

小児がんの病理総論

小児がんを理解するにあたり重要な事項の解説

慶應義塾大学名誉教授
国立成育医療研究センター名誉総長
秦 順一

小児がんの病理

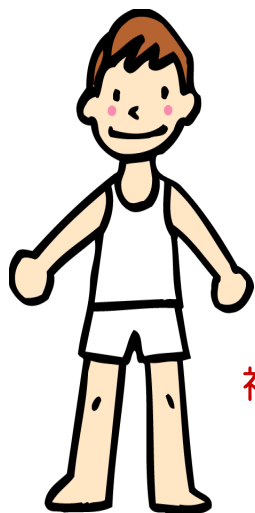
何故、小児がんを学ぶか？

- ① 小児がんはがん発生のプロトタイプ
 - ・がん発生に環境因子が殆ど関与しないので発生要因の探索が容易にできる
 - 小児がんからがん抑制遺伝子の発見がなされた
- ② 器官形成とがんの発生がきわめて近い
 - ←奇形とがんが併存する（奇形・がん症候群）

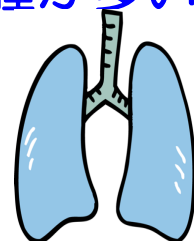
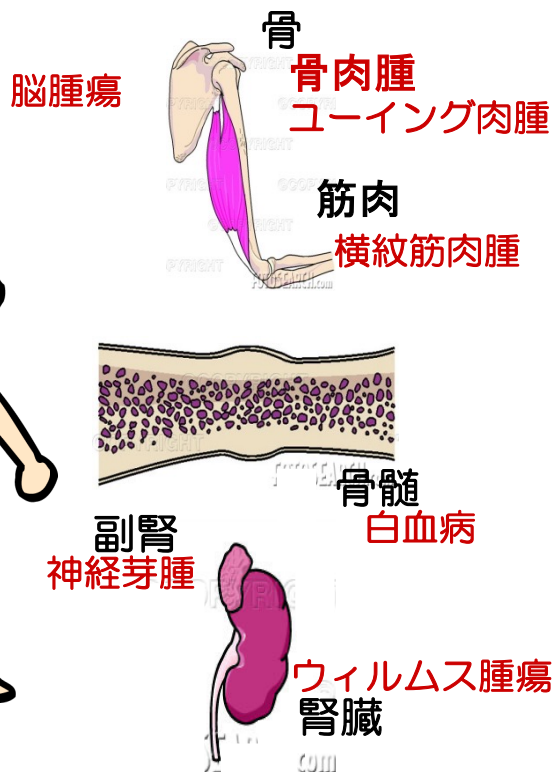
小児がん

からだの深いところから発生する肉腫が多い

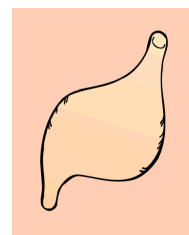
肉腫
Sarcoma



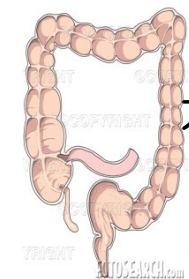
リンパ節など
リンパ腫



肺
肺癌



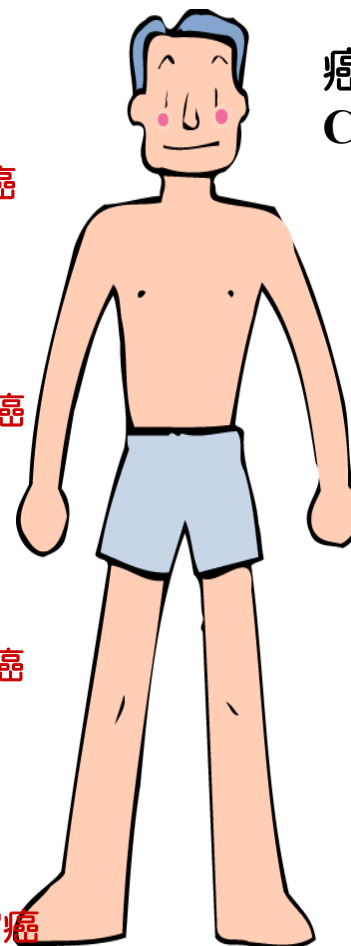
胃
胃癌



大腸
大腸癌



子宮
子宮癌



癌（癌腫）
Carcinoma

小児がんの特徴

1. がんの発生母地が胎児性組織である
(正常の組織と同様の細胞分化をする)
2. 多種類のがんが発生するが年齢と関連する
3. がんの発生に遺伝子の異常が関連する
4. 年齢の低い時期に発生したがんは治りやすい
5. 形質が特徴が明確でなく未分化な腫瘍がある
→難治性, 予後不良

胎児性腫瘍

- 1.胎児性組織を母地とする
- 2.分化・成熟能を有する
個体発生, 器官形成を模倣
- 3.形成異常（奇形症候群）を合併する

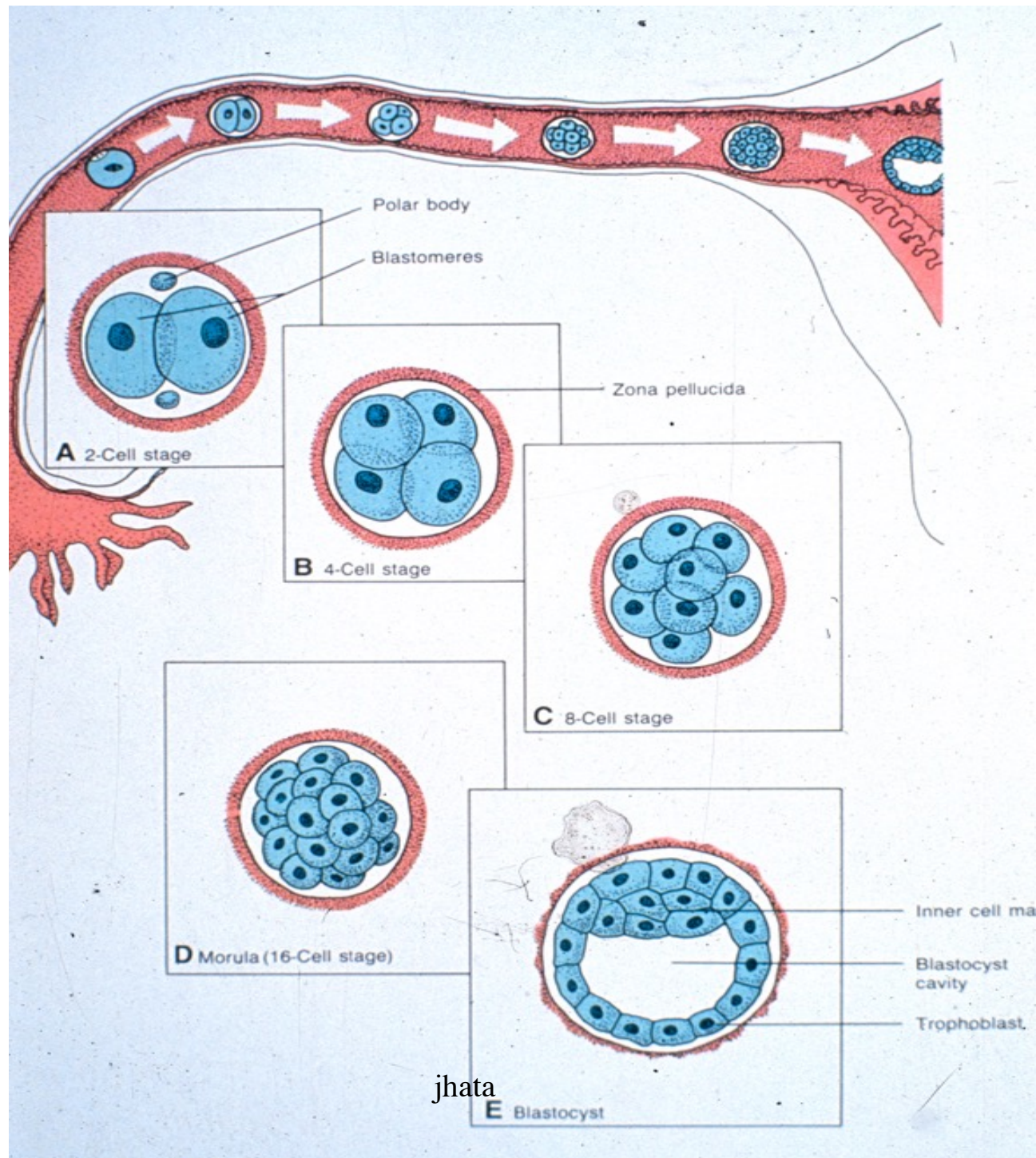
★ 器官芽,組織芽

神経芽腫, 腎芽腫（Wilms腫瘍）, 肝芽腫,
網膜芽腫, など

★ 胚細胞

胚細胞腫瘍

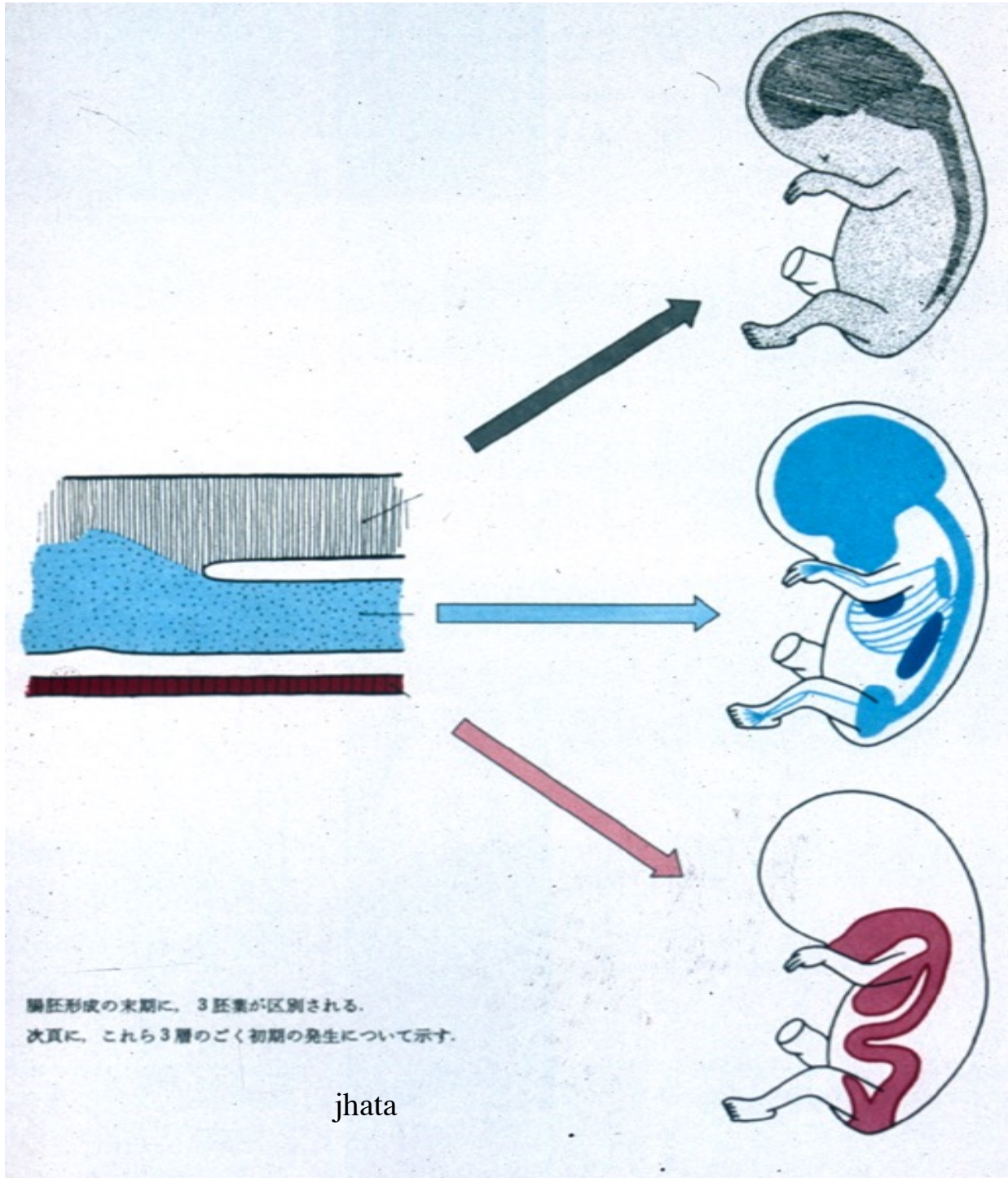
受精と卵割



胚葉形成

内胚葉 中胚葉 外胚葉

個体を構成する部品
(器官、組織)の形成



年齢と小児がん

白血病, 悪性リンパ腫

中枢神経腫瘍(脳腫瘍)

胎児性腫瘍
神経芽腫
ウィルムス腫瘍
肝芽腫
胚細胞腫瘍
網膜芽腫

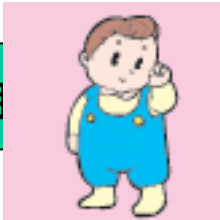
横紋筋肉腫・胎児型

ユイング肉腫, 骨肉腫

胚細胞腫瘍

横紋筋肉腫・胞巣型

乳幼児期



学童・少年期



jhata

思春期



発がんのメカニズム

1) 遺伝子的要因

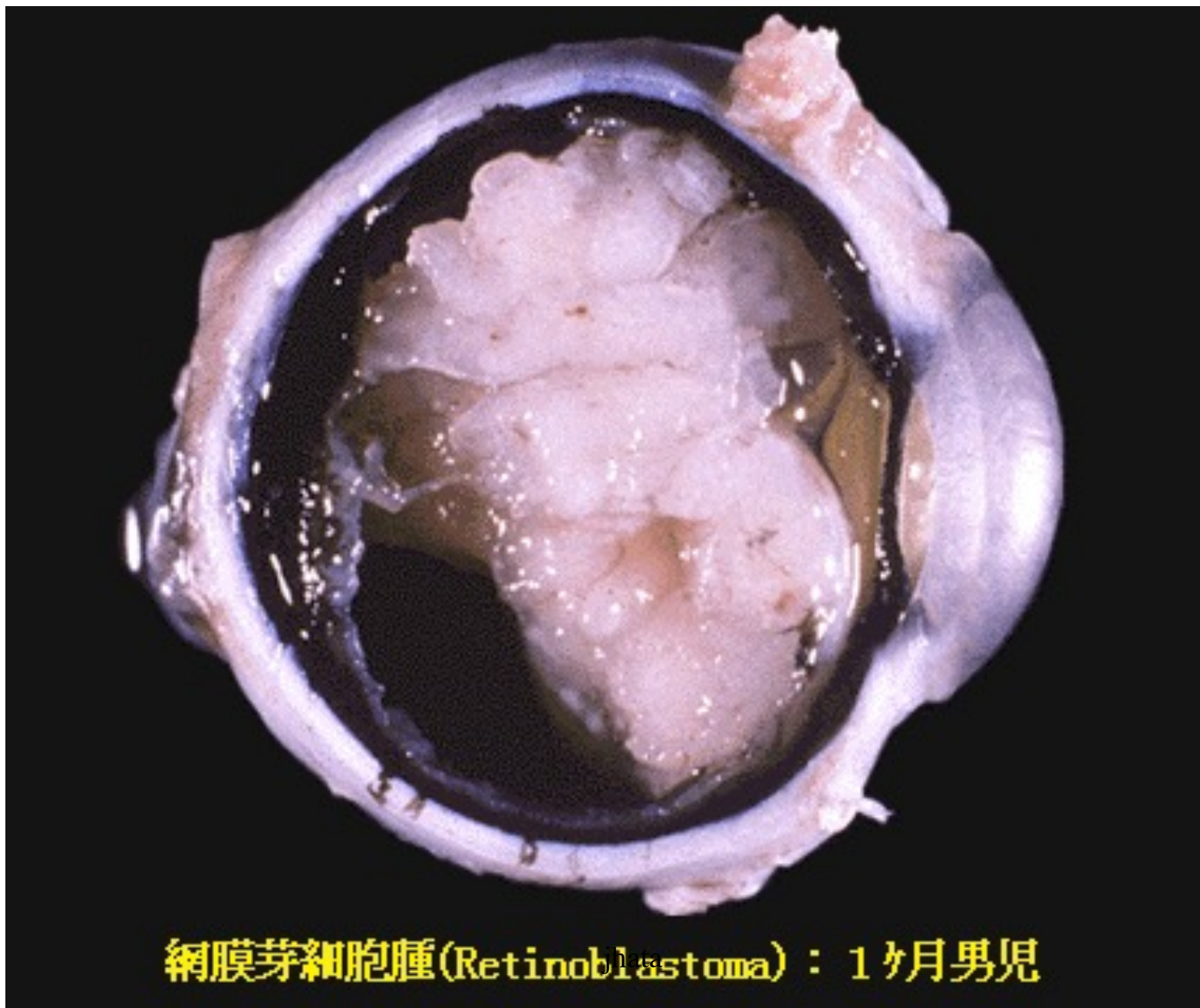
がん抑制遺伝子

がん遺伝子

2) 環境要因

環境中の発がん物質

がん抑制遺伝子の発見の端緒となった網膜芽腫



網膜芽細胞腫(Retinoblastoma)：1ヶ月男児

網膜芽腫の発生原因 がん抑制遺伝子の発見

RB遺伝子の発見
 →細胞周期の調整
 →多くのがんの
 原因遺伝子

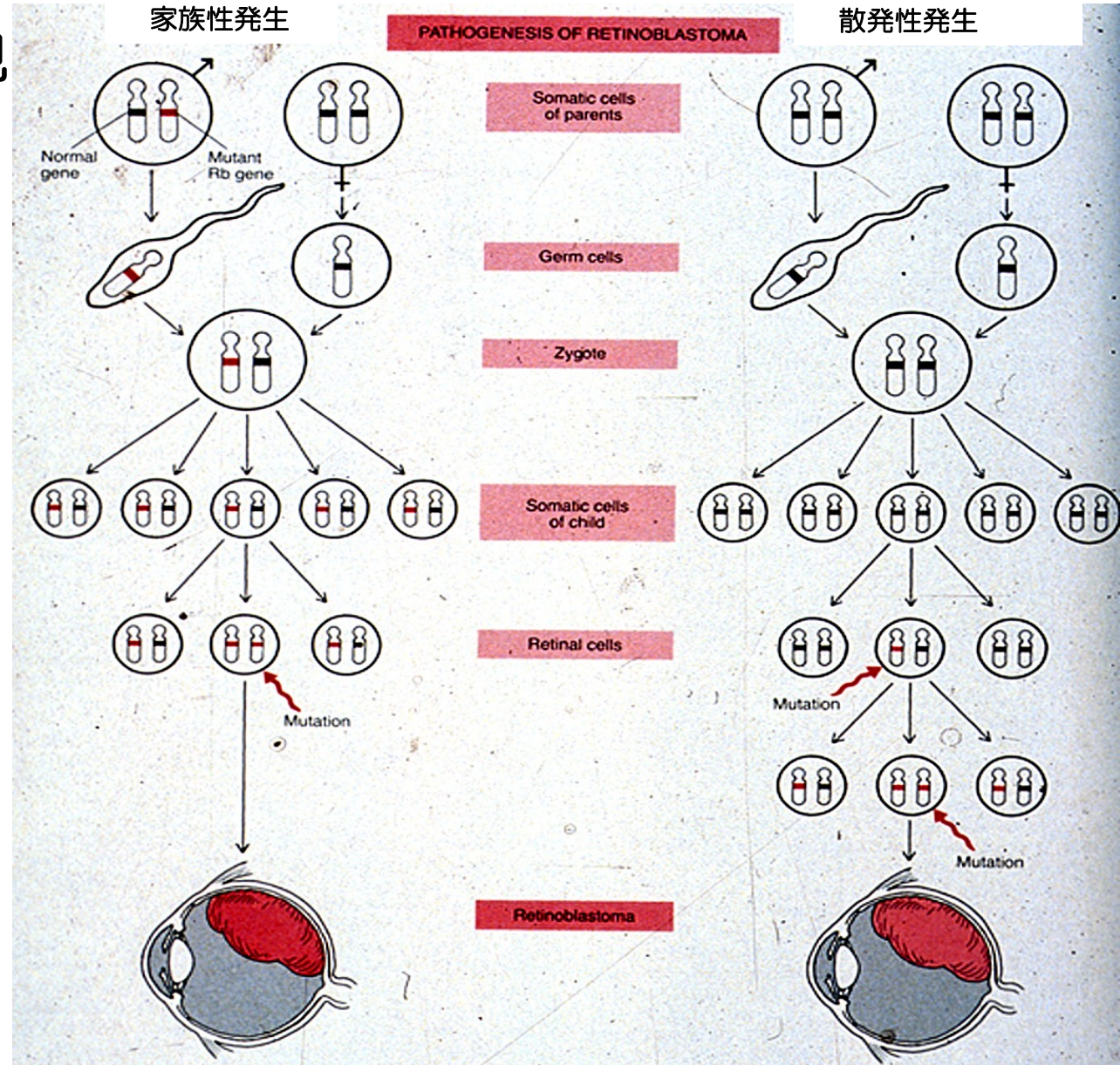
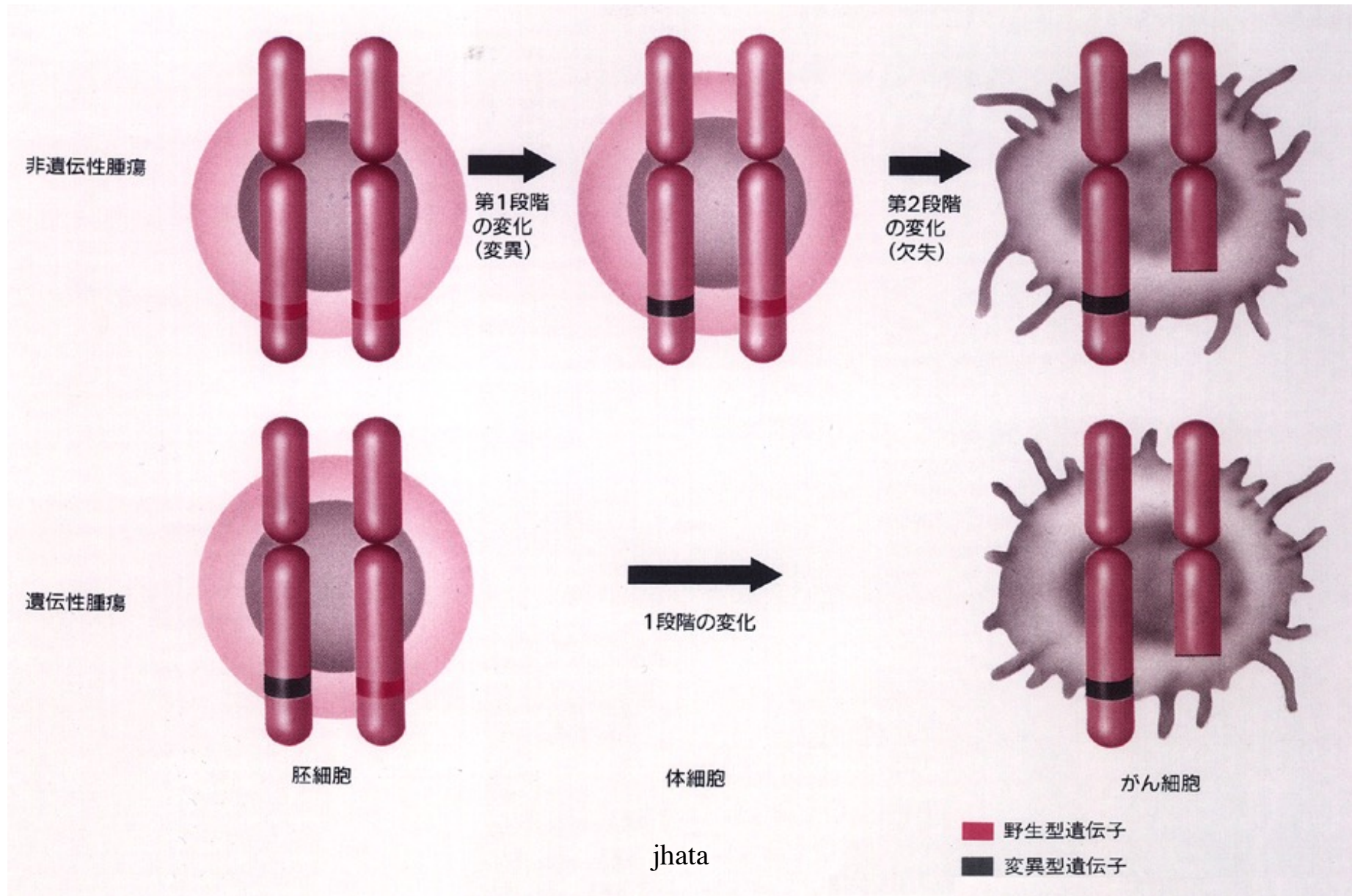


Figure 6-34. Pathogenesis of retinoblastoma. Two mutations at the Rb locus on chromosome 13q14 lead to neoplastic proliferation of the retinal cells. In the familial form, all somatic cells inherit one mutant Rb gene from a carrier parent. The second mutation affects the Rb locus in one of the retinal cells after birth. In the sporadic form, on the other hand, both mutations at the Rb locus are acquired by the retinal cells after birth.

がん抑制遺伝子の不活化によるがん化



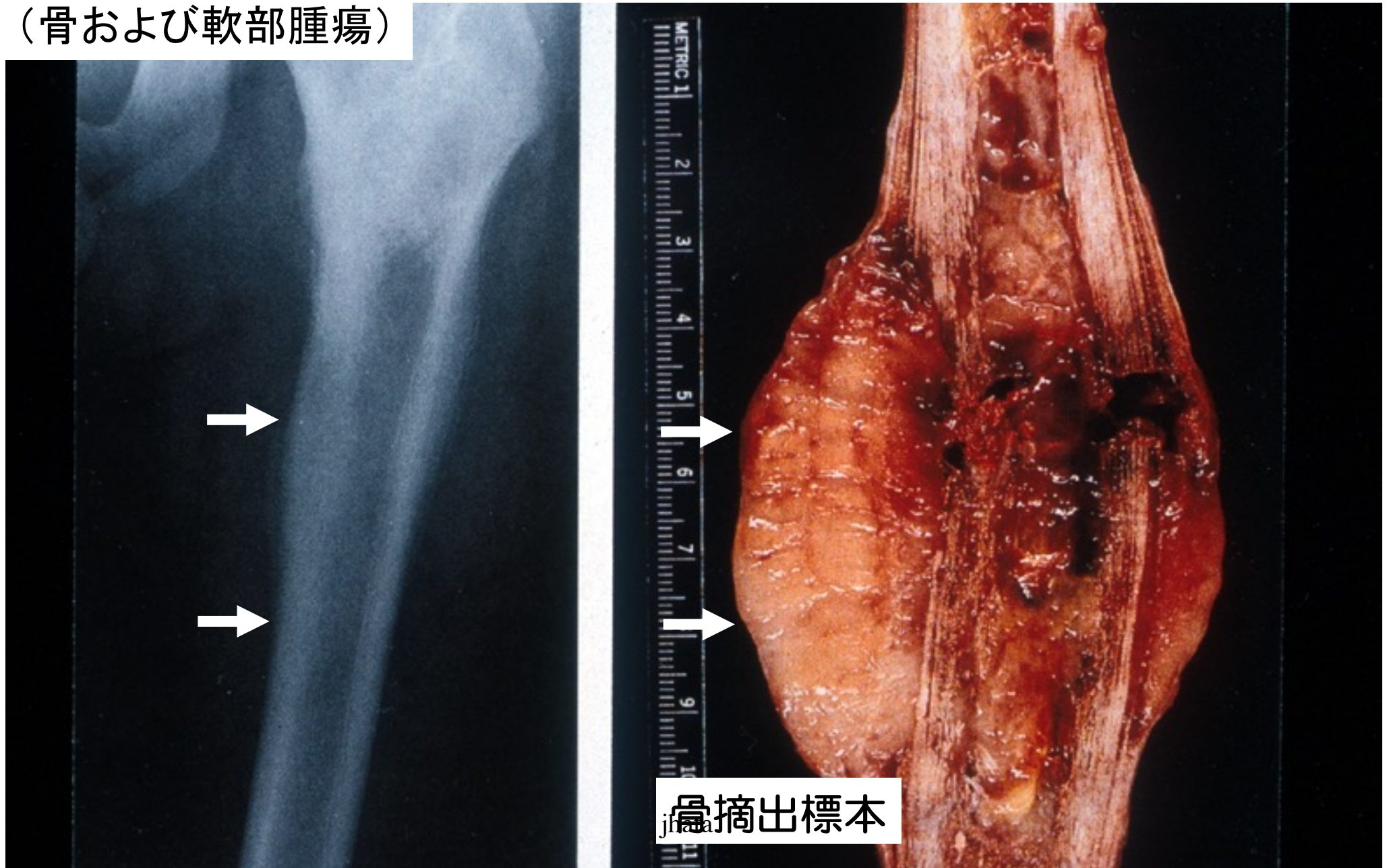
がん遺伝子の活性化機構

- 1, 点突然変異
- 2, 染色体転座
- 3, 遺伝子増幅

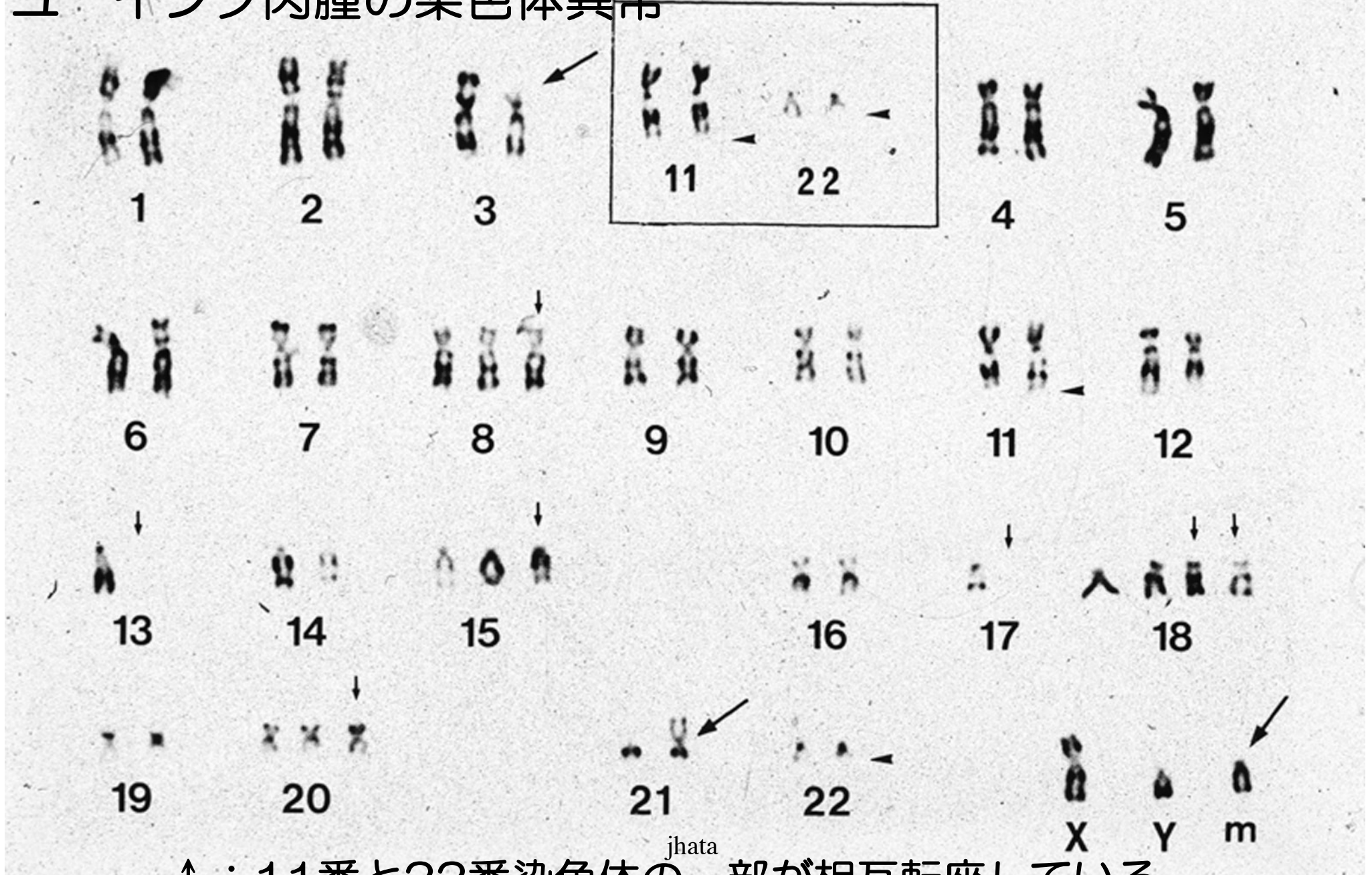
ユーイング肉腫 (Ewing sarcoma)

診断困難・難治性

(骨および軟部腫瘍)

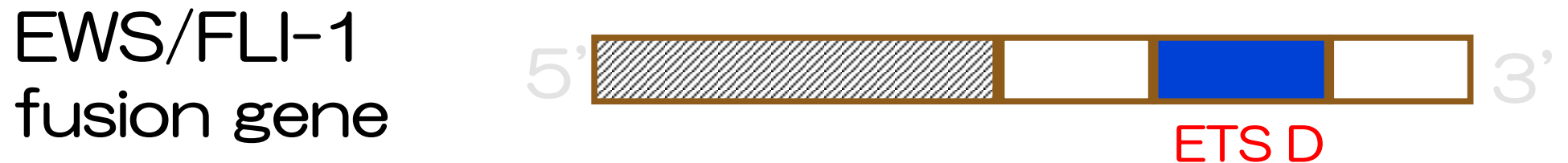
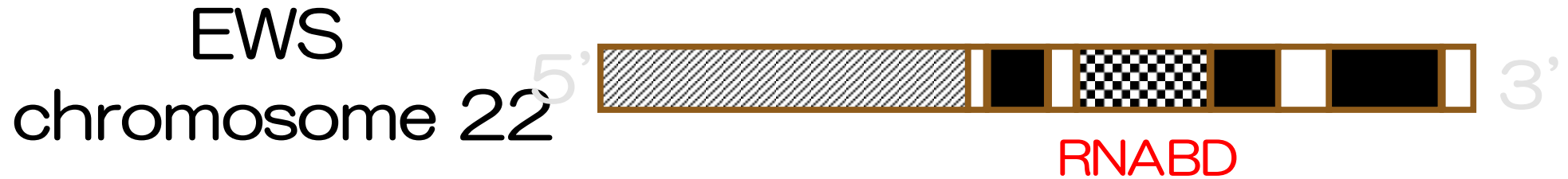


ユーインググ肉腫の染色体異常



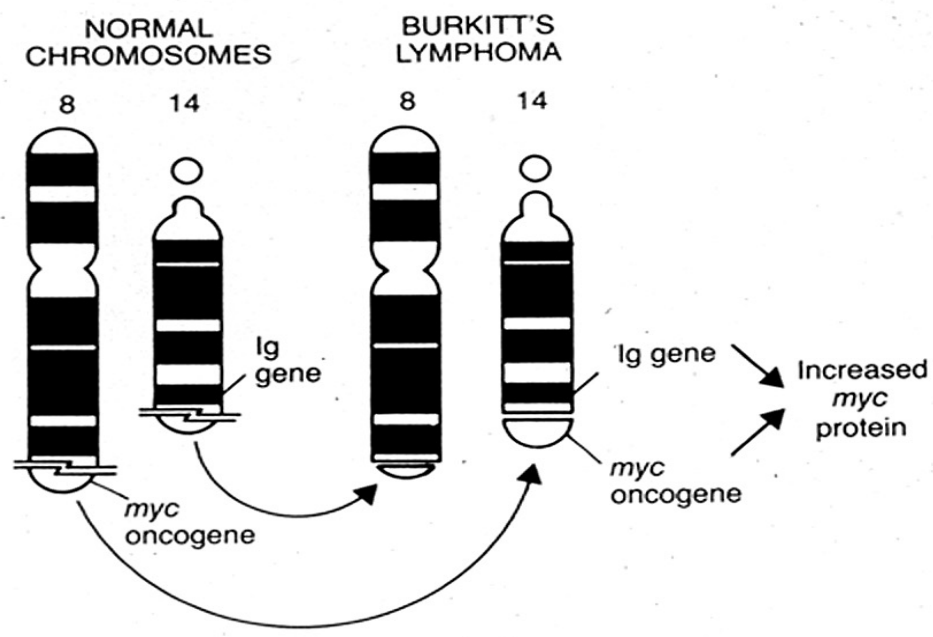
↑ : 11番と22番染色体の一部が相互転座している

染色体転座によるキメラ遺伝子

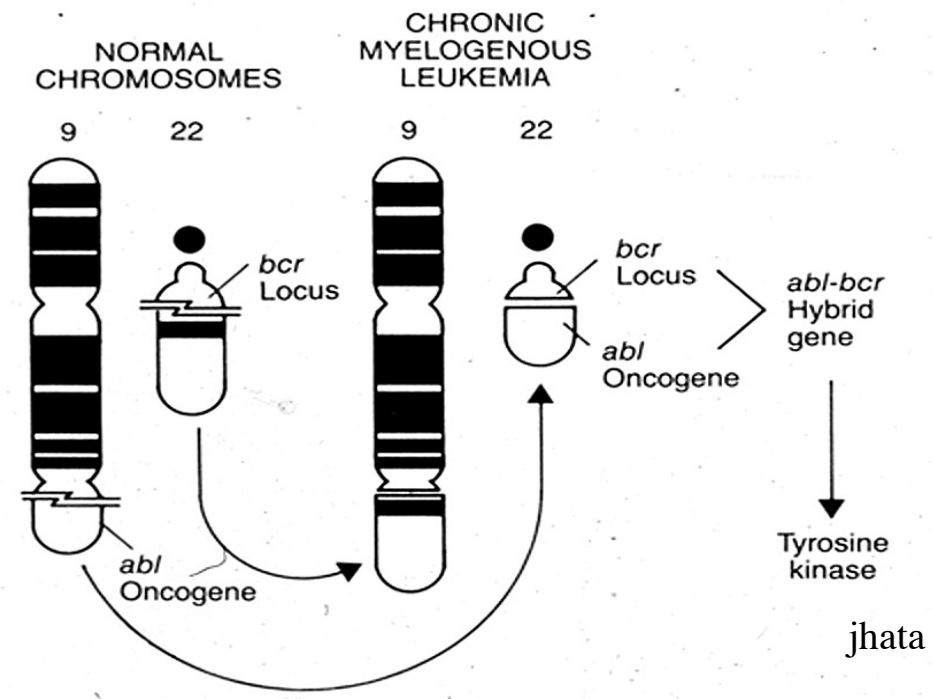


転座により22番染色体のEWSと11番染色体のFLI-1が融合してEWS-FLI-1という遺伝子が生じユーイング肉腫が発生する

染色体転座による発がん



バーキットリンパ腫
染色体8番と14番が転座することによりmyc と Ig遺伝子が融合しがん遺伝子となった



慢性骨髄性白血病
染色体9番ablと14番bcrが転座することによりbcr-ablという融合遺伝子ができがん遺伝子となった

小児がんの特徴

小児がんで認められる主な遺伝子異常

- ★白血病・リンパ腫 *TEL/AML1* ALL
- BCR/ABL* Ph-ALL
- MLL(11q23)* 乳児白血病、二次性白血病
- BCR/ABL* CML
- PML/RAR α* APL
- MYC/IgH, κ, λ* バーキットリンパ腫
- ALK/NPM* ALCL
- ★神経芽腫 *MYCN*増幅, 1p-, 11q-, 17gain
- ★ユーイング肉腫 *EWS-FLI1, ERG, E1AF, ETV, FEV*
- ★横紋筋肉腫(胞巣型) *PAX3/7-FKHR*
- ★DRSCT *WT1-EWS*
- ★滑膜肉腫 *SYT-SSX1/2*
- ★Wilms腫瘍および関連する奇形症候群
 - WT1* 散発性Wilms腫瘍、WAGR症候群、Drash症候群
 - Lit1-KIP2/H19-IGF2* Beckwith-Wiedemann症候群(BWS)
- ★ラブドイド腫瘍 *hSNF5/INI1 (SMARCB1) (22q)* → BAF47蛋白
- ★間葉芽腎腫・乳児線維肉腫 *ETV6-NTRK3*

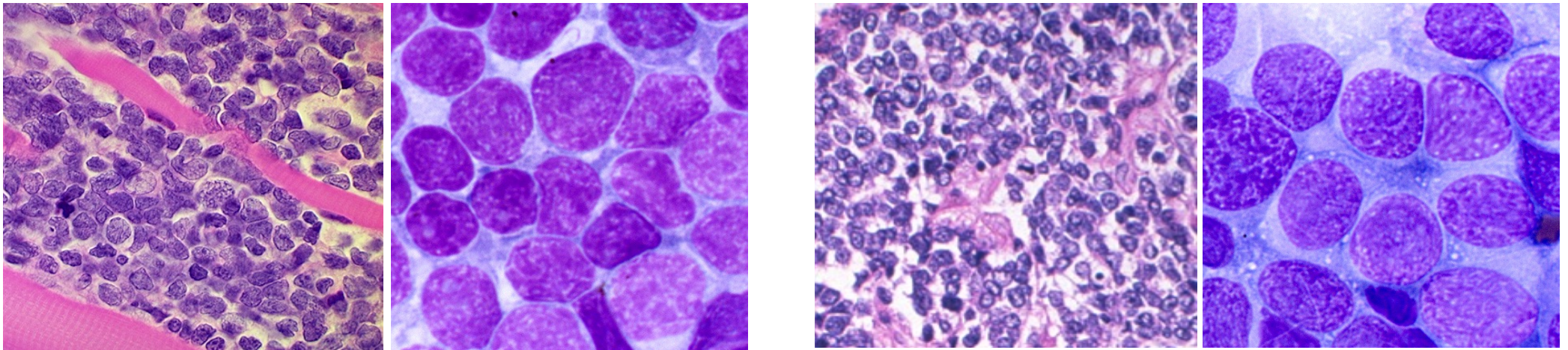
小児がんの特徴

形質が特徴が不明確で未分化な腫瘍がある

病理診断が難しい！

- ★ 症例が稀少で、且つ診断が困難な例が多い
一般病理医が経験したことのない腫瘍が多い
- ★ 同じ群に属する腫瘍でも亜型で予後が著しく異なる（治療法も異なる）
→正しい亜型診断が必須
- ★ 形態診断(含む免疫染色)のみでは確定診断がつきにくい
→補完する手段が必要！！
遺伝子検索、免疫細胞学的検索など

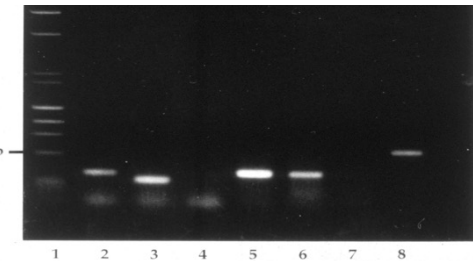
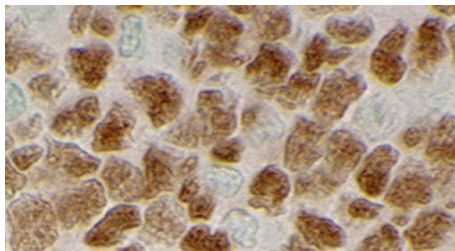
診断を間違いやすい症例提示：骨原発の“小円形細胞腫瘍”



細胞マーカー：CD45(-), CD3(-), CD20(-), CD99(MIC2)(+)

CD79a(+), TdT(+): マーカーの追加

EWS/FLI1キメラ遺伝子(+)



前駆B細胞性リンパ芽球性リンパ腫

ユーイング肉腫

リンパ腫治療プロトコール

ユーイング肉腫治療プロトコール

骨の同じような小型の未分化な肉腫様細胞の増殖を鑑別（遺伝子と免疫細胞学的検索）
→ユーイング肉腫とB細胞性リンパ腫に鑑別されてそれぞれ適切な治療を行えた