

第65回日本産科婦人科学会学術集会
専攻医教育プログラム

卵巣腫瘍

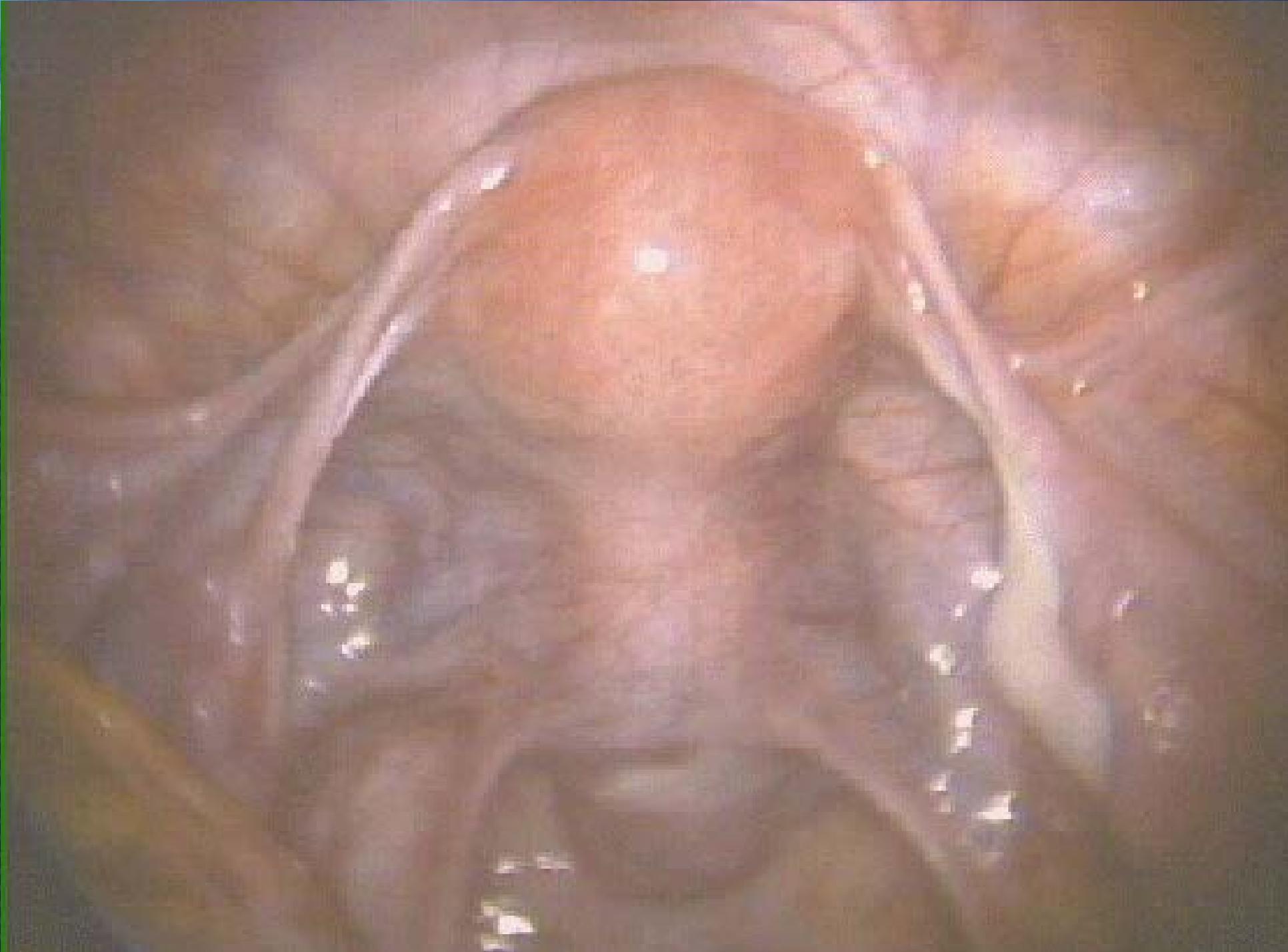
(胚細胞腫瘍, ホルモン産生腫瘍含む)

名古屋大学
梶山広明

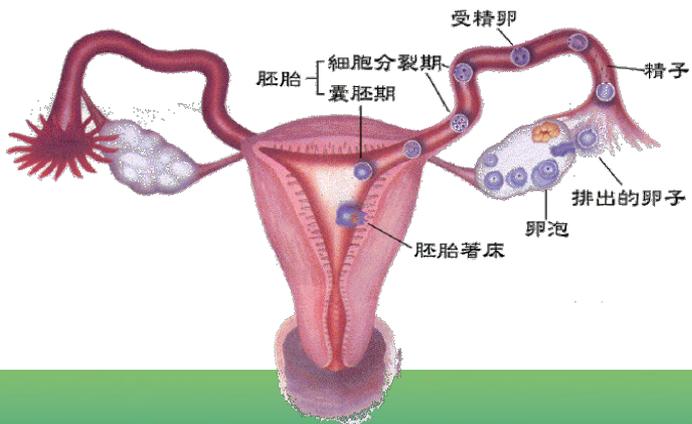
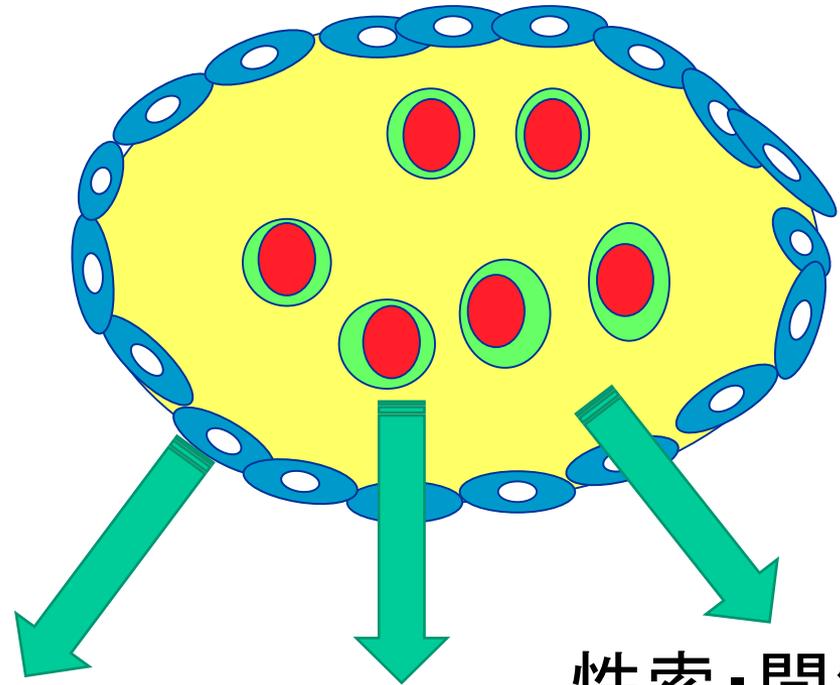
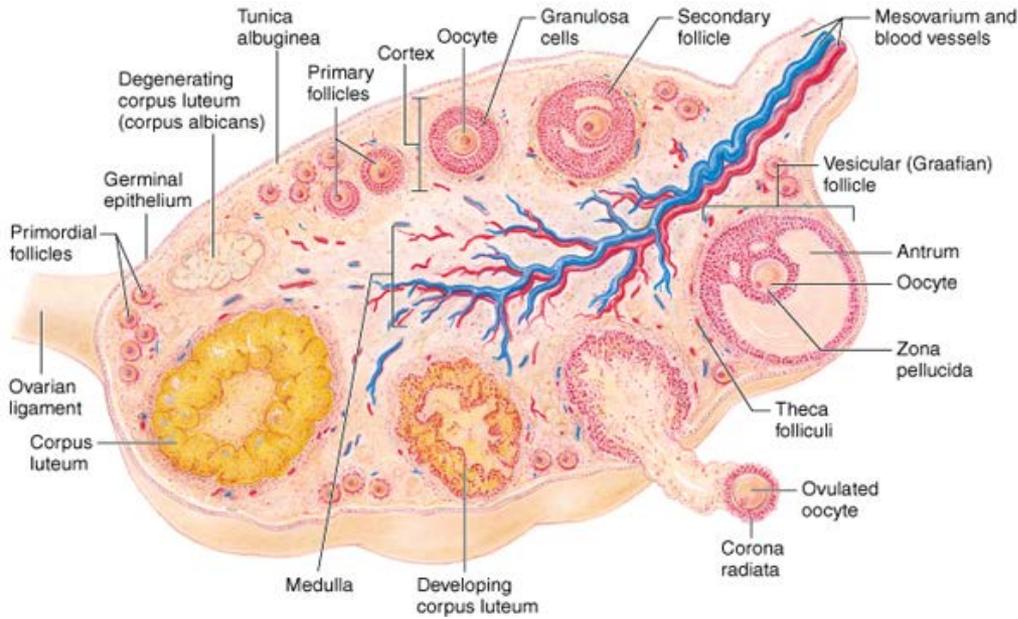
第65回日本産科婦人科学会学術講演会
利益相反状態の開示

筆頭演者氏名： 梶山 広明
所 属： 名古屋大学産婦人科

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。



卵巢の解剖



表層上皮

胚細胞

性索・間質

卵巢腫瘍の臨床病理学的分類

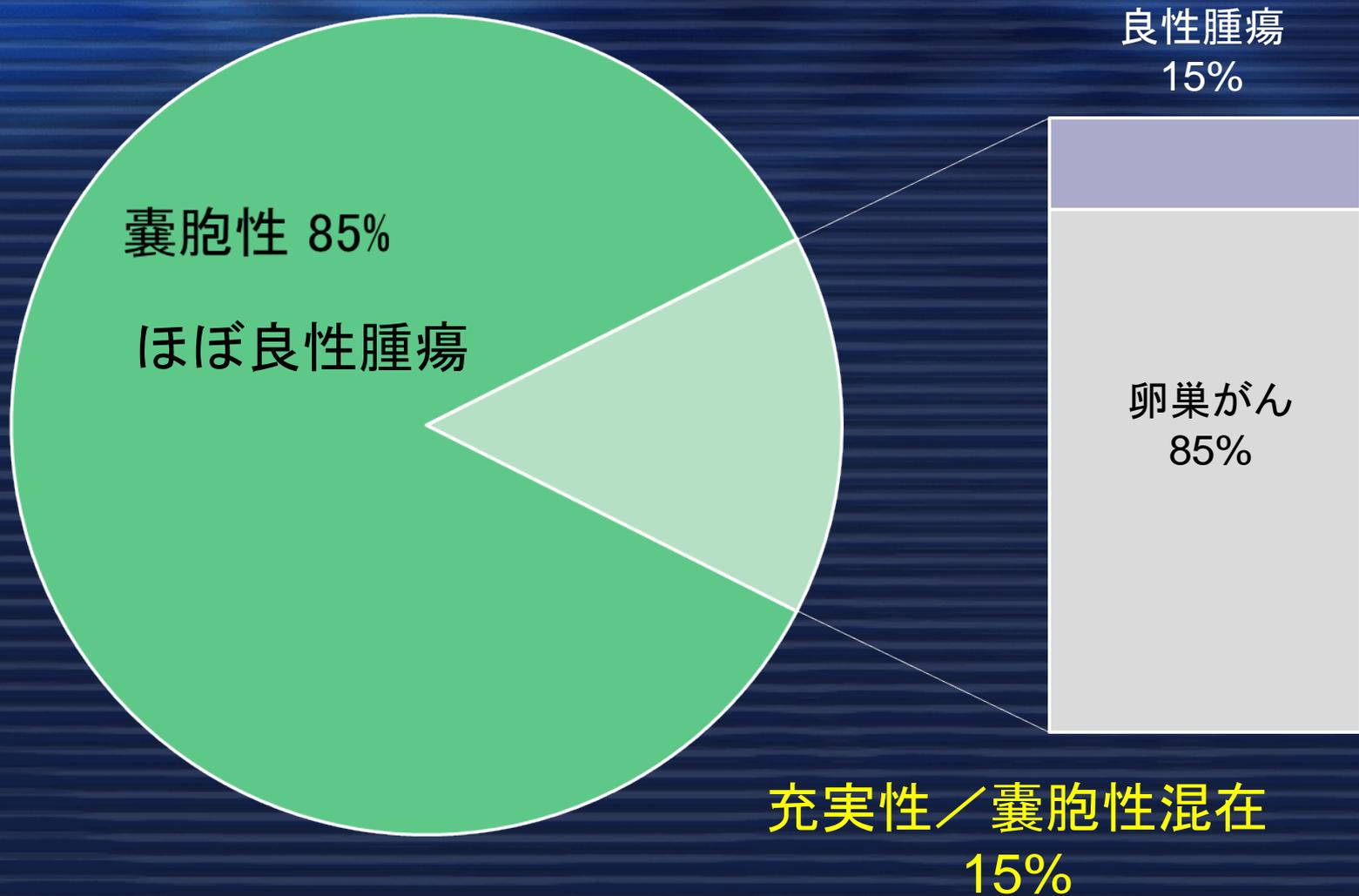
	良性腫瘍	境界悪性腫瘍	悪性腫瘍
I. 表層上皮性・間質性腫瘍	漿液性嚢胞腺腫 粘液性嚢胞腺腫 類内膜腺腫 明細胞腺腫 腺線維腫 表在性乳頭腫 ブレンナー腫瘍	漿液性嚢胞製腫瘍 粘液性嚢胞製腫瘍 類内膜腫瘍 明細胞腫瘍 腺線維腫 表在性乳頭状腫瘍 ブレンナー腫瘍	漿液性嚢胞腺癌 粘液性嚢胞腺癌 類内膜腺癌 明細胞腺癌 腺癌線維腫 腺肉腫 中胚葉混合腫瘍(癌肉腫) 悪性ブレンナー腫瘍 移行上皮癌 未分化癌
II. 性索間質性腫瘍	莢膜細胞腫 セルトリ・間質性腫瘍(高分化型) 硬化性間質性腫瘍 線維腫 ライディク細胞腫 輪状細管を伴う性索腫瘍	顆粒膜細胞腫 セルトリ・間質細胞腫瘍(中分化型) ステロイド細胞腫瘍(分類不能型) ギナンドプラストーマ	線維肉腫 セルトリ・間質細胞腫(低分化型)
III. 胚細胞腫瘍	成熟嚢胞製奇形腫 成熟充実性奇形腫 卵巢甲状腺腫瘍	未熟奇形腫(G1, G2) カルチノイド 甲状腺腫性カルチノイド	未熟奇形腫(G3) 悪性転化を伴う成熟奇形腫 卵黄嚢腫瘍 多胎芽腫 胎芽性癌 未分化胚細胞腫 絨毛癌
IV. その他	非特異的軟部腫瘍 腺腫様腫瘍	性腺芽腫(純粹型)	癌腫 肉腫 悪性リンパ腫 二次性(転移性)腫瘍

悪性度に対応した卵巣腫瘍の分類

境界悪性腫瘍

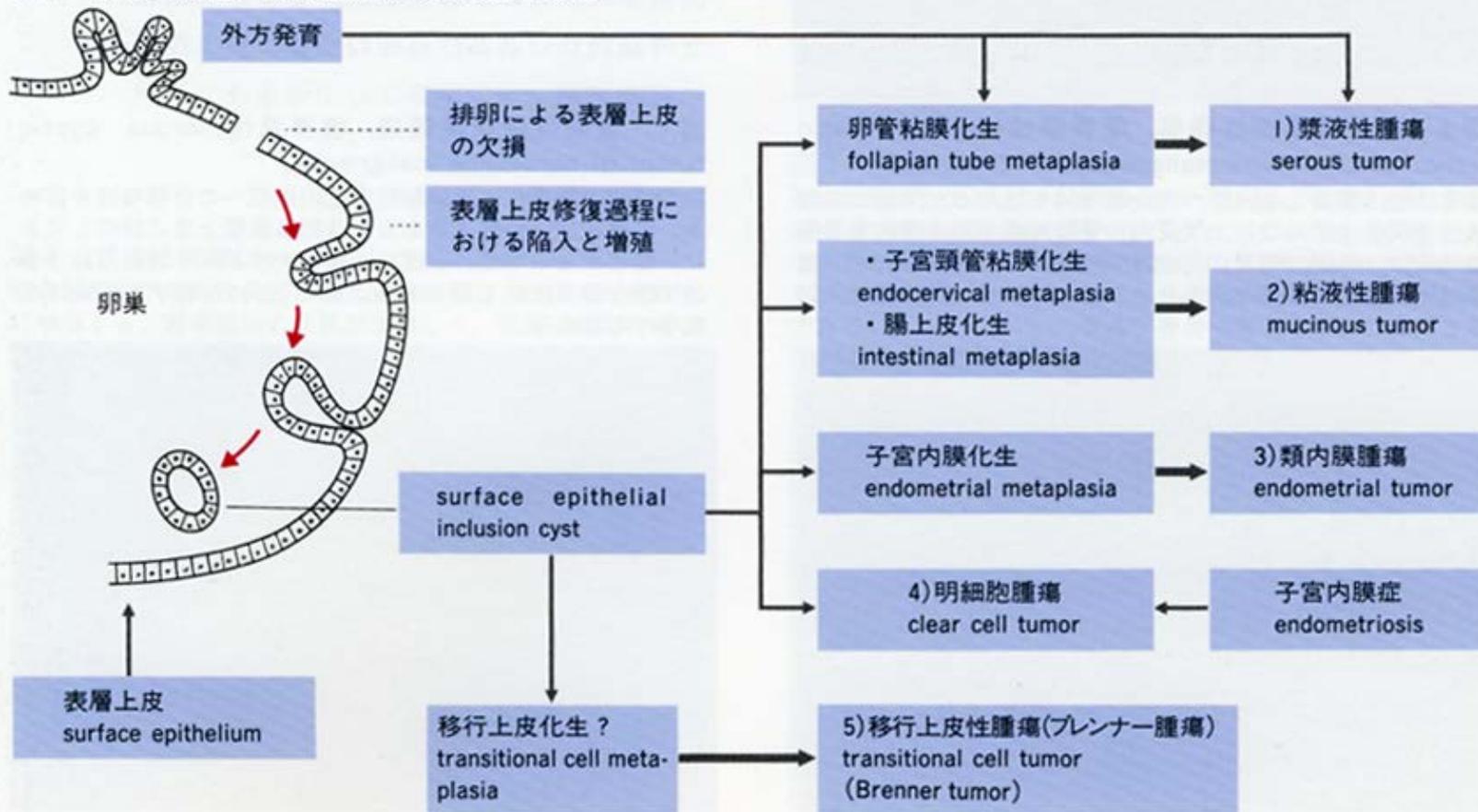
- 良性腫瘍と悪性腫瘍の中間的な組織像を示すもの
- 臨床的に低悪性腫瘍に相当する。
- 間質浸潤の有無あるいはその程度に応じて診断する。

卵巣腫瘍の性状と良悪性の頻度



上皮性卵巣腫瘍の発生

図1 表層上皮性・間質性腫瘍の組織型と発生



卵巣腫瘍の診断と治療の流れ

臨床所見

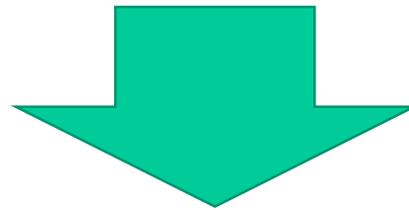
- 年齢、大きさ
- 両側 or 片側
- 増大速度
- ホルモン産生

画像所見(超音波、MRI)

- ・嚢胞性、一部充実性、充実性
- ・単房性 or 多房性
- ・内容液の正常
- ・脂肪 or 血液(MRI)

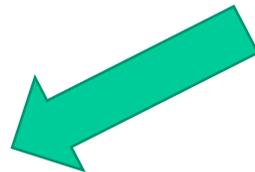
腫瘍マーカー

- CA125
- CA19-9
- CEA
- AFP
- SCC
- ホルモン



組織型

良性・境界悪性・悪性 / 転移性



予定術式

開腹時所見

腹水細胞診・術中迅速病理診断

手術

術後追加治療

最終病理診断



上皮性腫瘍

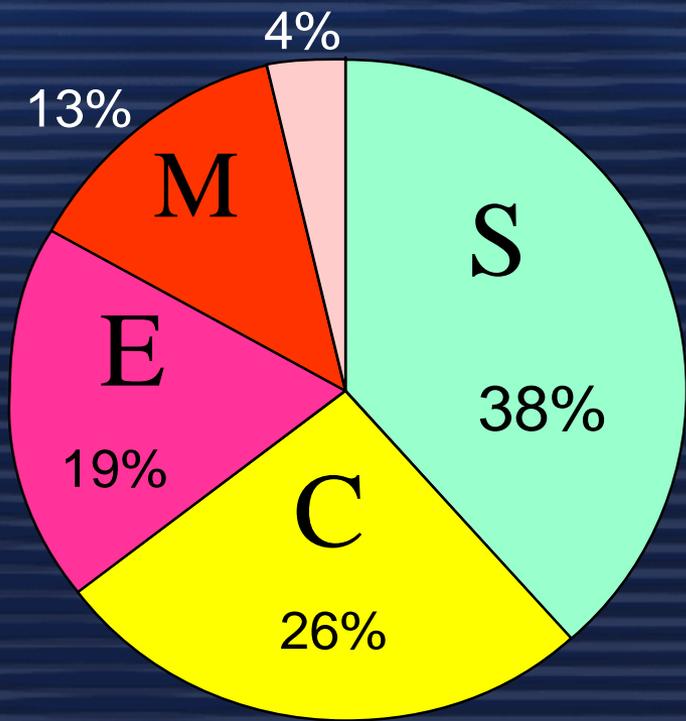
表層上皮性・間質性腫瘍

- 卵巣表層上皮およびそれに由来する上皮から発生する腫瘍で、種々の割合の間質性成分とで構成される
- **細胞の表現型による分類**
 - ✓ 漿液性, 粘液性, 類内膜, 明細胞, 移行上皮, 扁平上皮
- **悪性度に対応した分類**
 - ✓ 明らかな良性腫瘍と明らかな悪性腫瘍の中間的な組織像を示すものとして境界悪性腫瘍を位置づける。
 - ✓ 基本的には間質浸潤の有無あるいはその程度による。

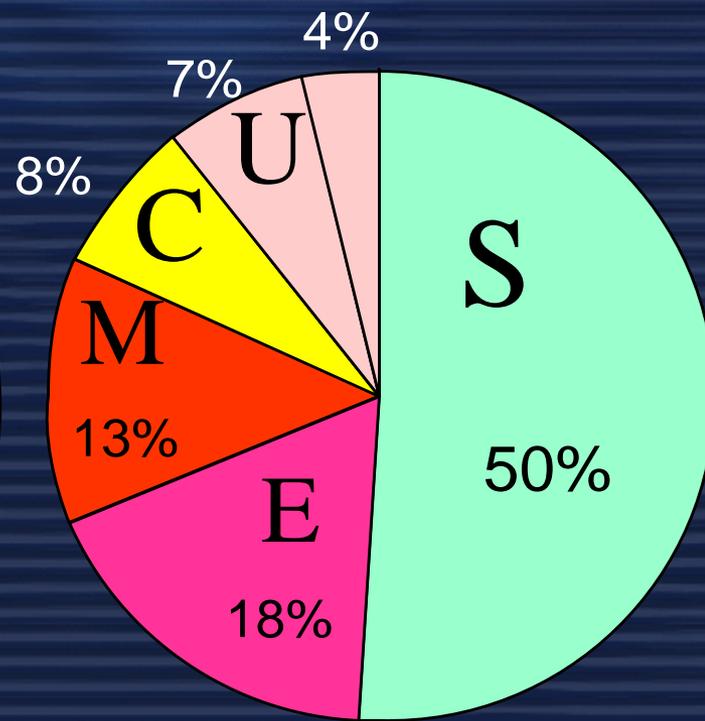
卵巢癌の組織型分布

日産婦腫瘍登録 2007

FIGO Annual report

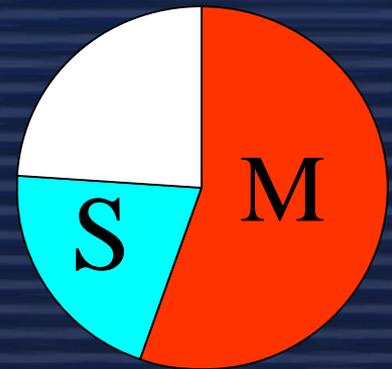


N= 2736

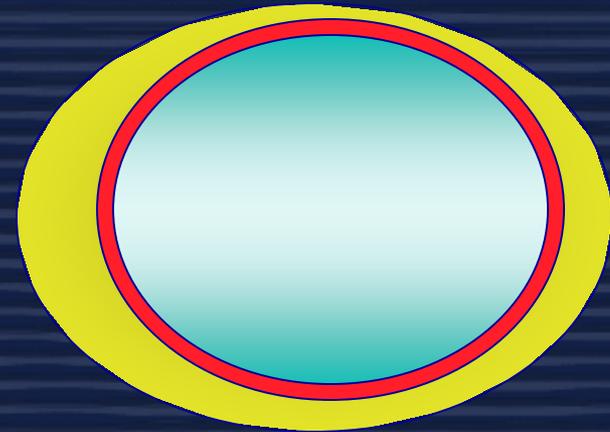
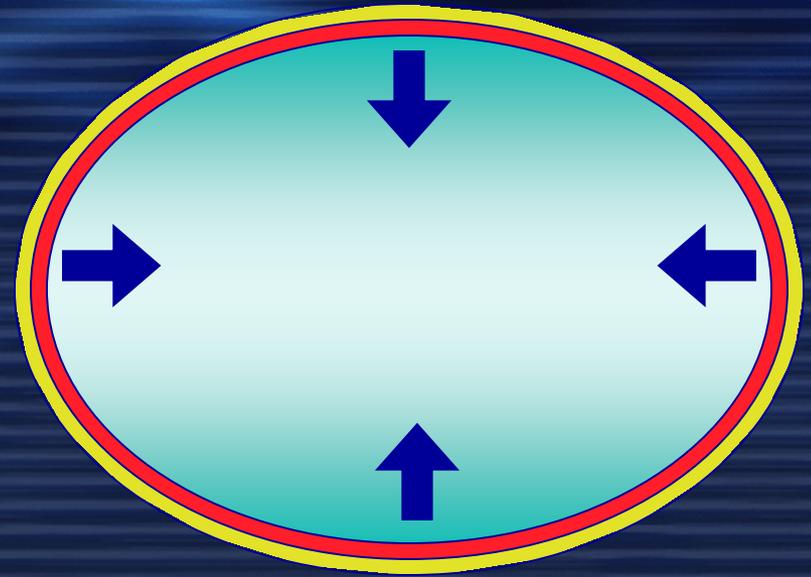
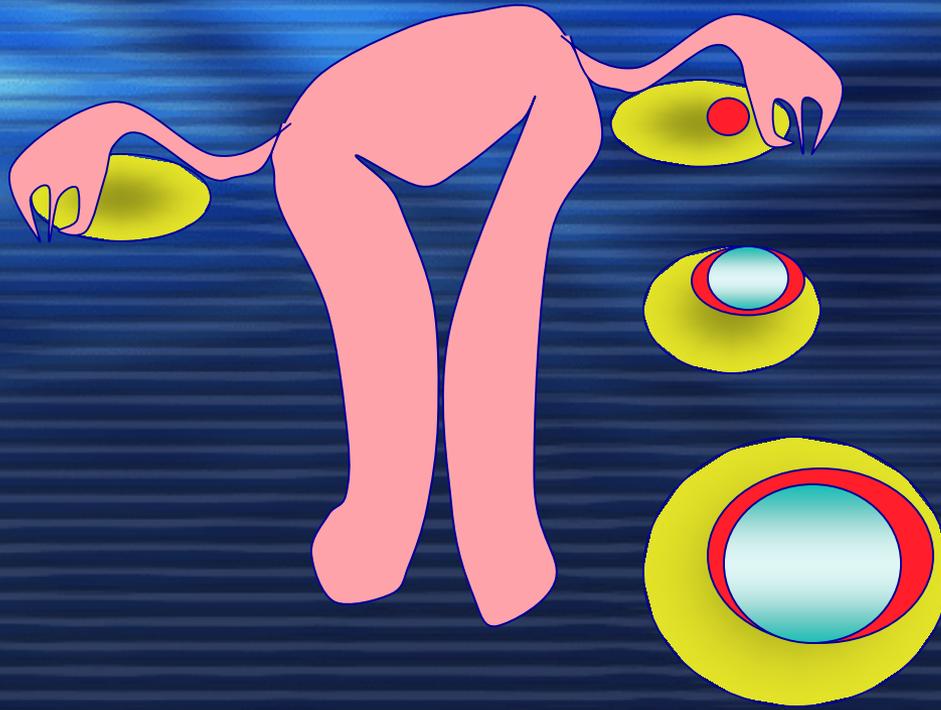


N= 4560

境界悪性腫瘍



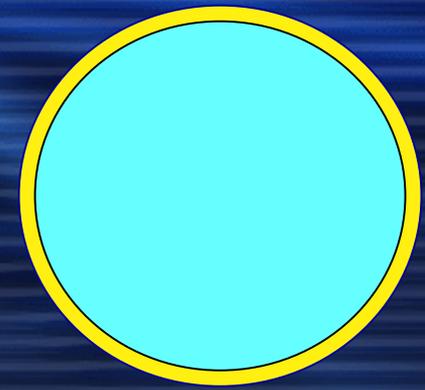
- S: 漿液性腺癌 (腫瘍)
- C: 明細胞腺癌
- E: 類内膜腺癌
- M: 粘液性腺癌 (腫瘍)
- U: 未分化型



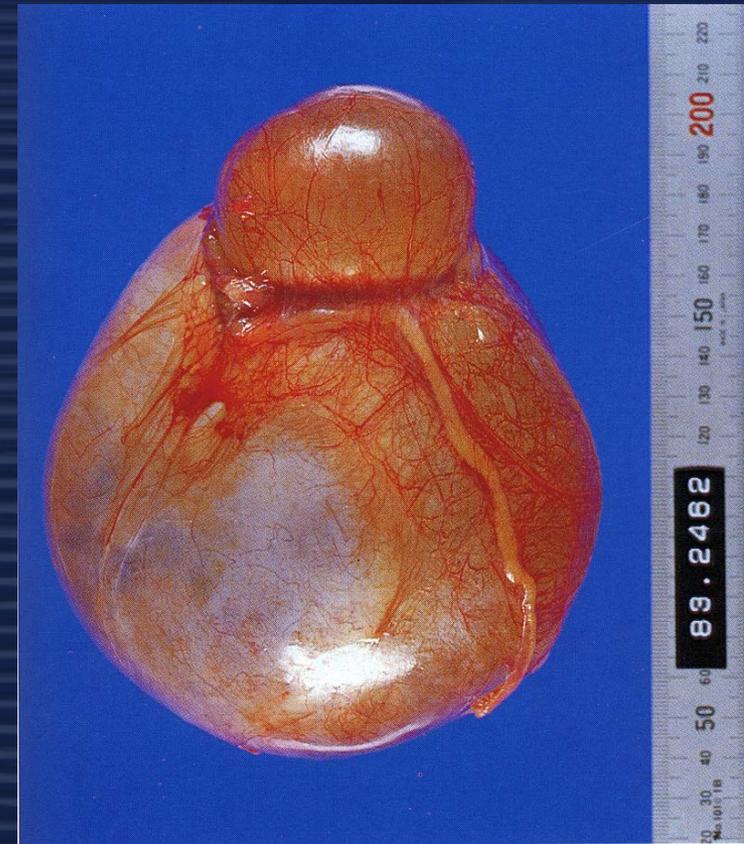
嚢胞性卵巣腫瘍の
増大パターン

漿液性腫瘍

卵巣表層上皮あるいは卵管上皮に類似の形態を示す腫瘍細胞からなる

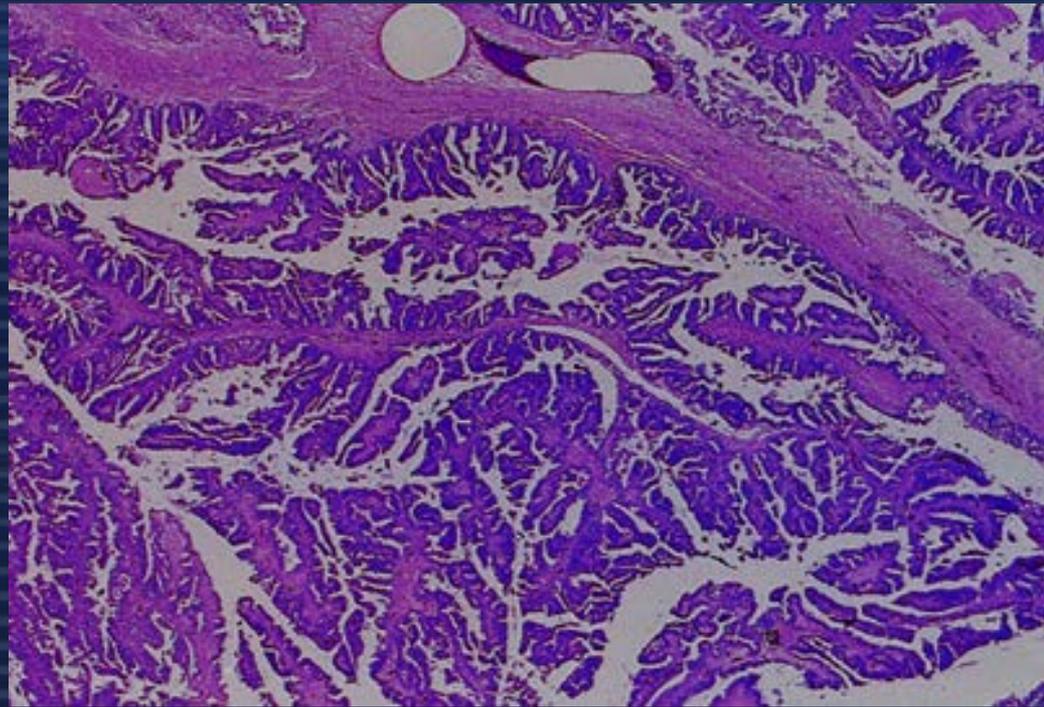


- 良性腫瘍では単房性あるいは少房性のことが多い
- 境界悪性腫瘍や悪性腫瘍では嚢胞内腔に乳頭状隆起を形成し、充実部の割合が高い表在型の発育形態が漿液性腫瘍に特徴的
- 線毛は良性腫瘍の上皮ではしばしば認められるが、境界悪性腫瘍や悪性腫瘍になるとそれほどみられない
- 砂粒体 psammoma bodyの形成は悪性腫瘍ほど多数認められるが、良・悪性の指標とはならない



漿液性嚢胞腺癌

- 全卵巣癌の40%程度を占める
- 60%は両側発生
- 表層上皮性腫瘍の中でCA125が高値となる率が高い
- CA125値、200 U/ml を越える高値を示すことが多い
- 多量の腹水や高度の腹膜播種を伴うことが多い
- 5年生存率はI期で約80%でIII期癌で約25-30%とされている



繊細な樹枝状乳頭状の増殖
スリット状の空隙

漿液性腺癌の2つの亜型

高異型漿液性腺癌(HGSC)と低異型漿液腺癌(LGSC)に分けて考えることが一般的。卵巣漿液性腺癌の90%以上はHGSC

HGSC

- HGSC発生にはTP53変異が関与するとされる
- 境界悪性腫瘍が前駆病変とはならない
- 予後不良
- 一部は卵管癌の卵巣への播種・転移例である可能性が示唆されている

LGSC

- 境界悪性腫瘍を前駆病変として、多段階の遺伝子変異を経て腺癌に進展すると考えられる
- LGSC発生にはK-rasないしBRAF遺伝子の変異との関連が示唆されている
- 臨床的には緩徐な進行

漿液性腫瘍の組織発生

腺腫-癌シーケンス

Benign



Borderline



Carcinoma

LGSC

de novo 発生

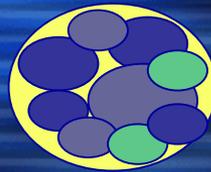
表層上皮

表層上皮封入嚢胞



HGSC

粘液性腫瘍

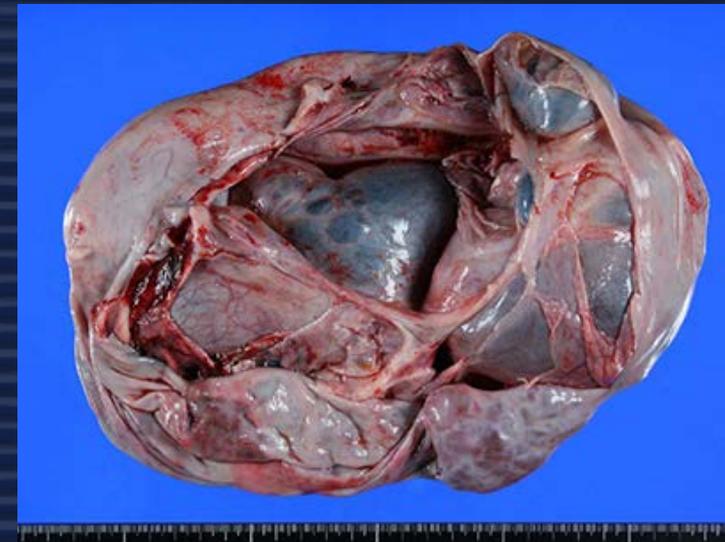


粘液性上皮(細胞質に粘液を含むことを特徴とする)で構成される腫瘍

- 子宮頸管腺上皮や腸管上皮に類似するものがある。ときに胃幽門腺にも類似する。
- 粘液性境界悪性腫瘍は、間質浸潤を欠くものをいう。腸型と内頸部型の2つに大別。
- 悪性粘液性腫瘍は間質浸潤を示す。
- 多房性の嚢胞性腫瘍であることが多い。
- 腫瘍マーカーはCA19-9が重要。

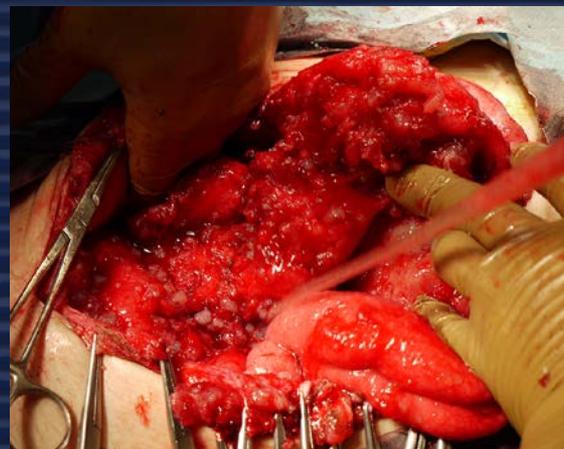
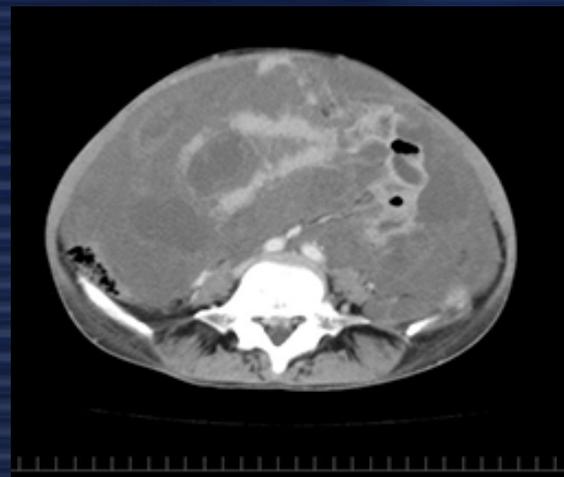


ステンドグラスサイン



腹膜偽粘液腫を伴う粘液性腫瘍

- 粘液産生の旺盛な腫瘍細胞が腹腔内に散布されて、腹腔にゼリー状の粘液が貯留する状態
- 通常は腸型の境界悪性腫瘍や腺腫に起こりやすい
- ほとんどの症例で虫垂は粘液貯留を伴う
- 虫垂腫瘍由来の腹膜偽粘液腫との鑑別がしばしば問題となるが、ほとんどが虫垂原発とされる



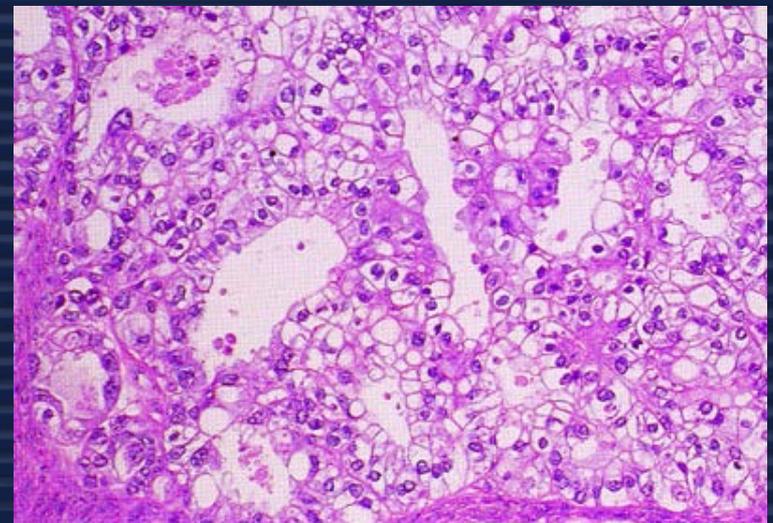
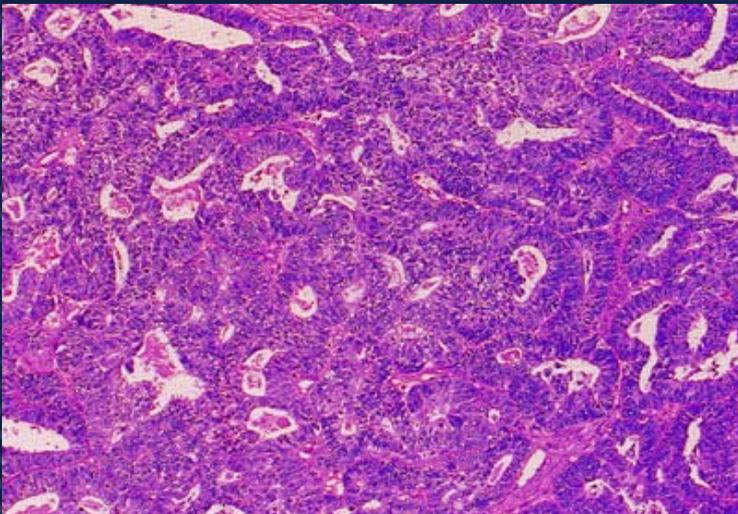
類内膜腫瘍

子宮内膜由来の上皮性および間質性腫瘍に類似を示す腫瘍

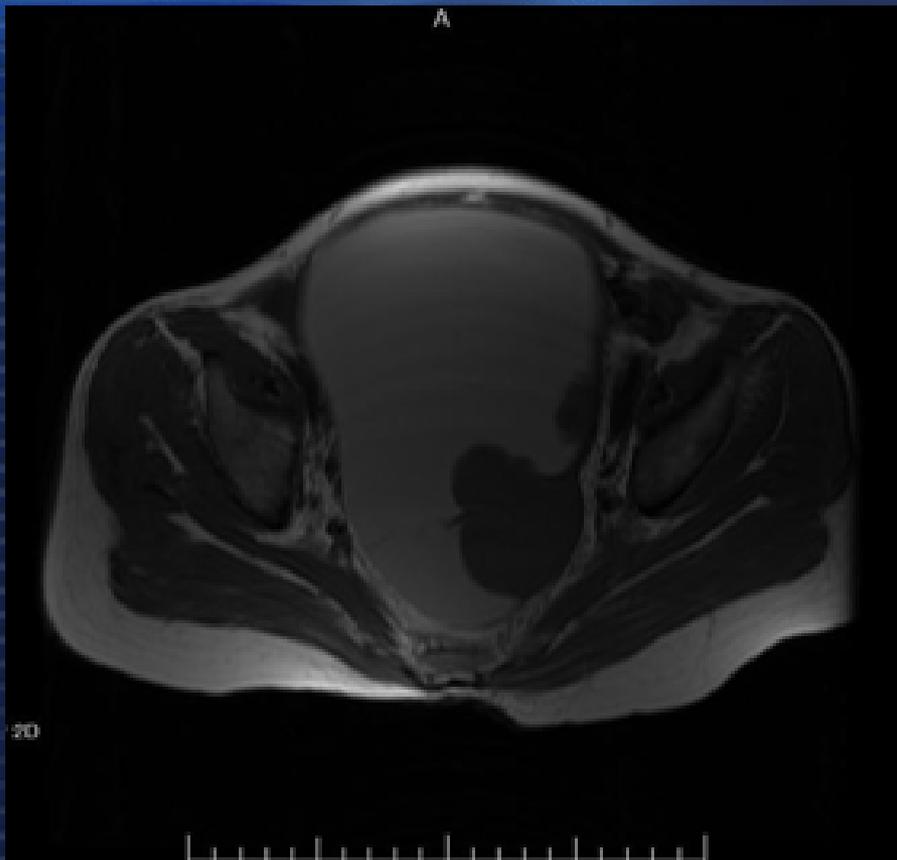
明細胞性腫瘍

グリコーゲンに富む淡明な細胞質を示す。あるいはhobnail状の形態をとる

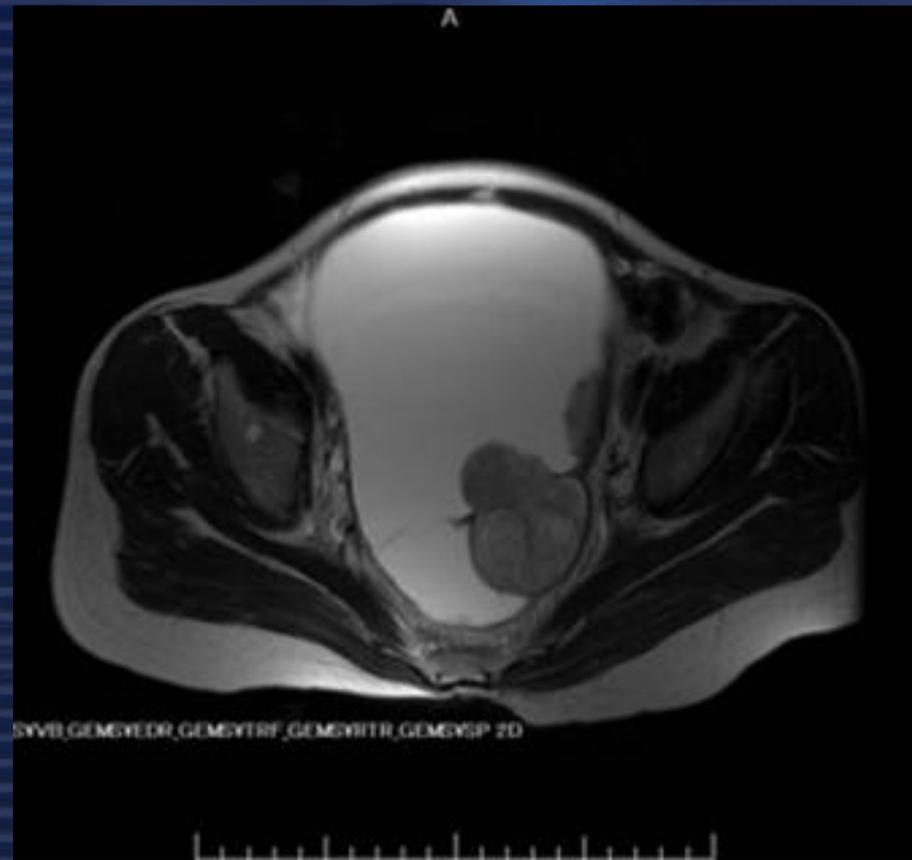
- ほとんどが悪性
- 子宮内膜症を伴うことが多い



症例 31歳 明細胞腺癌



MRI T1強調像



MRI T2強調像

術中迅速病理診断について

- 北米297施設における全臓器の迅速診断79.647例を対象とした調査では、最終診断との一致例は98.3%，判定保留例は4.2%であった(Arch Pathol Lab Med 1991)
- 迅速診断には、①可及的迅速な診断が要求されるという**時間的制約**、②凍結による切片作製時の二次的変化、③検索範囲が限られるという限界がある。
- 誤判定の原因は、①**標本採取部位が不適切(サンプリングエラー)**、②標本作製の不備、③病理医の判断の誤りに分けられる。
- 粘液性腫瘍の大部分を占める腸型粘液性腫瘍では、良性、境界悪性、悪性腫瘍が混在することが珍しくないため、主にサンプリングエラーにより、**過小診断**される傾向にある。転移性卵巣腫瘍との鑑別が困難な例がある。

移行上皮性腫瘍

正常または腫瘍性の尿路(移行)上皮に類似性を示す腫瘍細胞

- 成熟尿路(移行)上皮様の細胞からなる胞巣が、豊富な線維腫様の間質の中に散在性にみられるものをいう。
- 中心部に縦溝のあるコーヒー豆様の核coffee-bean nucleusと両染色あるいは淡明で豊かな細胞質と明瞭な細胞膜を有する細胞が、周囲の線維性間質からは明瞭に区分されて大小の充実性胞巣を形成する。

卵巣癌で頻用される腫瘍マーカーにおける偽陽性疾患

腫瘍マーカー	偽陽性疾患
CA125	良性卵巣腫瘍, 子宮内膜症, 胸膜炎, 腹膜炎
CA19-9	良性卵巣腫瘍, 子宮内膜症, 膵炎, 胆管炎, 肝炎, 大腸癌
CA72-4	子宮内膜症
SCC	皮膚疾患(アトピー性皮膚炎, 乾癬), 肺炎, 慢性腎不全
CEA	肝硬変, 胆石, 糖尿病, 甲状腺機能低下症, 消化器癌 気管支炎, 放射線性腸炎
AFP	肝炎, 肝硬変, 肝癌

腫瘍マーカー値を修飾する因子

～加齢、妊娠、喫煙などの影響～

加齢	上昇↑	CEA	TPA	
	減少↓	CA125	CA72-4	SLX
妊娠	上昇↑	AFP	CA125	CA72-4
		hCG	TPA	SLX
喫煙	上昇↑	CEA	SCC	

性索間質性腫瘍

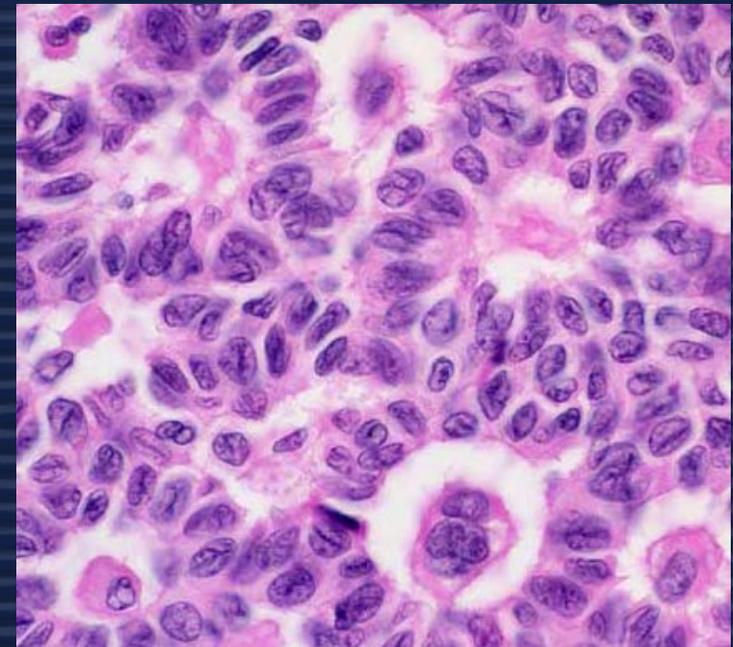
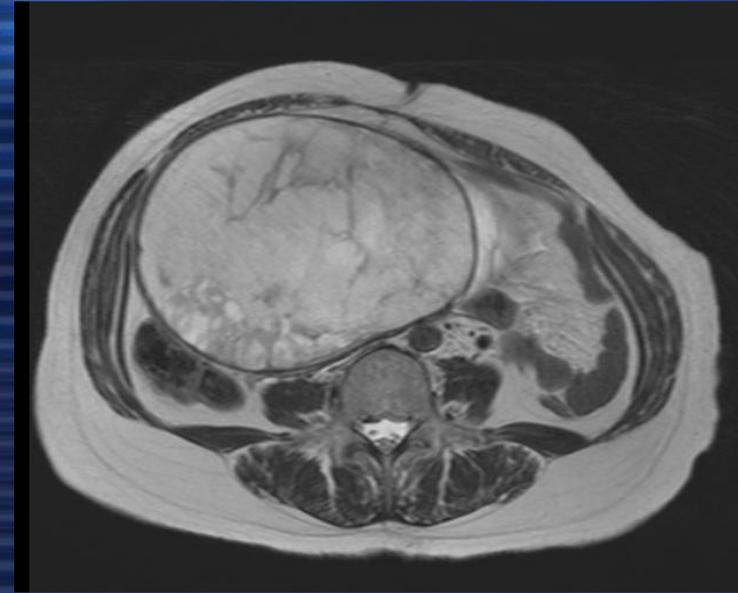
性索間質性腫瘍

- 性索間質性腫瘍の多くは**ホルモン産生性**であり、これによる臨床症状が重要。
- 良性腫瘍の**莢膜細胞腫**は**エストロゲン産生性**で、**不正性器出血**、**無月経**、**思春期早発**などをきたす。高齢の女性で腹壁がみずみずしく年齢に比して若々しい場合、エストロゲン産生**卵巣腫瘍**の存在を疑う。
- 莢膜細胞腫は通常、**嚢胞性成分**の乏しい比較的**小さな充実性腫瘍**で、**断面が黄色**を呈することが多い。
- **線維腫**も莢膜細胞腫と同様に**充実性**の腫瘍を形成するが、**ホルモン産生性に乏しく**、また**大きな腫瘍**を形成することもある。
- **卵巣腫瘍**中、最もまれな組織群であり、**顆粒膜細胞腫**がその大半を占めている。

顆粒膜細胞腫

少なくとも10%が顆粒膜細胞成分で構成される腫瘍
成人型と若年型に分けられる

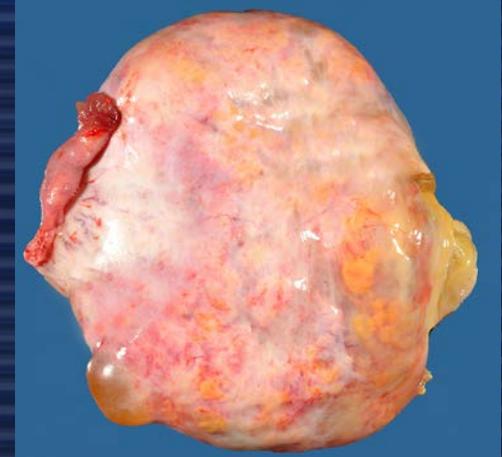
- 性索間質型腫瘍の大半を占める。
- 成人型は臨床的に**境界悪性腫瘍**として扱われるが晩期再発例もある。
- 若年型の小児例では思春期早発症を伴うことが多いが、成人型に比較して予後は一般に良好。
- しばしば**エストロゲン**産生性を示す。
- 核には**コーヒー豆様**の長軸方向の溝がみられる。
- **Call-Exner body**を伴う微少濾胞構造が特徴的。



莢膜細胞腫

さまざまな線維芽細胞成分を持つ内莢膜細胞に類似した、脂質を含む細胞からなる間質性腫瘍

- 良性腫瘍
- 閉経後に好発
- エストロゲン産生などのホルモン活性を示すことがある



セルトリ・ライデッヒ細胞腫

セルトリ細胞、ライデッヒ細胞の両成分がさまざまな比率で出現する腫瘍

- 多くはアンドロゲン産生性
- アンドロゲンにより無月経、男性化徴候が現れる
- 高・中・低分化型の予後はそれぞれ良性・境界悪性・悪性に相当する
- 高分化型ではエストロゲン活性を示すことが多い

胚細胞腫瘍

全卵巣腫瘍のうち悪性胚細胞腫瘍は3%程度

胚細胞腫瘍

良性

成熟嚢胞性奇形種

成熟充実性奇形腫

卵巢甲状腺腫

境界悪性

未熟奇形腫 (G1, G2)

カルチノイド

甲状腺腫性
カルチノイド

悪性

未分化胚細胞種

卵黄嚢腫瘍

胎芽性癌

多胎芽腫

絨毛癌

悪性転化を伴う
成熟嚢胞性奇形腫

未熟奇形腫 (G3)

悪性胚細胞腫瘍の特徴

□ 未熟な生殖細胞 (胚細胞) から発生したと考えられる腫瘍の総称

□ 全卵巣悪性腫瘍の約 8% を占める希な腫瘍

多彩な組織型が含まれる (多くの症例で複数の組織型が混在する)

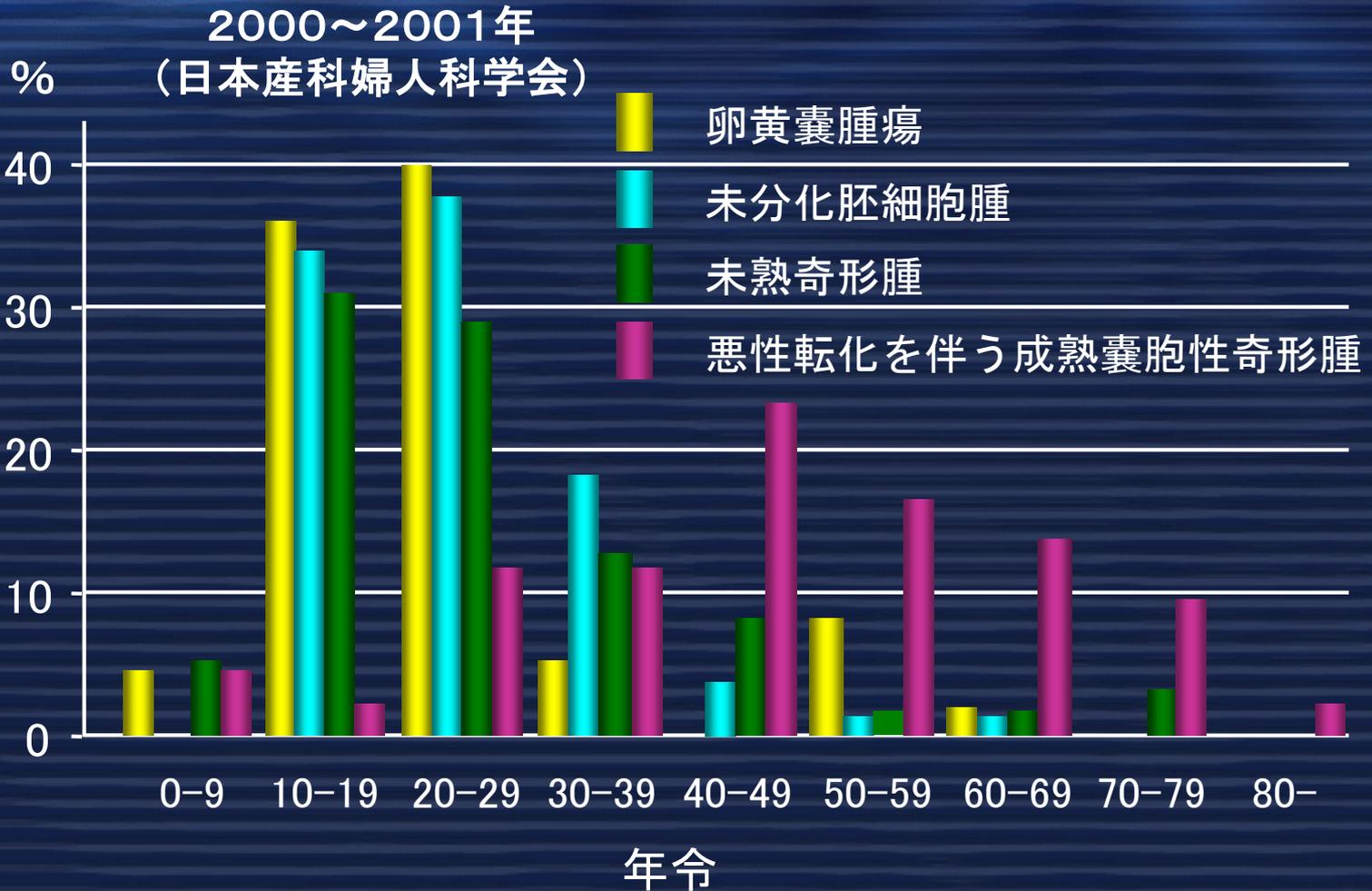
- 原始胚細胞に類似する未分化胚細胞腫
- 体外胚組織を模倣する絨毛癌や卵黄嚢腫瘍
- 胎芽初期を模倣する多胎芽腫や胎芽性癌
- 体細胞組織への分化を示す奇形腫

□ 米国サーベイランスシステム (SEER) における頻度は
未熟奇形腫 (55%) > 未分化胚細胞腫 (32%) 卵黄嚢腫瘍 (13%) > の順
(760例の検討から)

□ 10~20歳代の若年に多く発生し、抗癌剤が奏功するために現在では
妊娠、出産の機能を失うことなく治癒することも少なくない。

□ 腫瘍進展が早いことが早いため、早期診断を行い速やかな治療開始
が必要。

悪性胚細胞腫瘍の年齢分布



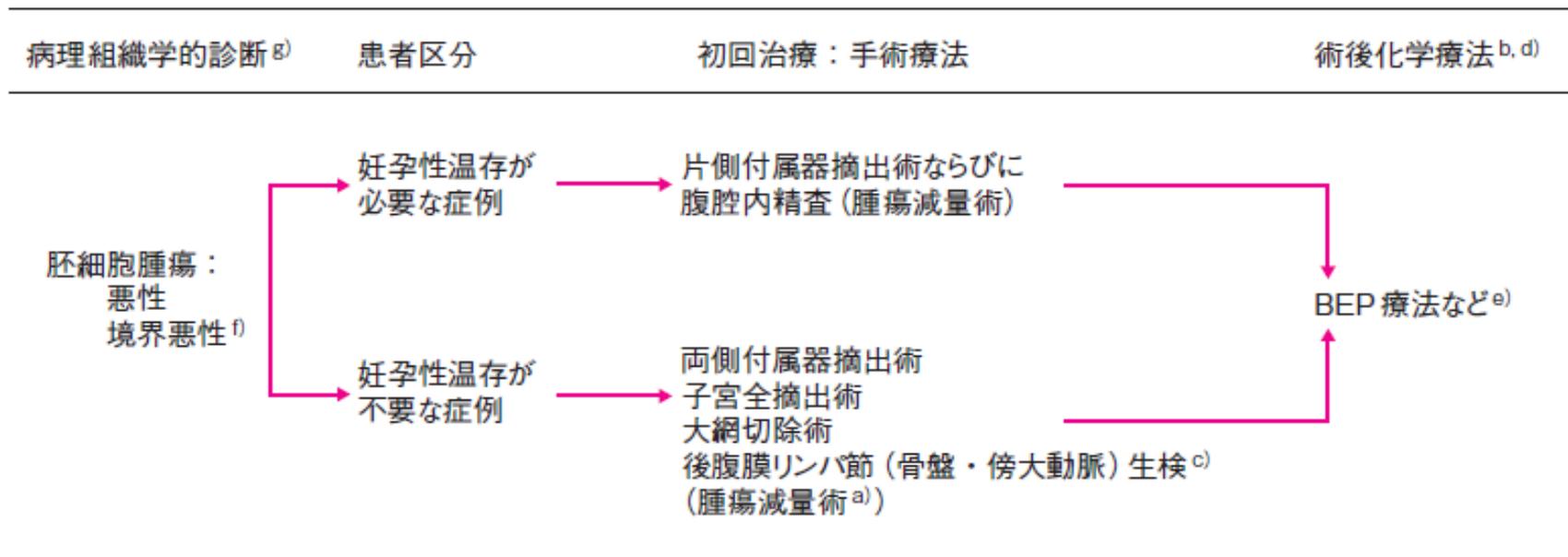
悪性胚細胞腫瘍の腫瘍マーカー

- * 卵黄嚢腫瘍: AFP (未熟奇形腫や胎芽性癌でも上昇)
- * 絨毛癌: HCG (特異的)
- * 未分化胚細胞腫: LDH (非特異的)
- * 悪性転化を伴う成熟嚢奇形腫で上昇: SCC

これら腫瘍マーカーの推移は病勢と相関し、治療効果や経過観察の重要な指標となる。

卵巣がん治療ガイドラインより

Ⅱ 治療フローチャート



BEP療法

ブレオマイシン： 20mg/m²あるいは30mg/body静注、day 2, 9, 16

エトポシド： 100mg/m²静注、day 1~5

シスプラチン： 20mg/m²静注、day 1~5

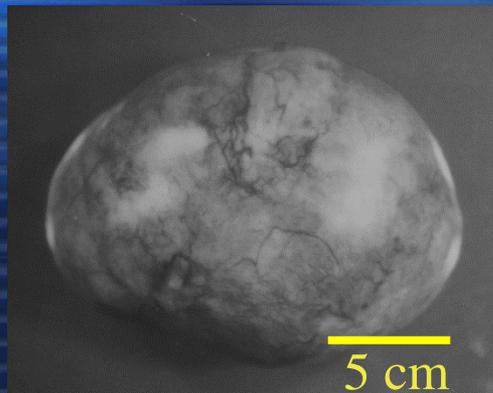
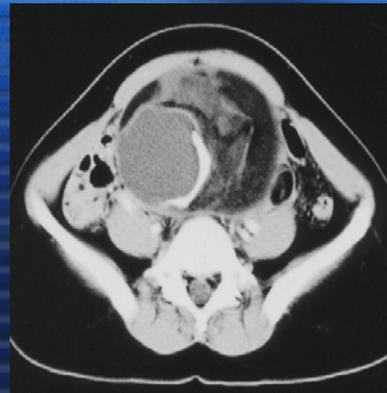
奇形腫

成熟した2~3胚葉の体細胞組織からなる良性腫瘍

- 最も高頻度にみられる胚細胞腫瘍
- 捻転を起こしやすいが、検診で偶然発見されることも多い
- MRIにてT1強調で高信号、T2強調で中等度の信号
- CA19-9の軽度上昇
- 肉眼的な形態から1) 充実性、2) 嚢胞性、3) 胎児型に分類される
- 通常の成熟奇形腫では表皮、毛根、歯、毛髪、皮脂腺、汗腺、軟骨、呼吸上皮、神経膠組織、平滑筋、脂肪組織などが認められる



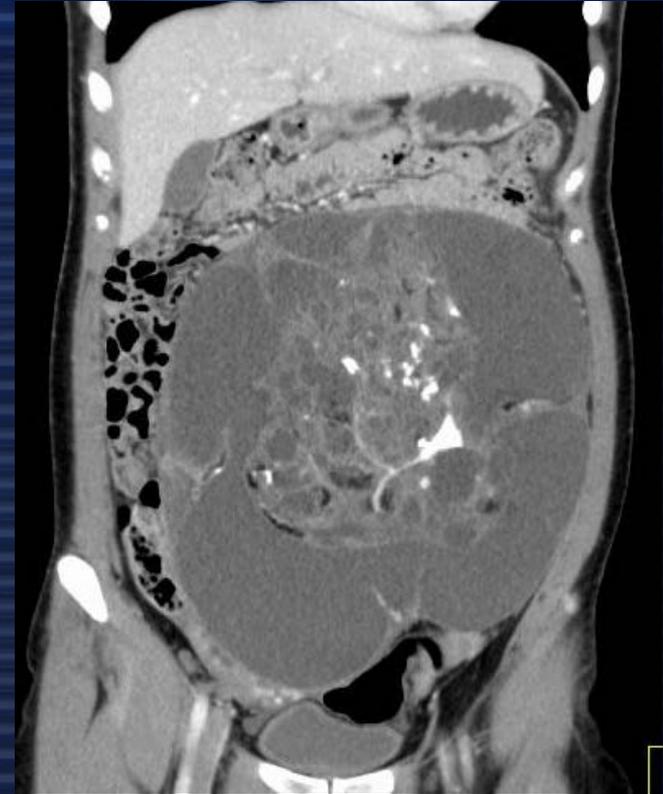
胎兒型奇形腫



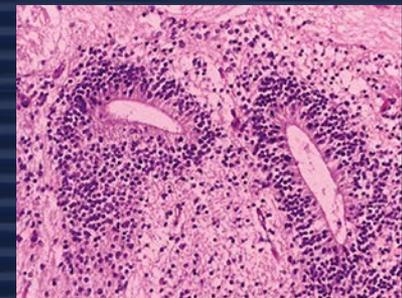
未熟奇形腫

胎生期類似の未熟な組織を種々の割合に伴う奇形腫と定義

- 成熟型奇形腫の成分に混在して認めることが多い。従って毛髪、骨、軟骨などの成熟した組織を認めることが多い。
- 片側性の比較的大きな腫瘍として見られる。
- 未熟な胎児成分とされるものの大部分は外胚葉性の神経組織である。
- 未熟成分の量は予後推定のための指標になると考えられ、組織学的異型度判定gradingに用いられる。



- Grade 0: すべての成分が成熟した組織よりなる(→成熟奇形腫)
- Grade 1: 未熟組織が少量みられ、成熟組織と混在する。
- Grade 2: 未熟な成分が中等量みられ、核分裂がかなりみられる。
- Grade 3: 未熟組織と未熟神経上皮が広範囲に存在する。



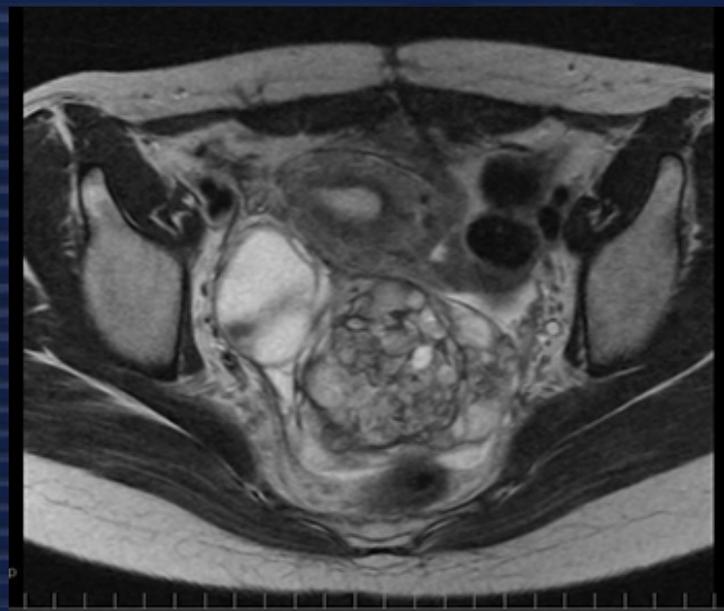
Growing teratoma syndrome

1982年, Logothetisらが定義したGrowing teratoma syndromeといわれる以下の項目を満たす病態。

1. 胚細胞性腫瘍の進行例において、化学療法後もしくはその最中に転移性腫瘍の増大を示す。
2. 血中腫瘍マーカーは正常化
3. 切除された腫瘍組織は病理学的にmature teratoma

発生機序として考えられること

1. 化学療法によって悪性細胞のみが死滅し、分化度の高い組織が残存。
2. 自然にあるいは治療によって、悪性胚細胞の細胞分化能が変化し成熟細胞に分化。
3. 未熟奇形腫原発巣内の成熟成分のみが転移し、化学療法への感受性が低いため増大傾向を示した。



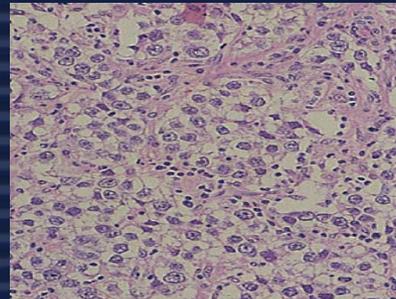
悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫

- 成熟型嚢胞性奇形腫の構成成分から悪性腫瘍が発生する頻度は**1~2%**
- 80%が**扁平上皮癌**、腺癌、未分化癌、悪性黒色腫などがみられることがある。
- **40~60歳**に多く見られる。
- 扁平上皮癌を伴っている場合は**SCC**測定が有用。



未分化胚細胞腫

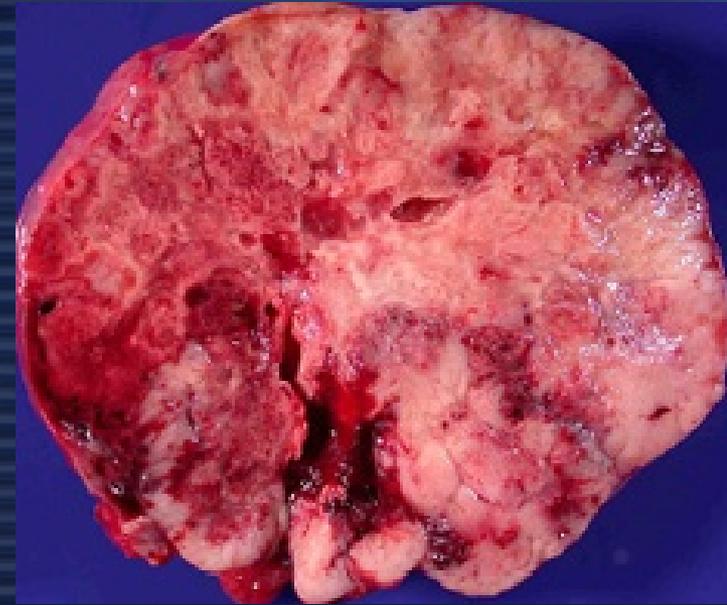
- 原始胚細胞が多分化能を有する前に腫瘍化したもの
- 10-15%が両側性であるので、対側卵巣のより注意深い観察が必要
- 充実性腫瘍の内部が多結節状に区画された画像所見を呈する。
- LDHがしばしば上昇する。約3%で血清hCG値が上昇する。
- 断面は乳白色または淡黄褐色髓様で分葉状を呈する



卵黄囊腫瘍 (yolk sac tumor)

多分化能を有する原始胚細胞が卵黄囊への分化の過程で腫瘍化したもの

- 悪性胚細胞腫瘍の20~25%
- 30歳未満の若年齢層に好発(中央値18歳)
- ほぼ全例で血清a-fetoprotein(AFP)値が上昇(再発時にも上昇)。
- 上皮性卵巣癌に比べ抗癌剤感受性は高いが、比較的予後が悪い



- 特徴ある多彩な組織像を呈する腫瘍
- 典型例(内胚葉洞)では卵黄囊を模倣した構造をつくる
- ときに腫瘍細胞が血管周囲に配列を示すシラー・デュヴァル小体Schillar-Duval bodyの形成をみる
- 腫瘍細胞の細胞質はグリコーゲンや脂肪に富み明るい細胞内外に好酸性硝子eosinophilic hyaline globuleがしばしばみられる。



妊娠に伴う卵巣腫瘍

妊娠中の付属器腫瘍の内訳

組織型	症例数	%
成熟嚢胞性奇形腫	109	43.0
内膜症性嚢胞	18	7.1
漿液性又は粘液性嚢胞線腫	47	18.6
線維腫	16	6.3
卵嚢嚢胞	23	9.0
黄体嚢胞	30	12.0
その他	4	1.6
悪性腫瘍	6	2.4

Liu JR, et al: Cancer obstetrics and gynecology. Lippincott Williams & Wilkins, 239-247, 1995より

腫瘍マーカーの妊娠性変化

* 妊娠中増加するマーカー

CA125(初期)、LDH(後期)、AFP、TPA

* 軽度の上昇がありうるマーカー

SCC、CA72-4、SLX

* 妊娠の影響を受けないマーカー

CEA、CA19-9

腫瘍マーカーと妊娠、産婦人科の実際 46:781-787,1997より

		妊娠前期(~13週)	中期(14~27週)	後期(28週~)
CA125	$\leq 35\text{U/ml}$	陽性率50%~70%	5~6%	
		通常200U/mlを超えることは稀。		
AFP	$\leq 20\text{U/ml}$	100%		
		通常400ng/mlを超える事は稀、中枢神経管欠損胎児妊娠時に400ng/ml以上となる。		
CA72-4	$\leq 4\text{U/ml}$	全妊娠経過を通じて陽性率20%。10U/mlを超える事は稀。		
SCC	$\leq 2.0\text{ng/ml}$	全妊娠経過を通じて陽性率14%。3.0ng/mlを超える事は稀。		

妊娠中の悪性卵巣腫瘍の組織型

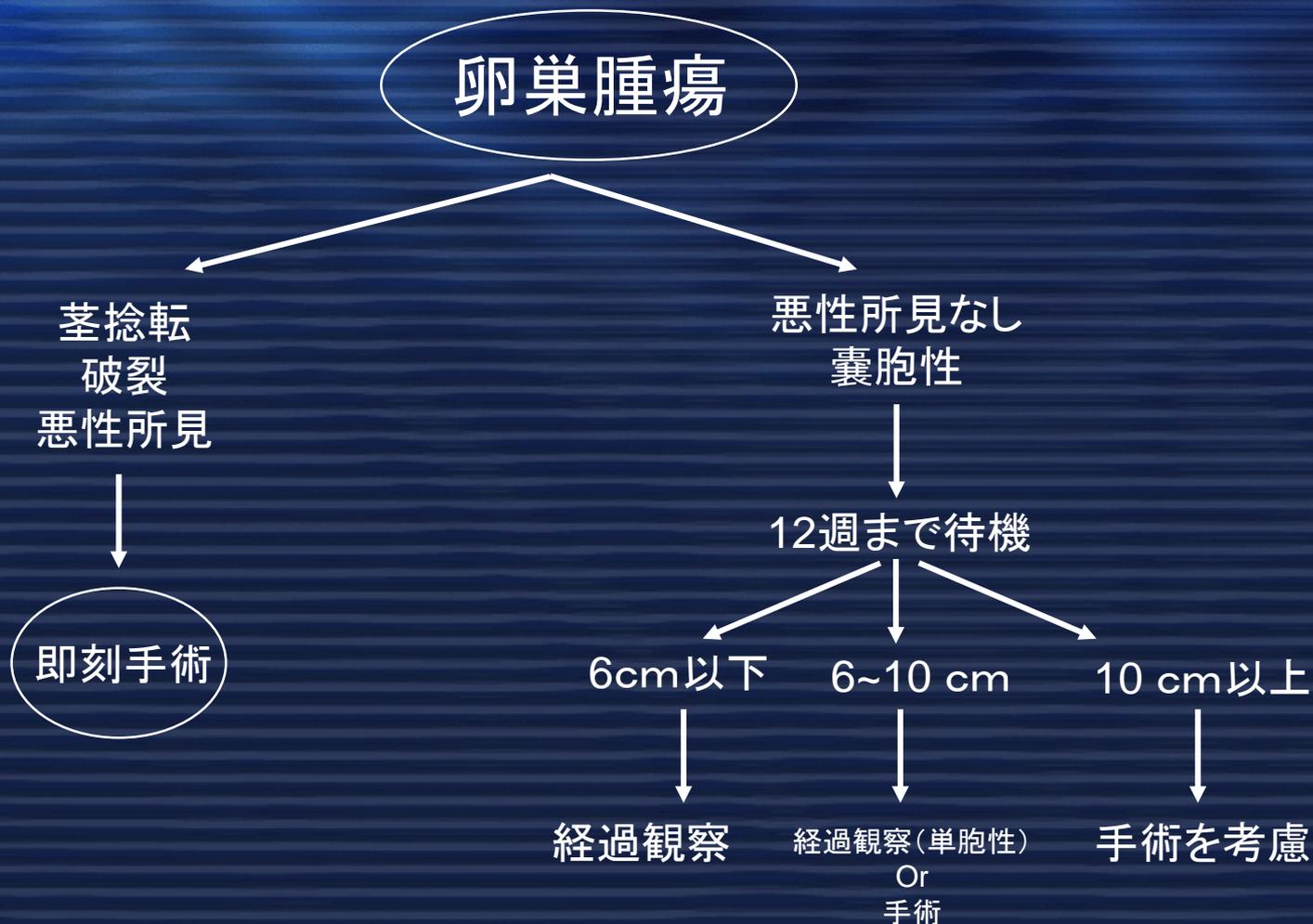
<u>境界悪性腫瘍</u>	<u>35%</u>
<u>卵巣癌</u>	<u>30%</u>
<u>未分化胚細胞腫</u>	<u>17%</u>
顆粒膜細胞腫	13%
未分化癌	3%

Grendys Jr EC, et al: Ovarian cancer in pregnancy. Surg Clin N Am 75:1-14,1995より

妊娠合併卵巣腫瘍の診断のポイント

- 5～6cm以下の単房性嚢腫は大部分、機能性嚢胞→経過観察可
- 子宮内膜症性嚢胞はT1画像での高信号が特徴
妊娠中は多くは軽快
- 成熟嚢胞奇形腫は16週以降まで存続する腫瘍の中で最多
→脂肪抑制MRIで鑑別は容易
- 中期に至っても縮小傾向なし→嚢胞性腫瘤→上皮性腺腫の疑い
- 内腔への乳頭状増殖や壁在結節の存在、壁肥厚→悪性腫瘍の疑い
- 内膜症性嚢胞の脱落膜化→悪性と間違われやすい

妊娠合併卵巣腫瘍の管理



類腫瘍病変

出血性黄体嚢胞

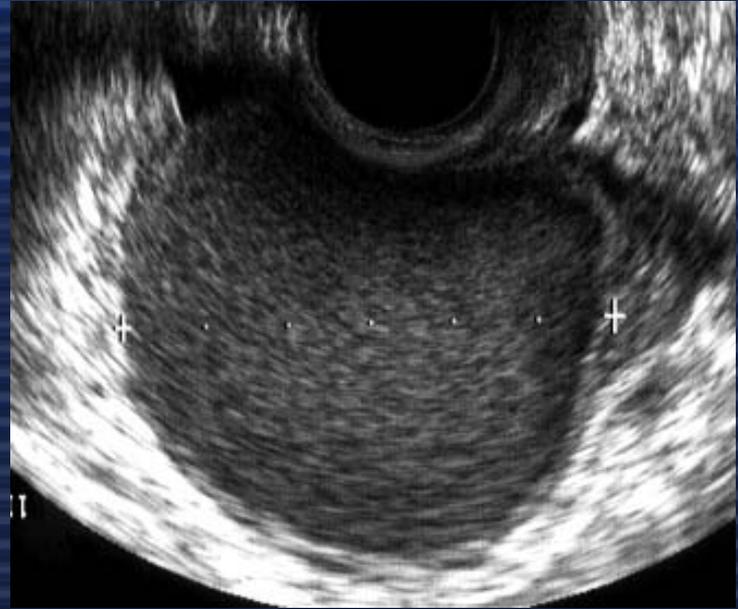
子宮内膜症性嚢胞

Peritoneal inclusion cyst

OHSS

卵巣子宮内膜症性嚢胞

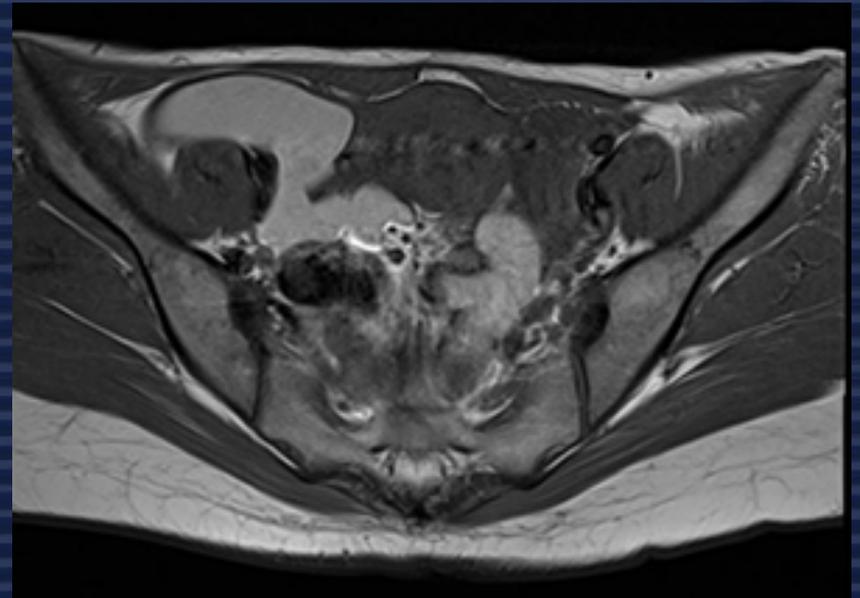
- 嚢胞内部には異所性内膜の剥脱により古い血液を貯留する超音波にて、典型的なものは砂粒状の内部エコー像を呈する。
- MRIが有用で、T1強調で高信号を示すが脂肪抑制画像で抑制されないことで血液の貯留が強く示唆される。
- 腫瘍マーカーではCA125やCA19-9の軽度上昇がしばしば認められる。
- 子宮内膜症性嚢胞の癌化が注目されている。約0.7%の頻度とされる。超音波にて充実部の出現を認める長径4cm以上、年齢40歳以上では摘出を考慮する。
- 腫瘍性病変の可能性があるが径5cm未満の小さな嚢胞性腫瘍で充実性部分をまったく認めない場合は経過観察を行う。しかし、増大したり充実性部分が出現すれば手術を行う。



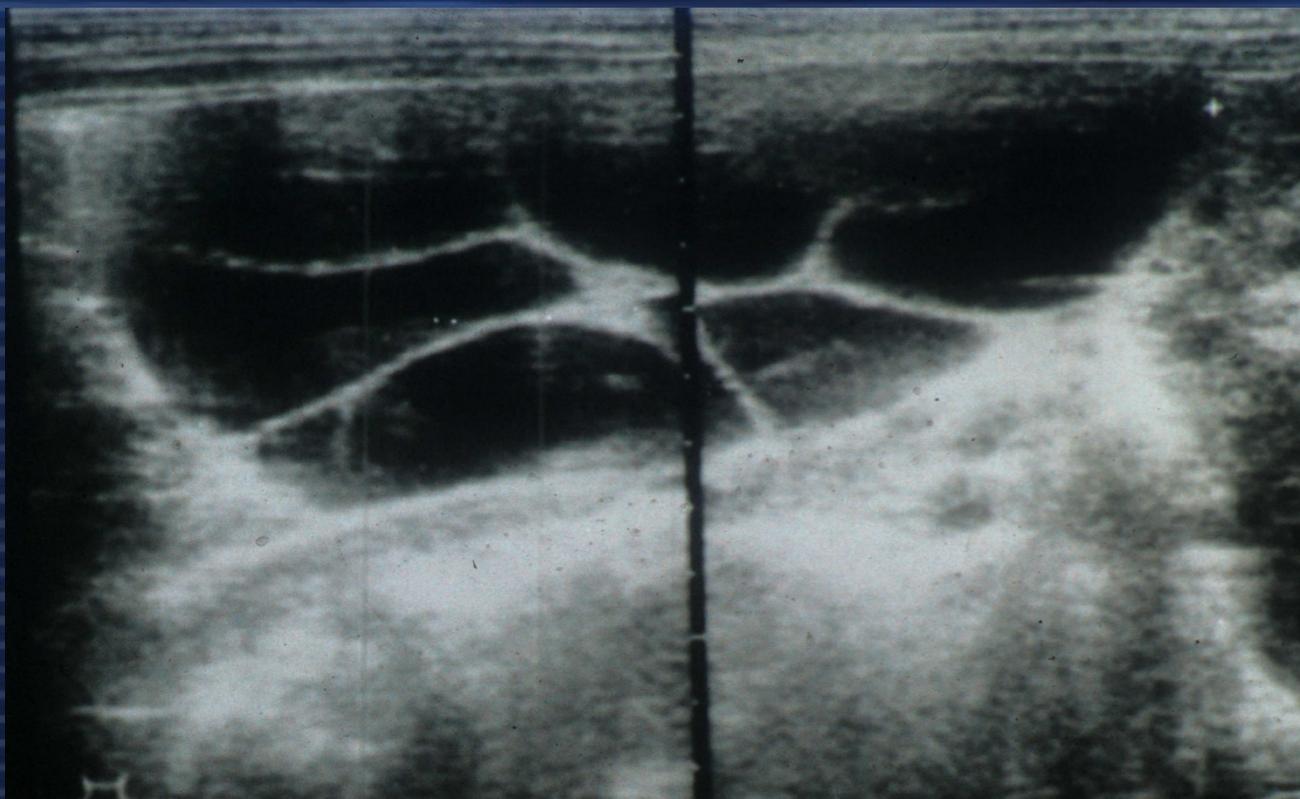
Peritoneal inclusion cyst

- 卵巣機能が保たれている女性において、腹膜の吸収能力が低下すると、**液体貯留**が**優位**となり貯留嚢胞を形成する。
- **手術**や外傷、骨盤内感染症、**子宮内膜症**、Crohn病がクリアランス低下の原因としてあげられる。
- 外科的切除を行っても**30-50%は再発**すると報告されている。
- **経口避妊薬**で卵巣機能を抑制するなどの保存療法も選択される。

骨盤腔のスペースを埋めるような不規則形



正常妊娠に伴う、OHSS様のエコー所見



出血性黄体嚢胞

- 出血性黄体嚢胞は排卵や黄体形成の際の卵胞内出血が通常より増量したもので、下腹部痛または不快感を伴うことが多い。
- 超音波では嚢胞内部に特有の網状エコー像が観察され、これは凝血塊と析出フィブリンによるものとされる。

