

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

子宮頸癌組織における Clusterin 発現パターンは子宮広汎子宮全摘術治療患者の  
予後因子である

研究分担者 櫻木範明 北海道大学大学院医学研究科婦人科学分野 教授  
渡利英道 北海道大学病院 講師

研究要旨

広汎子宮全摘術を受けた子宮頸癌患者の予後と Clusterin (CLU) 発現の関連を検討した。1997年から2004年の期間に広汎子宮全摘術により治療された子宮頸癌患者52名を対象とした。CLUについて免疫組織染色を行い、その結果と各病理組織学的予後因子および生存期間との相関をみた。

CLU発現とリンパ節転移部位数が独立した予後因子であった。CLUは複数のリンパ節転移を有する子宮頸癌患者の予後層別化に有用であると考えられた。

A. 研究目的

Clusterin (CLU)は多くの組織で発現している糖蛋白である。生体内では脂質輸送、精子成熟、組織リモデリング、細胞分化、発がんなど様々な生理的、病理的機序に関わっている。種々の悪性腫瘍に過剰発現しており、がんの悪性進展や抗癌剤耐性に役割を果たしていると考えられている。今回われわれは広汎子宮全摘術を受けた子宮頸癌における Clusterin (CLU)発現と予後との関連を明らかにすることを目的として本研究を実施した。

B. 研究方法

1997年から2004年の期間に広汎子宮全摘術により治療された子宮頸癌患者52名

を対象とした。CLUについて免疫組織染色を行い、その結果と各病理組織学的予後因子および生存期間との相関をみた。

CLU免疫染色には Santa Cruz Biotechnology 社の抗 Clusterin ポリクローナル抗体を用いた。染色強度は 1+ (negative), 2+ (weak), 3+ (moderate), 4+ (strong)の4段階に、染色割合は 1+ (< 10%), 2+ (10- 25%), 3+ (26- 50%), 4+ (> 50%)の4段階に区分した。この両者の合計を染色スコアとして検討を行った。生存率は Kaplan-Meier 曲線から導き、CLUの予後因子としての意義を Cox 回帰分析を用いて検討した。

### C. 研究結果

症例の進行期内訳は Ib 期 20 例、IIa/IIb 期 32 例であった。組織型は扁平上皮癌/腺扁平上皮癌 38 例、純粋腺癌 14 例であった。

CLU 染色陽性所見は細胞質に認められた。一部の症例では核内にも局在を認めた。CLU 染色と各病理組織学的予後因子との関連は以下のごとくであり、いずれとも有意な関連を認めなかった。年齢 ( $p=0.62$ )、進行期 ( $p=0.26$ )、組織型 ( $p=0.054$ )、血管侵襲 ( $p=0.49$ )、卵巣転移 ( $p=0.16$ )、リンパ節転移部位数 ( $p=0.87$ )。

CLU 発現と 5 年生存率との間に相関を認めた。CLU 染色スコア  $\leq 3$  の患者の 5 年生存率は 93.2%、 $>4$  の患者では 71.4%であった ( $p=0.017$ )。

多変量解析の結果、CLU ( $p=0.006$ ) とリンパ節転移部位数 ( $p=0.0001$ ) が独立した予後因子であることが判明した。

### D. 結論と考察

本研究により CLU が広汎子宮全摘術、後腹膜リンパ節郭清で治療した浸潤子宮頸癌の予後を規定する新しいバイオマーカーとなることが示唆された。CLU を標的とした新しい分子標的治療薬の開発により、これまでの治療では極めて予後不良であった複数のリンパ節転移を有する子宮頸癌患者の新規治療戦略が可能となるかもしれない。この領域の研究の進展が望まれる。

### E. 健康危険情報

特記すべきことなし

### F. 研究発表

#### 1. 学会発表

1) 渡利英道、水上尚典、櫻木範明、アポー

トシス関連タンパク clusterin を分子標的とした上皮性卵巣癌細胞におけるバクリキセル感受性増強効果についての検討、第 60 回日本産科婦人科学会学術集会、横浜、2008/4

2) 渡利英道、鹿沼達哉、峯岸 徹、櫻木範明。術前化学療法を施行した子宮頸癌組織における clusterin 発現と化学療法反応性および予後因子としての有用性について、第 46 回日本癌治療学会、名古屋、2008/10

3) Watari H, Kanuma T, Minegishi T, Sakuragi N. Expression of clusterin, an antiapoptotic molecule, predicts survival of patients with invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy. 12<sup>th</sup> Biennial Meeting of IGCS. Oct. 2008, Bangkok. Thailand

#### 2. 論文発表

1) Watari H, Ohta Y, Hassan MK, Xiong Y, Tanaka S, Sakuragi N. Clusterin expression predicts survival of invasive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. Gynecol Oncol 108 : 527 - 532, 2008.

2) Hosaka M, Watari H, Takeda M, Moriwaki M, Hara Y, Todo Y, Ebina Y, Sakuragi N: Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. J Obstet Gynecol Res 34 (4) : 552 - 556, 2008.

3) Watari H., Hosaka M, Mitamura T, Moriwaki M, Hara Y, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Sakuragi N.: Weekly paclitaxel/5-fluorouracil followed by platinum retreatment for patients with recurrent ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 29 (6): 573-577, 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）  
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究

研究分担者 山本嘉一郎 近畿大学医学部 堺病院産婦人科教授

研究要旨

子宮頸がんに対する 5-FU と CDGP 併用化学療法の有用性を基礎的に検討したところ、マウス P388 白血病細胞腹腔内移植系における延命率 (ILS%) の検討およびヌードマウス移植ヒト子宮頸癌株 (湯本株) における併用抗腫瘍効果の検討において 5-FU+CDGP 併用療法の有用性が示唆された。

A. 研究目的

腫瘍の進展が骨盤腔内に局限している III b、IVa 期までの進行子宮頸部扁平上皮がんの治療は、一般に放射線療法あるいは放射線同時併用化学療法が施行され標準的治療と考えられている。しかし、すでに遠隔転移を伴う IVb 期あるいは再発症例に対する標準的治療はまだないのが現状である。5-FU は、消化器がんをはじめ各種悪性腫瘍に対する基本薬剤として汎用されている。婦人科癌領域では主に子宮頸がんに対して使用されており、放射線療法施行例に対しては CDDP を基本とした化学療法を追加すべきであるという NCI アナウンスメントの根拠となった 5 報の論文のうち 4 報に 5-FU が併用されていた。5-FU には放射線増感効果があることも知られている。5-FU の抗腫瘍効果や再発予防効果を発揮し持続するためには長期間の投与が合理的である。日本では 5-FU およびその誘導体の経口投与可能な剤型が臨床で使用されている。一方、CDGP (ネダプラチン) はプラチナ誘

導体で第 II 相臨床試験において単剤として 46% の奏効率を示し、CDDP (奏効率: 36%) と同等以上の抗腫瘍効果を有すると推定される。腎毒性が CDDP より軽減されているため、腎機能障害を認める症例にも適応が広がり、補液が不要で外来投与が可能となりその有用性が注目されている。そこで、子宮頸がんに対する 5-FU と CDGP 併用化学療法の有用性を基礎的に検討した。

B. 研究方法

1. 延命効果(マウス P388 白血病細胞) ヌードマウスに P388 を腹腔内移植後、5-FU (経口投与) および CDGP (静脈内投与) を投与し、延命率を検討した。5-FU は、50mg/kg(LD10 相当量) を最高投与量として移植翌日から 5 日間連日経口投与し、CDGP は 30mg/kg(90mg/m<sup>2</sup>、臨床相当量) を最高投与量として移植翌日または移植開始 5 日目に同時静脈内投与した。延命率 (ILS%) は担癌マウスの生存日数を観察した後、 $ILS(\%) = (\text{薬剤投与群の平均生存日数})$



—対照群の平均生存日数) / 対照群の平均生存日数×100 で算出した。

## 2. 抗腫瘍効果 (ヒト子宮頸がん株、湯本株) T/C%

ヌードマウスに湯本株を移植し、腫瘍体積が 50~300mm<sup>3</sup> に達した時点から、5-FU は 5 日間連日経口投与し、CDGP は 5-FU 投与開始日または投与開始 5 日目に同時静脈内投与した。ヌードマウス移植腫瘍体積は、腫瘍体積(mm<sup>3</sup>)=長径(mm)×短径(mm)×短径(mm)/2 で算出した。薬剤投与前に腫瘍体積(V<sub>0</sub>)を測定し、薬剤投与後、経日的に腫瘍体積(V)を測定して投与前に対する腫瘍体積比(V/V<sub>0</sub>)を算出し、対照群(C)に対する薬剤投与群(T)の 17 日目における腫瘍体積比の比率 (T/C%) を求めた。

## C. 研究結果

### 1. 延命効果(マウス P388 白血病細胞)

対照群の mean survival(days±SD)は 9 ± 0 であった。5-FU 単独投与群では 12.0 ± 1.0(5-FU:33mg/kg) 、 15.6 ± 1.7(5-FU:50mg/kg)で、ILS(%)はそれぞれ 33%および 73%であった。CDGP 単独投与群では 16.0±1.2(CDGP 先行投与)、16.8±0.8(CDGP 後投与)で、ILS(%)はそれぞれ 78%および 87%であった。これに対し 5-FU+CDGP 併用投与群の mean survival(days±SD)および ILS%は以下のようであった。CDGP 先行投与群では、17.6 ± 1.1(5-FU:33mg/kg) 、 18.2 ± 4.3(5-FU:50mg/kg)で、ILS(%)はそれぞれ 96%および 102%であった。CDGP 後投与群では、18.6±2.1(5-FU:33mg/kg)、16.4 ± 6.3(5-FU:50mg/kg)で、ILS(%)はそれぞれ 107%および 82%であった。

### 2. 抗腫瘍効果 (ヒト子宮頸がん株、湯本

株) T/C%

5-FU 単独投与群での T/C% は 66%(22mg/kg)、55%(33mg/kg)であった。CDGP 単独投与群での T/C%は 34%(先行投与)、39%(後投与)であった。これに対し 5-FU+CDGP 併用投与群の T/C%は以下のようであった。5-FU:22mg/kg では 23%(CDGP 先行投与)、41%(CDGP 後投与)、5-FU:33mg/kg では 34%(CDGP 先行投与)、29%(CDGP 後投与)であった。

## D. 考察

マウス P388 白血病細胞腹腔内移植系における延命率 (ILS%) の検討では、5-FU+CDGP 併用群は各単剤に比較して高い ILS%を示した。また、CDGP の投与スケジュールの違いによる ILS%の差は認めなかった。ヌードマウス移植ヒト子宮頸癌株 (湯本株) における併用抗腫瘍効果の検討では①5-FU+CDGP 併用投与群は単剤と同等以上の抗腫瘍効果を示した。②CDGP の投与スケジュールでは、CDGP 先行投与で抗腫瘍効果がより強く発現する傾向を認めた。③体重減少も増強されたが回復も速やかであった。以上から、子宮頸がん化学療法における 5-FU+CDGP 併用療法の有用性が示唆された。

## E. 結論

今回我々は子宮頸がんに対する 5-FU と CDGP 併用化学療法の有用性を基礎的に検討したところ、マウス P388 白血病細胞腹腔内移植系における延命率 (ILS%) の検討およびヌードマウス移植ヒト子宮頸癌株 (湯本株) における併用抗腫瘍効果の検討において 5-FU+CDGP 併用療法の有用性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto K, Kokawa K, Umesaki N, et al, Phase I study of combination chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin for cervical squamous cell carcinoma: Japanese Gynecologic Oncology Group Study, Oncol Rep, (in press)
2. Kokawa K, Umesaki N, Yamamoto K, et al, Phase I study of Irinotecan Combined with Mitomycin-C and 5-Fluorouracil for Gynecological Malignancies: The JGOG Study, ANTICANCER RESEARCH, 28:2933-2940, 2008
3. 山本嘉一郎:婦人科関連抗がん剤の必修知識 経口フッ化ピリミジン系薬剤 産科と婦人科 75(3) : 325～332, 2008.
4. 山本嘉一郎:リスクマネジメント円錐切除術 産婦人科の実際 57(11) : 1720～1725, 2008.
5. 山本嘉一郎:子宮頸癌の NAC 化学療法—CPT-11+Nedaplatin— 産婦人科の実際 57(13) : 2089～2093, 2008.

2. 学会発表

1. Yamamoto K, et al. Antitumor activity of new combination chemotherapy with irinotecanhydrochloride(CPT-11) and nedaplatin(NDP) against human cervical cancer cell lines. EHRlich II, 2<sup>nd</sup> World Conference on Magic Bullets 2008, 10.3-5
2. Yamamoto K, et al. Antitumor activity of New combination chemotherapy with 5-Fluorouracil(5-FU) and nedaplatin against human cervical carcinoma.

The 13th World Congress on Advances in Oncology, and 11th International Symposium on Molecular Medicine, 2008, 10.9-10.11

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)  
なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究

研究分担者 杉山 徹 岩手医科大学医学部 産科婦人科学教室 教授

研究要旨

局所進行子宮頸癌に対する術前化学療法に関して、扁平上皮癌に対する cisplatin/irinotecan 併用療法（3週ごと）の phase II study (feasibility study) では、Ib2~II 期での最終奏効率は 85.7%であり、その有用性が得られ、同時に安全性も示された。若年で卵巣機能温存が望まれる III 期でも症例により有用である可能性が示唆された。腺癌に対する paclitaxel or docetaxel + carboplatin でも当科での症例では 77.8%と高い奏効が確認され、毒性も管理可能であり、多施設での試験の早期の完結が望まれる。再発癌では Docetaxel/CBDCA は有用なレジメンの一つであると考えられた。Nedaplatin を用いた CCRT は重篤な有害事象や治療の遅延なく、安全に施行できる有効な方法であった。Cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>/week を用いた CCRT 試験は早期に終了し、今後、解析が始まるが、当科での症例は問題なく完結できたことより、期待できる治療法の可能性がある。

A. 研究目的

手術法の取り組みが欧米と日本では異なるが、ともに局所進行子宮頸癌の臨床進行期別の予後の改善はみられていない。このため、化学療法が導入されている。欧米では Ib 期以上は concurrent chemoradiation (CCRT) が標準的となったが、本邦では II 期までは手術療法で、III 期以上に対して CCRT が導入されている。さらに、腺癌の増加が指摘されているが、その予後は扁平上皮癌より不良にも関わらず、適切な治療は不明のままである。

上記の観点より、我々は、①NAC: Ib2~bulky IIb 期に対して手術における根治性と術後合併症の減少の観点から、術前化学療法 (NAC) の検討を扁平上皮癌と腺癌に区分して臨床試験（一部、多施設共同研究）を行なった。卵巣機能の温存が求められる婦人に限って III 期での NAC も検討した。②進行・再発頸癌: Docetaxel/Carboplatin (CBDCA) での臨床試験を継続中である（多施設共同研究）。③III~IV 期癌では CCRT の多施設共同研究に参画して nedaplatin (30mg/m<sup>2</sup>/week) および cisplatin (CDDP)

40mg/m<sup>2</sup>/week の安全性・有効性の検討を行なっている。

B. 研究方法

1. NAC: ①irinotecan/CDDP: Ib2~IIb 期と III 期に区分して症例を登録している。2002 年より Ib2~bulky IIb 期と卵巣機能温存が必要な 45 歳未満の III 期を対象として cisplatin 70mg/m<sup>2</sup>(day 1) + irinotecan 70mg/m<sup>2</sup>(day 1, 8) 静注、2 コースでの phase II study (feasibility study) を前年度に引き続き継続検討した。②nedaplatin/irinotecan: JGOG study として症例登録を行った (phase II study)。③タキサン系薬剤/CBDCA: 腺癌に対し、タキサン系薬剤 (paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>/3h あるいは docetaxel 60mg/m<sup>2</sup>) と CBDCA AUC 6: 同上の進行期の腺癌に対して施行した。
2. 進行・再発癌: Docetaxel/CBDCA: docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (day 1) + CBDCA AUC 6 (day 1) の効果・安全性の検討 (phase II study)。
3. CCRT: ①多施設研究 (TGCU) にて nedaplatin (30mg/m<sup>2</sup>/week) を用いた検討 (phase II study) を行なった。②HDR-ICBT



を用いた CCRT: JGOG study として CDDP 40mg/m<sup>2</sup> を照射期間内に同時併用して計 5 回行なう (JGOG 1066: phase II study)。

### C. 研究結果

1. NAC ①irinotecan/CDDP: 全症例 (扁平上皮癌) は 19 例で、14 例 (Ib2~IIb 期: 14 例、IIIb 期: 5 例): I/II 期では CR 3 例、PR 9 例、SD 1 例、PD 1 例で、奏効率は 89.5% であり、全例広汎子宮全摘術が施行された。IIIb 期では PR 1 例で SD が 4 例であった。Grade3 以上の有害事象は好中球減少が 11 例 (57.5%)、貧血 3 例 (15.7%) にみられたが、G-CSF 投与等により速やかに回復した。Grade3 以上の非血液毒性として悪心・嘔吐が 1 例に発現したが、下痢は認めなかった。②Nedaplatin/cisplatin: JGOG へ 2 例の登録を行なった (施設内判定では全例 PR であった)。③タキサン系薬剤/CBDCA: 腺癌は 9 例 (Ib 期: 1 例、IIb 期: 6 例、IIIb 期: 2 例) で、CR 1 例、PR 6 例、SD 2 例で PD を認めず、奏効率は 77.8% で主な毒性は好中球減少症であり、grade 3 以上が 63.2% (per cycle) に出現した。

2. 進行・再発癌: Docetaxel/CBDCA: docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> (day 1) + CBDCA AUC 6 (day 1) は腺癌 4 例 (IIb 期: 2 例、IV 期: 2 例) が登録され、施設内判定では CR、PR、SD、PD がそれぞれ 1 例ずつみられた。Grade3、4 の好中球減少がそれぞれ 25% と 75.0% の高率に出現したが、それ以外の Grade3 以上の事象はなかった。

3. CCRT: ① 45 例登録し、治療完遂率は 88.9% (40 例) であった。抗腫瘍効果は CR 36 例、PR は 4 例であり、奏効率は 100% であった。有害事象としては、治療による死亡例はなく、45 例中、Grade4 の白血球減少、好中球減少が各々 3 例 (6.7%)、Grade3 の下痢が 2 例 (4.4%)、Grade3 の吐気/嘔吐が 1 例 (2.2%)、Grade3 の直腸炎が 1 例 (2.2%) であった。Nedaplatin を用いた CCRT は重篤な有害事象や治療の遅延なく、安全に施行できる有効な方法

であった。② JGOG 1066: 4 例の登録を行い、全国から 70 例の集積が 2009 年 1 月で終了して、現在解析が開始された。

### D. 考察

3 週ごとの 2 サイクルの NAC としての cisplatin/irinotecan 併用療法試験は終了した。短期間で安全に施行でき、cisplatin dose intensity (DI) も 30mg/week で、術前化学療法としてその有用性が示唆された。腺癌に関しては本 pilot study より良好な NAC としての期待が認められ、現在開始している docetaxel/carboplatin での intergroup phase II study での症例登録をすすめる。CCRT では nedaplatin 30mg/m<sup>2</sup> 毎週併用での放射線化学療法の試験は終了し、安全に行えることが示唆されたが、今後、晩期毒性を監視していく必要がある。本年度に開始された cisplatin 40mg/m<sup>2</sup> を用いた CCRT での JGOG 試験臨床試験は予想よりかなり早く症例集積が終了し、今後、解析に入る。

### E. 結論

NAC として 3 週ごとに 2 サイクル反復する cisplatin/irinotecan 併用療法は、安全かつプラチナ DI も 30 以上あり、手術根治性も高まることより、その有用性が期待された。腺癌に対してはタキサン系薬剤の有用性が期待でき、現在進行中の phase II study の推進が重要である。進行癌に対しては Docetaxel/CBDCA は有用なレジメンの 1 つと考えられた。進行癌に対する CCRT では nedaplatin 30mg/m<sup>2</sup> 毎週併用での放射線化学療法も安全に行えることが示唆されたが、cisplatin 40mg/m<sup>2</sup>/week x5 も JGOG 試験として 70 例の症例が集積され、その安全性・有効性に関して解析中である。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし



G. 研究発表

I. 論文発表

1. Izutsu N, Maesawa C, Shibazaki M, Oikawa H, Shoji T, Sugiyama T, Masuda T. Epigenetic modification is involved in aberrant expression of class III  $\beta$ -tubulin, TUBB3, in ovarian cancer cells. *Int J Oncology*, 2008; 32: 1227-1235.

2. Yokoyama Y, Takano T, Nakahara K, Shoji T, Sato H, Yamada H, Yaegashi N, Okamura K, Kurachi H, Sugiyama T, Tanaka T, Sato A, Tase T, Mizunuma H. A phase II multicenter trial of concurrent chemoradiotherapy with weekly nedaplatin in advanced uterine cervical carcinoma: Tohoku Gynecologic Cancer Unit Study. *Oncol Rep*, 19:1551-1556, 2008

3. Sugiyama T, Ikuo Konishi. Emerging drugs for ovarian cancer. *Expert Opin. Emerging Drug*, 2008; 13(3): 1-4.

4. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Sakuma M, Suzuki M, Saga Y, Kuzuya K, Kigawa J, Shimada M, Tsuda H, Moriya T, Yoshizaki A, Kita T, Kikuchi Y. Low response rate of second-line chemotherapy for recurrent or refractory clear cell carcinoma of the ovary : a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18: 937-942.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究

研究分担者 瀧澤 憲 癌研究会有明病院婦人科 部長

研究要旨

1971年から1996年に、当科で子宮頸がんに対して根治的照射を受けた後、3ヶ月の時点で162人/1590人（10.2%）で病巣が遺残した。このうち35人/162人（21.6%）には遠隔転移や子宮傍組織浸潤を認めず、子宮頸部のみの遺残（central residual disease）であり、この35人には子宮摘出（adjuvant hysterectomy）を行った。本治療に伴う重篤な合併症は5人/35人（14.3%）に見られたが、本治療後の5年及び10年生存率は、各々68.6%、65.7%と良好であった。なお、この改善効果は非扁平上皮がんでも、III期がんでも認められた。

A. 研究目的

子宮頸がんは放射線治療で治しうる病気であるが、I期でも約10%、II期で約23%、III期で約40%は5年治癒が得られない。そして、これら根治的照射後に病巣が遺残した場合は、著しく予後不良である。私達は、は遠隔転移や子宮傍組織浸潤を認めない子宮頸部のみの遺残（central residual disease）症例に対して、積極的に子宮摘出を行って来たので、この adjuvant hysterectomy の有用性について検討した。

B. 研究方法

1971年から1996年に、子宮頸がん患者1590人（Ib期197人、IIa期29人、IIb期620人、IIIa期18人、IIIb期726人）が、当科で根治的照射を受けた。照射終了後3ヶ月の時点で162人（10.2%）で、病巣の遺残あるいは遠隔転移を確認した。これらのうち35人（21.6%）は、子宮頸部のみの遺残であったので、診断後2ヶ月以内に子宮摘出術（32例はclass I、3例はclass IIIの子宮摘出術）を行った。そして、本手術後最初の5年間は3ヶ月

毎、次の6-10年間は6ヶ月毎に経過観察した。

当院は戸籍調査を許可された病院であるため、この35人について、戸籍調査を含むほぼ完全な予後調査を、最低10年間実施した。この調査により、判明した合併症、生存率を検討した。

（倫理面への配慮）

全症例に対して、可能な限り説明し、Informed consentを得て、調査結果をまとめた。

C. 研究結果

35症例の組織型別内訳は、扁平上皮癌が28例、非扁平上皮がんが7例であった。臨床進行期別内訳は、Ib期4例、IIb期16例、IIIb期15例であった。実施した手術法別の手術時間と出血量は、class I手術では、95.6+/-34.1分、457.6+/-362.3mlであり、class III手術では、それぞれ158.0+/-32.9分、590.0+/-101.5mlであった。また、完全切除率は31例/35例

(88.6%)と満足できる結果であった。

術後合併症は、腸閉塞 1 例、骨盤内感染 6 例であったが、いずれも内科的治療で治癒させ得た。晩期合併症は、5 人 (14.3%) に grade 3-4 の膀胱・直腸障害を認めたが、修復手術を要した症例は 1 人のみであった。

頸がんを完全切除できた 31 例中 8 例は再発したが、4 例は骨盤内再発で、残り 4 例は遠隔転移であった。

35 例の進行期別 5 年、10 年生存率は、Ib 期 (4 例) 100%、100%、IIb 期 (16 例) 73.3%、66.7%、IIIb 期 (15 例) 56.3%、56.3%であった。また、組織型別の生存率は、扁平上皮癌 (28 例) 74.1%、70.4%、非扁平上皮がん (7 例) 57.1%、57.1%であった。

#### D. 考察

根治照射後の遺残病巣を確実に切除する方法は骨盤内臓全摘術であるが、その侵襲の大きさと術後の QOL の低下にも関わらず、5 年生存率は 23-50%に留まる。

遺残病巣や再発病巣を class III 手術で切除した報告については、Coleman et al 1994 は、5 年生存率 72%、重篤な合併症 42% (敗血症死 1 人を含む) であったとし、Maneo et al 1999 は 5 年生存率 49%、重篤な合併症 44%であったとしており、合併症が多すぎると思われる。

私達の今回の検討では、根治照射後に子宮頸部にのみ頸がんが遺残した症例を対象としたこと、必ずしも大きな手術にこだわらず、class I 手術での摘出に留めたことで、合併症は早期も晩期も少なくまた、外科的処置を要するものは 1 例と少なくできたと考えられる。

頸がんの根治照射後に、central

residual disease のみの遺残であれば、class I 手術による adjuvant hysterectomy は極めて有用であると考えられた。

#### E. 結論

今回の検討は、単施設の遡及的解析とはいえ、著しく多数例を 10 年以上に渡り、戸籍調査も加えて検討した結果である。

根治的照射後の病巣遺残については、central residual disease のみの遺残であれば、非扁平上皮がんでも、進行期 III 期がんでも、class I 手術は有用な salvage 手術と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) T., Ota, N., Takeshima, T., Tabata, K., Hasumi, K., Takizawa,; Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy. Br. J. Cancer (2008) 99; 1216-1220

##### 2. 単行本

1) 瀧澤 憲; 心配しないでいいですよ再発・転移 子宮がん。真興交易(株)医学出版部 (東京) 2008

2) 瀧澤 憲; 心配しないでいいですよ再発・転移 卵巣がん。真興交易(株)医学出版部 (東京) 2008

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

なし。



進行・再発子宮頸がんに対する標準的治療体系の確立に関する研究

研究分担者 戸板孝文 琉球大学医学部 放射線医学分野 准教授

#### 研究要旨

局所進行子宮頸癌放射線治療における高線量率腔内照射の最適線量スケジュールを明らかにする目的で多施設共同前向き臨床試験を行い、予定症例数の集積を終了した。

外部照射における臨床標的体積（Clinical target volume: CTV）の標準化に向けたワーキンググループを編成し、作業を開始した。

#### A. 研究目的

1. 局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射（HDR-ICBT）を用いた根治的放射線治療の線量スケジュールにおいて、日米間には大きな差異が認められる。本邦の線量スケジュールの妥当性（安全性、有効性）を多施設共同前向き臨床試験により、科学的に明らかにする。

2. 子宮頸癌外部照射においてCTを用いた3次元治療計画が急速に普及しつつあるが、その前提となる臨床標的体積（Clinical target volume: CTV）の標準化は遅れている。術者、施設間のばらつきが危惧される。実地臨床、臨床試験における放射線治療の品質確保の為に専門家のコンセンサスを経たCTV contouring manualを作成する。

#### B. 研究方法

1. 局所進行子宮頸癌に対するHDR-ICBTを用いた同時化学放射線療法（CCRT）に関する多施設共同前向き臨床試験

- ・対象：III, IVA 期子宮頸癌（扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌）、CT上10mm以上の傍大動脈リンパ節腫大なし

- ・治療内容：同時化学放射線療法、全骨盤照射（中央遮蔽30-41.4Gy時より適用）+HDR-ICBT（合計BED=74-78Gy<sub>10</sub>）、CDDP 40mg/m<sup>2</sup>, weekly 投与 x 5 コース
- ・主要評価指標：2年無増悪生存割合
- ・目標症例数：70例（2年間）

#### 2. CTV contouring manual

- ・放射線腫瘍医6名からなるワーキンググループで作業を行う。
- ・まず所属リンパ節領域CTVに関して作成後、原発巣CTVについて策定を進める。
- ・関連文献・ガイドラインの批判的吟味、アンケート調査、実症例の画像評価等を経て、文章化された基準及びCT画像上にCTV contourのアトラスを作成する。
- ・完成後に放射線腫瘍医と婦人科腫瘍医の評価とコンセンサスを得る。

#### C. 研究結果（研究の進捗状況）

1. 局所進行子宮頸癌に対するHDR-ICBTを用いた同時化学放射線療法（CCRT）に関する多施設共同前向き臨床試験

2008年4月より登録を開始し、2009年1月まで25施設より72例の登録が終了した。定期モニタリングは1回(2008年10月31日)行われた。急送報告となる事象(子宮留膿症穿孔)が発生し、効果安全性評価委員会に報告され、試験実施計画書に除外基準の追加記載がなされた。全登録例の放射線治療品質評価作業が開始された。

## 2. CTV contouring manual

まず所属リンパ節CTVの作業を進めた。

### 1) 子宮頸癌CT治療計画(外部照射)に関するアンケート調査

8月にJCOG婦人科腫瘍グループ32施設、JCOG放射線治療グループ25施設(うち重複15施設)に対し調査を行った。有効回答は32施設より得られた。CTV contouringを行うCT治療計画は79%で行われていた。Contouringの参考としてはRTOGガイドライン61%、JASTRO治療ガイドライン17%が用いられ、case by caseも48%であった。

### 2) CT画像でのcontouring実験

ワーキンググループメンバー全員が共通のCTシリーズにcontouringを行い相違点等を検討した。Inter-observer variabilityのパターンが確認された。

### 3) 既出ガイドライン(RTOG)の批判的吟味

グループ内でのディスカッションの結果、総腸骨節及び内腸骨節の後方の広がり、閉鎖節及び外腸骨節の尾方への広がりが不十分であると評価された。

### 4. 実症例CT/MRI画像のレビュー

ワーキンググループメンバーから24例の子宮頸癌リンパ節転移症例のCT/MRI画像を収集し、転移リンパ節のリンパ節領

域内分布(解剖/画像学的)の解析作業を行った。

## D. 考察(本研究の意義と今後の見通し)

III, IVA期子宮頸癌に対する同時化学放射線療法(CCRT)の症例登録は無事終了した。まず試験における放射線治療の品質が担保されていたかを評価する作業をすすめ、2年の観察期間後に最終解析を行う予定である。本研究は本邦におけるCCRTの認容性と有効性を科学的に証明するのみならず、子宮頸癌の集学的治療における標準的放射線治療の確立に寄与すると思われる。

CTV contouring manualの作成作業は順調に進みつつある。次年度前半にリンパ節領域CTVに関するmanualを完成し、放射線腫瘍学分野の学会にて発表を予定する。その後原発巣CTVの作成作業を開始する。実地臨床のみならず、JCOG等で行われるCCRTの臨床試験における放射線治療内容の標準化に寄与するものと考えられる。

## E. 結論

子宮頸癌放射線治療における、線量スケジュールと臨床標的体積(CTV)の標準化を目的とした研究を計画し遂行した。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Toita T., et al. Patterns of pretreatment diagnostic assessment and

staging for patients with cervical cancer (1999-2001): Patterns of Care Study in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 26-30.

2) Toita T, et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999-2001): Patterns of Care Study in Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 788-94.

3) Hirakawa M, Nagai Y, Inamine M, Kamiyama K, Ogawa K, Toita T, et al. Predictive factor of distant recurrence in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2008;108:126-9.

4) Nashiro T, Yagi C, Hirakawa M, Inamine M, Nagai Y, Sakumoto K, Tamaki W, Ogawa K, Toita T, Aoki Y. Concurrent chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the vagina: case series and literature review. *Int J Clin Oncol*. 2008;13:335-9.

5) Sakata K, Sakurai H, Suzuki Y, Katoh S, Ohno T, Toita T, et al. Results of concomitant chemoradiation for cervical cancer using high dose rate intracavitary brachytherapy: Study of JROSG (Japan Radiation Oncology Study Group). *Acta Oncol*. 2008;47:434-41.

6) Nakamura K, Shioyama Y, Tokumaru S, Hayashi N, Oya N, Hiraki Y, Kusahara K, Toita T, et al. Variation of clinical target volume definition among Japanese radiation oncologists in

external beam radiotherapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008; 38: 275-80.

7) Ogawa K, Yoshii Y, Aoki Y, Nagai Y, Tsuchida Y, Toita T, et al. Treatment and prognosis of brain metastases from gynecological cancers. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2008; 48: 57-62; discussion 62-3.

## 2. 学会発表

1) Toita T, et al. Quality assurance for a prospective multi-institutional trial of definitive radiotherapy using high-dose-rate intracavitary brachytherapy for uterine cervical cancer: the individual case review. ESTRO 27, September 14-18, 2008, Goteborg, Sweden.

2) Toita T, et al. Concurrent chemoradiotherapy using high-dose rate intracavitary brachytherapy for locoregionally advanced uterine cervical cancer. 12<sup>th</sup> Biennial Meeting International Gynecologic Cancer Society- IGCS, October 25-28, 2008, Bangkok, Thailand.

3) Toita T. JGOG1066: A phase II study of concurrent chemoradiotherapy using high-dose rate intracavitary brachytherapy in locally advanced uterine cervical cancer. Workshop Part 1 'Cervix' 7<sup>th</sup> Korean-Japan Gynecologic Cancer Joint Meeting, November 27, 2008, Seoul, Korea.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)  
特になし



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名                 | 巻号     | ページ       | 出版年  |
|--|--|----------------------|--------|-----------|------|
| Ota S, <u>Kamura T</u> ,<br>et al.,  | Polypoid endocervical adenomyoma of the uterus : A case report with MR imaging pathological analyses.  | Radiography          | 14     | 162-165   | 2008 |
| Nishio S, <u>Kasamatsu T</u> , <u>Kamura T</u> ,<br>T. et al.,               | Cap43 / NDRG1 / Drg-1 is a molecular target for angiogenesis and a prognostic indicator in cervical adenocarcinoma.  | Cancer letters       | 264    | 36-43     | 2008 |
| Onda T, <u>Konishi I</u> , <u>Kamura T</u> , <u>Yoshikawa H</u> ,<br>et al., | Phase III trial upfront debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers: Japan Clinical Oncology Group study JCOG 0602.   | Jpn J Clin Oncol     | 38     | 74-77     | 2008 |
| Katsumata N, <u>Kamamura T</u> , <u>N. Sugiyama T</u> ,<br>et al.,           | Phase II clinical trial of pegylated liposomal doxorubicin (JNS002) in Japanese patients with mullerian carcinoma (epithelial ovarian carcinoma, primary carcinoma of fallopian tube, peritoneal carcinoma) having a therapeutic history of platinum - based chemotherapy : a phase II study of the Japanese gynecologic oncology group. | Jpn J Clin Oncol     |        | In press  | 2008 |
| Nishio S, <u>Kasamatsu T</u> ,<br>et al.,                                    | Analysis of the clinicopathological prognosis of stage I Vb cervical carcinoma.  | Oncol Rep            | 19     | 497-503   | 2008 |
| Tanaka YO, <u>Yoshikawa H</u> ,<br>et al.,                                   | Carcinosarcoma of the uterus: MR findings.   | J Magn Reson Imaging | 28     | 434-439   | 2008 |
| Ohara K, <u>Yoshikawa H</u> ,<br>et al.,                                     | Comparison of tumor regression rate of uterine cervical squamous cell carcinoma during external beam and intracavitary radiotherapy.   | Radiat Med           | 26     | 526-532   | 2008 |
| Suehiro Y, <u>Saito T</u> ,<br>et al.,                                       | Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation.   | Clin Cancer Res      | 14(11) | 3354-3361 | 2008 |

|  |   |                         |        |           |      |
|--|---|-------------------------|--------|-----------|------|
| Kokawa K, Yamamoto K, Takizawa K, Konishi I, et al., | Phase I study of irinotecan combined with mitomycin C and 5-fluorouracil for gynecological malignancies: The JGOG study.  | Anticancer Res          | 28     | 2933-2940 | 2008 |
| Yokoyama M, Iwasaka T, et al.,                       | Antiproliferative effects of the major tea polyphenol, (-)-epigallocatechin gallate and retinoic acid in cervical adenocarcinoma.                                 | Gynecol Oncol           | 108    | 326-331   | 2008 |
| Nakao Y, Iwasaka T, et al.,                          | Uterine artery embolization followed by dilation and curettage for cervical pregnancy.  | Obstetrics & Gynecology | 111(2) | 505-507   | 2008 |
| Watari H, Sakuragi N, et al.,                        | Clusterin expression predicts survival of invasive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy.                     | Gynecol Oncol           | 108    | 527-532   | 2008 |
| Hosaka M, Sakuragi N, et al.,                        | Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy.                   | J Obstet Gynecol Res    | 34(4)  | 552-556   | 2008 |
| Yokoyama Y, Sugiyama T, et al.,                      | A phase II multicenter trial of concurrent chemoradiotherapy with weekly nedaplatin in advanced uterine cervical carcinoma : Tohoku Gynecologic Cancer Unit Study | Oncol Rep               | 19     | 1551-1556 | 2008 |
| Ota T, Takizawa K, et al.,                           | Adjuvant hysterectomy for treatment of residual disease in patients with cervical cancer treated with radiation therapy.  | Brit J Cancer           | 99     | 1216-1220 | 2008 |
| Toita T, et al.,                                     | Patterns of pretreatment diagnostic assessment and staging for patients with cervical cancer (1999-2001): Patterns of Care Study in Japan.                        | Jpn J Clin Oncol        | 38(1)  | 26-30     | 2008 |

|                            |  |                              |       |         |      |
|----------------------------|--|------------------------------|-------|---------|------|
| Toita T, et al.,           | Patterns of radiotherapy practice for patients with cervical cancer (1999-2001): Patterns of Care Study in Japan.  | Int J Radiat Oncol Biol Phys | 70(3) | 788-794 | 2008 |
| Sakata K, Toita T, et al., | Results of concomitant chemoradiation for cervical cancer using high dose rate intracavitary brachytherapy: Study of JROSG (Japan Radiation Oncology Study Group). | Acta Oncol                   | 47    | 434-441 | 2008 |





ELSEVIER

available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: [www.elsevier.com/locate/radi](http://www.elsevier.com/locate/radi)

THE SOCIETY AND  
COLLEGE OF  
RADIOGRAPHERS



## CASE REPORT

# Polypoid endocervical adenomyoma of the uterus: A case report with MR imaging and pathological analyses

Shunichiro Ota\*, Kimio Ushijima, Shin Nishio, Shuji Takemoto,  
Naoki Fujiyoshi, Akimasa Fukui, Atsumu Terada, Toshiharu Kamura

Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Asahi-Machi 67, Kurume,  
Fukuoka, 830-0011, Japan

Received 24 April 2006; accepted 27 November 2006  
Available online 22 January 2007

### KEYWORDS

Polypoid endocervical  
adenomyoma;  
Adenoma malignum

**Abstract** A case of polypoid endocervical adenomyoma in the uterine cervix was encountered in a 56-year-old woman. A well-circumscribed polypoid tumour was observed protruding from the uterine cervix. Based on the findings of MR imaging, the patient was assumed to have an adenoma malignum in the uterine cervix. The tumour was composed of a mixture of endocervical type proliferating glands and fascicles of smooth muscle. No distinct nuclear anaplasia, architectural abnormality, or evidence of destructive stromal invasion was observed. In our case, the tumour was a well-circumscribed polypoid lesion, with no cytologic abnormality, thus suggesting polypoid endocervical adenomyoma. The result of ancillary diagnostic modalities should be interpreted with caution and combined with gross and light microscopic findings.

© 2006 The College of Radiographers. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## Introduction

To date, there have been a few reports on adenomyomatous polyps in the cervix, containing endocervical type glands. Gilks et al. reported on endocervical adenomyomas including polypoid type.<sup>1</sup> The designation of endocervical adenomyoma has been used for biphasic tumours composed

of an irregularly shaped endocervical gland with bundles of smooth muscle cells.<sup>1,2</sup> Endocervical adenomyoma usually appears as a polypoid feature, and may grow within the uterine cervix, therefore making it difficult to identify during vaginal inspections. Magnetic resonance (MR) imaging shows florid glandular proliferation with a cystic appearance. The appearance of polypoid endocervical adenomyoma may be similar to that of disease located in the uterine cervix. In particular, it can be easily confused with adenoma malignum of the uterine cervix in MR imaging and histological findings. Adenoma malignum of the uterine cervix can be a histological diagnostic problem, although

\* Corresponding author. Tel.: +81 942 31 7573; fax: +81 942 35 0238.

E-mail address: [otsir@med.kurume-u.ac.jp](mailto:otsir@med.kurume-u.ac.jp) (S. Ota).

there are clinical manifestations of mucoid vaginal discharge and existence of florid glandular proliferations extending deep into the cervical stroma. The histological findings of adenoma malignum are characterized by glands with a deceptively benign histological appearance. It may also grow within the cervix and not be obvious at clinical vaginal inspection. In this report, we describe an extremely rare case of polypoid endocervical adenomyoma.

### Case report

A 56-year-old Japanese nulligravida woman who had been in good health without any notable family history, was referred to our hospital because of an increasingly watery vaginal discharge and an enlarging cervical mass, which her previous physician had suspected to be adenoma malignum. A vaginal examination revealed a firm tumour, 5 cm in diameter, in the uterine cervix. A colposcopic examination revealed that the entire cervical canal seemed to be occupied by the swollen tumour, but it was unclear whether the tumour had been growing in the cervical wall or into the cervical stroma, because of massive amounts of watery discharge from the external os. The cytological diagnosis of the uterine cervix suspected glandular abnormality. Histopathological examination of a biopsy specimen showed an increased number of irregular shaped glands consisting of a monolayered columnar epithelium surrounded by proliferating spindle shaped cells. The serum tumour markers (including CA125, CEA, SCC, CA19-9) were all within the normal limits. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) showed multiple cysts, mostly with low T1 and high T2. The T2-weighted images parallel to the uterine long axis disclosed multiple irregular cystic lesions with high signal intensity, varying in size from several millimeters to several centimeters. (Fig. 1) The walls of the cysts were smooth and thin. The solid parts were visualized as lesions

surrounding or adjacent to the cyst. These areas were slightly hyperintense to the uterus on T2-weighted images and were more clearly visualized as enhanced lesions on gadolinium-enhanced T1-weighted images. (Fig. 2) Taking all findings into consideration, adenoma malignum was considered the most likely diagnosis, but other cervical glandular tumours could not be ruled out with confidence. Therefore, the patient underwent a radical hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic lymphadenectomy. The operative findings revealed a normal uterine corpus and enlarged cervix, however there were no signs of metastasis to the lymph nodes or no other lesions were observed. The patient was followed up for 50 months after surgery with no evidence of recurrence.

### Pathological findings

Grossly, a longitudinal cut surface of the anterior cervical wall showed a polypoid tumour protruding from the posterior cervical wall. (Fig. 3) The polypoid tumour was well-circumscribed and measured 5 × 5 × 5 cm in size. The cut surface was solid, whitish to yellowish in color, and contained some cystic spaces, filled with clear mucus. (Fig. 4) Microscopically, the mass was composed of a mixture of proliferating cervical glands and haphazardly arranged smooth muscle cells. All glands were lined by mucus secreting columnar epithelium of cervical type, with bland nuclei. (Fig. 5) No distinct architectural abnormalities or desmoplastic reaction, suggesting destructive stromal invasion were observed. Smooth muscle cells did not show nuclear atypia including mitosis. The tumour glands and the smooth muscle were limited to within the polypoid tumour without any invasion to the cervical wall. Immunohistochemically, intracytoplasmic mucin of the glands was positive for Alcian-blue and Periodic acid-Schiff base (PAS) staining. The mucin in the glands was focally positive for CEA or HIK-1083 (mammalian gastric gland mucus cells-1, Kanto Kagaku, Tokyo,



Figure 1 Sagittal T2-weighted image shows multiple irregular cystic lesions in the uterine cervix.



Figure 2 Sagittal gadolinium-enhanced T1-weighted images.





**Figure 3** Resected uterus with a polypoid mass protruding from the uterine cervical wall.

Japan; dilution 1:20). On the other hand, normal endocervical glands showed no immunoreactivity for CEA and HIK-1083. (Fig. 6) The smooth muscle cells were positive for alpha smooth muscle actin (Immunon, Pittsburgh, PA, USA; dilution 1:50). Therefore, these findings were considered to correspond more to polypoid endocervical adenomyoma than adenoma malignum.

### Discussion

Polypoid endocervical adenomyoma is a rare tumour of the uterine cervix.<sup>1,3,4</sup> Gilks et al. reported eight cases of polypoid endocervical adenomyoma, in which the tumours protruded from the cervical canal.<sup>1</sup> The tumours were well demarcated in five cases and showed clear borders with adjacent normal cervical tissue.<sup>1</sup> Microscopically, endocervical adenomyoma is characterized by glands and cysts lined by a single layer of an endocervical type mucus epithelium with intermittent smooth muscle.<sup>5</sup> At MR imaging, polypoid endocervical adenomyoma is characterized by multicystic lesions with solid components that extend from



**Figure 4** Longitudinal cut surface of a polypoid mass. Numerous cysts of various sizes are seen in the polypoid mass.



**Figure 5** Glands lined by mucinous epithelium surrounded by smooth muscle stroma, without evidence of desmoplastic reaction ( $\times 20$ ).

the endocervical glands on T1-weighted images, and as an area of hyperintensity on T2-weighted images. The differential diagnosis includes a deep nabothian cyst, florid endocervical hyperplasia and adenoma malignum. The appearance of polypoid endocervical adenomyoma may be similar to that of the diseases which may be located in the superficial epithelium of the uterine cervix. Therefore, the possibility of differentiating these lesions from polypoid endocervical adenomyoma with MR imaging is controversial. Polypoid endocervical adenomyoma can be distinguished from adenoma malignum, because it is macroscopically gross, i.e. polypoid adenomyomas are grossly circumscribed, whereas adenoma malignum is typically an ill-defined mass expanding into the cervical stroma. In our case, it was difficult to distinguish from adenoma malignum, because the swollen polypoid tumour completely obstructed the cervical canal during vaginal inspection and in MR imaging. Regarding the light microscopic features of endocervical adenomyoma, these glands are typically less numerous and more evenly spaced



**Figure 6** Immunohistochemistry using HIK-1083 ( $\times 40$ ). Glands show focal cytoplasmic staining.