

乳癌の子宮筋腫内転移の1例

濱口恭子¹⁾, 坪山尚寛²⁾, 森 清³⁾, 井上敦夫¹⁾, 岸本健太郎¹⁾
藤原拓也¹⁾, 虎谷昌保¹⁾, 中山明子¹⁾, 東 将浩¹⁾

¹⁾国立病院機構大阪医療センター 放射線診断科

²⁾大阪大学大学院医学系研究科 放射線医学講座

³⁾国立病院機構大阪医療センター 病理学診断科

キーワード

Breast cancer, Uterine leiomyoma, Tumor-to-tumor metastasis

©日本放射線科専門医会・医会

はじめに

腫瘍内転移はまれな現象である。今回我々は、乳癌の子宮筋腫内転移の症例を経験したので報告する。

症 例

【患 者】60歳台, 女性(G2P1)

【主 訴】ふらつき

【現病歴】X-14年, 右乳癌(T1N0M0, 非浸潤性乳管癌, ly(-), v(-), Tis(+), necrosis(-), HG tubule: 2, HG nuclear atypia: 3, HG mitosis: 3, N-SAS: 3, B&R: 3, ER(-)0%, PgR(-)0%, HER2(-)score0, Ki67 index: 50%)のため, 右乳房温存術, 術後放射線治療を施行された。X-9年, 右乳癌再発のため, 右乳房切除術, 術後化学療法を施行され, 以後再発なく経過していた。

X-1年10月頃より閃輝暗点を自覚するようになり精査の結果, 右後頭葉の転移性脳腫瘍を指摘され, 開頭腫瘍摘出術, 全脳照射を施行された。病理所見は原発巣と類似しており, 転移に矛盾しない像であった。

X年1月, 脳転移の再発, 肺および右下腿皮下転移を指摘され, 当院に紹介となった。皮下転移が生検にて確認され, 化学療法が開始された。

X年4月, 転移巣検索のため実施した体幹部CTにて他

の転移部位は縮小傾向であったが, 子宮底部腫瘍と増悪する子宮内腔液貯留を認め, 貧血の進行を伴っており, 精査を行うこととなった。

【血液検査】Hb 10.6 g/dL, CA15-3 53.7 U/ml (正常値0-25)

【画像所見】X年6月の骨盤造影MRI(図1)では, 子宮底部筋層内を主体とし内膜を圧排する境界明瞭な腫瘍を認め, T2強調像及び拡散強調像で低信号を主体とし, 子宮筋腫と考えられた。筋腫内には造影不良を呈する嚢胞性成分を多数認め, 一部にT2強調像低信号の液面形成を伴う領域が認められ, 出血が示唆された。嚢胞性成分の周囲には拡散強調像で淡い高信号を呈する領域を認め, apparent diffusion coefficient (ADC) 値はやや低値を示した($1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)。これらの軽微な所見は変性や富細胞成分と考え, 良性の筋腫を疑った。子宮内腔にはT1強調像で淡い高信号を呈する液貯留を認め, 留血症が示唆された。子宮内腔に突出し拡散強調像で高信号を呈する結節を多数認め, 内膜転移を疑った。

【経過1】子宮の増大傾向, 貧血進行を認め, 婦人科を受診したが, 外子宮口は閉鎖しており組織採取は困難であった。子宮以外の転移は増大や新たな病変の出現なく安定していること, 子宮転移が疑われること, 出血が持続していることなどから, 子宮および両側付属器摘出術が施行された。

受領: 2022年8月5日 採択: 2023年1月20日

責任著者: 濱口恭子

国立病院機構大阪医療センター 放射線診断科

〒540-0006 大阪市中央区法円坂2丁目1-14

E-mail: hamaguchi.kyoko.aq@mail.hosp.go.jp

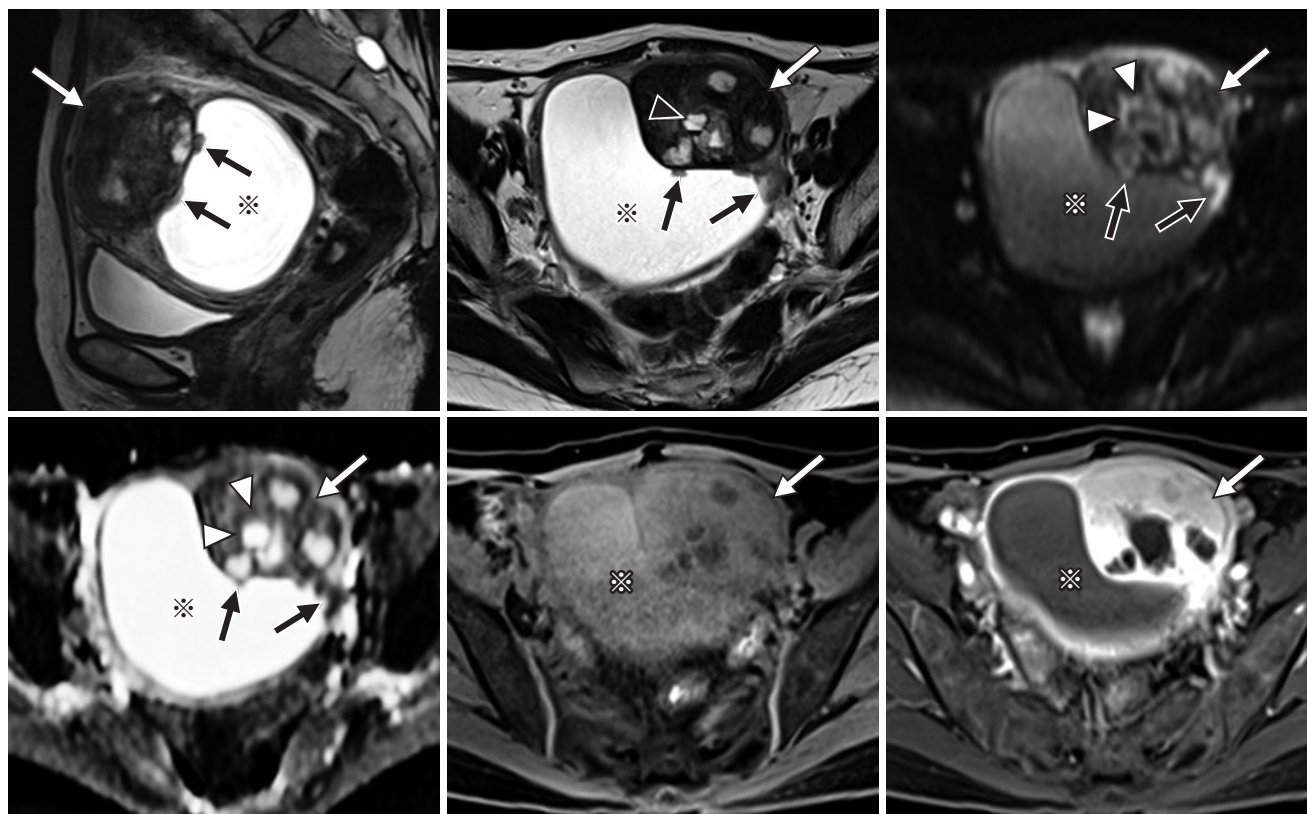


図1 骨盤MRI

a: T2強調像矢状断像

b: T2強調像

c: 拡散強調像 (b値 1,000s/mm²)

d: ADC map

e: 脂肪抑制T1強調像

f: 造影後脂肪抑制T1強調像

子宮内に液貯留を認め (a-f: ※), 脂肪抑制T1強調像 (e: ※) ではやや高信号を示した。子宮底部筋層内にT1強調像およびT2強調像で筋肉と等信号を示す腫瘤を認め (a-f: 白矢印), 拡散強調像でも低信号であり, 筋腫と考えられた。筋腫内部に造影されない嚢胞状の構造が多発しており, 一部の内容液にはT2強調像で液面形成を呈する低信号域を認め, 出血と考えられた (b: 黒矢頭)。嚢胞性成分の周囲に拡散強調像で淡い高信号を認め, 軽度の拡散制限を呈した (c-d: 白矢頭)。子宮粘膜下にT2強調像で中等度高信号, 拡散制限を示す結節が多発していた (a-d: 黒矢印)。

a	b	c
d	e	f

Fig.1 Pelvic MRI

a: T2-weighted sagittal image

b: T2-weighted image

c: Diffusion-weighted image

d: Apparent diffusion coefficient map

e: Fat-saturated T1-weighted image

f: Contrast-enhanced fat-saturated T1-weighted image

Fluid within the uterine cavity (a-f: asterisk) shows slightly hyperintensity on the fat-saturated T1-weighted image (e: asterisk). A myometrial mass showing iso-intensity to the skeletal muscles on both T1- and T2-weighted images, and hypointensity on the diffusion-weighted image, was present in the uterine fundus, which appears to be a uterine leiomyoma (a-f, white arrow). Multiple cystic foci are present within the uterine leiomyoma, which includes hypointense areas with a fluid-fluid level on T2-weighted imaging (b: black arrow head). The diffusion-weighted image demonstrates slightly hyperintense areas surrounding the cystic foci, which show mild diffusion restriction (c, d: white arrow head). Multiple nodules showing moderate hyperintensity on T2-weighted imaging and hyperintensity on the diffusion-weighted image are also observed at the submucosa (a-d: black arrows).

【病理組織所見】切除標本の剖面では子宮体部に大小さまざまな白色腫瘍を認め、境界は明瞭で、内部に出血や黄色小結節を伴う病変も認められた(図2a)。白色腫瘍は病理学的に良性の平滑筋腫であり、筋腫内部の出血や黄色調を呈する部分には、不整形に腫大した核を有する異形細胞が大小不整形の集塊や腺腔を作り、増殖、分布する像を認めた(図2b, c)。GCDFP-15(−), GATA-3(−), WT-1(−), PAX-8(−), vimentin(−)などの免疫染色の結果は非特異的であったが、既往の乳癌腫や、それまで

の他臓器の転移巣との形態的な類似性から、乳管癌の転移に矛盾しないと判断された。また、MRIで内膜転移を疑った小結節は切除標本では子宮粘膜下の黄色調の小領域として散見され(図2a)、同様に異形細胞が集塊を形成して分布していた。既存の内膜、頸部粘膜を覆う上皮に異型を認めなかった。両側付属器、卵管、卵管采に腫瘍は認めなかった。以上の病理組織所見より、子宮筋腫への乳癌転移及び粘膜下への転移と診断された。

【経過2】術後回復は良く、他の転移病巣に増大が見られ

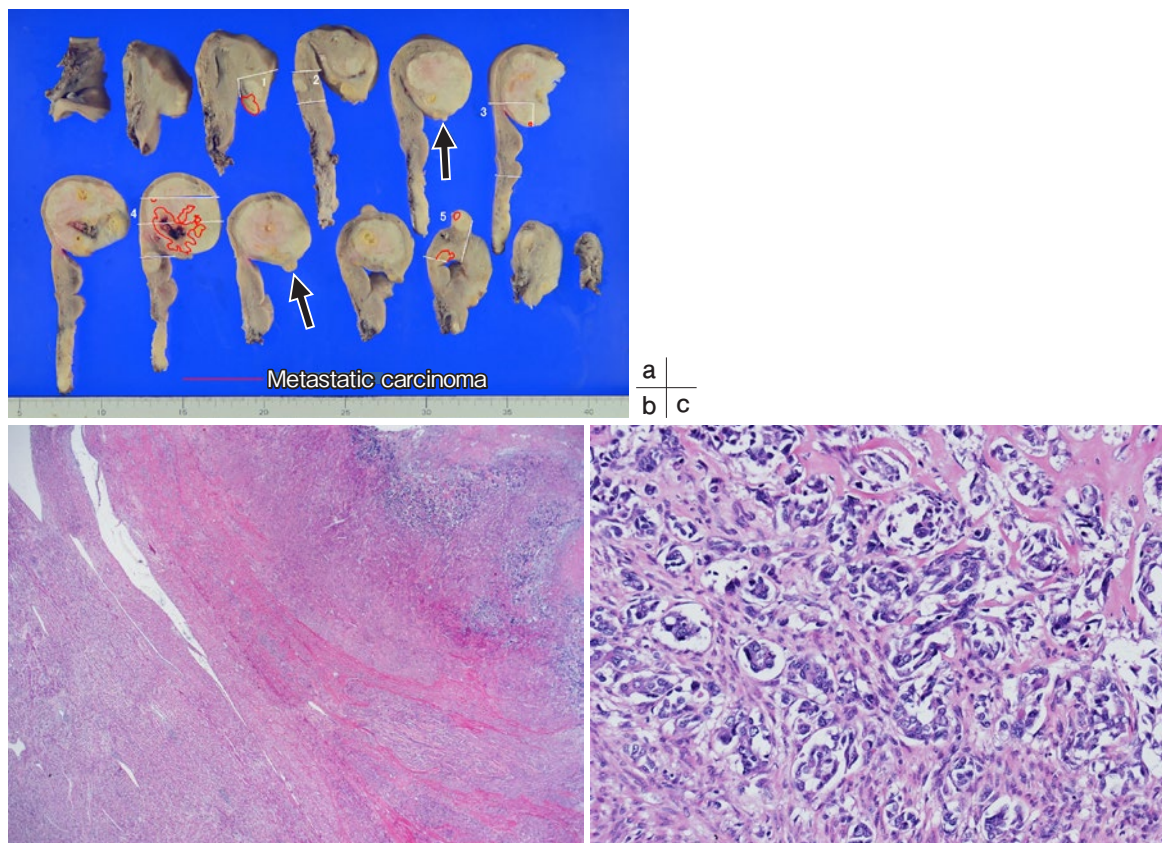


図2 子宮摘出標本

a: 肉眼所見

b: 病理組織所見(HE染色, 弱倍)

c: 病理組織所見(HE染色, 強倍)

a: 子宮体部に大小様々な境界明瞭な白色結節を認め、結節内部には黄色調の領域が多数観察された。一部には内部出血も認められ(下段左から2つ目)、MRIで認めた出血に相当すると考えられた。また、子宮粘膜下にも黄色調の小領域が散見され(黒矢印)、MRIの子宮粘膜下結節(図1a-d, 黒矢印)に相当すると思われる。

b, c: 白色結節部に一致して、良性の平滑筋腫の像を認めた。肉眼的に出血や黄色調を呈する部分には、不整形腫大核を有する異形細胞が、大小不整形集塊や腺腔を作り、増殖、分布する像を認めた。

Fig.2 Hysterectomy specimen

a: Macroscopic findings

b: Photomicrograph (hematoxylin and eosin staining, low-power magnification)

c: Histopathological findings (hematoxylin and eosin staining, high-power magnification)

a: Various-sized white nodules with clear borders are observed in the uterine myometrium. Multiple yellow-colored solid areas are observed within the white nodules. Hemorrhage is present in the second section from the left in the lower row. The yellow-colored solid areas are also seen at the submucosa, which might correspond to the submucosal nodules found on MRI.

b, c: Pathology shows benign leiomyomas corresponding to the white nodules found on the cut surface. Atypical cells with irregularly shaped swollen nuclei proliferate with alveolar or glandular structures in the yellow-colored nodules seen on the cut surface.

ないことから、化学療法が再開された。その後、脳転移の増大があり定位放射線治療を受けるなどしたが、全身状態の悪化に伴い中止した。以降、緩和治療となり、子宮摘出9か月後に永眠された。

考 察

腫瘍内転移は1930年代に初めて報告され¹⁾、その後、Campbellらにより以下のように定義されている²⁾。①良悪性を問わず複数の独立した腫瘍であること、②一つの腫瘍の内部に他の腫瘍が存在し、衝突腫瘍や外部からの浸潤のような形態を呈さないこと、③血管外に転移巣を形成していること、④網内系腫瘍が存在するリンパ系組織の転移は除外する。本症例はこれらの条件を満たしており、乳癌の子宮筋腫内転移と判断された。

一般的に、腫瘍が遠隔転移を可能にするためには、原発巣 (donor) と転移先 (recipient) にそれぞれ条件がある³⁾。原発巣の腫瘍細胞は、転移先の環境下で生存、増殖するために、特有の酵素や細胞接着因子、免疫寛容のための分子的条件を必要とする。また、転移先においても、外来の腫瘍細胞を育てていくために、腫瘍に応じた適切な栄養や血流などの生育環境が整っている必要がある。このように 'seed' と 'soil' にそれぞれ条件があることを踏まえると、ある傾向をもって腫瘍性増殖している腫瘍内へ転移するためには、さらに限られた条件が必要とされ、donor-recipientの組み合わせにも傾向が生じることが想像できる。先行の文献から、腫瘍内転移のdonorは肺癌、乳癌、前立腺癌が多く、recipientとしては腎細胞癌、肉腫、髄膜腫、甲状腺腫瘍、下垂体腺腫が多い^{3~5)}。

PubMed (検索期間1972~2022) を用いて子宮筋腫内転移について検討したところ、子宮筋腫内転移の報告はわずか43例であり、非常に稀である^{6~31)}。ただし、腫瘍内転移はrecipientである腫瘍の切除標本内に組織学的に偶然見つかるものがほとんどのようであり、donorである腫瘍がすでに他の臓器にも転移病巣を形成している状態で起こることも多く、個別には検索されずに見逃されているケースも多いように思われる⁵⁾。また、子宮筋腫のように内部変性を来しうる良性腫瘍では、さらに検索されにくい可能性がある。今回の検討内では、子宮筋腫内転移のdonorは25例が乳癌で最も多く、胃癌と肺癌が4例、皮膚悪性黒色腫が3例、膵癌が2例、大腸癌、胆嚢癌、滑膜肉腫、耳下腺癌、甲状腺乳頭癌が1例ずつであった^{6~31)}。

乳癌患者の約7割は、治療経過中に何らかの遠隔転移が生じてくるとされる⁶⁾。転移先は肺や骨、肝臓、脳が多く、多臓器に見られるが、生殖器への報告は少ない。一方、女性生殖器に転移を来す腫瘍としては、卵巣など隣接する女性生殖器からのものが多いが、女性生殖器以外では、乳癌

の割合は約35%と比較的多く、その他、胃癌や直腸癌が多い³²⁾。女性生殖器の転移性腫瘍は卵巣 (75-80%) に最も多く、膣 (13%)、子宮 (8.1%)、外陰部 (2%) が続く。子宮への転移に限定すれば、乳癌の割合は約57%とさらに多く、また、子宮筋腫内転移の原発巣としても乳癌が約58%と最多であったことから、乳癌が子宮筋腫に転移しやすい傾向があることが分かる。組織型としては、子宮への乳癌の転移は小葉癌が多いのに対し、子宮筋腫への転移に限定すれば本例のように乳管癌が圧倒的に多く (62-82%)、小葉癌が続く^{6,27)}。本例の原発巣は非浸潤性乳管癌であったが、その後再発を繰り返しており、病理学的に検出されなかった微細な浸潤部を伴っていた可能性が考えられる。また、卵巣に転移巣のない子宮転移は血行性で起こると報告されており³²⁾、本例も同様に血行性転移の可能性が考慮される。

今回の症例の画像所見では、筋腫の内部に液面形成を伴う囊胞性成分があり、囊胞内出血が示唆された。また、子宮留血症も認めた。これまで子宮筋腫内転移の画像所見は報告されていないが、子宮筋腫内転移は不正出血が発見契機になっている事が多く (46.2%)、切除標本の剖面で散在する出血斑が報告されており⁶⁾、画像上も出血の存在が子宮筋腫内転移の特徴である可能性がある。さらに、今回の症例では、囊胞性成分の周囲に軽度の拡散制限を伴う領域があり、腫瘍の増殖を反映していたと考えられる。所見が軽微であったため術前に悪性を疑う事は出来なかったが、出血の存在と拡散制限を伴う領域が筋腫内転移を反映した所見であったと考えられる。

子宮筋腫内転移の鑑別として、変性筋腫や腺筋腫、子宮肉腫が挙げられる³³⁾。子宮筋腫内部に拡散強調像で高信号域を含むことがあり、富細胞成分による拡散制限や浮腫によるT2 shine-through効果であることが多い。従って、良性所見であることが多いが、良性の筋腫が出血を伴うことは稀である。腺筋腫は出血を伴うものの、拡散低下域は通常伴わない。筋腫の内部に平滑筋肉腫や悪性度不明な子宮平滑筋腫瘍 (smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, STUMP) が発生する事が稀にあり、出血と拡散低下域を伴うため、今回の症例との鑑別は困難と考えられる。ただし、拡散低下域が多発する場合は転移をより疑ってもよいかもしれない。筋腫内転移は非常に稀で術前診断は困難と考えられるが、筋腫内に多発する拡散低下域と出血を認めた場合は、癌の既往とあわせて筋腫内転移の診断の手がかりとなる可能性があり、今後さらなる症例の蓄積が待たれる。

結 語

今回我々は、乳癌の子宮筋腫への tumor to tumor metastasis を経験した。MRI 所見の報告は無く術前診断は困

難であるが、癌既往のある患者の子宮筋腫内に多発する拡散制限域と出血を認めた場合、筋腫内転移の診断の手がかりとなるかもしれない。

参考文献

- 1) Fried BM: Metastatic inoculation of a meningioma by cancer cells from a bronchiogenic carcinoma. *Am J Pathol.* 1930; 6: 47-52.
- 2) Campbell LV Jr, Gilbert E, Chamberlain CR Jr, Watne AL: Metastases of cancer to cancer. *Cancer.* 1968; 22: 635-643.
- 3) Petraki C, Vaslamatzis M, Argyrakos T, Petraki K, Strataki M, Alexopoulos C, et al: Tumor to tumor metastasis. *Int J Surg Pathol.* 2003; 11: 127-135.
- 4) 大森真理, 石井裕朗, 松田恵治, 湯浅直未, 森本真美, 橋村伸二, 他: 副腎皮質腺腫に腫瘍内転移をきたした大腸癌の1例. *臨床放射線.* 2019; 64: 1455-1459.
- 5) 諏訪 香, 吉田雅行, 清水進一, 大月寛郎, 小林 寛: 胃癌の転移と考えられる腫瘍内癌巣がみられた乳腺葉状腫瘍の1例. *乳癌の臨床.* 2015; 30: 141-147.
- 6) Kondo NI, Yoshida S, Kajiyama H, Nagasaka T, Uematsu T: Metastasis of breast cancer to a uterine leiomyoma. *Breast Cancer.* 2009; 16: 157-161.
- 7) Kumar NB, Hart WR: Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathological study of 63 cases. *Cancer.* 1982; 50: 2163-2169.
- 8) Weingold AB, Boltuch SM: Extragenital metastases to the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1961; 82: 1267-1272.
- 9) Banooni F, Labes J, Goodman PA: Uterine leiomyoma containing metastatic breast carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1971; 111: 427-430.
- 10) Beattie GJ, Duncan AJ, Paterson AJ, Williams ARW, Gerisson RT: Breast carcinoma metastatic to uterine leiomyoma. *Gynecol Oncol.* 1993; 51: 255-257.
- 11) Sakai S, Morinaga Y, Koshiba A, Mori T, Kusuki I, Kitawaki J: Unexpected tumor-to-tumor metastasis of synovial sarcoma within leiomyoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020; 46: 1216-1223.
- 12) Amidzic J, Solajic N, Levakov AF, Djolai M, Vuckovic N: Tumour-to-tumour metastasis: cutaneous melanoma metastasizing to leiomyoma uteri. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019; 29: 112-113.
- 13) Minelli L, Romagnolo C, Giambanco L, Bongiorno E: Uterine leiomyoma metastasis as a first sign of breast cancer. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1998; 5: 213-215.
- 14) Karki D, Adhikari P, Shrestha D, Kafle A: Tumor to tumor metastasis. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021; 59: 204-206.
- 15) Knox B, Dobrotwir A, Ades A: Isolated uterine metastasis from a lung adenocarcinoma. *BMJ Case Rep.* 2019; 12: 232487.
- 16) Sugiyama T, Toyoda N, Nose J, Kihira N, Ando Y, Ishihara A: Breast cancer metastatic to uterine leiomyoma. *J Obstet Gynaecol.* 1995; 21: 349-355.
- 17) Jashnani KD, Agrawal VR, Naik LP: Metastasis of breast lobular carcinoma in a cervical leiomyoma. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007; 50: 378-379.
- 18) Dirican A, Kucukzeybek Y, Somali I, Erten C, Demir L, Can A, et al: Micro-metastases into the uterine leiomyoma from invasive ductal breast cancer under adjuvant tamoxifen therapy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012; 33: 652-655.
- 19) Afriat R, Lenain H, Vuagnat C, Michenet P, Luthier F, Maitre F, et al: Metastasis of breast cancer to a uterine leiomyoma. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1993; 22: 243-244.
- 20) Bakelaar RT, Soper JT, Lutman CV: Cutaneous malignant melanoma metastatic to a uterine leiomyoma. *J Reprod Med.* 2008; 53: 697-699.
- 21) Knox B, Dobrotwir A, Ades A: Isolated uterine metastasis from a lung adenocarcinoma. *BMJ Case Rep.* 2019; 12: e232487.
- 22) Uner A, Tiras MB, Kilic D, Dursun A, Dilek U: Uterine lipoleiomyoma containing metastatic breast carcinoma: a case with two unusual pathologies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 106: 76-78.
- 23) Spiro RK: Breast cancer metastatic to uterine leiomyoma. *J Med Soc N J.* 1979; 76: 285-287.
- 24) Chanthasenanont A, Nantakomont T, Kintarak J, Vithisuvanukul N, Pongrojapaw D, Suwannarurk K: Incidental finding of metastatic cutaneous malignant melanoma at uterine leiomyoma, A Thai University Hospital Experience. *J Med Assoc Thai.* 2015; 98: 126-131.
- 25) Charvolin JY, Salmon RJ, Pecking A, Mareschal V: Positron emission tomography detection of breast cancer metastasis to the uterus. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 915-917.
- 26) Işçi H, Güdücü N, Basgul AY, Aydinli K, Calay Z, Dündar I: Lobular carcinoma of the breast metastasizing to leiomyoma in a patient under letrozole treatment. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011; 32: 560-562.
- 27) Razia S, Nakayama K, Tsukao M, Nakamura K, Ishikawa M, Ishibashi T, et al: Metastasis of breast cancer to an endometrial polyp, the cervix and a leiomyoma. *Oncol Lett.* 2017; 14: 4585-4592.
- 28) Psarris A, Koufopoulos N, Grivas A, Papatheodorou DC, Khaldi L: Tumor to tumor metastasis from adenocarcinoma not otherwise specified of the parotid gland to uterine leiomyoma. *Cureus.* 2020; 12: e6789.
- 29) Rush SK, Toukatly MN, Kilgore MR, Urban RR: Metastases from lung adenocarcinoma within a leiomyoma. *Gynecol Oncol Rep.* 2017; 20: 27-29.
- 30) Bertrand AS, Iannessi A, Peyrottes I, Lacout A, Thyss A, Marcy PY: Metastases from lung adenocarcinoma within a leiomyoma. *Eur Thyroid J.* 2019; 8: 273-277.
- 31) Kiyokoba R, Yagi H, Yahata H, Kawano Y, Kaneki E, Okugawa K, et al: Tumor-to-tumor metastasis of poorly differentiated gastric carcinoma to uterine lipoleiomyoma. *Obstet Gynecol.* 2015; 352-369.
- 32) Piura B, Yanai-Inbar I, Rabinovich A, Zalmanov S, Goldstein J: Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastases to the uterine corpus, cervix and vagina in a breast cancer patient on tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 83: 57-61.
- 33) Rahel A KH, Michael W, Stephanie N, Henrik L, Isabelle TN, Mariana H, et al: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: MR Imaging of Leiomyomas. *Eur Radiol.* 2018; 28: 3125-3137.

Breast Cancer with Metastasis to Uterine Leiomyoma : A Case Report

Kyoko Hamaguchi¹⁾, Takahiro Tsuboyama²⁾, Kiyoshi Mori³⁾, Atsuo Inoue¹⁾, Kentarou Kishimoto¹⁾
Takuya Fujiwara¹⁾, Masayasu Toratani¹⁾, Akiko Nakayama¹⁾, Masahiro Higashi¹⁾

¹⁾Department of Diagnostic Radiology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

²⁾Department of Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Diagnostic Pathology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

Abstract

A case of breast cancer with metastasis to uterine leiomyoma is reported along with a literature review. Tumor-to-tumor metastasis is an uncommon phenomenon, and only about 43 cases of metastasis of breast cancer to uterine leiomyoma have been reported. Although the preoperative diagnosis may be difficult due to its rarity, magnetic resonance imaging might be helpful by showing multiple hyperintense foci on diffusion-weighted imaging that contain hemorrhage within uterine leiomyomas in patients with a history of breast cancer.

Keywords

Breast cancer, Uterine leiomyoma, Tumor-to-tumor metastasis

Received: August 5, 2022 Accepted: January 20, 2023

Corresponding author: Kyoko Hamaguchi

Department of Diagnostic Radiology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka, Japan

E-mail: hamaguchi.kyoko.aq@mail.hosp.go.jp