

原 著

凍結切片標本における組織構築・核分裂数・核異型度から見た卵巣腫瘍悪性度診断の可能性

獨協医科大学 産科婦人科学

桜井 秀

要 旨 1996年1月から2000年12月までの期間、原発性悪性卵巣腫瘍の術前診断、術前未治療で、初回開腹時に術中迅速組織診断が施行された卵巣原発腫瘍組織連続64例を対象とし、組織型と悪性度診断および構造異型度、核異型度、核分裂数の3項目を点数化したShimizu-Silverberg Grading System (SSGS)につき調査した。迅速組織標本と永久組織標本間の悪性度診断の一致率は90.6%、組織型および悪性度の一致率は70.3%、悪性度を除く組織型のみ的一致率は80.0%であった。SSGSによる一致率は51.6%、構造異型度・核異型度・核分裂数の各一致率は、62.5%・46.9%・54.7%であった。迅速組織標本と永久組織標本間の悪性度診断、及び悪性度を除く組織型のみ的一致率は、諸家の報告とほぼ変わらなかった。迅速組織標本におけるSSGSの有用性と限界を知り得ると共に、今後の症例蓄積と追試に期待を抱かせた。

Key Words : 卵巣腫瘍, 凍結切片病理診断, 構造異型, 核異型, 核分裂数

緒 言

卵巣悪性腫瘍の進行期を含めた術前診断は、画像診断(超音波断層法, CT, MRI)や腫瘍マーカーの併用により向上してきた。しかしながら、その多様性に富む組織型ゆえ病理診断に苦慮することも多く、術前診断、術中腫瘍の肉眼所見、迅速組織診断、最終組織診断の間で不一致を経験することも少なくない。

病理組織学的諸因子の中で組織型は、組織分化度と共に薬剤感受性や妊孕性温存の観点から、術式の決定における重要な因子であり、既にWHO (World Health Organization) の診断基準^{1,2)}で全世界的な見解の一致が得られている。一方、組織分化度は、独立した予後因子であることが広く認識されている^{11~17)}。反面、診断法がまだまだ統一されていない。しかし近年、Shimizu, Silverbergらが提唱した早期・進行期卵巣悪性腫瘍いずれにも適応可能なShimizu-Silverberg Grading System (SSGS)^{3,4)}の有用性が、その後のいくつかの追試^{5~10)}により確認されている。

早期卵巣悪性腫瘍の場合、妊孕性温存手術が望まれる

平成15年12月17日受付, 平成15年12月19日受理

別刷請求先: 桜井 秀

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学 産科婦人科学

症例が少なくない。なかでも、正確なステージングと、治療目的の後腹膜リンパ節郭清術の意義は未だ検討段階であるが、high grade腫瘍ほどリンパ節転移率・対側卵巣転移率が有意に高いこと^{7,10,18~23)}より、術中の組織型・悪性度診断に加え、組織分化度診断の意義は高い。そこで本稿では、卵巣悪性腫瘍の術中迅速組織標本(frozen section: FS)およびHE染色永久組織標本(paraffin-embedded section: PES)を材料とし、組織型および悪性度の一致率を調査すると共に、術中迅速組織標本におけるSSGSの有用性につき検討した。

対象および方法

1. 対 象

1996年1月から2000年12月までの期間、原発性悪性卵巣腫瘍の術前診断で、372症例に開腹手術が施された。術中迅速組織診断が施行された174例中、術前に患者に説明し同意が得られ、術前化学療法および放射線照射の影響を受けていない初回開腹手術に限定した卵巣原発腫瘍組織標本(術中迅速組織標本およびHE染色永久組織標本)連続64例を対象とした。観察平均標本数は術中迅速組織標本で3.0枚(1-7)、HE染色永久組織標本で6.3枚(3-22)で、凍結切片をHE染色した全ての戻し標本も含まれた。

Table 1 Shimizu - Silverberg Grading System (SSGS) for Ovarian Carcinoma

Score	Architectural pattern (Predominant)	Nuclear pleomorphism (Worst)	Mitotic count (/10 HPF) [#]
1	Glandular	Slight	0 - 9
2	Papillary	Moderate	10 - 24
3	Solid	Marked	25 ≤

Total score : 3 to 5 = grade 1 ; 6 or 7 = grade 2 ; 8 or 9 = grade 3

[#]HPF : High power field, counted in the most active region at 10 × wide field eyepiece, 40 × objective on a Nikon optical microscope (field diameter 0.663 mm, field area 0.345 mm²)

2. 方法

A. 組織型および組織分化度の診断基準

組織型の診断はWHOの診断基準^{1,2)}に沿った。

組織分化度は、構造異型度 (predominant architectural pattern : ARC) ・核異型度 (nuclear pleomorphism : NUC) ・核分裂数 (mitotic count : MC) の三項目を点数化したSSGS^{3,4)}を用いた (Table 1)。この診断法の特徴は、全ての組織型に適応可能で、簡便かつ再現性の高いこと、予後因子として機能することである。構造異型度は、predominant pattern (> 50%) で、1点：管状 (glandular)、2点：乳頭状 (papillary)、3点：充実性 (solid) とした。乳頭状を管状と差別化したことが特徴である。核異型度は、核、核小体、クロマチンの性状で最も所見の強い部分を採用し、原著に忠実に従い、1点：軽度 (slight) ; relatively uniform vesicular nuclei (variation in diameter no greater than 2 : 1), no chromatin clumping or prominent nucleoli, 2点：中等度 (moderate) ; intermediate variation in nuclear size (between 2 : 1 and 4 : 1) and shape, nucleoli recognizable but small, some chromatin clumping, no bizarre cells, 3点：高度 (marked) ; marked variation in nuclear size (greater than 4 : 1) and shape, prominent chromatin clumping thick nuclear membranes, large eosinophilic nucleoli, bizarre cells may be present. とした。核分裂数は、腫瘍組織周辺の最も核分裂数の多い部分で、明確な核分裂像のみ (metaphase, anaphase, telophase) をカウントの対象とした。hyperchromatic および apoptotic nuclei は当然除外された。核分裂数/10 high power field (HPF) を、以下の如く3段階に点数化した。1点：0 - 9/10 HPF, 2点：10 - 24/10 HPF, 3点：≥ 25/10 HPF。検鏡の条件は、以下の如くとした。10 × wide field eyepiece, 40 × objective on a Nikon opti-

Table 2 Reviewed Characteristics of the 64 Cases

Age	
Median	51
Range	24 - 69
pT	
1	28 (44%)
2	8 (12%)
3	28 (44%)
Histologic subtype	
Serous (SER)	24 (38%)
Clear cell (CLE)	12 (19%)
Endometrioid (END)	10 (16%)
Mucinous (MUC)	8 (13%)
Transitional cell (TCC)	4 (6%)
Mixed	4 (6%)
Brenner (BRE)	1 (1%)
MMMT	1 (1%)
Grade	
0 (Borderline)	2 (3%)
1 (Well diff.)	14 (22%)
2 (Moderately diff.)	20 (31%)
3 (Poorly diff.)	28 (44%)

cal microscope (field diameter 0.663 mm, field area 0.345 mm²).

B. 組織型および組織分化度の決定

全ての標本の観察は、病理医、婦人科医各二名により、conference microscope を使用し、同時かつ詳細に行なわれた。組織型診断はWHO分類^{1,2)}に従った。組織分化度は、SSGS^{3,4)}を用いた。この間、各症例の臨床経過と診療録中の病理報告書によるもとの病理組織診断は全て伏せられた。

結 果

対象症例の平均年齢は51歳で、TNM進行期は、pT1 : 28例, pT2 : 8例, pT3 : 28例であった。

最終組織型診断は、漿液性 (serous : SER) : 24例, 明細胞 (clear cell : CLE) : 12例, 類内膜 (endometrioid : END) : 10例, 粘液性 (mucinous : MUC) : 8例, 移行上皮 (transitional cell : TCC) : 4例, 混合型上皮性 (mixed) : 4例, 悪性ブレンナー (malignant brener : BRE) : 1例, 癌肉腫 (carcinosarcoma = malignant mesodermal mixed tumor : MMT) : 1例であり、全てが原発性悪性卵巣腫瘍であった。

最終組織分化度は、grade 0 (borderline malignancy = low malignant potential : LMP) : 2例, grade 1 : 14例, grade 2 : 20例, grade 3 : 28例であった (Table 2)。

Table 3 Reviewed Frozen Section (FS) Diagnosis Compared with Final Pathological Diagnosis on Paraffin-embedded Section (PES)

FS (reviewed)	PES (reviewed)			Total
	Benign	Borderline	Malignant	
Benign	0	0	#1	1
Borderline	0	1	##4	5
Malignant	0	###1	57	58
Total	0	2	62	64

*MUC-adenoma → MUC accuracy rate ; 90.6% (58/64)

**MUC-LMP → MUC

###SER → SER-LMP

Table 4 Reviewed FS Compared with Final Diagnosis by Histologic Subtype Limitation in Histologic Agreement Cases

Final histologic subtype on PES	Under diagnosed (n = 5)	Same diagnosis (n = 45)	Over diagnosed (n = 1)
Serous (SER)	0	17	1
Clear cell (CLE)	0	12	0
Endometrioid (END)	0	9	0
Mucinous (MUC)	5	1	0
Transitional cell (TCC)	0	1	0
Mixed	0	3	0
Brenner (BRE)	0	1	0
MMMT	0	1	0

histologic accuracy rate : 80.0% (51/64)

悪性度および組織型診断

迅速組織標本と永久組織標本いずれとも見直し比較した。

迅速で良性(粘液性腺腫)と診断されたにもかかわらず、永久組織標本では悪性(粘液性腺癌)と診断されたものが1例あった。迅速で境界悪性と診断された5例中、4例(いずれも粘液性腺癌境界悪性型)が悪性(粘液性腺癌)と診断された。迅速で悪性と診断された58例中1例で境界悪性(迅速:漿液性腺癌, 永久:漿液性腺癌境界悪性)と診断された。即ち、悪性度診断の一致率は90.6% (58/64)であった(Table 3)。

迅速組織標本と永久組織標本間で悪性度を除く組織型のみ的一致率は80.0% (51/64)であった。組織型が不一致だった症例に有意傾向は無く、そのほとんどは迅速組織標本での組織型同定そのものが非常に困難な症例であった。組織型ごとに悪性度も不一致だった症例を見ると、粘液性腫瘍で過少評価される傾向であった(Table 4)。

悪性度と組織型両者の一致率は、70.3% (45/64)で

あった。

組織分化度診断

A. 永久組織標本における組織分化度を、WHO分類とFIGO分類につき、それぞれSSGSとの間で比較した。

WHO分類とSSGSとの一致率は、grade 1 : 81.2% (13/16), grade 2 : 60.0% (12/20), grade 3 : 64.3% (18/28)であった。全症例での組織分化度一致率は、67.2% (43/64)であった。一方、FIGO分類とSSGSとの一致率は、grade 1 : 75.0% (12/16), grade 2 : 40.0% (8/20), grade 3 : 64.3% (18/28)であった。全症例での組織分化度一致率は、59.4% (38/64)であった(Table 5)。

B. 迅速組織標本と永久組織標本間での分化度を比較した。

全症例での一致率は、51.6% (33/64)であった。迅速組織標本でgrade 1と診断された34例中15例(44.1%)

Table 5 Final Histologic Grades by WHO and FIGO criteria Compared with SSGS

Grading criteria	Final grade				
		1	2	3	Total
WHO grade	1	13	4	1	18
	2	2	12	9	23
	3	1	4	18	23
FIGO grade	1	12	5	4	21
	2	1	8	6	15
	3	3	7	18	28
Total	16	20	28	64	

Table 6 Final Grade Diagnosed on FS and PES

Final grade (FS)	Final grade (PES)			
	1	2	3	Total
1	15	13	6	34
2	1	6	10	17
3	0	1	12	13
Total	16	20	28	64

が永久組織標本と一致した。同様に、grade 2は17例中6例(35.2%)、grade 3は13例中12例(92.3%)が一致した。全症例での一致率は51.6%(33/64)であった。加えて、永久組織標本でgrade 1と診断された16例中15例(93.4%)は迅速組織標本でも同診断であった。即ち迅速組織標本では、永久組織標本と比較して分化度が低めに診断される傾向がみられた(Table 6)。

- C. 妊孕性温存手術の可能性のあるpT1腫瘍において、迅速組織標本と永久組織標本間での分化度を比較した。

全症例での一致率は、57.1%(16/28)であった。迅速組織標本でgrade 1と診断された21例中12例(57.1%)が永久組織標本と一致した。同様に、grade 2は5例中2例(40.0%)、grade 3は2例いずれとも一致した。加えて、永久組織標本でgrade 1と診断された13例中12例(92.3%)は迅速組織標本でも同診断であった。即ち妊孕性温存手術が可能なpT1腫瘍における迅速組織標本でも、永久組織標本と比較して分化度が低めに診断される傾向が認められた(Table 7)。

- D. 初回開腹時に根治手術が困難なpT2/3腫瘍において迅速組織標本と永久組織標本間での分化度を比較した。

Table 7 Final Grade Diagnosed on FS and PES in pT1

Final grade (FS)	Final grade (PES)			
	1	2	3	Total
1	12	7	2	21
2	1	2	2	5
3	0	0	2	2
Total	13	9	6	28

Table 8 Final Grade Diagnosed on FS and PES in pT2/3

Final grade (FS)	Final grade (PES)			
	1	2	3	Total
1	3	6	4	13
2	0	4	8	12
3	0	1	10	11
Total	3	11	22	36

全症例での一致率は、47.2%(17/36)であった。迅速組織標本でgrade 1と診断された13例中3例(23.1%)が永久組織標本と一致した。同様に、grade 2は12例中4例(33.3%)、grade 3は11例中10例(90.9%)が一致した。即ち初回開腹時に根治手術が困難なpT2/3腫瘍における迅速組織標本では、永久組織標本と比較して分化度が低めに診断される傾向がみられ、high gradeになるほど高い一致率を示す傾向が認められた(Table 8)。

小括 1

迅速組織標本でgrade 3と診断された場合、永久組織標本でも同分化度である可能性が高く、妊孕性温存手術およびリンパ節廓清術選択の是非を術中に判断する有効な手がかりに成り得ると考えられた。

構造異型度診断

- A. 迅速組織標本と永久組織標本間での構造異型度を比較した。

全症例での一致率は、62.5%(40/64)であった。迅速組織標本でscore 1:腺管状(glandular)と診断された23例中12例(52.1%)が永久組織標本と一致した。同様に、score 2:乳頭状(papillary)では18例中13例(72.2%)、score 3:充実性(solid)では23例中15例(65.2%)が一致した。加えて、永久組織標本でscore 1と診断された14例中12例(85.7%)は迅速組織標本でも同診断であった(Table 9)。

- B. 妊孕性温存手術の可能性のあるpT1腫瘍において

Table 9 Comparison of ARC feature on FS with PES

ARC score (FS)	ARC score (PES)			
	1	2	3	Total
1	12	8	3	23
2	0	13	5	18
3	2	6	15	23
Total	14	27	23	64

score 1/2/3 ; glandular/papillary/solid

Table 10 Comparison of ARC feature on FS with PES in pT1

ARC score (FS)	ARC score (PES)			
	1	2	3	Total
1	11	6	2	19
2	0	3	0	3
3	0	2	4	6
Total	11	11	6	28

score 1/2/3 ; glandular/papillary/solid

迅速組織標本と永久組織標本間での構造異型度を比較した。

全症例での一致率は、64.3% (18/28) であった。迅速組織標本で score 1 と診断された 19 例中 11 例 (57.9%) が永久組織標本と一致した。同様に、score 2 では 3 例全てが、score 3 では 6 例中 4 例 (66.7%) が一致した。加えて、永久組織標本で score 1 と診断された 11 例全てが迅速組織標本でも同診断であった (Table 10)。

C. 初回開腹時に根治手術が困難な pT2/3 腫瘍において迅速組織標本と永久組織標本間での構造異型度を比較した。

全症例での一致率は、61.1% (22/36) であった。迅速組織標本で score 1 と診断された 4 例中 1 例 (25.0%) が永久組織標本と一致した。同様に、score 2 では 15 例中 10 例 (66.7%)、score 3 では 17 例中 11 例 (64.7%) が一致した (Table 11)。

小括 2

構造異型度に関する一致率の調査結果より、pT1 腫瘍において、永久組織標本で score 1 であった 11 例全てが迅速組織標本で同様の診断であった。迅速組織標本で score 3 と診断された場合、永久組織標本でも同 score である可能性が高く、妊孕性温存手術およびリンパ節廓清術選択の是非を術中に判断する有効な手がかりに成り得ると考えられた。

Table 11 Comparison of ARC feature on FS with PES in pT2/3

ARC score (FS)	ARC score (PES)			
	1	2	3	Total
1	1	2	1	4
2	0	10	5	15
3	2	4	11	17
Total	3	16	17	36

score 1/2/3 ; glandular/papillary/solid

Table 12 Comparison of NUC on FS with PES

NUC score (FS)	NUC score (PES)			
	1	2	3	Total
1	9	9	4	22
2	2	4	16	22
3	0	3	17	20
Total	11	16	37	64

score 1/2/3 ; slight/moderate/marked

核異型度診断

A. 迅速組織標本と永久組織標本間での核異型度を比較した。

全症例での一致率は、46.9% (30/64) であった。迅速組織標本で score 1 : 軽度 (slight) と診断された 22 例中 9 例 (40.9%) が永久組織標本と一致した。同様に、score 2 : 中等度 (moderate) は 22 例中 4 例 (18.2%)、score 3 : 高度 (marked) は 20 例中 17 例 (77.2%) が一致した。加えて、永久組織標本で核異型度が軽度 (slight) と診断された 11 例中 9 例 (81.8%) は迅速組織標本でも同診断であった (Table 12)。

B. pT1 腫瘍において迅速組織標本と永久組織標本間での核異型度を比較した。

全症例での一致率は、39.3% (11/28) であった。迅速組織標本で score 1 と診断された 17 例中 7 例 (41.2%) が永久組織標本と一致した。同様に、score 2 では 8 例中 1 例 (12.5%)、score 3 では 3 例全てが一致した。加えて、永久組織標本で核異型度が score 1 と診断された 8 例中 7 例 (87.5%) は迅速組織標本でも同診断であった (Table 13)。

C. pT2/3 腫瘍において迅速組織標本と永久組織標本間での核異型度を比較した。

全症例での一致率は、52.8% (19/36) であった。迅速組織標本で score 1 と診断された 5 例中 2 例 (40.0%)

Table 13 Comparison of NUC on FS with PES in pT1

NUC score (FS)	NUC score (PES)			Total
	1	2	3	
1	7	8	2	17
2	1	1	6	8
3	0	0	3	3
Total	8	9	11	28

score 1/2/3 ; slight/moderate/marked

Table 14 Comparison of NUC on FS with PES in pT2/3

NUC score (FS)	NUC score (PES)			Total
	1	2	3	
1	2	1	2	5
2	1	3	10	14
3	0	3	14	17
Total	3	7	26	36

score 1/2/3 ; slight/moderate/marked

が永久組織標本と一致した。同様に、score 2では14例中3例 (21.4%)、score 3では17例中14例 (82.3%) が一致した (Table 14)。

小括3

核異型度に関する一致率の調査結果より、迅速組織標本で核異型度がscore 3と評価された場合、永久組織標本でも同様である可能性が示唆された。

核分裂数診断

A. 迅速組織標本と永久組織標本間での核分裂数を比較した。

全症例での一致率は、54.7% (35/64) であった。迅速組織標本の核分裂数がscore 1 : 0 - 9/10 HPFと診断された41例中18例 (43.9%) が永久組織標本と一致した。同様に、score 2 : 10 - 20/10 HPFは7例中2例 (28.6%)、score 3 : 25 ≤ /10 HPFは16例中15例 (93.8%) が一致した。加えて、永久組織標本でscore 1 : 0 - 9/10 HPFと診断された19例中18例 (94.7%) は迅速組織標本でも同診断であった (Table 15)。

B. pT1腫瘍において迅速組織標本と永久組織標本間での核分裂数を比較した。

全症例での一致率は、64.3% (18/28) であった。迅速組織標本で核分裂数スコアがscore 1と診断された21例中13例 (61.9%) が永久組織標本と一致した。同様

Table 15 Comparison of MC on FS with PES

MC score (FS)	MC score (PES)			
	1	2	3	Total
1	18	9	14	41
2	1	2	4	7
3	0	1	15	16
Total	19	12	33	64

score 1/2/3 ; 0 - 9/10 - 24/25 ≤ (MC/10 HPF)

Table 16 Comparison of MC on FS with PES in pT1

MC score (FS)	MC score (PES)			
	1	2	3	Total
1	13	5	3	21
2	1	2	0	3
3	0	1	3	4
Total	14	8	6	28

score 1/2/3 ; 0 - 9/10 - 24/25 ≤ (MC/10 HPF)

Table 17 Comparison of MC on FS with PES in pT2/3

MC score (FS)	MC score (PES)			
	1	2	3	Total
1	5	4	11	20
2	0	0	4	4
3	0	0	12	12
Total	5	4	27	36

score 1/2/3 ; 0 - 9/10 - 24/25 ≤ (MC/10 HPF)

に、score 2では3例中2例 (66.7%) が、score 3では4例中3例 (75.0%) が一致した。加えて、永久組織標本でscore 1と診断された14例中13例 (92.9%) は迅速組織標本でも同診断であった (Table 16)。

C. pT2/3腫瘍において迅速組織標本と永久組織標本間での核分裂数を比較した。

全症例での一致率は、47.2% (17/36) であった。迅速組織標本で核分裂数スコアがscore 1と診断された20例中5例 (25.0%) が永久組織標本と一致した。同様に、score 2では4例全てがscore 3と診断され、score 3では12例全てが一致した (Table 17)。

小括4

核分裂数に関する一致率の調査結果より、pT1、pT2/3いずれの群においても、迅速組織標本でscore 3

Table 18 Reviewed FS Compared with Final Diagnosis by Scoring Factor

Scoring factor on FS	Under diagnosed	Same diagnosis	Over diagnosed
ARC	8	40	16
NUC	5	30	29
MC	2	35	27

accuracy rate ; ARC : 62.5% (40/64), NUC : 46.9% (30/64), MC : 54.7% (35/64)

と評価された場合、永久組織標本と一致する可能性が示唆された。

各因子の正診率

構造異型度、核異型度、核分裂数の3項目につき、迅速組織標本における正診率を比較すると、構造異型度：62.5%、核異型度：46.9%、核分裂数：54.7%であった。即ちこの3項目中、組織分化度を推定するためには組織構築に基づく構造異型度の観察が最も有用である可能性が示唆された (Table 18)。また、3項目いずれにおいても、score 3と診断された場合、永久組織標本でも同scoreである可能性の高い傾向であった。

考 察

卵巣悪性腫瘍における病理組織学的予後因子に関する種々の報告のなかで一致しているのは、組織分化度が重要な予後因子として認められていること^{11~17)}である。しかしながら、その診断法に関しては国際的な統一がなされていない。現在までに最も一般的なものとして、WHO分類^{1,2)}、FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 分類²⁴⁾、GOG (Gynecologic Oncology Group) 分類²⁵⁾がある。WHO分類^{1,2)}は印象 (impression) により決定され、glandular と papillary pattern が同等に評価される。そして solid pattern の占拠面積が診断の主体となり (grade ; 1 : < 5% solid, 2 : 5 - 50% solid, 3 : > 50% solid)、客観性に乏しい。FIGO分類²⁴⁾は組織学的構築のみにより決定され、核異型度と核分裂数が考慮されない。また一部の例外を除き、papillary growth の癌は glandular pattern よりも aggressive であることが多いにもかかわらず、WHO分類^{1,2)}同様、glandular と papillary pattern が同等に評価される。即ち、子宮内膜癌における類内膜腺癌の分化度診断法とほぼ共通する。GOG分類²⁵⁾は組織型毎に構造および細胞異型の両者を考慮した診断法を採用しており、煩雑である。その他に散見される単発的な組織分化度診断法は、いずれも客観性に欠ける、再現性が低い、複雑である等の問題点が多い。そして、FIGOおよびGOGの診断法^{24,25)}においては、欧米と比較して我が

国で頻度が高い明細胞腺癌は分化度診断の対象となっていない。

卵巣悪性腫瘍では、未分化 (high grade) な腫瘍ほど対側卵巣および後腹膜リンパ節への転移率が高くなる^{7,18~23)}ため、術中に組織分化度診断が可能であれば、早期 (pT1) 症例における妊孕性温存術の選択の判断、そして正確なステージング・治療目的のリンパ節廓清術省略の可否が判断可能となろう。さらに進行期 (pT2/3) であっても、組織型・組織分化度ごとの薬剤感受性に有意差が認められること^{26~30)}より、拡大手術範囲の決定における、術中の組織型および組織分化度診断は価値があろう。

これまでに、卵巣悪性腫瘍の術中迅速組織診断に関する数々の報告^{31~37)}を散見するものの、本研究に含まれる組織分化度の一致率に関する報告は現在のところ皆無である。その背景には、前述した如く卵巣悪性腫瘍の組織分化度が予後因子として重要であることが広く認識されている^{11~17,30)}一方で、診断法が国際的に統一されていないことが要因として挙げられる。したがって、組織学的構築のみにより決定されるFIGO分類と比較し、予後推定因子として十分に機能したSSGS⁴⁾を用いた本研究の一致率を再評価することは、今後の大きな課題となろう。

過去に報告された術中迅速組織診断の正診率に関するデータと本研究を比較すると、本研究における悪性度および組織型の一致率に関しては、諸家に矛盾しなかった (Table 19)。不一致例をみると、やはり本研究においても、粘液性腫瘍で比較的過小評価される傾向にあり、その平均腫瘍径が大きいこと、良性部~境界悪性部~悪性部が混在する症例が含まれること等が要因^{36,37)}と考えられた。

根本的に、術中迅速組織診断と永久組織診断の間に診断の不一致が生じる要因として、術中迅速組織診断は、必要最小限数の検体からプレパラートを作成するため、サンプリングエラーが生じやすいこと。そして限られた臨床情報の中、短時間で検鏡しなければならないといった悪条件が付きまとうこと。しかも、SSGSの各因子においては、HE染色永久組織標本と比較して組織構築そ

Table 19 Sensitivity of FS Diagnosis with Malignancy, Histologic Type and Tumor Grade

Author/Year (Reference no.)	No. of cases	Malignancy			
		Malignant	LMP	Histologic type	Grade
Twaalfhoven, 1991 ³¹⁾	79	84.3	44.4	84.8	NA
Obiakor, 1991 ³²⁾	79	86.0 (both)		96.2	NA
Rose, 1994 ³³⁾	149	92.5	44.8	NA	NA
Menzin, 1995 ³⁴⁾	32	NA	81.3	NA	NA
Yeo, 1998 ³⁵⁾	66	87.0	60.0	NA	NA
Houck, 2000 ³⁶⁾	130	NA	64.6	NA	NA
Pinto, 2001 ³⁷⁾	87	92.8	61.1	98.9	NA
Present series	64	91.9	50.0	80.0	51.6

NA : not assessed

のものはほぼ保たれる一方、核分裂所見を含む核内構造が不明瞭化することより、矛盾が生じてしまうこと等が挙げられる。また、術中迅速組織診断において核分裂像を正確に把握する事は一般的に困難とされるが、本研究に於いては、核分裂数が過少評価となる傾向が認められたものの、SSGSにおける400倍での慎重な検鏡上、明らかな核分裂像は十分に判断可能であることが確認された。しかしながら現在のところ、卵巣悪性腫瘍の術中迅速組織診断における核分裂所見を詳細に検討した文献は世界的に皆無であり、SSGSの1因子でもある「核分裂数カウント」の弱点を克服しつつ、その妥当性を模索してゆくことが今後の課題と考える。したがって現段階では、3つの因子（構造異型度、核異型度、核分裂数）中、最も有用な因子は、構造異型度といえるかもしれない。

1998年に公表されたShimizu, SilverbergらによるSSGS^{3,4)}は、構造異型度、核異型度、核分裂数をそれぞれ独立した予後推定因子とし、全ての組織型に適応可能で簡便かつ再現性が高いことより、近年いくつかの追試^{5~10)}がなされてきたが、HE染色永久組織標本を対象としたこれらの有用性の検討そのものさえ未だ途上過程にあり、これを術中迅速組織診断に応用することを検討すること自体、時期尚早かもしれない。しかしながら、卵巣悪性腫瘍における術中迅速組織診断の悪性度と組織型の一致率調査が過去に多数報告されてきた^{31~37)}にもかかわらず、組織分化度の一致率に関しては本研究で初めて検討され、この事自体に価値があると考えられる。今後本研究を契機とし、卵巣悪性腫瘍における1)術中迅速組織診断の臨床的意義、2)組織分化度診断法の統一化、3)症例個別での妊娠性温存手術や拡大手術法の選択基準につき、各方面で活発に議論されてゆくことに期待したい。

結 論

迅速組織標本と永久組織標本間の悪性度、及び悪性度を除く組織型のみ的一致率は、諸家の報告とほぼ変わらず、それぞれ90.6%、80.0%であった。さらに、SSGSによる組織分化度の一致率は51.6%であった。構造異型度・核異型度・核分裂数の各一致率は、62.5%、46.9%、54.7%であり、迅速組織標本におけるSSGSの有用性と限界を知り得ると共に、今後の症例蓄積と追試に期待を抱かせた。

謝 辞 稿を終えるにあたり、終始、本研究のご指導とご校閲を賜りました獨協医科大学産科婦人科学教室 稲葉憲之教授、深澤一雄助教授に深謝いたします。

また、全ての研究材料の供与（癌研究会）と多大なご助力を賜りました以下の先生方に感謝いたします。

癌研究会附属病院婦人科 荷見勝彦先生、清水敬生先生
癌研究会癌研究所病理部 秋山 太先生

Department of Pathology, University of Maryland School of Medicine, Prof. Steven George Silverberg

文 献

- 1) Scully RE, Sobin LH. : Histological typing of ovarian tumors, 2nd ed., Springer - Berlin, New York, pp1 - 40, 1999.
- 2) Serov SF, Scully RE, Sobin SH. : Histological typing of ovarian tumors. (International histological classification of tumors, No. 9) . Genova : World Health Organization, pp17 - 54, 1973.
- 3) Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, et al : Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma : testing of a proposed system in a series of 461 patients with uniform treatment and follow - up.

- Cancer, **82** : 893-901, 1998.
- 4) Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, et al : Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. I. Prognostic significance of histopathologic features - problems involved in the architectural grading system. *Gynecol Oncol*, **70** : 2-12, 1998.
 - 5) Mayr D, Diebold J. : Grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*, **19** : 348-353, 2000.
 - 6) Silverberg SG. : Histopathologic grading of ovarian carcinoma : a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol*, **19** : 7-15, 2000.
 - 7) Ishioka S, Sagae S, Sugimura M, et al : Clinical factors and biomarkers which affect a new universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*, **27** : 313-318, 2001.
 - 8) Shaw PA, McLaughlin JR, Zweemer RP, et al : Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol*, **21** : 407-411, 2002
 - 9) Sato Y, Shimamoto T, Amada S, et al : Prognostic value of histologic grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*, **22** : 52-56, 2003.
 - 10) Ishioka S, Sagae S, Terasawa K, et al : Comparison of the usefulness between a new universal grading system for epithelial ovarian cancer and the FIGO grading system. *Gynecol Oncol*, **89** : 447-452, 2003.
 - 11) Ozols RF, Garvin AJ, Costa J, et al : Advanced ovarian cancer : correlation of histologic grade with response to therapy and survival. *Cancer*, **45** : 572-581, 1980.
 - 12) Sorbe B, Frankendal B, Veress B. : Importance of histologic grading in the prognosis of epithelial ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol*, **59** : 576-682, 1982.
 - 13) Silverberg SG. : Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Curr Top Pathol*, **78** : 85-109, 1989.
 - 14) Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al : Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma : the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol*, **9** : 1138-1150, 1991
 - 15) Bertelsen K, Holund B, Andersen E. : Reproducibility and prognostic value of histologic type and grade in early epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, **3** : 72-79, 1993.
 - 16) Rubin SC, Wong GY, Curtin JP, et al : Platinum-based chemotherapy of high-risk stage I epithelial ovarian cancer following comprehensive surgical staging. *Obstet Gynecol*, **82** : 143-147, 1993.
 - 17) Zanetta G, Rota S, Chiari S, et al : The accuracy of staging : an important prognostic determinant in stage I ovarian carcinoma. A multivariate analysis. *Ann Oncol*, **9** : 1097-1101, 1998.
 - 18) Munnell EW. : Is conservative therapy ever justified in stage I a cancer of the ovary ? *Am J Obstet Gynecol*, **103** : 641-653, 1969.
 - 19) Williams TJ, Dockerty MB. : Status of the contralateral ovary in encapsulated low grade malignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet*, **143** : 763-766, 1976.
 - 20) Colombo N, Chiari S, Maggioni A, et al : Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer : conservative surgery and role of adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*, **55** : S47-51, 1994.
 - 21) Benjamin I, Morgan MA, Rubin SC. : Occult bilateral involvement in stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, **72** : 288-291, 1999.
 - 22) Sakurai S, Shimizu Y, Utsugi K, et al : Validity of complete paraaortic and pelvic lymphadenectomy in apparent stage I (pT1) ovarian carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, **21** : 201a, 2002.
 - 23) Sakurai S, Shimizu Y, Utsugi K, et al : Validity of complete paraaortic & pelvic lymphadenectomy in stage 1 (pT1) ovarian carcinoma. *Int J Cancer, Supple*, **13** : 134, 2002.
 - 24) International Federation of Gynecology and Obstetrics : Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, **50** : 1-7, 1971.
 - 25) Benda JA, Zaino R. : GOG pathology manual. Buffalo, NY, Gynecologic Oncology Group, 1994.
 - 26) Goff BA, Cuesta RS, Muntz HG, et al : Clear cell carcinoma of the ovary : a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecol Oncol*, **60** : 412-417, 1996
 - 27) Recio FO, Piver MS, Hempling RE, et al : Lack of improved survival plus increase in thromboembolic complications in patients with clear cell carcinoma of the ovary treated with platinum versus nonplatinum-based chemotherapy. *Cancer*, **78** : 2157-2163, 1996.
 - 28) Shimizu Y. : Individualized chemotherapeutic regimen for each histological subtype of ovarian carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho*, **24** : 61-69, 1997.
 - 29) Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. : Complete

- cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer : a prospective study. *Gynecol Oncol*, 69 : 103 - 108, 1998.
- 30) 清水敬生 : 卵巣がん化学療法の効果増強のための工夫 - CDDPの有効な投与方法,病理組織型に対応した化学療法レジメンの個別化,及びネオアジュバント療法の導入. *日産婦誌*, 51 : 562 - 574, 1999.
- 31) Twaalfhoven FC, Peters AA, Trimboos JB, et al : The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol*, 41 : 189 - 192, 1991.
- 32) Obiakor I, Maiman M, Mittal K, et al : The accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol*, 43 : 61 - 63, 1991.
- 33) Rose PG, Rubin RB, Nelson BE, et al : Accuracy of frozen -section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. *Am J Obstet Gynecol*, 171 : 823 - 826, 1994.
- 34) Menzin AW, Rubin SC, Noumoff JS, et al : The accuracy of a frozen section diagnosis of borderline ovarian malignancy. *Gynecol Oncol*, 59 : 183 - 185, 1995.
- 35) Yeo EL, Yu KM, Poddar NC, et al : The accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res*, 24 : 189 - 195, 1998.
- 36) Houck K, Nikrui N, Duska L, et al : Borderline tumors of the ovary : correlation of frozen and permanent histopathologic diagnosis. *Obstet Gynecol*, 95 : 839 - 843, 2000.
- 37) Pinto PB, Andrade LA, Derchain SF. : Accuracy of intraoperative frozen section diagnosis of ovarian tumors. *Gynecol Oncol*, 81 : 230 - 232, 2001.

Differential Diagnostic Significance of Frozen Ovarian Malignancy -specimens Based on Histological Architecture, Mitotic count and Nuclear Pleomorphism

Shigeru Sakurai, M.D.

Department of Obstetrics & Gynecology, Dokkyo University School of Medicine, Mibu, Tochigi, 321 - 0293 Japan

The aim of this study was to evaluate retrospectively the accuracy of diagnosis by using frozen materials of ovarian malignancies. In 64 cases of ovarian malignancies from January 1996 to December 2000, we compared frozen sections and paraffin-embedded sections with regard to pathological diagnosis. Histologic types and gradings were obtained according to WHO criteria, FIGO criteria and our new grading system named Shimizu-Silverberg Grading System (SSGS). The pathological diagnostic accuracy in frozen sections was 90.6%, 80.0% and 70.3%, respectively with regard to malignancy, histologic types, and both of them. The SSGS in frozen

sections showed the accuracy of 51.6%, 62.5%, 54.7% and 46.9% with regard to grades, histological architecture, mitotic count and nuclear pleomorphism, respectively. The pathological diagnostic accuracy in frozen sections in our study was similar to that in previous reports, and this study suggested the clinical diagnostic significance of SSGS. However, the precise diagnostic value of this SSGS remains still to be concluded.

Key Words : Ovarian malignancy, Frozen section diagnosis, Predominant architectural pattern, Nuclear pleomorphism, Mitotic count