

# 小児固形腫瘍の病理診断



国立成育医療研究センター  
病理診断部  
義岡 孝子

2016.2.27. 平成27年度関信支部主催症例検討会

# 本日お話しする内容

## 1. 小児腫瘍の特徴

## 2. 代表的な小児固形腫瘍

1) 神経芽腫

2) 肝芽腫

3) 腎芽腫

# 1. 小児腫瘍の特徴

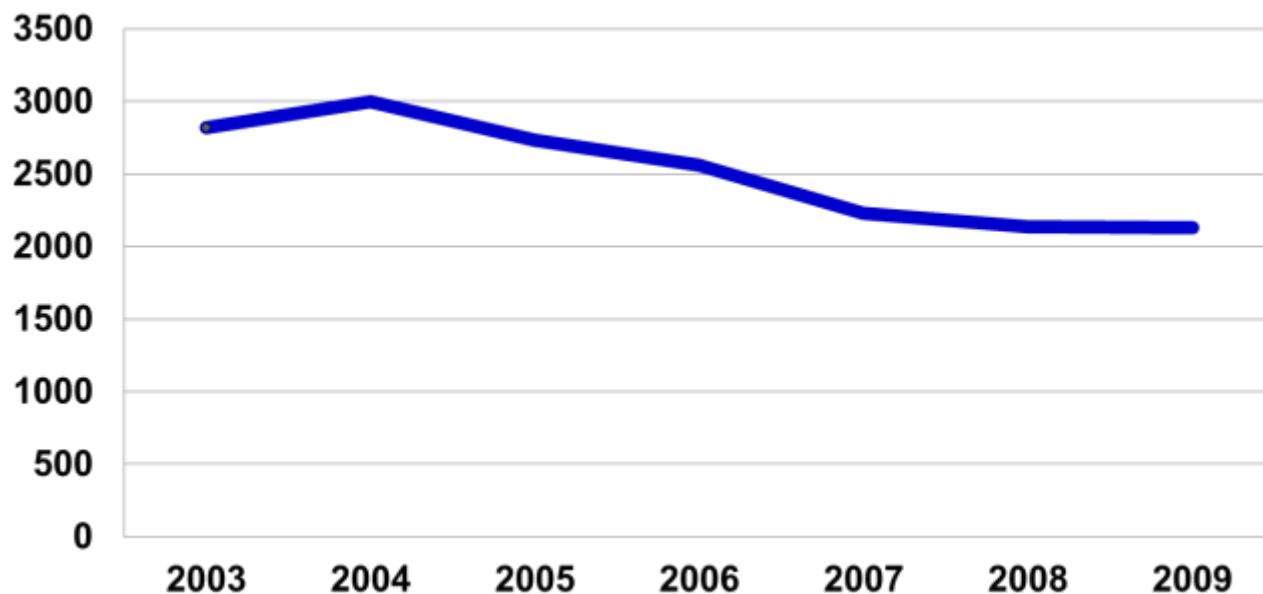
# 小児腫瘍はどんな病気？

- 小児に発生する新生物
- 癌腫（上皮性腫瘍）と肉腫（非上皮性腫瘍）の両方を“小児がん”と呼ぶことがある.
- 悪性腫瘍全体の1%にも満たない  
“まれ” な病気

# 小児腫瘍は稀少疾患である

- わが国の小児人口(15歳以下)  
: 約1670万人(総人口の約13%)
- 発生数: 推定2,000~2,500人 / 年  
(成人がんの約1/200: 60万人 / 年)
- 小児慢性特定疾患治療研究事業  
悪性新生物の新規登録数
- 死亡率: 約30% 750~900人 / 年

# 小児腫瘍の新規登録数の推移



(小児慢性特定疾患治療研究事業)

## 小児の年齢別死因 （平成25年）

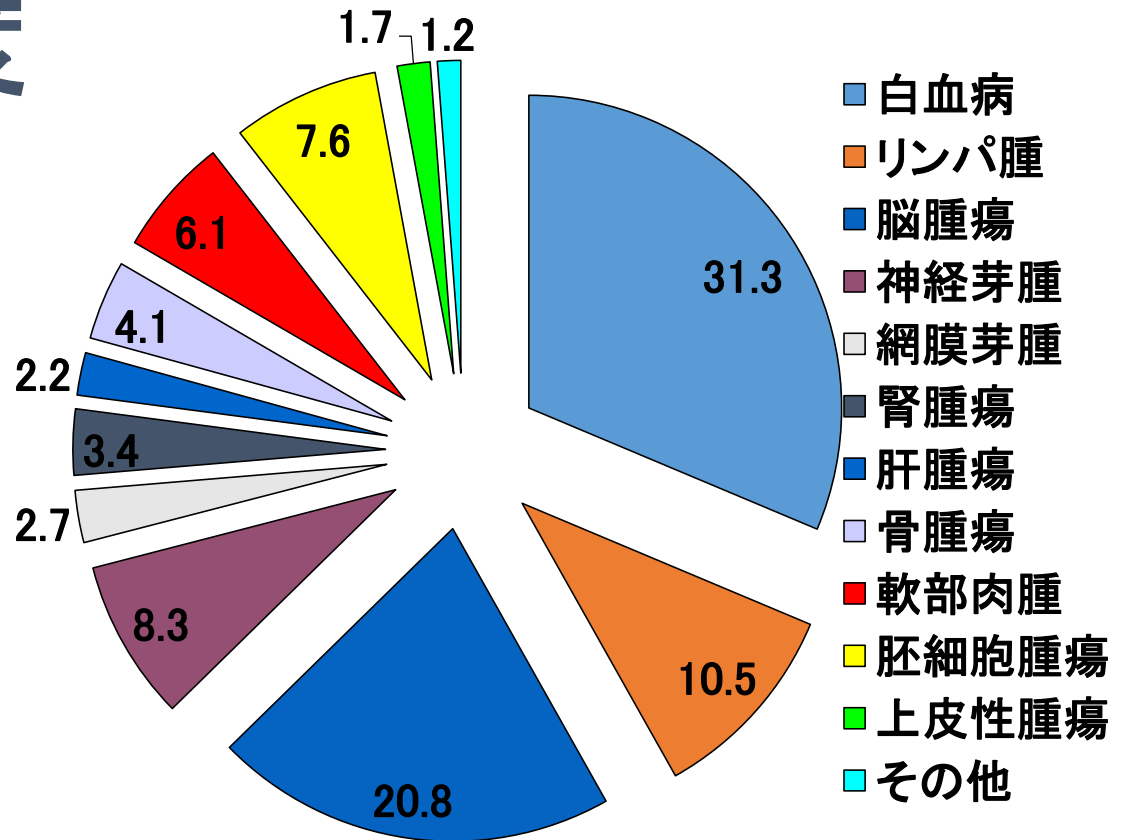
	第1位	第2位	第3位	第4位	第5位
0才	先天奇形等	呼吸障害等	乳幼児突然死症候群	不慮の事故	出血性障害等
1～4才	先天奇形等	不慮の事故	悪性新生物	心疾患	肺炎
5～9才	不慮の事故	悪性新生物	その他の新生物	心疾患	肺炎 先天奇形等
10～14才	悪性新生物	自殺	不慮の事故	心疾患	先天奇形等
15～19才	自殺	不慮の事故	悪性新生物	心疾患	その他の新生物
全人口	悪性新生物	心疾患	肺炎	脳血管疾患	老衰

# 腫瘍別頻度

白血病が最も多い  
(全体の約30%)

脳腫瘍は30%弱

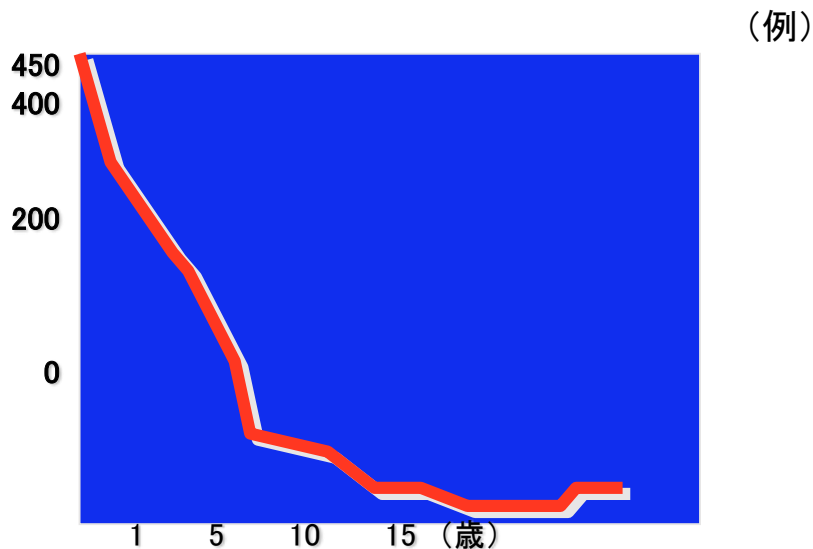
神経芽腫が10%弱



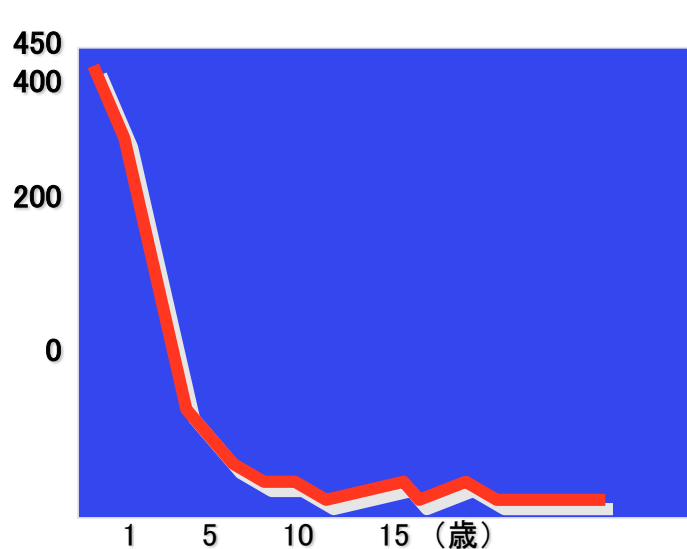


# 先天性の要因が関与している

神経芽腫 1.715例



網膜芽腫 1.315例



小児悪性腫瘍の発病年齢の分布  
いずれも0～1歳にピークを持つパターンを示す

- がんの発生母地が胎児性組織である。  
神経芽腫、腎芽腫、胚細胞腫瘍、横紋筋肉腫などが特徴的。
- 腫瘍の種類は多いが、それぞれの発生数は少ない。
- 同じ腫瘍でも年齢によって異なる亜型が発生し、予後が異なる。（例：神経芽腫）

# 染色体異常や遺伝子異常を認める

## 1. 染色体異常

- 1) 網膜芽腫; 13番長腕の部分欠失
- 2) 腎芽腫 ; 11番短腕の部分欠失
- 3) 神経芽腫; 1番短腕の部分欠失

## 2. 癌遺伝子、癌抑制遺伝子

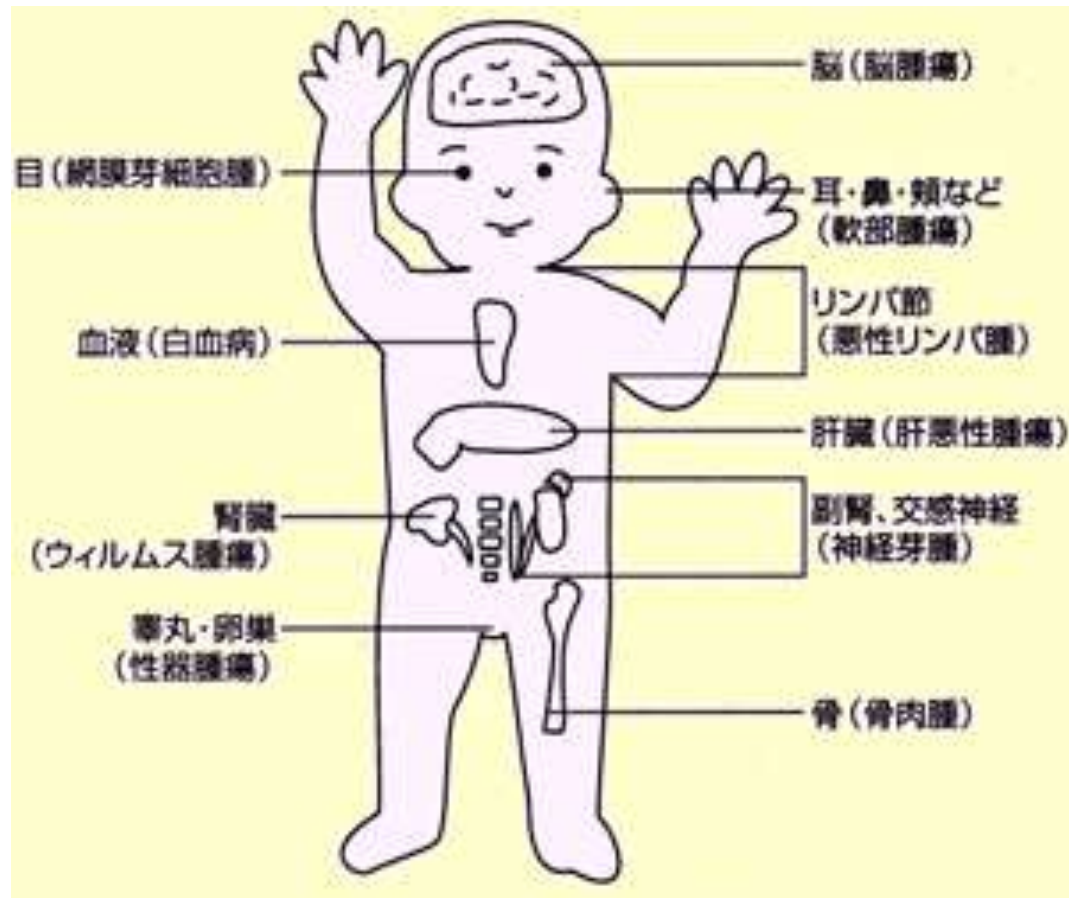
- 1) 神経芽腫; N-myc (MYC-N)の増幅  
～予後不良  
Trk-Aの高発現～予後良好
- 2) 腎芽腫 : WT-1, WT-2

## その他

- 化学療法、放射線療法が有効である。  
摘出困難な場合はsecond look operation.
- 5年生存率は約70%.  
長期生存者の晩期障害、QOLが問題.
- 個々の施設での症例数が少ないため、全国規模でのグループスタディが必要不可欠.

## 2. 代表的な小児固形腫瘍

# 代表的な小児固形腫瘍



# 代表的な小児固形腫瘍

**1) 神経芽腫**

2) 肝芽腫

3) 腎芽腫

# 神経芽腫群腫瘍

## 1. 発生頻度、疫学

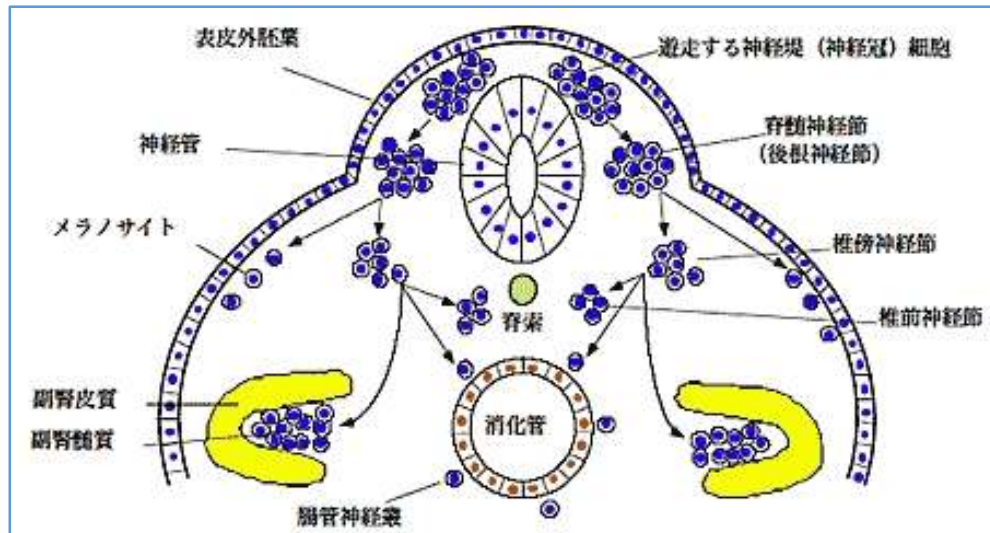
- 固形悪性腫瘍の中で脳腫瘍の次に発生頻度が高い
- 出生約10,000人に1人 男女差なし
- マススクリーニングは中止されている
- 2歳未満、特に1歳未満に多い  
(約60%)
- 95%が10歳以下で診断される



# 神経芽腫群腫瘍

## 2. 発生病理

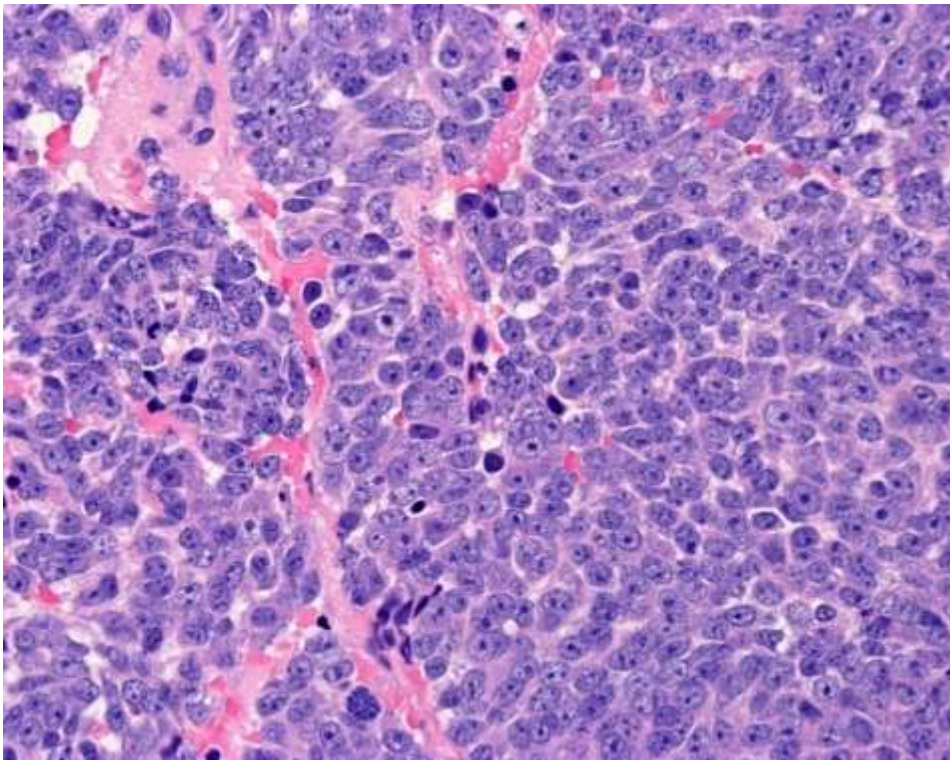
- 胎生期の神経堤 (neural crest) を起源とする交感神経節や副腎髄質、傍神経節から発生.
- 未熟神経芽細胞あるいは交感神経母細胞が分化・成熟し、交感神経節や副腎髄質を形成する分化・成熟過程の異常により発生する.



# 神経芽腫の病理診断

組織像：小円形細胞腫瘍

成人がんとの違い HE染色標本のみでは診断が難しい



早く治療に入りたい

早く診断してほしい、  
リスク分類もね！

今日紹介されたけど、生検した  
のはもう3週間前なの…

# 神経芽腫の病理診断

臨床情報

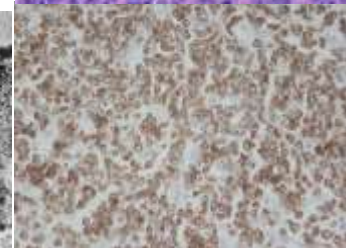
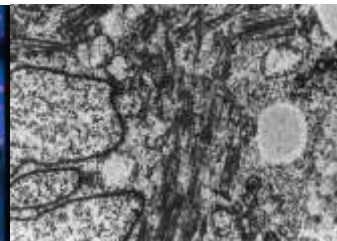
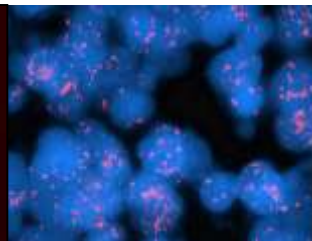
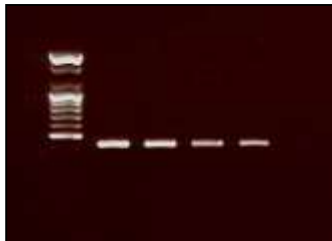
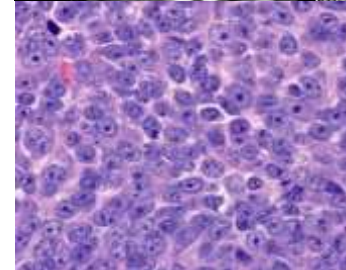
画像診断

病理組織像

免疫染色

電子顕微鏡

遺伝子検査



# 神経芽腫の病理診断

✓ 神経芽腫かどうか？ ➡ 確定診断

✓ どこまで広がっているか？

骨髄・リンパ節転移 ➡ 病期stage

予後予測・リスク分類のための病理診断

国際神経芽腫病理分類 (INPC)

# INPC国際神経芽腫病理分類

✓ 予後を予測するための病理組織分類



予後良好群



予後不良群

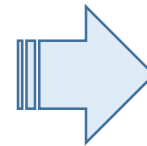
リスク分類

年齢

病気の広がり(病期)

INPC分類

*MYCN* 遺伝子異常

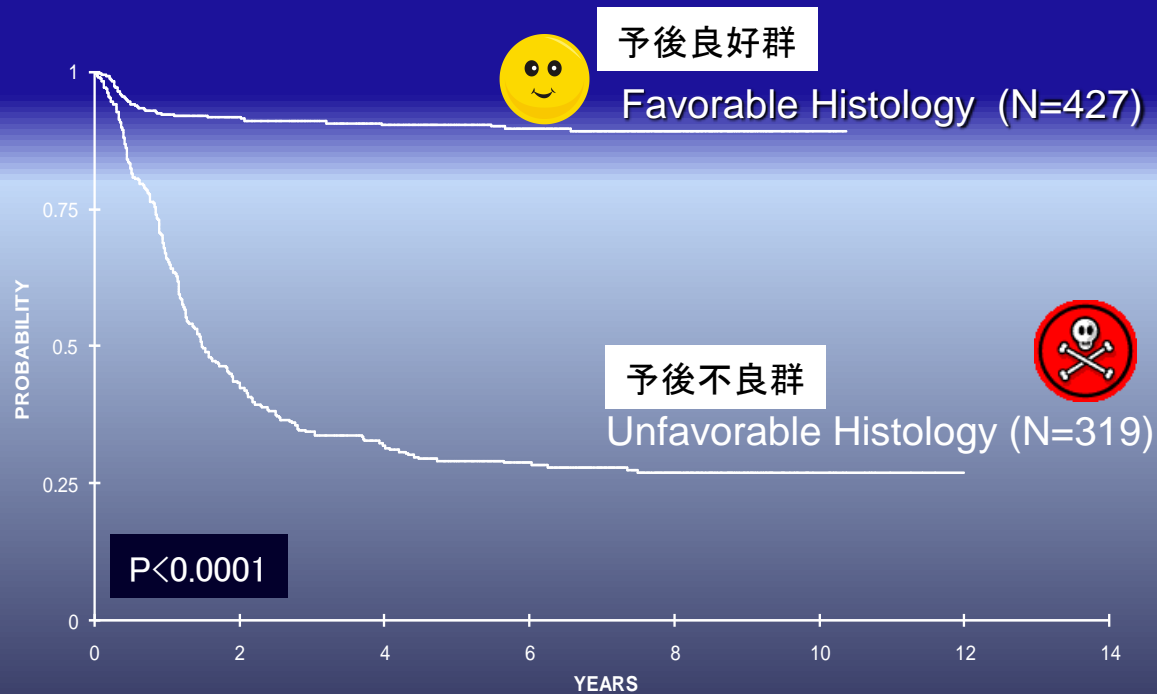


治療法の選択

# INPC国際神経芽腫病理分類

EFS

CCG -3881/-3891 Study



## 症例:3歳2ヶ月 男児

主 訴 :発熱、左側腹部痛

既往歴・家族歴:特記事項無し

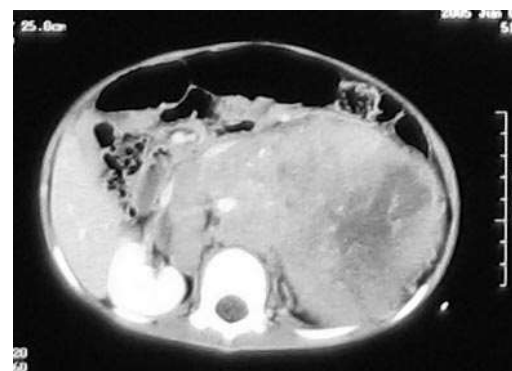
マス・スクリーニング検査は陰性

現病歴 : 3歳になってすぐ38℃台の発熱を繰り返すようになり、左側腹部から背部にかけての痛みを訴えるようになったため近医を受診した。

腹部エコーにて腹腔内腫瘍を指摘され、前医に紹介。



## 前医造影CT



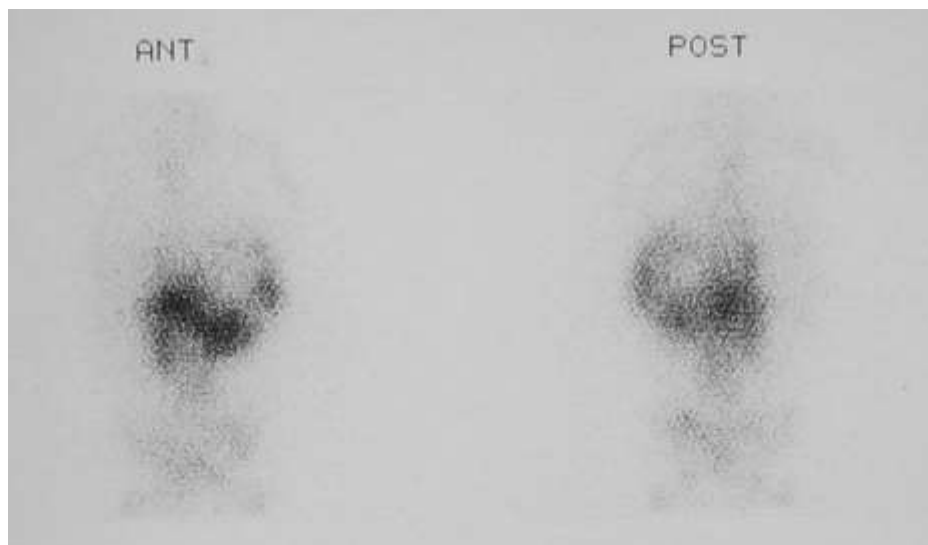


## 前医入院時、腫瘍マーカー

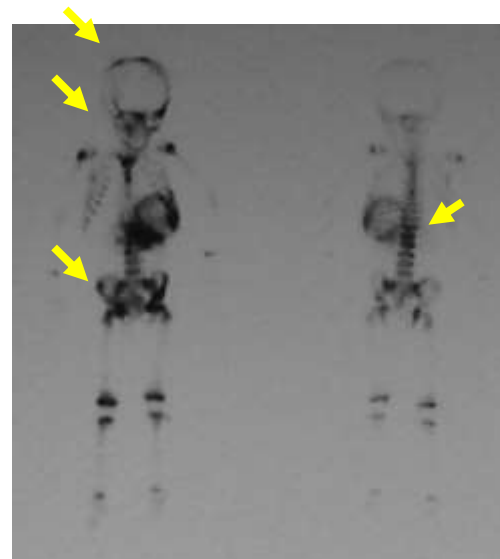
尿中VMA 1059.3  $\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{Cr}$ ,  
尿中HVA 2228  $\mu\text{g}/\text{mg}\cdot\text{Cr}$ ,  
NSE 600  $\text{ng}/\text{ml}(<10)$ ,  
LDH 1523  $\text{IU}/\text{L}(120 - 230)$ ,

Adrenaline 375  $\text{pg}/\text{ml}(<100)$ ,  
Noradrenaline 1061  $\text{pg}/\text{ml}(100 - 450)$ ,  
Dopamine 605  $\text{pg}/\text{ml}(<20)$ ,  
AFP 1.1 $\text{ng}/\text{ml}(<10.0)$

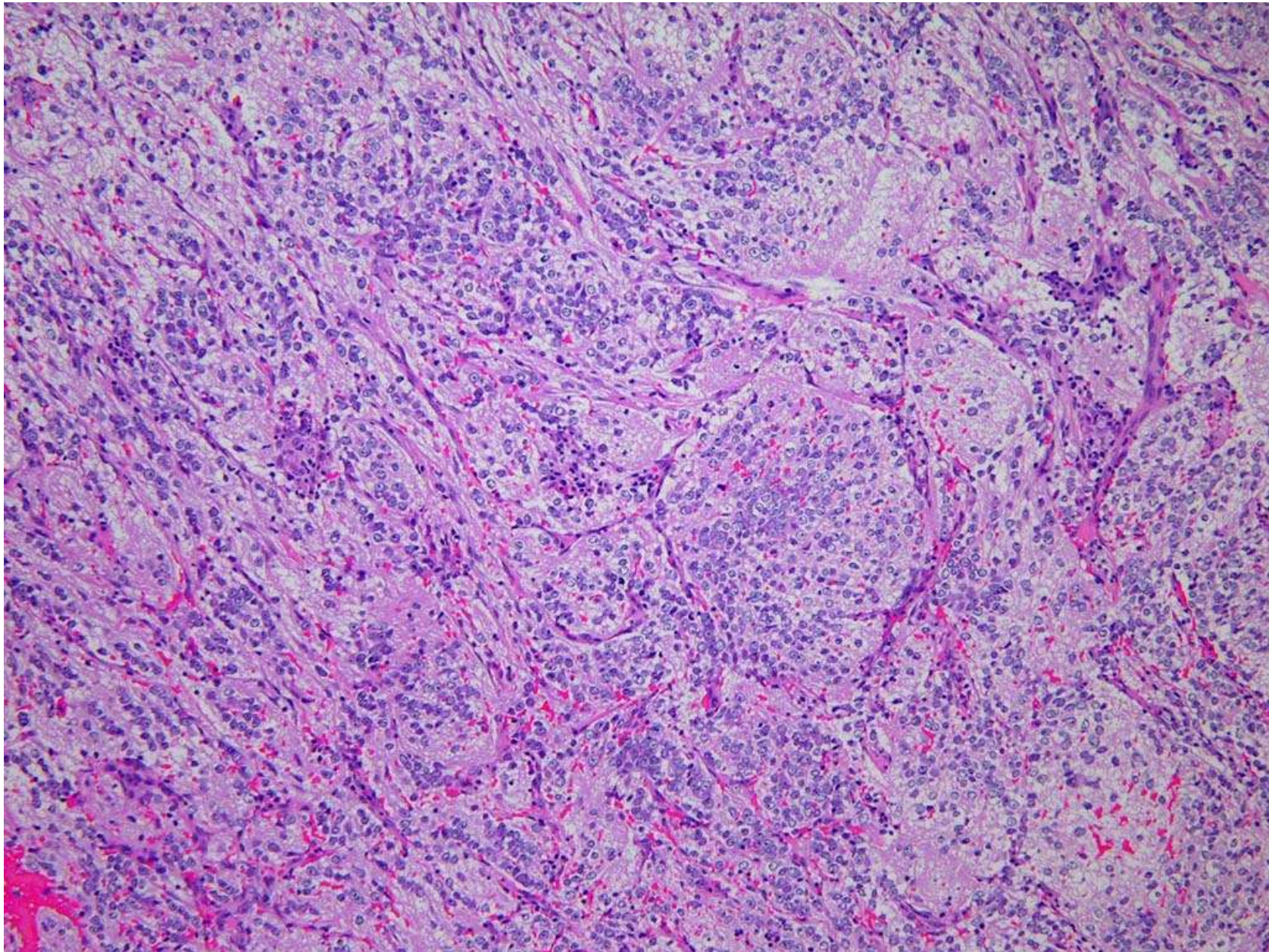
## 前医RI MIBG



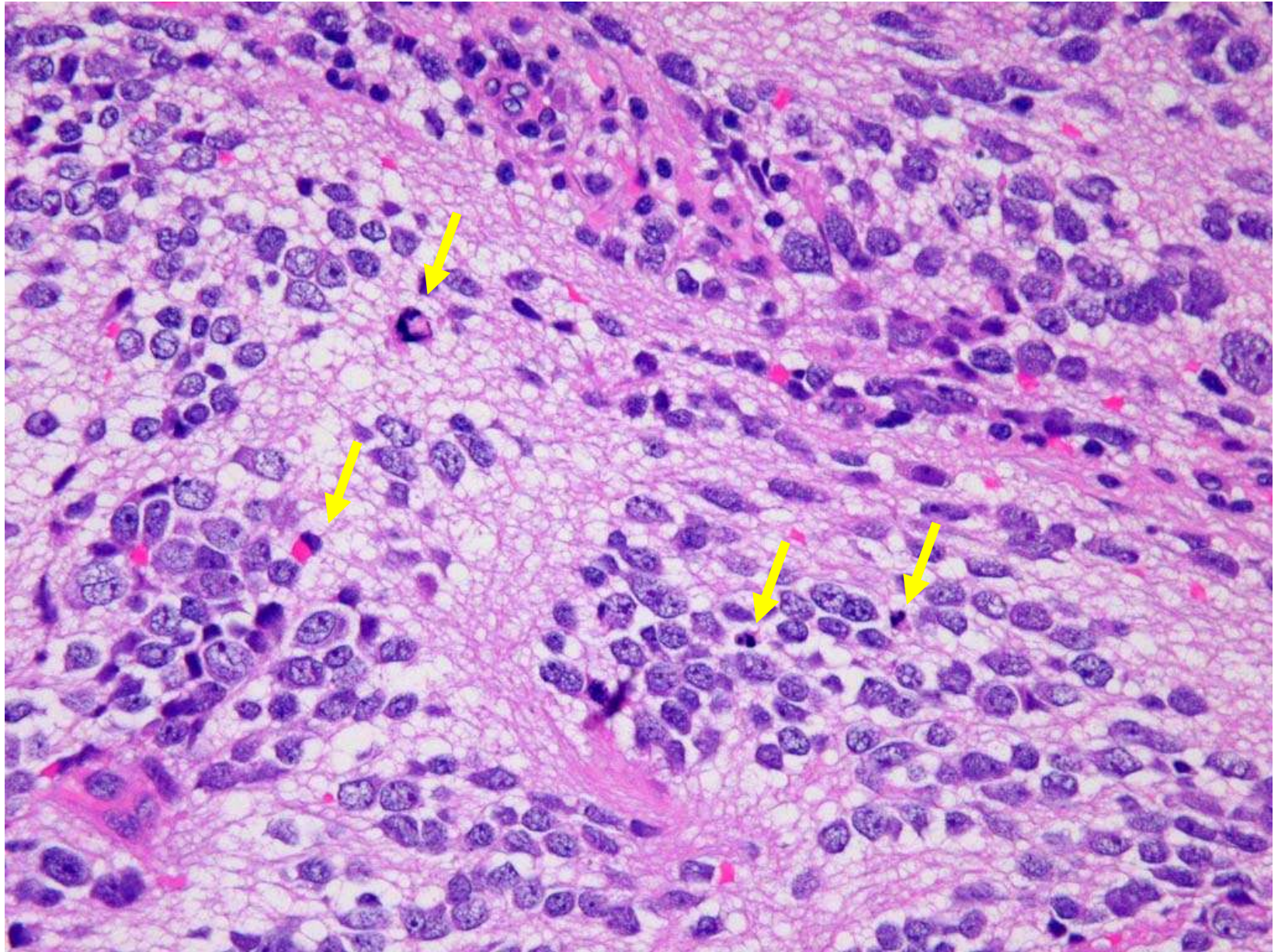
## 骨シンチ



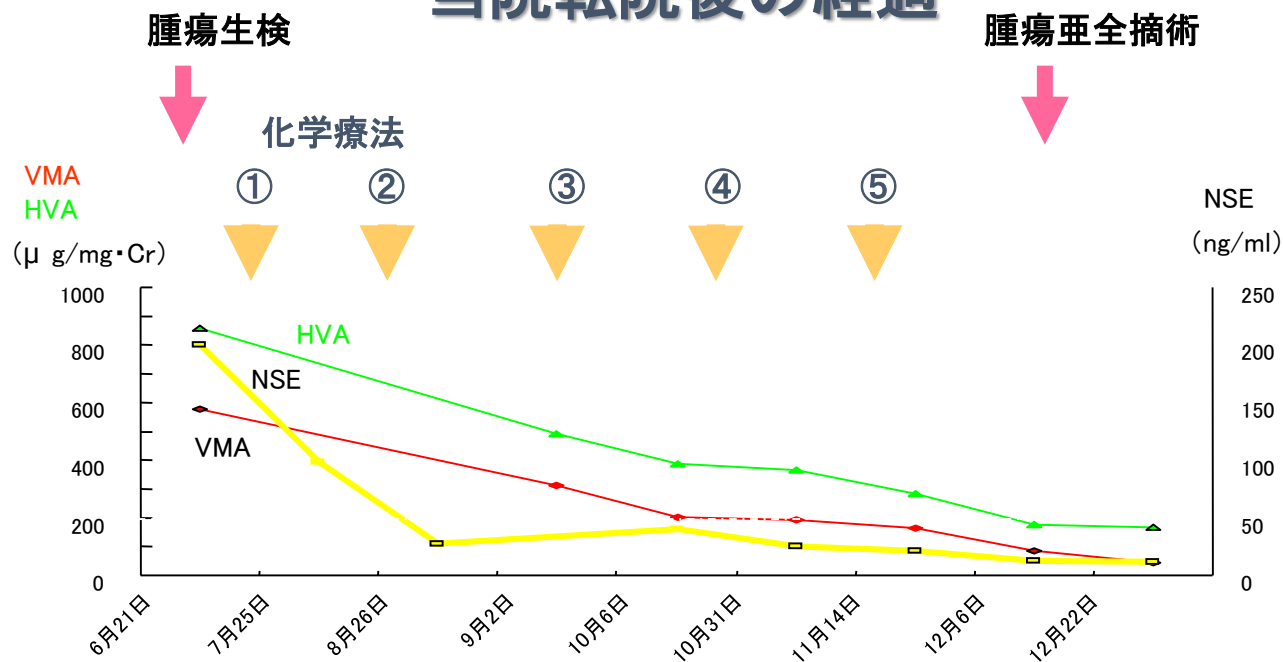








# 当院転院後の経過



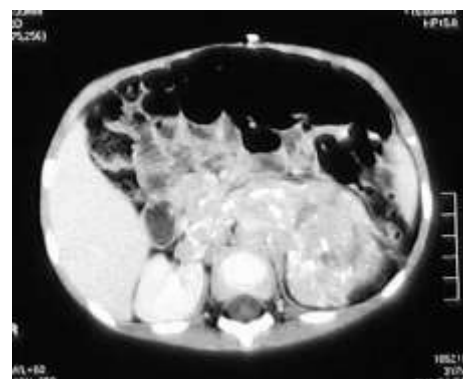
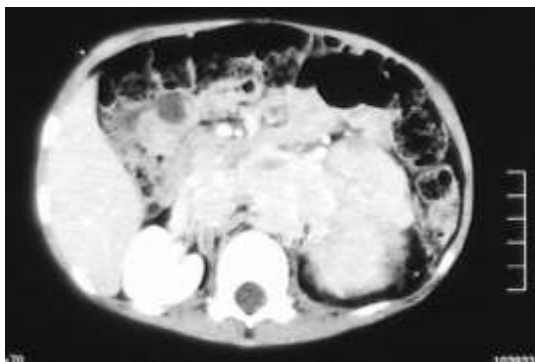
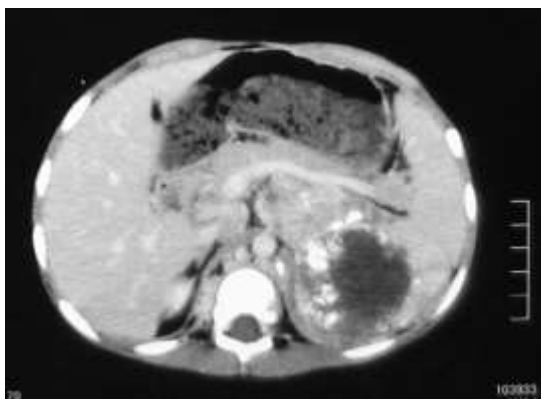
## 化学療法①～③

CDDP	60mg/m <sup>2</sup> day1
ADM	30mg/m <sup>2</sup> day3
VP-16	100mg/m <sup>2</sup> day3,6
CPA	900mg/m <sup>2</sup> day4,5

## 化学療法④・⑤

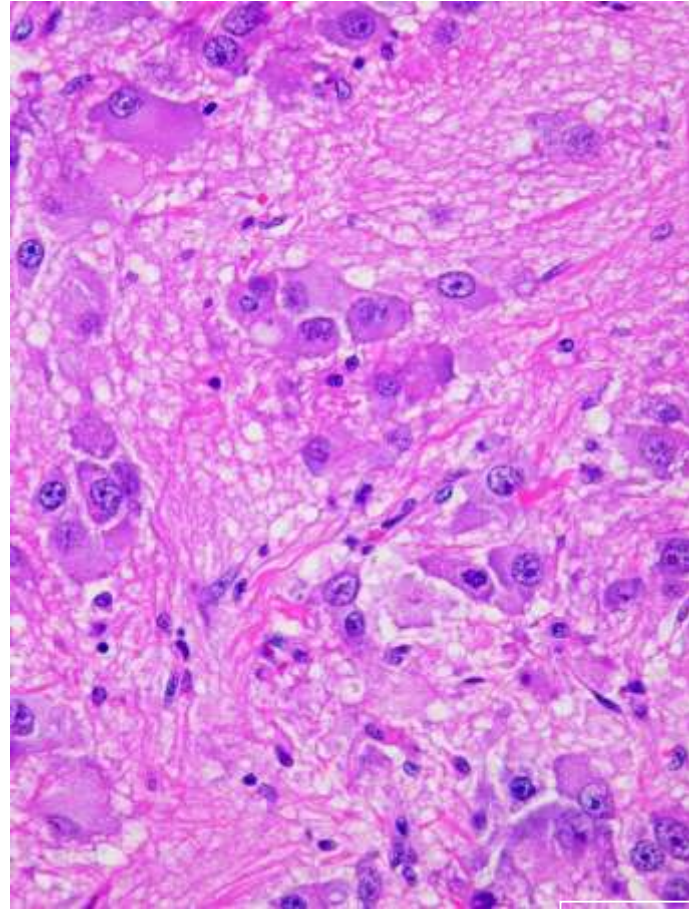
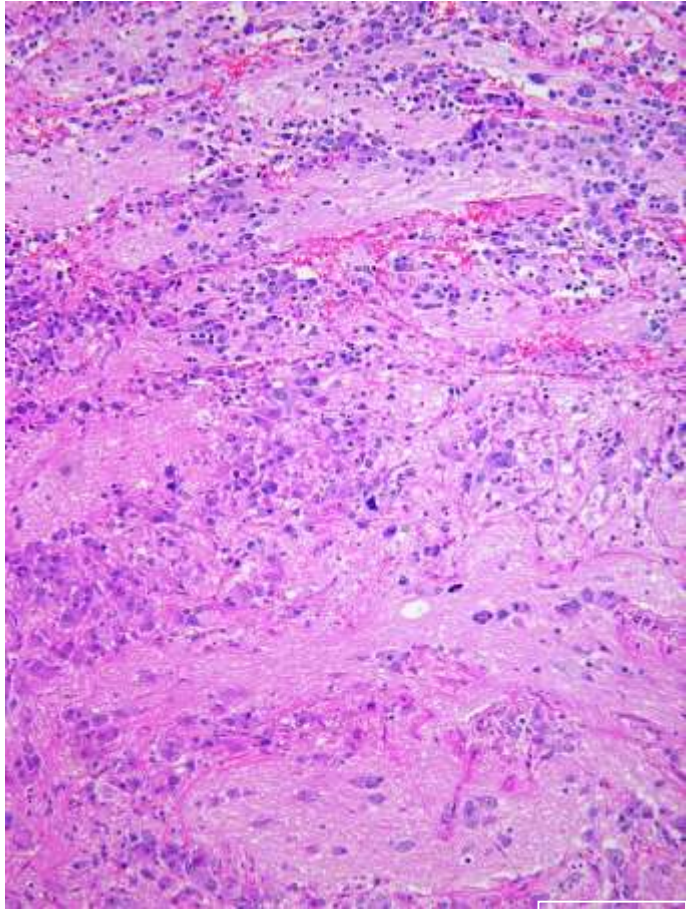
CDDP	25mg/m <sup>2</sup> day1-5
THP	40mg/m <sup>2</sup> day3
VP-16	100mg/m <sup>2</sup> day1-5
CPA	1200mg/m <sup>2</sup> day1,2

## 化学療法経過中の造影 CT





## 病理所見



# 代表的な小児固形腫瘍

1) 神経芽腫

**2) 肝芽腫**

3) 腎芽腫

# 小児原発性肝悪性腫瘍

## A) 上皮性腫瘍(90%以上)

### 1) 肝芽腫(上皮性腫瘍の85%以上)

乳幼児期に多い

### 2) 成人型肝癌(上皮性腫瘍の15%)

学童期以降に多い

### 3) 胆管細胞癌

### 4) その他の特殊型

## B) 非上皮性腫瘍

### 1) 未分化肉腫

### 2) 悪性間葉腫

### 3) その他: 横紋筋肉腫、悪性奇形腫など



# 肝芽腫

## 1. 発生頻度

- ・小児腹部腫瘍の中で神経芽腫、腎芽腫の次に多い

(神経芽腫群腫瘍:腎芽腫:肝芽腫=4:2:

1)

- ・70%が2歳未満
- ・若干男児に多い

## 成人の肝癌との相違点

- ・肝硬変を伴うことはまれ

## 2. 肝芽腫病理組織分類

- a) 高分化型 (well differentiated type)
- b) 低分化型 (poorly differentiated type)
- c) 未熟型 (immature type)

## 3. 臨床症状

### A) 初発症状

腹部腫瘤	74例 (38.9%)
腹部膨満	41例 (21.6%)
腹痛	26例 (13.7%)
発熱	19例 (10.0%)
肝腫大	17例 (8.9%)

B) 遠隔転移      主として肺

## 4. 診断

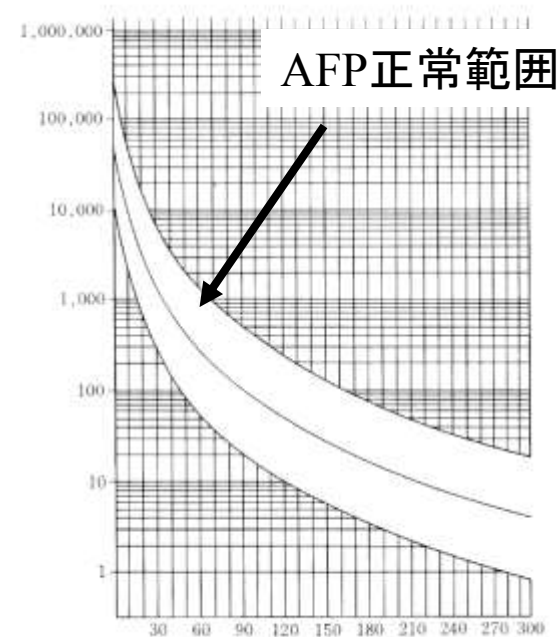
### a) 生化学的検査

**α-fetoprotein (AFP) ほぼ100%高値**

(正常新生児、乳児でも高いため注意を要する)

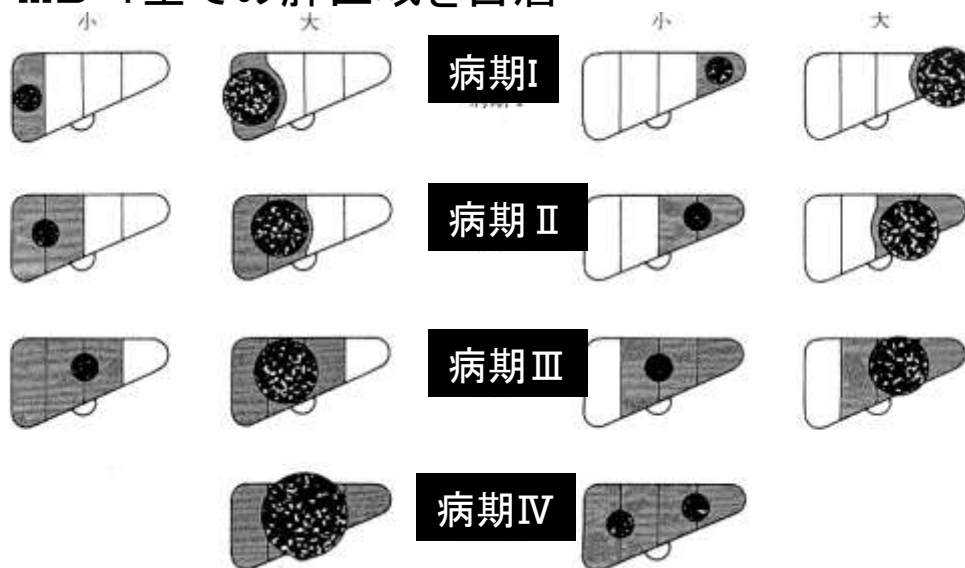
### b) 画像診断

- ・単純X線写真  
患側横隔膜の挙上
- ・CT、MRI、超音波  
腫瘍の占居範囲  
切離線の決定



## 5.病期分類

- Stage I : 1つの肝区域に局限し、被膜破綻なし
- Stage II : 2つの肝区域を占居、または被膜破綻、  
肝周囲リンパ節転移あり
- Stage IIIA : 3つ以上の肝区域を占居、あるいは周囲臓器へ浸潤
- Stage IIIB : 全ての肝区域を占居



## 6. 治療

根治的治療は肝切除による腫瘍全摘

### 1) 手術

肝切除→成人肝癌に比べ切除率が高い  
(約60%)

肝移植(生体・脳死)

### 2) 化学療法: ADM、CDDP、VCR、CPA

### 3) 肝動脈塞栓術

# 症例

5才 男児

主訴： 腹痛、腹部腫瘍

家族歴：父方の祖父が食道癌

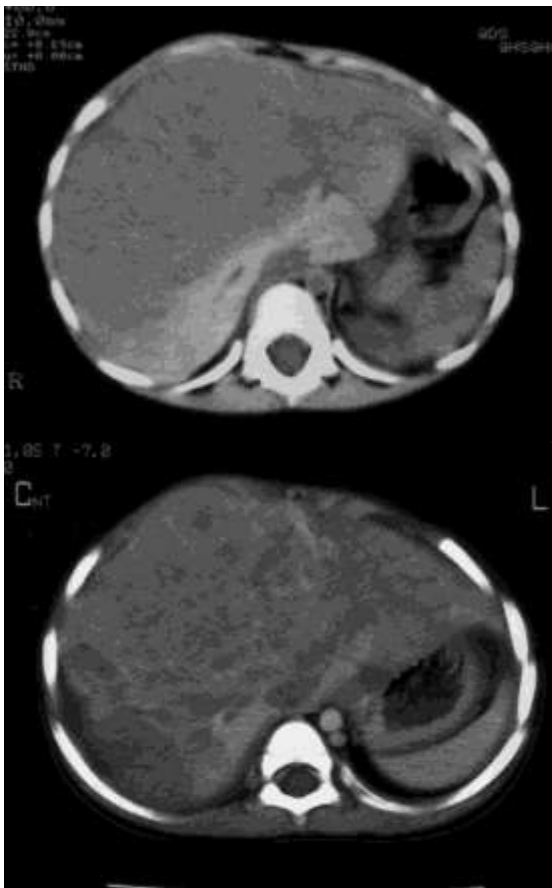
既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1か月前より腹痛を認め近医受診。

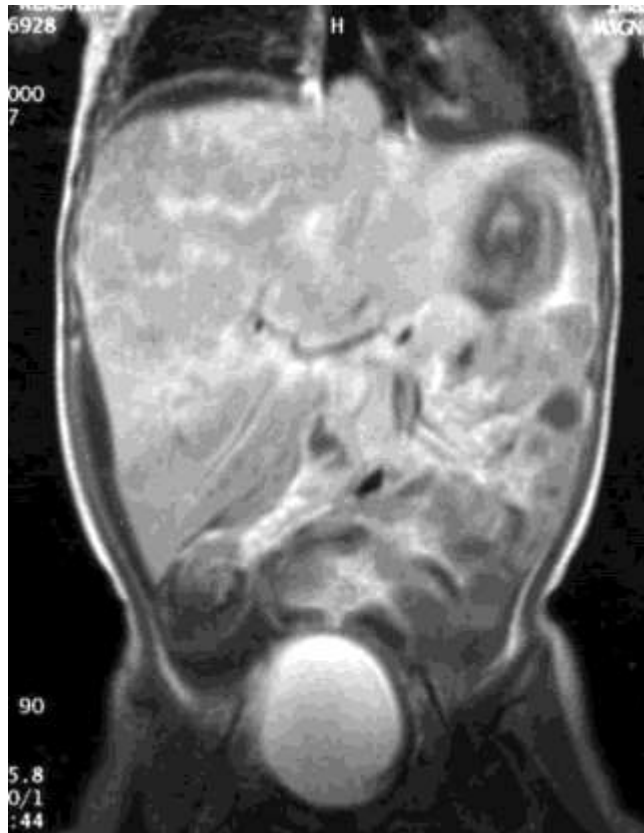
その際に腹部腫瘍を指摘され当科 初診。

精査にて肝両葉を占拠する巨大腫瘍を認めたため、肝芽腫の診断にて入院となる。

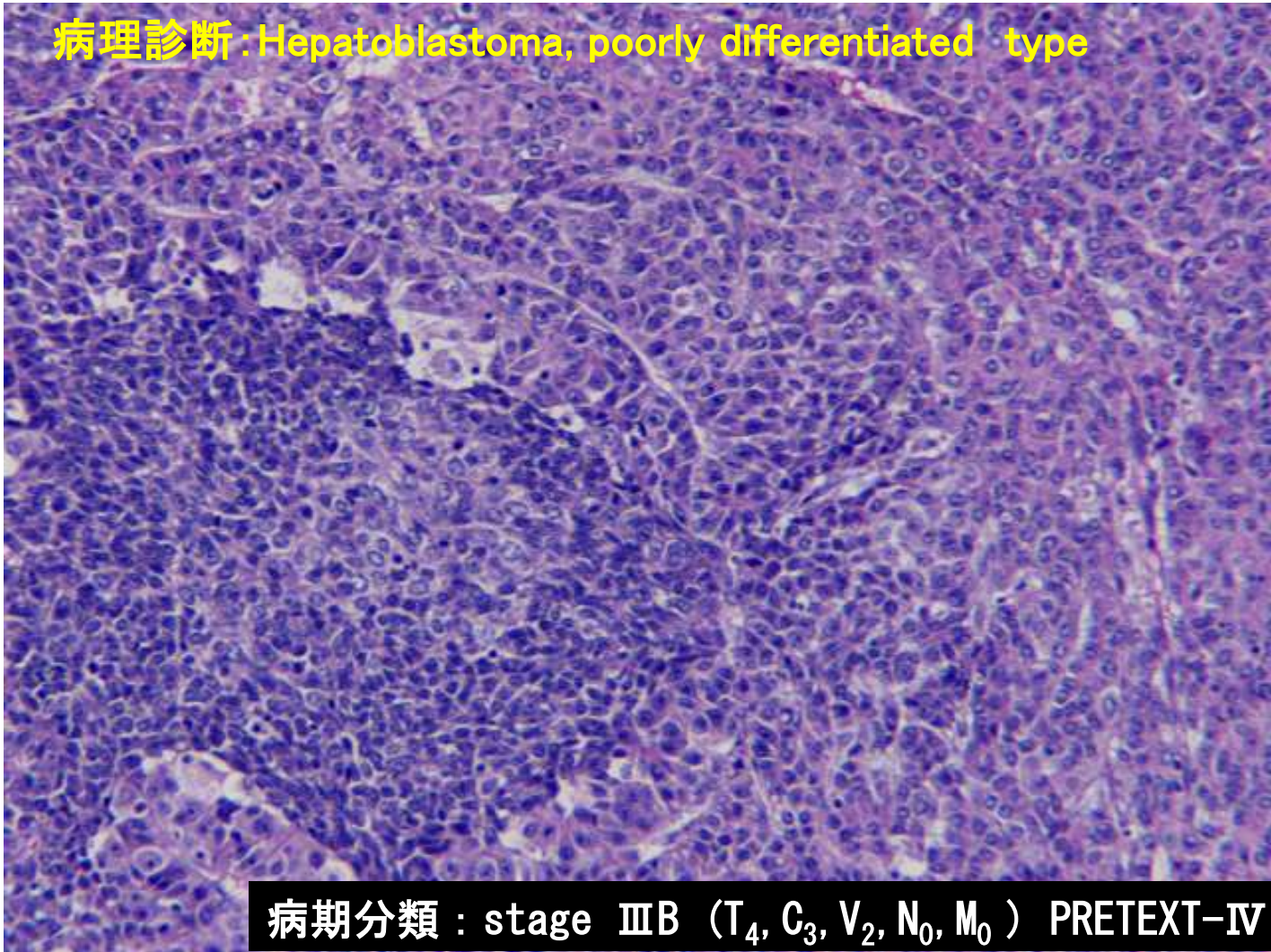
## 肝芽腫 (stage III B)



## PRETEXT-IV



病理診斷：Hepatoblastoma, poorly differentiated type



病期分類：stage III B (T<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>, V<sub>2</sub>, N<sub>0</sub>, M<sub>0</sub>) PRETEXT-IV



# 代表的な小児固形腫瘍

- 1) 神経芽腫
- 2) 肝芽腫
- 3) 腎芽腫**

# 腎芽腫(ウイルス腫瘍)

## 1. 発生頻度

- ・小児腎腫瘍の90%を占める
- ・後腎芽細胞から発生する腫瘍
- ・3～4歳未満に多い(約70%)
- ・男女差なし
- ・合併奇形が多い(症候群に発症する)
  - 無虹彩症、片側肥大、泌尿器系異常
  - EMG症候群(臍帯ヘルニア、巨舌症、巨人症)
  - (正常児に比べて3～4倍の腫瘍発生頻度)
- ・癌抑制遺伝子の領域に遺伝子異常が指摘されている
  - WT1(11p13領域)、WT2(11p15領域)

## 2. 腎芽腫 病理組織分類

### A) 予後良好群 favourable histology group (FH)

基本的に腎芽細胞、間葉成分、上皮成分からなる

#### (1) 腎芽型 nephroblastic type

(a) 小巣亜型 focal nephroblastic subtype

(b) 大巣亜型 diffuse nephroblastic subtype

(c) 複合亜型 complex subtype

#### (2) 上皮型 epithelial type

#### (3) 間葉型 mesenchymal type

### B) 予後不良群 unfavorable histology group (UH)

#### (1) 腎明細胞肉腫

clear cell sarcoma of the kidney (CCSK)

#### (2) 横紋筋肉腫様腫瘍

malignant rhabdoid tumor of the kidney (MRTK)

#### (3) その他

### 3. 臨床症状

腹部腫瘤	180	(69.0%)	腹部膨満
	24	(9.2)	
血尿	73	(28.0)	嘔吐
	11	(4.2)	
腹痛	37	(14.2)	その他
・ 遠隔転移：肺、肝に多い (6.1)			
発熱	30	(11.5)	

### 4. 画像診断

腹部単純X線撮影：腫瘍内石灰化はまれ

静脈性腎盂造影：腎盂腎杯の変形、破壊像

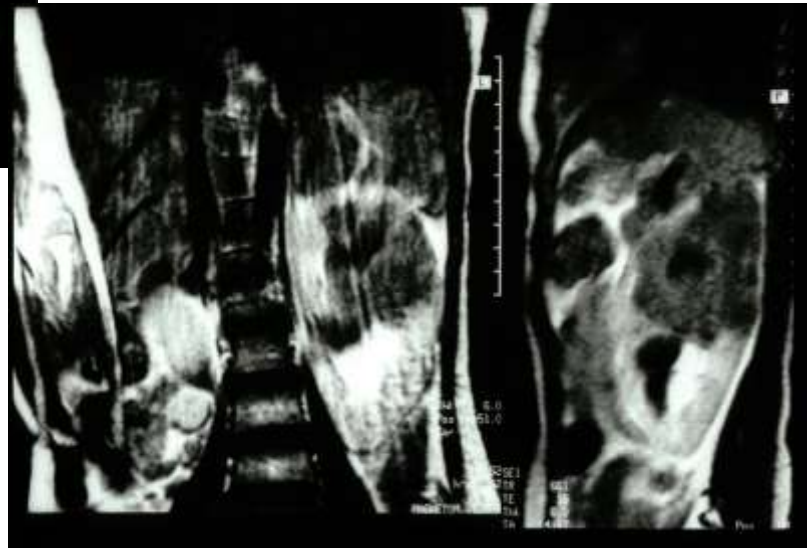
CT、MRI、エコー：腎静脈内腫瘍塞栓、対側腎検索、肝転移



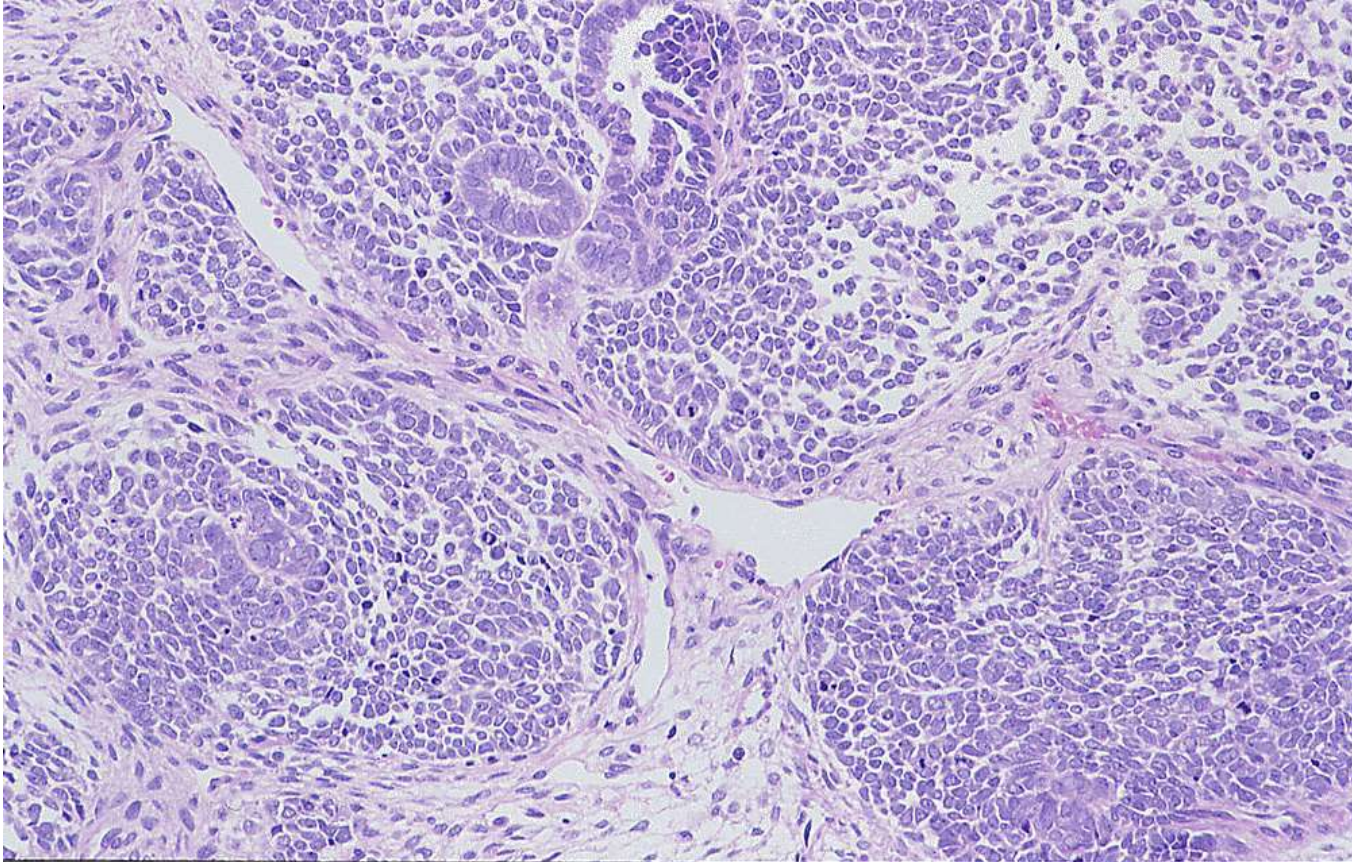
静脈性腎盂造影

腎芽腫(ウイルス腫瘍)

M R I



## 腎芽腫 組織像



# 小児腫瘍で有用な腫瘍マーカー

---

神経芽腫群腫瘍	尿中VMA・ HVA, NSE, VIP
腎芽腫	なし
肝芽腫	AFP
悪性奇形腫	AFP, HCG
横紋筋肉腫	なし,

---

VMA:vanillylmandelic acid

HVA:homovanillic acid

VIP :vasoactive intestinal polypeptide

NSE :neuron-specific enolase

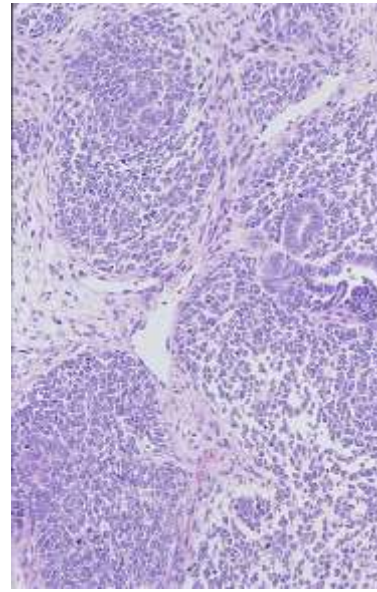
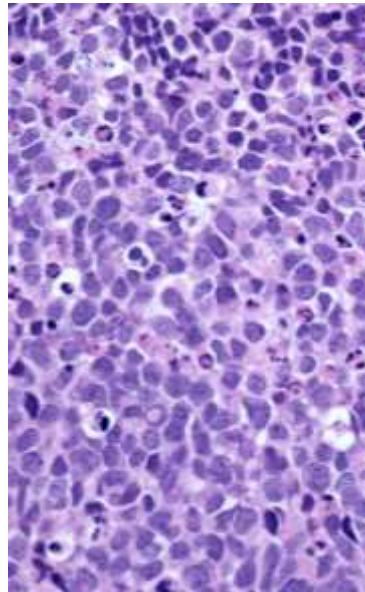
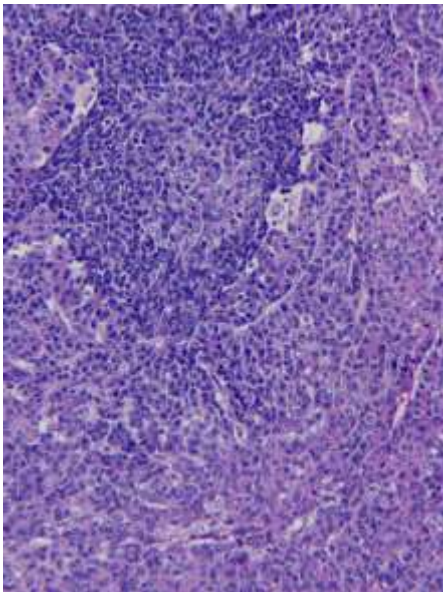
AFP : $\alpha$  -fetoprotein

HCG:human chorionic gonadotropin



# 小児固形腫瘍の特徴

- いわゆる **Small round cell tumor (Small blue cell tumor)** の形態をとるため、HE染色標本のみでは診断が難しい



# 小児固形腫瘍の特徴

- 発症年齢、発生部位が特徴的
- 確定診断には、臨床所見、画像所見等の情報が必要.
- 遺伝子診断が必須となることがある.