

# 子宮頸部腺癌の免疫染色を利用 した診断アルゴリズムについて

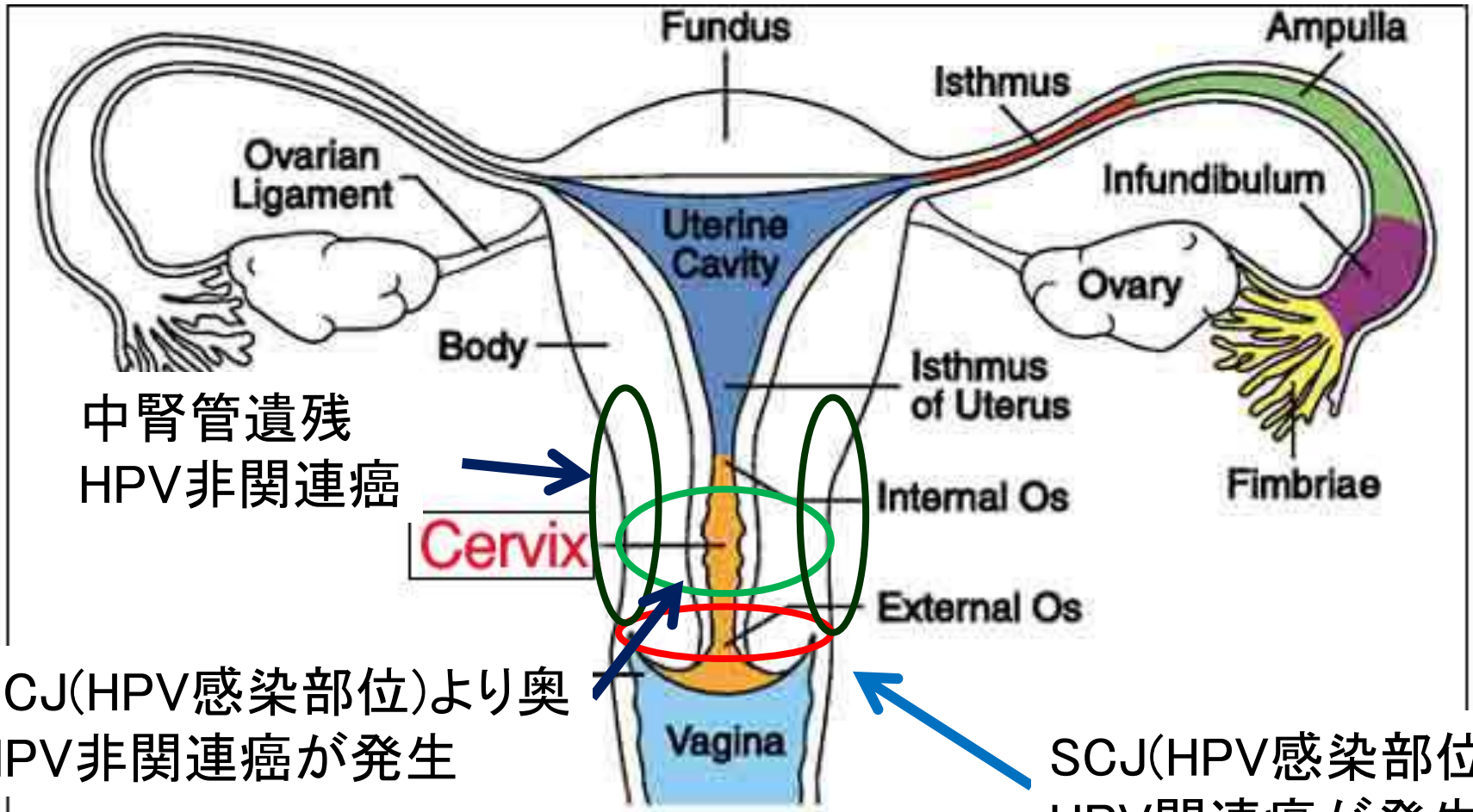
山元範昭、寺本典弘、高畑 浩之、  
田中慎一、山本珠美、楠真奈美、  
四国がんセンター



# 今日の講演内容

- 頸部腺癌の分類について
  - それぞれの組織像
  - IECCの分類アルゴリズムについて
- **International Endocervical Adenocarcinoma  
Criteria and Classification (IECC)**

# 子宮頸部と癌



中腎管遺残  
HPV非関連癌

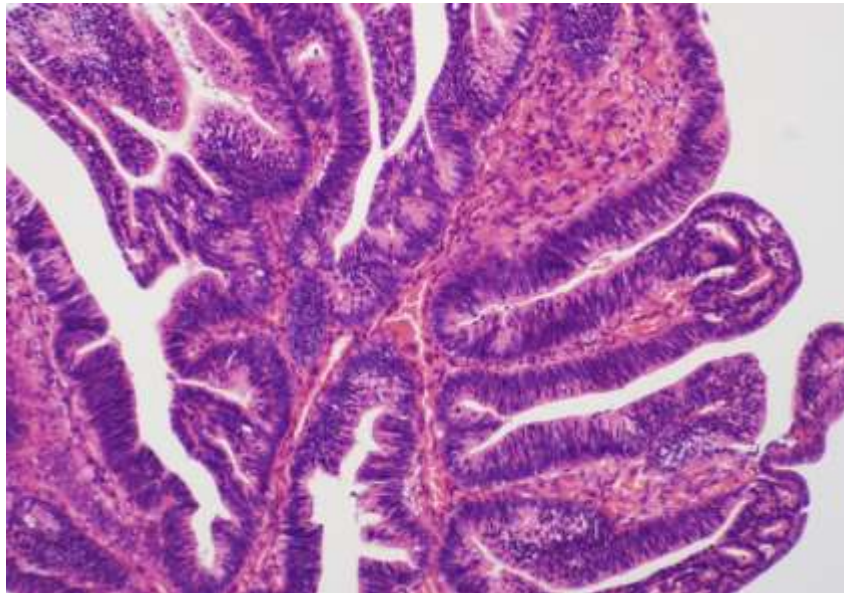
SCJ(HPV感染部位)より奥  
HPV非関連癌が発生

SCJ(HPV感染部位)  
HPV関連癌が発生

Half of all cancers of the female reproductive system are in the cervix

# 子宮頸部腺癌の色々な分類

- 子宮頸癌取り扱い規約 第4版 (2017)
- AFIP 4<sup>th</sup> (2011)やBlaustein 7<sup>th</sup> (2019)
- WHO Classification of tumors (2020)
  - “usual type (通常型)” → HPV-associated (HPVA)



# 子宮頸癌取り扱い規約 4版 (WHO2014)

2017年7月発行

## 腺上皮および関連病変

1. 上皮内腺癌 Adenocarcinoma in situ (AIS)
2. 腺癌 Adenocarcinoma
  - a. 通常型内頸部腺癌 Endocervical adenocarcinoma, usual type
  - b. 粘液性癌 Mucinous adenocarcinoma
    - (1) 胃型粘液性癌 Mucinous carcinoma, gastric type  
最小偏倚(へんい)腺癌 Minimal deviation adenocarcinoma
    - (2) 腸型粘液性癌 Mucinous carcinoma, intestinal type
    - (3) 印環細胞型粘液性癌 Mucinous carcinoma, signet-ring cell type
  - c. 絨毛腺管癌 Villoglandular carcinoma
  - d. 類内膜腺癌 Endometrioid adenocarcinoma
  - e. 明細胞腺癌 Clear cell adenocarcinoma
  - f. 漿液性腺癌 Serous adenocarcinoma
  - g. 中腎性腺癌 Mesonephric adenocarcinoma
  - h. 神経内分泌癌を伴う腺癌 Adenocarcinoma admixed with neuroendocrine carcinoma

# 組織型別の特徴と組織像



SCJ

HPV関連!

粘液!



# 通常型内頸部腺癌

HPV関連

SCJ

非粘液！

高分化

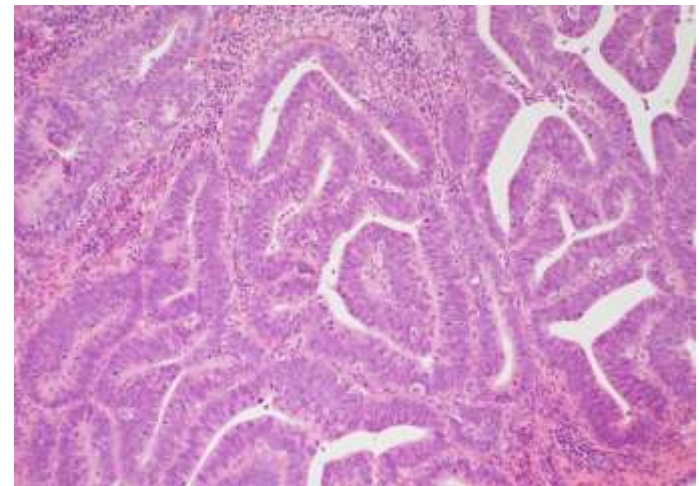
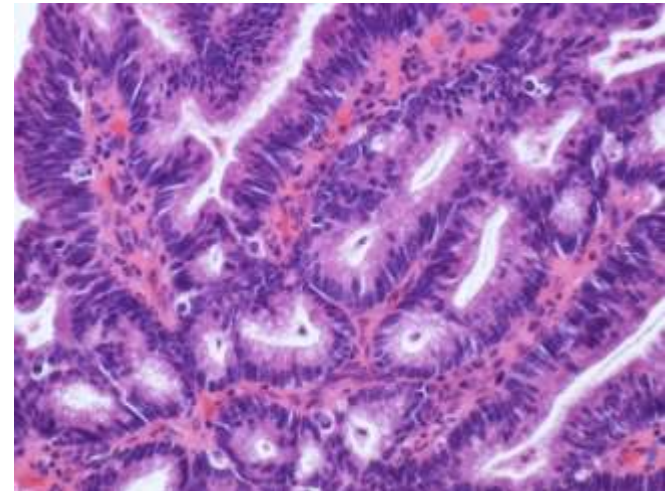
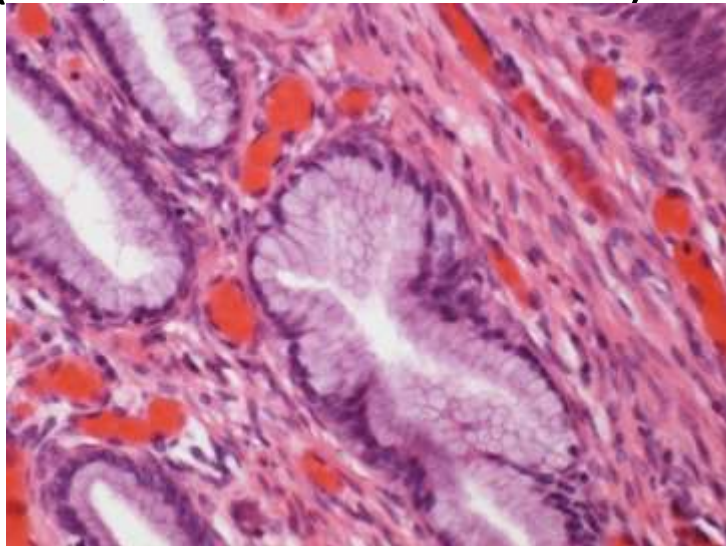
～

低分化

頻度は高い

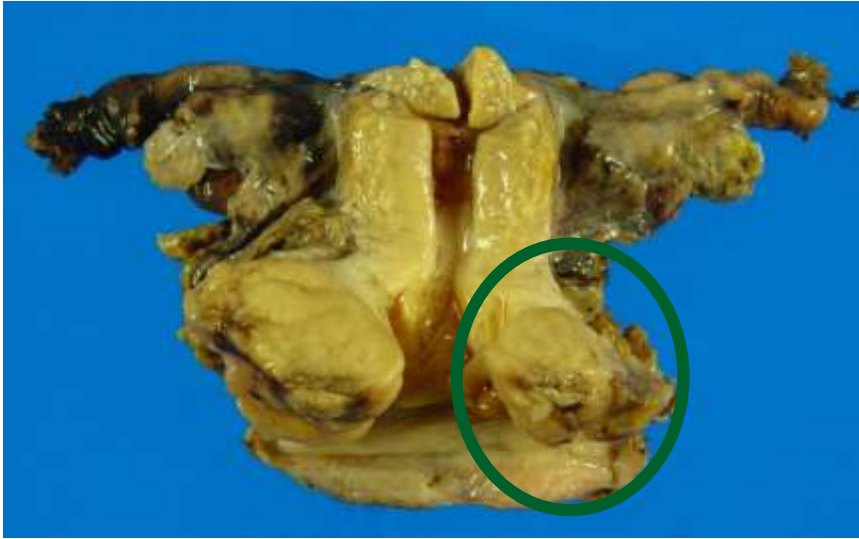
WHOでは腺癌の70%とされる。

(分類法・者・地域による)

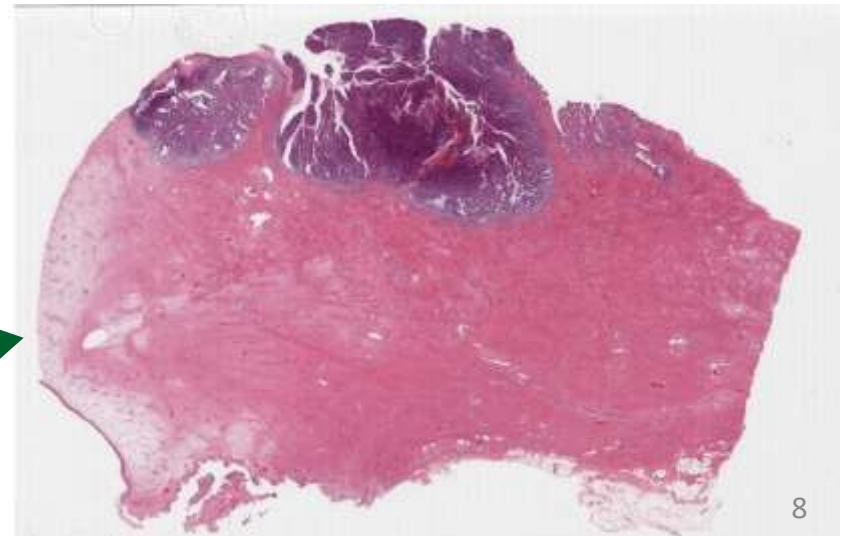


別に正常頸管腺に似ているわけではない

# SCJに多い



HPV関連 SCJ

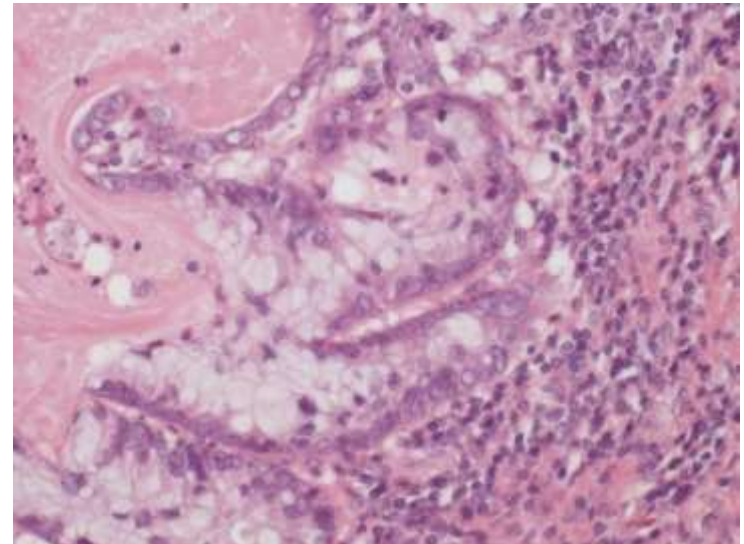
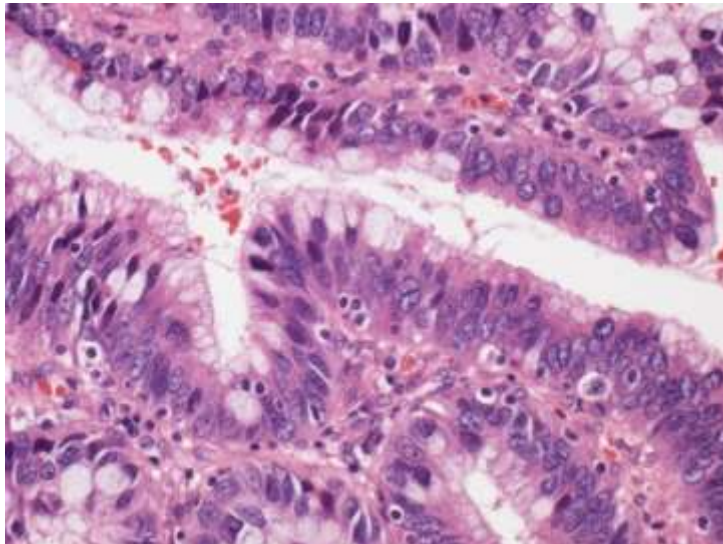
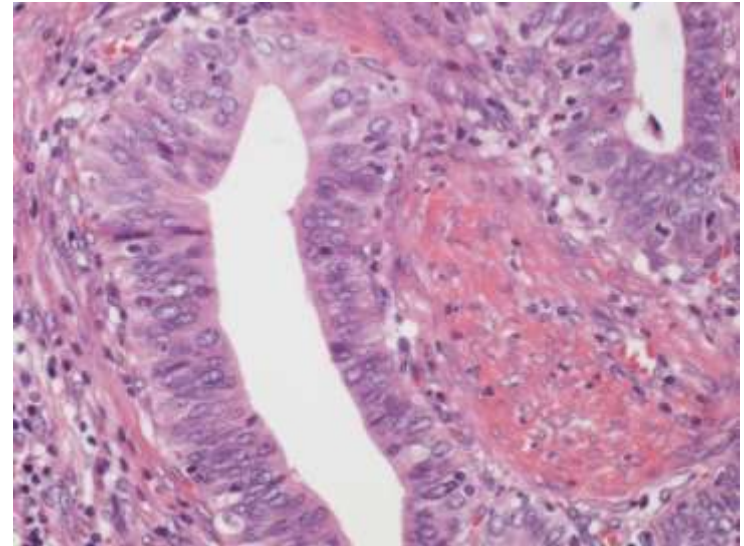




# 通常型内頸部腺癌

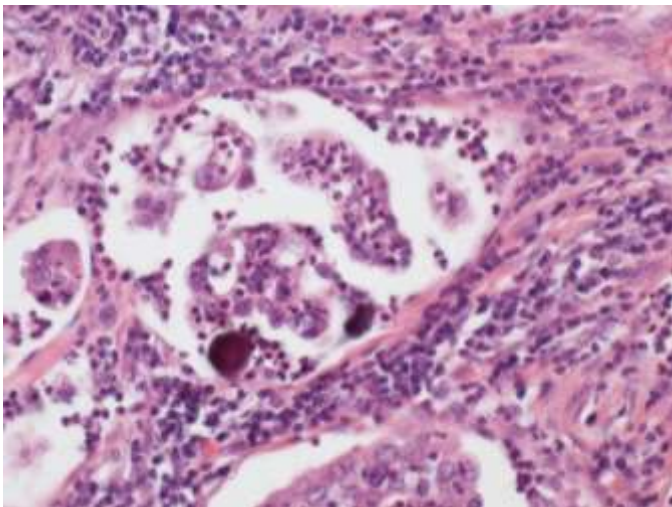
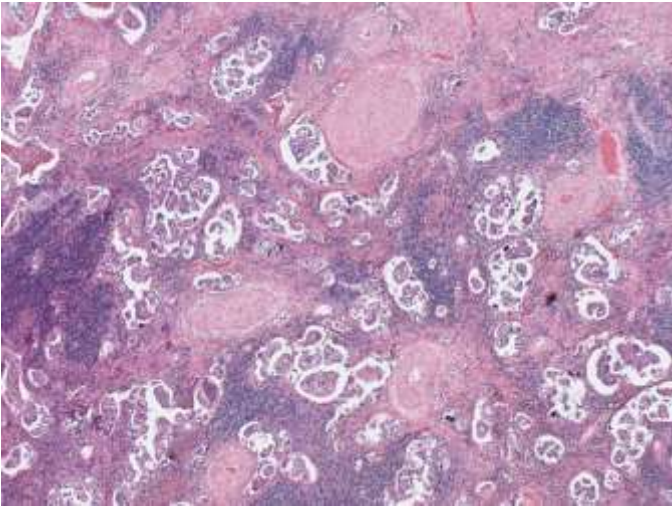
**非粘液！** ~

かつては粘液癌といわれていたが、実際には粘液はさほど多くないわけではない

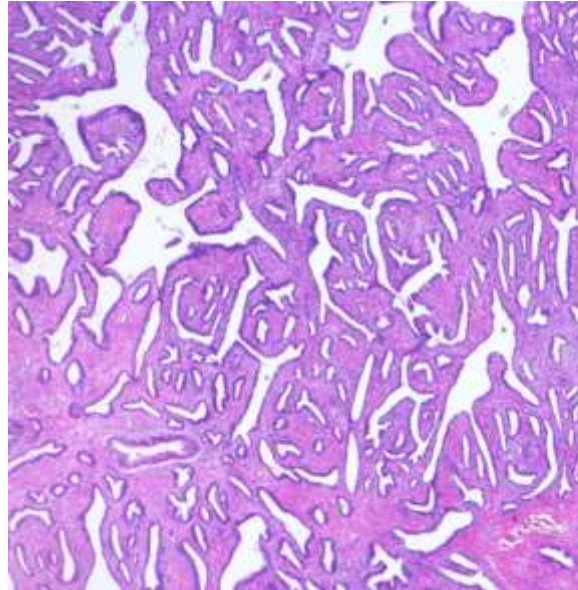


# 通常型内頸部腺癌に含まれるパターン

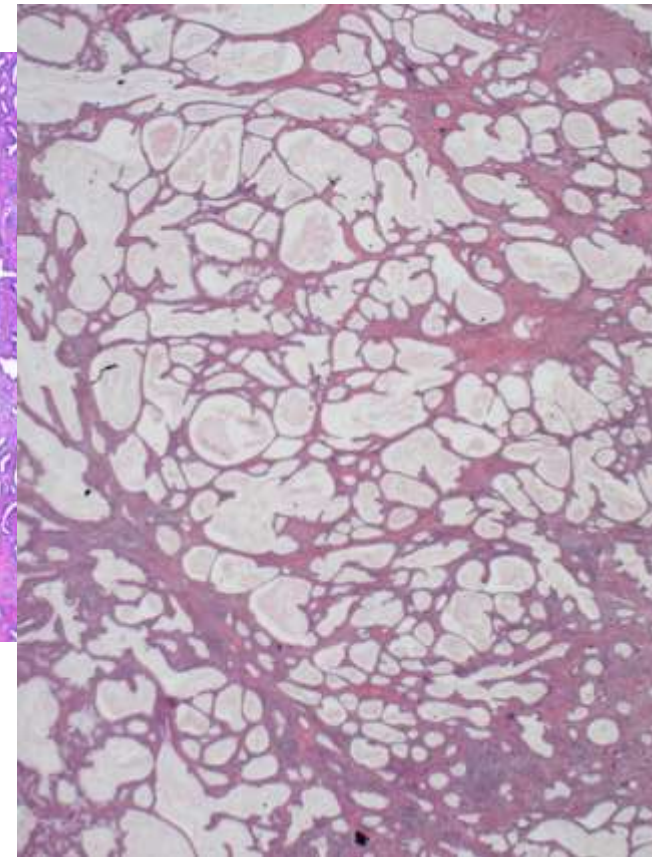
Invasive micropapillary carcinoma  
漿液腺癌様



Villoglandular pattern  
絨毛腺管癌 (original)



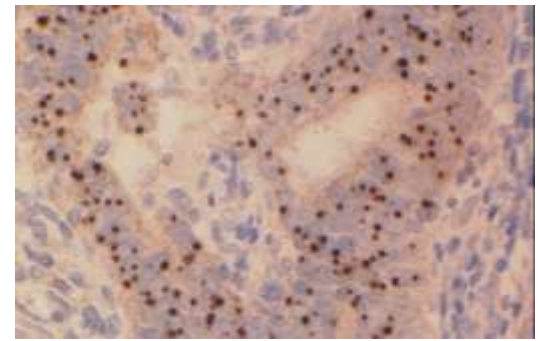
Microcystic pattern  
Tunnel cluster様





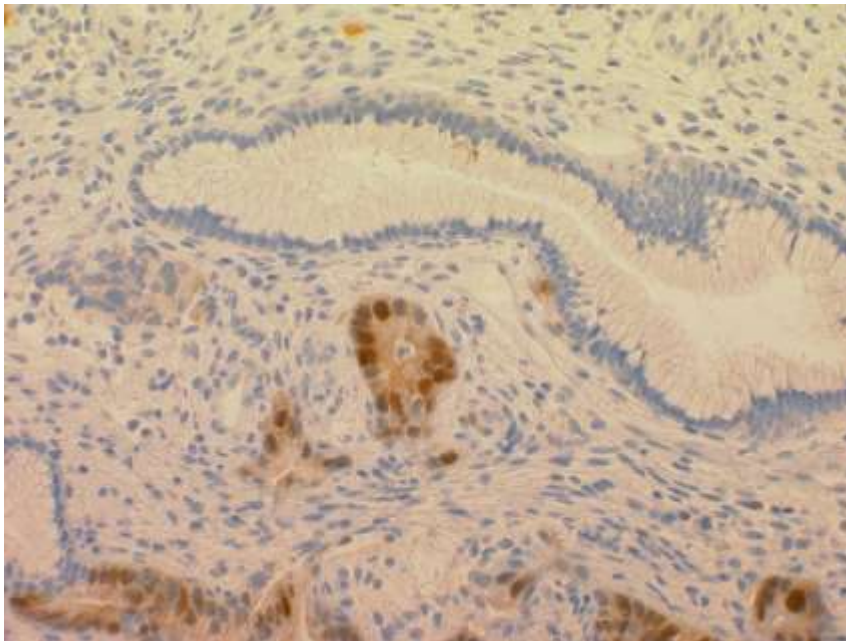
# HPV(+) p16(+) p53(-)

HPV関連 SCJ

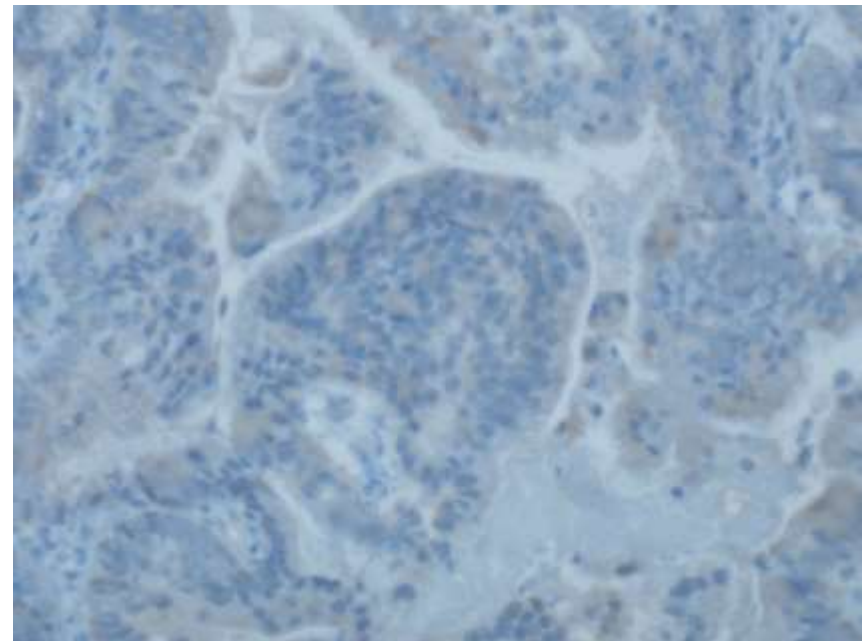


HPV in situ hybridization

**p16(+)** Diffuse block-type or every-cell staining



**p53(-)~**



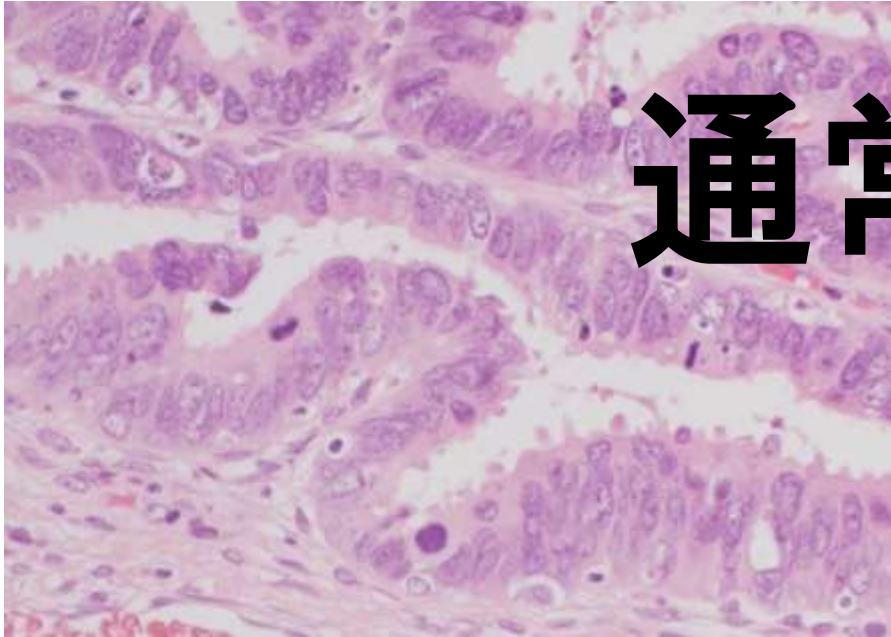
## Tips

HPVが感染し、発がんのステップを上がるときにp53, pRbは抑えられ、p16INKの発現(特に核)が増える。非感染例でもp16は胞体などに染まるが強くない

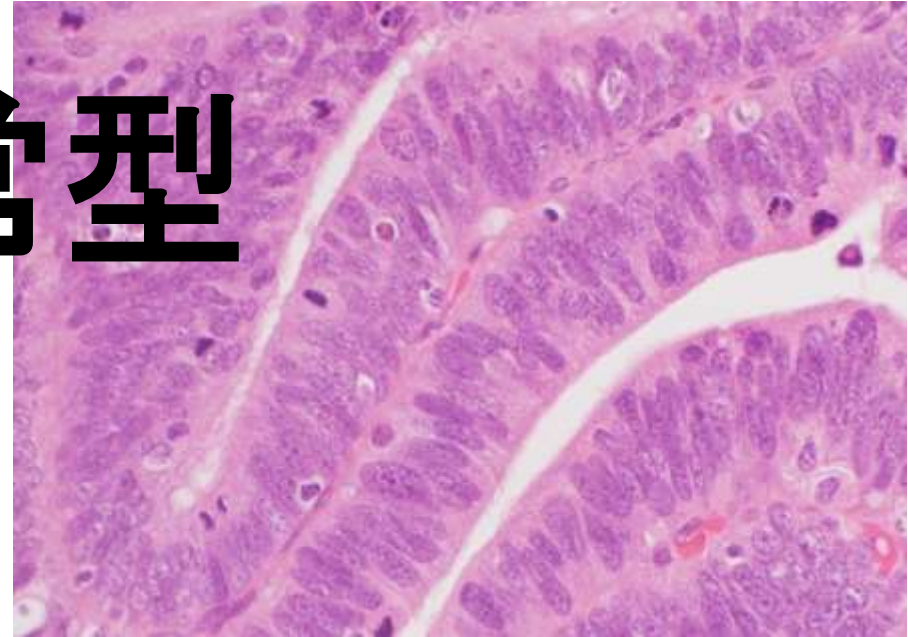
# IECC guidelines

Human papillomavirus-associated adenocarcinoma (HPVA): apical mitotic figures and apoptotic bodies appreciable at scanning magnification.

HE



HE



通常型



# 粘液性癌

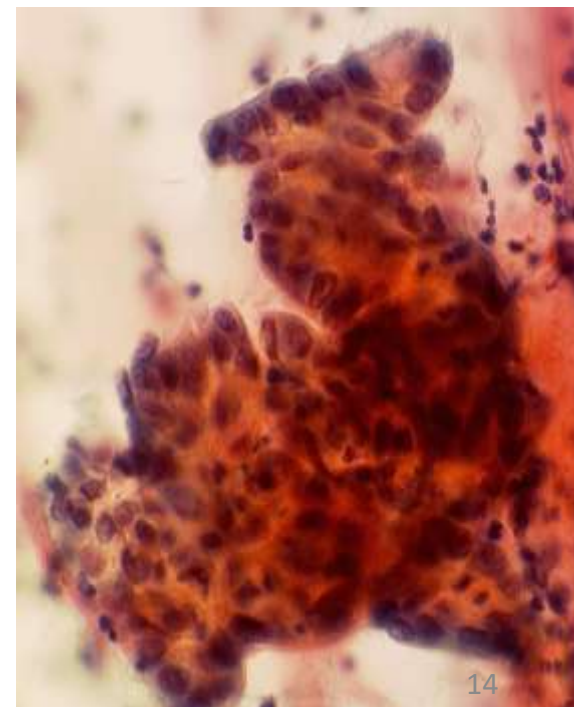
HPV関連!

SCJ

## Mucinous adenocarcinoma

粘液!

- 定義: 豊富な細胞質内粘液を有する細胞から成る腺癌 (WHO & 規約)
- 細胞質内粘液  $\geq 50\%$
- 3つのサブグループを持つ
  1. 腸型粘液性癌
  2. 印環細胞型粘液癌
  3. iSMILE

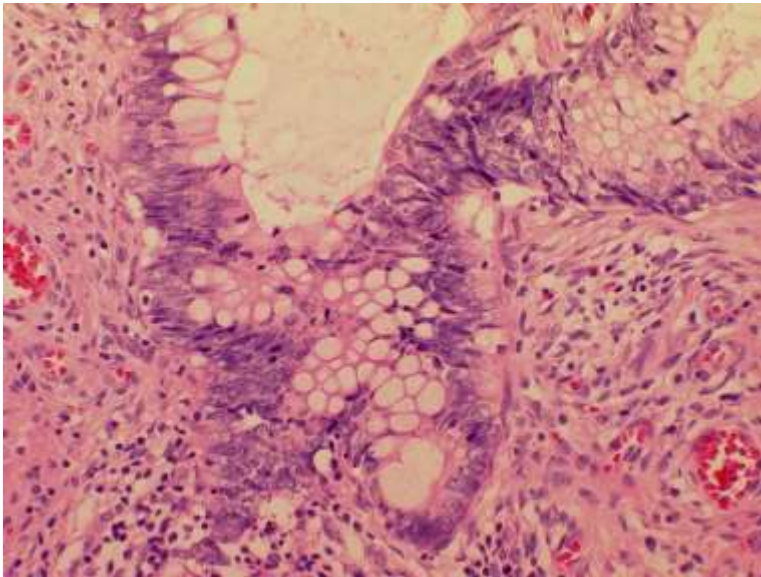


# 腸型粘液性癌

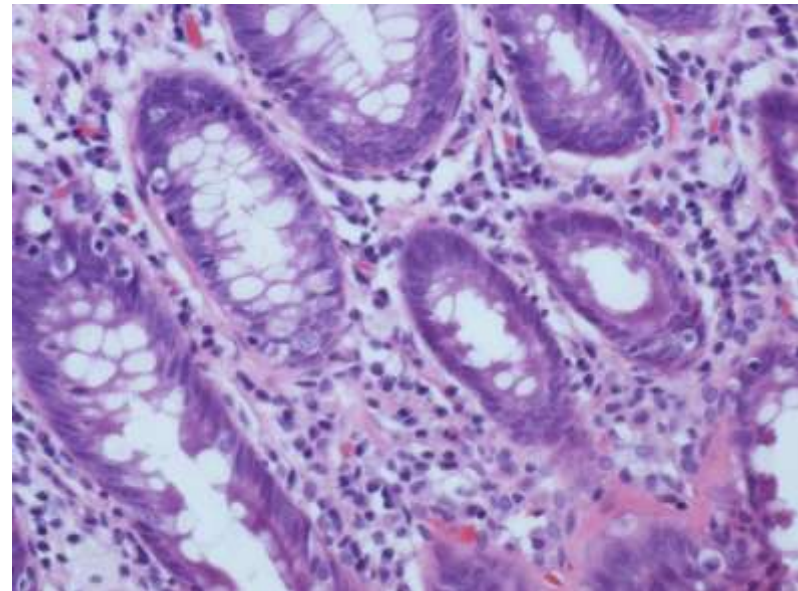
粘液!

- 腸の上皮に似たもの、Goblet cellが目立つもの
- 単独あるいは混合型で出現(通常型、印環細胞型、胃型)

腸型粘液性腺癌



非腫瘍大腸粘膜



1) McCluggage W.G. et al. Intestinal-type AIS and AC exhibit a partial enteric phenotype. Int. J. Gynecol. Pathol. 2007; 27; 92–100.

# Invasive stratified mucin-producing carcinoma (iSMILE)

SCJ

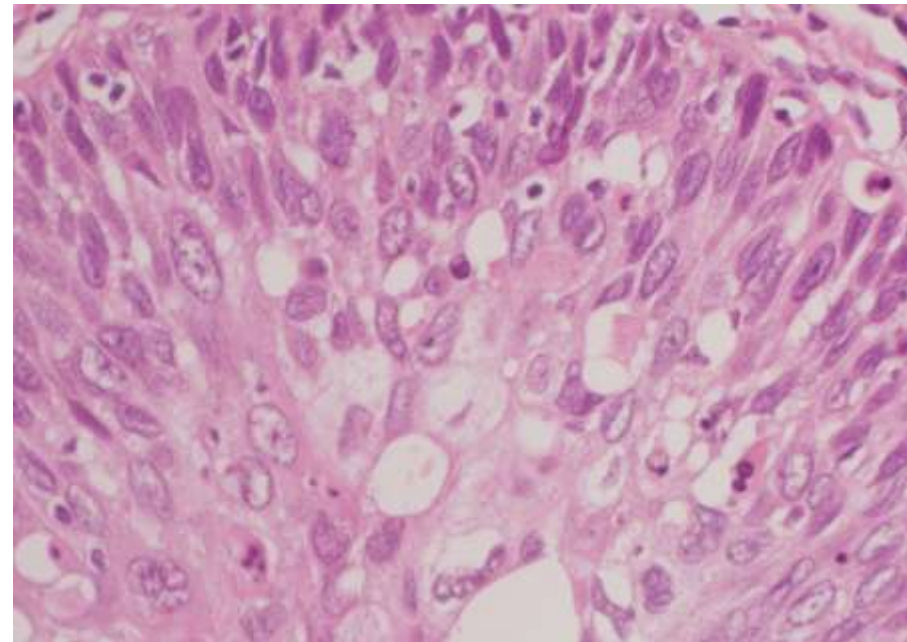
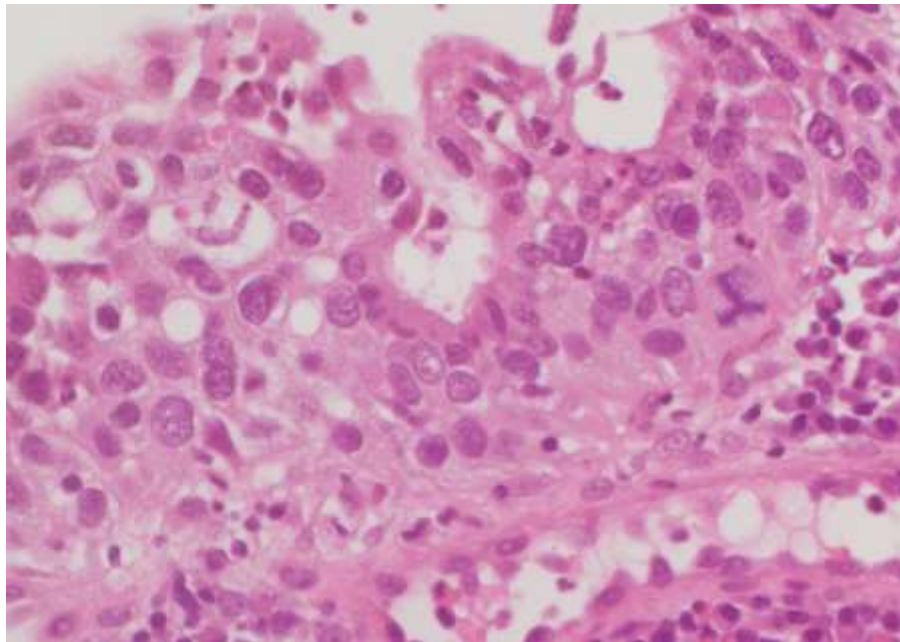
HPV関連!

粘液!

- Stratified Mucin-producing Intraepithelial Lesion
- 重層化した異型細胞、散在する粘液細胞

いわゆるSMILE

分化の低い腺扁平上皮癌





ここからは、NHPVAのグループです

非HPV関連!

非SCJ





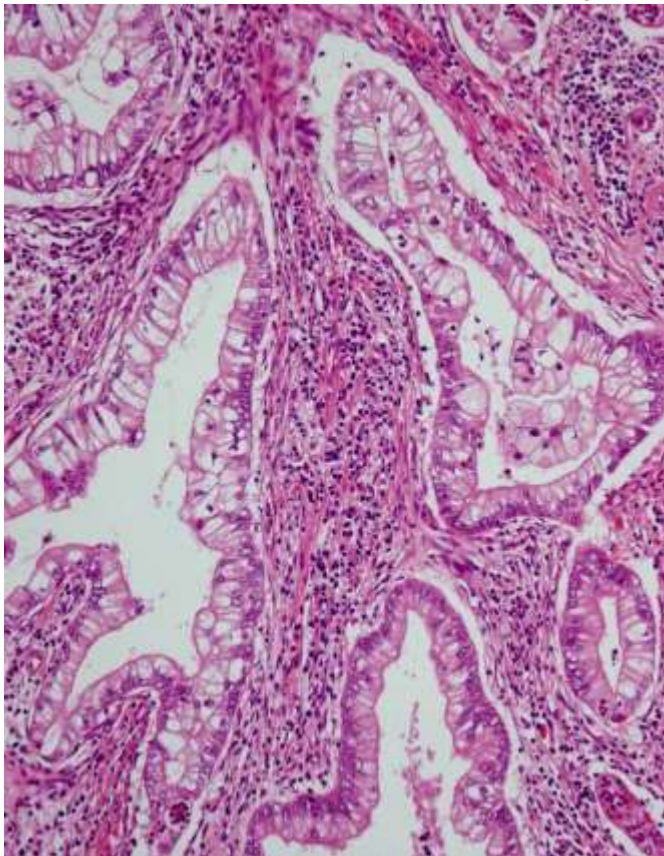
# 胃型粘液性癌

非SCJ

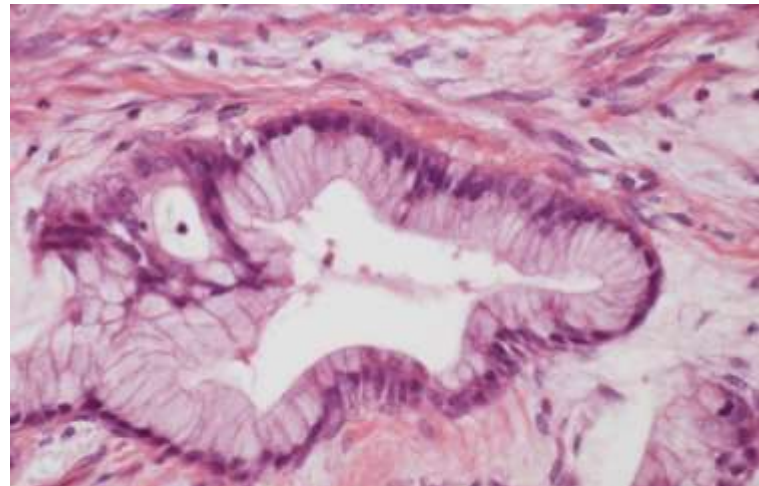
粘液！

非HPV関連！

- 欧米の教科書にはなかった
  - 欧米には少ないから (インドネシアにも少ない)
- 日本には多い (頸部腺癌の20-30%)



脈管侵襲強い、リンパ節転移リスクも高く、予後が悪い



高分化な部分は内頸腺によく似ている

# 胃型腺癌の発生部位

胃型

非SCJ 非HPV関連!



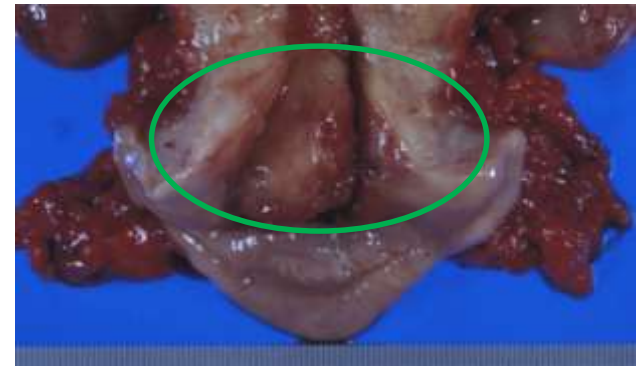
胃型

非SCJ 非HPV関連!



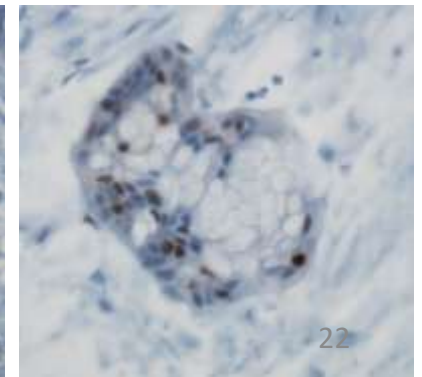
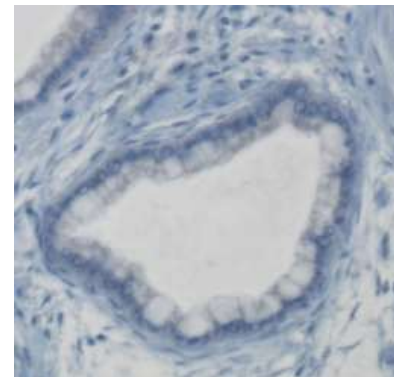
通常型

HPV関連! SCJ



非HPV/非SCJ → p16(-)/p53(+)  
通常型はp16(+)/p53(-)

ER(-)



# 次は、類内膜癌です

頸部の類内膜癌はとても少なく、  
ほとんどなくなりました

非SCJ

非HPV関連！

非粘液！





# 類内膜癌

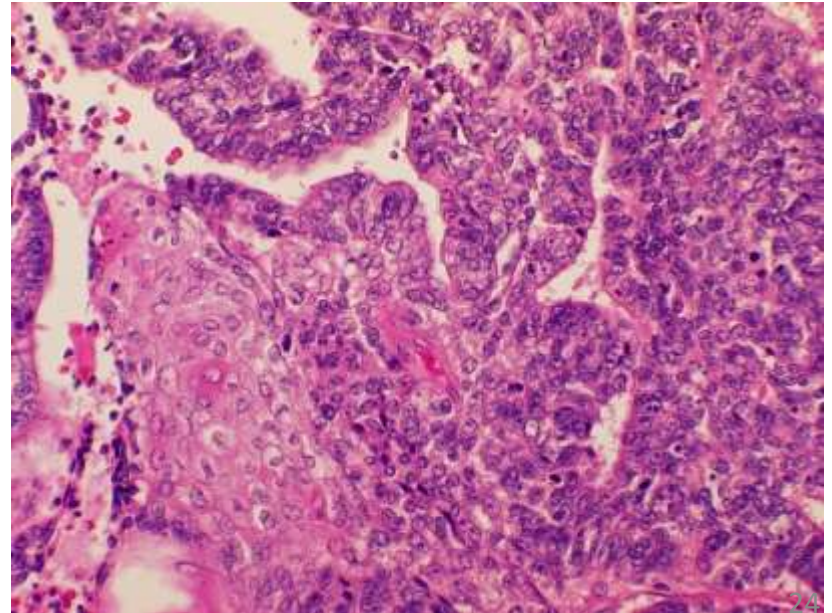
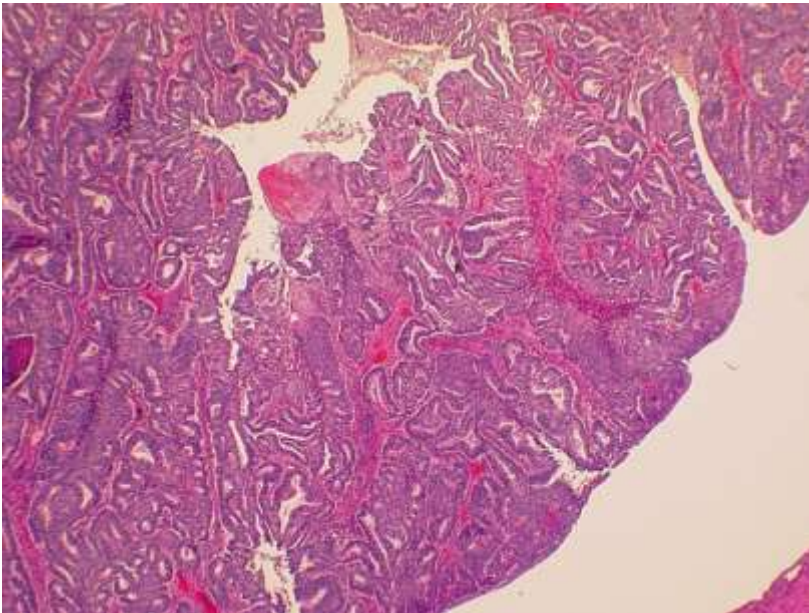
非SCJ

非粘液！

非HPV関連！

子宮頸部の類内膜腺癌は珍しい

- “内膜腺の特徴”をもつ腺癌
- 「細胞質内粘液の乏しい通常型、子宮体部原発、HPV感染」の除外...

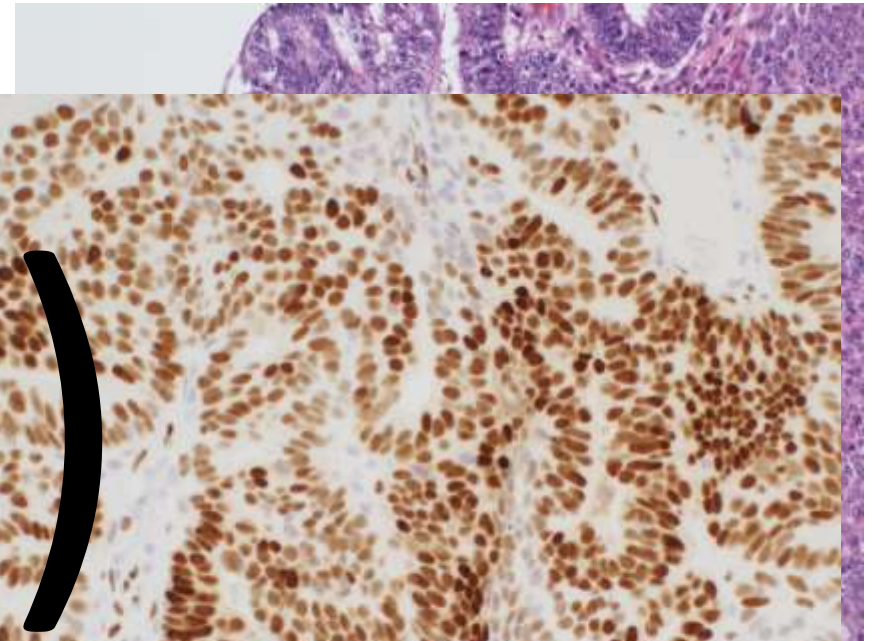
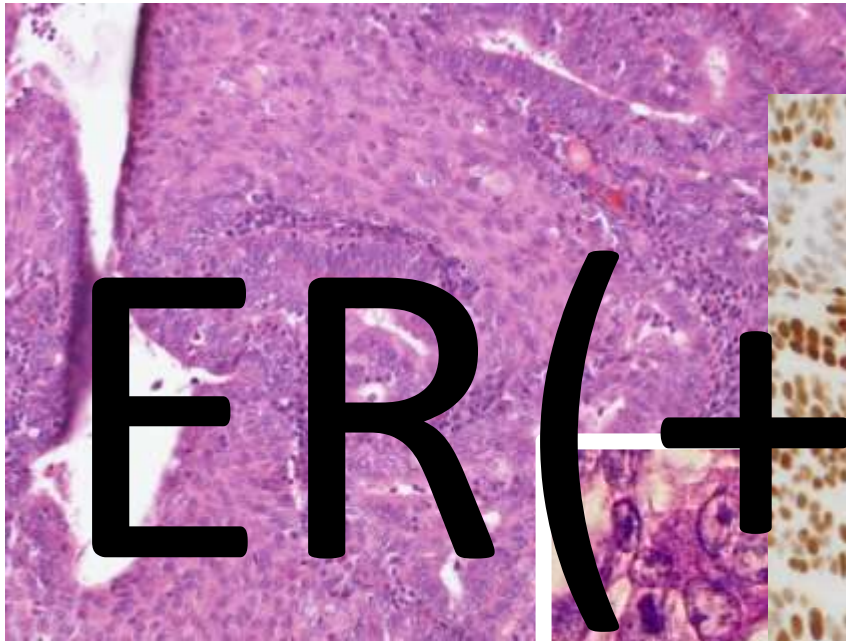




厳しい基準で診断すれば極めて少ない  
扁平上皮化生、粘液がごく乏しい/ない、絨毛

扁平上皮化生

核異形の強くない充実巣



ER(+)

絨毛



断頭分泌

# 漿液性癌

卵巣・内膜からの進展  
は大きな除外項目

- Stage Iなら他の頸癌同様の予後
- 『粘液腺ではない』『異型度が強い』

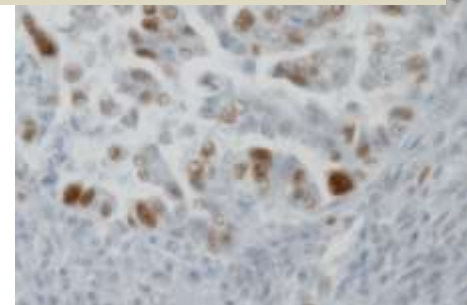
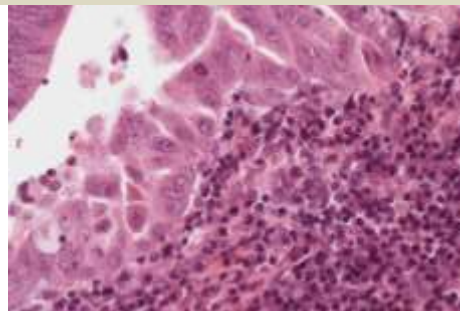
SCJ

HPV関連!

非粘液!

頸部の漿液性癌のほとんどが実はHPV陽性(あるいは、付属器・体部からの転移)

⇒漿液性癌様のHPVA



P53/PAb240

# 続いて、明細胞腺癌・中腎性腺癌です

非SCJ

非HPV関連！

非粘液！





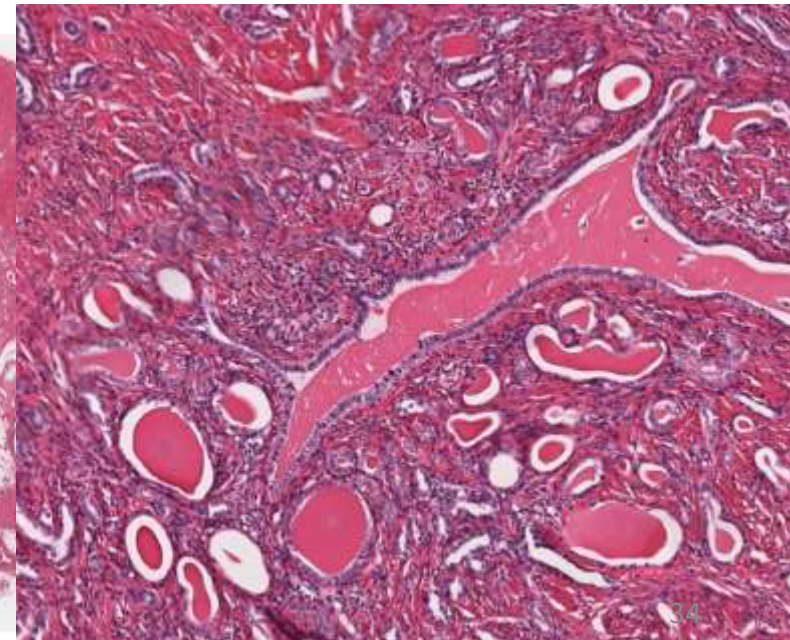
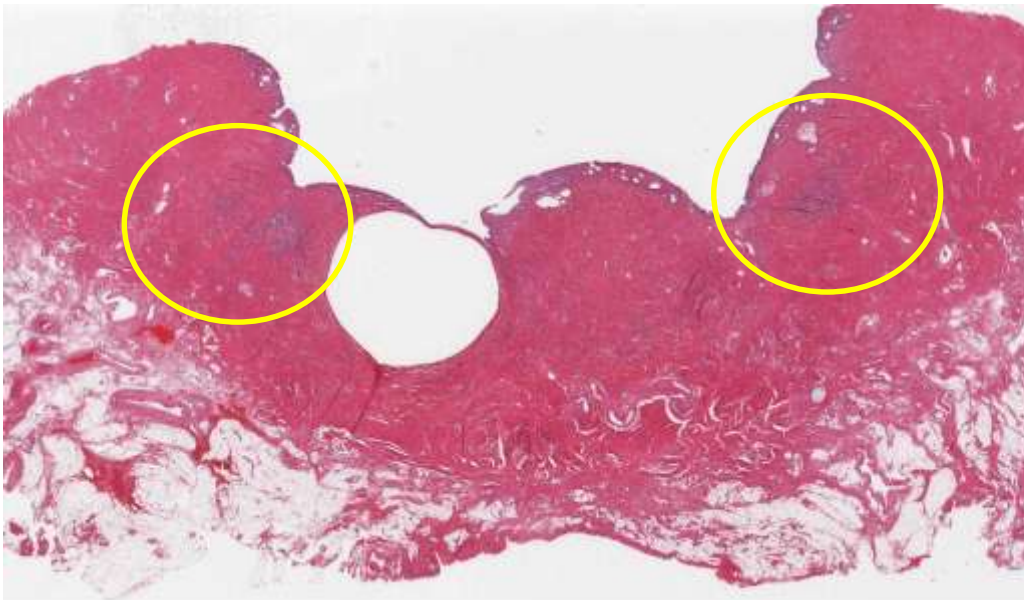
# 中腎性腺癌

非SCJ

非HPV関連!

非粘液!

子宮頸管側壁深部の中腎管遺残から発生すると考えられる腺癌（発生部位はポイント）  
頻度：非常にまれ





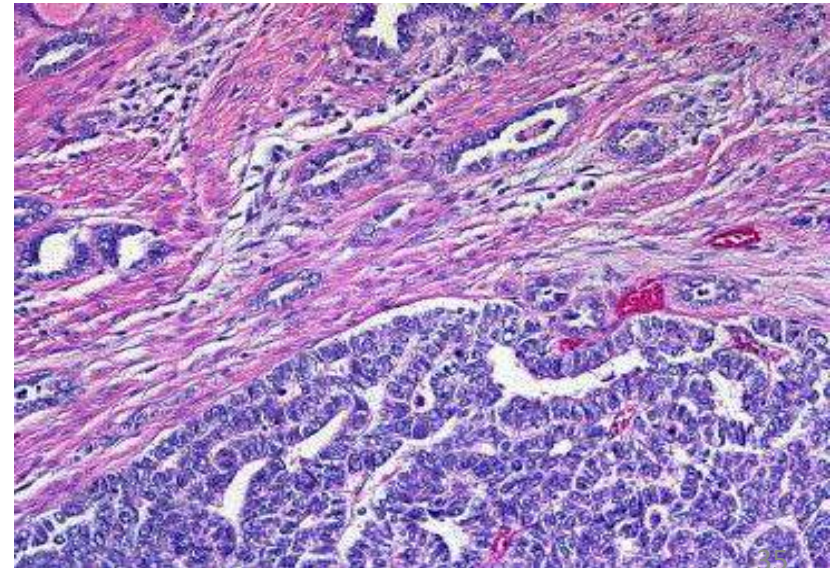
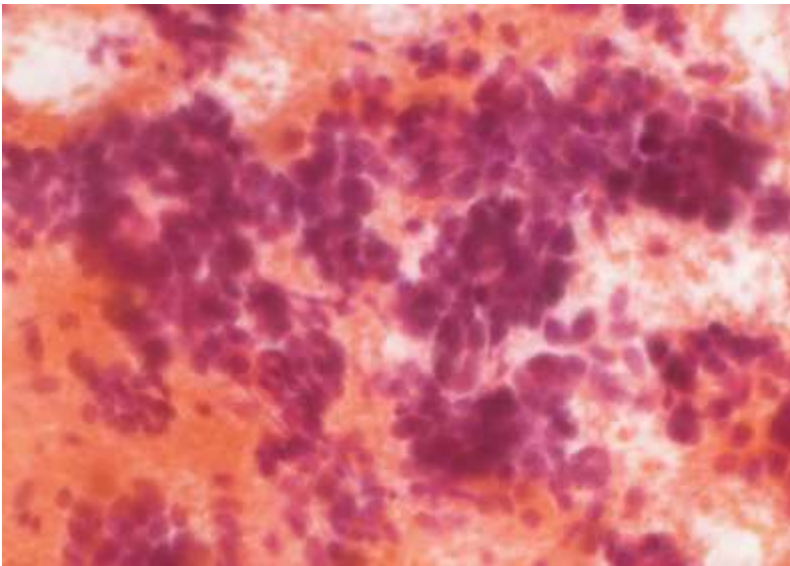
# 中腎性腺癌

非SCJ

非HPV関連!

非粘液!

- 特徴的な組織像
  - 細胞: 立方～高円柱状非粘液上皮
  - 構造: 管腔(しばしば細長い)・スリット・充実
  - dPAS(+)<sup>1</sup>の管腔内沈着物



# 中腎性腺癌

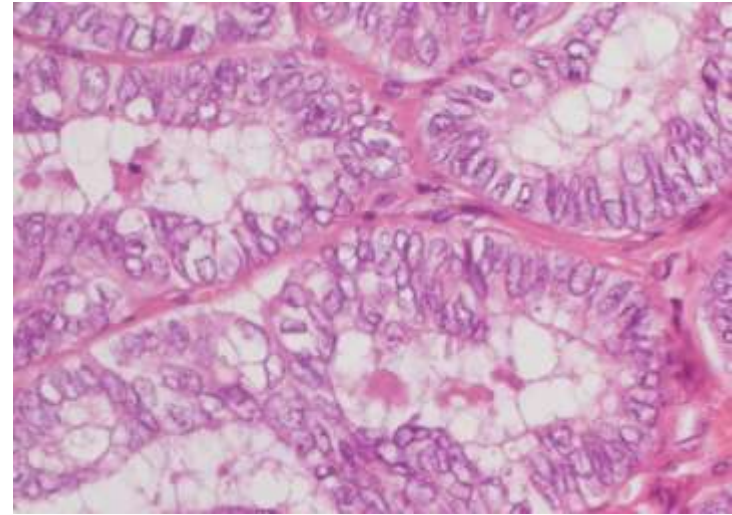
非SCJ

非HPV関連!

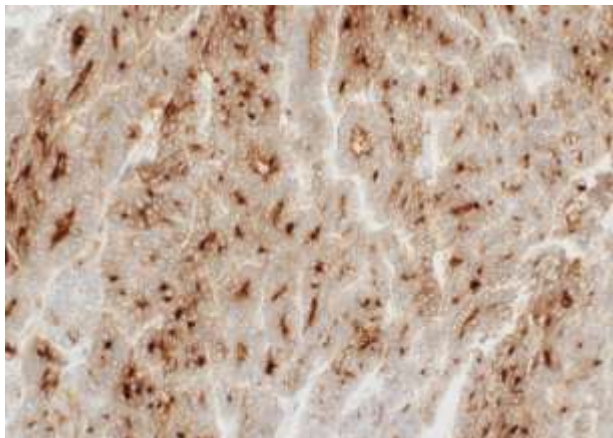
非粘液!

- 特徴的な特殊染色態度:

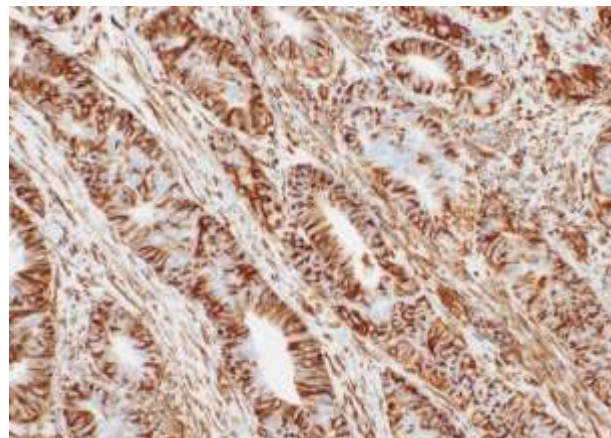
- GATA3(+), CD10(+)
- ER(-), CEA(-)
- Calretinin(+)
- HPV in situ (-)
- 胞体粘液陰性
- dPAS(+)<sup>の管腔内沈着物</sup>



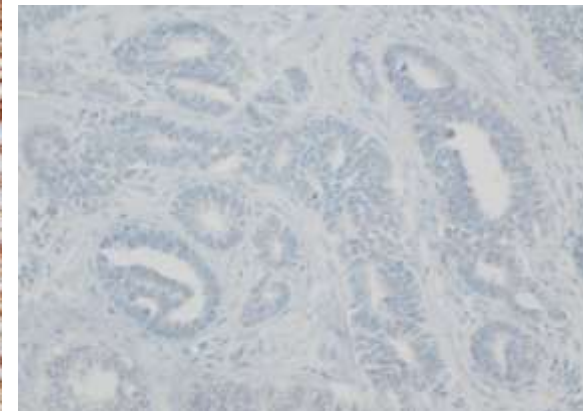
CD10



vimentin



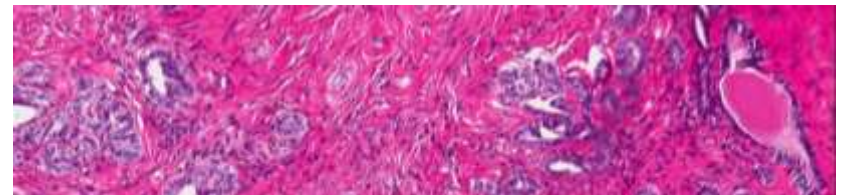
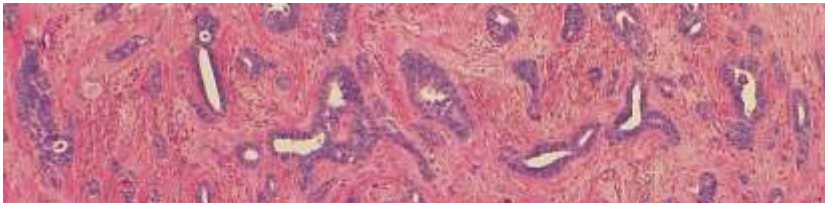
GATA3 陰性でした



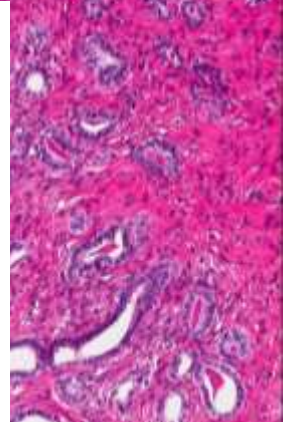


# 腺癌・過形成・遺残

実際には、腺癌同士の鑑別より、良悪の鑑別が難しい  
遺残や過形成は頸管を水平断するとしばしばみられる  
癌のhaphazardな分布・desmoplasiaが鑑別点



**変なところに  
変なパターンの腺癌  
出たあ！  
とあわてないこと**





# 明細胞癌

- DES (Diethylstilbestrol) 子宮内暴露に関与
- 日本ではDES関連はなく、中高年症例が多い

非SCJ

非HPV関連!

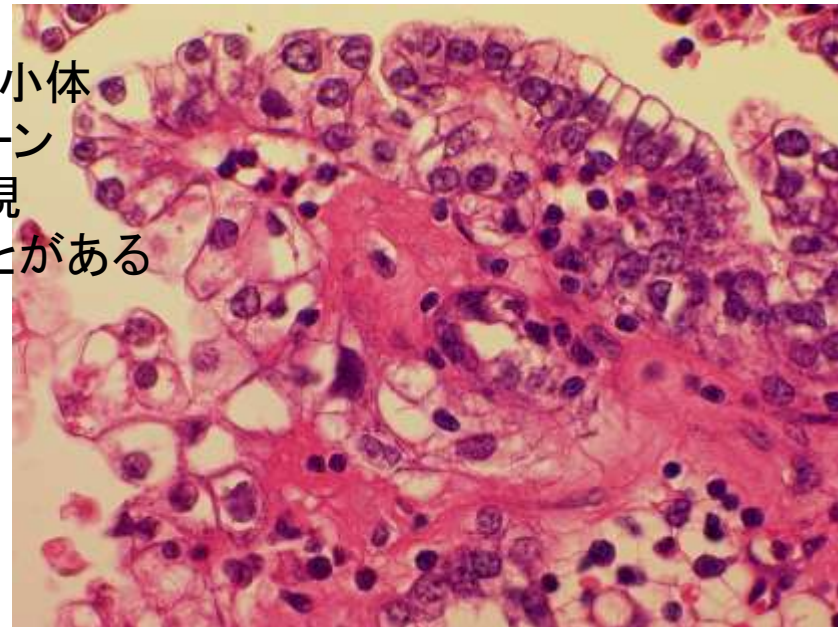
非粘液!

- 特徴的な組織像

- 細胞: 淡明な細胞質、大型の核と目立つ核小体
- 構造: 乳頭状・管腔・充実性の多彩なパターン
- 核が内腔に突出するホブネイル細胞の出現
- 間質に好酸性硝子様物質の沈着をみることがある

- 免疫染色:

- ER(-), GATA3(-), NapsinA(+) ER(+)<sup>もある</sup>
- NHPVAであるがp16(+)<sup>もある</sup>
- PAS(+), dPAS(-)の細胞質内グリコーゲン



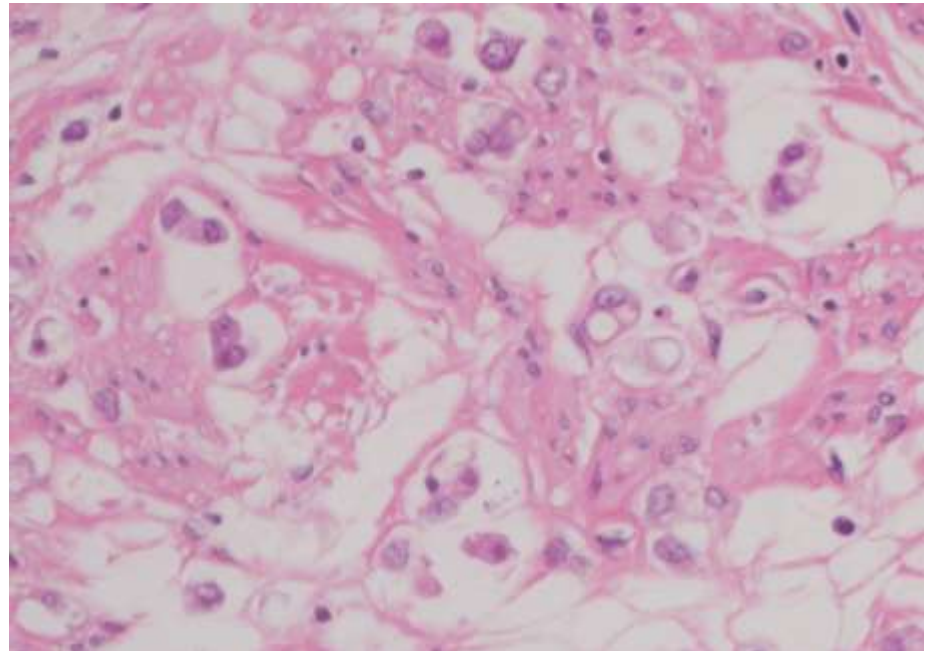
# 組織型の最後に、転移について



# 転移性腺癌

- 他臓器の腺癌の転移を子宮頸部生検で見ることがある
- 乳癌、胃癌、大腸癌、膀胱がん！
- 子宮体癌の進展・転移も

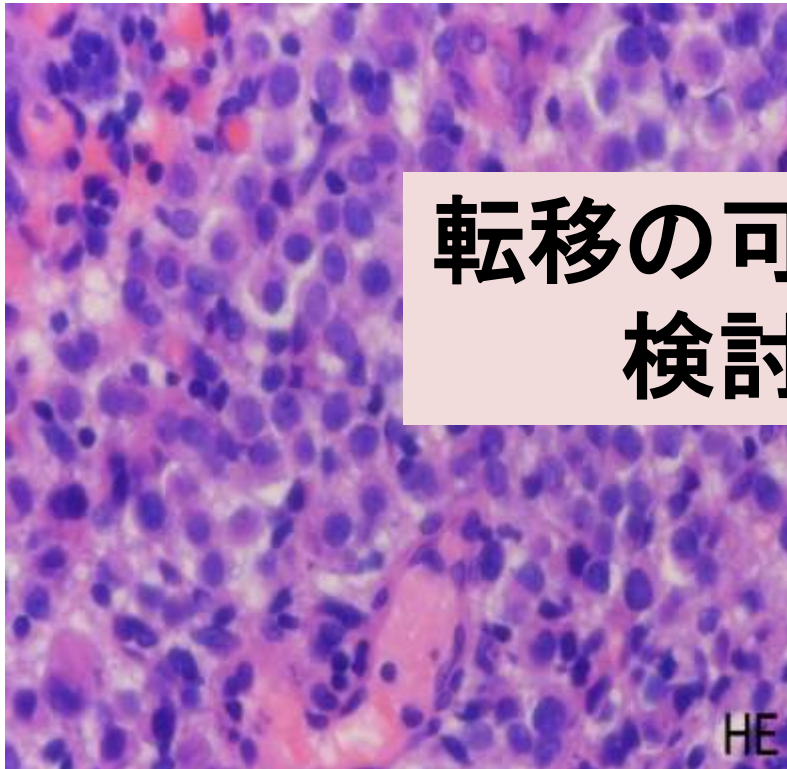
胃癌  
印環細胞癌



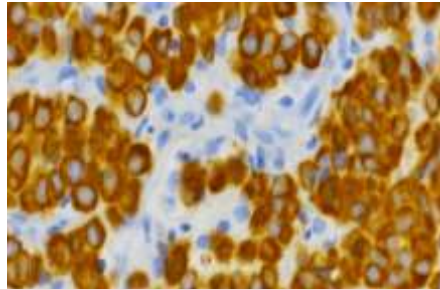


# 転移性腺癌

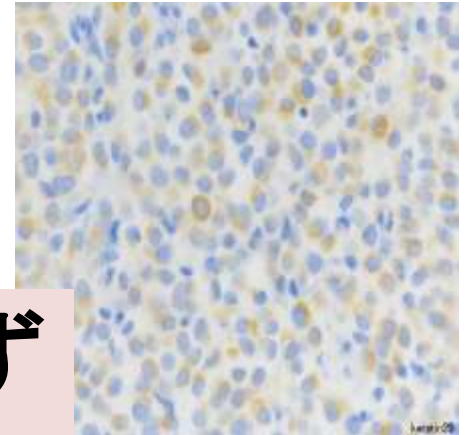
乳癌



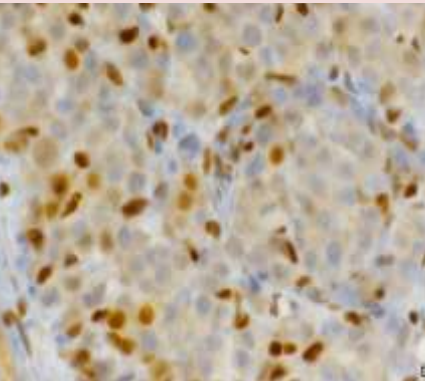
CK7



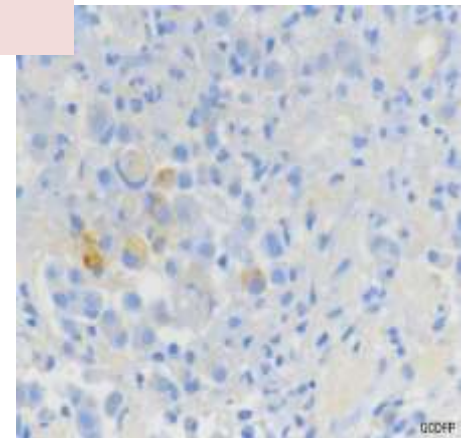
CK20



転移の可能性も忘れず  
検討しましょう



ER



GCDFP15

# WHO Classification of tumors (2020)

## Tumours of the uterine cervix

### Adenocarcinomas

Adenocarcinoma in situ, HPV-associated

Adenocarcinoma, HPV-associated

HPVA

a. Usual type (villoglandular variant)

b. Mucinous type (mucinous NOS, intestinal, signet, iSMILE)

---

Adenocarcinoma in situ, HPV-independent

Adenocarcinoma, HPV-independent, gastric type

NHPVA

Adenocarcinoma, HPV-independent, clear cell type

Adenocarcinoma, HPV-independent, mesonephric type

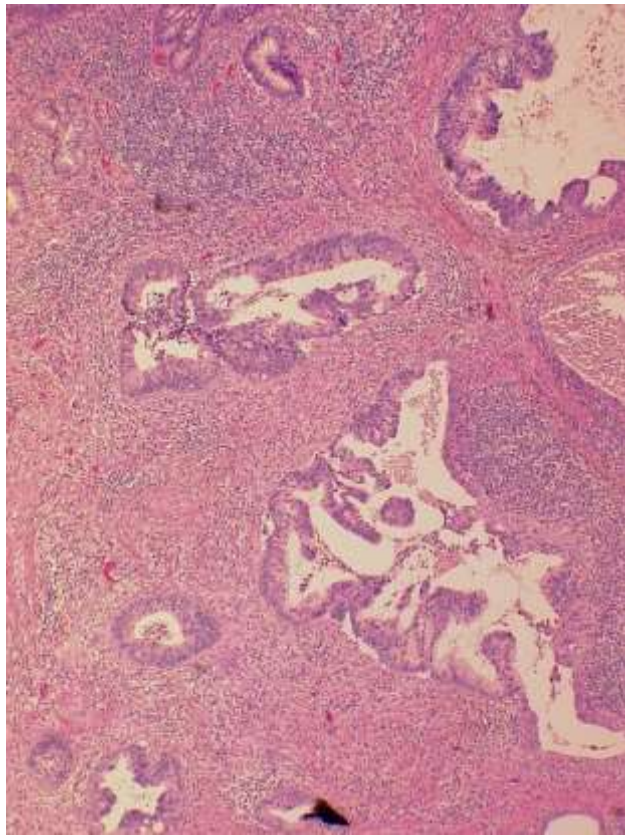
Other adenocarcinomas (HPV-independent, NOS)

# HPVは腺癌でも重要な因子

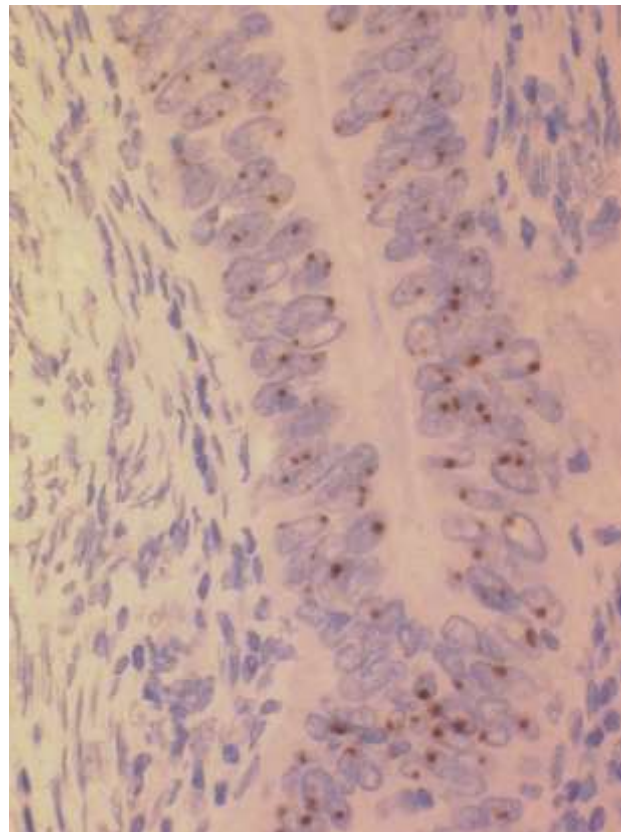
## HPV in situ hybridization

---

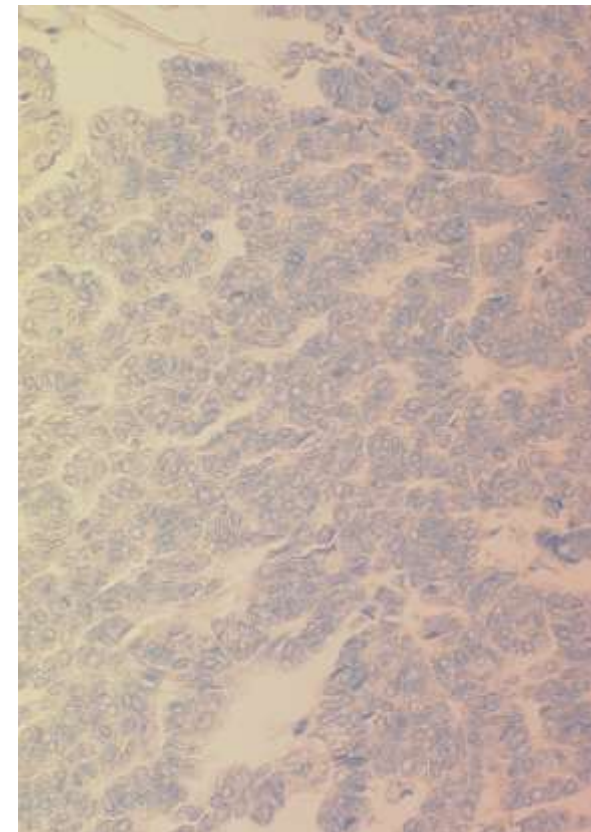
通常型腺癌



通常型腺癌

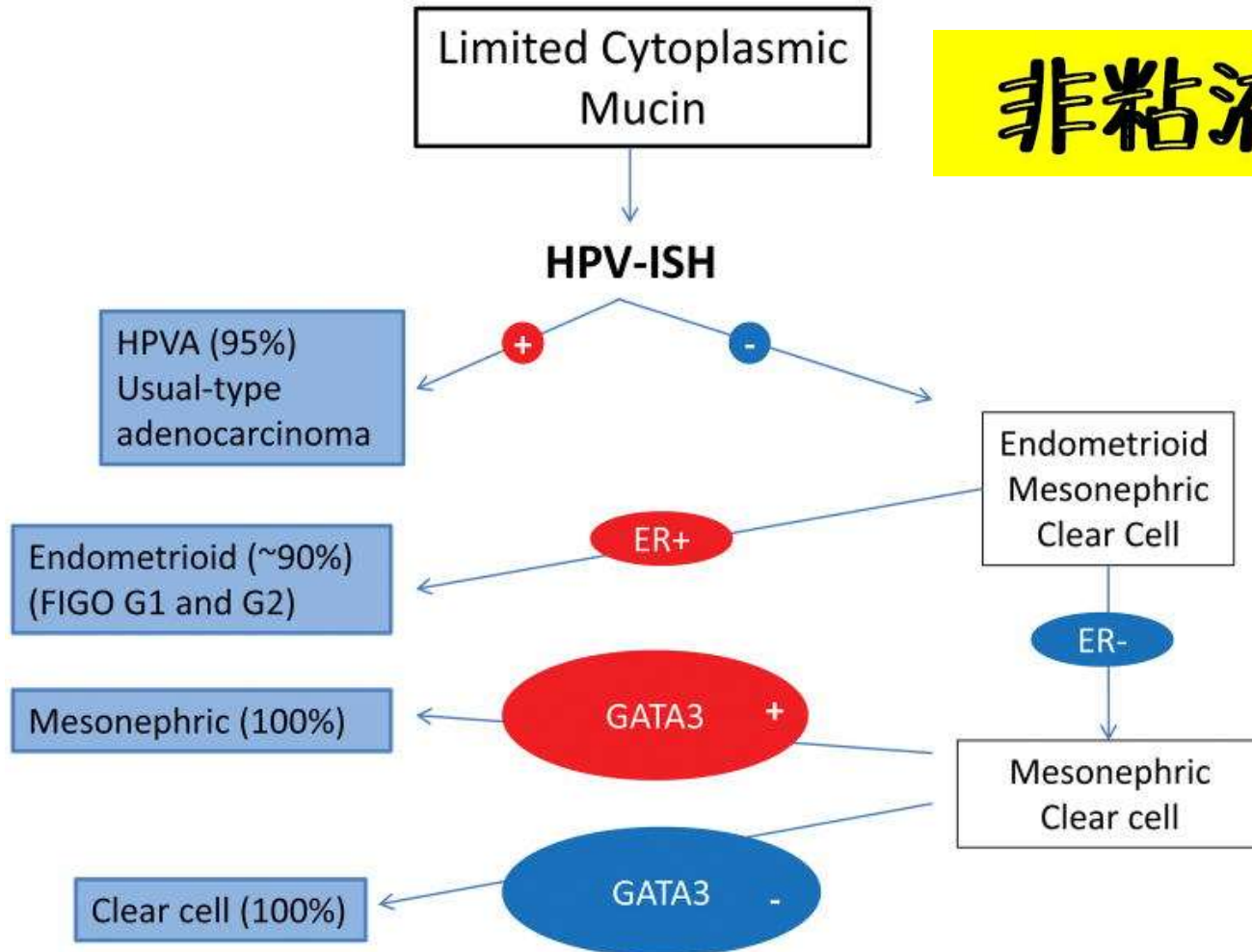


中腎型腺癌、胃型など





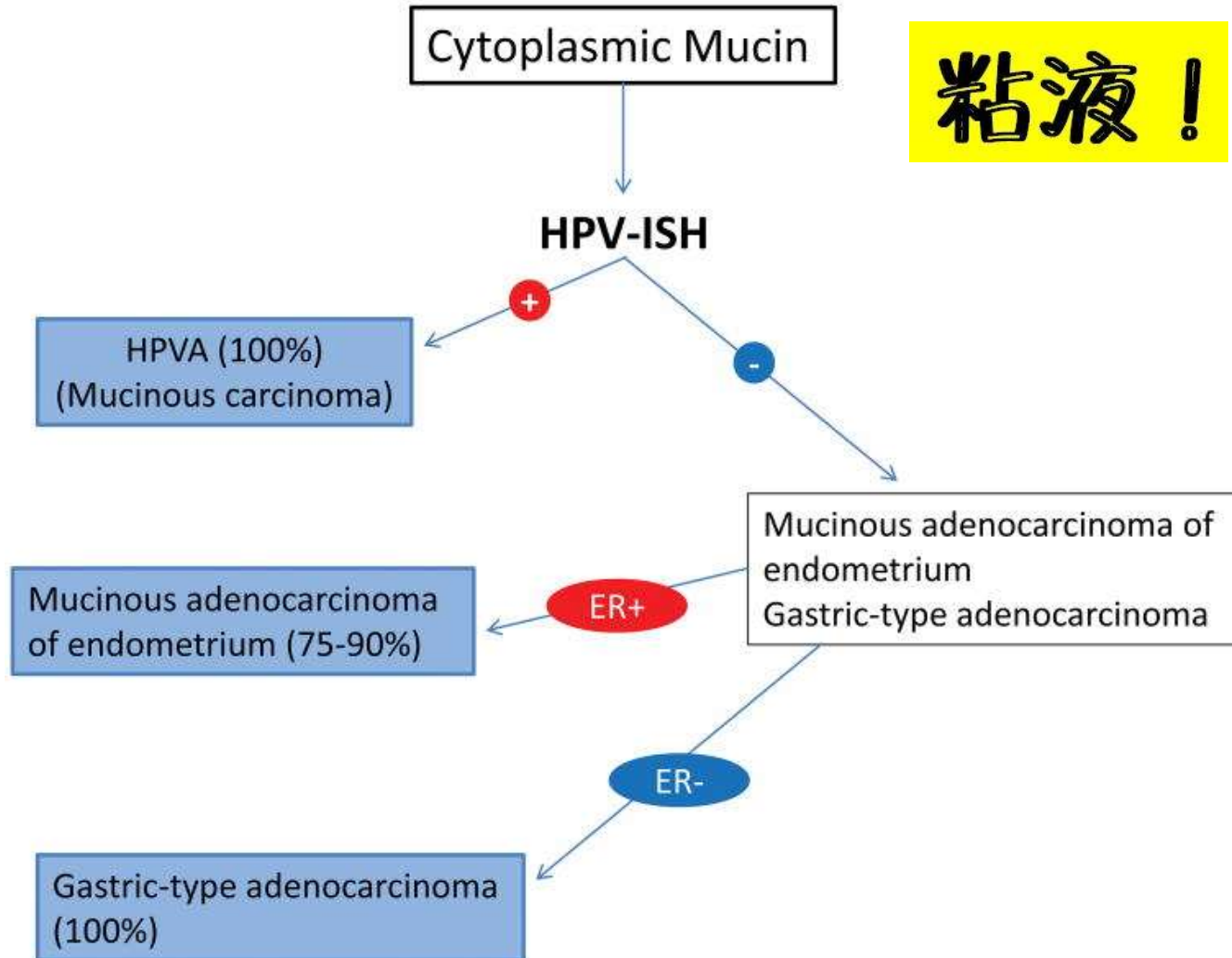
# 診断アルゴリズム



**Diagnostic Algorithmic Proposal Based on Comprehensive Immunohistochemical Evaluation of 297 Invasive Endocervical Adenocarcinomas**

[Simona Stolnicu](#), [Am J Surg Pathol. 2018 Aug;42\(8\):989-1000.](#)

# 診断アルゴリズム



**Diagnostic Algorithmic Proposal Based on Comprehensive Immunohistochemical Evaluation of 297 Invasive Endocervical Adenocarcinomas**

[Simona Stolnicu](#), [Am J Surg Pathol. 2018 Aug;42\(8\):989-1000.](#)

# まとめ

- ✓ 新WHO分類は子宮頸部腺癌をHPVAとNHPVAのカテゴリーに分類する
- ✓ 再現性の高い診断を得るための利用法として、免疫染色を使用したアルゴリズムを紹介した





# 第29回愛媛県臨床細胞学会 COI開示

筆頭演者名：山元範昭

今回の演題発表に関連し、開示  
すべきCOIはありません。