症 例

子宮体部癌肉腫の3例

——内膜細胞診・捺印細胞診を中心に——

九州労災病院産婦人科¹⁾，同 臨床検査科²⁾，産業医科大学産婦人科³⁾

松浦 祐介¹⁾ 柏村 賀子¹⁾ 菊次 徹²⁾ 徳藤真一郎²⁾

柏村 正道³⁾

子宮体部悪性腫瘍のうち，子宮肉腫の占める割合は約5%と比較的まれな疾患であるが，術前に正確な診断を得ることが困難なことも多い。今回われわれは，過去1年間に癌肉腫3例（肉腫成分同所性2例，肉腫成分異所性1例）を経験したので細胞診による術前診断の可能性について検討した。症例は54歳，56歳，64歳ですべて閉経後に認められ，全例不正出血の症状があったが，子宮頸部擦過細胞診が陽性であったのは非上皮性異型細胞が出現していた1例のみであった。内膜細胞診では腺癌・肉腫細胞ともに出現していたのが1例，肉腫成分のみが出現していたのが1例，腺癌のみ出現していたのが1例であった。また，術前の内膜組織診と最終診断が一致したのは3例中1例のみであった。摘出子宮における捺印細胞診ではそれぞれ組織像に類似した悪性細胞が出現していた。また，特殊染色を各症例に施行したが，肉腫細胞に上皮性のマーカーが陽性になることもあり，必ずしも有用とは判断されなかった。

子宮体部非上皮性悪性腫瘍の診断にあたっては，臨床所見や腫瘍の肉眼的所見を含めて慎重に対処することが必要である。

Key words: Uterine corpus—Cytology—Carcinosarcoma—Case report

I. 緒 言

子宮体部非上皮性悪性腫瘍（肉腫）はまれな疾患で子宮体部悪性腫瘍の約5%にみられるが¹⁾，代表的なものとして，子宮内膜間質肉腫（endometrial stro-

mal sarcoma）・平滑筋肉腫（leiomyosarcoma）・癌肉腫（carcinosarcoma）の3つが挙げられる²⁾。癌肉腫は従来ミューラー管混合腫瘍（malignant mixed müllerian tumor: MMT）と呼称されていたが1994年のWHOの改定に基づき本邦でも1996年より癌肉腫に統一されることとなった。肉腫細胞の一般的形態については壊死性背景に散在性の細胞配列，不明瞭な細胞辺縁，脆弱な細胞質，核の偏在，核縁の菲薄化，大型で著明な核小体などが特徴とされている³⁻⁵⁾。しかしながら，子宮肉腫において術前に正確な診断をすることは必ずしも容易ではない。特に癌肉腫においては術前に両者の腫瘍成分を細胞診で診断することは困難であるといわれている^{4,6,7)}。

今回われわれは癌肉腫3例（肉腫成分同所性2例，肉腫成分異所性1例）を経験したので内膜細胞診，捺印細胞診，免疫染色を中心に報告する。

Cytological and pathological study of 3 cases of carcinosarcoma of the uterine body

Yusuke MATSUURA¹⁾, M.D., M.I.A.C. Yoshiko KASHIMURA¹⁾, M.D., F.I.A.C., Toru KIKUTSUGU²⁾, C.T., Shinichiro TOKUFUJI²⁾, M.T., Masamichi KASHIMURA³⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department of Laboratory Medicine, Kyushu Rosai Hospital

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, University of Occupational and Environmental Health, Japan

論文別刷請求先 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1の1

1 産業医科大学産婦人科 松浦祐介

平成11年1月17日受付

平成11年6月11日受理

II. 症 例

症例の臨床的事項は Table 1 のごとくである。年齢はそれぞれ 54 歳, 56 歳, 64 歳で全例 2 回経妊 2 回経産であった。家族歴では症例 1 では父に胃癌, 症例 2 では父に膵臓癌, 妹・従姉妹に乳癌を認め, 症例 3 には特記事項は認められなかった。また, 症例 2 では既往歴として 40 歳時に乳癌のため手術を施行されている。全例閉経後で不正出血の症状を認めた。最終組織診断は肉腫成分同所性 2 例 (Photo. 1, 2), 肉腫成分異所性 1 例 (Photo. 3) であった。進行期はすべて Ib 期で準広汎子宮全摘術を 2 例に, 単純子宮全摘術を 1 例に施行した。術後に化学療法を施行したのは 2 例で現在のところ 1 例のみ無病状態で健在である。

細胞診・組織診所見を Table 2 に示す。比較的小型な類円形細胞で構成され重積性に出現し大小不同の核

をもつ上皮性腫瘍細胞を腺癌細胞と定義した。また孤立散在性あるいは粗な結合性で出現し, 著しく腫大した核をもち大型で著明な核小体を有する悪性腫瘍細胞を肉腫細胞と定義した。子宮頸部擦過細胞診 (綿棒擦過) が陽性であったのは非上皮性異型細胞が出現していた症例 1 の 1 例のみであったが, この症例では子宮頸管内まで腫瘍の一部がポリープ状に垂れ下がっていた。壊死性背景の中に奇怪な異型細胞が主に散在性に出現しており, 細胞辺縁は不明瞭で核は肥大し楕円形・不整形・大小不同を呈し核縁は菲薄化していた。クロマチンは細顆粒状で大型で著明な核小体を有し, 非上皮性の悪性腫瘍が疑われたが, 腺癌細胞は認められなかった (Photo. 4)。内膜細胞診 (エンドサイト) では腺癌, 肉腫細胞ともに出現していたのが 1 例, 肉腫成分のみが出現していたのが 1 例, 腺癌のみ出現していたのが 1 例であった。腺癌細胞では N/C 比が高く比較的小型な類円形細胞が重積性に出現していた。

Table 1 Clinical characteristics

Patient No.	Age	Symptoms	Histological diagnosis	Stage	Therapy	Prognosis
1.	54	bleeding	carcinosarcoma homologous	Ib	modified radical hysterectomy + BSO+PLND (1997.3.10) VAC 4 course	AWD liver metastasis pelvic recurrence (1999.4.2)
2.	56	bleeding	carcinosarcoma heterologous	Ib	total abdominal hysterectomy (1997.4.17)	dead of breast cancer (1999.1.12)
3.	64	bleeding	carcinosarcoma homologous	Ib	modified radical hysterectomy + BSO+PLND (1997.7.14) VAC 2 course	NED (1999.3.5)

BSO ; bilateral salpingo-oophorectomy PLND ; pelvic lymph node dissection VAC ; Vincristine, Actinomycin D, Cyclophosphamide AWD ; alive with disease NED ; no evidence of disease

Photo. 1 Pathological findings of case 1. Adenocarcinoma element (right side), and endometrial stromal sarcoma element (left side) are seen (Hematoxylin and Eosin stain, $\times 50$)

Photo. 2 Pathological findings of case 3. Adenocarcinoma element (left side), and sarcoma element (right side) are seen (Hematoxylin and Eosin stain, $\times 100$)

Table 2 Cytological and pathological diagnosis

Patient No.	Cervical cytology	Endometrial cytology	Endometrial biopsy	Imprint smear	Final diagnosis
1.	Non-epithelial malignant cell	Adenocarcinoma + Sarcoma	Carcinosarcoma	Adenocarcinoma + Sarcoma	Carcinosarcoma homologous
2.	Negative	Non-epithelial atypical cell	Rhabdomyosarcoma, suspected	Adenocarcinoma + Sarcoma	Carcinosarcoma heterologous
3.	Negative	Adenocarcinoma	Endometrioid adenocarcinoma	not performed	Carcinosarcoma homologous

Photo. 3 Histological findings of case 2. Adenocarcinoma element, endometrial stromal sarcoma element and rhabdomyosarcoma element are found (Hematoxylin and Eosin stain, $\times 50$)

Photo. 4 Positive cervical cytology of case 1. A cluster of bizarre malignant cells. Non-epithelial malignant tumor is suspected (Papanicolaou stain, $\times 200$)

Photo. 5 Endometrial cytology of case 1. Cluster of atypical endometrial cells (Papanicolaou stain, $\times 100$)

Photo. 6 Endometrial cytology of case 1. A cluster of bizarre malignant cells with solitary malignant cells. Coarse chromatin and macronucleoli are visible (Papanicolaou stain, $\times 200$)

核は円形ないし類円形で大小不同を認め、クロマチンは増量し、一部著明な核小体を認める (Photo. 5). 肉腫細胞では腫瘍細胞は散在性に出現し、核異型が著明である。多核細胞も認め、クロマチンは粗顆粒状で、大型の核小体を認める (Photo. 6). 術前の子宮内膜組織診断はそれぞれ癌肉腫、横紋筋肉腫疑い、内膜腺癌であり、最終組織診断と一致したのは3例中1

例のみであった。摘出子宮における捺印細胞診を2例に行ったが、それぞれ組織像に類似した悪性細胞が出現していた (Photo. 7, 8). 摘出子宮の最終病理組織検討において、症例1では悪性部分の60%が中分化型類内膜腺癌であり、40%が肉腫部分であった。症例2では10%が漿液性腺癌で、90%が横紋筋への分

Photo. 7 Imprint materials of case 1. Isolated spindle cell with three oval nuclei and macronucleoli (Papanicolaou stain, $\times 200$)

Photo. 8 Imprint materials of case 2. Isolated spindle or oval cells having oval nuclei with macronucleoli. Cross-striated rhabdomyoblast is seen (Papanicolaou stain, $\times 500$)

Table 3 Results of immunohistochemical study

Patient No.	Lesion	AE1/AE3	CAM 5.2	desmin	HHF 35
1.	Carcinoma	+	+	-	-
	Sarcoma	-	+	-	+
2.	Carcinoma	+	+	-	-
	Sarcoma	-	-	+	+
3.	Carcinoma	+	+	-	-
	Sarcoma	-	-	-	-

化を示す肉腫部分であった。症例3では80%が中分化型類内膜腺癌で20%が肉腫部分であり、腫瘍成分の比率が内膜細胞診の診断に大きな影響を与えていた。

それぞれの症例に対して免疫染色を病理組織標本に施行した (Table 3)。症例2では上皮性、非上皮性マーカーにより良く染色が分類されているが、症例1では肉腫部分に上皮性のマーカーが陽性であったり (CAM 5.2)、肉腫部分に非上皮性のマーカーが陰性であることもあった (desmin)。

III. 考 察

子宮体部非上皮性悪性腫瘍は比較的なめな疾患であり、予後は一般に不良であるが、術前に正確な診断を得ることが困難なことが多い^{4,6,7)}。

代表的な子宮肉腫には子宮内膜間質肉腫・平滑筋肉腫・癌肉腫が挙げられる²⁾。平滑筋肉腫においては病変が筋層内にあるため、通常の細胞標本に異型細胞が出現することが少ないのに対して、子宮内膜間質肉腫や癌肉腫では主病変が子宮内腔に存在するため、子宮内膜細胞標本に悪性細胞が認められる^{3,6)}。今回われ

われは1年間に経験した癌肉腫3例について検討したが、子宮頸部擦過細胞診が陽性であったのは1例のみであり、これは頸管内まで腫瘍がポリープ状に垂れ下がっていたためと思われる。Costa, et al.⁸⁾, Eddy, et al.⁹⁾は、腫瘍が進行例であるほど頸部細胞診が陽性になりやすいと報告しているが、本症例は1期であった。内膜細胞診・内膜組織診については3例とも陽性であったが、内膜細胞診において腺癌・肉腫細胞ともに出現していたのが1例、肉腫成分のみが出現していたのが1例、腺癌のみ出現していたのが1例であった。これは術前の内膜組織診と同じ評価であった。しかし、摘出子宮による最終組織診断と術前診断が一致したのは1例のみであった。摘出子宮の最終病理組織検討から腫瘍部分における構成細胞の状況が術前の内膜細胞診・内膜組織診に影響を及ぼしたものと考えられた。Massoni, et al.は72例の癌肉腫の細胞診について報告しているが、細胞診が陽性であったのは37例 (51%) のみであった。さらに上皮性成分と非上皮性成分が出現し、癌肉腫が疑われた症例は細胞診陽性中29%のみであったと報告している⁴⁾。坂井らの報告でも癌肉腫4例中術前の内膜細胞診で癌肉腫が疑われたのは2例であり⁶⁾、濱田らの37例の検討でも細胞診陽性は27例、疑陽性が2例、陰性が8例であり、正診し得たのは37例中4例 (10.8%) のみであったと報告されている。陽性例におけるその他の診断は腺癌17例、腺癌疑い2例、扁平上皮癌2例、腺棘細胞癌1例、肉腫1例であった。また、正診し得た4例の中でも非上皮性成分の由来組織を推定できるものは1例もなかったと報告している⁷⁾。いずれの報告

も細胞診における癌肉腫の治療前診断の困難さを述べている。

細胞診断がときに困難であることの理由としては肉腫細胞では細胞の多形性が強く、種々の細胞形態を示すために肉腫の細胞が腺癌細胞のバリエーションとして認識され、腺癌のみの診断とすることが考えられる^{7,8)}。さらに、上皮性細胞に比べ、非上皮性細胞は剝離しにくく、また、腫瘍自体壊死組織が多いために細胞標本に変性をきたしやすく肉腫細胞が検出されにくいことも考えられる⁹⁾。

摘出子宮における腫瘍捺印細胞診ではそれぞれ組織像に類似した悪性細胞が出現していたので、腫瘍の形態・臨床所見より術前・術中に肉腫が疑われる場合には術中迅速細胞診などによる腫瘍捺印細胞診は臨床上有用であると思われる。

また、病理組織標本における免疫染色の結果では一部の症例においては上皮性、非上皮性マーカーにより比較的良く染色が分類されているが、肉腫部分に上皮性のマーカーが陽性であったり、肉腫部分に非上皮性のマーカーが陰性であることもあり正確に免疫染色により構成細胞を分類することは不可能と思われた。癌肉腫の診断精度の向上に免疫染色を細胞診断に応用することは有用であると考えられるが、病理標本での結果などから myoglobin などの横紋筋への分化の有無を検討する以外はあまり役立たないことが多い¹⁰⁾。

子宮体部非上皮性悪性腫瘍においては術前に正確な診断が困難なことが多いため診断にあたっては、患者の年齢や急激に増大する子宮などの臨床所見や子宮内腔に発育するポリープ状の腫瘤などの肉眼的所見を含めて慎重に対処することが必要である。術前の正確な細胞診断は予後を予想する上で重要であり、さらに今後の癌肉腫の予後改善には早期発見・診断が不可欠のため、捺印細胞診における診断率が良かったことから子宮鏡下での穿刺による検体採取など検体採取法の工夫や診断技術の向上が望まれる。

本論文の要旨は第39回日本臨床細胞学会総会（1998年6月於札幌市）において報告された。

Abstract

Background : Uterine carcinosarcoma is a rare and fatal disease. It is difficult to make a correct cytologic diagnosis before treatment.

Case Report : We report the cytologic and pathologic findings in 3 cases of carcinosarcoma. Positive cervical cytology was noted in only 1 case. Positive endometrial smears were seen in all 3 cases. Both epithelial and non-epithelial malignant cells were seen in only 1 case, and epithelial or non-epithelial malignant cells were noted in one case each. Correct cytologic or pathologic diagnosis was made in only 1 of 3 cases before treatment. Imprint smear from the uterine specimen showed both epithelial and non-epithelial malignant cells. Immunohistochemically, conflicting results were obtained in the histopathologic specimen; some of the non-epithelial malignant cells showed positive staining for an epithelial marker.

Conclusion : The cytologic diagnosis of carcinosarcoma of the uterine body should be made carefully.

文 献

- 1) Gompel, C., Silverberg, S.G. Pathology in Gynecology and Obstetrics. 4th ed. Philadelphia : JB Lippincott Company, 1994 : 258~271.
- 2) Fox, H. Pathology of the uterine body. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 1991 ; 3 : 568~573.
- 3) 柏村正道. 子宮肉腫の細胞像. 柏村正道編著, 婦人科細胞診の実践. 大阪市 : 永井書店, 1998 : 71~77.
- 4) Massoni, E.A., Hajdu, S.I. Cytology of Primary and Metastatic Uterine Sarcomas. Acta Cytologica 1984 ; 28 : 93~100.
- 5) Bonfiglio, T.A. Uncommon Tumors of the Cervix, Vagina, and Uterine corpus. Bonfiglio, T.A., Erozan, Y.S. Gynecologic Cytopathology. New York : Lippincott-Raven, 1997 : 145~156.
- 6) 坂井秀隆, 馬場寿美子, 高尾直大, 森山伸吾, 小寺宏平, 中島久良・ほか. 子宮体部非上皮性悪性腫瘍の細胞診に関する検討. 日臨細胞誌 1995 ; 34 : 1098~1103.
- 7) 濱田哲郎, 手島英雄, 中山一武, 佐野裕作, 清水敬生, 藤本郁野・ほか. 子宮体部 Müllerian mixed tumor 44例における治療前細胞診と組織診についての検討. 日臨細胞誌 1989 ; 28 : 800~805.
- 8) Costa, M.J., Tidd, C., Willis, D. Cervicovaginal Cytology in Carcinosarcoma [Malignant Mixed Müllerian (Mesodermal) Tumor] of the Uterus. Diag. Cytopathol. 1992 ; 8 : 33~40.
- 9) Eddy, G.L., Wojtowycz, M.A., Piraino, P.S., Mazur, M.T. Papanicolaou smears by the Bethesda system in endometrial malignancy : utility and prognostic importance. Obstet. Gynecol. 1997 ; 90 : 999~1003.
- 10) George, E., Manivel, J.C., Dehner, L.P., Wick, M.R. Malignant Mixed Müllerian Tumors : An Immunohistochemical Study of 47 Cases, With Histogenetic Considerations and Clinical Correlation. Human Pathology 1991 ; 22 : 215~223.