

症例報告

初診後31ヶ月間の継続管理により serous endometrial intraepithelial carcinoma を検出した1例

豊田 進司(MD)¹⁾、岡田 博(CT)²⁾、南 佳世(CT)²⁾、北川大輔(CT)²⁾、辻野秀夫(CT)²⁾
伊東史学(MD)¹⁾、杉浦 敦(MD)¹⁾、谷口真紀子(MD)¹⁾、喜多恒和(MD)¹⁾、石田英和(MD)³⁾

- 1) 奈良県総合医療センター産婦人科
- 2) 奈良県総合医療センター臨床検査部
- 3) 奈良県総合医療センター病理診断科

内容抄録

漿液性子宮内膜上皮内癌 (serous endometrial intraepithelial carcinoma, 以下SEIC) は、子宮漿液癌の前駆病変と推定され、核のp53過剰発現が特徴で、腹膜播種が多く予後が不良とされる。内膜は菲薄で生検採取量が少なくSEICの術前診断が困難なことが多い。今回、われわれは術前の内膜細胞診がSEICの診断に有用であった一例を経験したので報告する。症例は70歳代女性で、不正出血を主訴に当科を受診した。内膜細胞診は偽陽性で内膜生検が良性のため経過観察となった。当科初診31ヶ月後の液状検体法による内膜細胞診が陽性で、その異型細胞の核はp53染色陽性であった。内膜生検は悪性の断定が困難であったが、術前診断をSEIC疑いとし腹腔鏡下子宮摘出術を施行した。摘出子宮標本の内膜に明らかな肥厚はなく、卵巣卵管に異常所見を認めなかった。摘出標本組織は、表層の上皮は多くを消失し、ごく少数域に核の腫大や核小体の明瞭化を伴った異型腺管が散見され、異型腺管細胞の核はp53染色陽性であった。病理診断はSEICであり術後進行期がpT1aNxM0であった。術後に予防的化学療法が3回施行され、現在術後16ヶ月にて無病生存である。内膜生検単独では術前にSEICの診断を得ることは難しく、内膜細胞診の液状検体でp53染色を併用することが診断の補助になると思われた。

Keywords : 子宮体部、内膜細胞診、

serous endometrial intraepithelial carcinoma

緒言

漿液性子宮内膜上皮内癌 (serous endometrial intraepithelial carcinoma, 以下SEIC) は、子宮漿液癌の前駆病変と推定され、核のp53過剰発現が特徴で、腹膜播種が多く予後が不良とされる¹⁻⁴⁾。SEICの場合、内膜が菲薄なために生検採取量が少なく術前に診断することは困難なことが多い^{5,6)}。そのため単回の病理学的探索だけでなく継続管理によりSEICを検出することも重要と考えられる。今回、われわれは初診後31ヶ月の継続管理を経てSEICを認めた1例を経験したので報告する。

症例

症例は70歳代女性で、不正出血を主訴に当科を受診した。オネストブラシを使用し、従来法で作製した内膜細胞診は偽陽性であり、内膜生検は良性のため経過観察となった。当科初診6ヶ月後の内膜細胞診は陰性であった。その後も継続管理を続け、当科初診31ヶ月後にオネストブラシで採取された液状検体法であるSurePath法による内膜細胞診が陽性となり、異型細胞の核はp53染色陽性であった。内膜生検は悪性の断定が困難であった。術前診断を内膜癌もしくはSEIC疑いにて腹

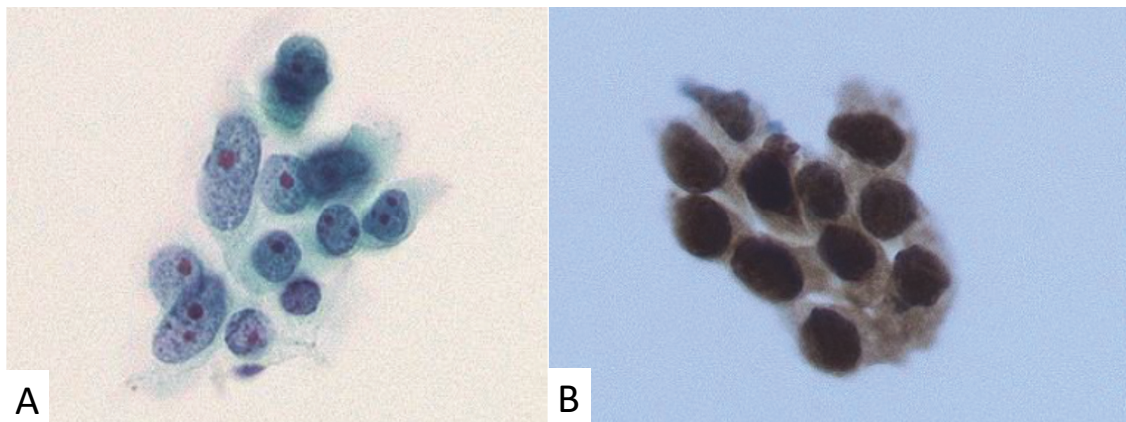


図 1. 当科初診31ヶ月後にオネストブラシを使用して採取し、液状検体法（SurePath®法）で作製した内膜細胞診像。核/細胞質比が大で、クロマチンが増量した異型細胞の集塊で、核の大小不同を伴い、腺癌を疑う所見であった（A: Pap.染色、x 40）。また、p53染色にて異型細胞の核は過剰発現を示した（B: p53染色、x 40）。

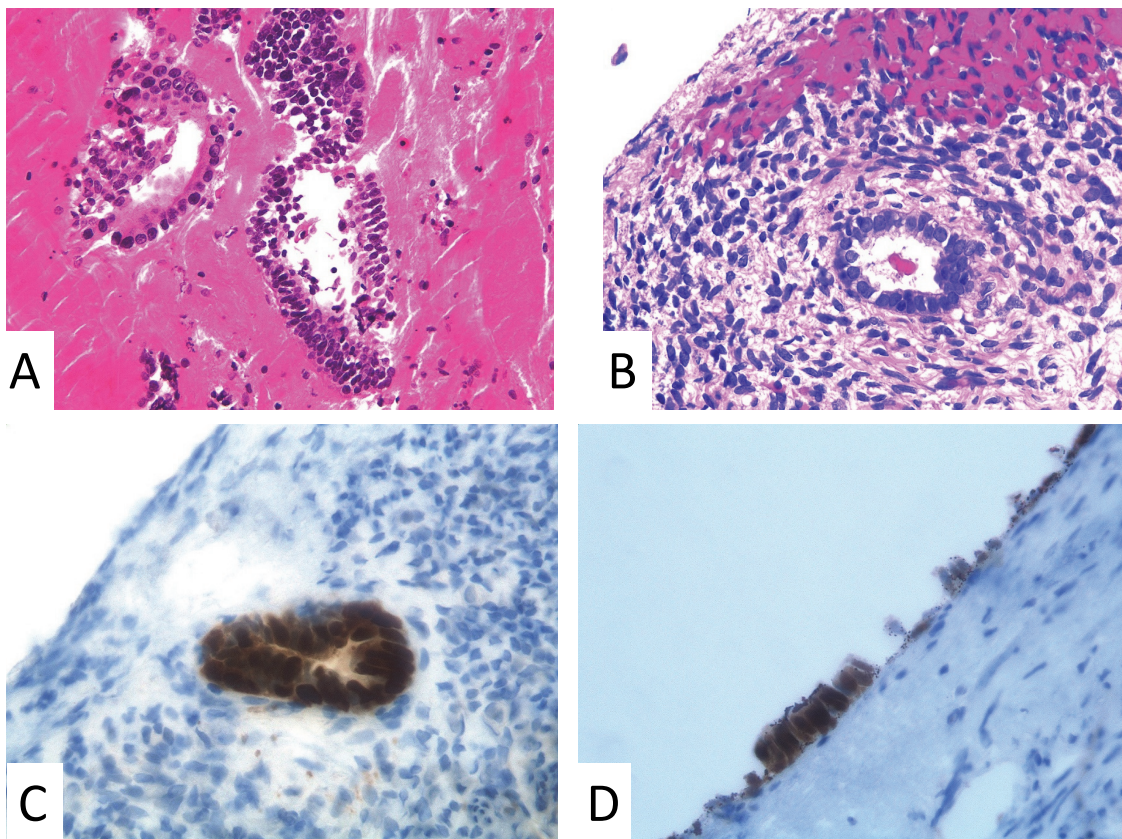


図 2. 内膜生検と摘出標本子宮体部組織。生検では一部の腺上皮成分で核の腫大や重積、クロマチンの増量や核小体の明瞭化を思わせたものの、腫瘍性が採取の際の人工産物か判然としなかった（A:H.E.染色、x 20）。摘出標本子宮体部において、ごく少数の異型内膜腺を認めた（B:H.E.染色、x 20）。異型内膜腺の核ではp53の過剰発現が認められた（C:p53染色、x 40）。また、内膜表層は萎縮性で表層の上皮が消失した箇所が多く、ごく少数に核腫大や核小体の明瞭化を伴った異型度の強い腺管が散見され、p53染色が陽性であった（D:p53染色、x 40）。

腔鏡下に子宮摘出術、ならびに両側付属器切除術を施行した。摘出子宮標本の内膜に明らかな肥厚はなく、卵巣卵管においても明らかな異常所見を認めなかった。術後に予防的化学療法を3回施行し、現在術後16ヶ月にて無病生存である。

細胞所見

当科初診31ヶ月後にオネストブラシを使用して採取し、液状検体法であるSurePath[®]法により作製した内膜細胞診像を図1に示す。核/細胞質比が大で、クロマチンが増量した異型細胞の集塊で、核の大小不同を伴い、腺癌を疑う所見であった(図1-A)。また、p53染色にて異型細胞の核は過剰発現を示した(図1-B)。

組織所見

内膜生検と摘出子宮体部組織を図2に示す。生検では一部の腺上皮性分で核の腫大や重積、クロマチンの増量や核小体の明瞭化を思わせたものの、腫瘍性が採取の際の人工産物か判然としなかった(図2-A)。摘出標本において、ごく少数の異型内膜腺を認めた(図2-B)。異型内膜腺の核ではp53の過剰発現が認められた(図2-C)。また、内膜表層は萎縮性で内膜生検による搔爬のために表層の上皮が消失した箇所が多く、ごく少数に核腫大や核小体の明瞭化を伴った異型度の強い腺管が散見され、p53染色が陽性であった(図2-D)。病理診断はSEICで術後進行期がpT1aNxM0であった。

考察

SEICは本邦の子宮体癌取り扱い規約では2012年発刊の第3版から記載された比較的新しい概念の疾患である⁷⁾。この第3版の取り扱い規約においてSEICは「間質浸潤はみられないが漿液性腺癌を構成する細胞と同様な異型上皮が増殖する腫瘍である。類内膜腺癌と異なり間質浸潤がなくても腹腔内など子宮外への転移や併存を来すリスクが高いため、癌と診断すべきである」とされた。また、以前にわれわれは、術後34ヶ月にて腹腔内転移をきたして死亡した予後不良の症例を報告した⁸⁾。SEICに遭遇する確率は低いものの予後不良である

ことに留意して、日常臨床においてはSEICの検出に努力を注ぐ必要がある。

今回、初診後31ヶ月の継続管理を経てSEICを検出した。初診時は従来法、SEIC検出時は液状検体法と細胞診作製法が異なり液状検体においてSEICの検出が有利な印象を得たものの確たる証拠を認めなかった。ただし、液状検体法の細胞診標本においてp53染色にて陽性細胞を認めたことは液状検体法による標本作製がSEICの術前診断に有用と思われた。いずれにせよ今回の症例においては手術直前の内膜生検において悪性を断定する所見が得られなかったことは、SEIC検出における内膜細胞診の生検に対する補完的役割を持つ可能性が考えられた。なお、SEICの術前診断における細胞診についての有用性は以前から報告され、Maksemらは内膜ブラシで採取し液状検体法で作製した内膜細胞診にてp53染色を確認し、生検では所見が得られなかった症例について、術前にSEICを診断し摘出子宮で確認した症例を報告した⁵⁾。また、本邦においても安田らは8例のSEIC症例の術前診断において生検が有用であったのは2例のみであり、その原因は生検量の不足とした⁶⁾。

今回のSEICにおいて鑑別診断として、漿液性癌、類内膜上皮内腫瘍、そしてendometrial glandular dysplasiaなどが挙げられる。漿液性癌については組織所見において異型腺管や表層異型腺は散在性で、各々において間質浸潤像を示さず、浸潤性の漿液性癌は否定的である。類内膜上皮内腫瘍⁹⁾については良性の異型腺管と異型と思われる細胞の所見は異なるものの、構造的に腺管領域が間質の面積を上回することは示さず、また異型腺管においてp53免疫染色が陽性であることは、類内膜上皮内腫瘍は否定的と考えた。また、これまでにZhengらは正常子宮内膜より異型ではあるもののSEICには及ばない形成異常の特徴を示すendometrial glandular dysplasiaの概念を提唱した。今回の症例はendometrial glandular dysplasiaとの鑑別は細胞診では困難であったが、少数ではあるものの摘出組織の細胞異型度の強さからSEICと判断した¹⁰⁾。

結論として内膜生検単独では術前にSEICの診断を得ることは難しい可能性があり、液状検体法による内膜細胞診によりp53染色を併用することが重要と思われた。今後は、術前に細胞診液状検体にp53染色を併用した症例の蓄積により、予後不良とされるSEICに対して適切な術前診断と治療を行うことが望ましいと考える。

文献

1. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, et al. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol*.1992;16:600-10.
2. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Human pathology*.1995;26:1260-7.
3. Carcangiu ML, Tan LK, Chambers JT. Stage IA uterine serous carcinoma: a study of 13 cases. *Am J Surg Pathol*.1997;21:1507-14.
4. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, et al. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs IARC.Lyon;2014.
5. Maksem JA, Lee SS. Endometrial intraepithelial carcinoma diagnosed by brush cytology and p53 immunostaining, and confirmed by hysterectomy. *Diagnostic cytopathology*.1998;19:284-7.
6. Yasuda M, Katoh T, Hori S, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp: review of eight cases. *Diagnostic pathology*.2013;8 :25.
7. 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本放射線腫瘍学会編. 子宮体癌取扱い規約第3版. 金原出版. 東京; 2012:53.
8. 豊田進司、石橋理子、森岡佐知子,他. 子宮内膜 Endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) の1例. 日本臨床細胞学会近畿連合会誌.2012;20:10-3.
9. Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:484-91.
10. Zheng W, Liang SX, Yu H, et al. Endometrial glandular dysplasia: a newly defined precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part I: morphologic features. *Int J Surg Pathol*. 2004;12:207-23.