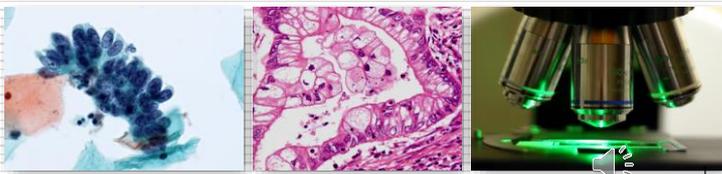


令和5年度岡山細胞検査士会総会 2023年4月16日(日)
川崎医科大学現代医学博物館 2階ホール

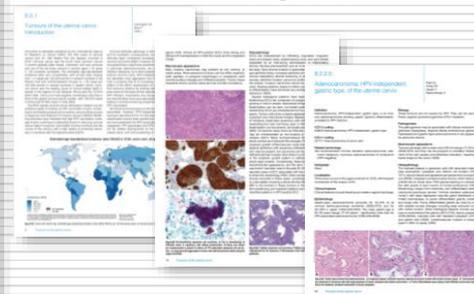
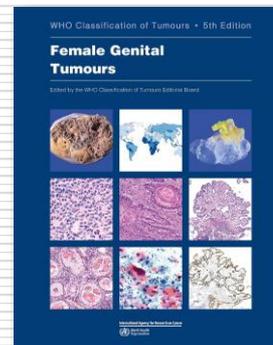
婦人科腫瘍の病理アップデート
WHO・規約改定で何が変わったか

三上芳喜 M.D.
熊本大学病院 病理診断科・病理部



WHO 腫瘍分類第5版 女性生殖器腫瘍

2020年9月



2

婦人科腫瘍取り扱い規約 2022年12月



子宮頸部 Uterine cervix

4

WHO

Launch of the Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer

HPV

5

WHO2020

扁平上皮癌
Squamous cell carcinoma

- HPV 関連
- HPV 非依存性
- NOS

6

WHO2020

WHO 分類第4版 (2014年)	WHO 分類第5版 (2020年)																				
角化型	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="background-color: #0070C0; color: white; width: 50%;">HPV 関連</th> <th style="background-color: #C00000; color: white; width: 50%;">HPV 非依存性</th> </tr> <tr> <td colspan="2">組織学的パターン</td> </tr> <tr> <td colspan="2">① 角化型</td> </tr> <tr> <td colspan="2">② 非角化型</td> </tr> <tr> <td colspan="2">③ 類基底</td> </tr> <tr> <td colspan="2">④ 疣贅様 (コンジローマ様)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">⑤ 疣状</td> </tr> <tr> <td colspan="2">⑥ 乳頭状</td> </tr> <tr> <td colspan="2">⑦ 扁平移行上皮</td> </tr> <tr> <td colspan="2">⑧ リンパ上皮腫様</td> </tr> </table>	HPV 関連	HPV 非依存性	組織学的パターン		① 角化型		② 非角化型		③ 類基底		④ 疣贅様 (コンジローマ様)		⑤ 疣状		⑥ 乳頭状		⑦ 扁平移行上皮		⑧ リンパ上皮腫様	
HPV 関連		HPV 非依存性																			
組織学的パターン																					
① 角化型																					
② 非角化型																					
③ 類基底																					
④ 疣贅様 (コンジローマ様)																					
⑤ 疣状																					
⑥ 乳頭状																					
⑦ 扁平移行上皮																					
⑧ リンパ上皮腫様																					
非角化型																					
類基底																					
疣贅様 (コンジローマ様)																					
疣状																					
乳頭状																					
扁平移行上皮																					
リンパ上皮腫様																					

ただし、鑑別診断が異なる、画像との相関、などの理由から、病理医は組織の組織学的バリエーションに精通していることが望ましい
⇒ 例、『Squamous cell carcinoma, HPV関連 (乳頭状扁平上皮癌)』

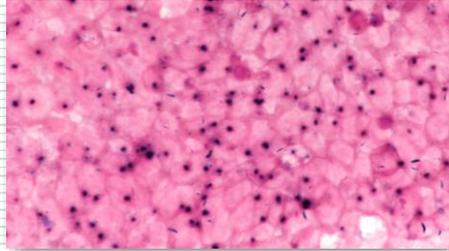
7

WHO2020

HPV 関連扁平上皮癌	HPV 非依存性扁平上皮癌
類基底、疣贅様 であることが多い	角化型 であることが多い

- ✓ 組織像がオーバーラップするため、形態のみでは判別困難
- ✓ HPV DNA の検出が必須 (⇒ ISH)
- ✓ 代替法として p16^{INK4a} IHC が許容される

8

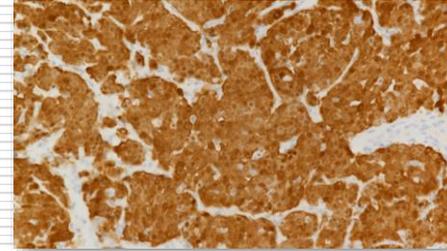


Hr-HPV ISH

Dot-like pattern

⇒ HPV DNA の組み込み integration を反映

9



p16^{INK4a} IHC

びまん性強陽性 (“Block-positive”)

⇒ HPV DNA の組み込み integration を反映

10

WHO2020

HPV 関連扁平上皮癌

類基底、疣贅様

HPV 非依存性扁平上皮癌

角化型

- ✓ HPV ISH、p16^{INK4a} IHC を実施することができない
⇒ **扁平上皮癌 NOS** の診断が許容される

11

WHO2020

HPV 関連扁平上皮癌

類基底、疣贅様

HPV 非依存性扁平上皮癌

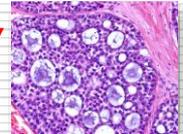
角化型

類基底形態 (Basaloid features)

“腺様嚢胞癌 Adenoid cystic carcinoma”

が形態的スペクトラムに含まれる

⇒ 腺様嚢胞癌が分類から削除された



頭頸部の HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma に類似

12

扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma

👉 HPV 非依存性扁平上皮癌 (5~7%)

- ✓ 全生存率、無病生存率が低く、予後不良
 - 進行例 (FIGO IB2-IV)
 - DFS が低い (47.6 カ月 vs 130.7 カ月)
 - 生存期間が短い (70カ月 vs 150カ月)
- ✓ 高齢者 (60歳~)

Rodriguez-Carunchio et al. BJOG 2015; 122: 119-27
 Nicolas et al. Mod Pathol 2019; 32: 1189-1196
 De Sanjose et al. Lancet ONcol 2010; 11: 1048-56

13

扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma の前駆病変

HPV 関連	HPV 非依存性
SIL (LSIL, HSIL)	?

- 慢性炎症・慢性刺激?
- 外陰の分化型 VIN (dVIN) に相当する病変?

WHO2020

腺癌

Adenocarcinoma

- HPV 関連
- HPV 非依存性
- NOS

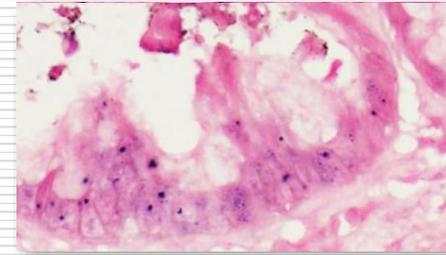
15

WHO 分類第4版 (2014年)	WHO 分類第5版 (2020年)
通常型内頸部腺癌	HPV 関連腺癌 組織学的パターン ① 通常型 ② 粘液性癌 (特定不能、腸型、印環細胞型) ③ 浸潤性重層性粘液産生癌 ④ 絨毛腺管癌 ⑤ 微小乳頭状パターンを示す腺癌
粘液性癌	
特定不能 (NOS)	
腸型	
印環細胞型	
胃型 (最小偏倚腺癌を含む)	HPV 非依存性腺癌、胃型
絨毛腺管癌	HPV 関連腺癌 (組織学的パターン)
類内膜癌	類内膜癌 (事実上は HPV 非依存性腺癌)
明細胞癌	HPV 非依存性腺癌、明細胞型
中腎癌	HPV 非依存性腺癌、中腎型
漿液性癌	分類から削除
神経内分泌癌が混在する腺癌	混合型神経内分泌癌 (⇒ 神経内分泌腫瘍)

16

子宮頸部腺癌 Adenocarcinomas

- 病理医は HPV 関連腺癌と HPV 非依存性腺癌を区別することが求められる
 - ✓ 特に胃型は予後不良（進行例、化学療法抵抗性）

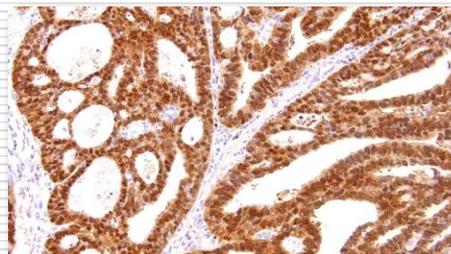


Hr-HPV ISH

Dot-like pattern

⇒ HPV DNA の組み込み integration を反映

18



p16^{INK4a} IHC

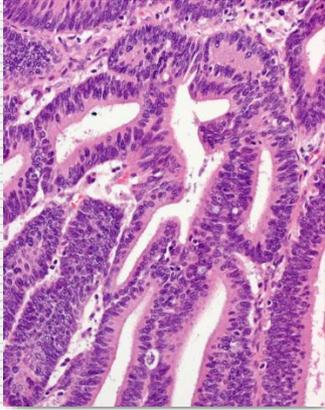
びまん性強陽性 (“Block-positive”)

⇒ HPV DNA の組み込み integration を反映

19

子宮頸部腺癌 Adenocarcinomas

- HPV 関連、HPV 非依存性腺癌はそれぞれ**特徴的形態**を示す
- **HPV ISH や p16^{INK4a} IHC は必須ではない**
- 微小な生検では組織型確定がときに困難
 - **IHC パネルが有効**
- “**HPV-associated (or HPV-independent) adenocarcinoma NOS**” の診断が許容される（が、できる限りだけ避けた方がよい）

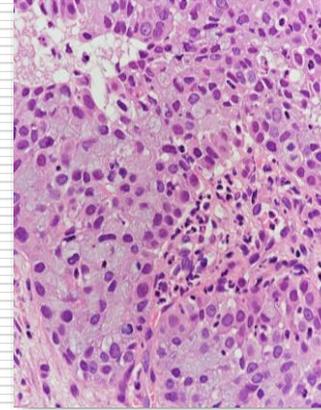


WHO2020

- HPV 関連腺癌
HPV-associated adenocarcinoma

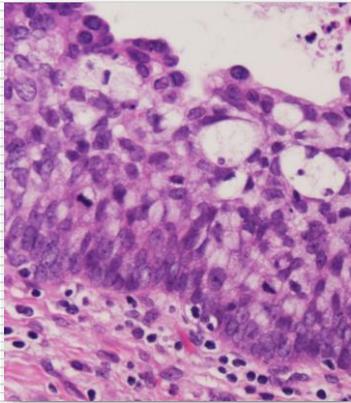
WHO2014

- 通常型内頸部腺癌
Usual-type endocervical
adenocarcinoma



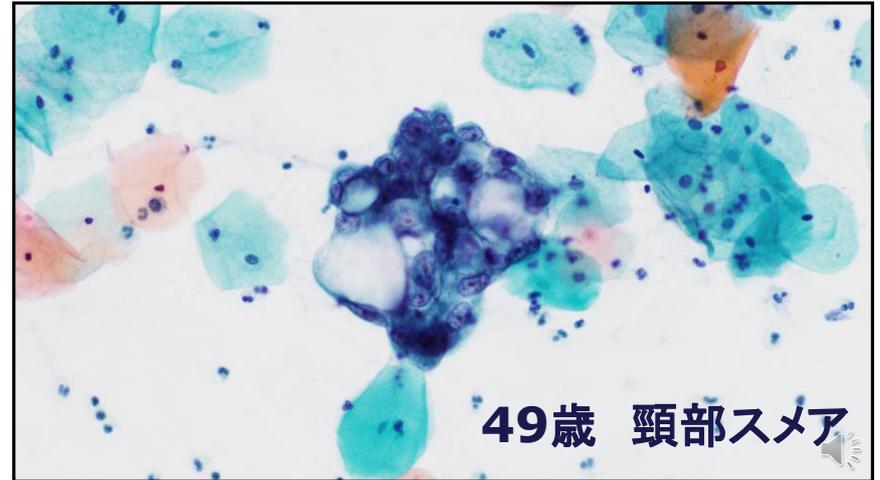
WHO2020

- HPV 関連腺癌
HPV-associated adenocarcinoma
✓バリエーション
重層性粘液産生癌
Stratified mucin-producing
carcinoma
(いわゆる invasive SMILE)

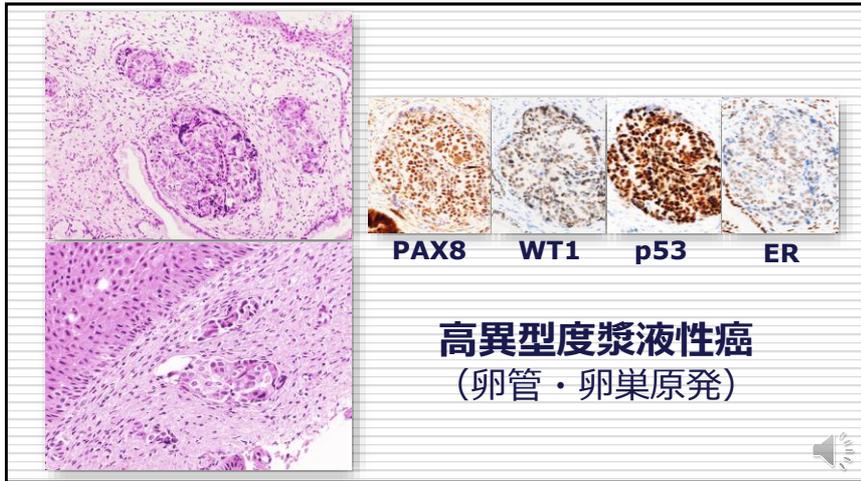
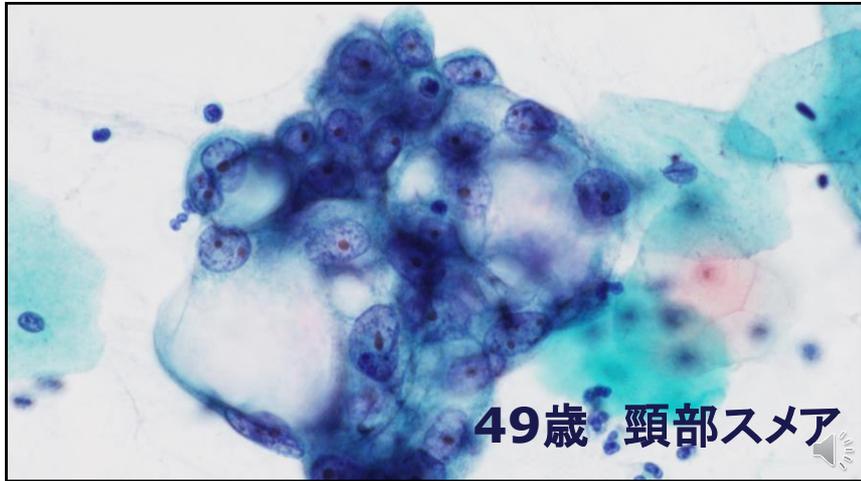


重層性粘液産生上皮内病変

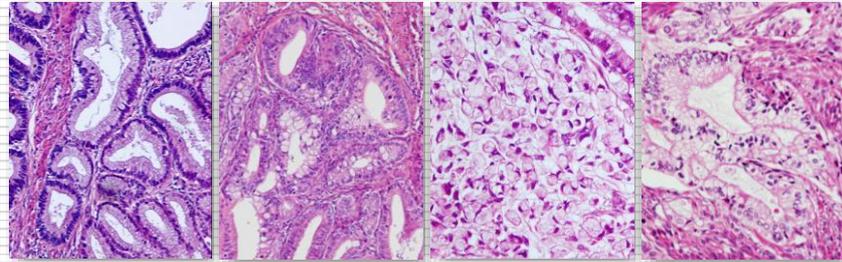
Stratified Mucin-producing
Intraepithelial Lesion
(SMILE)



49歳 頸部スメア



粘液性癌 Mucinous carcinoma



NOS

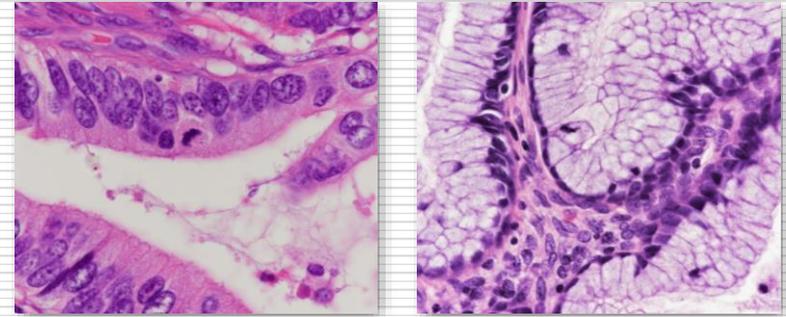
腸型

印環細胞型

胃型

HPV 関連

HPV 非依存性



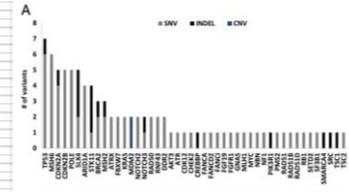
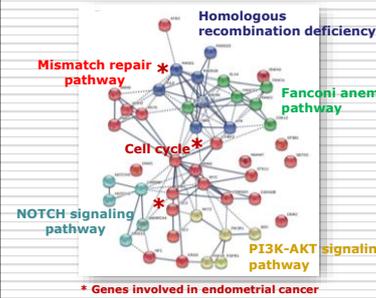
浮遊核分裂 floating mitoses / 頂端核分裂 apical mitoses
⇒ HPV 関連腺癌の特徴



胃型 HPV 非依存性腺癌

胃型粘液性癌

Gastric-type mucinous carcinoma



Garg et al. Mod Pathol 2019; 32: 1823-1833

Mutational profile of gastric type endocervical adenocarcinoma using Comprehensive OncoPrint assay (n = 14). A Overall distribution of variants across 14 samples. B Network analysis performed using STRING database among genes found to be mutated reveals that the mutated genes share common pathways. Network nodes (circles (O)) represent proteins and edges (lines/dashes (-/-)) represent the degree of connectivity. The thickness of the edges represents the degree of association between the two proteins



腺癌を診断するための
IHC

HPV 関連腺癌

- p16^{INK4a}

HPV 非依存性腺癌

- p53 (変異パターン)
- Gastric markers (胃型)
- ER/PgR (類内膜癌)
- GATA3 (中腎型)
- HNF1 β (明細胞型)

WARNING !!!!

HPV 関連腺癌

- p16^{INK4a} (びまん性強陽性)

HPV 非依存性腺癌

p16^{INK4a}

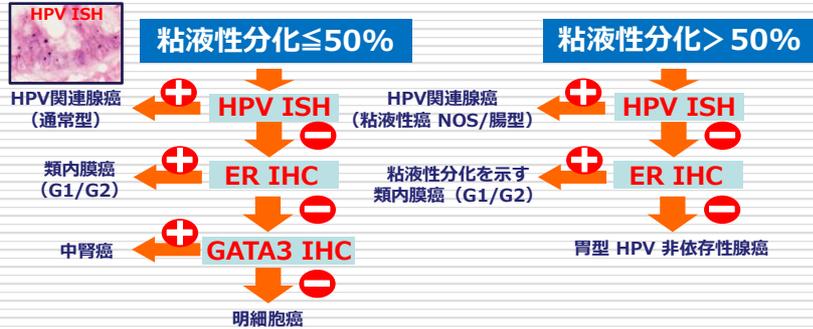
- HPV 関連腺癌であっても陰性であることがある
- HPV 非依存性腺癌が陽性であることがある

HNF1 β

- 胃型粘液性癌、LEGH が陽性となることもある

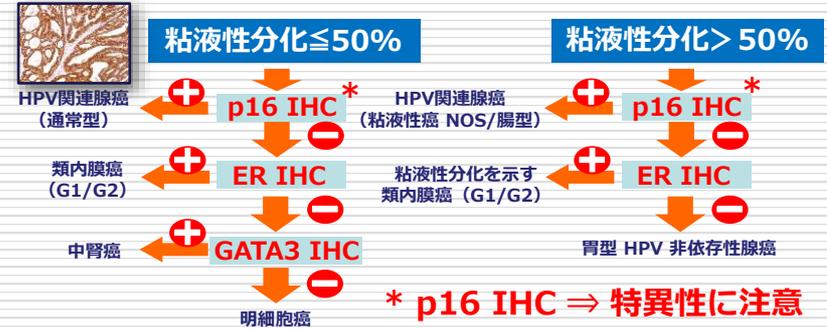
- P53 (変異パターン)
- Gastric markers (胃型)
- ER/PgR (類内膜癌)
- GATA3 (中腎型)
- HNF1 β (明細胞型)

頸部腺癌の診断アルゴリズム



REF Stolnicu S et al. Am J Surg Pathol 2018; 42: 989-1000 37

頸部腺癌の診断アルゴリズム



REF Stolnicu S et al. Am J Surg Pathol 2018; 42: 989-1000 38

WHO2020

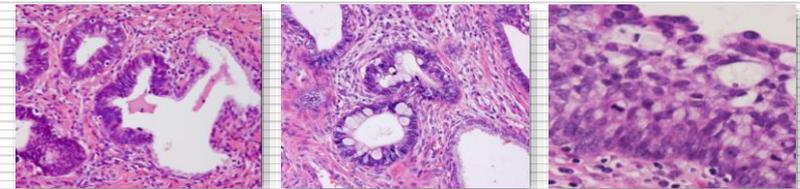
上皮内腺癌

Adenocarcinoma in situ (AIS)

- HPV 関連
- HPV 非依存性
- NOS

39

上皮内腺癌 Adenocarcinoma in situ



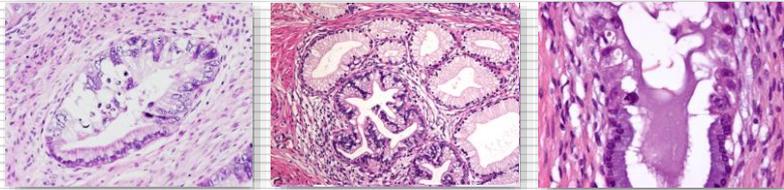
通常型

腸型

SMILE

HPV 関連

上皮内腺癌 Adenocarcinoma in situ



胃型 (gAIS)

異型 LEGH

明細胞型*

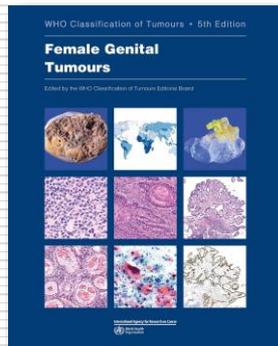
HPV 非依存性

* きわめて稀で、WHO分類では記載されていない

子宮体部 Uterine corpus

42

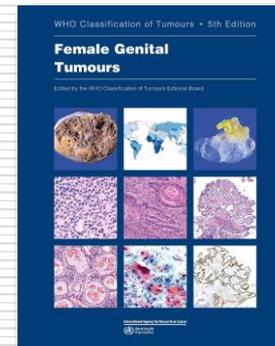
WHO 腫瘍分類第5版



Endometrial epithelial tumours and precursors	
8380/2	Endometrial hyperplasia without atypia
8380/2	Atypical hyperplasia of the endometrium
8380/3	Endometrioid adenocarcinoma NOS
	<i>POLE</i> -ultramutated endometrioid carcinoma
	Mismatch repair-deficient endometrioid carcinoma
	p53-mutant endometrioid carcinoma
	No specific molecular profile (NSMP) endometrioid carcinoma
8441/3	Serous carcinoma NOS
8310/3	Clear cell adenocarcinoma (carcinoma) NOS
8020/3	Carcinoma, undifferentiated, NOS
8323/3	Mixed cell adenocarcinoma
9110/3	Mesonephric adenocarcinoma
8070/3	Squamous cell carcinoma NOS
8144/3	Mucinous carcinoma, gastric (gastrointestinal)-type
9111/3	Mesonephric-like adenocarcinoma
8980/3	Carcinosarcoma NOS

43

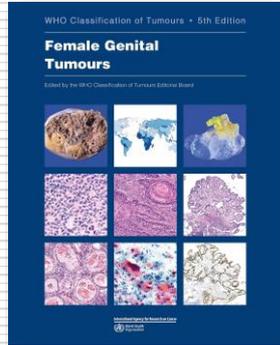
WHO 腫瘍分類第5版 粘液性癌 mucinous carcinoma がなくなった ⇒ 類内膜癌のバリエーション



Endometrial epithelial tumours and precursors	
8380/2	Endometrial hyperplasia without atypia
8380/2	Atypical hyperplasia of the endometrium
8380/3	Endometrioid adenocarcinoma NOS
	<i>POLE</i> -ultramutated endometrioid carcinoma
	Mismatch repair-deficient endometrioid carcinoma
	p53-mutant endometrioid carcinoma
	No specific molecular profile (NSMP) endometrioid carcinoma
8441/3	Serous carcinoma NOS
8310/3	Clear cell adenocarcinoma (carcinoma) NOS
8020/3	Carcinoma, undifferentiated, NOS
8323/3	Mixed cell adenocarcinoma
9110/3	Mesonephric adenocarcinoma
8070/3	Squamous cell carcinoma NOS
8144/3	Mucinous carcinoma, gastric (gastrointestinal)-type
9111/3	Mesonephric-like adenocarcinoma
8980/3	Carcinosarcoma NOS

44

WHO 腫瘍分類第5版

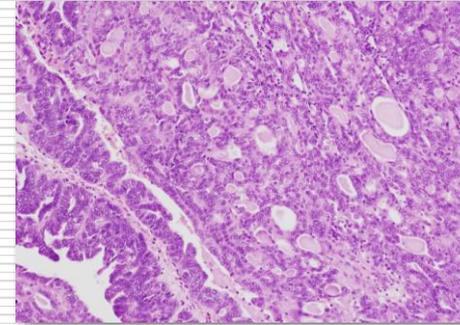


Endometrial epithelial tumours and precursors

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

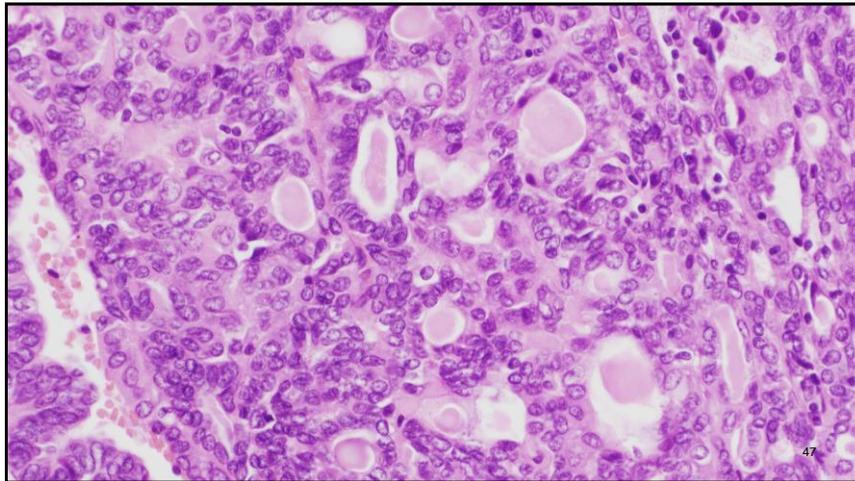
- 8441/3 Serous carcinoma NOS** ← 子宮内膜上皮内癌 (EIC) が削除
- 8310/3 Clear cell adenocarcinoma (carcinoma) NOS
- 8020/3 Carcinoma, undifferentiated, NOS
- 8323/3 Mixed cell adenocarcinoma
- 9110/3 Mesonephric adenocarcinoma ← 扁平上皮癌が復活
- 8070/3 Squamous cell carcinoma NOS**
- 8144/3 Mucinous carcinoma, gastric (gastrointestinal)-type
- 9111/3 Mesonephric-like adenocarcinoma** ← 中腎様腺癌が追加
- 8980/3 Carcinosarcoma NOS**

癌肉腫が【上皮間質混合腫瘍】から移動 45

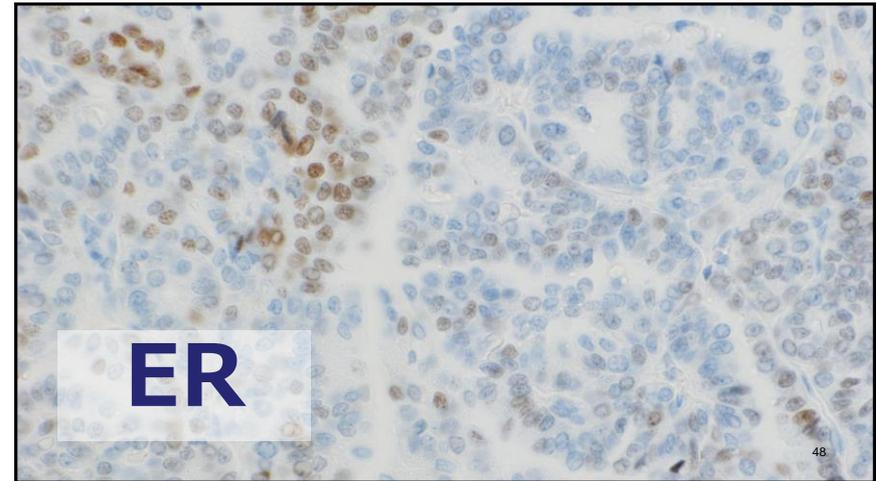


74 歳、女性
子宮体部

46

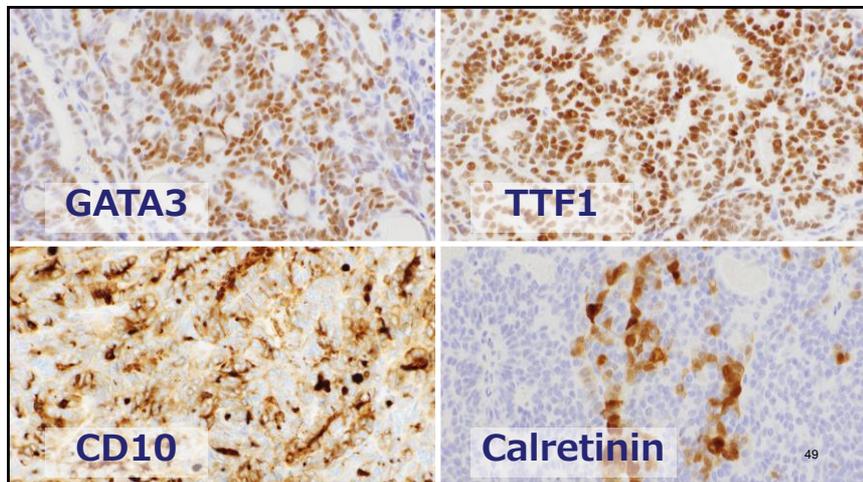


47



ER

48



中腎様腺癌

Mesonephric-like adenocarcinoma

- ✓ 類内膜癌に類似するが **ER 陰性**～弱陽性
- ✓ 管腔内に好酸性の**コロイド様物質**
- ✓ p53-（野生型パターン）；**GATA3+；TTF1+；CD10+；calretinin+**
- ✓ **高悪性度**（高侵襲性）であることが示唆

WHO 腫瘍分類第5版

Endometrial epithelial tumours and precursors

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

8441/3 Serous carcinoma NOS
8310/3 Clear cell adenocarcinoma (carcinoma) NOS
8020/3 Carcinoma, undifferentiated, NOS
8323/3 Mixed cell adenocarcinoma
9110/3 Mesonephric adenocarcinoma
8070/3 Squamous cell carcinoma NOS
8144/3 Mucinous carcinoma, gastric (gastrointestinal)-type
9111/3 Mesonephric-like adenocarcinoma
8980/3 Carcinosarcoma NOS

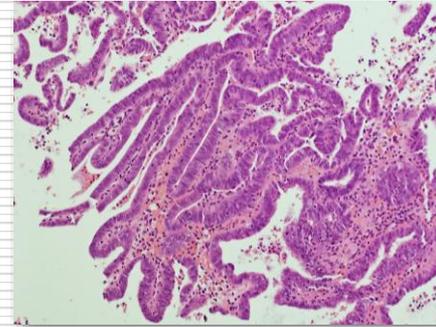
子宮内膜癌の2つのタイプ

	I 型	II 型
年齢	閉経前～閉経前後	閉経後
過剰なエストロゲン刺激	あり	なし
背景内膜/前駆病変	不規則増殖期内膜 子宮内膜増殖症・EIN	萎縮内膜 EIC
悪性度	低い	高い
筋層浸潤	なし～軽度	高度
組織亜型	類内膜癌 粘液性癌	漿液性癌 明細胞癌
臨床的態度	比較的安定	急速に進展
遺伝子異常	マイクロサテライト不安定性 (20-30%) <i>PTEN</i> 変異 (30-50%)	<i>TP53</i> 変異, LOH

子宮内膜癌の分子遺伝学的異常

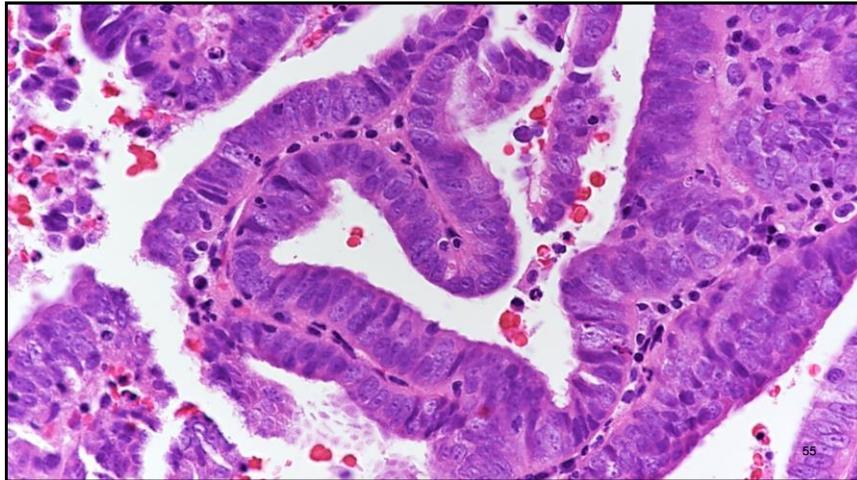
	I 型	II 型
<i>PIK3CA</i> mutation	~30	~20
Exon 9	7-15.5	0
Exon 10	10-34	21
<i>PIK3CA</i> amplification	2-14	46
<i>KRAS</i> mutation	11-26	2
<i>AKT</i> mutation	3	0
<i>PTEN</i> loss of function	83	5
Microsatellite instability	20-45	0-5
Nuclear accumulation of β -catenin	18-47	0
E-cadherin loss	5-50	62-87
<i>TP53</i> mutation	~20	~90
Loss of function of p16	8	45
HER2 over-expression	3-10	32
<i>HER2</i> amplification	1	17
<i>EGFR</i> mutations	12-16	1

Dedes et al. Nature Reviews Clinical Oncology 2011; 8: 261-281

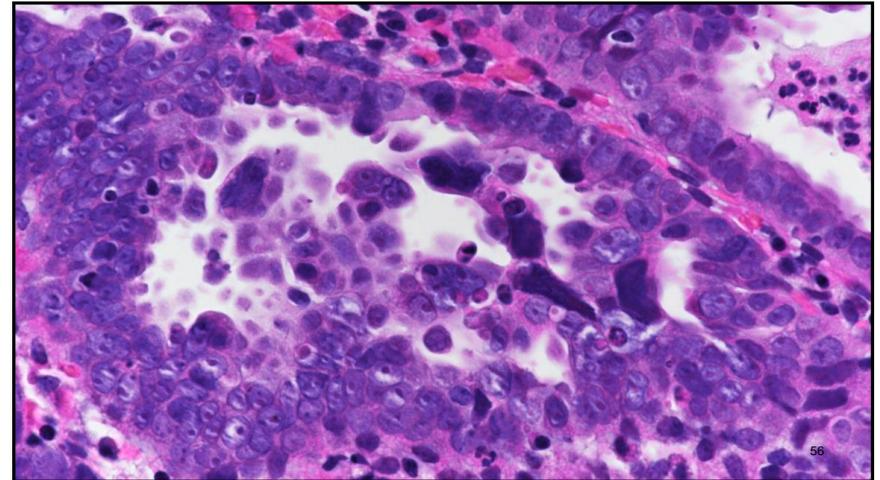


60代、内膜生検

54

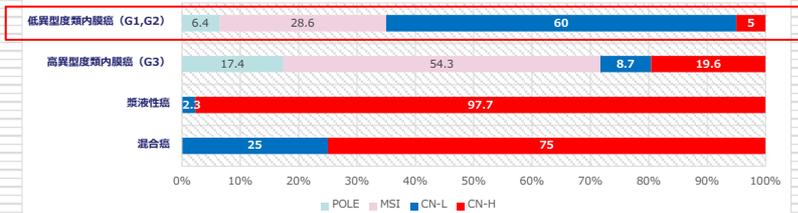


55



56

mRNA、蛋白発現、miRNA11、DNAメチル化の パターンに基づく内膜癌の分子分類



The Cancer Genome Atlas Research Network
Nature 2013; 497: 67-73

61

WHO2020

Endometrioid carcinoma

- **POLE-超高頻度変異**
POLE-ultramutated
- **ミスマッチ修復欠損**
Mismatch repair-deficient
- **p53変異**
p53-mutant
- **非特異的分子プロファイル**
No specific molecular profile
- **特定不能 NOS**

62

類内膜癌の分子亜型 (WHO2020)

	POLE-ultramutated	MMR-deficient	NSMP	p53-mutant
関連する分子異常	<ul style="list-style-type: none"> • 100個を超える変異/Mb • 体細胞コピー数異常が極めて少ない • マクロサテライト安定 	<ul style="list-style-type: none"> • 10~100の変異/Mb • 体細胞コピー数異常が僅少 • マイクロサテライト不安定 	<ul style="list-style-type: none"> • 変異が10個未満 • 細胞コピー数異常が僅少 • マクロサテライト安定 • 30~40%で CTNNB1 変異あり 	<ul style="list-style-type: none"> • 変異が10個未満/Mb体細胞コピー数異常が多い • マクロサテライト安定
関連する組織像	<ul style="list-style-type: none"> • ときに高異型度の形態 • 類内膜癌として非典型的組織像 • 巨細胞が散見される • 多数のTILs 	<ul style="list-style-type: none"> • ときに高異型度 • 多数の TILs • 粘液性分化 • MELF 型浸潤 • 脈管侵襲 	<ul style="list-style-type: none"> • 殆どが低異型度 • 高頻度に扁平上皮分化ないし桑実胚様細胞巣 • TILs がみられない 	<ul style="list-style-type: none"> • 殆どが高異型度 • びまん性に細胞異型 • 充実性成分が混在
臨床像	若年発生	ときに Lynch 症候群	高い BMI	高齢者
予後	良好	中間	中間~良好	不良

WHO 5th ed (2020) <https://tumourclassification.iarc.who.int/welcome/>



補助療法の適否・内容

- **POLEmut は補助療法が不要か?**
- **放射線療法 vs 化学療法**

64

卵巢 Ovary

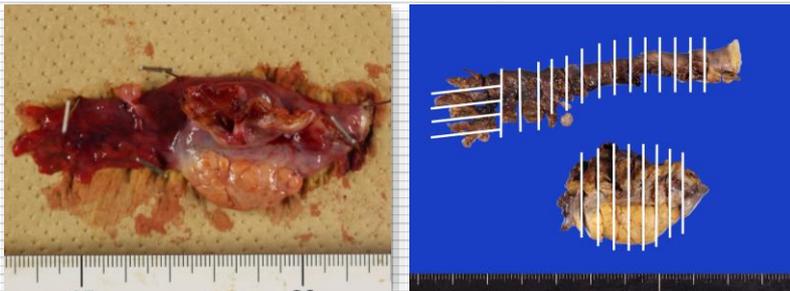
65

卵巢高異型度漿液性癌 High-grade serous carcinoma

- **WHO2020** では高異型度漿液性癌の**原発巣確定のための新基準**が事実上採用された
 - ✓ Singh N et al. Gynecol Oncol 2016; 141: 195-198
- 卵巢腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約病理編第2版にも正式に採用（日本産婦人科学会が承認）
⇒ “**卵巢高異型度漿液性癌**”の6～7割が**卵管原発**に

SEE-FIM プロトコル

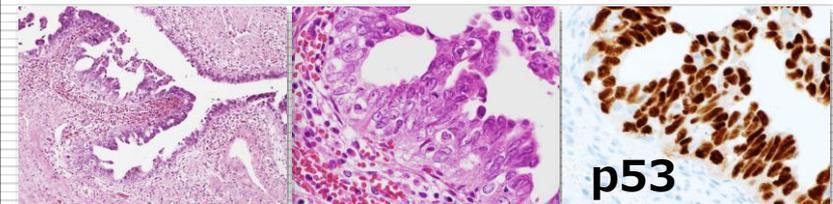
(Sectioning and extensively examining the **f**imbriated end)



- 卵管漏斗部と卵管采（卵管の遠位側約 2 cm 程度の範囲）を長軸方向で分割
- 残りの卵管膨大部および狭部を長軸方向に垂直の方向で 2～3 mm 間隔

67

漿液性卵管上皮内癌 Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)



- “卵巢”高異型度漿液性癌：60～70%
- リスク低減卵管・卵巢切除術：10～15%

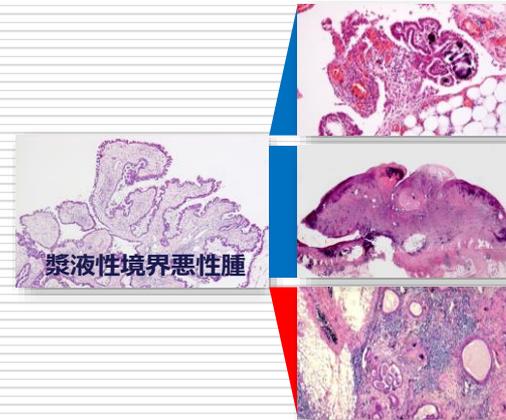
68

子宮外高異型度漿液性癌の原発巣 (WHO2020)

原発巣	卵管	卵巣	卵巣-卵管*	腹膜
診断基準	<ul style="list-style-type: none"> STICが存在 あるいは 粘膜に高異型度漿液性癌が存在 あるいは 卵管全体あるいは一部と卵管・卵巣腫瘍が連続している 	<ul style="list-style-type: none"> 卵巣腫瘍と両側卵管が不連続である および STIC あるいは卵管全体に高異型度漿液性癌が存在しない 	<ul style="list-style-type: none"> 卵管と卵巣を十分に検索することができない* および 組織所見が子宮外高異型度漿液性癌に合致する <p style="border: 1px solid red; padding: 2px;">子宮体部漿液性癌の播種の除外!!!</p>	<ul style="list-style-type: none"> 両側卵管と卵巣が十分に検索されている および 卵管や卵巣にSTICや高異型度漿液性癌が存在する肉眼的、組織学的証拠がない

* 生検検体、以前に卵管・卵巣摘出術が施行されたが卵管が十分に検索されていない高異型度漿液性癌、あるいは化学療法後の手術検体に適用される

69



非浸潤性インプラント (上皮型)

- ✓ 予後良好
- ✓ 補助化学療法不要

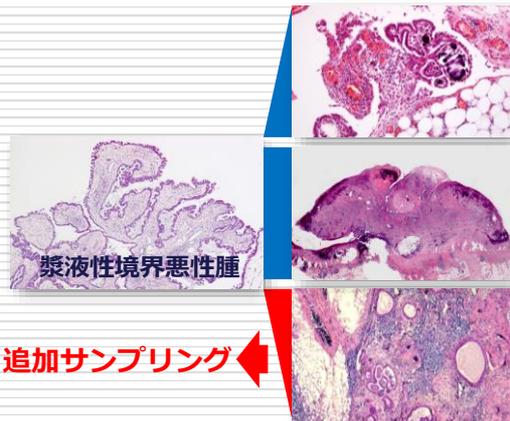
非浸潤性インプラント (線維形成型)

- ✓ 予後良好
- ✓ 補助化学療法不要

浸潤性インプラント

- ✓ 予後不良
- ✓ 補助化学療法

70



非浸潤性インプラント (上皮型)

- ✓ 予後良好
- ✓ 補助化学療法不要

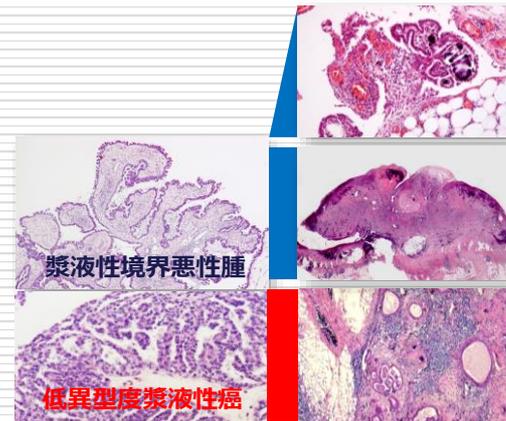
非浸潤性インプラント (線維形成型)

- ✓ 予後良好
- ✓ 補助化学療法不要

WHO第5版(2020)
低異型度漿液性癌

- ✓ 予後不良
- ✓ 補助化学療法

71



非浸潤性インプラント (上皮型)

非浸潤性インプラント (線維形成型)

WHO第5版(2020)
低異型度漿液性癌

- ✓ 予後不良
- ✓ 補助化学療法

72

漿液性境界悪性腫

進展 Progression

非浸潤性インプラント (上皮型)
 ✓ 予後良好
 ✓ 補助化学療法不要

非浸潤性インプラント (線維形成型)
 ✓ 予後良好
 ✓ 補助化学療法不要

WHO第5版(2020)
 低異型度漿液性癌
 ✓ 予後不良
 ✓ 補助化学療法

73

類内膜癌 Endometrioid carcinoma

- 増殖期の内膜腺上皮を模倣
- 内膜癌と同様の分子サブタイプが存在する
 - POLE-超高頻度変異 *POLE-ultramutated*
 - ミスマッチ修復欠損 *Mismatch repair-deficient*
 - p53変異 *p53-mutant*
 - 非特異的分子プロファイル *Non-specific molecular profile*
 - 特定不能 *NOS*

74

漿液粘液性癌 Seromucinous carcinoma

- 類内膜癌の亜型として位置づけられ、独立した疾患単位としては削除された
 - ✓ 診断基準についてのコンセンサスがない
 - ✓ 形態、免疫組織化学的表現型、分子遺伝学的特徴がオーバーラップ
- ただし、反論もある

75

その他の癌 Other carcinomas

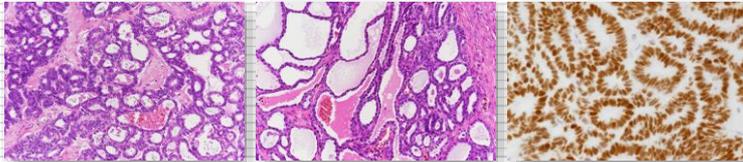
☞ 中腎類似腺癌
mesonephric-like adenocarcinoma

- 中腎管への分化を示す癌腫で、発生起源として卵巣近傍の中腎管遺残が想定されている
- 類内膜癌などのミューラー管由来の癌腫が中腎管への異分化をきたした結果発生する可能性が指摘されている

76

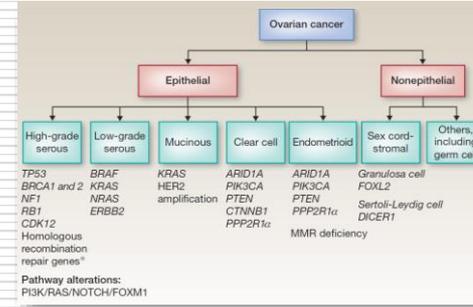
その他の癌 Other carcinomas

☞ 中腎類似腺癌 mesonephric-like adenocarcinoma



TTF1

77



Banerjee S et al. Clin Cancer 2013; 19: 961-968

78

卵巣腫瘍の分子 遺伝学的背景

低異型度漿液性癌

- *KRAS*, *BRAF*, *NRAS*, *ERBB2* mutations

高異型度漿液性癌

- *TP53*, *HRD*, *BRCA1/2*, *NF1*, *RB1*, *CDK12* mutations
- PI3K/RAS/NOTCH/FOXM1 Pathway alterations

類内膜癌

- *CTNNB1*, *PTEN*, *ARID1A*, *POLE* mutations
- *MMR* deficiency
- Co-occurrence of *KRAS* and *PIK3CA* mutation

明細胞癌

- *ARID1A*, *PIK3CA* mutations
- *PTEN* deletion

粘液性癌

- Co-occurrence of *KRAS* and *TP53* mutation
- *HER2* amplification

79

低異型度漿液性癌

WT1+
注意!!!
内膜の漿液性癌は陰性~弱陽性

p53- (野生型パターン)

高異型度漿液性癌

p53+ (変異型パターン)

類内膜癌

WT1-

ARID1A- (発現消失)

PTEN- (発現消失)
ER/PgR+
Napsin A-
HNF1β-

明細胞癌

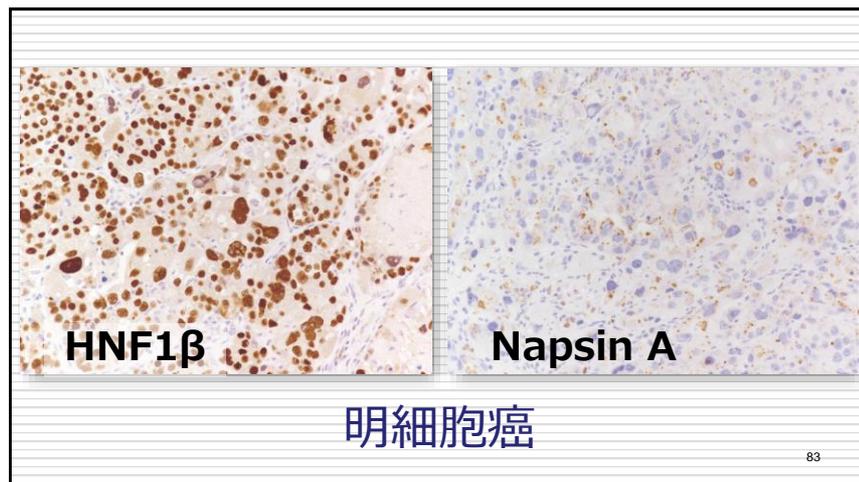
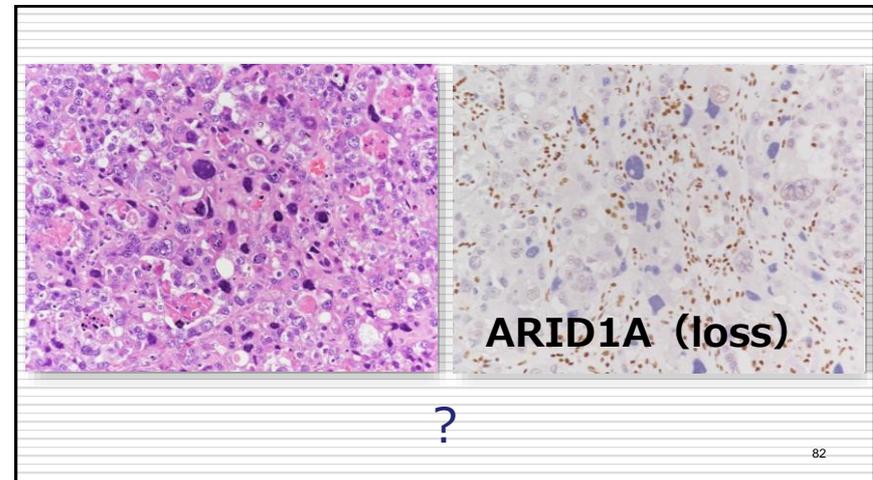
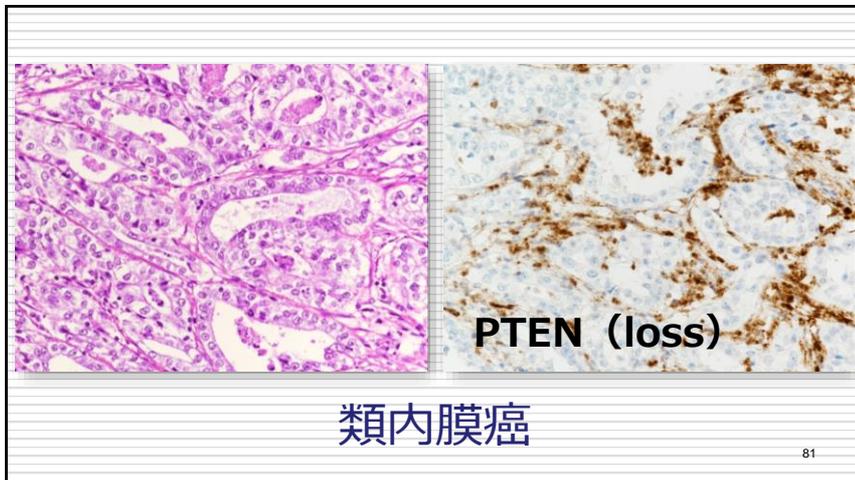
HNF1β+
Napsin A+

粘液性癌

ARID1A+ (発現保持)

PTEN+ (発現保持)
ER/PgR- ; Napsin A-
HNF1β- ; 胃腸型形質*+

* CDX2, MUC2, HIK1083 etc.



進行卵巣がんの治療

卵巣がん・卵管癌・腹膜癌
治療ガイドライン 2020年版

Optimal surgery が困難あるいは不可能と予測される進行卵巣癌に対して、NAC + IDS (interval debulking surgery) を推奨する。

推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)

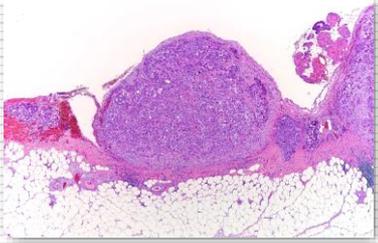
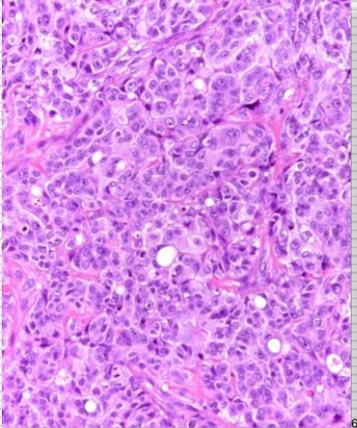
進行卵巣がんの治療

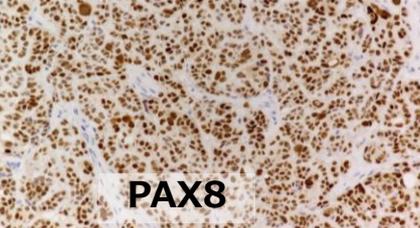


化学療法前の腫瘍組織を採取しておくことは、適切な分子標的治療薬の選択に有用であり、臨床試験への参加を検討する上でも必要である

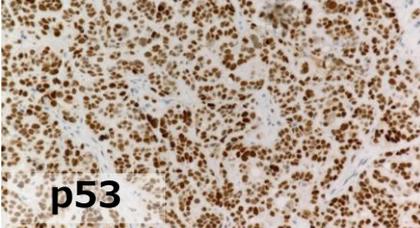
- ✓ **組織型 (タイプ)**
- ✓ **異型度 (グレード)**

50代、進行卵巣癌 腹膜結節 (試験開腹)

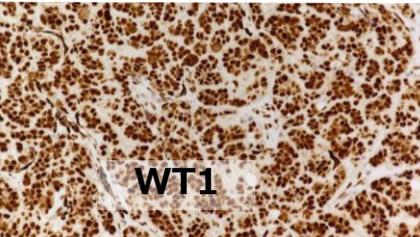





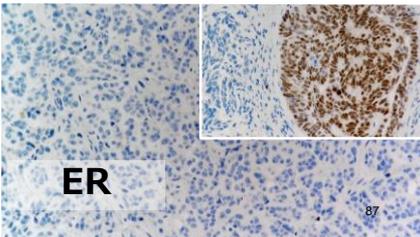
PAX8



p53

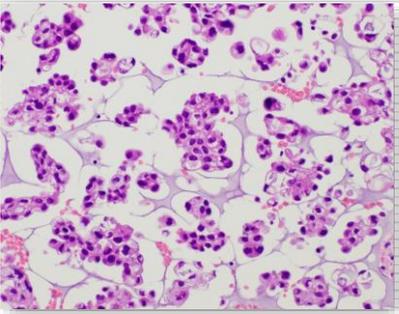


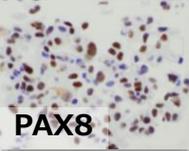
WT1



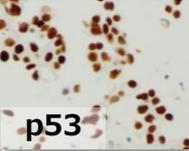
ER

87

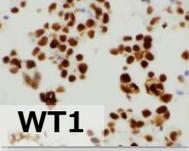




PAX8



p53



WT1



ER

腹水セルブロック

88

HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSIS

Peritoneum, biopsy:
- High-grade serous carcinoma

↓
パクリタキセル/カルボプラチン療法 (TC 療法)
標準治療

89

HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSIS

Peritoneum, biopsy:
- High-grade serous carcinoma

↓
PARP 阻害剤 + 抗 VEGF 抗体療法
維持療法

90

相同組換え修復欠損

Homologous Recombination Repair Deficiency (HRD)

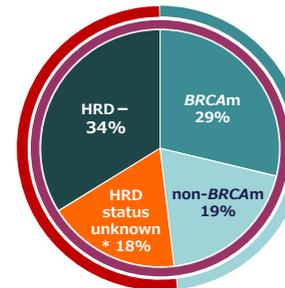


- HRR 関連遺伝子の異常による相同組換え修復機構の不全状態
- ✓ **BRCA1、BRCA2**
- ✓ ATM、CDK12、PALB2、RAD51

↓
PARP 阻害剤の適応を決める
HRD 検査 (コンパニオン診断)
myChoice® など

91

卵巣高異型度漿液性癌 High-grade serous carcinoma



相同組換え修復 (HRR)
関連遺伝子異常

⇒ **~50%**

BRCA1/2 異常 ~30%

- 変異 **~20%**
- プロモーターメチル化 **~10%**
- gBRCA1/2 変異 **~15%**

Ray-Coquard. ESMO 2019. Abstr. LBA2.

*4.2% missing; 2.1% fail; 11.3% inconclusive.

TAKE HOME

- WHO 分類第 5 版、子宮頸癌（病理編第 5 版）、子宮体癌（病理編第 5 版）、卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約（病理編第 2 版）では、最近の分子遺伝学的知見、臨床病理学的知見の集積により、多くの疾患の概念、用語が変わった
- 婦人科腫瘍の分子遺伝学的背景に精通し、最適な検体処理ができることが病理医・細胞検査士に求められている
- 取扱い規約は本邦の実臨床に合わせて最適化されている

93



ご清聴有難うございました

熊本大学病院 病理診断科
三上芳喜（みかみよしき）
mika@kuhp.kyoto-u.ac.jp

94