

第18回京都乳癌コンセンサス会議
リレーミニレクチャー

第9回

乳腺外科医のための婦人科病理学

Gynecologic Pathology
For Breast Surgeon

三上芳喜

京都大学医学部附属病院 病理診断科

乳腺外科医のための婦人科病理学

- 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (HBOC)
- 転移性乳がん
- タモキシフェン関連病変

乳腺外科医のための婦人科病理学

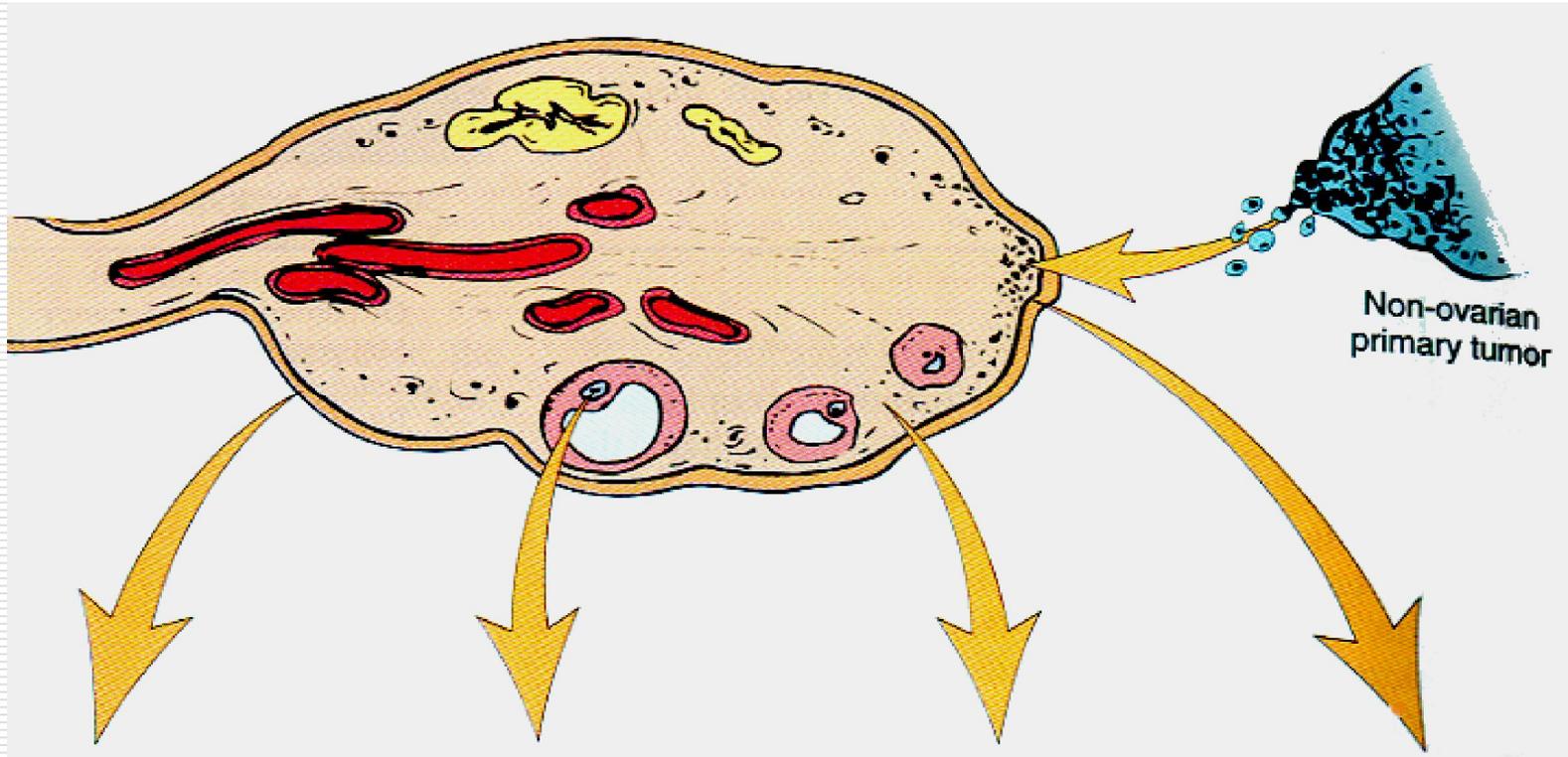
- 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (HBOC)
- 転移性乳がん
- タモキシフェン関連病変

遺伝性乳癌・卵巣がん症候群

Hereditary Breast and Ovarian cancer

- BRCA1、BRCA2遺伝子の生殖細胞系列変異 (germline mutation)
- 乳がんの若年発症
- 同時性・異時性乳がん(同側/対側)、卵巣がん
- 男性乳がん

卵巣腫瘍の組織発生



表層上皮
Surface
epithelium

胚細胞
Germ cells

性索・間質
Sex cord-
stroma

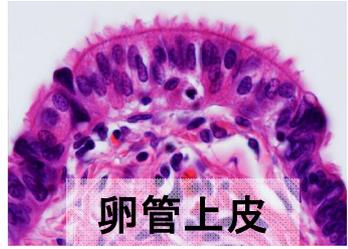
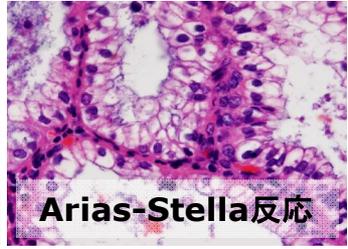
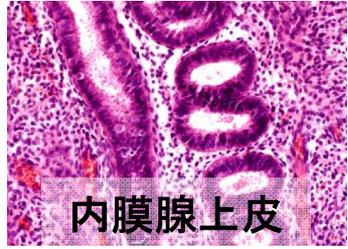
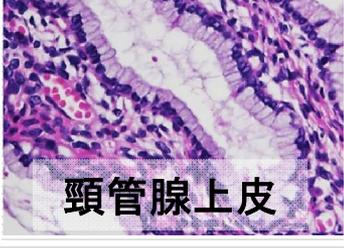
その他・転移
Others
Metastasis

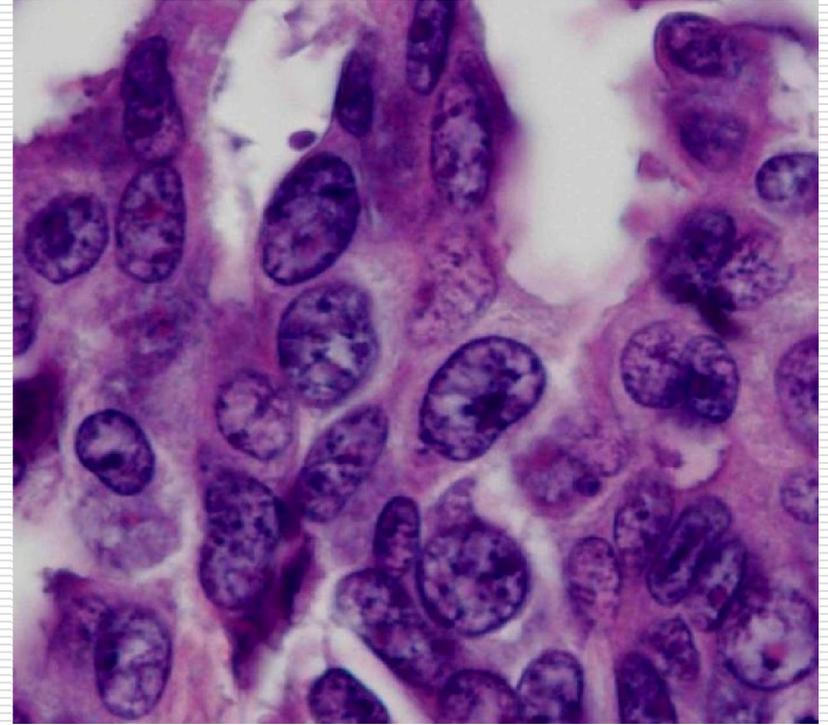
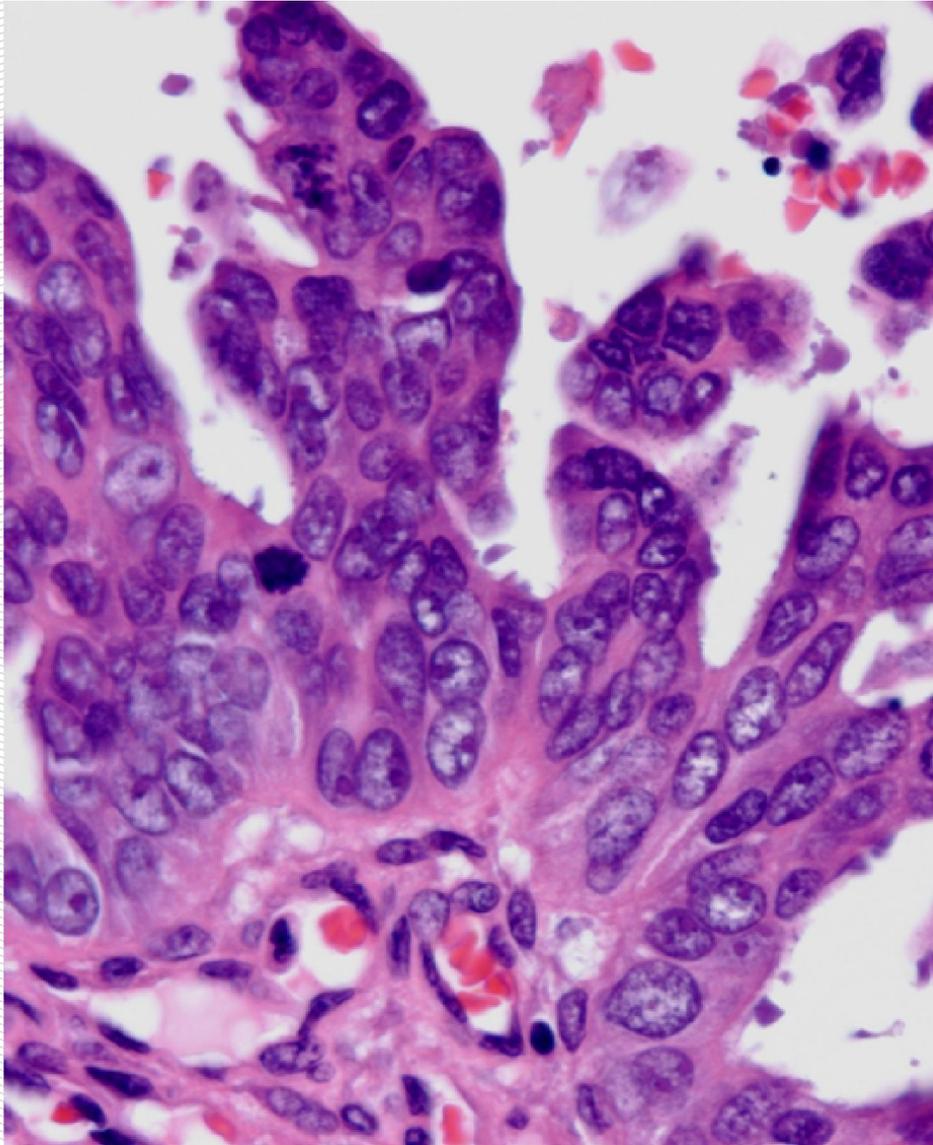
卵巣がん

メジャーな組織型

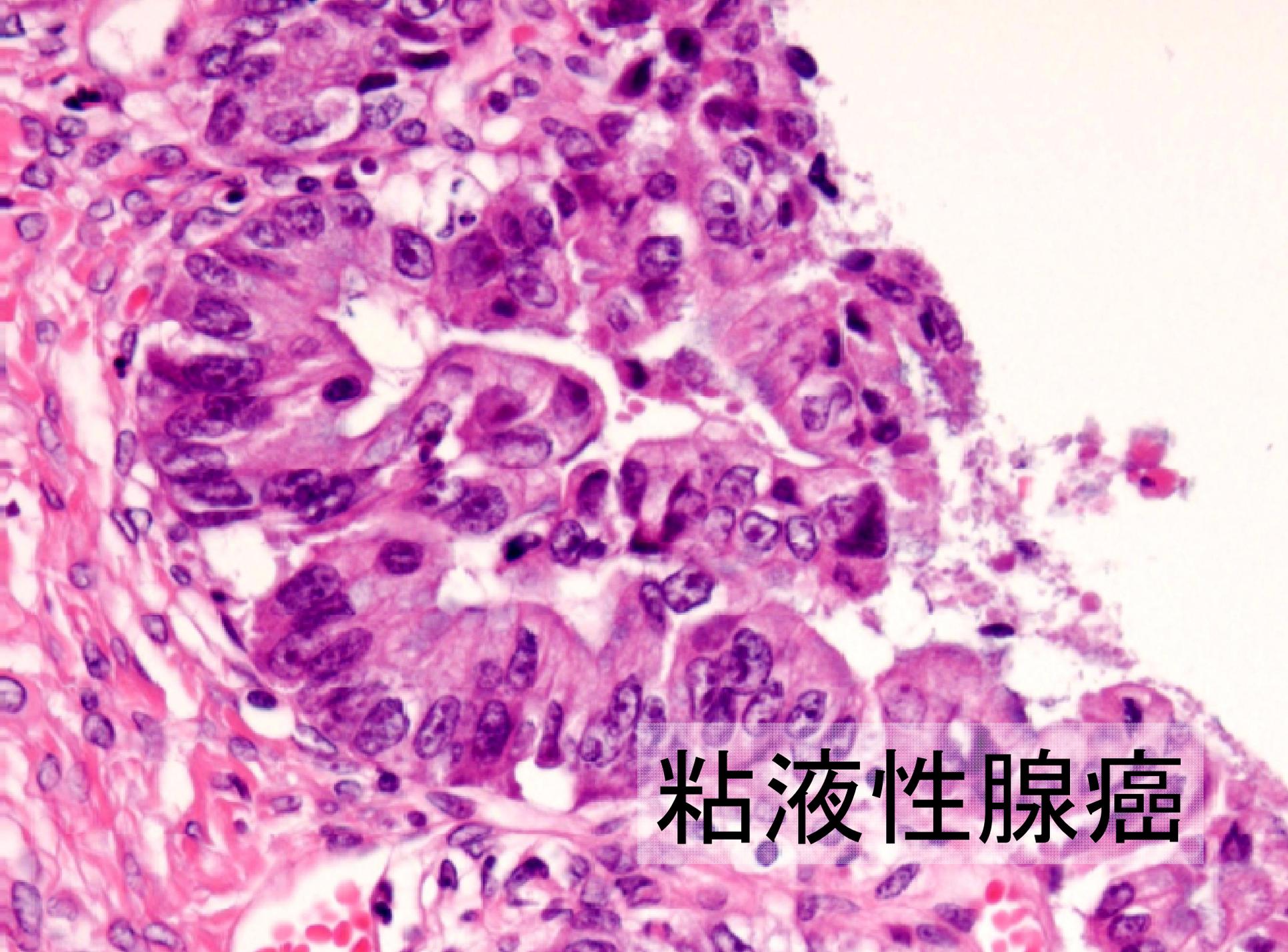
- 漿液性腺癌 Serous adenocarcinoma
- 粘液性腺癌 Mucinous adenocarcinoma
- 明細胞腺癌 Clear cell adenocarcinoma
- 類内膜腺癌 Endometrioid adenocarcinoma
- (移行上皮癌 Transitional cell carcinoma)

卵巣腫瘍は正常細胞や組織との類似性 によって発生母地、分化方向が想定されている

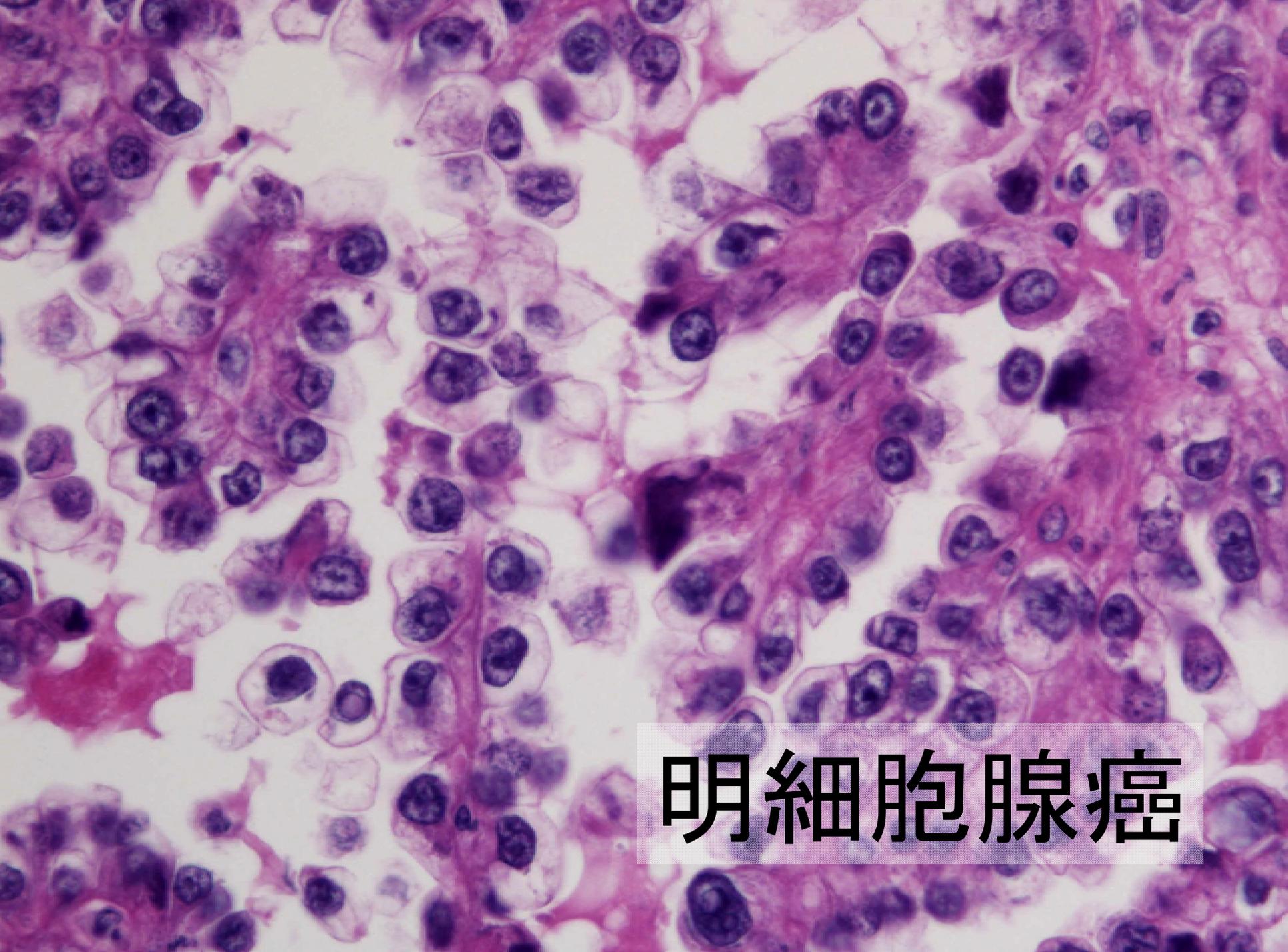
粘液性腫瘍	漿液性腫瘍	明細胞腫瘍	類内膜腫瘍	移行上皮腫瘍
 <p>大腸上皮</p>	 <p>卵管上皮</p>	 <p>Arias-Stella反応</p>	 <p>内膜腺上皮</p>	 <p>Walthard-明細胞巢</p>
 <p>小腸上皮</p>				
 <p>胃上皮</p>				
 <p>頸管腺上皮</p>				



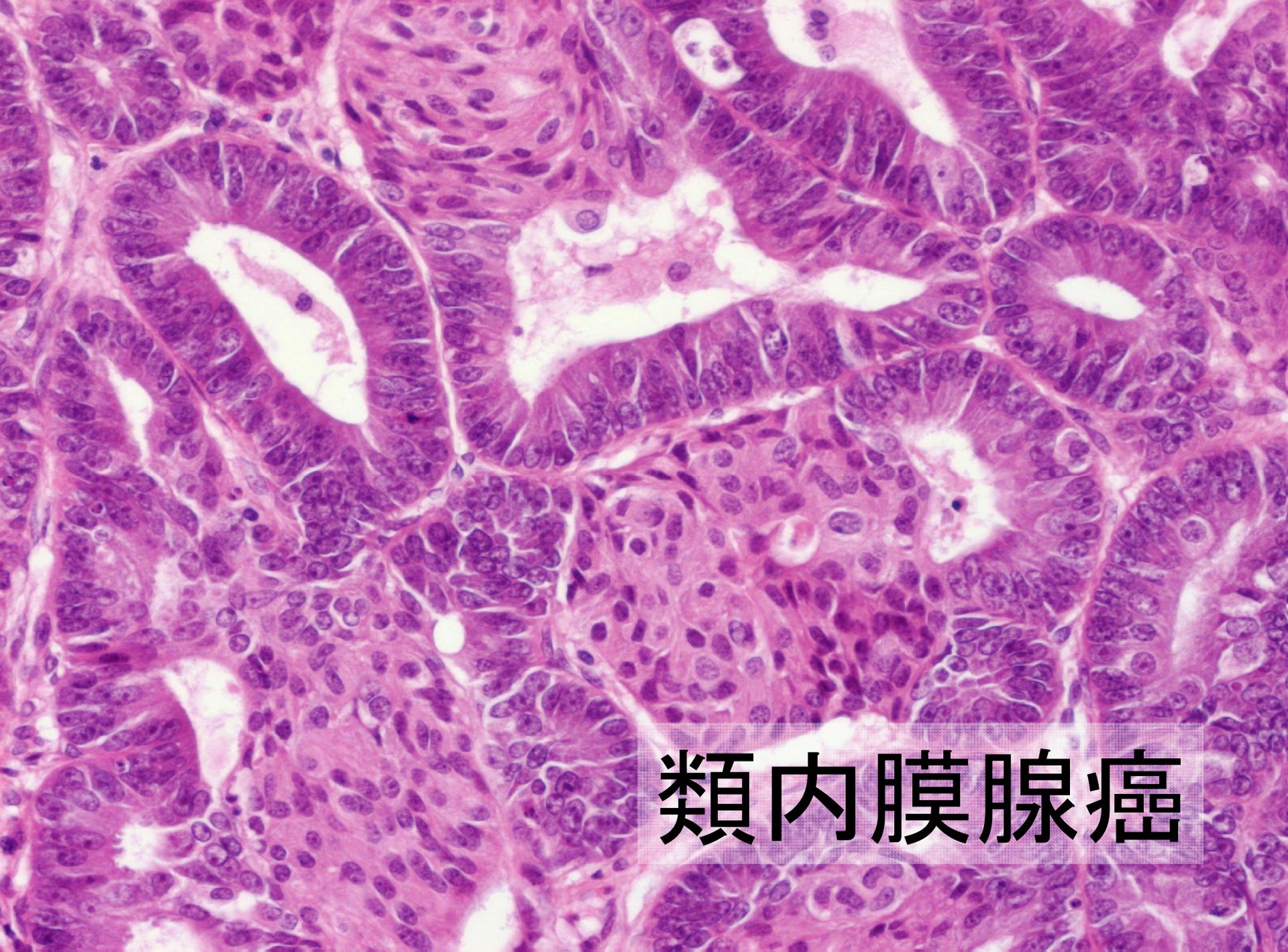
漿液性腺癌



粘液性腺癌

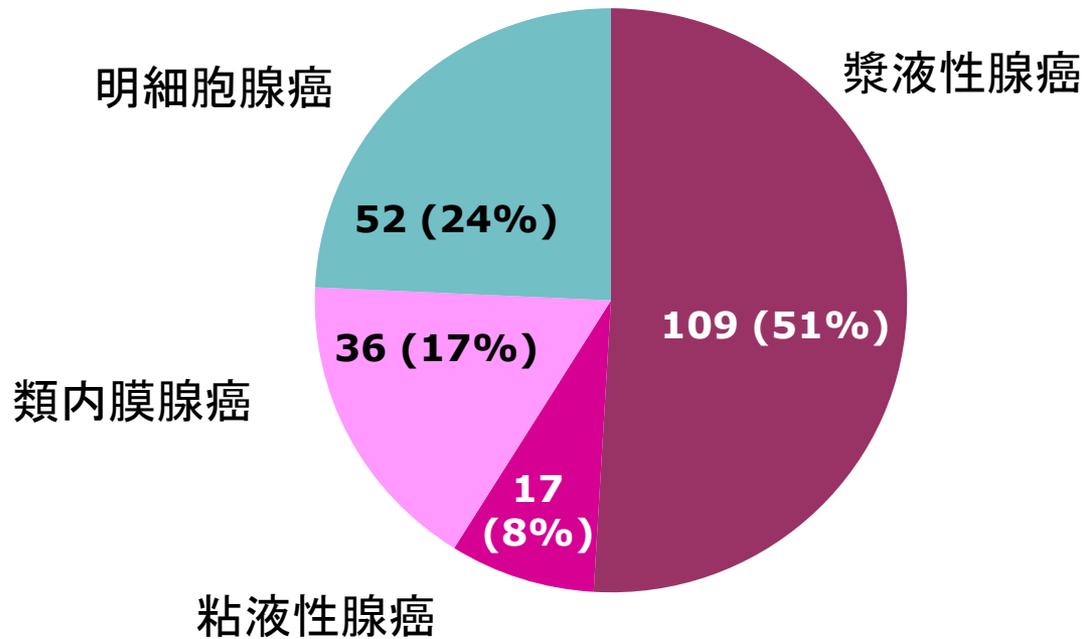


明細胞腺癌



類内膜腺癌

卵巣がん(表層上皮悪性卵巣腫瘍) の各組織型の頻度



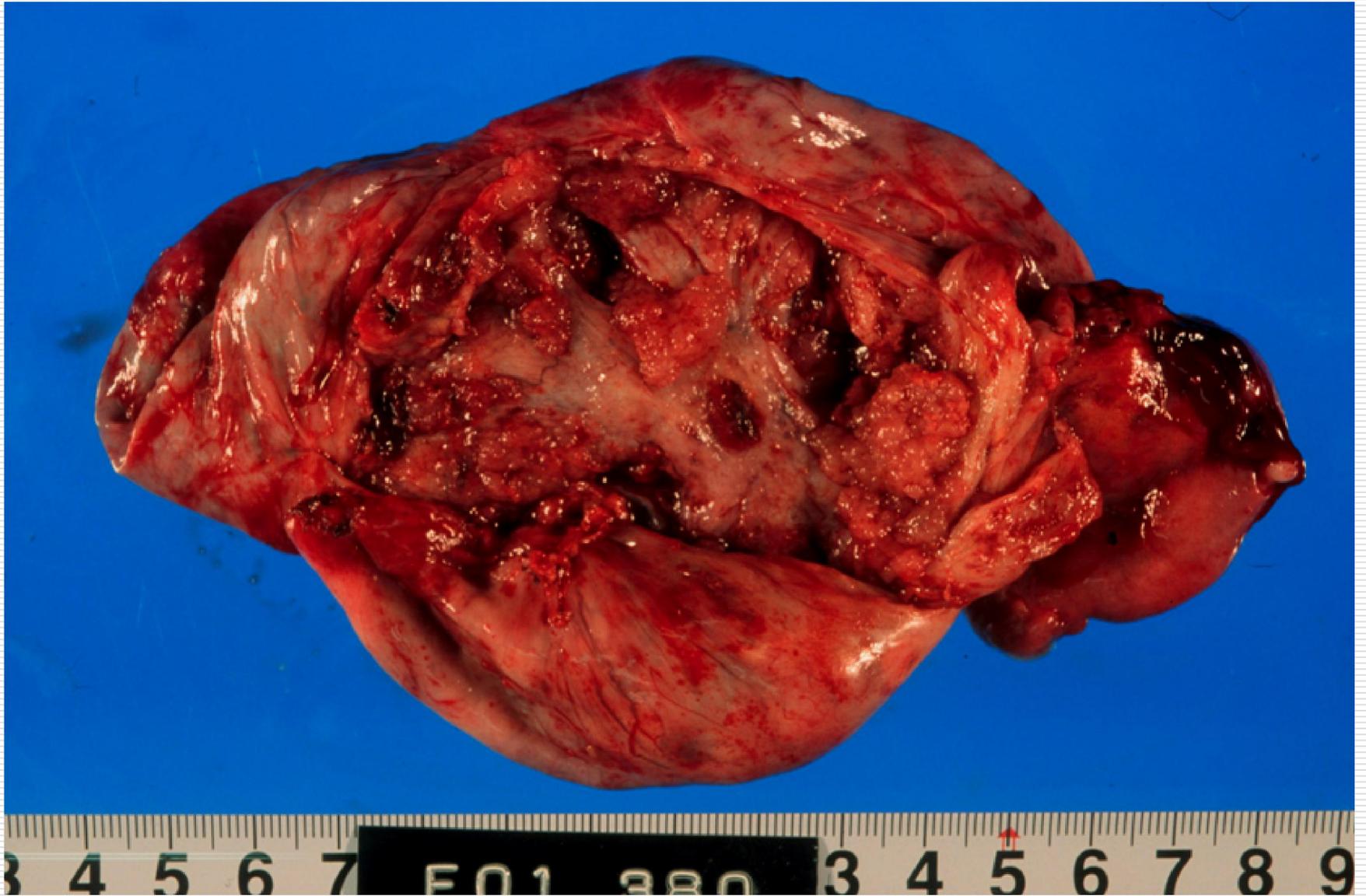
京都大学医学部附属病院(1988年～2005年)

BRCA関連卵巣がん

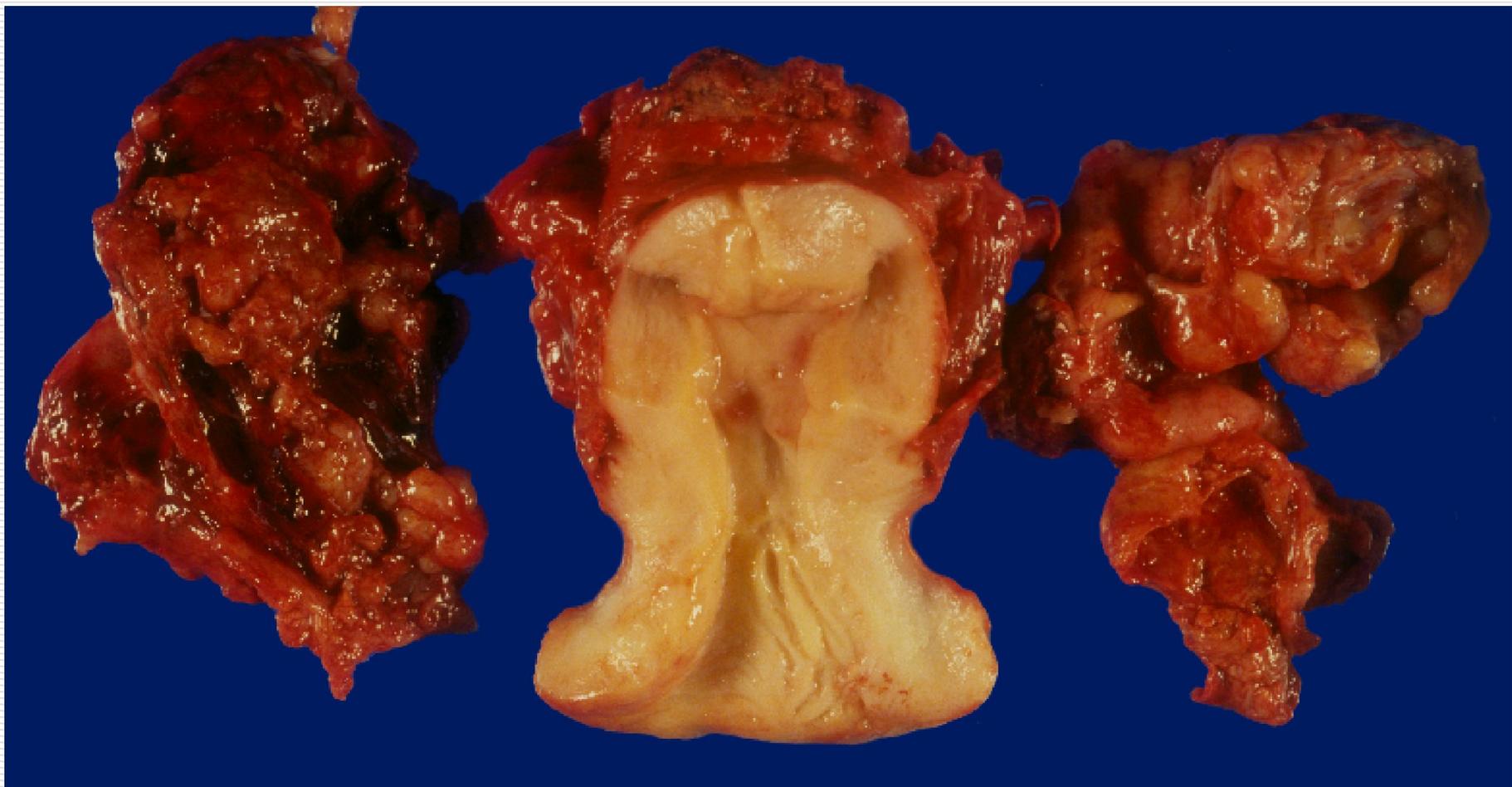
- 漿液性腺癌 Serous adenocarcinoma
- 粘液性腺癌 Mucinous adenocarcinoma
- 明細胞腺癌 Clear cell adenocarcinoma
- 類内膜腺癌 Endometrioid adenocarcinoma
- (移行上皮癌 Transitional cell carcinoma)

漿液性腺癌

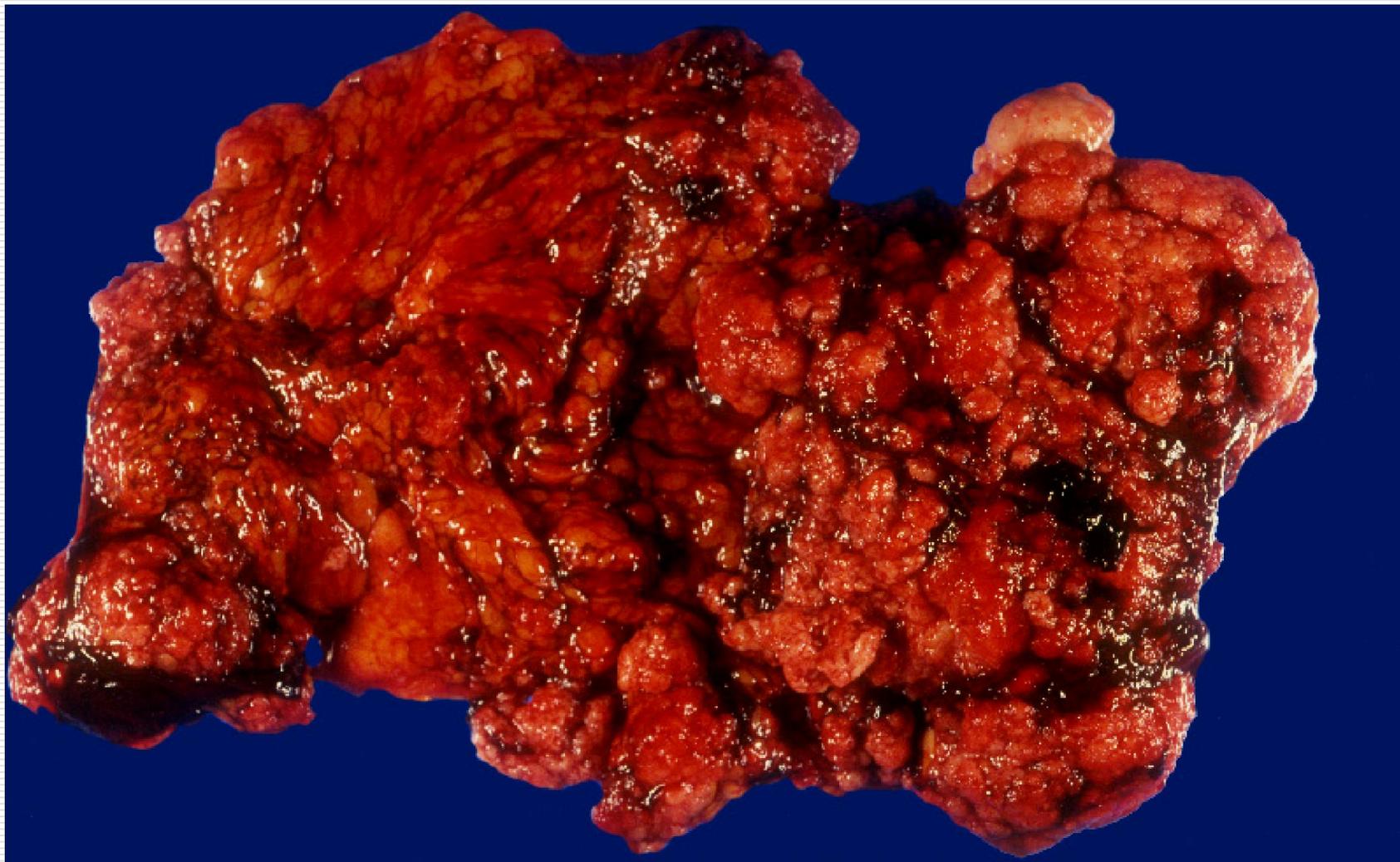
- 両側性
- 卵巣外進展 (Stage- II、 $>70\%$)
- 腹膜播種、大網腫瘤
- 卵巣は比較的小型
- ときに腹膜原発 (卵巣は正常)



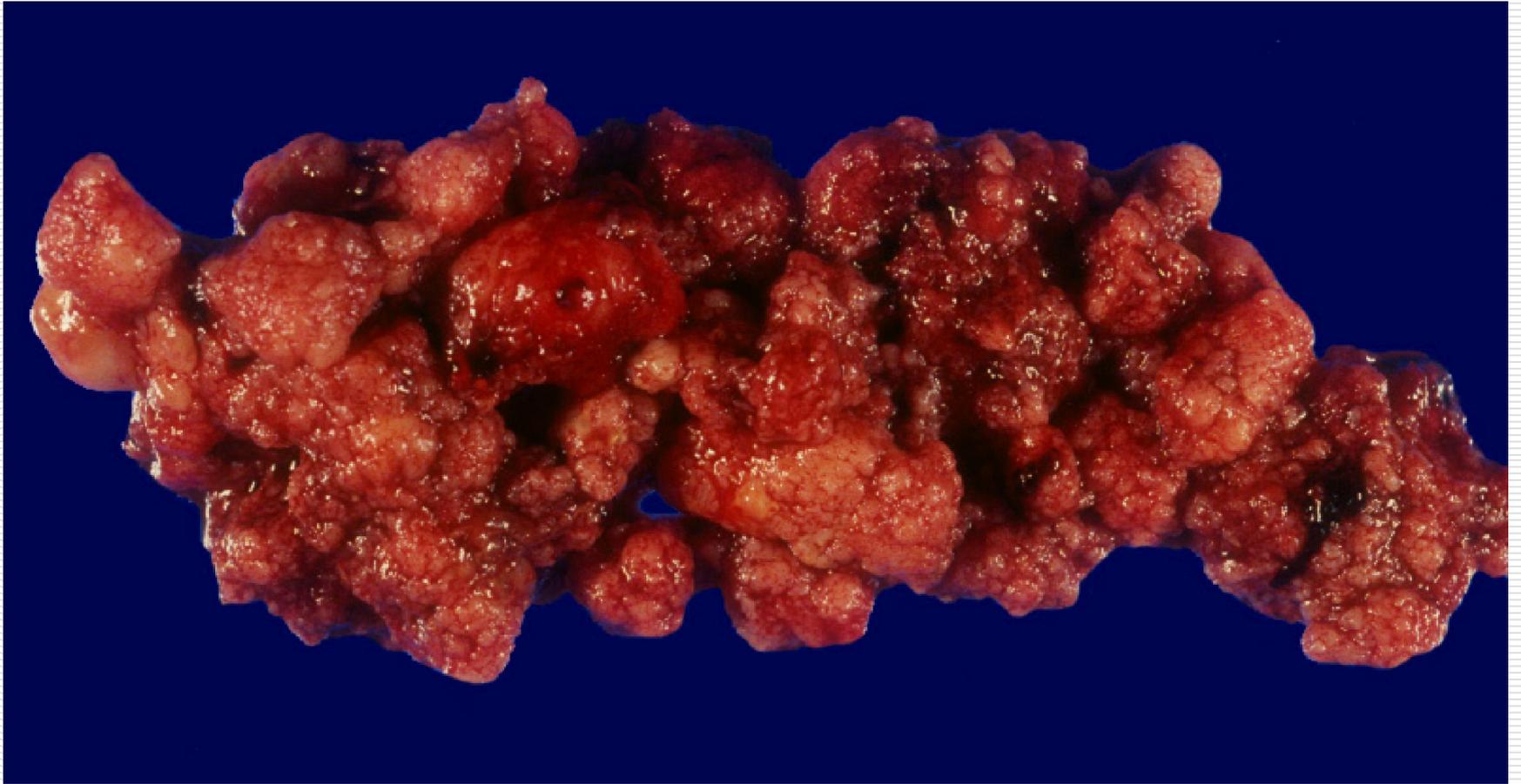
漿液性腺癌



漿液性腺癌



大網腫瘤 (“omental cake”)
漿液性腺癌

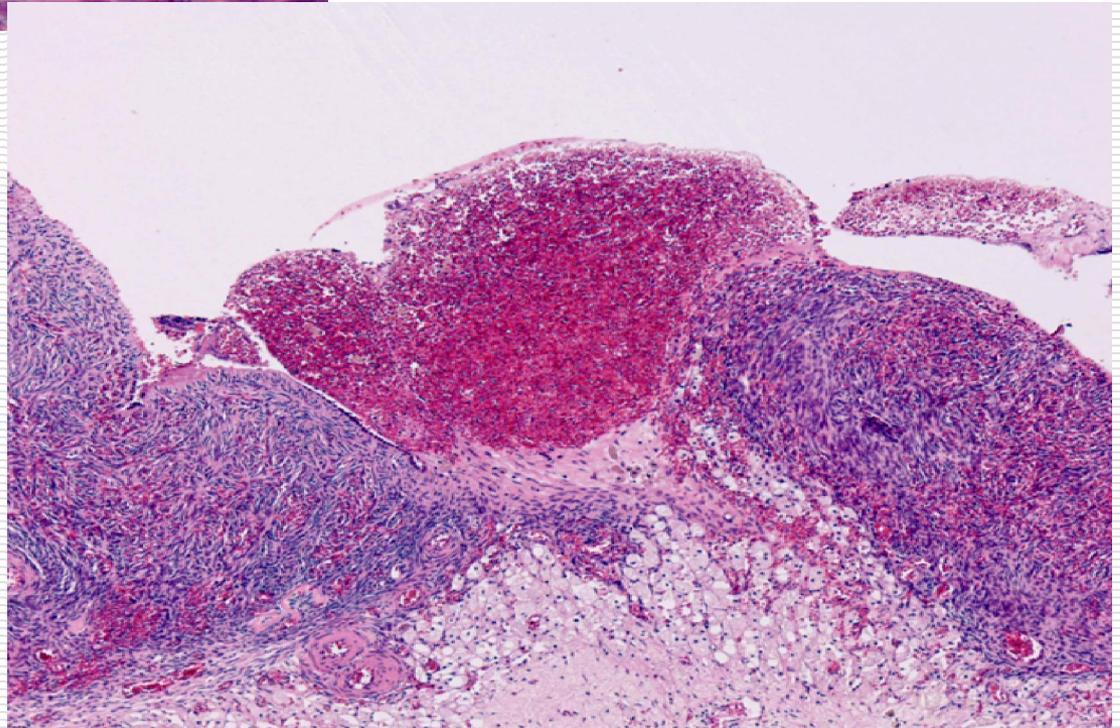
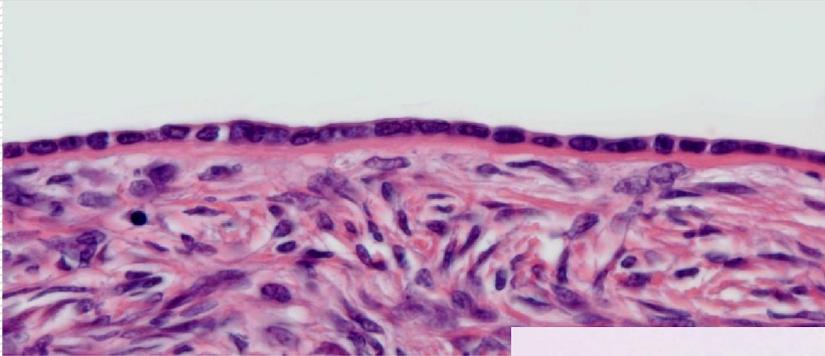


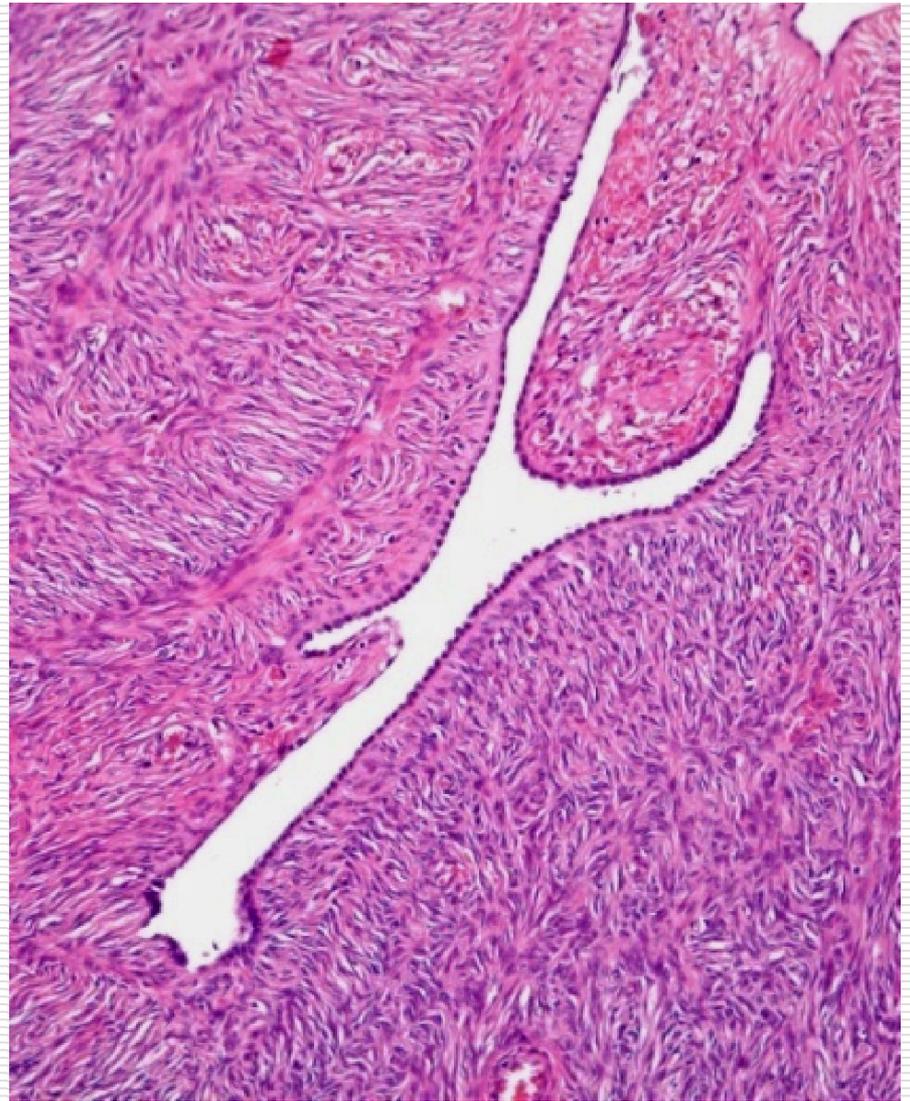
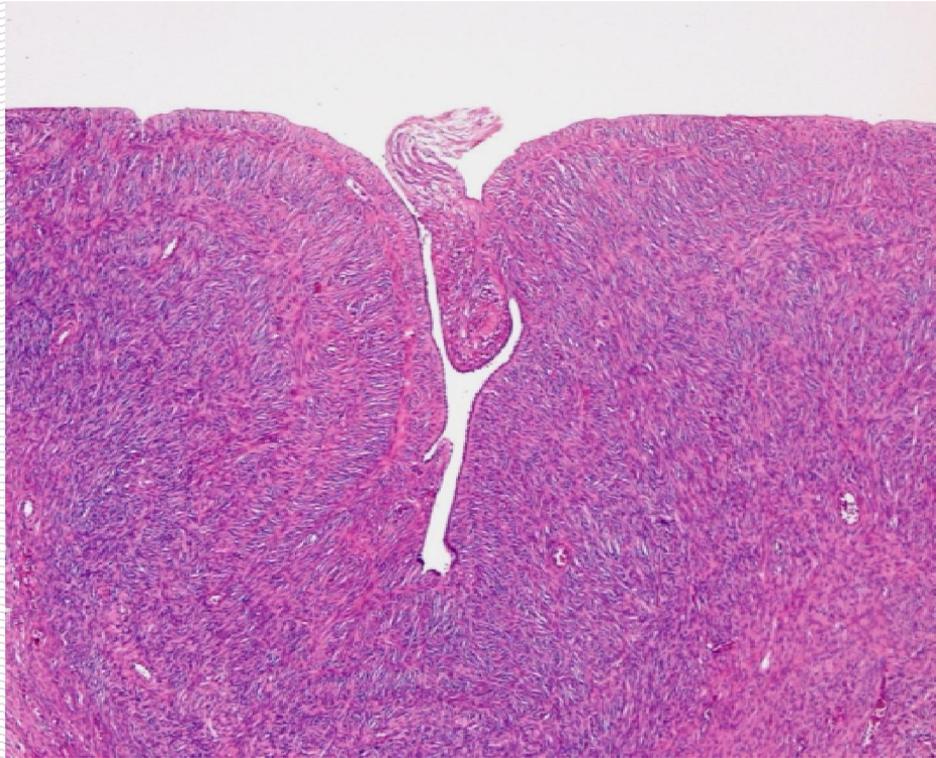
ダグラス窩腫瘍

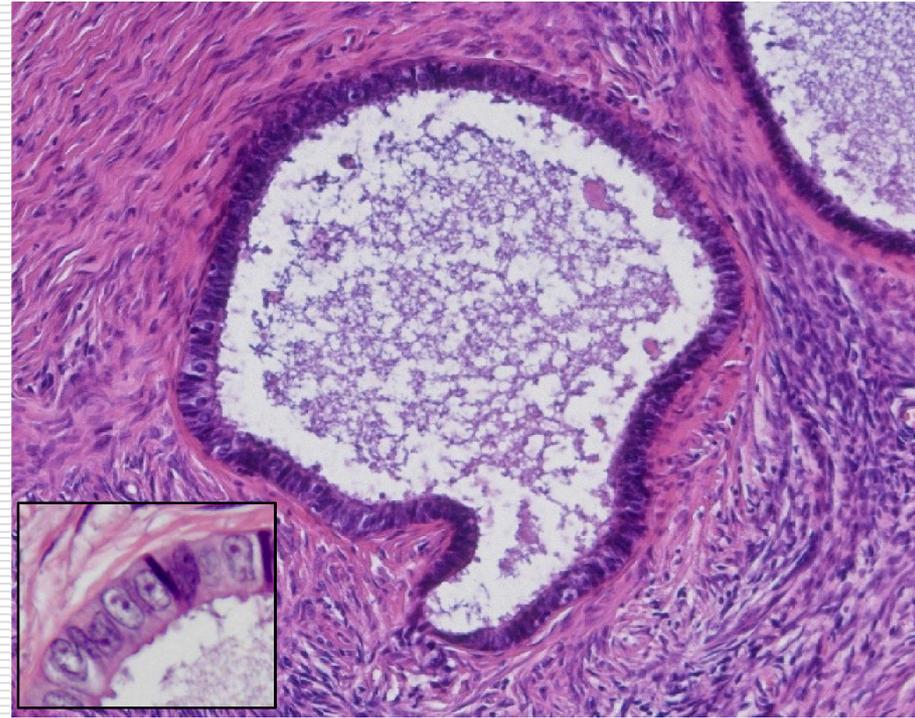
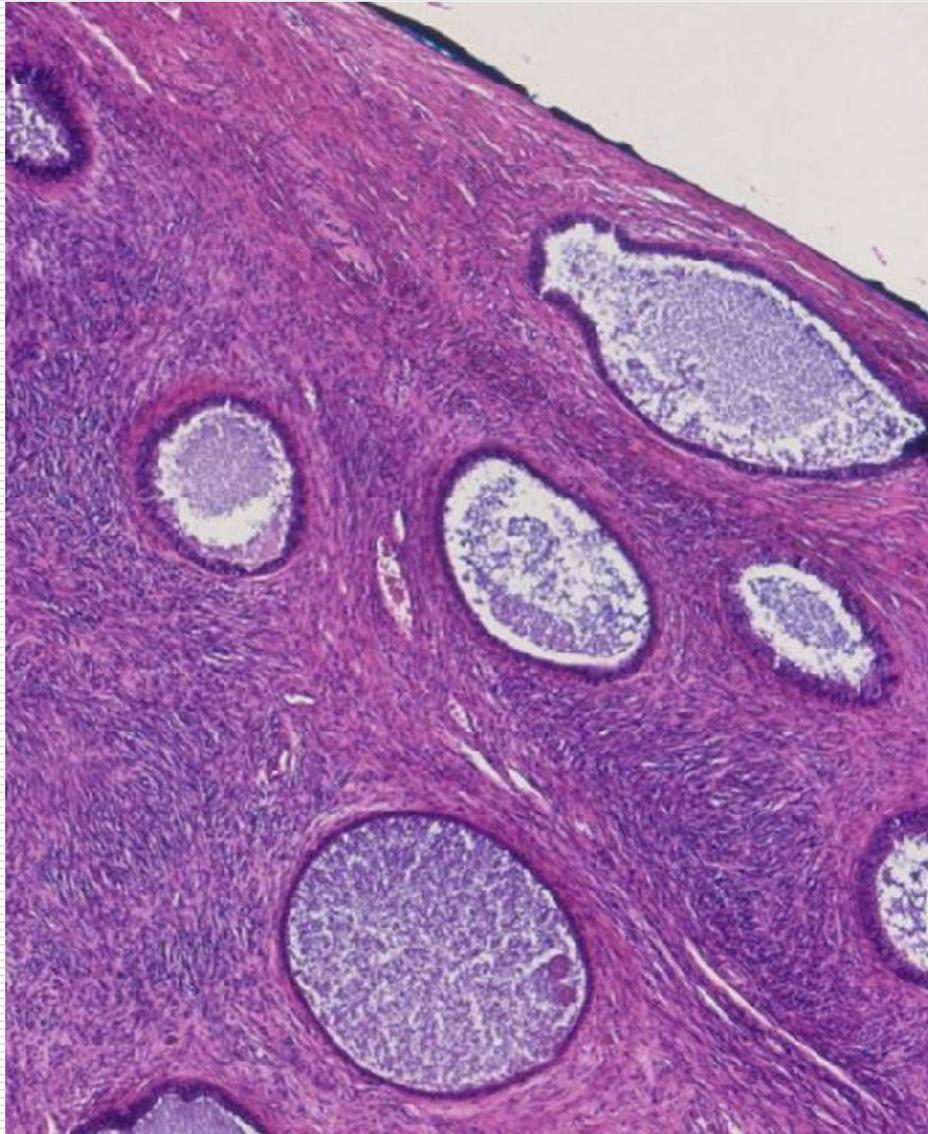
卵巣表層上皮・間質性腫瘍 の組織発生

- 卵巣を覆う卵巣表層上皮から発生する
- 不断排卵仮説
The incessant ovulation hypothesis

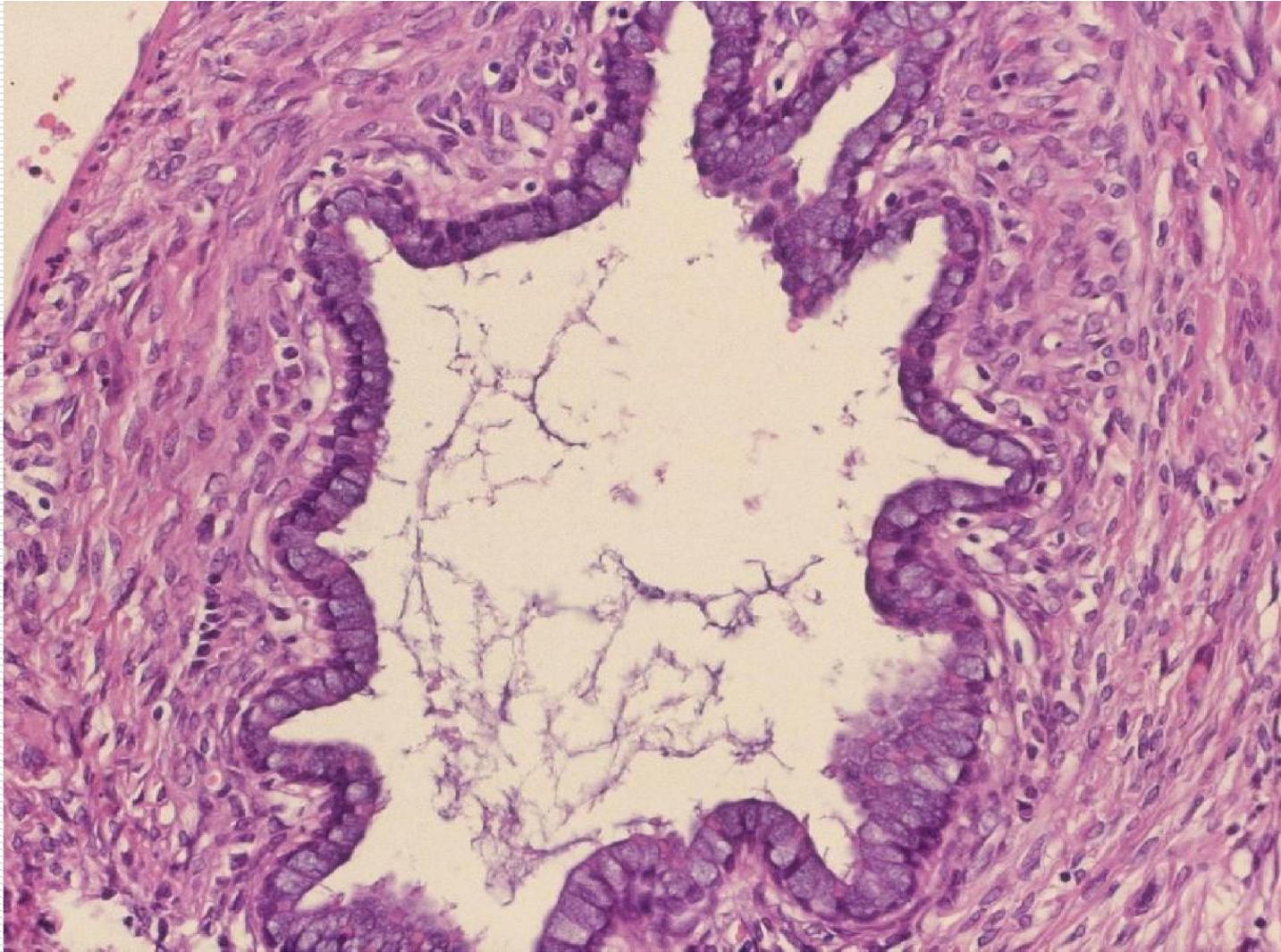
卵巢表層上皮(ovarian surface epithelium; OSE)
 (“体腔上皮coelomic epithelium”、“胚上皮 germinal epithelium”)



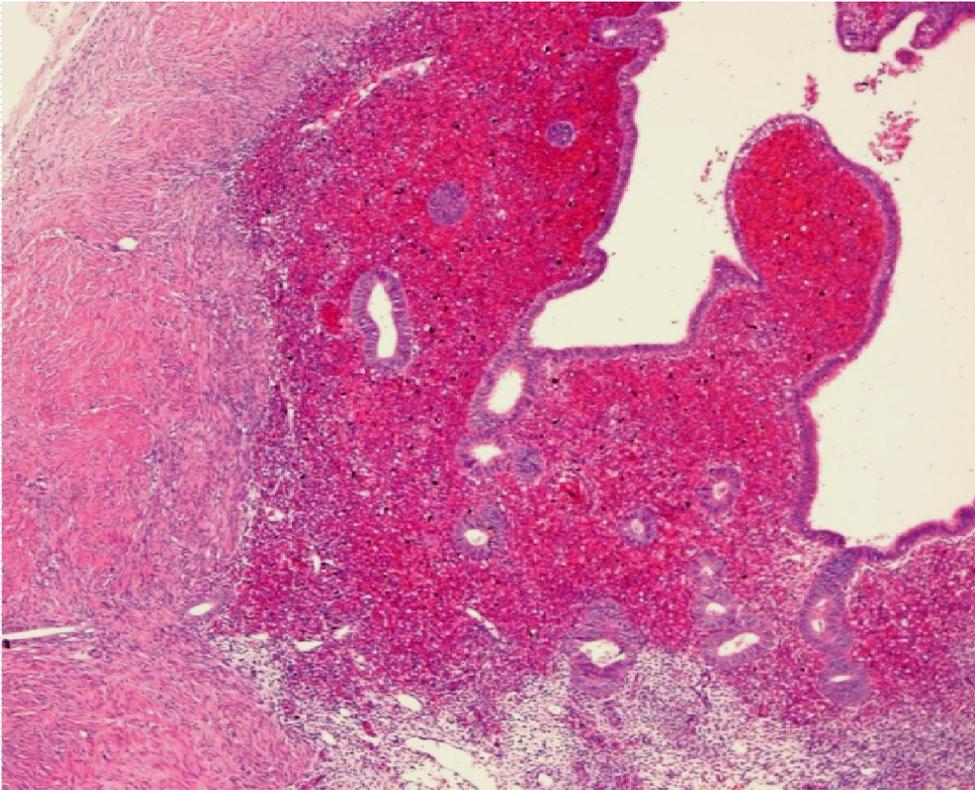




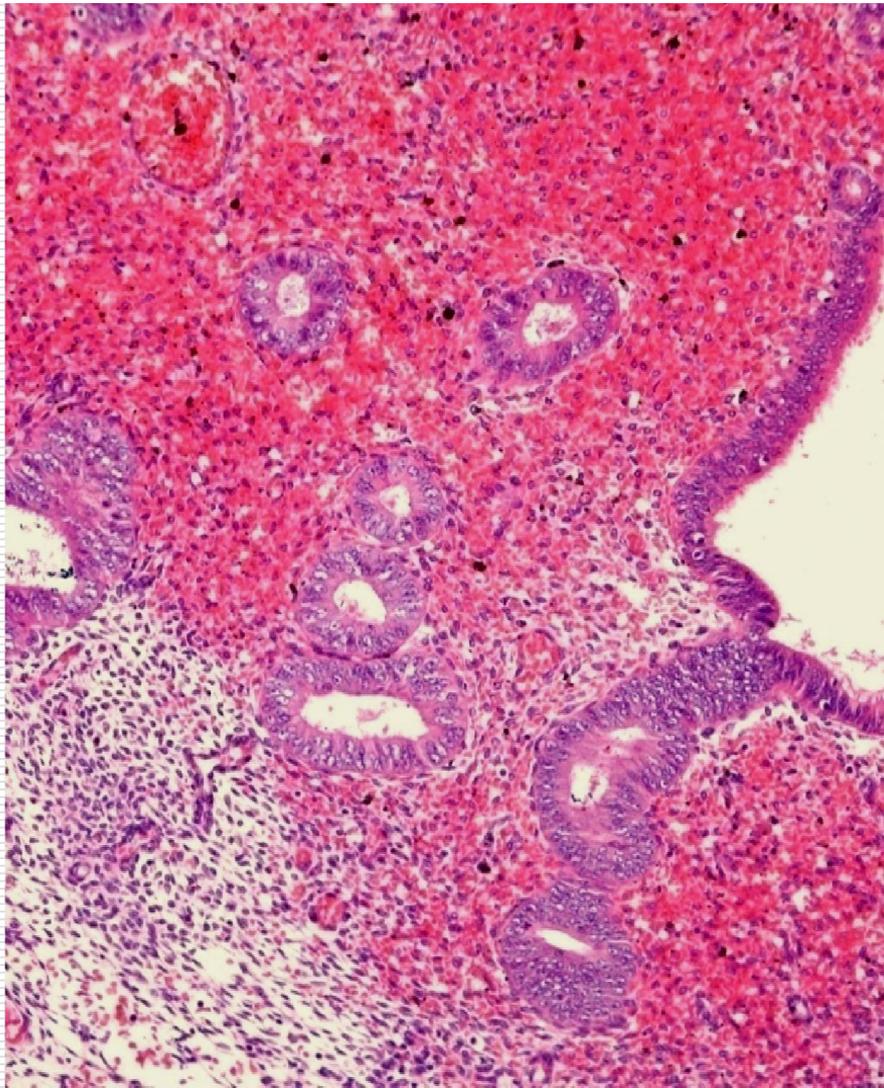
表層上皮性封入囊胞
Surface epithelial
inclusion cyst



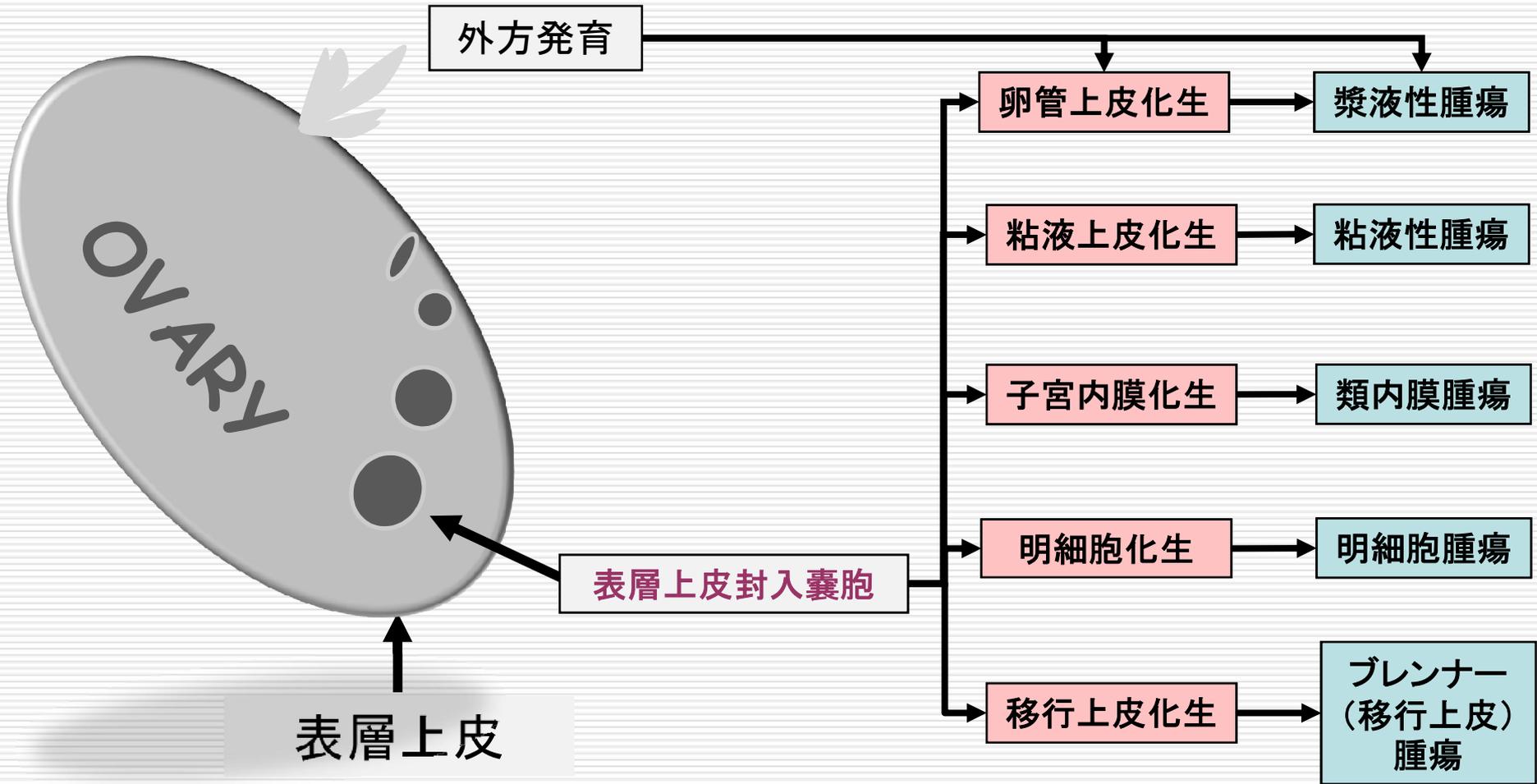
粘液化生を伴う封入嚢胞



卵巢子宮內膜炎



卵巣表層上皮性・間質性腫瘍の組織発生 に関する現在(従来)の考え方



卵巣腫瘍の組織発生

良性



境界悪性



悪性

腺腫-癌シーケンス
(I型)

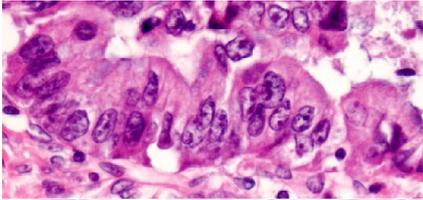
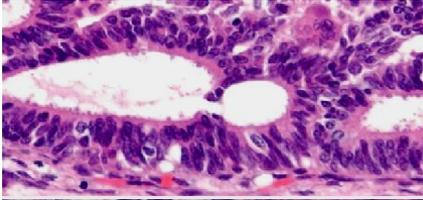
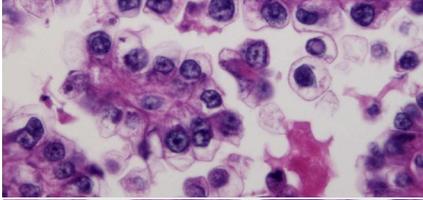
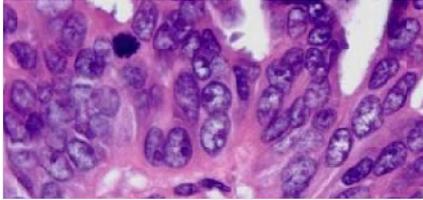
正常



悪性

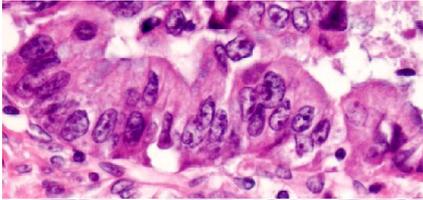
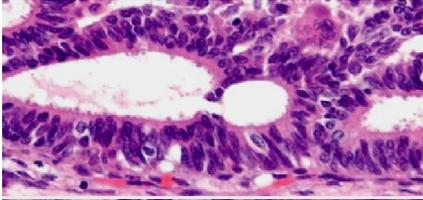
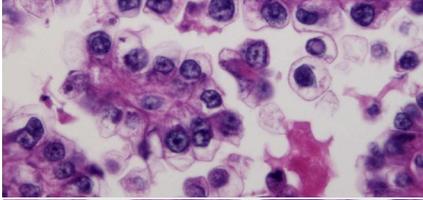
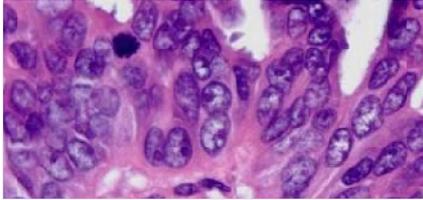
De novo 発生
(II型)

メジャーな4大卵巣癌の組織発生

		発生過程
粘液性腺癌		良性 ⇒ 境界悪性 ⇒ 悪性
類内膜腺癌		内膜症から発生
明細胞腺癌		内膜症から発生
漿液性腺癌		卵巣表層上皮から de novo 発生*

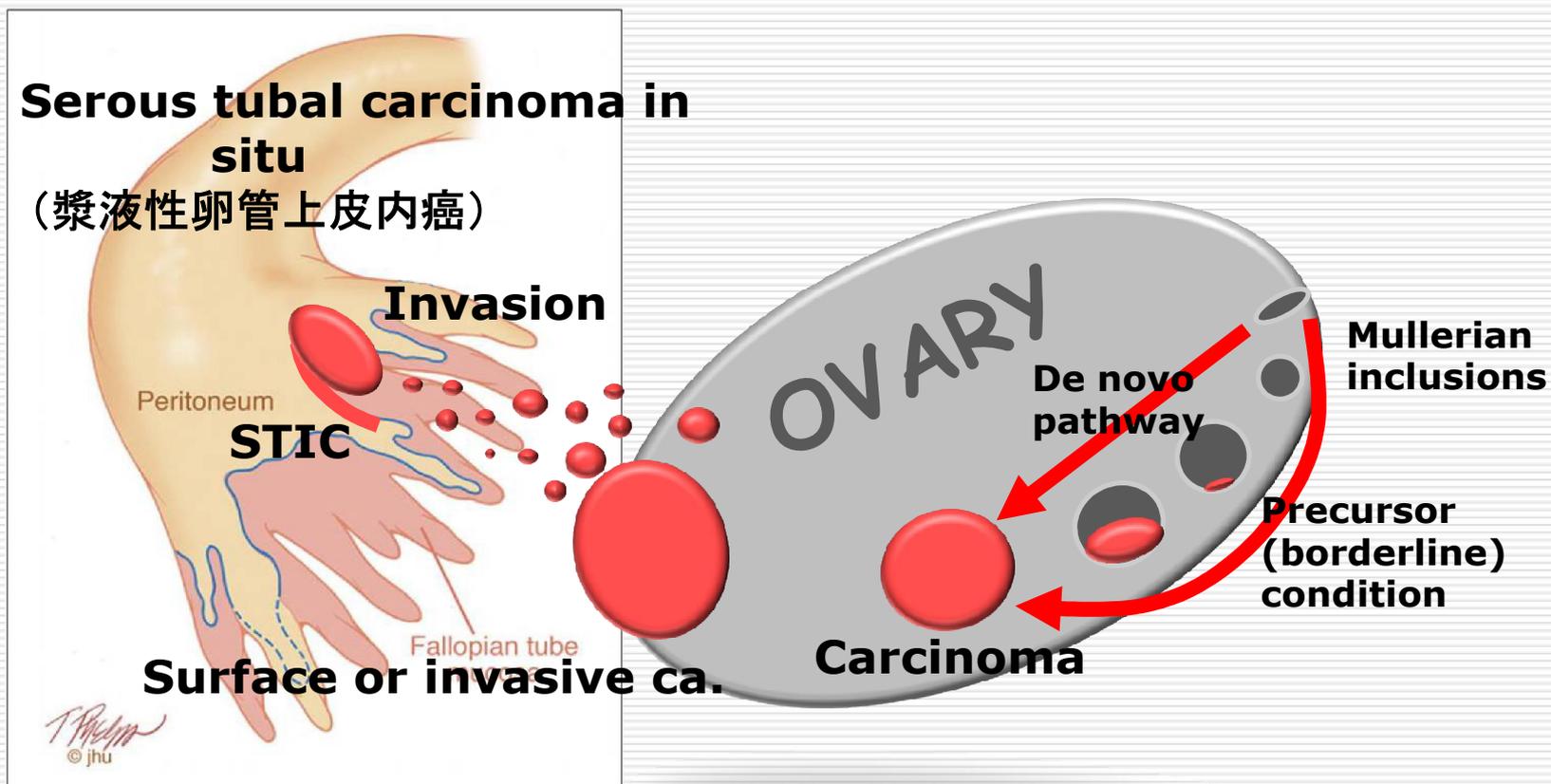
*約10%は良性⇒境界悪性⇒悪性

メジャーな4大卵巣癌の組織発生

		早期発見
粘液性腺癌		可能
類内膜腺癌		可能
明細胞腺癌		可能
漿液性腺癌		困難(リスクのある患者に対するPSO)

卵巣(あるいは腹膜)原発漿液性腺癌 は卵管采が発生母地である

STIC = Serous tubal carcinoma in situ
(漿液性卵管上皮内癌)

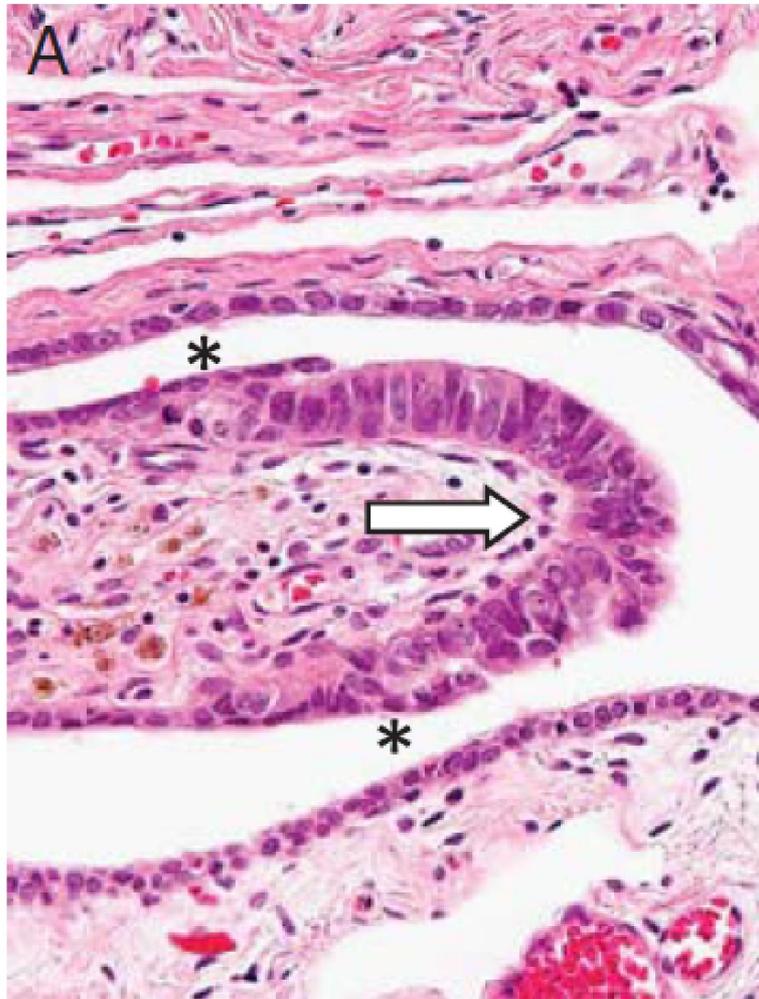


Kindelberger et al, Am J Surg Pathol 2007;31:161-9
Carlson, et al, unpublished

漿液性卵管上皮内癌

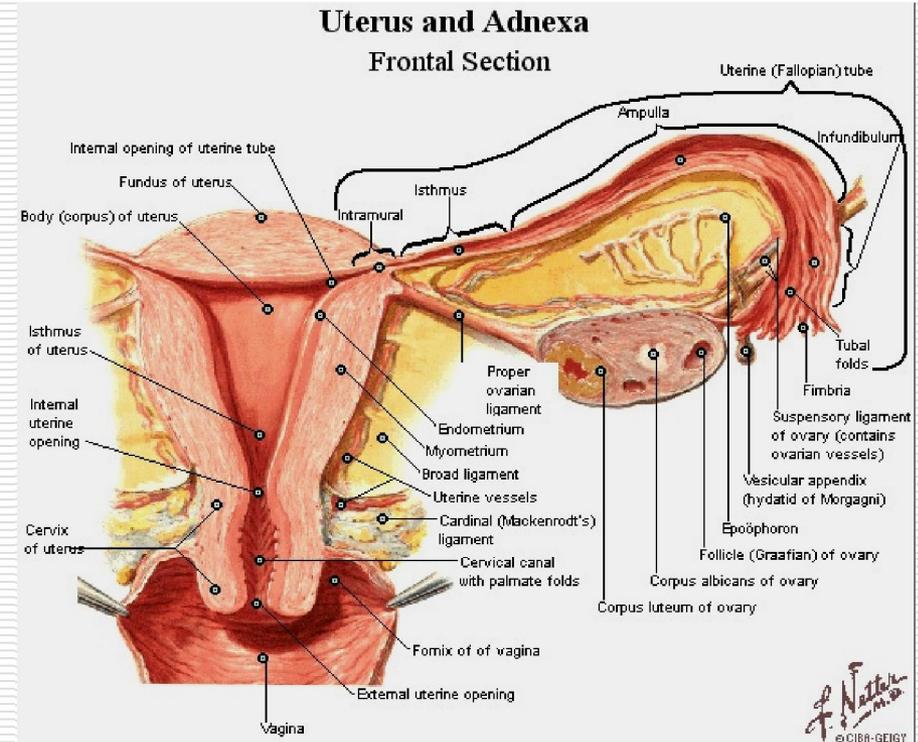
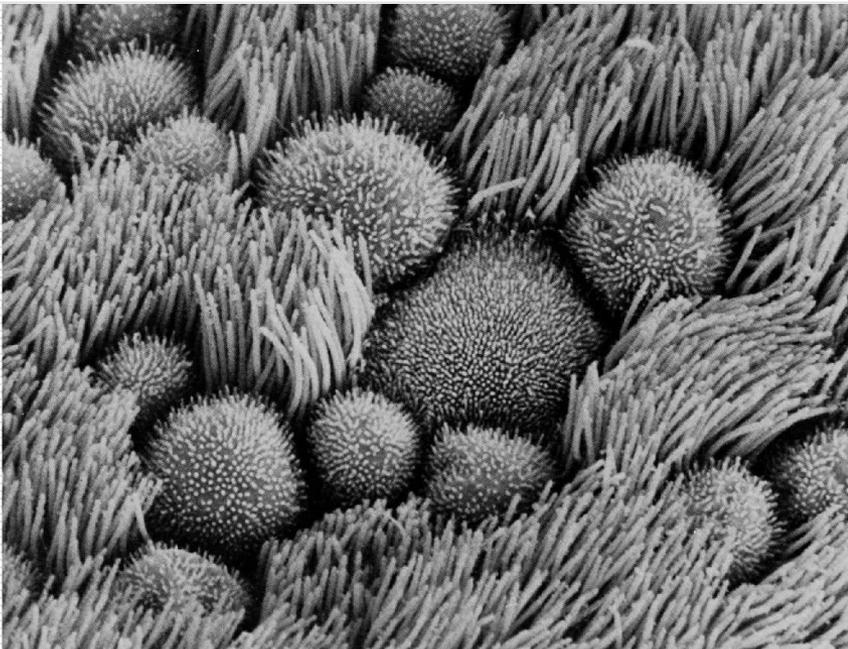
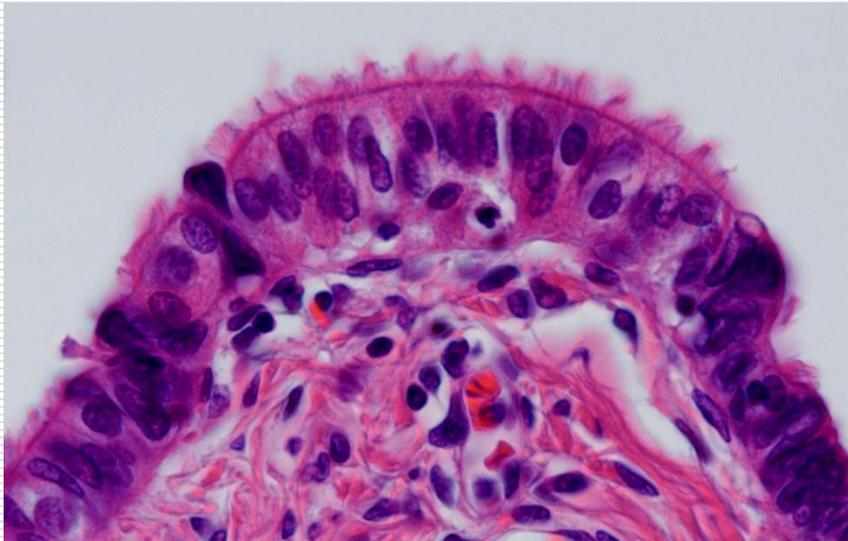
Serious Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC)

- 卵巣・腹膜“原発”の漿液性腺癌（高悪性度）症例の20～65%で検出
- ハイリスク患者に対する予防的卵管・卵巣切除により高頻度に認められる
 - ～85%
 - 卵管采遠位部



Kurman RJ and Shih I-M et al. Am J Surg Pathol 2010; 34: 433-443

正常卵管上皮



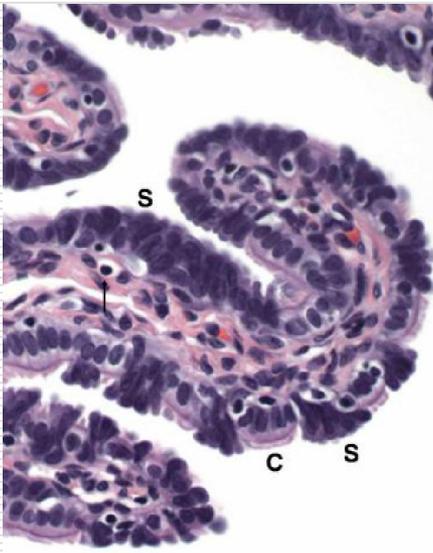
- 線毛細胞
- 無線毛細胞
- = 釘細胞 peg cells
- = 分泌細胞 secretory cells

卵管上皮を構成する細胞

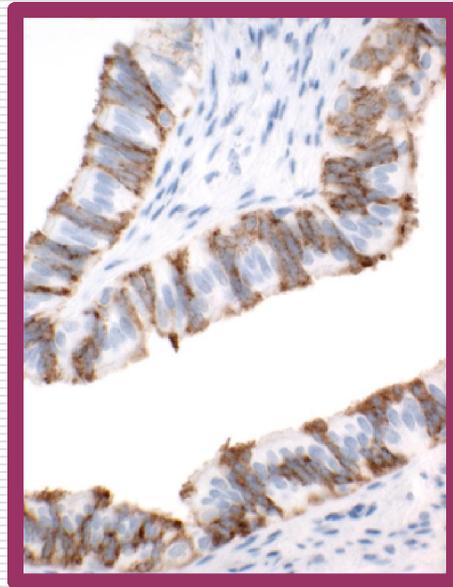
分泌細胞

線毛細胞

線毛細胞



H&E



HMFG2



LHS28



p73

STIC、漿液性腺癌

漿液性腺癌(高悪性度)の 遺伝子プロファイル

- *TP53*異常(多くは変異)(99.7%)
- *BRCA1*および*BRCA2*の不活化(変異ないしプロモーター領域のメチル化)(約半数)
- 染色体コピー数異常
- *CCNE1*、*NOTCH3*、*PIK3CA*、*AKT*増幅

乳腺外科医のための婦人科病理学

- 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (HBOC)
- 転移性乳がん
- タモキシフェン関連病変

乳がんの卵巣転移

- 乳がん患者の1/3(病理解剖)
- 腫瘍形成性、症状を伴う症例は減少
- 両側性、充実性、多結節性
- 乳管癌 > 小葉癌

Caution !

乳がんの既往がある女性の卵巣腫瘍は
卵巣癌である可能性のほうが高い

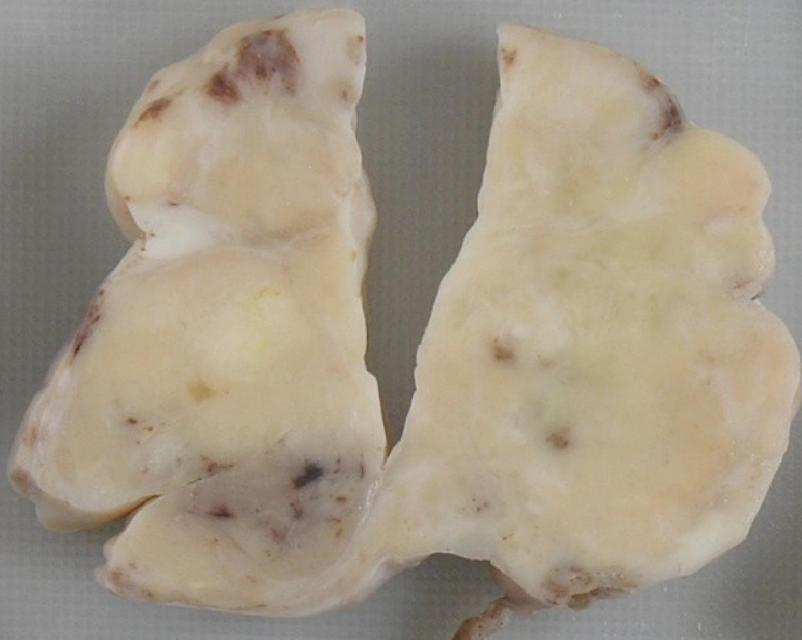
Curtin JP et al. Ovarian disease in women with
breast cancer. Obstet Gynecol 1994; 84: 449-452.

卵巣腫瘍 ⇒ 転移を疑うクルー

- 両側性(70%)
- 小型、表在性、多結節性
- 脈管侵襲
- 線維形成性間質反応
- 原発性卵巣腫瘍に合致しない組織型
- 広範な卵巣外進展
- 乳癌の既往

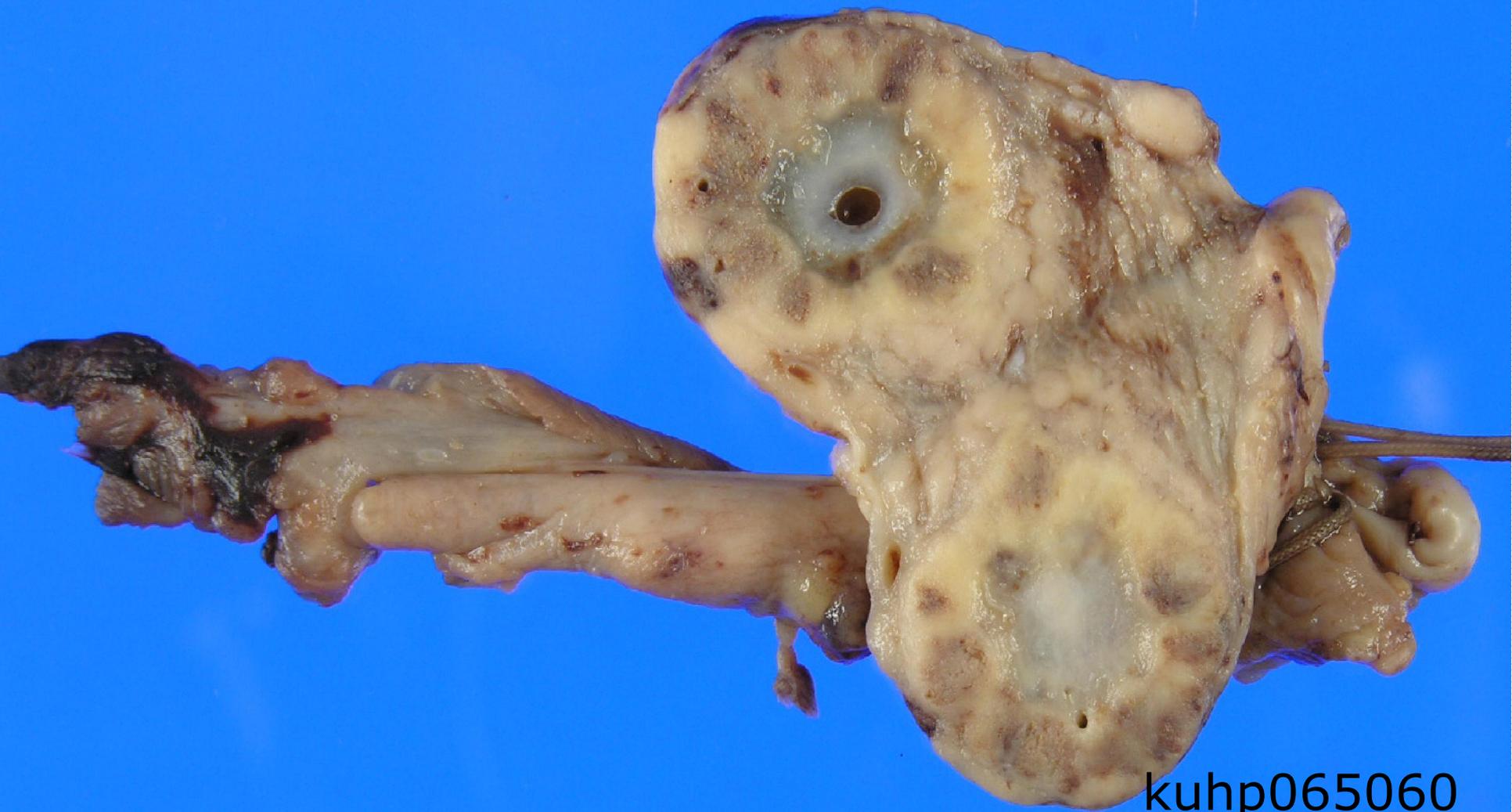




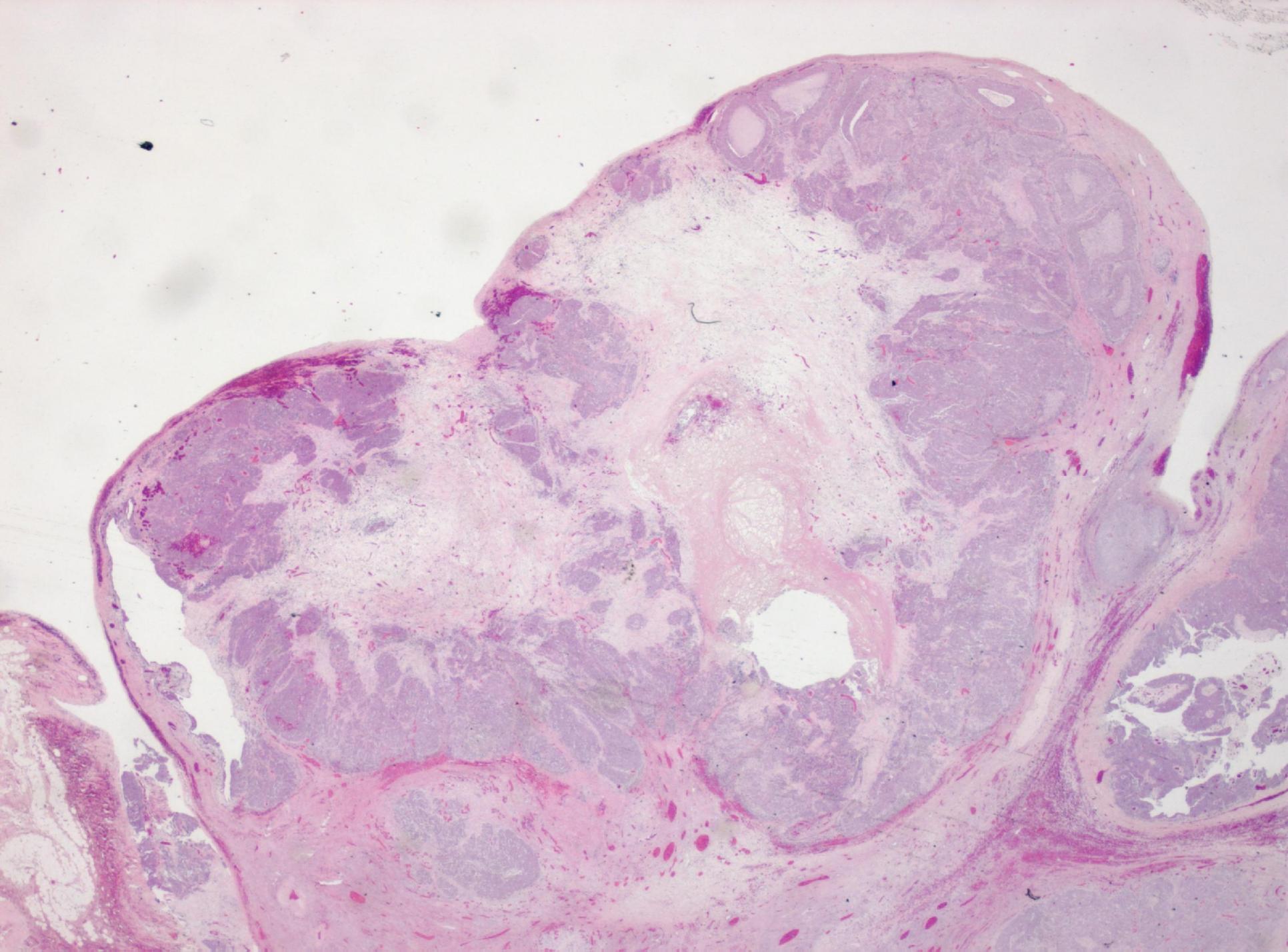


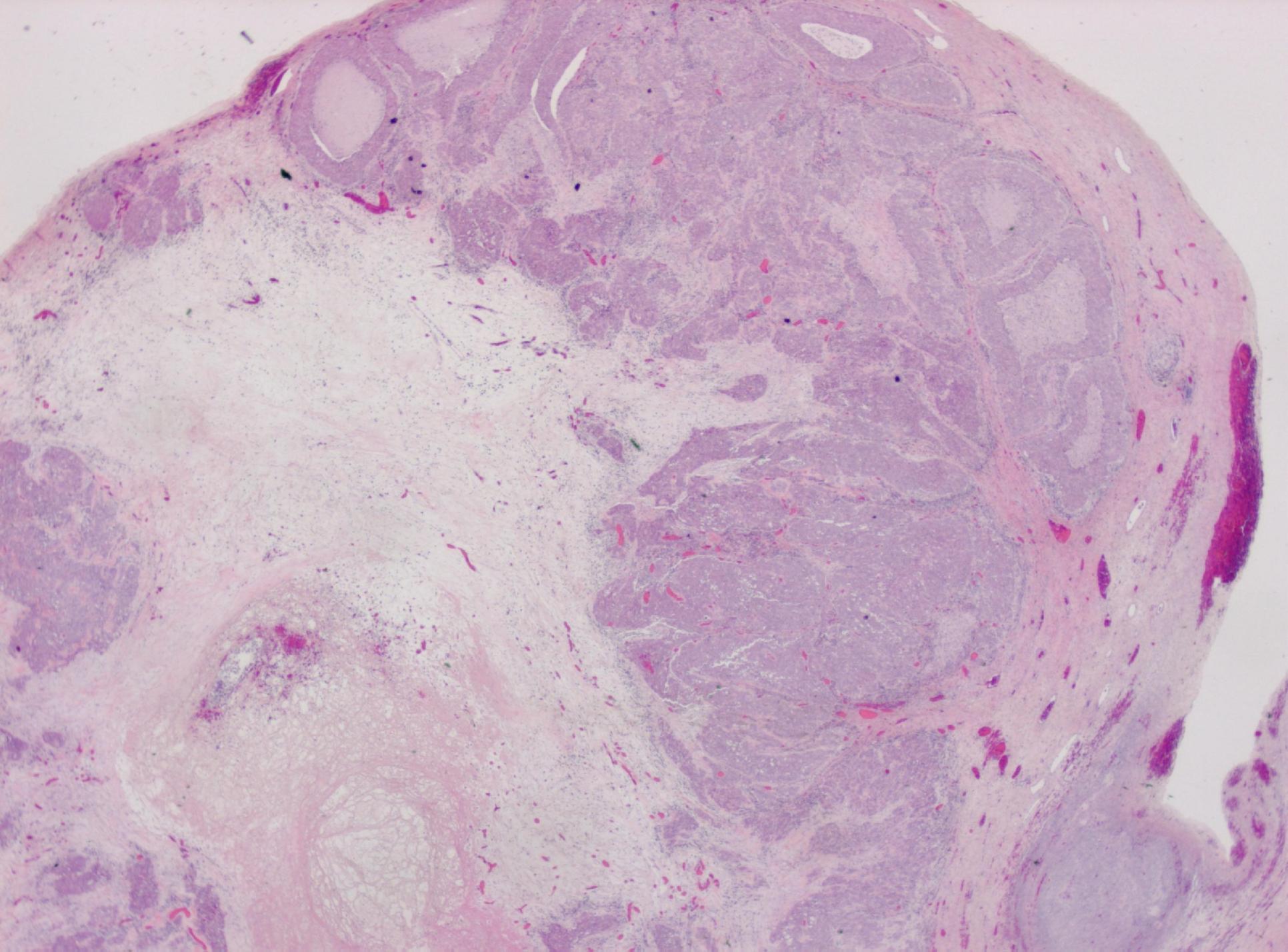


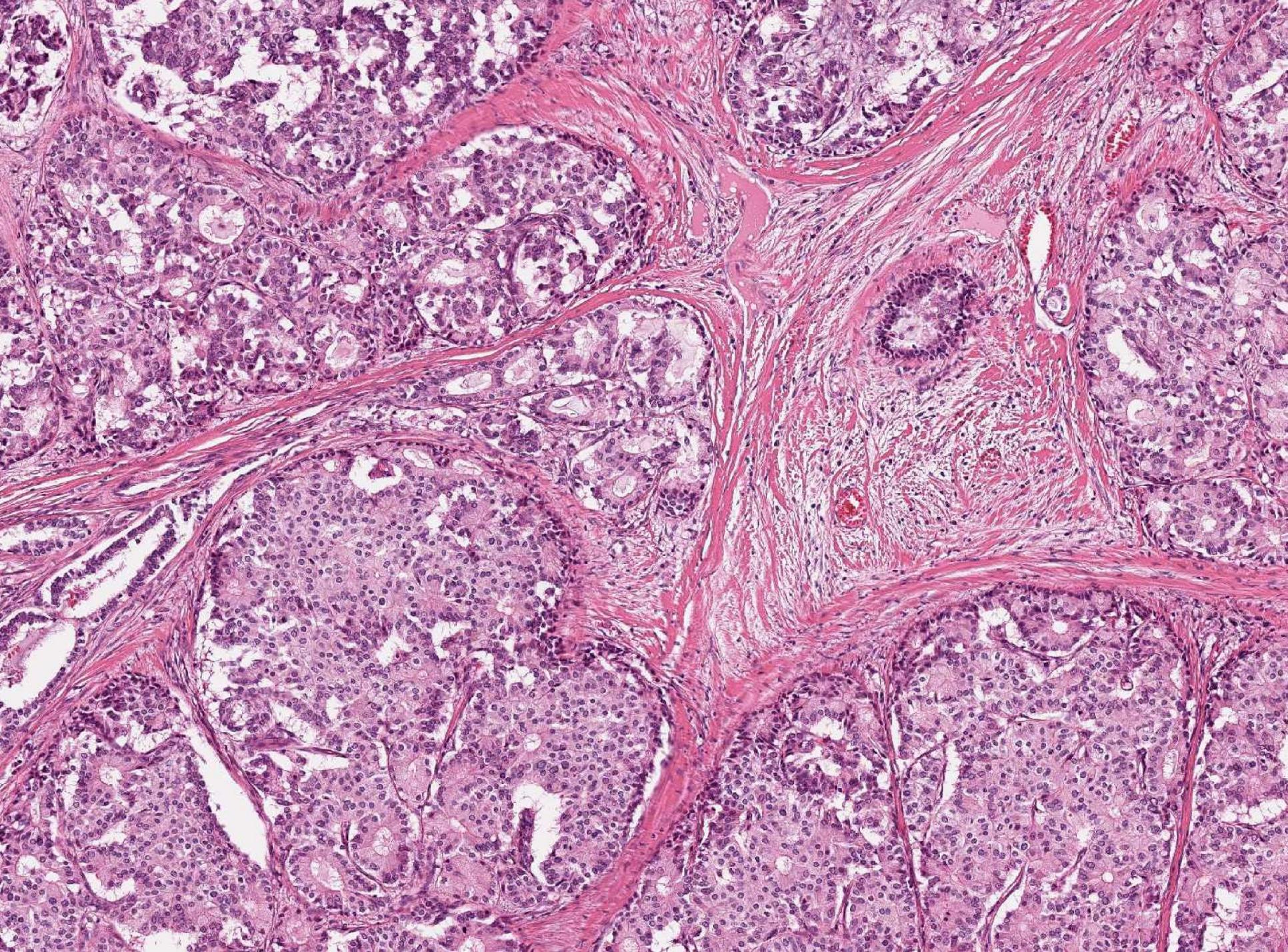
kuhp065060

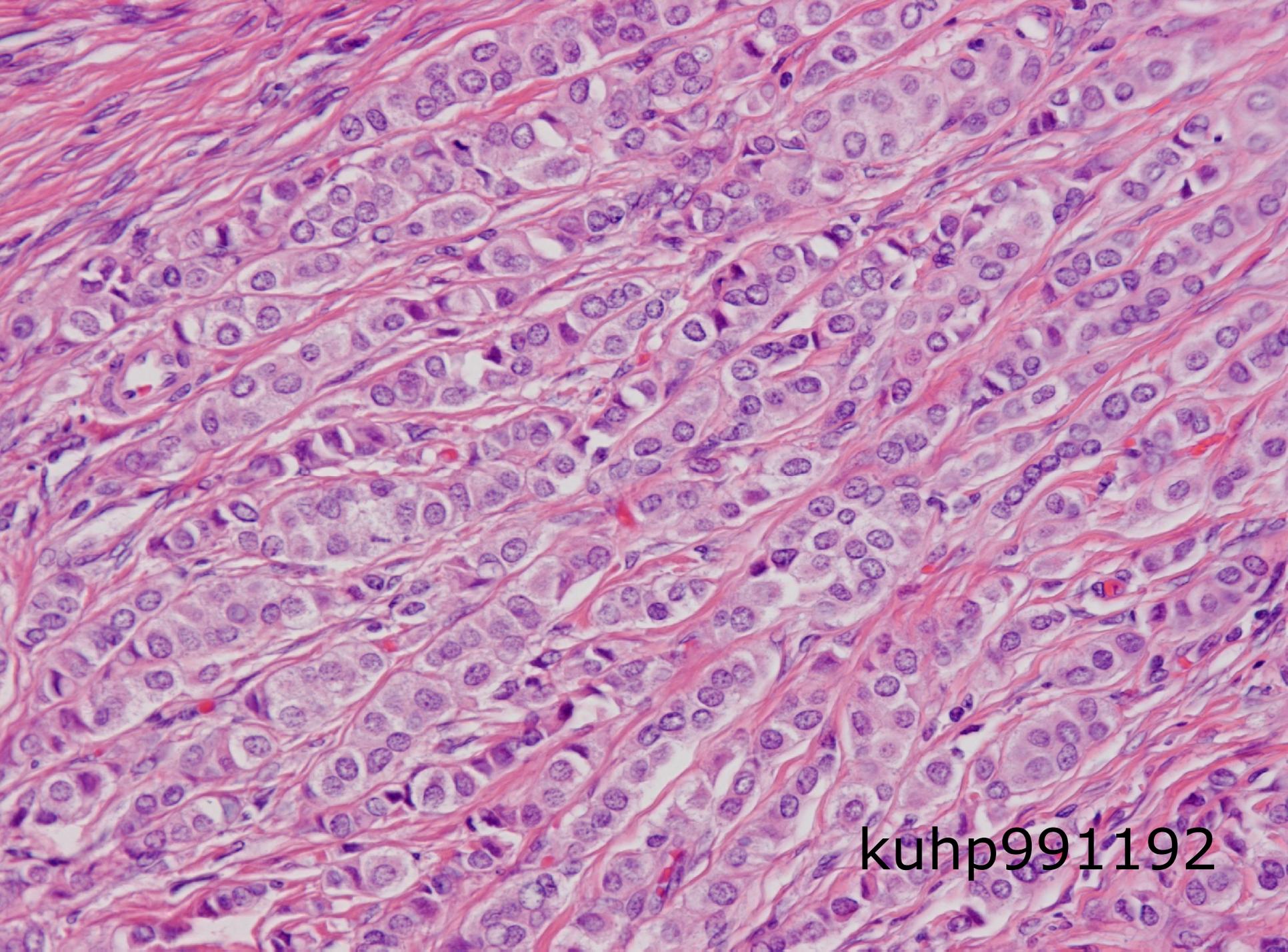


kuhp065060

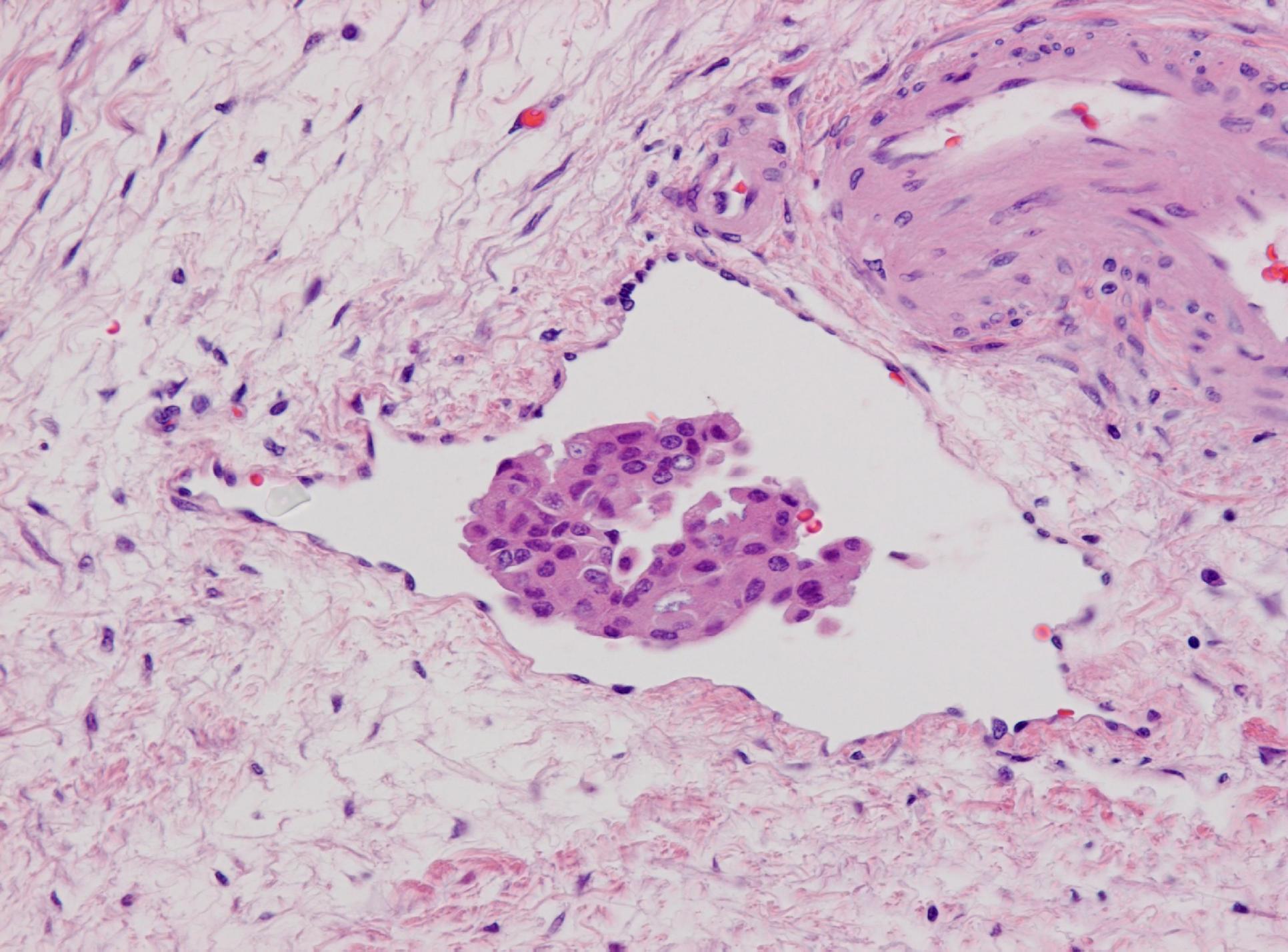


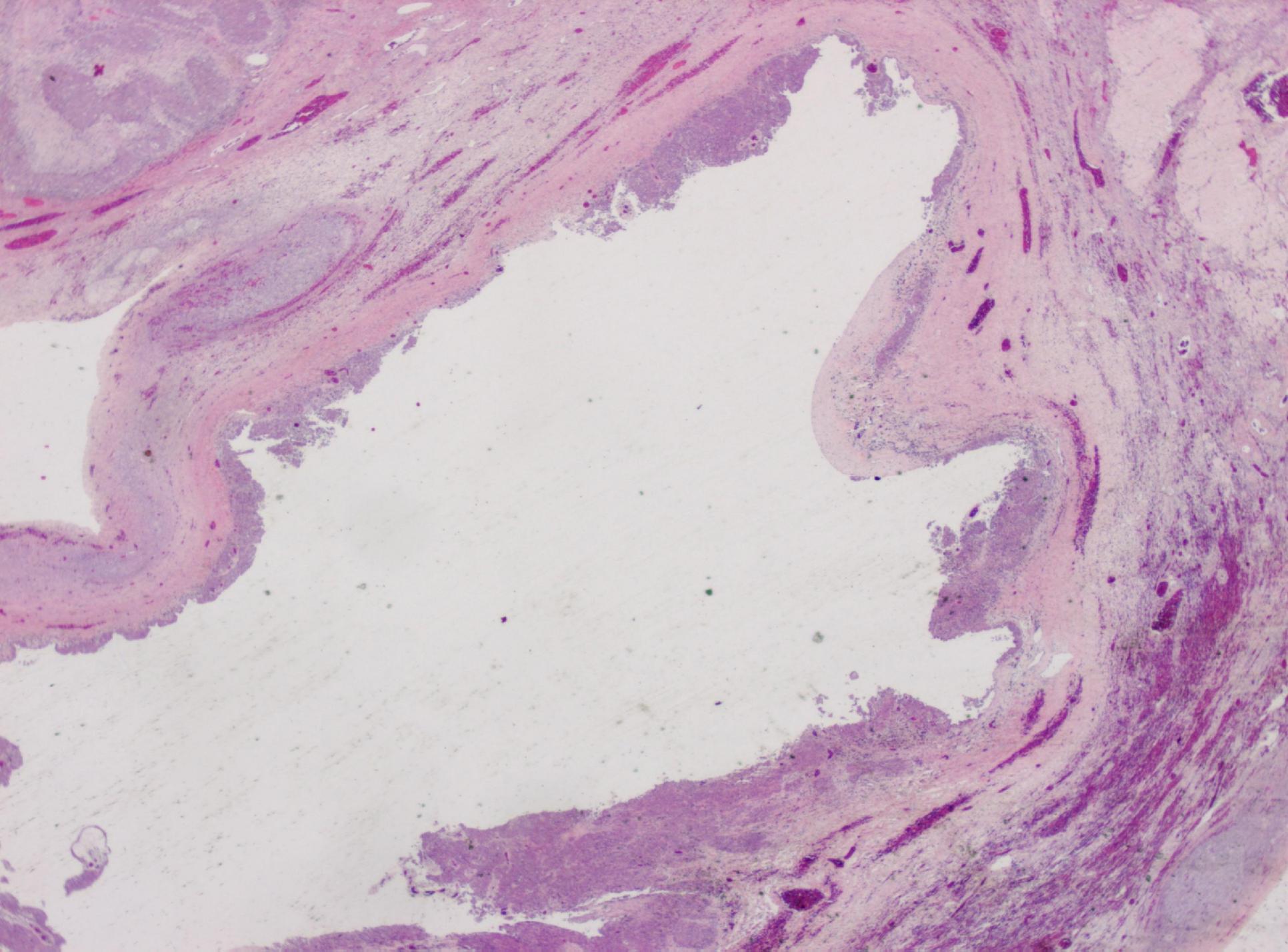


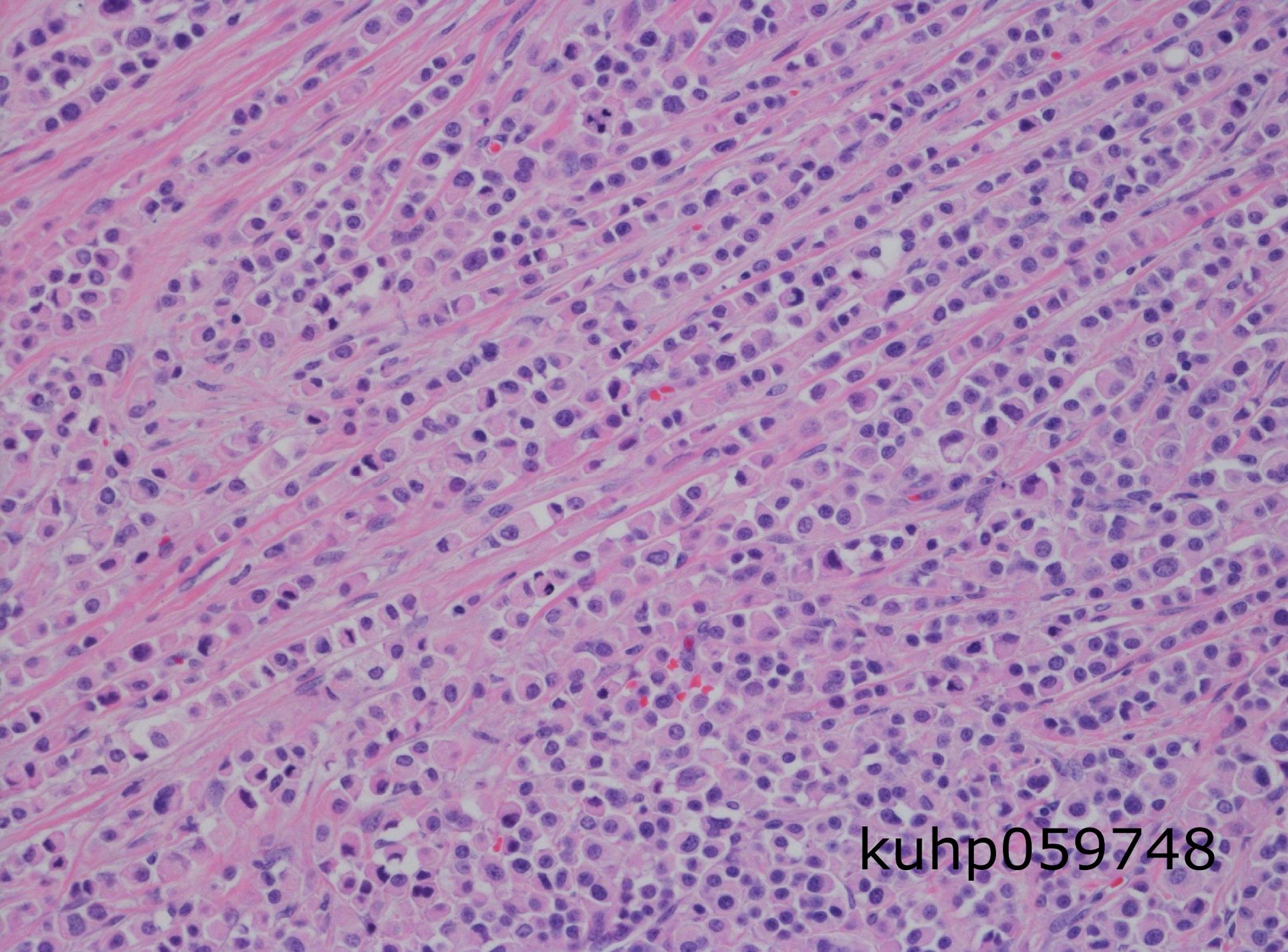




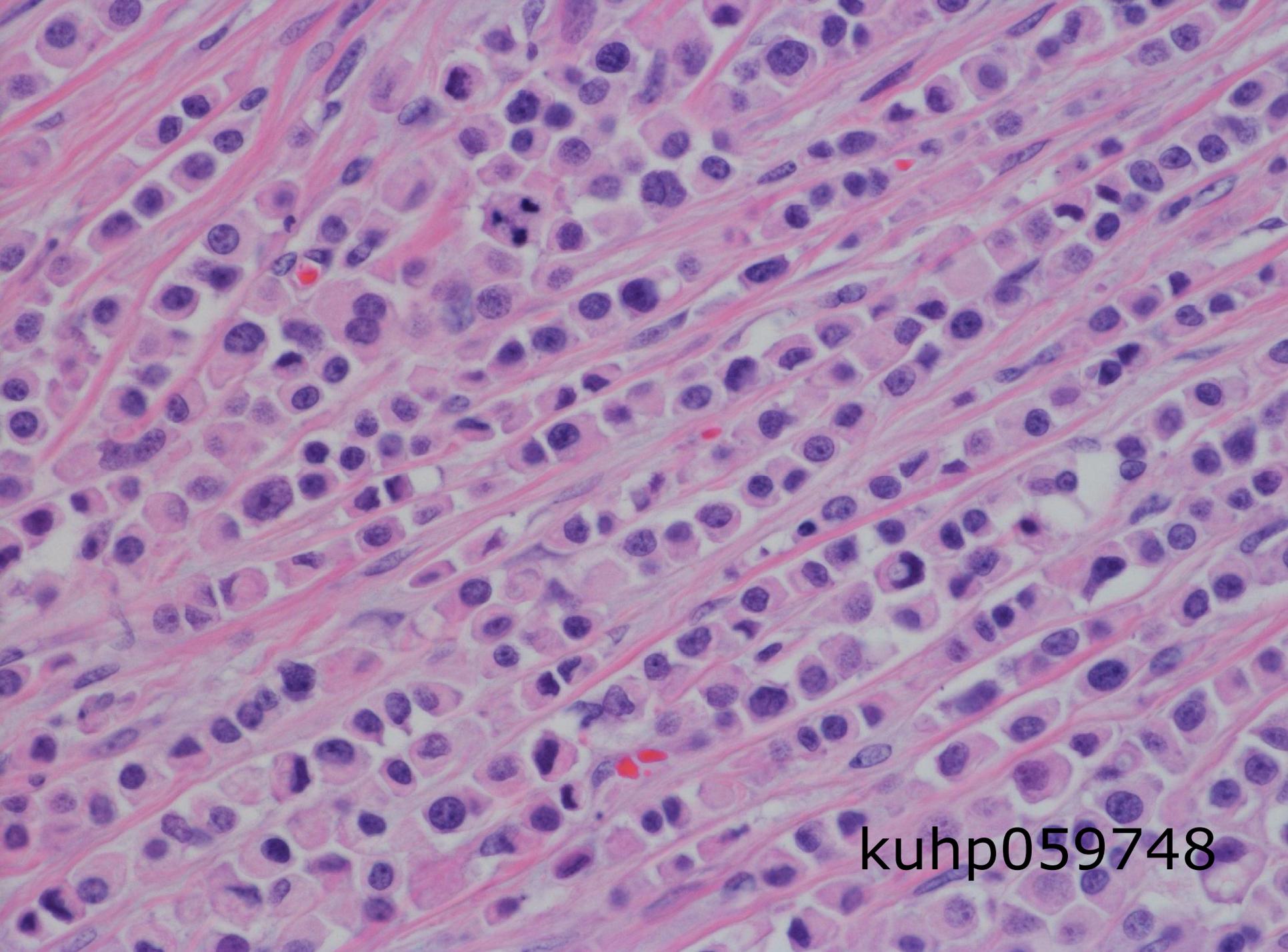
kuhp991192







kuhp059748



kuhp059748

浸潤性小葉癌の転移様式

- 肺、肝臓、脳実質は比較的稀
- 髄膜 leptomeninges
- 漿膜面 peritoneal surface (大網腫瘍など)
- 後腹膜 retroperitoneum
- 消化管(胃など)
- 生殖器(卵巣、子宮など)
- 骨

乳がんの卵巣転移

- 鑑別診断

- 乳管癌

- カルチノイド腫瘍
 - 類内膜腺癌
 - 顆粒膜細胞腫

- 小葉癌

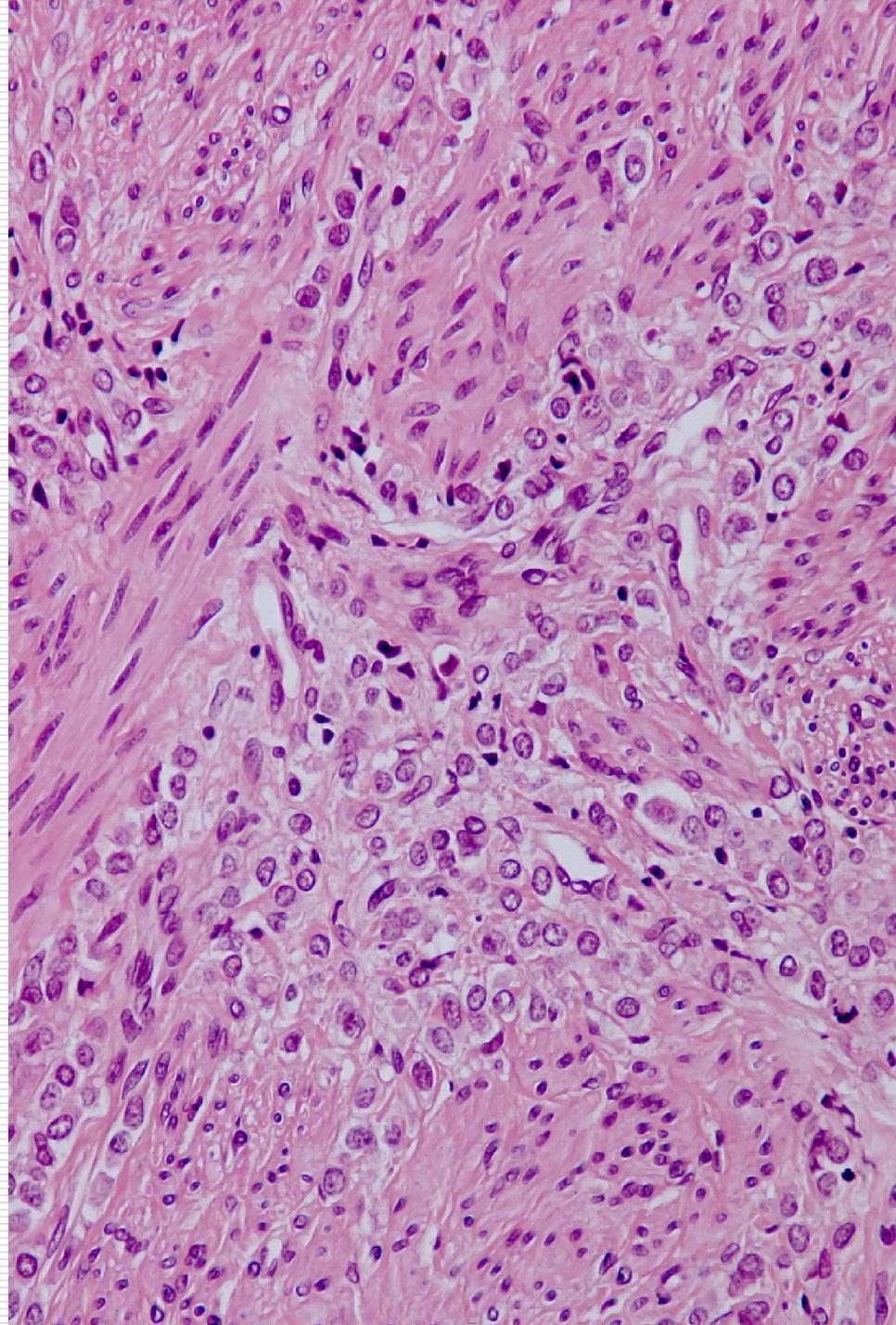
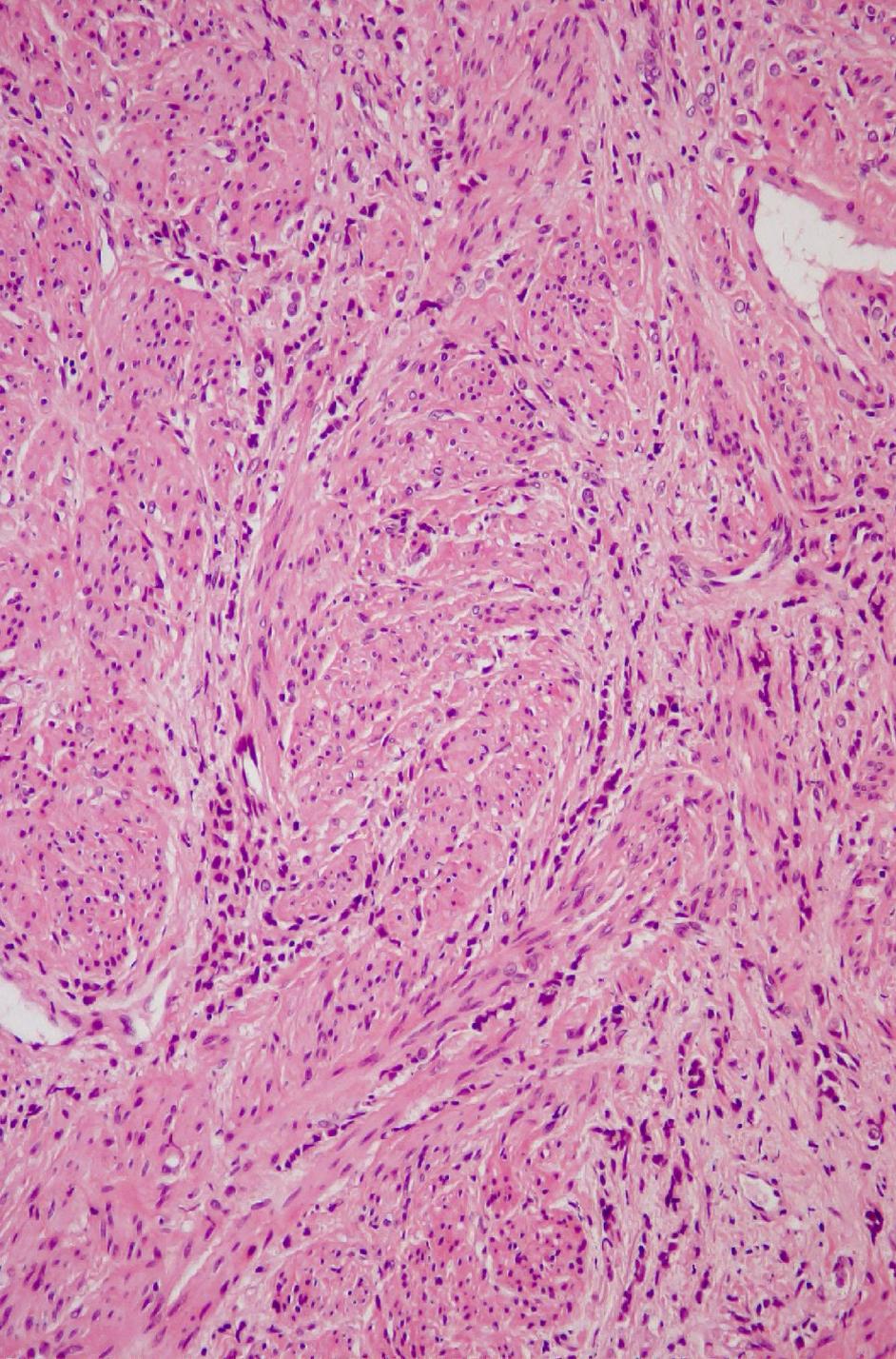
- 印環細胞癌 (Krukenberg 腫瘍)
 - 顆粒細胞肉腫 (Granulocytic sarcoma)
 - 悪性リンパ腫

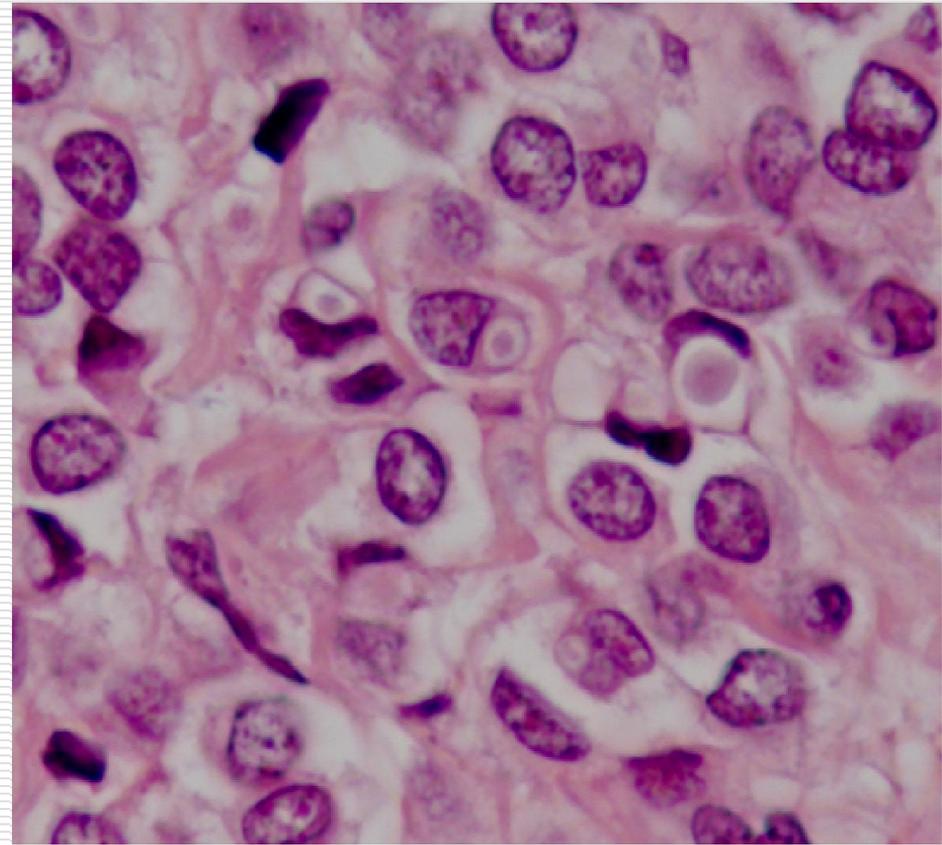
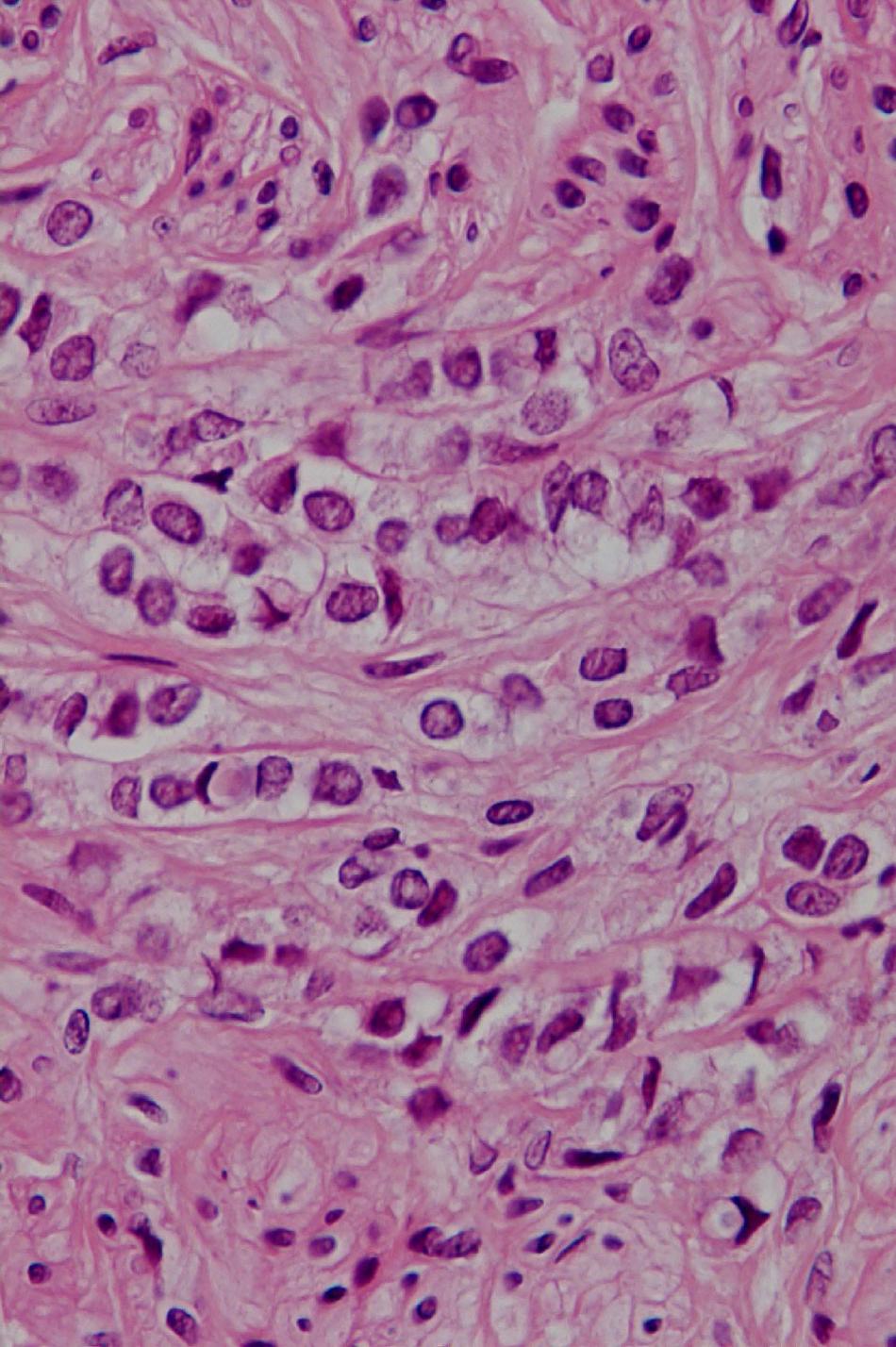
乳がんの卵巣転移

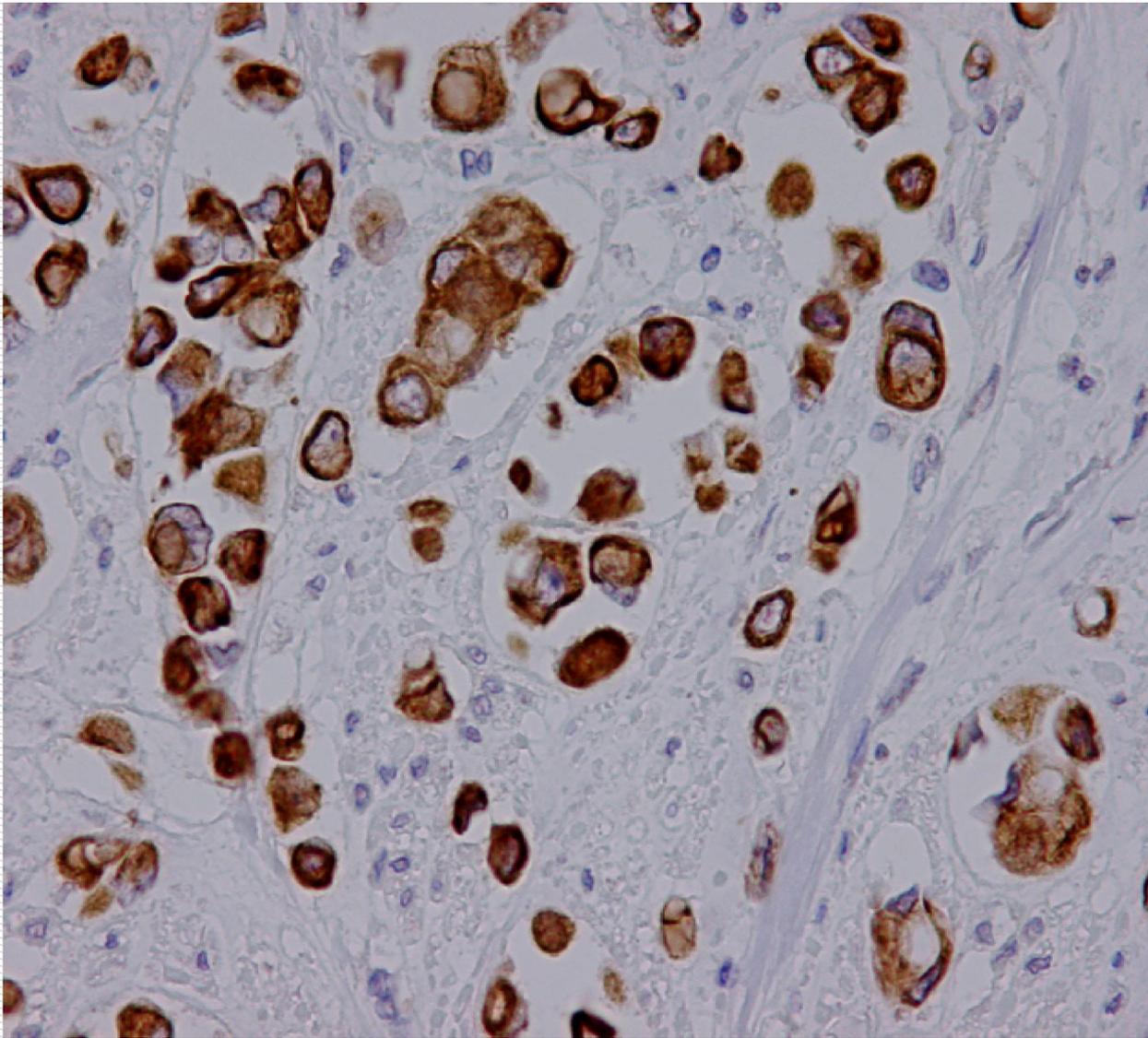
- 免疫組織化学で使用されるマーカー
 - GCDFP-15
 - Mammaglobin
 - ER/PR
 - EMA・サイトケラチン(上皮性マーカー)
 - S-100蛋白(黒色腫マーカー)
 - CD3, CD20 (リンパ球系マーカー)

Case

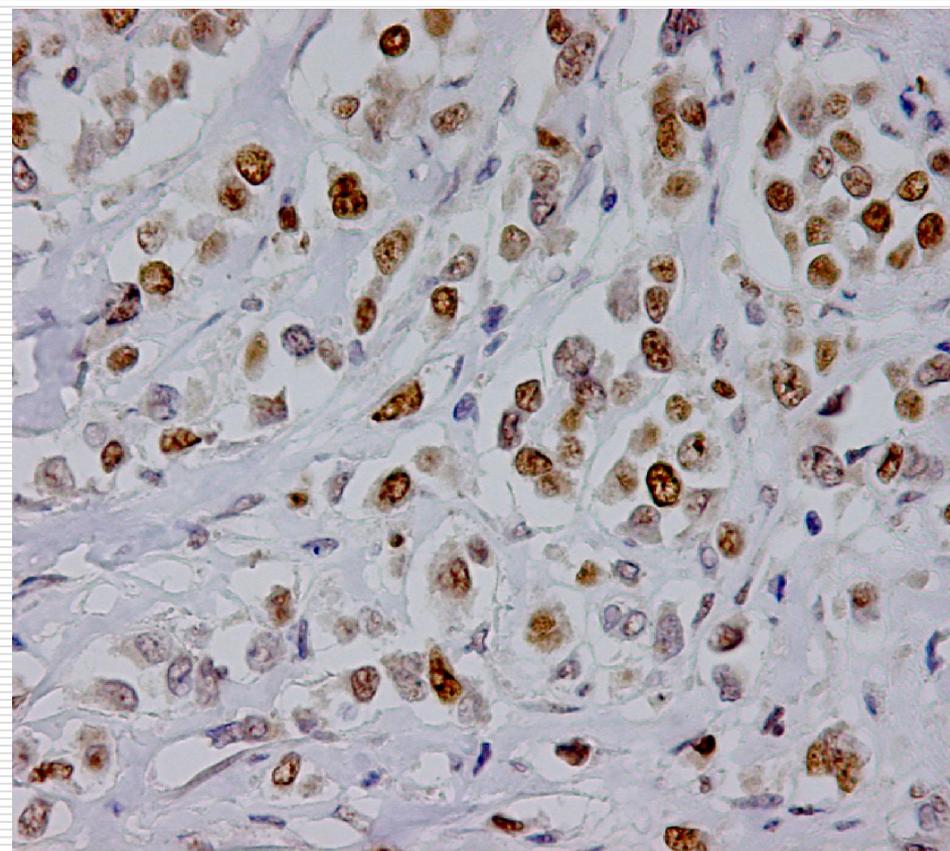
- 56歳、女性
- 子宮体部肉腫の診断で子宮筋層生検
- 特記すべき既往歴なし



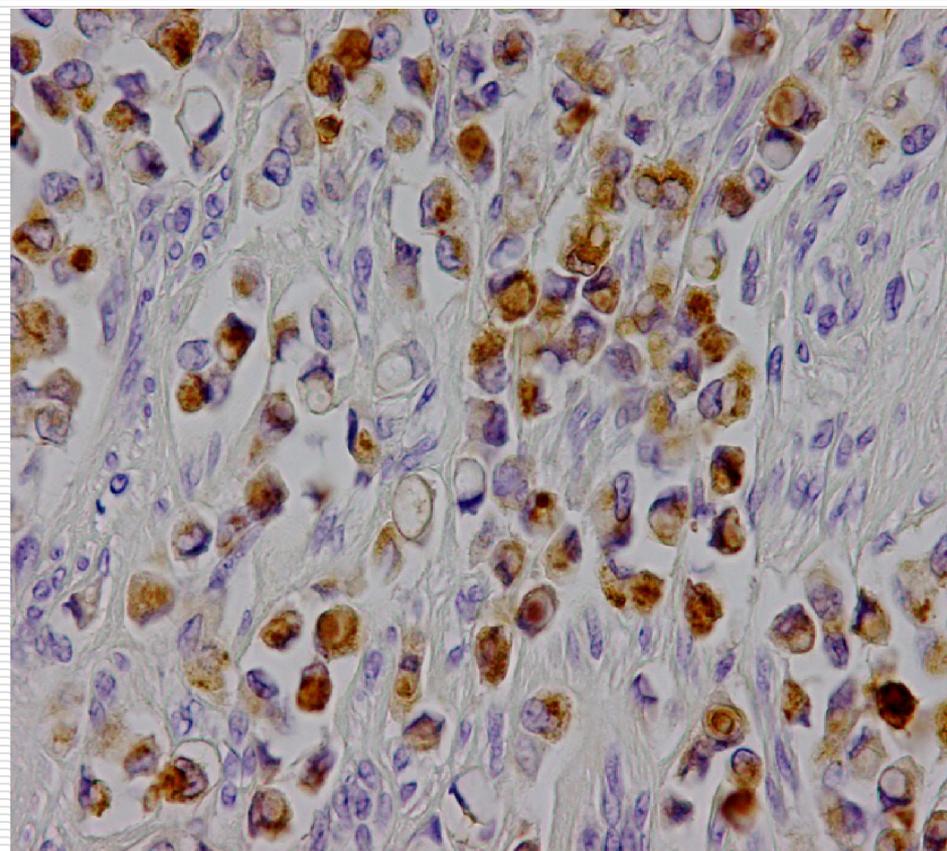




CK19



ER



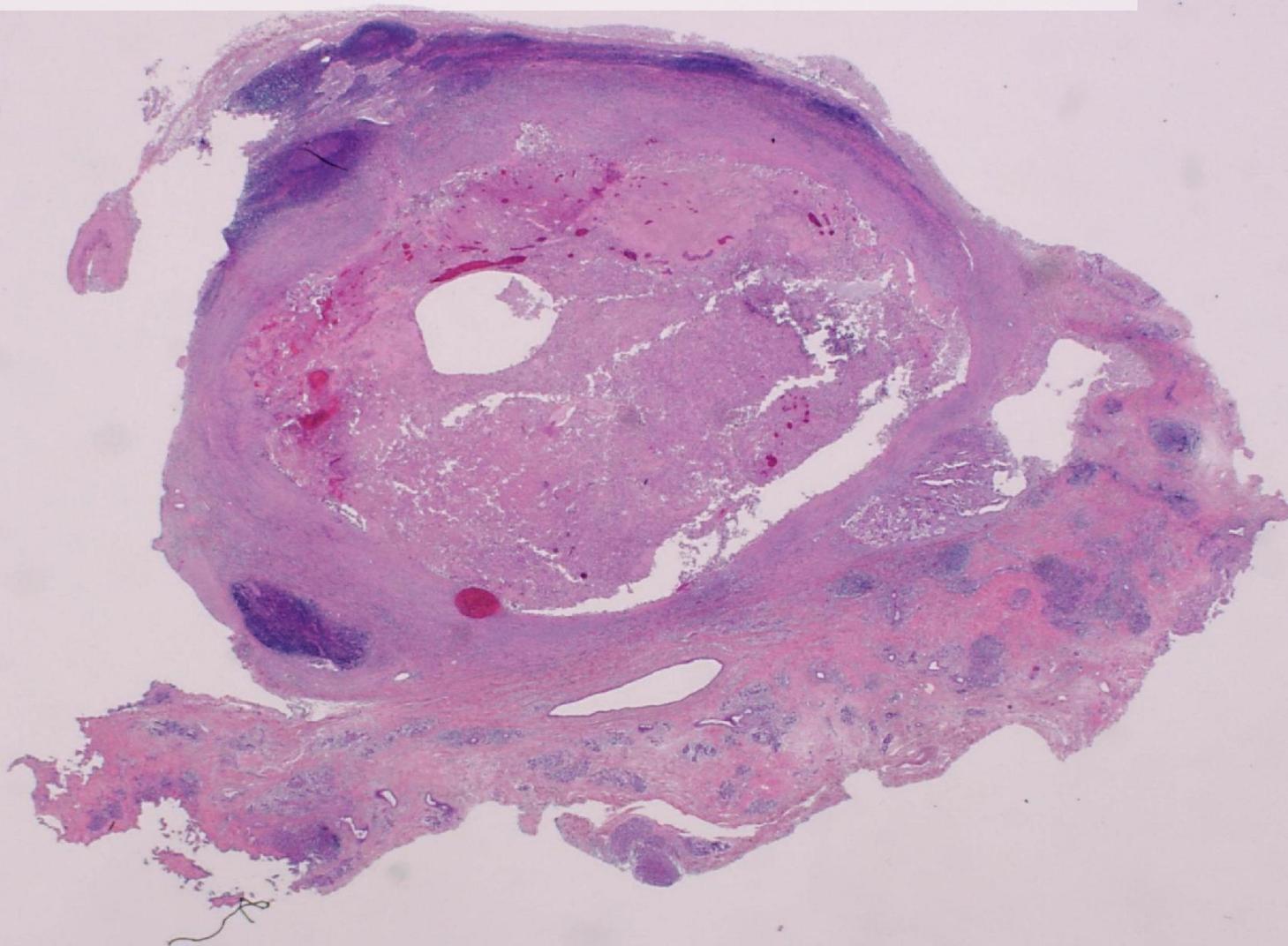
GCDFP-15

卵巣癌の乳房転移

- 漿液性腺癌が最も高頻度
- ほぼ全例で卵巣癌の既往
- 卵巣癌の診断の2~3年後
- 多くは同時に腋窩転移

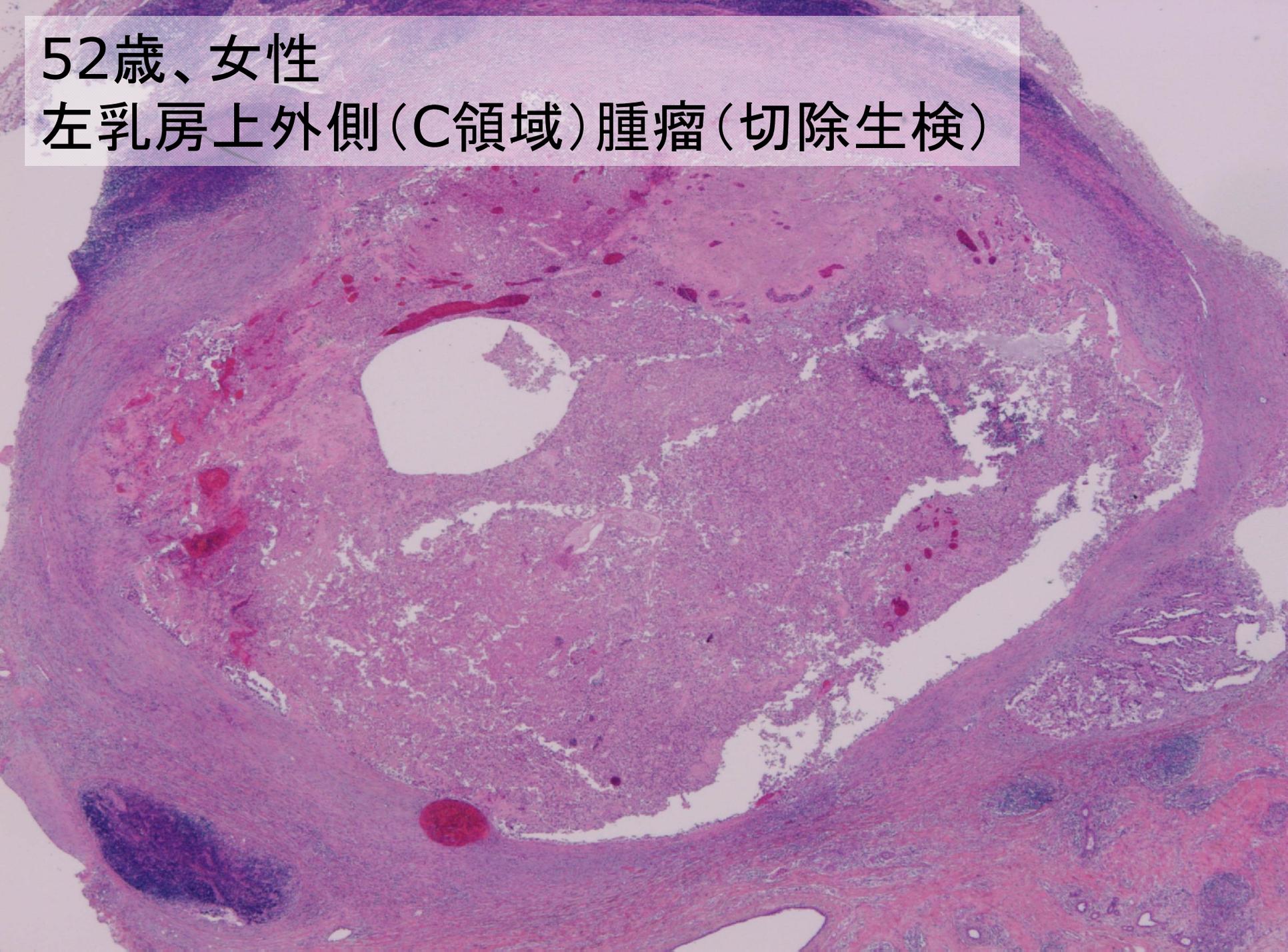
52歳、女性

左乳房上外側(C領域)腫瘤(切除生検)



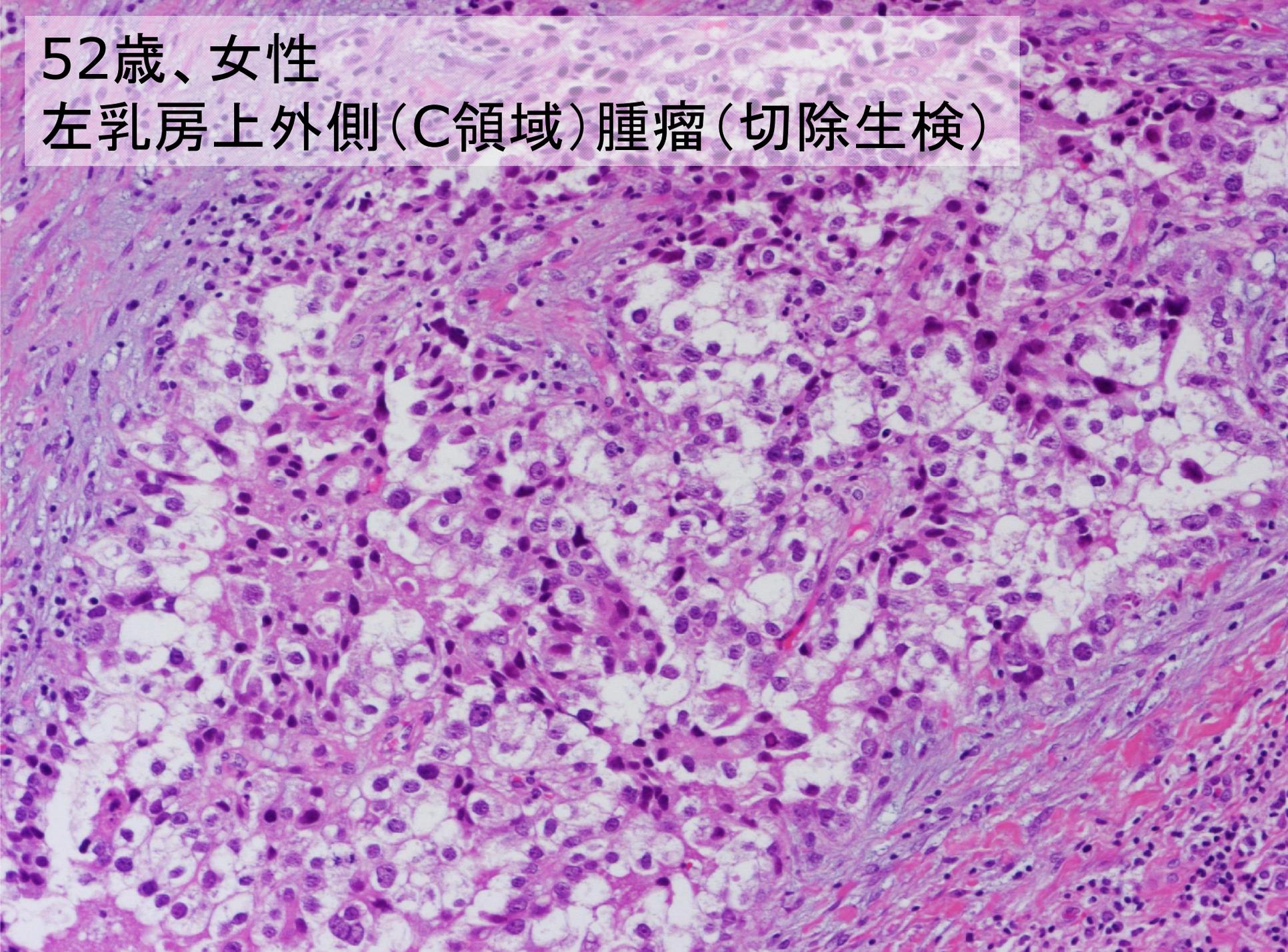
52歳、女性

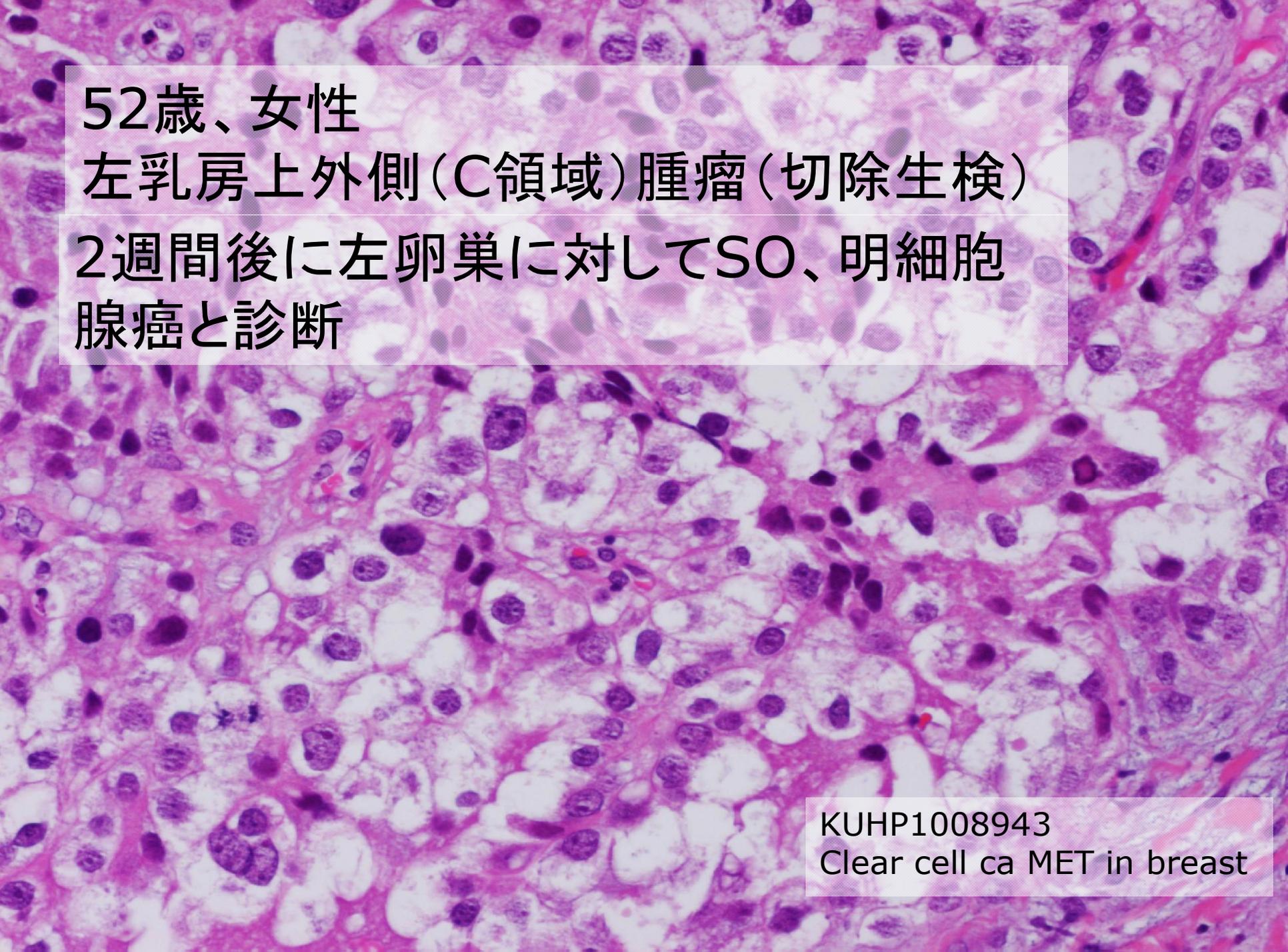
左乳房上外側(C領域)腫瘤(切除生検)



52歳、女性

左乳房上外側(C領域)腫瘤(切除生検)



A high-magnification histological slide showing clear cell carcinoma in the breast. The tumor cells are arranged in nests and cords, characterized by their pale, foamy, or vacuolated cytoplasm and distinct cell borders. The nuclei are round to oval, with some showing prominent nucleoli. The background stroma is pink and fibrous.

52歳、女性
左乳房上外側(C領域)腫瘍(切除生検)
2週間後に左卵巣に対してSO、明細胞
腺癌と診断

KUHP1008943
Clear cell ca MET in breast

乳腺外科医のための婦人科病理学

- 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群 (HBOC)
- 転移性乳がん
- **タモキシフェン関連病変**

タモキシフェン Tamoxifen

- 非ステロイド系選択的抗エストロゲン剤
- トリフェニルエチレン誘導体
- 閉経後、エストロゲン刺激が低下している状態の内膜においてはアゴニストとして作用
- 閉経後の投与患者で内膜肥厚

タモキシフェン関連内膜病変

- 内膜萎縮
- 内膜ポリープ
- 内膜増殖症
- 腺癌
 - 類内膜腺癌、漿液性腺癌
- 上皮・間葉系混合腫瘍
 - 癌肉腫、腺肉腫

タモキシフェン関連内膜病変

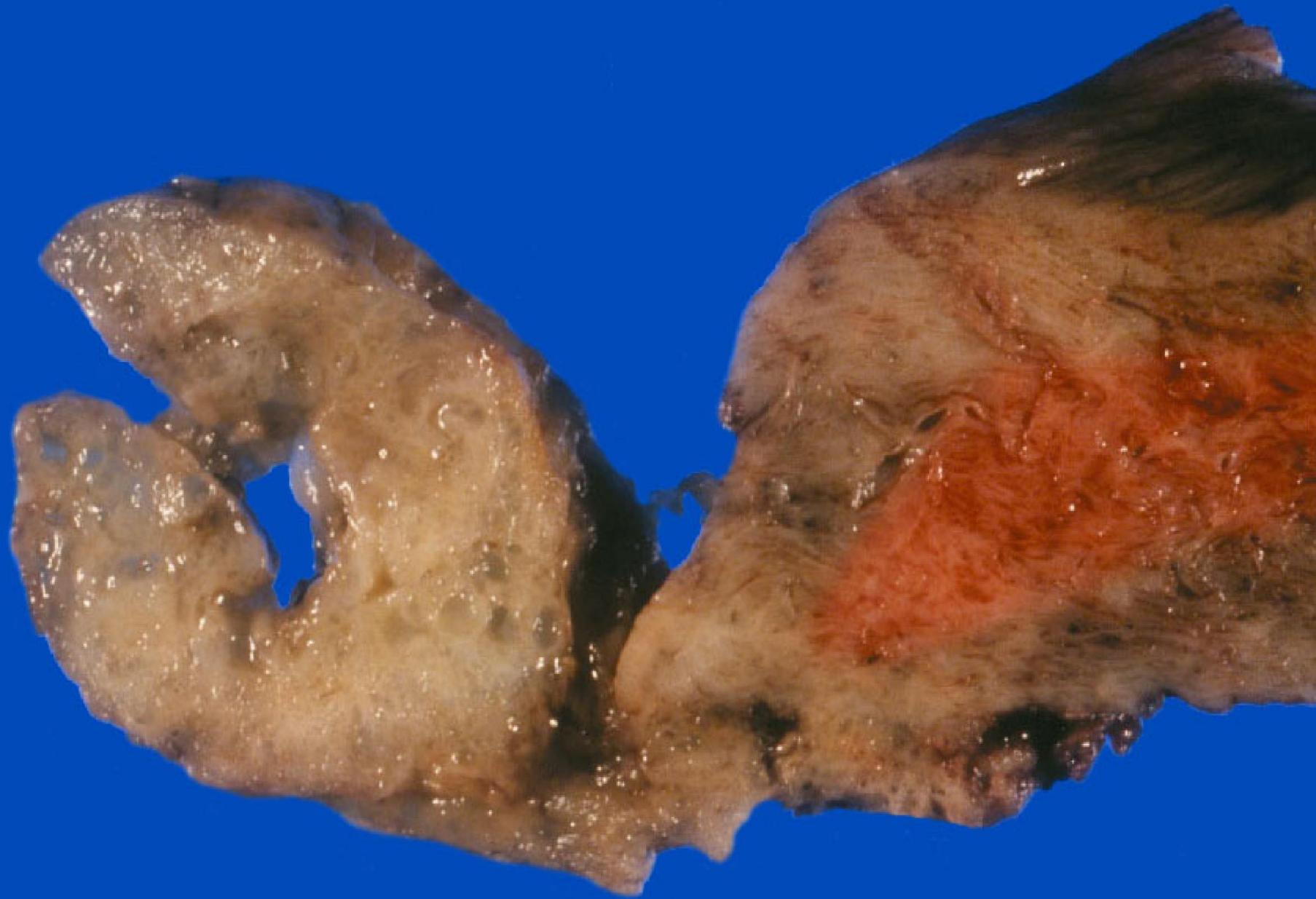
- タモキシフェン投与1010例 (F/U平均51か月)
(Magriples et al. JCO 1993; 11: 485-490)
 - 悪性: 0.5% (5/1010)
- タモキシフェン投与317例 (3年間) (Cecchini S. et al. Tumor 1998; 84: 21-23)
 - 内膜病変: 18% (57/318)
 - 悪性: 1.6% (5/317)

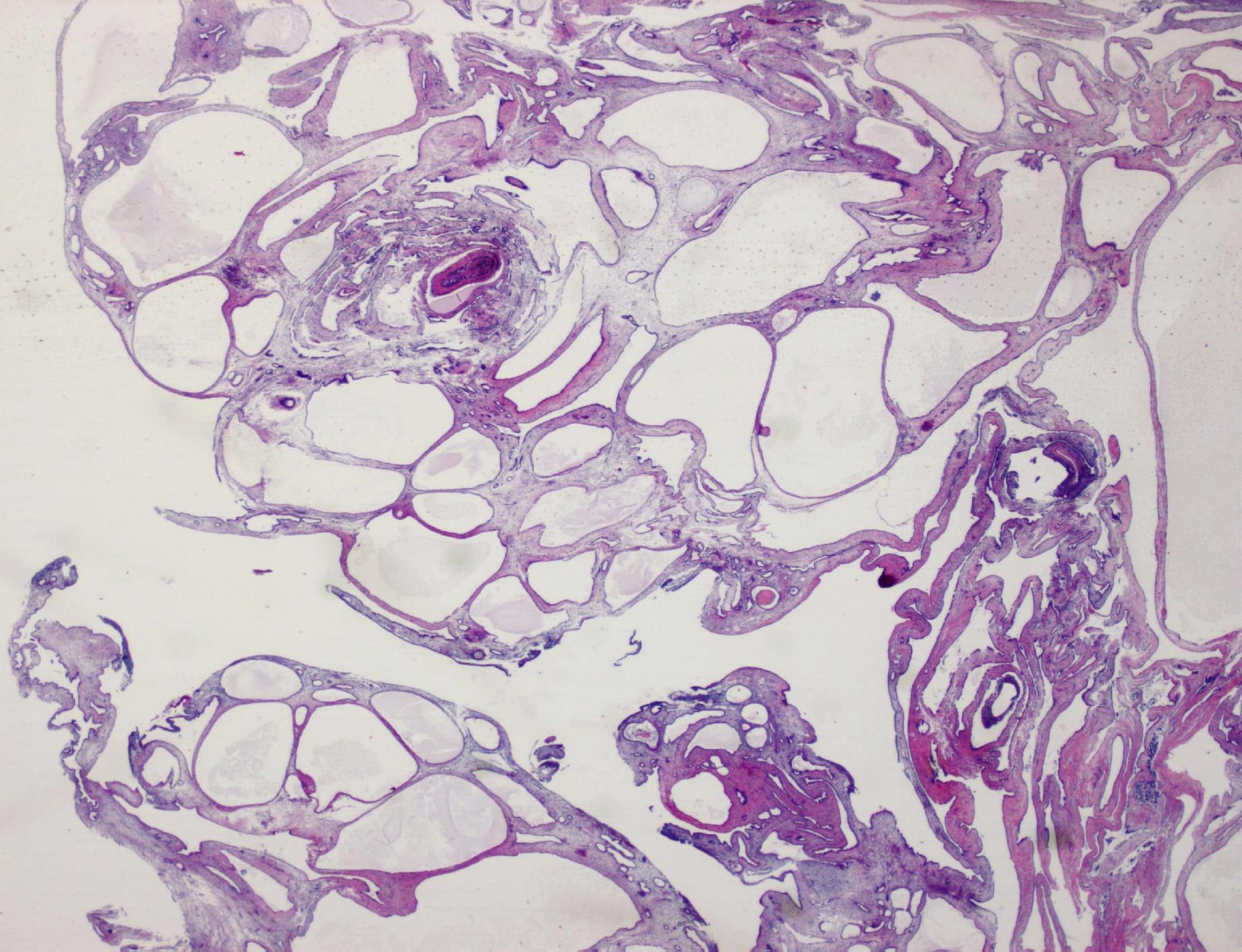
内膜癌のリスク

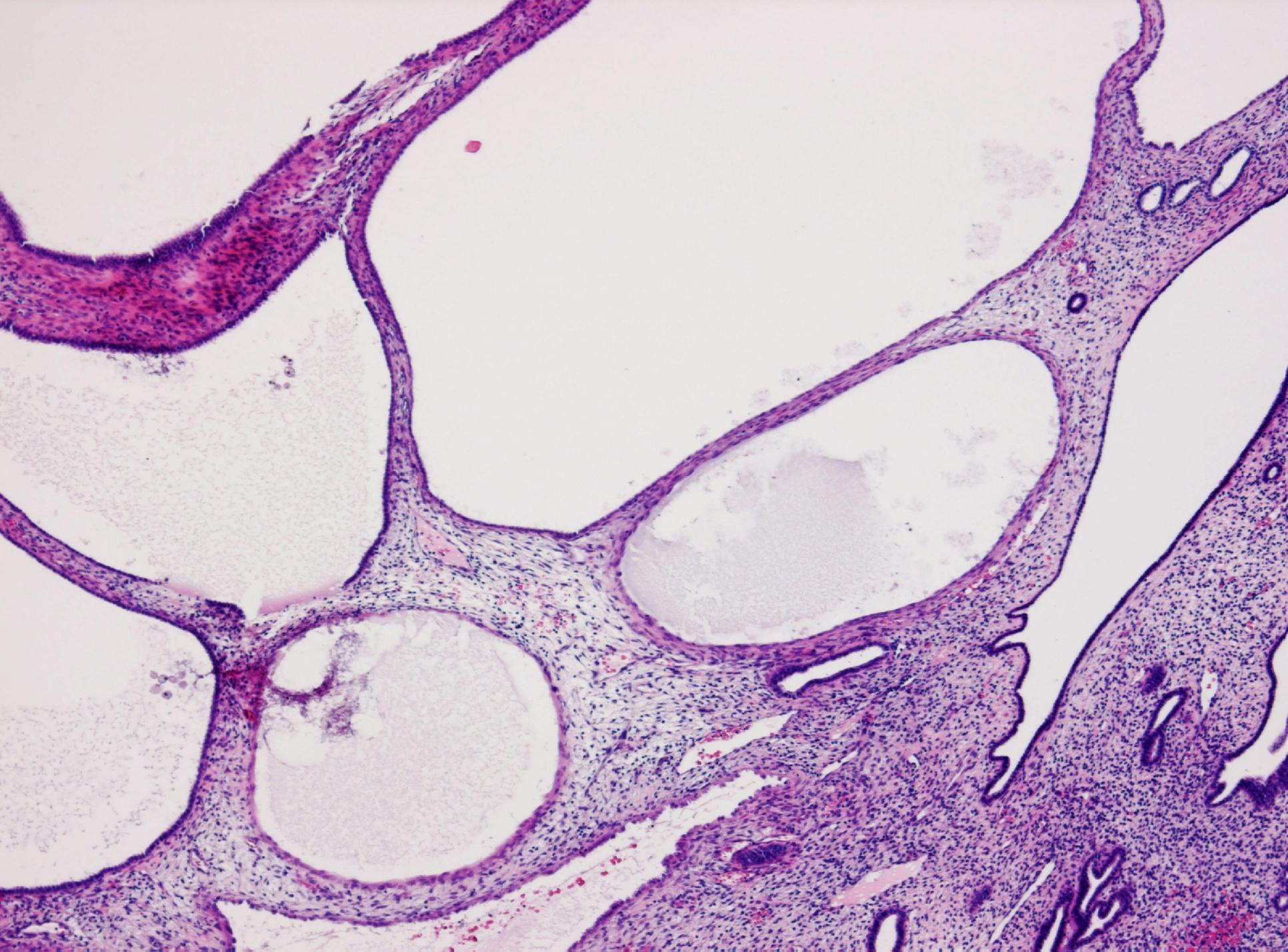
リスク要因	相対危険度
体重超過(標準体重+ α)	
20 – 50 lb(ポンド)	3.0
50+ lb(ポンド) *22.7Kg	10.0
無経妊無経産	
versus 1 child	2.0
versus 5 children	5.0
閉経年齢 (>52 vs 49)	2.4
糖尿病	2.7
エストロゲン補充療法	6.0
タモキシフェン療法	2.0
継続的経口避妊薬	7.0
多相混合型経口避妊薬	0.5
Cowden症候群(PTEN変異)	3- to 5-fold increased risk
リンチ症候群(HNPCC)	40% to 60% lifetime risk
家族歴(家族に内膜癌の既往)	3.4

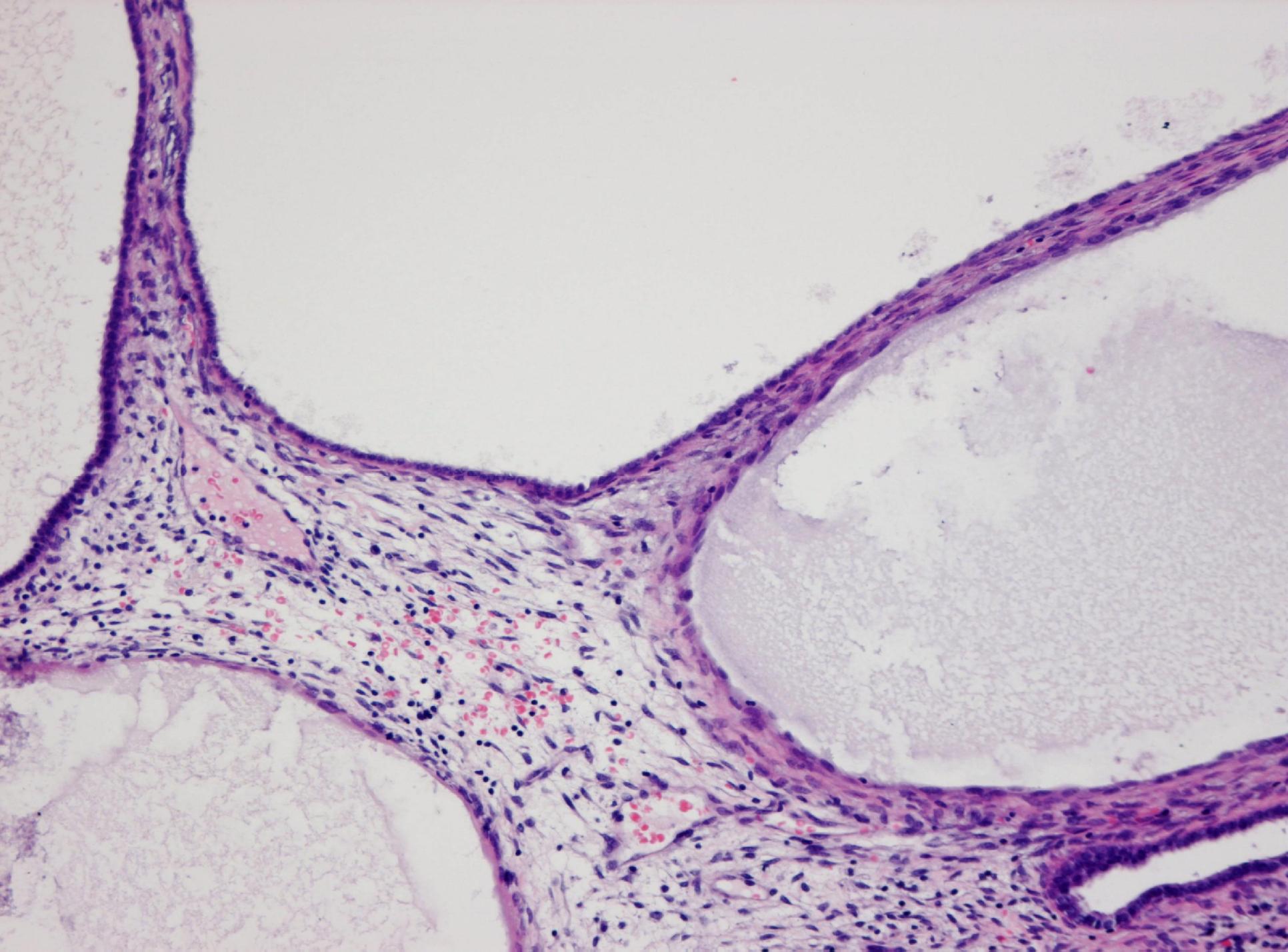
タモキシフェン関連内膜ポリープ

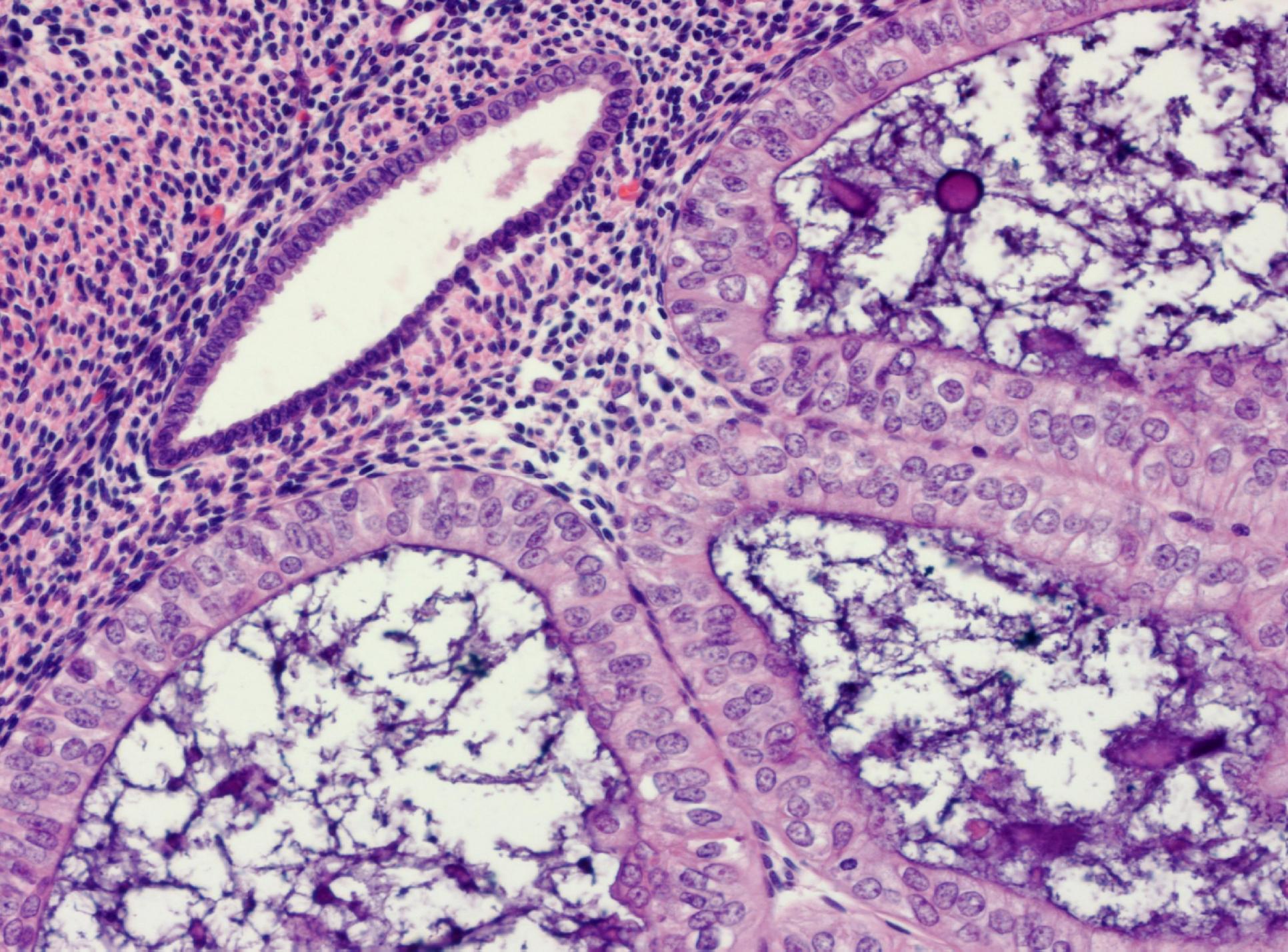
- 大型 (2~5 cm)
- 嚢胞性萎縮 (スイスチーズ様外観)
- 化生性変化
- 高度の間質線維化
- 脱落膜様変化 (稀)
- 腺癌の併存のリスク (3% vs 0.5%)

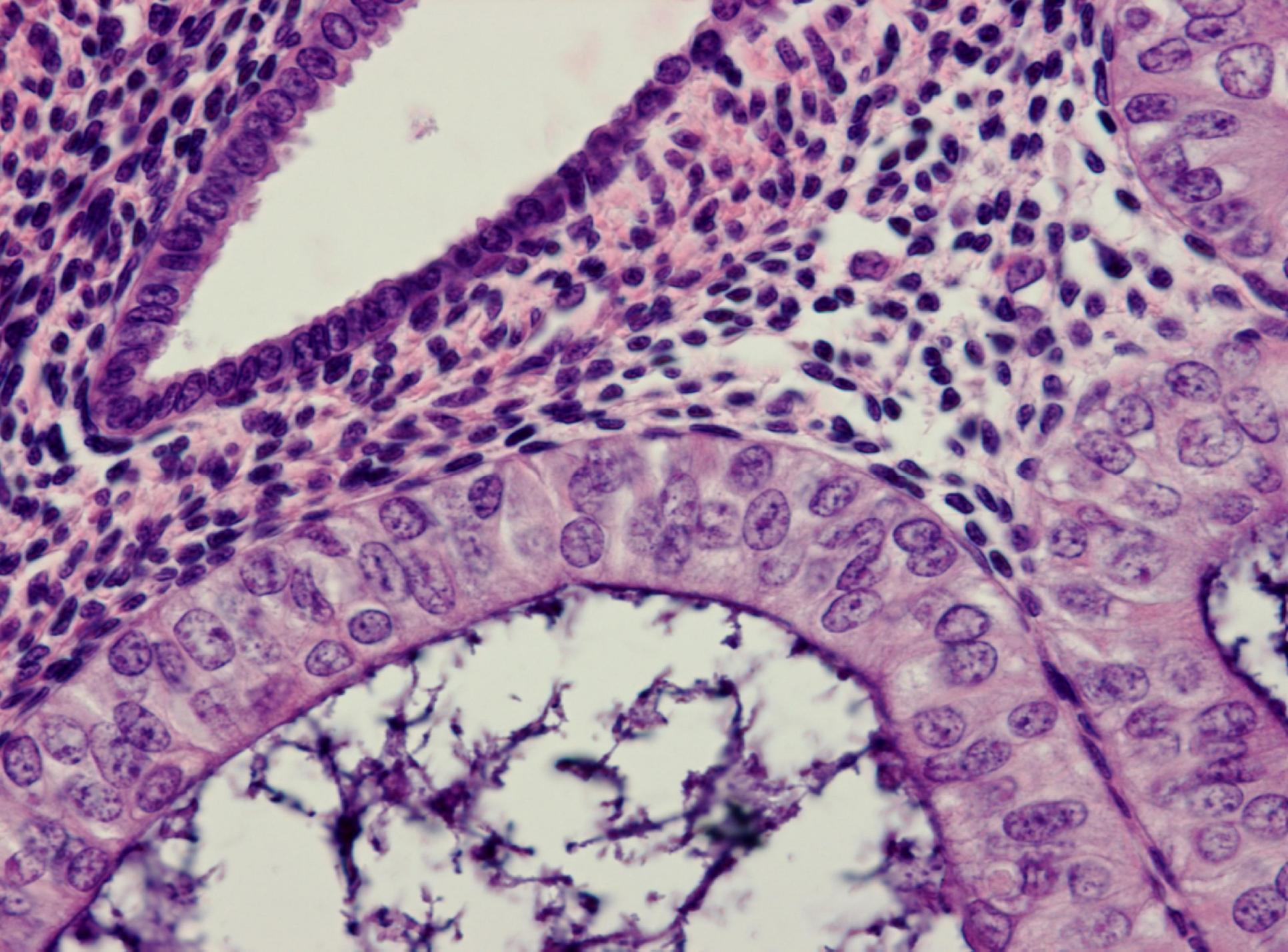


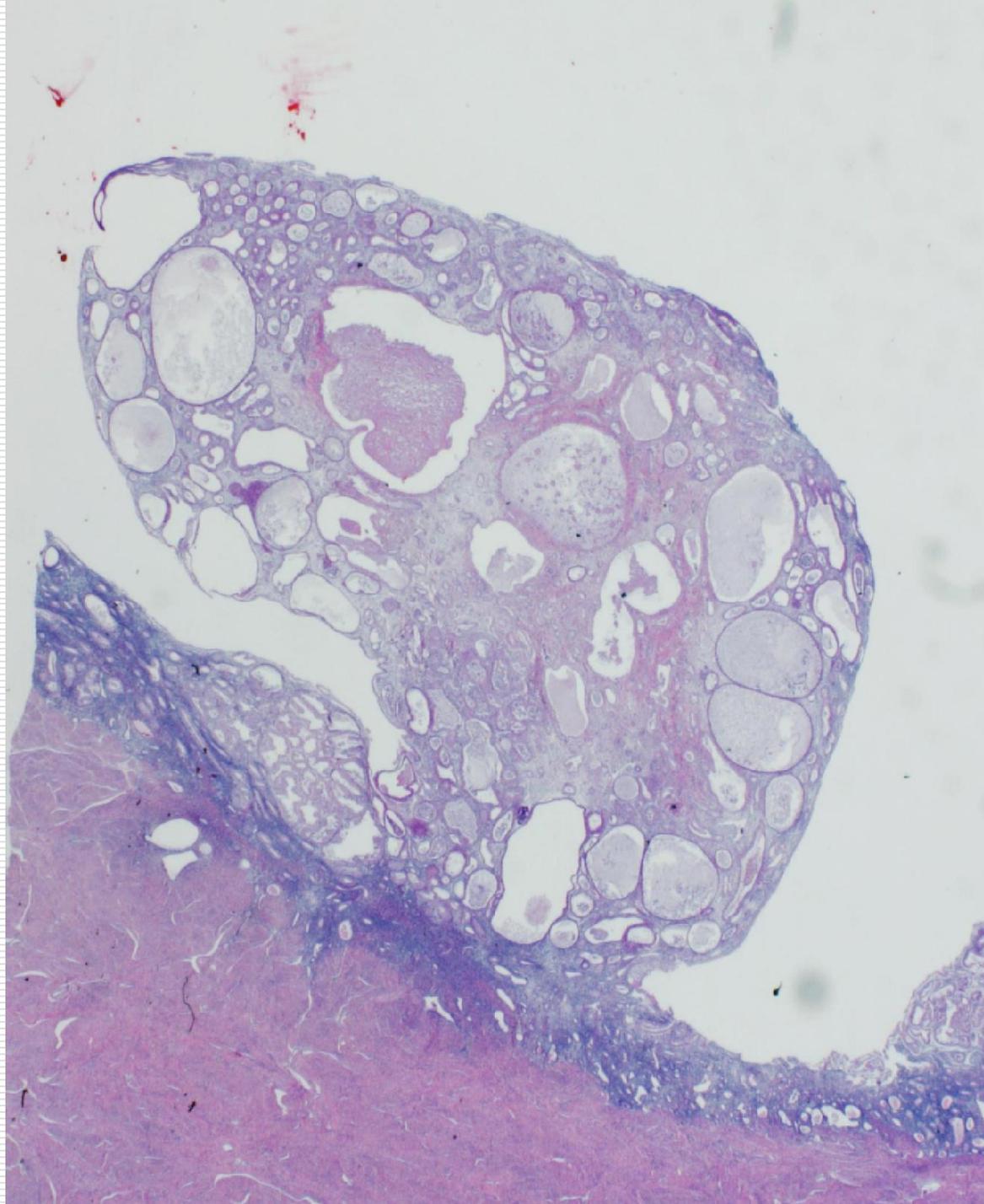


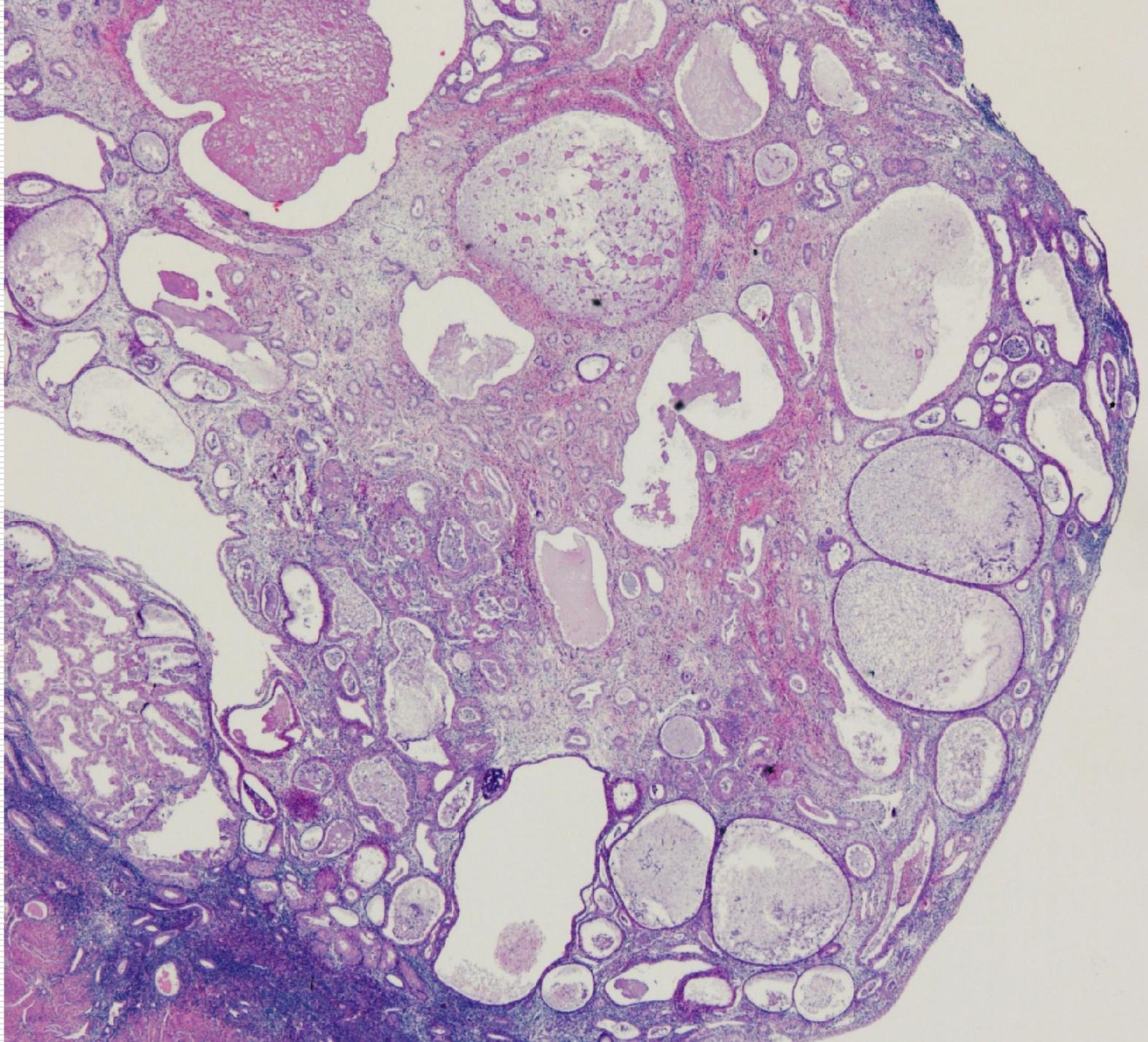


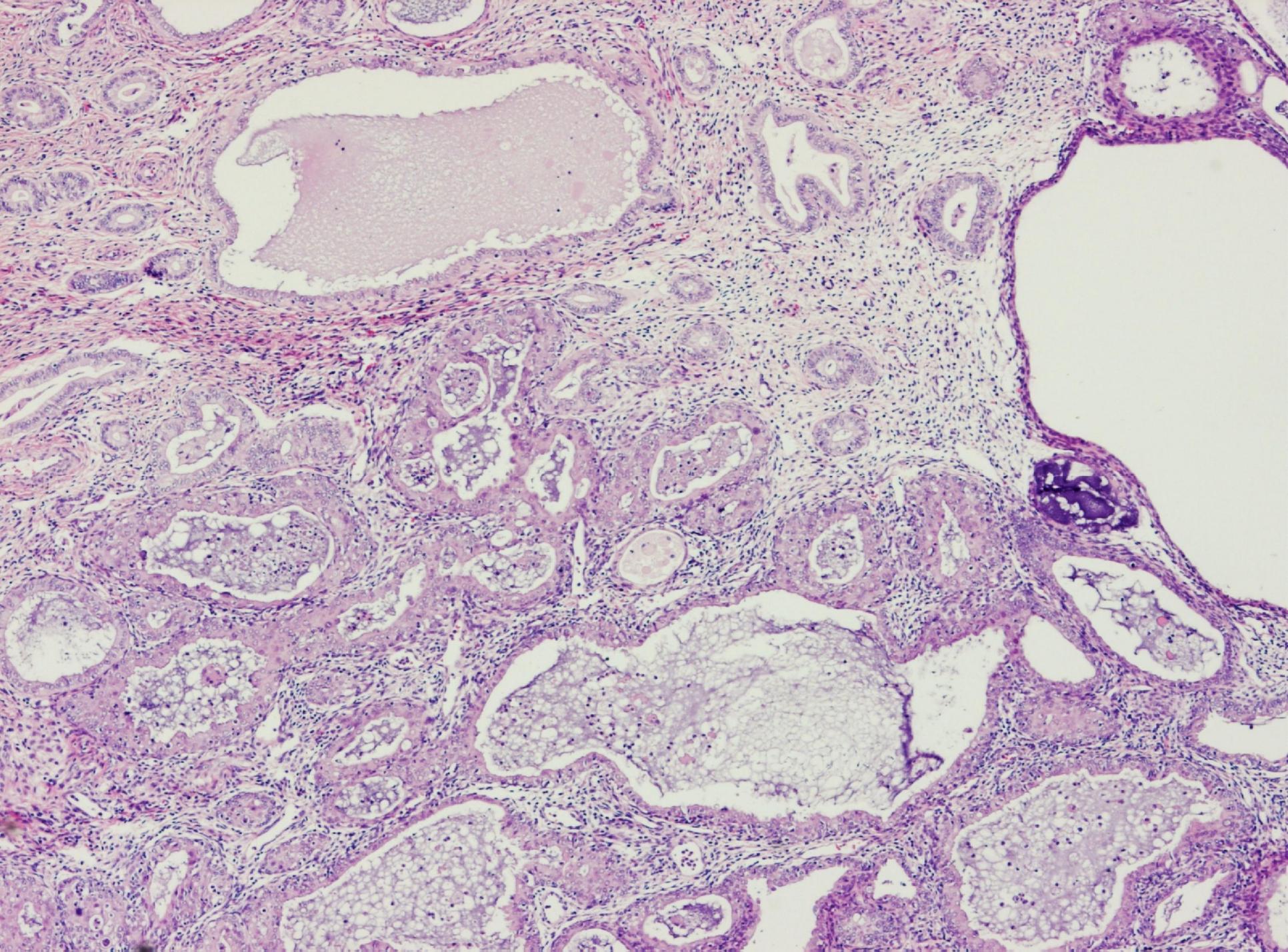


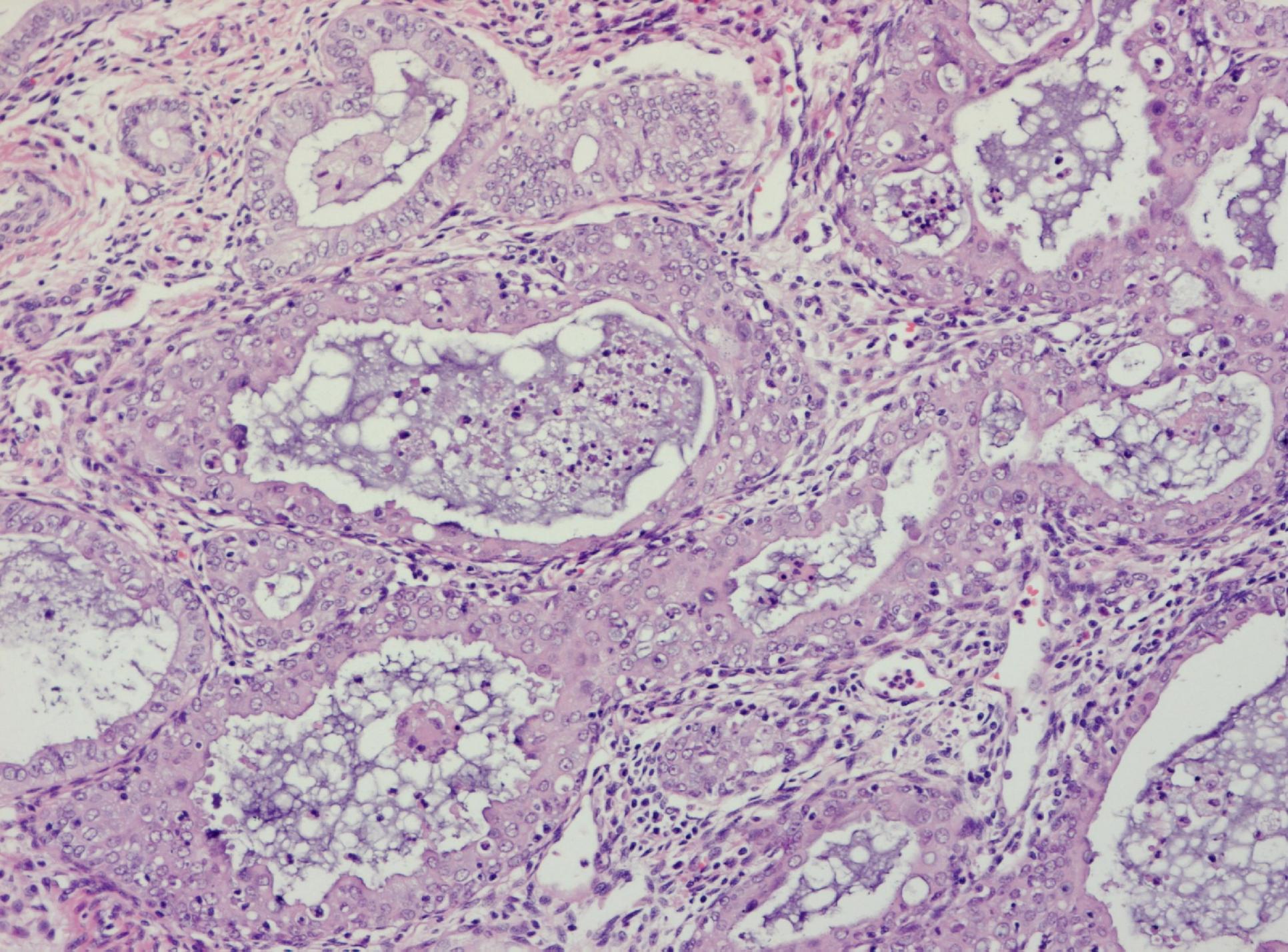


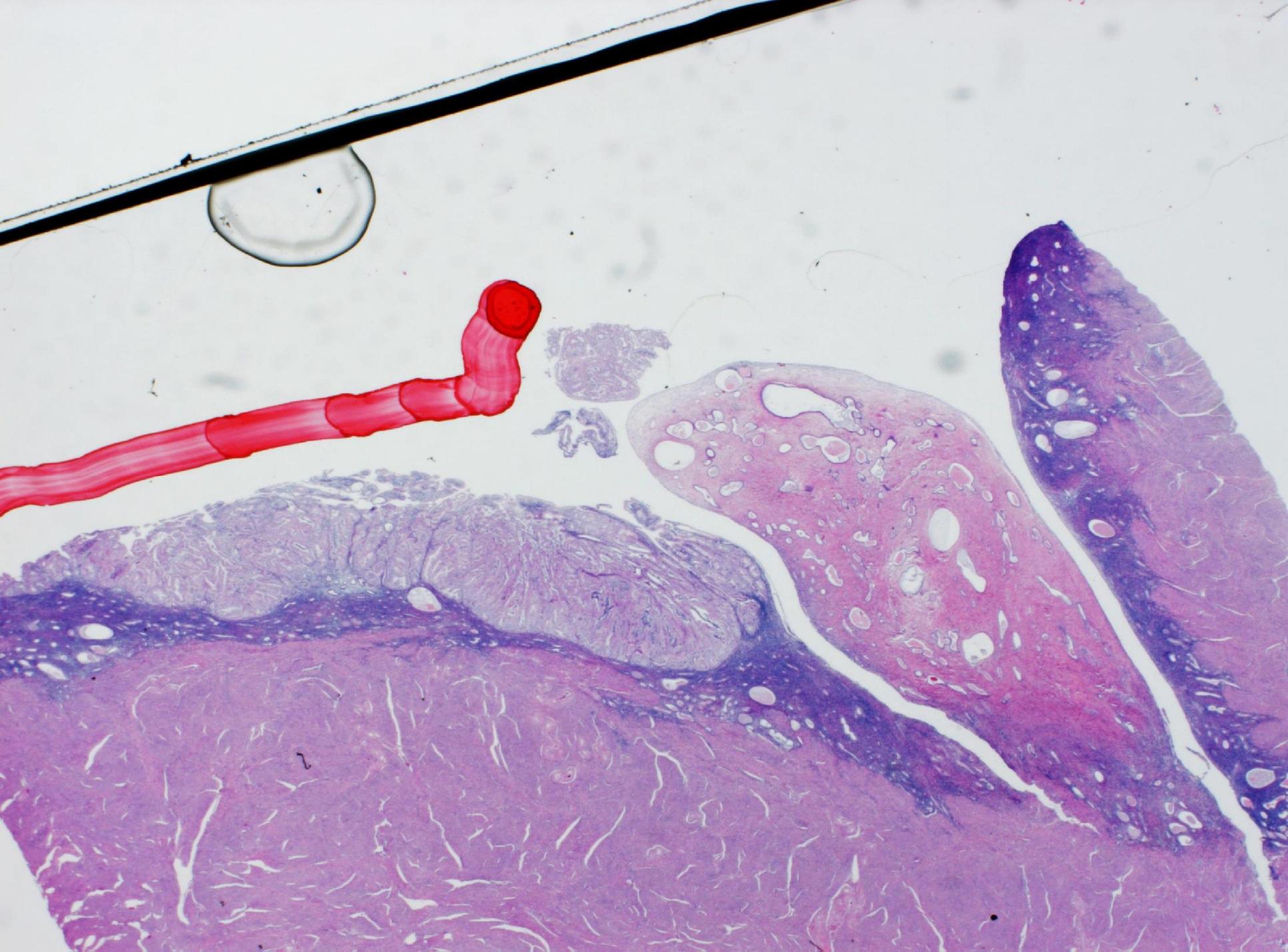


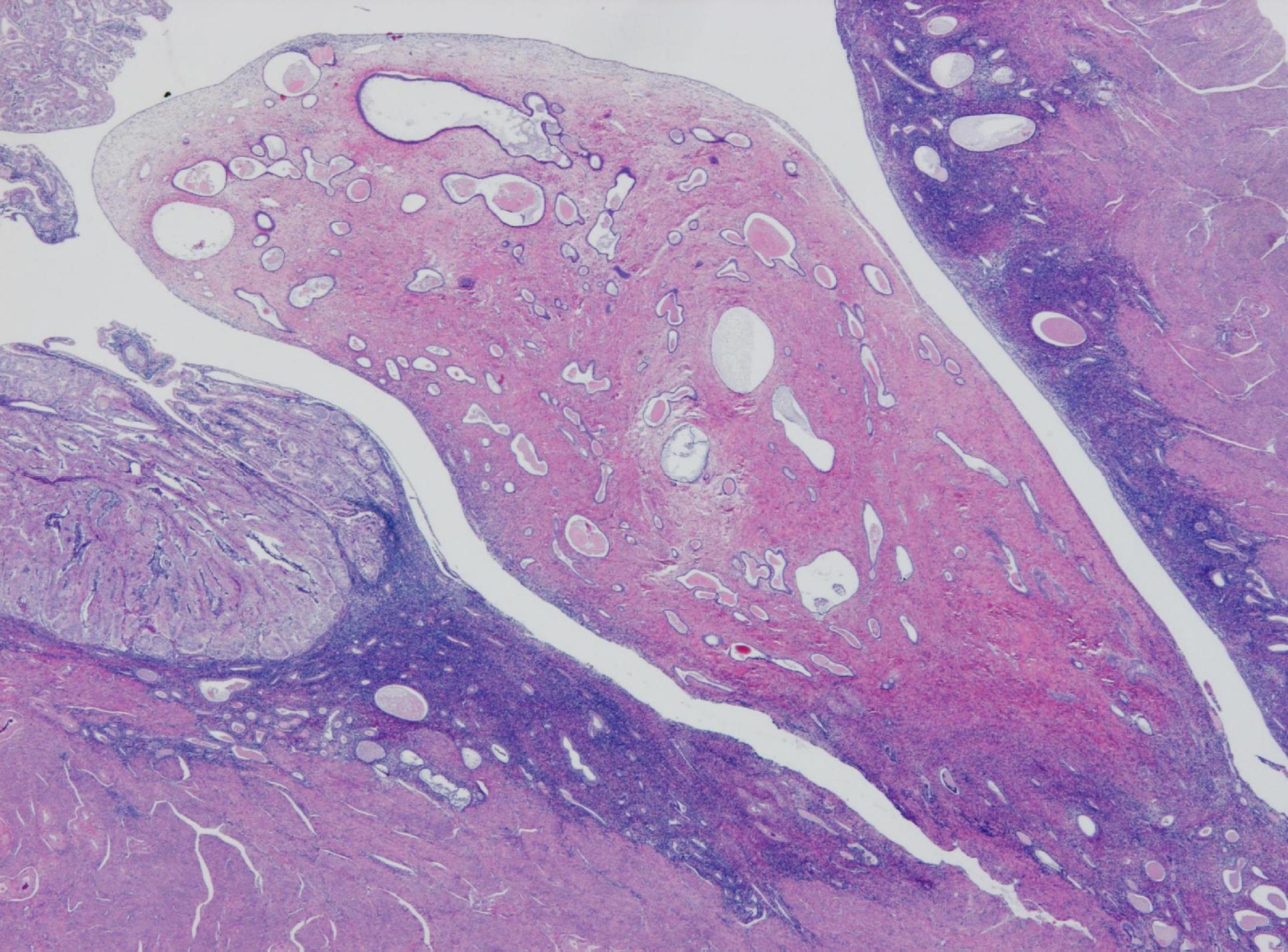


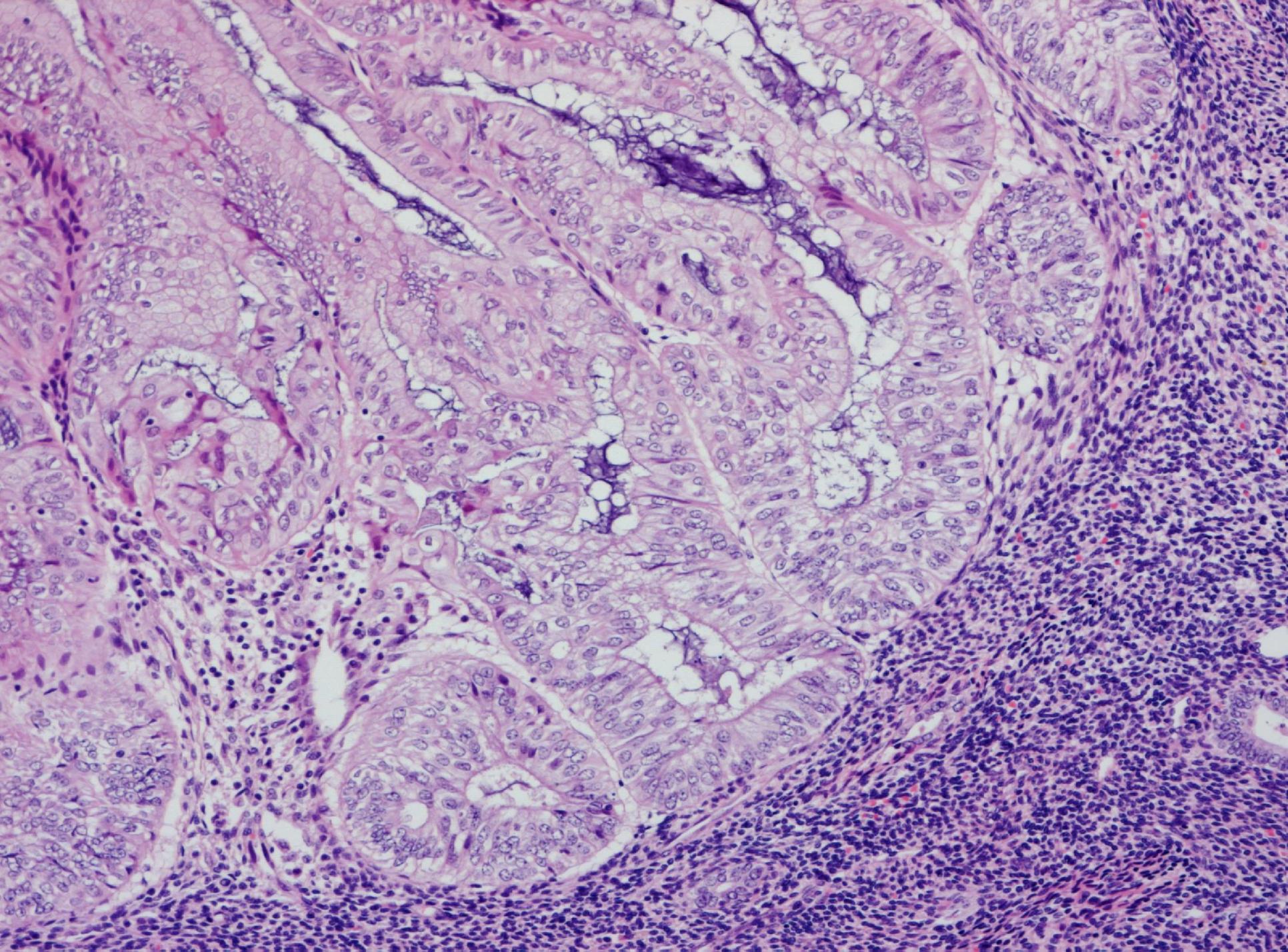


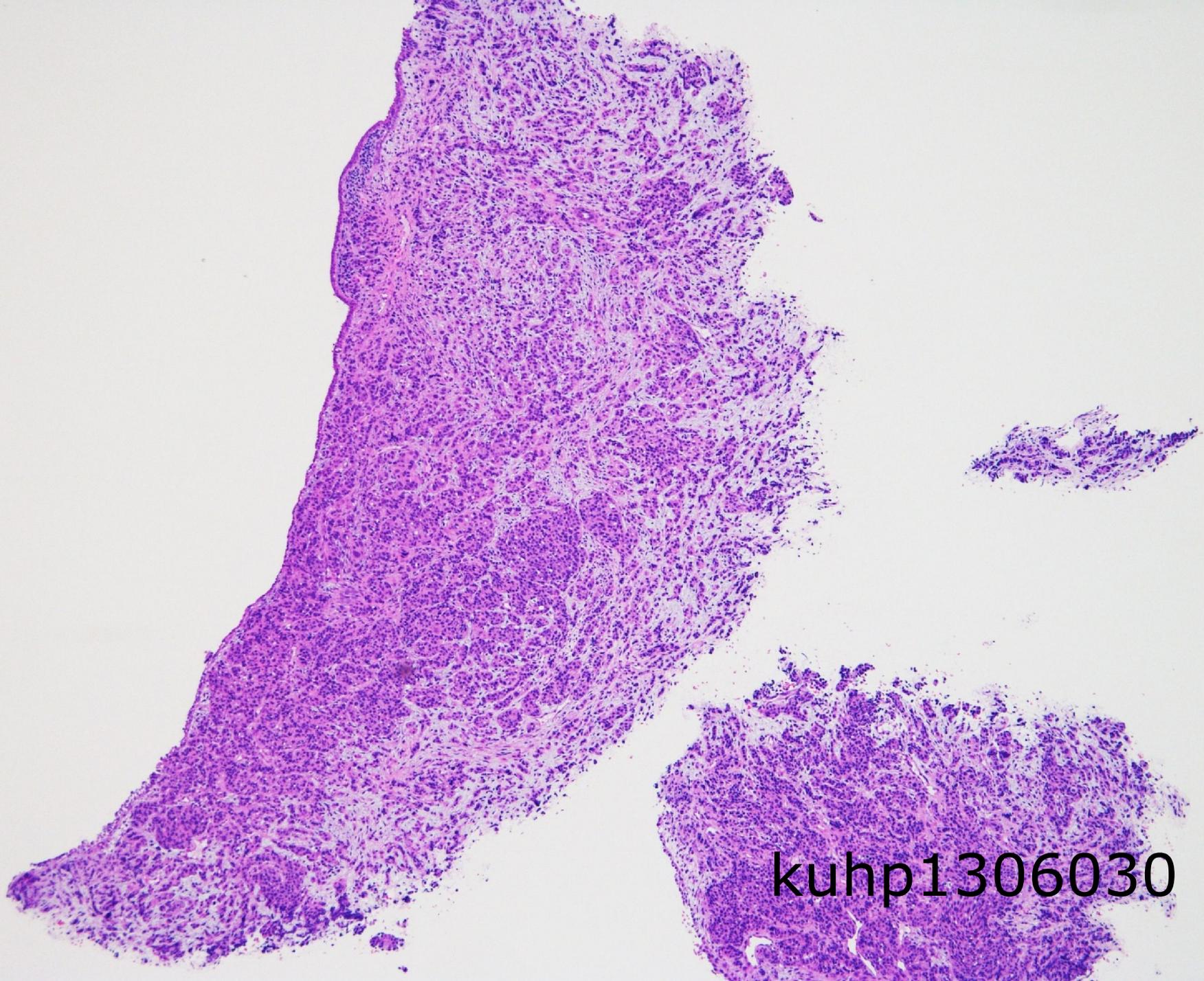




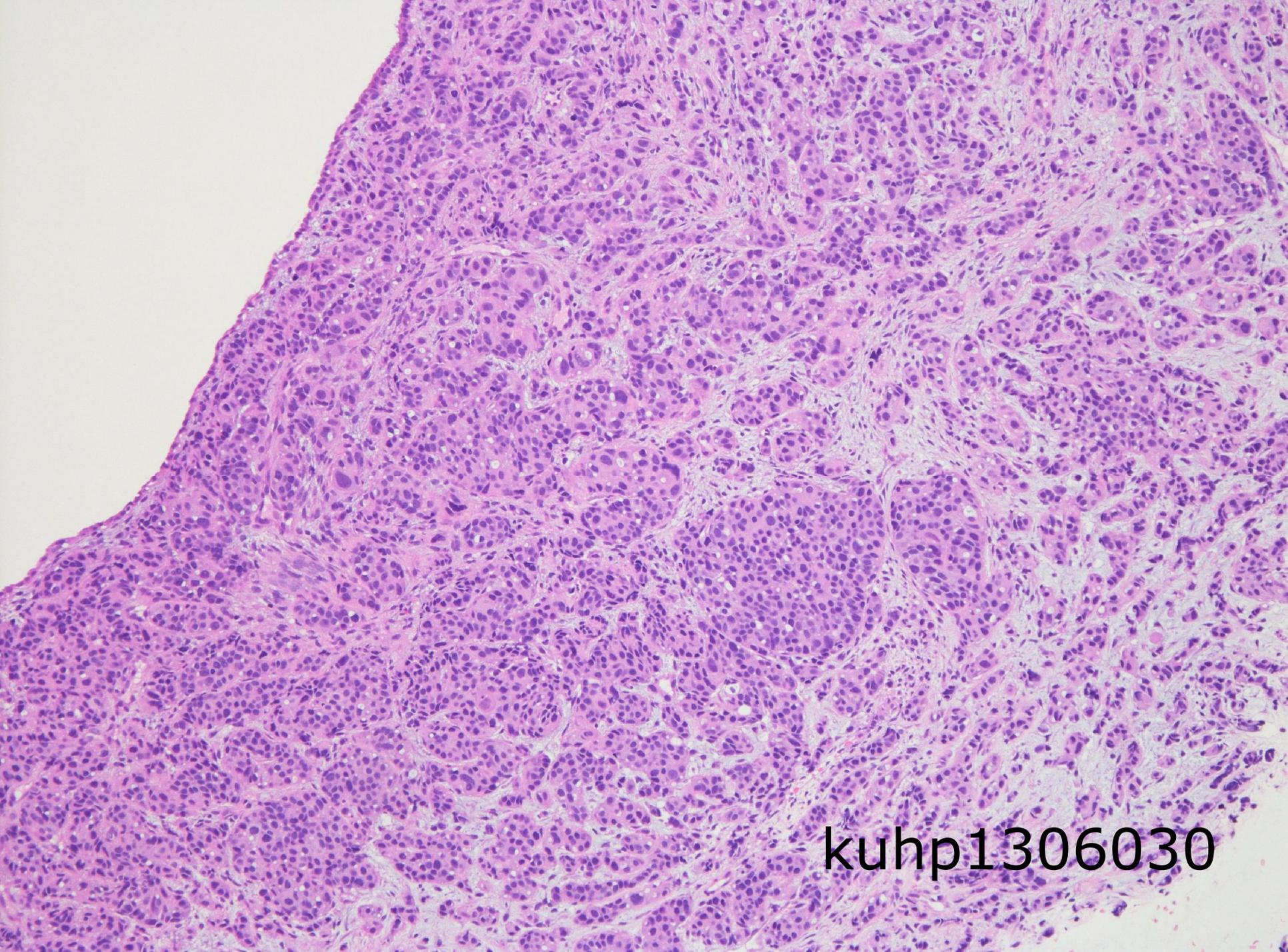




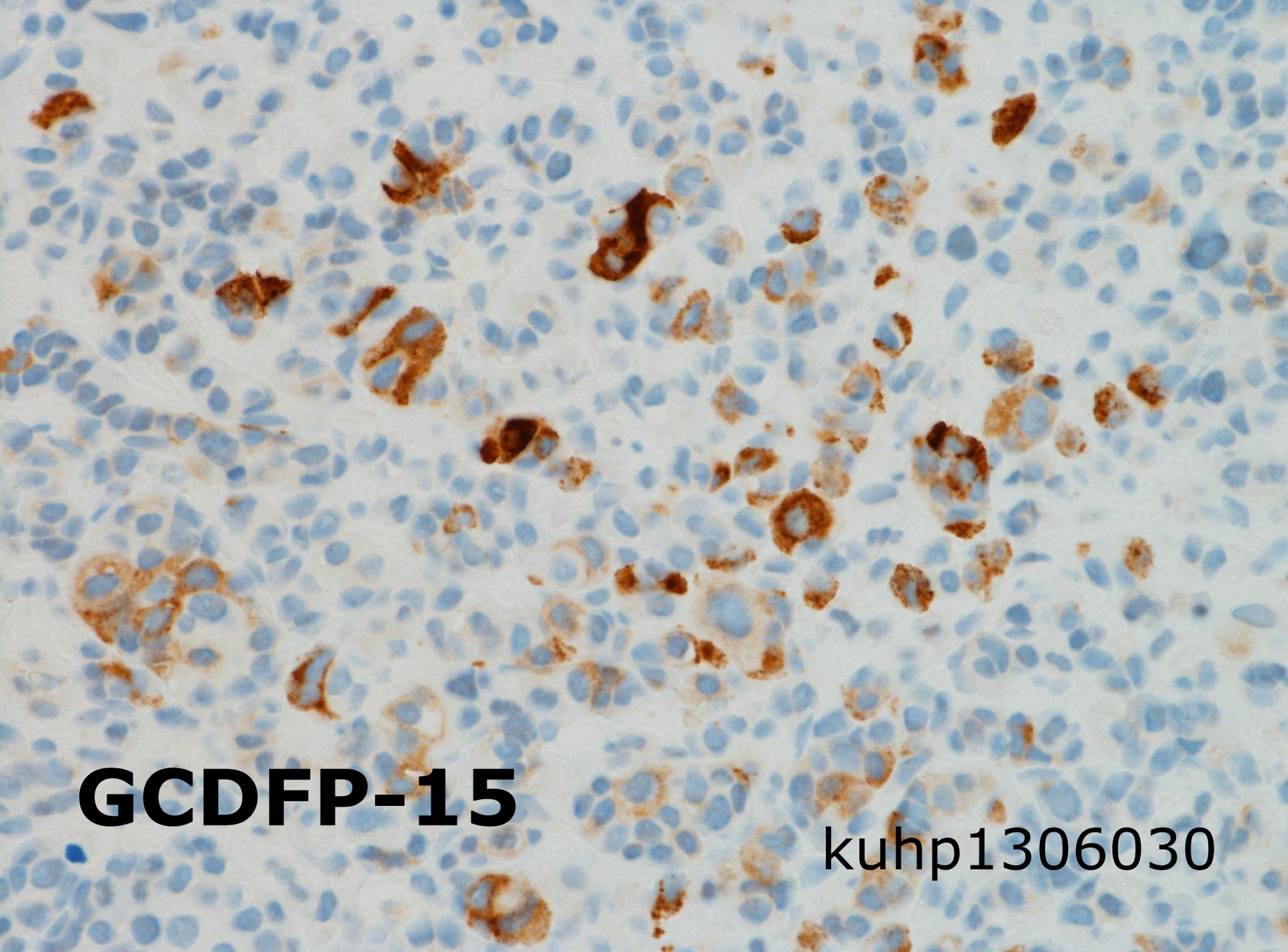




kuhp1306030



kuhp1306030



GCDFP-15

kuhp1306030

ご清聴ありがとうございました



三上芳喜(みかみよしき)
京都大学医学部附属病院病理診断科
mika@kuhp.kyoto-u.ac.jp