

第 107 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング 9



日本婦人科病理学会

平成 30 年 6 月 22 日（金）19:30～21:00

C 会場（さっぽろ芸文館 3 階 蓬莱の間）

子宮頸部・子宮内膜の前癌病変

オーガナイザー・座長

柳井広之（岡山大学病院 病理診断科）

佐藤勇一郎（宮崎大学医学部附属病院 病理診断科）

CM-8-1 子宮頸部・子宮内膜の前癌病変はどう捉えられてきたか

柳井広之（岡山大学病院 病理診断科）

CM-8-2 子宮頸部の扁平上皮性前癌病変

長峯理子（熊本赤十字病院 病理診断科）

CM-8-3 子宮内膜類内膜癌の前癌病変 –EIN を中心に–

前田宜延（富山赤十字病院 病理診断科）

このハンドアウトのカラー版を、日本婦人科病理学会のウェブサイトからダウンロードできます。以下の QR コードを読み取るか、リンクを使ってアクセスしてください。



<http://jsgyp.org/pdf/107jsp.pdf>

また、過去の婦人科病理学会コンパニオンミーティングなどの資料も同様にダウンロードできます。



<http://jsgyp.org/data.php>

第49回

日本婦人科病理学会学術集会

日時

平成30年 **12月15日(土)**
9時～17時 (予定)

会場

昭和大学江東豊洲病院 9階講堂
〒135-8577 東京都江東区豊洲5丁目1-38

学術集会長 **九島 巳樹** (昭和大学江東豊洲病院 臨床病理診断科)

テーマ

卵巣上皮性腫瘍の病理診断

◇受付 (9:00～11:00)

◇検鏡 (9:30～13:00)

◇理事会 (11:00～12:20)

◇講演会・症例検討会 (12:30～17:00)

◎開会の辞 (12:30～)

★会長講演・特別講演 あります

★症例検討募集 締切11月9日(金)

◎閉会の辞 (16:50～17:00)

◇懇親会 (17:00～19:00)

参加費

3,000円 (懇親会費込: 6,000円) (予定)

事務局

江東豊洲病院臨床病理断科 学術集会長 **九島 巳樹**

運営事務局

コンベンションアカデミア

交通のご案内

- ◎東京メトロ有楽町線「豊洲駅」6b出口より徒歩6分
- ◎ゆりかもめ線「豊洲駅」南出口より徒歩6分

※会場周辺はレストラン等が少ないので、当日昼食弁当を希望される方は下記にご連絡ください。
(費用は当日お支払い)



第 22 回日韓台婦人科病理合同会議のご案内

第 22 回日韓台婦人科病理合同会議が以下のように開催されます。ご参加、演題発表を募集いたします。多くのご発表、ご参加をお待ちいたしております。皆様ふるってご参加ください。

開催日: 2018 年 10 月 6 日(土)

開催地: 韓国 光州 (会場未定)

テーマ: 卵巣精索間質性腫瘍

演題募集(口演、ポスター)

・口演

テーマに沿った内容の発表で、case discussion の形になり、発表後討論になります。また、口演は各国 2 演題と発表数が限られていますので、応募が多いときにはポスター発表になりますことをご了承いただき応募をお願いいたします。

・ポスター

内容は婦人科病理全般です。

演題申し込みの締め切りは 7 月 1 日、参加申し込みの締め切りは 8 月 31 日です。

演題については口演、ポスターの別、タイトル(英文)、発表者(英文)をお知らせ下さい。後日抄録原稿のご提出をお願いいたします。

口演は、バーチャルスライドを利用し事前に標本を公開いたしますので、HE 染色標本 1-2 枚を 3 セット(各国分)を事務局にお送りいただくことをあらかじめご承知おきください。

参加募集

参加お申し込みは御氏名、御所属を事務局宛お知らせ下さい。いずれも和文、英文表記の両者をお願いいたします。

事務局連絡先: jkt@jsgyp.org までメールをお願いいたします。

詳しくはホームページ(<http://jsgyp.org/meeting.php#21ktj>)をご覧ください。

日韓台婦人科病理合同会議日本事務局長 前田大地

日韓台婦人科病理合同会議日本代表 松本俊治

子宮頸部・子宮内膜の前癌病変

企画の言葉

2014 年に改訂された WHO Blue book とそれを受けて 2017 年に改訂された子宮頸癌及び子宮体癌の取扱い規約ではそれぞれの前癌病変について新しい概念が取り入れられた。

子宮頸癌ではこれまで使われていた子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）という疾患名と共に、HPV 感染による腫瘍の発生機序と病態が明らかになったことを反映した扁平上皮内病変（SIL）という疾患名が採用された。CIN の 3 段階分類から SIL は 2 段階分類となっているが、規約では SIL と CIN を併記し、実質的には 3 段階分類が残されている。

子宮体癌では類内膜癌の前癌病変として子宮内膜異型増殖症（AEH）とともに類内膜上皮内腫瘍（EIN）という用語が採用された。EIN は子宮内膜の類内膜癌の前癌病変として生物学的、計量形態学的な知見に基づいて提唱された概念で、この病変が腫瘍性病変であることを明示している。

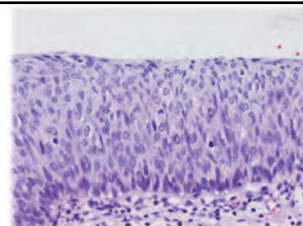
SIL、EIN 共にこれまでとは細胞異型の捉え方が異なるなど、それぞれ CIN、AEH と完全に対応するものではない。このミーティングでは SIL、EIN が提唱された生物学的背景と共に、実際の標本をどのように読み、診断するかを示していく。

子宮頸部・子宮内膜の前癌病は どう捉えられてきたか



岡山大学病院 病理診断科
柳井 広之

この発表に関して開示すべき利益相反はありません。



子宮頸部の扁平上皮病変

CARCINOMA IN SITU CONTRASTED WITH BENIGN PENETRATING EPITHELIUM

ALBERT C. BRODERS, M.D.
ROCHESTER, MINN.

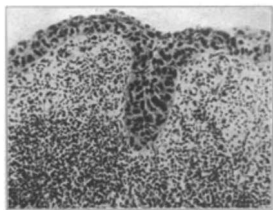


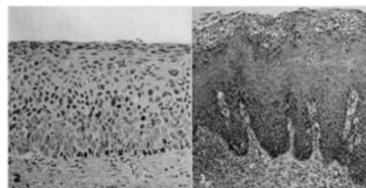
Fig. 1.—Squamous cell carcinoma in situ of the uterine cervix, in which the carcinomatous cells have replaced the normal cells and are

Carcinoma in situ とは悪性上皮細胞およびそれらが増殖したものが、由来細胞が悪性転化する前に存在していた部位の近くに見られる状態である。少なくとも、悪性上皮細胞は上皮と結合組織の境界、あるいはいわゆる基底膜をこえて浸潤していない。

Broders AC. JAMA 1932;99:1670

THE CELLULAR MORPHOLOGY OF CARCINOMA IN SITU AND DYSPLASIA OR ATYPICAL HYPERPLASIA OF THE UTERINE CERVIX

JAMES W. REAGAN, M.D., ILSE L. SEIDEMAN, M.D.,* AND YOLANDA SARACUSA, A.B., M.T.

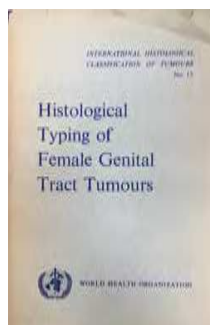


CISと異なり, dysplasiaでは病変は重層扁平上皮の全層には及ばず, ある程度正常な重層化が保たれる, とした

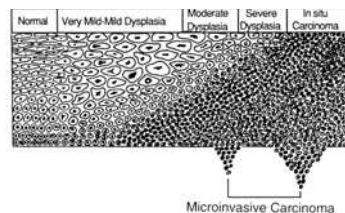
Cancer 1953;6:224

WHO分類(1973)

- Dysplasia
 - Mild dysplasia
 - Moderate dysplasia
 - Severe dysplasia
- Carcinoma in situ



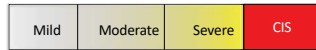
異形成- 上皮内癌



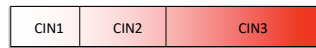
- 異形成は段階を追って病変が高度になる
- 異形成の程度は傍基底型異型細胞の増殖がどの高さまで及ぶかで定義される

CIN

Dysplasia-CIS



Richartによる CIN



- 一連のdysplasiaとCISの間に生物学的に有意な差は見られない（当時は）
- Severe dysplasiaとCISの間の診断再現性は低い
- Severe dysplasiaもCISも円錐切除の対象となる

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 80, pp. 3012-3015, June 1983
Medical Sciences

A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions

(Human papillomavirus/low stringency hybridization/nucleolar cloning/genital tumors)

MATTHIAS DÜST, LUTZ GISSMANN, HANS ICKENBERG, AND HARALD ZUR HAUSEN*

Institute für Virologie, Zentrum für Hygiene, Universität Freiburg, Hermann-Herder-Strasse 11, 7800 Freiburg, Federal Republic of Germany
Communicated by Gertrude Heide, March 21, 1983



Human papillomavirus (500A)

Table 1. Occurrence of HPV DNA in genital tumors

Tumor sample	% HPV 16-positive		Total % positive tumors (including HPV 6, 8, 9, 10, and 11)
	Stringent	Relaxed	
Cervical cancer, Germany	61.1 (11/18)	66.7 (12/18)	72.2 (13/18)
Cervical cancer, Kenya and Brazil	34.8 (8/23)	43.5 (10/23)	43.5 (10/23)
Cervical carcinoma in situ	22.2 (2/9)	44.4 (4/9)	55.6 (5/9)
Cervical dysplasia	10.0 (2/20)	40.0 (8/20)	40.0 (8/20)
Vulval cancer	28.6 (2/7)	42.9 (3/7)	42.9 (3/7)
Penile cancer	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)	25.0 (1/4)
Condyloma acuminatum	6.1 (2/33)	81.8* (27/33)	90.9 (30/33)

Numbers in parentheses indicate the number of positive samples and the total number of samples tested.
* Only biopsy samples containing higher concentrations of HPV 6 or HPV 11 DNA reacted with HPV 16 DNA under conditions of low stringency.

HPVと子宮頸部扁平上皮癌

- 子宮頸部扁平上皮癌のほとんどがHPVにより発生する
- HPVに関連する子宮頸部扁平上皮病変は2つの病態として捉えられる
 - 一過性のHPV感染による細胞の形態変化
 - 持続感染, HPV-DNAの組み込みによる腫瘍性病変

SILの提唱

The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytological Diagnoses

National Cancer Institute Workshop

- Squamous intraepithelial lesion (SIL) (comment on presence of cellular changes associated with HPV if applicable)

Low-grade squamous intraepithelial lesion, encompassing:

Cellular changes associated with HPV

Mild (slight) dysplasia/cervical intraepithelial neoplasia grade 1 (CIN 1)

High-grade squamous intraepithelial lesion, encompassing:

Moderate dysplasia/CIN 2

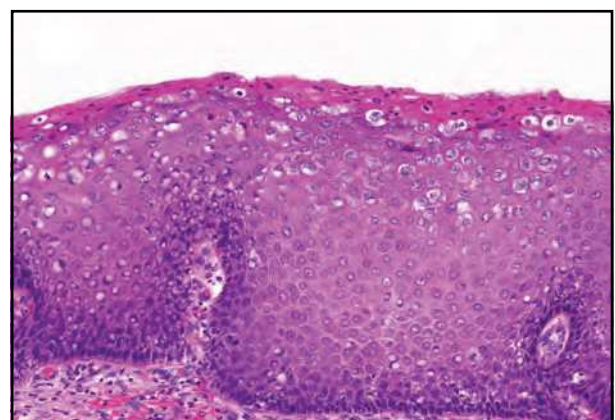
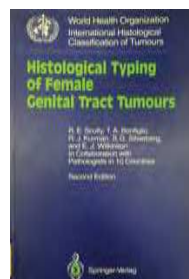
Severe dysplasia/CIN 3

Carcinoma in situ/CIN 3

KoilocytosisがあればLSIL

WHO分類 (1994)

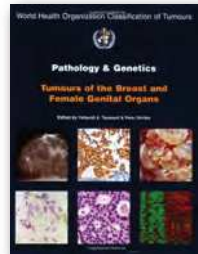
- Mild dysplasia (CIN1)
 - 上皮の下1/3に局限する異形成
 - 上皮の下層に核の異常所見がなくても、表層1/3にみられる Koilocytosis (koilocytotic atypia) があれば mild dysplasia とする。(中略) Koilocytosis (koilocytotic atypia) は記述的な用語であり、診断名ではないので、所見として記述する。



Mild dysplasia/CIN1 表層のkoilocytosis

WHO分類 (2004)

- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN)
 - CIN1
 - CIN2
 - CIN3
- (squamous cell carcinoma in situ)



The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

Savita M. Durrig, MD^{1,2}, Simone E. Collan, MD^{3,4}, Thomas Cox, MD⁵, Debra S. Heller, MD⁶, Michael R. Heery, MD⁷, Ronald D. Joffe, MD^{1,8}, Timothy M. McAlmont, MD⁹, Rita Nayak, MD¹⁰, Joel M. Palefsky, MD¹¹, Mark F. Stoler, MD¹², Edward A. Villanous, MD¹³, Richard J. Zaino, MD¹⁴, David C. Wilbur, MD¹⁵, for members of the LAST Project Work Groups

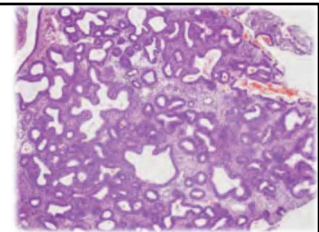
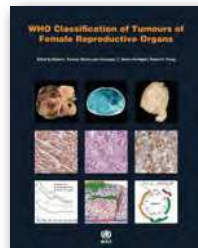
WG2 Recommendation No. 3

The recommended terminology for HPV-associated squamous lesions of the LAT is *low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)* and *high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)*, which may be further classified by the applicable –IN subcategorization.

Arch Pathol Lab Med 2012;136:1266

WHO分類 (2014)

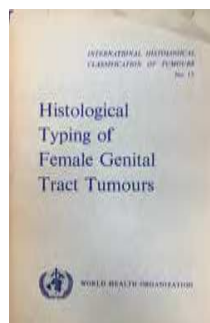
- Squamous intraepithelial lesion (SIL)
 - Low-grade SIL (LSIL)
 - High-grade SIL (HSIL)



子宮内膜 類内膜癌の前駆病変

WHO分類 (1973)

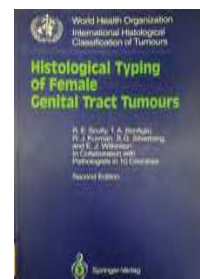
- Endometrial hyperplasia
 - Adenomatous
 - Cystic
- Atypical endometrial hyperplasia



WHO分類 (1994)

Adenomatousの用語の使い方の混乱を解消するために用語を整えた

- Endometrial hyperplasia
 - Simple
 - Complex
- Atypical endometrial hyperplasia
 - Simple
 - Complex



子宮内膜増殖症の癌化の頻度

TABLE 10. Comparison of Follow-Up of Patients With Simple and Complex Hyperplasia and Simple and Complex Atypical Hyperplasia (170 Patients)

	No. of patients	Regressed No. (%)	Persisted No. (%)	Progressed to carcinoma No. (%)
Simple hyperplasia	93	74 (80)	18 (19)	1 (1)
Complex hyperplasia	29	23 (80)	5 (17)	1 (3)
Simple atypical hyperplasia	13	9 (69)	3 (23)	1 (8)
Complex atypical hyperplasia	35	20 (57)	5 (14)	10 (29)

癌が発生する頻度は
ほぼ同じ
異型増殖症から癌が
発生する頻度は高い

Kurman RJ, et al. Cancer 1985;56:403-412

子宮内膜増殖症 診断再現性

7 diagnoses		4 diagnoses		3 diagnoses	
Diagnostic category	% Agreement [†]	Diagnostic category	% Agreement [†]	Diagnostic category	% Agreement [†]
Proliferative	71 (62-80)	Cyclical endometrium	67 (62-71)	Cyclical endometrium	67 (62-71)
Secretory	43 (32-55)				
Other	1 (1-2)				
Simple hyperplasia	44 (36-52)	Hyperplasia	46 (39-52)	Hyperplasia	46 (39-52)
Complex hyperplasia	18 (12-24)	Atypical hyperplasia	25 (18-32)	Endometrioid neoplasia	71 (67-75)
Atypical hyperplasia	25 (18-32)				
Well-differentiated carcinoma	49 (38-60)	Well-differentiated carcinoma	49 (38-60)		
Combined [†]	56 (51-61)	Combined [†]	94 (85-99)	Combined [†]	76 (73-78)
[kappa* 0.47 (0.41-0.53)]		[kappa* 0.52 (0.46-0.58)]		[kappa* 0.63 (0.58-0.67)]	

* 95% confidence intervals in parentheses.
† For all diagnostic categories.

A Multicentric European Study Testing the Reproducibility of the WHO Classification of Endometrial Hyperplasia With a Proposal of a Simplified Working Classification for Biopsy and Curettage Specimens.
Bergerson, Christine; Nogales, Francisco; Massaroli, Marco; Abeler, Vera; Duvillard, Pierre; Muller-Holzer, Elisabeth; Polansky, Helmut; Weiss, Michael
American Journal of Surgical Pathology, 23(9):1102, September 1999.

子宮内膜 所見の再現性

Histological feature	Intraobserver			Interobserver		
	% Agreement [*]	Kappa [*]	Interpretation	% Agreement [*]	Kappa [*]	Interpretation
Glandular crowding	87 (79-98)	0.78 (0.58-0.98)	Substantial	86 (83-88)	0.70 (0.64-0.76)	Substantial
Glandular branching	86 (77-94)	0.70 (0.52-0.88)	Substantial	82 (80-84)	0.61 (0.57-0.65)	Substantial
Cribriform pattern	91 (86-95)	0.76 (0.66-0.86)	Substantial	87 (84-89)	0.85 (0.77-0.93)	Substantial
Stromal alterations	76 (69-84)	0.38 (0.30-0.46)	Fair	70 (64-76)	0.26 (0.18-0.34)	Fair
Nuclear enlargement	82 (75-90)	0.64 (0.48-0.80)	Substantial	79 (76-83)	0.59 (0.53-0.66)	Moderate
Vascular chromatin	87 (82-93)	0.61 (0.41-0.81)	Substantial	75 (69-81)	0.42 (0.28-0.56)	Moderate
Nuclear pleomorphism	68 (63-72)	0.73 (0.61-0.85)	Substantial	84 (82-86)	0.66 (0.62-0.70)	Substantial
Nucleoli	77 (69-87)	0.48 (0.26-0.69)	Moderate	88 (82-93)	0.57 (0.27-0.87)	Fair

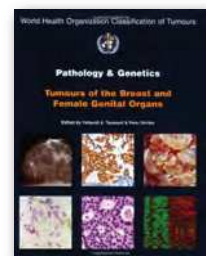
* 95% confidence intervals in parentheses.

間質反応, 各種大, 核クロマチン, 核小体の所見の取り方が観察者間で一致率が十分ではない

A Multicentric European Study Testing the Reproducibility of the WHO Classification of Endometrial Hyperplasia With a Proposal of a Simplified Working Classification for Biopsy and Curettage Specimens.
Bergerson, Christine; Nogales, Francisco; Massaroli, Marco; Abeler, Vera; Duvillard, Pierre; Muller-Holzer, Elisabeth; Polansky, Helmut; Weiss, Michael
American Journal of Surgical Pathology, 23(9):1102, September 1999.

WHO分類 (2004)

- Nonatypical endometrial hyperplasia
 - Simple
 - Complex (adenomatous)
- Atypical endometrial hyperplasia
 - Simple
 - Complex



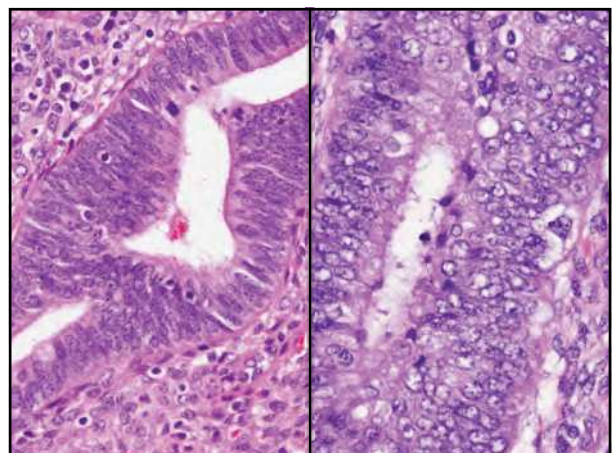
子宮内膜異型増殖症 異型とは？

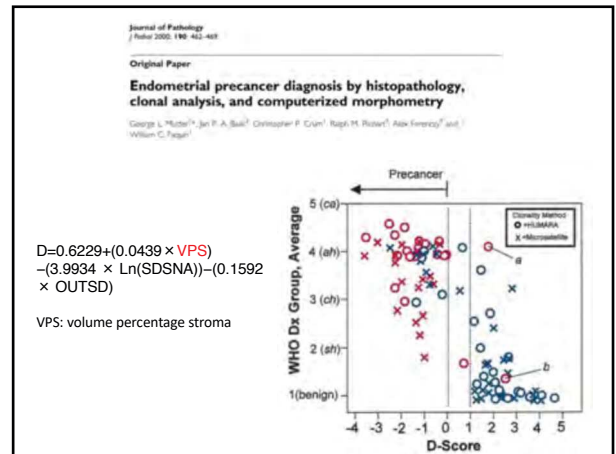
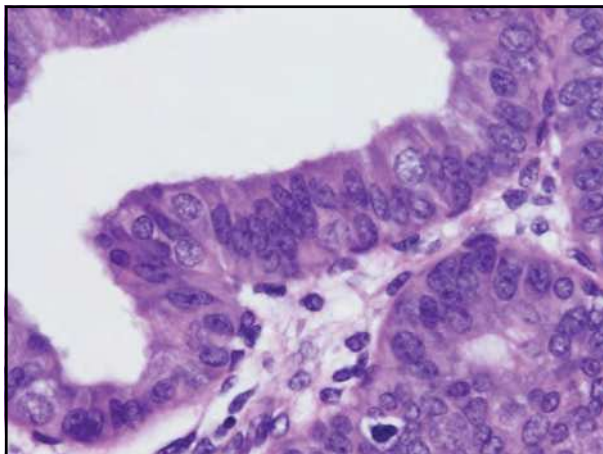
- 核の腫大と円形化, 空胞化, 核小体の明瞭化, 極性の乱れ, 核の重積など

子宮体癌取扱い規約 第3版

- loss of axial polarity, unusual nuclear shapes that are often rounded, irregularity in the nuclear membranes, prominent nucleoli and cleared or dense chromatin.

WHO blue book 第3版





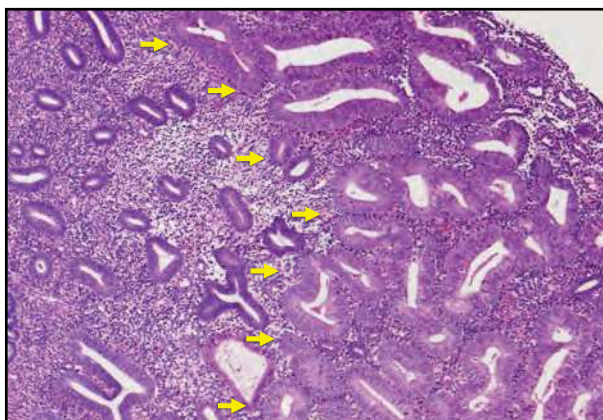
EINの提唱

- 子宮内膜増殖性病変の形態計測学的解析の結果は予後と関連がある
- 形態計測学的解析結果とclonalな増殖や遺伝子異常の有無はよく一致する

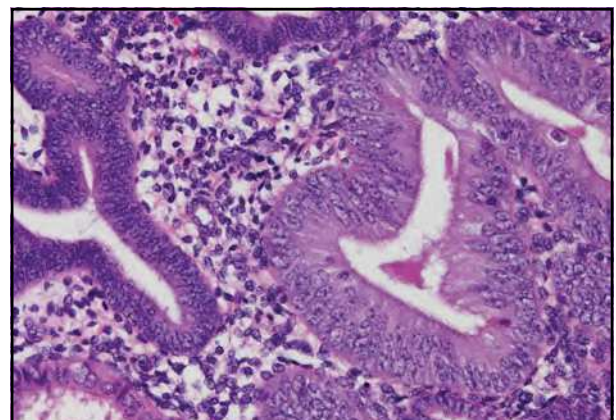
遺伝子異常を持つclonalな増殖性病変(=腫瘍性病変 neoplasia)は形態学的に診断可能である

MutterによるEINの診断基準

項目	所見
構築	腺管面積>間質面積
細胞所見	密集している腺管と背景腺管に差があるか、明瞭な細胞異型が見られる
大きさ	最大径が1 mmをこえる
除外すべき良性所見	子宮内膜基底層, 分泌期内膜, 子宮内膜ポリープ, 再生性変化, その他
癌の除外	迷路状の複雑な形状の腺管, 充実性増殖, 多辺形のモザイク状腺管, 筋層浸潤, 有意な篩状構造



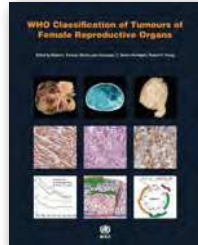
AEH/ EIN 間質面積>50%



AEH/ EIN 背景の腺管と異なる細胞形態(=異型)

WHO分類 (2014)

- Endometrial hyperplasia
- Endometrioid
intraepithelial
neoplasia/atypical
endometrial hyperplasia



まとめ

- 子宮頸部扁平上皮の前癌病変
 - 異形成, 子宮頸部上皮内腫瘍から扁平上皮内病変へ
 - HPVによる発癌機構, 形態変化を意識した, 非腫瘍性病変と腫瘍性病変への分類
- 子宮内膜類内膜性前癌病変
 - 4つの子宮内膜増殖性病変から2つの病名へ
 - 反応性“hyperplasia”と腫瘍性“neoplasia”に

- 生物学的性格を反映した病名・分類に
- 組織所見からどう振り分けていくか

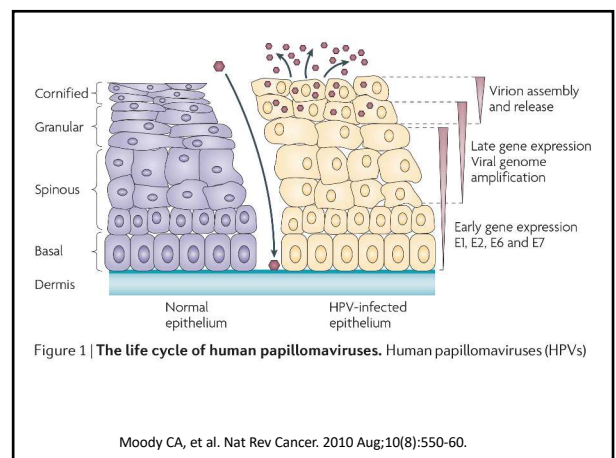
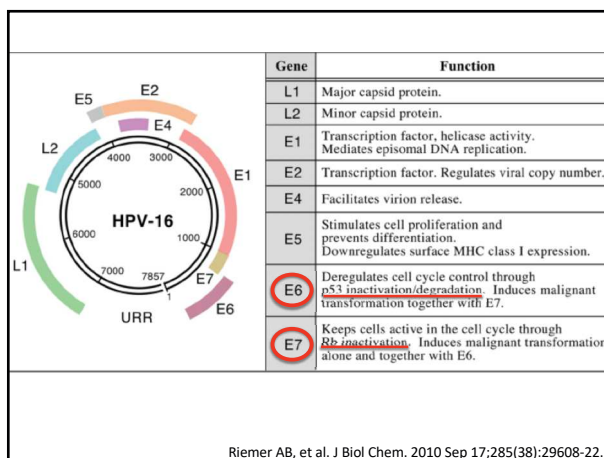
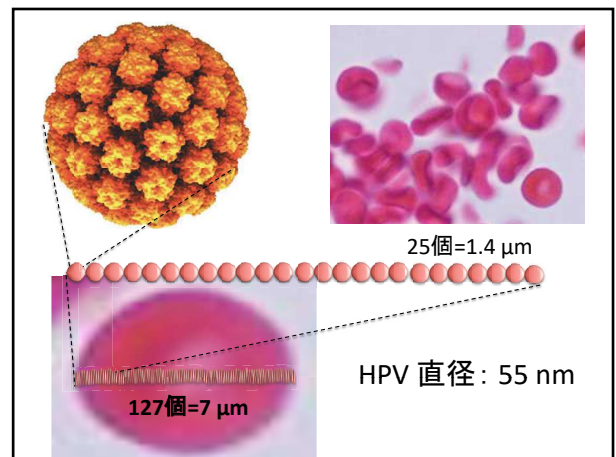
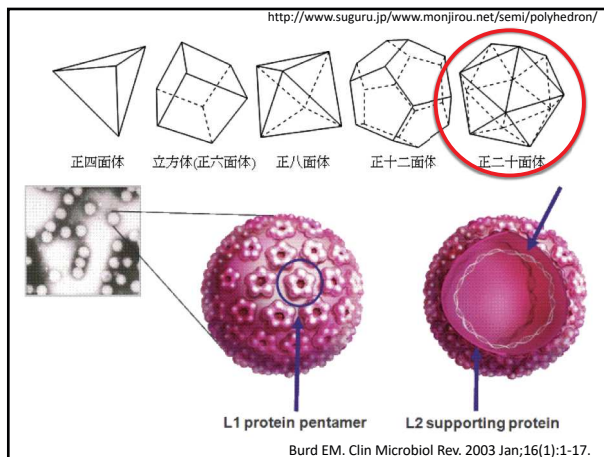
子宮頸部の扁平上皮性前癌病変

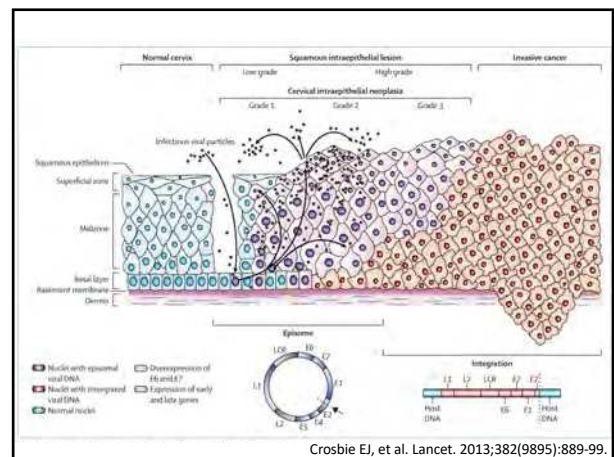
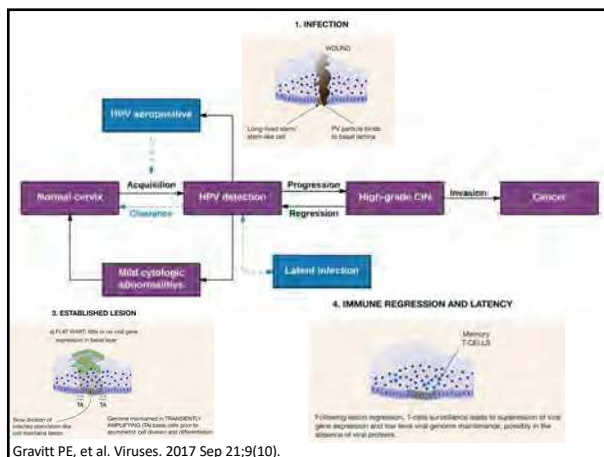
第107回日本病理学会総会
コンパニオンミーティング

熊本赤十字病院・病理診断科
長峯理子

内容

1. HPV とは - そのLife cycleと発癌
2. 子宮頸部前癌病変の分類
3. p16 とは - 免疫染色の適用と解釈
4. 実際の症例集
 - SILとの鑑別を要する変化 -





HPV 感染

- Infection
- Productive infection ← **LSIL(CIN1)**
(transient active HPV replication)
- Abortive infection ← **HSIL(CIN2/3)**
(persistent HPV-associated precancer)
- Latent infection
- Clearance

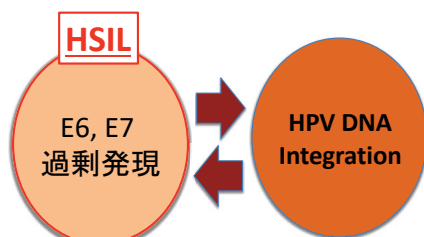
HPV DNA の組み込み (integration) は発癌に必須ではない

The cancer Genome Atlas Research Network.
Nature. 2017 Mar 16;543(7645):378-384.

- 228 例の子宮頸部癌を分析
- HPV DNA の組み込みは
 - HPV16関連癌の76%
 - HPV18関連癌の100%

HPV による発癌のメカニズム

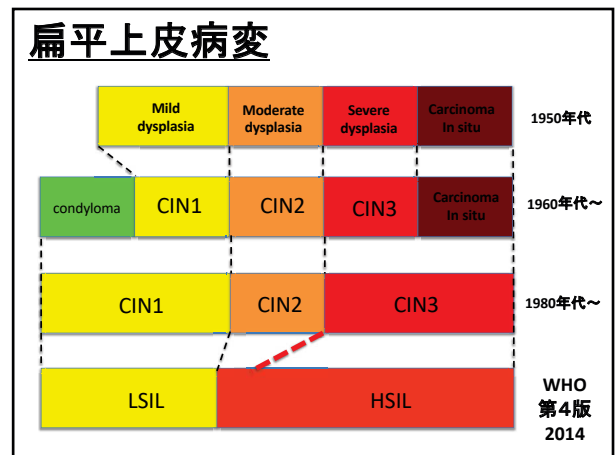
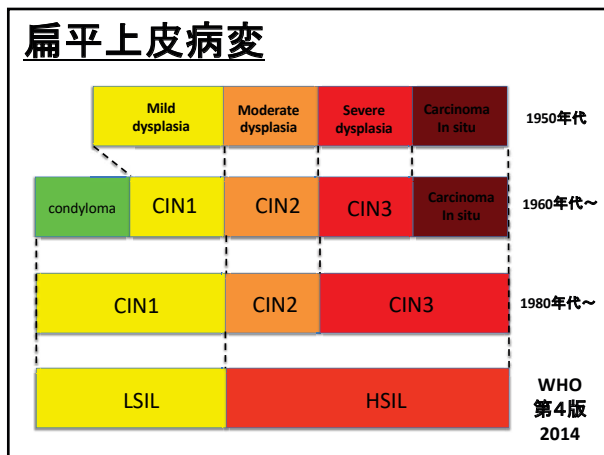
- Integration は必須ではない
- E6, E7 の過剰 (異常) 発現が最も重要



いまだにわかっていないこと

- 最初に感染する細胞と癌の組織型の関係
- HPV type で発生する癌の頻度が異なる理由 (扁平上皮癌はHPV16、腺癌はHPV18)
- Productive infection から逸脱する機序
- integration の機序とタイミング
- CIN1→CIN2→CIN3 と進行していくのか否か

2. 子宮頸部前癌病変の分類



「CIN2」の問題点

扁平上皮細胞の層形成や極性の乱れが上皮の下層 2/3 にある扁平上皮内異型病変である。
子宮頸癌取扱規約(第3版 2012年)

- ① 診断の再現性の低さ
- ② SCC/CIN3 の「前駆病変」である根拠の欠如
- ③ 生物学的特徴はCIN3と共通

診断一致度(κ係数)

CIN1	0.33
CIN2	0.31
CIN3	0.50

良性/CIN1 vs CIN2 or worse	0.65
良性/CIN1/2 vs CIN3 or worse	0.52

CIN1/2/3 から HSIL/LSIL へ

- ✓ 診断者間の一致率の改善
- ✓ CIN1とCIN2,3との二者間で大きく異なる
 - ✓ HPV DNAの組み込みの頻度
 - ✓ Aneuploidy、染色体異常の頻度
 - ✓ 予後(持続、浸潤癌への進行の割合)
- ✓ CIN1は腫瘍 (neoplasia) ではなく一時的なHPV 感染状態と捉えるべき“病変” (lesion) である

治療方針はどうなる!?

- CIN2は妊娠女性を除き、以下のような場合に治療することができる。(B)
 - 1) 1～2年のフォローアップにおいて自然消失しない場合
 - 2) HPV16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 のいずれかが陽性の場合
 - 3) 患者本人の強い希望がある場合
 - 4) 継続的な受診が困難な場合

(産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2017)

- 上記8タイプのHPV陽性例では CIN2→CIN3 への5年以内の進展リスクが 40.5% (vs 8.3%)

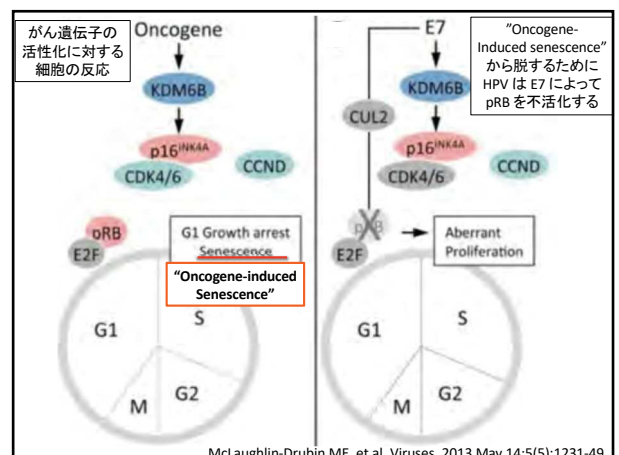
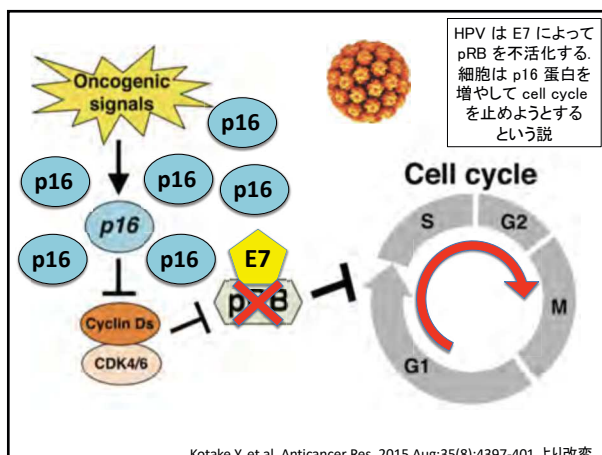
Matsumoto K, et al. Int J Cancer. 2011 Jun 15;128(12):2898-910.

CIN2でも円錐切除の適用対象となり得る

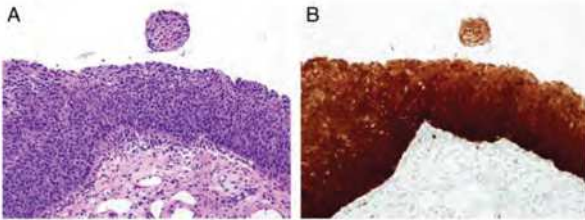
3. p16 とは - 免疫染色の適用と解釈

p16^{ink4a}

- p16 という名称は分子量が約16,000 (15,845) の蛋白であることに由来
- 別名 Ink4 は CDK4 を阻害する (inhibitors of cyclin dependent kinase 4) ことに由来
- CDK4 を阻害することで RB のリン酸化が抑制され、その結果細胞増殖が抑えられる



結果としてHSIL病変では
p16 免疫染色が強陽性となる(核&細胞質)



Stoler MH, et al. Am J Surg Pathol. 2018 Apr 24.

p16の感度と特異度

	p16 陽性率
CIN1	155/394 = 39.3%
CIN2	137/177 = 77.4%
CIN3/AIS	126/127 = 99.2%

	感度	特異度
CIN2+	86.7%	82.8%
CIN3+	99.2%	74.8%

Galgano MT, et al. Am J Surg Pathol. 2010 August ; 34(8): 1077-1087.

診断一致度

κ係数	HEのみ	HE + p16IHC
CIN2	0.41	0.73
CIN3	0.61	0.66

Reuschenbach M, et al. Am J Clin Pathol. 2014;142(6):767-72.

The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations From the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

Teressa M. Darragh, MD,¹ Terence J. Galgan, MD,² J. Thomas Cox, MD,³ Debra S. Heller, MD,⁴ Michael R. Henry, MD,⁵ Ronald D. Luf, MD,^{1,6} Timothy McCalmon, MD,⁷ Ritu Nayak, MD,⁸ Joel M. Palefsky, MD,⁹ Mark H. Souler, MD,² Edward J. Wilkerson, MD,¹⁰ Richard J. Zaino, MD,¹¹ and David C. Wilbur, MD,¹² for Members of the LAST Project Work Group.
¹University of California - San Francisco, San Francisco, CA; ²Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada; ³UMDNJ-New Jersey Medical School, Newark, NJ; ⁴Mayo Clinic, Rochester, MN; ⁵Quest Diagnostics, Teterboro, NJ; ⁶Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA; ⁷Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL; ⁸University of Virginia Health System, Charlottesville, VA; ⁹University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL; ¹⁰Hershey Medical Center, Penn State University, Hershey, PA; and ¹¹Alameda-Buerki General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

2012年米国コルポスコピー頸部病理学会 (ASCCP) と
米国病理学会 (CAP) が共同で作成した指針
(LASTガイドライン)

HE と p16 免疫染色の併用を推奨 (LASTガイドライン)

1. CIN3と良性病変(未熟扁平上皮化生、萎縮粘膜など)の鑑別に苦慮する症例
2. **HEでの診断がCIN2である場合**
3. CIN2またはCIN3が鑑別に挙がる症例で、病理医の意見が食い違う場合

Darragh TM, et al. Int J Gynecol Pathol. 2013;32(1):76-115.

LAST ガイドライン

- HEでの診断が **良性, CIN1, CIN3** の場合はp16免疫染色を**行わない**ことが推奨される
 - CIN1の約1/3~1/2ではp16が陽性となる
 - p16陰性のCIN3病変も少数ながら存在する
 - これらの病変の生物学的意義、予後等が明らかになっていないため
- 以上のガイドラインに従えば、p16免疫染色を用いる頻度は全頸部生検の20%程度であろうと試算される

Darragh TM, et al. Int J Gynecol Pathol. 2013;32(1):76-115.

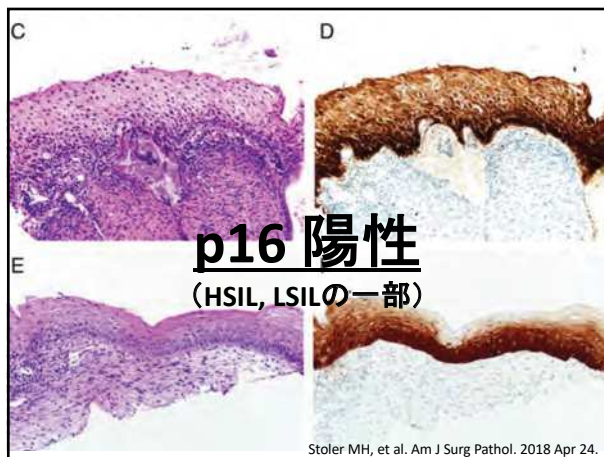
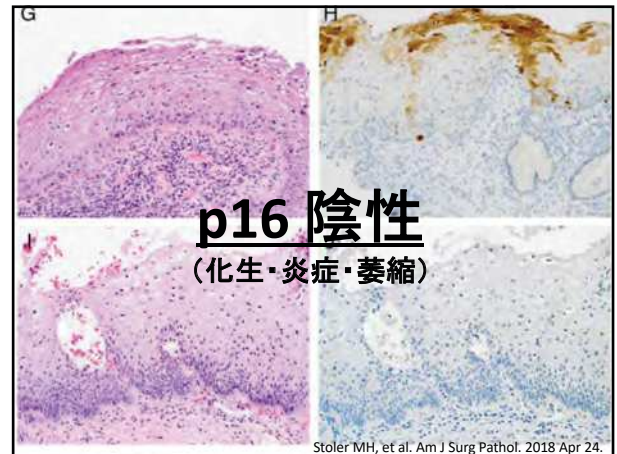
ORIGINAL ARTICLE
Am J Surg Pathol. 2018 Apr 24. [Epub ahead of print]

ROUTINE USE OF ADJUNCTIVE p16 IMMUNOHISTOCHEMISTRY IMPROVES DIAGNOSTIC AGREEMENT OF CERVICAL BIOPSY INTERPRETATION
Results from the CERTAIN Study

Mark H. Stoler, MD,* Thomas C. Wright Jr, MD,† Alex Ferenczy, MD,‡
James Ranger-Moore, PhD,§ Qihan Fang, PhD,§ Manish Kapadia, MD,§
and Rosalyn Riddler, PhD,§

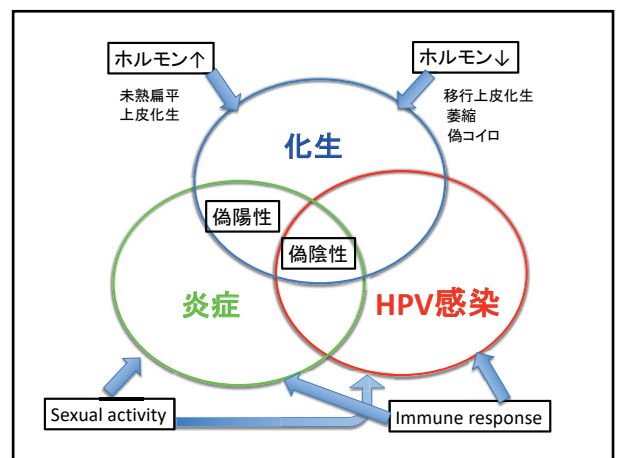
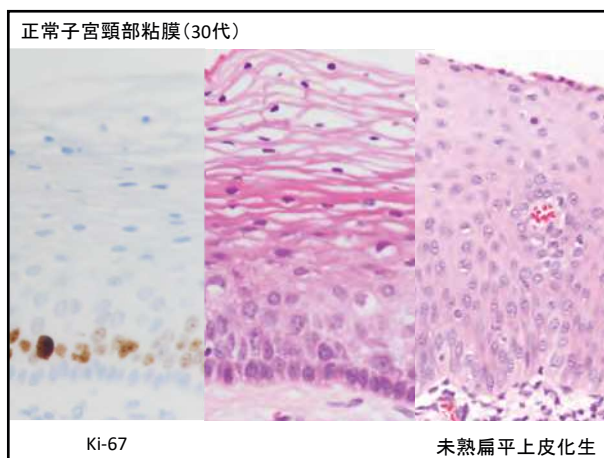
「実際にHEとp16免疫染色を併用したらどうなるのか」
中央診断: 婦人科病理専門の病理医3名
個別病理医診断: 全米の病理専門医70名
1100件の子宮頸部生検に対する両診断を比較

- CIN2+ のκ係数が 0.58 (HEのみ) から 0.73 (HE+p16) へ
- p16の併用によってCIN2+診断は増えなかった
- CIN2+ の偽陰性(見落とし)が 43% 減少した
- CIN1 の約 50% で p16 陽性であった



4. 実際の症例集
(配布資料では省略)

- SILとの鑑別を要する変化 -



HE所見による鑑別にしばしば苦慮する例

- LSIL (CIN1) vs 良性
 - コイロサイトーシス vs グリコーゲン・偽コイロ
- **最重要・HSIL (CIN2/3) vs 良性(化生・炎症・萎縮)**
 - 鑑別にはp16免疫染色が有効
- HSIL (CIN2/3) vs SCC (癌は癌と診断すべき)
 - Papillary SCC
 - 微小浸潤癌

!!注意!!

• 異常核分裂像があったら
HSILと診断する

Atypical Immature Squamous Metaplasia

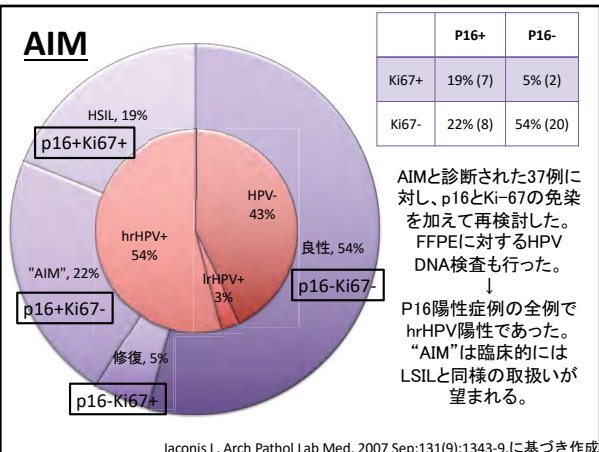
(1983 Crum らによって提唱)

- Absent or minimal maturation of metaplastic sq epithelium
- Absent or minimal koilocytosis
- Mild nuclear pleomorphism
- Mitotic figures are rare and confined to the lower third of the epithelium
- Heterogenous group that includes HSIL, LSIL, benign reactive lesions
- 「診断名」として使用するかは議論がある

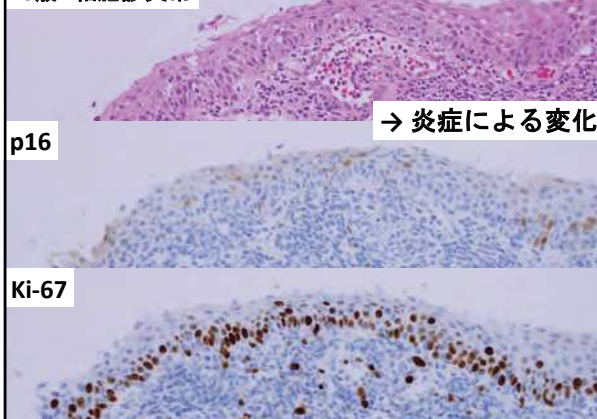


Clement P, Young R. Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. 3rd Ed. Saunders/Elsevier, 2014.

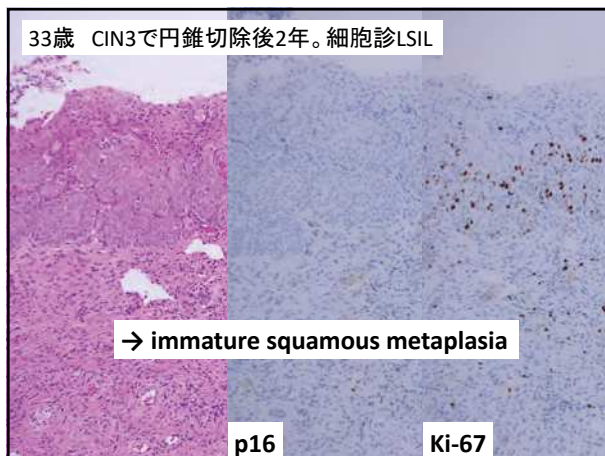
AIM



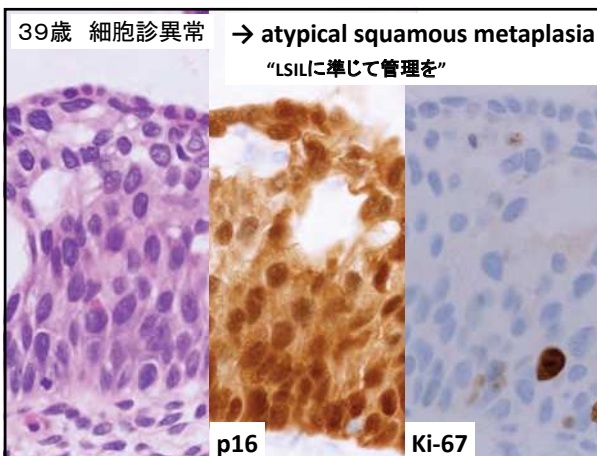
43歳 細胞診異常



33歳 CIN3で円錐切除後2年。細胞診LSIL



39歳 細胞診異常



Transitional cell metaplasia

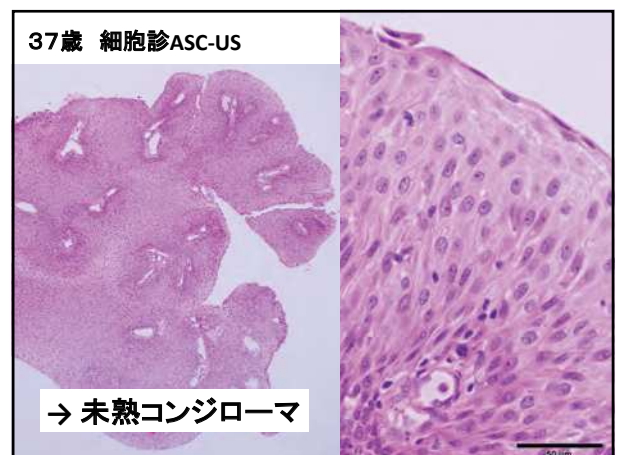
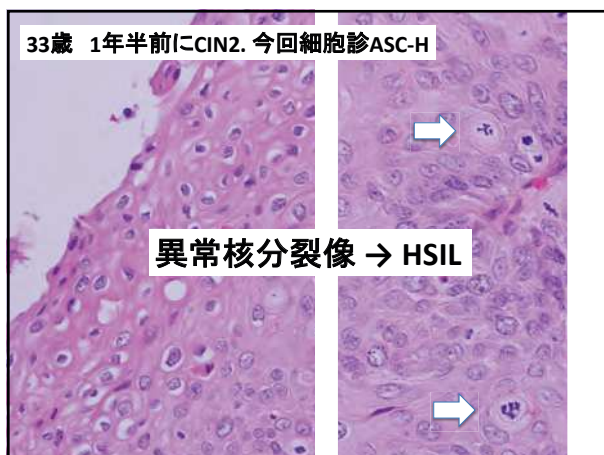
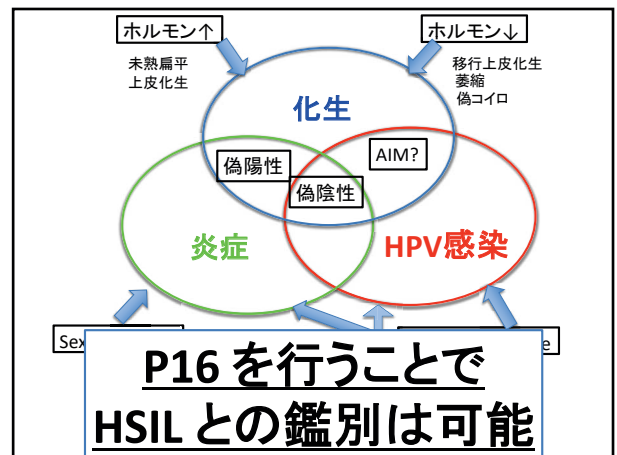
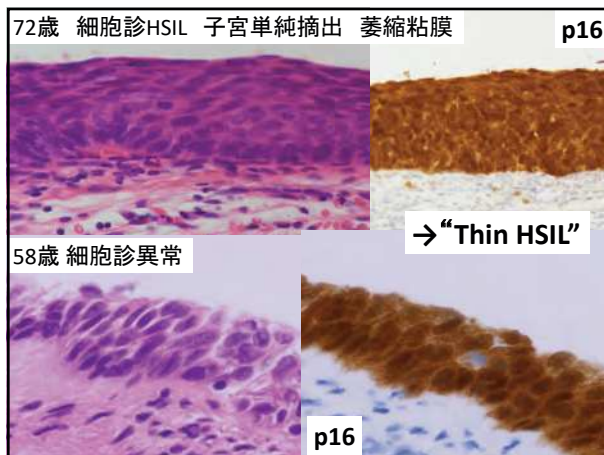
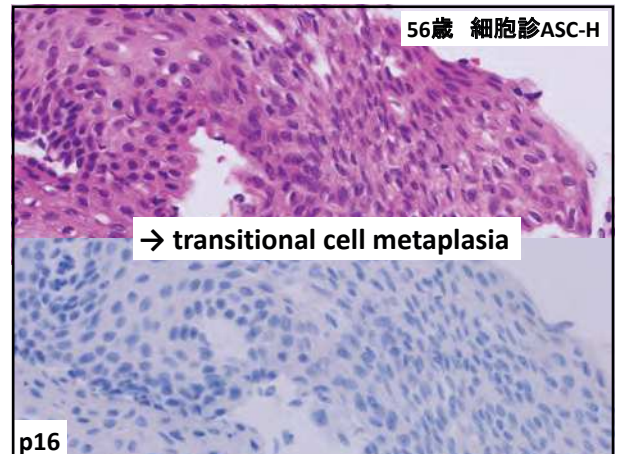
- Postmenopausal women
- Loss of normal maturation

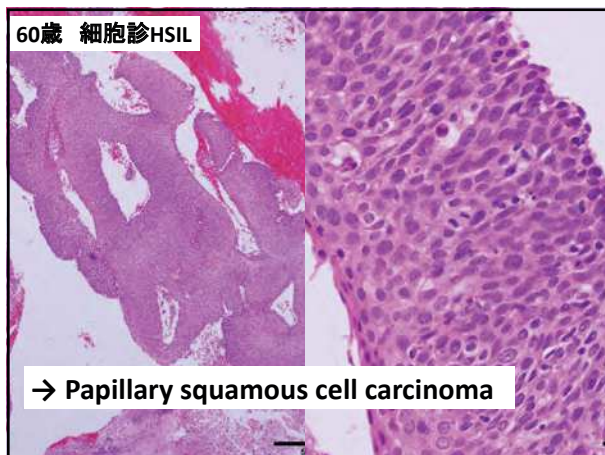
TABLE 1. Pathologic characteristics of transitional cell metaplasia and its mimickers

	TCM	HGSIL	Atrophy	Immature SM
Thickness	Thick (>15 layers)	Variable (8-12)	Thin (<5 layers)	Variable (5-10)
Maturation	None, streaming	None, disorganized	None	None to some at surface
Mitoses	Rare, normal	Abundant, abnormal	Rare, normal	Present, normal
N/C ratio	Low	High	High	High
Chromatin	Fine	Hyperchromatic	Fine-pyknotic	Coarse-hyperchromatic
Nuclei	Oval-spindled, tapered ends, wrinkled	Oval-spindled, irregular	Round-oval, smooth	Oval, smooth
Hales and grooves	Present	Absent	Absent	Absent

Weir MM, et al. Am J Surg Pathol. 1997 May;21(5):510-7.

- **p16(-), Ki67(-)**





Stratified Mucin-producing Intraepithelial Lesion (SMILE)

- 2000年に Park らによって 18 症例の提示とともに提唱された
- 重層化する細胞からなり CIN3 に類似の像を呈するが、**粘液産生**を伴っている病変
- p16 びまん性陽性、Ki-67 標識率↑(通常 30%を超える)

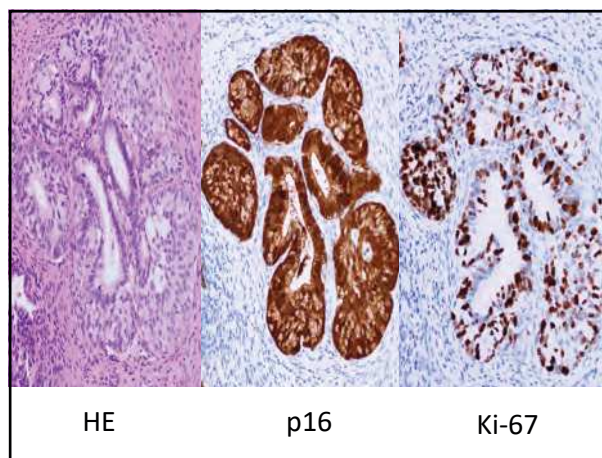
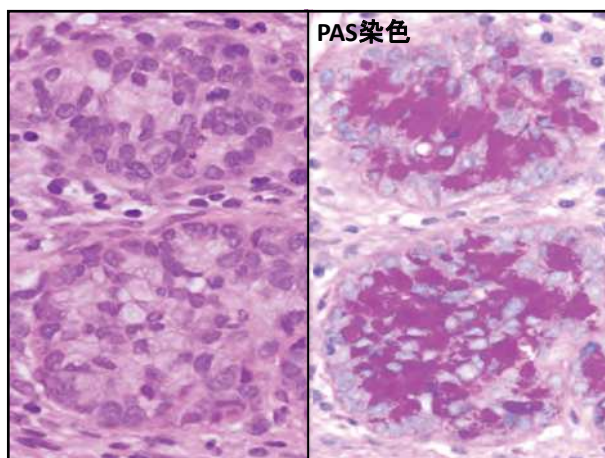
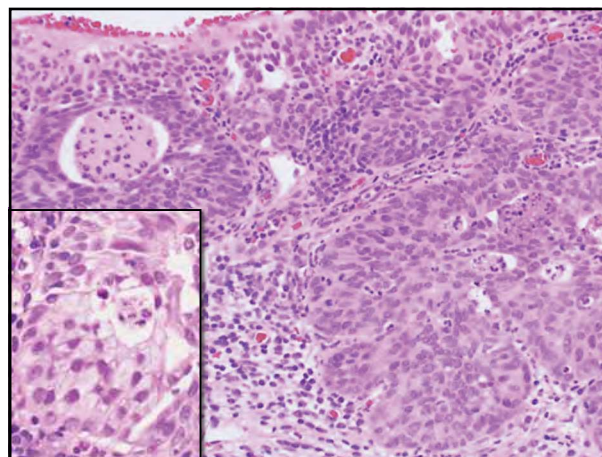
Park JJ, et al. Am J Surg Pathol 24: 1414-1419, 2000

Stratified Mucin-producing Intraepithelial Lesion (SMILE)

過剰診断に注意！

- WHO分類第4版から、**AISの新たな亜型**に初めて加えられた
- 頻度は全子宮頸部検体の **0.6%**
- SMILEの 90% 以上が CIN2-3 か AIS、またはその両方と並存
- **単独で見られる例は 4-8%**

Boyle DP, McCluggage WG. Histopathology 66: 658-663, 2015
Schwack J, et al. Acta Cytol 60: 225-231, 2016



p16 免疫染色の解釈

- 核・細胞質に“**みっちり**と”陽性のときに「陽性」と解釈する（ただし炎症細胞は陰性）
- 注意点：
 - “まだらな”陽性所見 → 「陰性」と解釈
 - びまん性“弱”陽性 → おそらく HSIL ではない
Ki-67 を併用してみる
 - CIN1/LSIL の半数近くは陽性となる
 - 卵管上皮化生はびまん性に陽性となることがある
 - 通常型腺癌は陽性だが、胃型腺癌は陰性

結語

- 子宮頸部扁平上皮前癌病変の分類は CIN1/2/3 の3段階分類から L/H-SIL の2段階分類へ舵が切られた.
- 化生・萎縮・反応性変化と CIN2/3 との鑑別には p16 免疫染色が有効である.
- 子宮頸部前癌病変の診断には HE 所見が最重要であり、適切な免疫染色の併用が望まれる.

子宮内膜類内膜癌の前癌病変

— EIN を中心に —

第107回日本病理学会
コンパニオンミーティング

富山赤十字病院 病理診断科
前田 宜延

Follow up simple and complex and atypical hyperplasia in 170 patients

Type of hyperplasia	No. of patient	Regressed No.	Persisted No.	Progressed to carcinoma No.
Simple	93	74 (80%)	18 (19%)	1 (1%)
Complex	29	23 (80%)	5 (17%)	1 (3%)
Simple atypical	13	9 (69%)	3 (23%)	1 (8%)
Complex atypical	35	20 (57%)	5 (14%)	10 (29%)

Kurman RJ, et al. Cancer. 1985;56:403-413

子宮内膜増殖症

子宮体癌取り扱い規約 (1996 年)

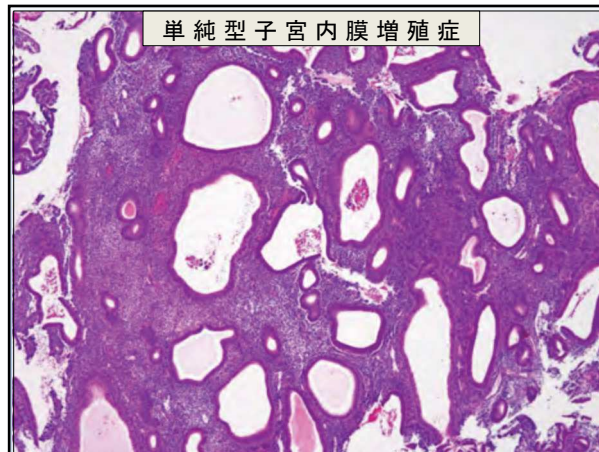
- 子宮内膜増殖症
 - 単純型子宮内膜増殖症
 - 複雑型子宮内膜増殖症
- 子宮内膜異型増殖症
 - 単純型子宮内膜異型増殖症
 - 複雑型子宮内膜異型増殖症

WHO 分類 (2004 年)

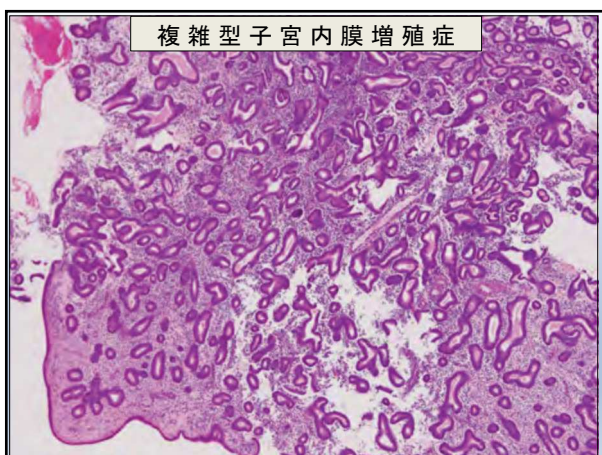
Endometrial hyperplasia

- Non-atypical hyperplasia
 - Simple hyperplasia without atypia
 - Complex hyperplasia without atypia
- Atypical hyperplasia
 - Simple atypical hyperplasia
 - Complex atypical hyperplasia

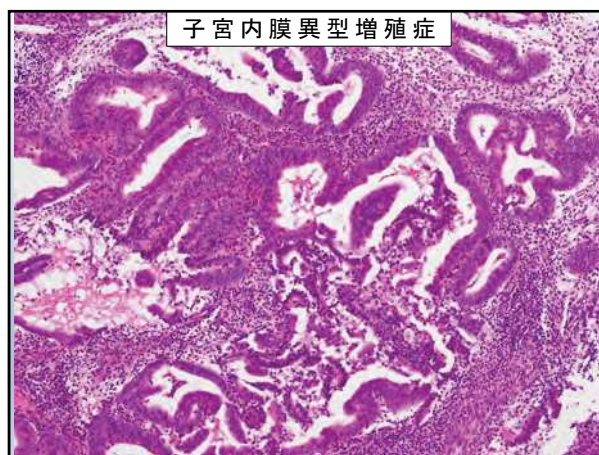
単純型子宮内膜増殖症

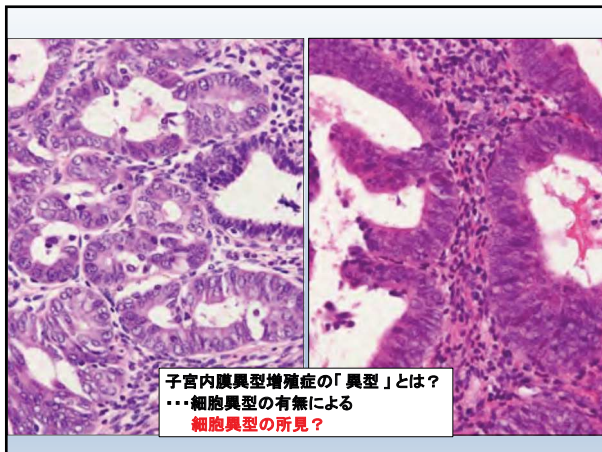


複雑型子宮内膜増殖症



子宮内膜異型増殖症





Loss of polarity
Stratification
Nuclear enlargement
Vesicular change
Presence of nucleoli
Nuclear pleomorphism
Chromatin irregularity
Nuclear rounding
Abnormal mitotic figures

Nuclear enlargement
Vesicular chromatin
Nuclear pleomorphism
Nucleoli

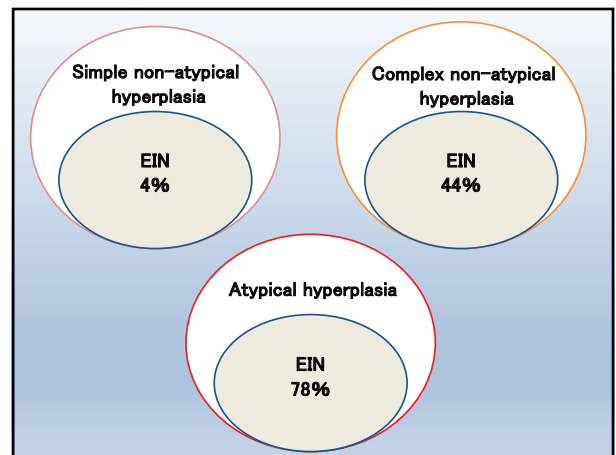
Bergeron et al. Am J Surg Pathol 1999;23:1102.

観察者間での一致率は不十分
Somewhat Subjective
診断再現性低下

Kendall BS et al. Am J Surg Pathol 1998;22:1012.

子宮内膜上皮内腫瘍
Endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN)

- ・ 真の腫瘍性前駆病変を認識するために提唱された概念.
- ・ Mutter らによって診断基準が確立された.
- ・ 構造, 細胞学的な変化, 病変の拡がりによって判断する.
- ・ 従来の子宮内膜増殖症と EIN は同一でなく, 子宮内膜増殖症の一部が EIN に相当する.



Common genetic alterations	Type I	Type II
PTEN mutation	52~78%	1~11%
PIK3CA mutation	36~52%	24~42%
PIK3RI mutation	21~43%	0~12%
KRAS mutation	15~43%	2~8%
ARID1A mutation	25~48%	6~11%
CTNNB1 mutation	23~24%	0~3%
TP53 mutation	9~12%	60~91%
HER2 amplification	0	27~44%
Microsatellite instability	28~40%	0~2%

Murali R et al. Lancet Oncol 2014;15:e268-78

EIN : PTEN, PAX2, KRAS, CTNNB1, Microsatellite instability

WHO Classification (2014) / 子宮体癌取り扱い規約 (2017)

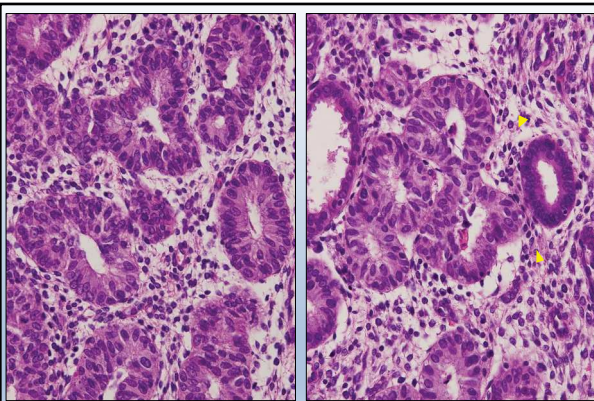
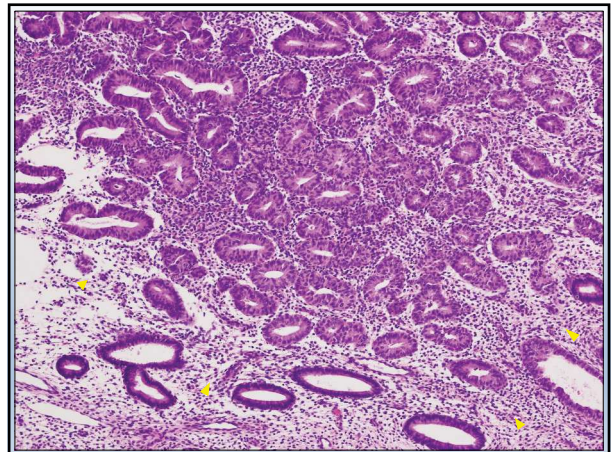
Epithelial tumors and precursors

- Precursors Hyperplasia without atypia
Atypical hyperplasia (AH) / Endometrioid intraepithelial neoplasia (EIN)
- Endometrial carcinomas
 - Endometrioid adenocarcinoma
 - Squamous differentiation, Villoglandular , Secretory
 - Mucinous carcinoma
 - Serous endometrial intraepithelial carcinoma (SEIC)
 - Serous carcinoma
 - Clear cell carcinoma
 - Neuroendocrine tumors
 - Low-grade neuroendocrine tumor
 - Carcinoid tumor
 - High-grade neuroendocrine tumor
 - Small cell neuroendocrine carcinoma
 - Large cell neuroendocrine carcinoma
 - Mixed cell adenocarcinoma
 - Undifferentiated carcinoma
 - Dedifferentiated carcinoma

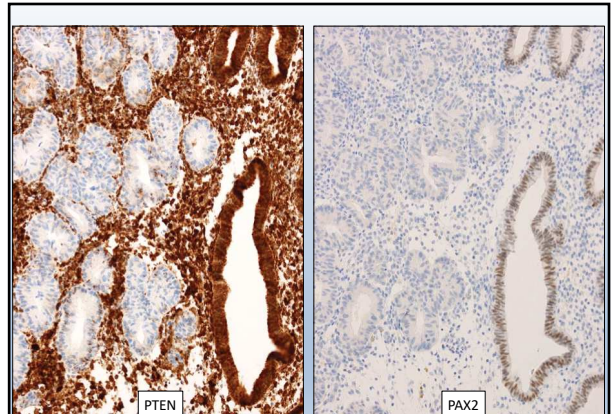
EIN の 診 断 基 準

EIN の 診 断 項 目	
構造	腺管面積が間質よりも優勢 (腺・間質比 > 55%) 個々の腺管の形態が多彩
細胞像	背景の固有内膜腺との間で核、細胞質の所見 が異なる 核腫大、核の極性の乱れ、核の多形性
病変の大きさ	腺の増殖巣の最大径が 1mm をこえる

- * 癌の除外
- * 類似病変の除外



腺管の構造は様々であり、核にも腫大、極性の乱れ、核クロマチンの増加および核小体の明瞭化が認められる。固有の内膜腺とは形態が異なっている。

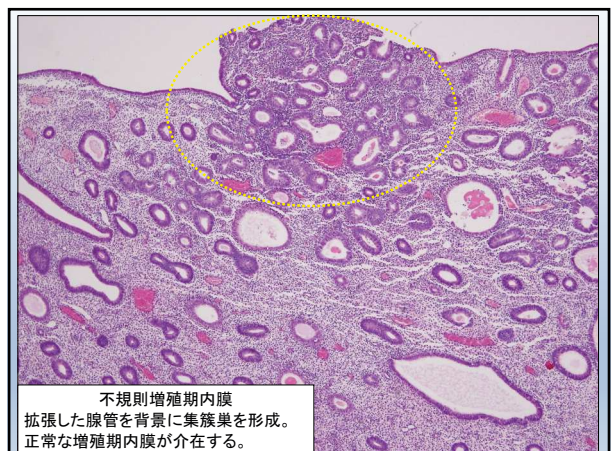


対象となる腺管では PTEN および PAX2 の発現が欠失している。

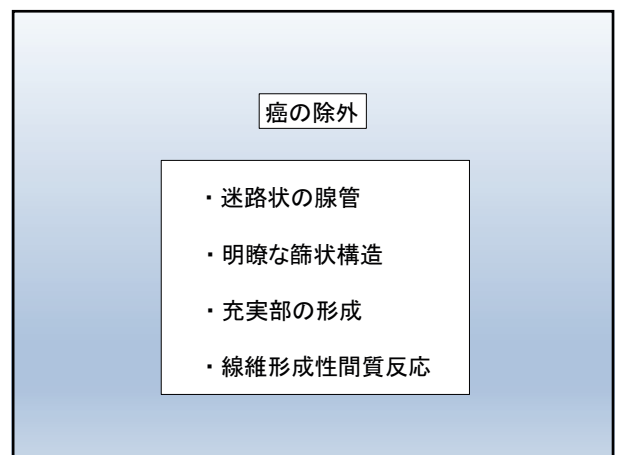
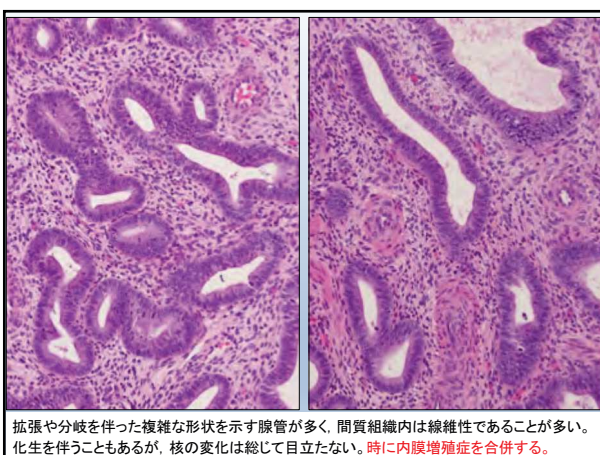
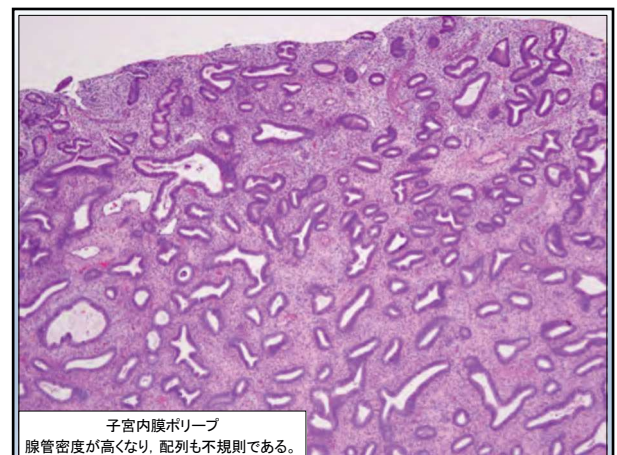
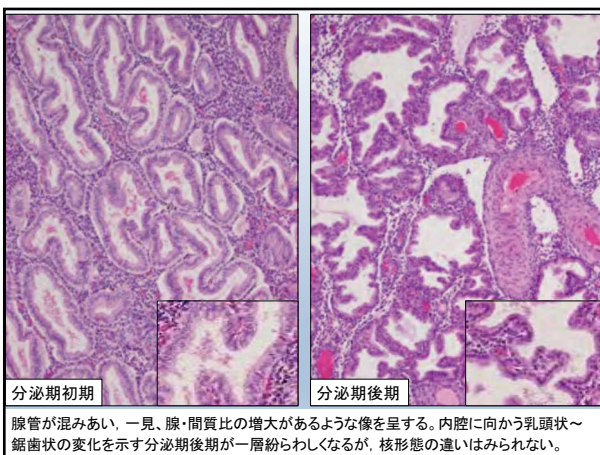
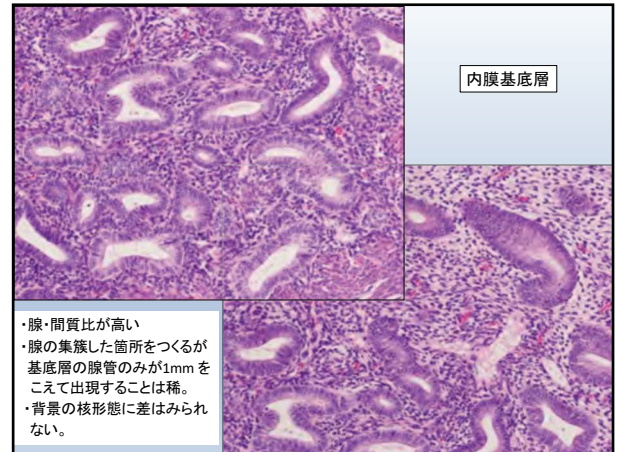
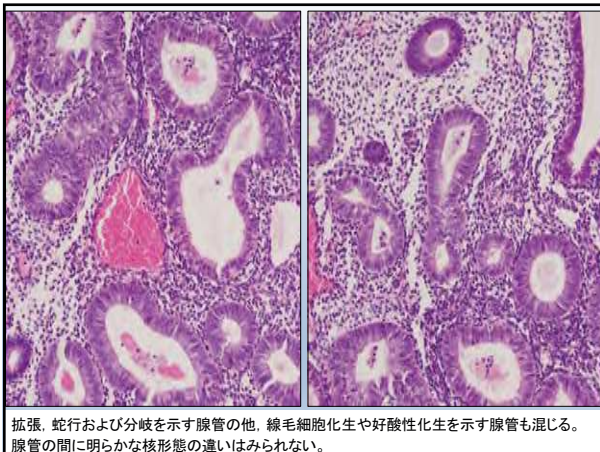
類 似 性 病 変

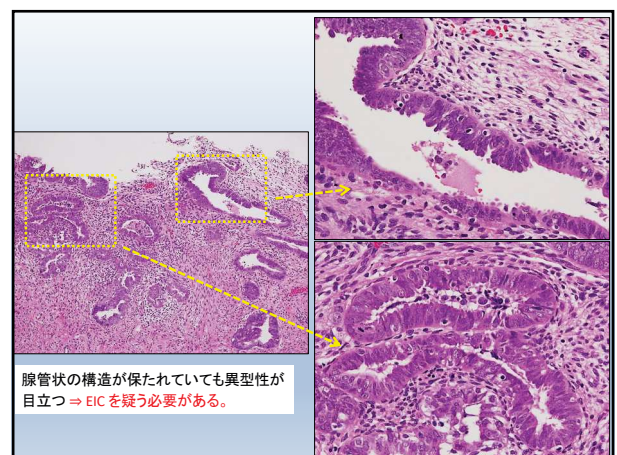
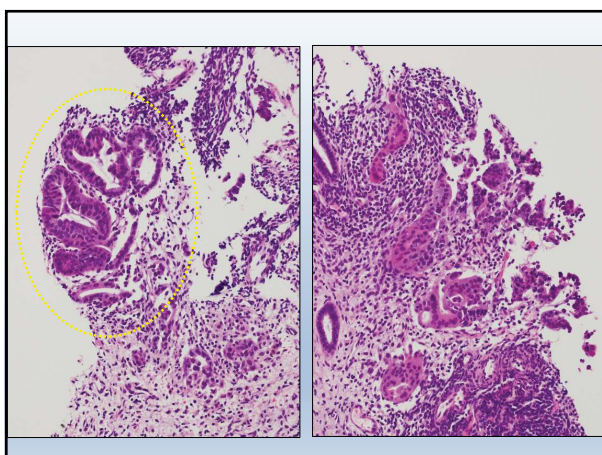
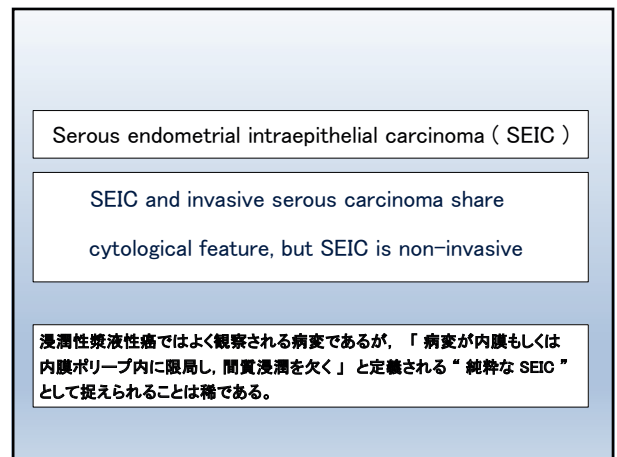
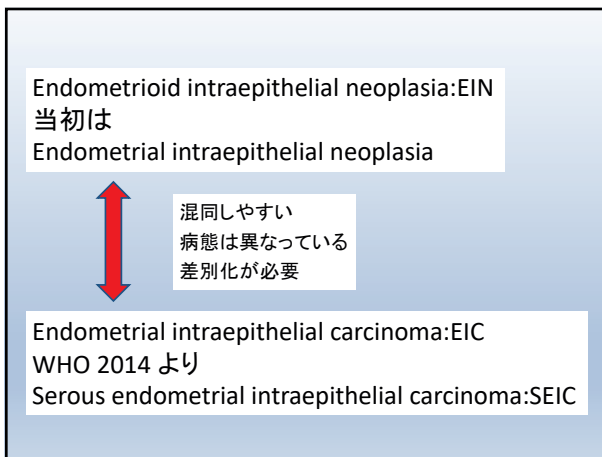
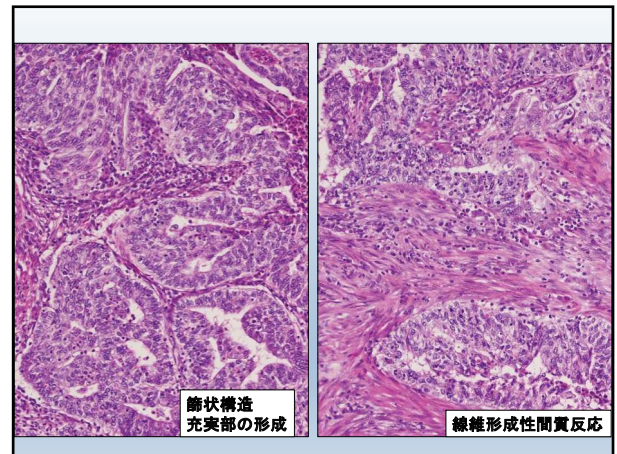
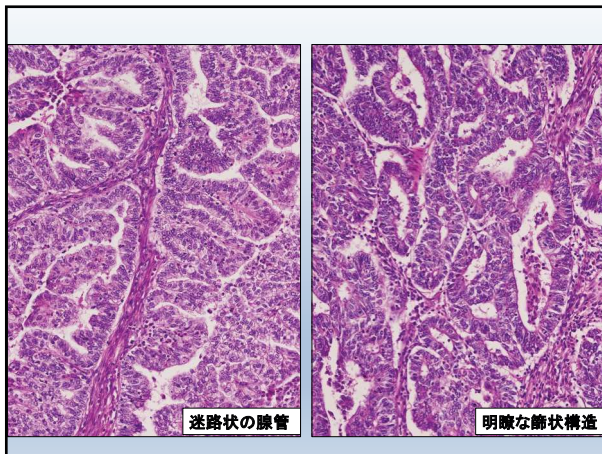
良性疾患で診断基準の一部が重複するもの

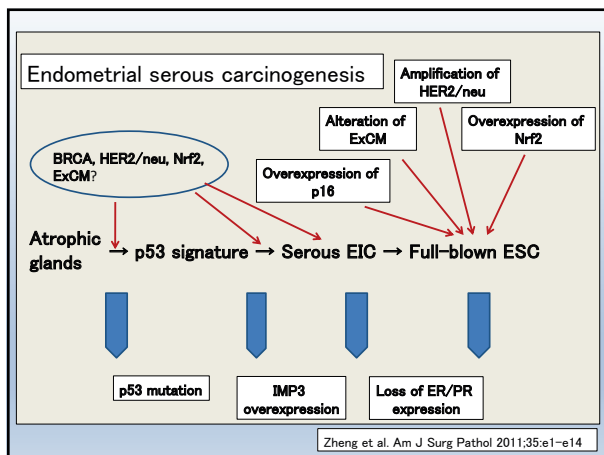
- ・ 不規則増殖内膜
- ・ 内膜基底層
- ・ 分泌期内膜
- ・ 内膜ポリープ
- ・ 再生性変化



不規則増殖期内膜
拡張した腺管を背景に集簇を形成。
正常な増殖期内膜が介在する。



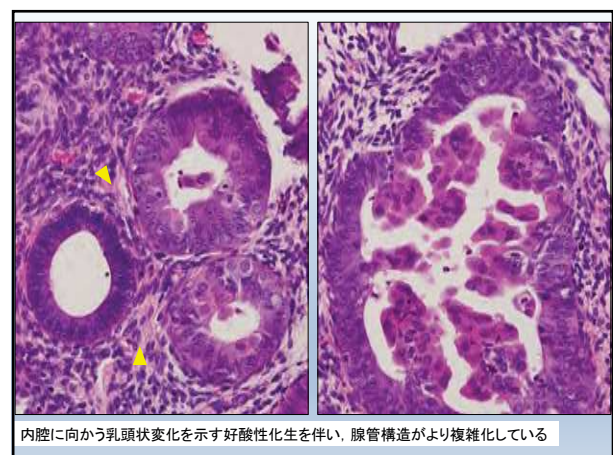
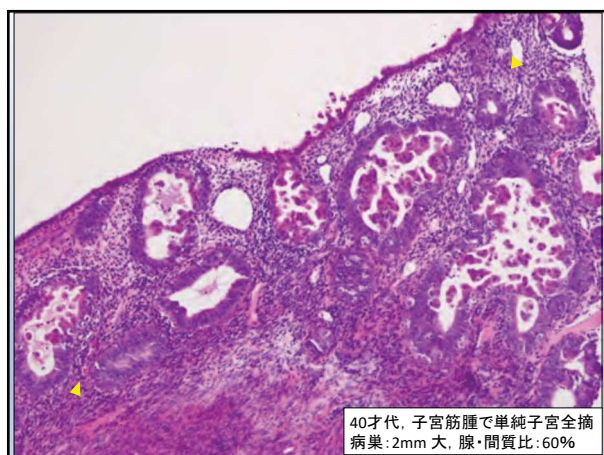
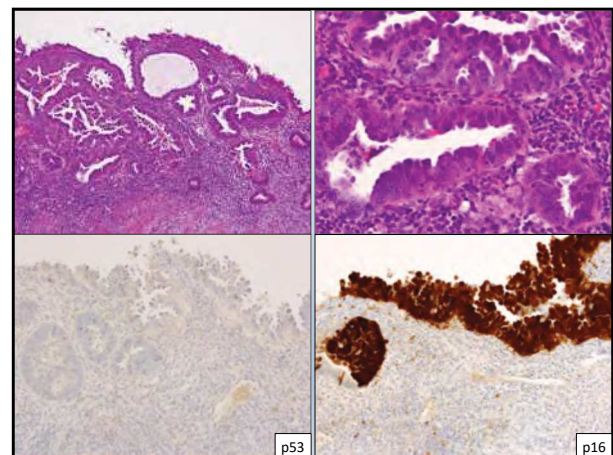
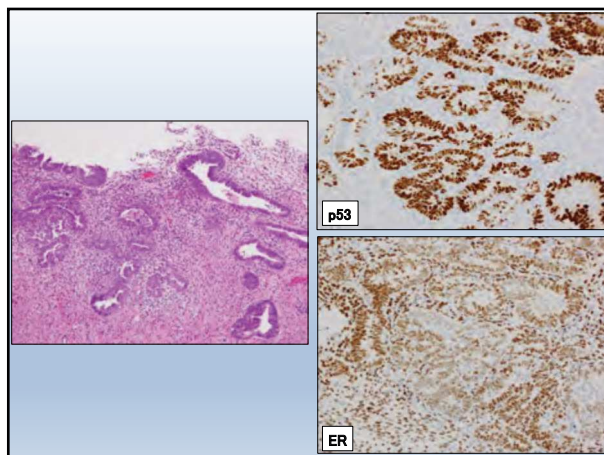


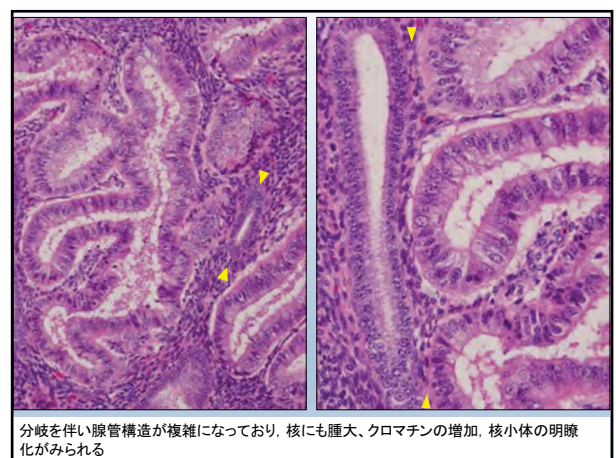
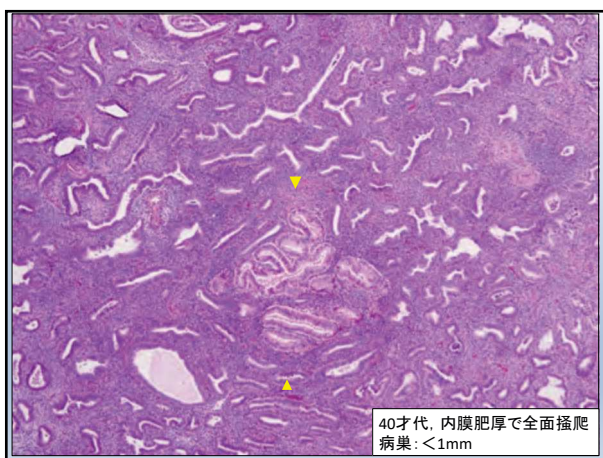
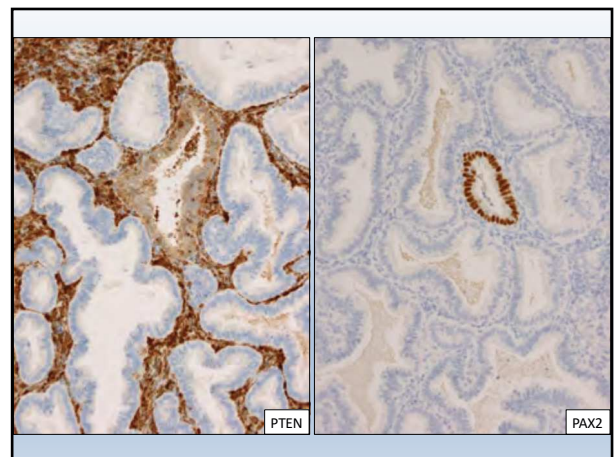
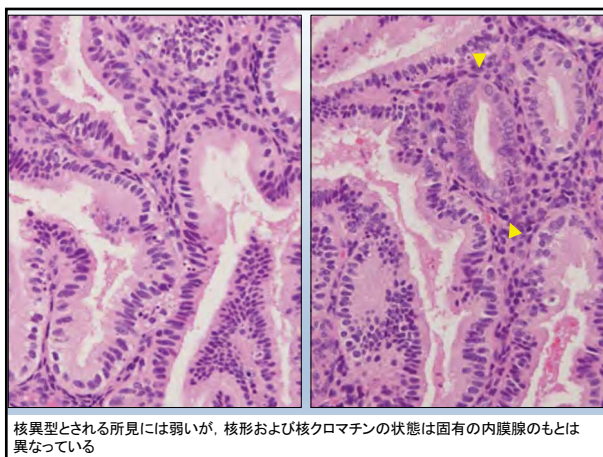
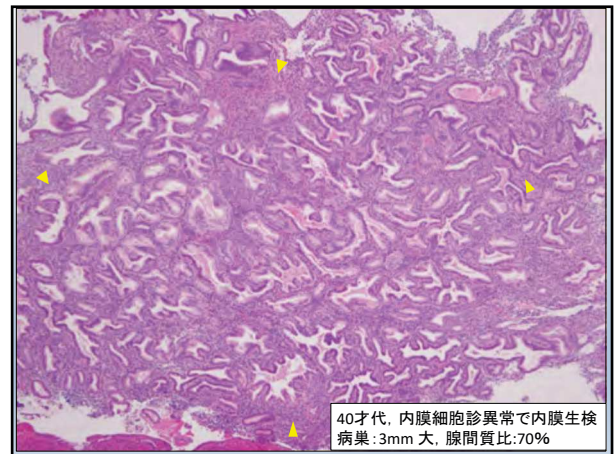
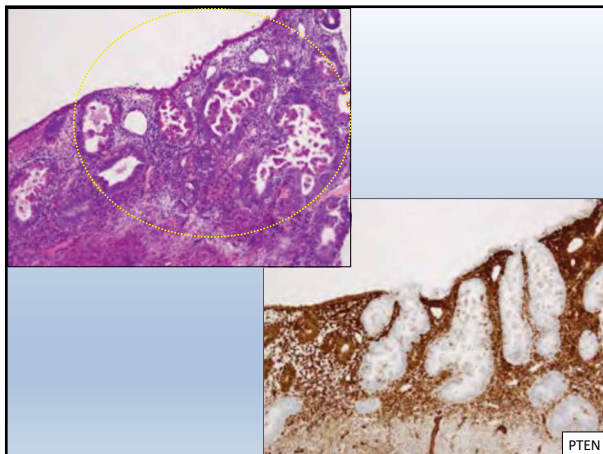


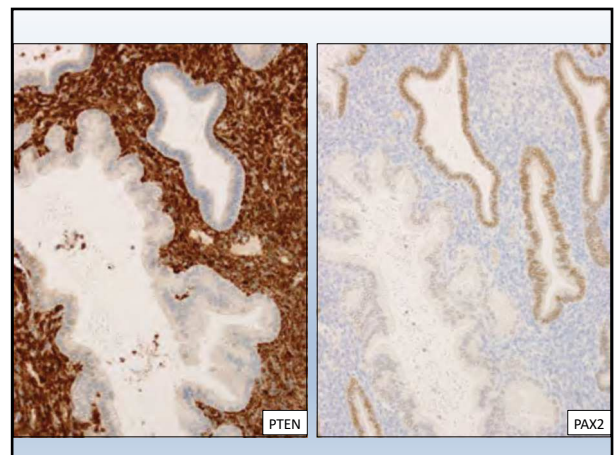
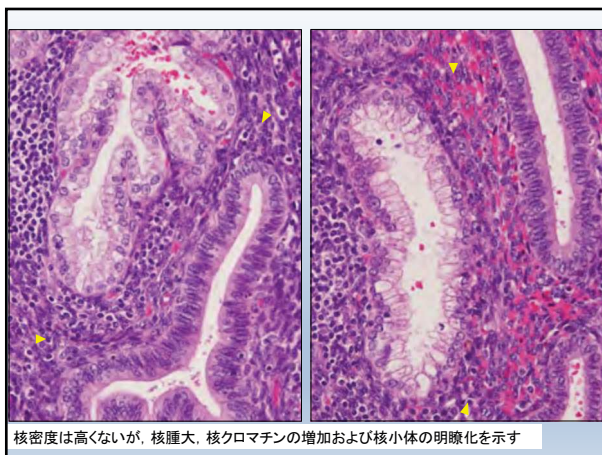
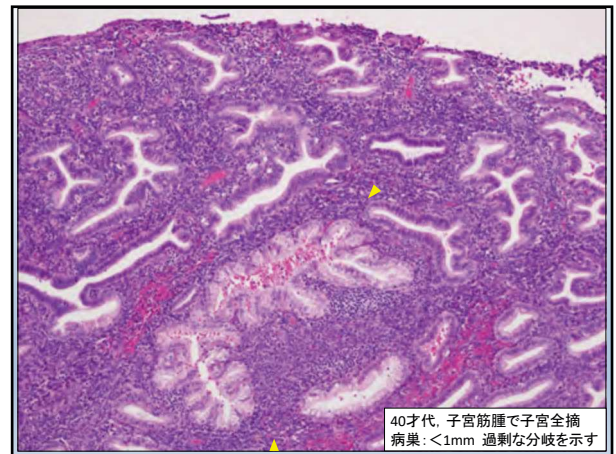
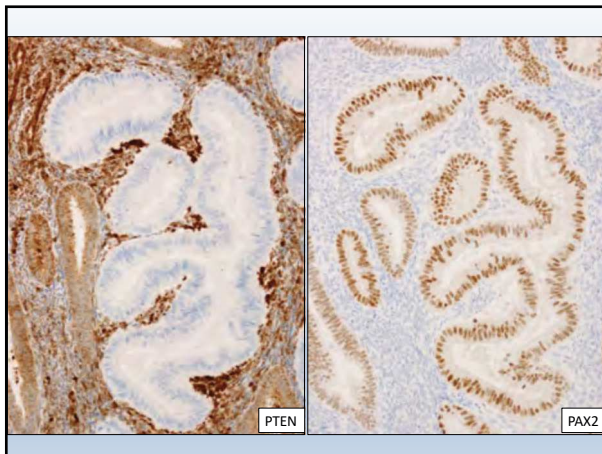
Molecular alteration in endometrial serous neoplasm

	SEIC	ESC
ER expression	<30%	<30%
PgR expression	<10%	<5%
p53 mutation	63~72%	96%
IMP3 overexpression	89%	91%
Nrf 2 overexpression	75%	89%
p16	unknown	>90%

Zheng W et al. Am J Surg Pathol 2011;35:e1-e14,





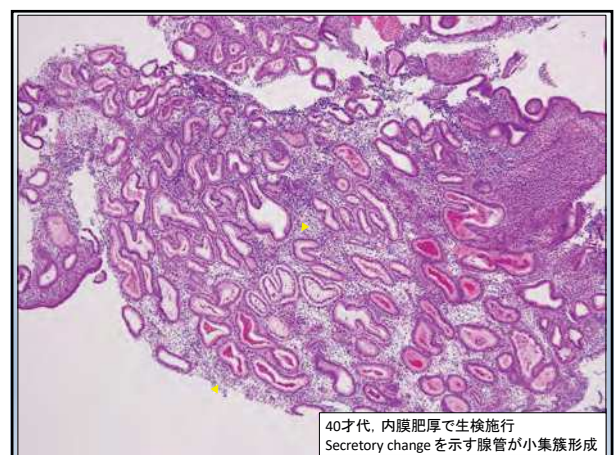


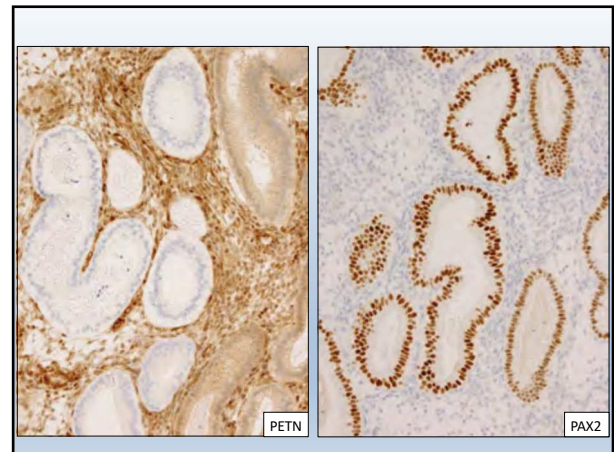
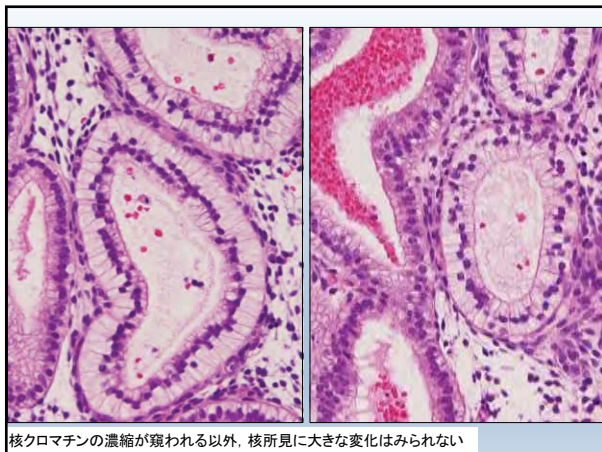
「病巣の大きさが1mmに満たない」

“Gland Crowding”

- Highly significant finding that carries a substantial risk of an outcome of EIN and occasionally Malignancy
- Gland Crowding と診断後, follow up し得た症例の約25%に EIN もしくは carcinoma が認められた。
- 6か月～1年以内に follow-up sampling

Hung EC et al. Mod Pathol 2010;23:1486-1491

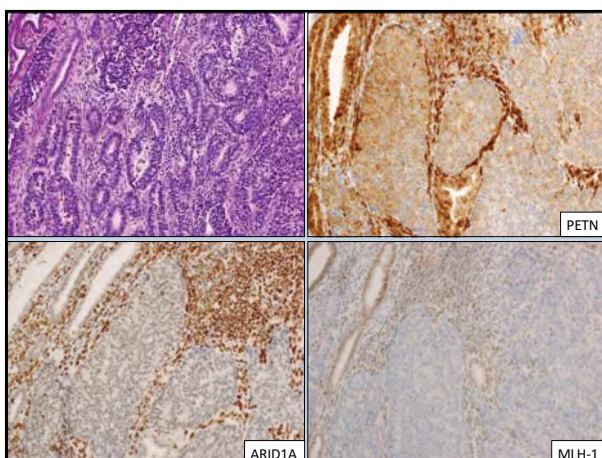
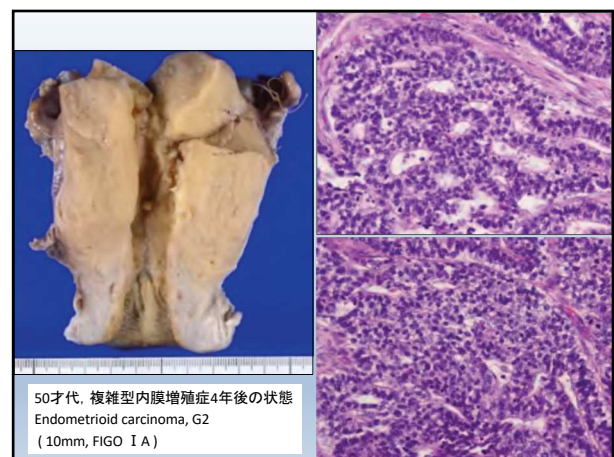




•PTEN-null の内膜腺は正常内膜組織の40%程度に認められ、その80%程度に遺伝子異常が起こっている

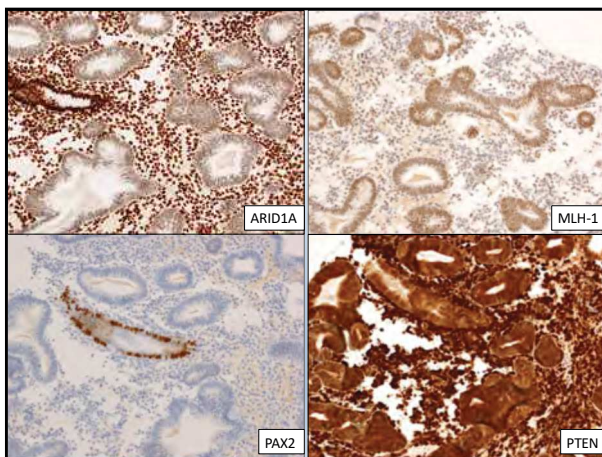
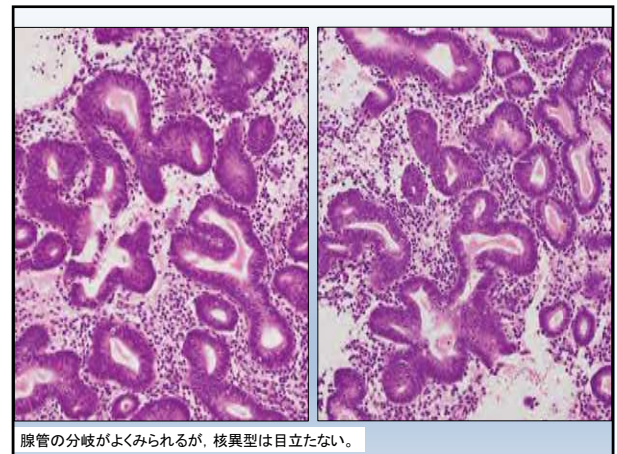
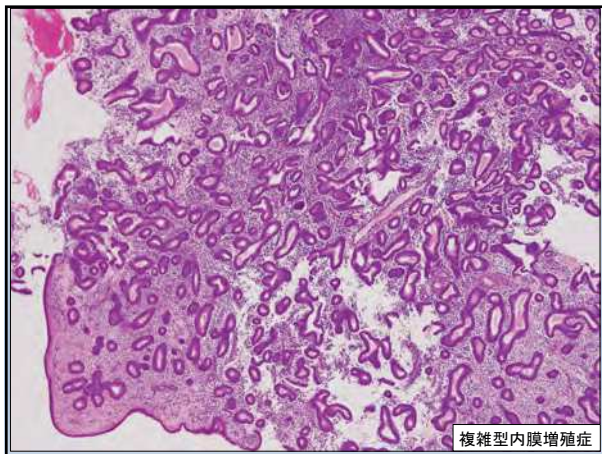
	Second sample PTEN-positive	Second sample PTEN-null	Total
First sample PTEN-positive	15	7	22
First sample PTEN-null	2	10	12
Total	17	17	34

Mutter GL et al.Cancer Res 2001 ; 61 :4311—4314



	POLE	MSI	Copy number low (endometrioid)	Copy number high (serous-like)
Copy number aberrations	Low	Low	Low	High
MSI/MLH1 methylation	Mixed	MSI high	MSI stable	MSI stable
Mutation rate	Very high	High	Low	Low
Genes commonly mutated	POLE (100%)	PTEN (88%)	PTEN (77%)	TP53 (92%)
	PTEN (94%)	RPL22 (37%)	CTNNA1(52%)	PPP2R1A (22%)
	PIC3CA (71%)	KRAS (35%)	PIC3CA (53%)	PIC3CA (47%)
	PIC3RI (65%)	PIC3CA (54%)	PIC3RI(33%)	
	FBXW7 (82%)	PIC3RI (40%)	ARID1A (42%)	
	ARID1A (76%)	ARID1A (37%)		
	KRAS (53%)			
	ARID5B (47%)			
Histologic type	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Serous, Endometrioid

Murali R et al.Lancet Oncol 2014;15:e268-78



子宮内膜増殖症

- ・思っている以上に何等かの異常が始まっている
- ・腫瘍⇔非腫瘍性に明確にわかる必要がある