腺癌とされている。腺様嚢胞癌は唾液腺に最もみられる腺癌の1つの型で、ほかに乳腺や気管支、副鼻腔、バルトリン腺で見られるが、子宮頸部においては非常に稀な組織型であり子宮頸部悪性腫瘍全体の0.4~1.7%を占めるとされる<sup>2),3)</sup>。また、60歳以上の高齢者に好発し黒人に多いとされており<sup>4)</sup>症状としては閉経後の不正性器出血が最も多い。一方、子宮頸部の小細胞神経内分泌癌(以後小細胞癌と表記)は神経内分泌癌の1亜型であり、大細胞神経内分泌癌などの他の亜型と比較すると頻度は最も高いが、それでも本邦での子宮頸部悪性腫瘍全体の1.6%を占めるに過ぎない<sup>5)</sup>。初期から不正性器出血を認める点は腺様嚢胞癌と同様で、本症例の初期症状も不正性器出血であり、腺様嚢胞癌、小細胞癌ともに合致する主訴であった。

腺様嚢胞癌においては特異的な腫瘍マーカーの報告はないが、小細胞癌などの神経内分泌腫瘍のマーカーとしては神経特異エノラーゼ(Neuron specific enorase: NSE)やガストリン放出ペプチド前駆体(ProGRP)が有用とされている。しかし、本症例ではいずれの値も正常範囲内であった。

腺様嚢胞癌の病理学的特徴は、辺縁部柵状配列を示

す小型の類基底細胞様腫瘍細胞が大小の島状構造を形成し、篩状あるいは腺管状構造がみられることである。免疫染色ではp63の他、筋上皮細胞のマーカーであるactin, myosin, S-100蛋白に強陽性を示すことが報告されている<sup>6)</sup>。一方で、子宮頸部小細胞癌の病理学的特徴としては、肺での小細胞癌と同様にN/C比の極めて高い腫瘍細胞が胞状ないし索状配列を呈しながら浸潤性に増生することが挙げられる。子宮頸部小細胞癌の診断は、その特徴的な細胞形態からHE染色標本のみでの診断も可能とされるが、神経内分泌マーカーであるCD56, Synaptophysin A, chromogranin Aなどの免疫染色を行うことにより診断精度はさらに向上する。本症例においても各々の特徴的なHE染色像から腺様嚢胞癌、子宮頸部小細胞癌および扁平上皮癌の併存は比較的容易に推測されたが、さらに免疫染色を加えることにより腺様嚢胞癌では筋上皮マーカーが、子宮頸部小細胞癌では神経内分泌マーカーがそれぞれ陽性を示し確定診断に至った。

腺様嚢胞癌の発生母地には不明瞭な部分が多いが、近年の病理学的検討では子宮頸部の予備細胞を由来とする報告がある<sup>6)</sup>。また、その発生には扁平上皮癌と同様にヒトパピローマウイルス (HPV) 16型の関与が指摘されているため<sup>7)</sup>、腺様嚢胞癌は子宮頸部上皮内腫瘍や扁平上皮癌との併存がしばしば報告されている<sup>8), 9)</sup>。本症例の腺様嚢胞癌成分においてもp16がびまん性に陽性であったことからHPVの関与が伺われる。一方で、子宮頸部小細胞癌も扁平上皮癌や腺癌と併存することも報告されており<sup>10) - 12)</sup>、これらの報告によれば小細胞癌単独の症例は21~41%、小細胞癌と扁平上皮癌との併存症例が33~42%、小細胞癌と腺癌との併存症例が11~50%、小細胞癌と扁平上皮癌と腺癌の3つの組織の併存症例が11~20%とされている。当院での過去15年間に経験した子宮頸部小細胞癌症例は本症例を含めて7例であったが、ほかの6例では小細胞癌のみが5例 (71%) であり、扁平上皮癌との併存例が1例 (14%) と、小細胞癌単独例が多い結果であった。しかし既存の報告では腺癌の詳細な組織型を報告したものはほとんど存在せず、文献検索した限りでは子宮頸部小細胞癌と扁平上皮癌に併存した腺癌が腺様嚢胞癌であった症例は認められず、本症例はこれまでに既出のない貴重な報告となる。

一般的に腺様嚢胞癌は転移や再発を来しやすく、扁平上皮癌と比較しその予後は不良とされている。しかし子宮頸癌の中では稀な組織型であることから、標準的治療は確立されておらず、現在では扁平上皮癌と同様に外科的切除と化学療法、そして放射線治療に

よる集学的治療がとられている<sup>13)</sup>。また、子宮頸部小細胞癌もきわめて予後が不良な組織型であり、治療方針は手術療法に化学療法や放射線療法を併せた集学的治療が行われる傾向にあるが、本邦での4年無増悪生存率はI B1期59%、I B2期68%、II B期13%、III B期17%と早期例でも予後不良と報告されている<sup>14)</sup>。化学療法は肺小細胞癌の治療レジメンに準じて行われるのが一般的である。白金製剤がKey drugとされており、特にエトポシドとシスプラチンを組み合わせたEP療法が最も多く施行され、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の肺小細胞癌ガイドラインにおいてもEP療法が第一選択として推奨されている。扁平上皮癌もしくは腺癌の術後補助療法は一般に放射線療法が推奨されているが、本邦の約半数の施設ではタキサン製剤と白金製剤の併用療法が行われており、当科ではパクリタキセルとシスプラチンの併用療法 (TP療法) を第一選択としている。子宮頸部の扁平上皮癌と神経内分泌癌の混合癌に対しては、本邦ではEP療法のほかでは白金製剤にイリノテカンやタキサン製剤を併用投与した症例報告<sup>15)</sup> を見るのみである。本症例は広汎子宮全摘術が施行され、病理診断によって子宮頸部間質への深い浸潤 (頸部壁の深さ2/3以上) を認めたため再発中リスク群と判断し術後補助療法を行う方針となった。判明した3種の組織型において、扁平上皮癌に比べ腺様嚢胞癌や小細胞癌の予後が悪い点、腺様嚢胞癌における術後療法に一定の見解が無い点、そして小細胞癌に関してはEP療法が多く用いられている点を考慮し、今回はTP療法ではなくEP療法を選択した。

## 結 語

今回、扁平上皮癌と腺様嚢胞癌、小細胞神経内分泌癌が混在する非常に稀な子宮頸癌の一例を経験した。これまで同様の組織型の混合癌の報告は検索した限りでは無く、貴重な症例報告となるであろう。また、腺様嚢胞癌や神経内分泌癌との混合癌に対しては未だ標準治療が確立しておらず、今後さらに症例を重ねその治療法を検討していく必要があると思われる。

## 文 献

1. 全国がん登録 罹患数・率 報告 2016 : 厚生労働省健康局がん・疾病対策課
2. Fowler WC Jr, Miles PA, Surwit EA, Edelman DA, Walton LA, Photopoulos GJ; Adenoid cystic carcinoma of

### 3種の組織型の混合癌であった子宮頸癌の1例

- the Cervix. Report of 9 cases and a reappraisal. *Obstet Gynecol.* 1978 Sep; 52(3): 337-342
3. Musa AG, Hughes RR, Coleman SA.: Adenoid cystic carcinoma of the cervix: a report of 17 cases. *Gynecol Oncol.* 1985 Oct; 22(2): 167-173
  4. Ferry JA, Scully RE.: "Adenoid cystic" carcinoma and adenoid basal carcinoma of the uterine cervix. A study of 28 cases. *Am J Surg Pathol.* 1988 Feb; 12(2): 134-144
  5. 片渕秀隆：日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告. 2014年度患者年報. *日産婦誌* 2016 ; 68 : 1117-1235
  6. 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 Apr; 23(4): 448-458
  7. Grayson W, Taylor L, Cooper K.: Detection of integrated high risk human papillomavirus in adenoid cystic carcinoma of the uterine cervix. *J Clin Pathol.* 1996 Oct; 49(10): 805-809
  8. Shi X, Chang X, Wu H, Ren X, Liu T, Bui MM.: Co-existing adenoid cystic carcinoma and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a rare case report and literature review. *Ann Clin Lab Sci.* 2014 Fall; 44(4): 502-507
  9. Shi X, Wu S, Huo Z, Ling Q, Luo Y, Liang Z.: Co-existing of adenoid cystic carcinoma and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a report of 3 cases with immunohistochemical study and evaluation of human papillomavirus status. *Diagn Pathol.* 2015 Aug 19; 10: 145. doi: 10.1186/s13000-015-0376-z
  10. Abeler VM, Holm R, Nesland JM, Kjørstad KE.: Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 26 patients. *Cancer.* 1994 Feb 1; 73(3): 672-677
  11. Ishida GM, Kato N, Hayasaka T, Saito M, Kobayashi H, Katayama Y, et al.: Small cell neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix: a histological, immunohistochemical, and molecular genetic study. *Int J Gynecol Pathol.* 2004 Oct; 23(4): 366-372
  12. Horn LC, Hentschel B, Bilek K, Richter CE, Einkenkel J, Leo C.: Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index. *Ann Diagn Pathol.* 2006 Jun; 10(3): 140-143
  13. Kaur P, Khurana A, Chauhan AK, Singh G, Kataria SP, Singh S.: Adenoid cystic carcinoma of cervix: treatment strategy. *J Clin Diagn Res.* 2013 Nov; 7(11): 2596-2597. doi: 10.7860/JCDR/2013/5874.3623. Epub 2013 Nov 10.
  14. Kuji S, Hirashima Y, Nakayama H, Nishio S, Otsuki T, Nagamitsu Y, et al.: Diagnosis, clinicopathologic features, treatment, and prognosis of small cell carcinoma of the uterine cervix; Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup study in Japan. *Gynecol Oncol.* 2013 Jun; 129(3): 522-527. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.02.025. Epub 2013 Feb 26
  15. Junji O, Noriko K, Mihoko N, Kazuko F, Yasuyuki K, Hiroshi S, et al.: Results of Treatment and Prognosis of 4 Neuroendocrine Carcinoma of Uterine Cervix Patients in Our Department. *宮崎医会誌* 2015; 39: 99-102

## **Co-existing small-cell neuroendocrine carcinoma, adenoid cystic carcinoma, and squamous cell carcinoma of cervical cancer: a case report**

**Takeshi Sudo, Hirotsugu Sakaki, Yosuke Okui, Yuriko Suzuki,  
Manabu Seino, Tsuyoshi Ota, Satoru Nagase**

*Department of Obstetrics and Gynecology, Yamagata University, Faculty of Medicine*

### **ABSTRACT**

Although there have been several reports of mixed cervical cancer with two histological types, cases of mixed cancer with three histological types are extremely rare. We report a case of mixed cervical cancer with three histological types. A 67-year-old woman (4 gravida, 3 para) consulted a previous doctor with a chief complaint of irregular genital bleeding. Small-cell carcinoma was suspected based on the cervical cytology, and she was referred to our hospital. No gross lesion in the cervix was observed on vaginal speculum examination. She was diagnosed with small-cell carcinoma of the uterine cervix based on a cervical biopsy. No parauterine tissue infiltration was observed on pelvic examination. Magnetic resonance imaging showed a tumorous lesion in the cervix that was 20 mm in size and showed high signal intensity on T2-weighted images. No distant metastasis was found on imaging, and abdominal radical hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed based on a diagnosis of stage IB1 cervical cancer. Microscopically, small atypical cells with high nuclear-cytoplasmic ratios proliferated solidly in the cervical lesion, and cluster of differentiation (CD)56, synaptophysin, and neuron-specific enolase tested partially positive on immunostaining. In addition, some basal cell-like tumor cells showed infiltration and proliferation while forming large and small alveolar nests and tested positive for  $\alpha$ -smooth muscle actin, CD10, and p63 on immunostaining. Furthermore, squamous cell carcinoma, which is a poorly differentiated component accompanied by keratinization, was also detected. The interstitial invasion of the uterine cervix was 2/3 or greater, but neither lymphatic or vascular invasion nor pelvic lymph node metastasis was found. Collectively, the diagnosis was stage IB1 (pT1bN0M0) cervical cancer with a mixed histology of small-cell neuroendocrine carcinoma, adenoid cystic carcinoma, and squamous cell carcinoma. The patient was administered adjuvant chemotherapy including etoposide/cisplatin because she was categorized in the middle-risk group of recurrence. She had no evidence of disease for more than 1 year after the surgery.

**Keywords:** cervical cancer, small cell carcinoma, adenoid cystic carcinoma, mixed cancer