第 105 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング 7

# 日本婦人科病理学会

平成 28 年 5 月 13 日　仙台国際センター

B 会場（会議棟 2 階　橘）　17:40～19:10

# 卵巣癌

# －  形態と発癌メカニズム  －

オーガナイザー・座長

寺戸 雄一（川崎幸病院　病理科）

大石 善丈（九州大学大学院医学研究院　形態機能病理学）

**CM7-1**　**ポストゲノム時代の卵巣癌の病理**

前田 大地（秋田大学大学院医学系研究科　器官病理学講座）

**CM7-2**　**卵巣明細胞癌　－ 病理形態と関連分子 －**

加藤 哲子（弘前大学大学院医学研究科　病理診断学講座）

**CM7-3**　**子宮内膜症を背景とする粘液漿液性腫瘍と類内膜腫瘍**

和仁 洋治（姫路赤十字病院　病理診断科）

ハンドアウトの PDF ファイルは日本婦人科病理学会のホームページからダウンロードすることができます（http://jsgyp.org）。

以下の QR コードを携帯電話、スマートフォンのカメラで取り込み、搭載されている QR コード読取り機能を使用してアドレス（URL）に変換することによってホームページにアクセスが可能となります。

**婦人科病理学会（直通）**

第 105 回病理学会総会
コンパニオンミーティングのハンドアウト（PDF ファイル）を直接取り込むことができます.

**婦人科病理学会（資料ページ）**

各種講演ハンドアウト（過去のコンパニオンミーティングのハンドアウトを含みます）がダウンロード可能です.

# 第 44 回日本婦人科病理学会学術集会

**開催概要と演題募集**

**日時：**2016 年 6 月 11 日(土)

**会場：**東京慈恵会医科大学（東京都港区西新橋 3-25-8）

検鏡（午前） 大学本館後棟 3 階 顕微鏡実習室

講演（午後） 大学本館西講堂

**アクセス：**http://www.jikei.ac.jp/univ/access.html

（詳細は添付の地図をご覧ください）

**最寄駅**：JR 新橋駅，東京メトロ日比谷線神谷町，都営地下鉄三田線御成門駅

**参加費：**3000 円（懇親会費込）

**主題：**女性の腹膜病変

**プログラム（予定）：**

9:50－ 受付

9:50－12:30 検鏡

12:40－13:40 ランチョンセミナー

「悪性中皮腫の病理診断」

廣島健三（東京女子医科大学八千代医療センター 病理診断科）

13:40－14:30 教育講演

「骨盤・腹腔病変の病理診断」

三上芳喜（熊本大学医学部附属病院 病理診断科）

14:30－15:00 事務連絡・休憩

15:00－ 症例検討会

**主題に関連する検討症例の申し込み方法：**

- 演題名, 発表者氏名および所属, 800 字以内の演題要旨（【症例】,【病理所見】,【考察】,【問題点】などの項目に分けて記載）をワードファイルで下記にメール添付で送付してください.
- 演題申し込み締め切りは 5 月 31 日（火）です.
- 受付後, 供覧用のガラス標本に切り出し図を添えて下記住所へ郵送をお願いします.
- 当日はガラス標本の供覧, パワーポイントによる症例提示と検討を行っていただきます.
- 学術集会終了後, 症例検討の内容について日本婦人科病理学会誌への執筆のお願いをすることがあります.

**演題申し込み・問い合わせ先：**

東京慈恵会医科大学病理学講座　清川貴子
〒105-8461 港区西新橋 3-25-8
電話：03-3433-1111 内線 2234/2231
FAX：03-5472-0700
e-mail:kiyokawa@jikei.ac.jp

ご挨拶

第 44 回婦人科病理学会を東京慈恵会医科大学（東京都港区西新橋）でお世話させていただきます．当大学での開催は，第 21 回（2001 年 12 月，第三病院，世話人　福永真治），第 25 回（2005 年 12 月，西新橋，世話人　清川貴子）に続いて 3 回目です．

今回の主題は腹膜病変です．女性の腹膜には悪性との鑑別を要する良性病変も含めて多彩な病変が発生しますが，これらをまとめて勉強する機会は少なく，長い歴史を誇る本学会においてもこれまで取り上げられたことがありませんでした．主題に関連して，2 つの講演を予定しています．一つは，環境再生保全機構の後援によるランチョンセミナー「悪性中皮腫の病理診断」を廣島健三教授（東京女子医科大学八千代医療センター　病理診断科）に，もう一つは教育講演で「骨盤・腹腔病変の病理診断」を三上芳喜教授（熊本大学医学部附属病院　病理診断科）にお願いしています．

主題に関連した検討症例を募集します．また，検討会用症例のほか，参考症例として当日各自検鏡していただけるよう，腹膜病変の典型例も数例準備いたします．皆様ふるってご参加ください．お待ちしております．

東京慈恵会医科大学病理学講座
清川貴子

# 第20回日韓台婦人科病理合同会議のお知らせ

●日　時●

**2016.9.3.（土）**
**10:00 ～ 17:00（予定）**

●会　場●

**Seoul National University Hospital**
（韓国・ソウル）


●テーマ●

膣、外陰

●演題募集●

ポスターを募集いたします。テーマに限らず婦人科病理全般の内容で募集いたします。

●参加申し込み・問い合わせ先●

日本婦人科病理学会　日韓台担当　寺戸　雄一
**e-mail: jkt@jsgyp.org**

## 第 58 回
## 日本婦人科腫瘍学会総会・学術講演会
## 症例検討会のお知らせ

平成２８年７月８日（金）～10 日（日）に第 58 回日本婦人科腫瘍学会総会・学術講演会（学術集会長：松江市立病院長　紀川純三先生）が鳥取県米子市で開催されます。

この学術集会は婦人科医を中心としていますが、放射線科医、病理医、腫瘍内科医も多数参加し、婦人科腫瘍の病態、分子機序、組織発生、臨床病理、治療など幅広いテーマで議論をし、かつ学ぶことでき、婦人科病理学にお興味をもたれている病理医にとっても大変有意義な機会といえます。

この学術集会では婦人科病理学領域の教育講演の他、婦人科病理症例検討会が日本婦人科病理学会との共催で予定されています。症例の応募は既に締め切られていますが、この症例検討会は婦人科医と病理医が診断困難な症例や治療方針が問題となる症例について議論をする場として、日本婦人科腫瘍学会の重要なプログラムの一つに位置づけられています。

詳細は日本婦人科腫瘍学会ホームページ（https://jsgo.or.jp）を覧ください。

平成 28 年 5 月 13 日

日本婦人科病理学会理事長
九島　巳樹

# ポストゲノム時代の卵巣癌の病理

秋田大学大学院医学系研究科器官病態学講座

前田大地

## 組織形態学・病理診断

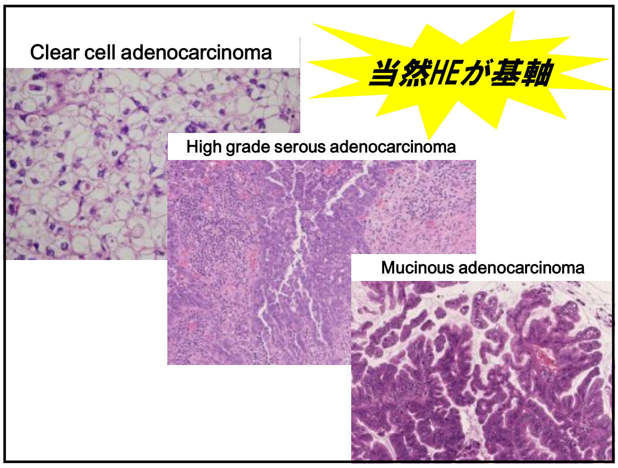
・Rudolf Ludwig Carl Virchow (1821-1902)

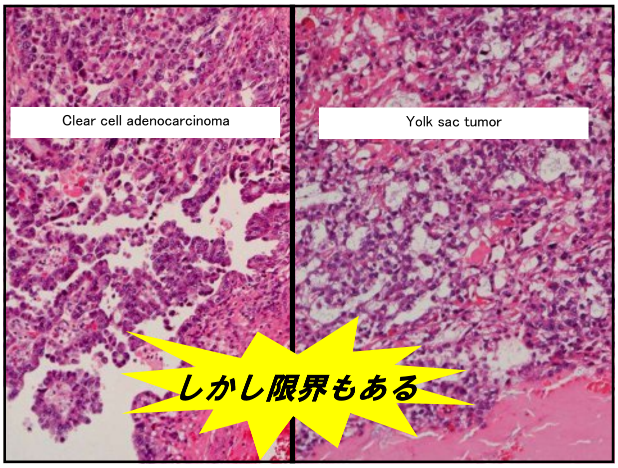
・Hematoxylin & Eosin 染色 (1878)

・ホルマリン固定 (1893)

200年間H&Eで病的組織を見続けてきた学問

日本人とモンゴル人と韓国人を見分けるような?作業




## 「見えないものを見ようとする」試み

・電子顕微鏡

・免疫組織化学

・ゲノム解析

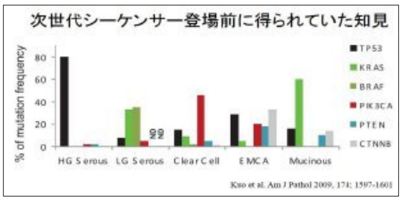
・質量解析

*ピンポイントvs. 網羅性*
*アナログvs. デジタル*

## 過去10年の卵巣癌の病理学的研究の変遷

・cDNAマイクロアレイ解析の結果をふまえた亜型特異的な蛋白発現プロファイルの確立 (例:Clear cell carcinomaにおけるHNF1b)

・Sanger sequenceで検出可能な遺伝子異常データの蓄積→亜型ごとの違いが鮮明化




・Exome解析、Transcriptome解析による網羅的な遺伝子異常検索→Clear cell carcinoma, endometrioid carcinomaにおける*ARID1A*変異など、新規遺伝子異常の検出

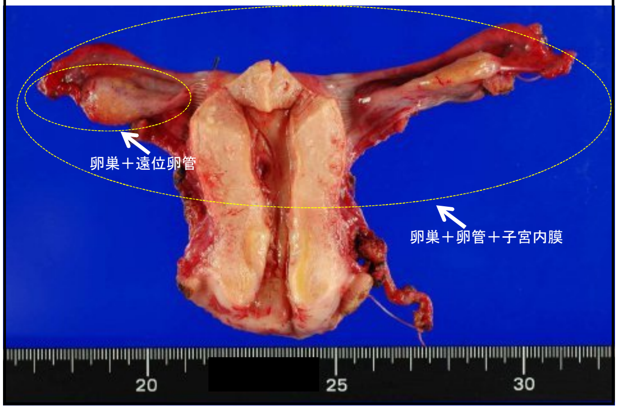
・卵管卵管采全割全包埋法による卵管上皮内癌の検出→Serous carcinomaの起源に関する議論が勃発

## 二大テーマの現況
（10年前からの進歩はないようであり、あるようでない）

### ①亜型分類
（免染、変異データの蓄積をふまえ、概ね以下の6種類に分類する方向に落ち着きつつある）
・High grade serous carcinoma
・Low grade serous carcinoma
・Clear cell carcinoma
・Endometrioid carcinoma
・Mucinous carcinoma (gastrointestinal-type)
・Mucinous carcinoma (endocervical-type) a.k.a. seromucinous carcinoma

### ②発生母地
・High grade serous carcinomaの一部は卵管上皮由来
・Clear cell carcinoma, endometrioid carcinoma, seromucinous carcinomaは内膜症関連
・Mucinous carcinoma (gastrointestinal type)の一部はTeratoma、Brenner関連

子宮、卵管、卵巣という臓器の区別は生殖学ベース
癌発生学の観点からは女性骨盤臓器の捉え直しが必要かもしれない




## 腫瘍の背景にある遺伝子異常を知る意味

A: 病理組織診断、概念の確立に役に立つ
⇒感度・特異度が高い場合

B: 腫瘍の成り立ちを理解するのに役立つ
⇒「癌研究」的な側面での意義

C: 新しい治療オプションにつながる
⇒kinaseとの癒合遺伝子など

## 今回取り上げるトピックス

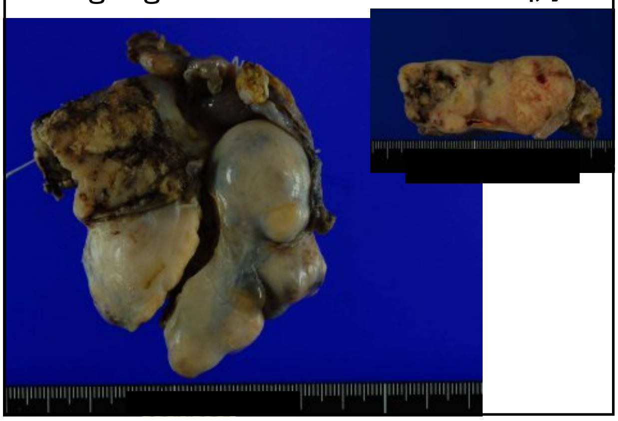
・卵巣high grade serous carcinomaと*TP53*変異 (96%)

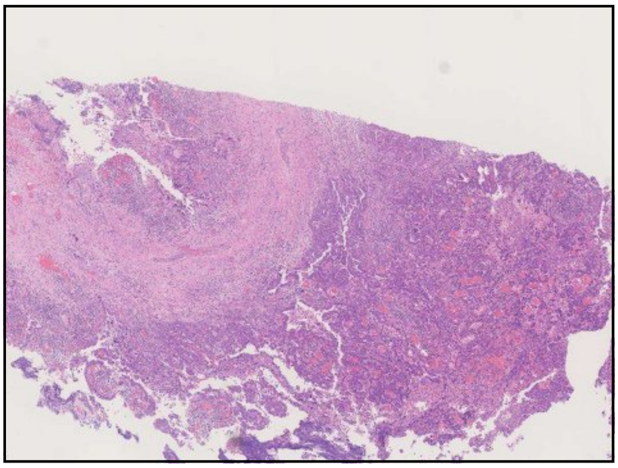
・卵巣clear cell carcinoma/endometrioid carcinomaと*ARID1A*変異 (60%/40%)

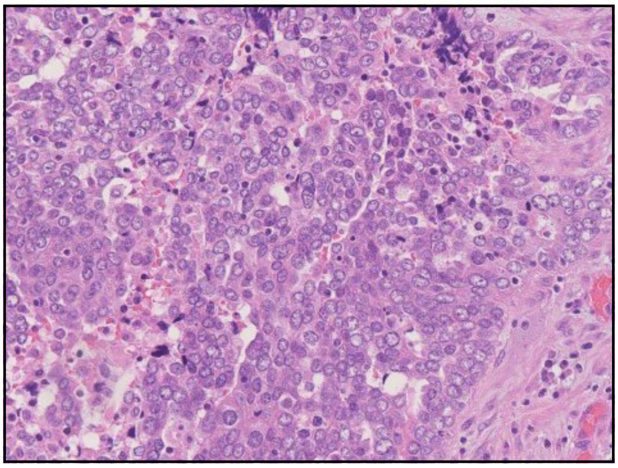
・子宮体部・卵巣endometrioid carcinoma併存例のゲノミクス (大多数の症例において両者はclonal)

・卵巣small cell carcinoma, hypercalcemic typeと*BRG1*変異 (100%)

## High-grade serous carcinoma 例

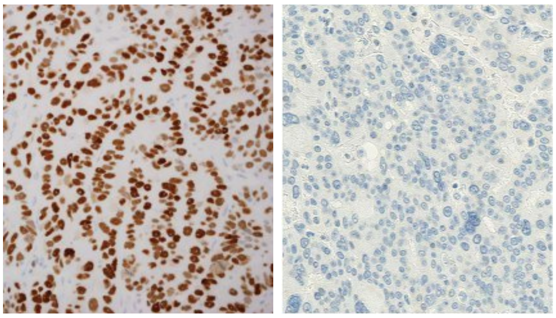




## High grade serous carcinoma

大多数にp53異常があることは以前から分かっていた



HGSC (p53: overexpressing pattern)　　HGSC (p53: null pattern)

ARTICLE

doi:10.1038/nature10166

## Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network*

30 JUNE 2011 | VOL 474 | NATURE | 609

The Cancer Genome Atlas　Understanding genomics to improve cancer care

## Results (Mutation analysis)

・Exome sequencingによって316例解析したところ、1症例あたり平均61個のmutationが検出された。
・BRCA1, BRCA2のgermline mutationはそれぞれ9%と8%の症例に存在。
・Somatic mutationに関しては・・・・・・。

**Table 2 | Significantly mutated genes in HGS-OvCa**

| Gene | No. of mutations | No. validated | No. unvalidated |
|---|---|---|---|
| *TP53* | 302 | 294 | 8 |
| *BRCA1* | 11 | 10 | 1 |
| *CSMD3* | 19 | 19 | 0 |
| *NF1* | 13 | 13 | 0 |
| *CDK12* RNA splicing regulation | 9 | 9 | 0 |
| *FAT3* | 19 | 18 | 1 |
| *GABRA6* | 6 | 6 | 0 |
| *BRCA2* | 10 | 10 | 0 |
| *RB1* | 6 | 6 | 0 |

316例中302例(96%)に*TP53*の変異あり。
新たな知見はほとんど得られなかった。

## 診断への応用という観点から

・Mixed serous and clear cell carcinomaとされてきた症例の多くは本質的にはp53異常を有するserous carcinoma (+局所的なclear cell change) Han et al. AJSP 2008

・Transitional cell carcinomaとされてきた症例の一部は本質的にはp53異常を有するserous carcinoma (腺管構築や乳頭状構築の乏しいもの) Takeuchi et al. AJSP 2013

Mixed Ovarian Epithelial Carcinomas With Clear Cell and Serous Components are Variants of High-grade Serous Carcinoma

*An Interobserver Correlative and Immunohistochemical Study of 32 Cases*

(*Am J Surg Pathol* 2008;32:955–964)

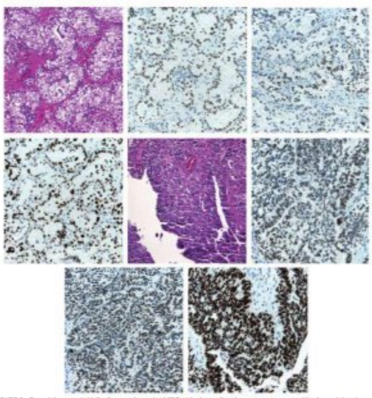
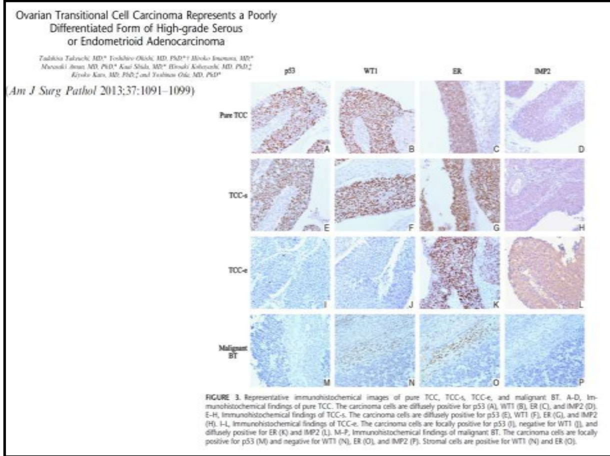


FIGURE 3. One of the cases initially diagnosed as mixed SEC with clear cell and serous components. Histology of the clear cell component (A). The clear cell component demonstrated diffuse nuclear staining for WT1 (B), ER (C), and p53 (D). Histology of the serous component (E). This component showed similar staining patterns for WT1 (F), ER (G), and p53 (H) to the clear cell component.


Ovarian Transitional Cell Carcinoma Represents a Poorly Differentiated Form of High-grade Serous or Endometrioid Adenocarcinoma

*Am J Surg Pathol* 2013;37:1091–1099)



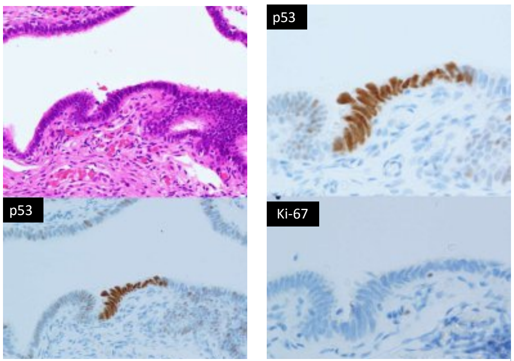
FIGURE 3. Representative immunohistochemical images of pure TCC, TCC-s, TCC-e, and malignant BT. A–D, Immunohistochemical findings of pure TCC. The carcinoma cells are diffusely positive for p53 (A), WT1 (B), ER (C), and IMP2 (D). E–H, Immunohistochemical findings of TCC-s. The carcinoma cells are diffusely positive for p53 (E), WT1 (F), ER (G), and IMP2 (H). I–L, Immunohistochemical findings of TCC-e. The carcinoma cells are locally positive for p53 (I), negative for WT1 (J), and diffusely positive for ER (K) and IMP2 (L). M–P, Immunohistochemical findings of malignant BT. The carcinoma cells are locally positive for p53 (M) and negative for WT1 (N), ER (O), and IMP2 (P). Stromal cells are positive for WT1 (N) and ER (O).

## Mophology – genotypeのジレンマ

High grade serous carcinomaは形態によって定義されるべきなのか、あるいはp53異常をもって定義すべき(p53oma)なのか？
→純形態学的なアプローチで亜型分類をしている病理医と、日常的にp53異常の確認を行っている病理医の間で「high grade serous carcinoma」の定義が異なってくる余地がある。

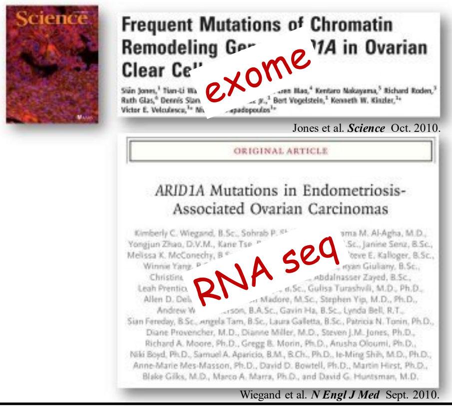
多数例検討を重ねていく過程で、HEを見た段階で「これはp53異常が存在する形態→HGSCだろう」といった意識下の思考回路が形成されてくる側面あり。

## 腫瘍発生・癌研究の側面から




卵管p53 signature: 非癌症例でも約20%に存在

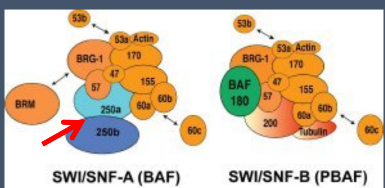
## *Clear cell carcinoma/Endometrioid carcinoma*と*ARID1A*変異



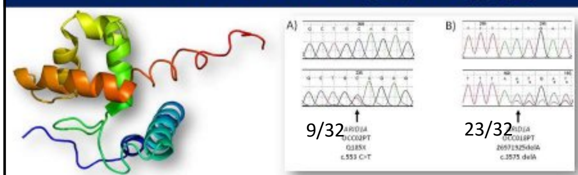

## *ARID1A*

- ***ARID1A***: the AT-rich interactive domain 1A gene
- ***ARID1A*** はSWI-SNF chromatin remodeling complexの一員であるBAF250a蛋白をcodeしている遺伝子

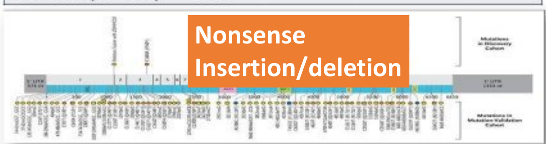
SWI/SNF chromatin remodeling complexes

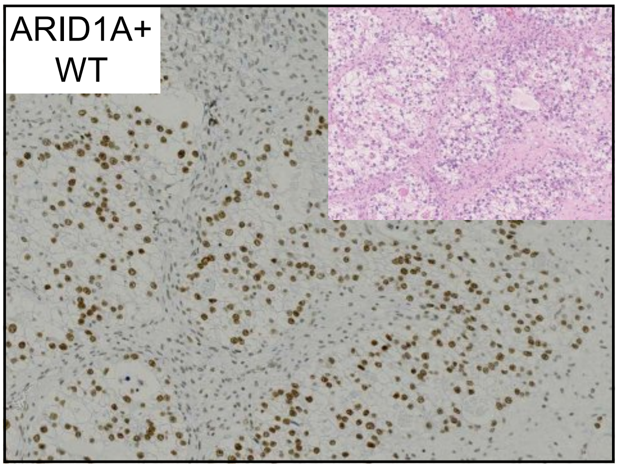


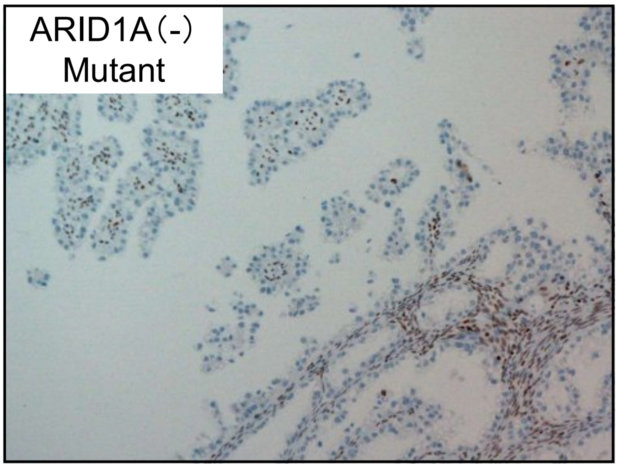

## CCCにおける*ARID1A*変異の頻度




| | *ARID1A* | *PIK3CA* | *PPP2R1A* | *KRAS* |
|---|---|---|---|---|
| Science (N=42) | 57% | 40% | 7.1% | 4.7% |
| NEJM (N=119) | 46% | - | - | - |



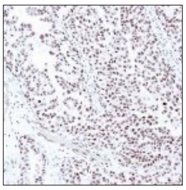


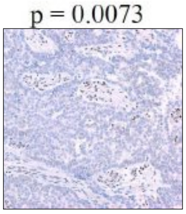

## ARID1A免疫組織化学の結果と変異との相関

| | Mutant | Wild-type |
|---|---|---|
| IHC+ | 0 | 2 |
| IHC- | 9 | 1 |

p = 0.0073



wild-type



ins TGGC 4926/4927

ARID1Aの免疫染色によって *ARID1A*変異群を選び出せる

Maeda et al. *Int J Mol Sci.* 2010;11(12):5120-8..

## CCCにおけるARID1A発現

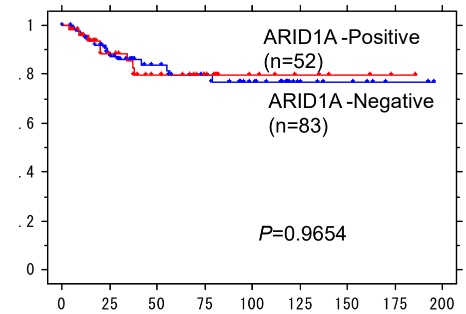
| Immunostaining intensity score | Number of cases | |
|---|---|---|
| 0 | 88 | Negative(n=88) |
| 1+ | 36 | Positive(n=61) |
| 2+ | | |
| Total | 149 | |

CCCの約60%に ARID1Aの発現消失が認められた

## CCCのARID1A発現 組織学的特徴との相関はない

| Pathological characteristics | ARID1A expression Positive | ARID1A expression Negative | *P* |
|---|---|---|---|
| Nuclear atypia (n = 89) | | | |
| Mild | 5 | 18 | |
| Moderate | 21 | 35 | 0.2315 |
| Severe | 5 | 5 | |
| Structural pattern(n = 89) | | | |
| Papillary | 14 | 27 | |
| Tubulo-cystic | 10 | 17 | 0.9574 |
| Solid | 7 | 14 | |
| Adenofibromatous vs cystic(n = 89) | | | |
| Macroscopically cystic (CYSTIC) | 20 | 46 | 0.2663 |
| Macroscopically non-cystic with Afmatous(≥1%) (AFMATOUS) | 6 | 7 | |

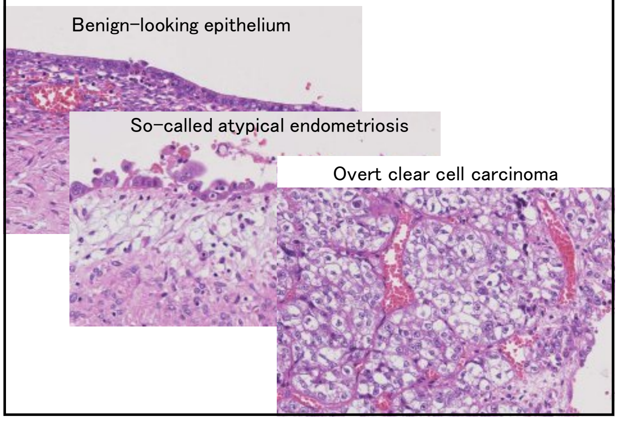
## CCCのARID1A発現 生存率との相関




Maeda et al. *Int J Mol Sci.* 2010;11(12):5120-8..

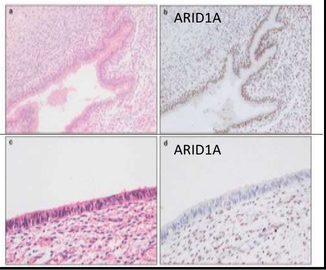
## 腫瘍発生・癌研究の側面から

## いったいどこで腫瘍化しているのか？




**Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with *PIK3CA* mutations**

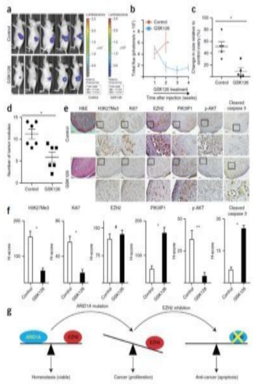
Sohei Yamamoto[1], Hitoshi Tsuda[2], Masashi Takano[3], Seiichi Tamai[4] and Osamu Matsubara[1]




## 治療戦略という観点から

nature medicine

Synthetic lethality by targeting EZH2 methyltransferase activity in *ARID1A*-mutated cancers



現在ARID1Aを直接標的とする薬剤はないが、EZH2を標的とした治療がARID1A変異腫瘍に対して有効(synthetic lethality)である可能性が示唆されている。

## 子宮体部endometrioid carcinoma/卵巣endometrioid carcinomaの併存

・病理学的には：
「子宮の筋層浸潤が深ければ子宮原発の可能性が高い」
「卵巣の背景に内膜症性変化があったら卵巣病変は原発の可能性が高い」
といったアバウトな基準のみ

・臨床的には：
子宮I期、卵巣I期のdouble primaryとするか、II期の子宮癌、あるいは卵巣癌とするかは重要（化学療法を足すか否かも含めて）

・実際には：
併存例は、一般的な転移陽性婦人科腫瘍よりも予後がよい印象

## Exome sequenceによってこの問題に挑んだ研究

OXFORD

JNCI J Natl Cancer Inst (2016) 108(6): djv428
doi:10.1093/jnci/djv428
First published online February 1, 2016
Brief Communication

BRIEF COMMUNICATION

**Synchronous Endometrial and Ovarian Carcinomas: Evidence of Clonality**

Michael S. Anglesio, Yi Kan Wang, Madlen Maassen, Hugo M. Horlings, Ali Bashashati, Janine Senz, Robertson Mackenzie, Diljot S. Grewal, Hector Li-Chang, Anthony N. Karnezis, Brandon S. Sheffield, Melissa K. McConechy, Friedrich Kommoss, Florin A. Taran, Annette Staebler, Sohrab P. Shah, Diethelm Wallwiener, Sara Brucker, C. Blake Gilks, Stefan Kommoss, David G. Huntsman

18例の併存例：子宮病変が早期のものが主体
（うち11例は病理像からdouble primaryと判断）

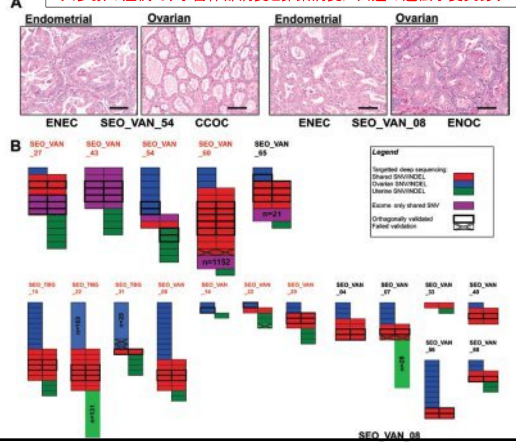
Table 1. Cohort details*

| Case ID | Source | Age, y | Ovarian STAGE | Ovarian histotype | Uterine STAGE | Uterine histotype | Exome | Class |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SEO_TBG_15 | TBG | 45 | 1A | ENOC | T1a | ENEC | | Synchronous independent (SI) |
| SEO_TBG_22 | TBG | 46 | 3B | CCOC | T1b | ENEC | | |
| SEO_TBG_31 | TBG | 66 | 1A | ENOC | T1a | ENEC | | |
| SEO_VAN_08 | VGH | 37 | 1A | ENOC | T1a | ENEC | | |
| SEO_VAN_14 | VGH | 76 | 1A | ENOC | T1a | ENEC | | |
| SEO_VAN_22 | VGH | 61 | 1A | ENOC | T1a | ENEC | | |
| SEO_VAN_27 | VGH | 42 | 1A | ENOC | T1a | ENEC | YES | |
| SEO_VAN_29 | VGH | 49 | 1A | ENOC | T1a | ENEC | | |
| SEO_VAN_43 | VGH | 50 | 1A | ENOC | T1a | ENEC | YES | |
| SEO_VAN_54 | VGH | 49 | 1C | CCOC | T1a | ENEC | YES | |
| SEO_VAN_60 | VGH | 39 | 1A | ENOC | T1a | ENEC | YES | |
| SEO_VAN_04 | VGH | 66 | 1C | ENOC | T2 | ENEC | | Metastatic (M) |
| SEO_VAN_07 | VGH | 61 | 1C | ENOC | T1a | ENEC | | |
| SEO_VAN_33 | VGH | 46 | 1C | ENOC | T1a | ENEC | | |
| SEO_VAN_40 | VGH | 50 | 1C | ENOC | T1a | ENEC | | |
| SEO_VAN_56 | VGH | 47 | 2C | ENOC | T1a | ENEC | | |
| SEO_VAN_58 | VGH | 54 | 1C | ENOC | T1a | ENEC | | |
| SEO_VAN_65 | VGH | 54 | 1C | ENOC | T1a | ENEC | YES | |

* FIGO staging criteria and nomenclature is used for ovarian and/or endometrial carcinomas. CCOC = Clear Cell Ovarian Carcinoma; ENEC = Endometrioid Endometrial Carcinoma; ENOC = Endometrioid Ovarian Carcinoma; TBG = University Hospital Tuebingen; VGH = Vancouver General Hospital.

Target sequenceとExome sequenceを併用

*大多数の症例で、子宮体部病変と卵巣病変に共通の遺伝子変異あり*




ただし、卵巣・子宮に共通で存在した遺伝子変異をA群とした場合に、多くの症例では

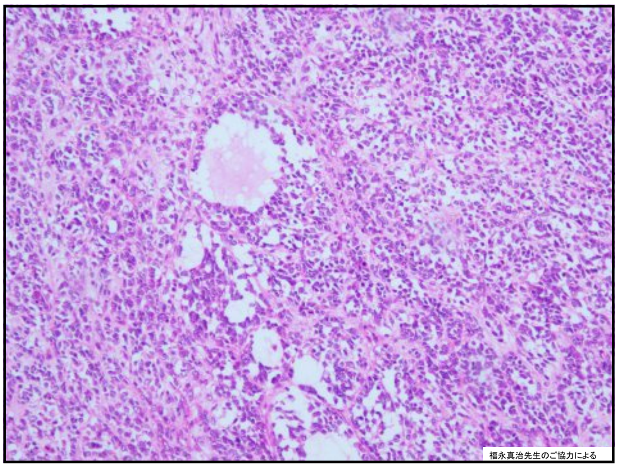
卵巣病変に存在する変異　　：A群＋B群
子宮体部病変に存在する変異：A群＋C群

というパターンを示した。

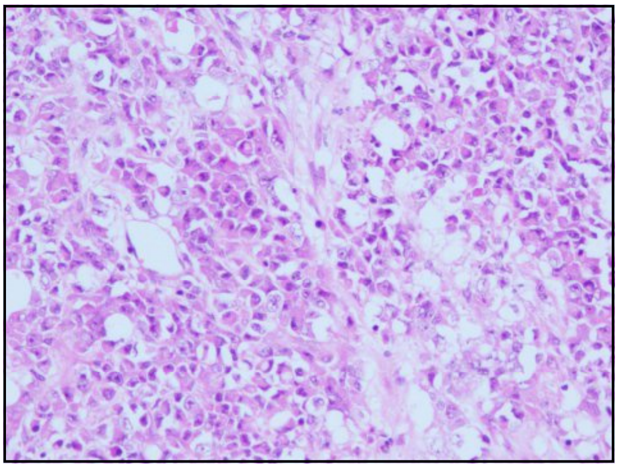
すなわち、「卵巣病変と子宮病変はclonalだが、どちらが原発とも言えない」状況
⇒Endometrioid carcinomaに関しては、女性生殖器において腎盂尿管癌にみられるような（ただちに遠隔転移をきたすわけではない）〝restricted dissemination"を示している可能性

## Small cell carcinoma, hypercalcemic type

- 平均24歳
- 50%以上の症例が発症時に腹膜播種
- N/C比の高い細胞の増殖を主体とするが、rhabdoidな細胞も出現する
- 8割程度にfollicle-like structureが出現



福永真治先生のご協力による



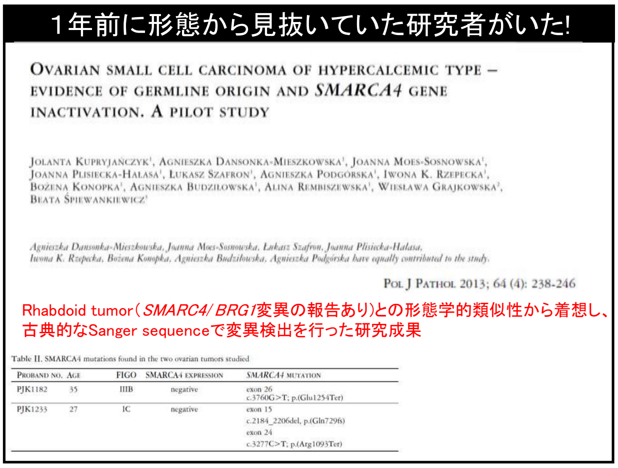




Table II. SMARCA4 mutations found in the two ovarian tumors studied

| PROBAND NO. | AGE | FIGO | SMARCA4 EXPRESSION | SMARCA4 MUTATION |
|---|---|---|---|---|
| PJK1182 | 35 | IIIB | negative | exon 26<br>c.3760G>T; p.(Glu1254Ter) |
| PJK1233 | 27 | IC | negative | exon 15<br>c.2184_2206del, p.(Gln729fs)<br>exon 24<br>c.3277C>T; p.(Arg1093Ter) |

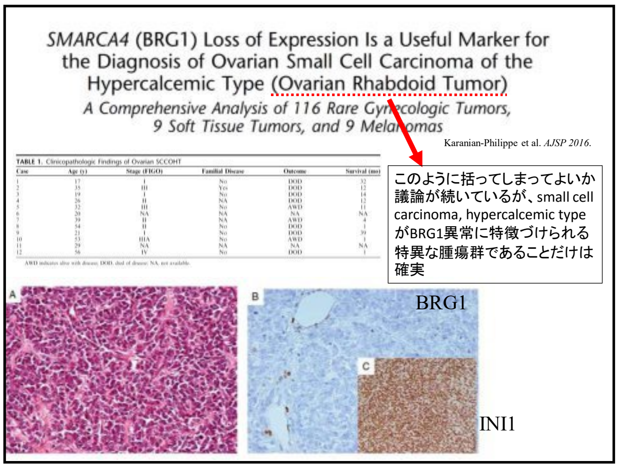



TABLE 1. Clinicopathologic Findings of Ovarian SCCOHT

| Case | Age (y) | Stage (FIGO) | Familial Disease | Outcome | Survival (mo) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 17 | I | No | DOD | 32 |
| 2 | 35 | III | Yes | DOD | 12 |
| 3 | 19 | I | No | DOD | 14 |
| 4 | 26 | II | NA | DOD | 12 |
| 5 | 32 | III | No | AWD | 11 |
| 6 | 20 | NA | NA | NA | NA |
| 7 | 39 | II | NA | AWD | 4 |
| 8 | 54 | II | No | DOD | 1 |
| 9 | 21 | I | No | DOD | 39 |
| 10 | 53 | IIIA | No | AWD | 3 |
| 11 | 29 | NA | NA | NA | NA |
| 12 | 56 | IV | No | DOD | 1 |

AWD indicates alive with disease; DOD, died of disease; NA, not available.

# 卵巣明細胞癌

## ― 病理形態と関連分子 ―

弘前大学医学部附属病院病理部

加藤　哲子

## 要　旨

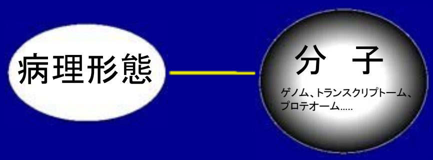
分子レベルの包括的･網羅的な解析は、卵巣明細胞癌においても、従来の形態観察に基づく知見に強固な裏付けや広がりを与えている。今回はその大きな流れを、病理形態に即して整理してみたい。

明細胞癌は、かつては"mesonephroma"と呼ばれ、中腎由来の腫瘍とされていた。1967年、ScullyとBarlowは病理形態の観察に基づき、本腫瘍を内膜症や類内膜癌と関わりが深いミューラー管由来の腫瘍と位置づけた。このことは後の疫学的、分子病理学的な解析でも裏付けられたが、その極致とも言えるのが2010年に報告されたゲノム解析の結果である。万単位の塩基配列の解読により、内膜症関連腫瘍に共通する異常として*ARID1A*変異を拾い上げた。

明細胞癌に特有の病理形態として、淡明な細胞質、粘液腫様間質などが挙げられるが、これらの出現にはグリコーゲン、ヒアルロン酸といったさまざまな多糖類の合成亢進が関与している。実際、最近のトランスクリプトーム解析でも、明細胞癌における糖転移酵素群の発現亢進が示されている。

明細胞癌は、婦人科腫瘍のなかでも特に深部静脈血栓症や血栓塞栓症を合併しやすいことで知られる。最近のトランスクリプトーム解析は明細胞癌におけるIL-6の高発現を指摘しているが、IL-6は血小板増多や凝固系の活性化にも関わる因子であり、血栓塞栓症の要因の一つとして注目される。

## スライド内容



## 明細胞癌

- 内膜症との関わりについて
- 多糖類代謝について
- 血栓塞栓症の合併について

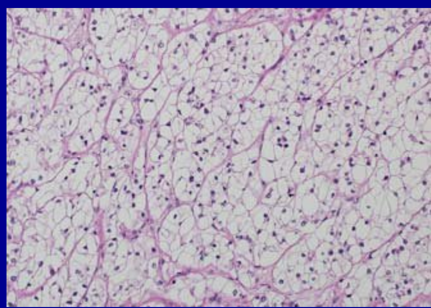
## 明細胞癌

- 内膜症との関わりについて
- 多糖類代謝について
- 血栓塞栓症の合併について

## ◯ 卵巣上皮性腫瘍の由来は？

| | |
|---|---|
| 高異型度<br>漿液性癌 | ・卵管由来 |
| 粘液性腫瘍 | ・消化器（含、虫垂）由来<br>・奇形腫由来 |
| 明細胞癌 | |

## 明細胞癌



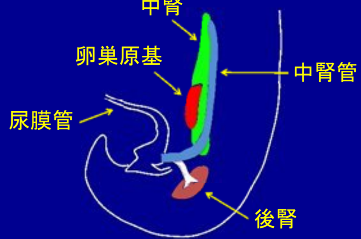
卵巣発生？　腎臓発

## 卵巣明細胞癌

：かつては "mesonephroma" と呼ばれ

中腎由来の腫瘍と考えられていた

## 胎生6週



1967　Scully and Barlow

“Mesonephroma” of ovary

Tumor of Müllerian nature related to the endometrioid carcinoma

Cancer 20: 1405-1417

“Mesonephroma” of ovary

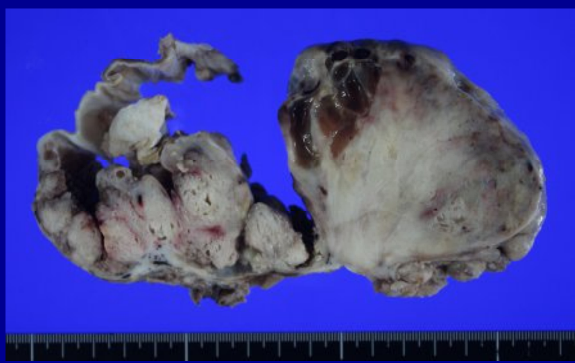
：内膜症や類内膜癌と関わりが深い

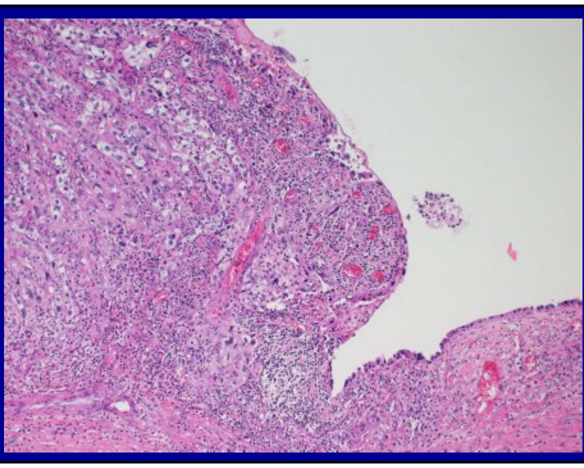
ミューラー管系統の腫瘍である

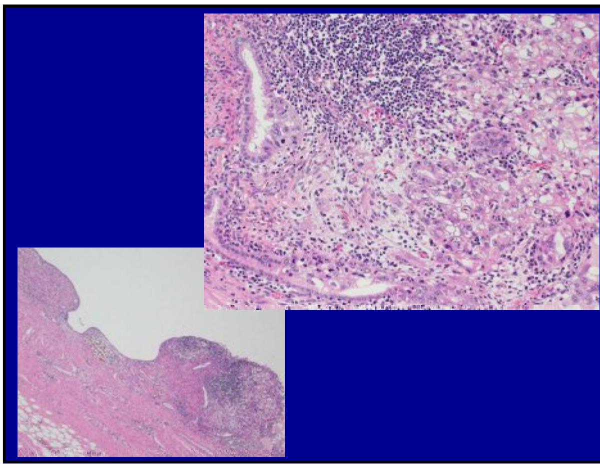
（中腎由来ではない）

内膜症性嚢胞に発生した明細胞癌

内膜症性嚢胞に発生した明細胞癌







明細胞癌と内膜症の関わり

a. 病理標本の検討

明細胞癌の50%前後は内膜症を合併

している

卵巣癌における内膜症の合併頻度

| 組織型 | n | 内膜症合併 (%) |
|---|---|---|
| 漿液性癌 | 38 | 0 ( 0) |
| 粘液性癌 | 16 | 0 ( 0) |
| 類内膜癌 | 29 | 16 (55) |
| 明細胞癌 | 44 | 27 (61) |
| 混合癌 | 4 | 2* (50) |
| その他 | 4 | 0 ( 0) |
| 計 | 135 | |

* 類内膜癌＋明細胞癌

b. 疫学的検討

内膜症患者では、有意に高頻度で

卵巣癌（明細胞/類内膜癌）を発症する

Kobayashi H *et al.* (Eur J Gynecol Obstet Reprod Biol 2008)

長期間（平均9年、最長17年）の前方視的追跡調査

| | 卵巣癌の発生 |
|---|---|
| コントロール群 | 7 / 57165 ( 0.012% ) |
| 内膜症患者 | 46* / 6398 ( 0.72% )** |

* 46例中、18例(39%)は明細胞癌、16例(35%)は類内膜癌

** 標準化罹患比 8.95

c. 分子病理学的検討

明細胞癌と同じ分子病理学的異常が、

近傍の内膜症でも認められる

Yamamoto S *et al.* (J Pathol 2011)
明細胞癌で高率にみられる*PIK3CA*変異が
癌近傍の内膜症上皮でも認められる

d. ゲノム解析

内膜症関連腫瘍に共通して*ARID1A*

変異が高頻度で起きている

2010.10.8 Jones S *et al.* (Science)
明細胞癌の57%

2010.10.14 Wiegand KC *et al.* (N Engl J Med)
明細胞癌の46%

〇 卵巣上皮性腫瘍の由来は？

高異型度
　漿液性癌　　・卵管由来

粘液性腫瘍　　・消化器（含、虫垂）由来
　　　　　　　・奇形腫由来

明細胞癌　　　・内膜症由来

## 明細胞癌

2016
# Müllerian nature
# Endometriosis
　– related cancer

ゲノム解析

分子病理学的解析

疫学的解析

病理学的解析

1967
# Müllerian nature
# Endometriosis
　– related cancer

## 明細胞癌

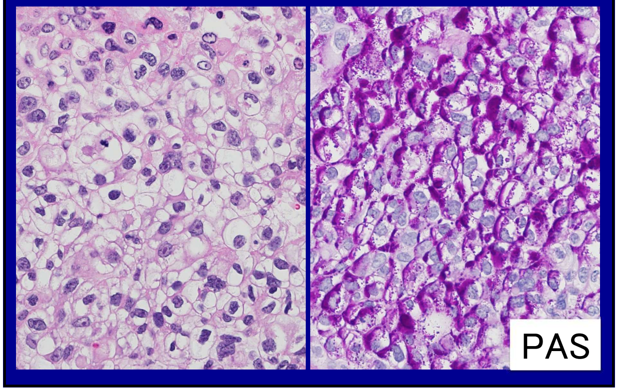
- 内膜症との関わりについて
- 多糖類代謝について
- 血栓塞栓症の合併について

明細胞癌では多糖類の合成が亢進し、
それが病理形態に反映されている

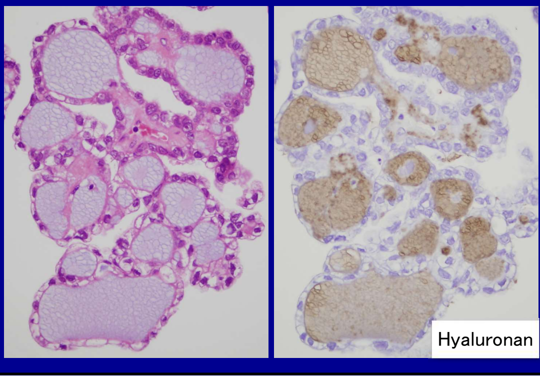
グリコーゲン合成　—　明るい細胞質

ヒアルロン酸合成　—　粘液腫様間質

## グリコーゲン




## ヒアルロン酸

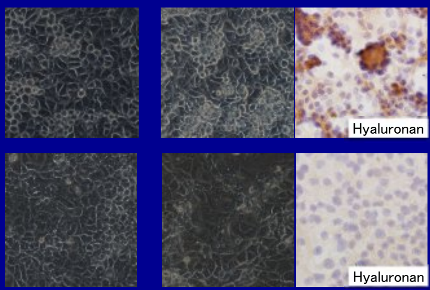


4-methylumbelliferon(4-MU)による
ヒアルロン酸合成阻害と形態変化

Day3 Day6

Control

4-MU

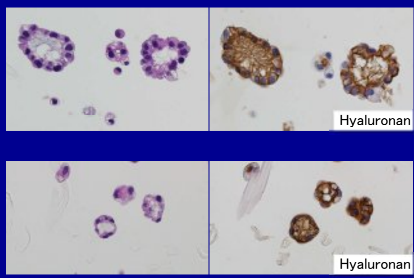



4-methylumbelliferon(4-MU)による
ヒアルロン酸合成阻害と形態変化
（浮遊培養）

Day6

Control

4-MU

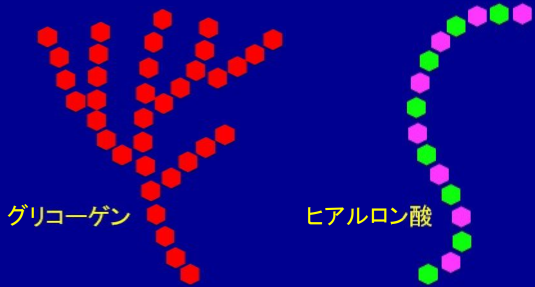



粘液腫様間質が形成されるためには、

癌細胞自身によるヒアルロン酸合成が

不可欠である

多糖類の合成
：　糖鎖の延長にはglycosyltransferase
（糖転移酵素）が必要




**Glycosyltransferase**

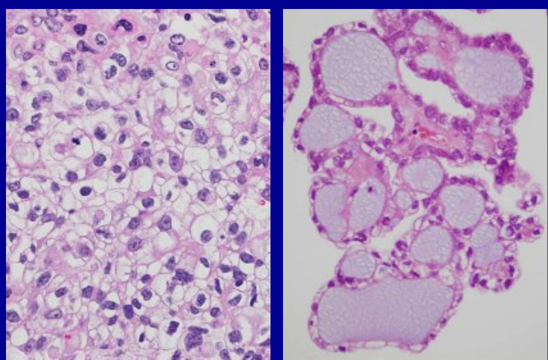
**：　明細胞癌で高発現している因子の1つ**

Anglesio MS *et al.*　Clin Cancer Res 2011

- 明細胞癌の手術材料 (n=31)を用いたトランスクリプトーム解析
- 発現が亢進していた因子

HNF-1$\beta$, MET, IL-6, glycosyltransferase…

明るい細胞質　　粘液腫様の間質



## 明細胞癌

・ 内膜症との関わりについて

・ 多糖類代謝について

・ 血栓塞栓症の合併について

---

婦人科腫瘍全般は、深部静脈血栓症や血栓塞栓症を合併しやすい。特に卵巣明細胞癌で合併頻度が高い。

・ 深部静脈血栓症 → 肺血栓塞栓症
　または大循環系の血栓塞栓症

・ いわゆるTrousseau症候群

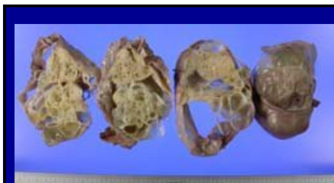
---

剖検例 （山形県鶴岡市立荘内病院
深瀬真之先生）

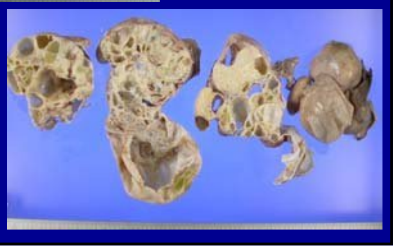
症　例： 60代女性

経　過： 呼吸苦で救急外来受診。
$SpO_2$ 89%のため、$O_2$吸入開始。
著明な腹部膨満あり。エコー上、13cm大の骨盤内腫瘤と大量の腹水貯留が認められた。
血性腹水3.3Lを排液したが、呼吸不全が悪化、死亡（全経過　11時間）。

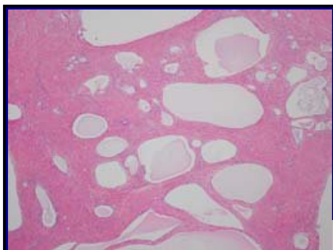
---



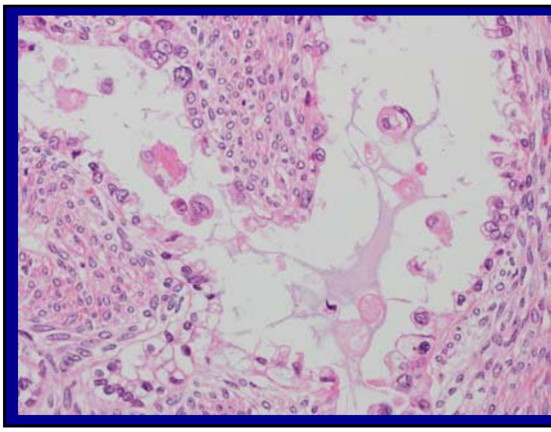
卵巣（右 1295g；左1240g）

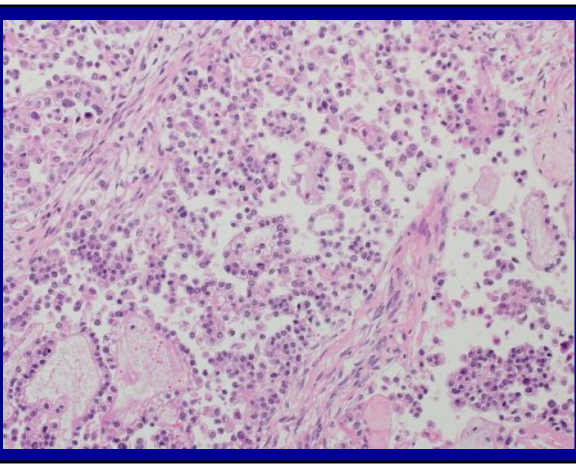


---

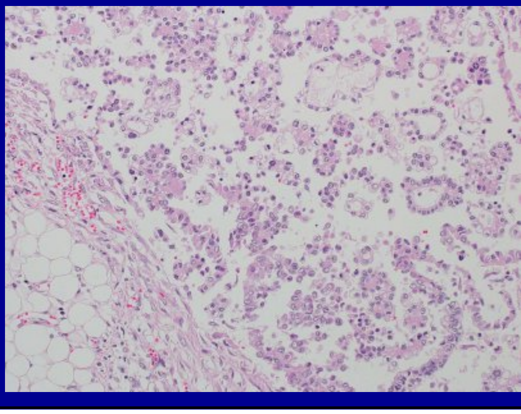


---

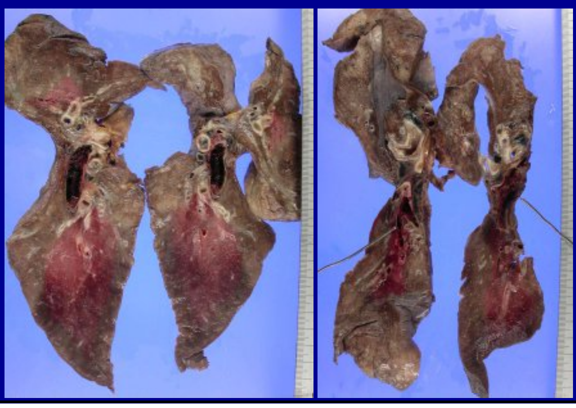


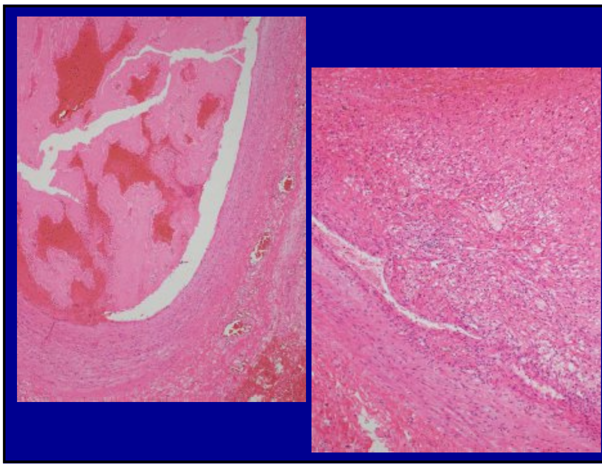


大　網



右肺（675g）　左肺（375g）





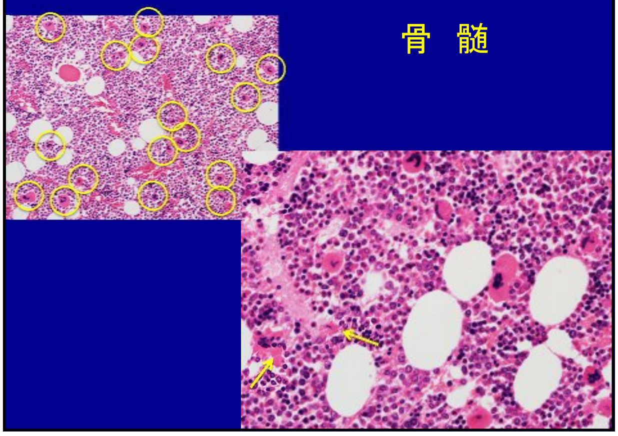
血算（救急外来）

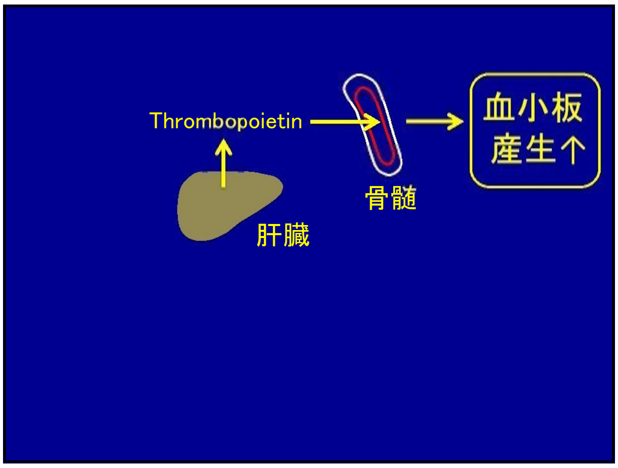
RBC　387万 /ul

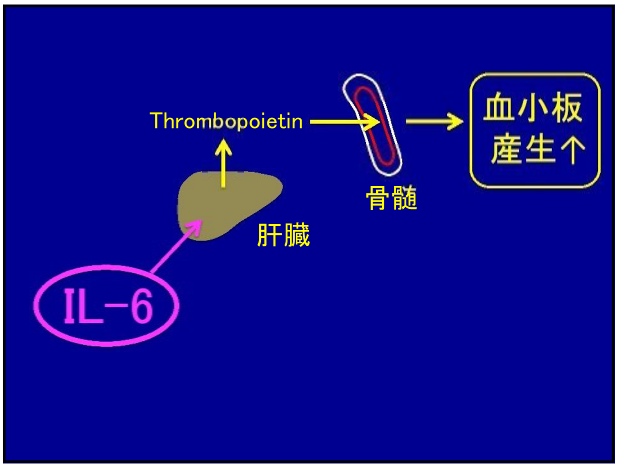
WBC　13100 /ul ↑

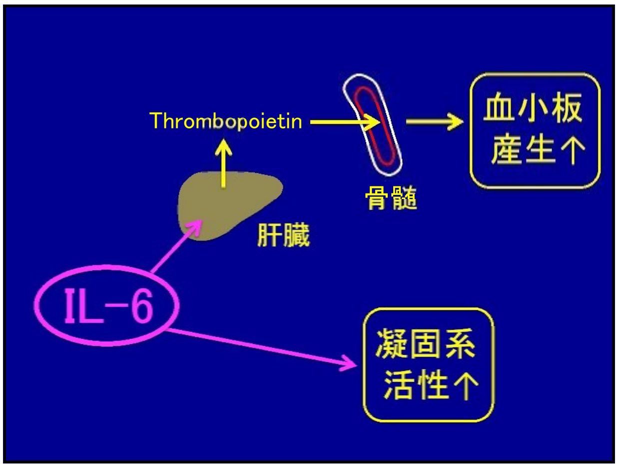
PLT　42.3万 /ul ↑

骨　髄






IL−6

：明細胞癌で高発現している因子の1つ

Anglesio MS *et al.* Clin Cancer Res 2011

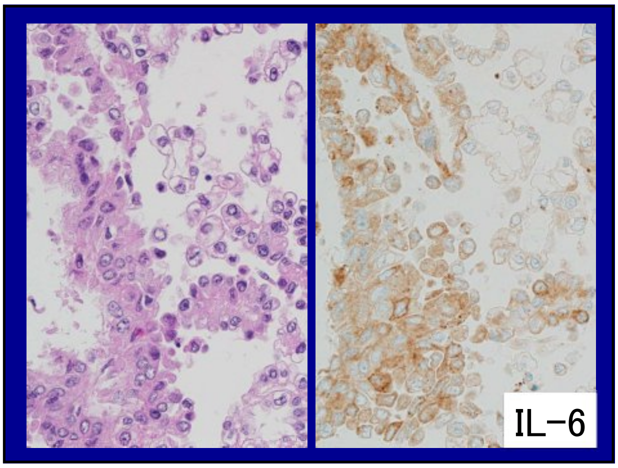
- 明細胞癌の手術材料 (n=31)を用いたトランスクリプトーム解析
- 発現が亢進していた因子

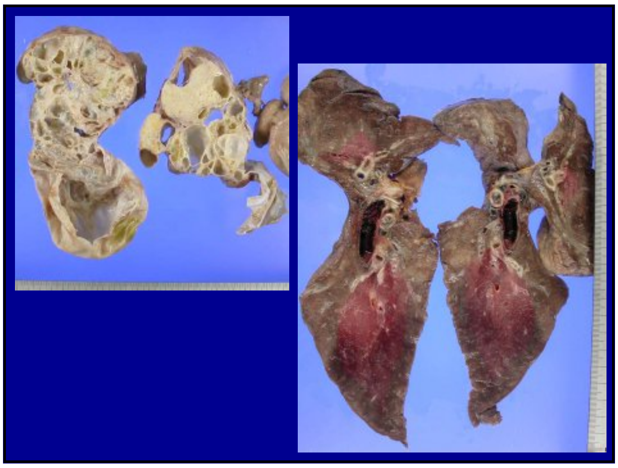
HNF−1 β , MET, IL−6, glycosyltransferase…

Yamaguchi K *et al.* Oncogene 2010

- 明細胞癌の細胞株 (n=13) を用いたトランスクリプトーム解析
- 発現が亢進していた因子

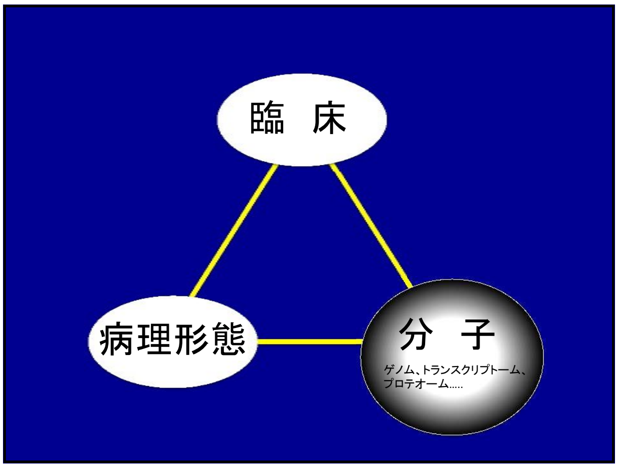
HNF−1 β ,versican, IL−6, STAT3, …





## 明細胞癌　―病理形態と関連分子―

- 内膜症との関わりについて
- 多糖類代謝について
- 血栓塞栓症の合併について



## 子宮内膜症を背景とする
## 漿液粘液性腫瘍と類内膜腫瘍
Seromucinous and endometrioid tumors related with endometriosis



姫路赤十字病院　病理診断科, 臨床検査科
和仁洋治

第105回病理学会総会
日本婦人科病理学会コンパニオンミーティング

## Contents



## Seromucinous tumours
(WHO 2014)

- Benign
  Seromucinous cystadenoma/adenofibroma
- Borderline　SMBTが圧倒的に多い！
  Seromucinous borderline tumour (SMBT)
  /Atypical proliferative seromucinous tumour
  境界悪性腫瘍の研究が大部分
- Malignant
  Seromucinous carcinoma

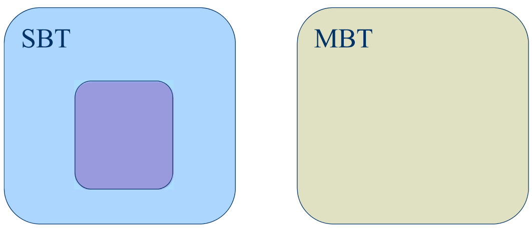
## Origin of SMBT

Mixed borderline seromucinous tumors;
***SBT with >40% cells contained intracytoplasmic mucin.***

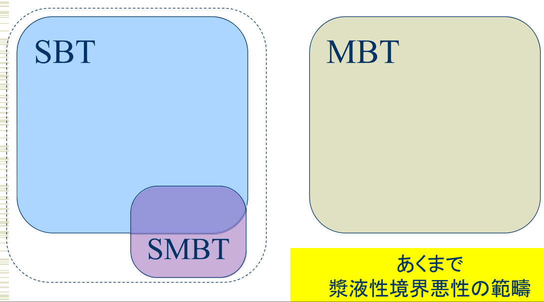
Bostwick DG et al., *Cancer.* 1986.

SMBTの起源-粘液上皮を含む漿液境界悪性腫瘍

## SBT vs MBT




## SMBT (SBT > MBT)




あくまで
漿液性境界悪性の範疇

## SMBT
（WHO2014）

- In the past, they have been considered a subset of **mucinous tumours (endocervical type).**

Synonyms
・Endocervical-type mucinous borderline tumours
・Mullerian mucinous borderline tumour
・Atypical proliferative (borderline) Mullerian tumour

以前の内頚部型粘液境界悪性腫瘍に相当

## Mucinous borderline tumor

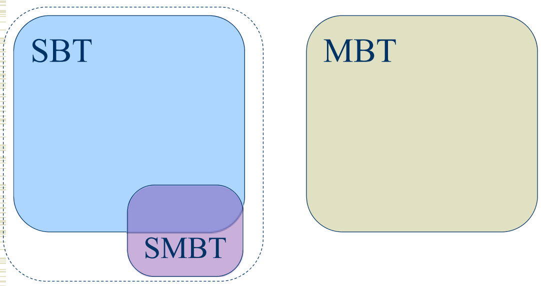
- Intestinal MBT
characterized by intestinal-type epithelium,
with the endocervical-like epithelium in benign-appearing areas.

- Endocervical-like MBT
simulating serous borderline tumor
**with an endocervical-type lining throughout**

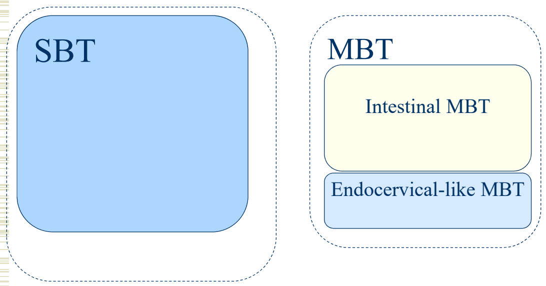
内頚部型として，粘液境界悪性腫瘍に位置付けられた。

Rutgers JL et al. *Cancer.* 1988.

## SMBT (SBT > MBT)




## MBT
## (intestinal & endocervical type)



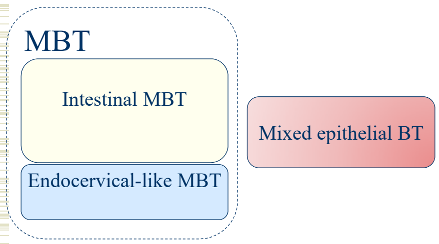

## Endocervical-like MBT
## & Mixed epithelial BT

・***Endocervical-type MBT***
Rutgers JL, Scully RE. *Cancer.* 1988. 340-348.

・***Mixed epithelial borderline tumour***
At least 10% of the neoplastic lining (endometrioid, squamous or others)
Rutgers JL, Scully RE. *Cancer.*1988. 546-554.

同時に混合型上皮境界悪性腫瘍も報告された。

## Endocervical-like MBT
## & Mixed epithelial BT



## Endocervical-like MBT → SMBT

- Endocervical-type mucinous cells are rarely if ever pure but **almost invariably of mixed cell type**.

内頸部型上皮のみの純型稀, いつも混合上皮型

- Despite containing mucinous epithelium, endocervical-like MBT **closely resemble serous tumors**.

粘液上皮であっても漿液性腫瘍に類似

- The term "seromucinous" for these tumors recommended.

漿粘液性という言葉がふさわしい

Shappell et al. *Am J Surg Pathol*. 2002.

## SMBT
（WHO2014）

- Definition

A non-invasive, proliferative, epithelial tumour composed of more than one epithelial cell type,
most often ***serous***, ***endocervical-type mucinous***;
(***endometrioid***, >> ***clear cell***, ***transitional*** or ***squamous***)

漿液性上皮, 内頸部型粘液上皮
>>
類内膜, 淡明細胞, 移行上皮, 扁平上皮

All accounting for at least 10% of the epithelium

上皮の割合も特に言及なし？

## SMBT
（WHO2003→2014）

- In the past, they have been considered a subset of

Endocervical-type mucinous borderline tumours
+
Mixed epithelial (Mullerian) borderline tumours

正確に言うと, 内頸部型粘液境界悪性腫瘍と
（ミューラー管型）混合上皮型境界悪性腫瘍を合わせた概念

## Endocervical-like MBT & Mixed epithelial BT

MBT
Intestinal MBT 85%
Endocervical-like MBT 15%

Mixed epithelial BT

## Endocervical-like MBT → SMBT

MBT
Intestinal MBT

SMBT
Endocervical-like MBT
Mixed epithelial BT

内膜症関連性の高い腫瘍
Endometriosis-related

## Emerging problem
## *SMBT vs Endometrioid BT*

となると, 類内膜境界悪性腫瘍の違いは？

SMBT
Endocervical-like MBT
Mixed epithelial BT

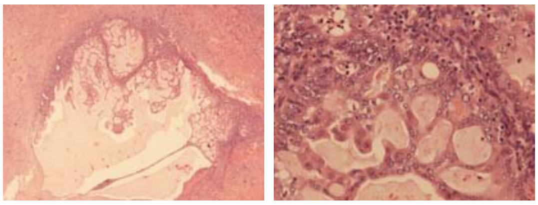
**Overlapping ?**

Endometrioid BT

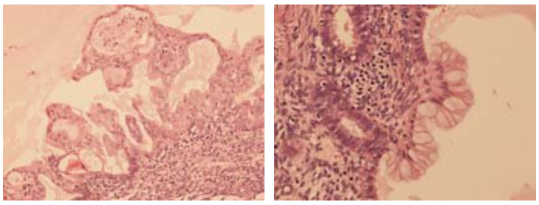
Endometriosis-related

Serous, Mucinous, Squamous, Endometrioid

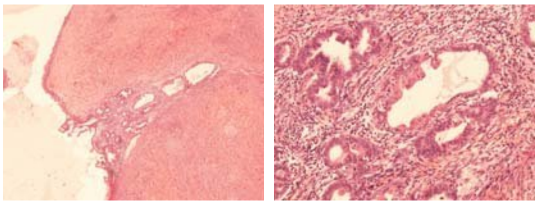
## Mucinous endometrioid BT



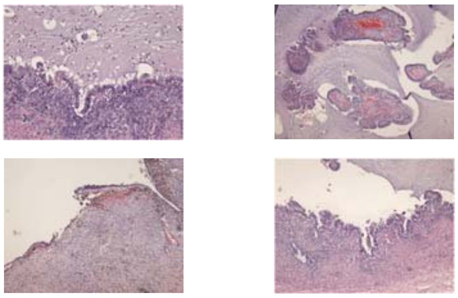
## Mucinous endometrioid BT



## Endometriosis



## SMBT



## Overlapping
*SMBT vs Endometrioid BT*

どうしても重なる部分が出てくる？

SMBT

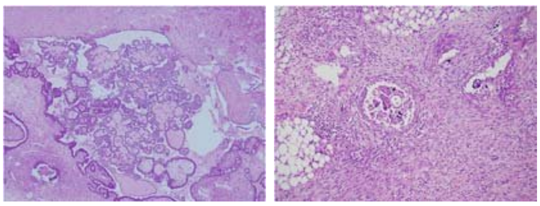
Sero / Mucinous / Endometrioid

Endometrioid BT

Endometriosis-related

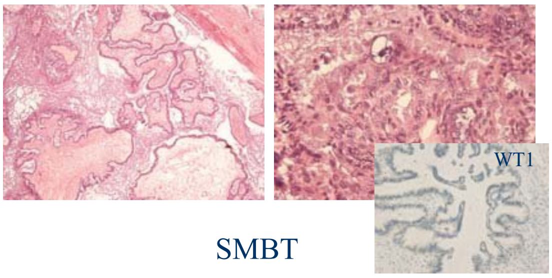
Serous, Mucinous, Squamous, Endometrioid

## SMBT with Implants



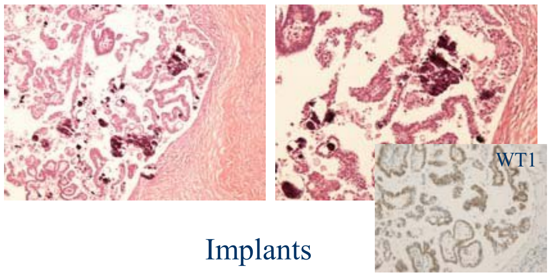
卵巣外病変はimplantでみられることが…

## SMBT with Implants




SMBT

## SMBT with Implants




Implants

## SMBT with Implants

Noninvasive desmoplastic implants.

- 1/31 cases

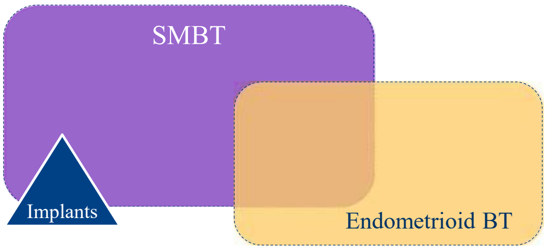
  Rodrigues et al. *Am J Surg Pathol*. 2004.

- 3/34 cases

  Shappell HW et al. *Am J Surg pathol*. 2002.

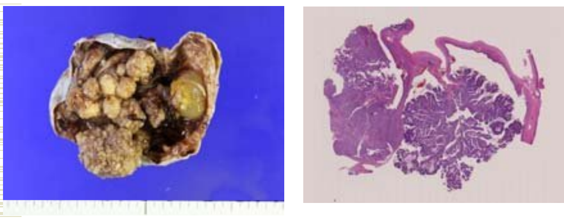
卵巣外にimplantあり

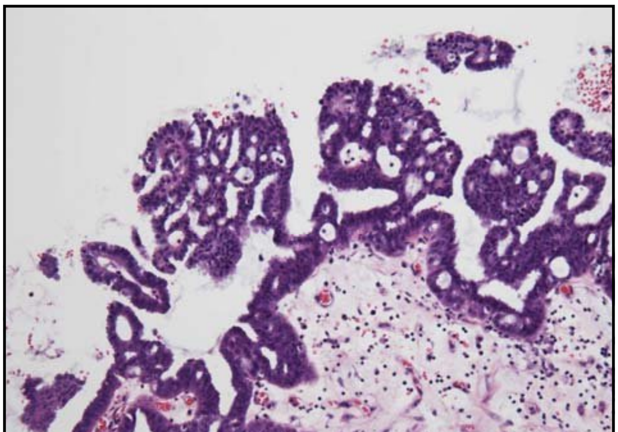
## Difference
## *SMBT vs Endometrioid BT*



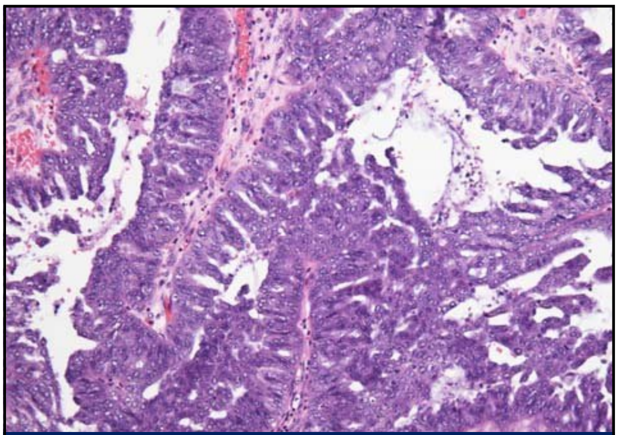

ImplantはSMBTに特徴的

## Seromucinous ca.

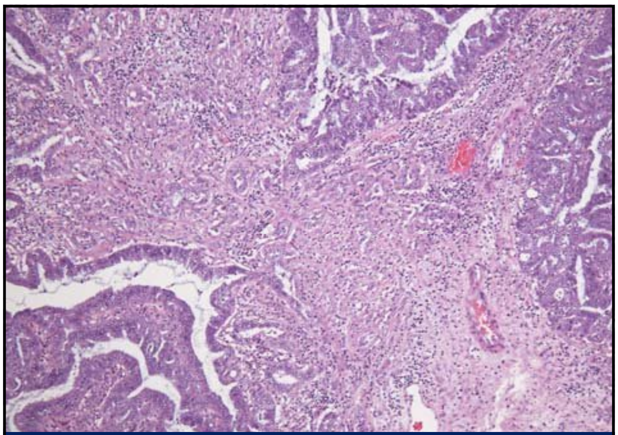




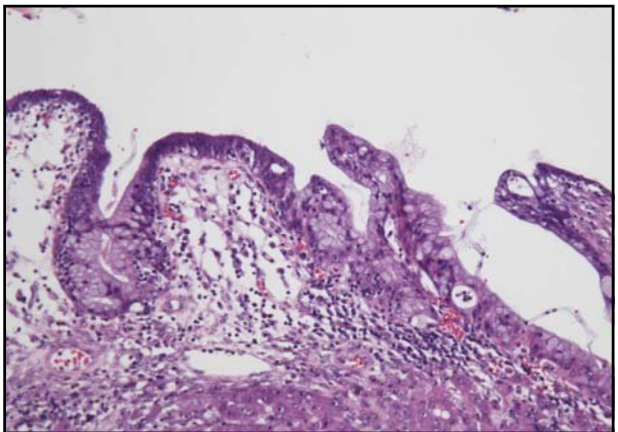
境界悪性部



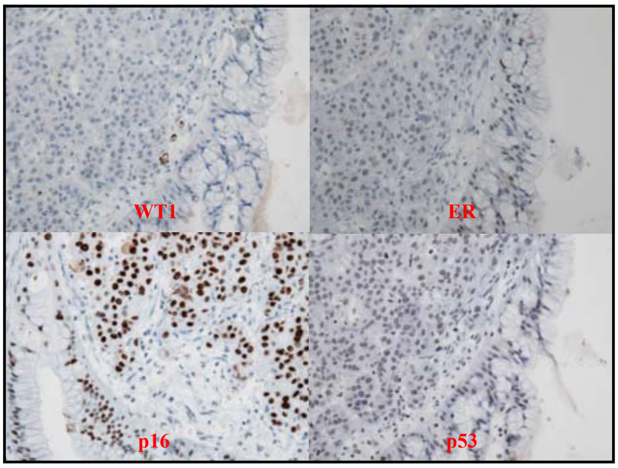
上皮内癌部



癌間質浸潤部



内頸部型上皮




## Seromucinous ca.

- The occasional carcinomas in the endocevical-like category
  …composed of **cells that are stratified with little or no intracytoplasmic mucin**.
  ….resemble those of **well differentiated endometrioid adenocarcinoma**…

AFIP 3rd series.1996

粘液を含まない癌部は類内膜癌に類似

## Emerging problem
*Seromucinous ca. vs Endometrioid ca.*

となると, 類内膜癌の違いは？

Seromucinous carcinoma

**Overlapping ?**

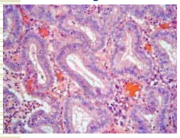
Endometrioid carcinoma

Endometriosis-related

Serous, Mucinous, Squamous, Endometrioid

## Endometrioid-like glands in Seromucinous ca.

- **4 tumors in which the predominant cell type was endometrioid-like**….
- **do not conform to the strict WHO definition** of " a carcinoma composed predominantly of serous and endocervical-type mucinous epithelium,"
- **are part of the same spectrum**.



類内膜上皮優位なものも
同じseromucinous ca.の範疇.

Taylor et al. *Am J Surg Pathol*. 2015.

## Same spectrum?
*Seromucinous ca. vs Endometrioid ca.*

Seromucinous carcinoma | Endometrioid carcinoma

類内膜癌の延長線上？

## Cons for Seromucinous ca.

漿粘液"癌"に反対意見も

- Restrict the diagnosis of endocervical-like mucinous tumors to the borderline category

内頚部型粘液性腫瘍は境界悪性に限定すべき

- Malignant counterparts are classified best as endometrioid carcinomas.

悪性のものは, 類内膜癌に分類すべき

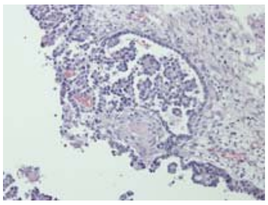
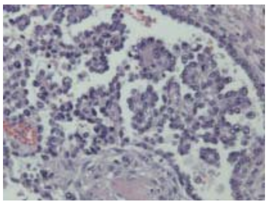
- Intraepithelial ca. in Endocervical-like MBT commonly assumes an endometrioid morphology.

内頚部型粘液性腫瘍の上皮内癌は類内膜腫瘍類似

Rodrigues et al. *Am J Surg Pathol*. 2004.

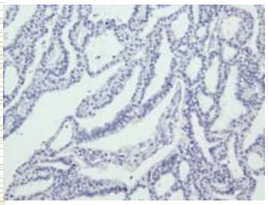
## Clear cell ca with SMBT

## Clear cell ca. (papillary)

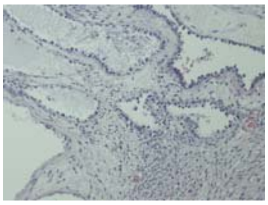



## Clear cell ca.

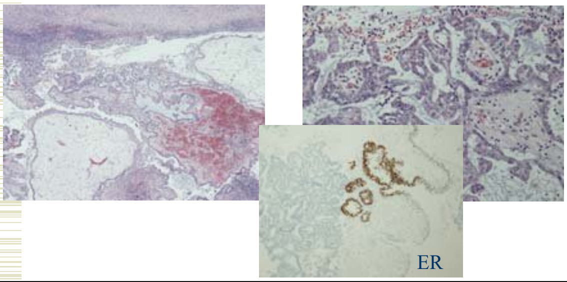
**Secretory variant EC-like**



**Cystic**



# SMBT




# Clear cell ca. with SMBT

| | Case1 | Case2 | Case3 | Case4 |
|---|---|---|---|---|
| Age | 41 | 50 | 52 | 65 |
| SMBT (Location) | bilateral | unilateral | unilateral | unilateral |
| SMBT (type) | endocervical | mixed epithelial | endocervical | endocervical |
| CCA (Location) | right | right | right | right |
| CCA (%) | 60 | 10 | 90 | 90 |
| ER/(HNF1beta) | pos/pos | neg/pos | neg | pos |
| Other components | Mucinous adenoca. | | | |
| Endometriosis | present | absent | present | present |
| Stage | Ia | Ia | Ic | Ia |

少ないけど, 症例ある（演者見解）

# Clear cell ca. in mucinous cystadenoma (MA)

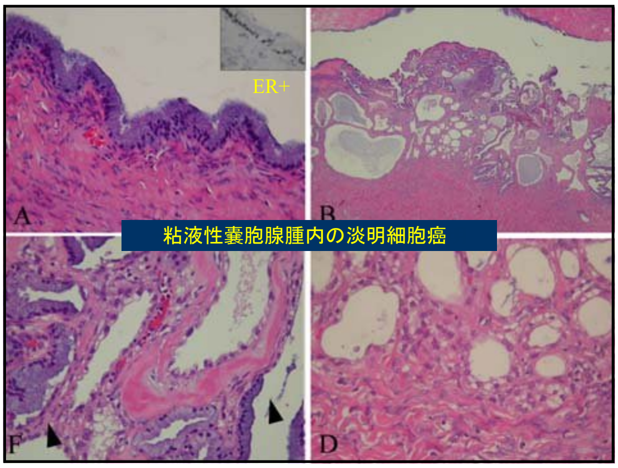
CC with/in a mucinous cystadenoma of ovary with or without endometriosis.

- Dutt N et al. J Clin Pathol. 2000.
- Uddin Z et al. J Pak Med Assoc. 2007.
- Wani Y et al. Int J Gynecol Pathol. 2009.
- Raj G et al. Pathology. 2009.
- Shang HS et al. Eur J Gynaecol Oncol. 2011.

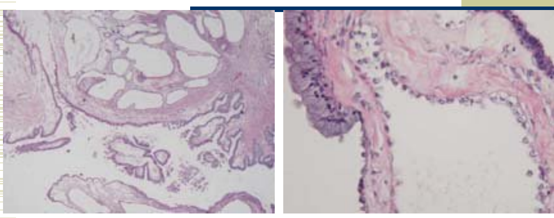
粘液性嚢胞腺腫と淡明細胞癌
少数報告例あり

# Clear cell ca. and MA


Wani Y, et al. *Int J Gynecol Pathol.* 2009.




# “Clear cells” in SMBTs



**5/31 cases (16%) of SMBTs contained tiny foci of clear cells without definite atypia as CC**

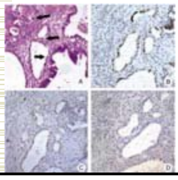
SMBTにみられる淡明細胞

## “Clear cells” in SMBTs

SMBT内の淡明細胞には2種類ある

**Piling-up clear cells (56%)**
do not represent concomitant clear cell neoplasms.
**Non–piling-up, single-layered flattened or cuboidal clear cells (flat clear cells) (11%)**

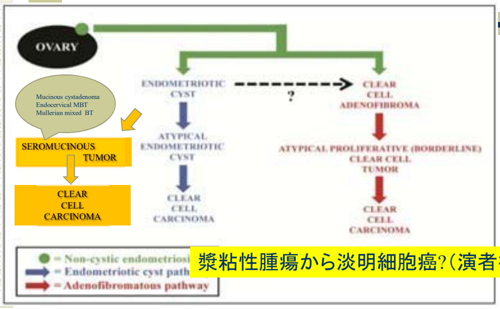
A precursor cells of Clear cell ca. in SMBTs ?



平坦な淡明細胞が前癌細胞？（演者推察）

Ohishi Y, et al. *Hum Pathol*. 2012.

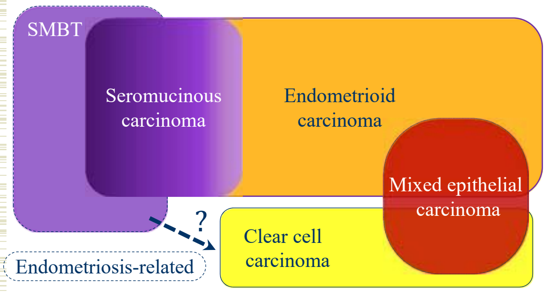
## Pathogenesis of Clear cell ca.




漿粘性腫瘍から淡明細胞癌?（演者推察）

Zhao et al. *J cancer* 2011 (modified).

## Close relationship?
## *SMBTs & Clear cell ca.*




## What’s Endocervical-like?

- Intestinal MBT

characterized by intestinal-type epithelium,
with the endocervical-like epithelium in benign-appearing areas.

IMBTも，もともと良性部分は内頚部型上皮?

- Endocervical-like MBT

**an endocervical-type lining throughout**

Rutgers JL et al. *Cancer.* 1988.

## What’s Endocervical-like?

- Intestinal MBT

characterized by intestinal-type epithelium,
with the gastric foveolar-type epithelium in benign-appearing areas.

今（WHO2014)では，胃型腺窩上皮に

- Endocervical-like MBT

**an endocervical-type lining throughout**

では，内頚部型上皮はそのまま？

Rutgers JL et al. *Cancer.* 1988.

## Endocervical-like or Intestinal?

- Mucinous carcinoma

**not specifically suggestive of either endocervical or intestinal-type mucinous cells.**

癌部は,内頚部型か腸型か，見た目に判別難しい

The distinction is **not clear-cut** in most cases.

両者の区別難しい症例が大半

AFIP 3rd fascicle. 1996.

## What's Endocervical-like?

*p63+/34βE12+/CK17+ subepithelial cuboidal cells resembling uterine cervical reserve cells (Reserve cell-like cells)
Hamada et al. *Int J Gynecol Pathol*. 2008.

*ER+/WT1-/Vim+
Yasunaga et al. *Hum Pathol*.2008.

*Mutation and loss of expression of ARID1A
Wu CH et al. *Int J Gynecol Pathol*. 2012.

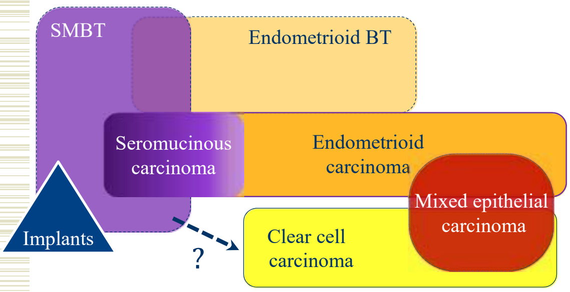
内頚部型類似ではなく，類内膜上皮にも類似？

## Summary

- The history of Seromucinous tumors. Changing
- SMBTs and Endometrioid BT. Overlapping
- Implants associated with SMBTs. Characteristic
- Seromucinous ca. and Endometrioid ca. Same spectrum ?
- Seromucinous tumors and Clear cell ca. Possible link ?
- Characterics of "endocervical-like cells"

Not only endocervical-like, but endometrioid-like ?

## Endometriosis-related tumors




## In the future

- The concepts "Seromucinous tumor" evolving
- Further understanding for endometriosis- related tumors needed.

| Immunophenotype | WHO classification 2003 [2] | Rutgers and Scully, 1988 [1] Shappell et al, 2002 [3] Abu-Jawdeh et al, 1996 [19] Vang et al, 2006 [20] | Rutgers and Scully, 1988 [15] | Ohishi et al. |
|---|---|---|---|---|
| ER(−), PgR(−), Vimentin(−) | Mucinous tumor Borderline tumor Intestinal-type (IMBT) | IMBT | IMBT | IMBT |
| ER(+), PgR(+), Vimentin(+) | Endocervical-like (MMBT) | MMBT SBT | MMBT SBT + MEBT | Low-grade mullerian neoplasms MMBT SBT LG-ET |
| | Serous tumor Borderline tumor (SBT) | | | |
| | Endometrioid tumor | Not described | | |