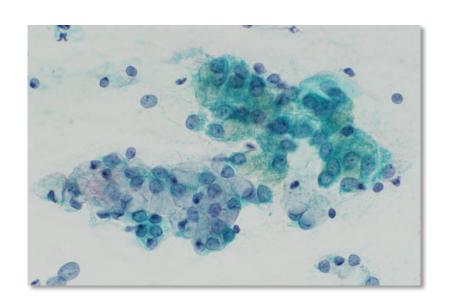
## 分葉状頸管腺過形成 (LEGH) の 細胞診と臨床的管理



山梨大学医学部 山梨県地域医療支援センター 大森真紀子

# 第29回愛媛県臨床細胞学会学術集会 COI開示

演者名: 大森 真紀子

今回の演題に関して開示すべきCOI はありません。

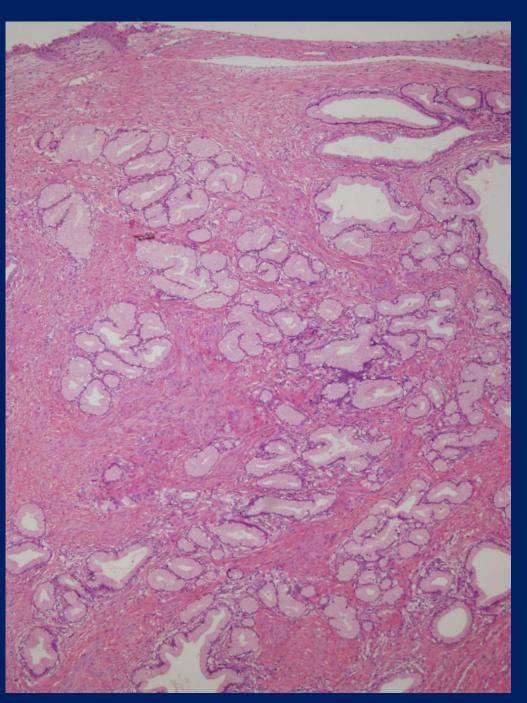
## 分葉状頸管腺過形成 lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH)

#### Nucci MR, et al.

Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia, Not Otherwise Specified: A Clinicopathologic Analysis of Thirteen Cases of a Distinctive Pseudoneoplastic Lesion and Comparison With Fourteen Cases of Adenoma Malignum.

Am J Surg Pathol. 1999;23:886-891.

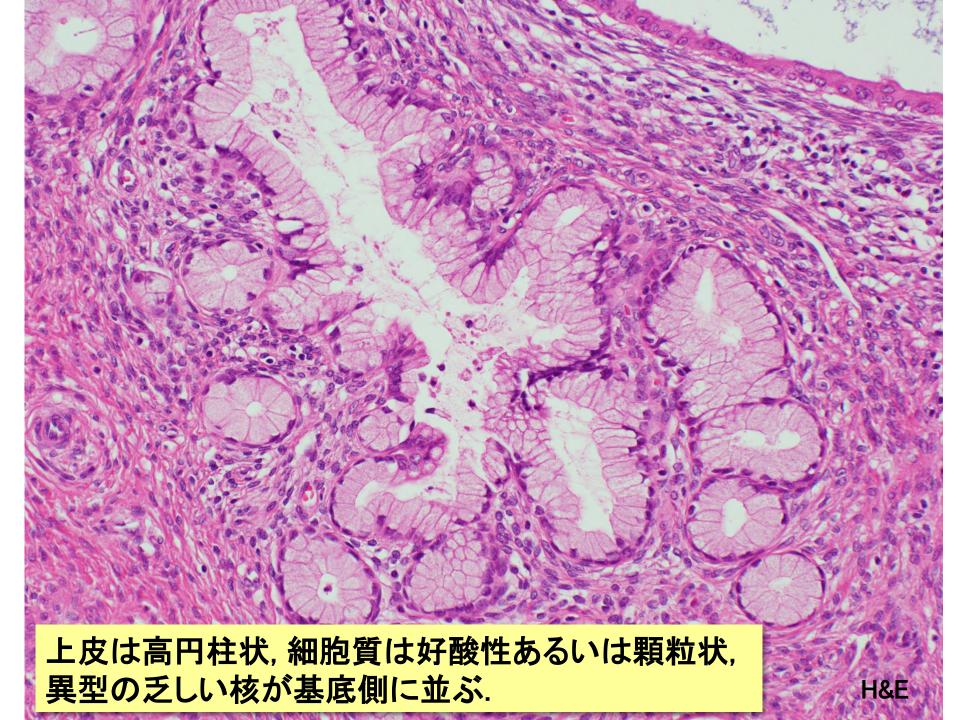


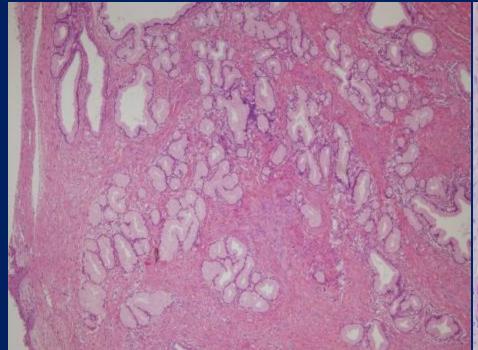


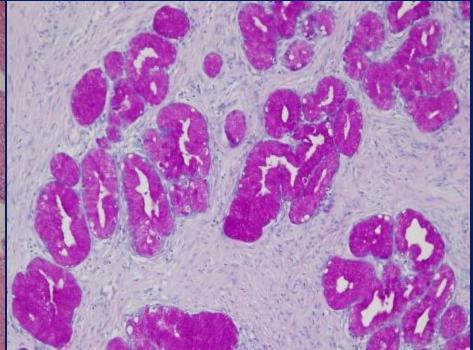
### LEGHの組織学的所見

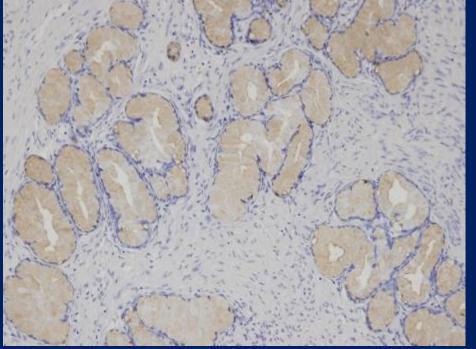
Cleft-like space

切れ込みのある腺腔を小型~中型 腺管が取り囲んで分葉状に増殖する









Lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) 分葉状頸管腺過形成

H&E AB-PAS

HIK1083

胃幽門腺型の中性ムチン

### LEGHの臨床上の問題点

- 1) LEGHの一部は胃型粘液性癌の前駆病変である. 胃型粘液性癌の併存,移行を示す症例の蓄積 GNAS変異(42%), KRAS, STK11の変異の存在\*
- 2) 最小偏倚腺癌 (MDA) との鑑別が難しい.
- 3) 通常の頸部病変と異なる特性(高リスクHPV陰性,局在).



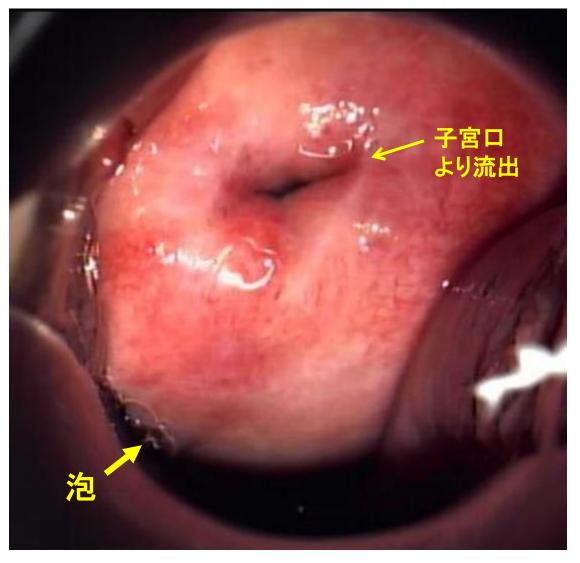
LEGHをどのように診断、管理すればよいのか?

## LEGHの臨床所見

- ①水様性帯下
- ② 子宮頸部多発囊胞
- ③ 黄色調粘液(細胞診)

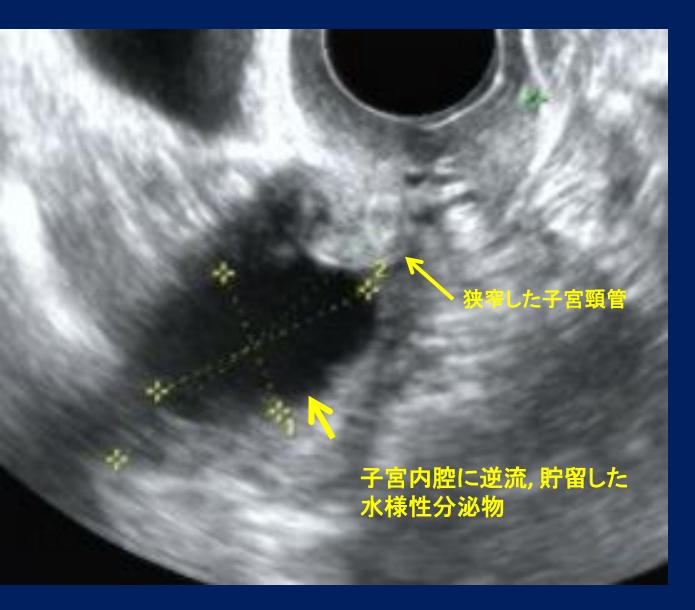
## ① 水様性帯下 <u>watery to mucoid</u> discharge

光沢があり、やや粘調性がある



量が多いと、日常生活に影響をきたす(QOLを損なう)

## 閉経後女性は、しばしば 子宮留水症 をきたす





## ② 子宮頸部多発囊胞 multicystic lesion



MRI検査

コスモスサイン

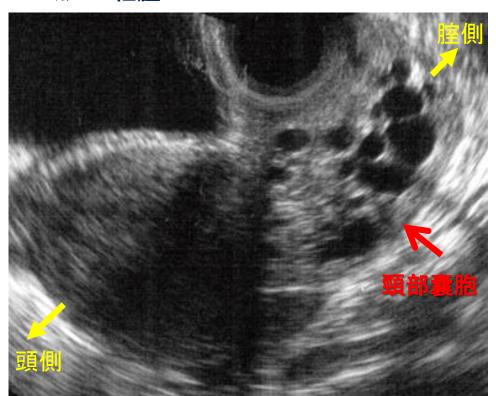




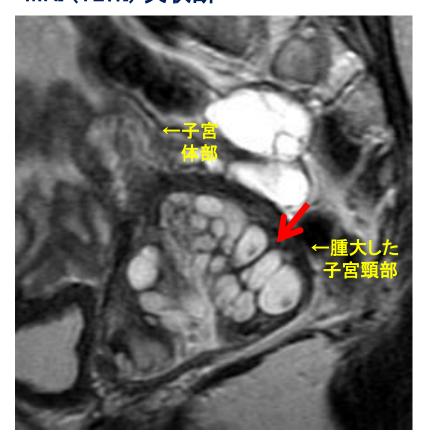
Takatsu A, et al. Int J Gynecol Cancer. 2011;21:1287-1296.

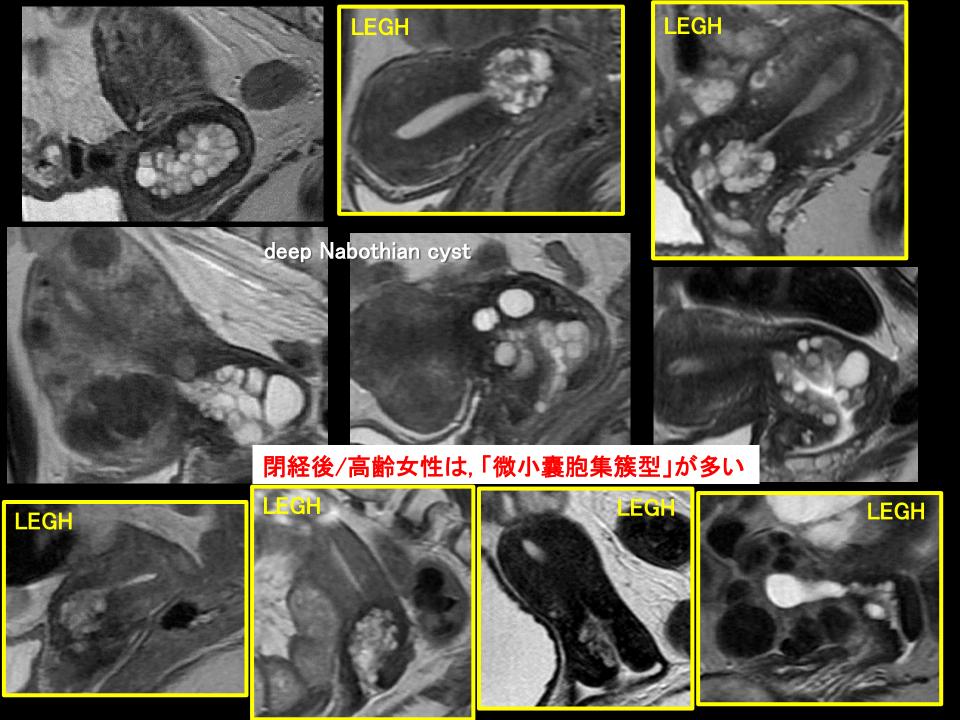
### 子宮頸部多発囊胞 multicystic lesion

51歳 経腟エコー



MRI (T2WI) 矢状断





## 微小囊胞集簇型



## 「ラズベリーサイン」



MRI (T2WI)



Omori M, et al. *PLoS One*. 2019 Aug 15;14(8):e0221088

#### LEGH症例の術前の画像所見

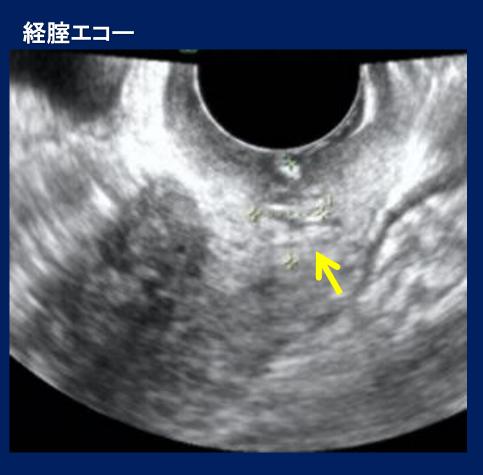
	年齢(歳)	閉経		頸部囊胞性病変		Follow-up中 の癌の発生
			超音波での検出		MRI	
				タイプ	大きさ(mm)	
1	37	未閉経	<u>+</u>	コスモス	$35 \times 35 \times 32$	_
2	38	未閉経		ラズベリー	$21 \times 4 \times 16$	_
3	39	未閉経	+	コスモス	$23\times22\times26$	_
4	39	未閉経	+	コスモス	$35 \times 22 \times 27$	_
5	45	未閉経	+	コスモス	$28\times28\times39$	_
6	46	未閉経	+	コスモス	$31 \times 37 \times 41$	_
7	47	未閉経	+	コスモス	$33 \times 36 \times 37$	_
8	51	未閉経	<u>+</u>	コスモス	$23 \times 22 \times 21$	_
9	51	未閉経		コスモス	$30 \times 24 \times 26$	_
10	51	未閉経	+	コスモス	$39 \times 44 \times 44$	_
11_	<u>52</u>	未閉経_	<del></del>	コスモス	22 × 16 × 15	
12	55	閉経後	+	ラズベリー	$19 \times 9 \times 15$	AIS発生
13	57	閉経後	<u>+</u>	ラズベリー	$18 \times 10 \times 12$	_
14	58	閉経後		ラズベリー	$7 \times 2 \times 8$	_
15	<b>59</b>	閉経後		ラズベリー	$5 \times 8 \times 6$	_
16	60	閉経後	土	ラズベリー	$23 \times 14 \times 12$	_
17	62	閉経後	ightharpoons	ラズベリー	$10 \times 5 \times 6$	_
18	64	閉経後	+	ラズベリー	$12 \times 7 \times 14$	AIS発生
19	65	閉経後	<del>+</del>	ラズベリー	$20 \times 12 \times 13$	_
20	70	閉経後	+	ラズベリー	$30 \times 17 \times 22$	AIS発生
21	71	閉経後		ラズベリー	16×15×16	_
22	73	閉経後	+	ラズベリー	$18 \times 16 \times 17$	_
23	79	閉経後	+	ラズベリー	16×10×10	AIS発生

閉経後は病変が小さく、微小嚢胞集簇型 ⇒ エコーで検出され難い ⇒ この中からAISが発生した

## 微小嚢胞集簇型 (ラズベリー型)

閉経後女性は要注意

### エコーで認識され難い



MRI (T2WI)



初診時とAIS発生時では、嚢胞性病変の大きさに有意な変化はみられなかった



(+) 頸管粘液中の胃型ムチンの 検出に有用

Omori M, et al. *Am J Clin Pathol*. 2008;130:585-94

■Table 3■
Clinical Characteristics and Postoperative Histologic Diagnoses of Hysterectomy Cases With Positive HIK1083-Labeled Latex Agglutination Tests

Case No./Age (y)	Gravida/Para	Menopause Status	Clinical Signs	HIK Test*	Clinical Diagnosis	Histologic Diagnosis
1/46	0/0	Pre	Cys	1+	Suspected MDA	MDA
2/52	3/3	51 y	WD; AGB	1+	Suspected MDA	LEGH; AIS
3/67	3/2	48 y	WD	1+	Suspected MDA	LEGH; AIS
4/38	3/1	Pre	YM	1+	Myoma	LEGH; myolna
5/42	0/0	Pre	WD	1+	Suspected MDA	LEGH
6/45	1/0	Pre	WD; Cys; YM	1+	Adenomyosis	LEGH; adenomyosis
7/50	3/2	Pre	WD; Cys	1+	Suspected MDA	LEGH
8/51	5/1	Pre	WD	1+	Suspected MDA	LEGH
9/51	2/2	Pre	WD; Cys; YM	2+	Suspected MDA	LEGH
10/51	2/2	Pre	Cys; YM	1+	Suspected MDA	LEGH
11/59	2/2	53 y	YM	1+	LEGH	LEGH
12/60	2/0	50 y	YM	1+	LEGH	LEGH
13/63	1/0	48 y	WD; Cys; YM	1+	Suspected MDA	LEGH
14/65	2/1	49 y	WD	2+	LEGH	LEGH
15/65	3/3	50 y	WD; YM	1+	LEGH	LEGH
16/69	3/3	51 ý	YM	3+	AC	PGM; AC
17/79	4/4	56 y	YM	1+	Suspected MDA	PGM; AC
18/33	3/3	Pre	YM	1+	scċ	PGM; SCC
19/63	6/3	54 y	YM	1+	Suspected MDA	PGM; CIN 1
20/49	3/2	Pre	WD; Cys	1+	Myoma	PGM; myoma
21/53	5/3	49 y	YM	1+	Suspected MDA	PGM
22/63	2/2	50 y	YM	2+	Ov tumor	PGM; Ov fibroma
23/66	3/2	44 y	YM	1+	Prolapse	PGM
24/67	1/1	53 y	YM	1+	GD .	PGM
25/69	4/4	54 y	YM	2+	GD	PGM
26/79	4/3	51 ý	YM	1+	Myoma	RGM; piyoma

AC, adenocarcinoma; AGB, atypical genital bleeding; AIS, adenocarcinoma in situ; CIN 1, cervical intraepithelial neoplasia, grade 1; Cys, multiple cystic lesions in the uterine cervix; GD, glandular dysplasia; LEGH, lobular endocervical glandular hyperplasia; MDA, minimal deviation adenocarcinoma; Ov, ovarian; PGM, pyloric gland metaplasia; Pre, premenopausal; SCC, squamous cell carcinoma; WD, objectively increased watery discharge; YM, yellowish mucin on Papanicolaou smear.

\* HIK test results: 1+, agglutination; 2+, strong agglutination; 3+, very strong agglutination.

HIKテスト陽性症例の全例に、組織学的に胃型形質を示す病変が認められた. (感度、特異度が高い検査である)

Omori M, et al. Am J Clin Pathol. 2008;130:585-594.

#### LEGH症例の臨床所見(手術例29例の後方視的検討)

LEGHの全例 →黄色調粘液 and/or HIKラテックス凝集検査陽性

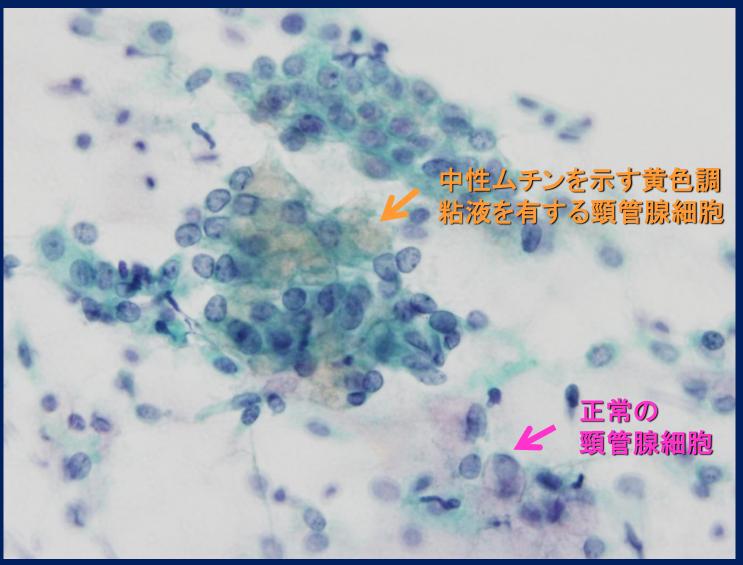
黄色調粘液、HIKラテックス凝集検査陽性例≠LEGH→小さな幽門腺化生、胃型腺癌も含まれる

"Two color pattern"

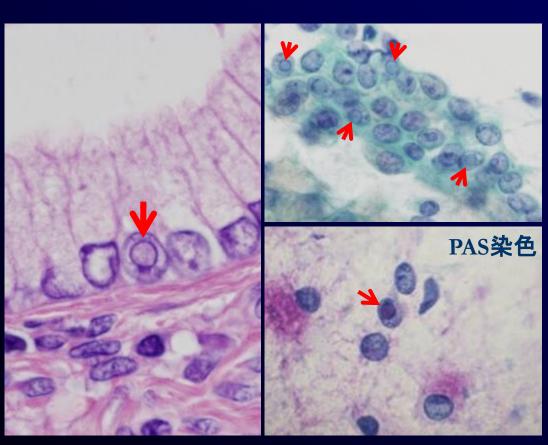
"Golden-yellow" mucin

Ishii K, et al. *Cancer.* 1999;87:245-253.

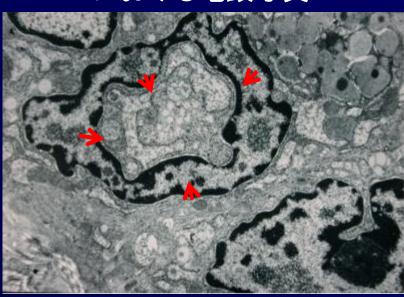
Hata S, et al. *Diagn Cytopathol.* 2002;27:80-4.



## 核内細胞質封入体



#### LEGHにおける電顕写真



Hashi A, et al: Diagnostic Cytopathology. 2008;36:535-544.



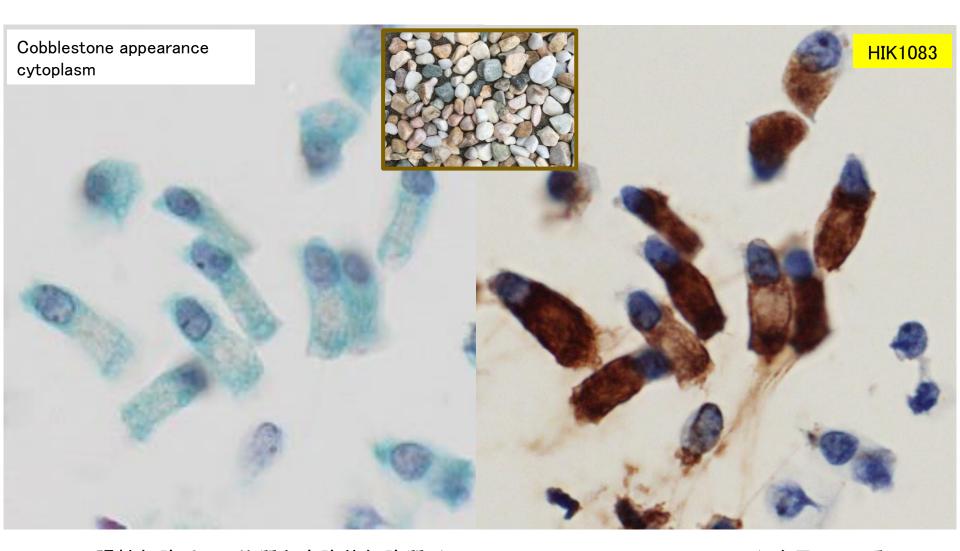
#### LBC法によるLEGHの細胞所見



HIK1083で陽性を示す細胞は、圧排性偏在核の円柱細胞(Ghost-shape)

中澤久美子,ら. 第61回日本臨床細胞学会総会

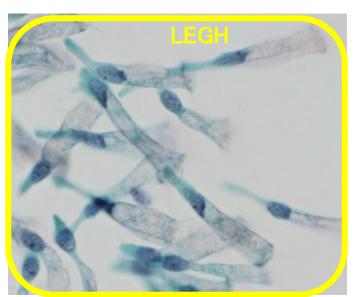
#### LBC法によるLEGHの細胞所見

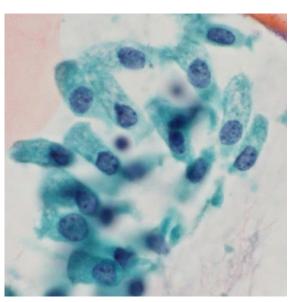


HIK1083陽性細胞は、不均質な空胞状細胞質(cobblestone appearance cytoplasm)を呈している。

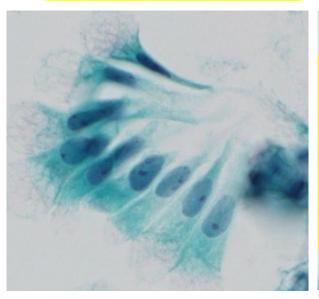
中澤久美子,ら.第61回日本臨床細胞学会総会

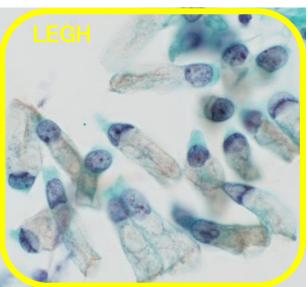
## LBC法ではLEGHのスクリーニングは難しい!

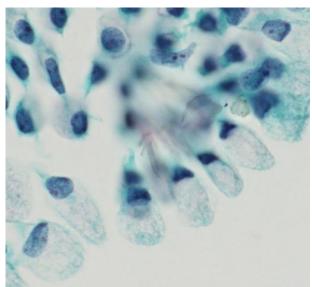












①黄褐色調粘液 ②偏在核の細長円柱状 ③圧排性偏在核の短円柱状 ④不均一な空砲状細胞質

## Interpretation of Endocervical Cells With Gastric-Type Mucin on Pap Smears

A Proposal for a Cytologic Category "Atypical Endocervical Cells With Gastric-Type Mucin"

Makiko Omori, MD, PhD,<sup>1</sup> Tetsuo Kondo, MD, PhD,<sup>2</sup> Kumiko Nakazawa, CT, PhD,<sup>2</sup> Hikaru Tagaya, MD, PhD,<sup>1</sup> Maki Ohgi, MD,<sup>1</sup> Hiroko Fukasawa, MD, PhD,<sup>1</sup> Tadao Nakazawa, MD, PhD,<sup>2</sup> Akihiko Hashi, MD, PhD,<sup>1</sup> and Shuji Hirata, MD, PhD<sup>1</sup>

#### Am J Clin Pathol. 2018;150:259-266.





# 黄色調粘液を有する子宮頸管腺細胞の検出率 (2000年1月~2016年12月)

内子宮口に近いため

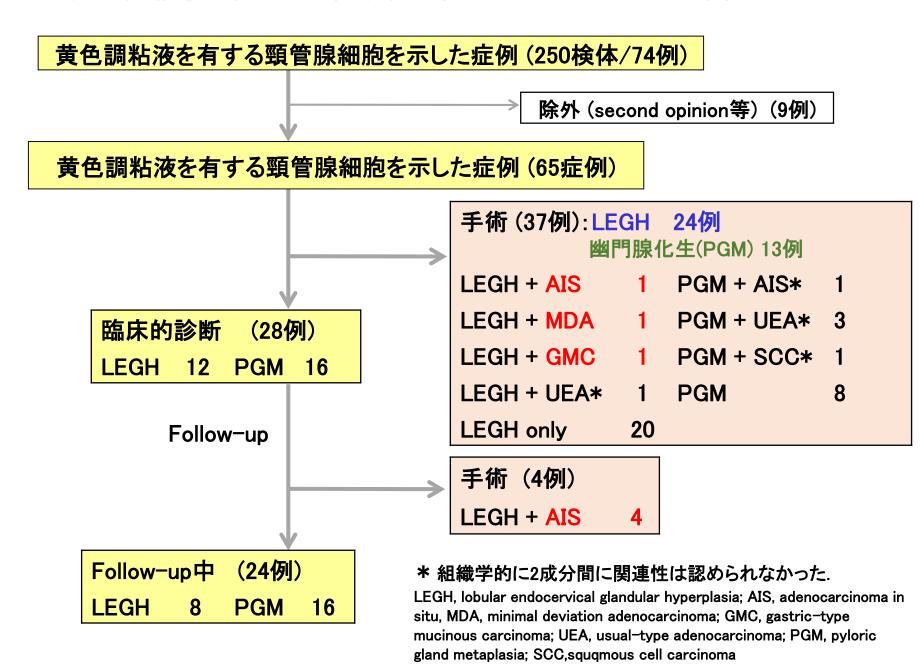
	子宮頸部	子宮内膜	計
総検体数(n)	58,752	30,346	89,098
黄色調粘液を示す検体(n)	172	78	250
検出率	0.29%	0.26%	0.28%

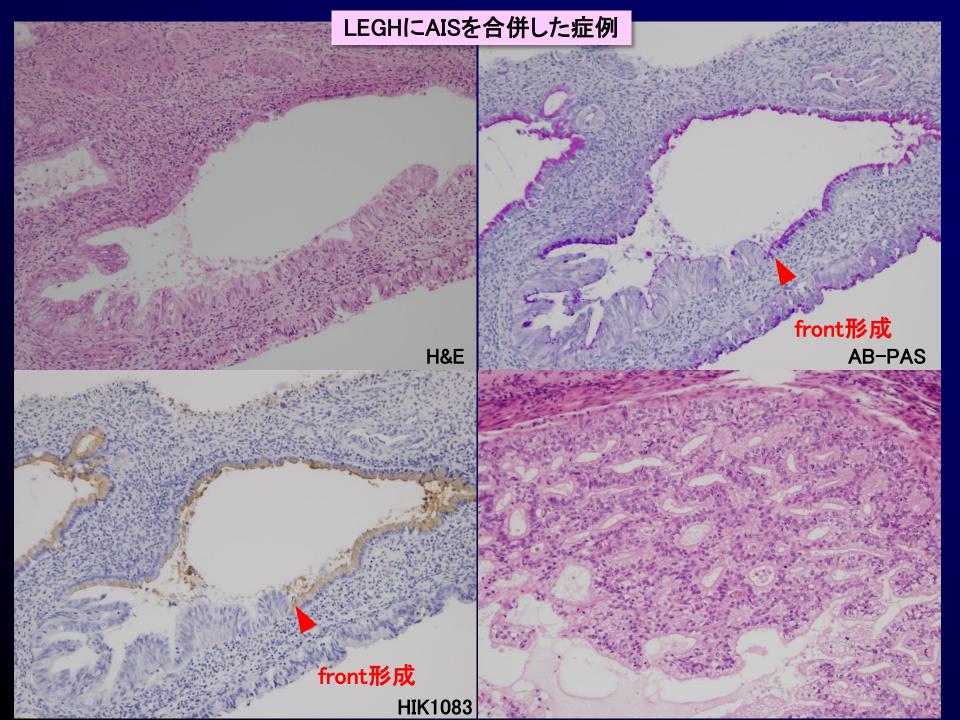
(ブラシで採取,従来法)

異型腺細胞 (atypical glandular cells, <u>AGC</u>) の頻度は <u>0.1−0.4%</u>という報告

Krane JF, et al. *Am J Clin Pathol.* 2004;121:87–92. Zhao C, et al. *Gynecol Oncol.* 2009;114:383–389.

#### 黄色調粘液を有する子宮頸管腺細胞を示した症例の臨床経過





#### 黄色調粘液を有する頸管腺細胞 65例



**LEGH 28例 (43%)** 



AIS 5例, 腺癌 2例 (LEGHの25%)

(AISの4例は follow up中 の発生)

黄色調粘液症例の7/65例(11%)にAIS・腺癌

黄色調粘液を有する頸管腺細胞のスクリーニングとfollow-upは、頸部腺癌の早期発見にきわめて重要である.

しかし, 黄色調粘液を有する頸管腺細胞は, 現在のベセスダシステムには, カテゴリーがない.

"Atypical endocervical cells with gastric-type mucin"

(AEC-GAM)

というカテゴリーが必要では?

⇒現時点では、 'AGC' として、 コメントを記載する

## "異型 LEGH"の組織学的所見

- (1) 核腫大
- (2) 核形不整
- (3) 明瞭な核小体
- (4) クロマチン増量
- (5)極性の消失
- (6) 核分裂像
- (7) アポトーシス
- (8) 乳頭状增生

## "異型 LEGH"の細胞所見は?

細胞診に関する報告はきわめて少ない LEGHとMDAを混同していた報告が多い.

Okuyama R, et al. Diagn Cytopathol. 2017;45:842-847.

- •Golden-yellowの粘液が<u>集塊表面に局在</u>
- ・複雑な分岐を示す集塊

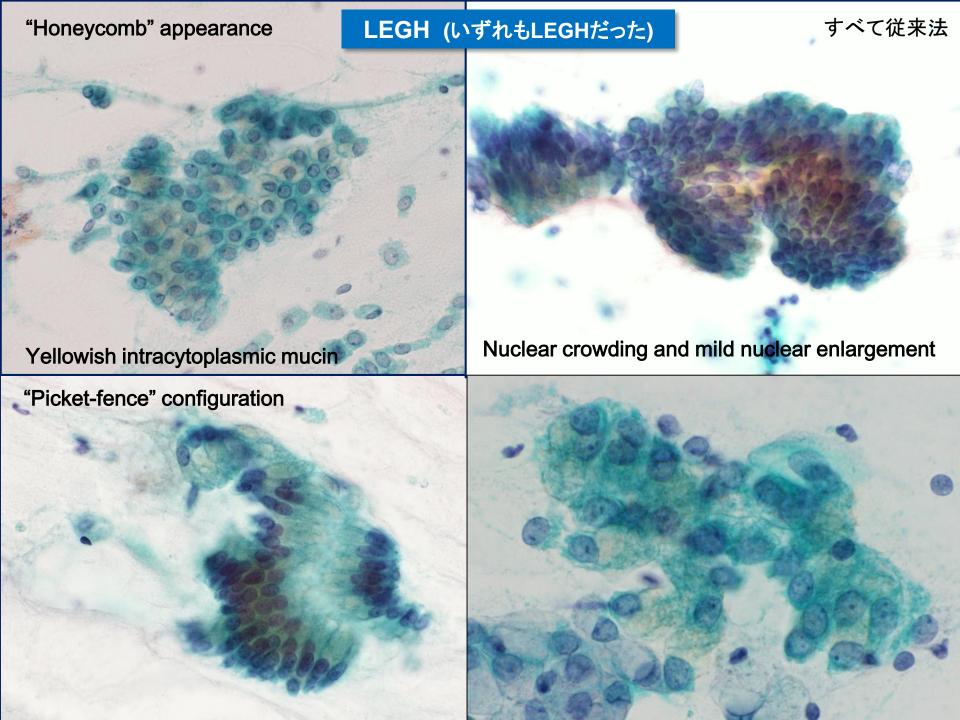
#### Cytologic findings in cases of LEGH with/without adenocarcinoma

Histologic diagnoses	n
LEGHa	21
LEGH + AISb	5
LEGH + MDAb	1
LEGH + UEA	1 ←LEGHと通常型腺癌との間に組織学的関連性が
LEGH + GMCb	1 認められなかった症例
Total	29

AEC-GAM, atypical endocervical cells with gastric-type mucin; AIS, adeno-carcinoma in situ; GMC, gastric-type mucinous carcinoma; LEGH, lobular endocervical glandular hyperplasia; MDA, minimal deviation adenocarcinoma; and UEA, usual-type adenocarcinoma.

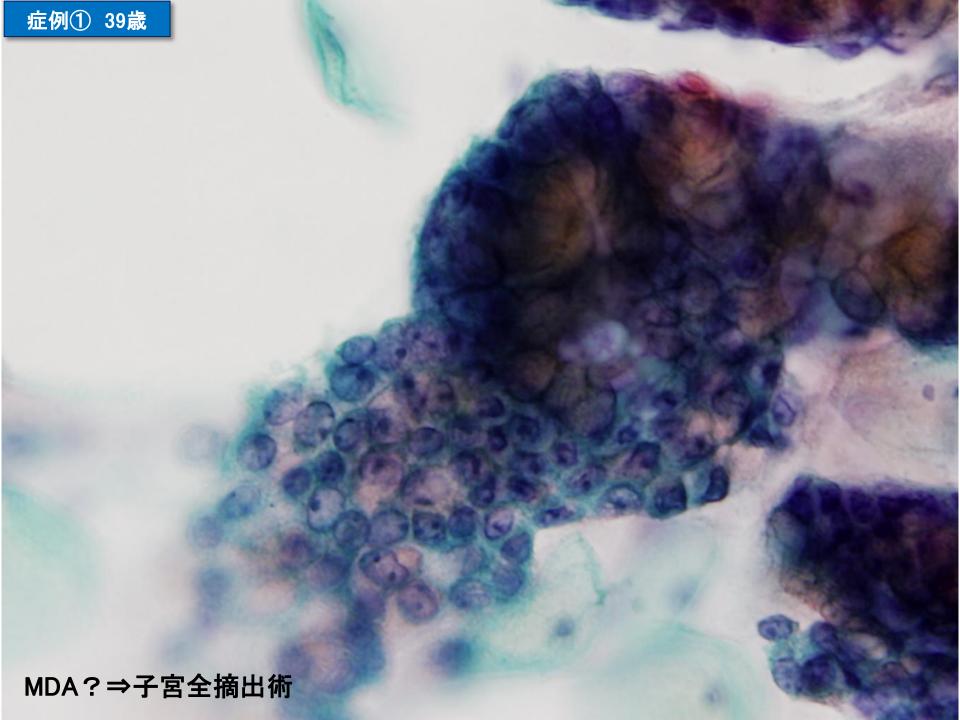
<sup>a</sup>One case was diagnosed as atypical LEGH.

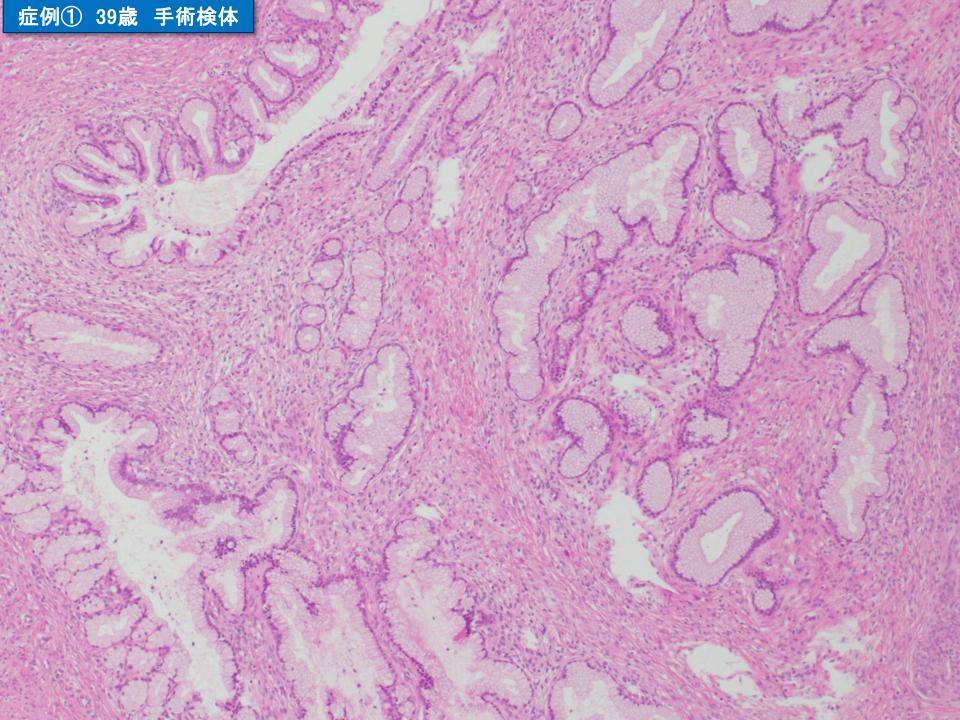
<sup>b</sup>Histology suggested transformation from LEGH to AIS/adenocarcinoma.

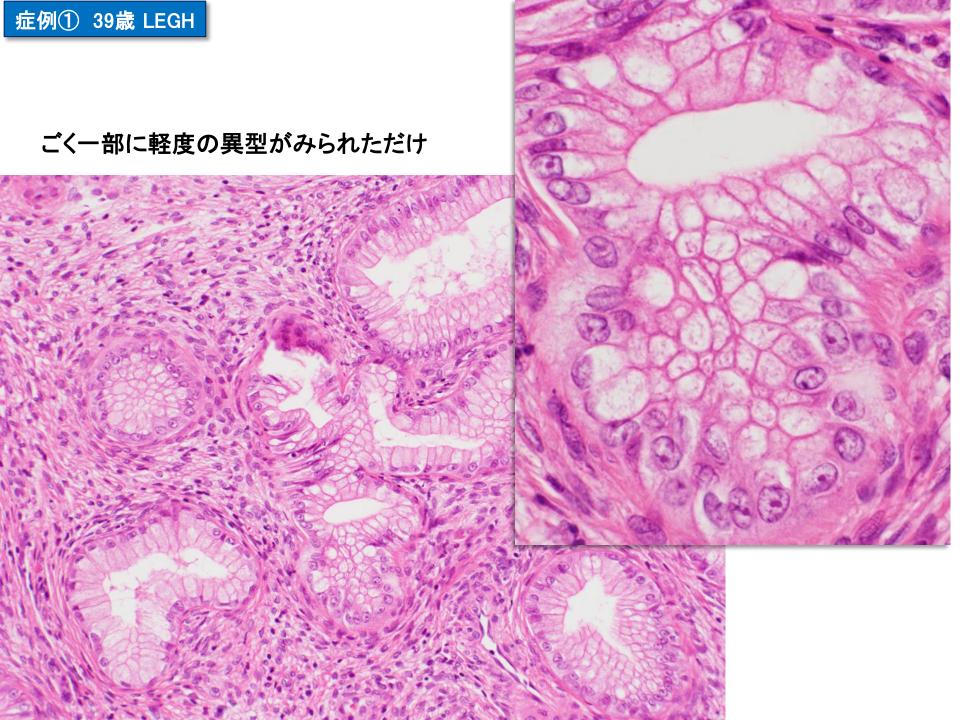




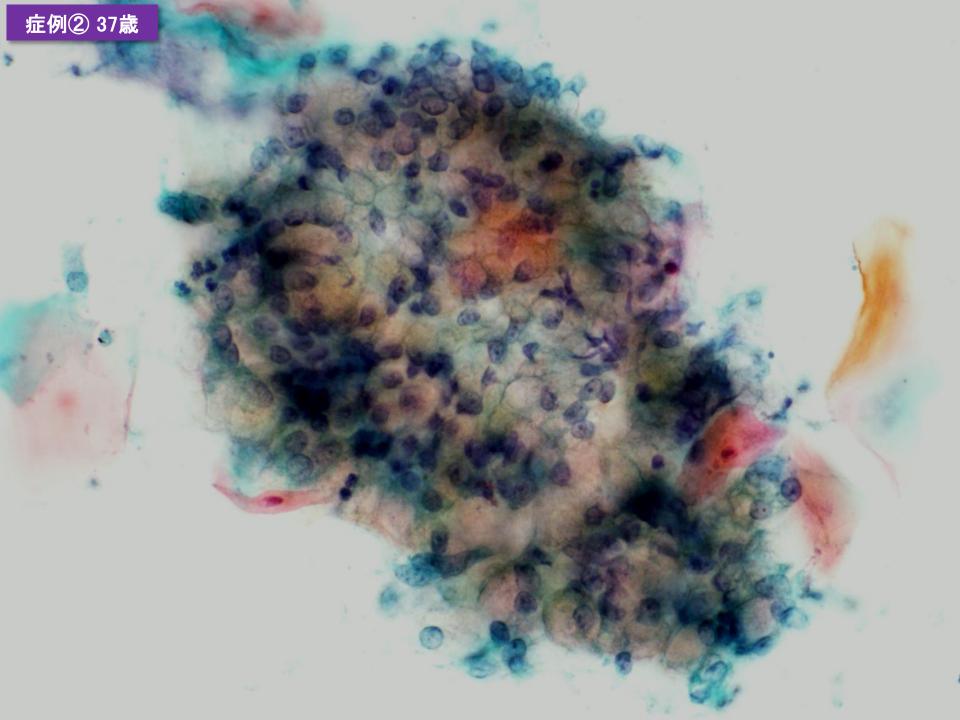


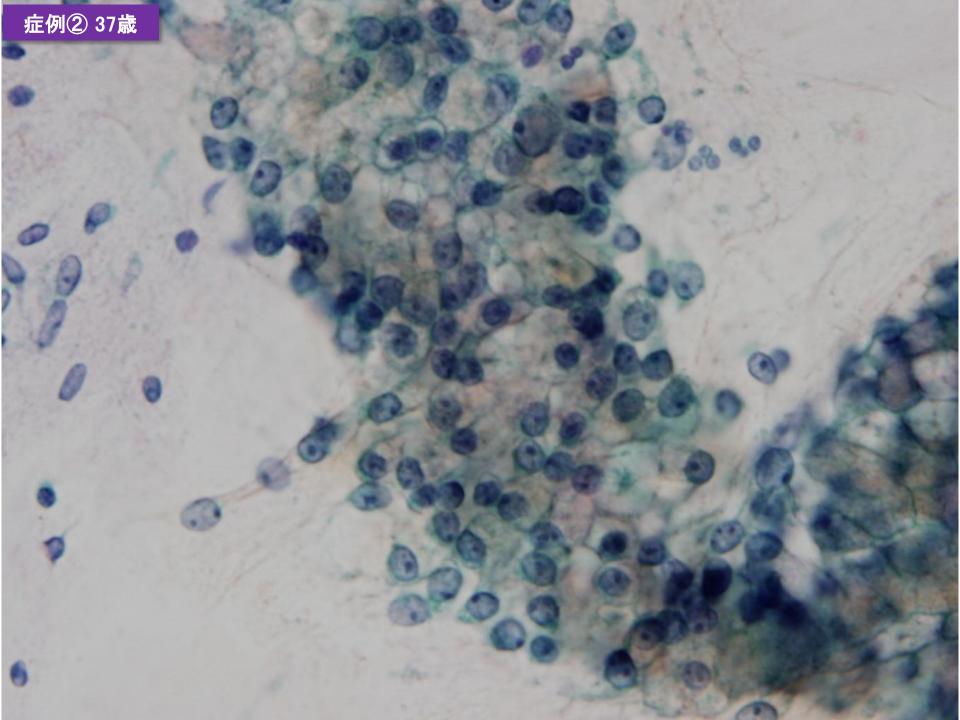


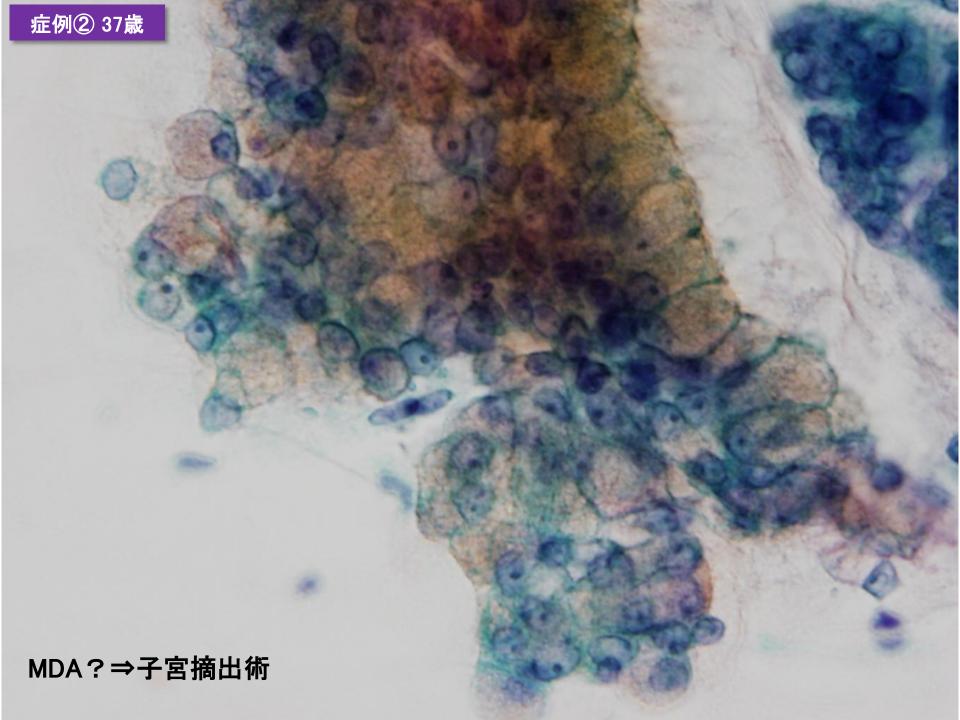




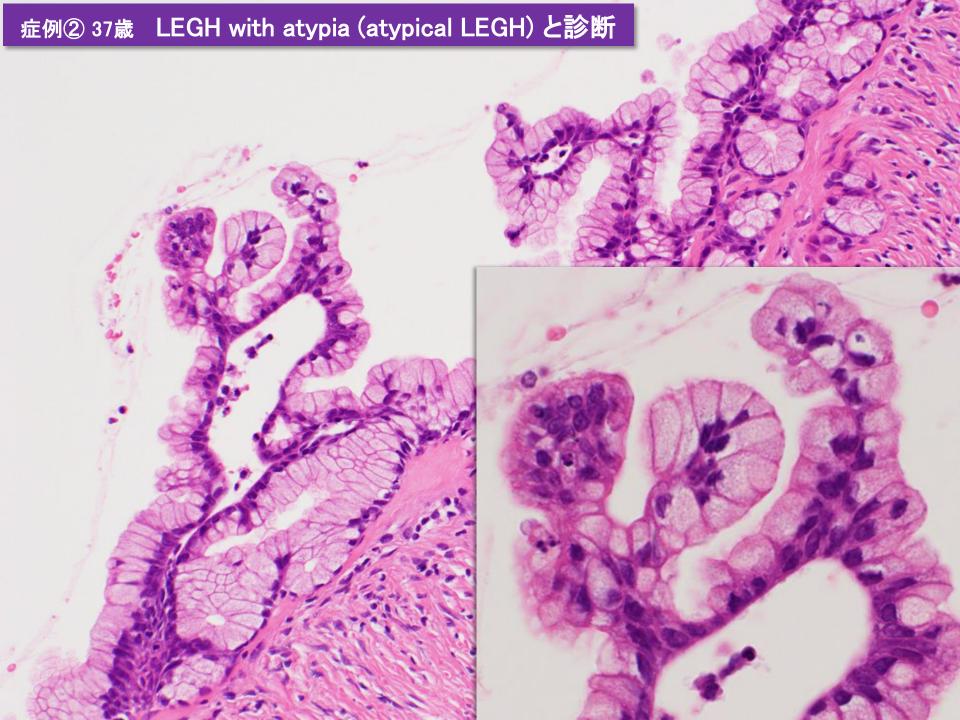


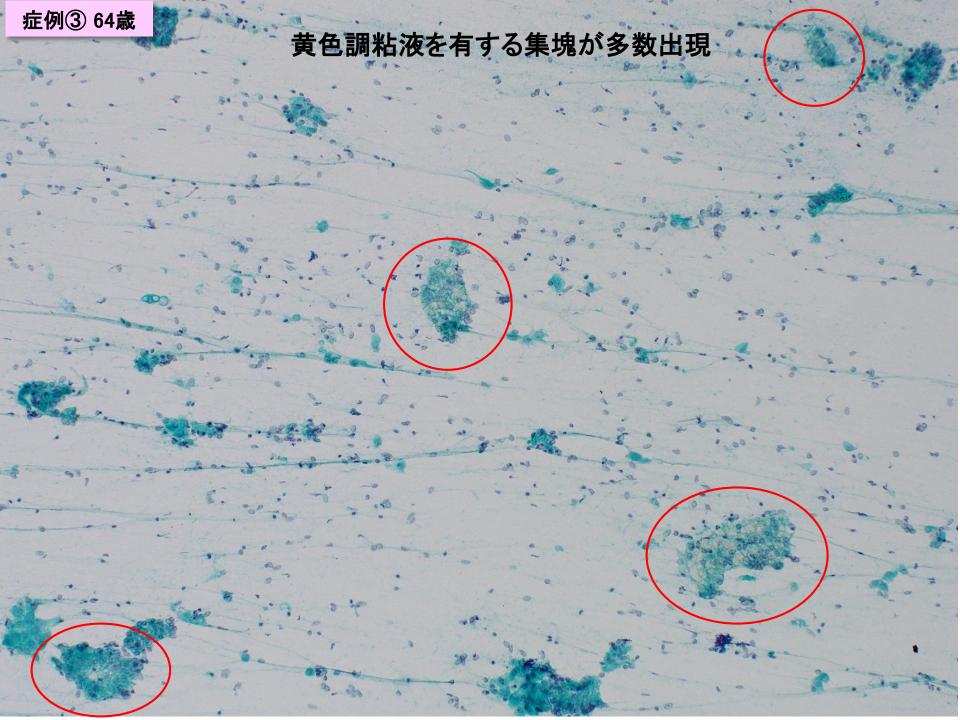


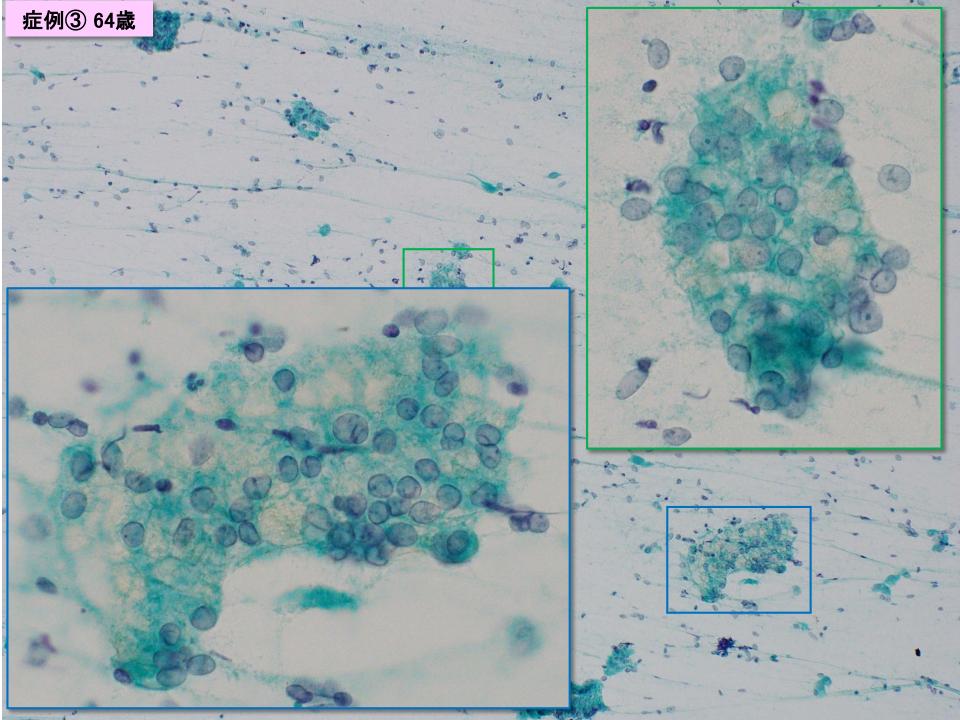


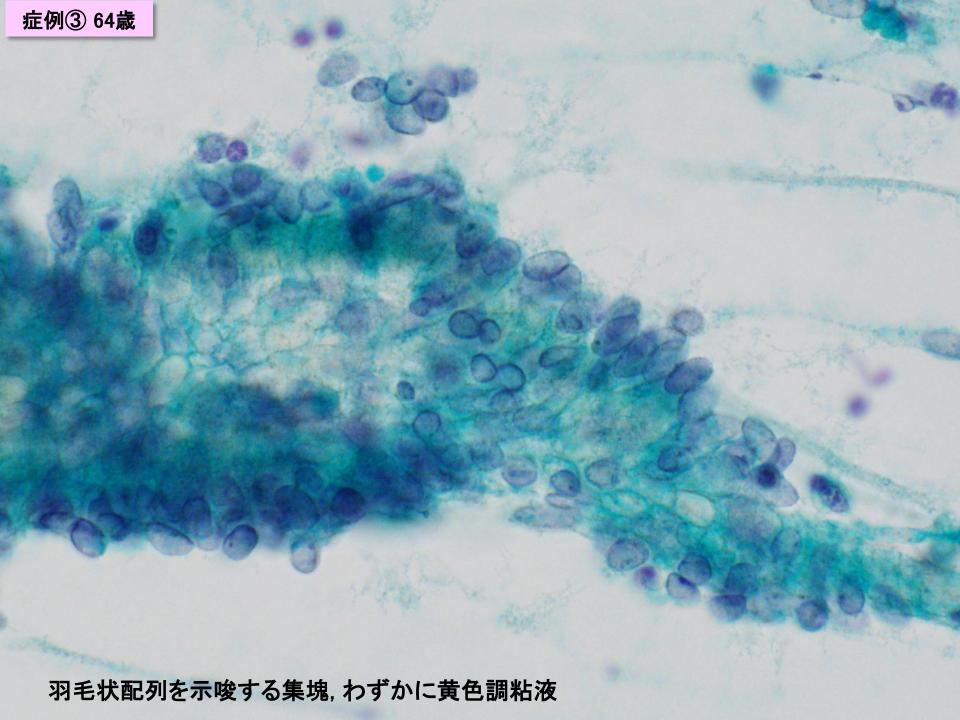


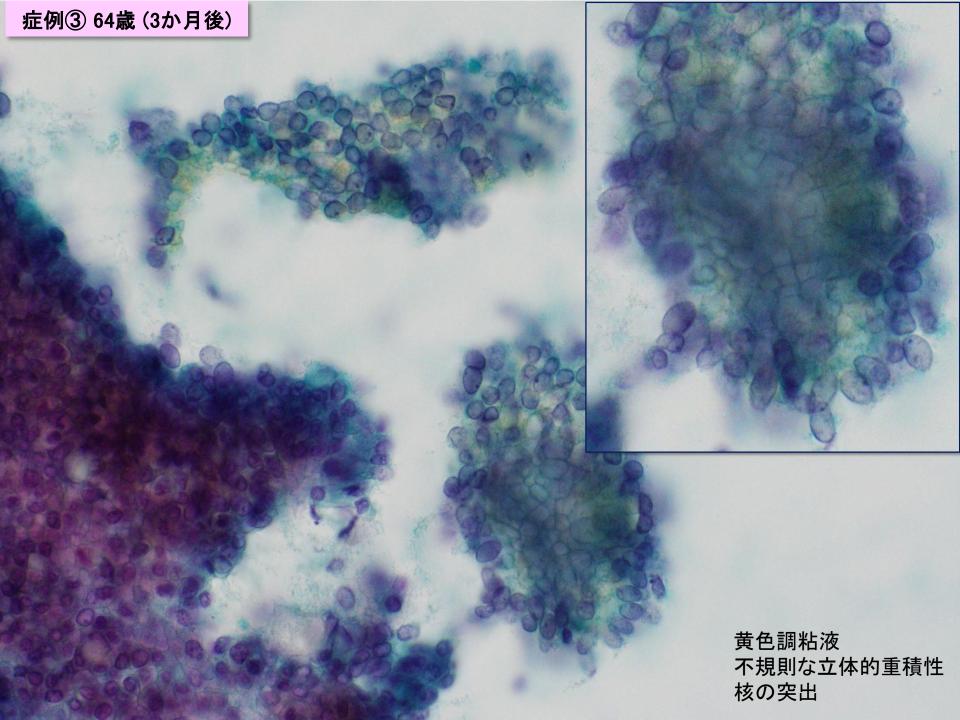


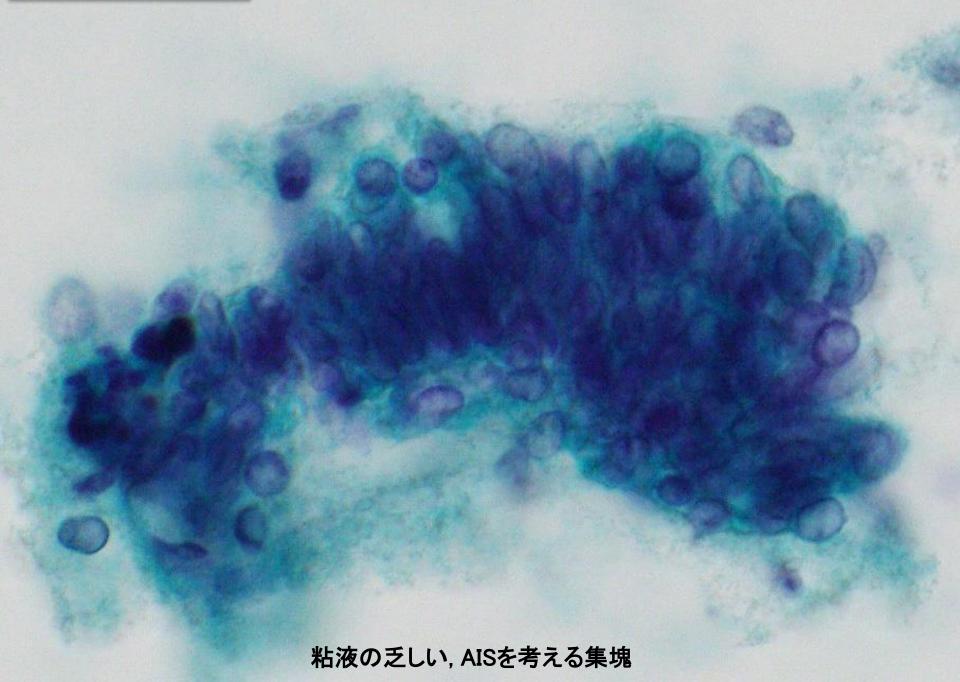


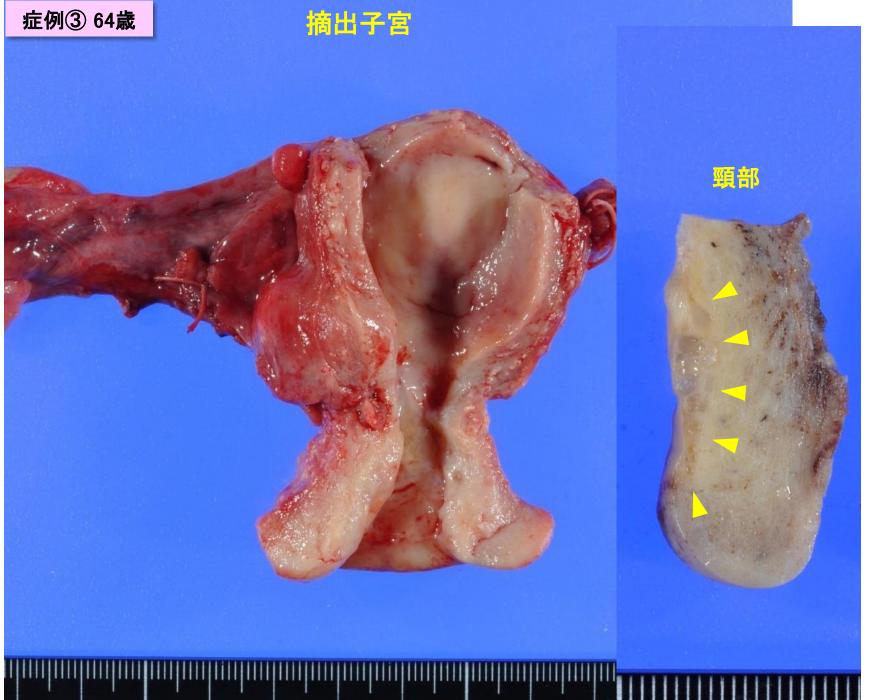


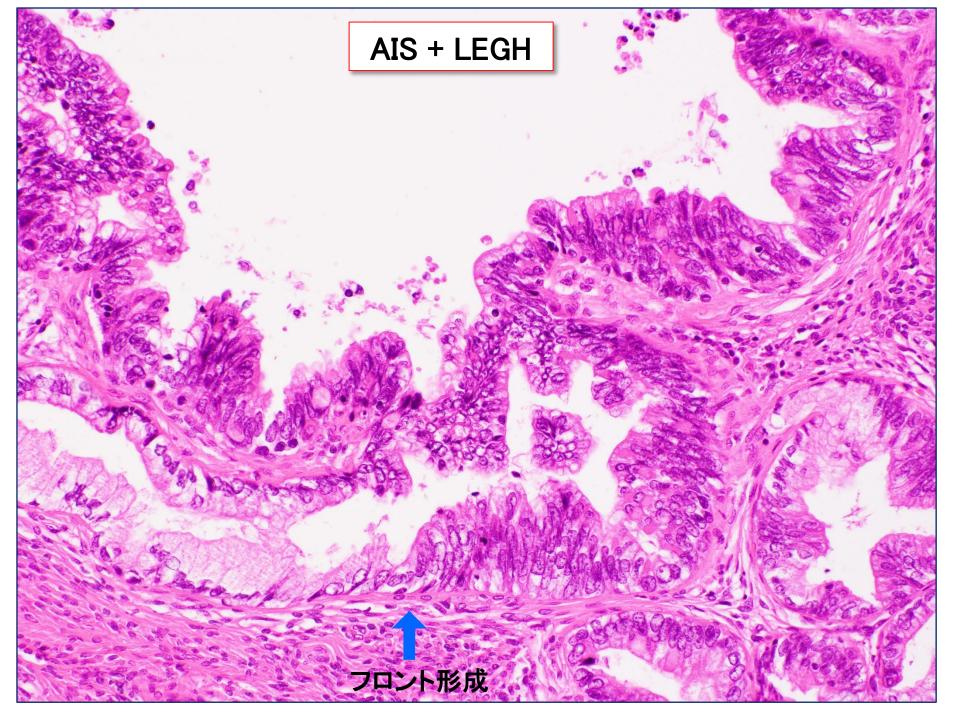


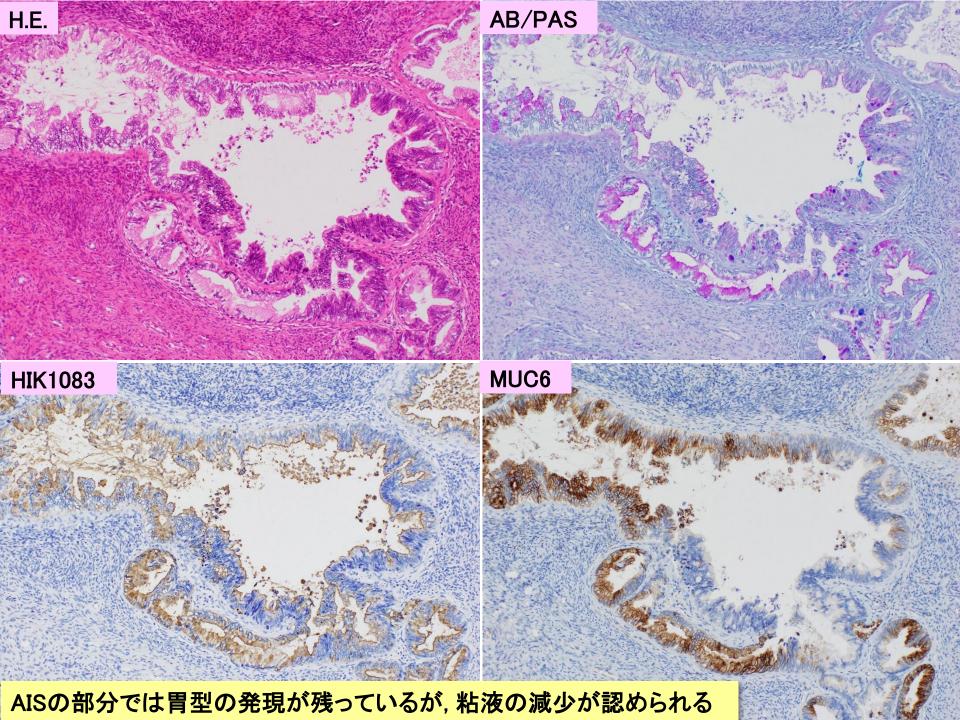




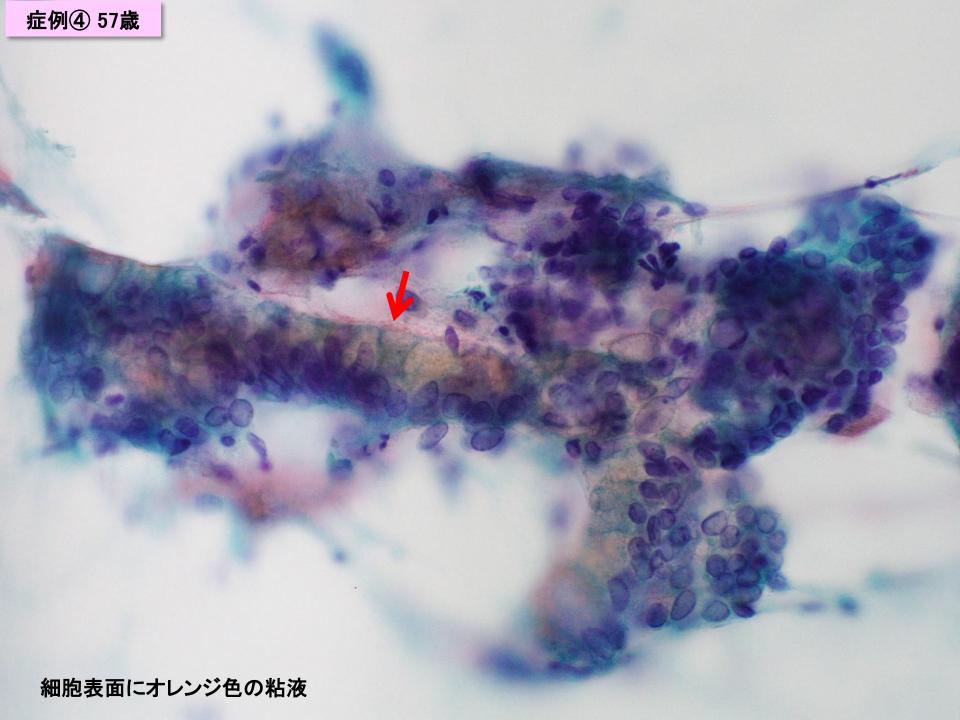


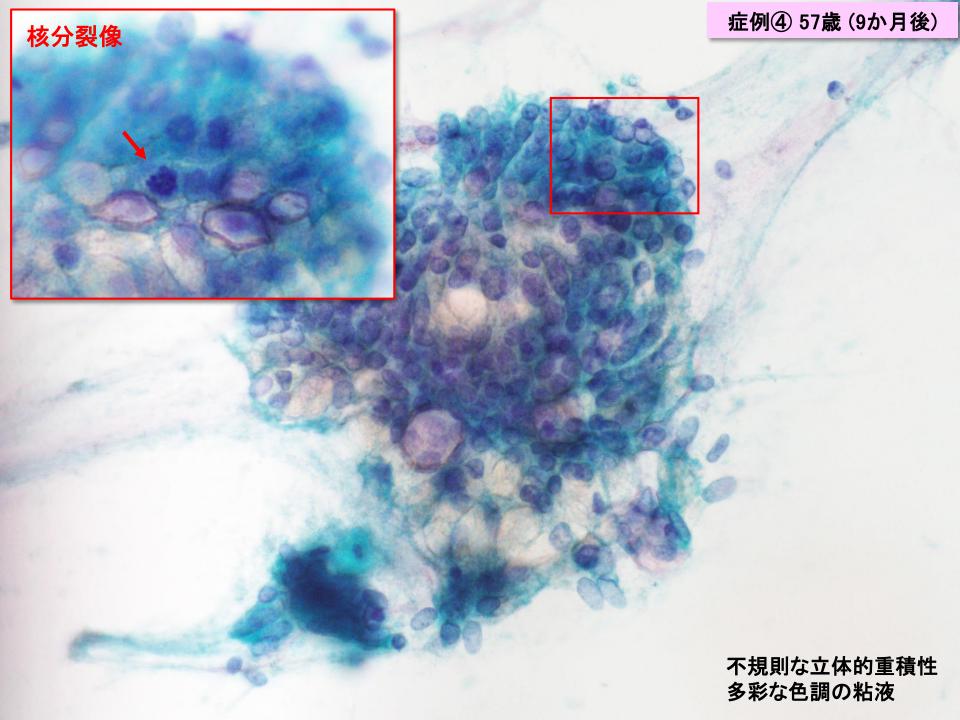


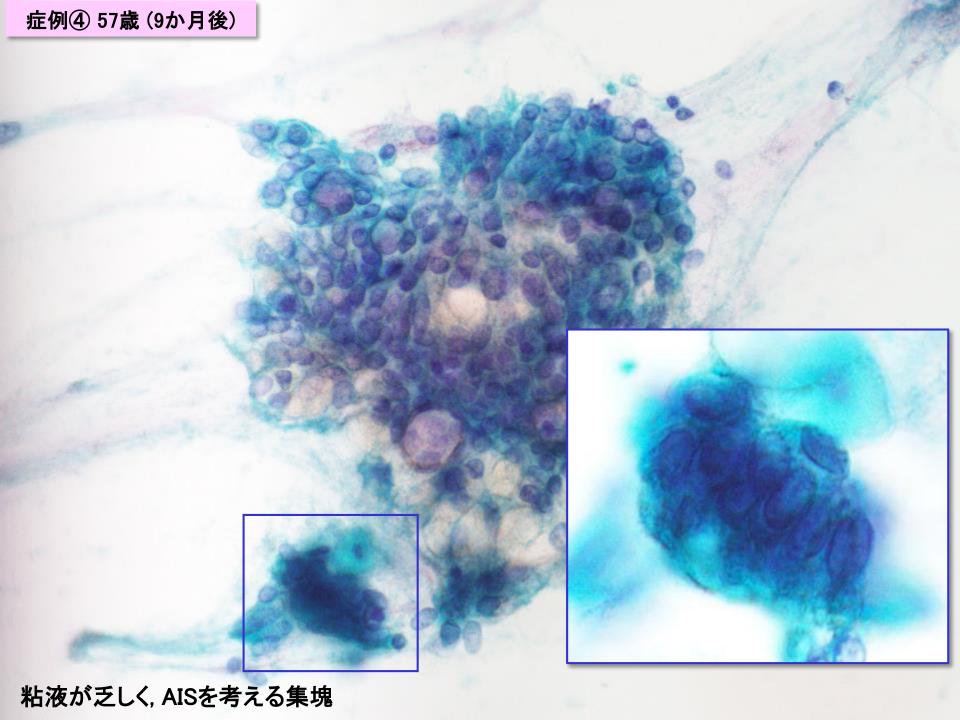


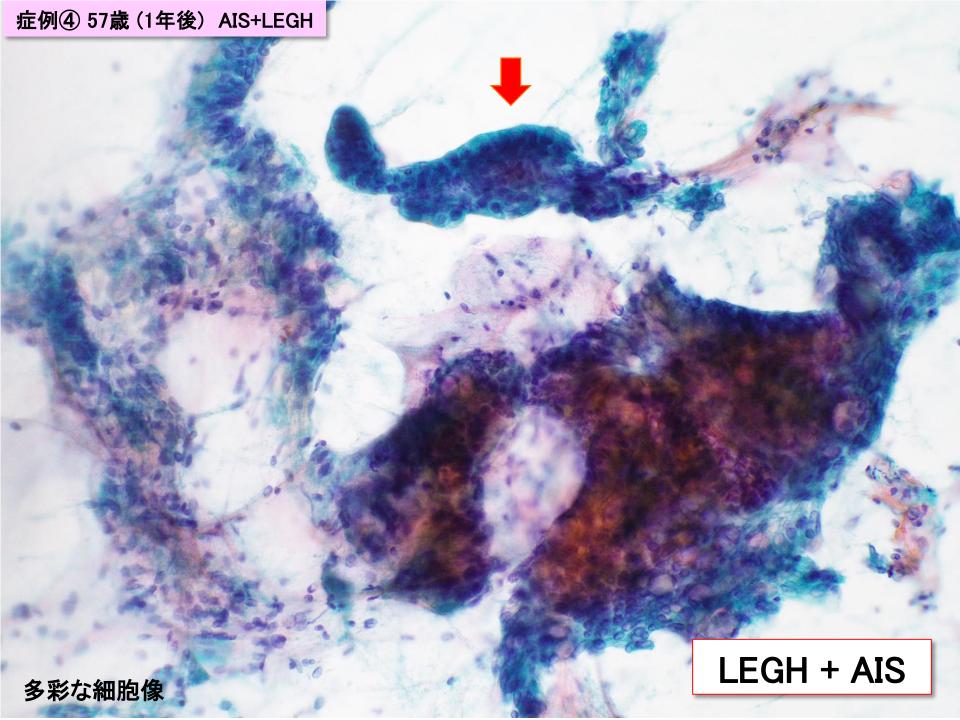


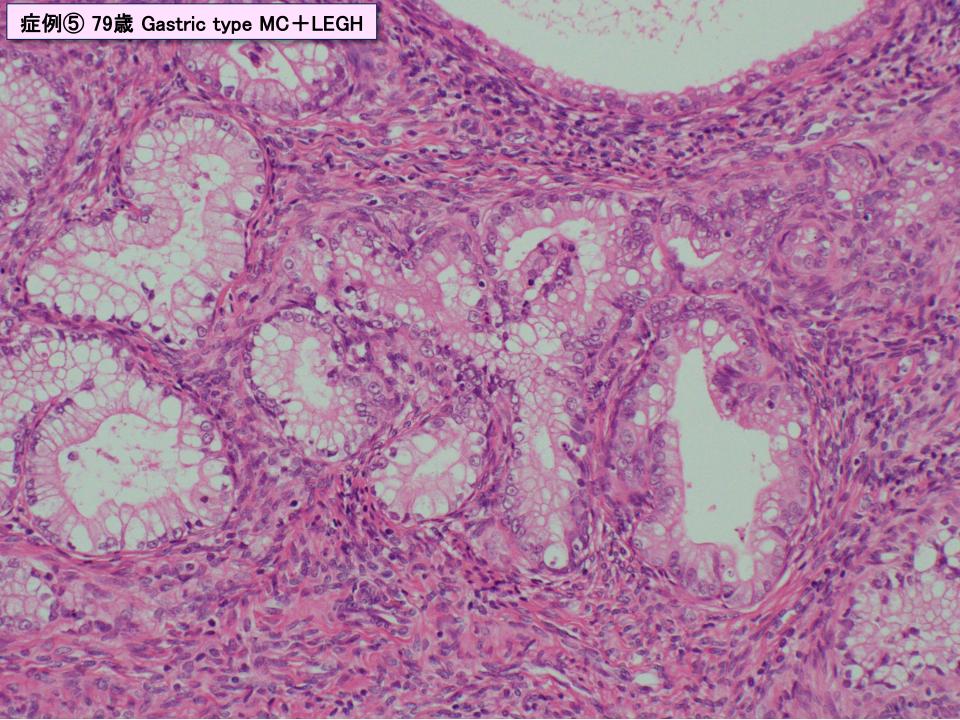


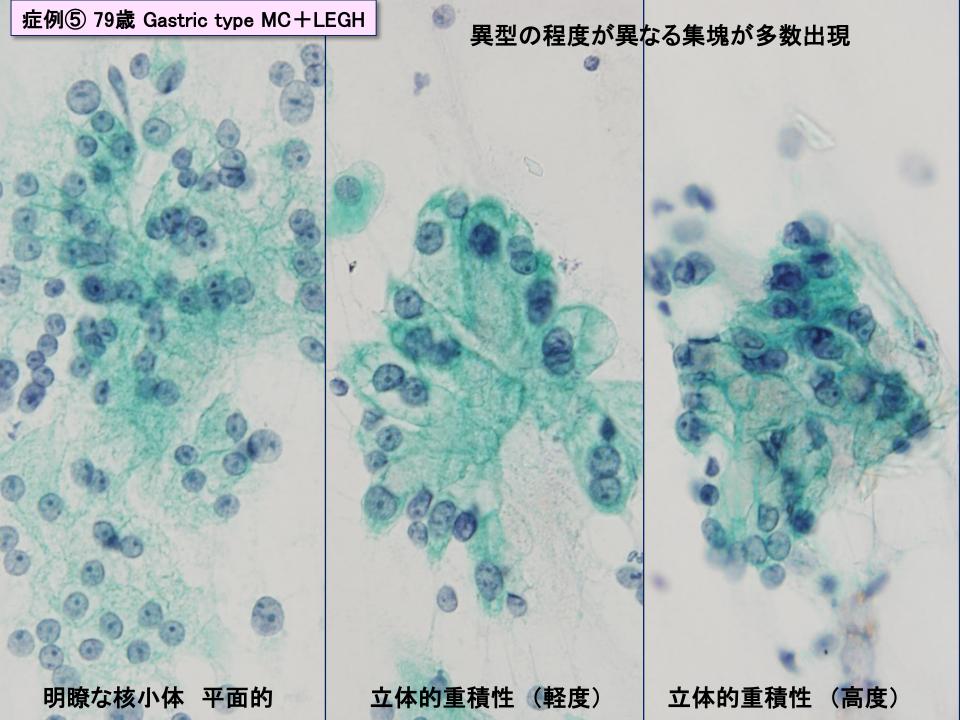


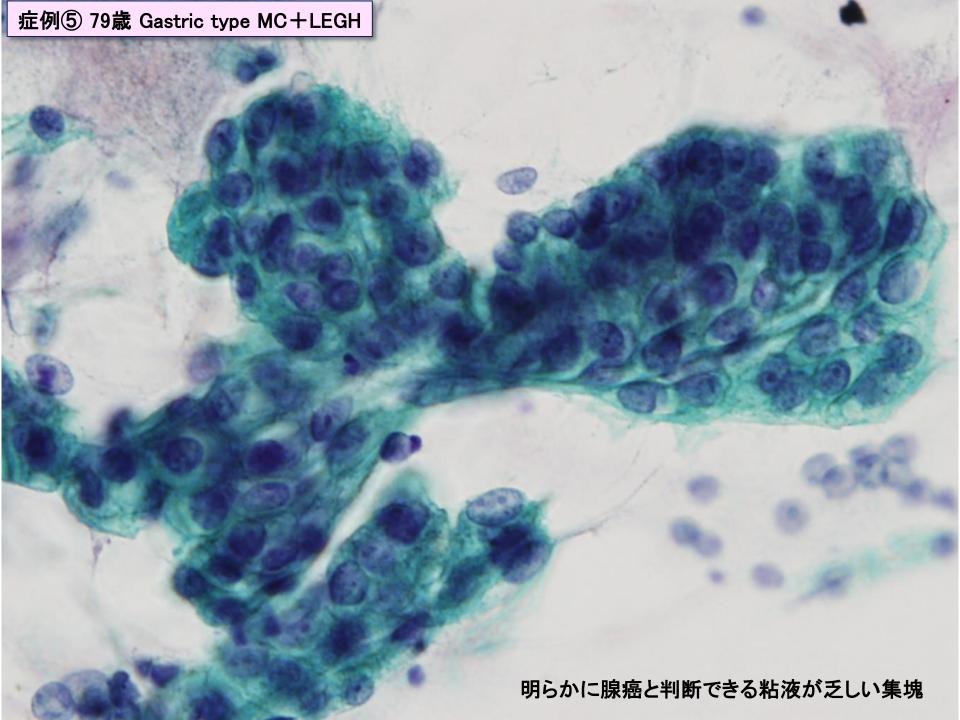












## Diagnostic Cytopathology

A case of endocervical minimal deviation adenocarcinoma with varicolored cytopathologic features on Pap smear

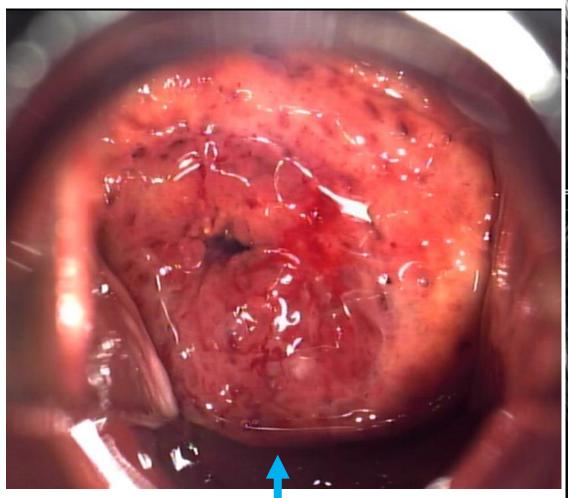
Diagn Cytopathol. 2018;46:702-707.

# LEGHとMDAが併存していた症例

## LEGHにMDAを合併した症例

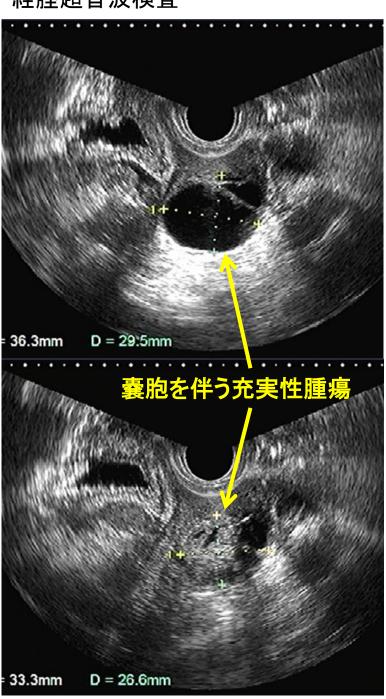
症例 57歳,0妊,閉経51歳

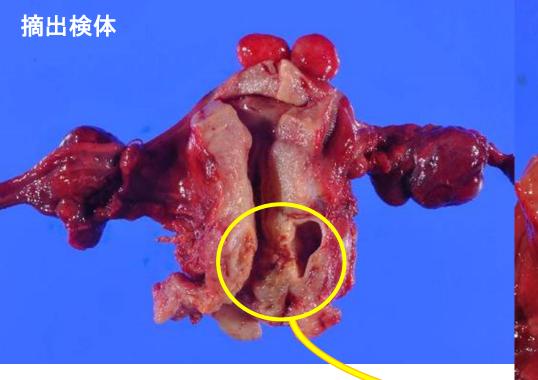
主訴: 尿漏れ感



多量の水様性帯下

#### 経腟超音波検査



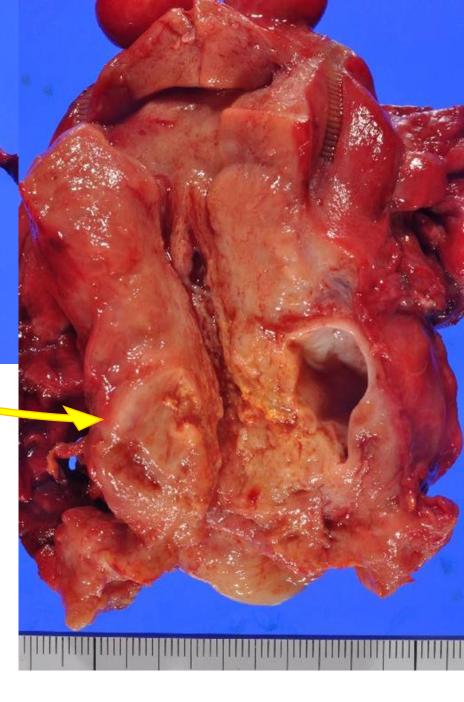


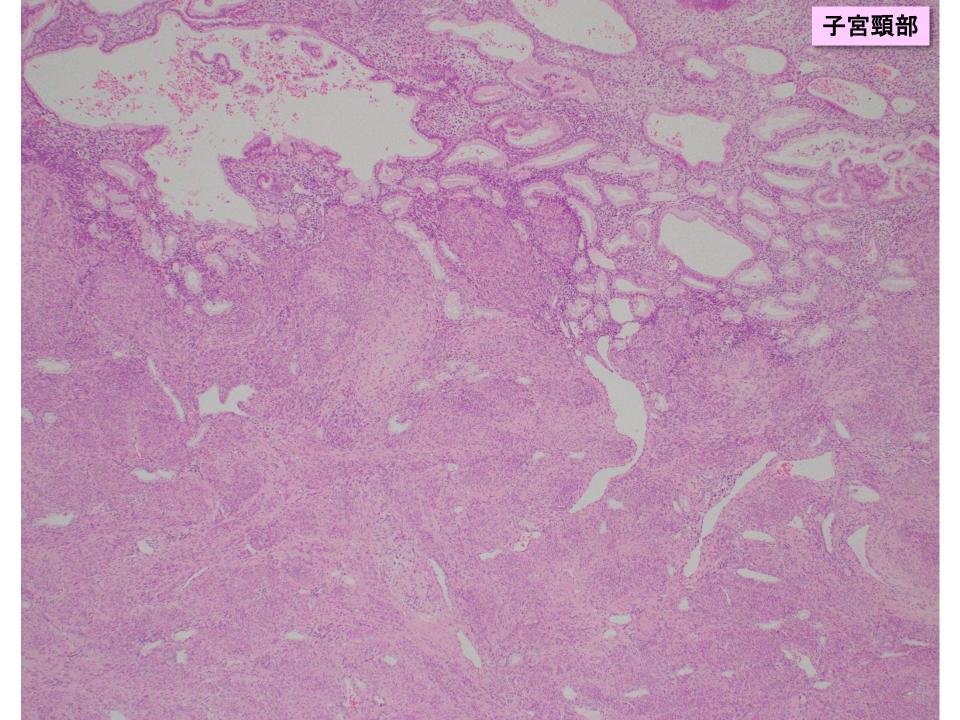
## 【開腹所見】

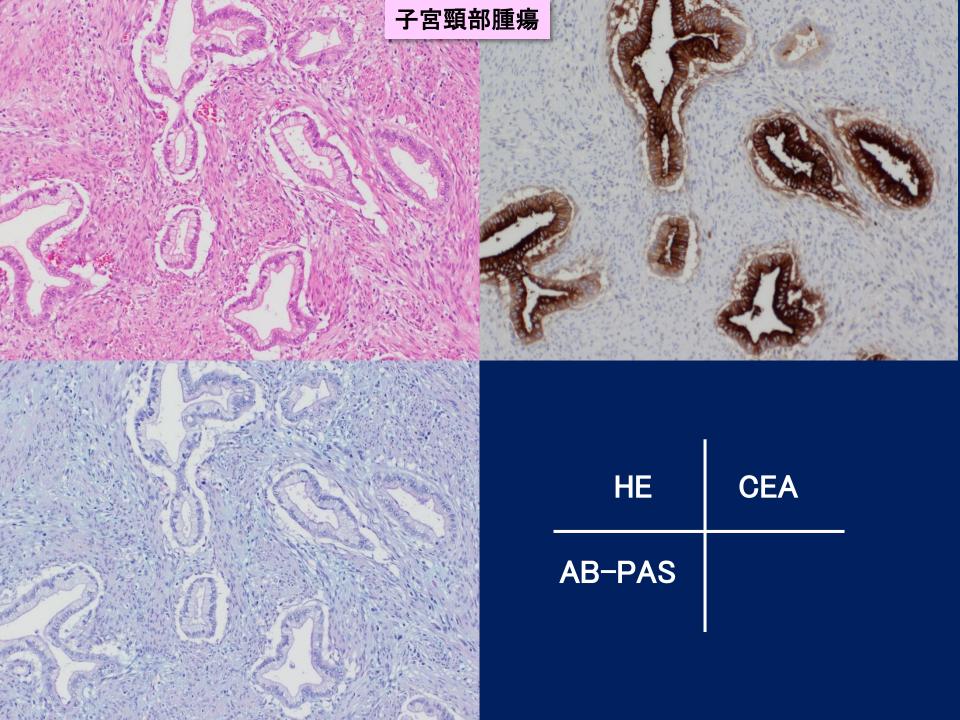
- ・ 高度の傍組織浸潤
- ・左卵巣転移からS状結腸への浸潤
- ・膀胱子宮窩とダグラス窩に播種
- ・骨盤リンパ節転移(左閉鎖・外腸骨)

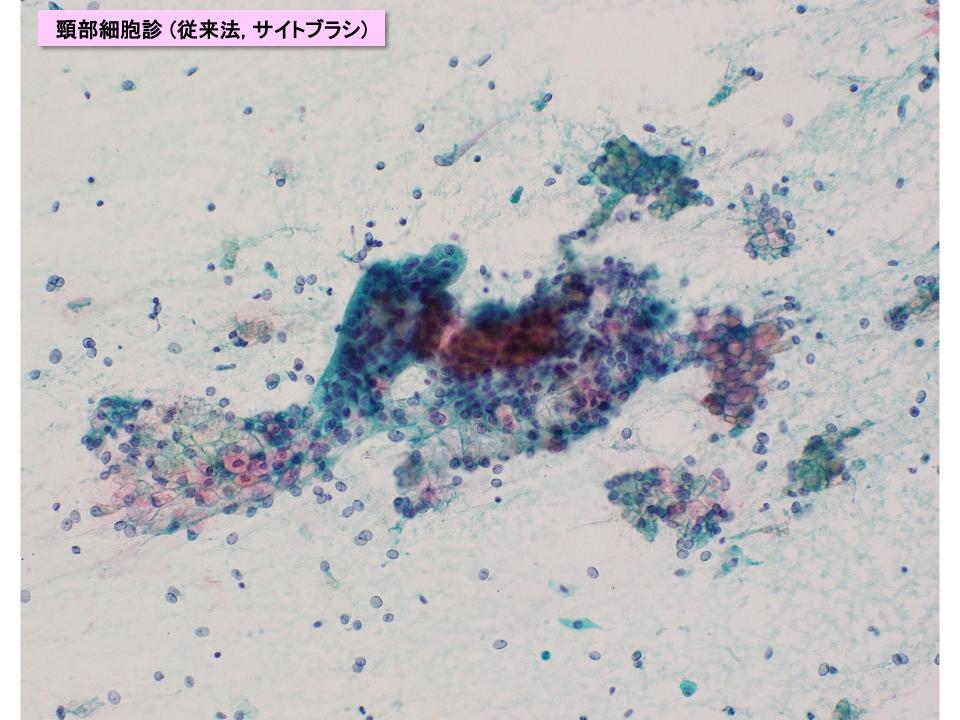
### 【腹水細胞診】

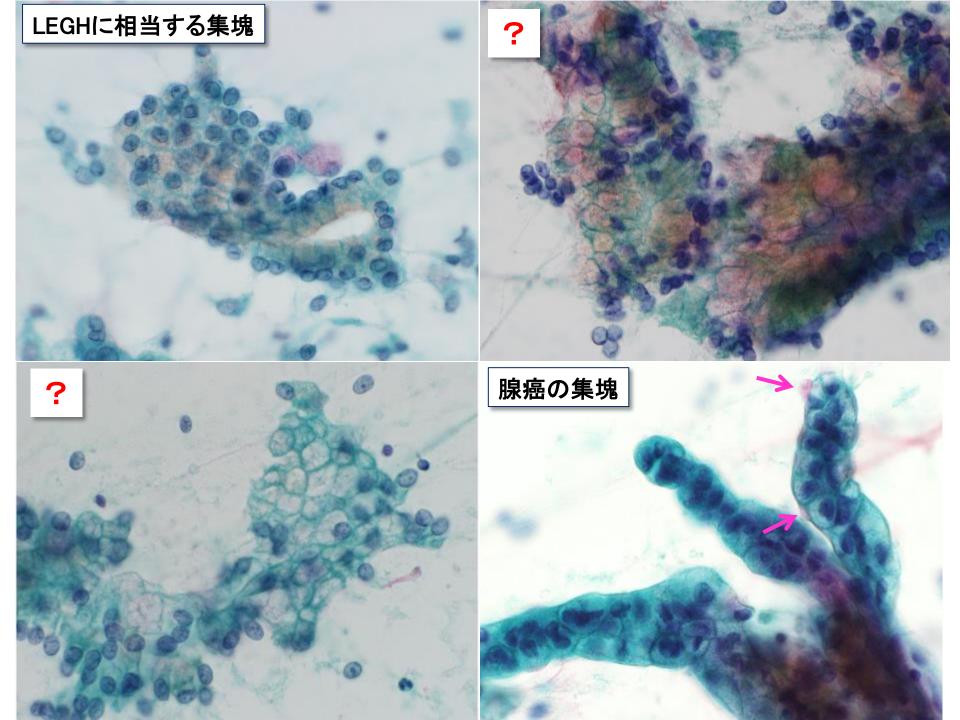
Class V, adenocarcinoma

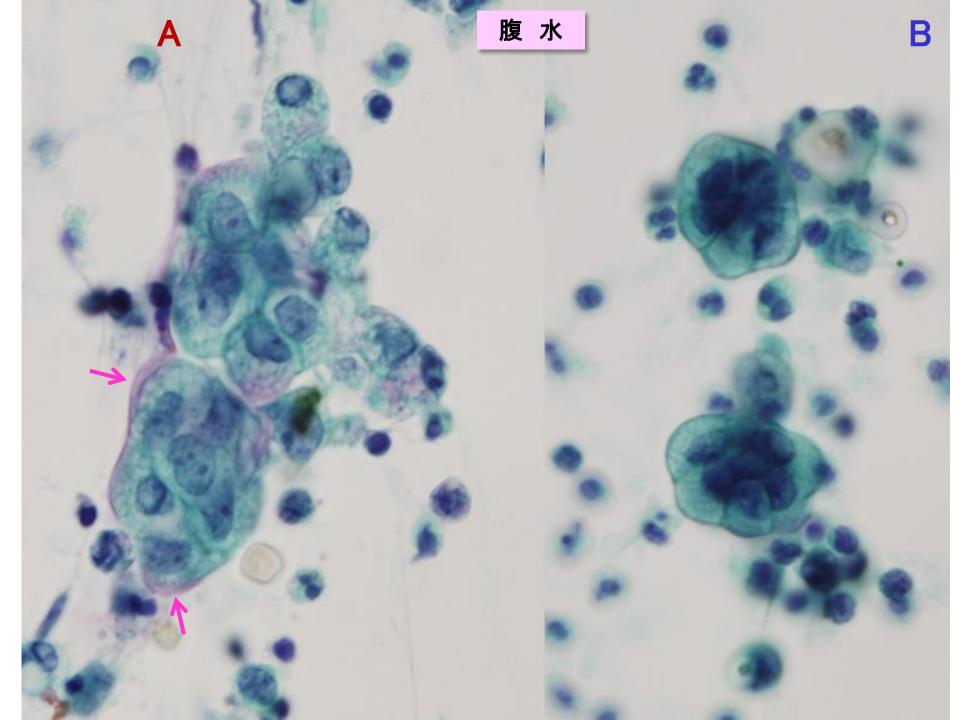


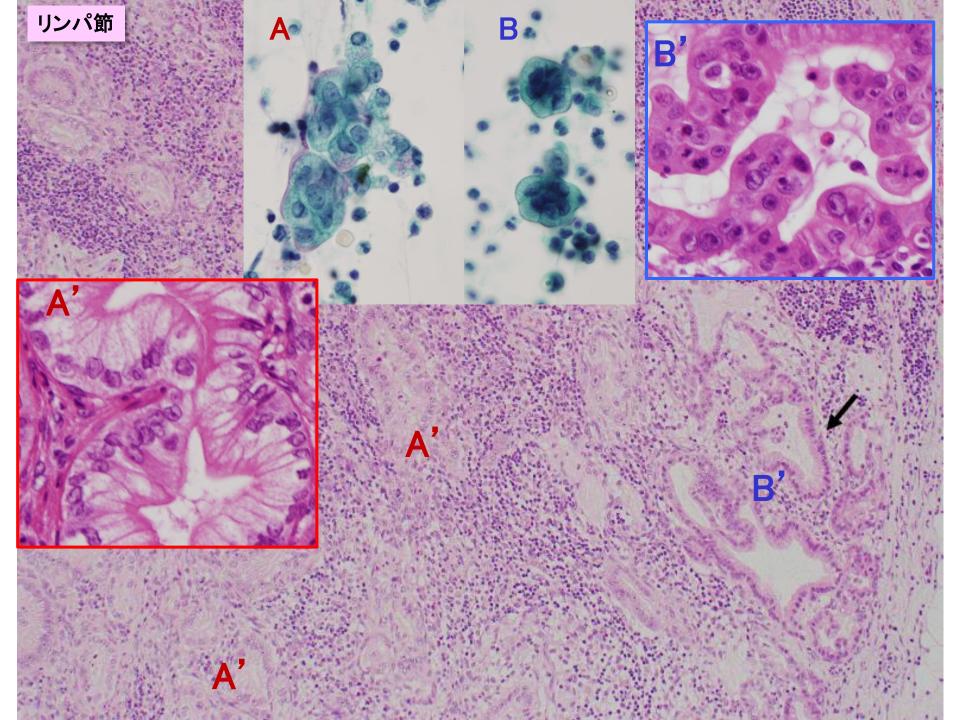


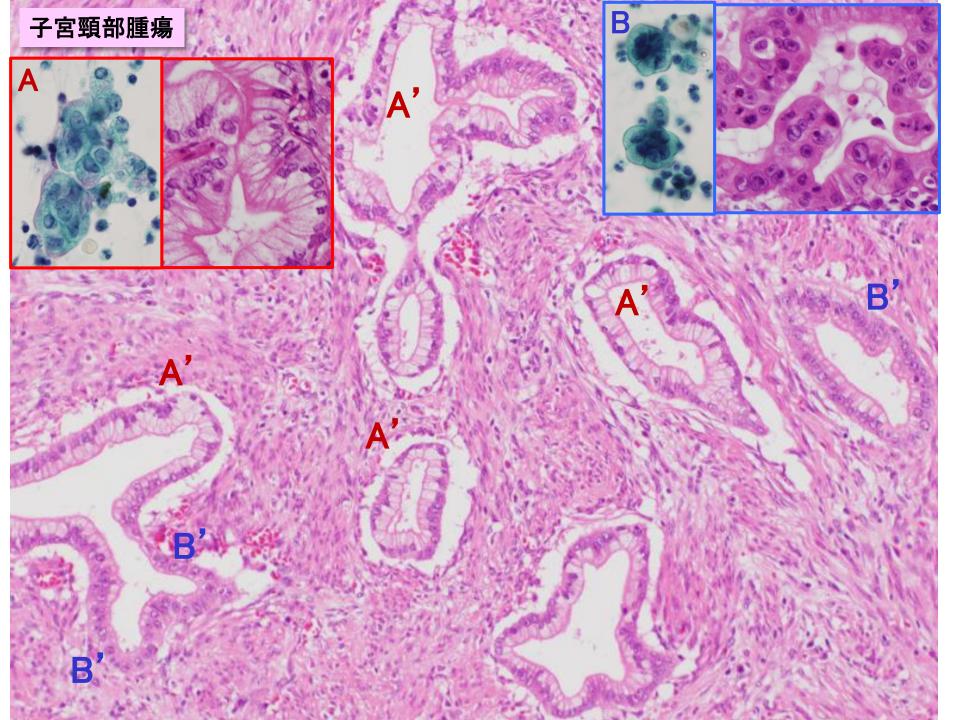


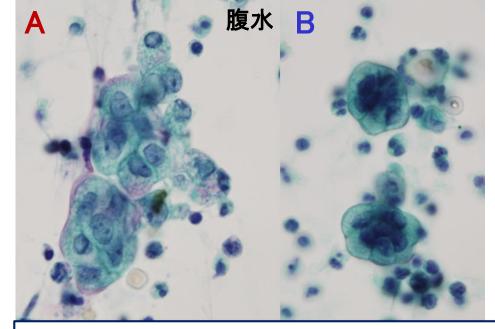


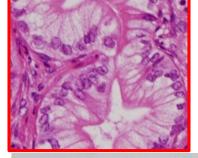




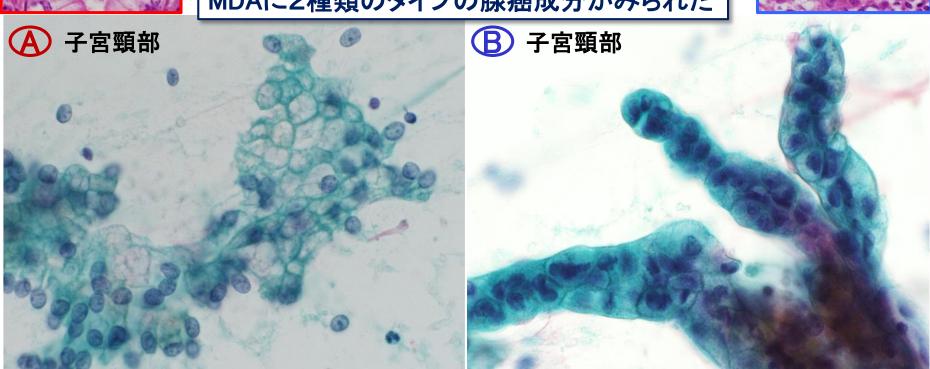


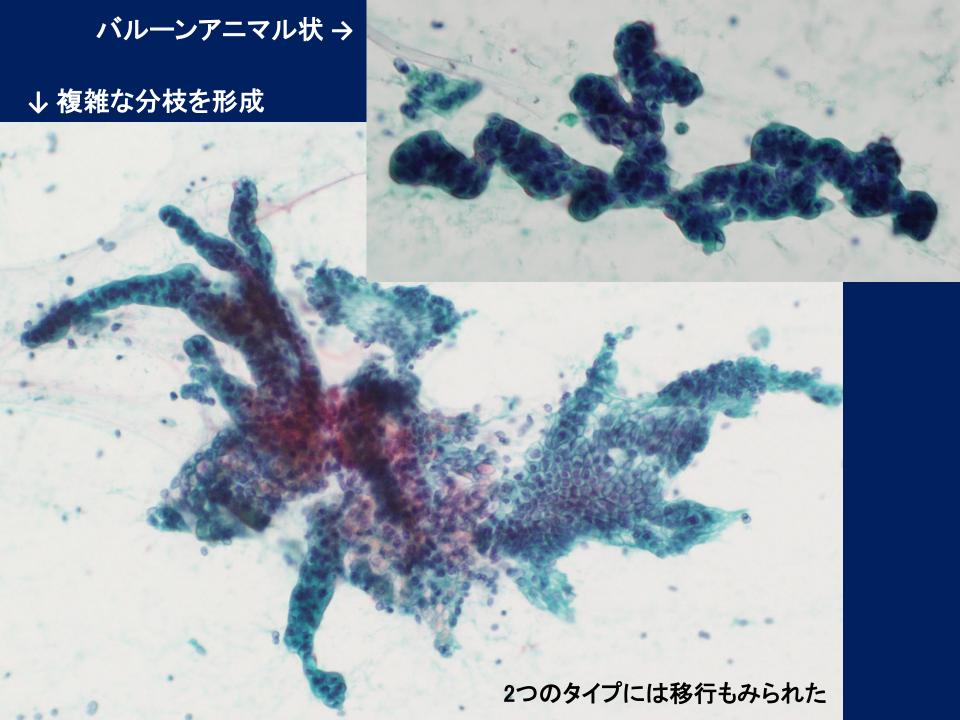


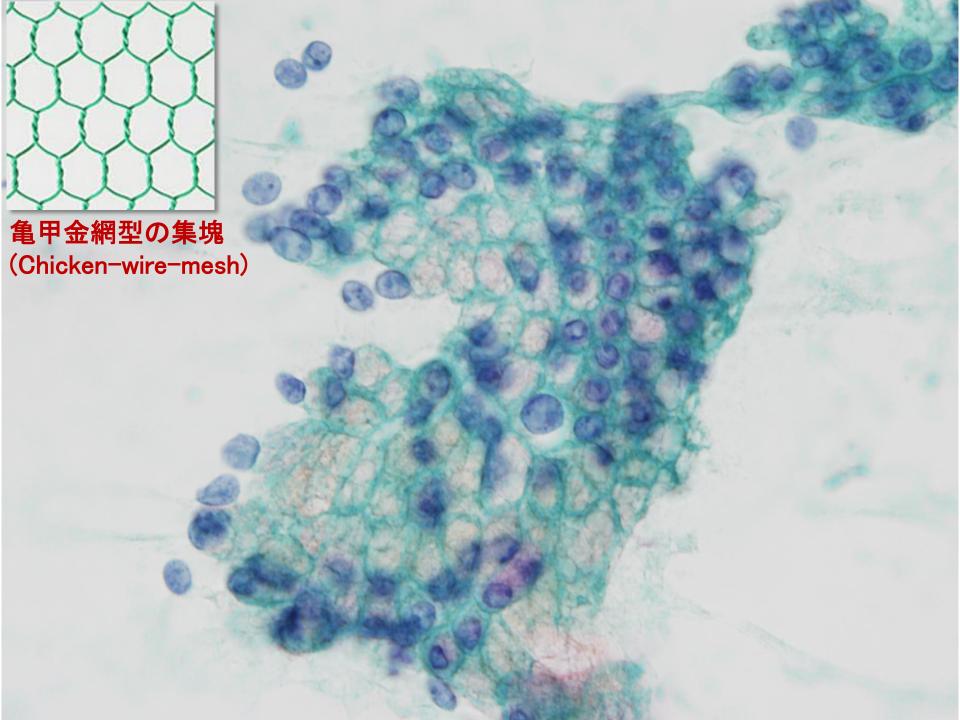




MDAに2種類のタイプの腺癌成分がみられた





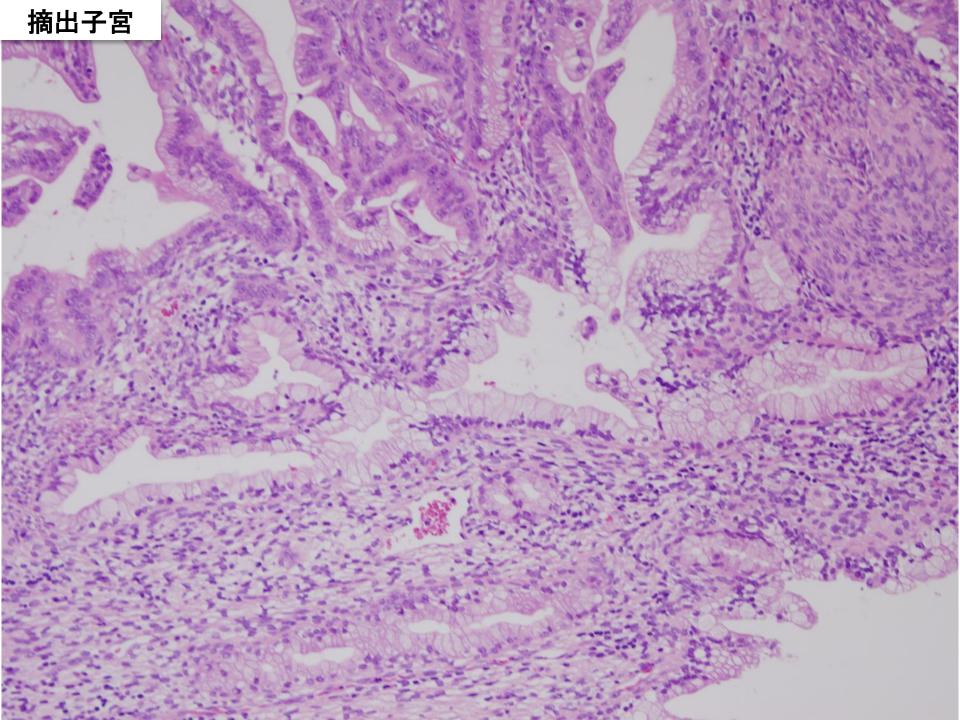


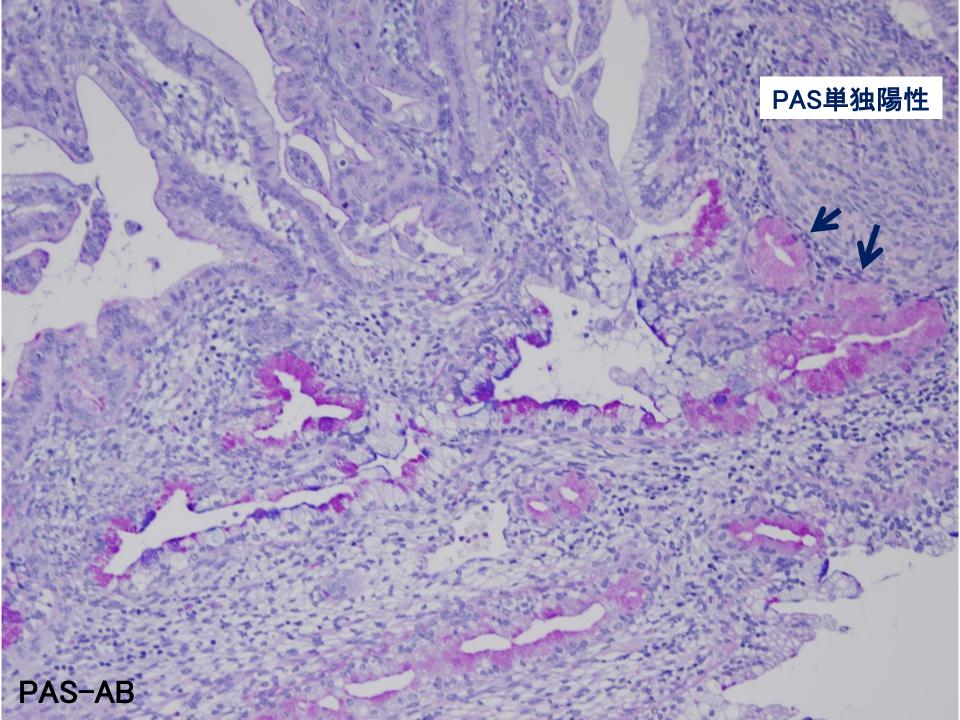
Wada T, et al.

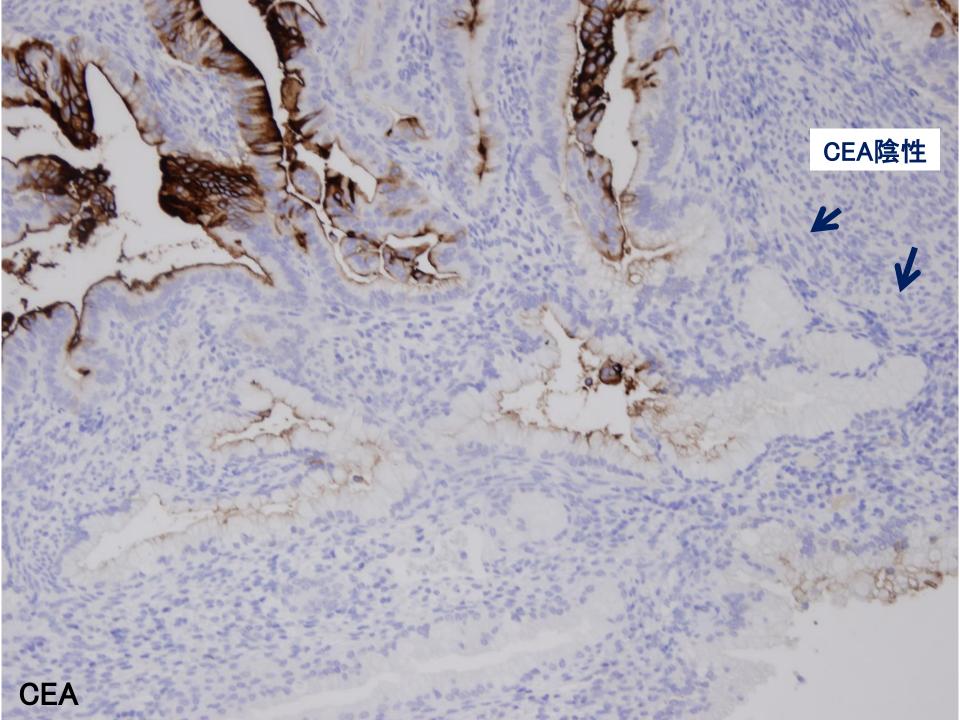
Endocervical adenocarcinoma with morphologic features of both usual and gastric types.

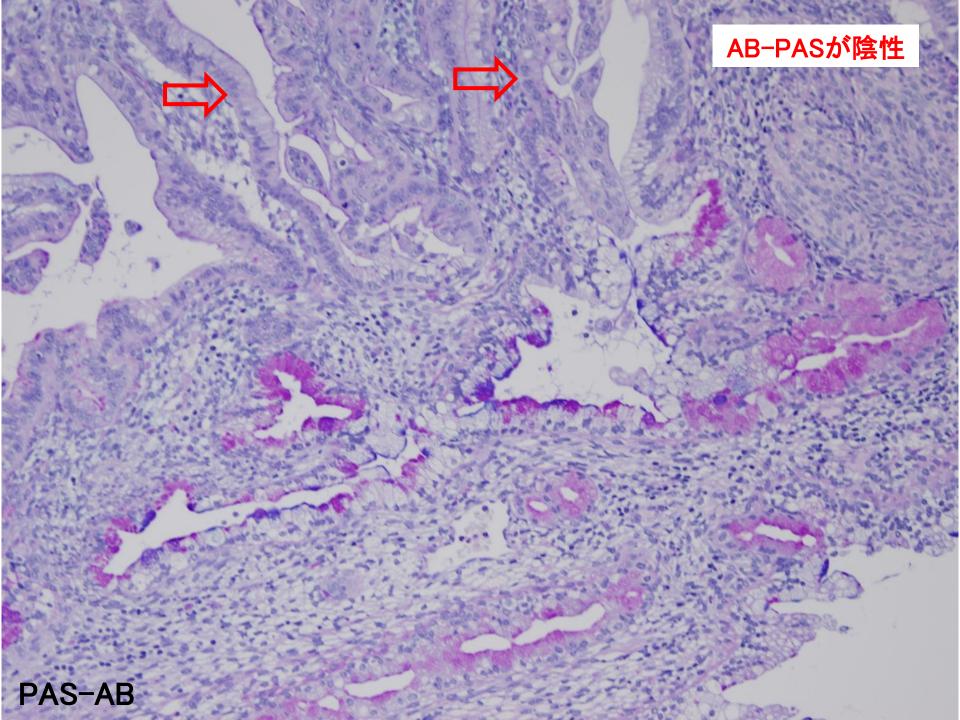
Am J Surg Pathol. 2017;41;696-705.

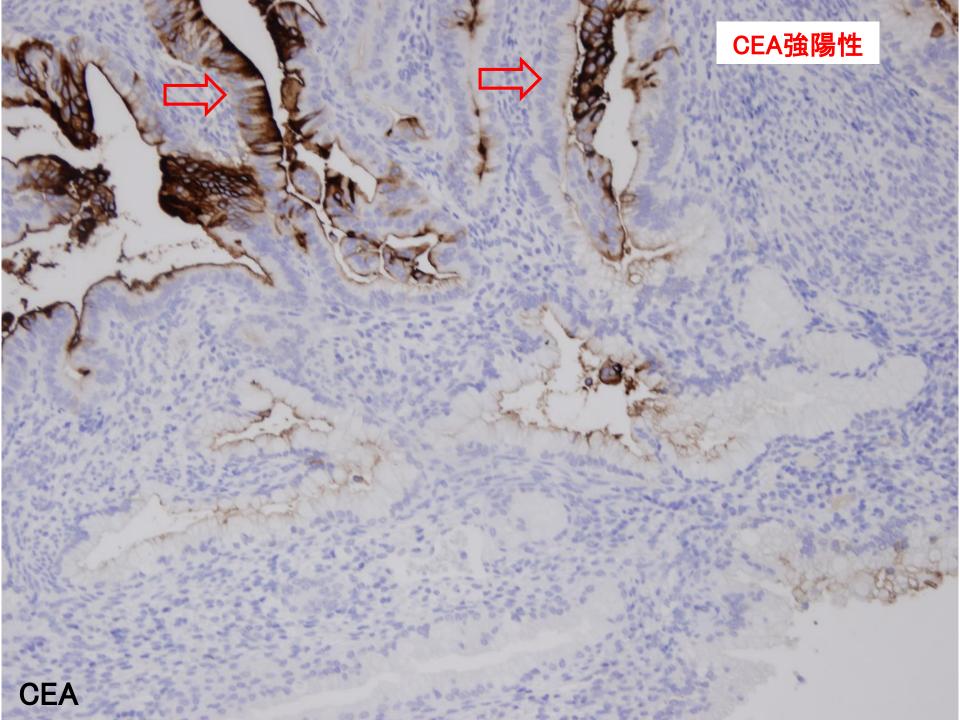
胃型粘液性癌には形態的に胃型と通常型の2つの成分を有するものがある. ただし、どちらも胃型の性質を有する.

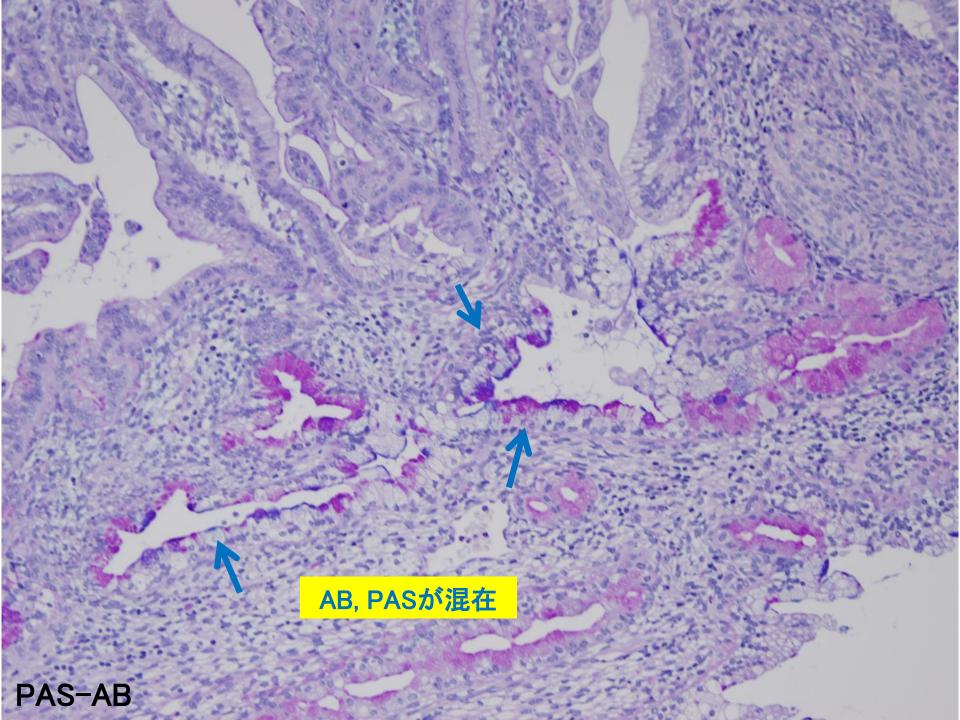


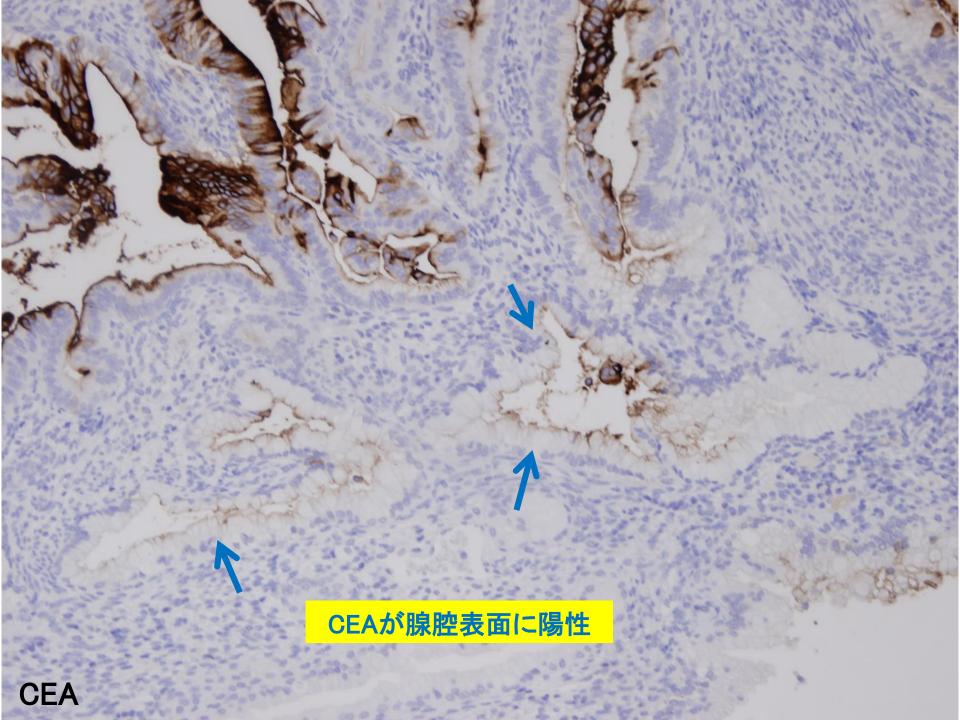


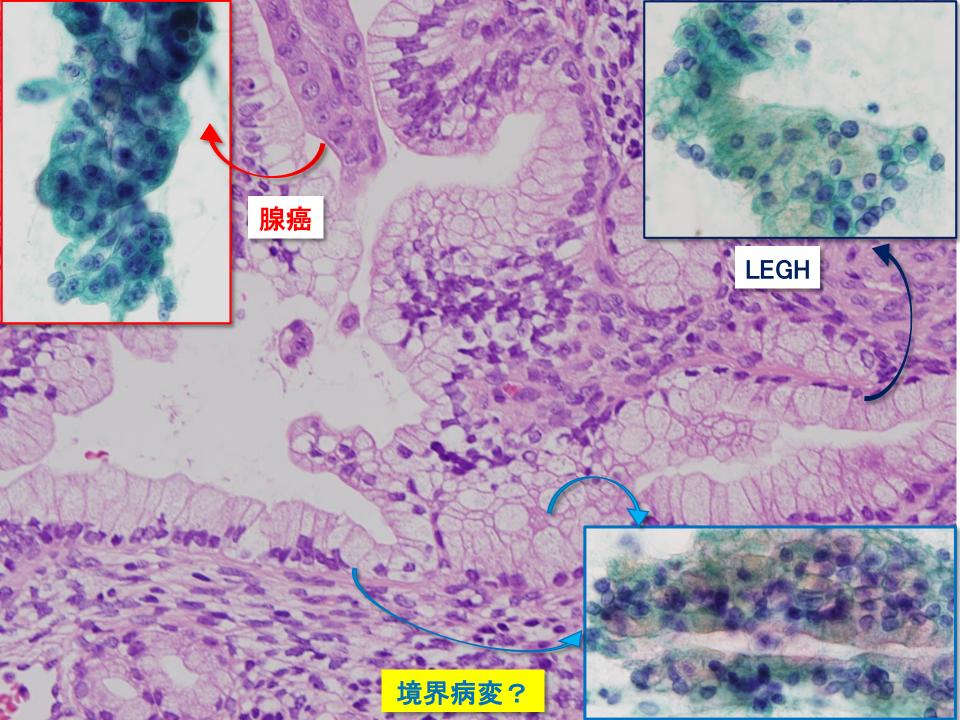


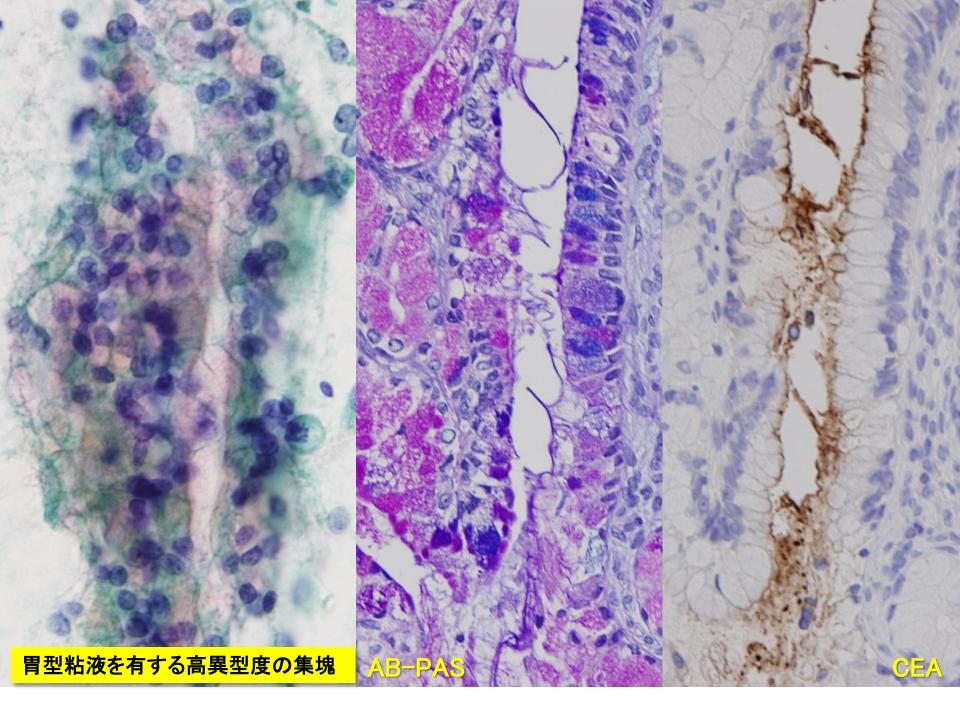


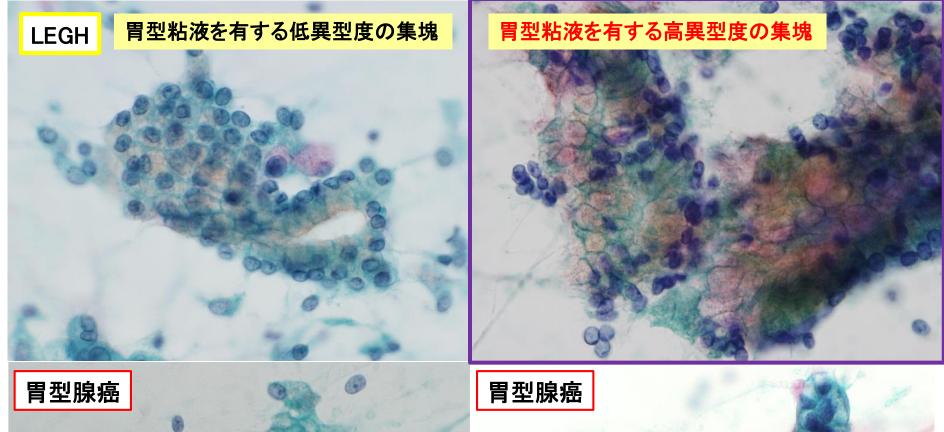


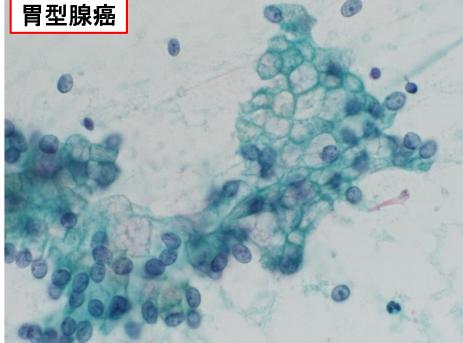


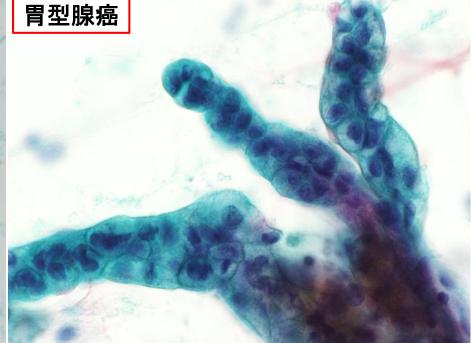












### 胃型粘液を有する集塊(AEC-GAM)

	低異型度	高異型度	
細胞集塊	平面的不規則な立体的重積性		
粘液の色調	黄色調	多彩な色調,表面にオレンジ色	
核の突出像	みられない	目立つ	
核形	小型	大型/高度の大小不同	
	類円形	紡錘形	
	やや不整	高度の不整	
核小体	目立たない/小型	目立つ/大型	
クロマチン	細顆粒状	オイクロマチンの増加	



Low-grade AEC-GAM



High-grade AEC-GAM

#### Cytologic findings in cases of LEGH with/without adenocarcinoma

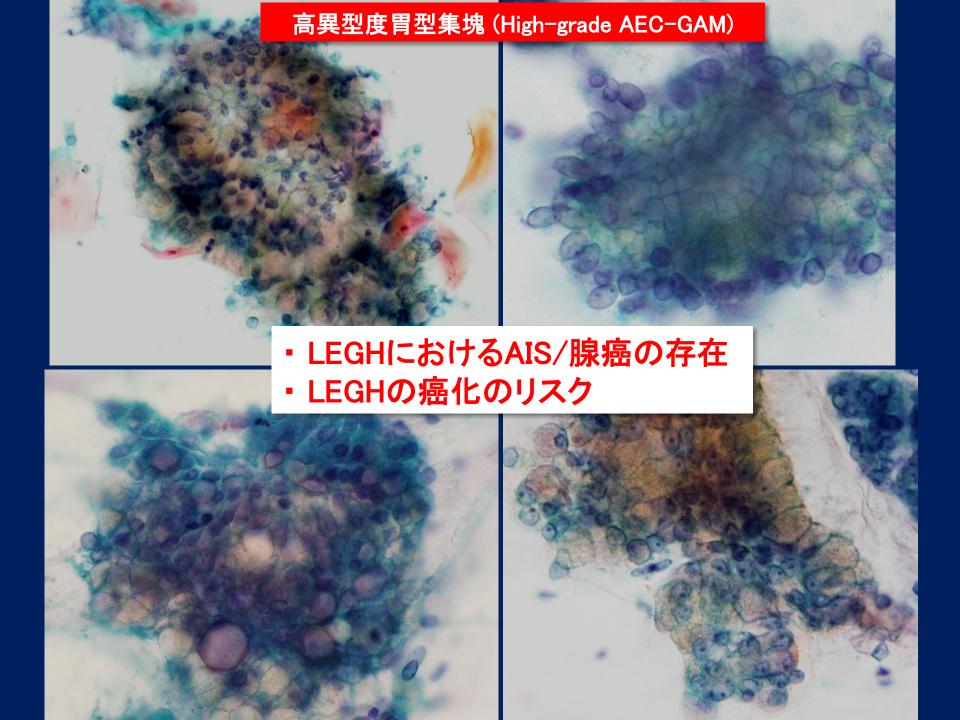
		Cell clusters on Pap sr 粘液が乏しい腺癌と 判断できる集塊			
Histologic diagnoses	n	Low-grade AEC-GM (n)	High-grade AEC-GAM (n)	Highly atypical clusters with	
			高異型度胃型集塊	scarce mucin (n)	
LEGHa	21	21	2	0	
LEGH + AISb	5	5	5	5	
LEGH + MDA <sup>b</sup>	1	1	1	1	
LEGH + UEA	1	1	0	1	
LEGH + GMCb	1	1	1	1	
Total	29				

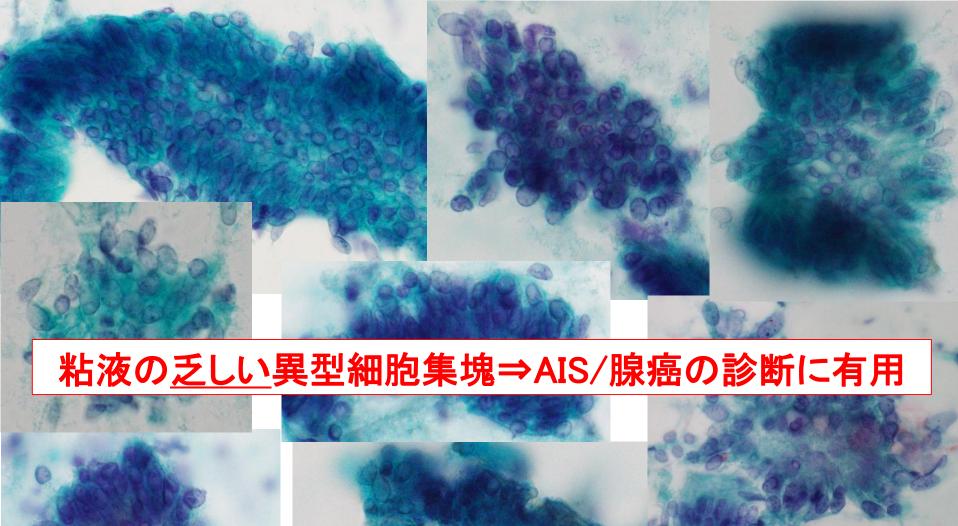
高異型度の胃型集塊⇒「異型を示すLEGH」と「LEGH関連AIS/腺癌」のみに出現 粘液の乏しい腺癌と判断できる集塊⇒「AIS/腺癌 の症例」のみに出現

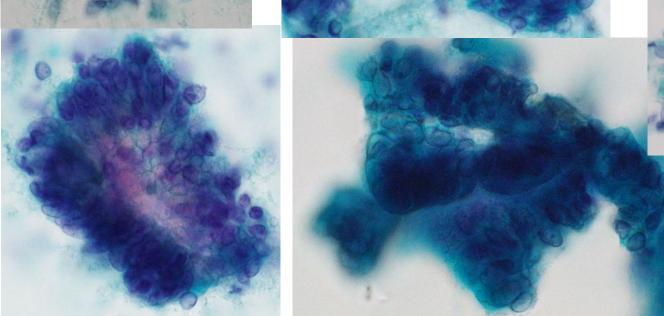
AEC-GAM, atypical endocervical cells with gastric-type mucin; AIS, adeno-carcinoma in situ; GMC, gastric-type mucinous carcinoma; LEGH, lobular endocervical glandular hyperplasia; MDA, minimal deviation adenocarcinoma; and UEA, usual-type adenocarcinoma.

<sup>a</sup>One case was diagnosed as atypical LEGH.

bHistology suggested transformation from LEGH to AIS/adenocarcinoma.

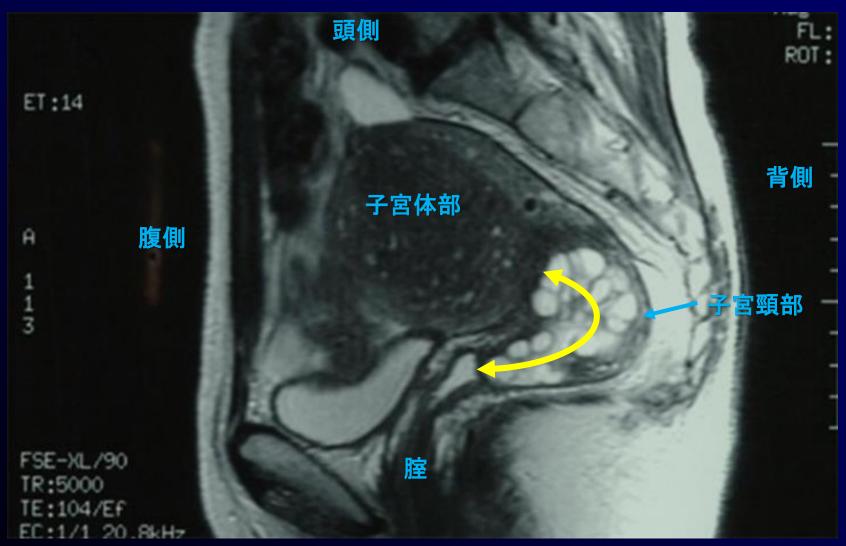




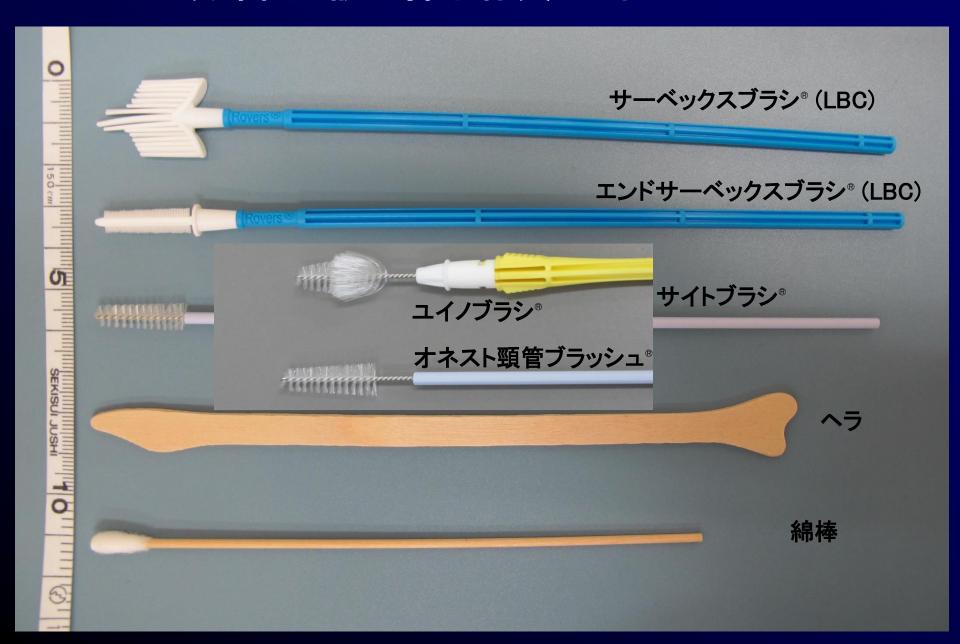


# LEGHの診断

## SCJよりかなり上方に存在

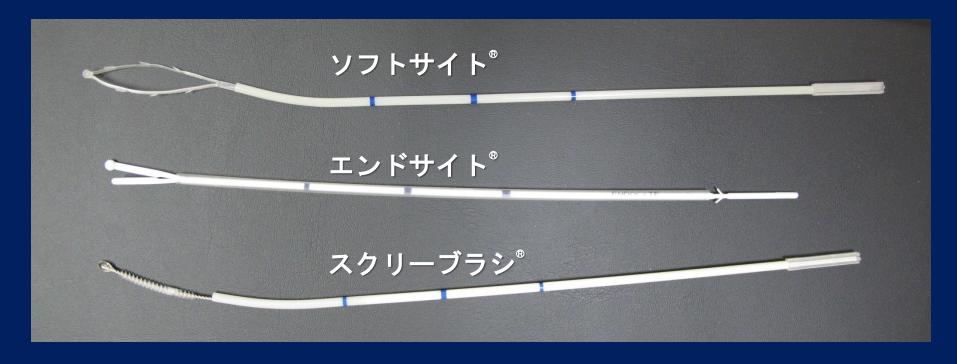


## 頸部細胞診の採取器具 ⇒ 届きにくい



### 内膜細胞診の採取器具 ⇒ しばしば有用

(目盛りが付いている. 奥まで届く)

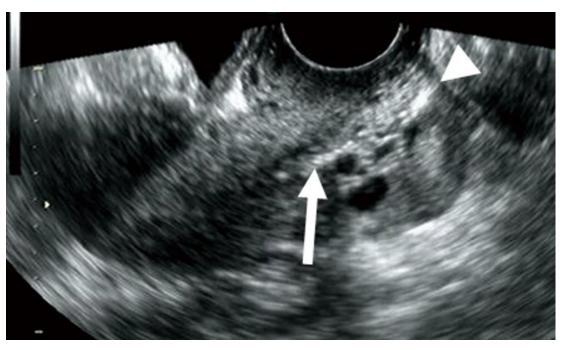


LEGHを含む胃型形質を有する病変の診断, follow up には, 内子宮口付近を含む内頸部からの細胞採取が必要

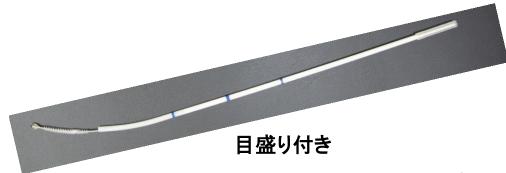
#### 適切な細胞採取のために

## "Lesion-targeted cytology 狙い細胞診"

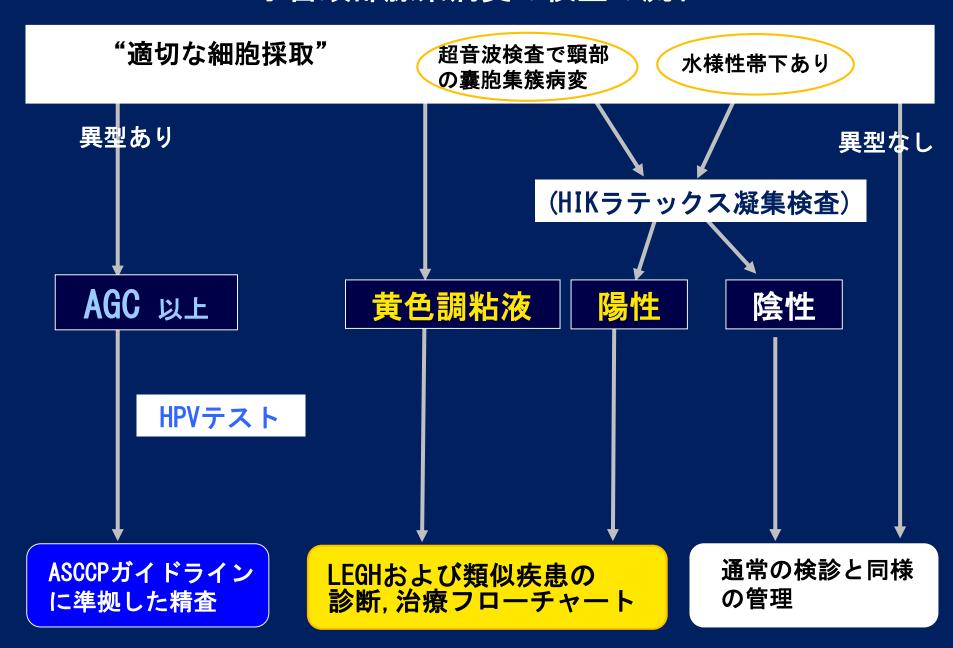
経腟エコー



- ①あらかじめ採取部位(外子 宮口からの距離)をエコー で測定
- ②測定した長さまで採取器具を挿入
- ③採取された部分は線状の高エコーとして確認できる



#### 子宮頸部腺系病変の検査の流れ



#### LEGHおよび類似疾患の診断、治療フローチャート

水様性帯下や 子宮頸部の嚢胞集簇病変 (超音波検査) 他

適切な細胞採取

細胞診での黄色調粘液細胞の検出 and/or (HIK1083標識ラテックス凝集検査)



## LSIL HSIL SCC

スクリーニング; 細胞診 + HPVテスト

LG-AEC-GAMHG-AEC-GAMAdenoca.(低異型度胃型集塊)(高異型度胃型集塊)(胃型腺癌)

スクリーニング; 細胞診 + HIKラテックス凝集検査

保険適応,キット化 への期待

LG-AEC-GAM, low-grade atypical endocervical cells with gastric-type mucin HG-AEC-GAM, high-grade atypical endocervical cells with gastric-type mucin

### Take-home message

- 黄色調粘液を有する頸管腺細胞のスクリーニングは重要
  - 一 当院では約10%に AIS/腺癌が見つかった
- ・高異型度の胃型集塊(不規則な立体的重積性と粘液の色調・ 局在の変化)がみられたら、
  - 一 粘液の乏しい明らかな異型細胞 (AIS/腺癌)を探す!

#### 産婦人科医へ

- \*LEGHの診断, follow up には, 適切な細胞採取が必須!
  - 一 工夫が必要
- ・水様性帯下や子宮頸部の囊胞性病変を認めたら,
  - 一 細胞診のオーダーに「黄色調粘液を有する頸管腺細胞はありますか?」とコメントを書いて、注意深くみてもらう

# 謝辞

本学会での発表の機会をお与え下さった 愛媛県臨床細胞学会会長 前田智治先生 ならびに会員の皆様、そして、WEBでの発表 にあたりご指導くださった四国がんセンター 寺本典弘先生に深謝いたします。