

第113回日本病理学会総会 コンパニオンミーティング
日本婦人科病理学会

2024年3月29日 18:40 ~ 20:10

子宮体癌 - WHO 第5版, FIGO2023
と病理診断の新たな展開-

オーガナイザー/座長:

川上 史 (琉球大学大学院医学研究科 細胞病理学講座)

岩本雅美 (東京慈恵会医科大学 病理学講座/同附属柏病院 病院病理部)

2024年3月29日婦人科病理学会コンパニオンミーティング

子宮体癌の病理診断
～高異型度内膜癌を中心に～

帝京大学医学部 病院病理部

笹島ゆう子

High-Grade Endometrial Carcinoma

High-grade endometrial carcinoma
FIGO grade 3 endometrioid carcinoma
Serous carcinoma
Clear cell carcinoma
Undifferentiated carcinoma / Dedifferentiated carcinoma
Carcinosarcoma

International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Carcinoma Project(2016)

High-grade by definition
serous, clear cell, mesonephric-like, gastrointestinal-type mucinous, undifferentiated,
carcinosarcoma

- Non-aggressive histological type
FIGO grade 1 and 2 endometrioid carcinoma
- Aggressive histological type
FIGO grade 3 endometrioid carcinoma
serous, clear cell, undifferentiated, mixed, mesonephric-like, gastrointestinal-type mucinous,
carcinosarcoma

FIGO staging of endometrial cancer (2023)

2023 FIGO staging of cancer of the endometrium

Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and ovary
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type , i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement(LVSI) OR good prognosis disease IA1 Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium IA2 Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI IA3 Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary
IB	Non aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI
IC	Aggressive histological types limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological types with any myometrial involvement

I期、II期では組織型histological typeが決定因子となる

子宮体癌取扱い規約 第5版 (2022年12月)

組織学的分類

上皮性腫瘍および前駆病変

前駆病変

- 子宮内膜増殖症
- 子宮内膜異型増殖症
／類内膜上皮内腫瘍 (EIN)

子宮内膜癌

- 類内膜癌 (G1, G2, G3)
- 漿液性癌
- 明細胞癌
- 混合癌
- 未分化癌／脱分化癌
- 癌肉腫

その他の上皮性腫瘍

- 中腎腺癌
- 扁平上皮癌
- 粘液性癌、胃／腸型
- 中腎様腺癌

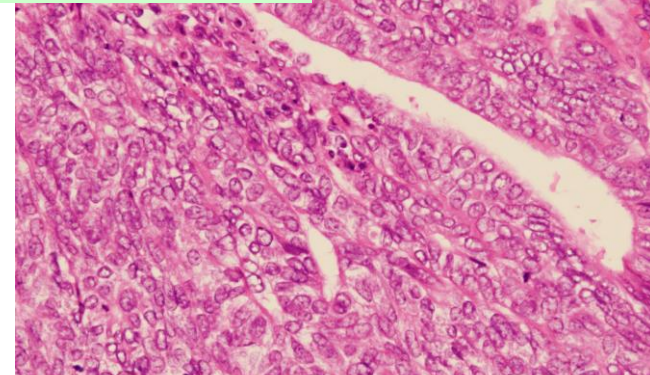
類腫瘍病変

- 子宮内膜ポリープ
- 化生
- アリアス-ステラ反応

- 神経内分泌腫瘍
- 間葉性腫瘍

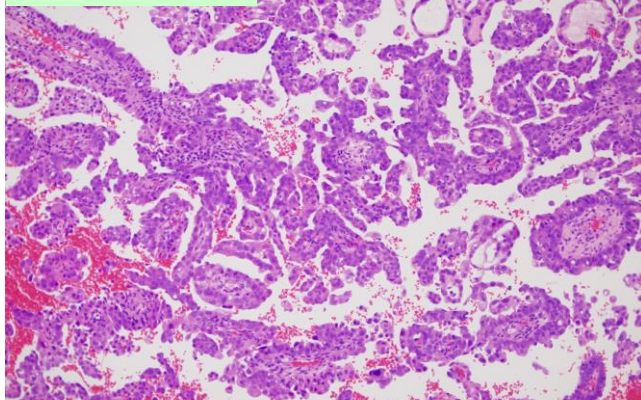


Endometrioid carcinoma (G3)



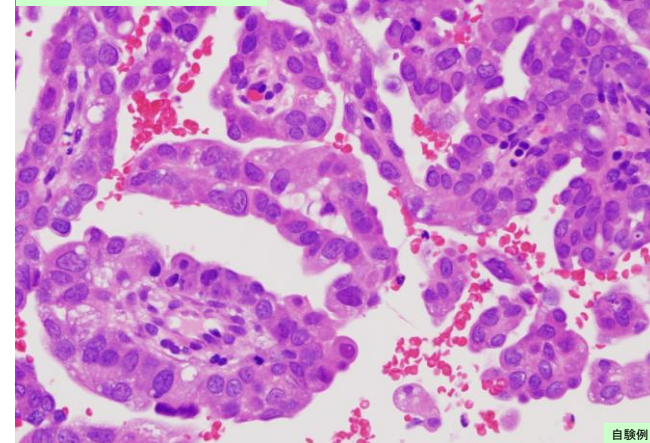
Endometrioid carcinomas with >50% solid architecture, or 6% to 50% solid architecture and diffuse marked nuclear atypia. The presence of oval or round glands, lined by columnar or cuboidal cells with low-grade oval or round nuclei which are typically pseudostratified, establishes endometrioid lineage.

Serous carcinoma

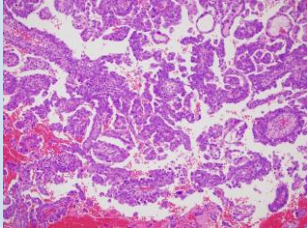
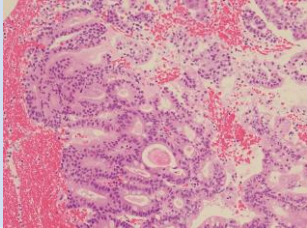


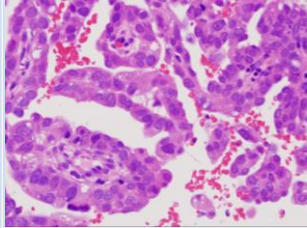
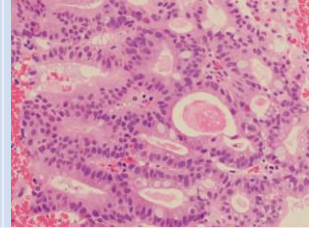
A carcinoma with diffuse, marked nuclear pleomorphism, typically exhibiting papillary and/or glandular growth patterns

Serous carcinoma

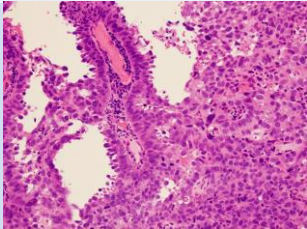
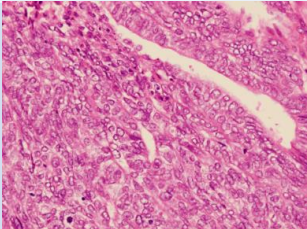


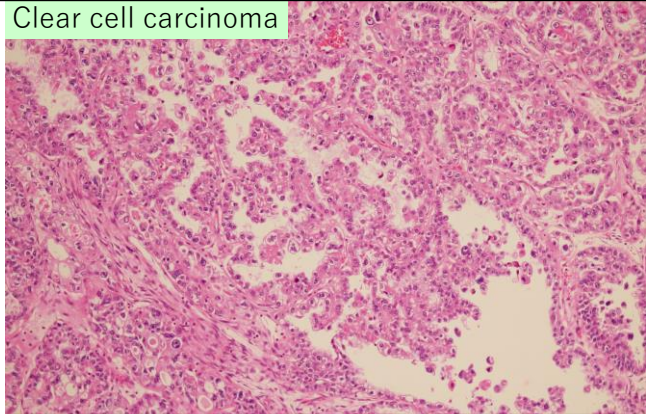
自験例

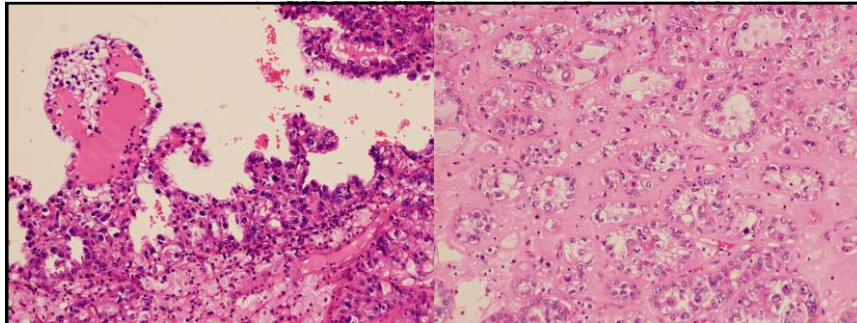
	Serous carcinoma	Endometrioid carcinoma, G1
背景	Atrophic endometrium	Endometrial hyperplasia
組織学的特徴	N/C比が高く核異型が強い 核小体の目立つ大型核 乳頭状、凹凸のある腺内腔縁	高円柱状腫瘍細胞、核の偽重層化 管状、ときに絨毛状、平滑な腺内腔縁 扁平上皮分化、粘液性分化
		
免疫組織化学	ER(-/+), PgR(-/+) p53 aberrant/mutation-type p16(+)	ER(+), PgR(+) p16(-)/p53 wild type

	Serous carcinoma	Endometrioid carcinoma, G1
背景	Atrophic endometrium	Endometrial hyperplasia
組織学的特徴	N/C比が高く核異型が強い 核小体の目立つ大型核 乳頭状、凹凸のある腺内腔縁	高円柱状腫瘍細胞、核の偽重層化 管状、ときに絨毛状、平滑な腺内腔縁 扁平上皮分化、粘液性分化
		
免疫組織化学	ER(-/+), PgR(-/+) p53 aberrant/mutation-type p16(+)	ER(+), PgR(+) p16(-)/p53 wild type

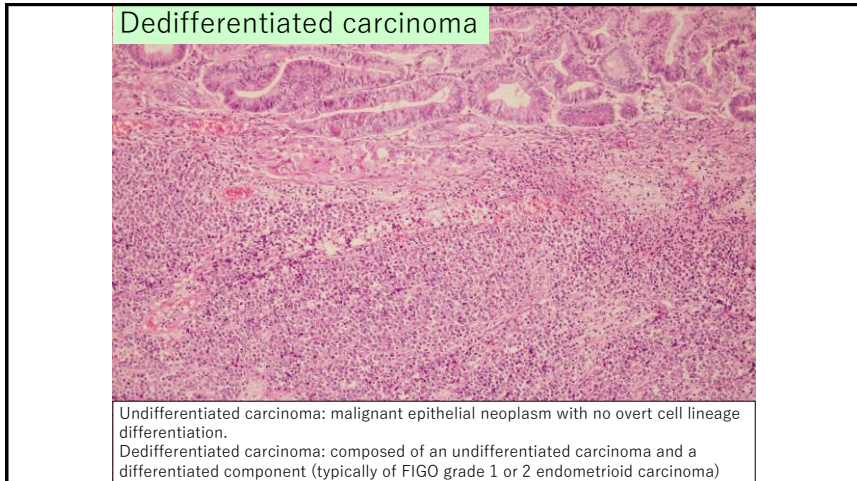
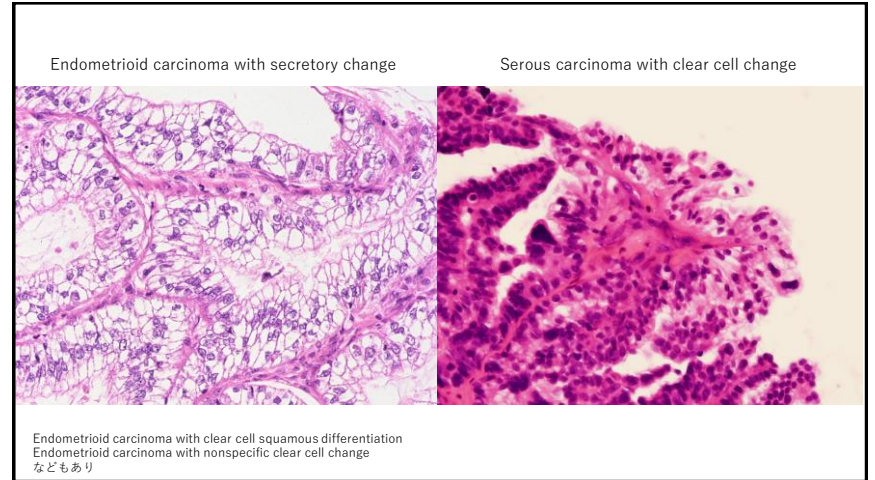
明瞭な乳頭状・管状の組織構築を示すにもかかわらず核異型が強い場合や核分裂像が目立つ場合には漿液性癌を考慮

	Serous carcinoma	Endometrioid carcinoma, G3
背景	Atrophic endometrium	Endometrial hyperplasia
組織学的特徴	N/C比が高く核異型が強い 核小体の目立つ大型核 乳頭状、凹凸のある腺内腔縁	高円柱状腫瘍細胞、核の偽重層化 管状、ときに絨毛状、平滑な腺内腔縁 扁平上皮分化、粘液性分化 50%をこえる充実性増殖
		
免疫組織化学	p53 aberrant/mutation-type p16(+)	p16(-)/PTEN(-) or ARID1A(-) p16(-)/p53 wild type

	Clear cell carcinoma
	
	A carcinoma demonstrating papillary, tubulocystic, and/or solid architectural patterns and variably pleomorphic polygonal, cuboidal, flat, or hobnail cells with clear or eosinophilic cytoplasm

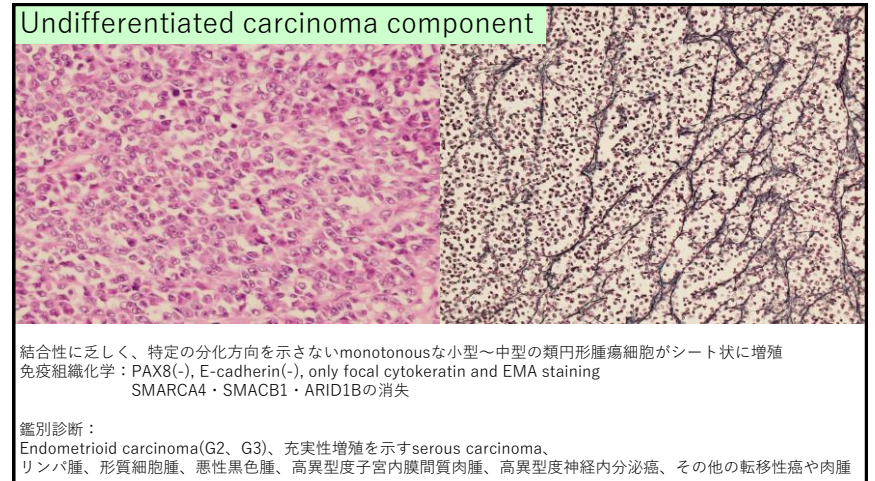


- *免疫組織化学：HNF1B(+), Napsin A(+), p53 wild type, ER(-), PgR(-)
- *核異型の強さに比して核分裂像が少ない
- *核の偽重層化・多層化、高円柱状、扁平上皮分化はみられない
- *淡明な細胞からなるというのみで、明細胞癌と診断してはならない
(類内膜癌や漿液性癌でもclear cell changeがみられることに留意)



Dedifferentiated carcinoma

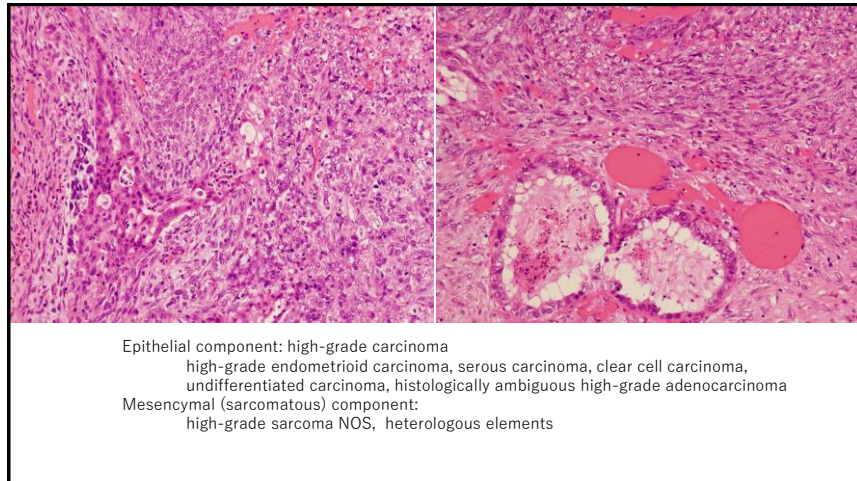
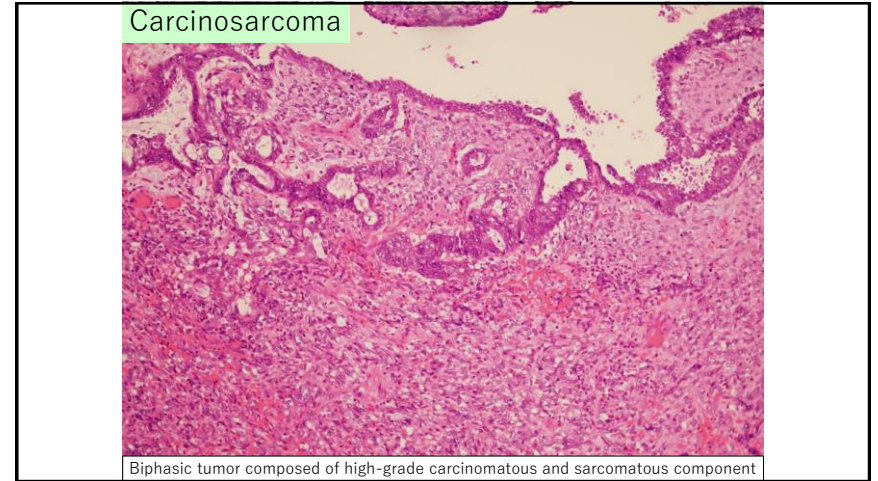
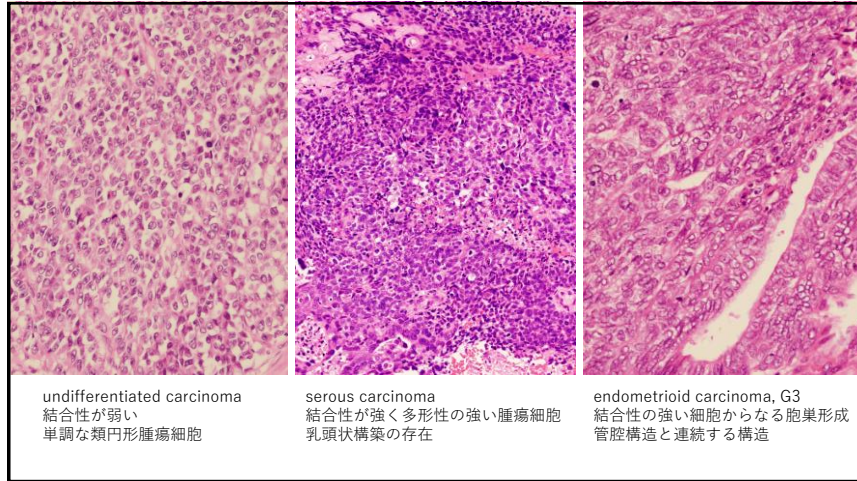
Undifferentiated carcinoma: malignant epithelial neoplasm with no overt cell lineage differentiation.
Dedifferentiated carcinoma: composed of an undifferentiated carcinoma and a differentiated component (typically of FIGO grade 1 or 2 endometrioid carcinoma)



Undifferentiated carcinoma component

結合性に乏しく、特定の分化方向を示さないmonotonousな小型～中型の類円形腫瘍細胞がシート状に増殖
免疫組織化学：PAX8(-), E-cadherin(-), only focal cytokeratin and EMA staining
SMARCA4・SMACB1・ARID1Bの消失

鑑別診断：
Endometrioid carcinoma(G2、G3)、充実性増殖を示すserous carcinoma、リンパ腫、形質細胞腫、悪性黒色腫、高異型度子宮内膜間質肉腫、高異型度神経内分泌癌、その他の転移性癌や肉腫

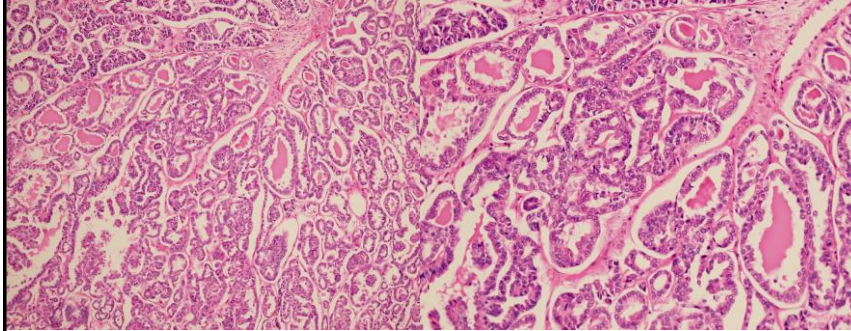


2相性パターンを呈する腫瘍の鑑別診断

	脱分化癌	癌肉腫	紡錘形細胞型類内膜癌 索状硝子化型類内膜癌
腺成分	低異型度 (G1/G2類内膜癌)	高異型度 (漿液性癌)	低異型度
充実成分	未分化癌 monotonousで結合性の弱い類 円形細胞のシート状増殖	高異型度紡錘形細胞肉腫NOS 異所性成分 (+)	低異型度
境界	明瞭	明瞭～不明瞭	不明瞭
	鑑別の対象となり得るその他の腫瘍：G3類内膜癌、漿液性癌、中腎様腺癌、腺肉腫 間質に強い線維増生や異所性成分を有する癌腫 腺管あるいは性索様構造を伴う子宮内膜間質腫瘍など		

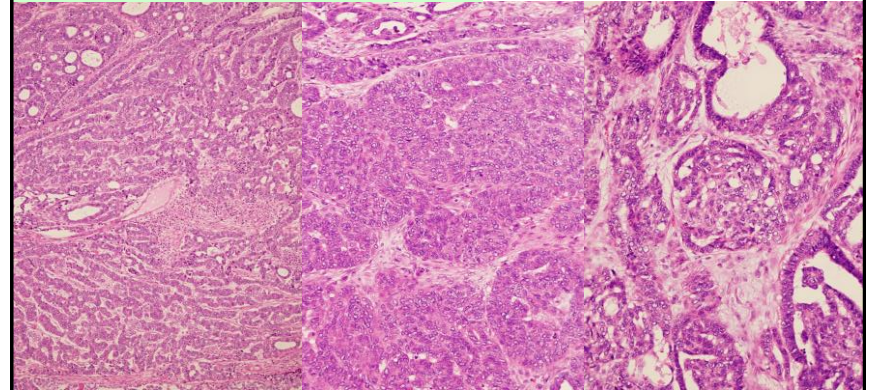
Mesonephric-like adenocarcinoma

Adenocarcinomas resembling mesonephric differentiation



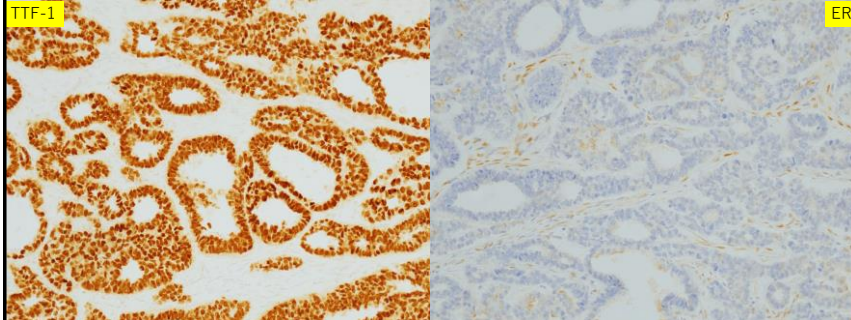
50~70代に好発。
1/3~1/2の症例でIII~IV期。肺転移・再発例が多い
基本の組織構造：腺腔内に好酸性物質を容れる立方状腺上皮細胞からなる腺の増生。

Mesonephric-like adenocarcinoma



多彩な組織パターン
tubular, ductal/glandular, papillary, retiform, solid, glomeruloid, sex-cord like, spindle

Mesonephric-like adenocarcinoma

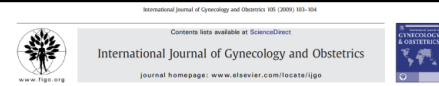
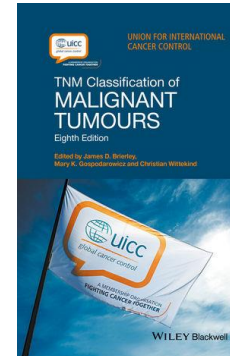


免疫組織化学：PAX8(+), CD10(+; luminal), ER(-), PgR(-), p53: wild type
TTF-1(+), GATA3(+)(相互排他的)

Endometrial cancer ~FIGO2023~

岩手医科大学医学部病理診断学講座
刑部光正

進行期分類



FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY
Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium

Table 3
Carcinoma of the endometrium.

Stage I*	Tumor confined to the corpus uteri
IA*	No or less than half myometrial invasion
IB*	Invasion equal to or more than half of the myometrium
Stage II*	Tumor invades cervical stroma, but does not extend beyond the uterus**
Stage III*	Local and/or regional spread of the tumor
IIIA*	Tumor invades the serosa of the corpus uteri and/or adnexae*
IIIB*	Vaginal and/or parametrial involvement*
IIIC*	Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes*
IIIC1*	Positive pelvic nodes
IIIC2*	Positive para-aortic lymph nodes with or without positive pelvic lymph nodes
Stage IV*	Tumor invades bladder and/or bowel mucosa, and/or distant metastases
IVA*	Tumor invasion of bladder and/or bowel mucosa
IVB*	Distant metastases, including intra-abdominal metastases and/or inguinal lymph nodes

*Either G1, G2, or G3.
**Endocervical glandular involvement only should be considered as Stage I and no longer as Stage II.
*Positive cytology has to be reported separately without changing the stage.

Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma

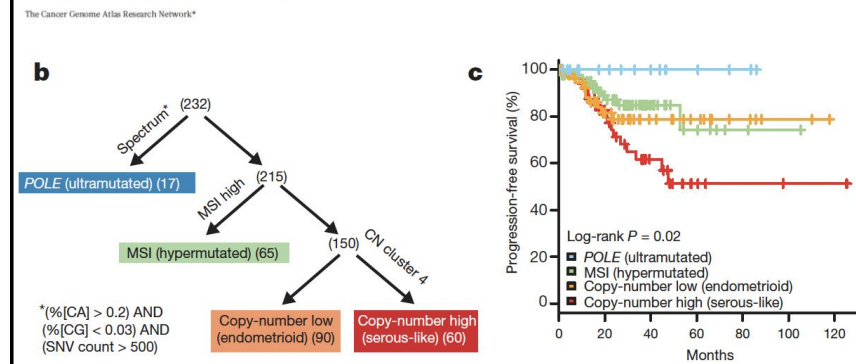
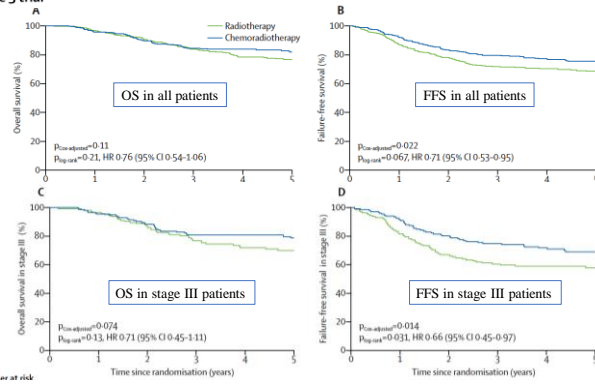


Fig. 2 in Nature. 2013; 497: 67-73.

Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial



OS, overall survival; FFS, failure-free survival. Fig. 2 in Lancet Oncol 2018; 19: 295-309

Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy

TABLE 1. Clinicopathological Features by Molecular Subgroup in High-Risk Endometrial Cancers

Characteristic	Total	p53abn	POLEmut	MMRd	NSMP	P
No. of patients	430 (100)	93 (22.7)	51 (12.4)	137 (33.4)	129 (31.5)	
Age, years						< .001
Mean (range)	61.2 (26.7-80.5)	65.8 (47.3-80.5)	57.2 (42.7-72.3)	60.6 (33.5-76.5)	60.1 (26.7-76.6)	
Histotype						< .001
EC grade 1-2	145 (33.8)	4 (4.3)	4 (7.8)	59 (43.1)	94 (72.9)	
EC grade 3	113 (27.6)	21 (22.6)	29 (56.9)	47 (34.3)	16 (12.4)	
Serous carcinoma	65 (15.9)	46 (49.5)	6 (11.8)	7 (5.1)	6 (4.7)	
Clear-cell carcinoma	39 (9.5)	12 (12.9)	6 (11.8)	12 (8.8)	9 (7.0)	
Mixed carcinoma	19 (4.6)	6 (6.5)	3 (5.9)	7 (5.1)	3 (2.3)	
Other	13 (3.2)	4 (4.3)	3 (5.9)	5 (3.6)	1 (0.8)	
Stage						< .001
IA	94 (13.2)	23 (24.7)	12 (23.5)	13 (9.5)	6 (4.7)	
IB	73 (17.8)	14 (15.1)	20 (39.2)	26 (19.0)	13 (10.1)	
II	109 (25.6)	24 (25.8)	7 (13.7)	33 (24.1)	41 (31.8)	
IIIA	46 (11.2)	8 (8.6)	2 (3.9)	10 (7.3)	26 (20.2)	
IIIB	29 (7.1)	4 (4.3)	2 (3.9)	13 (9.5)	8 (6.2)	
IIIC	103 (25.1)	20 (21.5)	6 (11.8)	42 (30.7)	35 (27.1)	
LVSI						.283
Absent	155 (37.8)	35 (37.6)	18 (35.3)	45 (32.8)	57 (44.2)	
Present	255 (62.2)	58 (62.4)	33 (64.7)	92 (67.2)	72 (55.8)	
Surgery						.308
TAH-BSD	130 (32.9)	29 (31.2)	12 (23.5)	39 (28.5)	55 (42.6)	
TAH-BSD + LND	162 (39.5)	38 (40.9)	24 (47.1)	57 (41.6)	43 (33.3)	
Laparoscopic	52 (12.7)	13 (14.0)	7 (13.7)	19 (13.9)	13 (10.1)	
Laparoscopic + LND	61 (14.9)	13 (14.0)	8 (15.7)	22 (16.1)	18 (14.0)	
Lymphadenectomy						.199
No	187 (45.6)	42 (45.2)	19 (37.3)	58 (42.3)	68 (52.7)	
Yes	223 (54.4)	51 (54.8)	32 (62.7)	79 (57.7)	61 (47.3)	
Treatment						.424
RT	200 (48.8)	44 (47.3)	29 (56.9)	70 (51.1)	57 (44.2)	
CRRT	210 (51.2)	49 (52.7)	22 (43.1)	67 (48.9)	72 (55.8)	

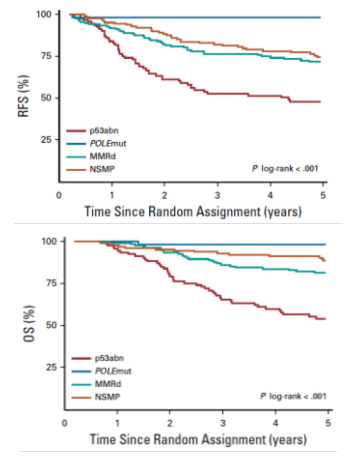


Table 1 and Fig. 2 in J Clin Oncol. 2020;38:3388-3397

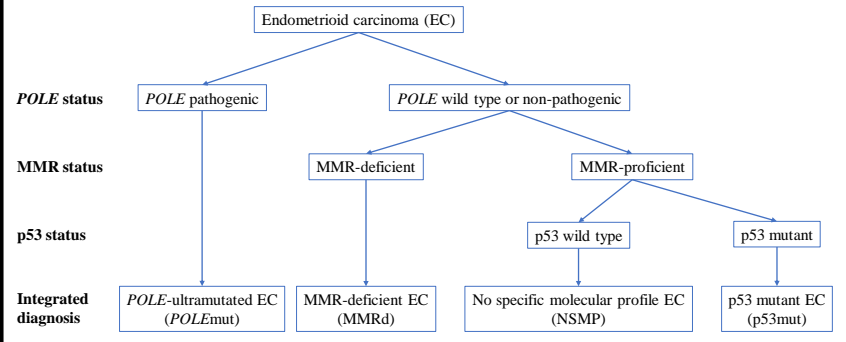
ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma

Table 2 Definition of prognostic risk groups

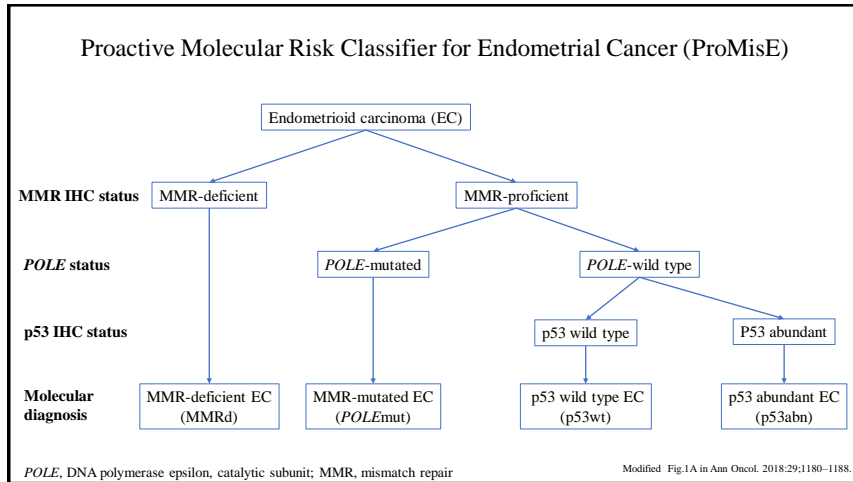
Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*
Low	▶ Stage IA endometrioid + low-grade† + LVSI negative or focal	▶ Stage I-I POLEmut endometrioid carcinoma, no residual disease
Intermediate	▶ Stage IB endometrioid + low-grade† + LVSI negative or focal ▶ Stage IA endometrioid + high-grade† + LVSI negative or focal ▶ Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion	▶ Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade† + LVSI negative or focal ▶ Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade† + LVSI negative or focal ▶ Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	▶ Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage IB endometrioid high-grade† regardless of LVSI status ▶ Stage II	▶ Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade† regardless of LVSI status ▶ Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	▶ Stage III-IVA with no residual disease ▶ Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease	▶ Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease ▶ Stage I-IVA p53abn endometrioid carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease ▶ Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced metastatic	▶ Stage III-IVA with residual disease ▶ Stage IVB	▶ Stage III-IVA with residual disease of any molecular type ▶ Stage IVB of any molecular type

Table 2 in Int J Gynecol Cancer 2021;31:12-39

Molecular classification of endometrial carcinoma



POLE, DNA polymerase epsilon, catalytic subunit; MMR, mismatch repair Fig. 6.01 modified in WHO classification of tumors, Female genital tract, 5th ed.



FIGO2008からFIGO2023へ

International Journal of Gynecology and Obstetrics 105 (2009) 103-104

Contents lists available at ScienceDirect
International Journal of Gynecology and Obstetrics
Journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijgo

FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY
Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium

Published online: 20 June 2023
DOI: 10.1052/ijgo.14923

SPECIAL ARTICLE

FIGO staging of endometrial cancer: 2023

Jonathan S. Berek¹ | Xavier Matias-Guiu² | Carien Creutzberg³ | Christina Fotopoulou⁴ | David Gaffney⁵ | Sean Kehoe⁶ | Kristina Lindemann⁷ | David Mutch⁸ | Nicole Concin^{9,10} | Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee

現進行期(FIGO2008)と新進行期(FIGO2023)の比較

Stage	旧分類(FIGO2009)	新分類(FIGO2023)
I期	子宮体部に限局	子宮体部と 卵巣 に限局
IA期	筋層浸潤<1/2 (IA1~IA3の亜分類なし)	癌が内膜に留まる OR 低異型度類内膜癌かつ筋層浸潤<1/2 AND 5か所以上の脈管侵襲なし
IA1		内膜またはポリープ内に限局する 低異型度類内膜癌
IA2		筋層浸潤<1/2 AND 5か所以上の脈管侵襲なし
IA3	筋層浸潤<1/2 AND 5か所以上の脈管侵襲なし AND 卵巣以外の転移なし AND 卵巣病変は片側性で被膜侵襲などなし	低異型度類内膜癌 AND 筋層浸潤<1/2 AND 5か所以上の脈管侵襲なし AND 卵巣以外の転移なし AND 卵巣病変は片側性で被膜侵襲などなし
IB期	筋層浸潤≧1/2	低異型度類内膜癌 AND 筋層浸潤≧1/2
IC期	定義なし	内膜またはポリープ内に限局する 高悪性度癌 (類内膜癌grade 3、漿液性癌、明細胞癌、中腎様癌、胃/腸型粘液性癌、未分化癌、癌肉腫)

* 脈管侵襲は腫瘍浸潤先進部で検討する。

現進行期(FIGO2008)と新進行期(FIGO2023)の比較

Stage	旧分類(FIGO2009)	新分類(FIGO2023)
II期	子宮に限局するが頸部間質浸潤あり (IIA~IICの亜分類なし)	子宮に限局するが頸部間質浸潤あり OR 5か所以上の脈管侵襲あり OR 筋層浸潤を伴う高悪性度癌
IIA期		子宮に限局するが、頸部間質浸潤を伴う 低異型度類内膜癌
IIB期		5か所以上の脈管侵襲を伴う 低異型度類内膜癌
IIC期		筋層浸潤を伴う 高悪性度癌 (類内膜癌grade 3、漿液性癌、明細胞癌、中腎様癌、胃/腸型粘液性癌、未分化癌、癌肉腫)

* 脈管侵襲は腫瘍浸潤先進部で検討する。

現進行期(FIGO2008)と新進行期(FIGO2023)の比較

Stage	旧分類(FIGO2009)	新分類(FIGO2023)
III期	子宮外に広がるが、小骨盤腔を越えていないもの、または領域リンパ節へ広がるもの	全ての組織型における、局所および/あるいは領域的な広がり
IIIA期	子宮漿膜ならびに/あるいは付属器を侵すもの	子宮漿膜、付属器への直接進展または転移
IIIA1期	(IIIA1, IIIA2の亜分類なし)	IA3期を満たすものを除いた付属器への進展
IIIA2期		子宮漿膜への浸潤あるいは播種
IIIB期	腔ならびに/あるいは子宮傍組織へ広がるもの	腔ならびに/あるいは子宮傍組織または骨盤腹膜への転移・浸潤
IIIB1期	(IIIB1, IIIB2の亜分類なし)	腔ならびに/あるいは子宮傍組織への転移・浸潤
IIIB2期		骨盤腹膜への転移・浸潤

現進行期(FIGO2008)と新進行期(FIGO2023)の比較

Stage	旧分類(FIGO2009)	新分類(FIGO2023)
IIIC期	骨盤リンパ節ならびに/あるいは傍大動脈リンパ節転移のあるもの	骨盤リンパ節ならびに/あるいは傍大動脈リンパ節転移のあるもの
IIIC1期		骨盤リンパ節転移陽性のも
IIIC1i期	骨盤リンパ節転移陽性のも (IIIC1i, IIIC1iiの亜分類なし)	微小転移(0.2-2 mm and/or >200 cells)陽性のも
IIIC1ii期		マクロ転移(>2 mm)陽性のも
IIIC2期	骨盤リンパ節転移の有無にかかわらず、傍大動脈リンパ節転移陽性のも	骨盤リンパ節転移の有無にかかわらず、傍大動脈リンパ節転移陽性のも
IIIC2i期	(IIIC2i, IIIC2iiの亜分類なし)	微小転移(0.2-2 mm and/or >200 cells)陽性のも
IIIC2ii期		マクロ転移(>2 mm)陽性のも

現進行期(FIGO2008)と新進行期(FIGO2023)の比較

Stage	旧分類(FIGO2009)	新分類(FIGO2023)
IV期	癌が小骨盤腔をこえているか、明らかに膀胱ならびに/あるいは腸粘膜を侵すもの、ならびに/あるいは遠隔転移のあるもの	膀胱ならびに/あるいは腸粘膜を侵すもの、ならびに/あるいは遠隔転移のあるもの
IVA期	膀胱ならびに/あるいは腸粘膜浸潤のあるもの	膀胱ならびに/あるいは腸粘膜浸潤のあるもの
IVB期	腹腔内ならびに/あるいは鼠径リンパ節転移を含む遠隔転移のあるもの	小骨盤を越えた腹膜転移
IVC期		腎静脈より頭側の傍大動脈リンパ節転移を含む遠隔転移

II期およびII期内膜癌に分子分類を行った場合 ～進行期が変更になる場合がある～

進行期	規定因子
IAm _{POLEmut}	POLEmut 内膜癌 組織型、脈管侵襲の程度、筋層浸潤の程度、頸部間質浸潤の有無は問わない
IIcM _{p53abn}	p53abn 内膜癌 組織型、脈管侵襲の程度、筋層浸潤の程度、頸部間質浸潤の有無は問わない

- ✓ ProMisEでの運用を想定している
- ✓ 生検で行った場合、摘出材料での再検査は不要
- ✓ POLEmut, POLE変異陽性
- ✓ p53abn, 内部コントロールの発現が担保されているという条件下での免疫組織化学的なp53異常発現 (過剰発現、発現完全欠失、細胞質発現)

FIGO2023運用上の問題点

- ✓本邦と欧州の術後補助療法の違い
本邦は化学療法、欧州は放射線療法
- ✓*POLE*sequencingへのアクセス制限
施行可能な施設に限られる
- ✓MMR, p53 IHCを全例に行う場合のコスト
- ✓FIGO2008に基づきこれまでの集積されてきたデータとの連続性の途絶

まとめ

- ✓腫瘍の解剖学的な広がりだけでなく、組織型や脈管侵襲、分子分類が考慮され、リスク分類としての性格が強くなっている
- ✓FIGO2008に含まれていない脈管侵襲数などのために、これまで蓄積されてきた既存のデータとの比較が困難となる
- ✓少なくとも今後の研究報告などのために、FIGO2023で求められる項目を残しておく必要がある

2024.3.29
 第113回日本病理学会総会
 日本婦人科病理学会コンパニオンミーティング 子宮体癌

子宮体癌の分子病理学的事項

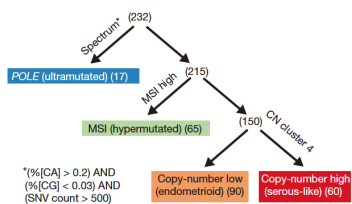
岡山大学病院 病理診断科
 柳井広之



TCGA分類 現場への応用

ARTICLE

Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma



Nature. 2013 May 2; 497(7447): 67–73.

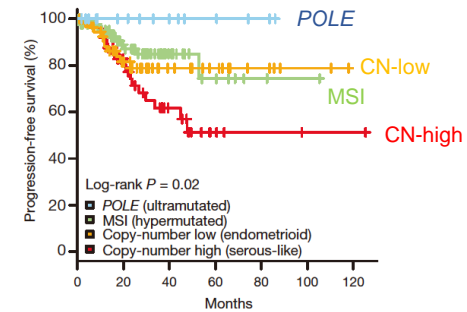


Endometrial epithelial tumours and precursors
 8380/2 Endometrial hyperplasia without atypia
 8380/3 Atypical hyperplasia of the endometrium
 Endometrioid adenocarcinoma NOS
 POLE-ultramutated endometrioid carcinoma
 Mismatch repair-deficient endometrioid carcinoma
 p53-mutant endometrioid carcinoma
 No specific molecular profile (NSMP) endometrioid carcinoma

ARTICLE

Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma

類内膜癌・漿液性癌の
 分子生物学的分類は予後に相関する



Nature. 2013 May 2; 497(7447): 67–73.

欧州 (ESGO/ESTRO/ESP)による分子分類に基づくリスク分類

- Stage I-IIのPOLE変異体癌は術後残存がなければ組織型に関係なくlow risk
- Stage III-IVのPOLE変異体癌は症例が少なく、十分なevidenceがないが、Stage IIIのPOLEはlow riskでもよいとする考えもある

Table 2 Definition of prognostic risk groups

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known†
Low	▶ Stage IA endometrioid + low-grade‡ + LVI§ negative or focal	▶ Stage I-II POLEmut endometrioid carcinoma, no residual disease ▶ Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVI§ negative or focal
Intermediate	▶ Stage IB endometrioid + low-grade‡ + LVI§ negative or focal ▶ Stage IA endometrioid + high-grade‡ + LVI§ negative or focal ▶ Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion	▶ Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVI§ negative or focal ▶ Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + high-grade‡ + LVI§ negative or focal ▶ Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	▶ Stage I endometrioid + substantial LVI§ regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage IB endometrioid High-grade‡ regardless of LVI§ status ▶ Stage II	▶ Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + substantial LVI§ regardless of grade and depth of invasion ▶ Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade‡ regardless of LVI§ status ▶ Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	▶ Stage III-IVA with no residual disease ▶ Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease	▶ Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease ▶ Stage I-IVA p53abn endometrioid carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease ▶ Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced/metastatic	▶ Stage III-IVA with residual disease ▶ Stage IVB	▶ Stage III-IVA with residual disease of any molecular type ▶ Stage IVB of any molecular type

Concin N, et al. Int J Gynecol Cancer 2021;31:12–39.

FIGO staging of endometrial cancer: 2023

Jonathan S. Berek¹ | Xavier Matias-Guiu² | Carlen Creutzberg³ | Christina Fotopoulou⁴ | David Gaffney⁵ | Sean Kehoe⁶ | Kristina Lindemann⁷ | David Mutch⁸ | Nicole Concin⁹ | Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee

Stage	分子所見
Stage IA _m ^{POLEmut}	POLE変異子宮内膜癌で、子宮体部に限局するか頸部への進展があるもの。脈管侵襲の程度、組織型を問わない
Stage IIC _m ^{p53abn}	p53異常のある子宮内膜癌で、子宮体部に限局するか頸部への進展があるもの。筋層浸潤の程度、頸部への進展、脈管侵襲の程度、組織型を問わない

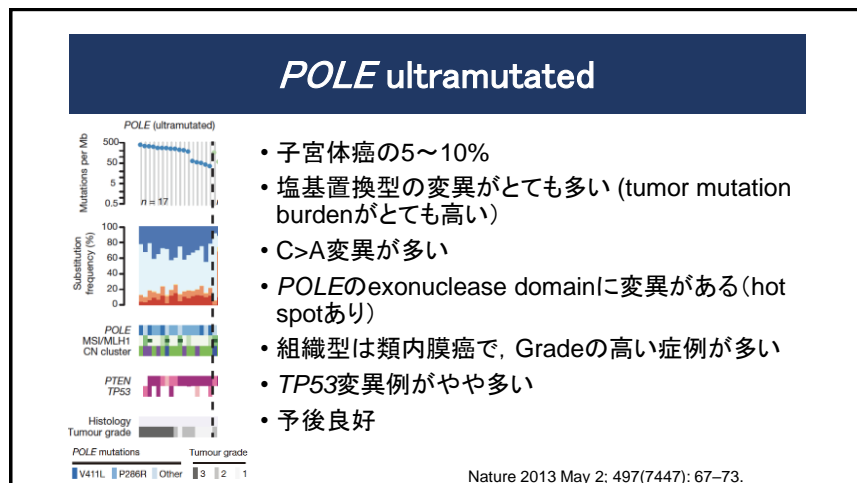
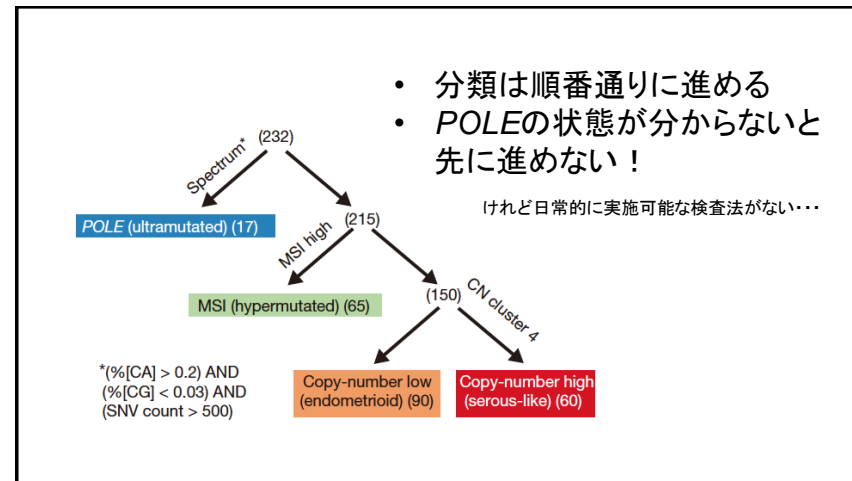
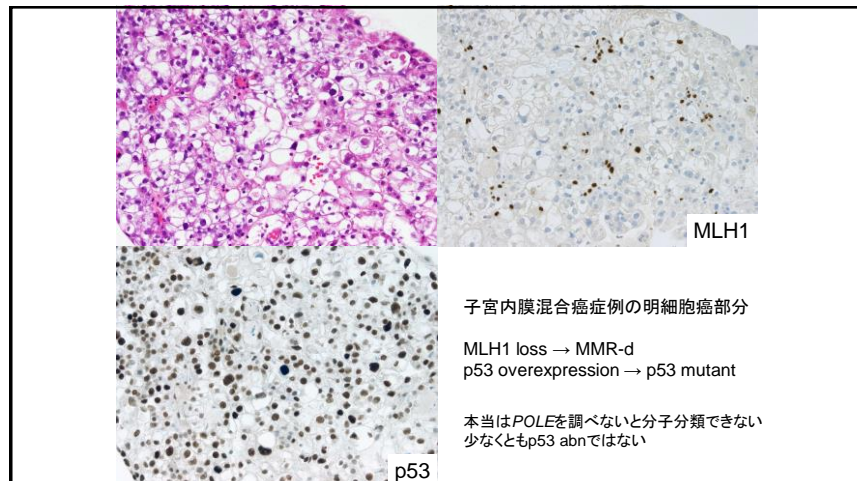
子宮体癌分子型検査法

WHO 第5版	検査法
POLE-ultramutated	hot spotのsequence (exon 9, 13, 14)
Mismatch repair-deficient (MMRd)	IHC MLH1, PMS2, MSH2, MSH6の欠失
p53-mutant	IHC p53の過剰発現(80%以上の細胞が陽性)、完全に陰性(null-pattern)、細胞質の染色のいずれか
No specific molecular profile (NSMP)	上記のいずれにも当てはまらない

'Multiple classifier'

- MMRd-p53, POLE-p53ともにp53単独異常の症例よりも有意に予後良好
- 組織型として類内膜癌が多い
- 腫瘍内、腫瘍周囲のリンパ球浸潤がしばしば見られる
- p53の異常がsubclonalなことが半数→p53異常は二次性の所見と考えられる

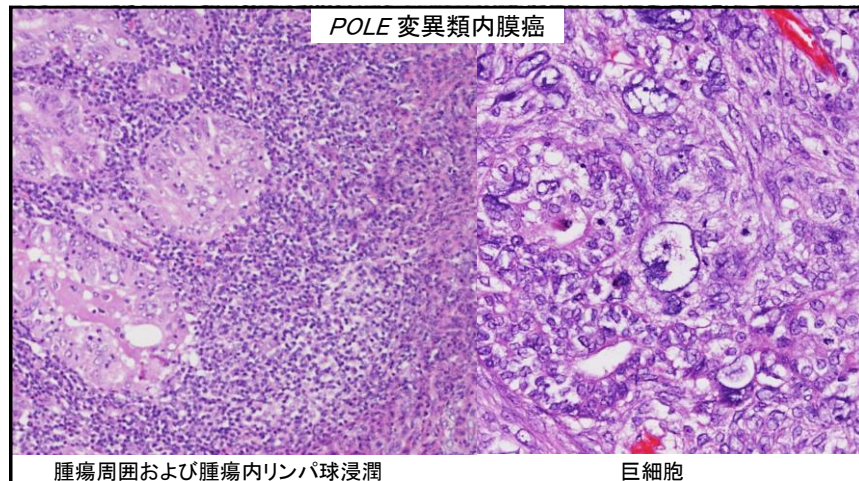
→アルゴリズム通り、それぞれMMR-d, POLE群に分類する



POLE変異子宮体癌の特徴

	POLE mt	POLE wt	POLE wt serous
年齢中央値 (歳)	62.1 (36-81)	65 (40-84)	73.3 (61-85)
High grade	31%	21%	100%
腫瘍周囲リンパ球浸潤	80%	43%	27%
腫瘍内リンパ球浸潤	59%	28%	13%
巨細胞	33%	10%	53%
p53 IHC 変異型	16%	6%	80%
p16 IHC びまん性陽性	18%	13%	73%
MMR deficiency (IHC)	10%		0%

Van Gool IC, et al. Histopathology. 2018 Jan;72(2):248-258 より



Histopathology
Histopathology 2018; 72: 248-258. DOI: 10.1111/his.13138

Blinded histopathological characterisation of POLE exonuclease domain-mutant endometrial cancers: sheep in wolf's clothing

Inge C Van Gool,¹ Jef E H Ubachs,¹ Ellen Stelloo,¹ Cor D de Kroom,² Jelle J Goeman,³ Vincent T H B M Smits,¹ Carlien L Creutzberg¹ & Tjalling Bosse¹
¹Department of Pathology, ²Department of Gynecology, ³Department of Medical Statistics and Biostatistics, and ⁴Department of Clinical and Radiation Oncology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands

腫瘍周囲リンパ球浸潤 or G3
 MLH1 wild type or p53 wild type
 類内膜癌

感度 80%
 特異度 88%
 陽性的中率 33%

POLE変異子宮体癌の特徴

SubclonalなMMR, p53の異常が1/3の症例に見られる

No.	Histotype	POLE mutation	MMR	p53	Beta-catenin	ER
1	High-grade carcinoma, ambiguous morphology, grade 3	p.Pro286Arg Pathogenic	Intact	Subclonal overexpression	NP	<1%
2	Endometrioid carcinoma, grade 2	p.Ala450Pro Pathogenic	Intact	WT	NP	70% 1-3 +
3	Endometrioid carcinoma, grade 2	p.Pro286Arg Pathogenic	Intact	NP	NP	NA
4	Endometrioid carcinoma, grade 3	p.Pro286Arg Pathogenic	PMS2 deficient (two-panel)	Subclonal overexpression	Membranous	20%-30% 2-3 +
5	High-grade carcinoma, ambiguous morphology, grade 3	p.Pro286Arg Pathogenic	Intact	WT	NP	<1%
6	High-grade carcinoma, ambiguous morphology, grade 3	p.Pro286Arg Pathogenic	Intact	NP	NP	NP
7	Endometrioid carcinoma, grade 3	p.Pro286Arg Pathogenic	Intact	Null	Membranous	NP
8	High-grade carcinoma, favor endometrioid carcinoma, grade 3	p.Pro286Arg Pathogenic	Intact	Subclonal overexpression	Membranous	95% 2-3 +
9	Endometrioid carcinoma, grade 2	p.Ser297Phe Pathogenic	MLH1/PMS2 subclonal loss of expression	Subclonal overexpression	Nuclear	95% 2-3 +
10	Intermediate-grade endometrial carcinoma, ambiguous morphology, grade 2	p.Pro286Arg Pathogenic	NA	WT	Membranous	90% 2-3 +
11	Biphasic neoplasm, favor dediff. carcinoma	p.Pro436Arg Pathogenic	Intact	WT	NP	1%
12	Intermediate-grade endometrial carcinoma, ambiguous morphology, grade 2	p.Pro286Arg Pathogenic	Intact	WT	Membranous	60% 3+

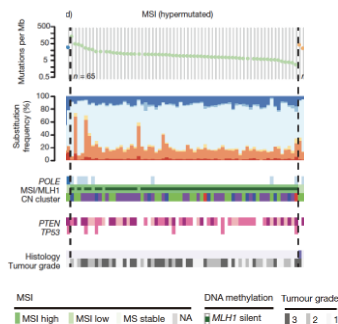
Keyhanian K, et al. Am J Surg Pathol. 2024 Mar 1;48(3):292-301

POLE変異体癌を疑う所見

最終的にはsequenceしなければ決着しないが、検査する症例を絞る目安として

- 腫瘍辺縁, 腫瘍内リンパ球浸潤
- 巨細胞出現
- Grade 3
- p53, MMR蛋白のsubclonalな異常所見

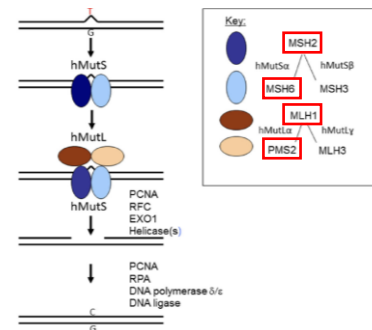
MSI hypermutated (MMRd)



- 塩基置換型の変異が多い (tumor mutation burdenが高い)
- 遺伝子全体にメチル化が高い
- *MLH1*プロモーター領域の hypermethylationの頻度が高い
- ほぼ類内膜癌でGrade 2, 3が多い

Nature 2013 May 2; 497(7447): 67–73.

MMR関連蛋白免疫染色



- 免疫染色でMLH1, PMS2, MSH2, MSH6のどれかが陰性であることはMSI-Hと関連する
- これらの蛋白質をコードする遺伝子に変異か、*MLH1*のプロモーター領域のメチル化による発現抑制により免疫染色陰性となる

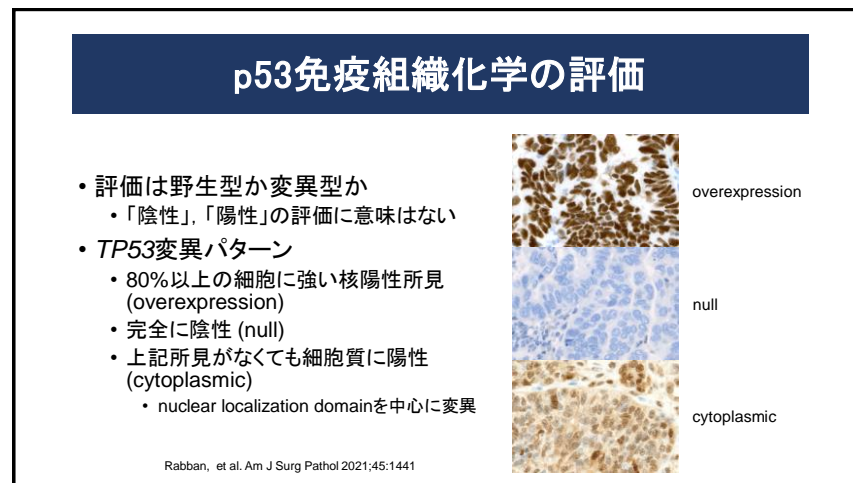
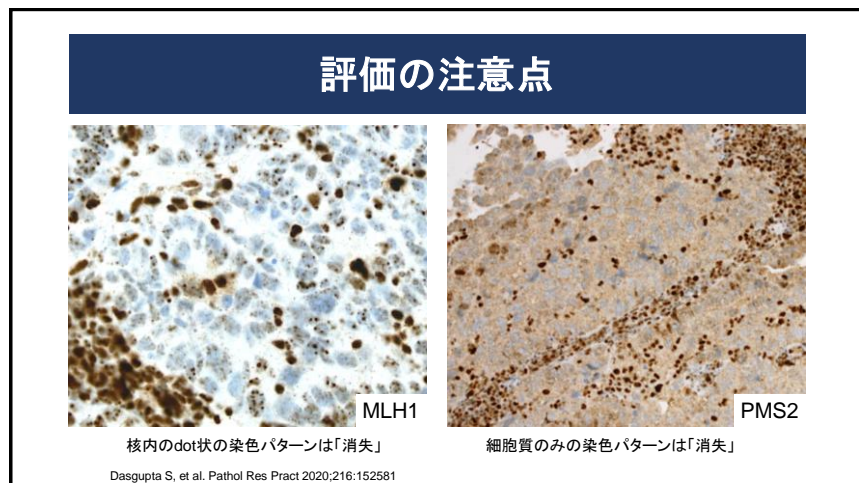
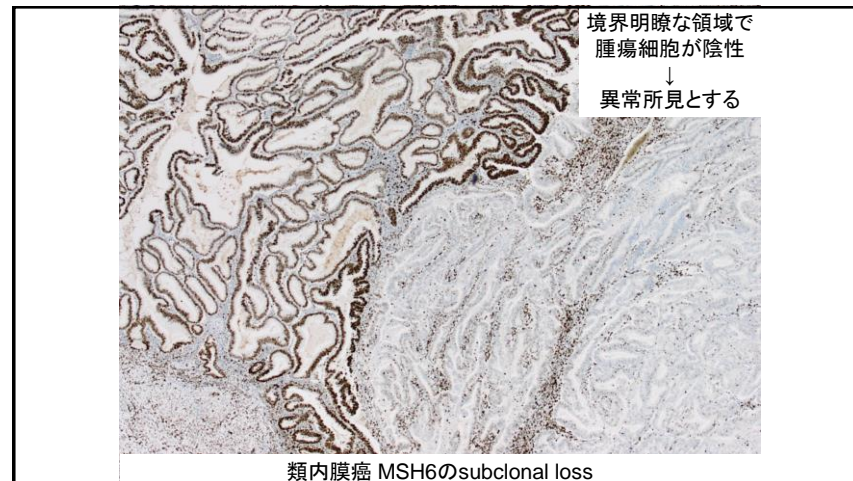
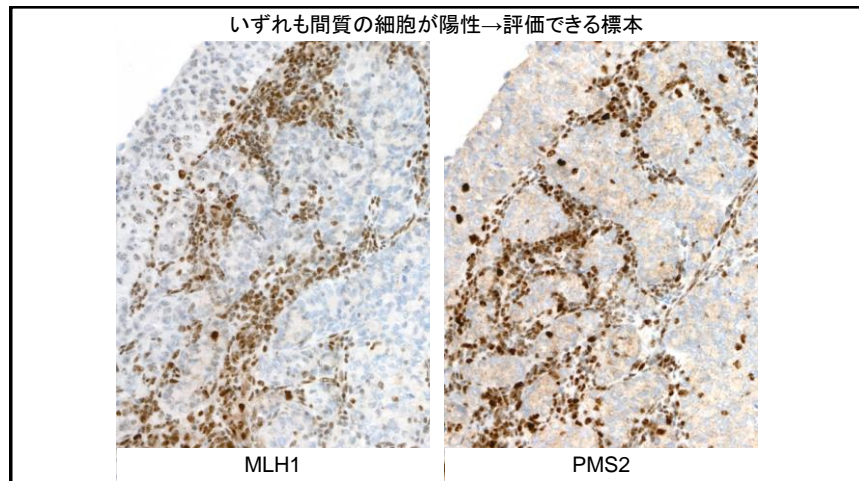
Peltomäki. Familial Cancer (2016) 15:385–393より

MMR関連蛋白免疫染色

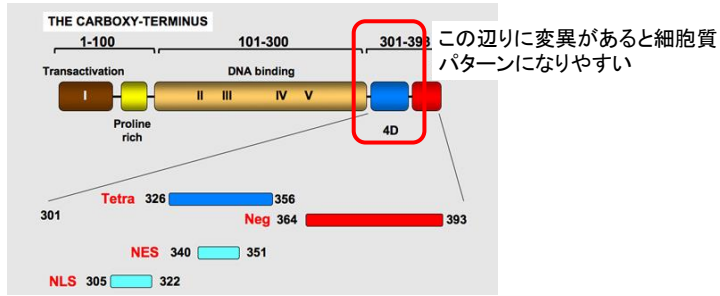
- PMS2とMSH6の組み合わせから始めてもよい
 - 両方陽性ならMMR proficiency
 - 保険診療のミスマッチ修復関連タンパクの免疫染色は4種類行う
 - 子宮体癌ではリンチ症候群検査目的の染色は保険適用外
- MMR-dなら遺伝カウンセリングを考慮

MMR関連蛋白免疫染色の評価

- MMR異常と評価するパターン
 - 内部陽性対照が良好に染色されている部分で、腫瘍細胞のうち陽性細胞が5%未満
 - 腫瘍細胞が陽性であるが、境界明瞭な陰性の領域が10%以上の範囲にみられる
- 免疫染色の結果が不明瞭であれば生検検体での再検もしくはMSI検査へ
- 限局性の陰性所見がみられることがある (subclonal loss)
 - MLH1, PMS2のsubclonal lossの多くは孤発性
 - MSH6のsubclonal lossはLynch症候群の可能性があり、遺伝カウンセリングを考慮する



p53蛋白質の構造



Tetra: tetramerization, NES: nuclear exclusion sequence (nuclear export signal), NLS: nuclear localization domain (signal)
http://p53.free.fr/p53_info/p53_Protein.html より

この辺りに変異があると細胞質パターンになりやすい

TP53変異とp53免疫染色パターン

染色パターンにより変異のパターンに傾向がある

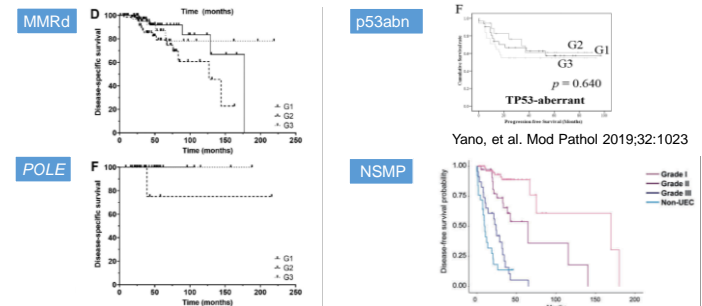
	Missense	Nonsense	Splice site	Frameshift, deletion
びまん性 核	22		2	
細胞質	4	2		
null		2	1	2

Matsumoto N. Int J Gynecol Pathol. 2023;42:567-575より

Beyond the TCGA

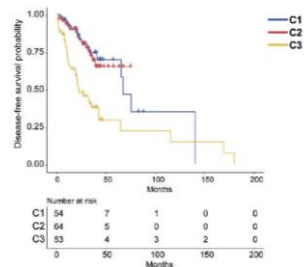
類内膜癌 GradeとTCGA

POLE, MMRd, p53abn 類内膜癌ではGradeと予後は相関しない



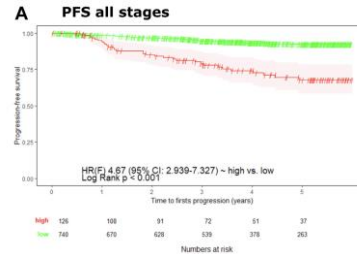
NSMPの中にも多様性がある

C1: *PTEN* mt + *PIK3R1*mt
 C2: *PTEN* mt + *PIK3CA* mt
 C3: 1q gain + *PTEN* wild



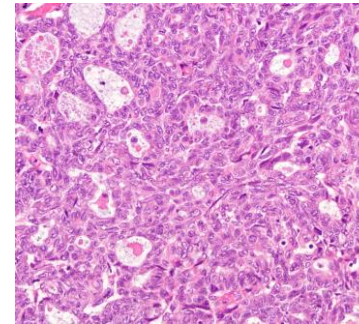
Momeni-Boroujeni et al. Mod Pathol 2022;35:1269-78

Low risk: G1 or 2かつER陽性
 High risk: G3かつ/もしくはER陰性



Jamieson et al. Mod Pathol 2023;36:100085

中腎様腺癌



KRAS G12V症例

- 中腎癌に似た形態を示す腺癌
- 多くはp53 wt. MMR-p (NSMP)
 - Ma T. Front Oncol. 2022;12:911695
 - Kim H. Diagnostics (Basel). 2021;11:2042
 - Kim H. Anticancer Res. 2023;43:1785-
 - da Silva. Mod Pathol 2021;34:1570-
 - Horn LC. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146:971-983
- 予後不良
- 8割程度にKRASの変異
 - KRAS阻害薬の奏効が期待される

岡山大学では

- 子宮体癌手術症例で免疫染色
- p53は全例染色
- MMR蛋白は患者さんの同意が得られた症例でPMS2, MSH6. 異常があればMLH1またはMSH2を追加

Take Home Messages

- 分子分類 (*POLE*, MMRd, p53, NSMP) はアルゴリズムに従って行う
- MMRd, p53免疫染色は内部コントロールの染色性が保たれていること標本・部位で評価する
- *POLE*以外では組織型の評価も引き続き重要
 - Low-grade vs. high-grade
 - 中腎様腺癌はlow gradeに見え、NSMPだが予後不良
- MMRd, NSMPの類内膜癌ではGrade評価 (low vs. high) も重要

p53, MMR免疫染色をどうするか

目的は分子分類だけではない

- 分子分類には不十分だが
- p53免疫染色
 - High-riskの可能性のある症例の拾い上げ
 - 染色態度の異常がある症例の多くはp53abn (CN-high)に分類される
- MMR免疫染色
 - Lynch症候群の拾い上げ
 - 免疫チェックポイント阻害剤の適用を検討するためには意味がある