

子宮頸部腺癌はどこからくるのか

三上芳喜

熊本大学医学部附属病院 病理診断科(病理部)
Department of Diagnostic Pathology
Kumamoto University Hospital

WHO2003

- 粘液性腺癌
 - 内頸部型
 - 腸型
 - 印環細胞型
 - 最小偏倚型
 - 絨毛腺管型
- 類内膜腺癌
- 明細胞腺癌
- 漿液腺癌
- 中腎腺癌

WHO2014

- 通常型腺癌
- 粘液性腺癌
 - 腸型
 - 印環細胞型
 - 胃型腺癌
 - 最小偏倚腺癌
- 絨毛腺管癌
- 類内膜腺癌
- 明細胞腺癌
- 漿液腺癌
- 中腎腺癌
- 神経内分泌癌が併存する腺癌

WHO2003

- 粘液性腺癌
内頸部型

腸型
印環細胞型
最小偏倚型
絨毛腺管型

WHO2014

- 通常型腺癌
- 粘液性腺癌
 - 腸型
 - 印環細胞型
 - 胃型
 - 最小偏倚腺癌
- 絨毛腺管癌

子宮頸部腺癌

リスク要因

- ハイリスクHPV(18型など)
- 経口避妊薬
- 若年

4

子宮頸部腺癌

- HPV関連
70% ~ ≒100%
- 非HPV関連
~ 30%(胃型腺癌など)

5

ハイリスクHPV陽性

- 通常型腺癌
(内頸部型粘液性腺癌)
- 腸型粘液性腺癌
- 漿液腺癌(?)
- 類内膜腺癌(?)

ハイリスクHPV陰性

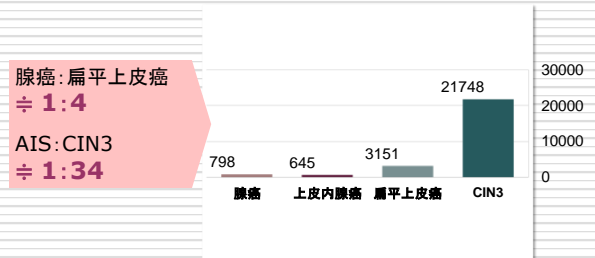
- 明細胞腺癌
- 中腎腺癌
- 漿液腺癌
- 類内膜腺癌
- 胃型腺癌
(最小偏倚腺癌を含む)

HPV DNA テスト、HPV
ワクチンのピットフォール

通常型 Usual type

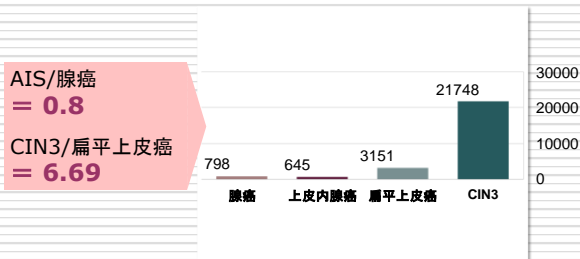
7

扁平上皮癌とCIN3、腺癌と上皮内腺癌(AIS)の罹患数(SEER、1991~1995)



Wang et al. Cancer 2004; 100: 1035-44

扁平上皮癌とCIN3、腺癌と上皮内腺癌(AIS)の罹患数(SEER、1991~1995)



Wang et al. Cancer 2004; 100: 1035-44

上皮内腺癌 < 浸潤腺癌

3つの仮説

- ① 腺癌の多くが上皮内腺癌を経由しないで発生する
- ② 上皮内腺癌の多くが、極めて短期間に浸潤腺癌となる
- ③ 上皮内腺癌のうちに診断されていない

10

前がん病変としての上皮内腺癌の概念を指示する2症例の所見

- 細胞形態が浸潤性腺癌と類似している
- 浸潤性腺癌の近傍に存在している

Friedell GH et al. Cancer 1953; 6: 887-897

11

前癌病変の要件

米国国立衛生研究所によるコンセンサス (2004年)

- ✓ 発癌リスクの増加と関連していることを示すエビデンスがある
- ✓ その存在領域から癌が発生する
- ✓ 正常組織との区別が可能である
- ✓ 関連する癌と分子学的特徴や表現型の一部を共有するが、区別が可能である
- ✓ 診断する(認識する)方法がある

上皮内腺癌は 浸潤腺癌の前駆病変である

- 患者の平均年齢が、浸潤腺癌の患者と比較して10～15年ほど低い(平均38歳 vs 44～54歳)
 - 早期浸潤腺癌(平均43歳)
- 浸潤腺癌としばしば併存、あるいは浸潤腺癌に先行する(生検、細胞診など)
 - 浸潤腺癌症例の過去の細胞診で異常(AIS)
 - 2年～8年の経過

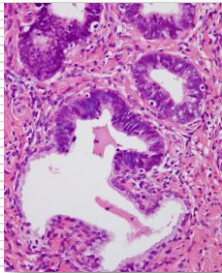
13

上皮内腺癌は 浸潤腺癌の前駆病変である

- 細胞形態が高分化型浸潤腺癌に類似
- 18型などのハイリスクHPV DNAが検出される(42%-92%)
- 浸潤腺癌と共通したバイオマーカーの発現
 - p16^{INK4a}, Ki-67, ER, CD44 など

14

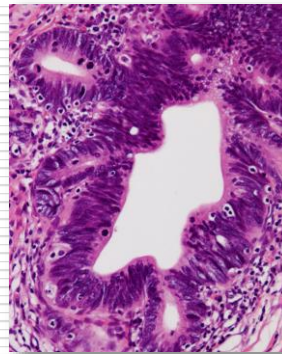
子宮頸部上皮内腺癌 Adenocarcinoma in situ (AIS)



- 既存の頸管腺が細胞学的に悪性の上皮で裏打ちされた病変
- 間質への浸潤を示さない

15

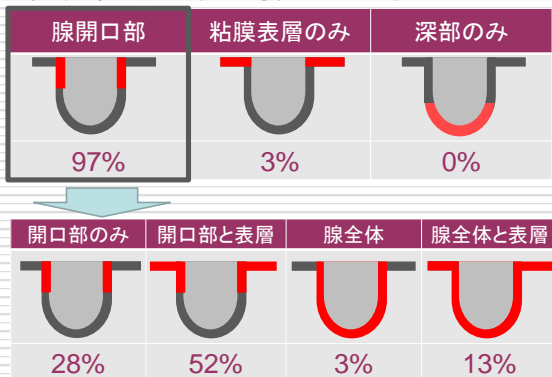
上皮内腺癌(AIS)



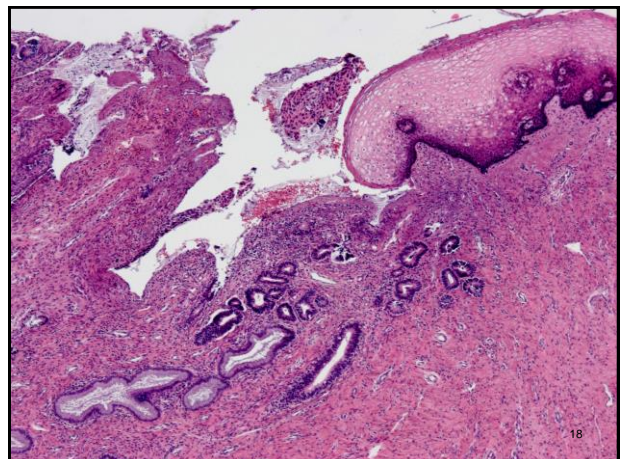
- 中等度-高度の核異型
- 中等度-高度の核重積
- 核クロマチン増量
- 核分裂(1～2/腺管)
- アポトーシス
- 炎症に乏しい
- 線毛がない

16

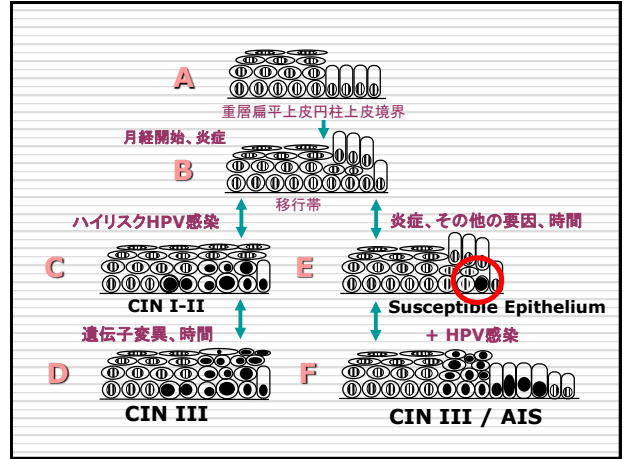
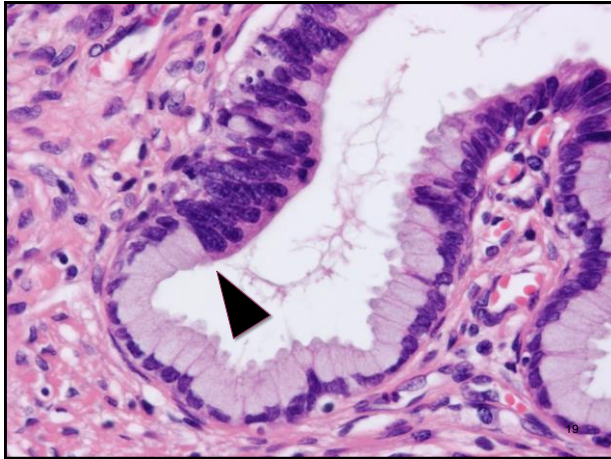
子宮頸部上皮内癌の局在(n=72、Jaworskiら)



Jaworski RC et al. Cancer 1988; 61: 1971-1981



18



良性反応性・化生性変化 → 上皮内腺癌

腺異形成 Glandular Dysplasia

- 顕著な核異型によって特徴づけられる腺病変
- 異型の程度は反応性のものをこえるが、上皮内腺癌の診断基準は満たさない

21

WHO 2003 (第3版)

腺癌および前駆病変
 Adenocarcinoma and precursors

- 腺癌 Adenocarcinoma
- 早期浸潤腺癌 Early invasive adenocarcinoma
- 上皮内腺癌 Adenocarcinoma in situ
- 腺異形成 Glandular dysplasia
- 良性腺病変 Benign glandular lesions

腺異形成 Glandular Dysplasia にまつわる問題点

1. 組織学的・細胞学的診断基準
 - … 診断者内、診断者間再現性
2. 生物学的特性
 - … 浸潤腺癌との関連、患者の予後、治療

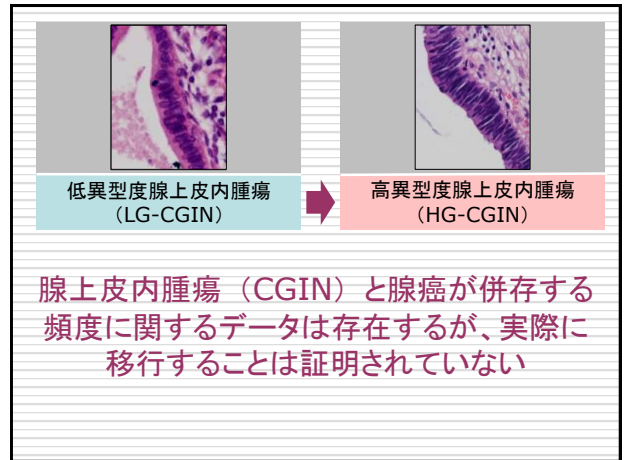
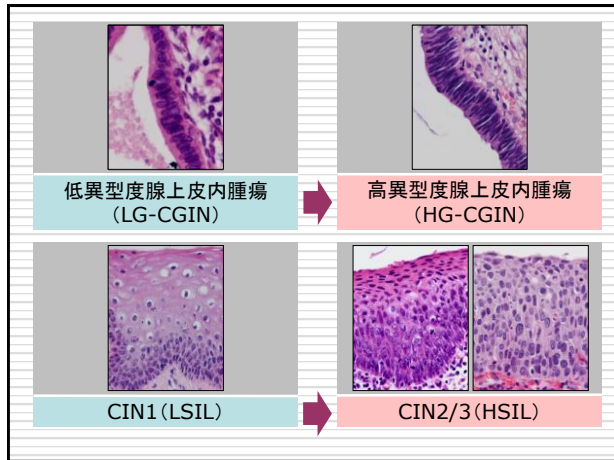
23

子宮頸部腺上皮内腫瘍 Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia (CGIN)

イギリス (NHS; 国民保険サービス)	WHO 3 rd ed. (2003)
Low-grade CGIN	腺異形成
High-grade CGIN	上皮内腺癌

Kurian K et al. J Clin Pathol 52: 112-117, 1999.
 Fox H et al. Histopathology reporting in cervical screening. NHS Cervical Screening Programme (NHSCSP), Sheffield, England, Publication No. 10; April, 1999.

24



腺上皮内腫瘍が段階的に発生(移行)することはない?

- 上皮内腺癌と正常上皮の間に中間的異型を示す上皮が介在していることが稀である (腺腫-癌シークエンス説が成り立たない)

フロント形成

上皮内腺癌

27

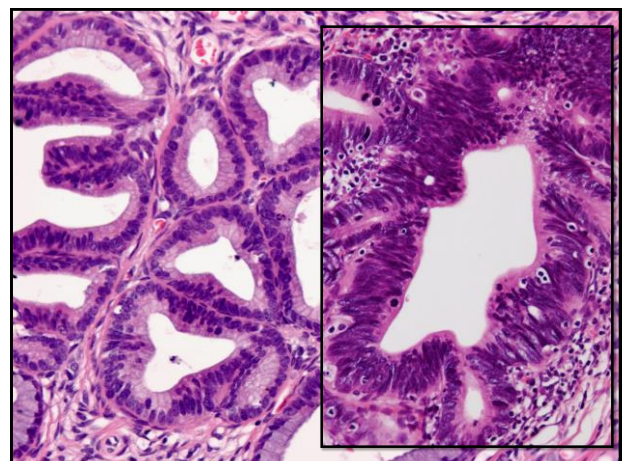
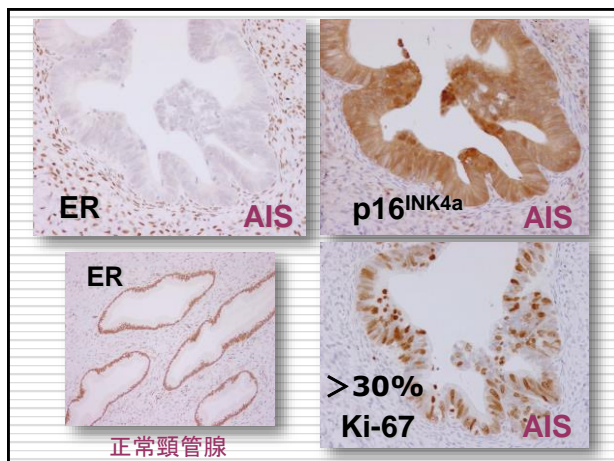
腺上皮内腫瘍が段階的に発生(移行)することはない?

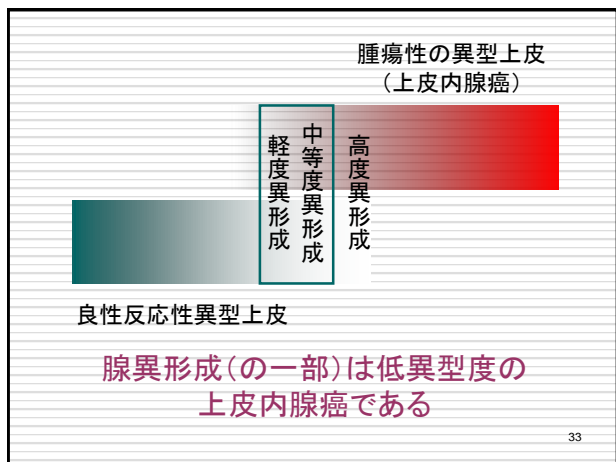
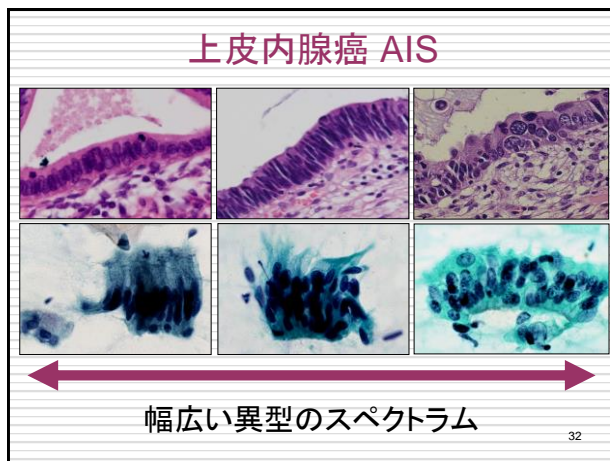
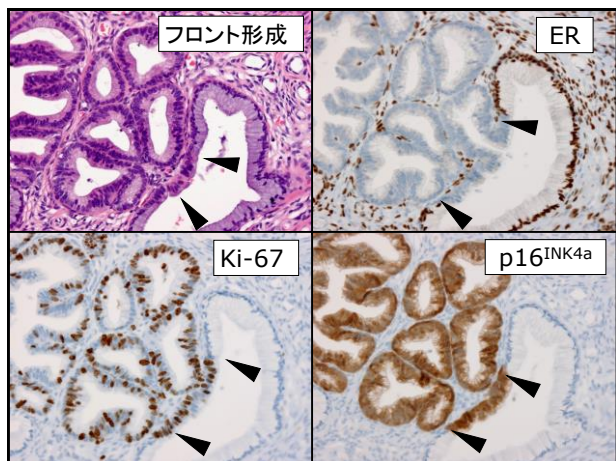
- 上皮内腺癌と正常上皮の間に中間的異型を示す上皮が介在していることが稀である (腺腫-癌シークエンス説が成り立たない)

フロント形成

上皮内腺癌

28





WHO 2014 (第4版)

腺病変および前駆病変
Glandular lesions and precursors

- 上皮内腺癌 Adenocarcinoma in situ
- 腺癌 Adenocarcinoma

良性腺病変および腫瘍類似病変
Benign glandular lesions and tumor-like lesions

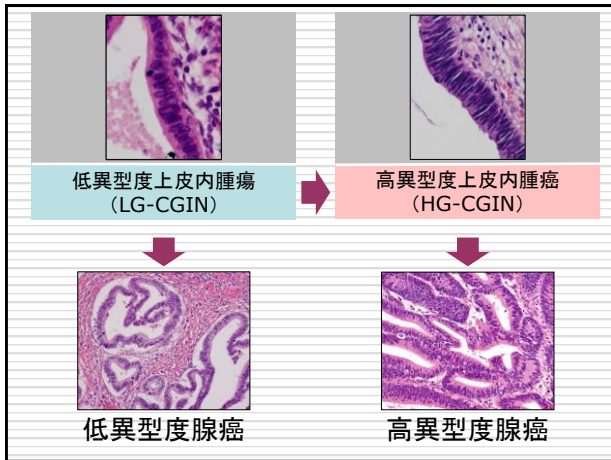
腺異形成 glandular dysplasia
は分類上、消滅した

子宮頸部腺上皮内腫瘍 Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia (CGIN)

イギリス (NHS; 国民保険サービス)	WHO2014
Low-grade CGIN	低異型度上皮内腺癌
High-grade CGIN	高異型度上皮内腺癌

Kurian K et al. J Clin Pathol 52: 112-117, 1999.
Fox H et al. Histopathology reporting in cervical screening. NHS Cervical Screening Programme (NHSCSP), Sheffield, England, Publication No. 10; April, 1999.

36



低異型度上皮内腺癌を腺異形成と呼んではいけないのか

NO! 呼ぶべきではない

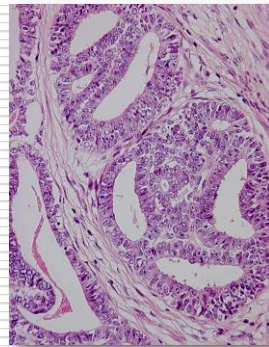
- 婦人科医がCIN1,2相当の病変と誤解
- 段階的に進展する証拠がない
- 浸潤癌と併存、あるいは進展するリスク
- CIN、早期扁平上皮癌と比較して腺病変
コルポスコピー下で視認することが難しい
- 細胞診の偽陰性率が高い
- 治療が遅れる可能性

38

子宮頸部上皮内腺癌の形態的バリエーション

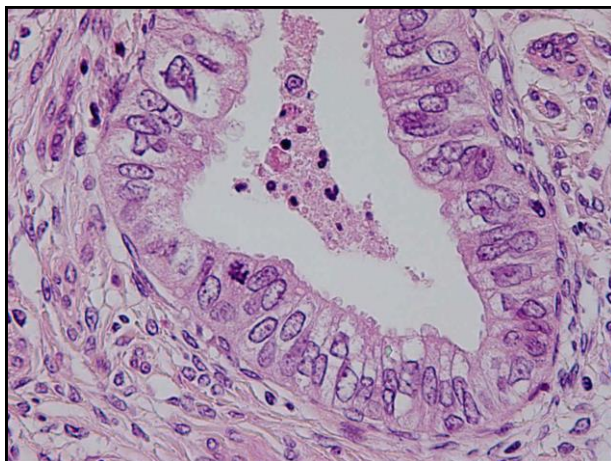
39

類内膜腺癌

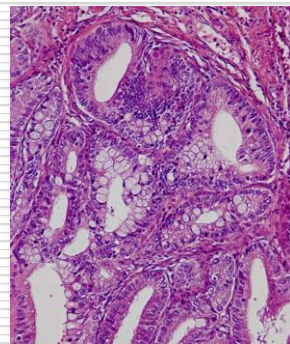


- 円柱細胞
- 粘液なし
- 線毛
- 扁平上皮分化
- 桑実胚様細胞巣

40

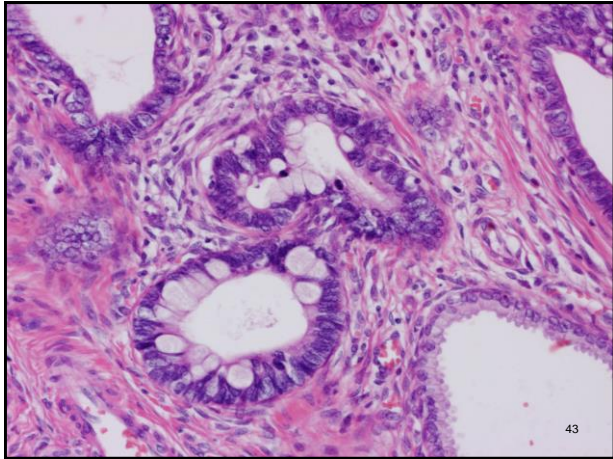


腸型粘液性腺癌

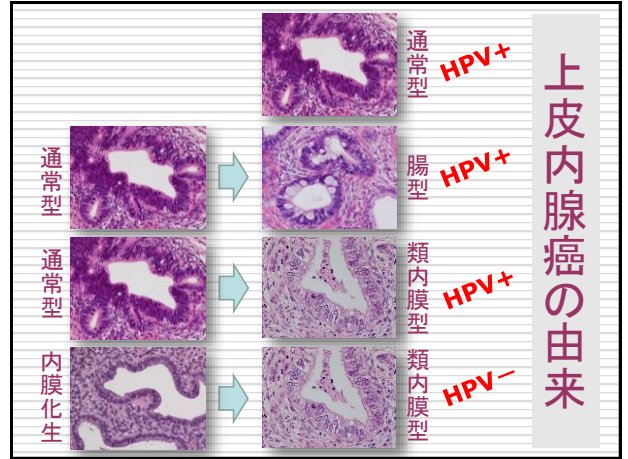
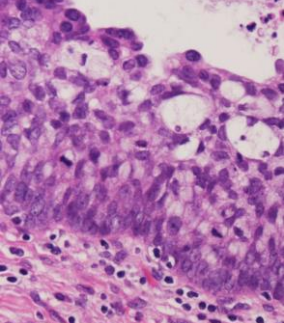


- 大腸癌に類似
- 杯細胞
Goblet cells
- パネート細胞
Paneth cells

42



43

重層性粘液産生
上皮内腫瘍

Stratified Mucin-producing
Intraepithelial Lesion
(SMILE)

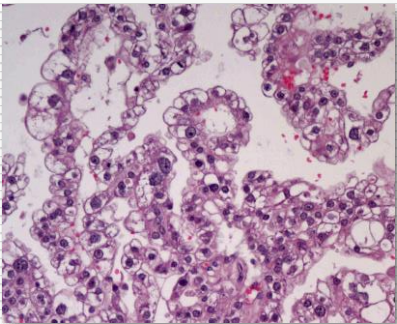
同義語
重層型上皮内癌
上皮内腺扁平上皮癌
上皮内粘表皮癌

• しばしばCIN、AIS、
浸潤腺癌と合併

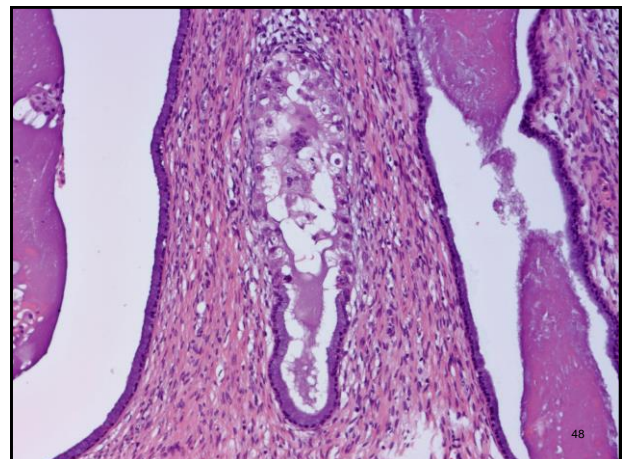
稀な腺癌
Unusual Adenocarcinoma

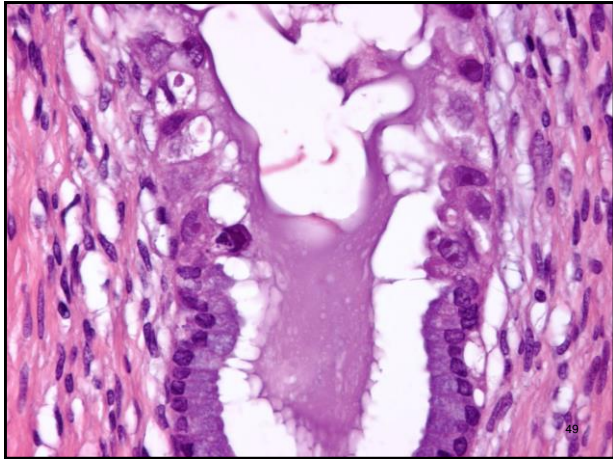
46

Clear cell adenocarcinoma
明細胞腺癌

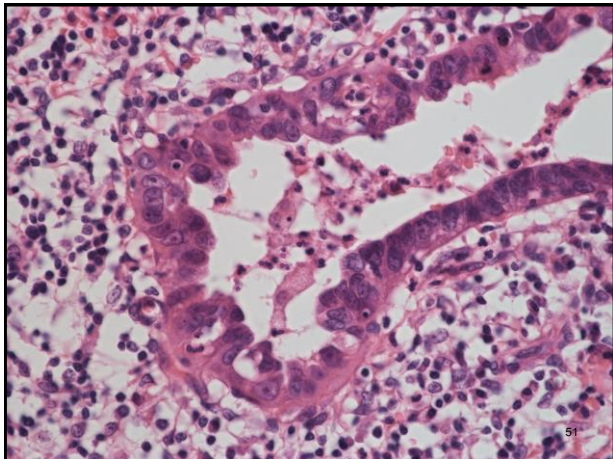
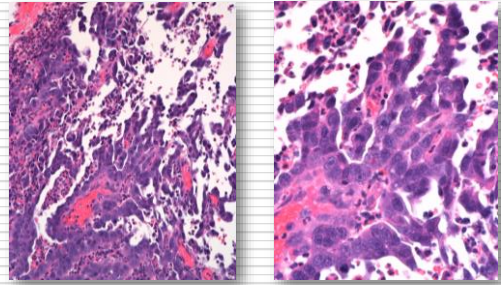


47





Serous adenocarcinoma
漿液腺癌

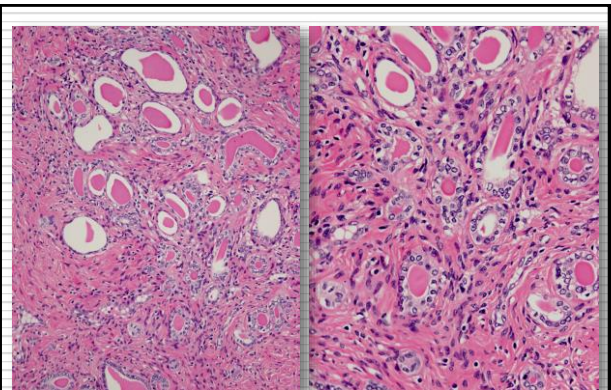
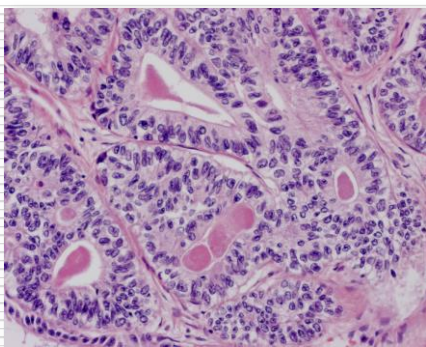


Serous adenocarcinoma
漿液腺癌

- 通常型腺癌(内頸部型粘液性腺)の形態的バリエーション(偽の漿液性腺癌)
 - 微小乳頭状パターン
 - p53(-)、HPV(+)、p16(+)
- De novo 発生の真の漿液性腺癌
 - p53(+)、HPV(-)、p16(+)**陽性(注意!)**

52

Mesonephric adenocarcinoma
中腎腺癌

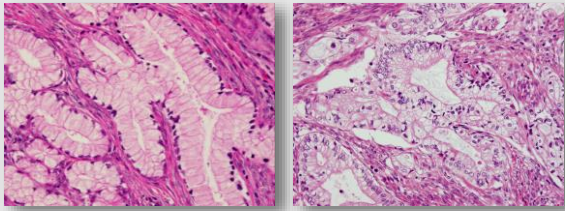


中腎管遺残/過形成

Mesonephric Remnant / Hyperplasia

54

胃型腺癌



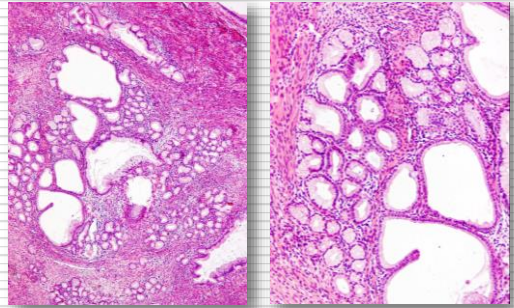
超高分化型
(最小偏倚腺癌)

高~中(低)分化型

55

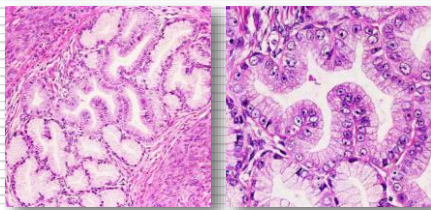
分葉状頸管腺過形成

Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia (LEGH)



56

LEGHは前駆病変か？ 種々の程度の異型~腺癌



Mikami Y et al. *Mod Pathol* 2004; 962-972
Kondo T et al. *Mod Pathol* 2005; 1199-1210
Nara M et al. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 289-98
Takeuchi K et al. *In J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1285-8
Ohta Y et al. *Pathol Res Pract* 2008; 204: 683-7
Nishio S et al. *Pathol Res Pract* 2009; 205: 331-337
Tsuji T et al. *Histopathology* 2011; 59: 55-62

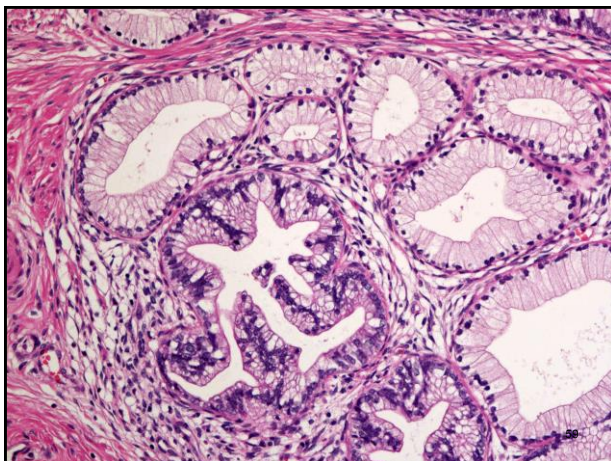
57

Case

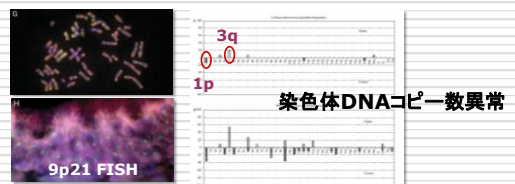


- 27歳、未経妊未経産
- 過誤腫ポリープ
- 0歳時より Peutz-Jeghers 症候群でフォローアップ
- 消化器内科より婦人科癌検診目的で紹介
- 家族歴: なし

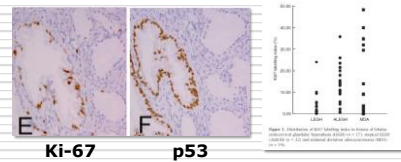
Ito M et al. *Pathol Res Pract* 2012; 208; 623-27



58



Kawauchi et al. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1807-1815

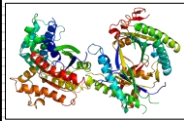


Mikami Y et al. *Histopathology* 2009; 55:362-364

60

GNAS Mutation in LEGH

Matsubara et al. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 270-276

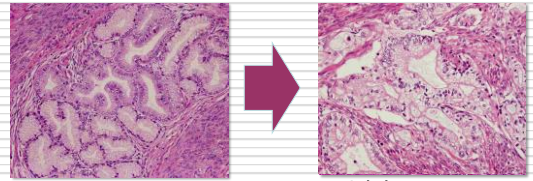


GNAS 遺伝子群
(GNAS Complex locus)

膵臓 IPMN などで
異常が認められる

- LEGH19例中11例(58%)で
GNAS、KRAS、STK11 変異
 - **GNAS 変異(8/19, 42%)**
 - KRAS 変異(1/19, 5.3%)
 - STK11 変異(2/19, 10.5%)
- 相互排他的 (mutually exclusive)

61



異型 LEGH

胃型腺癌 (WHO2014)

ハイリスクHPV陰性

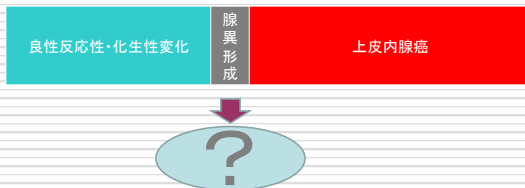
ハイリスクHPV陰性~稀

ハイリスクHPV非依存性経路

Xu J-Y et al. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 296-302

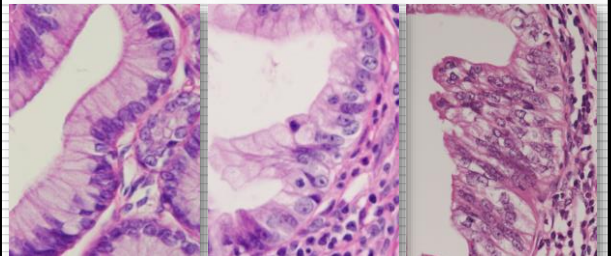
62

“腺異形成”は本当に存在しないのか？



63

異型LEGHでは
異型の程度の異なる上皮が混在する



多段階発生

LEGH

胃型腺癌

Take Home Message

- 頸部腺癌の前駆病変は上皮内腺癌
- 上皮内腺癌は de novo に発生する
(真の異形成は存在しない)
- 上皮内腺癌はSCJ/移行帯の頸管腺開口部
(頸部)で発生する
- 腺癌・上皮内腺癌の発生にはHPVが関与
 - 通常型腺癌(内頸部型粘液性腺癌)
 - 腸型粘液性腺癌

65

Take Home Message

- HPV非依存性の腺癌が存在する
 - 類内膜腺癌(一部)
 - 明細胞腺癌
 - 漿液腺癌
 - 中腎腺癌
 - 胃型腺癌/最小偏倚腺癌
- 胃型腺癌/最小偏倚腺癌は分葉状頸管腺過
形成(LEGH)を母地として発生する
 - 多段階発生(真の異形成?)

66