

第108回日本病理学会総会
コンパニオンミーティング13



日本婦人科病理学会

2019年5月10日（金）18:00～19:30

第5会場（ホール B5(2)）

子宮の間葉系腫瘍

オーガナイザー・座長

大石善丈（飯塚病院 病理科）

柳井広之（岡山大学病院 病理診断科）

CM-13-1 子宮平滑筋腫瘍

真田咲子（久留米大学 病理学教室）

CM-13-2 子宮内膜間質肉腫

大石善丈（飯塚病院 病理科）

CM-13-3 特殊な間葉系腫瘍

前田大地（大阪大学 先端ゲノム医療学）

子宮頸部・子宮内膜の前癌病変

企画の言葉

子宮に発生する間葉系腫瘍は平滑筋腫瘍と子宮内膜間質腫瘍、その他の稀な腫瘍に大別される。平滑筋腫と平滑筋肉腫は鑑別が難しい場合があり、形態学的にその判断ができないものは悪性度不明の平滑筋腫瘍と診断される。核異型、核分裂数、壊死の評価が診断に重要である。また類粘液型、類上皮型の亜型もあり、診断において配慮を要する。子宮内膜間質腫瘍は子宮内膜間質結節、低異型度子宮内膜間質肉腫、高異型度子宮内膜間質肉腫に分類され、未分化子宮肉腫も関連腫瘍として認識されている。高異型度子宮内膜間質肉腫はその概念が否定されていた時期もあったが、核形態の均一性と高度の核異型という観点から再認識され、YWHAЕ-FAM22 融合遺伝子の存在が証明されるに及んでその概念が改めて認められた。最近、ZC3H7B-BCOR 融合遺伝子を有する子宮内膜間質肉腫、卵巢性索間質腫瘍に類似した子宮腫瘍 (UTROSCT)、血管周囲性類上皮細胞腫瘍 (PEComa)、炎症性筋線維芽細胞腫瘍 (IMT) も注目されている。

現時点での子宮間葉性腫瘍の概念を整理するミーティングとしたい。

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、URL を使ってアクセスしてください。



<https://jsgyp.org/pdf/data/108jsp.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。



https://jsgyp.org/index.php?page=data_index

子宮平滑筋腫瘍の病理

良悪性の判定を中心として

久留米大学病理学講座

真田咲子

アウトライン

- 通常型平滑筋腫と平滑筋肉腫
- Stanford criteriaと注意点
- 症例提示
- STUMP

アウトライン

- 通常型平滑筋腫と平滑筋肉腫
- Stanford criteriaと注意点
- 症例提示
- STUMP

平滑筋腫瘍の分類 (WHO 2014)

Leiomyoma

- Cellular leiomyoma
- Leiomyoma with bizarre nuclei
- Mitotically active leiomyoma
- Hydropic leiomyoma
- Apoplectic leiomyoma
- Lipomatous leiomyoma (Lipoleiomyoma)
- Epithelioid leiomyoma
- Myxoid leiomyoma
- Dissecting leiomyoma
- Diffuse leiomyomatosis
- Intravenous leiomyomatosis
- Metastasizing leiomyoma

Leiomyosarcoma

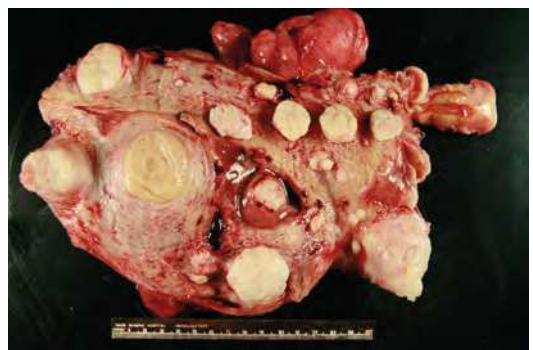
- Epithelioid leiomyosarcoma
- Myxoid leiomyosarcoma

Smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP)

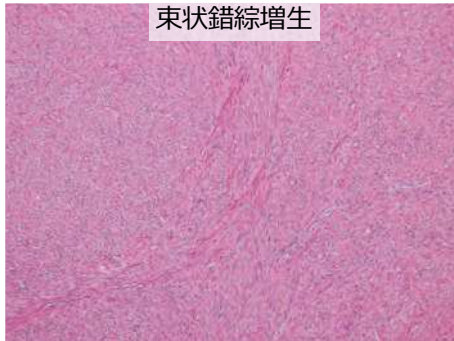
平滑筋腫 leiomyoma

- 平滑筋由来の良性腫瘍
- 罹患率：20~40%
- 発生年齢：40~50代
- 症状：過多月経、貧血、疼痛、圧迫感等
- 女性ホルモン依存性

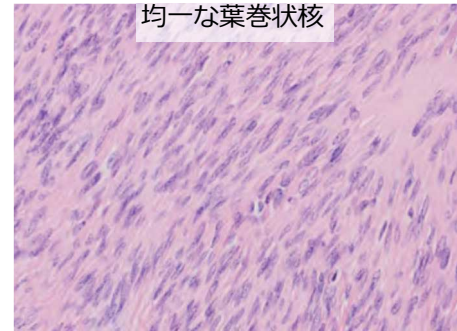
平滑筋腫 leiomyoma



平滑筋腫 leiomyoma



平滑筋腫 leiomyoma



平滑筋腫 leiomyoma

- 境界明瞭、しばしば多発
- 白色～淡黄色調で渦巻き構造
- 葉巻状核をもつ紡錘形細胞、筋性血管の介在
- 硝子壊死の存在

平滑筋肉腫 Leiomyosarcoma

- 平滑筋由来の悪性腫瘍
- 子宮悪性腫瘍の約1.3%程度
- 罹患率: 年女性10万人あたり0.3～0.4人
- 発生年齢: 50～55歳(中央値)
- 患者の15%が40歳以下

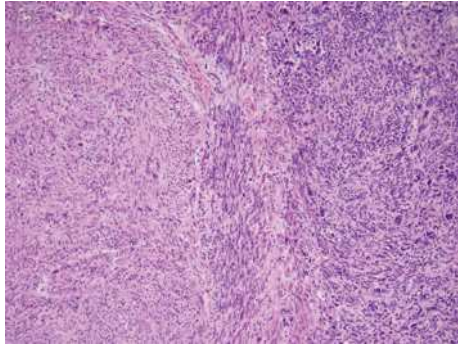
平滑筋肉腫の予後

- 5年生存率:
 - 全体 (I ～IV 期): 30～40%
 - II ～IV 期 : 8%
- 再発の大部分は2年以内
- リンパ節転移は稀

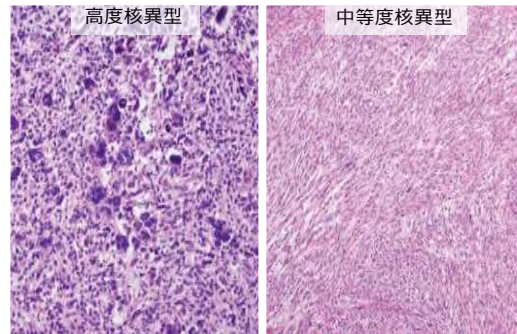
平滑筋肉腫 leiomyosarcoma



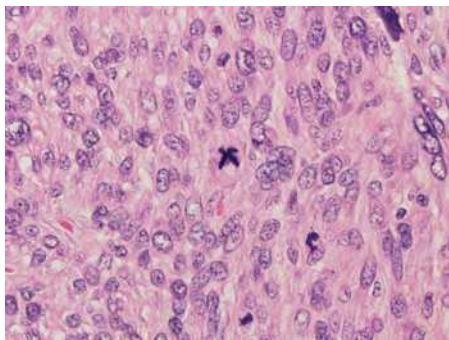
平滑筋肉腫 leiomyosarcoma



平滑筋肉腫 leiomyosarcoma



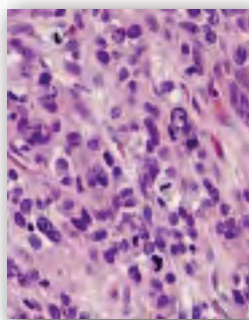
平滑筋肉腫 leiomyosarcoma



アウトライン

- 通常型平滑筋腫と平滑筋肉腫
- **Stanford criteria**と注意点
- 症例提示
- STUMP

平滑筋肉腫の診断



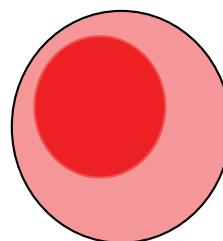
Stanford Criteria

- 細胞異型 (中等度～高度)
- 核分裂数 ($> 10/10\text{hpfs}$)
- 壊死の有無

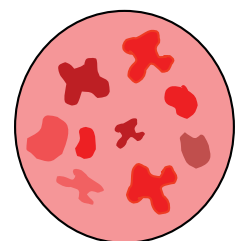
2つ以上認められる
⇒ 平滑筋肉腫

もっとも重要な所見は**壊死**

壊死

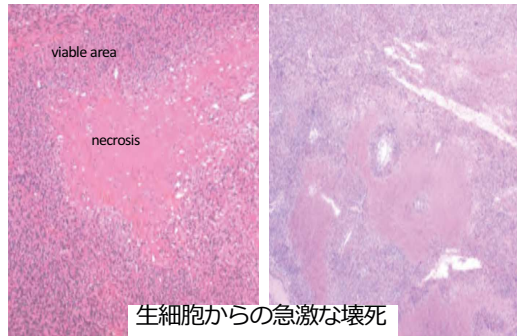


硝子壊死
Hyaline necrosis



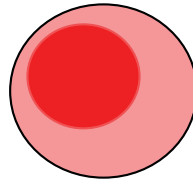
凝固壊死
Coagulative
necrosis

凝固壊死

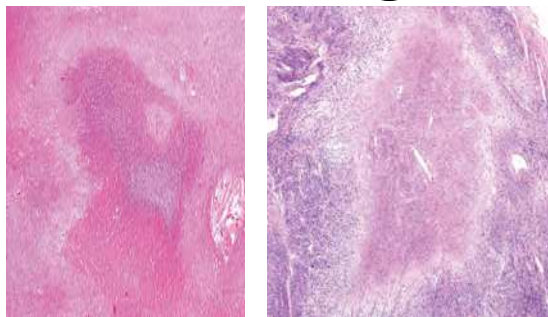


硝子壊死

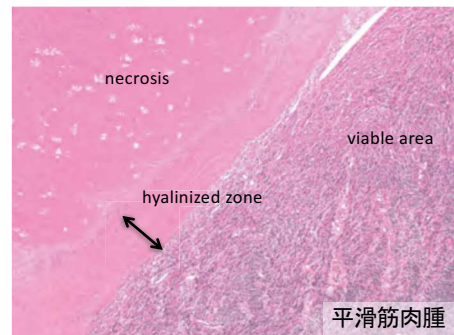
生細胞 - 硝子化 - 肉芽組織 - 凝固壊死巣



硝子壊死



硝子壊死

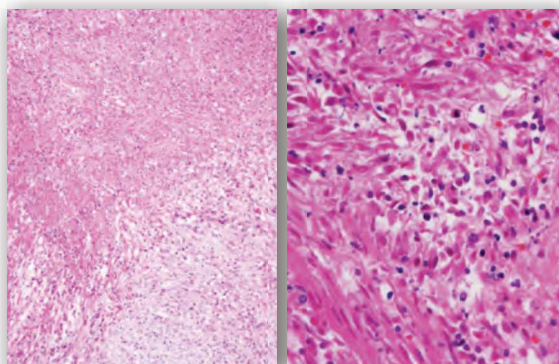


壊死--Caution !

- 妊娠（赤色梗塞）
- 捻転（漿膜下筋腫）
- 医原性壊死
 - GnRHアゴニスト
 - 子宮動脈塞栓療法（UAE）
 - 収束超音波療法（FUS）

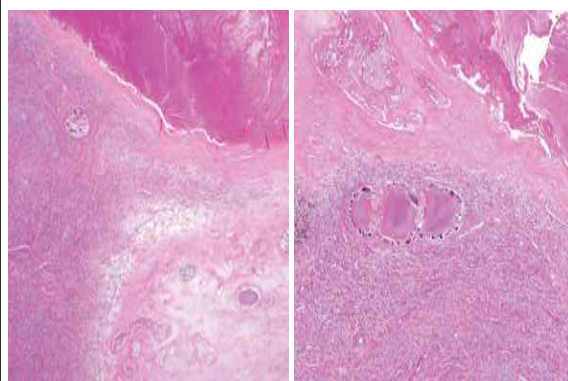
赤色梗塞





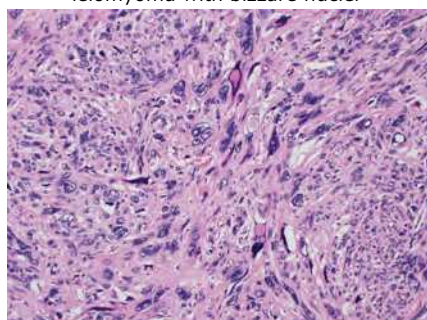
GnRHアゴニスト(leuprolide acetate)による変化

塞栓療法による硝子壊死

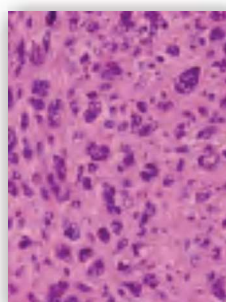


異型--Caution !

奇怪核を伴う平滑筋腫
leiomyoma with bizzare nuclei



奇怪核を伴う平滑筋腫 Leiomyoma with bizzare nuclei



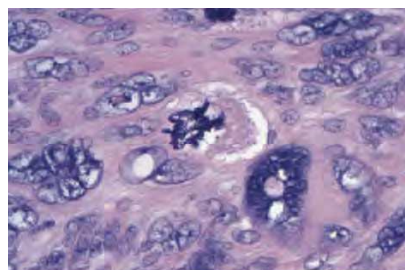
- AKA
 - Atypical leiomyoma
 - Bizarre leiomyoma
 - Symplastic leiomyoma
- 壊死なし
- 核分裂 < 10/10HPF

核分裂--Caution !

6名の病理医による核分裂カウント
の評価者間再現性

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A	1	2.5	17.5	2.5	9	10.5	1	6.5	2	34
B	1.5	0	12	6.5	12.5	3.5	8	1.5	2	20
C	0	0	3	0	2	1.5	0	0	0	8
D	0	0	12	11	8	12	3	7	0	2
E	0	0	3	0	2	2	1	0	0	8
F	0	4	16	7	8	15	7	22	1	18

Sliverbert SG. Hum Pathol 1976; 7(4): 451-4.



奇怪核を伴う平滑筋腫で認められた
“偽異型核分裂像 pseudoatypical mitosis”

亜型--Caution !

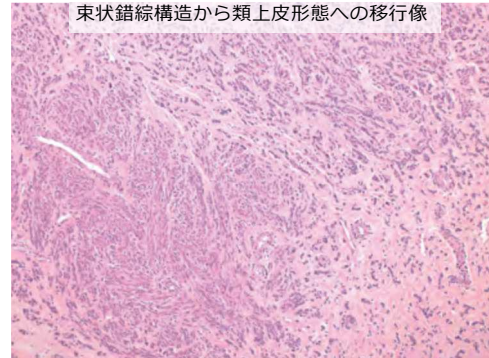
通常型の平滑筋分化を示さない

- 類上皮型平滑筋腫瘍
- 類粘液平滑筋腫瘍

Stanford criteria が適応とならない

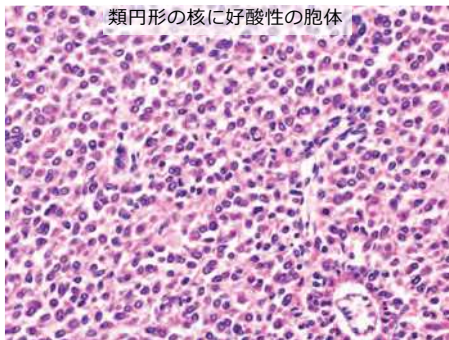
類上皮平滑筋腫瘍
epithelioid smooth muscle tumor

束状錯綜構造から類上皮形態への移行像



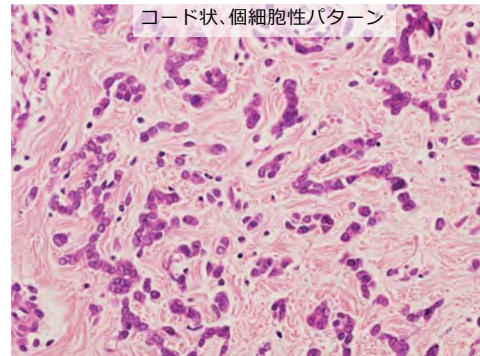
類上皮平滑筋腫瘍
epithelioid smooth muscle tumor

類円形の核に好酸性の胞体



類上皮平滑筋腫瘍
epithelioid smooth muscle tumor

コード状、個細胞性パターン

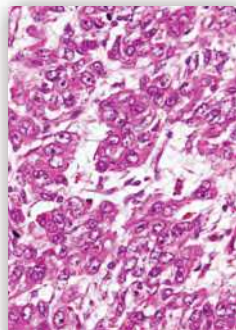


類上皮平滑筋腫瘍
epithelioid smooth muscle tumor

良性 BENIGN
細胞異型なし
壊死なし
核分裂なし~1/10HPFs

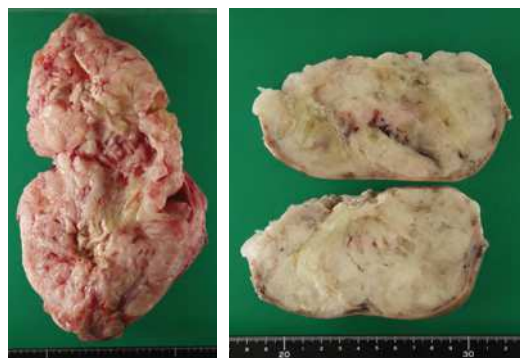
悪性度不明 STUMP
中等度~高度の細胞異型
壊死なし
核分裂数 2~4/10HPFs

悪性 MALIGNANT
中等度~高度の細胞異型
壊死なし
核分裂数 5/10HPFs以上
* 壊死あり→無関係に悪性



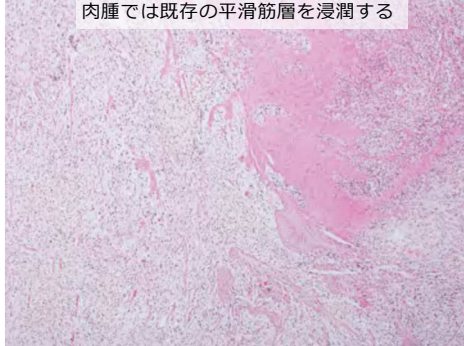
通常型平滑筋腫瘍での類上皮形態の混在に注意

類粘液平滑筋腫瘍
myxoid smooth muscle tumor



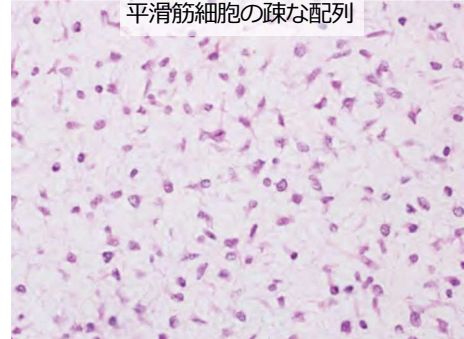
類粘液平滑筋腫瘍
myxoid smooth muscle tumor

肉腫では既存の平滑筋層を浸潤する



類粘液平滑筋腫瘍
myxoid smooth muscle tumor

平滑筋細胞の疎な配列



類粘液平滑筋腫瘍
myxoid smooth muscle tumor

良性 BENIGN

細胞異型なし
壊死なし
核分裂の増加なし

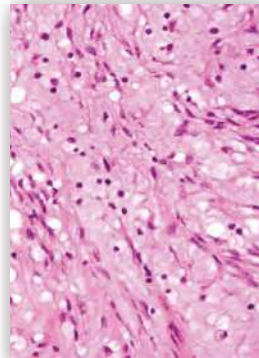
悪性度不明 STUMP

? (コンセンサスなし)

悪性 MALIGNANT

以下のいずれか一つ

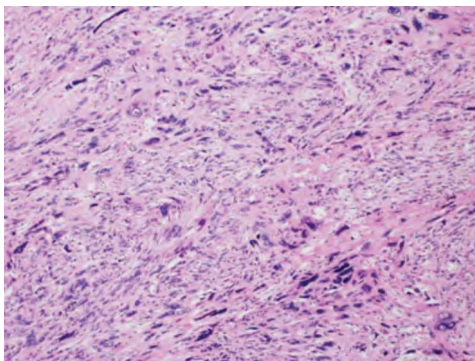
- ① 細胞異型
- ② 核分裂 > 2/10HPFs
- ③ 顕著な細胞異型
- ④ 浸潤性増殖



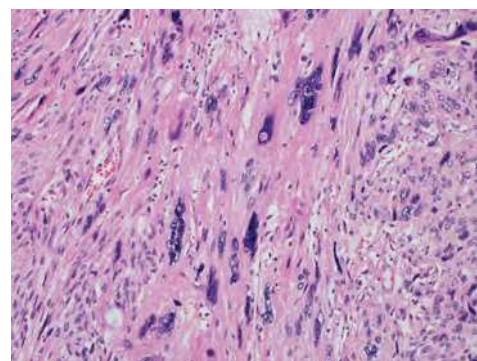
アウトライン

- 通常型平滑筋腫と平滑筋肉腫
- Stanford criteriaと注意点
- 症例提示
- STUMP

Case 1

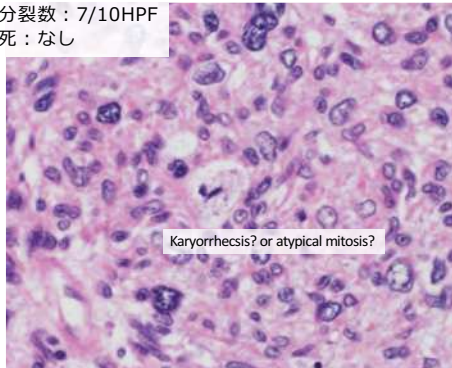


Case 1



Case 1

核分裂数：7/10HPF
壊死：なし



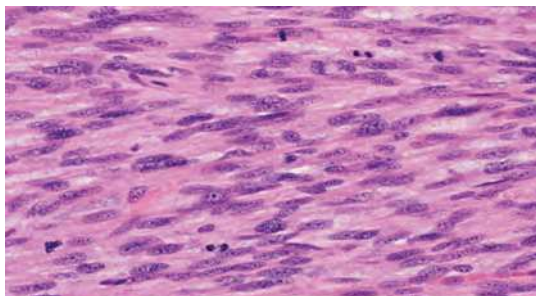
Case 1

- 核異型高度：高度、びまん性
- 核分裂：境界領域（5以上9未満）
- 壊死：なし

診断：STUMP

➤ 核分裂数が境界領域

Case 2



核異型なし、壊死なし、核分裂数 21/10HPF

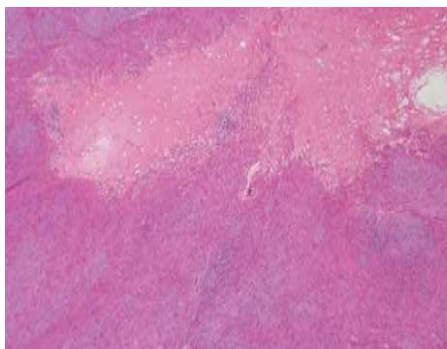
Case 2

- 核異型：なし
- 壊死：なし
- 核分裂：>20/10HPF

診断： STUMP
(Mitotically active leiomyoma,
but limited experience)

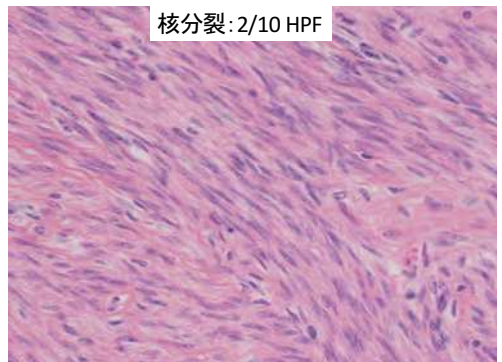
- 核分裂が5～20個/10HPFではmitotically active leiomyoma
- 核分裂の増加の理由は悪性に限らない（i.e. 分泌期、プロゲステロン剤、妊娠）

Case 3



Case 3

核分裂：2/10 HPF



Case 3

- 核異型：なし
- 核分裂数：2/10HPF
- 壊死：あり（凝固壊死）

診断：STUMP

- 腫瘍細胞壊死の存在は悪性を強く示唆する
- サンプルングエラーの可能性あり

アウトライン

- 通常型平滑筋腫と平滑筋肉腫
- Stanford criteriaと注意点
- 症例提示
- STUMP

悪性度不明の平滑腫瘍

Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential (STUMP)

- ## ●再発・転移リスクの予測が困難な腫瘍

- 通常の平滑筋分化を示す腫瘍
- 通常型と異なる平滑筋分化を示す腫瘍
 - ・ 類上皮平滑筋腫 epithelioid smooth muscle tumor
 - ・ 類粘液平滑筋腫 myxoid smooth muscle tumor

悪性度不明の平滑腫瘍

Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential (STUMP)

- 再発・転移リスクの予測が困難な腫瘍
- *文献的考察

	サブタイプ	典型	核分裂	転移	再発*
Case 1	Atypical leiomyoma with limited experience	異状/多悪性 中等度～高度	≦10	なし	4/23 (17.4%)
	Atypical leiomyoma with low risk of recurrence	びまん性 中等度～高度	<10	なし	2/50 (4%)
Case 3	Smooth muscle tumor of low malignant potential	なし～軽度	<10	あり	4/15 (26.7%)
Case 2	Mitotically active leiomyoma, limited experience	なし	≧15	なし	0/3 (0%)
	Unnamed STUMP	なし	≧10	不明	?
	Unnamed STUMP	びまん性/多悪性 中等度～高度	境界～ 不明	なし	?
	ALL				10/91 (10%)

Ip et al. *adv anat pathol* 2010; 17: 91-112

悪性度不明の平滑筋腫瘍

Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential (STUMP)

- 再発（文献報告例10例）
 - 診断後、平均51ヶ月（15～108ヶ月）
- 再発例のF/U期間（死亡例なし）
 - 中央値、61.5ヶ月（40～108ヶ月）

Ip et al. Adv Anat Pathol 2010: 17: 91-112

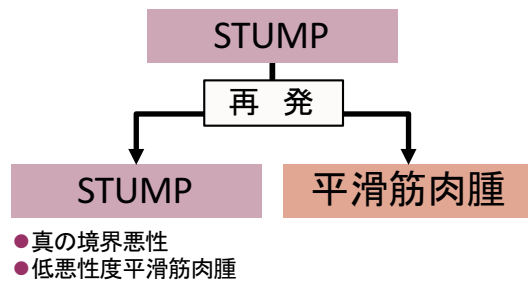
STUMP 16例(バンクーバー、香港)の検討
⇒再発率:2/16 (13%)

TABLE 1. Clinicopathologic features of 16 uterine STUMP

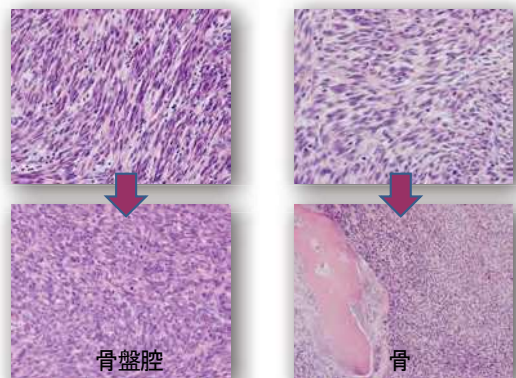
[illegible][illegible]

Ip et al. Am J Surg Pathol 2009; 3: 992-1005

悪性度不明の平滑筋腫瘍
Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential (STUMP)



"STUMP"



悪性度不明の平滑筋腫瘍
Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential (STUMP)

- 真の境界悪性平滑筋腫瘍は稀
- 実際は平滑筋肉腫、平滑筋腫が様々な制約 (サンプリング、病理医の経験・診断力) によってやむなくSTUMPと診断されている例が多い

悪性度不明の平滑筋腫瘍
Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential (STUMP)

子宮全摘術後	筋腫核出術	
	拳児希望あり	拳児希望なし
6ヶ月間隔、5年間 ・ 症候 ・ 全身および骨盤診察	経過観察	子宮全摘
1年間隔 ・ 画像検査 (胸部X線、超音波、CT/MRI)		

Ip et al. Adv Anat Pathol 2010; 17: 91-112

Take Home Message

1. 平滑筋肉腫の診断にあたっては凝固壊死の有無に注目する(> 異型 > 核分裂数)
2. 類上皮、類粘液平滑筋腫瘍は診断基準が異なる
3. 真のSTUMPは再発してもSTUMPである
4. 平滑筋肉腫の診断は完全ではない

Endometrial Stromal Tumor

Department of Pathology, Iizuka Hospital
Yoshihiro Ohishi

WHO classification (2014) of Endometrial Stromal Tumor

- Endometrial stromal nodule
- Low-grade endometrial stromal sarcoma
- High-grade endometrial stromal sarcoma
- Undifferentiated Uterine Sarcoma

WHO classification of Endometrial Stromal Tumor

- | 2003 | 2014 |
|--|--|
| • Endometrial stromal nodule | • Endometrial stromal nodule |
| • Endometrial stromal sarcoma, low-grade | • Low-grade endometrial stromal sarcoma |
| | • High-grade endometrial stromal sarcoma |
| • Undifferentiated endometrial sarcoma | • Undifferentiated Uterine Sarcoma |

WHO classification of Endometrial Stromal Tumor

- | 2003 | 2014 |
|--|--|
| • Endometrial stromal nodule | • Endometrial stromal nodule |
| • Endometrial stromal sarcoma, low-grade | • <u>Low-grade endometrial stromal sarcoma</u> |
| | • High-grade endometrial stromal sarcoma |
| • Undifferentiated endometrial sarcoma | • Undifferentiated Uterine Sarcoma |

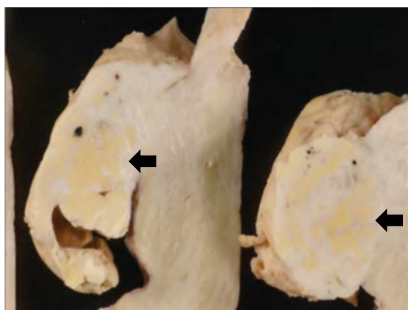
Low-grade endometrial stromal sarcoma Clinical features

- Mostly premenopausal, rarely young/adolescent
- Mostly intrauterine (Stage I)
Ovarian metastasis can occur (Stage II)
LN metastasis 30% (Stage III)
Lung metastasis can occur (Stage IV)
- Stage I . . . 5-year survival rate >90%
- Stage III/IV . . . 5-year survival rate 40-50%
- Hormonal therapy can be effective

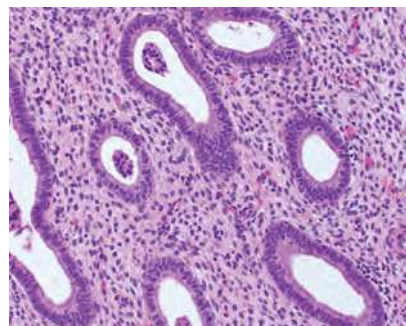
Low-grade endometrial stromal sarcoma Gross findings

- Tan to yellow polyp involving endometrium
- Irregular cords/nodules in the myometrium
- Worm-like plugs in the myometrial veins
- Softer consistency than leiomyoma

Low-grade endometrial stromal sarcoma Gross findings



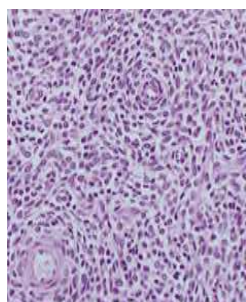
Endometrial stromal cells



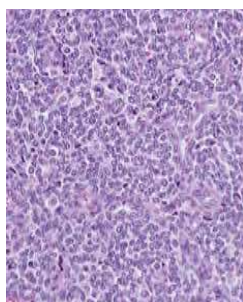
Small
Round
Uniform
arteriole

Low-grade endometrial stromal sarcoma Microscopic findings

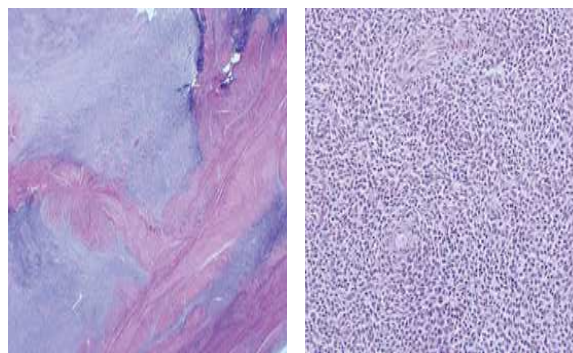
Small sized cells



Medium sized cells

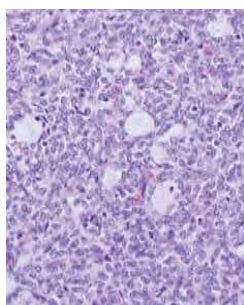


Low-grade endometrial stromal sarcoma Microscopic findings

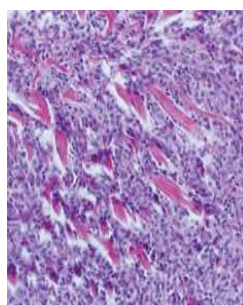


Low-grade endometrial stromal sarcoma Microscopic findings

Foam cells

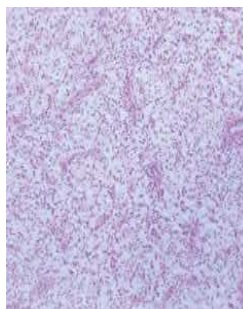


Stromal hyaline

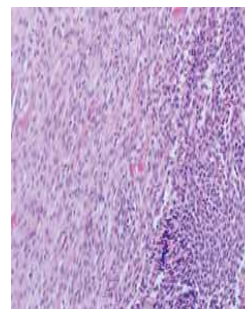


Low-grade endometrial stromal sarcoma variant histology

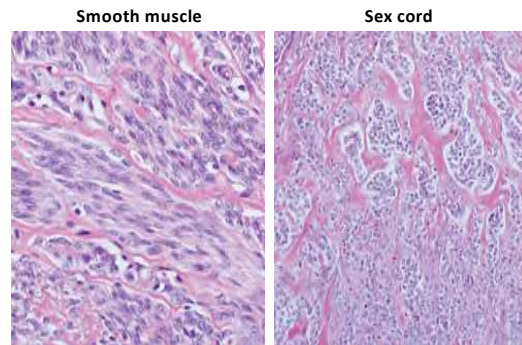
myxofibrous



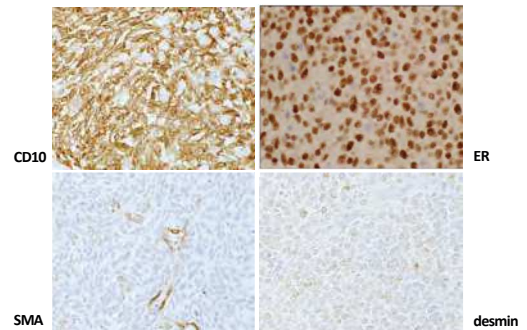
fibrous



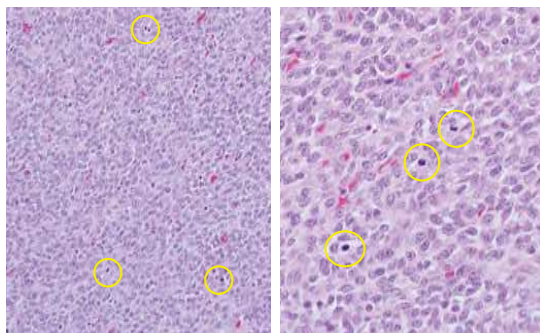
Low-grade endometrial stromal sarcoma variant histology



Low-grade endometrial stromal sarcoma Immunophenotype



Low-grade endometrial stromal sarcoma high mitotic activity



WHO classification of Endometrial Stromal Tumor

- | 2003 | 2014 |
|--|--|
| • Endometrial stromal nodule | • <u>Endometrial stromal nodule</u> |
| • Endometrial stromal sarcoma, low-grade | • Low-grade endometrial stromal sarcoma |
| | • High-grade endometrial stromal sarcoma |
| • Undifferentiated endometrial sarcoma | • Undifferentiated Uterine Sarcoma |

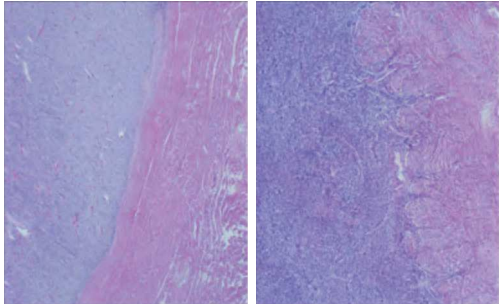
Endometrial stromal nodule Clinical and gross features

- Mostly premenopausal, wide age range (23 to 86yo)
- Well-circumscribed, noncapsulated nodule
- Yellow to tan, average 7cm (range 1-22cm)
- Usually myometrial nodule, may involve endometrium
- Benign behavior

Endometrial stromal nodule Gross findings

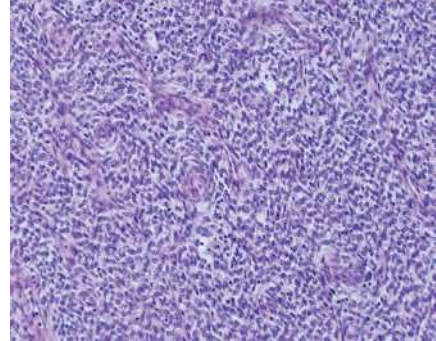


Endometrial stromal nodule Microscopic findings



projection
< 3mm
< 3 foci

Endometrial stromal nodule Microscopic findings



ESN and LG-ESS

- Identical . . . cytology
cytogenetic change
- Different . . . growth pattern
invasive – LG-ESS
non-invasive – ESN

ESN and LG-ESS

genetic alteration (gene rearrangements)

- JAZF1-SUZ12, about 50%
- PHF1-JAZF1, rare
- EPC1-PHF1, rare
- Less frequent in variant histology

WHO classification of Endometrial Stromal Tumor

- | 2003 | 2014 |
|--|---|
| • Endometrial stromal nodule | • Endometrial stromal nodule |
| • Endometrial stromal sarcoma, low-grade | • Low-grade endometrial stromal sarcoma |
| | • <u>High-grade endometrial stromal sarcoma</u> |
| • Undifferentiated endometrial sarcoma | • Undifferentiated Uterine Sarcoma |

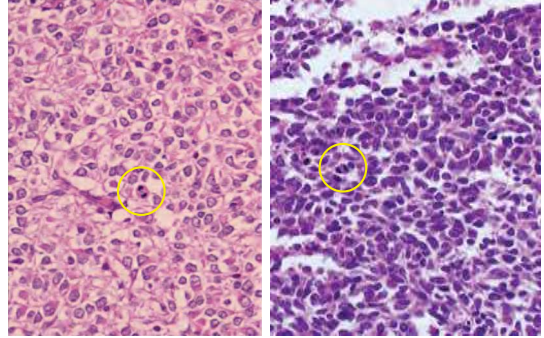
High-grade endometrial stromal sarcoma Clinical and gross features

- Mostly perimenopause, average 50yo, range 28-67
- Gross findings . . . similar to LG-ESS
- Compared to LG-ESS
more frequent advanced stage
more frequent disease progression

High-grade endometrial stromal sarcoma Gross findings

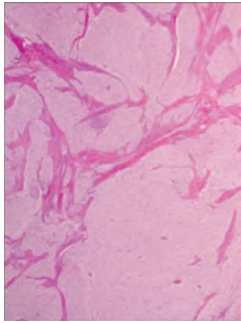


High-grade endometrial stromal sarcoma Microscopic findings

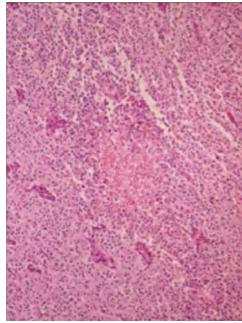


High-grade endometrial stromal sarcoma Microscopic findings

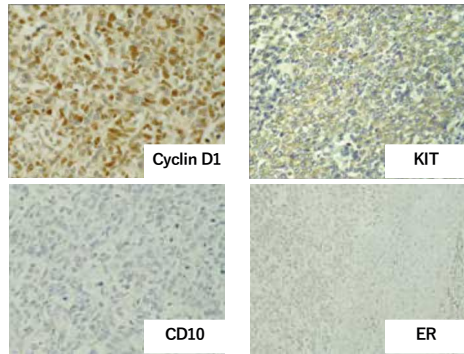
- Myometrial invasion



- Necrosis



High-grade endometrial stromal sarcoma Immunophenotype



High-grade endometrial stromal sarcoma genetic alteration (gene rearrangements)

- YWHAE-FAM22 (NUTM2) fusion gene, 100%
- Definition of HG-ESS

WHO classification of Endometrial Stromal Tumor

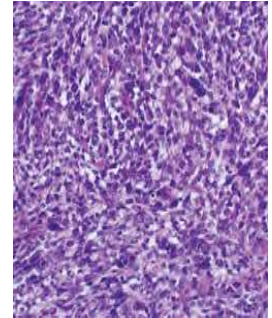
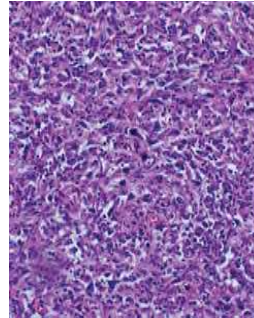
- | 2003 | 2014 |
|--|---|
| • Endometrial stromal nodule | • Endometrial stromal nodule |
| • Endometrial stromal sarcoma, low-grade | • Low-grade endometrial stromal sarcoma |
| | • High-grade endometrial stromal sarcoma |
| • Undifferentiated endometrial sarcoma | • <u>Undifferentiated Uterine Sarcoma</u> |

Undifferentiated uterine sarcoma Clinical and gross features

- Mostly postmenopause, average 60yo
- Large (>10cm), intraluminal polypoid mass with necrosis/hemorrhage
- Compared to LG-ESS and HG-ESS
more frequent advanced stage
more frequent disease progression

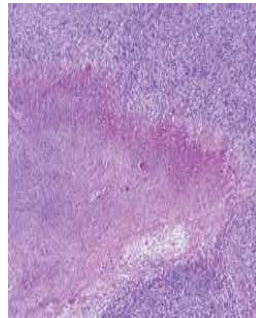
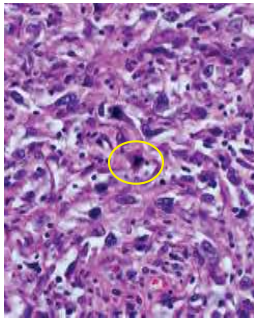
Undifferentiated uterine sarcoma Microscopic findings

- Pleomorphic
- Less pleomorphic

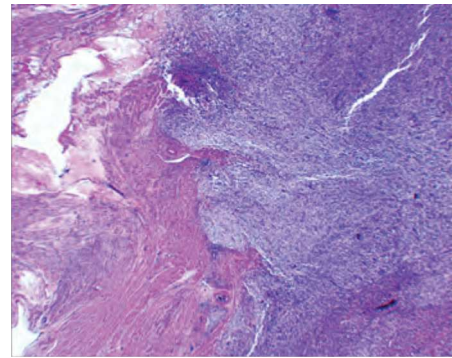


Undifferentiated uterine sarcoma Microscopic findings

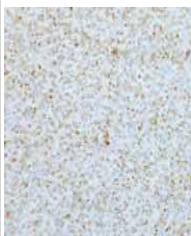
- Abnormal mitosis
- Necrosis



Undifferentiated uterine sarcoma Microscopic findings



Undifferentiated uterine sarcoma Immunophenotype



p53



ER



Cyclin D1

Undifferentiated uterine sarcoma genetic alteration (gene rearrangements)

- Complex karyotype
- *TP53* gene mutation
- No specific translocation

History of ESS Diagnosis

1. Norris HJ, Cancer, 1966
2. Evans HL, Cancer, 1982
3. Chang KL, AJSP, 1990
4. AFIP Atlas, 1992
5. WHO blue book, 2003
6. Kurihara S, AJSP, 2008
7. Lee CH, AJSP, 2012
8. Sciallis AP, AJSP, 2014
9. Hoang LN, AJSP 2017

Norris HJ, Cancer, 1966 Summary

- Difficult to define the 2+ atypism of uniform tumor cells
- Mitotic activity defines the prognosis

Evans HL, Cancer, 1982 Summary

- ESS is a distinct entity.
- ESS with MI>10/10HPF is prognostically favorable.
- Poorly diff. endometrial sarcoma is similar to MMMT (morphology and prognosis)

Chang KL, AJSP, 1990 Summary

- Mitotic index is not predictive of tumor recurrence.
- Cytologic atypia is not predictive of tumor recurrence.

→ HG-ESS maybe present, but not clearly defined.

Recognition of nuclear uniformity is very important!!

AFIP Atlas, 1992 Summary

- **High-grade endometrial stromal sarcoma**
and **Undifferentiated sarcoma** are not clearly separated

WHO blue book, 2003

- Endometrial stromal sarcoma, high-grade is disappeared,

High-grade endometrial sarcoma lack specific differentiation and bear no resemblance to endometrial stroma

Undifferentiated endometrial sarcoma is recommended

Ref. Evans et al. Cancer, 1982

Kurihara et al, AJSP, 2008
Kurihara et al, Modern Pathology, 2010
Summary

- High-grade sarcoma with nuclear uniformity (UES-U/HG-ESS) do exist.
- Cyclin D1 overexpression is characteristic for UES-U/HG-ESS.

Lee et al. AJSP, 2012
Summary

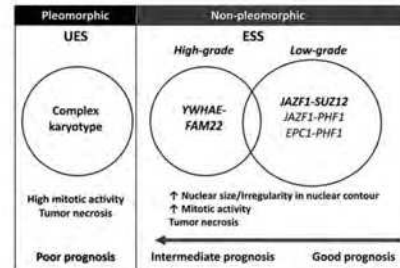


FIGURE 7. Proposed classification for pure uterine sarcomas.

→ WHO 2014 scheme

WHO 2014 classification of
Endometrial Stromal Tumor

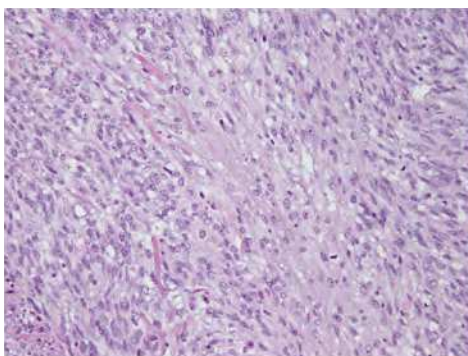
- Endometrial stromal nodule
- Low-grade endometrial stromal sarcoma
- High-grade endometrial stromal sarcoma
- Undifferentiated Uterine Sarcoma

Sciallis et al. AJSP, 2014
Heterogenous group of ESS, high-grade

	Group 1	Group 2	Group 3
Histology	ESS, low-grade + high-grade area	high-grade uniform	high-grade uniform
YWHAE-FAM22	—	—	+
Cyclin D1	?	+/-	++
KIT	?	—	++
CD10	?	+/-	—
ER	?	+/-	—

ESS, high-grade by WHO 2014

Hoang LN, AJSP 2017
HG-ESS with ZC3H7B-BCOR gene fusion



HG-ESS is a distinct entity
(Current WHO 2014, Strict criteria)

- Morphology . . . uniform but high-grade
- Immunophenotype . . . CD10-/ER-/cyclinD1+/KIT+
- Molecular feature . . . YWHAE-FAM22 fusion gene
- Prognosis . . . Intermediate between LG-ESS & UUS

HG-ESS is a distinct entity (broad criteria)

- Morphology · · · uniform but high-grade
- 1. YWHAE-related · · · CD10-/ER-/cyclinD1++/KIT+
- 2. YWHAE-unrelated · · · CD10+/-ER+/-cyclinD1+/-KIT-
- 3. BCOR-related · · · New HG-ESS
- 4. Others?

特殊な間葉系腫瘍

(希少腫瘍を含むその他もろもろ)

大阪大学大学院医学系研究科
先端ゲノム医療学講座

前田大地

今回扱うテーマ

- Adenomyoma
- Mullerian adenosarcoma
- PEComa/LAM
- UTROSCT
- IMT
- BCOR異常を伴う肉腫, その他

過去5年間の展開

・今回扱うような「特殊な」「マイナーな」「ある意味オタク趣味的な」病変に関しても分子生物学的な知見が蓄積されてきた。

(メジャー腫瘍は既にやりつくされた感があり, マイナー腫瘍にまで下りてきた感がある)

・背景にはFFPE検体を用いて大規模遺伝子パネルを回せるようになったことがある

・多様な融合遺伝子が報告されているが, これらを一般的な施設で検索するのは困難で, literacyの差につながってしまうことが懸案である。

まずは所謂Biphasic lesionから

Adenomyoma

Mullerian adenosarcoma

間葉系腫瘍なのか？

Adenomyoma

・平滑筋の結節状,あるいはポリープ状の増生巣を背景に異型性に乏しい腺管が散在性に分布

・腺上皮の違いによってendocervical typeとendometrioid typeを区別することもある

・筋層内のendometrioid typeのadenomyomaの場合“nodular adenomyosis”との異同がしばしば問題になる→「真の腫瘍なのか」という議論に

MED12変異

・2011年に, 子宮leiomyomaにおけるMED12変異が約70%程度検出されると報告された

Mäkinen et al. Science. 2011.

・その後, 他の様々な腫瘍でMED12変異の検索が行われ, leiomyosarcomaでも15%程度検出

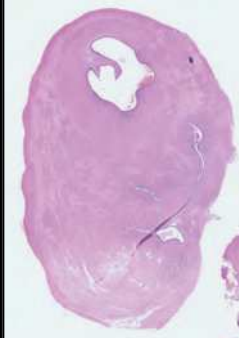
Matsubara et al. Histopathology. 2013.



・Leiomyosarcomaの一部はleiomyomaの悪性化によって生じていることを示唆するデータとして受け止められている

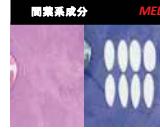
なお, MED12変異は乳腺のfibroadenomaにおいて約50%程度, phyllodes tumorにおいて約70%程度検出されることが知られている。

AdenomyomaにおけるMED12変異 (自験例)



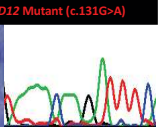
- 筋層内病変.
- MED12変異は平滑筋成分のみに検出

間葉系成分



MED12 Mutant (c.131G>A)

腺上皮成分



MED12 Wild type

Kito et al. JSP 2017, USCAP 2017

少なくとも一部は真の間葉系腫瘍である

Adenomyomaの遺伝子異常 (直近の報告)

- 21例のadenomyomaを検討
 - MED12変異 (c. 131G>A, p.G44D) を2例に検出
 - Fumarate hydratase (FH) 変異が検出された1例
→非腫瘍性組織でも変異検出
→Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) syndromeであることが示唆された
- Heikkinen et al. Human Reprod Open, 2018

少なくとも一部は真の腫瘍である

“Adenomyomatous polyp”

- Polypoidなadenomyomaなのか,adenomyomaとは異なる病変としてadenomyomatous polypを定義するのか: 難しい病変も少なからずある
- 直近の“adenomyomatous polyp” 84例の検討では,ほぼ全例がCD10陽性,Desmin陽性で, MED12変異は検出されず

Strickland et al. Human Pathol, 2019

“Adenomyomatous polyp”は平滑筋分化の顕著な endometrial polyp (非腫瘍性病変)の可能性

Atypical polypoid adenomyoma (APAM)

- 粘膜下腫瘍として生じる (主に峽部)
- 平滑筋の増生巣を背景に不規則な内膜腺の増殖が認められる
- Squamous moruleの形成が目立つ
- 生検,搔爬検体では,筋層浸潤を示すendometrioid carcinomaとの鑑別が難しいことがある
- “APAMから生じたendometrioid carcinoma”という報告も少なからずある

Atypical polypoid adenomyoma (APAM)

- APAM19例の遺伝子異常を検討
- 19例中6例において腺上皮のPTEN lossを確認
- 19例中5例でKRAS変異を検出

APAMは“localized form of atypical hyperplasia”として捉えるのがよいのではないか

Nemejcava et al. AJSP, 2015

APAMは非間葉系腫瘍だと考えられる (Biphasic lesionも色々)

(Low grade) Mullerian adenosarcoma

- 子宮内腔に突出することが多い
- 間葉系成分の細胞異型が乏しい症例では,葉状の構造や腺管周囲の細胞密度の上昇が診断のkeyとなるが,このような変化が局所的な症例も多く,生検,搔爬では診断が困難なこともしばしば.
- “Sarcomatous overgrowth”: 概念としては有名だが,どこからそう呼ぶのか不明確な面あり
- Sarcomatous overgrowth成分が高悪性度を示し,広い範囲に進展すると,葉状構造などのMullerian adenosarcomaらしさが消失することもある

[illegible]

Howitt et al. J of Pathol, 2015

- ・19例の検討で、DICER1, FGFR2, KMT2C変異, NCOA融合遺伝子を2例ずつ検出⇒ヘテロな腫瘍群
- ・遺伝子異常は間葉系成分のみに存在(マイクロディセクション)

[illegible]

(Low grade) Mullerian adenocarcinoma

- ・横紋筋肉腫への分化とDICER1異常の関係に着目して19例を解析
- ・DICER1変異は横紋筋分化を示す症例において4/6 (67%), 横紋筋分化のない症例においても4/11 (36%)
- ・RAS経路異常 (26%), PI3K/PTEN経路異常(26%), CKD4/MDM2増幅 (16%), TP53変異 (16%), ARID1A変異 (16%)など
- ・1例でESR1-NCOA3融合遺伝子を検出

Beau et al. Mod Pathol, 2019

遺伝子異常の観点からはヘテロな腫瘍群という印象

Bean et al. Mod Pathol, 2019

“Variant adenosarcoma (tentative)” (新概念)

台湾のグループが多様なbiphasic tumorに関してMED12変異の検索をしていた過程で、「MED12変異に特徴づけられる特異な腫瘍群」を認識し、“Variant adenosarcoma (MED12-mutated adenosarcoma-like tumor)”として報告。

Yuan et al. *Hitopathology*, 2017

- ・3例中2例はpolypoid, 1例は完全に壁内
- ・いずれも筋層深部へ向かって不規則に浸潤
- ・増殖している間葉系成分は“fibrous to somewhat myoid appearance”
- ・間葉系細胞の異型性: 無(〜ごく軽度)
- ・腺管周囲の細胞密度の増加: 無
- ・葉状構造: 無
- ・近傍にadenomyosisあり
- ・Adenomyosisをつつた広がりに見える領域もある
- ・壁の厚い血管の介在あり
- ・硝子化した領域あり
- ・脈管侵襲あり

一般的なlow grade Mullerian adenosarcomaとは異なる

Yuan et al. *Histopathology*, 2017

- ・3例中2例はpolypoid, 1例は完全に壁内
- ・いずれも筋層深部へ向かって不規則に浸潤
- ・増殖している間葉系成分は“fibrous to somewhat myoid appearance”
- ・間葉系細胞の異型性: 無(〜ごく軽度)
- ・腺管周囲の細胞密度の増加: 無
- ・葉状構造: 無
- ・近傍にadenomyosisあり
- ・Adenomyosisをつたった広がりのように見える領域もある
- ・腺の厚い血管の介在あり
- ・硝子化した領域あり
- ・脈管侵襲あり

High grade Mullerian adenocarcinoma

- 間葉系成分が高異型度を示す adenosarcoma, 9例を解析
- Sarcomatous overgrowthはうち2例
- 7例(78%)にTP53異常が検出された

Hodgson et al. AJSP, 2017

Sarcomatous overgrowthがなかったとしても, high grade sarcoma成分の存在は重要で, 診断に反映させるべき?
⇒ 検出にp53のIHCが有用では?

Hodgson et al. *AJSP*, 2017

PEC (perivascular epithelioid cell) proliferation

PEComa: 腫瘤形成性病変, 単発

LAM (lymphangioleiomyomatosis): 多中心性, 腫瘤形成は稀

PEComa: 腫瘤形成性病變, 單發

LAM (lymphangioleiomyomatosis): 多中心性, 腫瘤形成は稀

PEComa (paravascular epithelioid cell tumor)

- ・婦人科領域の中では子宮に最も好発
- ・結節性硬化症に合併する症例あり
- ・境界明瞭なものを, tongue-like infiltrationを示すものがある
- ・PECの上皮様増殖がkey finding
- ・平滑筋マーカー (SMA, desmin, caldesmonなど) とメラノサイト系マーカー (HMB45, Melan-A, MiTFなど) の共発現が診断に有用
- ・Benign, uncertain malignant potential, malignantと分ける基準が提唱され, GYN仕様に改変されたりもしているが, 予後予測精度は低い
- ・mTOR阻害薬の適応になるので, 平滑筋腫瘍との鑑別が重要

- ・婦人科領域の中では子宮に最も好発

- ・結節性硬化症に合併する症例あり

- ・境界明瞭なもの,tongue-like infiltrationを示すものがある

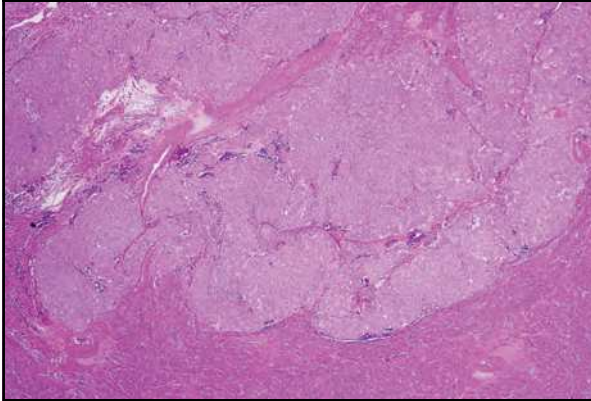
- ・PECの上皮様増殖がkey finding

・平滑筋マーカー(SMA, desmin, caldesmonなど)とメラノサイト系マーカー(HMB45, Melan-A, MiTFなど)の共発現が診断に有用

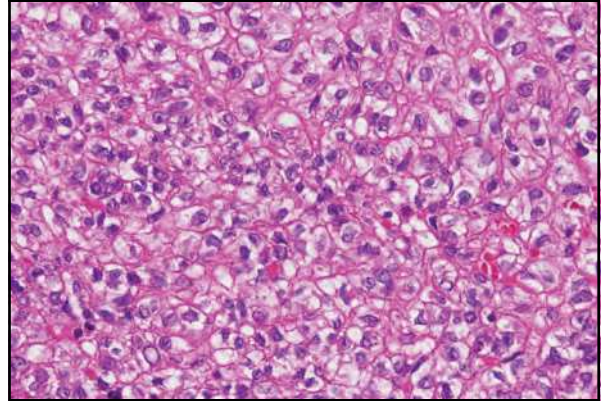
・Benign, uncertain malignant potential, malignantと分ける基準が提唱され、GYN仕様に改変されたりもしているが、予後予測精度は低い

・mTOR阻害薬の適応になるので,平滑筋腫瘍との鑑別が重要

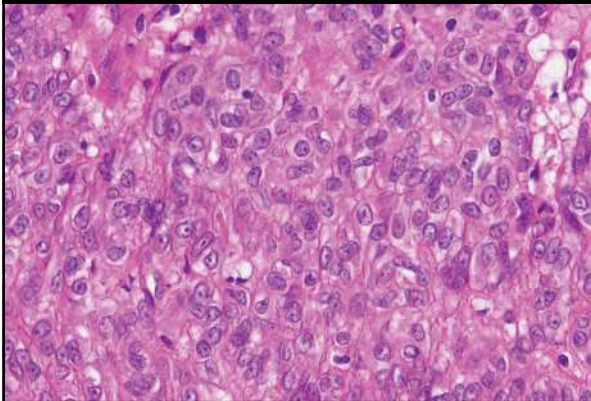
PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)



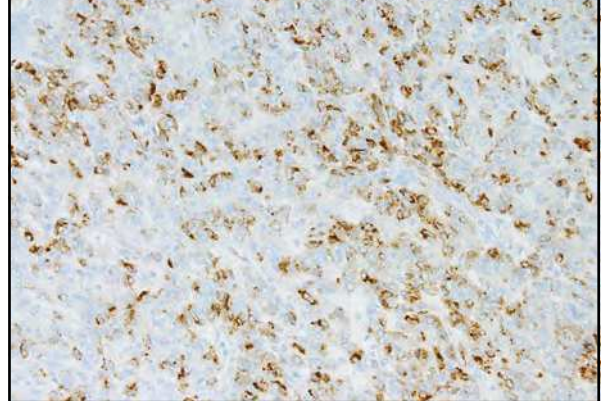
PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)



PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)



HMB45



PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)

悪性度の基準 (GYN用に改変 by Schoolmaster et al.)

Benign/uncertain malignant potential	以下のうちの4項目未満 • $\geq 5\text{cm}$ • High-grade atypia • Mitoses $> 1/50\text{HPF}$ • Necrosis • LVI
Malignant	4項目以上

Bennetらは「3項目」をthresholdにしないとaggressive behaviorのPEComaを拾えないという続報を最近出した

この手の分類(特に数十例程度のevidenceをもとに提唱されたもの)に完璧を求めるのは難しい

PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)

• *TFE3*: 2~3割の症例でIHC陽性となるが, fusion自体は稀

Folpe et al. AJSP, 2005
Schoolmaster et al. AJSP, 2014
Bennet et al. AJSP, 2018

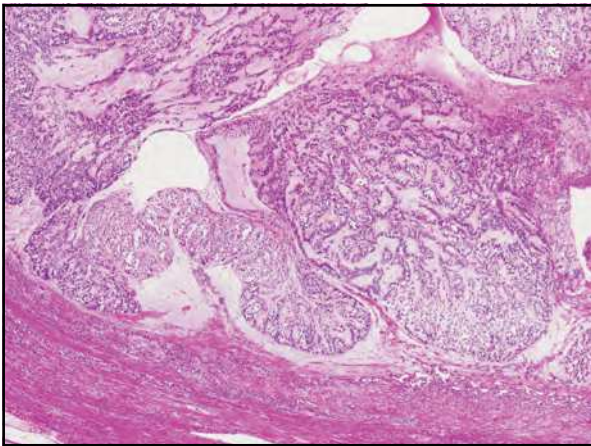
• *RAD51B* fusion: 新規fusionとして報告されたが, 頻度は稀

Bennet et al. AJSP, 2018

LAM (Lymphangioliomyomatosis)

- 子宮のLAMは一般的に境界不明瞭で不規則な分布を示す
- スリット状のスペースが特徴的
- 肺LAM患者の子宮・付属器には高頻度にLAM病変が検出されるという報告があり、全身に広がるPECの起源が骨盤にある可能性が指摘されている

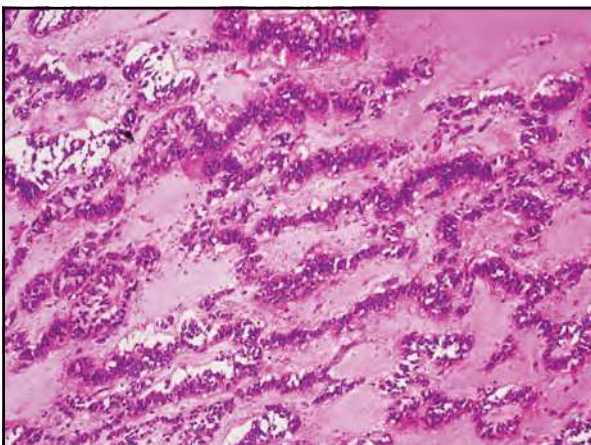
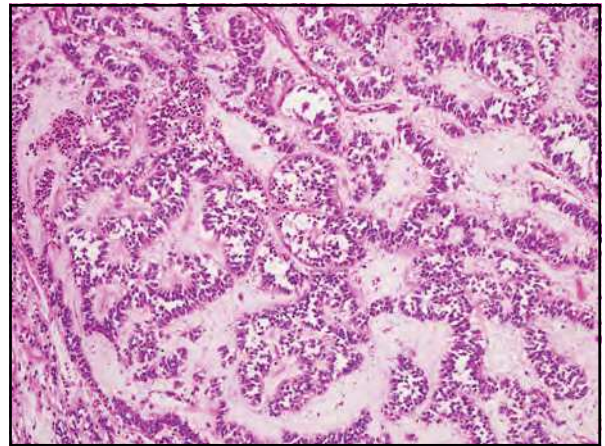
Hayashi et al. AJSP, 2011



Uterine tumor resembling ovarian sex cord-stromal tumors (UTROSCT)

- 卵巣の精索間質細胞腫瘍様の像を呈する子宮腫瘍
- どの程度“resemble”していたらUTROSCTとするのが曖昧で、特にendometrial stromal tumor with sex cord-like elements (ESTSCLE) との鑑別が問題となることがしばしば
- IHCではInhibin, calretinin, SF-1, FOXL2といったsex cordマーカーが染まるが、FOXL2やDicer-1の変異はない
⇒本質的にはgranulosa cell tumorやSertoli cell tumorの子宮バージョンではない

Irving et al. Mod Pathol, 2006
de Leval et al. AJSP, 2010
Chiang et al. AJSP, 2015
Croce et al. Int J Gyn Pathol, 2016



Uterine tumor resembling ovarian sex cord-stromal tumors (UTROSCT)

- JAZF1融合遺伝子やESTSCLEに高頻度に認められるPHF1融合遺伝子は検出されない
⇒UTROSCTはlow-grade ESSとは異なる腫瘍群か
- 最近になってUTROSCTを特徴づける背景遺伝子異常としてNCOA2/3融合遺伝子が報告された
(ESR1-NCOA3, ESR1-NCOA2, GREB1-NCOA2)
- 別のグループがGREB1-CTNNB1融合遺伝子を有するUTROSCTの1例を報告

Staats et al. AJSP, 2009
Chiang et al. AJSP, 2011

Dickson et al. AJSP, 2019

Croce et al. Genes Chromosomes and Cancer, 2019

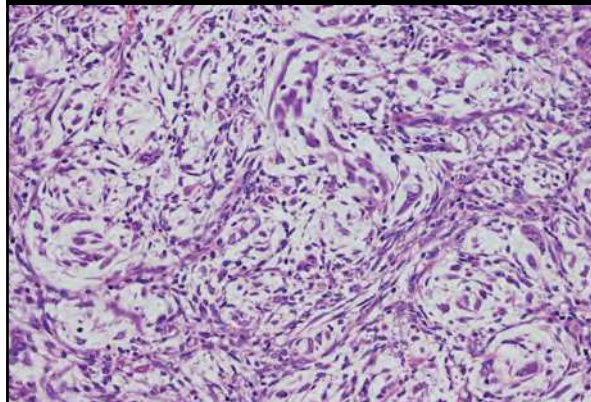
UTROSCTとESTSCLEは分子生物学的に区別されつつある

Infamatory myofibroblastic tumor (IMT)

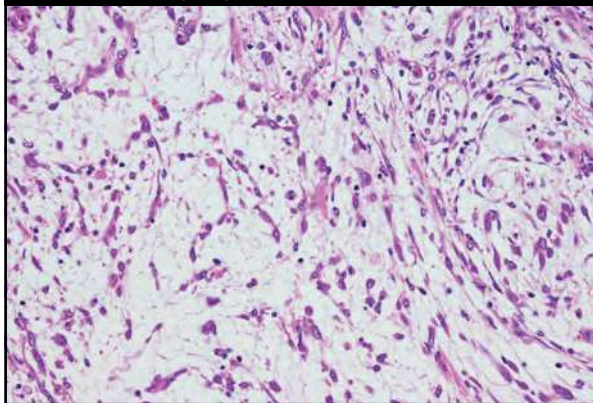
- ・炎症細胞浸潤を伴うMyxoidな間葉系腫瘍を見たらDDxに
- ・ALK異常の検索によって整理が進んだ感がある
(以前にmyxoidなSTUMPやleiomyosarcomaとされていた症例の一部がIMTである可能性)
⇒ALK-positivityが実質的にdiagnostic
- ・Desmin, SMA, CD10, ER, PgRはいずれもvariably positive
- ・一部は子宮外進展, 再発, 転移をきたす

Rabban et al. AJSP 2005
Shintaku et al. Pathol Int, 2006
Parra-Herran et al. AJSP, 2015
Parra-Herran et al. AJSP, 2016
Devereaux et al. AJSP 2019
Mohammad et al. AJSP 2019

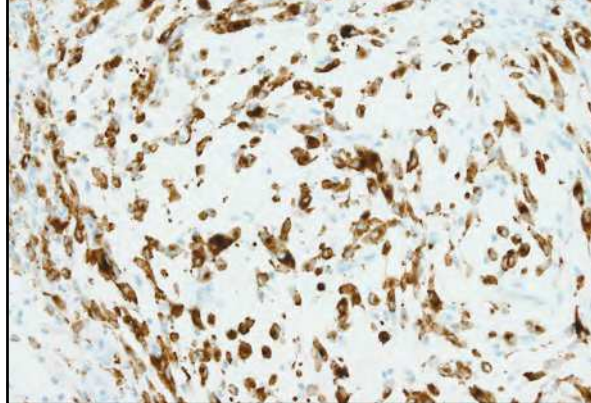
Infamatory myofibroblastic tumor (IMT)



Infamatory myofibroblastic tumor (IMT)



ALK



子宮間葉系腫瘍関連融合遺伝子

JAZF1/SUZ12	YWHAE/NUTM2A
JAZF1/PHF1	YWHAE/NUTM2B
EPC1-PHF1	EPC1-SUZ12
EPC1-BCOR	EPC2-PHF1
ALK	ZC3H7B-BCOR
BRD8-PHF1	MEAF6-PHF1
TPM3-NTRK1	LMNA-NTRK1
TPR-NTRK1	RBPMS-NTRK3
GREB1-NCOA2	ESR1-NCOA2
ESR1-NCOA3	MBTD1-CXorf67
EWSR1-FLI1	EWSR1-WT1
ASPSCR1-TFE3	GREB1-CTNNB1
BCOR internal tandem duplication	

次から次へと報告されている

BCOR関連腫瘍

① ZC3H7B-BCOR融合遺伝子

- ・Spindle cell主体の増殖
- ・Myxoid stroma
- ・核異型: mild to moderate
- ・Mitosis: 総じて多め
- ・CD10, Cyclin D1: +
- ・ER, PgR: variable
- ・LG-ESSよりは予後が悪い

Panagopoulos et al. Genes Chromosomes and Cancer, 2013
Hoang et al. AJSP, 2017
Lewis et al. Mod Pathol, 2018

② BCOR internal tandem duplication

- ・従来の基準ではhigh-grade ESSとされていた1例とundifferentiated sarcomaとされていた2例の報告
- ・若年(平均24歳)
- ・均一なspindle cell + epithelioid/round cell
- ・Mitosis: 総じて多め
- ・CD10: negative or focal +
- ・Cyclin D1: +

Marino-Enriquez et al. AJSP 2018

いずれも範疇としてはHigh-grade ESSか、というところで議論あり

第50回

日本婦人科病理学会学術集会

テーマ 子宮内膜増殖症を考える

演題募集は終了しました



会期 2019年**6月15日**(土) 10時～17時 (予定)

会場 富山赤十字看護専門学校 3階講堂
(富山赤十字病院 隣) 富山市牛島本町2丁目1番57号

学術集会長 前田 宜延 (富山赤十字病院 病理診断科)

参加費 3000円 (懇親会費別途: 3000円)

事務局

富山赤十字病院 病理診断科 〒930-8562 富山市牛島本町2丁目1番58号
TEL: 076-433-2973 (直通) E-mail: byouri@toyama-med.jrc.or.jp



バス: 富山地铁ビル前のりばより5分
富山駅北口1番のりばより5分
タクシー: 富山駅北口より5分
徒歩: 富山駅北口より15分

The 23rd Japan-Korea-Taiwan
Joint Meeting for Gynecological Pathology

Theme

Small Cell Malignancies in Female Genital Tract

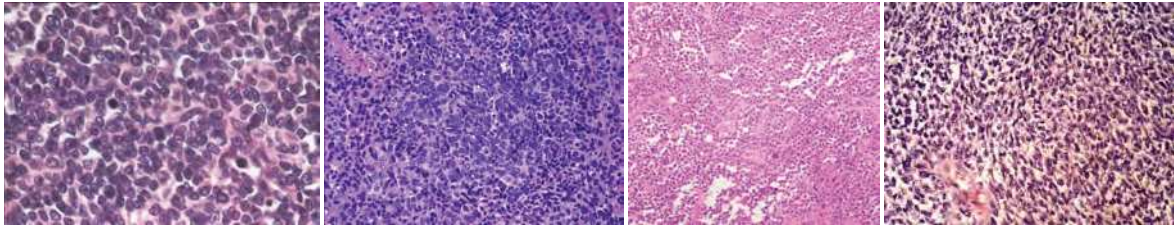
第23回日韓台婦人科病理合同会議

主題: 婦人科領域の小細胞悪性腫瘍

開催日時: 2019年10月19日(土) 10:00～

開催地: 高雄

会費: TWD \$1,500



Any malignancy in GYN organs with “small cell” morphology

Include but not be limited to:

small cell carcinoma (hypercalcemic type and pulmonary type), embryonal rhabdomyosarcoma, lymphoma, Ewing's sarcoma/PNET ...etc.

Even those spindle cell tumors with less cytoplasm are also welcomed

演題(口演、ポスター)を募集いたします。

口演は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。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、ご応募下さい。

ポスターは婦人科病理全般で募集いたします。

翌日(10月20日)に台南1日ツアーが企画されています (参加費 TWD \$1,500)

参加・演題申込みは、いずれも jkt@jsgyp.org までメールでお願いします。

演題申込み 締切: 2019年7月1日 参加申込み締切: 2019年8月31日

詳細は https://jsgyp.org/index.php?page=meeting_jkt で！