

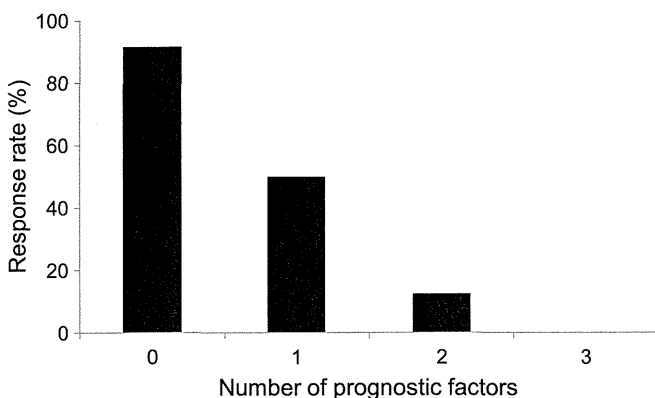
**TABLE 3.** Multivariate analysis of the treatment response

	OR	95% CI	P
Age, yrs			
<60 vs ≥60	0.86	0.18–3.85	0.849
Stage			
IVB vs others	2.95	0.30–38.0	0.366
Histology			
SCC vs others	0.97	0.13–6.62	0.972
Performance status			
0–1 vs 2	8.58	1.53–71.8	0.025
Prior chemotherapy			
Yes vs no	0.02	0.00–0.15	<0.001
Prior radiosensitizer			
Yes vs no	3.85	0.72–26.4	0.134
Symptom status			
Yes vs no	0.06	0.01–0.38	0.006
Site of disease			
Pelvic vs combined	0.33	0.05–1.81	0.217
DFI, mos			
<6 vs ≥6	2.30	0.44–13.6	0.330

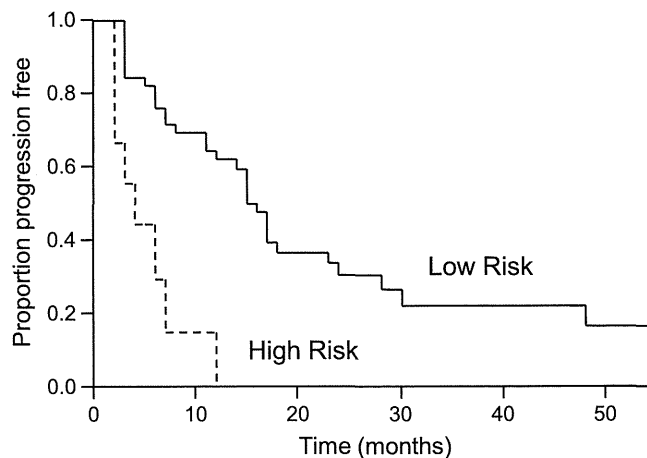
OR, odds ratio; 95% CI, 95% confidence interval.  
SCC, squamous cell carcinoma.

Content, Table 1, <http://links.lww.com/IGC/A83>). In this multivariate analysis, as shown, shorter treatment-free interval was associated with a worse response, although the statistical significance was marginal ( $P = 0.062$ ).

In the current study, patients with asymptomatic disease showed a significantly stronger response than those with symptomatic disease, which indicates the benefit of detecting recurrence early in posttreatment follow-up programs before the development of symptoms. It has been reported that positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT) is a reliable modality for assessing asymptomatic



**FIGURE 1.** Response rate according to the number of prognostic factors.



**FIGURE 2.** Kaplan-Meier estimates of PFS based on the number of prognostic factors. Low-risk group: patients with no or one risk factor, high-risk group: patients with 2 to 3 risk factors. The patients in the high-risk group showed significantly shorter survival than those in the low-risk group ( $P < 0.0001$ ).

recurrence in uterine cervical cancer.<sup>21</sup> As the detection of asymptomatic recurrence by PET-CT might result in an improved response to TC chemotherapy, the clinical value of PET-CT as a follow-up procedure should further be investigated.

In the current study, the patients that had previously been treated with platinum-based chemotherapy showed a significantly worse response to TC than those who had not. Moreover, the patients who had received a radiosensitizing agent as part of their initial treatment showed a weaker response to TC, although the difference was not statistically significant ( $P = 0.134$ ). Similar results have been reported previously.<sup>2,22,23</sup> It was reported that the efficacy of platinum-based chemotherapy was greater in patients cervical cancer who relapsed at more than 2 years after their platinum-based chemotherapy than in those who relapsed within 6 months of their platinum-based chemotherapy.<sup>2</sup> A recent retrospective review of 4 randomized phase 3 clinical trials demonstrated that patients who had received radiosensitizing chemotherapy displayed a significantly weaker response to cisplatin-based chemotherapy than those who had not (23.4% vs 36.2%,  $P = 0.008$ ). Collectively, these results suggest that recurrent cervical cancer that has previously been treated with radiosensitizing cisplatin or platinum-based chemotherapy is more likely to be resistant to second-line platinum-based chemotherapy. To overcome the platinum resistance that develops during the course of chemoradiotherapy or platinum-based chemotherapy, the development of novel treatments is urgently needed.

Treatment strategies that might be beneficial for such TC-resistant patients include the use of nonplatinum doublet chemotherapy or the use of biological agents. On the basis of preclinical data demonstrating the synergy between topotecan and paclitaxel,<sup>24</sup> as well as the promising results obtained in a phase 2 trial of topotecan plus paclitaxel in

patients with recurrent cervical cancer,<sup>25</sup> the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) is currently investigating the efficacy of the nonplatinum doublet topotecan and paclitaxel in a phase 3 trial (Zervix-1 trial).<sup>26</sup> Moreover, on the basis of promising results from phase 2 trials of antiangiogenic agents,<sup>27</sup> with the aim to evaluate the efficacy of bevacizumab and compare the efficacy of topotecan plus paclitaxel with cisplatin plus paclitaxel in patients with recurrent cervical cancer, GOG is currently conducting a phase 3 trial of their GOG 240 protocol.<sup>28</sup> In addition to antiangiogenic agents, novel small molecule inhibitors that block signaling cascades associated with platinum resistance might also be beneficial in this patient population.

On the basis of the results of multivariate analysis, we proposed a prognostic factor composed of 3 prognostic variables for predicting PFS. The PFS of patients in the low-risk group was roughly 4 times as long as that observed in the high-risk group. This model has several advantages that are relevant to clinical practice. This simple prognostic model offers individualized survival estimates, which would facilitate clinical and ethical decisions. Using this model, we might be able to identify long-term survivors who could be offered TC for their recurrent disease. In addition, the model enables us to identify patients who would not derive clinical benefit from TC and offer them the opportunity to receive other types of treatment including nonplatinum chemotherapies, biologic agents, and optimal supportive care.

In conclusion, our data demonstrate that the combination of paclitaxel and carboplatin is effective in both recurrent and advanced cervical cancer. Performance status, prior chemotherapy, and symptom status were found to be significant prognostic factors for the response to TC. Using our prognostic model, we might be able to identify patients who are unlikely to respond to TC and to direct these patients toward other treatments. We have to recognize the potential limitations of our study. One is the relatively small number of patients included in the current study. In addition, because of its retrospective nature, we cannot exclude potential sources of bias such as “lead time bias” and “length time bias.” Thus, we have to wait to conclude the feasibility and the efficacy of TC therapy until the result of the JCOG0505 trial becomes available. Moreover, the prognostic model proposed in the current study should further be investigated in a prospective setting in this patient population.

## ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Remina Emoto for providing secretarial assistance.

## REFERENCES

1. Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;83:41–78.
2. Long HJ 3rd. Management of metastatic cervical cancer: review of the literature. *J Clin Oncol*. 2007;25:2966–2974.
3. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113–3119.
4. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1997;15:165–171.
5. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:4626–4633.
6. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4649–4655.
7. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*. 1989;7:1748–1756.
8. McGuire WP 3rd, Arseneau J, Blessing JA, et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1990;8:755–756.
9. Termrungruanglert W, Kudelka AP, Piamsomboon S, et al. Remission of recurrent cervical cancer with paclitaxel and carboplatin: a case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996;17:493–496.
10. Sit AS, Kelley JL, Gallion HH, et al. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. *Cancer Invest*. 2004;22:477–478.
11. Moore KN, Herzog TJ, Lewin S, et al. A comparison of cisplatin/paclitaxel and carboplatin/paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;105:299–303.
12. Piver MS, Ghamande SA, Eltabbakh GH, et al. First-line chemotherapy with paclitaxel and platinum for advanced and recurrent cancer of the cervix—a phase II study. *Gynecol Oncol*. 1999;75:334–337.
13. Secord AA, Havrilesky LJ, Carney ME, et al. Weekly low-dose paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical and endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2007;12:31–36.
14. Tinker AV, Bhagat K, Swenerton KD, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced and recurrent cervical carcinoma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol*. 2005;98:54–58.
15. Mabuchi S, Morishige K, Enomoto T, et al. Carboplatin and paclitaxel as an initial treatment in patients with stage IVb cervical cancer: a report of 7 cases and a review of the literature. *J Gynecol Oncol*. 2010;21:93–96.
16. Mabuchi S, Morishige K, Fujita M, et al. The activity of carboplatin and paclitaxel for recurrent cervical cancer after definitive radiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2009;113:200–204.
17. Pectasides D, Fountzilias G, Papaxoinis G, et al. Carboplatin and paclitaxel in metastatic or recurrent cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19:777–781.
18. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Gynecologic Oncology Group. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21:3183–3185.
19. Saito I, Kitagawa R, Fukuda H, et al. A phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in

- stage IVB, persistent or recurrent cervical cancer: Gynecologic Cancer Study Group/Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0505). *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:90–93.
20. Vermorken JB, Zanetta G, De Oliveira CF, et al. Randomized phase III trial of bleomycin, vindesine, mitomycin-C, and cisplatin (BEMP) versus cisplatin (P) in disseminated squamous-cell carcinoma of the uterine cervix: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group study. *Ann Oncol*. 2001;12:967–974.
21. Brooks RA, Rader JS, Dehdashti F, et al. Surveillance FDG-PET detection of asymptomatic recurrences in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;112:104–109.
22. Moore DH, Tian C, Monk BJ, et al. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2010;116:44–49.
23. Tanioka M, Katsumata N, Yonemori K, et al. Second platinum therapy in patients with uterine cervical cancer previously treated with platinum chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;68:337–342.
24. Bahadori HR, Green MR, Catapano CV. Synergistic interaction between topotecan and microtubule-interfering agents. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;48:188–196.
25. Tiersten AD, Selleck MJ, Hershman DL, et al. Phase II study of topotecan and paclitaxel for recurrent, persistent, or metastatic cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004;92:635–638.
26. Tewari KS, Monk BJ. The rationale for the use of non-platinum chemotherapy doublets for metastatic and recurrent cervical carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010;8:108–115.
27. Wright JD, Viviano D, Powell MA, et al. Bevacizumab combination therapy in heavily pretreated, recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2006;103:489–493.
28. Kitchener HC, Hoskins W, Small W Jr, et al. Cervical Cancer Consensus Group. The development of priority cervical cancer trials: a Gynecologic Cancer InterGroup report. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:1092–1100.

日本臨牀 70 卷 増刊号 4 (2012 年 6 月 20 日発行) 別刷

# 婦人科がん

—最新の研究動向—

## IV. 卵巣がん

卵巣癌の発癌機構

### 遺伝子異常

吉野 潔  
小林 栄仁

上田 豊  
藤田 征巳

木村 敏啓  
榎本 隆之

## IV 卵巣がん

卵巣癌の発癌機構  
遺伝子異常

Genetic abnormalities in the pathogenesis of ovarian cancer

吉野 潔  
小林 栄仁上田 豊  
藤田 征巳木村 敏啓  
榎本 隆之

Key words: 卵巣癌, 遺伝子異常, KRAS, TP53

## はじめに

近年卵巣癌はKurmanらにより生物学的悪性度の違いからType IとType IIの2つのカテゴリーに分類されてきており広く認められつつある。Type Iにはlow-gradeの漿液性腺癌, low-gradeの類内膜腺癌, 明細胞腺癌, 粘液性腺癌, プレンナー腫瘍が分類される。一方, Type IIにはhigh-gradeの漿液性腺癌, high-gradeの類内膜腺癌, 癌肉腫, 未分化癌が含まれる。発症様式に関して卵管上皮の卵巣へのインプラントにより漿液性腺癌が発症するモデルが提唱され, 近年そのモデルが正しいことが証明されてきている。また, 卵巣子宮内膜症性嚢胞を母体として明細胞腺癌, 類内膜腺癌が発症することは古くから知られている。

このように卵巣癌の発生に関して組織型別に異なったモデルが存在すると考えられており, 本稿では, 組織型別の遺伝子異常に注目して最近の知見を紹介する。

## 1 Type別の卵巣癌の遺伝子異常

## 1) Type I 卵巣癌

近年ShihとKurmanによって卵巣癌を2つのタイプに分類することが提唱されてきている<sup>1)</sup>。

すなわち前癌病変を経て比較的緩やかに癌化・進展する癌がType Iと呼ばれ, low-gradeの漿液性腺癌, low-gradeの類内膜腺癌, 明細胞腺癌, 粘液性腺癌, プレンナー腫瘍が分類される。それに対してaggressiveで急速な進行を示し前癌病変が存在しないと考えられるタイプはType IIと呼ばれ, high-gradeの漿液性腺癌, high-gradeの類内膜腺癌, 癌肉腫, 未分化癌が含まれる。Type IにおいてはMAPKシグナル経路, PI3Kシグナル経路が重要な役割を担っており頻度の高い遺伝子変異異常はこれらのシグナル経路にかかわる分子に多くみられる。組織型別の頻度の高い遺伝子異常を表1に示す。

## a. Low-gradeの漿液性腺癌

## a) KRAS, BRAF

low-gradeの漿液性腺癌においてはMAPKシグナル経路(図1)が重要な役割を果たしている。細胞外シグナルがKRAS-BRAF-MEK-ERKと伝えられる経路のうちKRAS, BRAF遺伝子の変異がlow-gradeの漿液性腺癌の65%に認められている<sup>2)</sup>。ras癌遺伝子は1981年にラット肉腫ウイルスHrveyおよびKirsten株の中の癌遺伝子として同定され, それぞれv-H-ras, v-K-rasと呼ばれるが, ヒトにおいてはN-rasと呼ばれるものも存在することから3種類のras癌遺伝子がある。そのうちK-ras(KRAS)は染

Kiyoshi Yoshino, Yutaka Ueda, Toshihiro Kimura, Eiji Kobayashi, Masami Fujita, Takayuki Enomoto: Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Graduate School of Medicine 大阪大学大学院医学系研究科・医学部 産婦人科

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

表1 組織型別にみた卵巣癌の遺伝子異常(文献<sup>2)</sup>より改変)

type	組織型	遺伝子異常
I	low-grade 漿液性腺癌	BRAF, KRAS(65%)
	low-grade 類内膜腺癌	PTEN(20%), βカテニン(16-54%), MI(13-50%)
	粘液性腺癌	KRAS(75%)
	明細胞腺癌	ARID1A(50%), PIK3CA(50%), PTEN(20%)
II	high-grade 漿液性腺癌	TP53(90%), WT1
	high-grade 類内膜腺癌	TP53

MI: microsatellite instability.

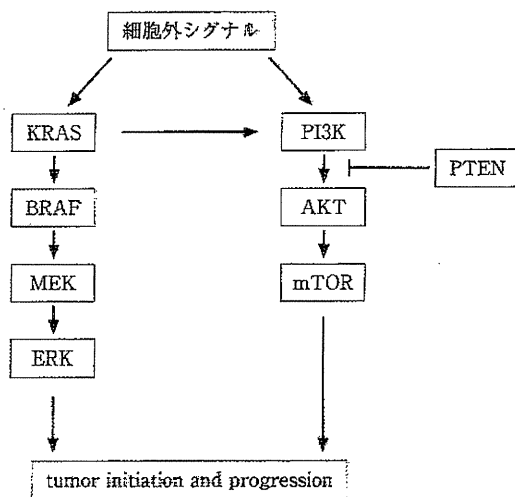


図1 卵巣癌に関連するシグナル(文献<sup>2)</sup>より改変)

染色体12p12.1に位置しており、189個のアミノ酸よりなるp21と呼ばれる低分子量GTP結合タンパク質をコードし、GTP結合能とGTPase活性を有している。婦人科癌でKRAS遺伝子が注目を浴びたのは、子宮内膜癌細胞のDNAをマウスNIH3T3細胞に導入しトランスフォームした細胞から同定された子宮内膜癌の癌遺伝子がKRAS遺伝子であったことによる<sup>4)</sup>。KRAS遺伝子の点突然変異にはホットスポットが存在しコドン12, 13, 61の変異によるアミノ酸置換が癌化に関与している。また、ヒトテロメラーヌ逆転写酵素とSV40T抗原で不死化させた卵巣表層上皮細胞にKRASの遺伝子変異を加えると、ヌードマウスの腹腔内において漿液性腺癌を形成することが報告されている<sup>5)</sup>。BRAF遺伝

子コドン599の変異が30%のlow-gradeの漿液性腺癌に認められ、また境界悪性漿液性腺癌においても28%に認められている。しかしこれらのKRAS, BRAFの遺伝子変異はhigh-gradeの漿液性腺癌には認められなかった。癌においてBRAF遺伝子変異はKRASの変異のない症例において認められることから、KRASとBRAFはMAPKシグナル経路の活性化において相補的に働いていると考えられている<sup>6,7)</sup>。

b. Low-gradeの類内膜腺癌

a) PTEN

PTEN遺伝子は1997年に癌抑制遺伝子として同定され<sup>8)</sup>、染色体上の10q23.3に位置している。PTENタンパク質の構造中にはホスファターゼドメインとC2ドメインが含まれることがX線構造解析により明らかにされており、ホスファターゼドメインはPTENの酵素活性中心部位であり、C2ドメインは生体膜のリン脂質との結合に重要な部位である。PTENタンパク質は広く全身の細胞に発現しているが、特に上皮系の細胞に発現が高い。PTENはPI3Kシグナル経路(図1)において抑制的な働きを果たしている。イノシトールリン脂質であるPtdIns(3,4,5)P3はPI3キナーゼ(PI3K)により細胞内で合成され、プロテインキナーゼB(PKB)/Aktの活性化を引き起こすことにより多彩な生物活性の発現に影響している。PTENはタンパク質に対するホスファターゼ活性は弱く、活性型のイノシトールリン脂質であるPtdIns(3,4,5)P3の脱リン酸化反応を担い、PtdIns(4,5)P2へと変換する。PTENが阻害されることにより細胞

IV  
卵巣がん

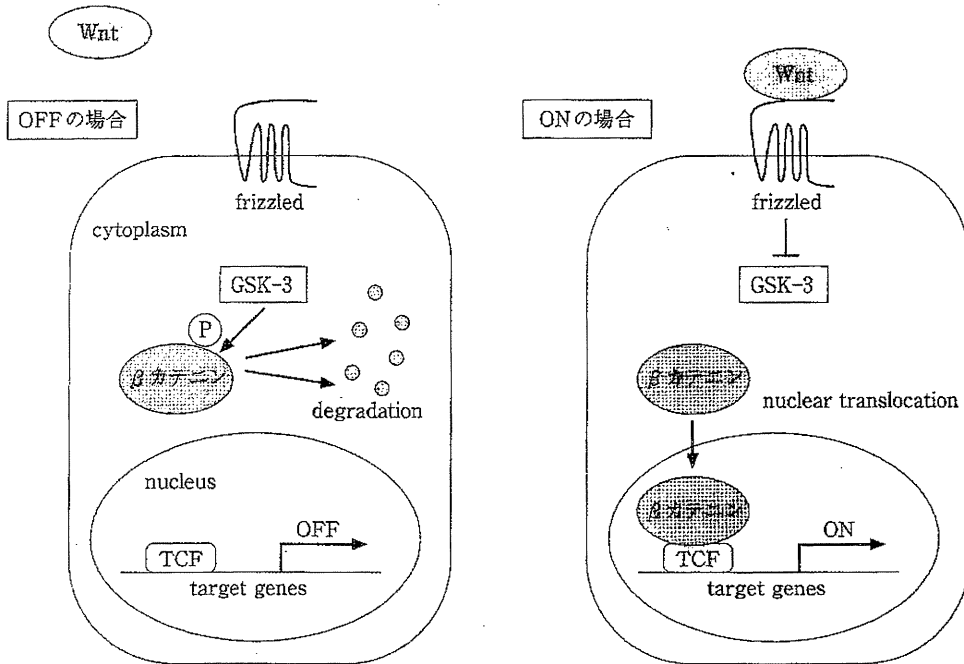


図2 Wnt signaling

内には PtdIns(3,4,5)P3 が蓄積し、発癌に関与するシグナルが伝達される。散発性卵巣癌において TP53 以外に癌抑制遺伝子の不活化を起こす遺伝子変異はあまり報告されていないが、PTEN 癌抑制遺伝子の変異は散発性卵巣癌の 3-8% にみられ、そのほとんどが low-grade の類内膜腺癌である。約 20% の low-grade の類内膜腺癌に PTEN の変異がみられる<sup>10)</sup>。

#### b) $\beta$ カテニン

$\beta$  カテニンは Wnt シグナル(細胞増殖促進)と E-cadherin(細胞接着)の両方に関与している。 $\beta$  カテニンは、通常 GSK タンパクによってリン酸化されており、リン酸化  $\beta$  カテニンはユビキチン化により次々破壊されている。Wnt シグナルが ON の場合(図 2)、GSK が阻害されリン酸化されていない  $\beta$  カテニンが蓄積し、核内へ移行し、転写因子として標的遺伝子の転写を開始する。APC は  $\beta$  カテニンが GSK によりリン酸化される反応の足場となっている。したがって、APC を欠損する場合には  $\beta$  カテニンがリン酸化されず、ユビキチン分解されずに蓄積し、Wnt シグナルが OFF の状態でも標的遺伝子

が転写され癌化する。卵巣癌においては low-grade の類内膜腺癌に、 $\beta$  カテニンの活性化を生じる遺伝子変異が約 1/3 の症例に認められている<sup>11-13)</sup>。

#### c) Microsatellite instability(MI)

癌細胞の DNA において正常組織にはみられないリピート配列の異常が認められることがある。この現象は microsatellite instability(MI)と呼ばれるが、MI は DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常により DNA 複製の過程で本来修復されるべき塩基配列のエラーが修復されないことを反映している。遺伝性卵巣癌の 10-15% を占める hereditary non-polyposis colorectal cancer(HNPCC)の原因は DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常であり、この遺伝子群には MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1, PMS2 などの遺伝子が含まれる。卵巣癌全体では 17% に MI が認められるが、散発性の類内膜癌で特に高い頻度(50%)で MI が認められている<sup>14)</sup>。

#### c. 明細胞腺癌

##### a) ARID1A

卵巣明細胞癌には子宮内膜症に由来するもの

があるが、この形質転換に関与する分子的事象は明らかではなかった。近年、卵巣明細胞腺癌において高頻度に変異の認められる癌抑制遺伝子として ARID1A 遺伝子(AT-rich interactive domain 1A[SWI-like] 遺伝子)が同定された<sup>15,16)</sup>。卵巣明細胞腺癌の臨床検体と細胞株を用いて全トランスクリプトームの配列決定を行い、ARID1A の体細胞変異が確認された。ARID1A は SWI-SNF クロマチンリモデリング複合体の重要な構成因子である BAF250a をコードしている。ARID1A の変異は卵巣明細胞腺癌 119 例のうち 55 例(46%)、卵巣類内膜癌 33 例中 10 例(30%)で認められた。一方、high-grade の漿液性卵巣癌 76 例には認められておらず、また BAF250a タンパクの消失は、ARID1A の変異の存在と強く相関していた。ARID1A の変異と BAF250a の消失は癌から離れた卵巣子宮内膜症性嚢胞には認められないが癌および癌に連続した atypical endometriosis にみられることから、この遺伝子変異は子宮内膜症が癌化する際の初期の事象であると考えられている<sup>16)</sup>。

#### b) PIK3CA

PI3K は 85 kDa の regulatory subunit と 110 kDa の catalytic subunit から構成される。PIK3CA 遺伝子は catalytic subunit である p110 $\alpha$  タンパクをコードする遺伝子の一つであり、PIK3CA 変異による catalytic subunit の異常活性化は恒常的に PI3K シグナル経路を活性化し、癌の発生・進展に関与している。PIK3CA 遺伝子の突然変異は 20% の明細胞腺癌・類内膜腺癌に認められ、また遺伝子増幅をあわせると PIK3CA の異常による PI3K 活性化は明細胞腺癌・類内膜腺癌の 45% にみられるとの報告がある<sup>17)</sup>。

#### c) PTEN

low-grade の類内膜腺癌と同様に明細胞腺癌においても PTEN 遺伝子変異が約 8% に認められ、遺伝子領域の欠失は 30% に認められている。また卵巣子宮内膜症性嚢胞においても 20% に PTEN 遺伝子変異がみられることから PTEN は子宮内膜症からの癌化の早期に関与すると考えられる<sup>18)</sup>。

#### d) TGF- $\beta$ R II

TGF- $\beta$  receptor II 遺伝子は卵巣癌 24 例中 6 例(25%)にアミノ酸変異を伴う遺伝子変異がみられている<sup>19)</sup>。また別のグループから 3 例中 2 例の明細胞腺癌に TGF- $\beta$  receptor II 遺伝子変異が認められたが、他の組織型の卵巣癌にはみられなかったという報告がある<sup>20)</sup>。

#### d. 粘液性腺癌

##### a) KRAS

KRAS の点突然変異は粘液性腺癌において高頻度(75%)に認められる。また境界悪性粘液性卵巣腫瘍においても KRAS の点突然変異が認められており癌化の初期段階に生じる変異であると考えられる<sup>21)</sup>。粘液性腺癌は KRAS の変異以外に高頻度に見られる遺伝子異常は報告されていない。

##### 2) Type II 卵巣癌

Type II 卵巣癌の大部分は漿液性腺癌が占めているが、その由来は卵管上皮にあるとされる。2001 年に後に serous tubal intraepithelial carcinoma(STICs)と呼ばれる卵管の上皮内癌が報告された<sup>22)</sup>。それまで卵巣癌は卵巣自体から発生すると考えられていたが、STICs は TP53 の変異をはじめ p16, FAS, Rsf-1, cyclin E などの遺伝子変異が high-grade の漿液性腺癌でみられるものと同様であり、また high-grade の漿液性腺癌の遺伝子発現プロファイルは卵巣上皮細胞よりも卵管上皮細胞のそれに類似していることから、STICs が卵巣上皮にインプラントされることにより漿液性腺癌が発症すると考えられる<sup>23)</sup>。また、免疫染色において、卵巣表層細胞は中皮で覆われており中皮のマーカである calretinin で染色されるが、high-grade の漿液性腺癌ではミューラー管のマーカである Pax8 は発現が認められるが、calretinin は発現していないこともこの考えを支持している<sup>24,25)</sup>。

##### a. High-grade の漿液性腺癌

##### a) TP53

TP53 遺伝子は、第 17 番染色体短腕上(17p13.1)に存在する癌抑制遺伝子である。コードするタンパクは 393 個のアミノ酸から構成されており、分子量 53 kDa である。細胞が癌化



するためには複数の癌遺伝子と癌抑制遺伝子の変化が必要であるが、数多くの癌に関連した遺伝子変異のうちTP53遺伝子の異常は悪性腫瘍(癌)において最も高頻度に認められている。TP53は、細胞の恒常性の維持やアポトーシス誘導といった重要な役割をもつことからゲノムの守護者とも表現される。TP53遺伝子の欠損が原因で起こる遺伝性症候群はLi-Fraumeni症候群(リ・フラウメニ症候群)と呼ばれ、家系内に脳腫瘍、乳癌、白血病や肉腫などの様々な癌が多発するまれな遺伝疾患である。TP53の遺伝子変異および機能喪失は現在知られている卵巣癌における遺伝子変異の中で最も多い遺伝子変異であり、散発性および家族性の両方において卵巣癌の60-80%にみられるが、その大部分はType IIの卵巣癌である。また、TP53の遺伝子変異はプラチナ製剤に対する抵抗性と関係するという報告もある<sup>26,27</sup>。TP53の遺伝子変異および機能喪失の認められる再発卵巣癌症例に遺伝子組換えTP53の腹腔内投与を臨床で試みた報告があるが、約半数の症例でCA125の低下が認められたが、奏効率は従来の化学療法と変わらなかった<sup>28</sup>。

#### b. High-gradeの類内膜腺癌

high-gradeの卵巣癌において漿液性腺癌と類内膜腺癌を区別するのは困難である。形態学的に鑑別が難しいだけでなく、遺伝子発現のプロファイルも両者は同じようなパターンを示している<sup>29</sup>。これはhigh-gradeの類内膜腺癌を漿液性腺癌と誤って認識されてしまったことによる影響もあるとみられている。最近MadoreらはWilm's tumor-1(WT1)の免疫染色が両者の鑑別に有用であるとの報告をしている<sup>30</sup>。つまり卵管および卵巣上皮にWT1の発現は認められているが、子宮内膜には発現が認められないというShimizuらの報告<sup>31</sup>をもとに組織マイクロアレイを用いてWT1, TP53,  $\beta$ カテニン, PTENの免疫染色を行った。結果として形態学的にhigh-gradeの類内膜腺癌と診断された症例のうちWT1免疫染色で核に陽性所見のあるものは漿液性腺癌であると考えられ、TP53陽性かつWT1陰性の腫瘍が真にhigh-gradeの類

内膜腺癌であると考察している。しかしこの基準に合致する症例はまれであるとも結論づけている。

## 2 BRCA1, BRCA2

BRCA1とBRCA2はDNA複製過程の二本鎖切断修復に重要な働きをしている。BRCA1遺伝子は1994年にMikiらによって家族性乳癌・卵巣癌症候群の原因遺伝子として同定された<sup>32</sup>。この遺伝子は24のエクソンからなる全長100 kbの巨大な遺伝子である。EastonらはBRCA1遺伝子変異の保因者が卵巣癌を発症する確率は50歳までに16%, 70歳までに42%と報告している<sup>33</sup>。BRCA2遺伝子は染色体13q12-13に存在し、遺伝子変異は若年性乳癌家系にみられる卵巣癌への関与はBRCA1よりも低いと考えられている<sup>34</sup>。Hennessyらは家族性以外の散発性卵巣癌患者にも約10%にBRCA遺伝子の体細胞変異がみられると報告している<sup>35</sup>。

## 3 RAD51D

Lovedayらは卵巣癌あるいは乳癌患者のいる911の家系の女性のDNAと対照(一般の女性)1,060人のDNAを比較解析したところ、癌家系群の女性にDNA修復タンパクをコードするRAD51D遺伝子の変異が高頻度にみられることを発見した<sup>36</sup>。RAD51D遺伝子に変異のある女性は卵巣癌になるリスクが一般人に比べ6.3倍高く、また11人に1人の割合で卵巣癌を発症し、卵巣癌患者全体の1%にRAD51D遺伝子の変異が認められると推定される。

## 4 Micro RNA

micro RNA(miRNA)はゲノムにコードされる短鎖のnon-coding RNA(ncRNA)である。1993年、*C. elegans*においてmiRNA第1号となるlin-4の発見を皮切りにmiRNAの報告が相ついでおり、現在、ヒトmiRNAは1,000種類前後存在するといわれている。

		高発現		低発現			
tumor vs. normal		miR-10b	miR-142-3p	let-7a	miR-125b	miR-155	
		miR-16	miR-182	let-7b	miR-127	miR-195	
		miR-20a	miR-200a	let-7c	miR-134	miR-204	
		miR-26a	miR-200b	let-7d	miR-140	miR-214	
		miR-26b	miR-200c	miR-99a	miR-143	miR-224	
		miR-29c	miR-203	miR-100	miR-145	miR-424	
		miR-30c	miR-373	miR-124a	miR-152		
		miR-141	miR-129	miR-125a	miR-154		
	histological tumor subtypes vs. other subtypes	serous	miR-7	miR-96	miR-148b		
			miR-13	miR-373	miR-211		
miR-14c-5p			miR-144a				
miR-146b-5p							
endometrioid		miR-9	miR-139	miR-205	miR-22	miR-222	miR-324-3p
		miR-96	miR-136a	miR-212	miR-101	miR-299-5p	miR-325
		miR-182	miR-136b	miR-373	miR-194	miR-302b	miR-373
clear cell		miR-29b	miR-20a				
		miR-30a					
		miR-30e					
poorly differentiated		miR-486-5p					
			miR-9				
			miR-18				

図3 卵巣癌組織型別にみた micro RNA 発現の違い  
(文献<sup>38)</sup>より改変)

IV  
卵巣がん

部位や時期特異的に発現するなど miRNA による調節機構は非常に多様性をもち、標的メッセンジャー RNA (mRNA) の切断、タンパク質への翻訳抑制という2つの機能を有する。また、癌の抑制や促進への関与が多数報告され、miRNA を用いた診断や治療の可能性が期待されている。また、miRNA の発現様式だけでなく、miRNA のプロセスに関与する Drosha や Dicer の発現レベルと癌の予後との関係も報告されている。卵巣癌において Dicer と Drosha 双方の低発現と予後不良との関係が報告されている<sup>37)</sup>。これら遺伝子の発現低下により miRNA の成熟

に障害が生じ、miRNA による正常な制御が行われなためと考えられる。この結果は、これらの癌細胞において miRNA によるタンパク質翻訳抑制が、腫瘍増殖と転移に抑制的に働くことを示唆するものである。図3に卵巣癌の組織型別の miRNA の発現の異常を示す<sup>38)</sup>。

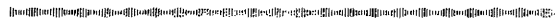
miRNA の癌をはじめとする疾患への関与はいまだ不明な点が多い。しかし、近年 miRNA の卵巣癌を含む疾患の診断や予後への関与も多数報告されてきており、予後改善に向けた今後の研究が期待される。

文献

- 1) Shih IeM, Kurman RJ: Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 164: 1511-1518, 2004.
- 2) Kurman RJ, Shih IeM: Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 42: 918-931, 2011.
- 3) Singer G, et al: Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95: 484-486, 2003.
- 4) Enomoto T, et al: K-ras activation in neoplasms of the human female reproductive tract. *Cancer*

- Res 50: 6139–6145, 1990.
- 5) Liu J, et al: A genetically defined model for human ovarian cancer. *Cancer Res* 64: 1655–1663, 2004.
  - 6) Davies H, et al: Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417: 949–954, 2002.
  - 7) Rajagopalan H, et al: Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch–repair status. *Nature* 418: 934, 2002.
  - 8) Li J, et al: PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 275: 1943–1947, 1997.
  - 9) Teng DH, et al: MMAC1/PTEN mutations in primary tumor specimens and tumor cell lines. *Cancer Res* 57: 5221–5225, 1997.
  - 10) Obata K, et al: Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 58: 2095–2097, 1998.
  - 11) Wu R, et al: Diverse mechanisms of beta–catenin deregulation in ovarian endometrioid adenocarcinomas. *Cancer Res* 61: 8247–8255, 2001.
  - 12) Gamallo C, et al: beta–catenin expression pattern in stage I and II ovarian carcinomas: relationship with beta–catenin gene mutations, clinicopathological features, and clinical outcome. *Am J Pathol* 155: 527–536, 1999.
  - 13) Saegusa M, Okayasu I: Frequent nuclear beta–catenin accumulation and associated mutations in endometrioid–type endometrial and ovarian carcinomas with squamous differentiation. *J Pathol* 194: 59–67, 2001.
  - 14) Fujita M, et al: Microsatellite instability and alterations in the hMSH2 gene in human ovarian cancer. *Int J Cancer* 64: 361–366, 1995.
  - 15) Jones S, et al: Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 330: 228–231, 2010.
  - 16) Wiegand KC, et al: ARID1A mutations in endometriosis–associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 363: 1532–1543, 2010.
  - 17) Campbell IG, et al: Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res* 64: 7678–7681, 2004.
  - 18) Sato N, et al: Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 60: 7052–7056, 2000.
  - 19) Lynch MA, et al: Mutational analysis of the transforming growth factor beta receptor type II gene in human ovarian carcinoma. *Cancer Res* 58: 4227–4232, 1998.
  - 20) Francis–Thickpenny KM, et al: Analysis of the TGF beta functional pathway in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 85: 687–691, 2001.
  - 21) Enomoto T, et al: K–ras activation occurs frequently in mucinous adenocarcinomas and rarely in other common epithelial tumors of the human ovary. *Am J Pathol* 139: 777–785, 1991.
  - 22) Piek JM, et al: Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 195: 451–456, 2001.
  - 23) Marquez RT, et al: Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin Cancer Res* 11: 6116–6126, 2005.
  - 24) Bowen NJ, et al: Emerging roles for PAX8 in ovarian cancer and endosalpingeal development. *Gynecol Oncol* 104: 331–337, 2007.
  - 25) Li J, et al: Tubal origin of ‘ovarian’ low–grade serous carcinoma. *Mod Pathol* 24: 1488–1499, 2011.
  - 26) Righetti SC, et al: A comparative study of p53 gene mutations, protein accumulation, and response to cisplatin–based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Res* 56: 689–693, 1996.
  - 27) Reles A, et al: Correlation of p53 mutations with resistance to platinum–based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 7: 2984–2997, 2001.
  - 28) Buller RE, et al: A phase I/II trial of rAd/p53 (SCH 58500) gene replacement in recurrent ovarian cancer. *Cancer Gene Ther* 9: 553–566, 2002.

- 29) Schwartz DR, et al: Gene expression in ovarian cancer reflects both morphology and biological behavior. distinguishing clear cell from other poor-prognosis ovarian carcinomas. *Cancer Res* **62**: 4722-4729, 2002.
- 30) Madore J, et al: Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. *J Pathol* **220**: 392-400, 2010.
- 31) Shimizu M, et al: Immunohistochemical detection of the Wilms' tumor gene (WT1) in epithelial ovarian tumors. *Int J Gynecol Pathol* **19**: 158-163, 2000.
- 32) Miki Y, et al: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* **266**: 66-71, 1994.
- 33) Easton DF, et al: Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* **56**: 265-271, 1995.
- 34) Easton DF, et al: Cancer risks in two large breast cancer families linked to BRCA2 on chromosome 13q12-13. *Am J Hum Genet* **61**: 120-128, 1997.
- 35) Hennessy BT, et al: Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly(ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer. *J Clin Oncol* **28**: 3570-3576, 2009.
- 36) Loveday C, et al: Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* **43**: 879-882, 2011.
- 37) Merritt WM, et al: Dicer, Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med* **359**: 2641-2650, 2008.
- 38) van Jaarsveld MT, et al: MicroRNAs in ovarian cancer biology and therapy resistance. *Int J Biochem Cell Biol* **42**: 1282-1290, 2010.



▼

IV

卵巢がん

日本臨床 70 卷 増刊号 4 (2012 年 6 月 20 日発行) 別刷

# 婦人科がん

—最新の研究動向—

## II. 子宮頸がん

子宮頸癌の生物学—クロナリティーおよび HPV 感染の  
解析からみた子宮頸癌の発生経路—

上田 豊      吉野 潔      藤田 征巳      榎本 隆之

## II 子宮頸がん

子宮頸癌の生物学—クロナリティーおよび HPV 感染の  
解析からみた子宮頸癌の発生経路—Analysis of clonality and HPV infection in benign, premalignant and  
malignant lesions of the uterine cervix

上田 豊 吉野 潔 藤田 征巳 榎本 隆之

Key words : 子宮頸癌, CIN, クロナリティー, HPV

## はじめに

近年, 若年者の子宮頸癌が増加し, また女性の晩婚化に伴い子宮温存を希望するケースが多くなっていることなどから, 临床上, 子宮頸癌の前癌病変での診断・治療は極めて重要になってきている. 子宮頸癌は病理学的には扁平上皮癌(SCC)が多数を占め, 腺癌・腺扁平上皮癌がこれに続く. 扁平上皮癌の前癌病変であるCIN(cervical intraepithelial neoplasia)を中心にこれまで多くの研究がなされてきており, 著者らもクロナリティーおよびHPV感染の観点から解析を行ってきた. 本稿では, その結果を示し, 子宮頸癌の成り立ちについて考察する.

クロナリティーおよび HPV 感染の  
解析

クロナリティー解析は, 女性の2本のX染色体(父親由来・母親由来)のうち一方が胎生期にメチル化によりランダムに不活化されており, 細胞分裂においてもこれが受け継がれていくことを利用している. 解析方法の詳細は文献<sup>1)</sup>を参照されたい. ポリクローナルな組織では両方のアレルが検出されるが, モノクローナルな組

織ではどちらか一方のアレルのみが検出される. 単一細胞に由来する, とともにモノクローナルな2つの組織で検出されるアレルの長さが異なれば, クロナリティーが異なる, すなわち2つの組織は異なる細胞に由来することがわかる. また2つの組織の少なくとも一方がポリクローナルであれば, 同一細胞由来ではない.

HPV感染については, consensus primerを用いたPCR法にて感染の有無を検索することができる. すなわち, HPVには100種類を超える型が存在するが, そのうち, CIN1・CIN2からCIN3への進展リスクが高いことが示されているHPV-16, 18, 31, 33, 35, 52, 58のハイリスク型HPV<sup>2)</sup>の感染の有無を検出できる. 型決定は制限酵素による切断長を利用したRFLP法にて同定することが可能である.

HPV DNAは環状二本鎖DNAで, その中にE2・E6・E7といったopen reading frame(ORF)が存在する. ここで, E6・E7はそれぞれ癌抑制遺伝子産物であるp53・Rbの機能を阻害するなどして癌化に深く関与しているとされ, 一方, E2にはこのE6やE7を制御する機能があることが知られている. HPV DNAが環状二本鎖DNAのままである, いわゆるepisomal formではE2とE6が同じ分子数存在し, これをreal-

Yutaka Ueda, Kiyoshi Yoshino, Masami Fujita, Takayuki Enomoto: Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Graduate School of Medicine 大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学

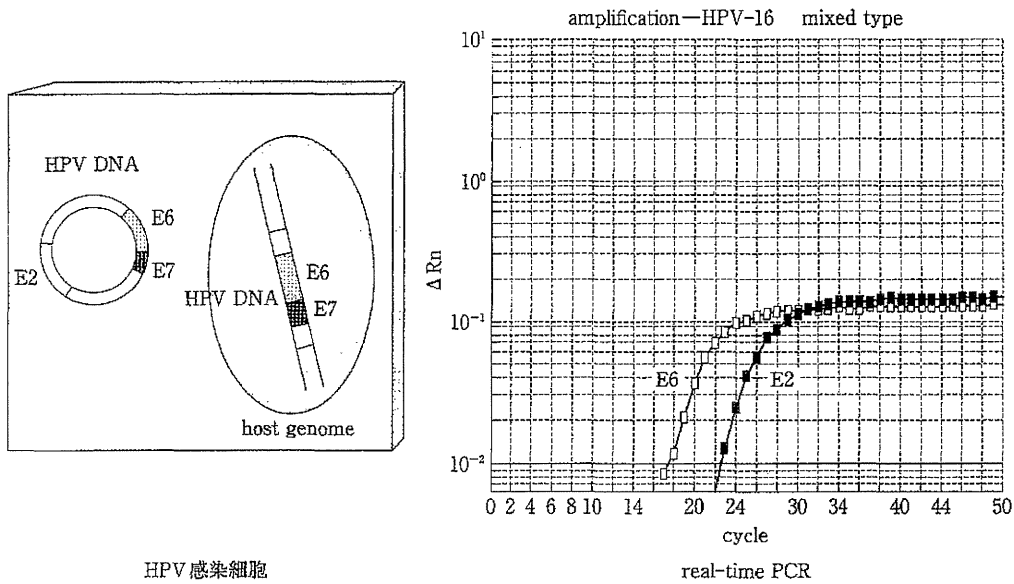


図 1 HPV physical status (mixed form)

time PCRで観察すると、E2の増幅曲線とE6の増幅曲線が一致する。一方、HPV DNAがhost genomeに組み込まれた状態はintegrated formと呼ばれる。一般にこのintegrationにおいて、環状のHPV DNAはE2領域が欠失を起こして開裂し、host genomeに組み込まれることが知られている。このようなE2の機能が欠失している状態では、E6・E7がoverexpressionし、細胞は増殖の方向に向かう。この状態をreal-time PCRで観察すると、E2は増幅されず、E6のみの増幅曲線が観察される。次に、episomal formとintegrated formが共存するmixed formの状態においては、E2とE6の存在する比によってE2の増幅曲線はE6の増幅曲線からずれて観察される(図1)。

## 2 扁平上皮癌の発生

一般に子宮頸部扁平上皮癌はCINを経て形成されると考えられている。著者らはCINに対するクロナリティー解析にて、CIN3の100%がモノクローナルな病変で、既に腫瘍性格を有していること、また、広範囲のCIN病変においては、互いにクロナリティーの異なる領域が

合併していること、すなわち、CINが多中心性に発生しうることを示した<sup>9)</sup>。

更に、コルポスコープにより病変の位置を確認しつつ経過観察し得たCIN1・CIN2症例において、病変が進行した10症例、病変が持続した15症例、病変が退縮した13症例の計38症例(経過観察期間(中央値): 28.0カ月)に対して、クロナリティーおよびHPV感染と病変の転帰との相関を解析したところ、ハイリスク型HPV感染を認め、かつモノクローナルな病変はその90%が進行ないし持続したのに対して、その他の病変はその60%が退縮しており、HPV感染とクロナリティーを組み合わせると病変の転帰と極めてよく相関することが初めて示された(図2)<sup>1)</sup>。

続いて著者らは、HPV-16の感染を認めたCIN1・CIN2病変において、real-time PCR法にてHPVのphysical statusを解析し、クロナリティーとの関係について検討した。結果は、ポリクローナルであった症例5例中3例において、HPV DNAをepisomal formとしてのみ認め、残り2例はmixed formであった。一方モノクローナルであった12症例ではすべてmixed formであった(表1)。mixed formというのは既にinte-

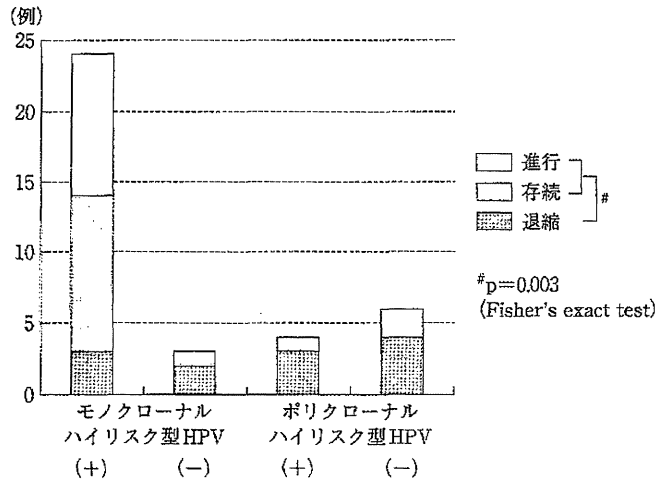


図2 CINの転帰とクロナリティー・HPV感染(文献<sup>1)</sup>より改変)

表1 HPV physical statusとクロナリティー(文献<sup>1)</sup>より改変)

	integration(-)		integration(+)	
	episomal		mixed	integrated
ポリクローナル	3		2	0
モノクローナル	0		12	0

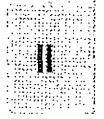
episomal versus mixed/integrated; p=0.015 (Fisher's exact test).

gration が起こり始めており、mixed form と integrated form をまとめると、HPV DNA が integration を起こしているかどうかということとクロナリティーとは有意に相関することが初めて示された<sup>4)</sup>。

以上から、次のようなことが類推される。すなわち、正常子宮頸部にハイリスク型HPVが感染してまず形成されるのは、HPV DNA が episomal に存在するポリクローナルなCINである。そのような病変はまだ退縮することもある。しかしHPV DNA が integration を起こすと、E6・E7の overexpression などにより、モノクローナルな増殖が始まる。こうなると、その病変のほとんどは存続ないし進行する。一方、ハイリスク型HPV感染を認めないCIN病変はポリクローナルであることが多く、そういった病変の多くは退縮する(図3)。CINの転帰を予測するマーカーとしては病変のクロナリティーとハイリスク型HPV感染の有無が重要で、これらの組み合わせによりCINの転帰の予測が正

確に行えるものと考ええる。

上述のごとく、CINは子宮頸部扁平上皮癌の前癌病変である。一方、扁平上皮化生(squamous metaplasia)は、円柱上皮下の予備細胞が増生し、既存の扁平上皮に類似した扁平上皮細胞に移行する過程であり、これ自体が子宮頸癌の直接の前癌病変とは考えられていない。しかし、扁平上皮化生の中には病理学的に未熟な細胞で構成される immature squamous metaplasia や、更に核異型を伴った atypical immature metaplasia(AIM)が存在する。著者らはこれらの病変がCINと同様の前癌病変としての性格を有しているかどうかを、クロナリティーおよびHPV感染の観点から検討した。結果は表2に示すとおりで、squamous metaplasia および immature squamous metaplasia と異なり、AIMの多くがハイリスク型HPV感染を伴うモノクローナルな病変であり、そのような病変ではCINと同様にハイリスク型HPVの integration が既に起こっていることが判明した<sup>4)</sup>。すなわ



子宮頸がん



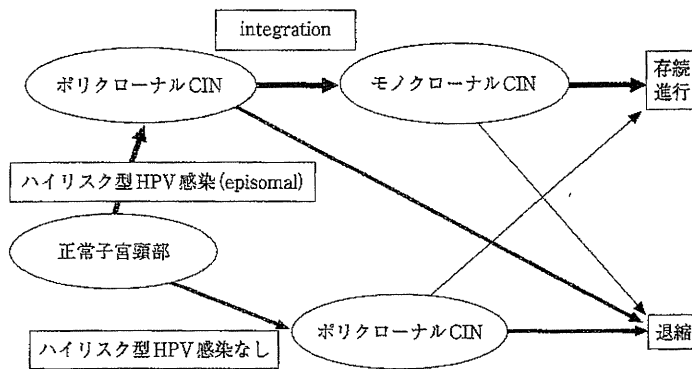


図3 CINの進展メカニズム

表2 子宮頸部扁平上皮化生におけるクロナリティーと HPV 感染(文献<sup>9)</sup>より改変)

	モノクローナル	ハイリスク型 HPV 感染 (HPV physical status)
SM	2/20	1/20 (1: mixed)
ISM	0/1	1/1 (1: mixed)
AIM	8/9	5/9 (4: mixed, 1: episomal)

SM: squamous metaplasia, ISM: immature squamous metaplasia, AIM: atypical immature metaplasia.

ち、扁平上皮癌が AIM を前癌病変として発生する経路もある可能性が示唆された。

### 3 腺癌の発生

腺癌は adenocarcinoma *in situ* (AIS) を経て形成されると考えられている。著者らのクロナリティーおよび HPV 感染の解析においても、2例の AIS のいずれにおいてもハイリスク型 HPV 感染が認められ、またともにモノクローナルであり、前癌病変との位置づけが再確認された。更に、glandular dysplasia の病変においても、4 症例中 3 症例 (75%) でハイリスク型 HPV 感染が認められ、また 4 症例中 1 症例 (25%) で病変がモノクローナルであり、腫瘍としての性格を有していることが判明した。すなわち、glandular dysplasia が AIS を経て腺癌に進展する可能

性があることが示唆された<sup>9)</sup>。

### 4 腺扁平上皮癌の発生

腺扁平上皮癌は、腺癌の成分と扁平上皮癌の成分が移行混在するもの(純粋型)と定義される。特殊型としては、腺癌成分と扁平上皮癌成分が明瞭に区別され、それぞれ独立して存在するものがある<sup>9)</sup>。後者は腺癌と扁平上皮癌が別々に発生した衝突癌であるが、前者の純粋型腺扁平上皮癌が単一細胞に由来した病変かどうかは明らかにされていない。そこで、腺扁平上皮癌症例および、腺病変と扁平上皮病変の同時合併症例に対して、クロナリティーと HPV 感染の解析を行ったところ、腺扁平上皮癌では、腺成分と扁平上皮成分において、すべて同一の型の HPV 感染を認め、クロナリティーもすべて同一であった。一方、腺病変と扁平上皮病変の同時合併症例においては、HPV の感染の有無および型は両病変で同一であったが、クロナリティーはすべて異なっていた(表3)。これらのことから、同一の型の HPV 感染によって、腺病変と扁平上皮病変が同時に別個に腫瘍化することがあるが、腺癌と扁平上皮癌の移行混在した腺扁平上皮癌は、ハイリスク型 HPV 感染によって単一細胞から発生し、腺成分と扁平上皮成分に分化したものであることが示唆された<sup>9)</sup>。

### おわりに

子宮頸部の癌化にはハイリスク型の HPV 感

表3 子宮頸部腺扁平上皮癌症例および腺病変と扁平上皮病変の同時合併症例におけるクロナリティーとHPV感染(文献<sup>3)</sup>より改変)

	クロナリティー		HPV型	
	同一	異なる	同一	異なる
腺病変・扁平上皮病変合併				
腺病変(adenocarcinoma, AIS, GD)	] 0/7	7/7	0/7	7/7
扁平上皮病変(CIN)				
adenosquamous carcinoma				
腺成分	] 6/6	0/6	6/6	0/6
扁平上皮成分				



子宮頸がん

染が重要であり、扁平上皮癌や腺癌、腺扁平上皮癌、また腺病変と扁平上皮病変の合併病変の発生に深くかかわっている。HPVワクチンの接種により、これら病変の多くが予防されることが期待される。一方、minimal deviation adenocarcinoma、いわゆる adenoma malignum は

HPV感染とは別に STK11の変異などによって起こるものと考えられている<sup>7)</sup>。しかし、前癌病変の可能性が示唆されている lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) の発癌における位置づけは明らかにはなっていない。今後更なる研究が必要である。

≡ 文 献

- 1) Ueda Y, et al: Monoclonal expansion with integration of high-risk type human papillomaviruses is an initial step for cervical carcinogenesis: association of clonal status and human papillomavirus infection with clinical outcome in cervical intraepithelial neoplasia. *Lab Invest* 83: 1517-1527, 2003.
- 2) Matsumoto K, et al: Japan HPV And Cervical Cancer Study Group: Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 128: 2898-2910, 2011. doi: 10.1002/ijc.25630. Epub 2010 Oct 13.
- 3) Enomoto T, et al: Clonal analysis of high-grade squamous intra-epithelial lesions of the uterine cervix. *Int J Cancer* 73: 339-344, 1997.
- 4) Miyatake T, et al: Clonality analysis and human papillomavirus infection in squamous metaplasia and atypical immature metaplasia of uterine cervix: is atypical immature metaplasia a precursor to cervical intraepithelial neoplasia 3? *Int J Gynecol Pathol* 26: 180-187, 2007.
- 5) Ueda Y, et al: Clonality and HPV infection analysis of concurrent glandular and squamous lesions and adenosquamous carcinomas of the uterine cervix. *Am J Clin Pathol* 130: 389-400, 2008.
- 6) 滝 一郎(監): 婦人科腫瘍の臨床病理 改訂第2版, p78-116, メジカルビュー社, 2004.
- 7) Kuragaki C, et al: Mutations in the STK11 gene characterize minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. *Lab Invest* 83: 35-45, 2003.

# Vulvovaginal aggressive angiomyxoma mimicking lymphedema complicated with Behcet's disease: a case report and review of the literature

Tetsu Wakimoto · Kiyoshi Yoshino · Yumiko Hori ·  
Yutaka Ueda · Masami Fujita · Toshihiro Kimura ·  
Eiji Kobayashi · Shinya Matsuzaki · Eiichi Morii ·  
Tadashi Kimura

Received: 10 September 2012 / Accepted: 9 October 2012 / Published online: 14 November 2012  
© The Japan Society of Clinical Oncology 2012

**Abstract** This report describes a case of aggressive angiomyxoma (AAM), arising in the vulvovaginal region, which was initially misdiagnosed as lymphedema due to a vaginal ulcer caused by Behcet's disease. AAM is a very rare disease, usually found only in women of reproductive age, occurring predominantly in the pelvipерineal region. AAM is basically a benign tumor usually treated by surgical resection. However, even after apparently complete resection, local recurrence of the tumor often occurs, thus its characterization as "aggressive" angiomyxoma. In contrast, vulvar edema is a condition with a very similar appearance that is observed relatively commonly, and which has many causes, e.g., obesity, inflammation, and benign or malignant tumors. Here we report a case of AAM which was initially mistaken for vulvovaginal edema, and initially believed to arise as a result of an ulcerative vaginal lesion associated with the patient's underlying Behcet's disease. We have reviewed the literature concerning vulvovaginal edema. We present herein this work to others as a precautionary tale, to prevent similar misdiagnosis and delay of treatment.

**Keywords** Aggressive angiomyxoma · Behcet's disease · Vulvovaginal edema

## Introduction

Aggressive angiomyxoma (AAM) is a very rare disease usually found in women of reproductive age. It occurs predominantly in the pelvipерineal region. AAM is basically a benign disease usually treated by surgical resection. Even after complete resection of the tumor, recurrence often occurs, hence its characterization as an "aggressive" angiomyxoma. The site of recurrence is mainly local, with distant metastasis uncommon. In contrast, the similar appearing condition vulvar edema is observed relatively commonly, and arises from many causes, e.g., obesity, inflammation, or benign and malignant tumors. Here we report a case of a vulvovaginal AAM which was initially mistaken as edema due to a Behcet's disease vaginal ulcer. We have also reviewed the literature on vulvovaginal edema and present this work to others to prevent similar misdiagnosis and delay of treatment.

## Case

A 41-year old female with complete Behcet's disease presented to our clinic complaining of vulvular discomfort. She had a very soft and edematous mass in the right vulvovaginal region (Fig. 1). At the same time, an ulcer 2 cm in diameter was observed in the right vaginal surface in contact with the edematous mass. From the patient's information, this ulcer had appeared repeatedly for several years. Therefore, the edematous mass was initially diagnosed as lymphedema due to an ulcerative vaginal lesion of Behcet's disease. We performed an aspiration biopsy on the mass and found no malignancy. To treat the vaginal ulcer, a steroid unguentum was prescribed. One year later,

T. Wakimoto · K. Yoshino (✉) · Y. Ueda · M. Fujita ·  
T. Kimura · E. Kobayashi · S. Matsuzaki · T. Kimura  
Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate  
School of Medicine, Osaka University,  
2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan  
e-mail: yoshino@gyne.med.osaka-u.ac.jp

Y. Hori · E. Morii  
Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Osaka  
University, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

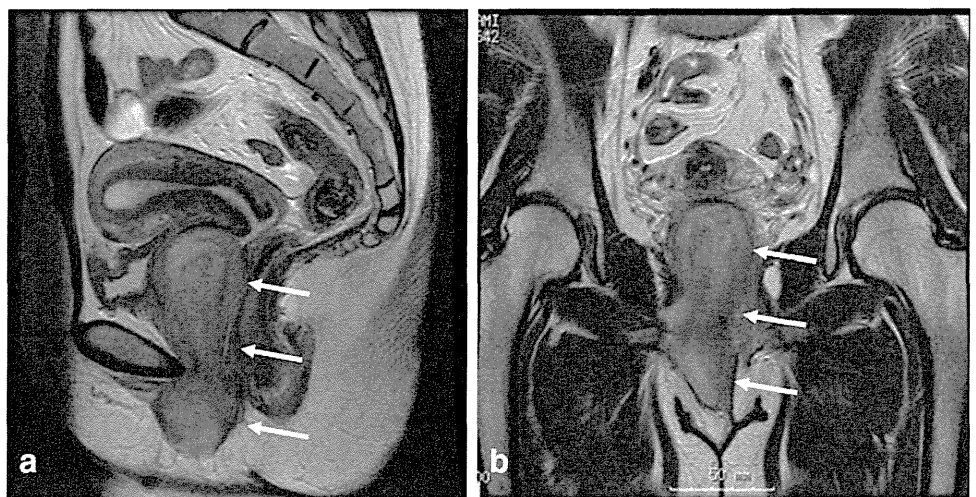


**Fig. 1** Macroscopic appearance of the enlarged right vulva

the tumor persisted in the same condition, although the ulcer had disappeared. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) showed a mass in the vulvovaginal region (Fig. 2). The tumor was 8 cm × 3.5 cm in diameter and was iso-intense with muscle on T1-weighted images. On T2-weighted images, the mass had a well-circumscribed high signal intensity interspersed with “swirled” or “layered” intensity of lower signal intensity. Aggressive angiomyxoma or angiomyoblastoma was the most probable diagnosis at that time. We offered surgical resection and the patient agreed.

During the operation, from the lithotomy position, we made a vertical straight incision on the right vulva. The soft gelatinous tumor was easily separated from adjacent normal tissue (Fig. 3). After the entire surface of the tumor had been exposed, we found a vessel from the pelvic floor which fed the tumor (Fig. 4). We cut the vessel and completely removed the tumor, without further complication.

**Fig. 2** Sagittal (a) and coronal (b) sections of MRI images of the AAM. Arrows show the “swirled or layered strand patterns” of the AAM



On gross inspection, the tumor was very soft and gelatinous; the weight was 100 g (Fig. 5). The cut-surface of the tumor was white and uniform. On histopathological examination, H&E staining revealed small, uniform, spindle to stellate cells, without atypia. Abundant myxoid stromas with areas of numerous vessels were also observed (Fig. 6a). On immunohistochemical analysis, the tumor cells were positive for both estrogen and progesterone receptors (Fig. 6b, c). The Ki-67 labeling index was <1 %, indicating this was a benign tumor (Fig. 6d). S-100 protein and  $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA) staining were both negative. Consequently, the tumor was diagnosed as AAM.

The patient had an uncomplicated postoperative course and was discharged 7 days after the surgery without any adjuvant therapy. There was no evidence of recurrence of the disease 2 years after surgery.

## Discussion

AAM is rare benign mesenchymal tumor, first described in 1983 by Steeper and Rosai [1]. It occurs primarily in the female pelvic soft tissue, urinary bladder, vagina, vulva, and perineum. AAM is observed mainly in women of reproductive age, with a 6:1 ratio of cases in females and men. The size of these masses frequently exceeds 10 cm [2].

Although the pathogenesis of the AAM has not been elucidated completely, some researchers have reported possible routes to tumorigenesis. Nucci et al. [3] reported that rearrangements of the DNA architectural factor gene HMGIC on chromosome 12 may be an important event for tumorigenesis of AAM. They investigated tissue from a recurrent AAM and found a clonal translocation between chromosomes 8 and 12 [46,XX,t(8;12)(p12;q15)]. This translocation caused abnormal expression of HMGIC in the