

卵巣温存をした若年子宮腺肉腫の1例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2020-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柳原, 康穂, 金田, 容秀, 小熊, 響子, 小林, 徹, 伊藤, 早紀, 松澤, 奈々, 鵜野, しほり, 村瀬, 佳子, 田中, 里美, 矢田, 昌太郎, 田中, 利隆, 三橋, 直樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003686

卵巣温存をした若年子宮腺肉腫の1例

A case of young-onset uterine adenosarcoma with ovarian conservation

順天堂大学医学部附属静岡病院 産婦人科

柳原康穂、金田容秀、小熊響子、小林徹、伊藤早紀、松澤奈々、
鶴野しほり、村瀬佳子、田中里美、矢田昌太郎、田中利隆、三橋直樹

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University Shizuoka Hospital
Yasuho YANAGIHARA, Hiroshi KANEDA, Kyoko OGUMA, Toru KOBAYASHI, Saki ITO,
Nana MATSUZAWA, Shiori UNO, Yoshiko MURASE, Satomi TANAKA, Shotaro YATA,
Toshitaka TANAKA, Naoki MITSUHASHI

Key word: adenosarcoma, ovarian conservation, postoperative adjuvant therapy,
risk factor of recurrence, sarcomatous overgrowth

〈概要〉

子宮腺肉腫は良性腺上皮と肉腫成分からなる混合腫瘍で、治療は腹式単純子宮全摘術＋両側付属器摘出術が基本となる。今回若年発症の再発リスク因子の乏しい子宮腺肉腫FIGO I期に対して、卵巣温存を行った1例を報告し、過去の文献より今後の再発リスク、卵巣温存について検討した。

症例は23歳 0妊。性器出血を主訴に救急外来を受診したところ、腔鏡診で腔内を占拠するポリプ様腫瘍を認めた。ポリプ摘出術を施行したところ、病理組織診断の結果は

adenosarcoma without sarcomatous overgrowthであった。上記根治術を提示したが、患者が卵巣摘出を拒否したこともあり、卵巣温存を伴う手術療法を施行した。術後病理組織診断では筋層浸潤2 mmを伴う子宮腺肉腫FIGO I B期であった。文献上sarcomatous overgrowthは重要な再発リスク因子であり、また子宮腺肉腫 I 期症例では卵巣温存の有無により予後に差がないと報告されている。

Sarcomatous overgrowthがない若年発

症子宮腺肉腫 I 期症例では卵巣温存は考慮されるべきだと考えられる。

〈Abstract〉

Uterine adenosarcoma is a mixed tumor consisted of benign glandular epithelia and sarcoma components. Treatment for uterine adenosarcoma basically includes total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. We report a case of FIGO stage I young-onset uterine adenosarcoma with no risk factors of recurrence which we conserved ovary for. In this case, we investigated recurrence risks of uterine adenosarcoma stage I and ovarian conservation by referring to past literature.

The patient is a 23-years-old nulligravida. She visited an emergency outpatient department due to genital bleeding; vaginoscopy showed a polypoid tumor occupying the vagina. The histopathologic examination of polypectomy showed that the

tumor was adenosarcoma without sarcomatous overgrowth. We suggested the radical surgeries which were total abdominal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. However, the patient rejected our suggestion and wished ovarian conservation. Total abdominal hysterectomy with bilateral salpingectomy had been performed to the patient. The pathological diagnosis was uterine adenosarcoma FIGO stage I B with 2 mm of myometrial invasion. Past literature has reported that sarcomatous overgrowth is an important risk factor of recurrence, and ovarian conservation does not impair prognoses of FIGO stage I young-onset uterine adenosarcoma. Ovarian conservation should be considered as one of treatment for FIGO stage I young-onset uterine adenosarcoma without sarcomatous overgrowth.

〈緒言〉

子宮腺肉腫は良性腺上皮と肉腫成分から構成される混合腫瘍である。子宮腺肉腫は他の肉腫と比較すると予後良好であり、発生頻度は肉腫の5~6%程度に過ぎない非常に稀な疾患である。また、年齢分布は14~89歳と広く、発症年齢が他の子宮肉腫より若い傾向にある¹⁾²⁾。治療方法は一般的な子宮肉腫に準じて行われており、腹式単純子宮全摘出術及び両側付属器摘出術が基本とされている。しかし、疾患の希少性より大規模な前方視的研究はほとんどなく、標準療法の確立には至っていない。子宮腺肉腫 FIGO I 期の症例に対して卵巣温存した手術治療を行った文献では、子宮腺肉腫 FIGO I 期で

あれば、卵巣温存は予後を悪化させる要因とはならないとされている。また、過去の文献より子宮腺肉腫 FIGO I 期に対して子宮を温存し挙児を得た症例も認めている。予後を左右する再発リスク因子として脈管浸潤、横紋筋肉腫への分化、sarcomatous overgrowth が指摘されている。今回我々は若年発症の子宮腺肉腫の進行期分類 I 期症例で再発リスクの低い症例に対して、本邦のガイドラインでは推奨術式ではない、卵巣を温存する手術を施行したので報告する。

〈症例〉

年齢 23 歳、0 妊。特記すべき既往歴はないものの、以前に子宮内膜ポリープの指摘を受けていた。今回は最終月経より 3 週間持続する大量の性器出血を認め、当院救急外来を受診した。腔鏡診で外子宮口より突出する 3 cm 大のポリープ様病変を認め、経膈超音波断層法でポリープは子宮体部前壁より発生していた (図 1)。

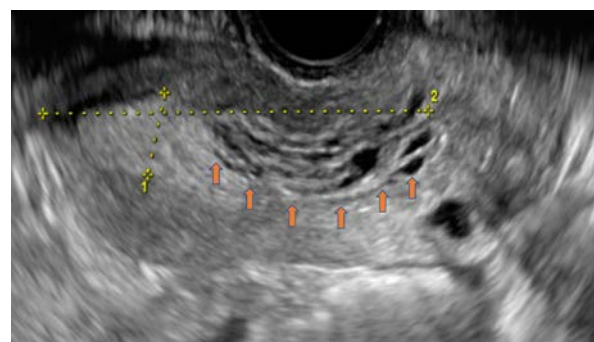


図 1: 経膈超音波断層法 (初診)

オレンジ矢印：子宮体部から連続するポリープ様病変。

ポリープ様病変の表面からの出血が持続していたため、緊急入院とし、子宮内膜ポリープの診断でポリープ摘出及び子宮内膜搔爬術を行なった。止血は得られたものの、ポリープ様腫瘍の

病理組織検査の結果は **adenosarcoma without sarcomatous overgrowth** であった(図 2,3)。

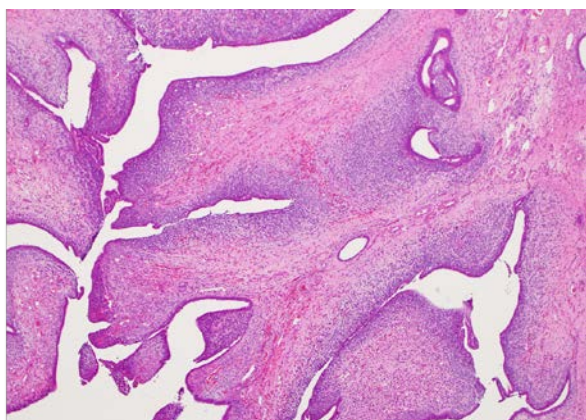


図 2 初回摘出検体組織像 HE 染色 40 倍：
葉状パターンを呈し典型的な子宮腺肉腫
の組織像を示している

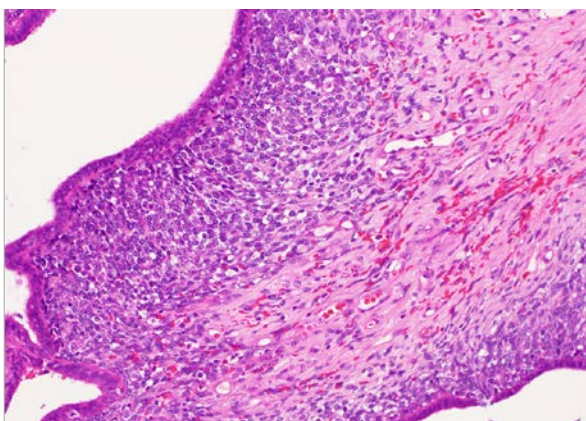


図 3 初回摘出検体 組織像 HE 染色 100 倍：
正常な腺上皮を認めるが、上皮下、内膜腺周囲
の間質に 25%以下の肉腫成分を認める。
(sarcomatous overgrowth 陰性)

術後の骨盤造影 MRI では残存腫瘍はなく、両側付属器や骨盤内に異常所見は認められなかった。また胸部～骨盤造影 CT では遠隔転移やリンパ節腫大はなく、検査結果より子宮腺肉腫 FIGO I 期の診断となった。当初、基本術式として腹式単純子宮全摘出術+両側付属器摘出術を提示したが、患者は卵巣摘出を拒否されたた

め、再検討の結果、術式は腹式単純子宮全摘出術及び両側卵管切除術とした。術後病理組織検査では子宮に残存病変はあり、最深 2 mm の筋層浸潤も伴っていた。sarcomatous overgrowth 成分はなく、横紋筋肉腫成分への分化もなく、脈管侵襲も認められなかった。卵管への転移はなく、術中洗浄腹水は陰性であった(図 4)。以上より進行期 pT1bNxM0 FIGO IB 期となり、外来で経過観察中であるが、現在のところ再発は認めていない。



図 4 術後の摘出標本 組織像 HE 染色 40 倍：
肉腫成分の 2 mm の筋層内浸潤を認めた。

〈考察〉

子宮腺肉腫の予後を左右する再発リスク因子として sarcomatous overgrowth がある³⁾。sarcomatous overgrowth とは病理所見で肉腫成分が腫瘍の 25%以上を占める状態のことである⁴⁾。Carroll らの後方視的研究では 1982 年から 2011 年の間に子宮腺肉腫と診断された 74 人を対象として、無増悪期間や全生存期間を用いて再発や死亡に至るリスク因子を検討したが、sarcomatous overgrowth を認める症例では全生存期間の中央値は 55.4 か月に対して sarcomatous overgrowth を認めない症例では全生存期間は 112.4 か月であり有意に

sarcomatous overgrowth を認めない群で予後が良い結果となった⁵⁾。また同論文のデータ上、進行期別に再発と sarcomatous overgrowth の関連について検討してみたところ、sarcomatous overgrowth を認める群では再発率が高いことに加えて、stage II・III・IV で再発を認めない症例は全て sarcomatous overgrowth は陰性であった。さらに特異度、陰性適中率は、進行期別に算出しても高値であり sarcomatous overgrowth の存在が今後再発を起こす指標になることを示した(表1)⁵⁾。また、過去の多くの文献でも sarcomatous overgrowth が再発のリスク因子であると報告されている(表2)^{5)・8)}。

Stage	I (n=59)		II (n=10)		III・IV (n=5)		all stages	
	recurrence	no recurrence	recurrence	no recurrence	recurrence	no recurrence	recurrence	no recurrence
	25	34	6	4	3	2	34	40
Negative of Sarcomatous Overgrowth	8	29	2	4	0	2	10	35
Specificity(%)	85.3		100		100		87.5	
Negative predictive value(%)	78.3		66.6		100		77	

表1:子宮腺肉腫症例での進行期別にみた sarcomatous overgrowth の有無による再発率と特異度、陰性的中率⁵⁾

	Recurrences in all patients (%)	Patients with SO (%)	Patients without SO (%)
Lee YJ et al. ⁽⁶⁾	5/31(16%)	4/5(80%)	1/5(20%)
Bernard et al. ⁽⁷⁾	16/64(25%)	11/16(69%)	5/16(31%)
Tanner et al. ⁽⁸⁾	5/19(26%)	4/5(80%)	1/5(20%)
Carroll et al. ⁽⁵⁾	34/74(46%)	24/34(71%)	10/34(29%)

表2:各報告における再発症例での sarcomatous overgrowth (SO) 発現の割合^{5)・8)}

他にも再発リスク因子としてリンパ管・脈管侵襲、筋層浸潤、横紋筋肉腫への分化が知られている³⁾。

子宮腺肉腫の治療方法は、疾患の希少性ゆえ標準治療は確立されていないが、本邦のガイドラインでは腹式単純子宮全摘術+両側付属器摘出術が基本とされている³⁾。しかし、卵巣温存の是非には言及されておらず、NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology Uterine Neoplasms 上も、子宮肉腫が子宮に限局している場合は単純子宮全摘術+両側付属器摘出術と記載されており、生殖可能年齢の患者には卵巣摘出術は個別化して施行するとされている⁹⁾。子宮内膜癌の卵巣温存を参考にしたところ、類内膜癌 FIGO I 期で子宮全摘出術と両側付属器摘出術及びリンパ節郭清術を施行した 439 人のうち 22 人(5%)に卵巣転移を認めたという報告がある¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、類内膜癌は根治術として両側付属器摘出がされているが多施設による後方視的検討では卵巣温存は再発率上昇に影響を与えないという報告もある¹²⁾。また、平滑筋肉腫においては卵巣転移率が 3.9%と報告されている¹³⁾。しかし、卵巣転移を認める場合、卵巣以外に子宮外転移をきたしていることが多く卵巣摘出は予後に影響を与えないという報告があり、閉経前の早期症例では卵巣温存は考慮されるとされている^{13)・15)}。Nasioudis らにより後方視的に 50 歳未満の子宮腺肉腫 FIGO I 期 162 人を対象に、付属器摘出術を行った 129 人と卵巣を温存した症例 30 人とを全生存期間と癌特異的生存期間で比較したところ、卵巣温存は予後を悪化させるものではないと報告され、さらに転移を疑う肉眼的異常が明らかではない場合は、卵巣温存は考

慮されるとしている¹⁶⁾。L'Hevederら¹⁷⁾は、子宮腺肉腫 FIGO I 期の再発リスク因子のない症例に対して、子宮を温存し児を得たのち、卵巣温存を伴う単純子宮全摘術を施行し 20 年間再発を認めなかった 1 症例を報告している。さらに、過去の文献より子宮腺肉腫 FIGO I 期の症例で子宮を温存した症例を比較検討しており、FIGO IA 期であり sarcomatous overgrowth、筋層浸潤を認めない症例では子宮を温存する保存的加療を選択し嚴重に経過観察することを提示している¹⁷⁾。

未閉経患者に対する卵巣摘出による外科的閉経は、多岐にわたる健康障害を引き起こすことが問題となっている。特に心血管疾患発生率の上昇であり、外科的閉経患者の心血管系による死亡率は全女性で 1.8 倍となり¹⁸⁾、40 歳以下では 8.7 倍まで上昇するとされている¹⁹⁾。また、重症な骨粗鬆症は卵巣を摘出する年齢が若いほどリスクが大きくなる²⁰⁾。他にも代謝内分泌疾患²¹⁾、認知症²²⁾、パーキンソン病²³⁾のリスクが上昇するとされている。また卵巣温存は、現在の日本では子宮を摘出しているため妊孕性の温存にはならないが、日本で認められていない代理母や子宮移植等の今後の生殖分野の発展や広がりを見ると、今後の妊娠の可能性を温存することにもつながると考えられる。これらの卵巣温存に関する過去の文献、外科的閉経、将来的な妊孕性温存の可能性を考慮すると、本症例のような若年発症であり子宮腺肉腫 FIGO I 期、再発リスクの低い症例には、卵巣温存した縮小手術は考慮されるべきである。

術後治療

本邦の子宮腺肉腫の術後治療の有効性は明らかではない⁵⁾。手術療法のみで治療された子宮内

膜癌 FIGO I 期では再発率はおよそ 10%とされており、再発中リスク、高リスク群には化学療法が推奨されている²⁴⁾。平滑筋肉腫においてはメタアナリシスにより早期症例 (FIGO I、II 期) においては術後化学療法の意義は明らかではない²⁵⁾。しかし、Amy らによれば進行例や再発リスク因子を伴う子宮腺肉腫の症例では手術のみの初回治療より手術と化学療法 (または放射線療法) による初回治療施行群の方が無増悪期間、疾患特異的生存期間、全生存期間が改善するという報告もある⁵⁾。本症例においては、子宮腺肉腫 FIGO I 期であり再発リスク因子が、ほとんど認められない症例であり、患者本人からの希望もあり術後治療を行わないこととした。

〈結論〉

臨床的に稀な子宮腺肉腫の進行期分類初期症例、若年発症に対して再発リスク因子や長期的な QOL、患者の希望を考慮して治療法を検討し、子宮摘出のみで卵巣温存し術後治療を省略した症例を経験した。卵巣温存が予後の悪化につながるとの報告はない。他の肉腫より予後良好なこと、若年発症が多いこと、また卵巣温存の強い希望がある場合は卵巣温存する縮小手術を考慮するべきだと考えられる。子宮移植や今後の生殖分野の発展が妊娠をもたらす可能性は否定できない。子宮腺肉腫の標準治療や卵巣温存の可否の確立するためには、今後さらなる症例の蓄積が必要である。

本論文の内容は平成 30 年度静岡産科婦人科学会秋期学術集会で発表した。

〈参考文献〉

- 1) Arend R, Bagaria M, Lewin SN, et al. Long-term outcome and natural history of uterine adenosarcomas. *Gynecol Oncol* 2010; 119: 305-308
- 2) Clemant PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990; 21: 363-381
- 3) 日本婦人科腫瘍学会 子宮体がん治療ガイドライン 2018年版 東京:金原出版株式会社 2018: 182
- 4) Bin Wang, Hua-di Yang, Xin-He, et al. Advanced uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth in a young woman: A case report. *Medicine* 2019; 98: e18119
- 5) Carroll A, Pedro TR, Shannon NW, et al. Uterine adenosarcoma: an analysis on management, outcomes, and risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2014; 135: 455-461
- 6) Lee YJ, Kim DY, Suh DS et al. Feasibility of uterine preservation in the management of early-stage uterine adenosarcomas: a single institute experience. *World J Surg Oncol* 2017; 15: 87
- 7) Bernard B, Clarke BA, Malowany JI, et al. Uterine adenosarcomas: a dual-institution update on staging, prognosis and survival. *Gynecol Oncol* 2013; 131: 634-639
- 8) Tanner EJ, Toussaint T, Leitao MM Jr, et al. Management of uterine adenosarcomas with and without sarcomatous overgrowth. *Gynecol Oncol* 2013; 129:140-144
- 9) NCCN Uterine Neoplasms Panel Members. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Uterine Neoplasms Version 1.2018 Oct 13 2017
- 10) Takeshima N, Hirai Y, Yano K, et al. Ovarian metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 70:183-187
- 11) Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic finding of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 825-832
- 12) Lee TS, Kim JW, Kim TJ, et al. Ovarian preservation during the surgical treatment of early stage endometrial cancer: a nationwide study conducted by the Korean Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2009; 115: 26-31
- 13) Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, et al. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol oncol* 2003; 91: 209-212
- 14) Giuntoli RL, Metzinger DS, DimMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 460-469
- 15) Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1,396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008; 112: 820-830

16) Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey M, et al. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with stage I uterine sarcoma. *J Gynecol Oncol* 2017; 28: e46

17) Ariadne L'Heveder, Benjamin P. Jones, Ardjan Sanso, et al. Conservative management of uterine adenosarcoma: lessons learned from 20 years of follow-up. *Arch* 2019; 300: 1383-1389

18) Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2009; 16:15-23

19) Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006; 53: 226-233

20) Melton LJ, Crowson CS, Malkasian GD, et al. Fracture risk following bilateral oophorectomy. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1111-1115

21) Dorum A, Tonstad S, Liavaag AH, et al. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 377-383

22) Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 389: 7-12

23) Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in

women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008; 70: 200-209

24) Shigeta S, Nagase S, Mikami M, et al. Assessing the effect of guideline introduction on clinical practice and outcome in patients with endometrial cancer in Japan: A project of the Japan Society of Gynecologic Oncology guideline evaluation committee. *J Gynecol Oncol* 2017; 28: e76

25) Bogani G, Fuca G, Maltese G, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in early stage uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2016; 143:4 43-447