

子宮内膜の病理

子宮内膜癌の病理 (最近の話題を含めて)

イラスト提供 竹村 由布香

川崎医科大学
病理学2・現代医学教育博物館
森谷卓也

子宮内膜癌の組織型別頻度 (%)

施設と年度	癌研 1950-1986	日産婦 1987	FIGO 1990-1992
症例数	621	2,068	5,162
類内膜腺癌	97.1	91.1	90.1
G1			
G2	91.9	85.0	85.0
G3			
+扁平上皮分化	5.2	6.1	5.1
漿液性腺癌	1.6		3.9
明細胞腺癌	1.0		2.5
粘液性腺癌	0.2		0.6
扁平上皮癌	0.2	3.8	0.3
その他		3.8	2.6

子宮内膜癌：2つのサブタイプ

	1型 (A型)	2型 (B型)
経産	未	既
肥満	有	無
卵巣病変	有	無
過形成 (増殖症)	有	無
組織型	類内膜型	漿液性、明細胞 など
異型度	低	高
進行度	低	高
予後	良好	不良
病因	ホルモン性	?
関連遺伝子	PTEN, K-ras	p53

子宮内膜癌：2つのサブタイプ

	1型 (A型)	2型 (B型)
経産	未	既
肥満	有	無
卵巣病変	有	無
過形成 (増殖症)	有	無
組織型	類内膜型	漿液性、明細胞 など
異型度	低	高
進行度	低	高
予後	良好	不良
病因	ホルモン性	?
関連遺伝子	PTEN, K-ras	p53

子宮内膜癌 1型: 類内膜腺癌

WHO分類 (2003年)	子宮体癌取扱い規約 (1996年)
Endometrioid adenocarcinoma	類内膜癌 endometrioid carcinoma (1)類内膜腺癌 endometrioid adenocarcinoma (Grade 1,2,3)
variant with squamous differentiation villoglandular variant secretory variant ciliated variant	変異型 (a)分泌型類内膜腺癌 secretory variant (b)線毛細胞型類内膜腺癌 ciliated cell variant (2)扁平上皮への分化を伴う類内膜腺癌 (Grade 1,2,3) endometrioid adenocarcinoma with squamous differentiation 腺扁平上皮癌 adenosquamous carcinoma 腺棘細胞癌 adenoacanthoma (すりガラス細胞癌 glassy cell carcinoma を含む)

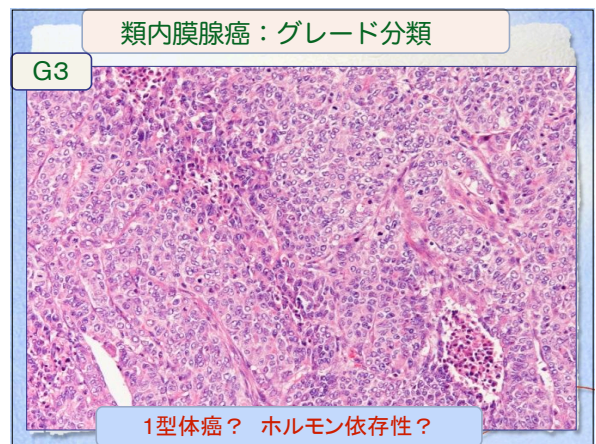
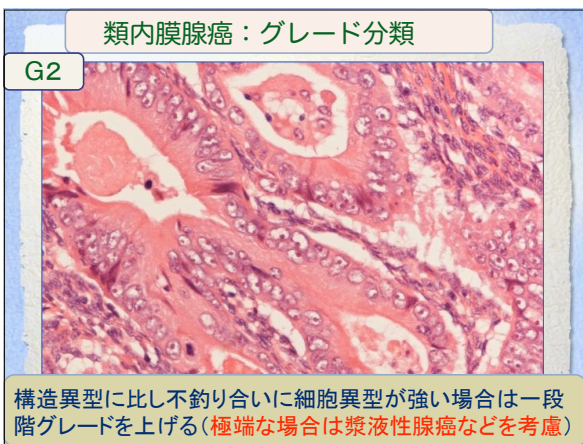
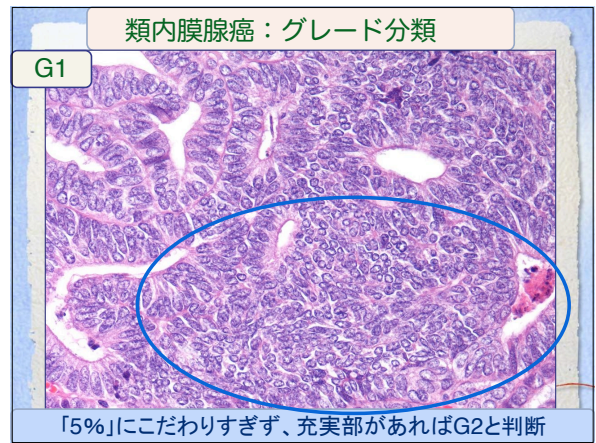
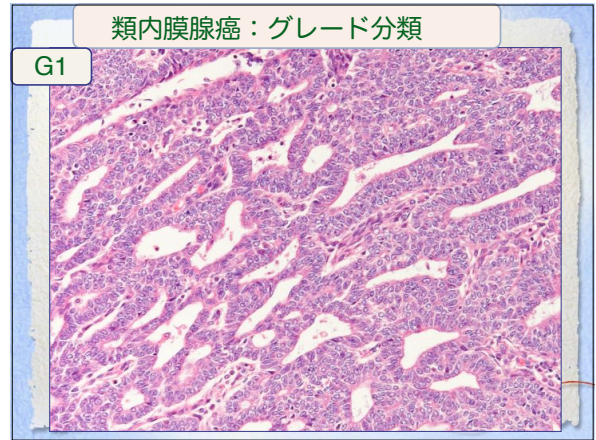
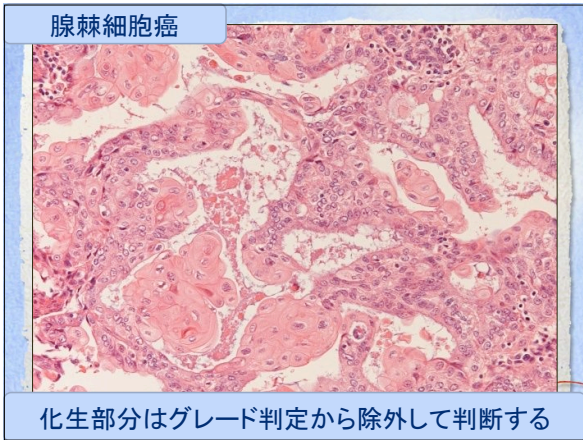
子宮内膜癌の異型度(グレード)分類

Grade 1	充実性増殖の占める割合が腺癌成分の5%以下
Grade 2	充実性増殖の占める割合が腺癌成分の6~50%
Grade 3	充実性増殖の占める割合が腺癌成分の50%以上

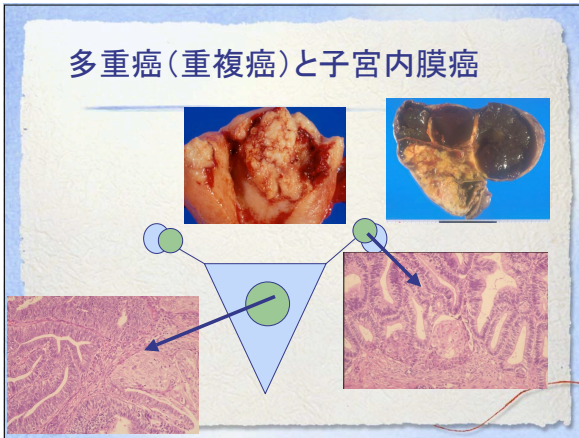
注1: 扁平上皮化生、桑実状化生部は除外
注2: 5%の判断は容易でないため明らかな充実部が存在すればG2
注3: 構造異型に比して不釣り合いに細胞異型が強い場合にはグレードを一段階上げる (極端な場合にはむしろ漿液性腺癌などを考慮)

特殊型: 核異型度(核グレード)を判定する

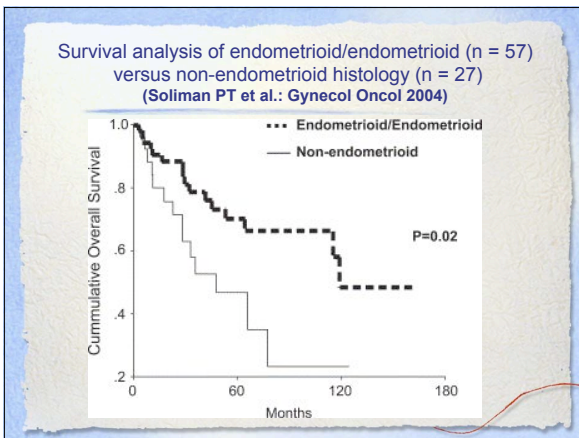
子宮内膜の病理



子宮内膜の病理

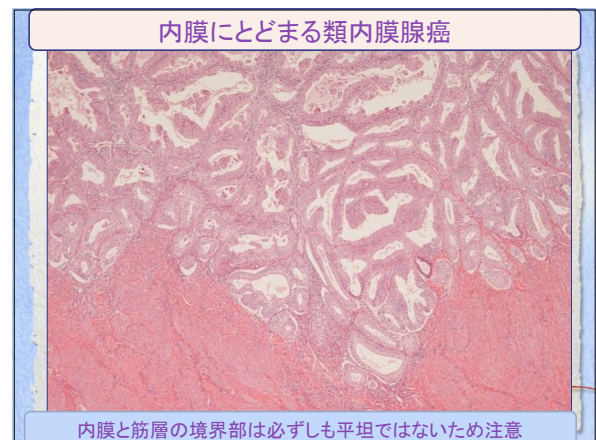


- ### Criteria for Independent Endometrial and Ovarian Tumors (Clement & Young)
1. Histologic dissimilarity of the tumors
 2. No or only superficial myometrial invasion of endometrial tumor
 3. No vascular space invasion of endometrial tumor
 4. Atypical endometrial hyperplasia also present
 5. Absence of other evidence of spread of endometrial tumor
 6. Ovarian tumor unilateral (80% to 90% of cases)
 7. Ovarian tumor located in parenchyma
 8. No vascular invasion, surface implants, or predominant hilar location in ovary
 9. Absence of other evidence of spread of ovarian tumor
 10. Ovarian endometriosis present

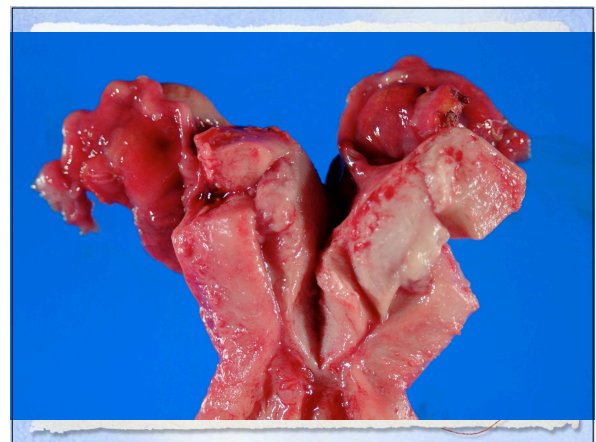
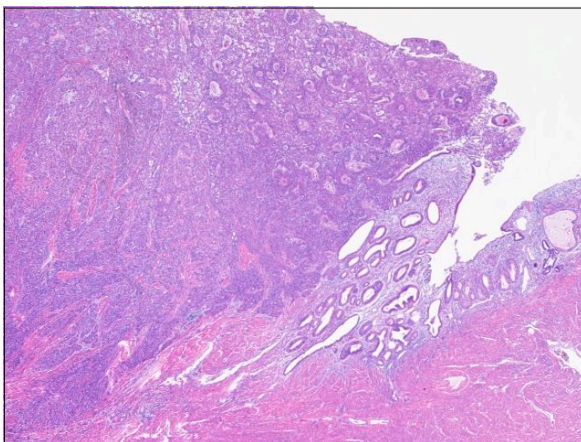
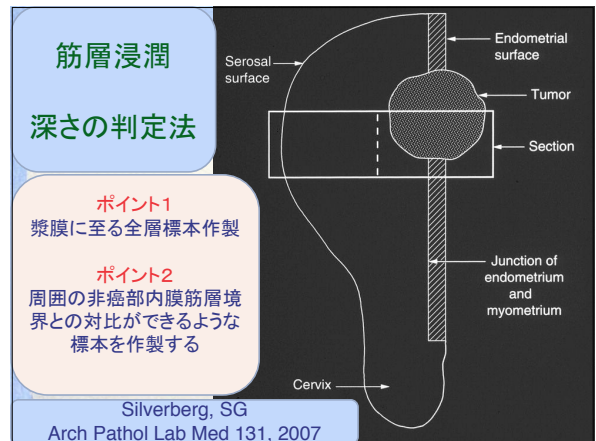
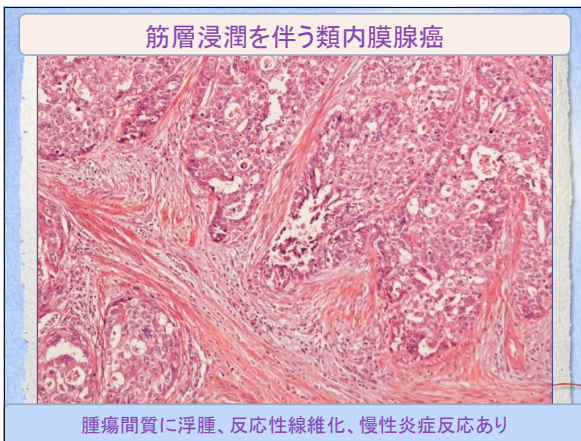
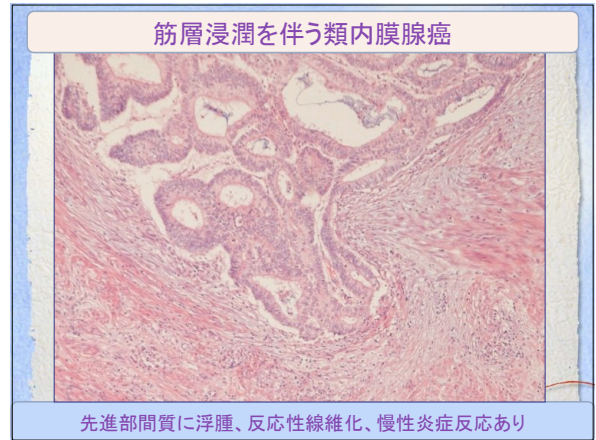


- ### 子宮体癌とHNPCC (Lynch症候群)
- ・本邦における多施設研究(日産婦)
 - ・アムステルダム新基準(1999)の適合例
子宮体癌の 1.38% (34/2,457例)
 - ・散発性体癌に比して
若年、I型体癌、高分化、I期
重複癌(大腸癌62.5%、など)
 - ・MMR遺伝子の異常
MLH1、MSH2のMSIなど
- 参考) 家族内集積例: MSH6遺伝子の関与 (exon 4-6のフレームシフト変異)

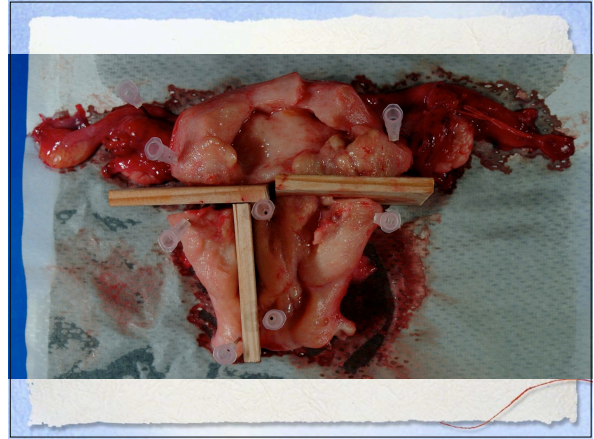
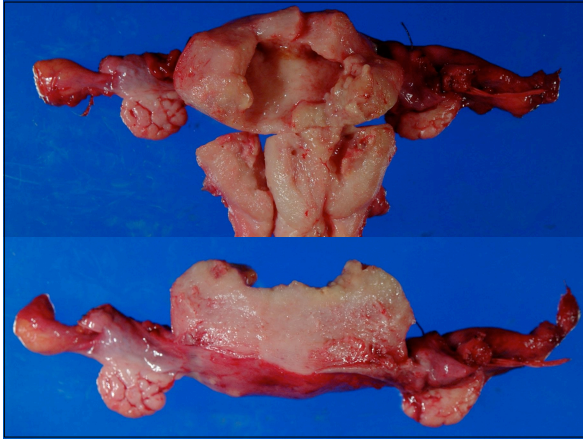
- ### 子宮摘出術標本における癌の評価項目
- ・癌の局在、大きさ、腫瘍の広がり
 - ・切り出し部位
 - ・組織型、異型度、背景の内膜病変
 - ・筋層浸潤の有無と程度
 - ・脈管侵襲(リンパ管、血管)
 - ・合併切除された他臓器病変、
切除断端、腹腔洗浄液
 - ・特殊検索
(例: ホルモン受容体発現、p16)



子宮内膜の病理



子宮内膜の病理



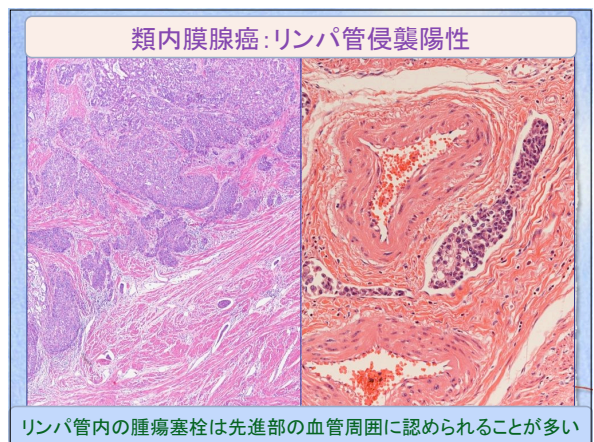
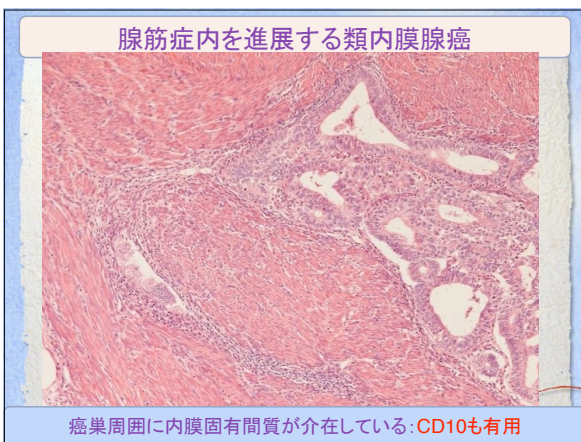
子宮体癌治療ガイドライン 2009年度版
(日本婦人科腫瘍学会)

術中病理診断に関して

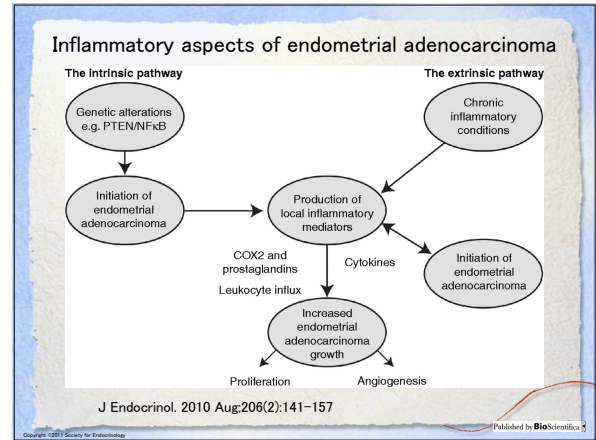
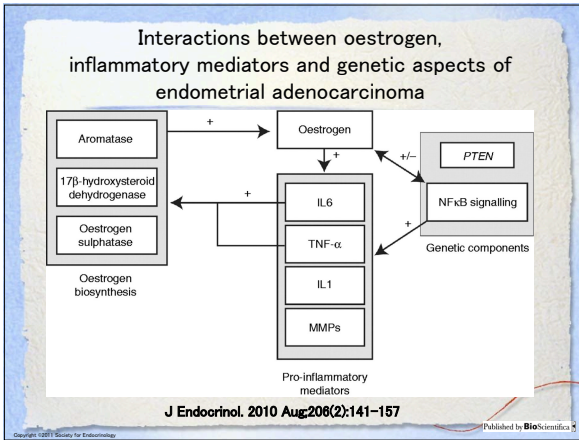
- * 組織型・分化度・筋層浸潤 : グレードC1
→リンパ節郭清と大網切除の必要性考慮に有用
→術中診断により予後改善したとの証拠がない
- * リンパ節転移、SLN検索: グレードC2 (推奨できない)
→精度の点からはまだ臨床試験の段階
- * 術中迅速腹腔細胞診: グレードC2 (推奨できない)
→術中に実施し、術式を決定するだけの根拠はない
→腹腔細胞診(術後)の実施自体は推奨グレードA

癌の筋層浸潤と、腺筋症内への進展との鑑別点

特徴	真の筋層浸潤	腺筋症内への癌進展
内膜表層の癌	治療されていない限り常に	通常は存在
表層の癌との連続性	より頻度が少ない	しばしば
腫瘍胞巣の境界	鹿角状	類円形
良性の腺管/間質の介在	なし	しばしば
胞巣周囲の間質	反応性	正常の筋層
子宮腺筋症の存在(背景)	ときに	通常

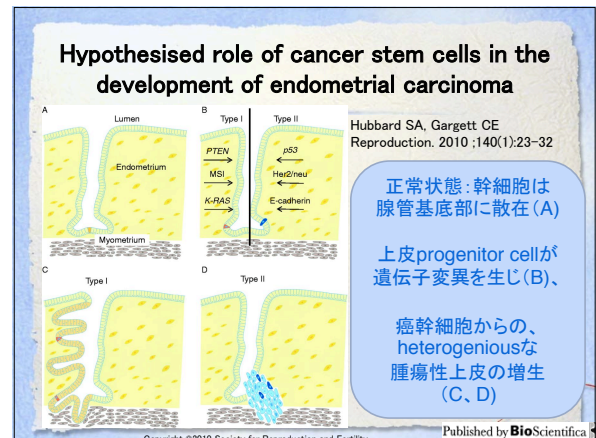


子宮内膜の病理

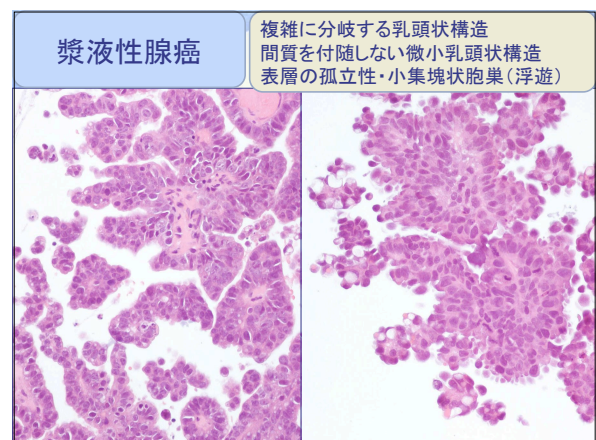


子宮内膜癌：2つのサブタイプ

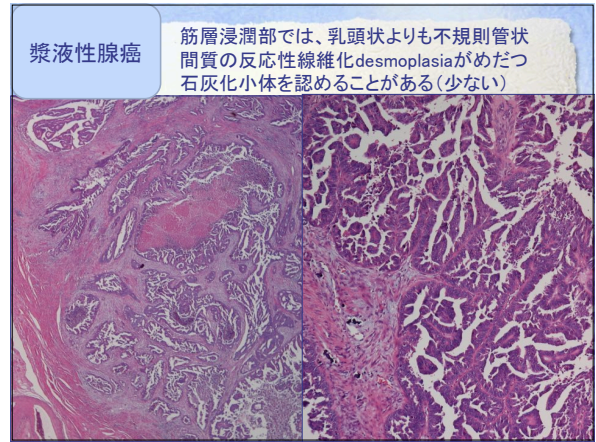
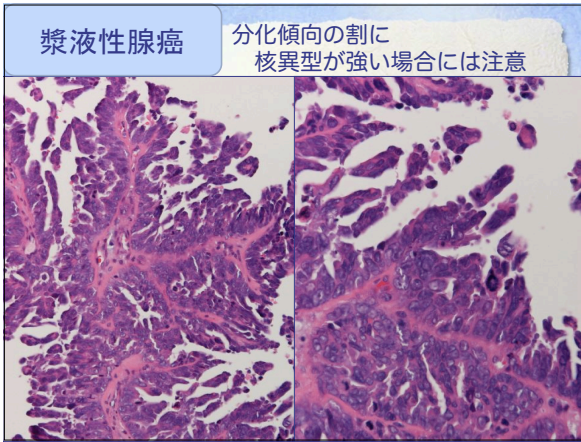
	1型 (A型)	2型 (B型)
経産	未	既
肥満	有	無
卵巣病変	有	無
過形成 (増殖症)	有	無
組織型	類内膜型	漿液性、明細胞など
異型度	低	高
進行度	低	高
予後	良好	不良
病因	ホルモン性	?
関連遺伝子	PTEN, K-ras	p53



- ### 特殊型子宮内膜癌
- 漿液性腺癌
 - 明細胞腺癌
 - 粘液性腺癌
 - 扁平上皮癌
 - 移行上皮癌
 - 小細胞癌
 - 混合型
 - 未分化癌



子宮内膜の病理



子宮内膜原発の漿液性腺癌

- 閉経後(高齢者)に多い(2型の癌)
- 初診時から進行した例が多く予後不良
- c-myc, c-erbB-2, p53などの異常

<発生の形態>…進行すると区別が難しい

- 類内膜腺癌(少数例は明細胞腺癌)と混在移行
- 子宮内膜ポリープを背景として生じる
- 萎縮内膜を基盤として上皮内癌の形態で発症 (EIC: endometrial intraepithelial carcinoma)

→頸部、卵管、卵巣、腹膜表面など多中心性に認められたり、内膜には浸潤がなくても腹腔内に播種巣が多数存在することがある

WT-1: 漿液性腺癌における陽性率

報告者	内膜原発癌	卵巣原発癌
Al-Hussaini	5/25 (20%)	36/38 (94.7%)
Wang	3/9 (33.3%)	16/25 (64%)
Zhang	5/8 (62.5%)	19/21 (90.5%)
Goldstein	0/18 (0%)	29/30 (96.7%)
Eusher	0/9 (0%)	10/12 (83%)
Hashi	0/5 (0%)	25/25 (100%)
Kiyokawa	2/12 (16.7%)	38/39 (97.4%)
Total	15/86 (29.1%)	173/190 (91.1%)

以上はmeta-analysis (Heartley, 2005)

自験例*	内膜原発癌	卵巣原発癌
Nakatsuka, 2006	1/3 (33.3%)	4/6 (66.7%)

* 他の組織型では陰性

漿液性腺癌: p16とp53の発現(免疫染色)

Tissue type, no. cases	p16 positive*	p53 positive*	p16 > p53	p53 > p16
Uterine (n = 11)	11 (100)	5 (45)	6 (54)	0
Ovarian (n = 10)	5 (50)	4 (40)	4 (40)	2 (20)

Values are n (%).
*Defined as 100% of cells strongly expressing the marker.
USC indicates uterine serotus carcinoma. Journal of Gynecologic Pathology

Int J Gynecol Pathol 2007; 26: 328-333

子宮内膜腺癌における各種マーカー発現

	ER	IMPS	p16	p53	PR	PTEN
	[Total (N=162)]	[Total (N=131)]	[Total (N=156)]	[Total (N=162)]	[Total (N=127)]	[Total (N=143)]
EC-1/2	106/110 (96.4%)	3/88 (3.4%)	1/109 (0.9%)	3/108 (2.8%)	72/78 (92.3%)	51/86 (53.1%)
EC-3	27/33 (81.8%)	6/30 (20%)	6/31 (19.4%)	13/33 (39.4%)	21/31 (67.7%)	19/31 (61.3%)
CCC	2/7 (28.6%)	3/5 (60%)	1/6 (16.7%)	2/8 (25.0%)	1/7 (14.3%)	5/6 (83.3%)
SC	6/12 (50.0%)	3/8 (62.5%)	9/10 (90.0%)	9/13 (69.2%)	5/11 (45.5%)	10/10 (100%)

CCC indicates clear cell carcinoma; EC, endometrioid carcinoma; SC, serous carcinoma. International Journal of Gynecologic Pathology

P16: p53とともに漿液性腺癌で高頻度陽性

Abdulmohsen A et al.
Int J Gynecol Pathol. 29(4):343-350, 2010.

子宮内膜の病理

漿液性腺癌：鑑別すべき組織型・病変

絨毛状構造をとる類内膜腺癌 乳頭状・表層合胞状化生

線毛上皮化生(卵管上皮化生) 好酸性変化(好酸性化生)

・エストロゲン刺激の環境下で好発
・子宮下部には、ほぼ常在

・増殖症に合併するときは
内腔に乳頭状突出

子宮内膜ポリープを背景とした漿液性腺癌の例
(左右は別の症例です)

EIC (endometriual intraepithelial carcinoma)

- ・萎縮内膜を背景に起こる
- ・漿液性腺癌の前癌病変〜上皮内癌と考えられている

・子宮内膜漿液性腺癌併存例 / 周囲臓器含め多中心発生例

EIC (endometriual intraepithelial carcinoma)

子宮筋層

P53

Endometrial glandular dysplasia (EGD)?

Transitions

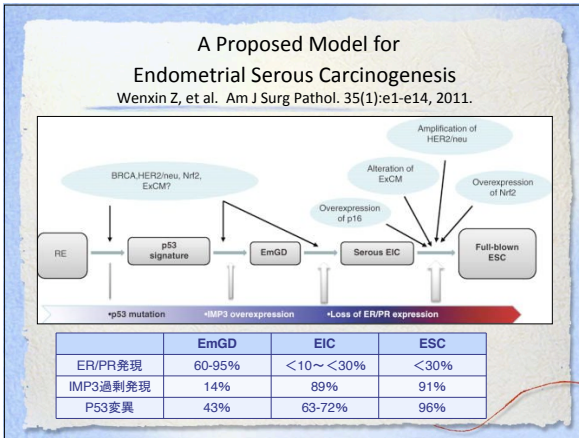
EmGD

Resting Endometrium

EmGD

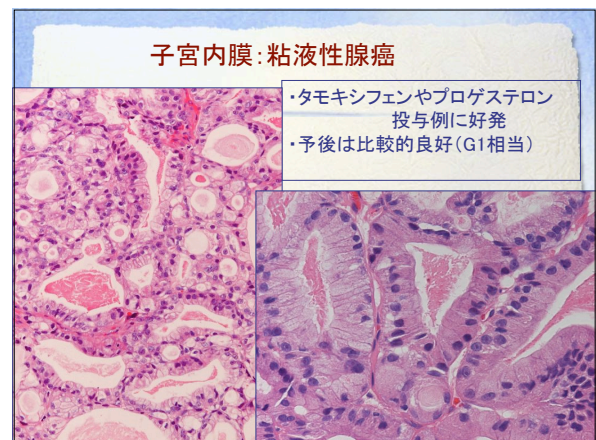
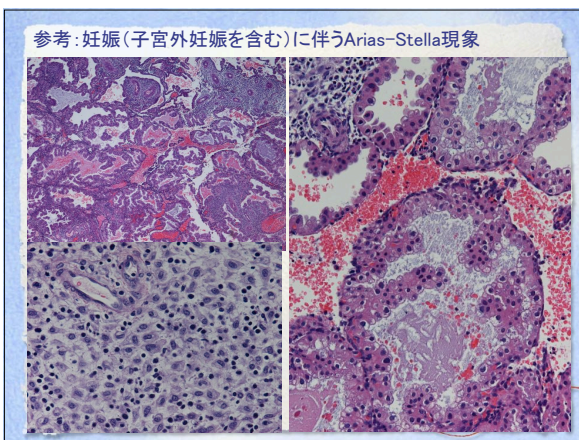
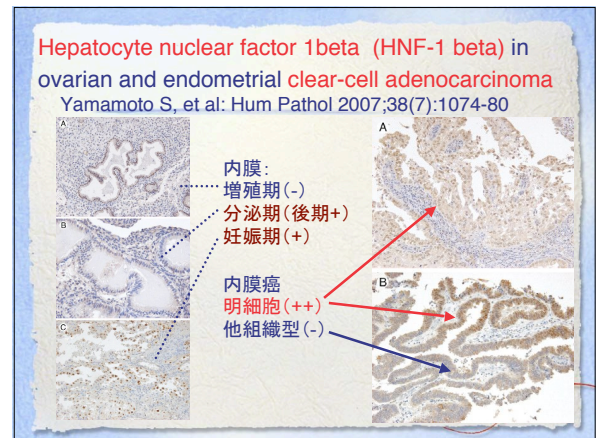
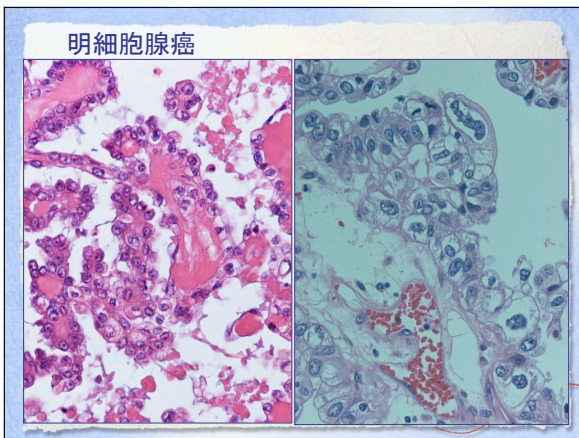
EIC

子宮内膜の病理

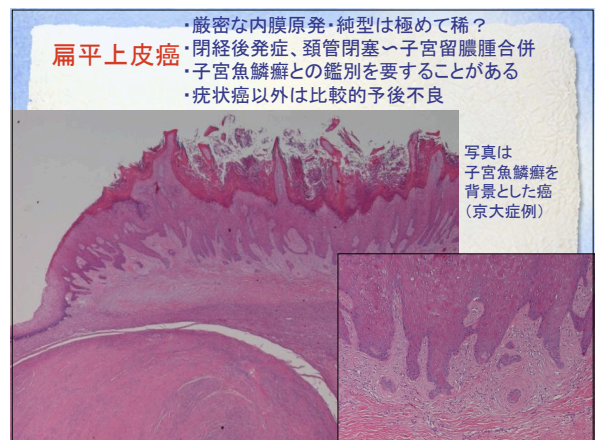
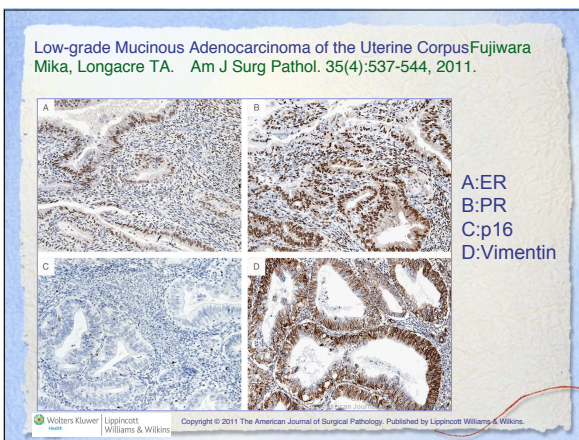
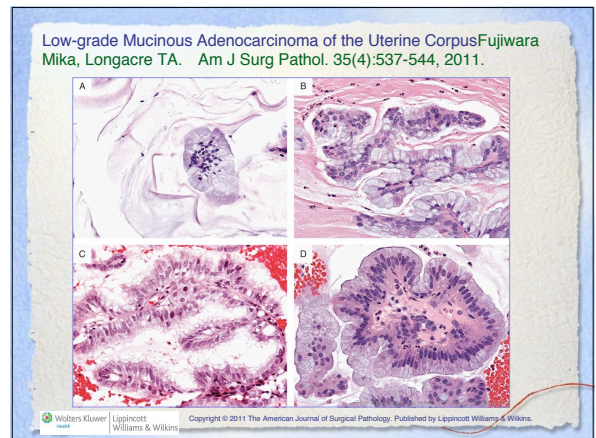
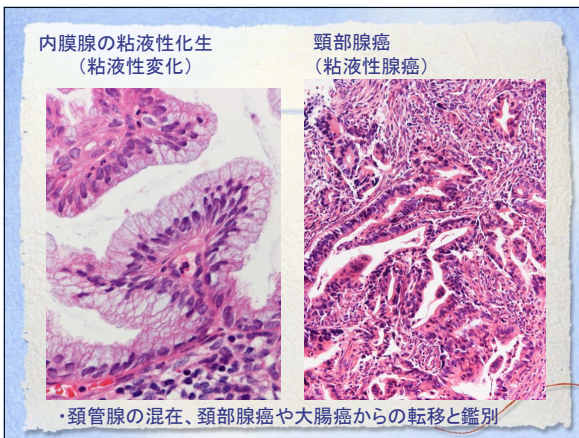
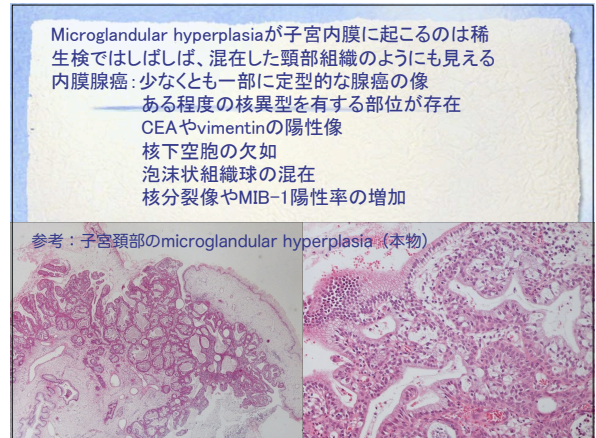
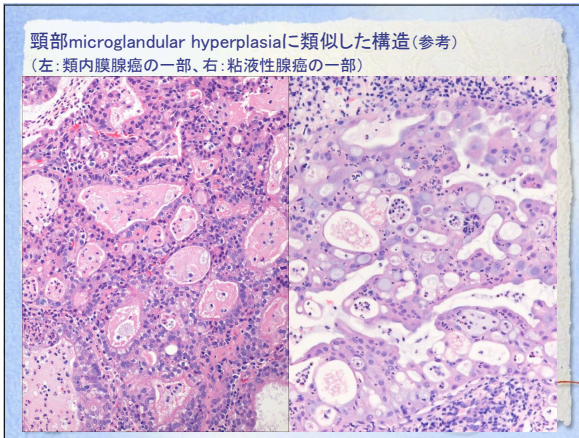


子宮内膜: 明細胞腺癌

- ・2型の腫瘍・高齢者に発生
- ・混合型が多く純型は稀である
- ・ときにEICの状態で見られる
- ・発見時すでに進行し予後不良の症例が多いが、子宮体部限局腫瘍であれば漿液性腺癌に比して予後良好
- ・但し、術後5年以上を経過した晩期再発例もあるため、長期経過観察を要する
- ・組織細胞形態は、卵巣明細胞腺癌とほぼ同様
- 細胞質にグリコーゲンを多く含む
- 基底膜物質の介在・ときに硝子球
- ER, PgR陰性例、p53陽性例が多い



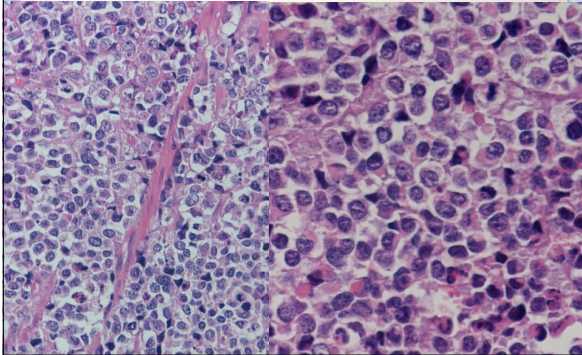
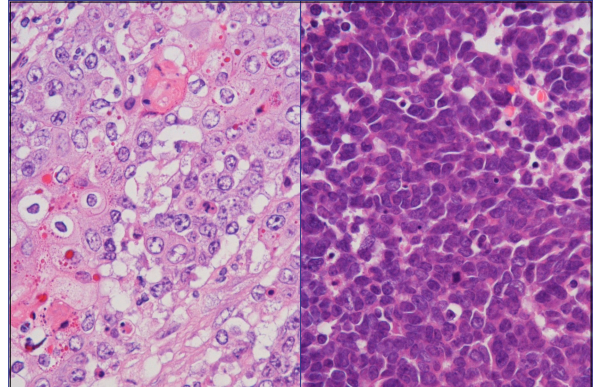
子宮内膜の病理



子宮内膜の病理

小細胞癌

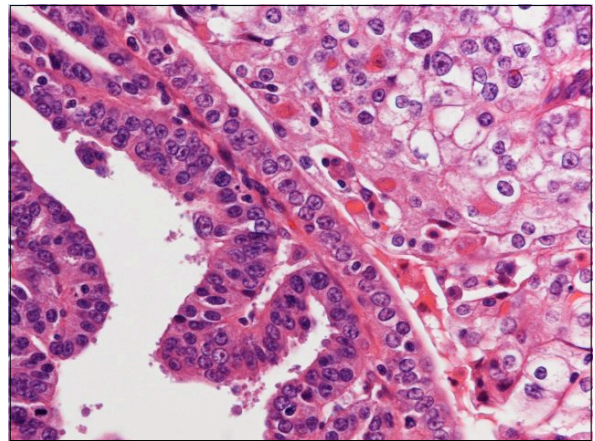
- ・肺小細胞癌に類似
- ・予後は不良(1期の5生率:60%)

通常型(類内膜腺癌)との混在例

混合型(混合型腺癌)

- * 複数の組織型が混在する腫瘍
- * 少ない方の成分が腫瘍全体の10%以上を占める
- * I型とII型の癌の混合に限定するとの立場もある
- * 病理報告書を作成する場合には、それぞれの構成成分を記載することが望ましい
- * II型の癌(漿液性腺癌、明細胞腺癌)の面積が25%を越える腫瘍は予後不良
- * あらゆる組み合わせが存在しうるが、類内膜腺癌+II型癌の組織型(類内膜+漿液性、類内膜+明細胞)が大半を占める





子宮内膜癌

類内膜腺癌と他の組織型の免疫組織学的特徴

鑑別を要する腫瘍	免疫組織染色/ISH法	類内膜腺癌の特徴
子宮頸部腺癌(内頸部型)	Vimentin-, CEA+, ER/PgR-, HPV18+	Vimentin+, CEA-, ER/PgR+, 内膜間質はCD10陽性
漿液性腺癌	P53+, ER/PgR-	ER/PgR+, G3はP53陽性
明細胞腺癌	間質にIV型コラーゲン HNF-1 β	-
粘液性腺癌(内膜)	Vimentin+, CEA+/-, ER/PgR+, ときに神経内分泌マーカー陽性	Vimentin+, CEA-, ER/PgR+
癌肉腫	上皮・間質両成分ともP53陽性、cytokeratin+, vimentin+ 異所性成分にS-100蛋白や筋系マーカー陽性	Cytokeratin+, vimentin+ P53陽性例は少ない

(森谷 外科病理学第4版 より抜粋、改変)

謝辞 日本病理学会近畿支部
寺田信行先生
岡部英俊先生
棟方 哲先生
南口早智子先生

川崎医大 メディカルミュージアム(入場無料)