

The background of the page is a warm, orange-toned microscopic image showing cellular structures, including a prominent DNA double helix in the lower-left quadrant and various clusters of cells throughout the field.

**子宮体部上皮性腫瘍の
診断の一手立てとして**
—PTEN免疫組織化学染色について—

執筆

前田 宜延先生

富山赤十字病院 病理診断科 部長

はじめに

子宮体部の上皮性腫瘍は Bokhman により、類内膜癌で代表される I 型、漿液性癌および明細胞癌で代表される II 型の 2 つに大別され、長きにわたりこの分類が用いられてきた。腫瘍の組織形態と臨床的特徴の違いをもとにした分類であるが、以後、それぞれのタイプにおける遺伝子異常についても報告されるに至ってきた (表1)。

最近では The Cancer Genome Atlas (TCGA) により子宮体癌の包括的な遺伝子解析が行われ、そのゲノム異常等の特徴から 1. POLE (ultramutated) 2. MSI (hypermuted) 3. 低コピー数異常 4. 高コピー数異常の 4 つのタイプに分類された。組織形態や予後等についても、それぞれのタイプにおける特徴が明らかにされてきているとともに治療の選択についても報告がなされている^{1, 2)} (表2,3)。

中でも類内膜癌に高頻度に見られる PTEN の異常に対する評価について述べてみたいと思う。

▶ 表1 子宮体癌における遺伝子異常

Common genetic alterations	Type I	Type II
PTEN mutation	52~78%	1~11%
PIK3CA mutation	36~52%	24~42%
PIK3R1 mutation	21~43%	0~12%
KRAS mutation	15~43%	2~8%
ARID1A mutation	25~48%	6~11%
CTNNB1 mutation	23~24%	0~3%
TP53 mutation	9~12%	60~91%
HER2 amplification	0	27~44%
Microsatellite instability	28~40%	0~2%

Lancet Oncol 2014;15:e268-78より抜粋

▶ 表2 子宮体癌におけるゲノム分類

	POLE	MSI	Copy number low (endometrioid)	Copy number high (serous-like)
Copy number aberrations	Low	Low	Low	High
MSI/MLH1 methylation	Mixed	MSI high	MSI stable	MSI stable
Mutation rate	Very high	High	Low	Low
Genes commonly mutated	POLE (100%)	PTEN (88%)	PTEN (77%)	TP53 (92%)
	PTEN (94%)	RPL22 (37%)	CTNNB1 (52%)	PPP2R1A (22%)
	PIK3CA (71%)	KRAS (35%)	PIK3CA (53%)	PIK3CA (47%)
	PIK3R1 (65%)	PIK3CA (54%)	PIK3R1 (33%)	
	FBXW7 (82%)	PIK3R1 (40%)	ARID1A (42%)	
	ARID1A (76%)	ARID1A (37%)		
	KRAS (53%) ARID5B (47%)			
Histological type	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Serous, Endometrioid

Lancet Oncol 2014;15:e268-78より抜粋

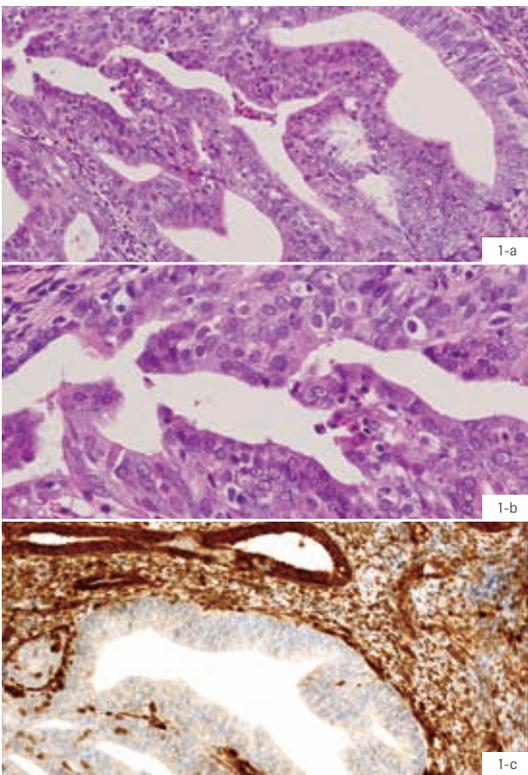
▶ 表3 子宮体癌におけるゲノム分類と臨床病理学的特徴

	POLE	MSI	Copy number low (endometrioid)	Copy number high (serous-like)
Histological type	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Serous, Endometrioid
Associated histological feature	Ambiguous morphology	Lymphovascular space invasion	Squamous differentiation	Lymphovascular space invasion
	Broad front invasion	MELF-type invasion	ER/PgR expression	Destructive invasion
	TILs, peri-tumoral lymphocytes	TILs, peri-tumor lymphocytes		Giant tumoral cells
	Giant tumoral cells	Low uterine segment involvement		Hobnailing
				Slit-like spaces
Prognosis in early stage (I~II)	Excellent	Intermediate	Excellent/Intermediate/Poor	Poor
Suggested treatment options in recurrent/metastatic disease	Checkpoint inhibitors	Checkpoint inhibitors	Hormonal therapy mTOR inhibitors	Small molecule activators of p53

J Pathol 2018; 244: 538-549より改変

1. 類内膜癌とPTENの異常へのアプローチ

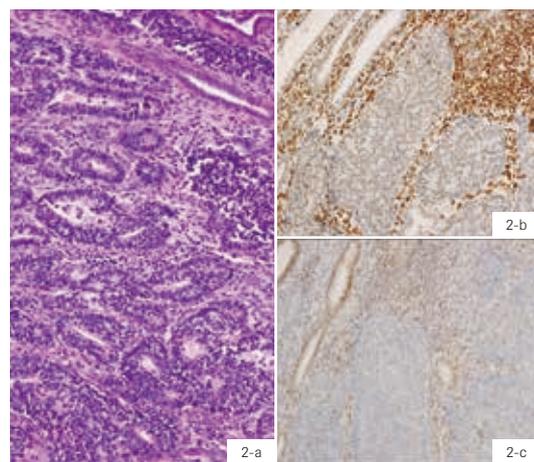
前述の4つのタイプにおいてPI3K経路の異常が高い頻度で認められているが、II型体癌に相当するような高コピー数異常のタイプにおいてPTEN遺伝子変異は少なく、他の3つのタイプでは高い頻度でPTEN遺伝子変異が認められている。類内膜癌ではPTEN変異の他に、PIK3CA変異、CTNNB1変異やARID1A変異、KRAS変異等がいわれているが、中でもPTEN変異は類内膜癌における特異性の高い変化と考えられる^{1,2)}



▶ 図1
a).b). HE. 類内膜癌 G1 c). PTEN. 腫瘍腺管に一致して欠失している。

(図1,2)。PTENは10番染色体のq23.3に存在する遺伝子で、遺伝子産物はイノシトールリン脂質PIP3を脱リン酸化してPIP2にする酵素であり、PI3K-AKTシグナル伝達経路に対し抑制的に作用することが知られている。このPTEN遺伝子の欠失が類内膜癌の発生に関与していることが考えられている。PTEN変異の評価方法としてDNA sequencingもしくは免疫組織化学が挙げられる。

最近開発されたPTENに対するモノクローナル抗体 (Roche, SP218) を用いることにより従来よりも安定した良好な染色結果を日常診療の中で得ることが可能となった。PTEN遺伝子異常を伴う子宮体癌に対してはPI3K、AKT、mTOR阻害薬といった標的治療薬が候補として挙げられており、PTENの異常を組織標本で良好に可視化することは有用な評価手段になるものと考えられる^{1,3)}。

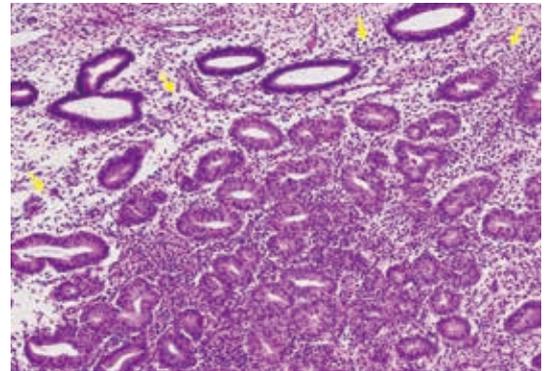


▶ 図2
a). HE. 類内膜癌 G2
b). ARID1A. 腫瘍腺管に一致して核内での発現が欠失している。
c). MLH-1. 腫瘍腺管に一致して核内での発現が欠失している。

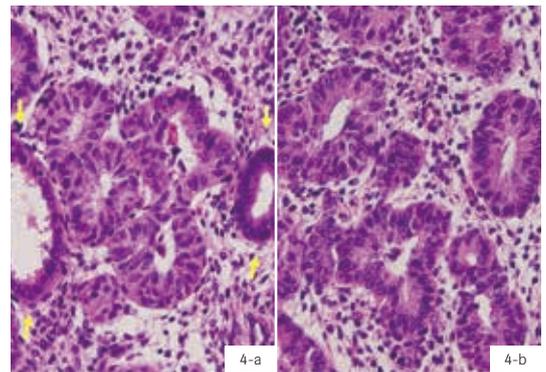
2. 子宮内膜異型増殖症/類内膜上皮内腫瘍 (EIN)とPTENの異常について

類内膜癌の前駆病変として子宮内膜増殖症が位置づけられてきたが、エストロゲン過剰刺激に伴う非腫瘍性の病変と腫瘍性の病変とが混在し、診断においても再現性の低さが指摘されてきた。このことも踏まえ2014年のWHO分類第4版からはエストロゲン過剰刺激を基礎とした異型を伴わない過形成性病変である子宮内膜増殖症 (Endometrial hyperplasia without atypia) と腫瘍性格を有した病変としての子宮内膜異型増殖症 (Atypical endometrial hyperplasia) に分類された。後者の子宮内膜異型増殖症には類内膜上皮内腫瘍 (Endometrioid intraepithelial neoplasia ; EIN) が同義語として併記された⁴⁾。本邦の2017年の第4版子宮体癌取扱い規約もこれに準拠している。

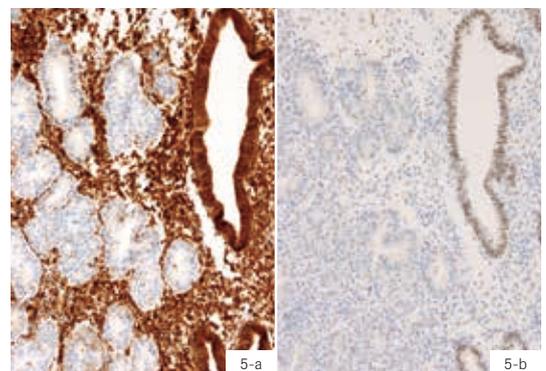
EINはMutterにより、腫瘍性の子宮内膜病変をより明確に認識するために提唱された概念で、分子生物学や画像所見等に基づきつくられたものである。診断基準としては、構造、細胞形態、病変の大きさ、良性病変の除外、および癌の除外といった5つに要約されている。病変の背景にある異型に乏しい非腫瘍性腺管との形態的な差異に重点を置いて診断することが大前提となっている⁵⁾ (図3,4)。



▶図3
背景の内膜腺とは細胞形態の異なる腺管の密な増殖が認められる。(矢印:境界部)

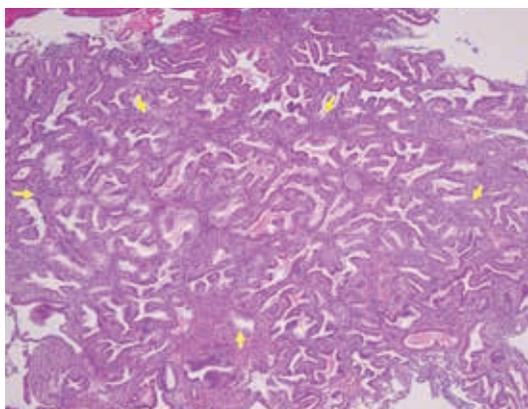


▶図4
a). b). 固有の内膜腺(矢印)に比較して核は腫大し、形状の不整やクロマチンの増加を示す。

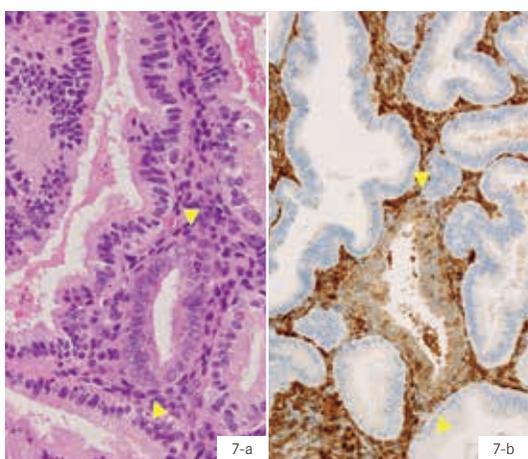


▶図5
a). PTEN. EINの部分に一致して欠失している。
b). PAX2. EINの部分に一致して核内での発現が欠失している。

類内膜癌より頻度は下がるものの、EINにも同様にPTEN、PIK3CA、PAX2、KRAS、CTNNB1等の遺伝子異常やマイクロサテライト不安定性といったものが見られる(図5)。腺管の密度が高くなっているものの背景の腺管との細胞形態の違いがあまり目立たず、診断に躊躇うような症例も時に経験されるが、このような細胞形態の変化が弱いよう



▶ 図6
構造の複雑性を示す内膜腺の密度が高くなっている。(矢印)

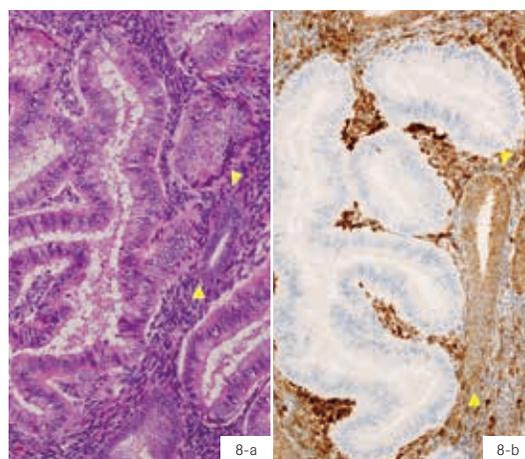


▶ 図7(図6の拡大)
a). HE.固有の内膜腺(矢印)の核との形態に大きな違いが見られない。
b). PTEN. 異型腺管に一致して欠失している。

な症例に対し、免疫組織化学的にPTENないしPAX2などの蛋白発現の欠失を確認することにより診断の手助けとなり得ることがある⁶⁾(図5-7)。

一方、腺管密度や細胞形態に関する所見を満たすものの、病変の大きさが1mm未満でEINの基準に足りない病巣に出くわすこともある。このような病巣は“foci of gland crowding”と表現されているが、経過中に19%がEIN、6%が類内膜癌と診断されたと報告されている。病巣が小さくともすでにPTENの欠失を示すこともあり、腫瘍性の性格を帯びているか否かを窺い知る上でも一助となり得るものと考えられる⁷⁾(図8)。

なお、組織学的に正常とされる閉経前の内膜においても約40%にPTEN蛋白の欠失が見られるといわれており、PTENの染色結果の判定には注意を払う必要があると考えられる⁸⁾。



▶ 図8
a). HE. 1mm 未満の病巣. 固有の内膜腺(矢印)とは細胞形態が異なっている。
b). PTEN. 異型腺管に一致して欠失している。

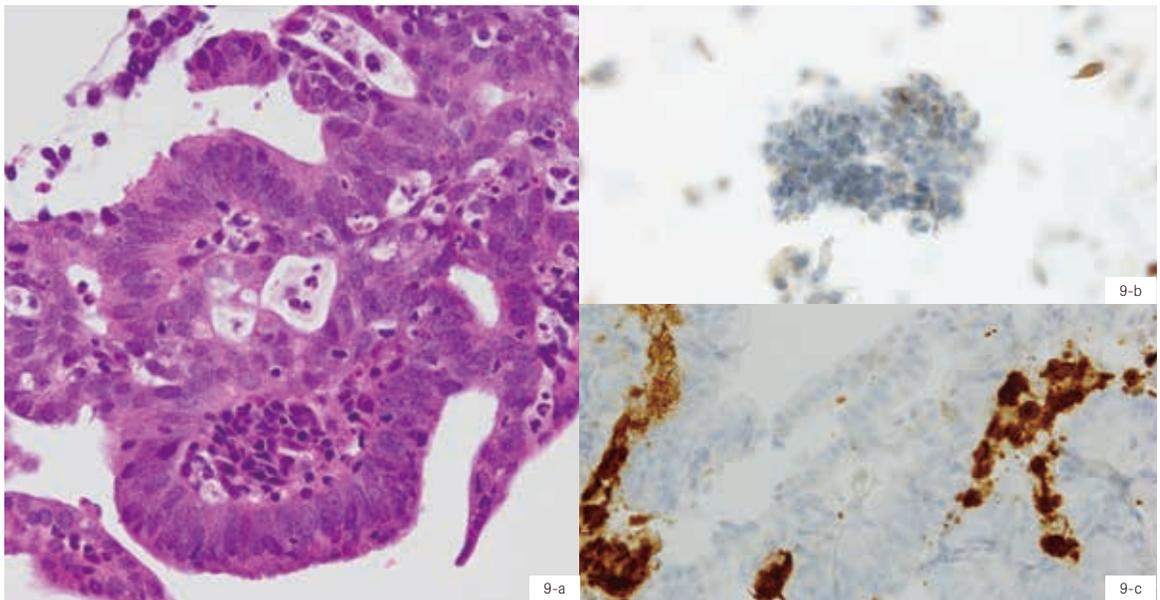
3. 内膜細胞診への応用

日常の診断において、類内膜癌をはじめとする増殖性疾患の診断に対して、内膜細胞診も一定の役割を果たしている。

類内膜癌は異型が弱いことが多く、内膜細胞診では標本の作製状態ともあいまって化生性変化等の良性病変との鑑別に難渋することがしばしば経験される。近年ではより良好な細胞像を得ることを主眼に、内膜細

胞診に液状処理法を用いることが有用であるとの報告がされている。同時にPTEN異常に対しても分子生物学的な検討のみならず、免疫細胞化学的な評価も可能となり、その結果も免疫組織化学的な結果とよく一致するとの報告がされている⁹⁾ (図9)。

今後、液状処理法を用いた内膜細胞診は、内膜病変の診断に加え、標的治療に向けた分子生物学的な異常に対する検討への応用にも期待がもてるのではないかとと思われる。



▶ 図9

- a). HE. 類内膜癌 G1
- b). PTEN. 細胞診標本. 不整形集塊に一致して欠失している。間質細胞は陽性。
- c). PTEN. 組織標本. 腫瘍細胞は欠失しているが、間質細胞は陽性。

文献

- 1) Murali, R., Soslow, R.A., Weigelt, B. : Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 2014, 15; e268-278
- 2) McAlpine, J., Leon-Castillo, A., Bosse, T. : The rise of novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol.* 2018, 244; 538-549
- 3) Djordjevic, B., Hennessy, B.T., Li, J. et al. : Clinical assessment of PTEN loss in endometrial carcinoma: immunohistochemistry outperforms gene sequencing. *Mod Pathol.* 2012, 25; 699-708
- 4) Kurman, R.J., Carangiu, M.L., Herrington, C.S. et al. (eds.) : *WHO Classification of Tumor of Female Reproductive Organs*, 4th ed., IARC Press, Lyon, 2014
- 5) Mutter, G.L. : Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clin Pathol.* 2002, 55; 326-331
- 6) Monte, N.M., Webster, K.A., Neuberger, D. et al. : Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. *Cancer Res*, 2010, 70; 6225-6232
- 7) Huang, E.C., Mutter, G.L., Crum, C.P., Nucci, M.R. : Clinical outcome in diagnostically ambiguous foci of gland crowding in the endometrium. *Mod Pathol* . 2010, 23; 1486-1491
- 8) Mutter, G.L., Ince, T.A., P, Jan. et al. : Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res* 2001, 61; 4311-4314
- 9) Lorito, A.D., Zappacosta, R., Capanna, S. et al. : Expression of PTEN in endometrial liquid-based cytology. *Acta Cytologica* 2014, 58; 495-500



ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社 〒108-0075 東京都港区 港南1-2-70
カスタマーソリューションセンター ☎0120-600-152 <http://www.roche-diagnostics.jp>