

特殊な間葉系腫瘍

(希少腫瘍を含むその他もろもろ)

大阪大学大学院医学系研究科
先端ゲノム医療学講座

前田大地

今回扱うテーマ

- PEComa/LAM
- UTROSCT
- IMT
- BCOR異常を伴う肉腫
- Adenomyoma
- Mullerian adenosarcoma

過去5年間の展開

- ・「特殊な」「マイナーな」「ある意味オタク趣味的な」病変
⇒分子生物学的な知見が蓄積されてきた
- ・背景にはFFPE検体を用いて大規模遺伝子パネルを回せるようになったことがある
⇒「病理医の勘」は不要??
- ・新規の融合遺伝子が多数報告されてきている
⇒検出系の問題

PEC (perivascular epithelioid cell) proliferation

PEComa: 腫瘤形成性病変, 単発

LAM (lymphangiomyomatosis): 多中心性, 腫瘤形成は稀

PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)

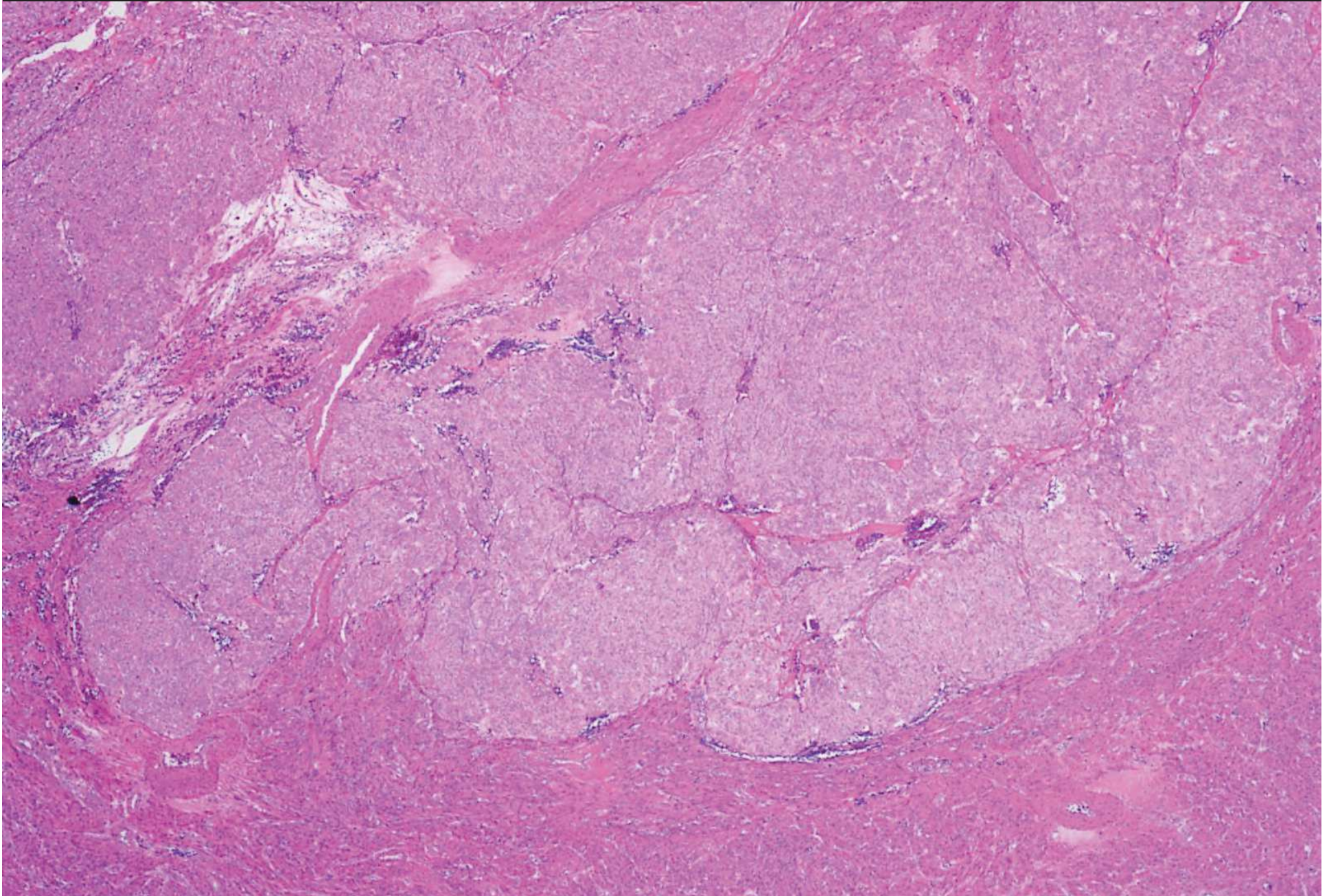
- 婦人科領域の中では子宮に最も好発
- 結節性硬化症に合併する症例あり
- 境界明瞭なもの, tongue-like infiltrationを示すものがある
- PECの上皮様増殖がkey finding
- 平滑筋マーカー (SMA, desmin, caldesmonなど) とメラノサイト系マーカー (HMB45, Melan-A, MiTFなど) の共発現が診断に有用
- Benign, uncertain malignant potential, malignant と分ける基準が提唱され, GYN仕様に改変されたりもしているが, 予後予測精度は低い
- mTOR阻害薬の適応になるので, 平滑筋腫瘍との鑑別が重要

PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)

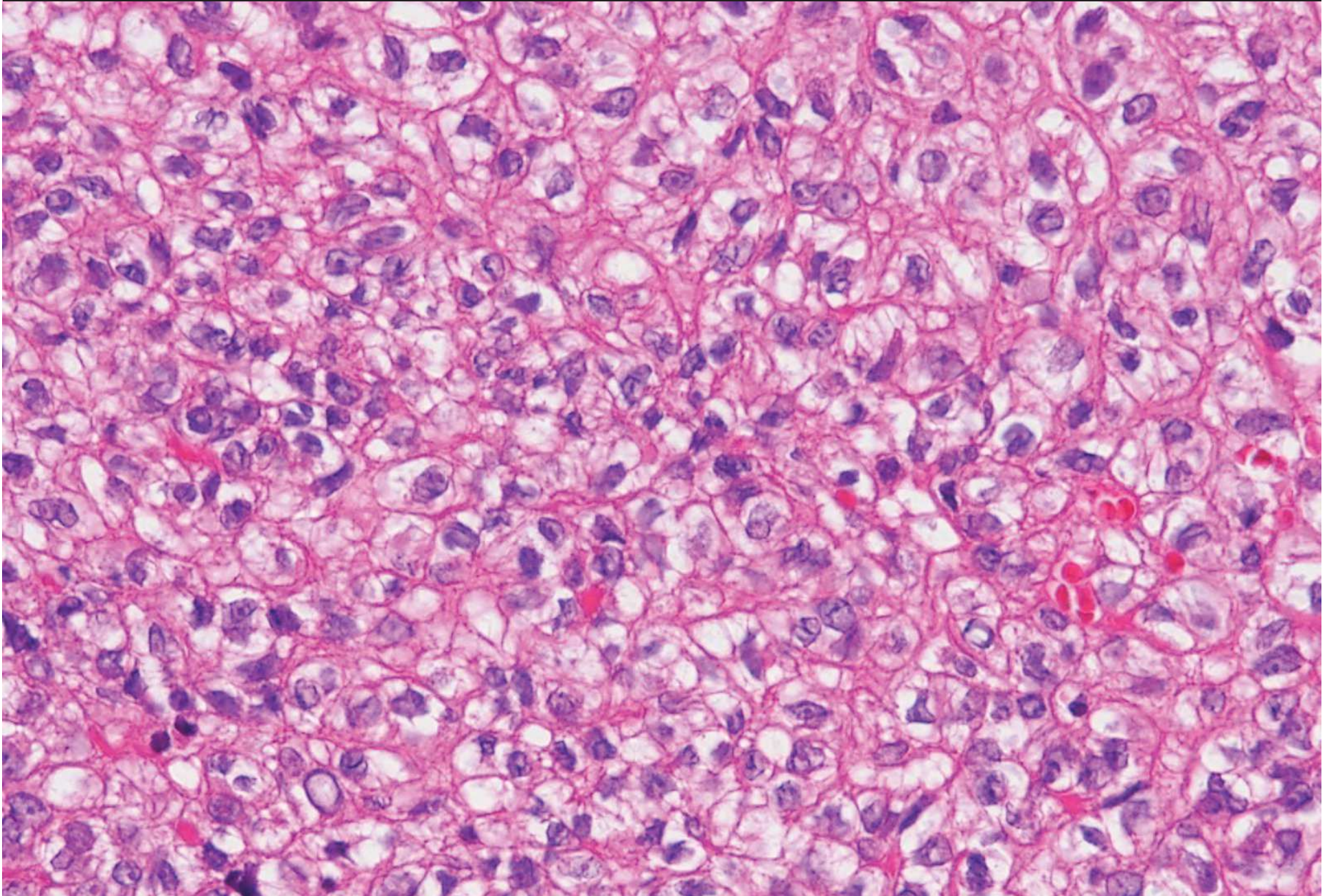
存在を頭の片隅においておくことが重要

「ちょっと血管の分布が変なleio??」と思ったら要注意

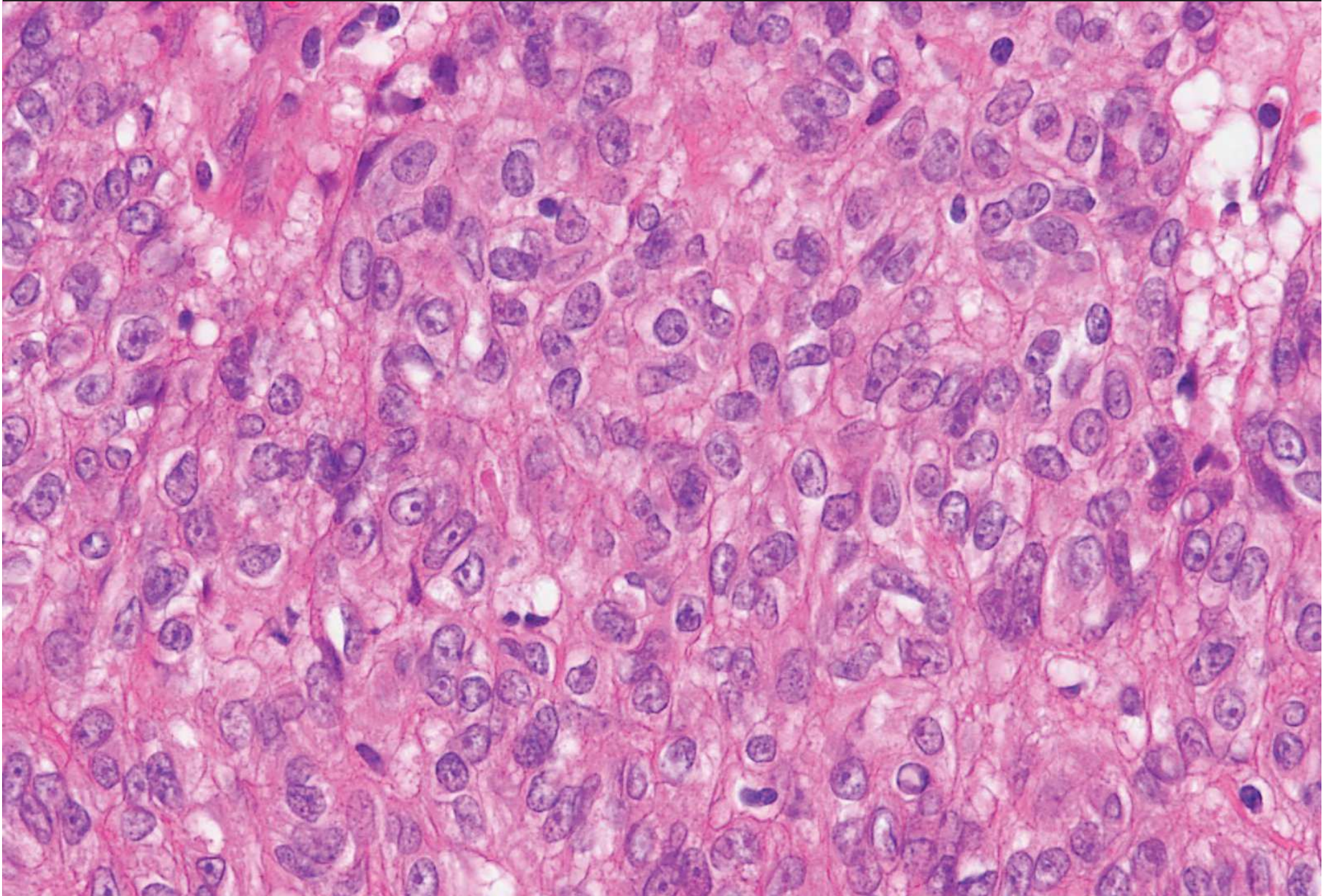
PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)



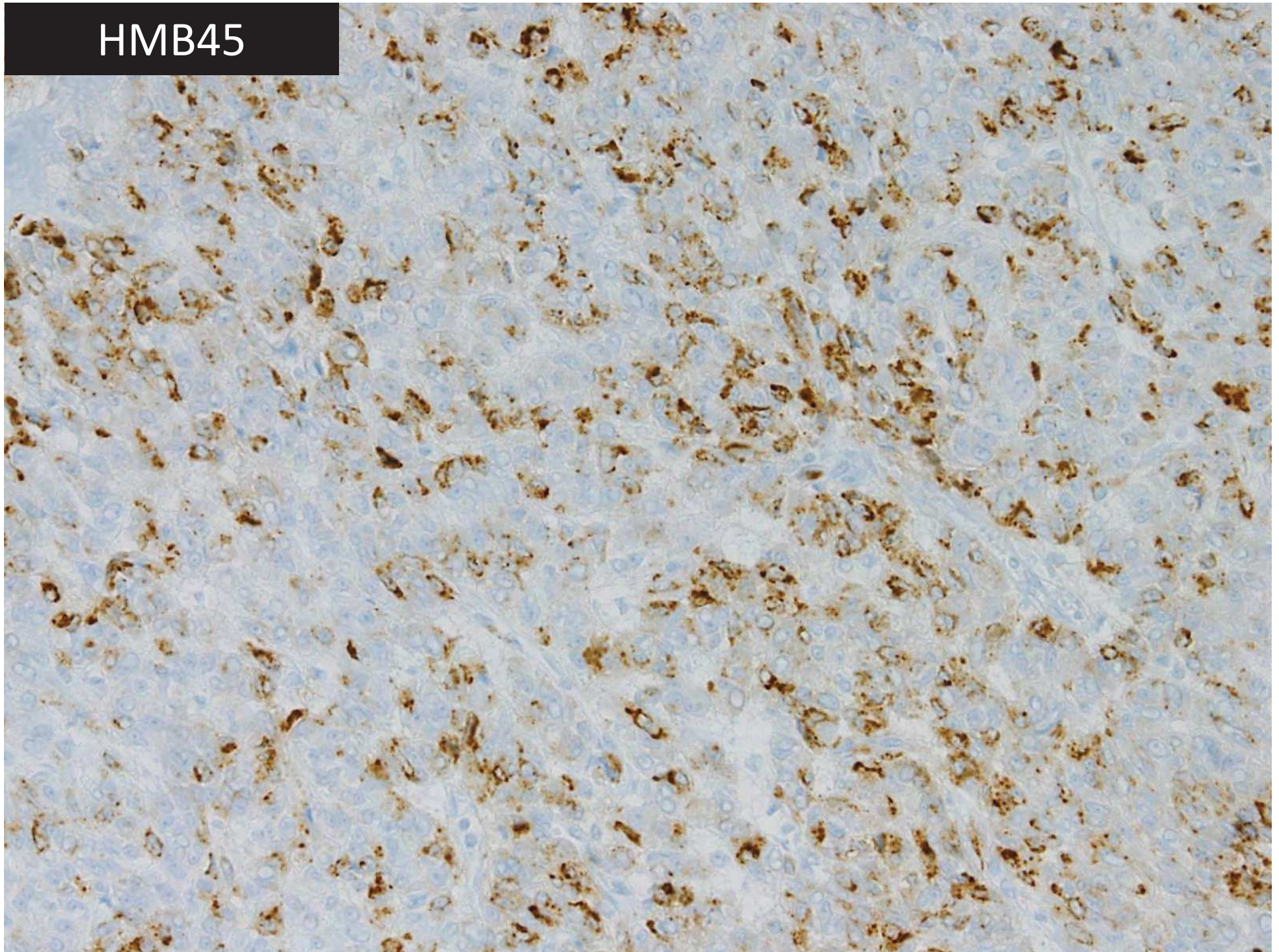
PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)



PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)

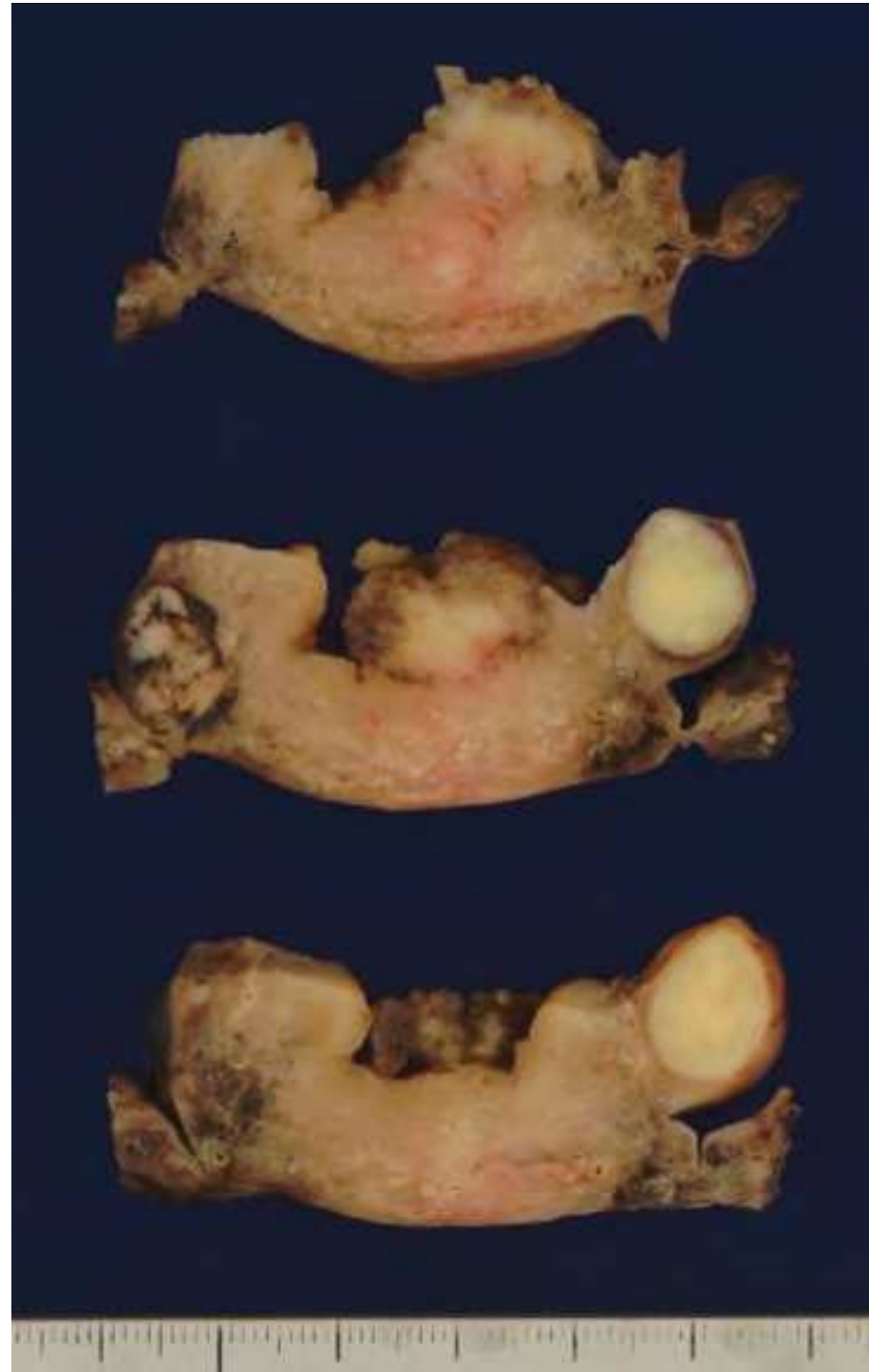


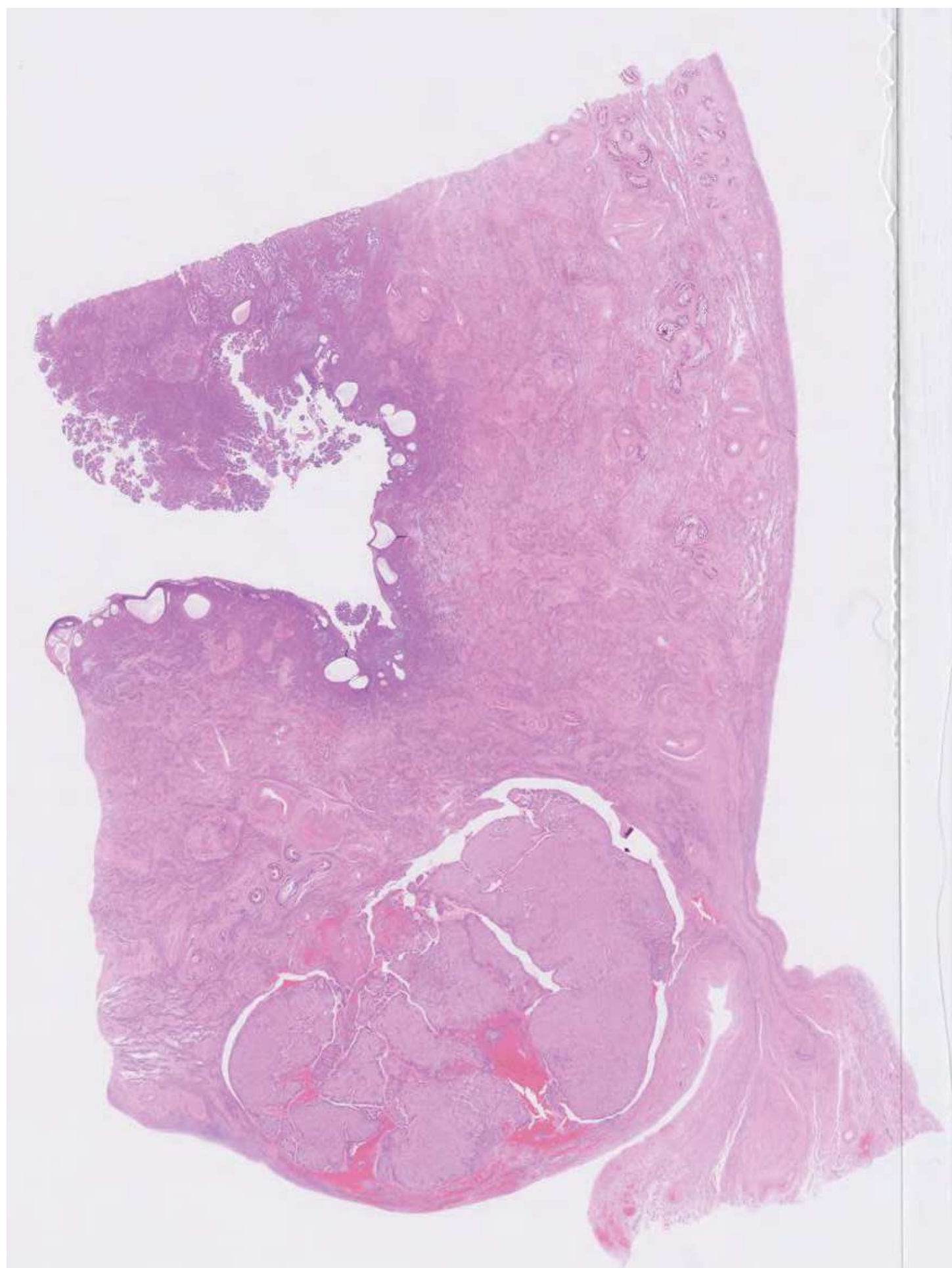
HMB45

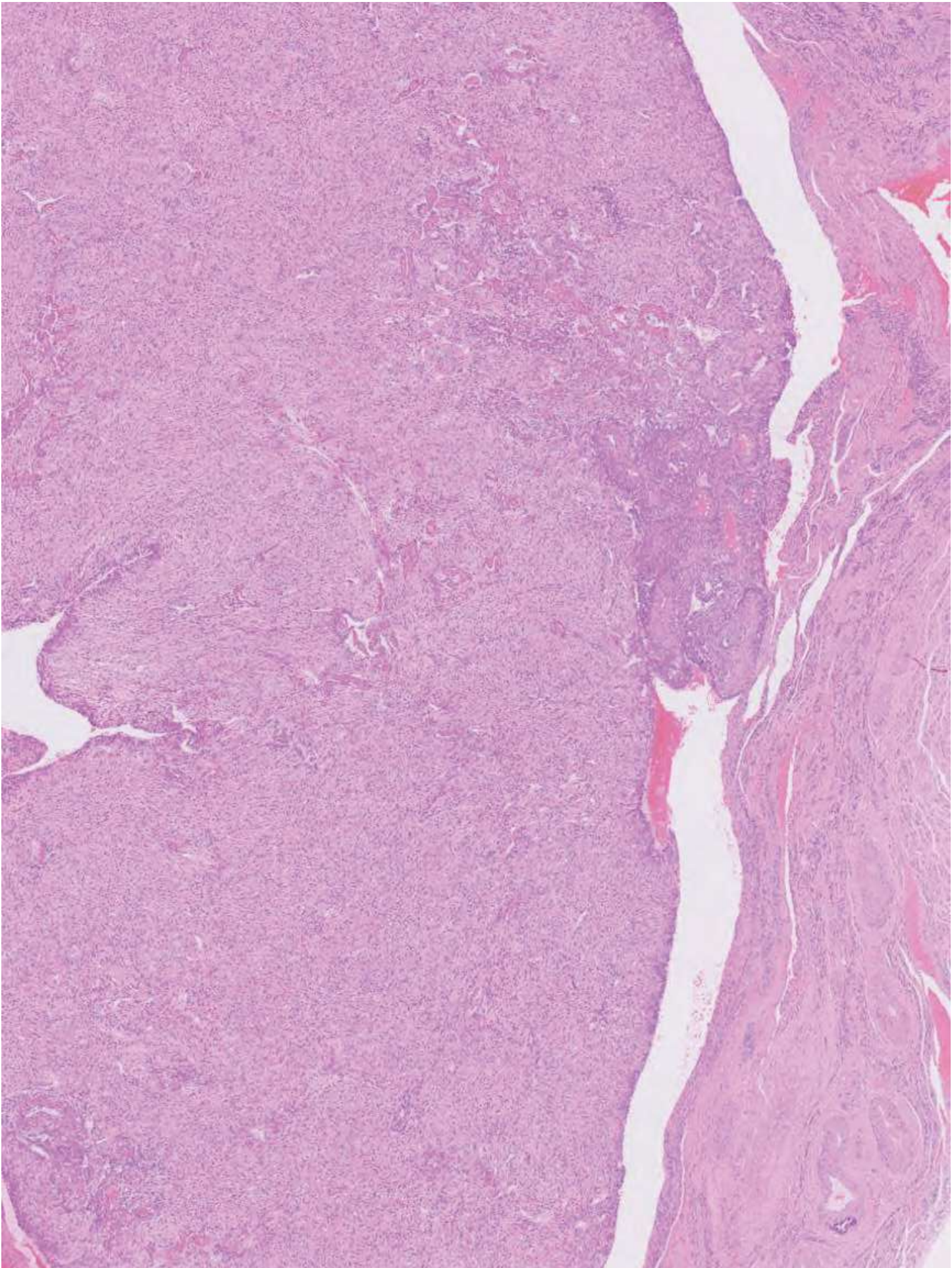


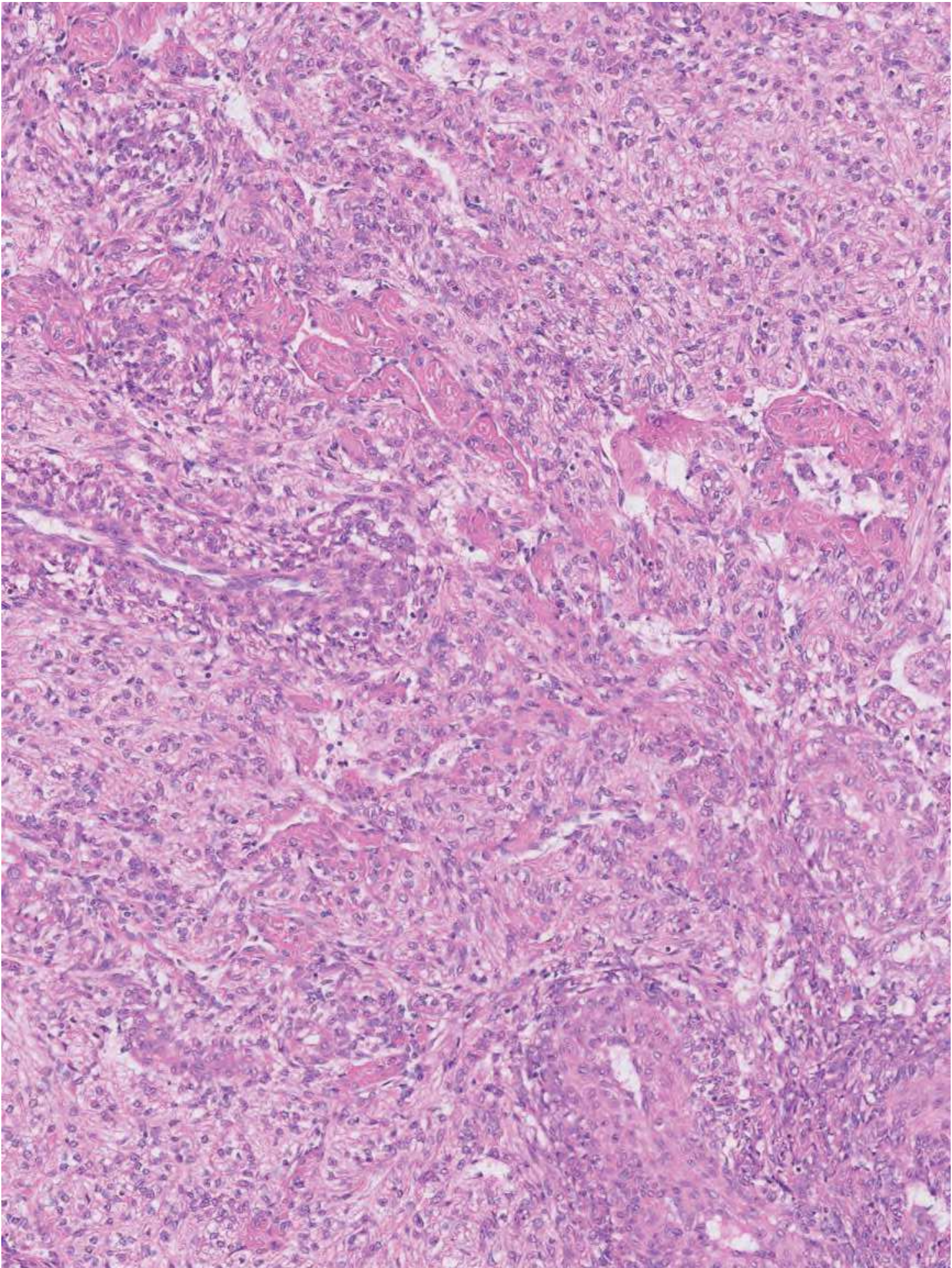
82F

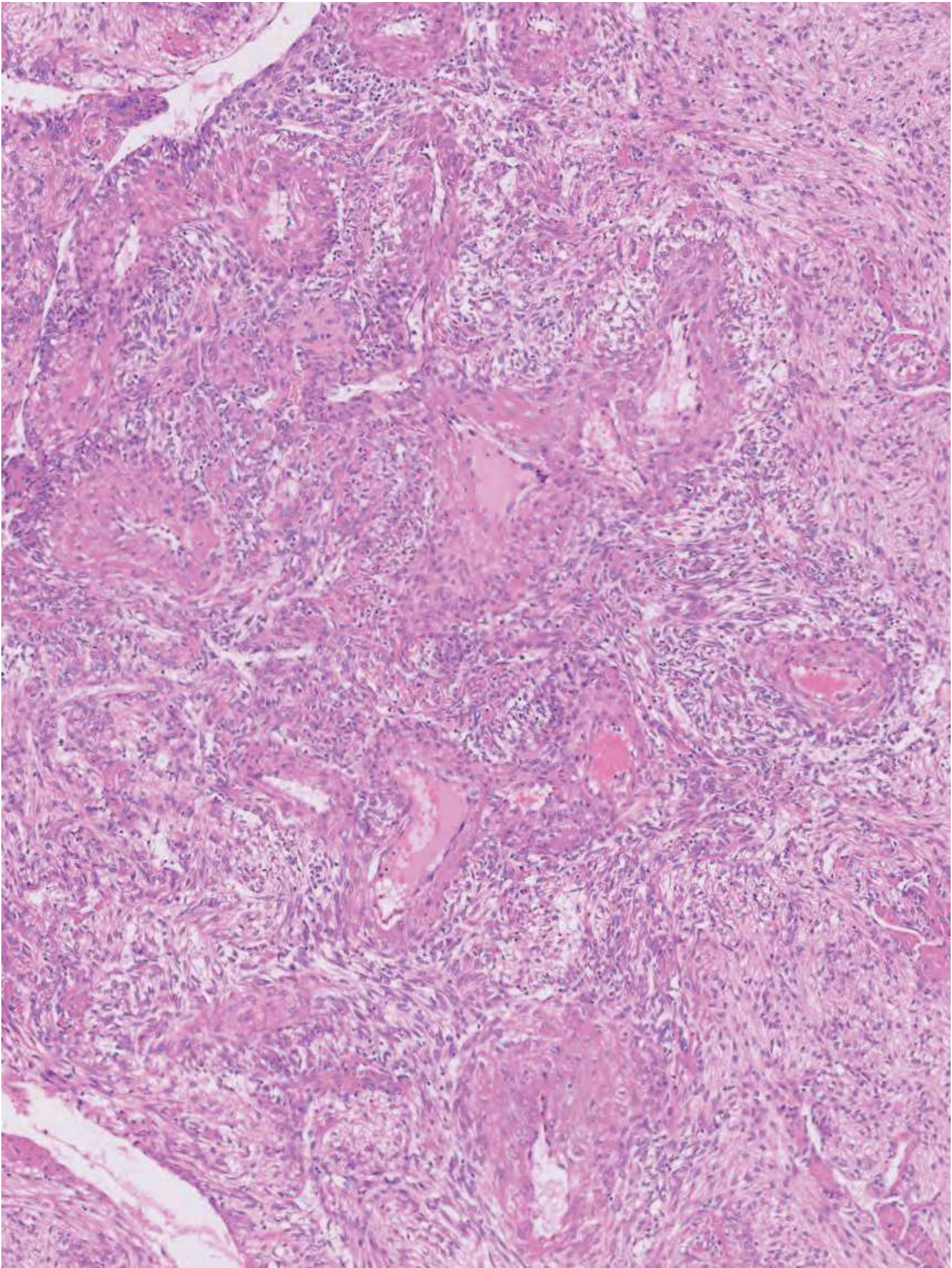


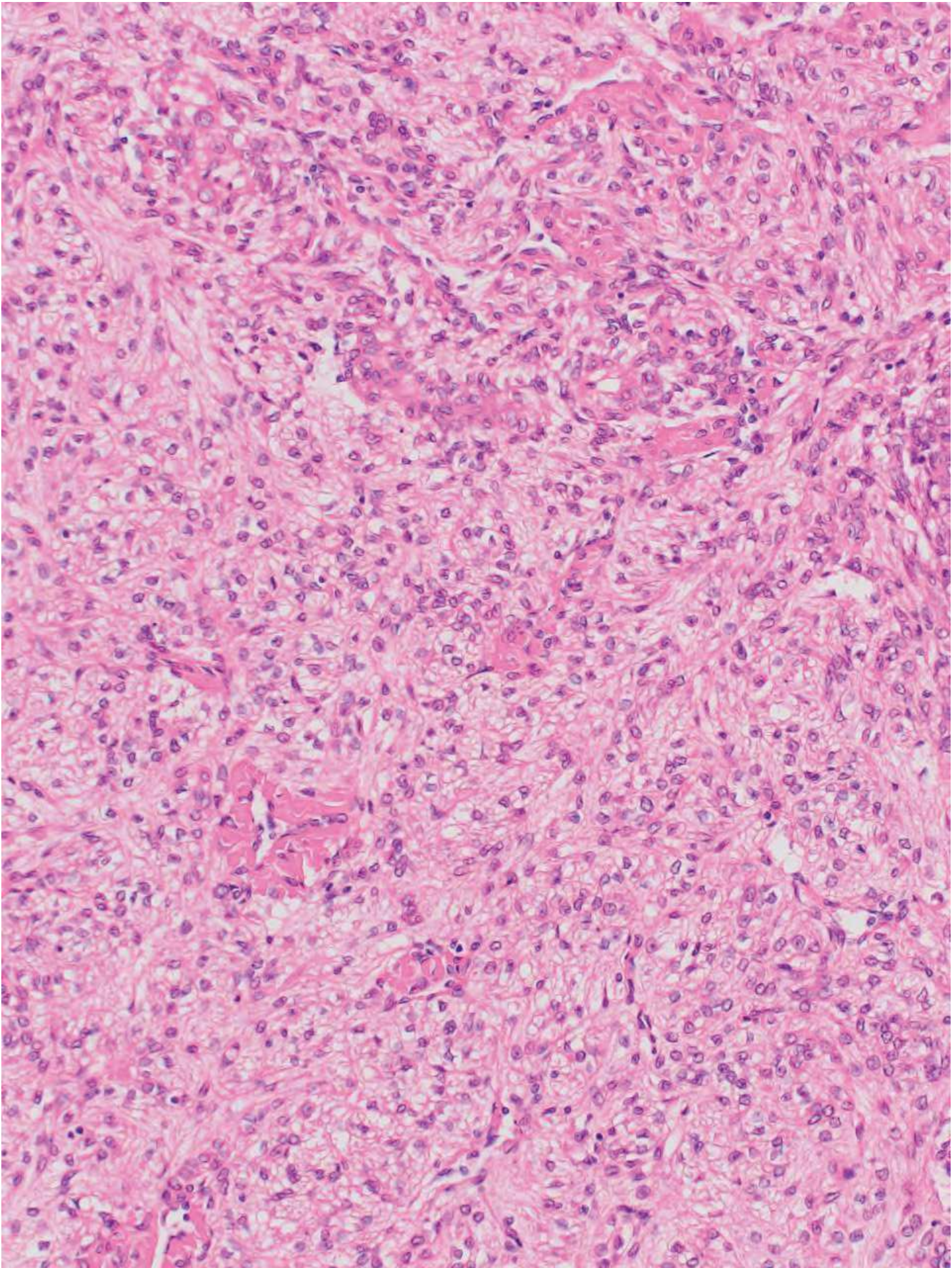


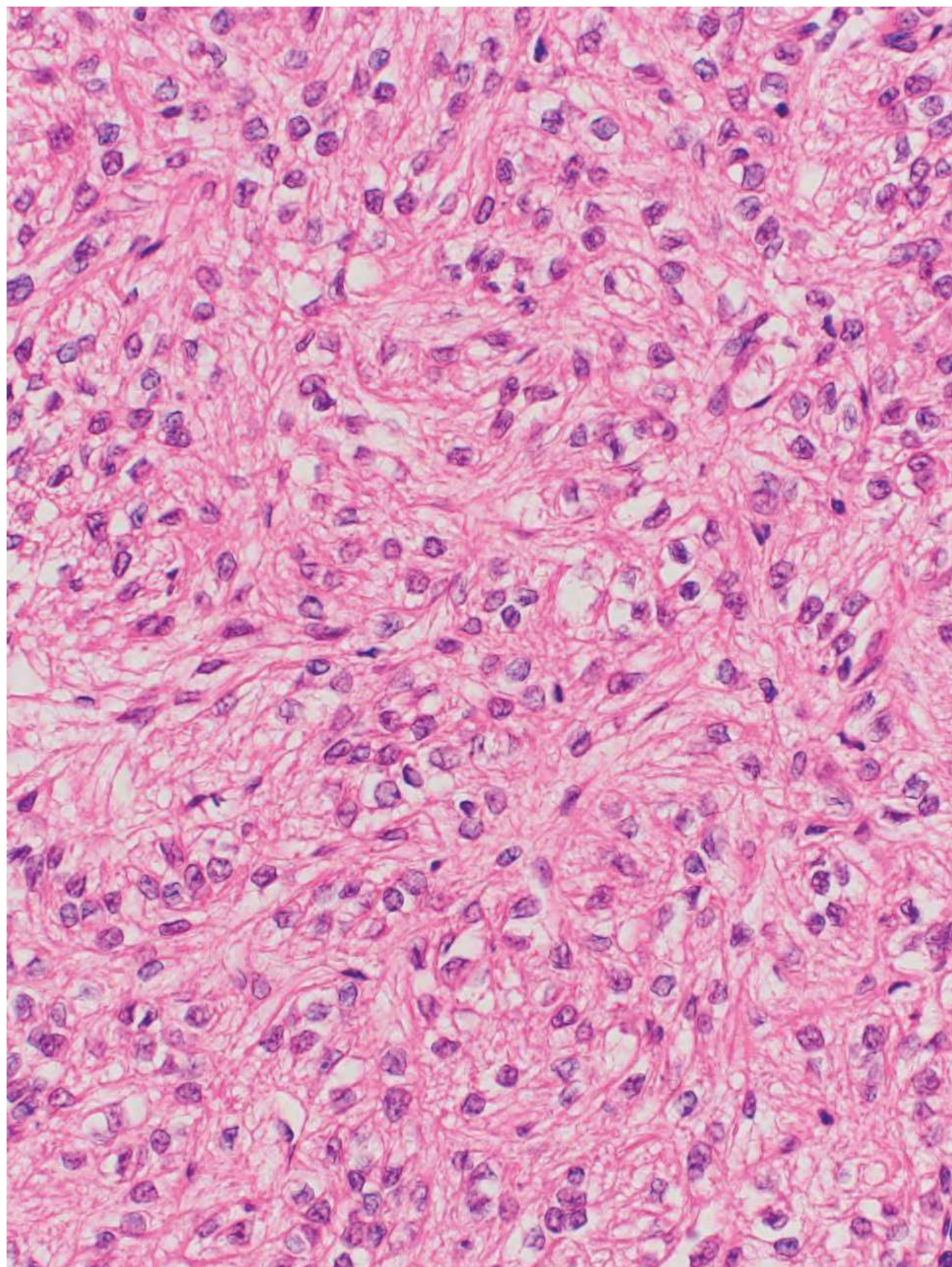




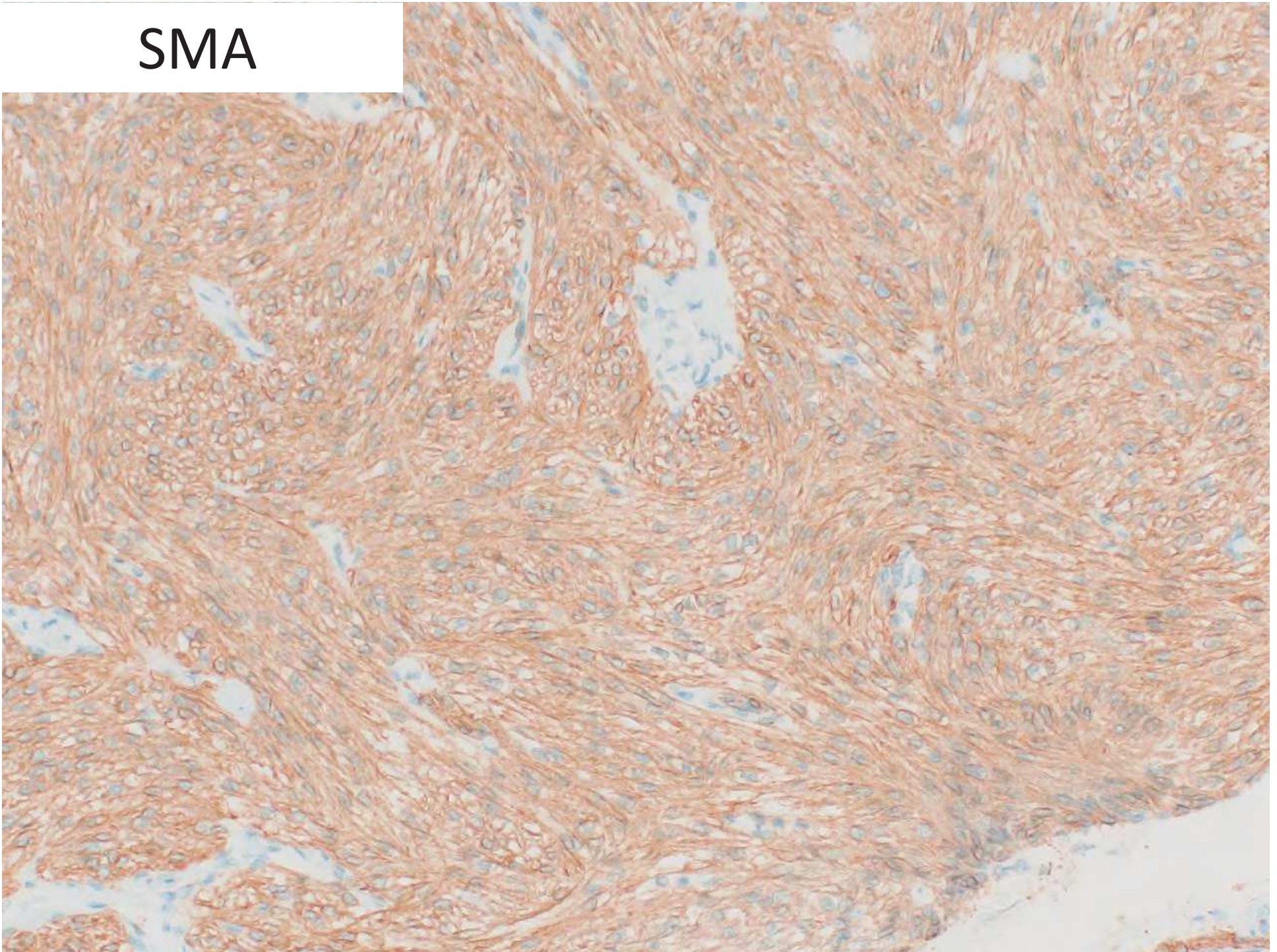




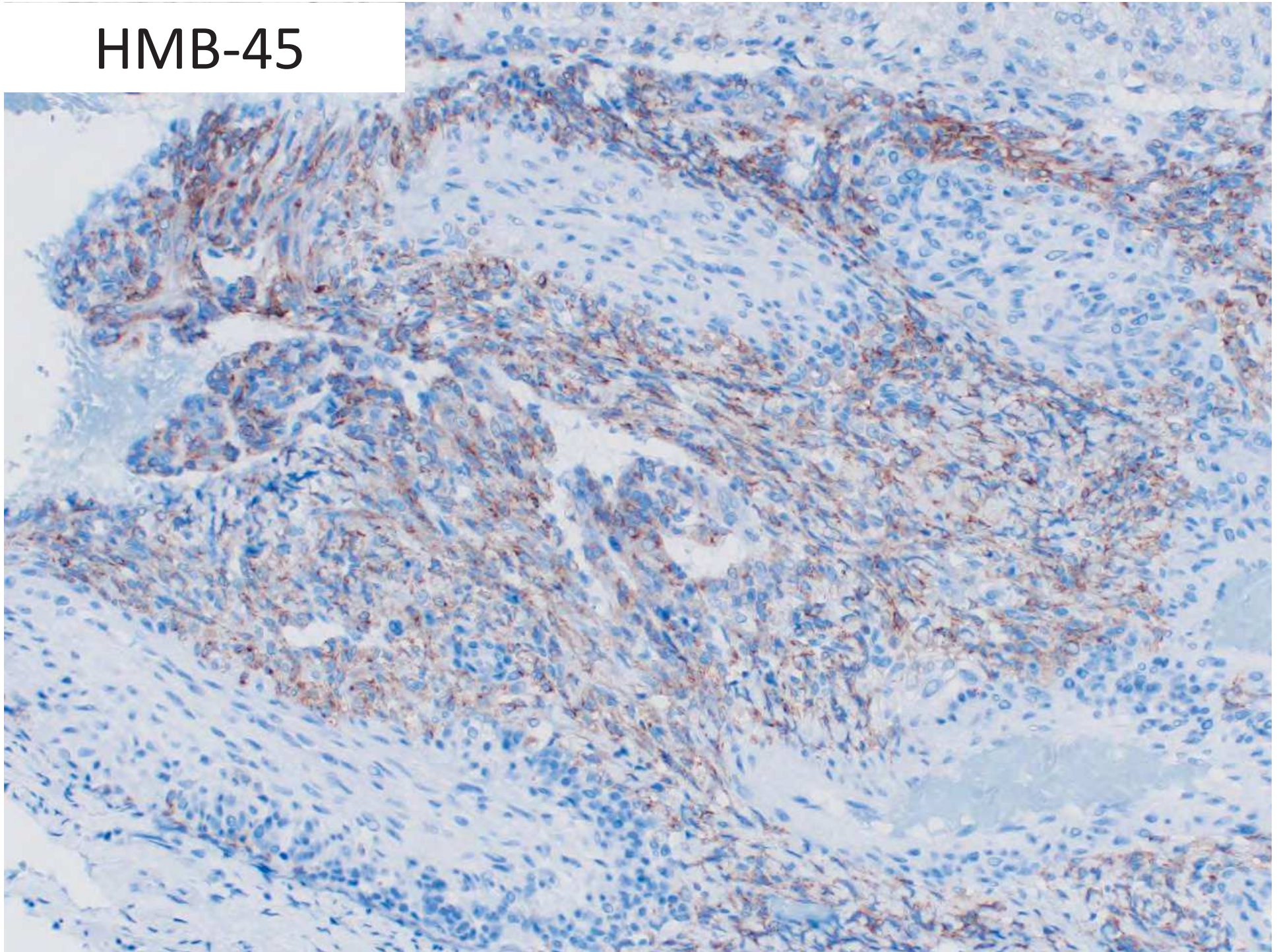


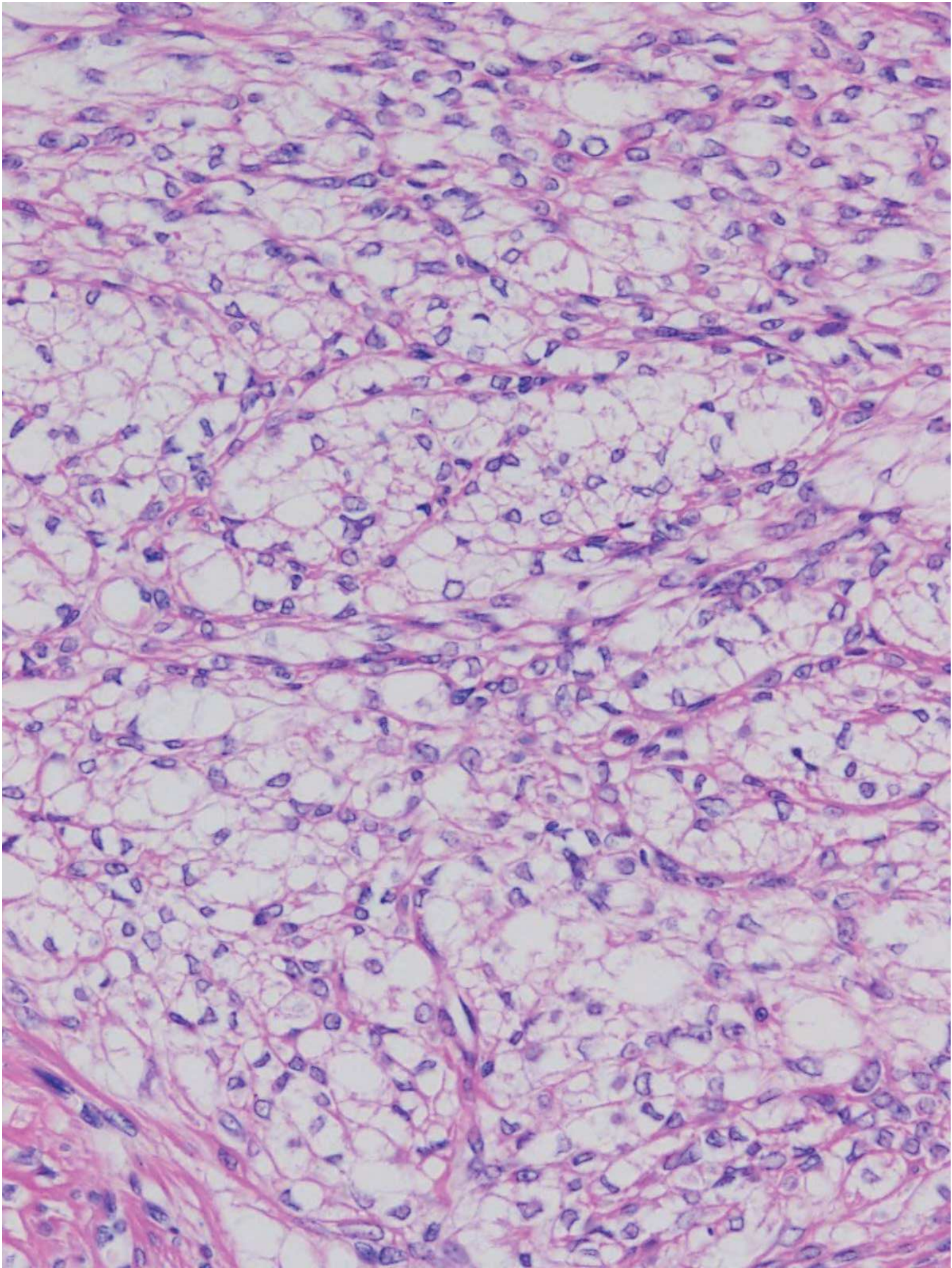


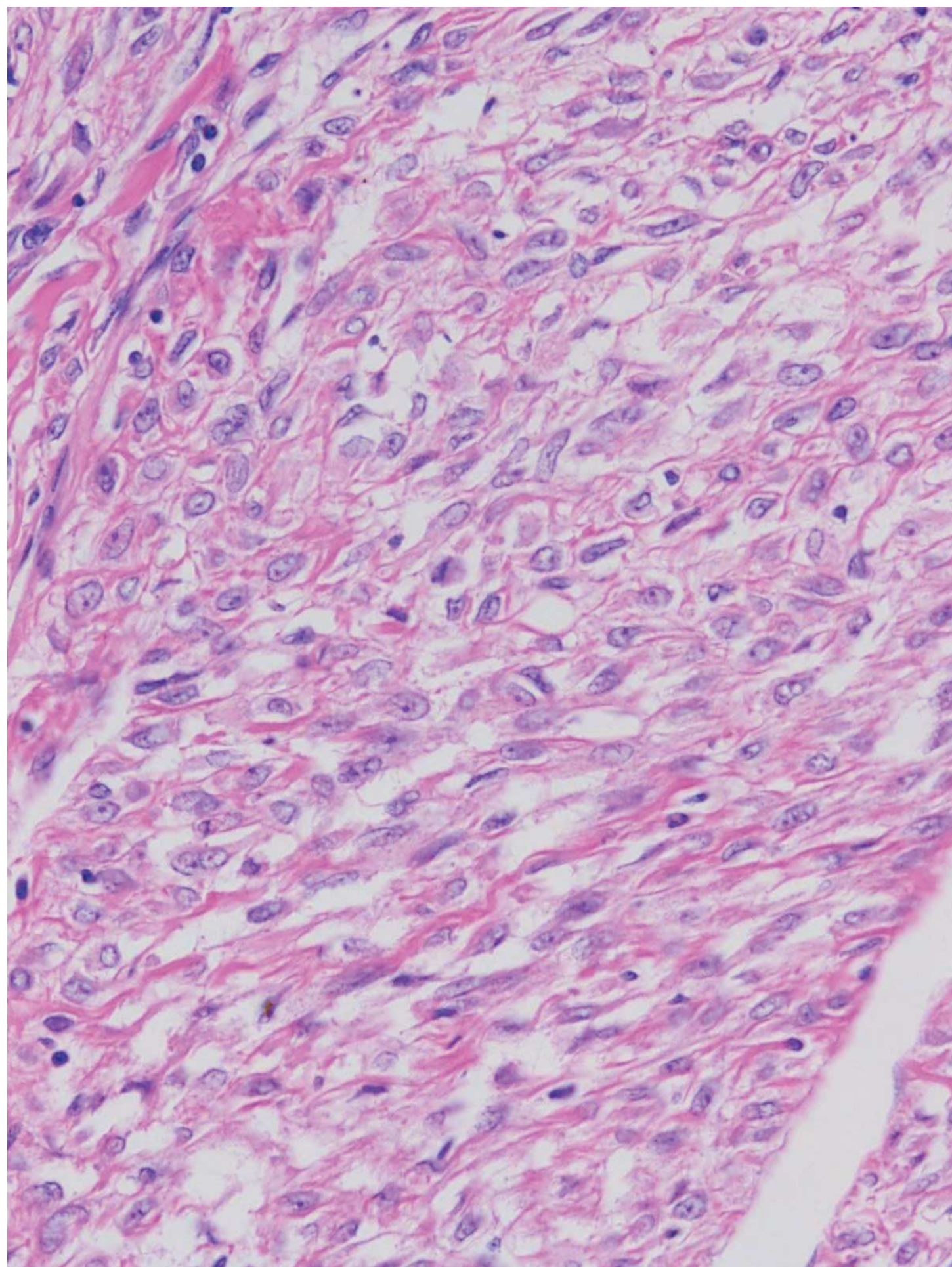
SMA



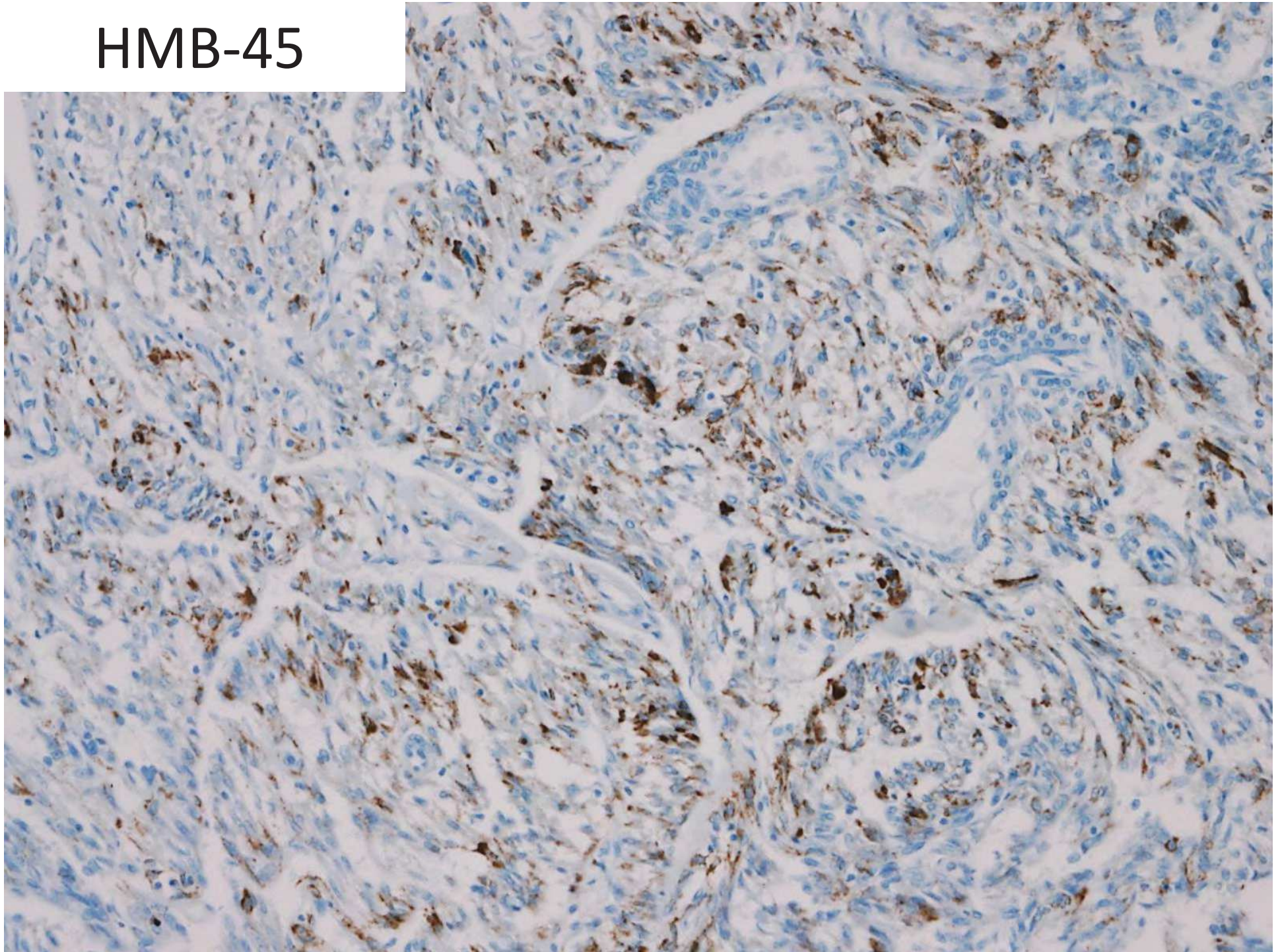
HMB-45







HMB-45



PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)

悪性度の基準 (GYN用に改変 by Schoolmaster et al.)

Benign/uncertain malignant potential	以下のうちの4項目未満 ▪ $\geq 5\text{cm}$ ▪ High-grade atypia ▪ Mitoses $> 1/50\text{HPF}$ ▪ Necrosis ▪ LVI
Malignant	4項目以上



Bennetらは「3項目」をthresholdにしないとaggressive behaviorのPEComaを拾えないという続報を最近出した

この手の分類(特に数十例程度のevidenceをもとに提唱されたもの)に完璧を求めるのは難しい

PEComa (perivascular epithelioid cell tumor)

- *TFE3*: 2～3割の症例でIHC陽性となるが, fusion自体は稀

Folpe et al. AJSP, 2005
Schoolmaster et al. AJSP, 2014
Bennet et al. AJSP, 2018

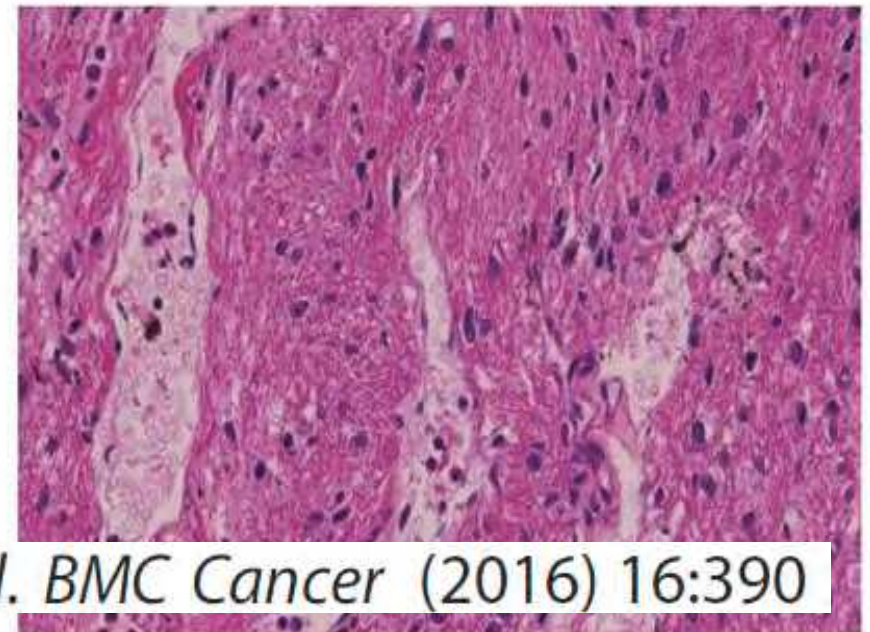
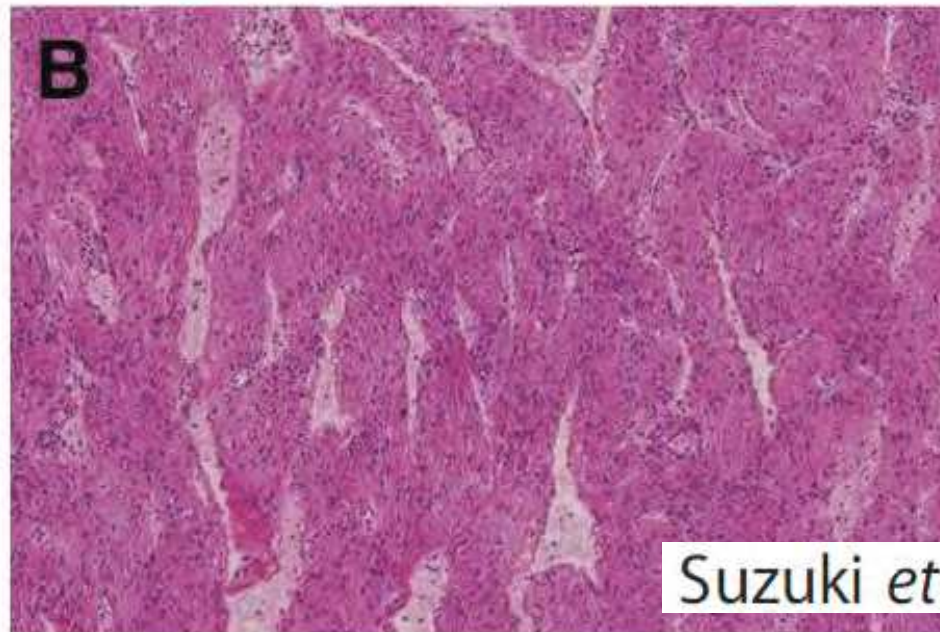
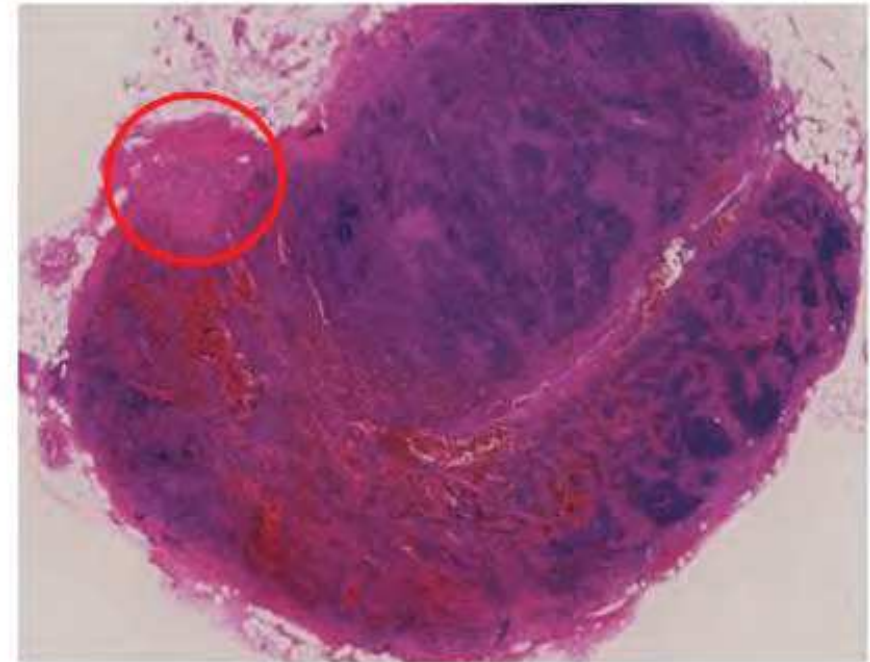
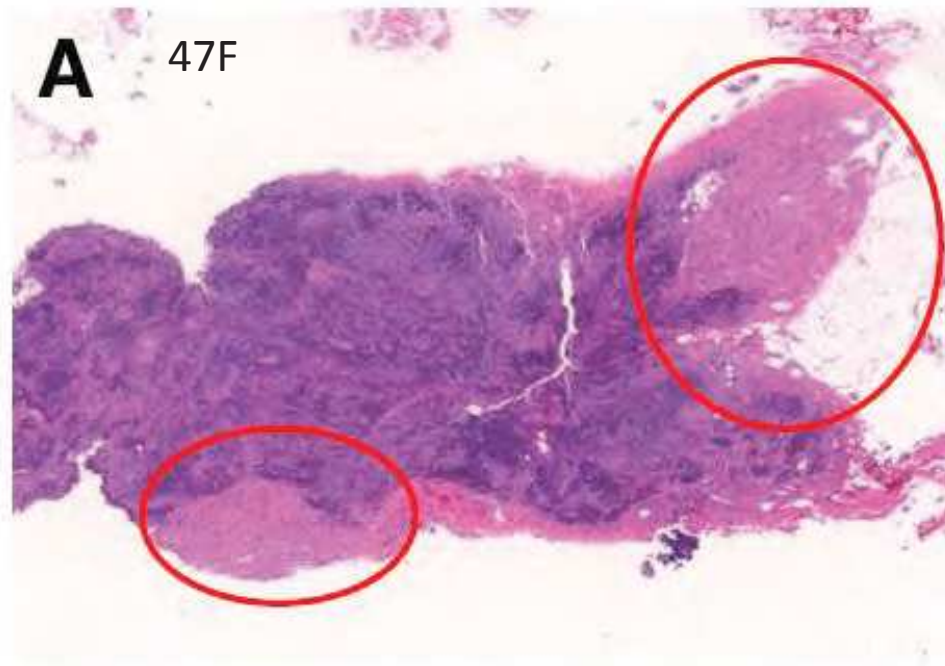
- *RAD51B* fusion: 新規fusionとして報告されたが, 頻度は稀

Bennet et al. AJSP, 2018

LAM (Lymphangioleiomyomatosis)

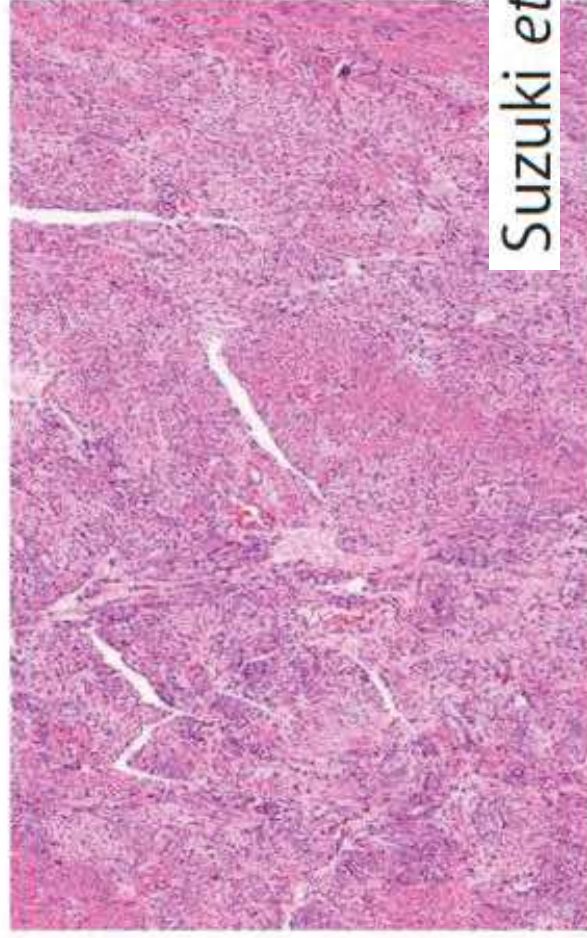
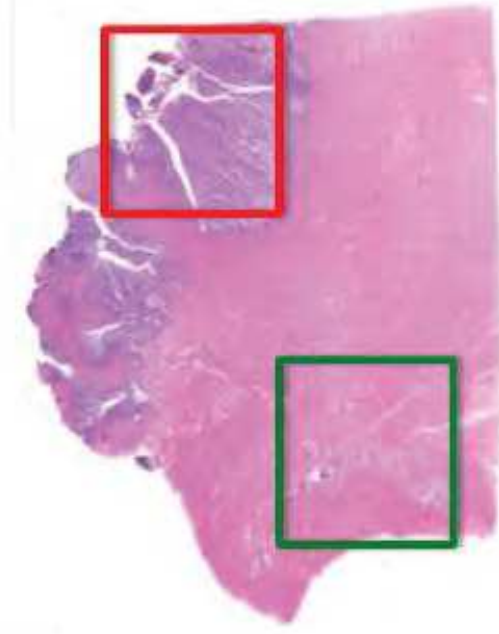
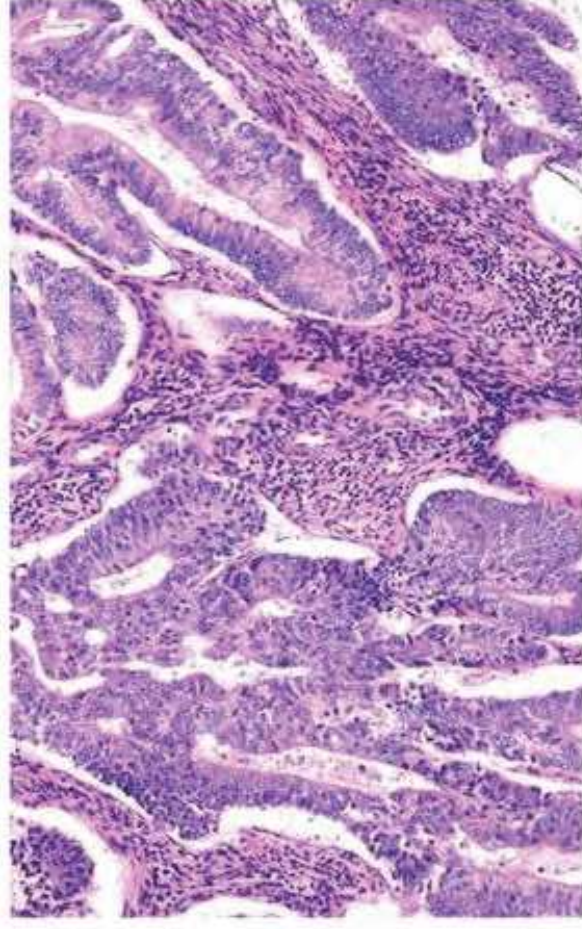
- ・子宮のLAMは一般的に境界不明瞭で不規則な分布を示す
- ・スリット状のスペースが特徴的
- ・肺LAM患者の子宮・付属器には高頻度にLAM病変が検出されるという報告があり,全身に広がるPECの起源が骨盤にある可能性が指摘されている

Hayashi et al. AJSP, 2011



Suzuki et al. *BMC Cancer* (2016) 16:390

D



43F 肺LAMの既往あり

子宮

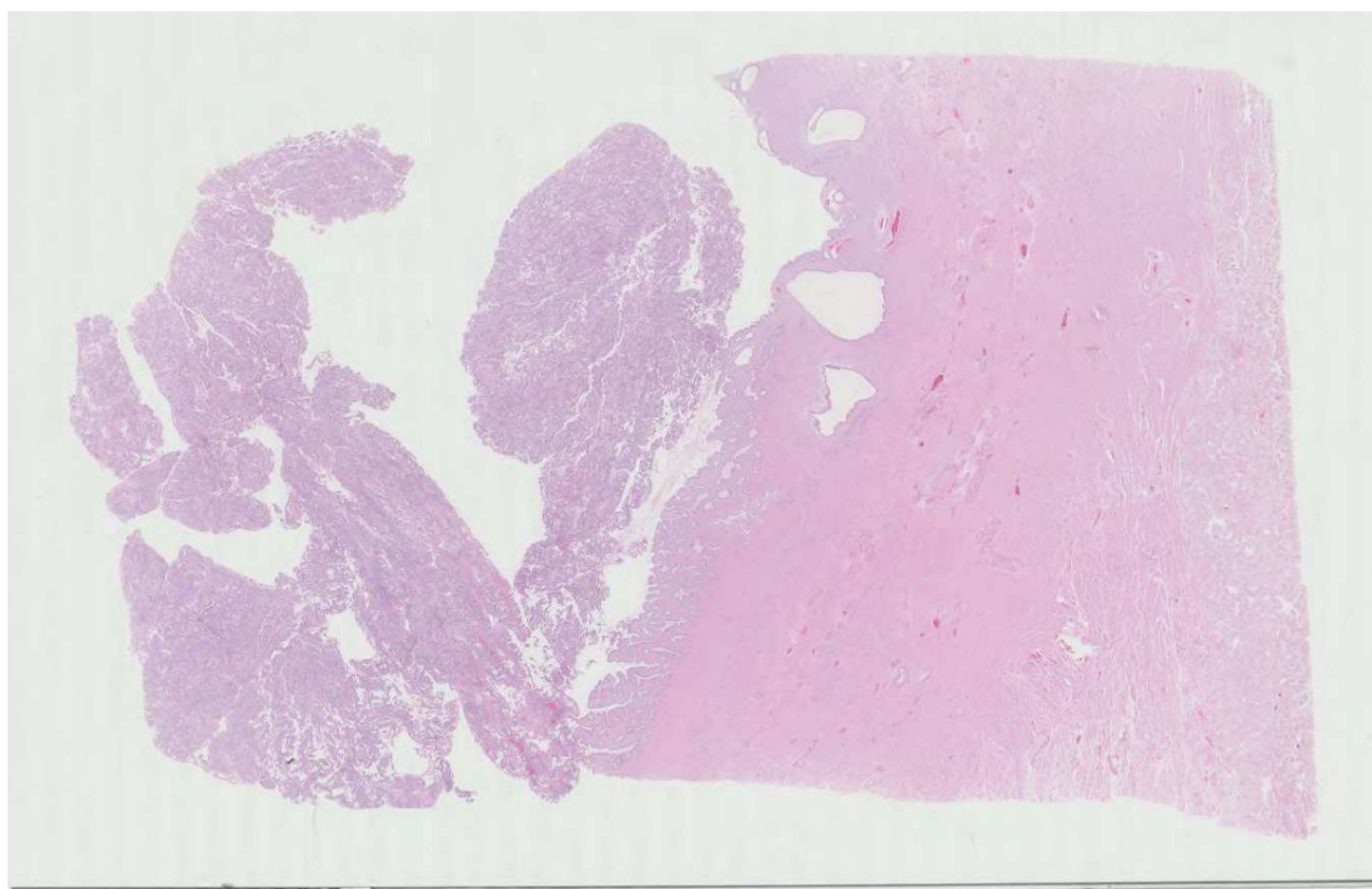


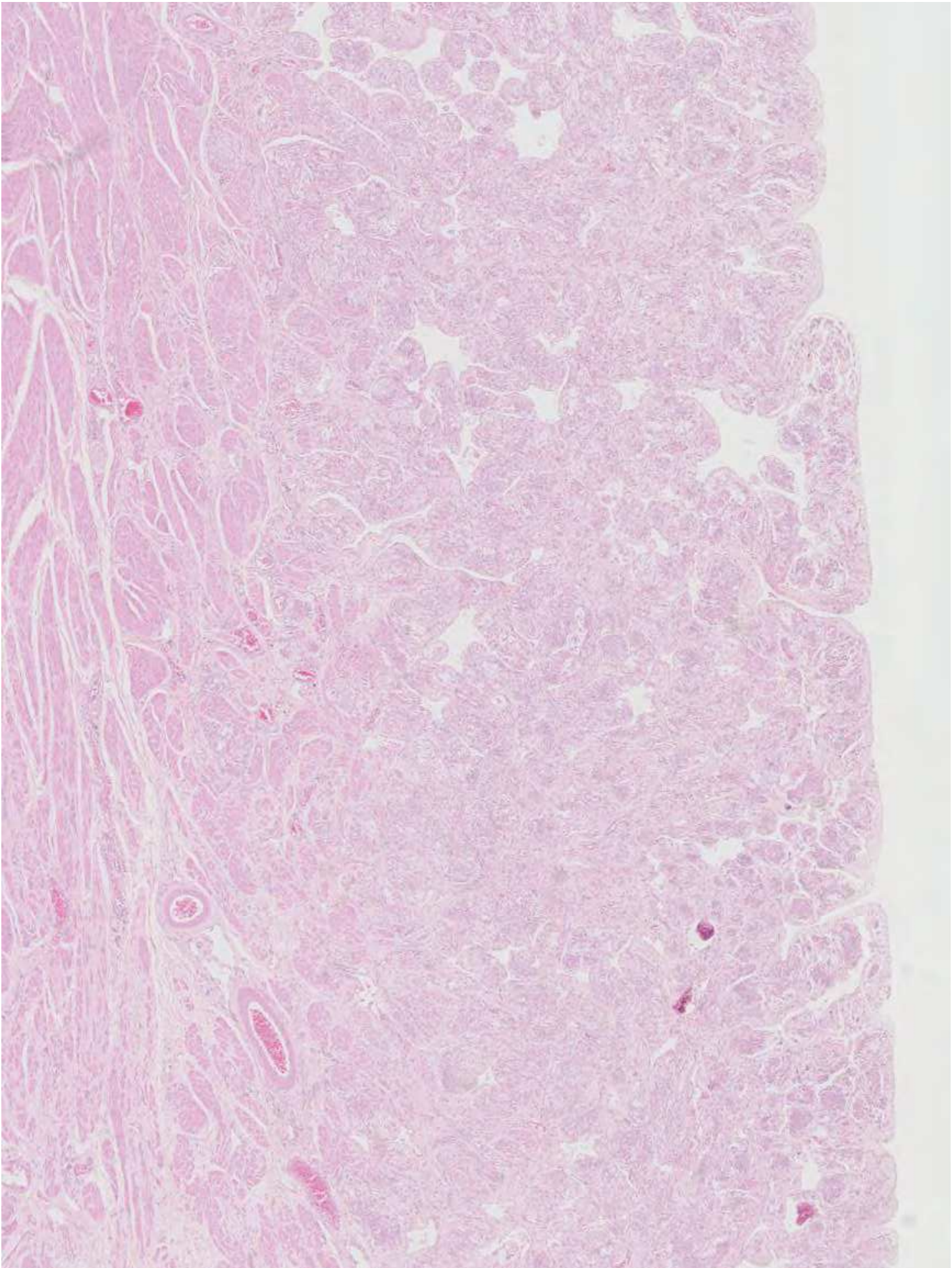
断面

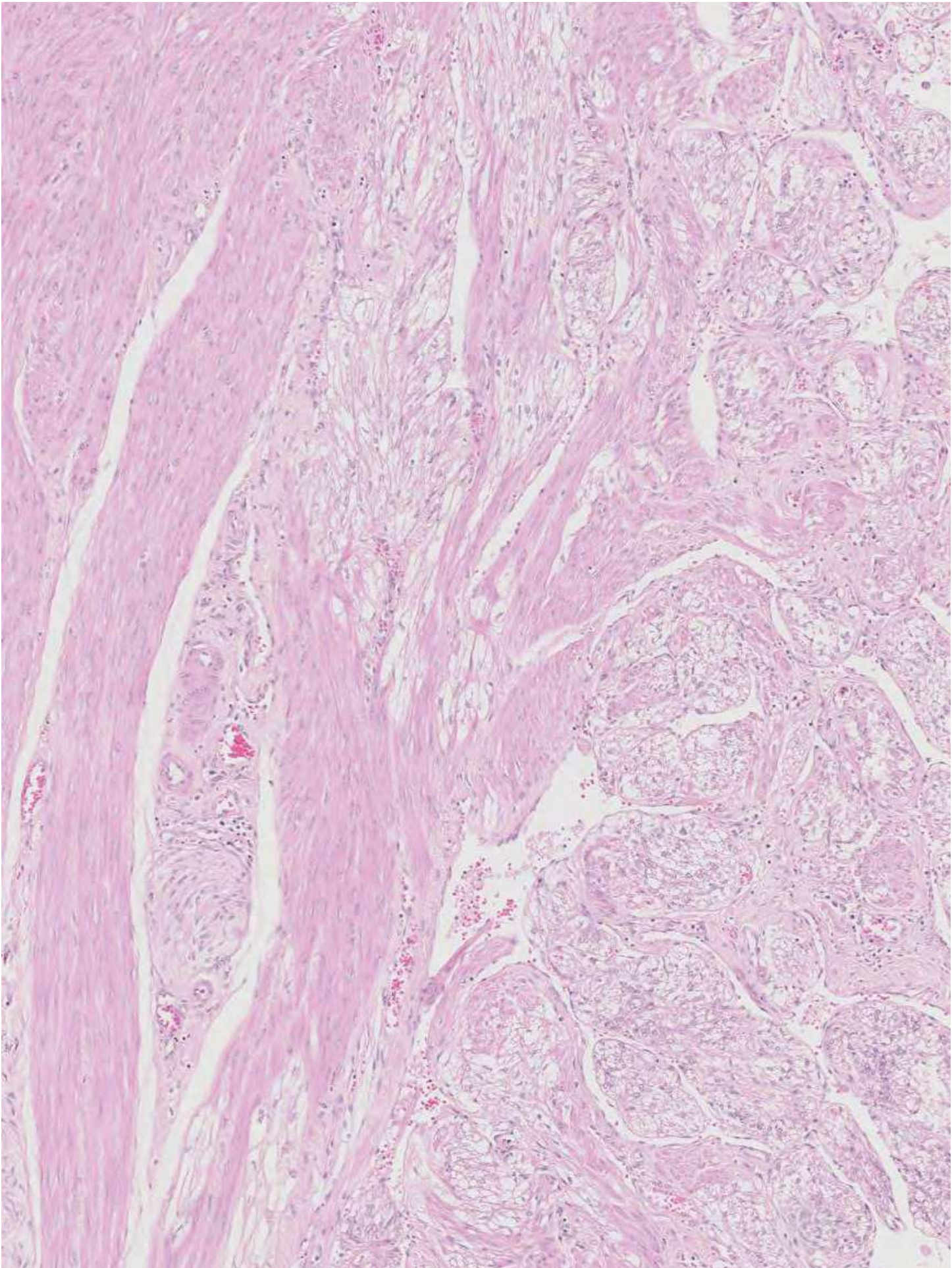


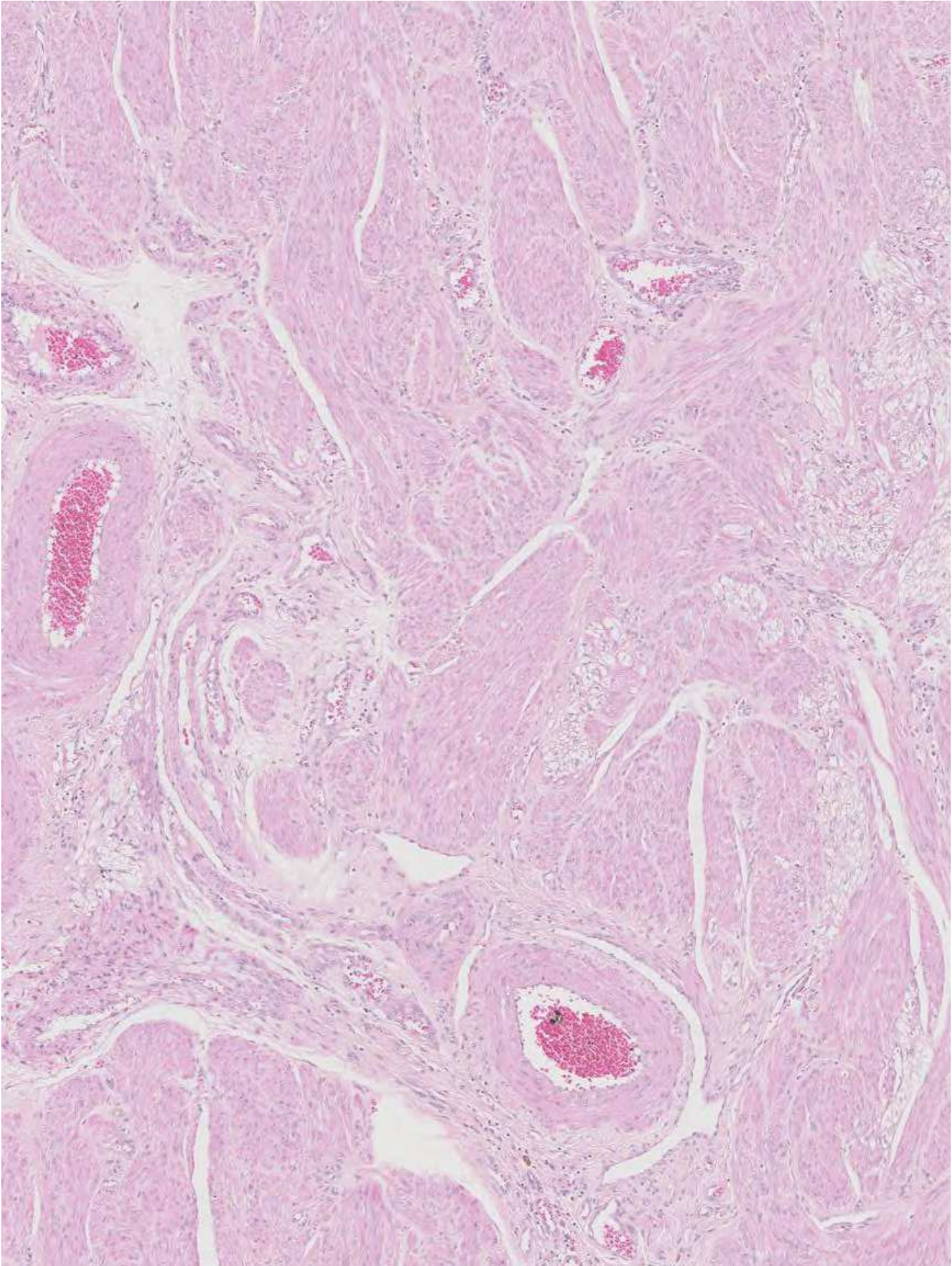
リンパ節

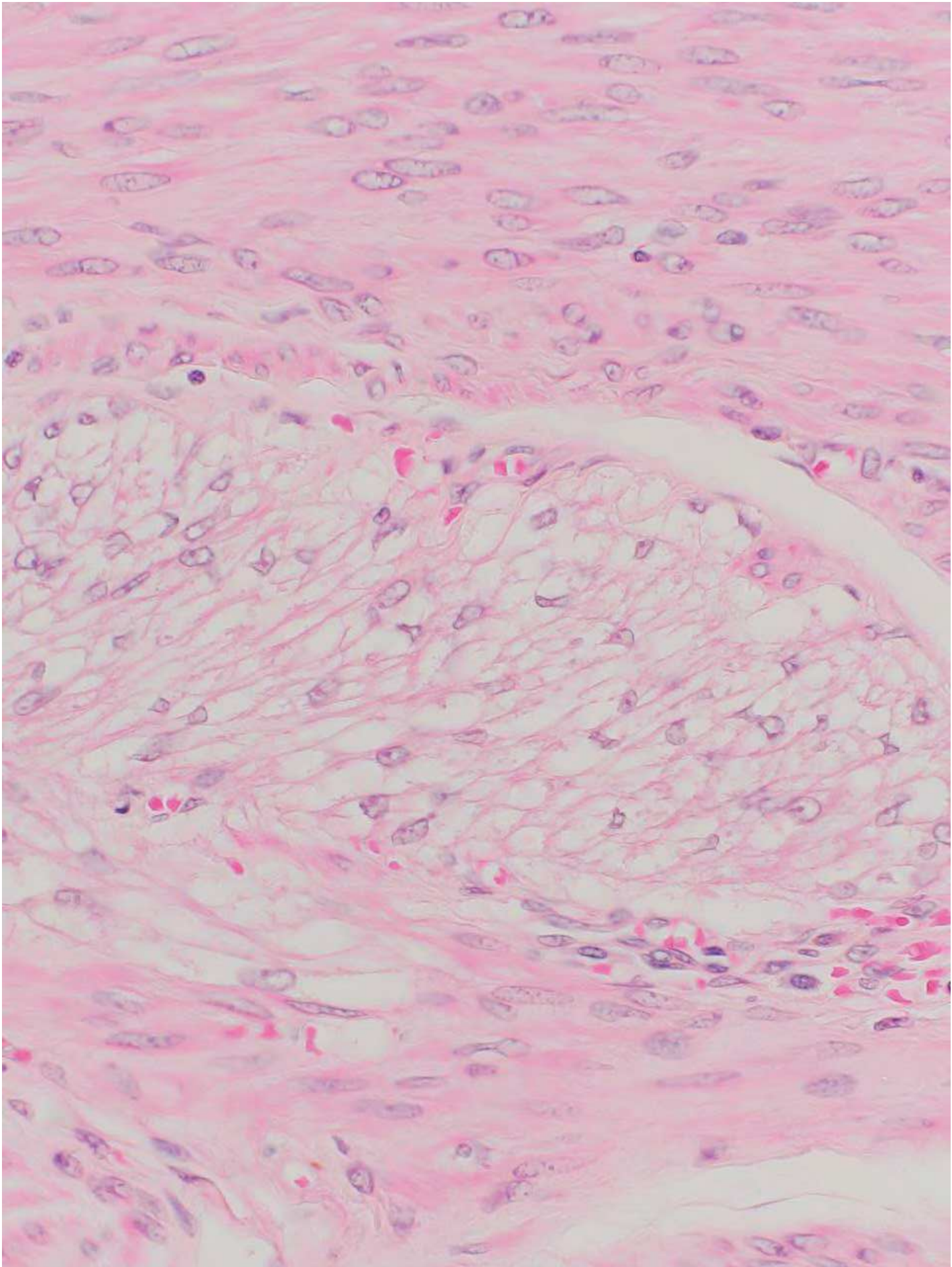


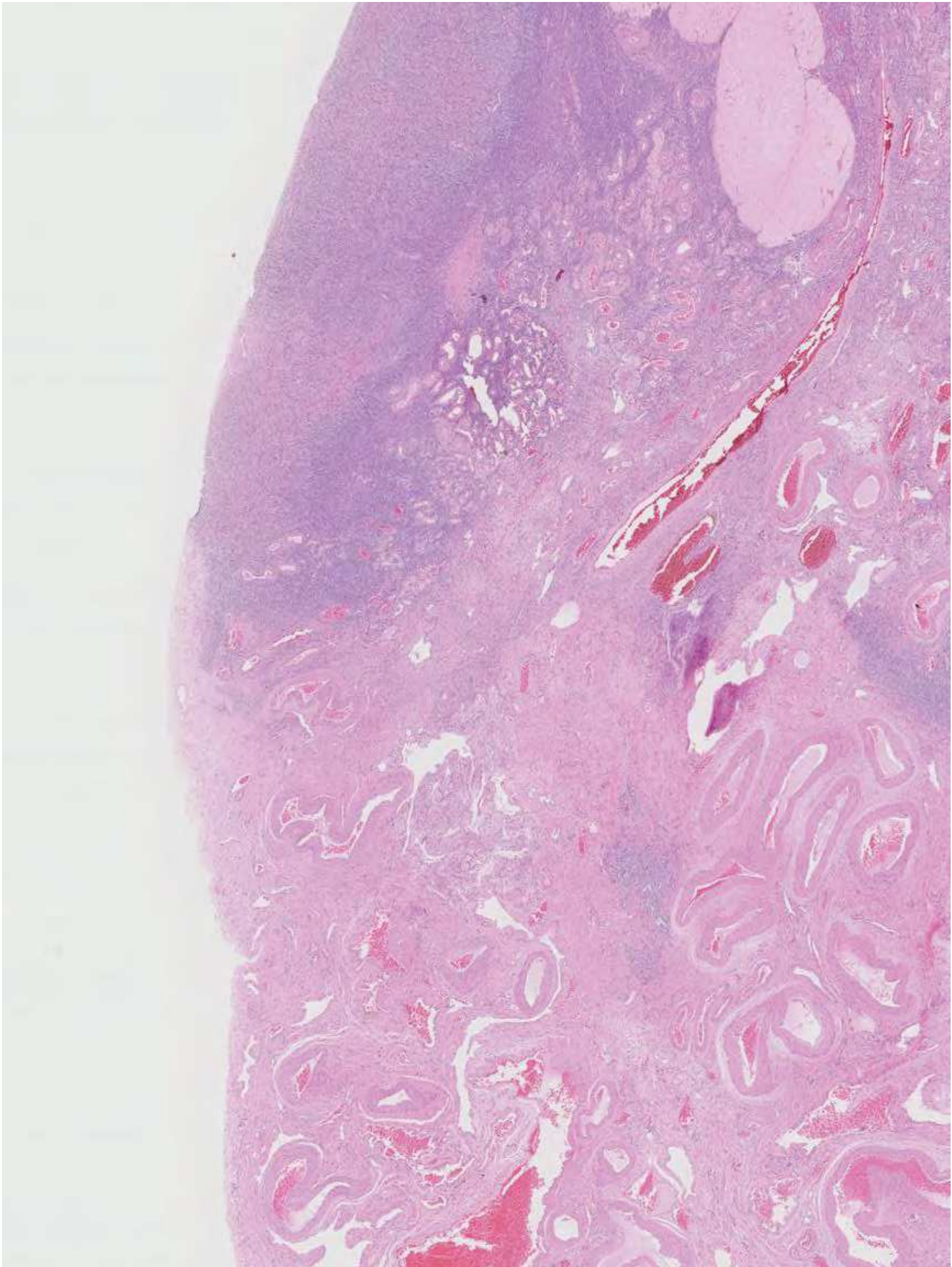


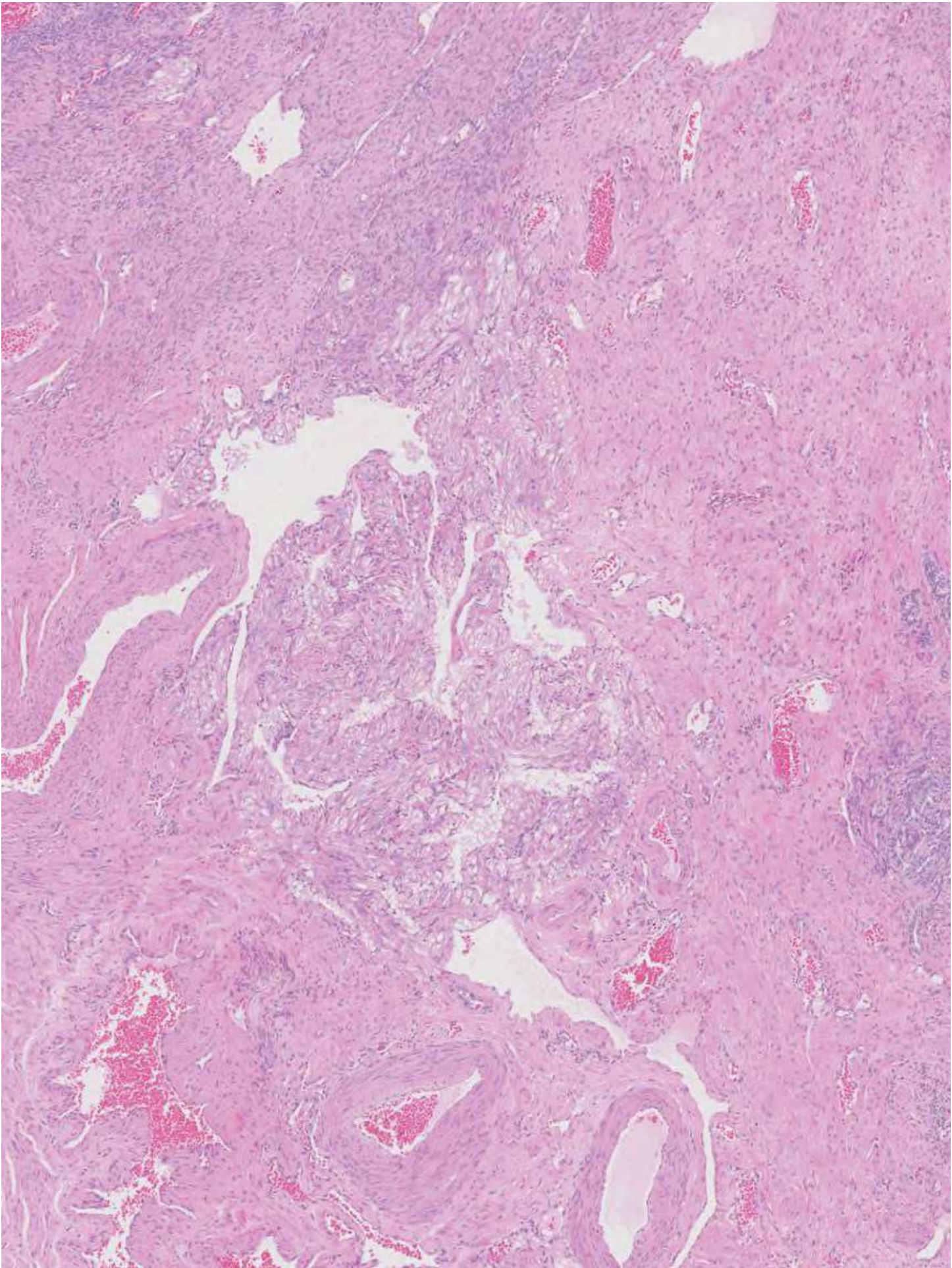


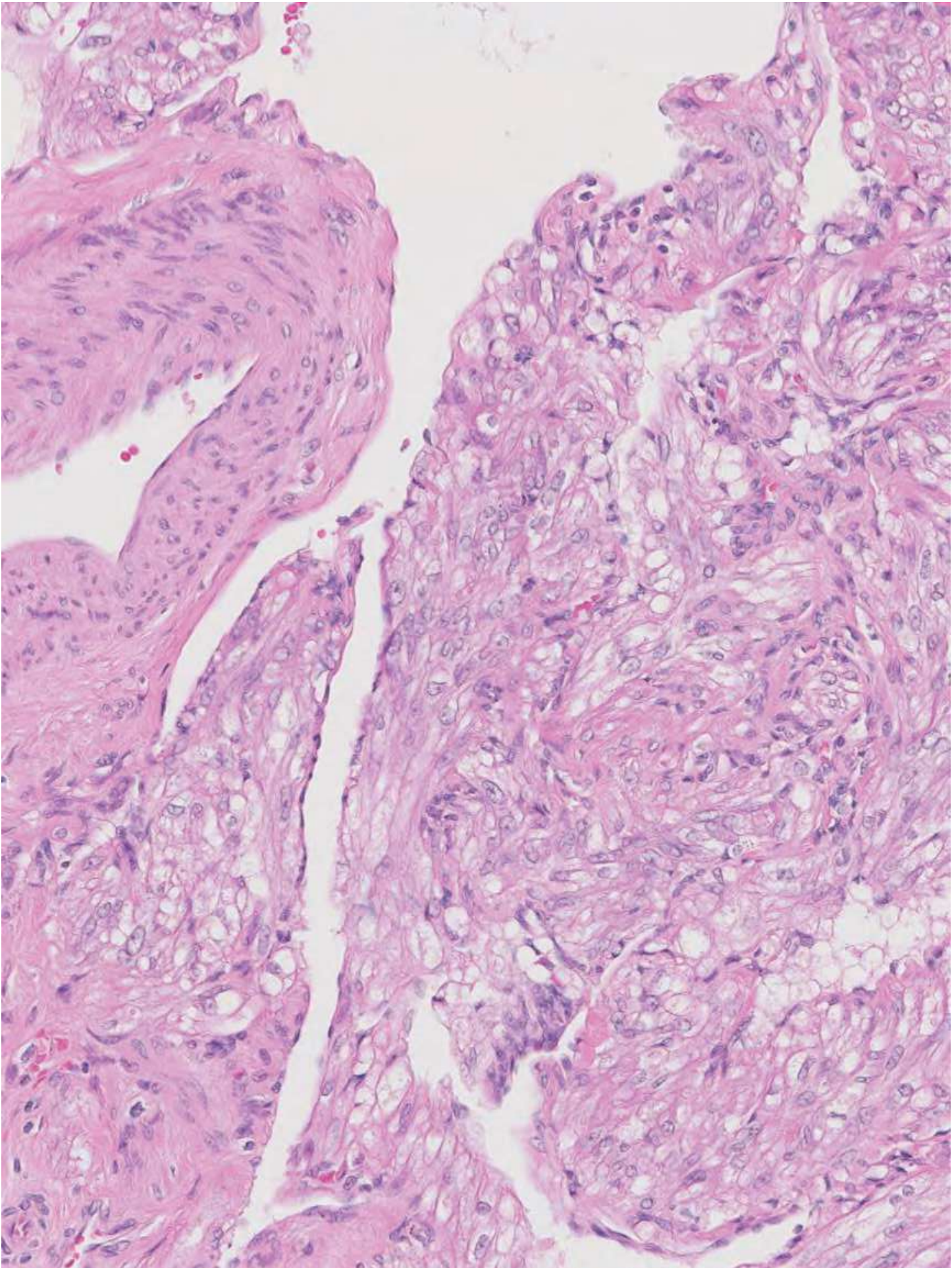






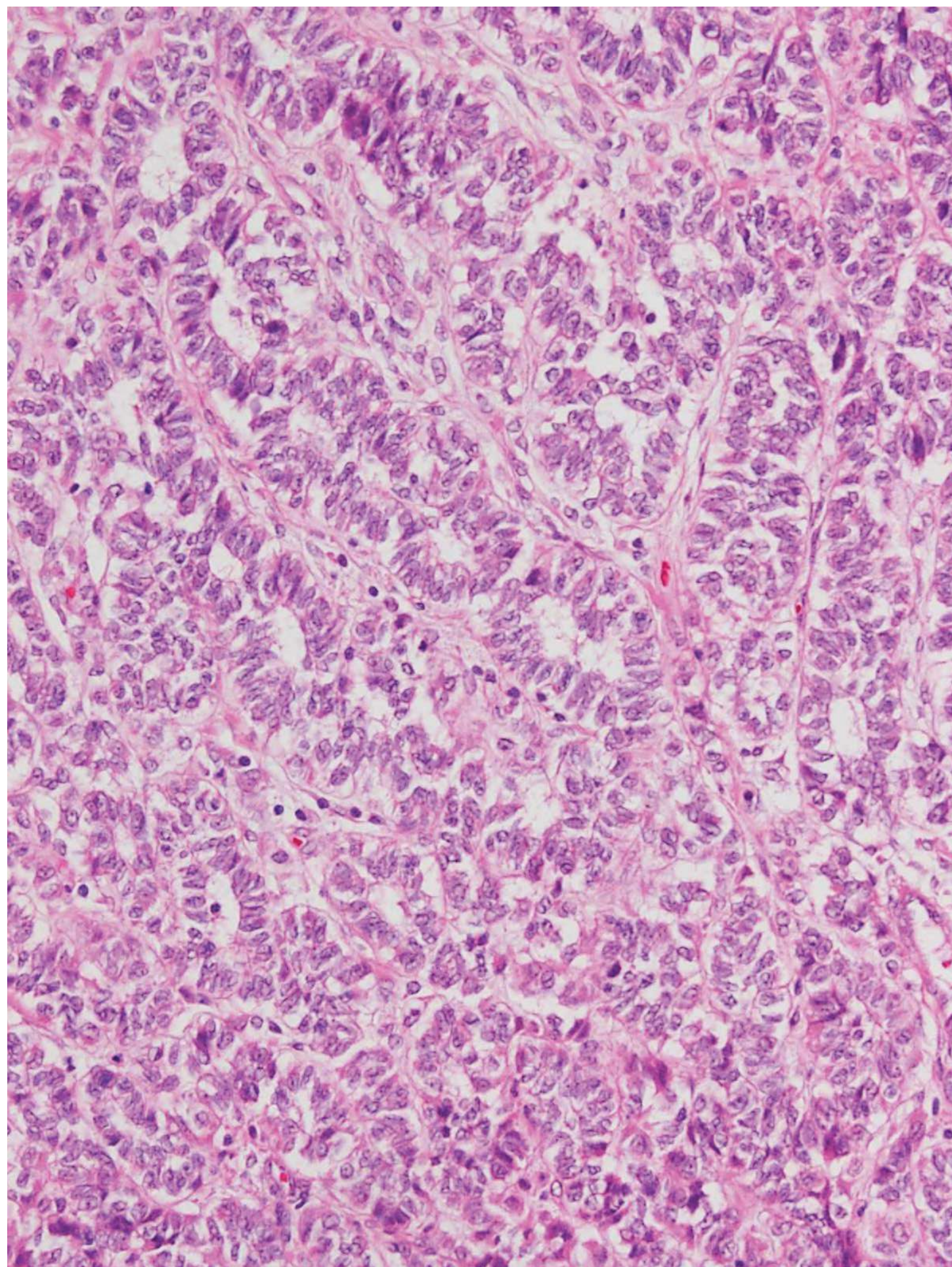


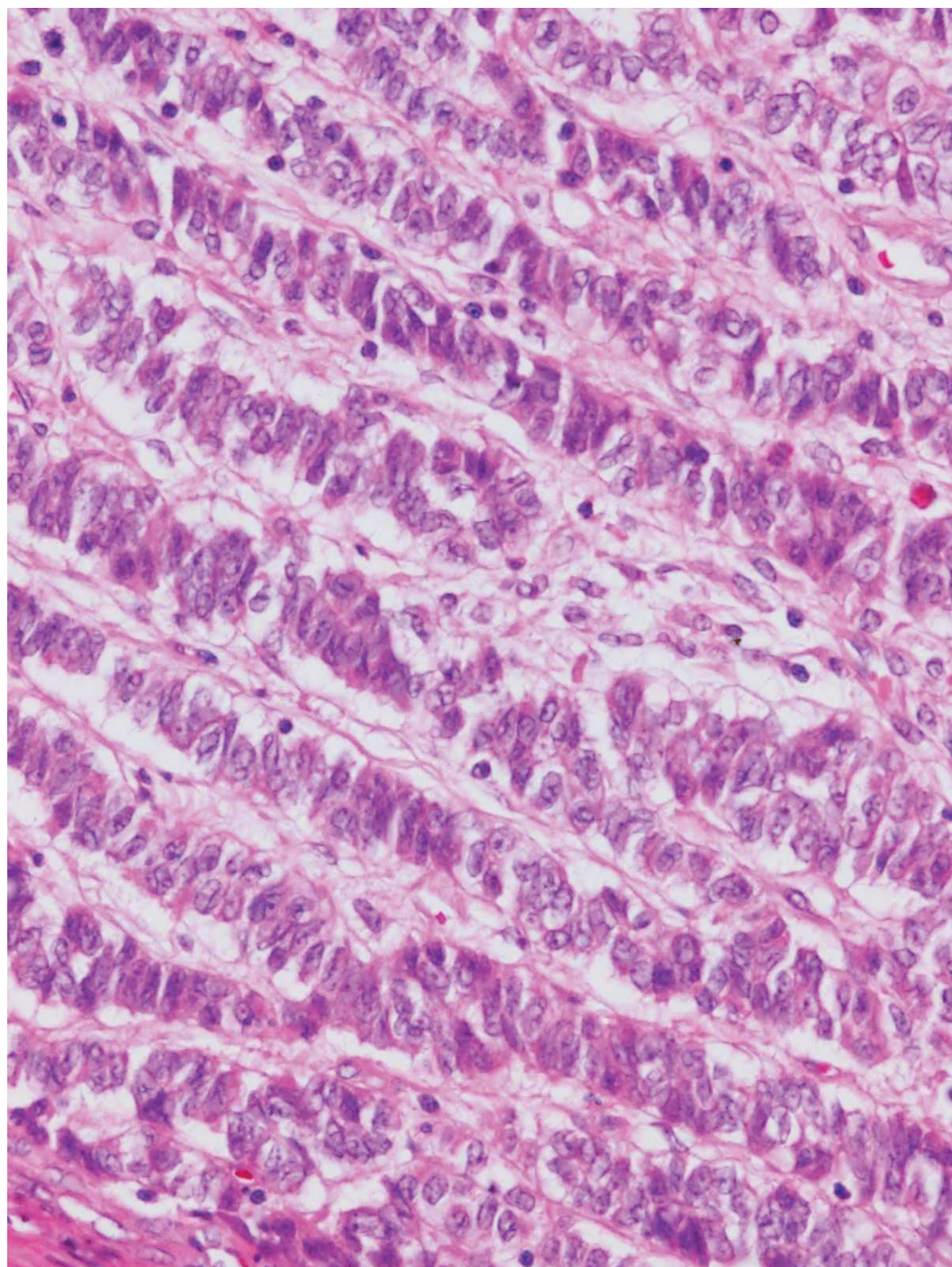




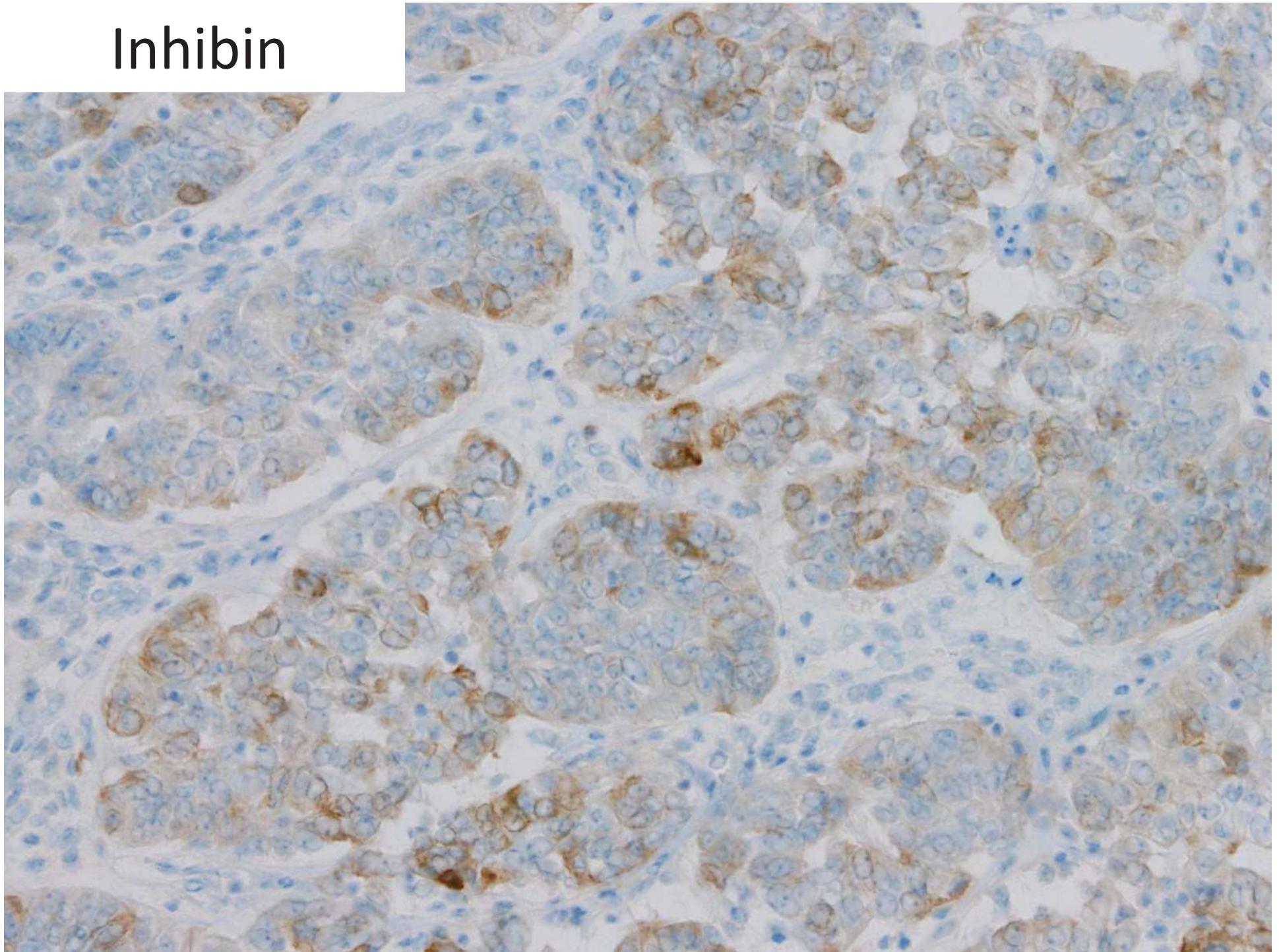
- ・卵巣の精索間質細胞腫瘍様の像を呈する子宮腫瘍
- ・どの程度“resemble”していたらUTROSCTとするのが曖昧で、特にendometrial stromal tumor with sex cord-like elements (ESTSCLE) との鑑別が問題となることがしばしば
- ・IHCではInhibin, calretinin, SF-1, FOXL2といったsex cordマーカーが染まるが、*FOXL2*や*Dicer-1*の変異はない
⇒本質的にはgranulosa cell tumorやSertoli cell tumorの子宮バージョンではない

Irving et al. Mod Pathol, 2006
de Leval et al. AJSP 2010
Chiang et al. AJSP, 2015
Croce et al. Int J Gyn Pathol, 2016

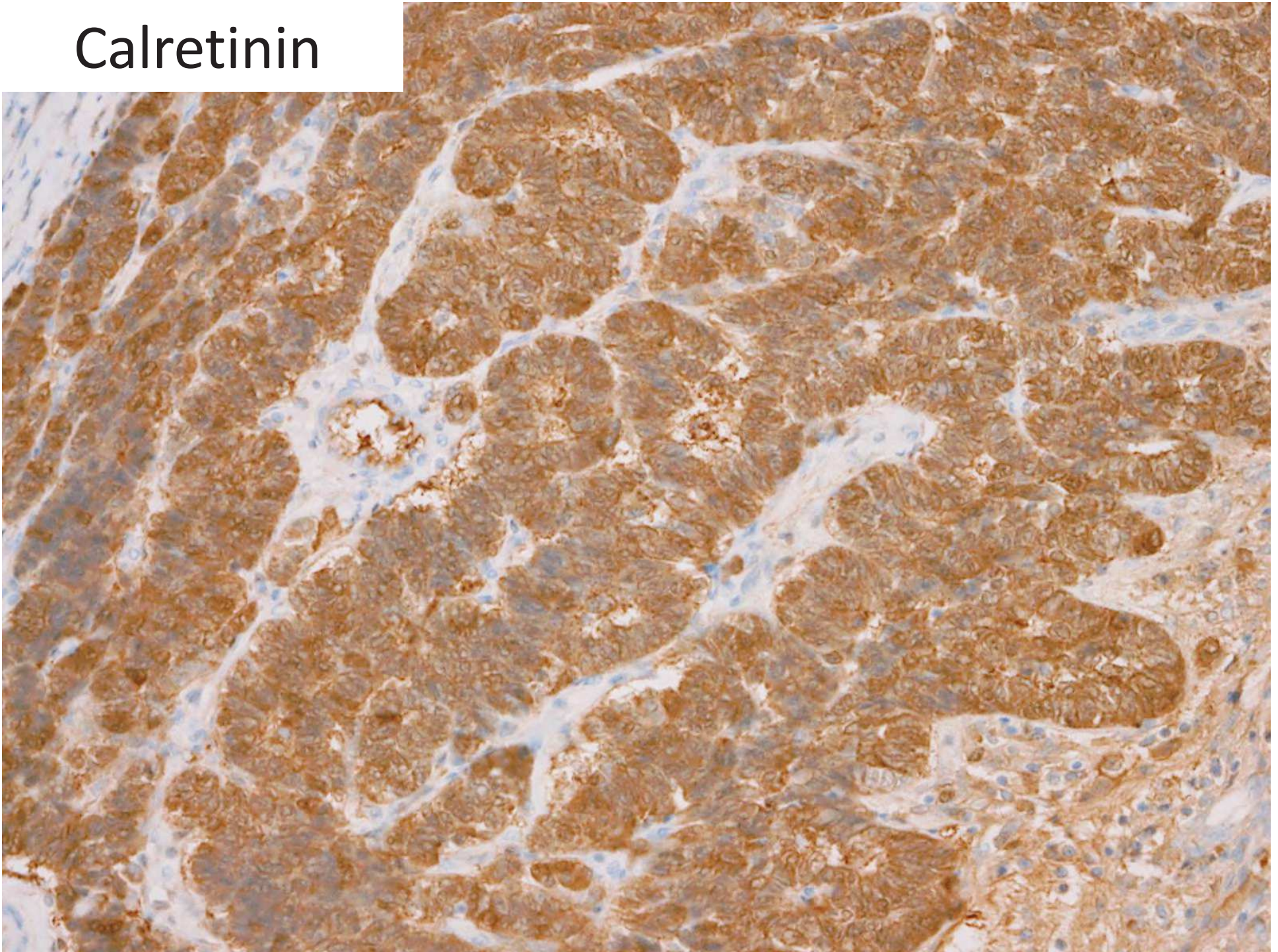


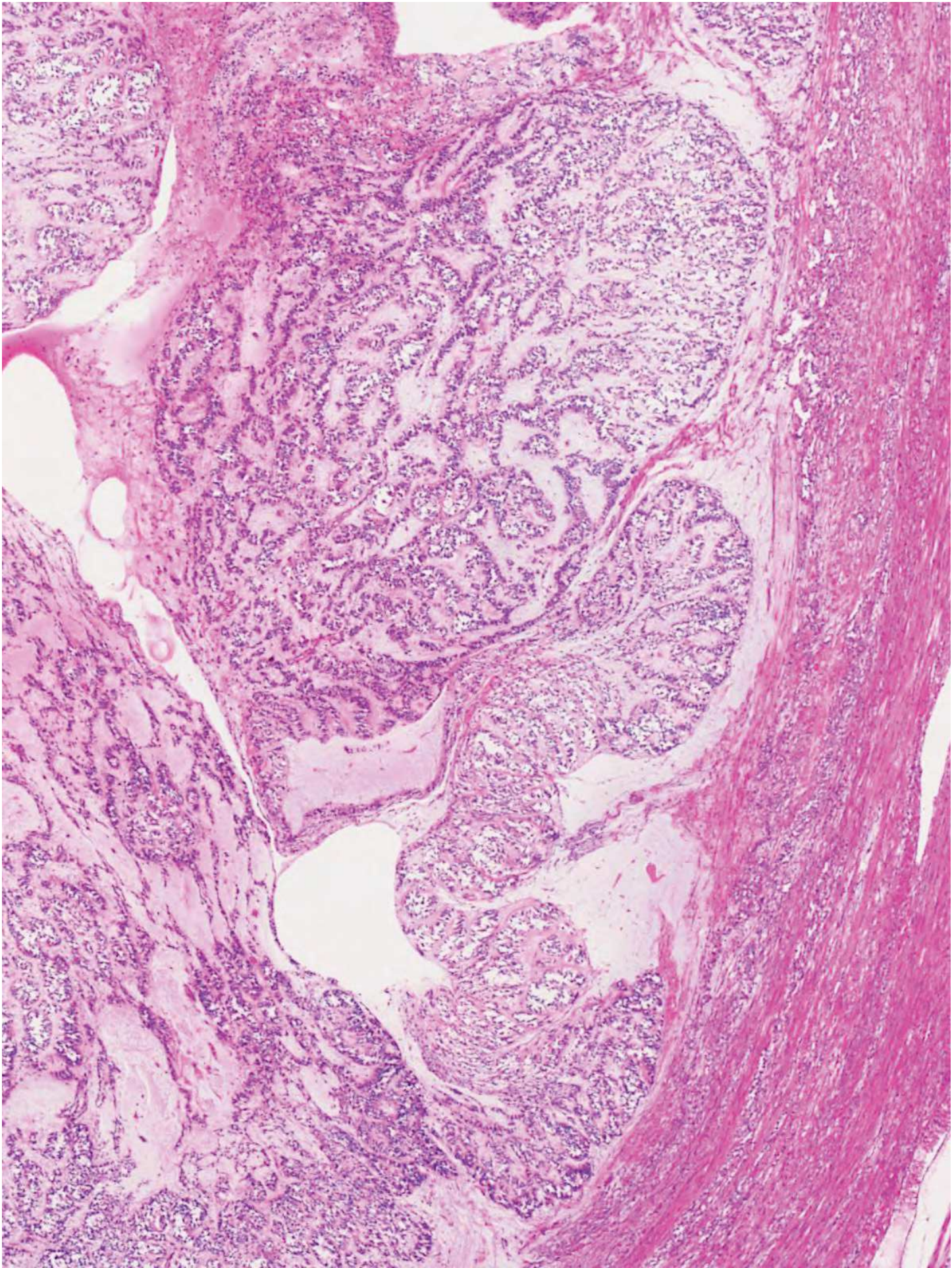


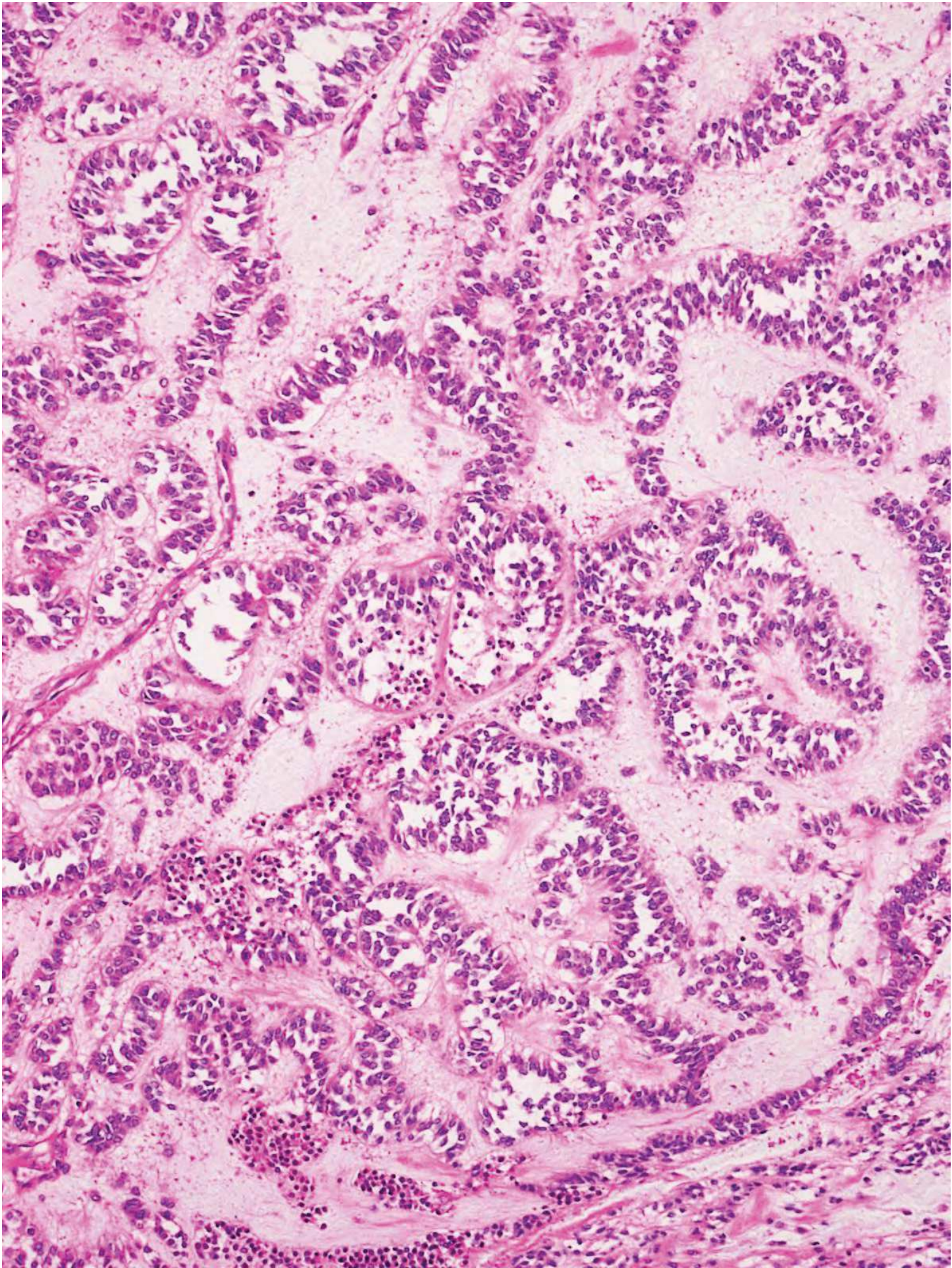
Inhibin

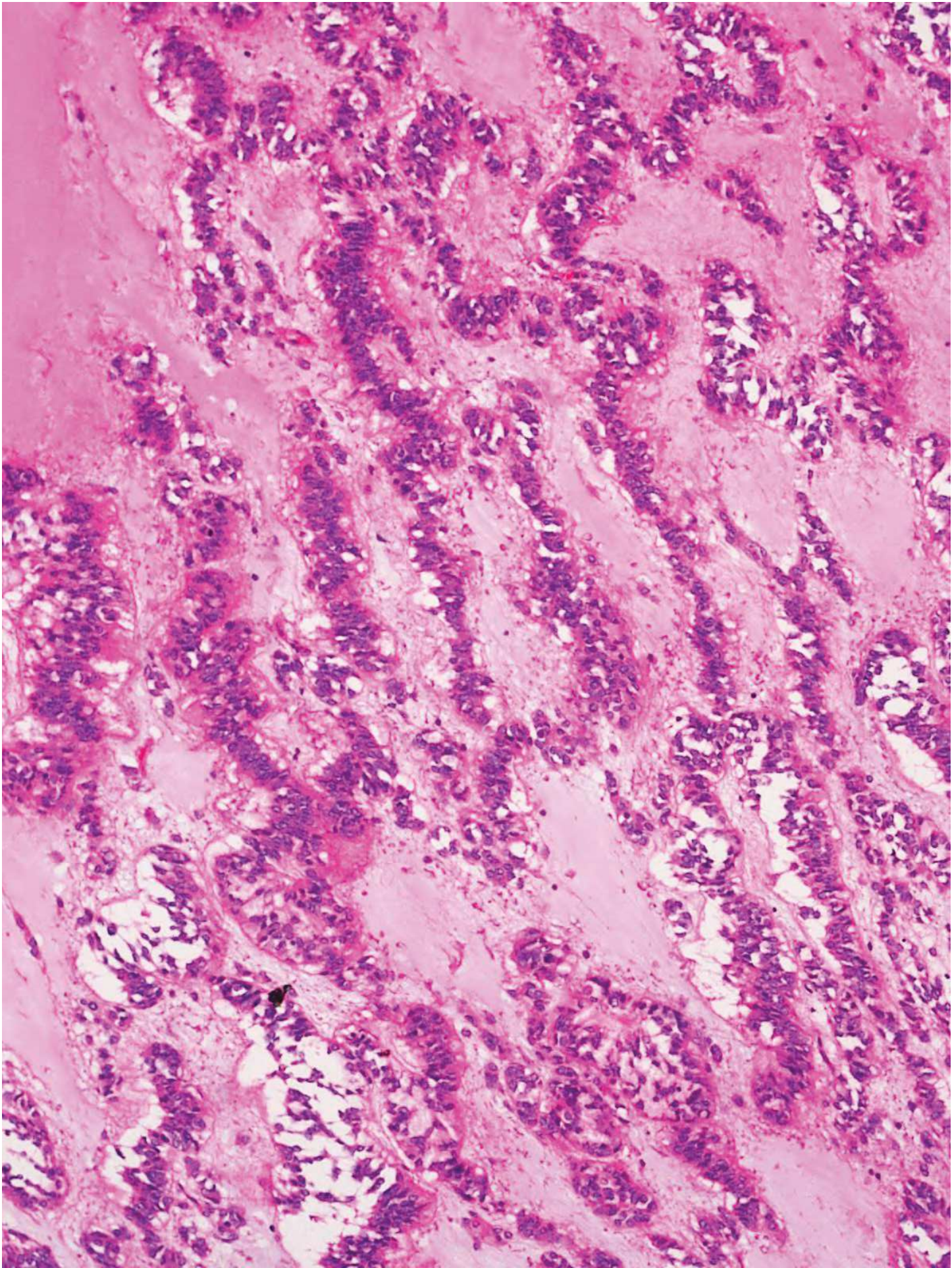


Calretinin









Uterine tumor resembling ovarian sex cord-stromal tumors (UTROSCT)

- ・JAZF1融合遺伝子やESTSCLEに高頻度に認められるPHF1融合遺伝子は検出されない

⇒UTROSCTはlow-grade ESSとは異なる腫瘍群か

Staats et al. AJSP, 2009
Chiang et al. AJSP. 2011

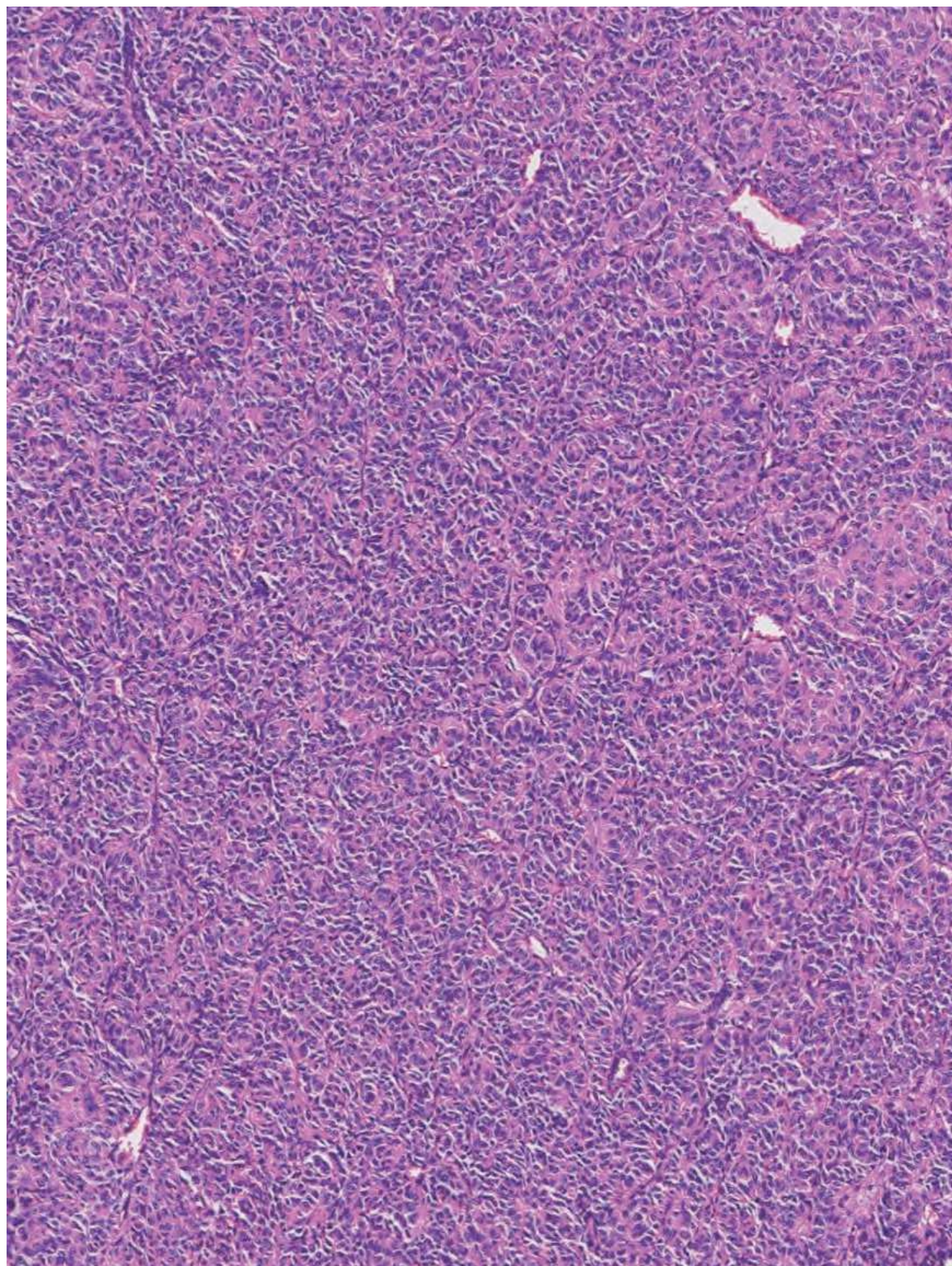
- ・最近になってUTROSCTを特徴づける背景遺伝子異常としてNCOA2/3融合遺伝子が報告された
(*ESR1-NCOA3*, *ESR1-NCOA2*, *GREB1-NCOA2*)

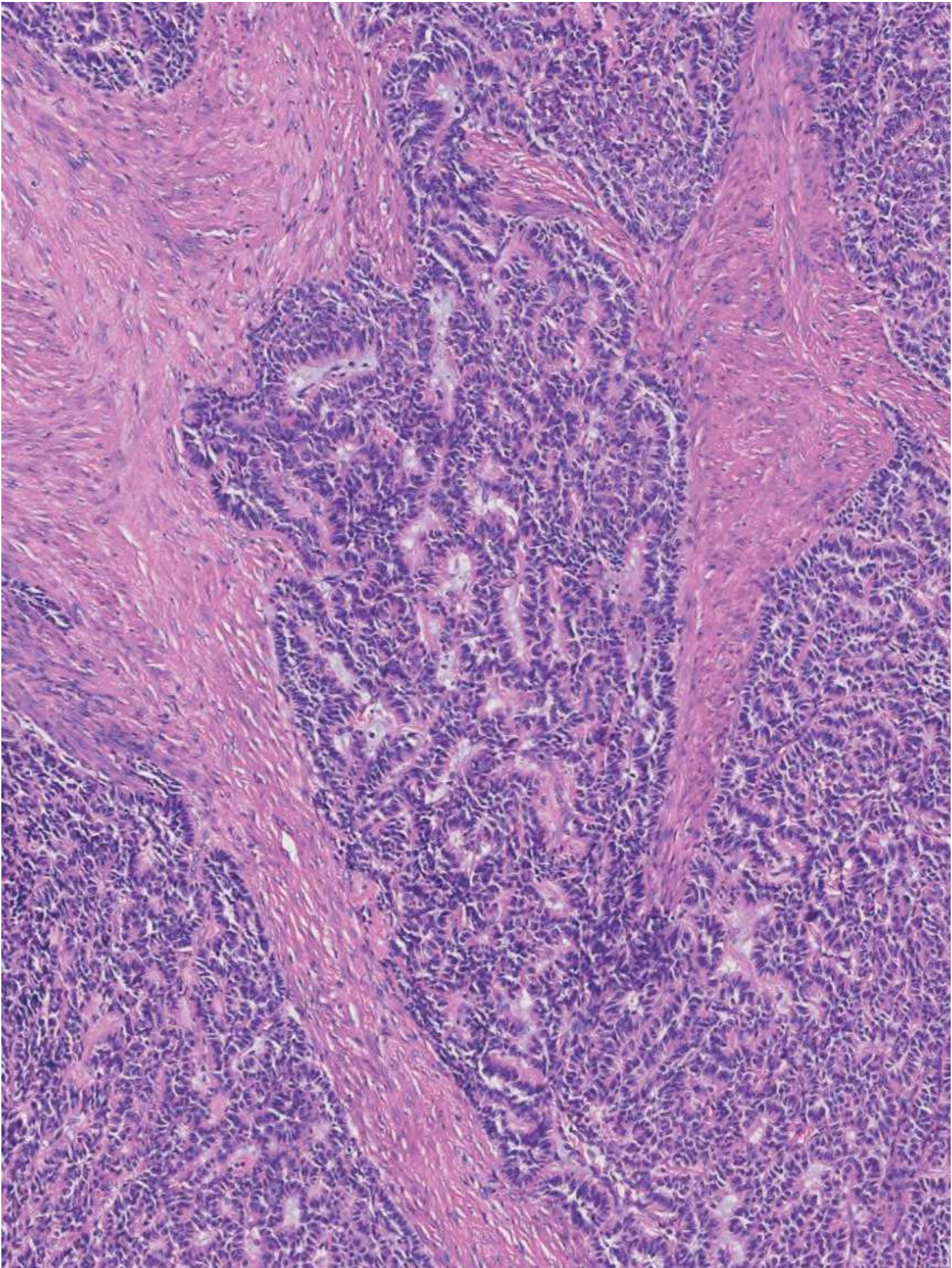
Dickson et al. AJSP 2019

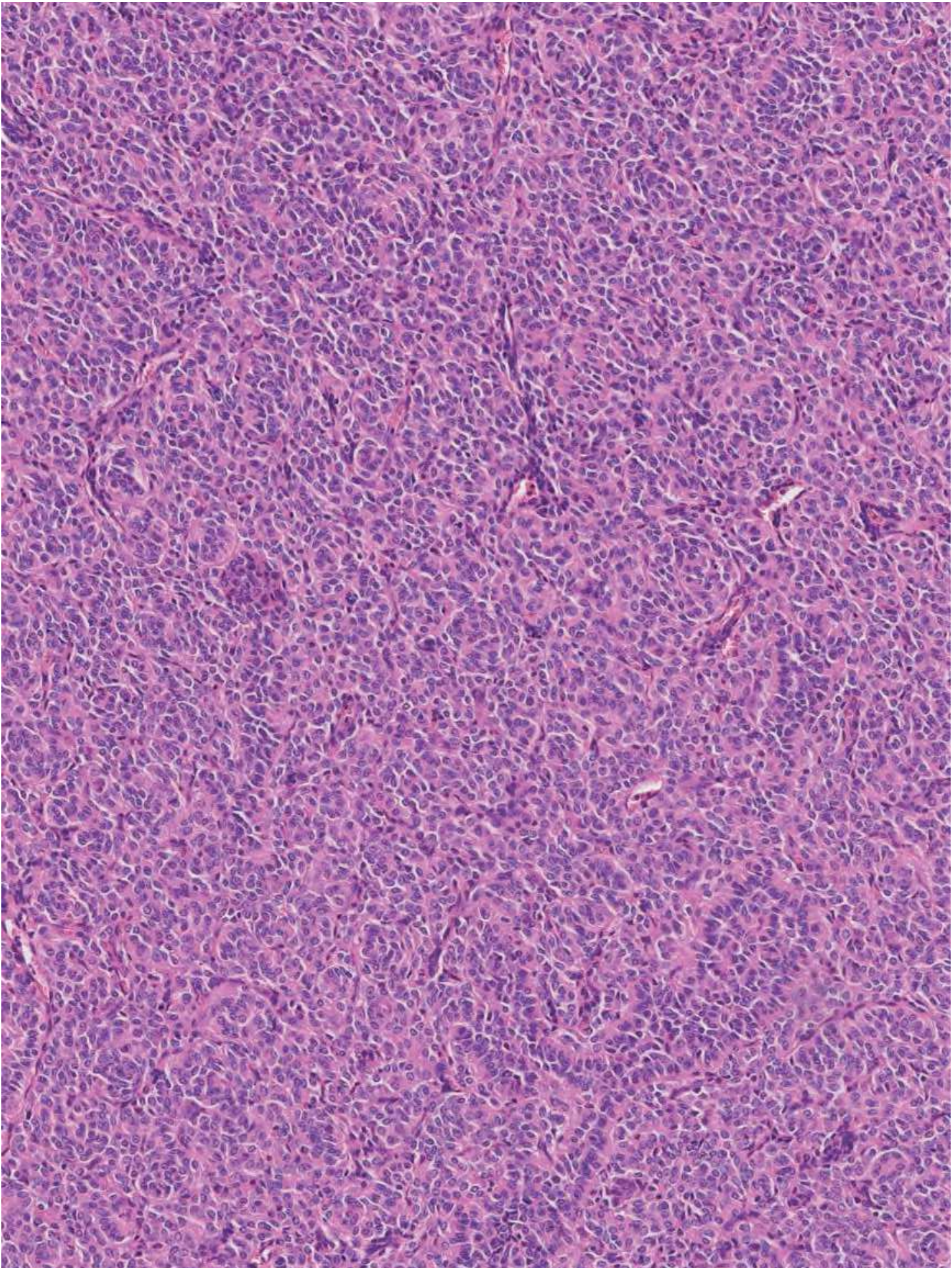
- ・別のグループが*GREB1-CTNNB1*融合遺伝子を有するUTROSCTの1例を報告

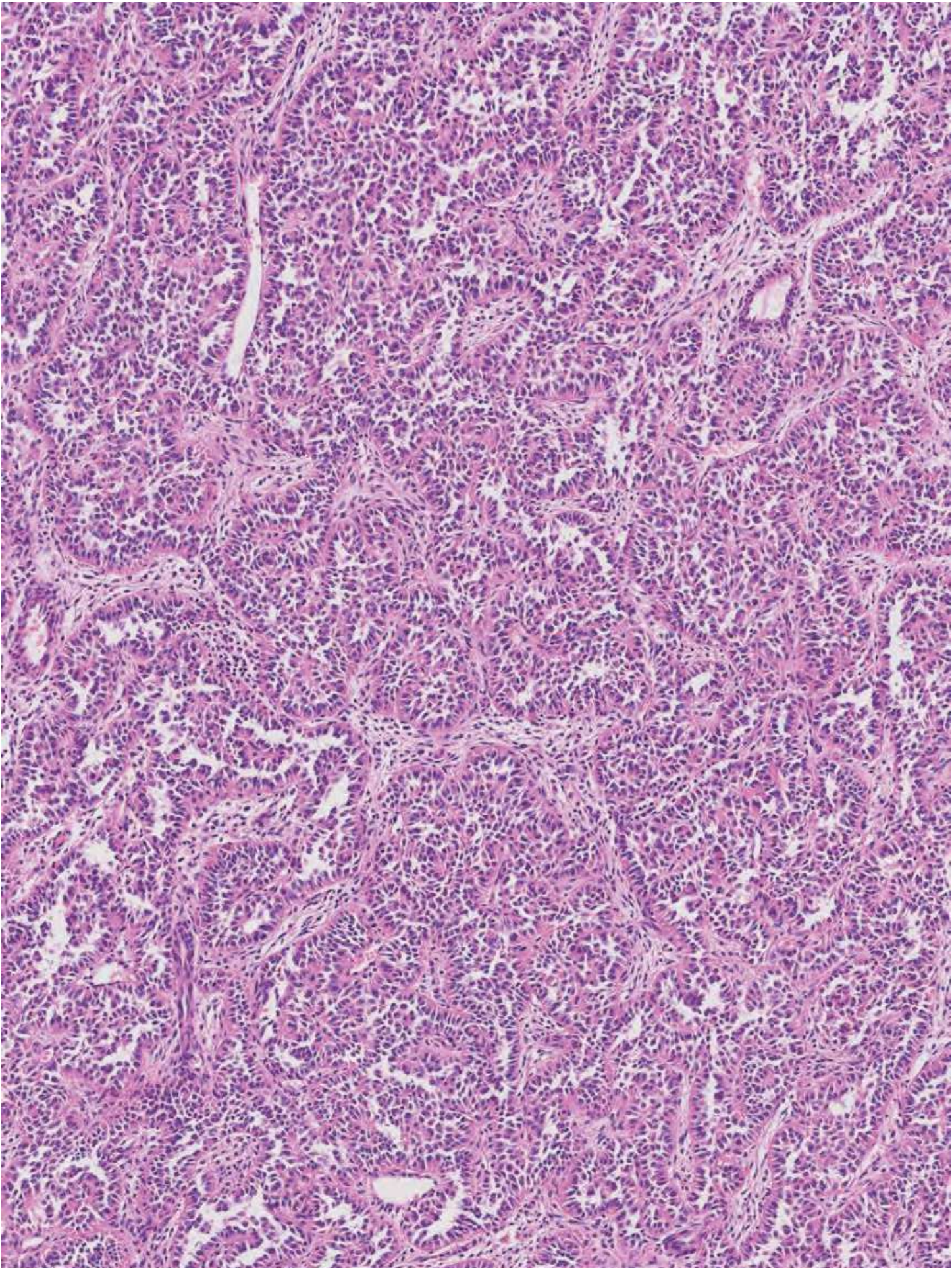
Croce et al. Genes Chromosomes and Cancer, 2019

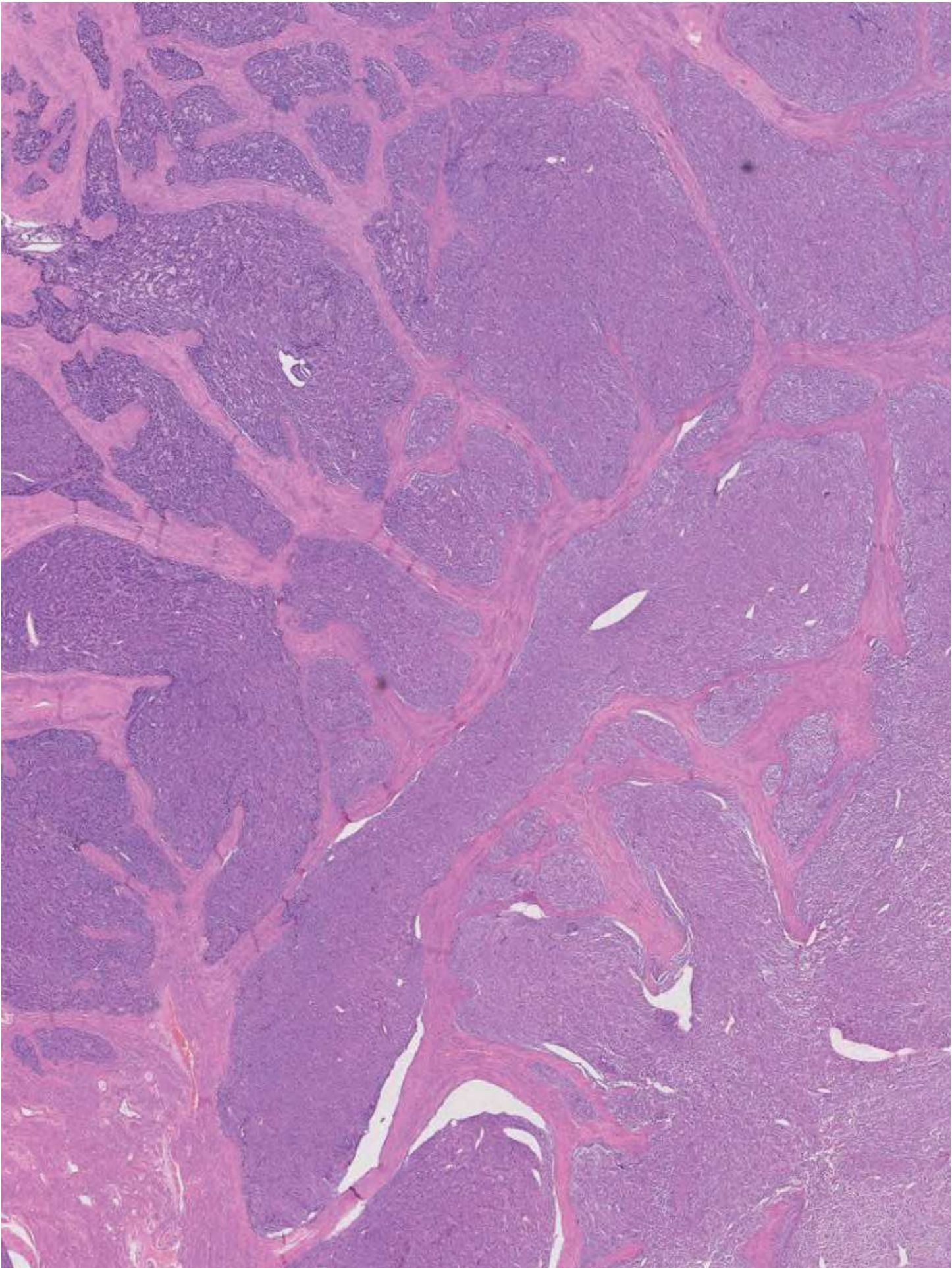
UTROSCTとESTSCLEは分子生物学的に区別されつつある











Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT)

- ・炎症細胞浸潤を伴うMyxoidな間葉系腫瘍を見たらDDxに
- ・ALK異常の検索によって整理が進んだ感がある
(以前にmyxoidなSTUMPやleiomyosarcomaとされていた症例の一部がIMTである可能性)
⇒ALK-positivityが実質的にdiagnostic
- ・Desmin, SMA, CD10, ER, PgRはいずれもvariably positive
- ・一部は子宮外進展,再発,転移をきたす

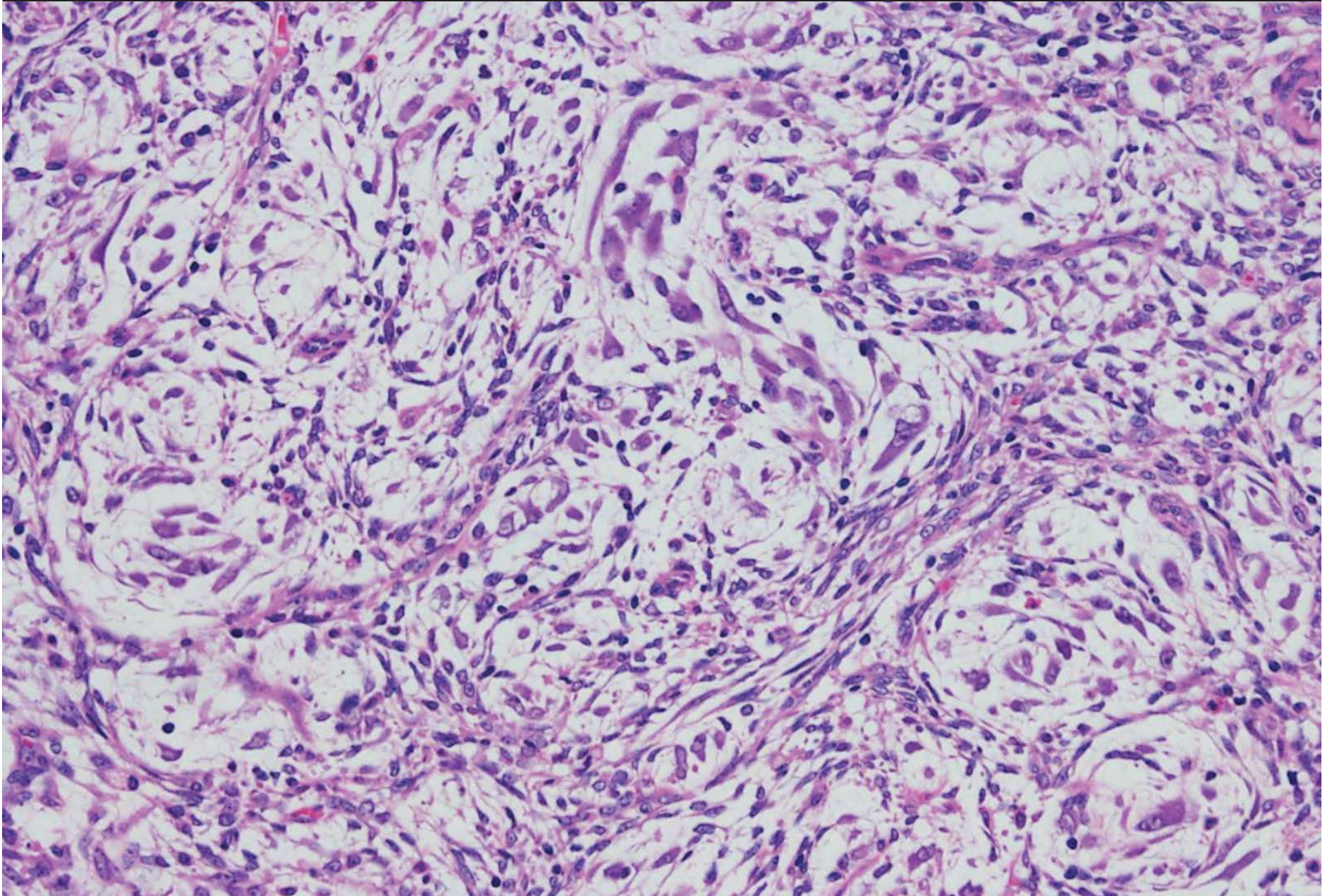
Rabban et al. AJSP 2005
Shintaku et al. Pathol Int, 2006
Parra-Herran et al. AJSP, 2015
Parra-Herran et al. AJSP, 2016
Devereaux et al. AJSP 2019
Mohammad et al. AJSP 2019

Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT)

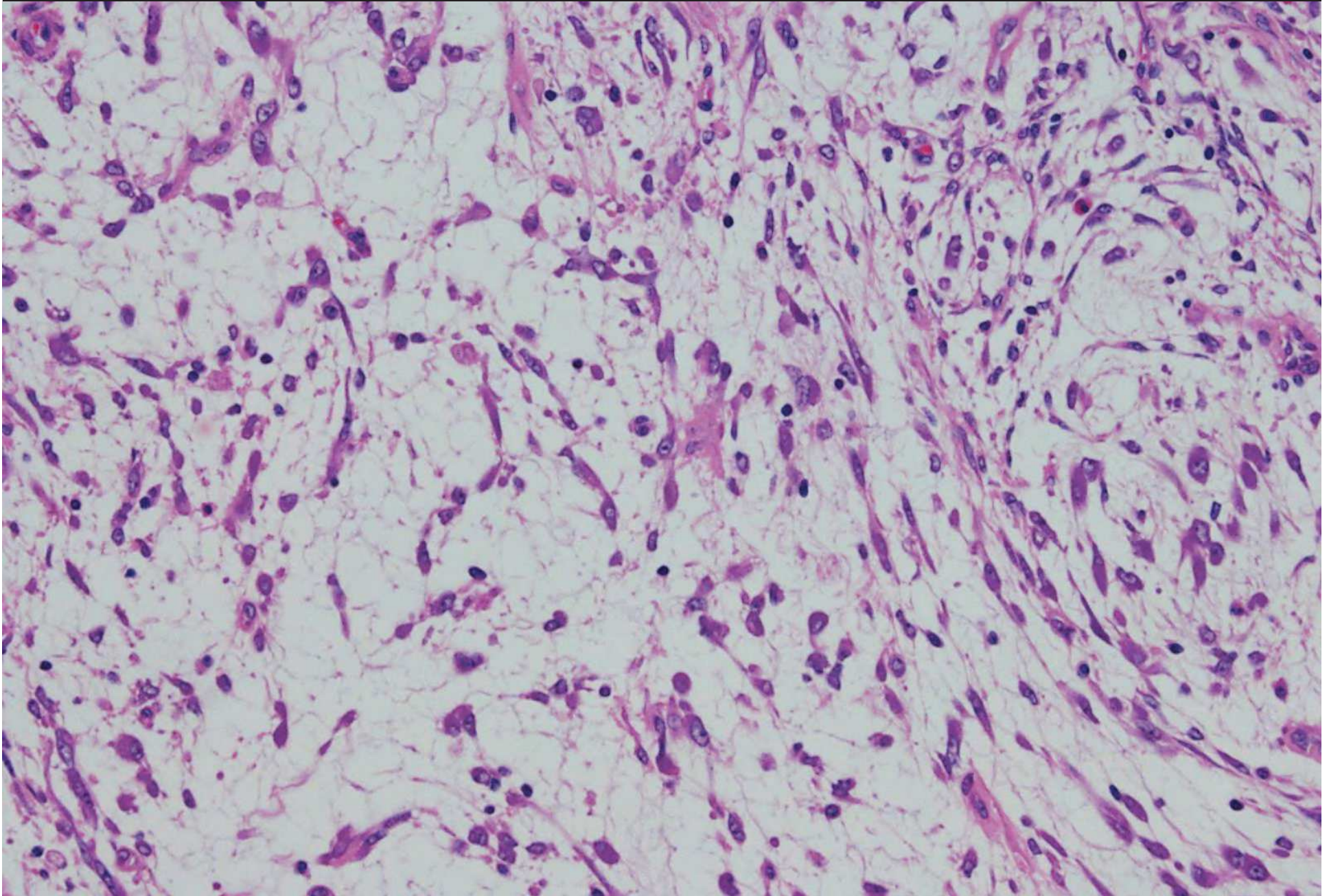
存在を頭の片隅においておくことが重要

「炎症を伴うmyxoidなleio?」と思ったら要注意

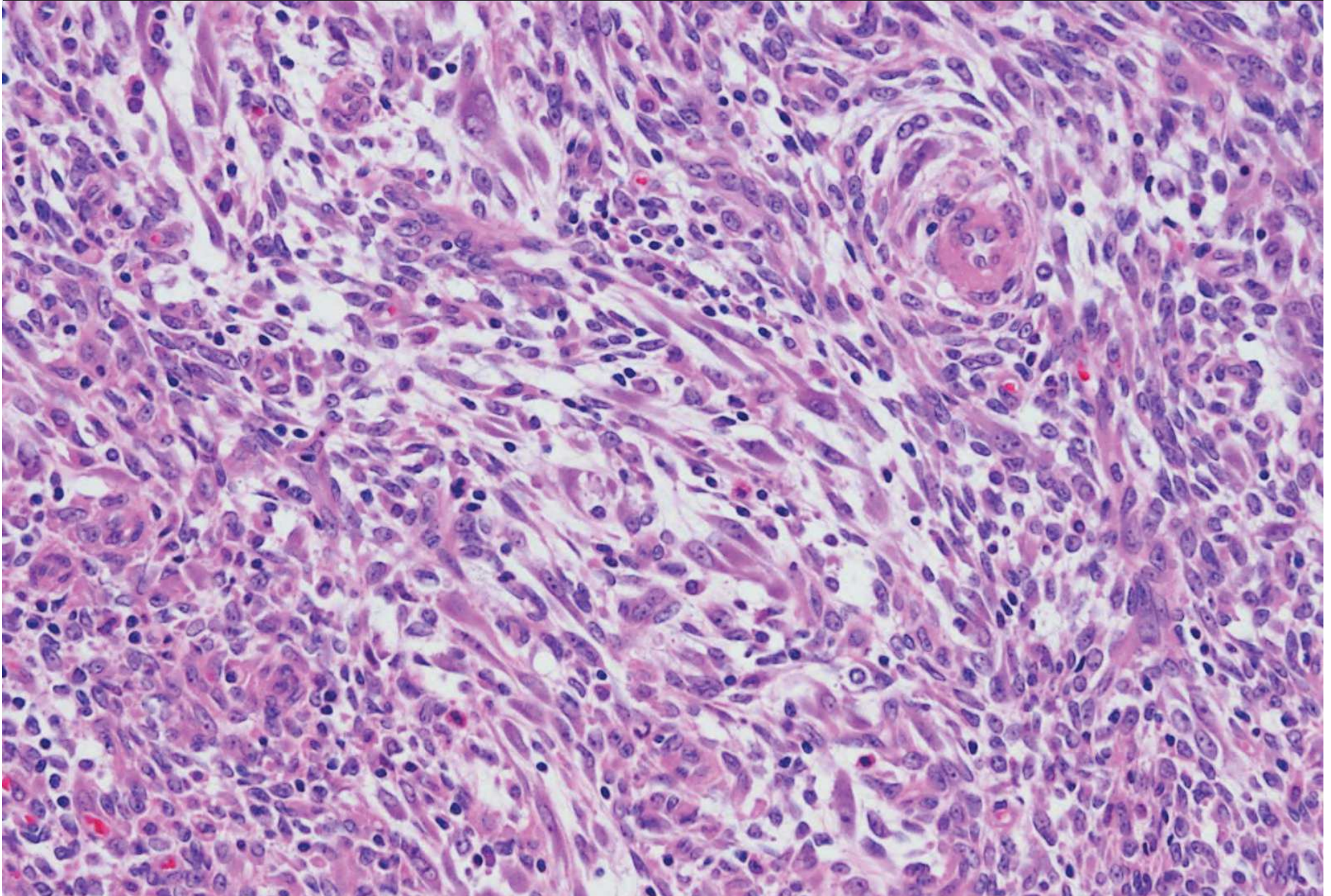
Infamatory myofibroblastic tumor (IMT)



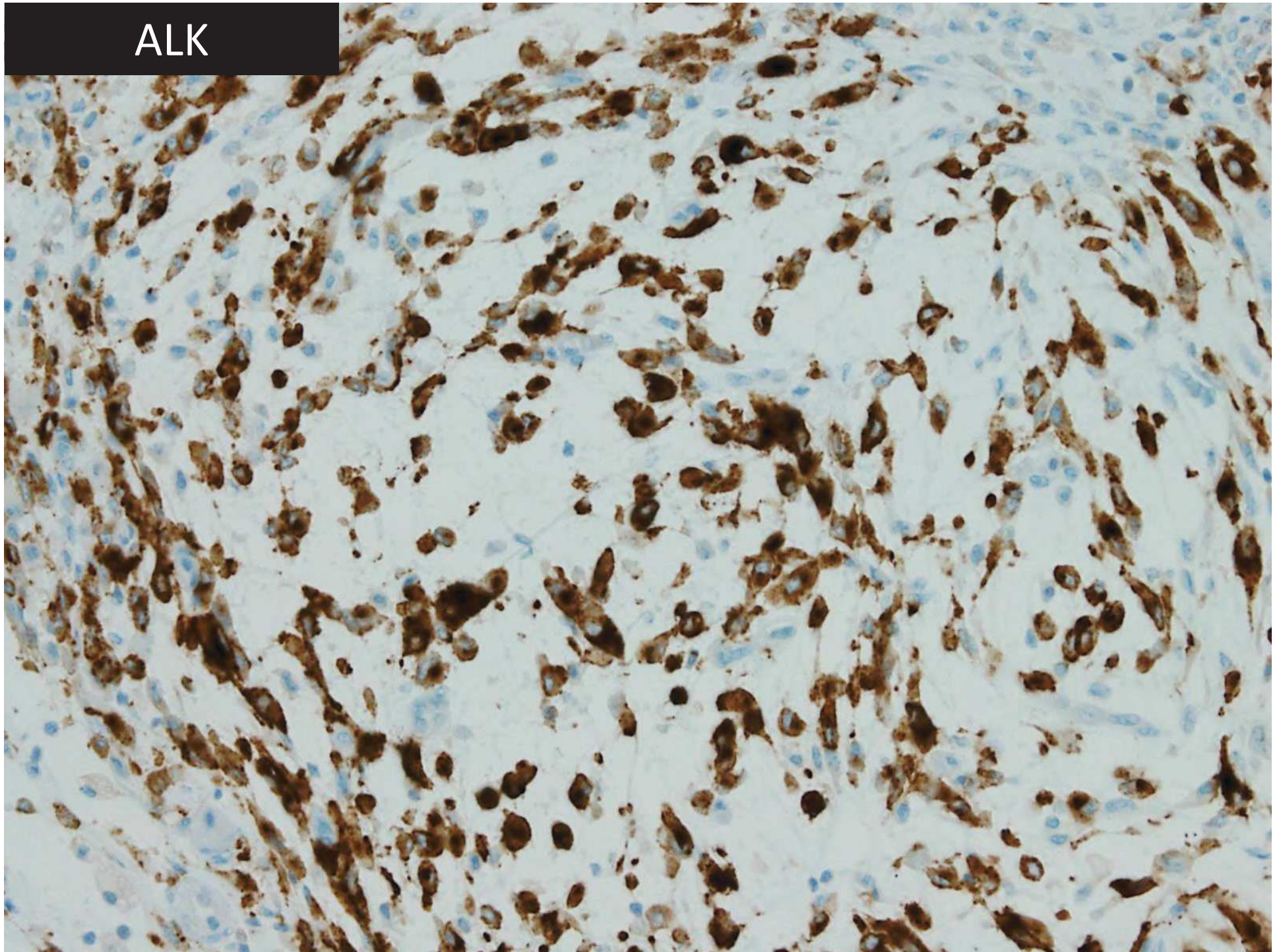
Inflammatory myofibroblastic tumor (IMT)



Infamatory myofibroblastic tumor (IMT)



ALK



BCOR関連腫瘍

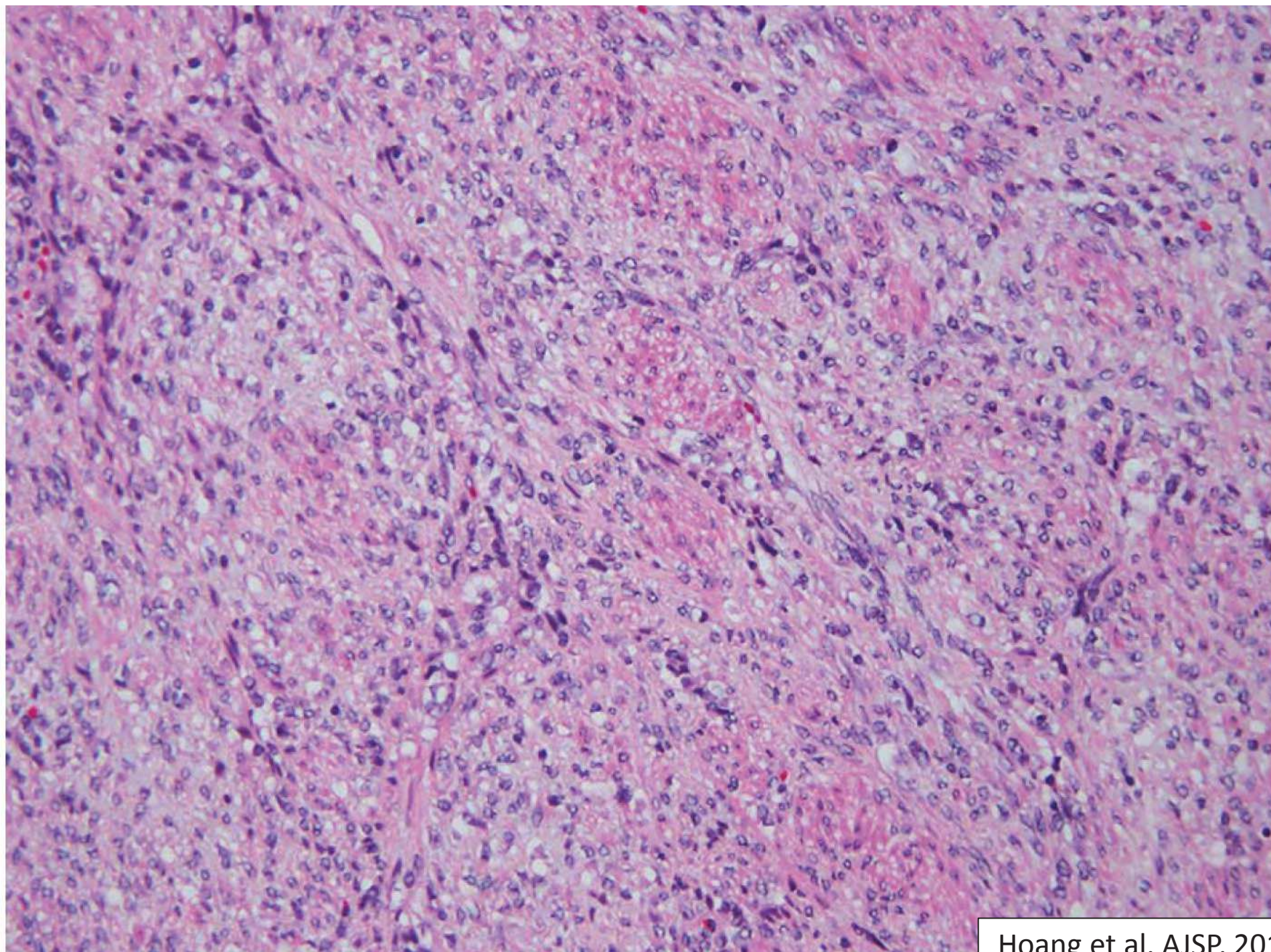
① *ZC3H7B-BCOR*融合遺伝子

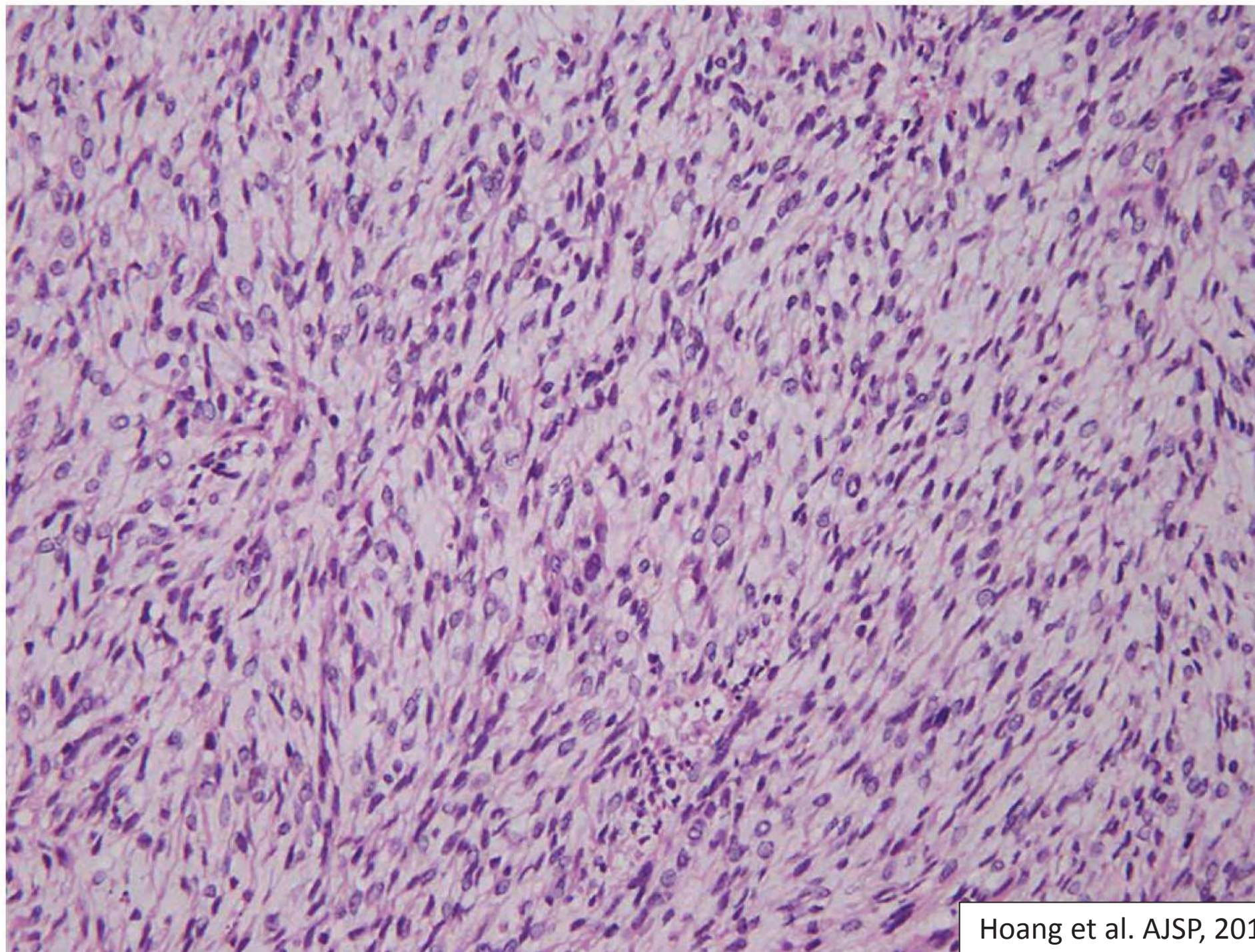
- Spindle cell主体の増殖
- Myxoid stroma
- 核異型: mild to moderate
- Mitosis: 総じて多め
- CD10, Cyclin D1: +
- ER, PgR: variable
- LG-ESSよりは予後が悪い

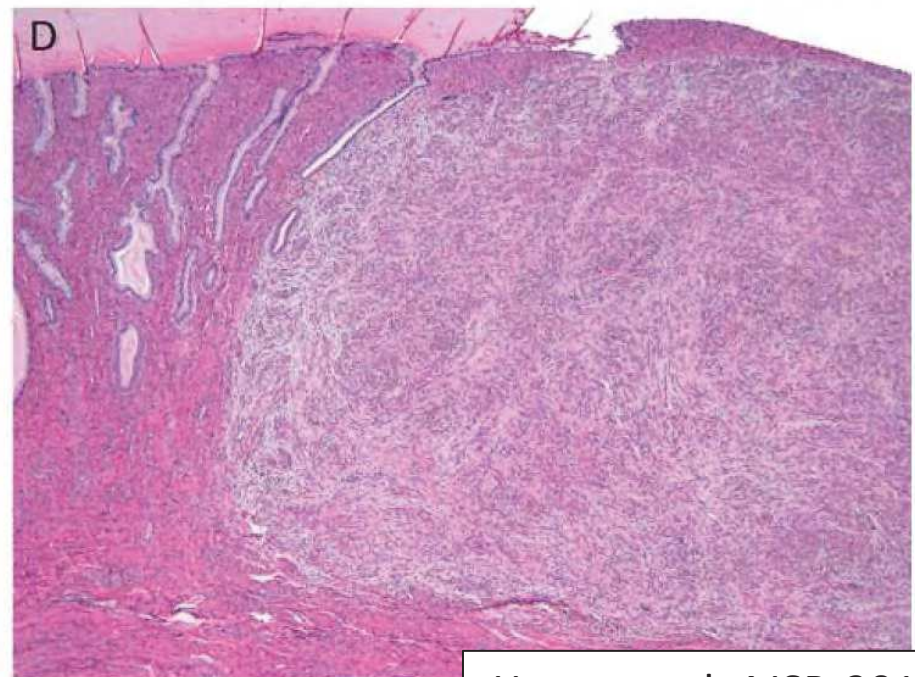
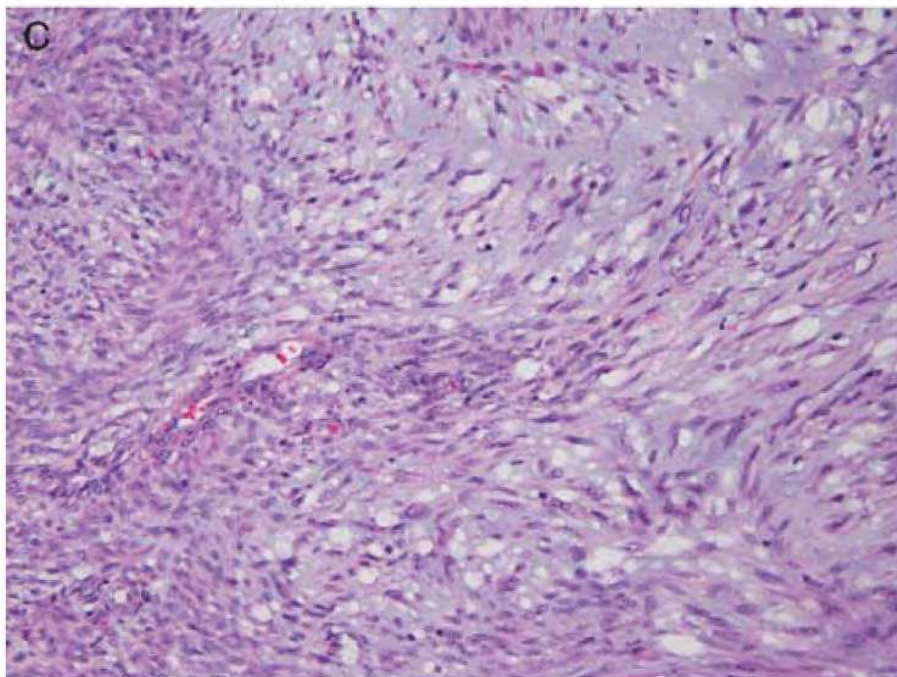
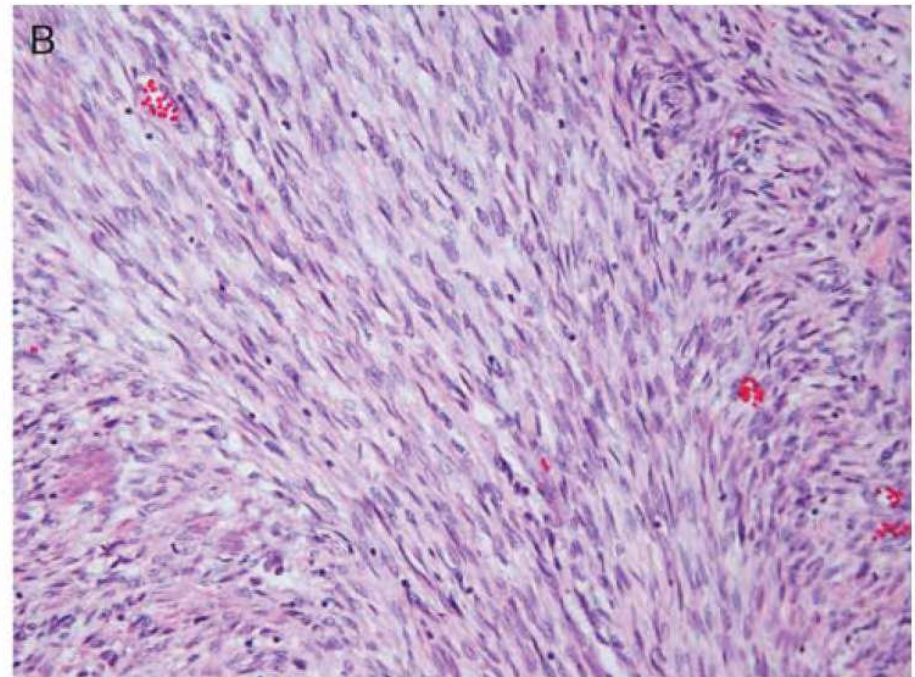
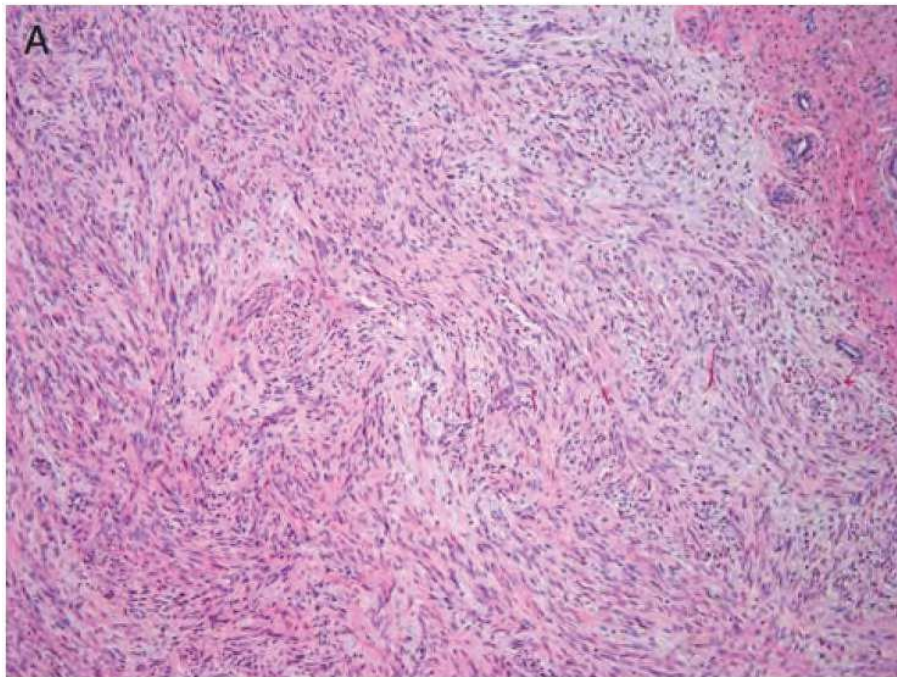
Panagopoulos et al. Genes Chromosomes and Cancer, 2013

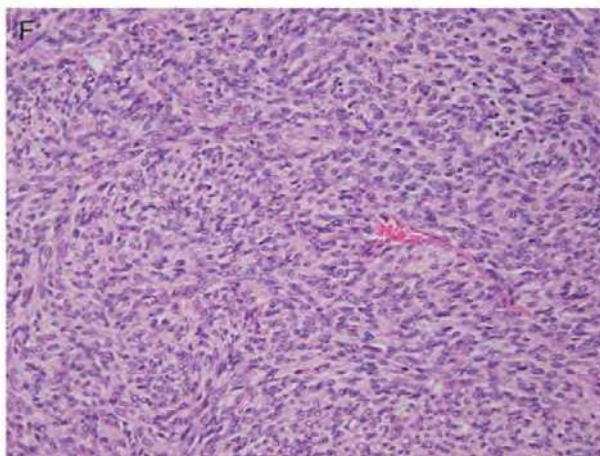
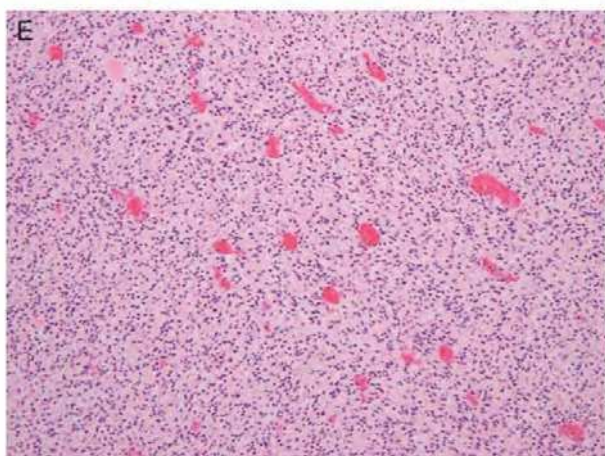
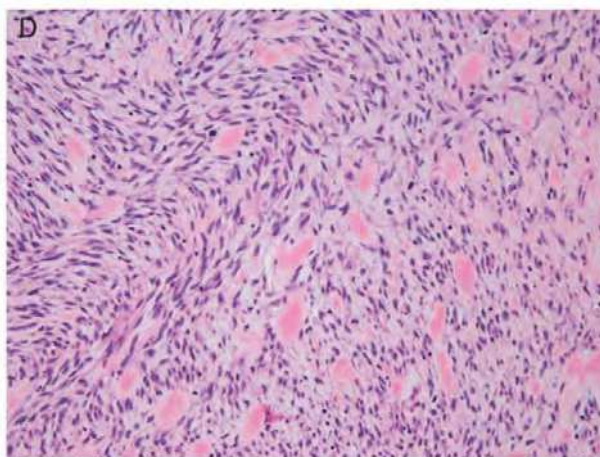
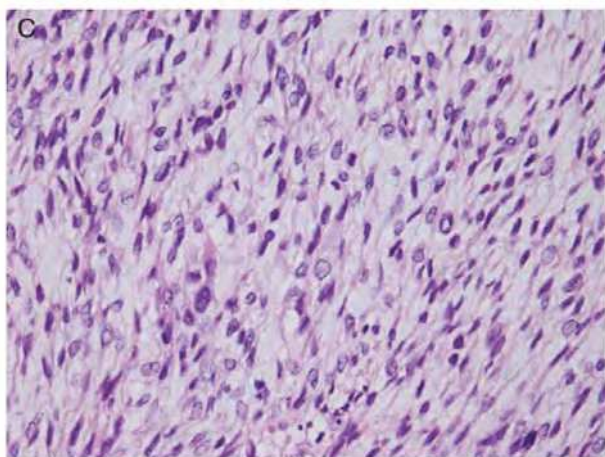
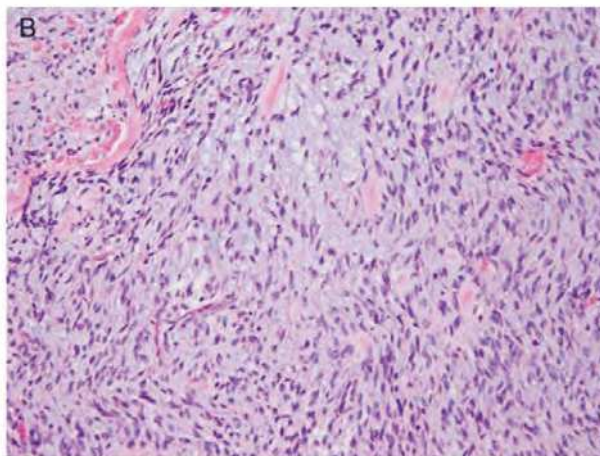
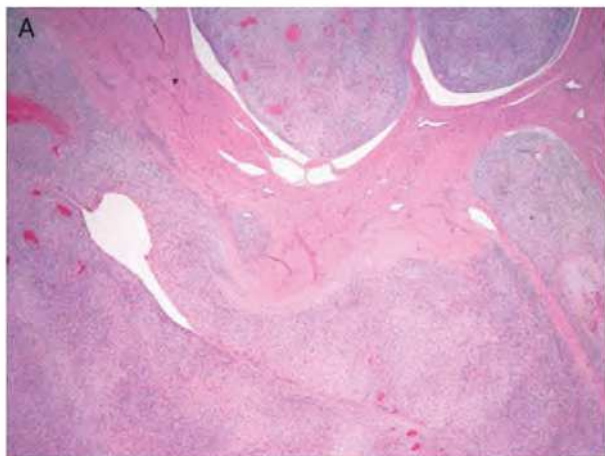
Hoang et al. AJSP, 2017

Lewis et al. Mod Pathol, 2018

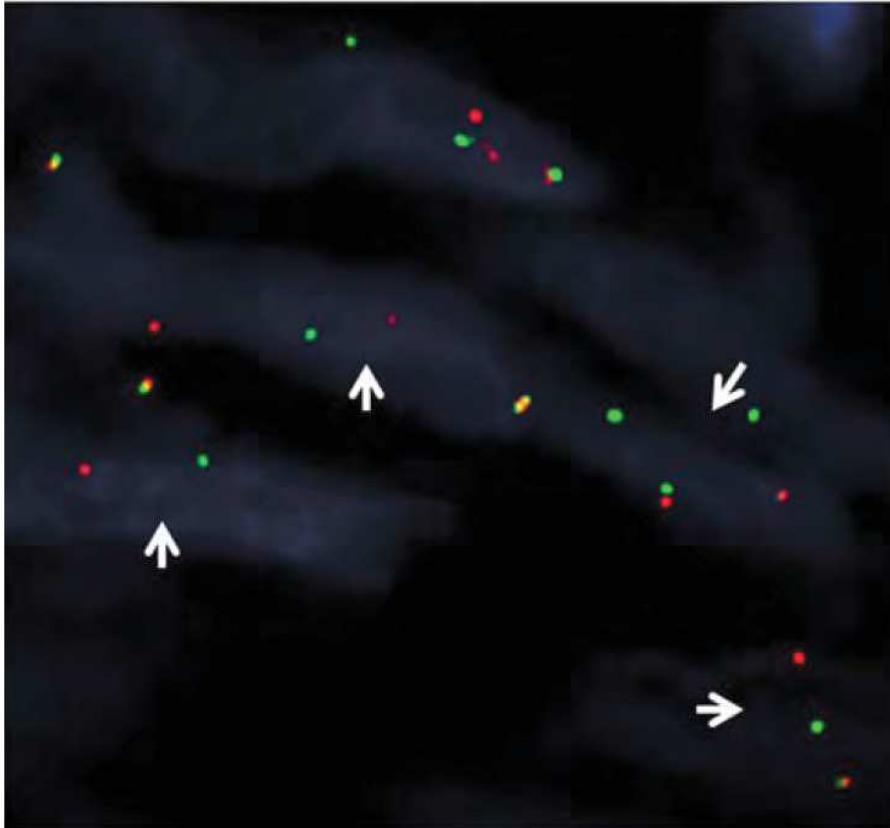




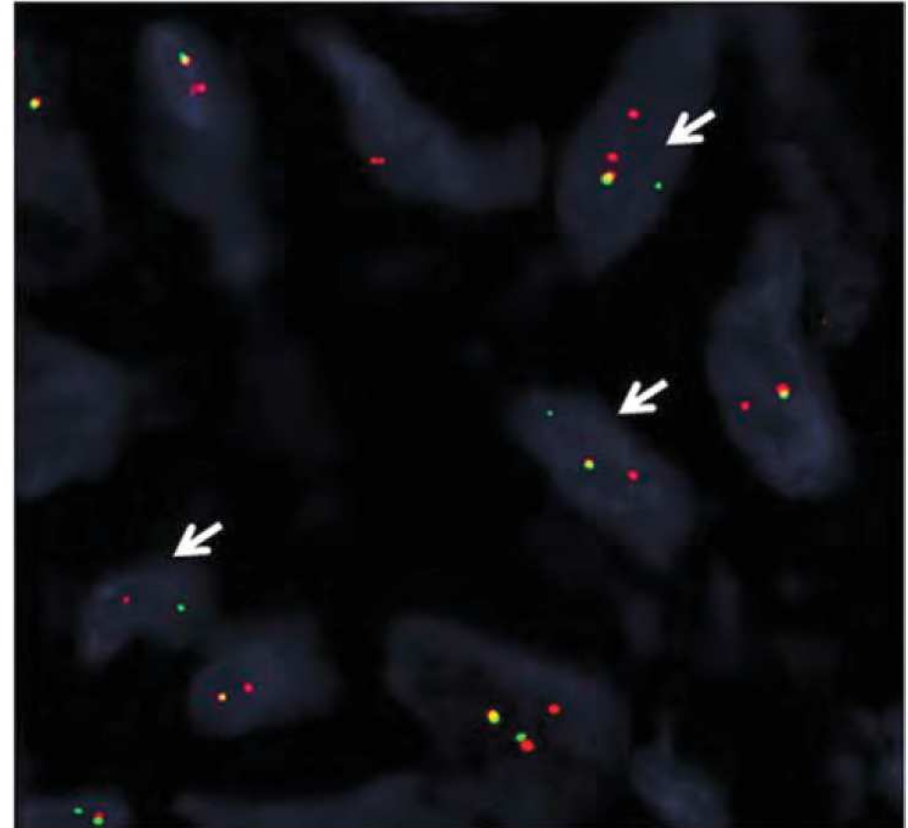




BCOR



Z3CH7B



BCOR関連腫瘍

① ZC3H7B-BCOR融合遺伝子

- Spindle cell主体の増殖
- Myxoid stroma
- 核異型: mild to moderate
- Mitosis: 総じて多め
- CD10, Cyclin D1: +
- ER, PgR: variable
- LG-ESSよりは予後が悪い

Panagopoulos et al. Genes Chromosomes and Cancer, 2013

Hoang et al. AJSP, 2017

Lewis et al. Mod Pathol, 2018

② BCOR internal tandem duplication

- 従来の基準ではhigh-grade ESSとされていた1例とundifferentiated sarcomaとされていた2例の報告
- 若年 (平均24歳)
- 均一なspindle cell + epithelioid/round cell
- Mitosis: 総じて多め
- CD10: negative or focal +
- Cyclin D1: +

Marino-Enriquez et al. AJSP 2018

いずれも範疇としてはHigh-grade ESSか, というところで議論あり

子宮間葉系腫瘍関連融合遺伝子

JAZF1/SUZ12	YWHAE/NUTM2A
JAZF1/PHF1	YWHAE/NUTM2B
EPC1-PHF1	EPC1-SUZ12
EPC1-BCOR	EPC2-PHF1
ALK	ZC3H7B-BCOR
BRD8-PHF1	MEAF6-PHF1
TPM3-NTRK1	LMNA-NTRK1
TPR-NTRK1	RBPMS-NTRK3
GREB1-NCOA2	ESR1-NCOA2
ESR1-NCOA3	MBTD1-CXorf67
EWSR1-FLI1	EWSR1-WT1
ASPSCR1-TFE3	GREB1-CTNNB1
BCOR internal tandem duplication	

次から次へと報告されている
効率良く解析できる方法,体制の確立が重要

いわゆるbiphasic lesion

Adenomyoma

Mullerian adenosarcoma

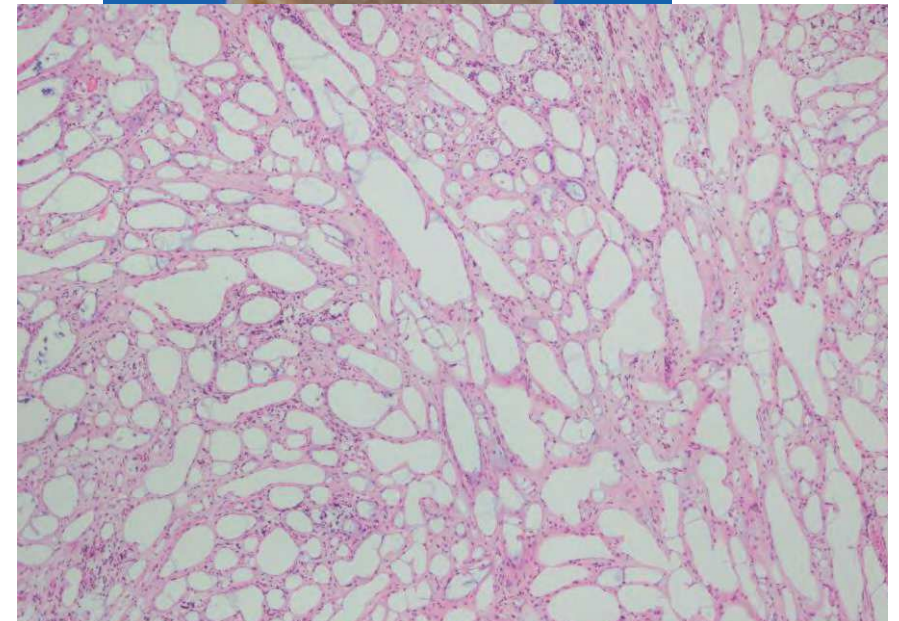
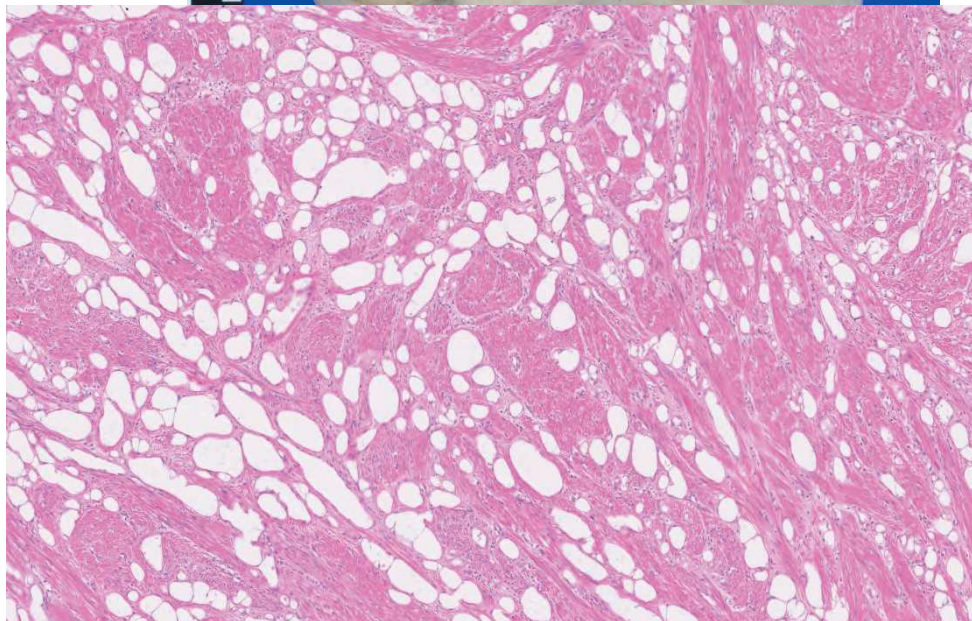
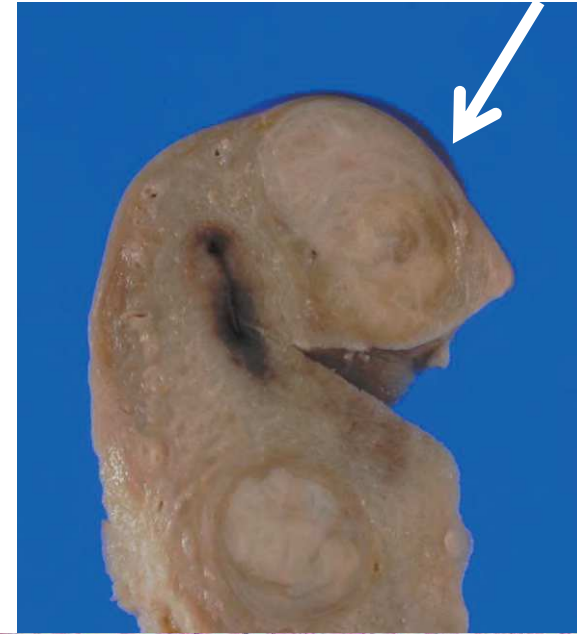
間葉系腫瘍なのか？

Adenomyoma

教科書的には

- ・平滑筋の結節状,あるいはポリープ状の増生巣を背景に異型性に乏しい腺管が散在性に分布
- ・腺上皮の違いによってendocervical typeとendometrioid typeを区別することもある
- ・Polypoidな病変と筋層内病変の質的な差に関する検討は不十分
- ・筋層内endometrioid type adenomyomaの場合“nodular adenomyosis”との異同がしばしば問題になる
→「真の腫瘍なのか」という議論に

食い込み結節化仮説



食い込み結節化仮説

管腔様成分が食い込んでくると、
周囲の平滑筋が反応性に増生して、
結節状病変を作る

食い込み結節化仮説

管腔様成分が食い込んでくると、
周囲の平滑筋が反応性に増生して、
結節状病変を作る

Adenomyomaとされるものの一部はadenomyosis成分に対する結節状の反応だろう
ただし,,,,

Adenomyomaの遺伝子異常(直近の報告)

- 21例のadenomyomaを検討
- *MED12*変異 (c. 131G>A, p.G44D) を2例に検出
- *Fumarate hydratase (FH)* 変異が検出された1例
→ 非腫瘍性組織でも変異検出
→ Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) syndromeであることが示唆された

Heikkinen et al. Human Reprod Open, 2018

少なくとも一部は真の腫瘍である

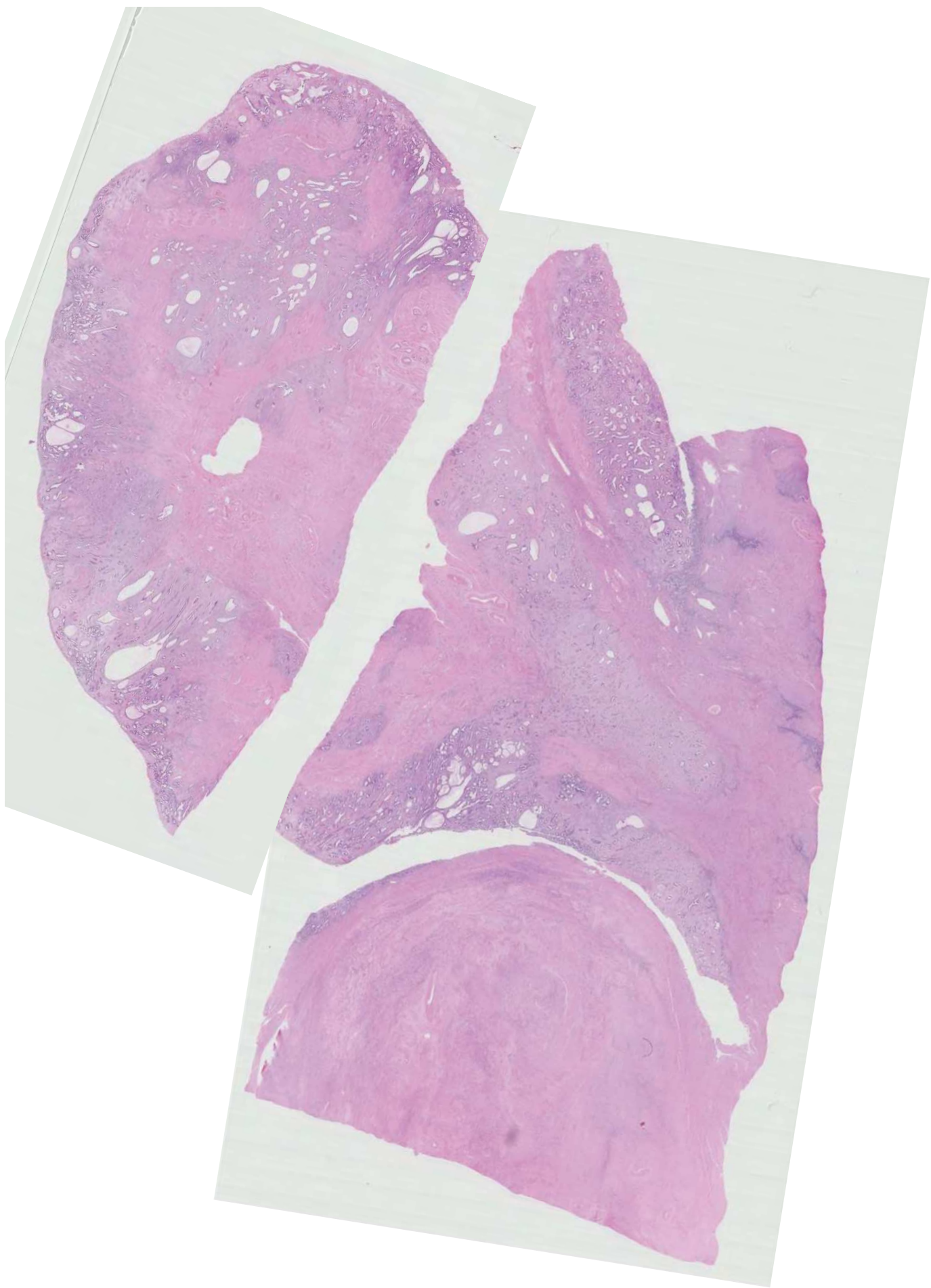
“Adenomyomatous polyp”

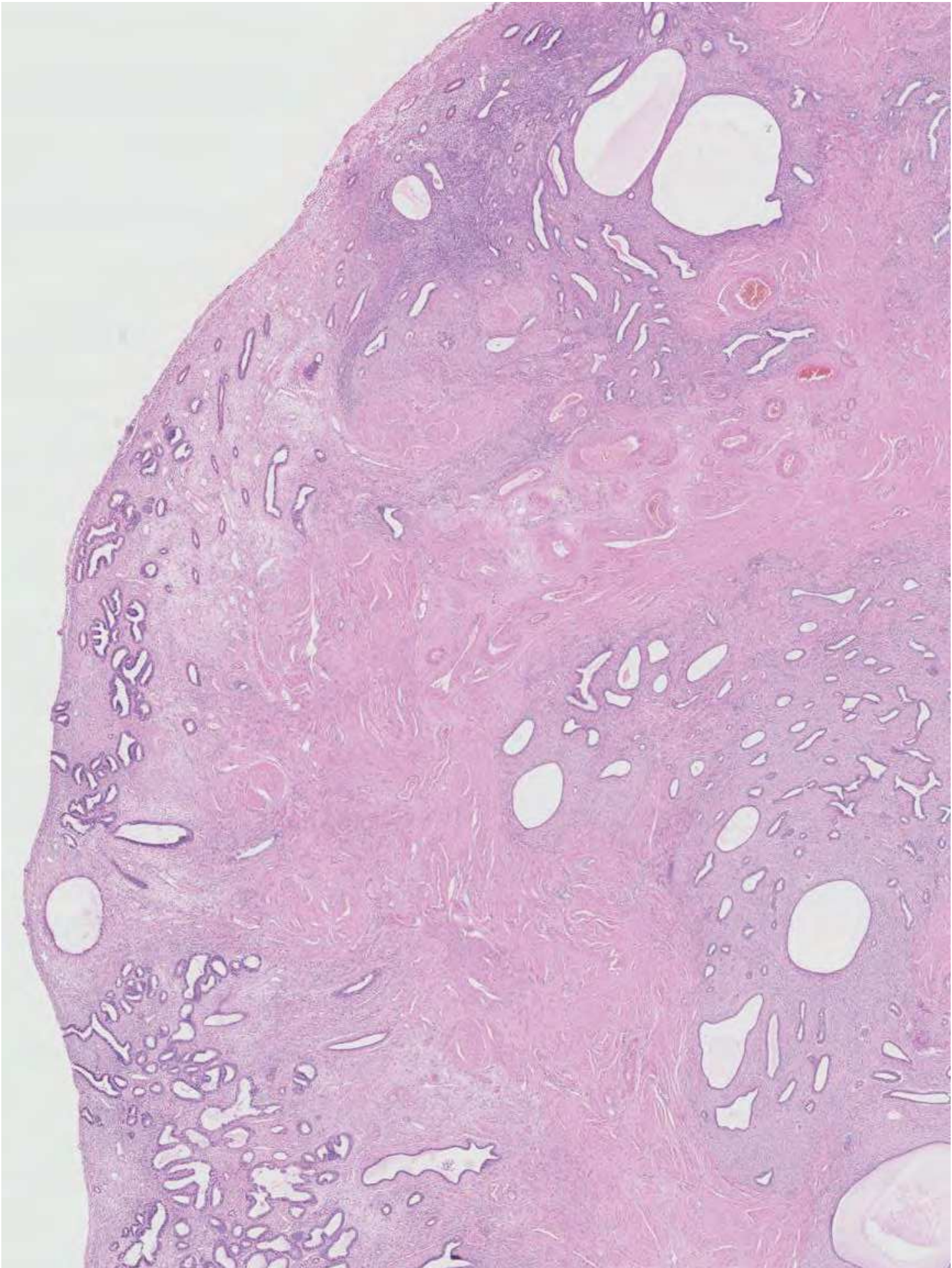
- Polypoidなadenomyomaなのか,adenomyomaとは異なる病変としてadenomyomatous polypを定義するのか:
難しい病変も少なからずある

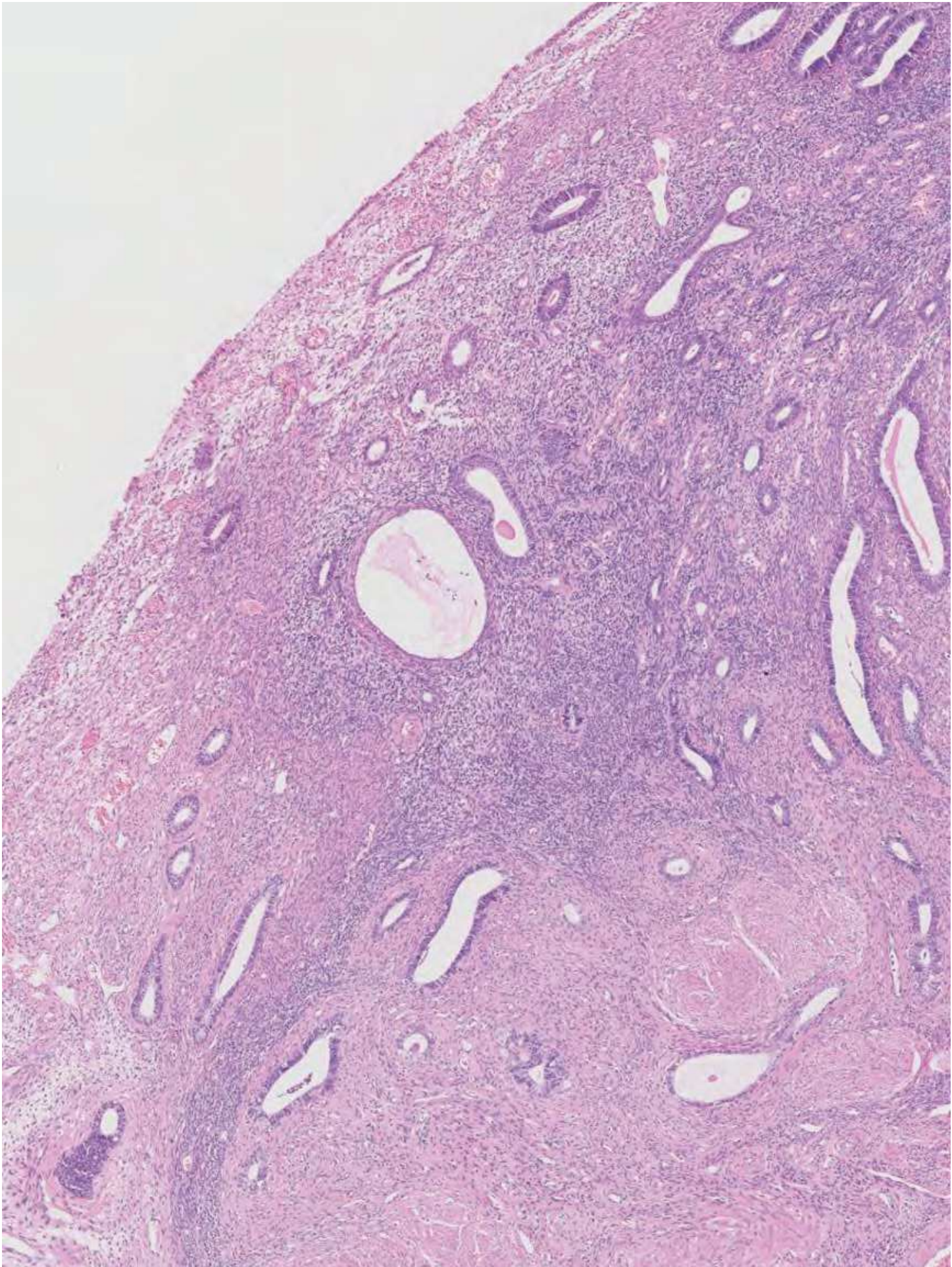
52F

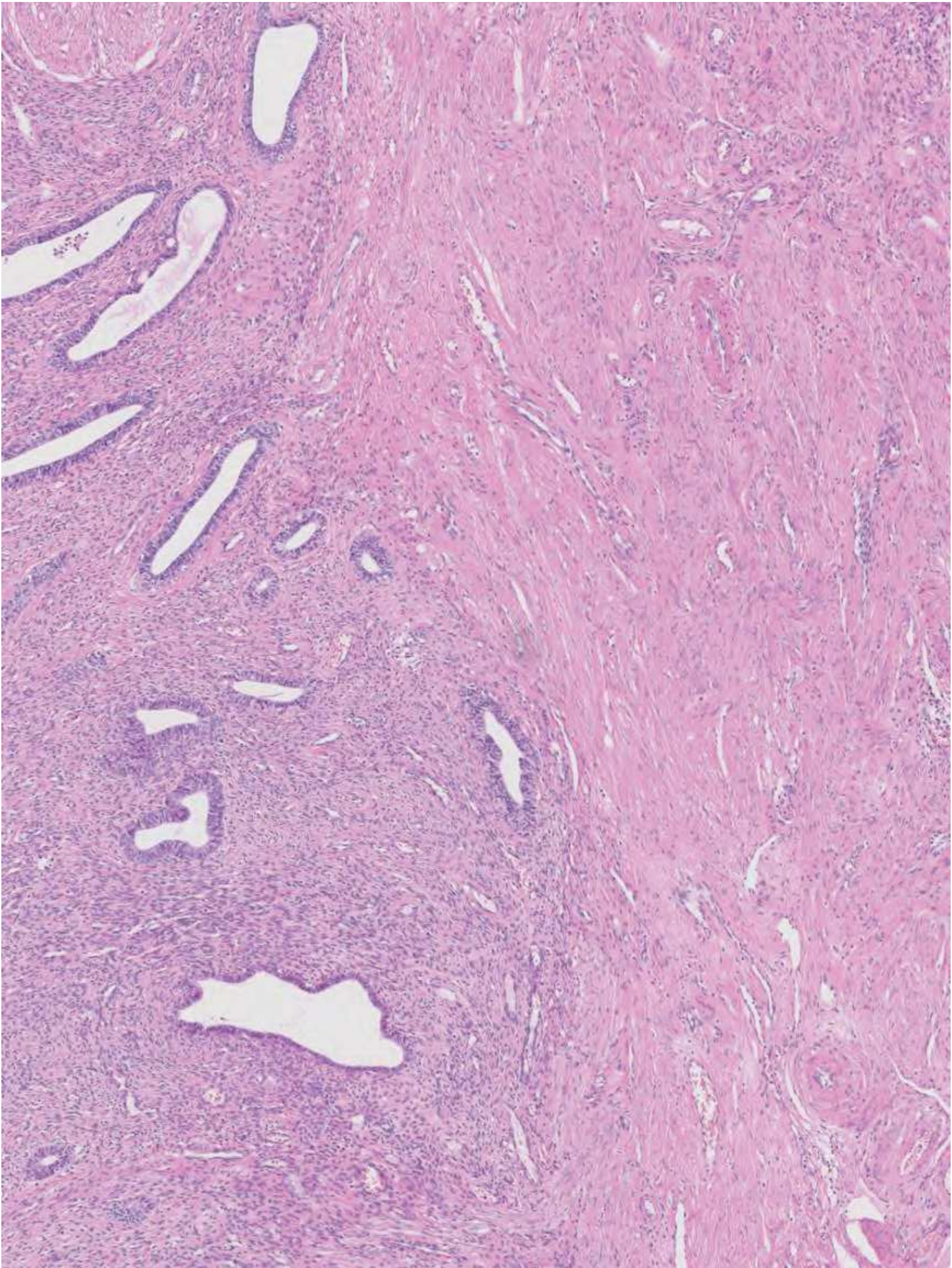


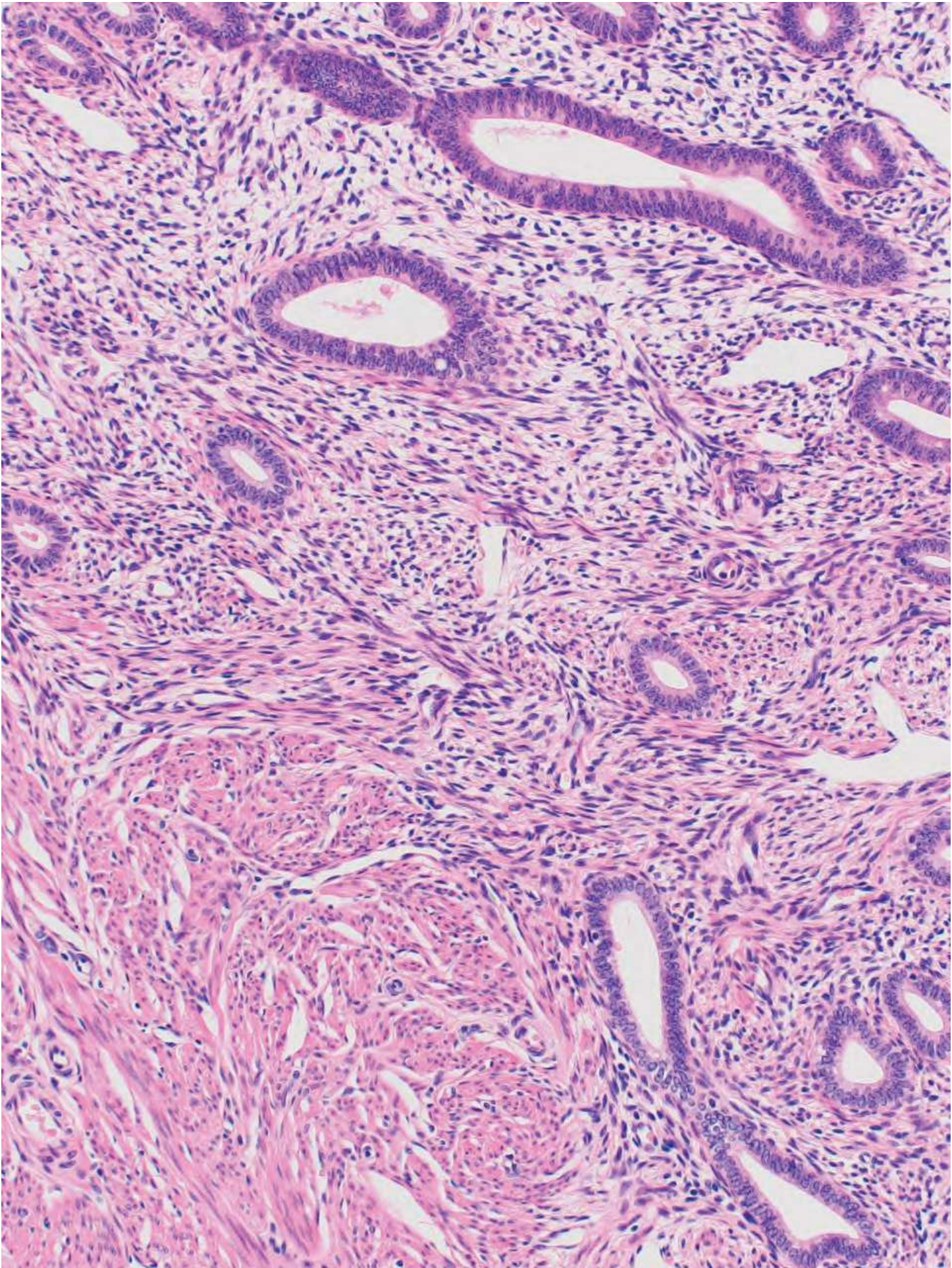












“Adenomyomatous polyp”

- ・ Polypoidなadenomyomaなのか, adenomyomaとは異なる病変としてadenomyomatous polypを定義するのか: 難しい病変も少なからずある

- ・ 直近の“adenomyomatous polyp” 84例の検討では, ほぼ全例がCD10陽性, Desmin陽性で, *MED12*変異は検出されず

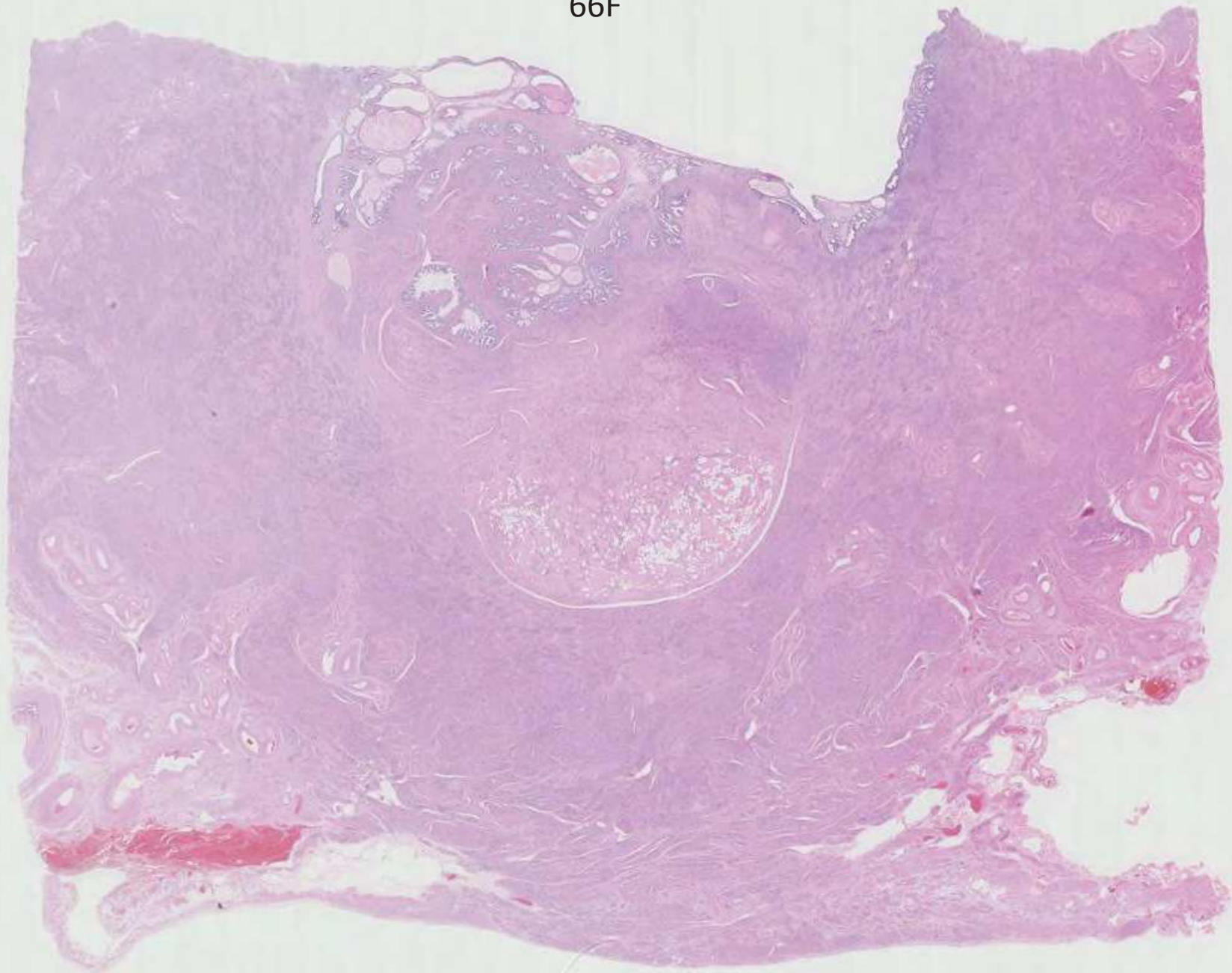
Strickland et al. Human Pathol, 2019

“Adenomyomatous polyp”は平滑筋分化の顕著な
endometrial polyp (非腫瘍性病変)の可能性

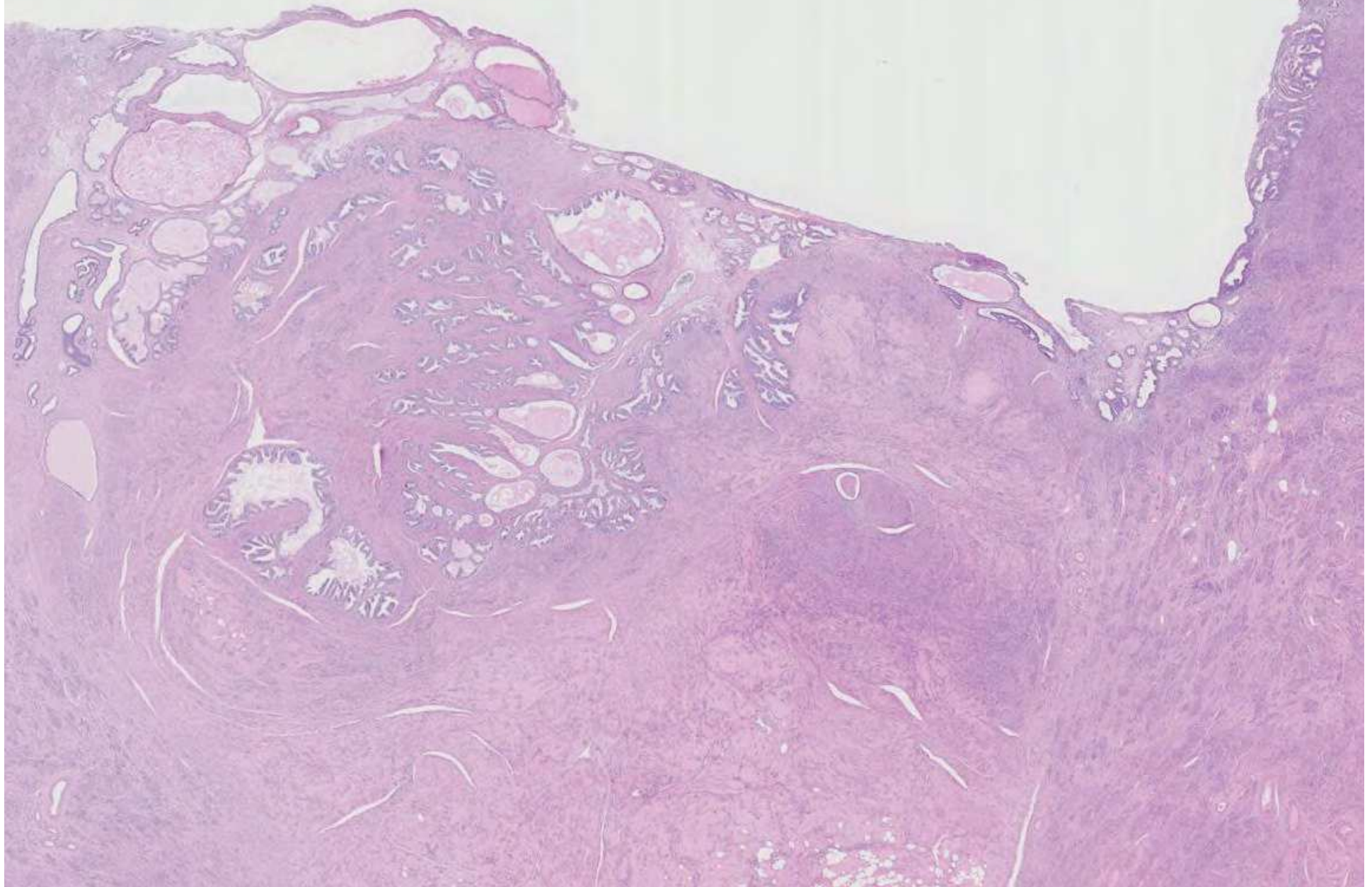
食い込み結節化仮説

APAMの話の前にendometrial carcinomaの1例を

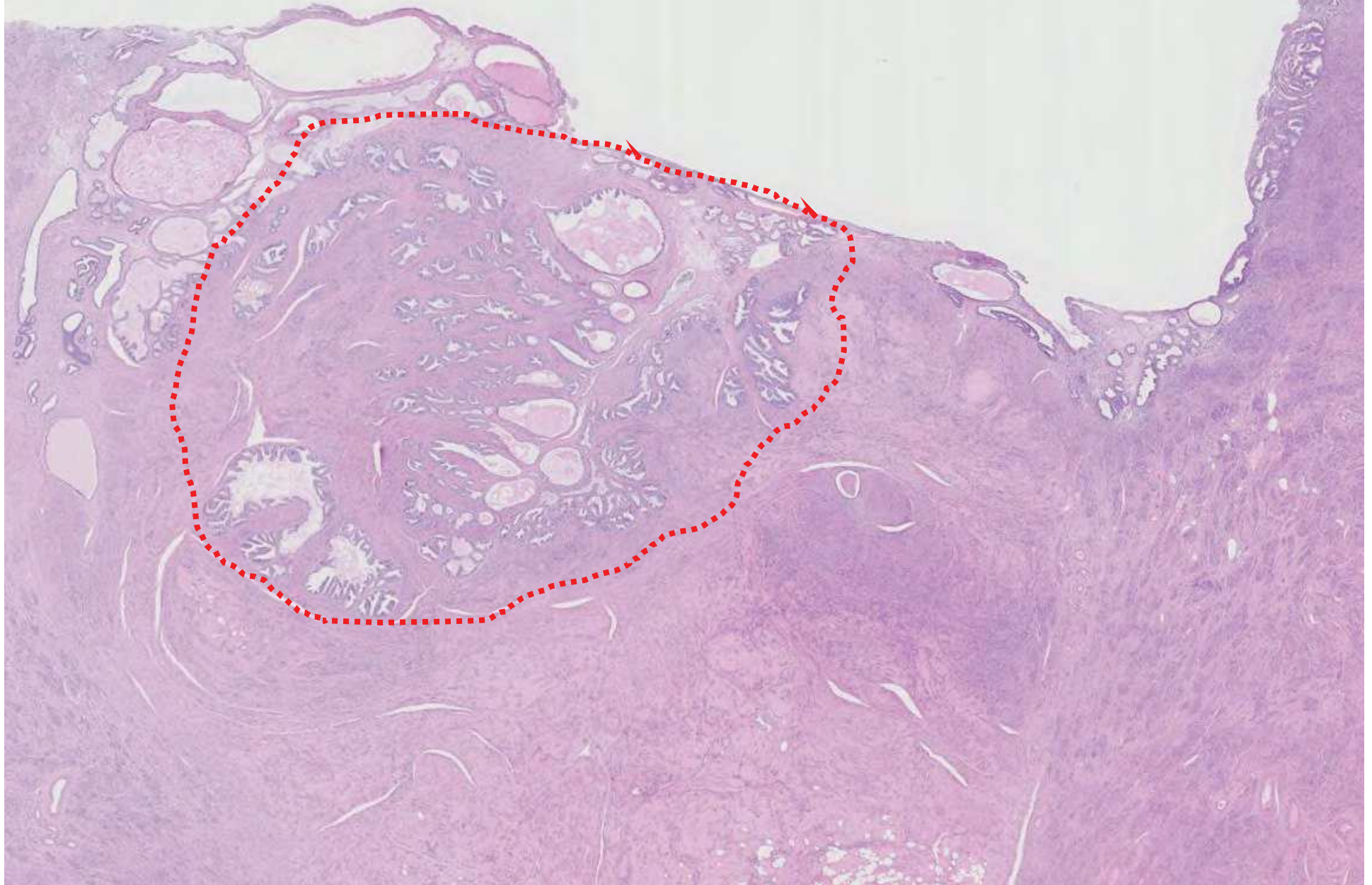
66F

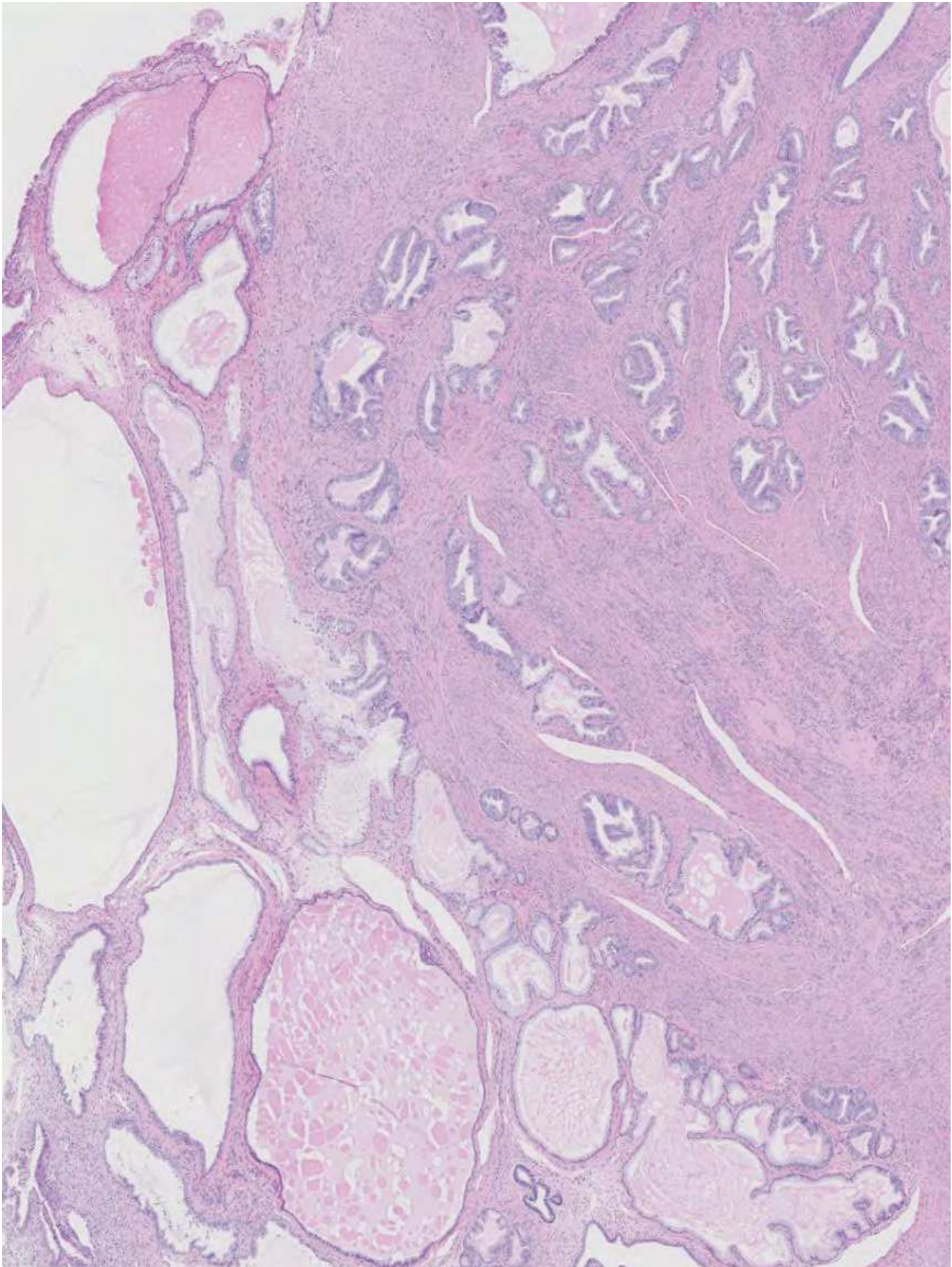


峽部にはクッションとなる間質がない



峽部にはクッションとなる間質がない

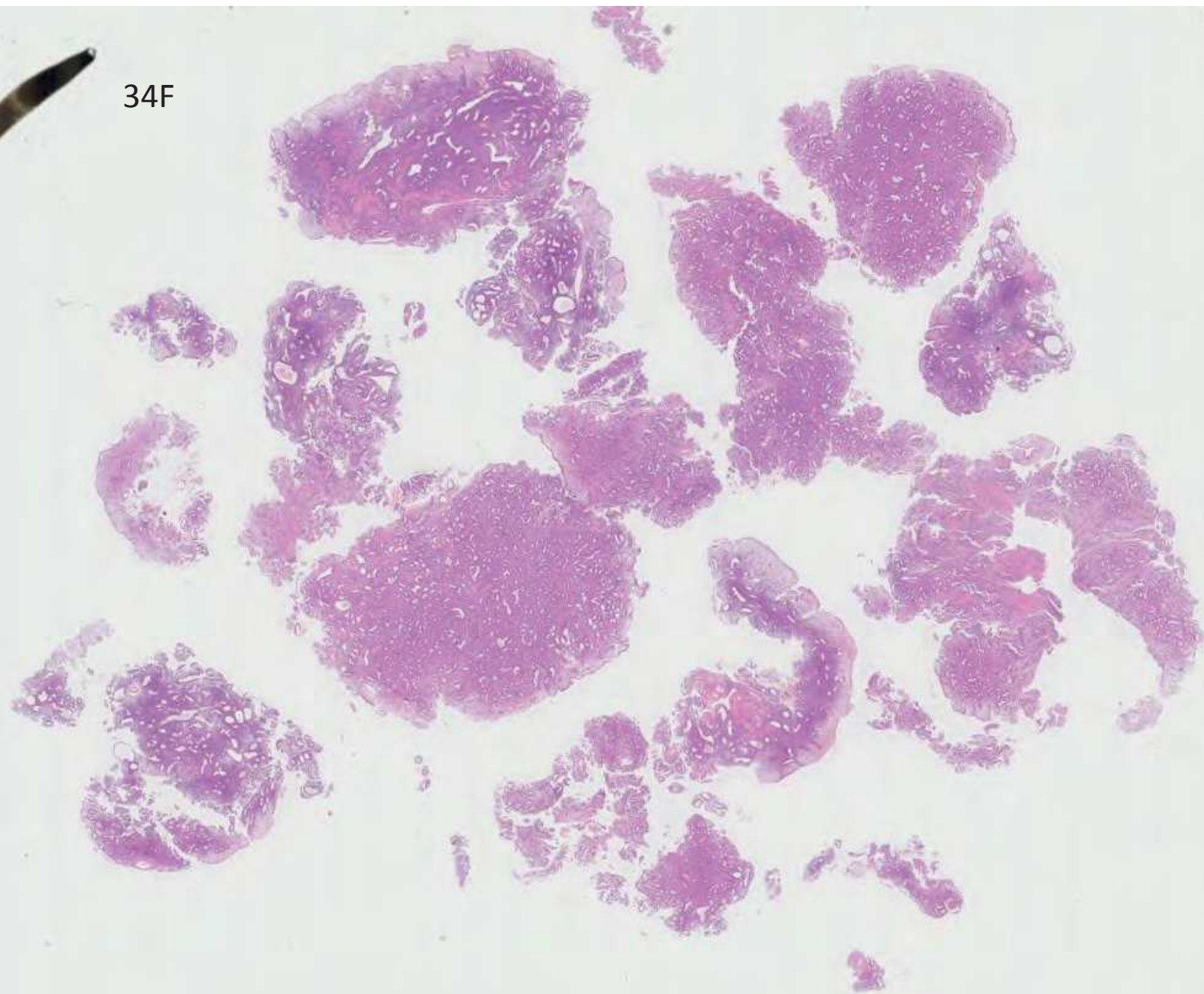


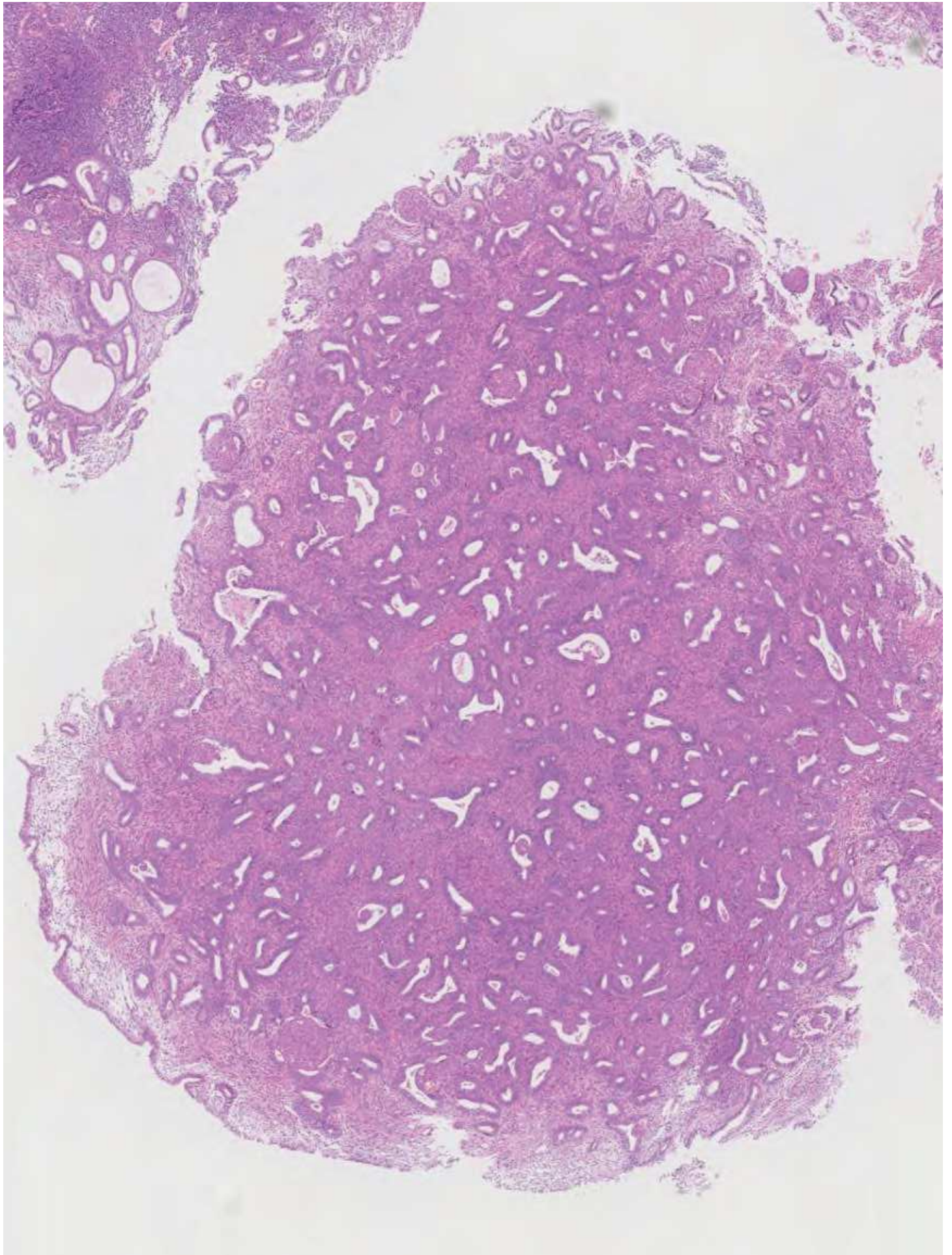


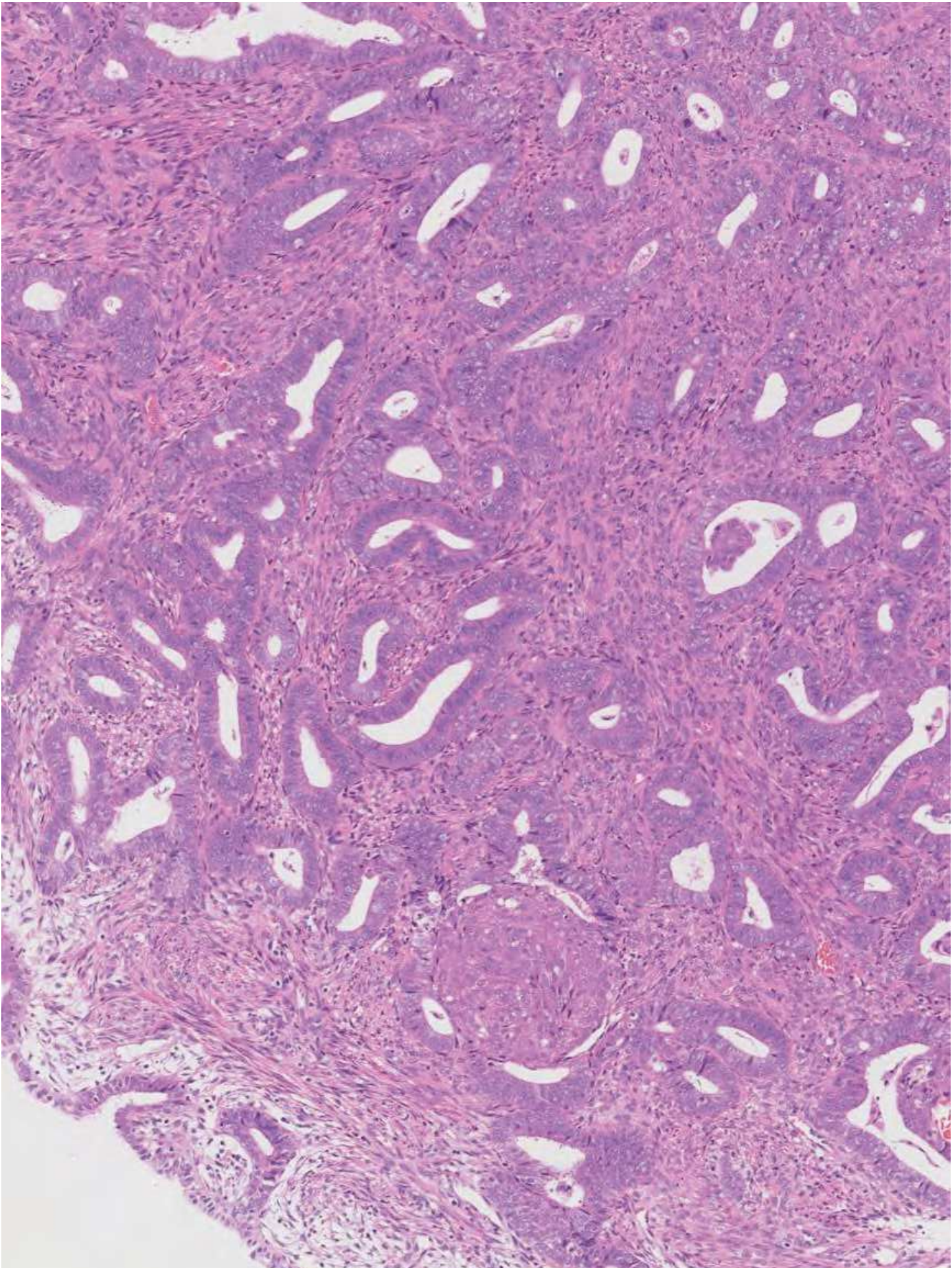
Atypical polypoid adenomyoma (APAM)

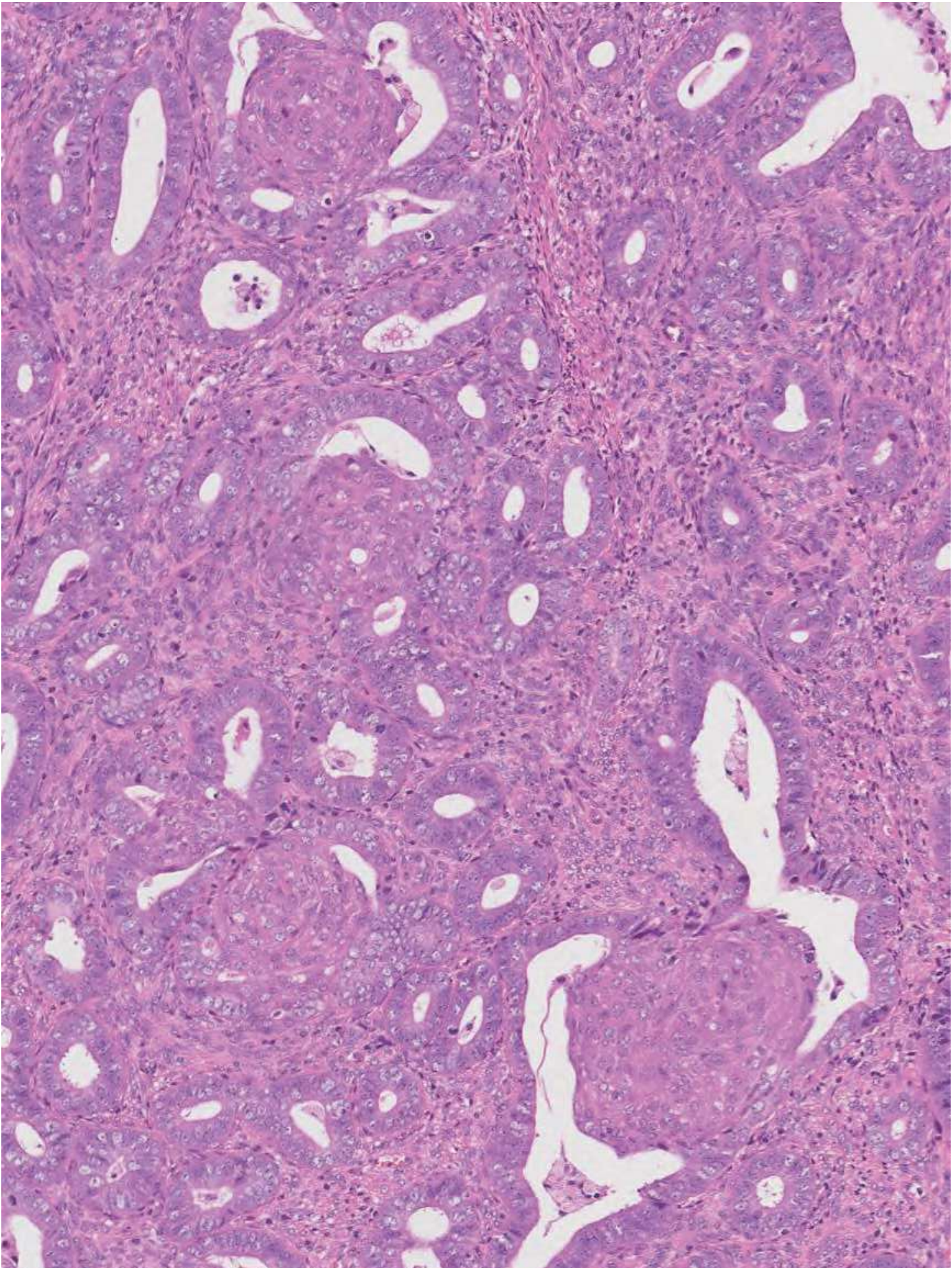
- 粘膜下腫瘍として生じる（主に峡部）
- 平滑筋の増生巣を背景に不規則な内膜腺の増殖が認められる
- Squamous moruleの形成が目立つ
- 生検, 掻爬検体では, 筋層浸潤を示す endometrioid carcinomaとの鑑別が難しいことがある
- “APAMから生じた endometrioid carcinoma” という報告も少なからずある

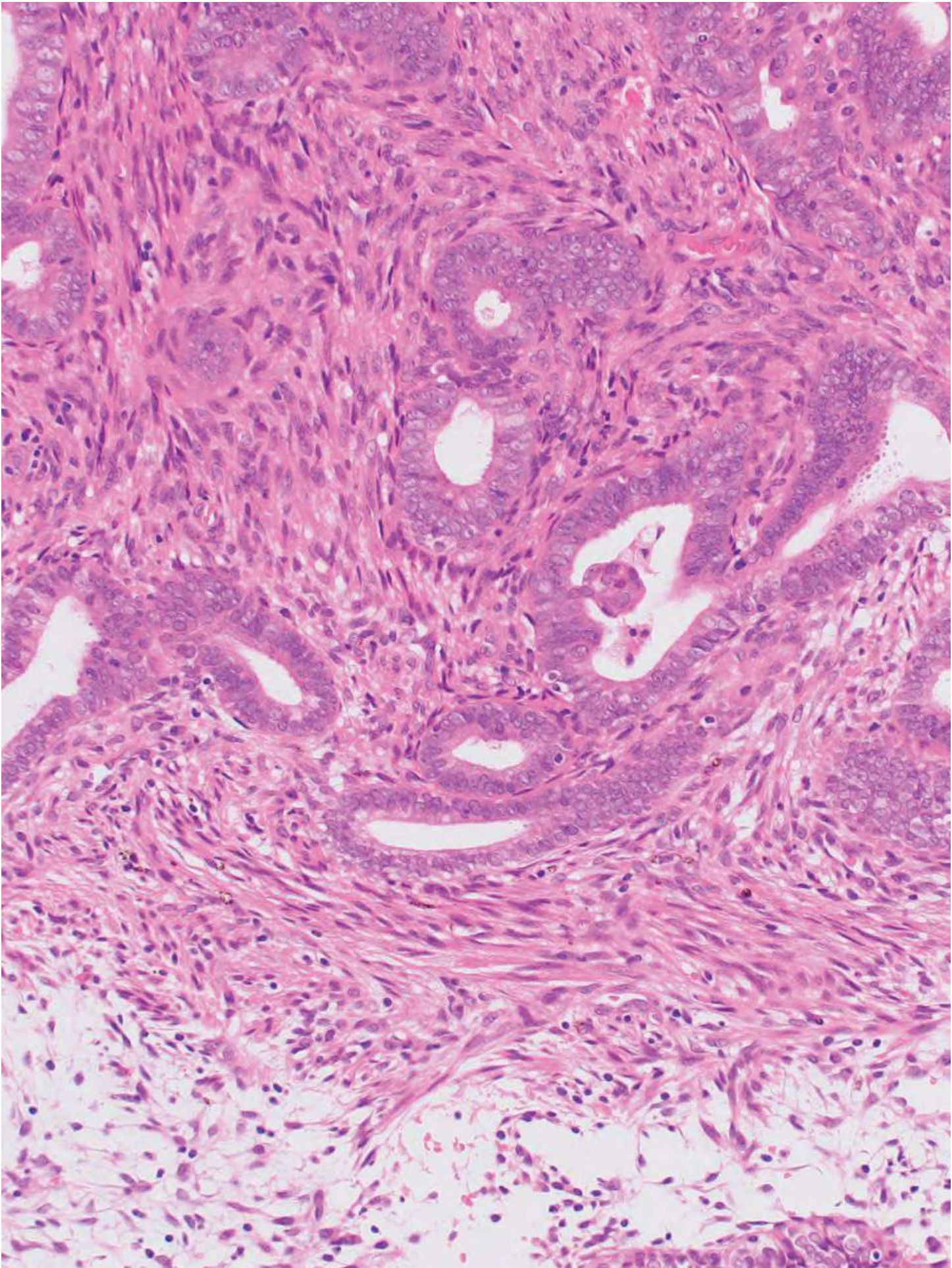
34F









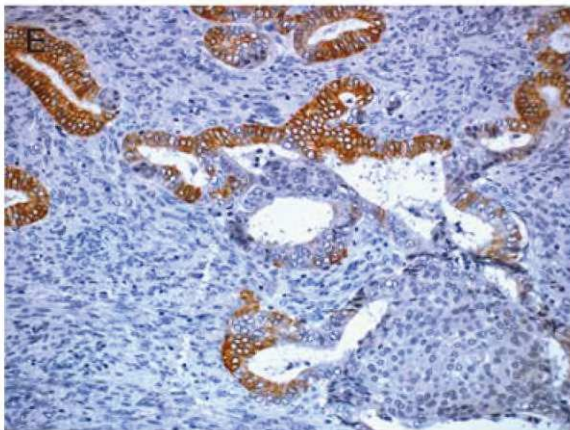
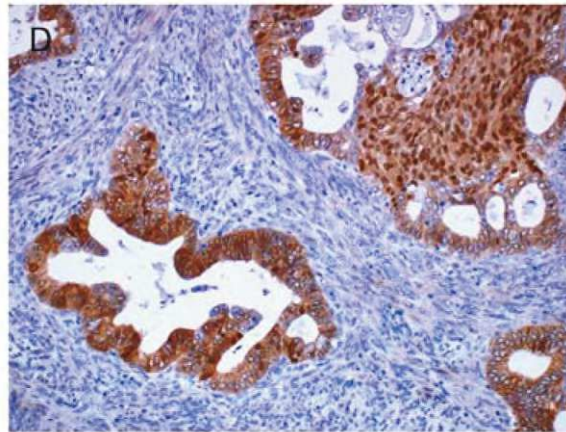
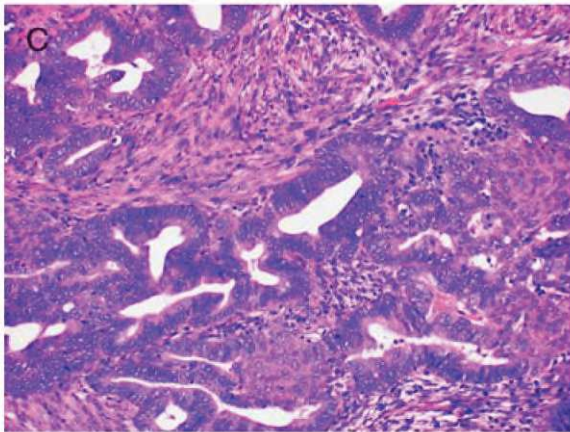


Atypical polypoid adenomyoma (APAM)

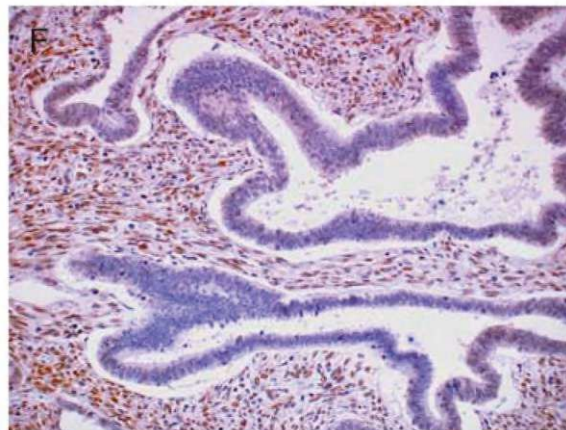
上皮成分に遺伝子異常あり

β -catenin

Nemejcava et al. AJSP, 2015



mTOR



PTEN

TABLE 2. Molecular Results in Cases of APA

Patient No.	TP53	PTEN	EGFR	KRAS	BRAF	NRAS
1	N	del	wt	wt	wt	wt
2	N	N	wt	wt	wt	wt
3	N	del	wt	wt	wt	NA
4	N	N	wt	wt	wt	wt
	N	N	wt	wt	wt	NA
5	N	N	wt	mut 12asp	wt	wt
	N	N	wt	mut 12asp	wt	wt
6	N	N	NA	NA	wt	wt
	N	N	wt	wt	wt	wt
7	N	N	NA	wt	wt	wt
8	N	N	NA	NA	NA	wt
9	N	del	wt	wt	wt	wt
	N	del	wt	wt	wt	NA
10	N	N	wt	mut 12asp	wt	wt
11	N	N	wt	mut 12cys	wt	wt
12	N	N	wt	wt	wt	wt
13	N	N	wt	wt	wt	wt
14	N	N	wt	wt	wt	wt
15	N	N	wt	mut 12ala	wt	wt
16	N	N	wt	wt	NA	wt
17	N	N	wt	wt	wt	wt

APAMは“localized form of atypical hyperplasia”として捉えるのがよいのではないか

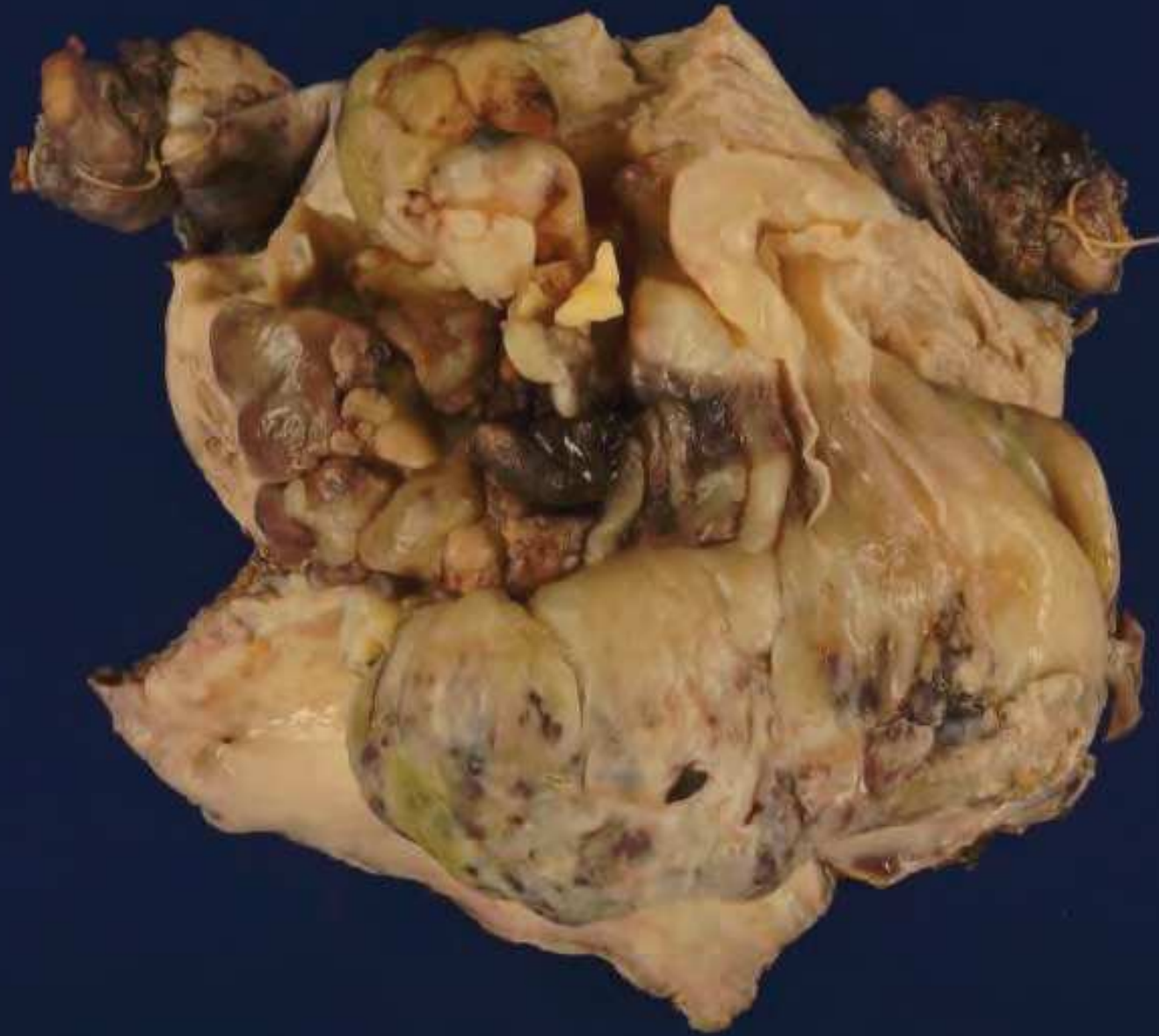
Atypical polypoid adenomyoma (APAM)

クッションのない峽部で,low gradeの腺上皮の
腫瘍性増殖が生じ,「食い込み結節化」した病変？

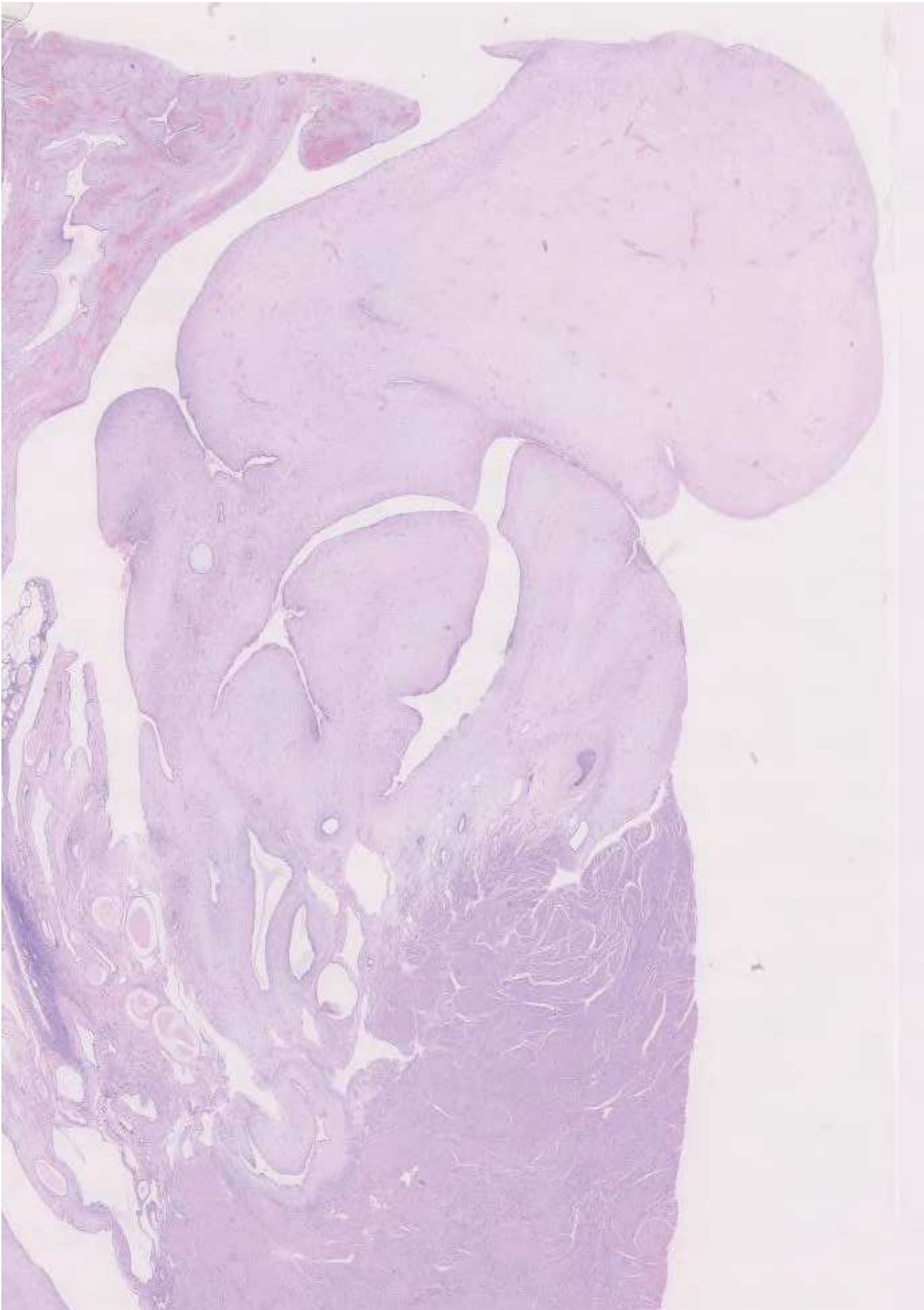
(Low grade) Mullerian adenosarcoma

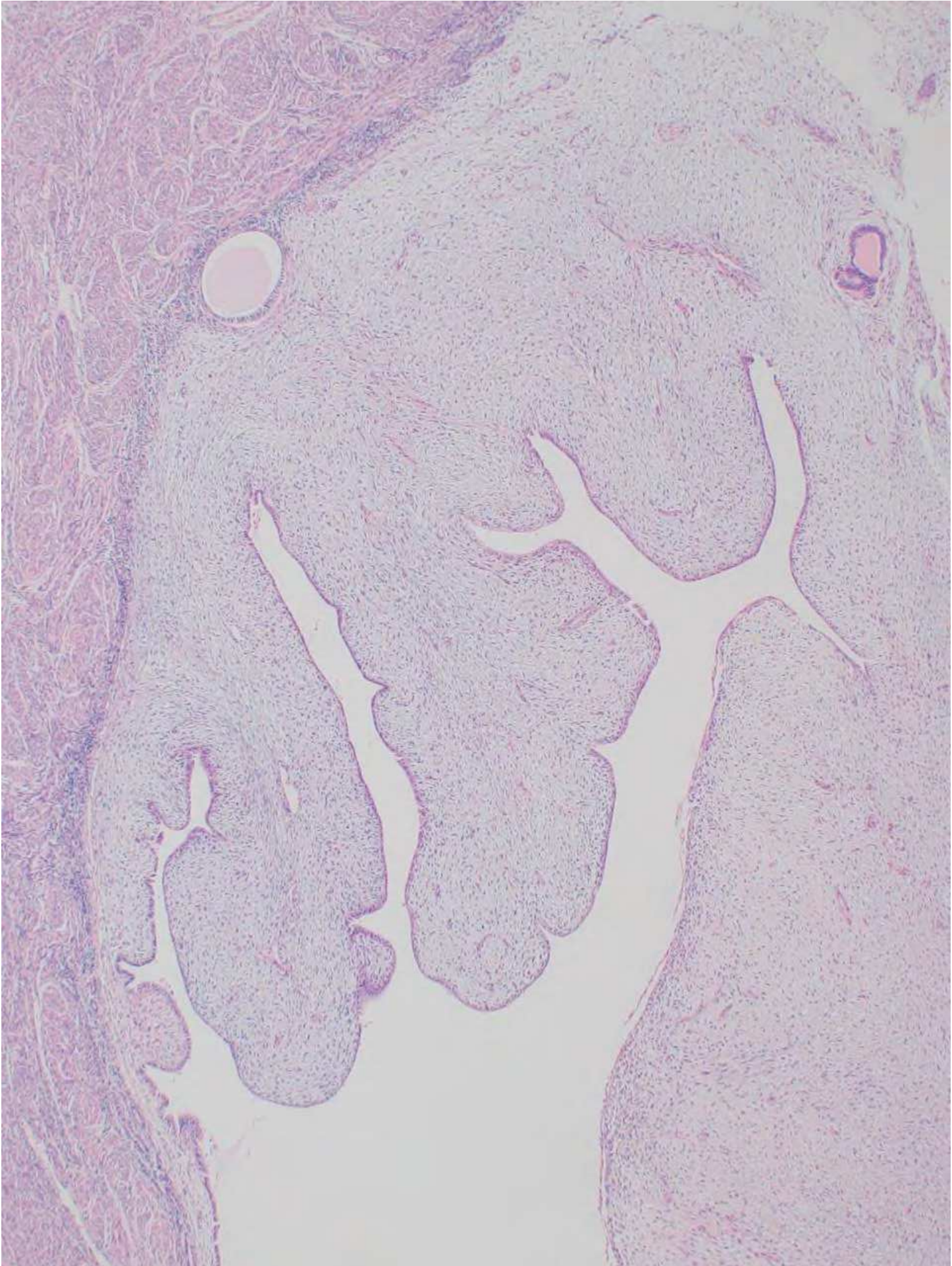
- ・子宮内腔に突出することが多い
- ・間葉系成分の細胞異型が乏しい症例では,葉状の構造や腺管周囲の細胞密度の上昇が診断のkeyとなる. が,このような変化が局所的な症例も多く,生検,搔爬では診断が困難なこともしばしば.
- ・“Sarcomatous overgrowth”: 概念としては有名だが,どこからそう呼ぶのか不明確な面あり
- ・Sarcomatous overgrowth成分が高悪性度を示し,広い範囲に進展すると,葉状構造などのMullerian adenosarcomaらしさが消失することもある

59F

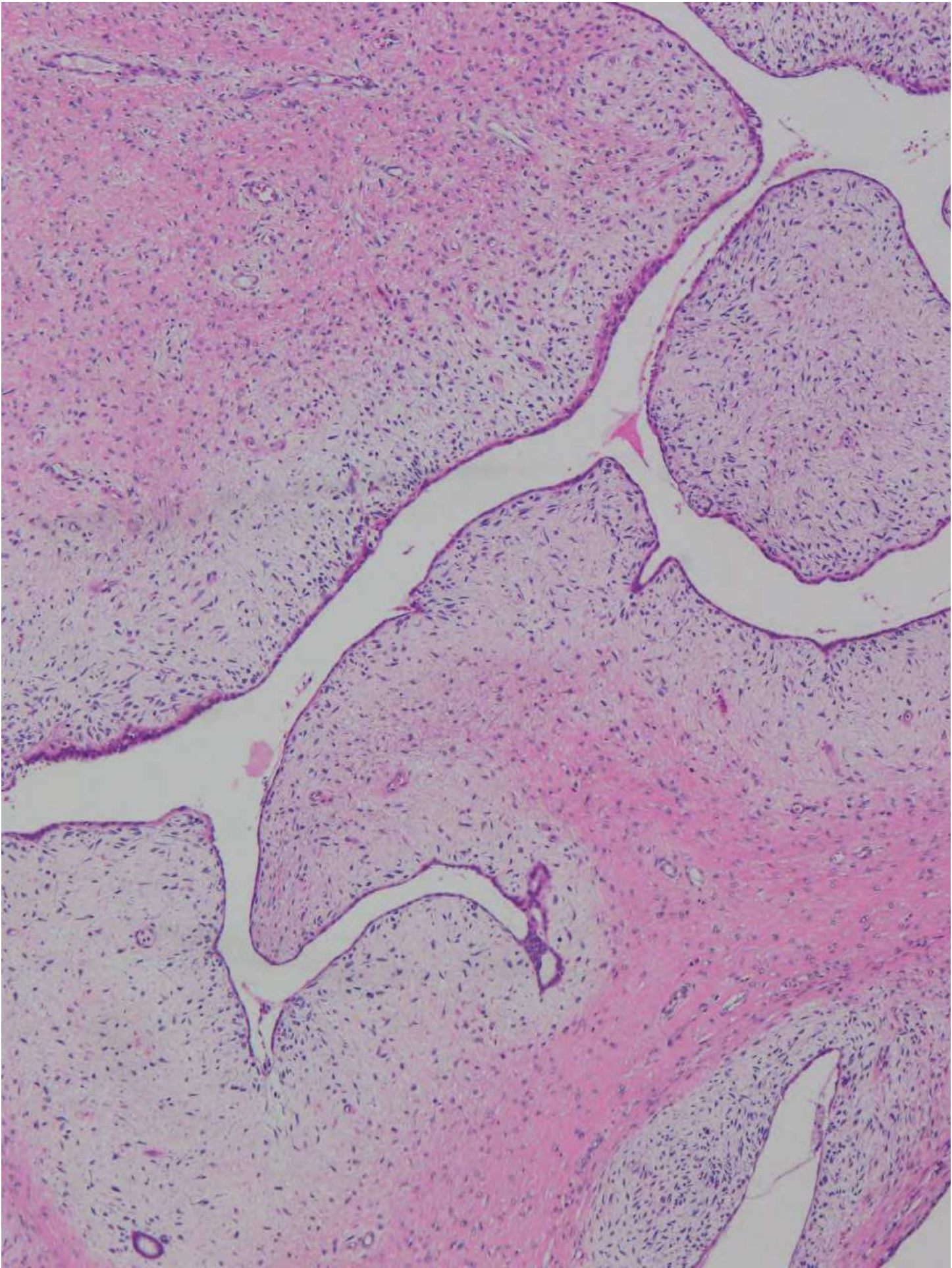




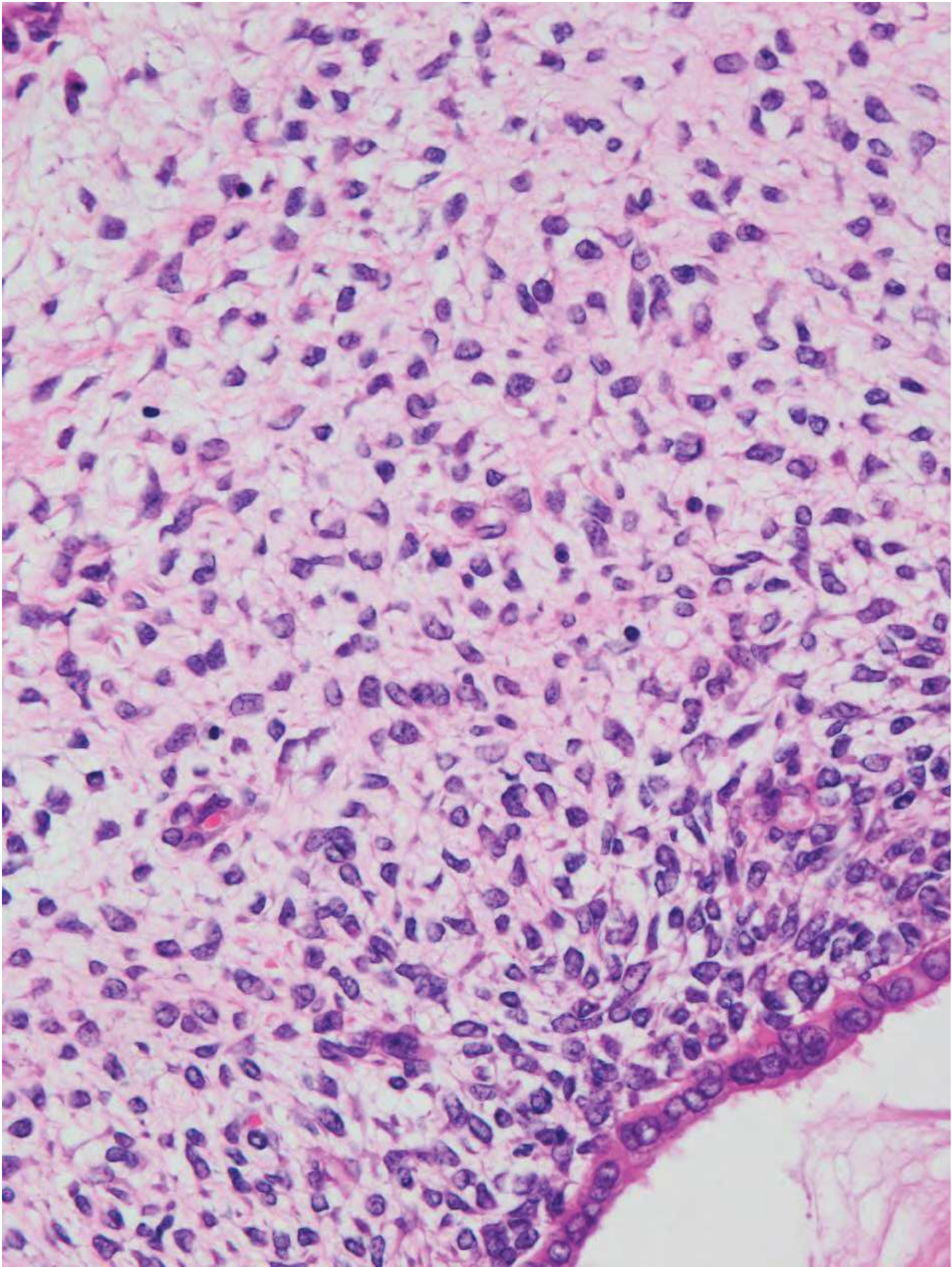


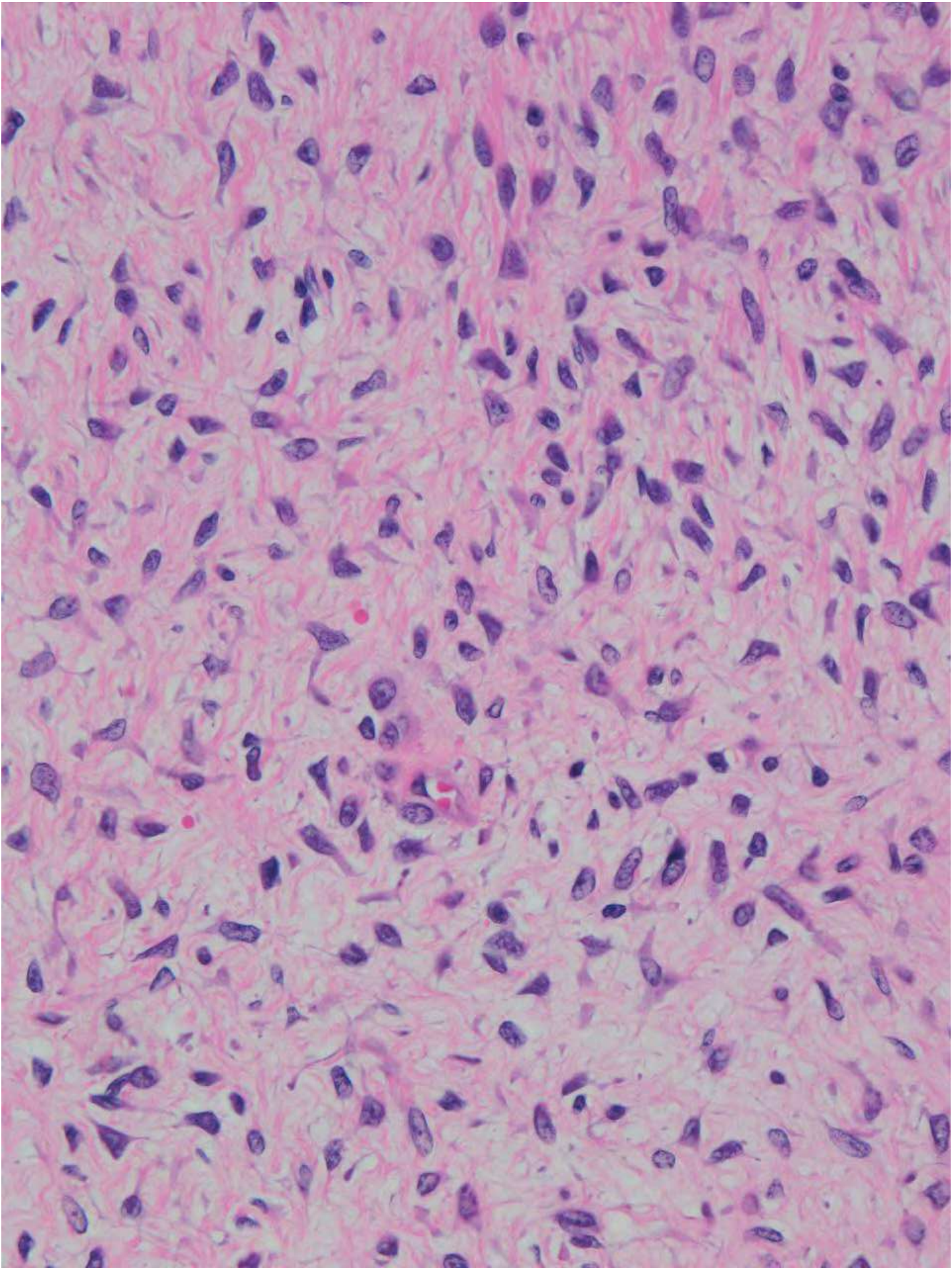


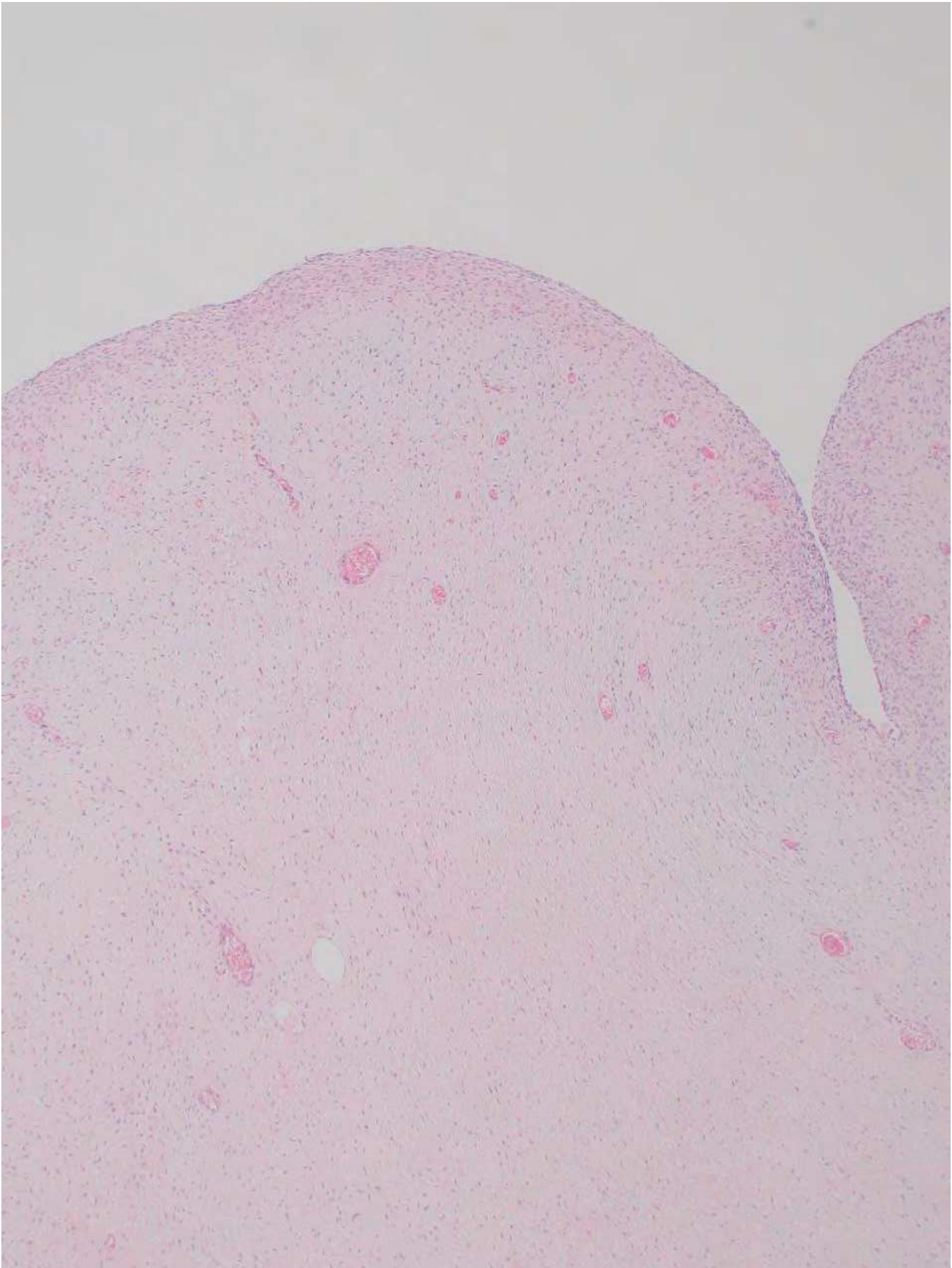


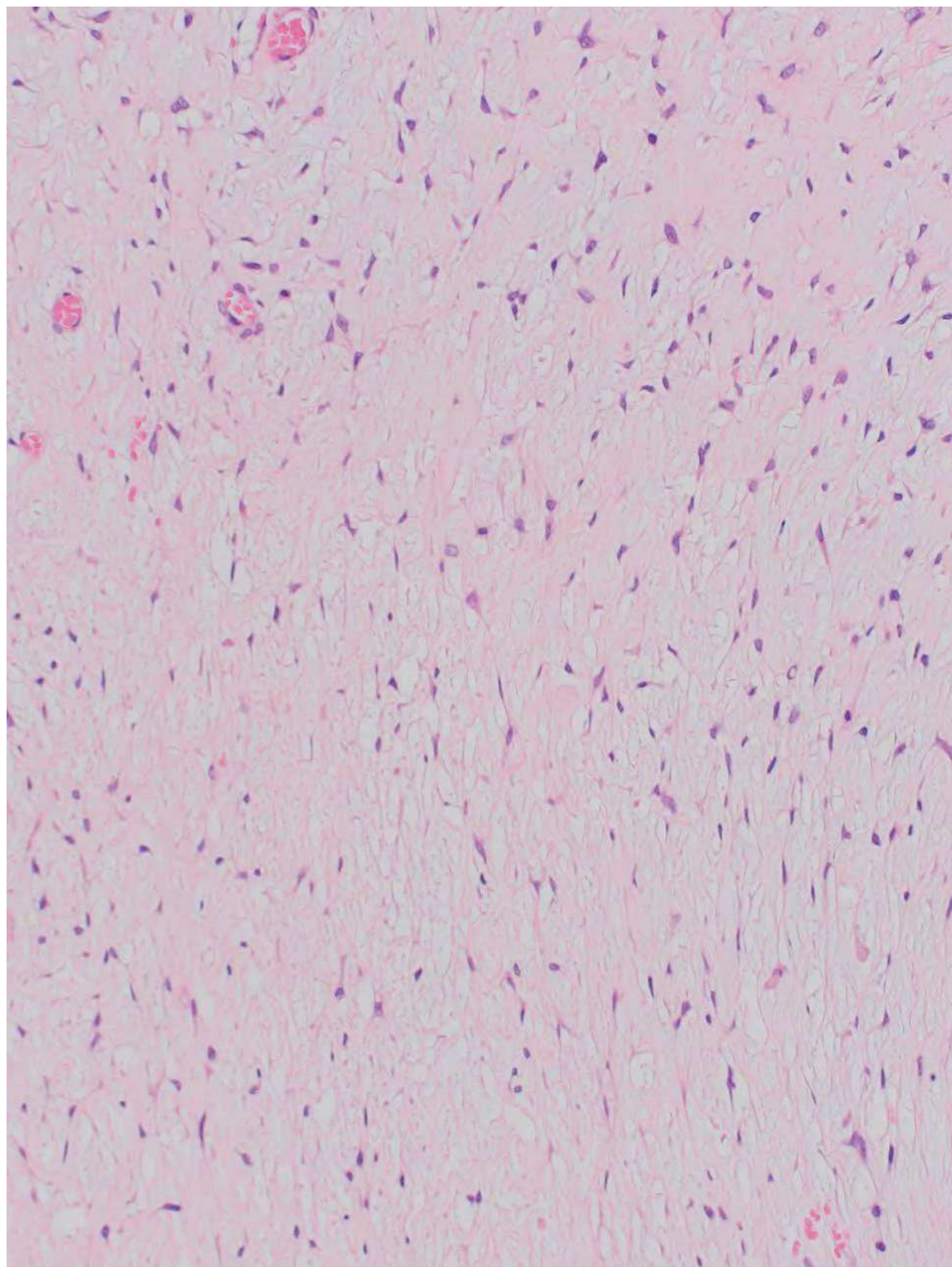












(Low grade) Mullerian adenosarcoma

- 28%にMDM2/CDK4の増幅
- 72%にPIK3CA/AKT/PTEN経路の異常
- p53異常はsarcomatous overgrowth症例の一部のみに見られる

Howitt et al. J of Pathol, 2015

- 19例の検討で, *DICER1*, *FGFR2*, *KMT2C*変異, *NCOA*融合遺伝子を2例ずつ検出⇒ヘテロな腫瘍群
- 遺伝子異常は間葉系成分のみに存在 (マイクロディセクション)

Journal of Pathology

J Pathol 2016; 238: 381–388

Published online 28 December 2015 in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/path.4675

BRIEF DEFINITIVE REPORT

Uterine adenosarcomas are mesenchymal neoplasms

Salvatore Piscuoglio,¹ Kathleen A Burke,¹ Charlotte KY Ng,¹ Anastasios D Papanastasiou,^{1,2} Felipe C Geyer,^{1,3} Gabriel S Macedo,¹ Luciano G Martelotto,¹ Ino de Bruijn,¹ Maria R De Filippo,¹ Anne M Schultheis,¹ Rafael A Ioris,¹ Douglas A Levine,⁴ Robert A Soslow,¹ Brian P Rubin,⁵ Jorge S Reis-Filho¹ and Britta Weigelt^{1*}

¹ Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA

² Department of Pathology, Patras General Hospital, University of Patras, Greece

³ Department of Pathology, Hospital Israelita Albert Einstein, Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, São Paulo, Brazil

⁴ Gynaecology Service, Department of Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA

⁵ Department of Pathology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

A



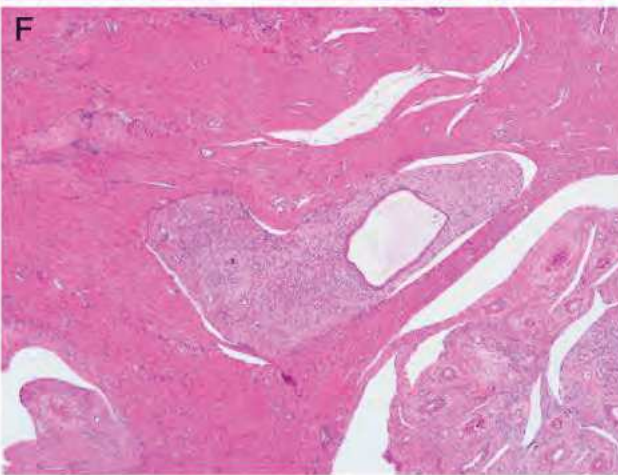
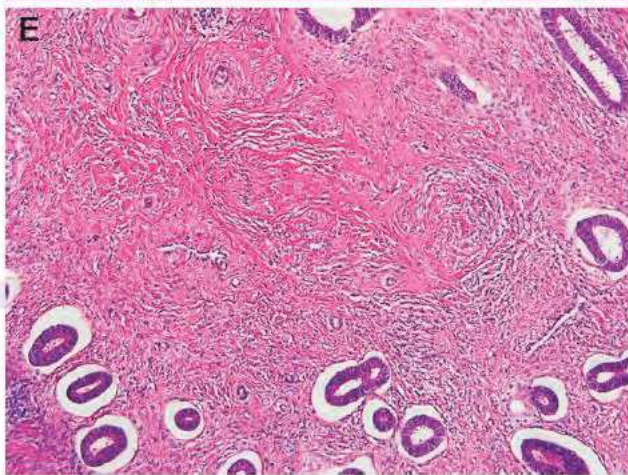
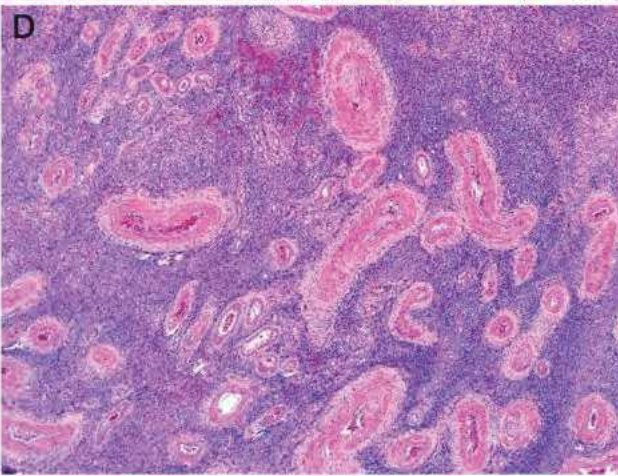
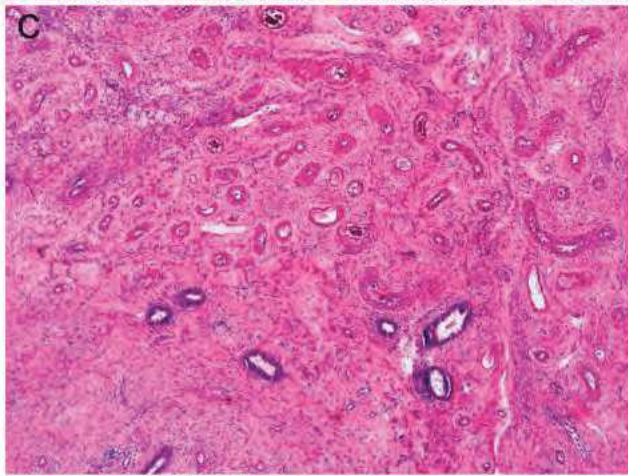
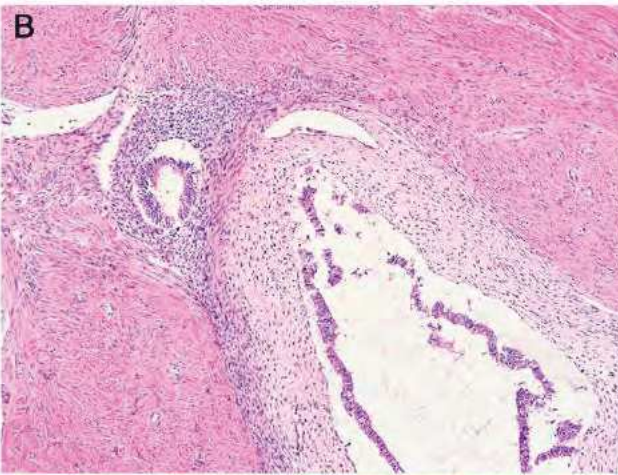
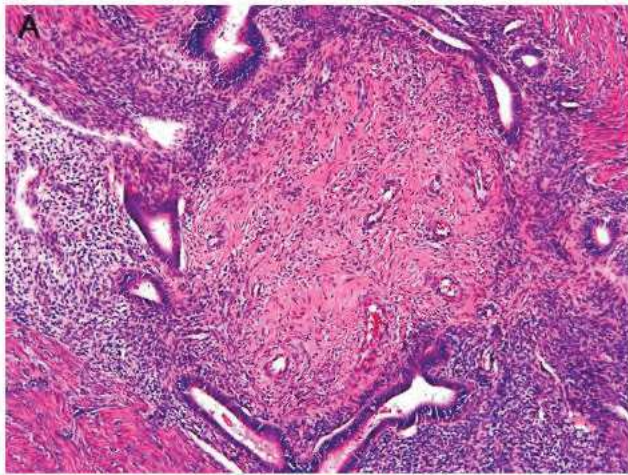
“Variant adenosarcoma (tentative)” (新概念)

台湾のグループが多様なbiphasic tumorに関してMED12変異の検索をしていた過程で、「MED12変異に特徴づけられる特異な腫瘍群」を認識し、“Variant adenosarcoma (*MED12*-mutated adenosarcoma-like tumor)”として報告.

Yuan et al. Histopathology, 2017

- ・3例中2例はpolypoid,1例は完全に壁内
- ・いずれも筋層深部へ向かって不規則に浸潤
- ・増殖している間葉系成分は“fibrous to somewhat myoid appearance”
- ・間葉系細胞の異型性: 無(〜ごく軽度)
- ・腺管周囲の細胞密度の増加: 無
- ・葉状構造: 無
- ・近傍にadenomyosisあり
- ・Adenomyosisをつたった広がりのように見える領域もある
- ・壁の厚い血管の介在あり
- ・硝子化した領域あり
- ・脈管侵襲あり

一般的なlow grade Mullerian adenosarcomaとは異なる



Yuan et al.
Histopathology,
2017

High grade Mullerian adenosarcoma

High-grade Müllerian Adenosarcoma

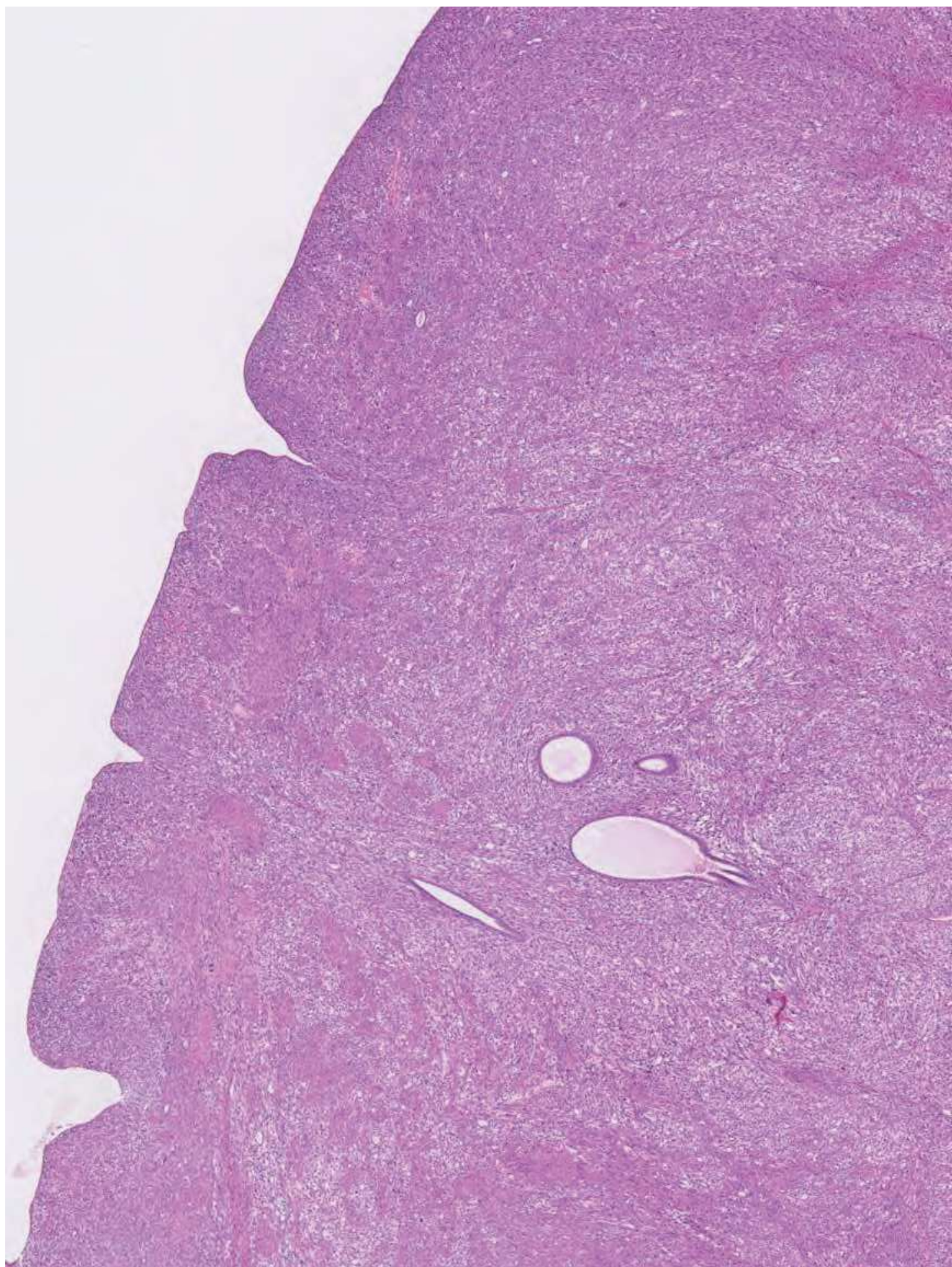
*Genomic and Clinicopathologic Characterization of a Distinct
Neoplasm With Prevalent TP53 Pathway Alterations
and Aggressive Behavior*

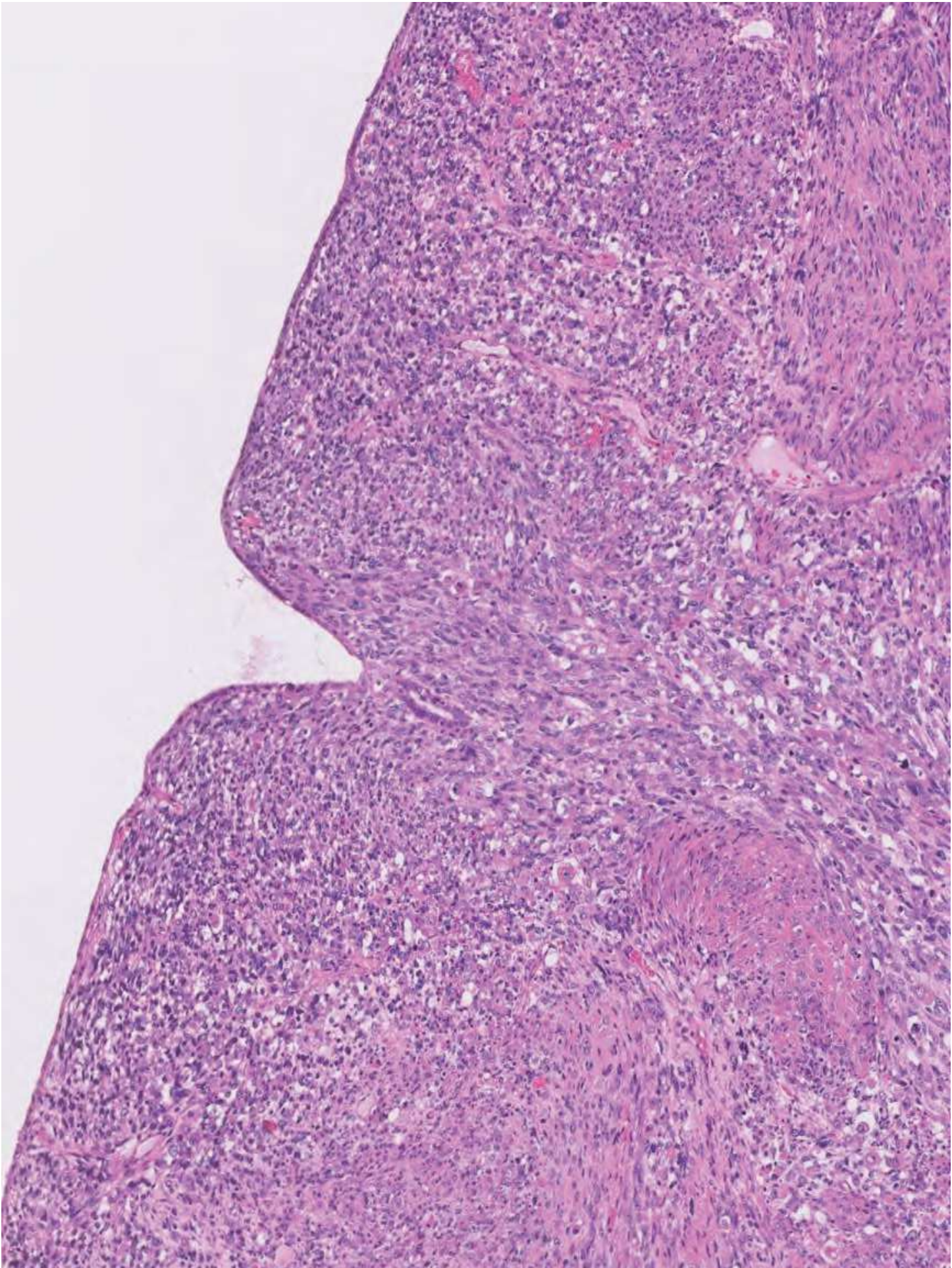
Hodgson et al. AJSP, 2017

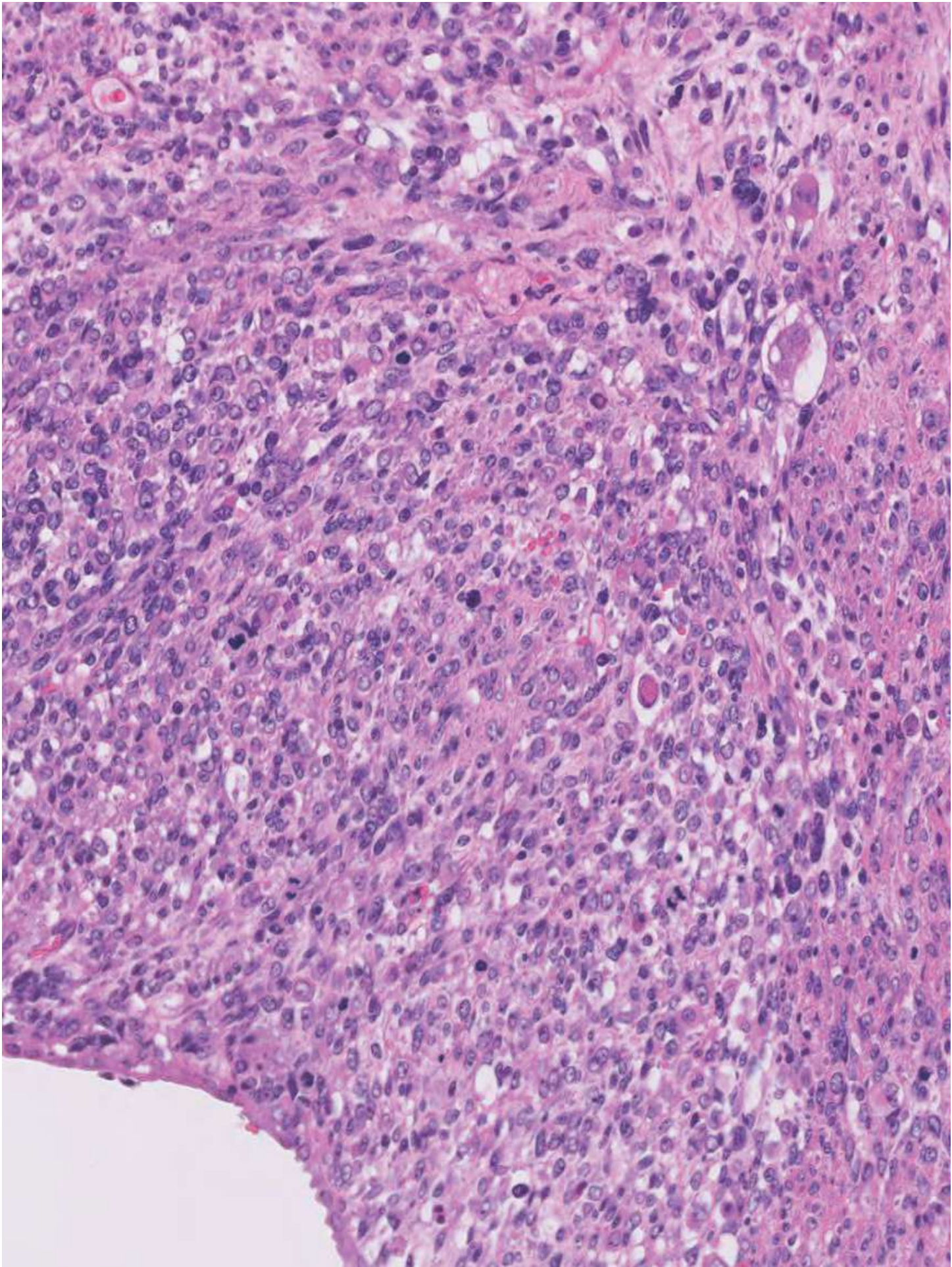
- 間葉系成分が高異型度を示す adenosarcoma, 9例を解析
- Sarcomatous overgrowthはうち2例
- 7例(78%)にTP53異常が検出された

*Sarcomatous overgrowthがなかったとしても, high grade sarcoma成分の存在は重要で, 診断に反映させるべき?
⇒検出にp53のIHCが有用では?*

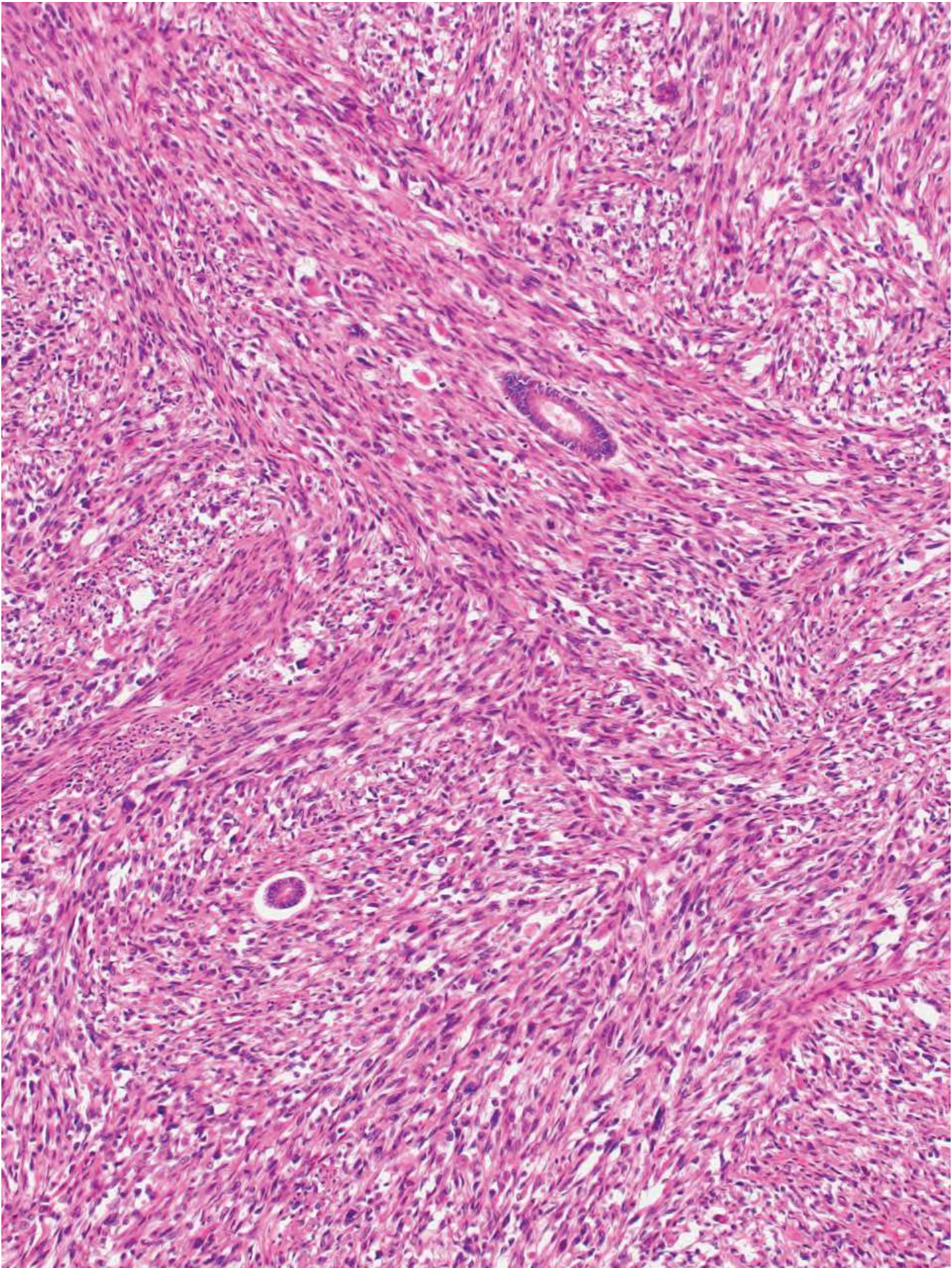


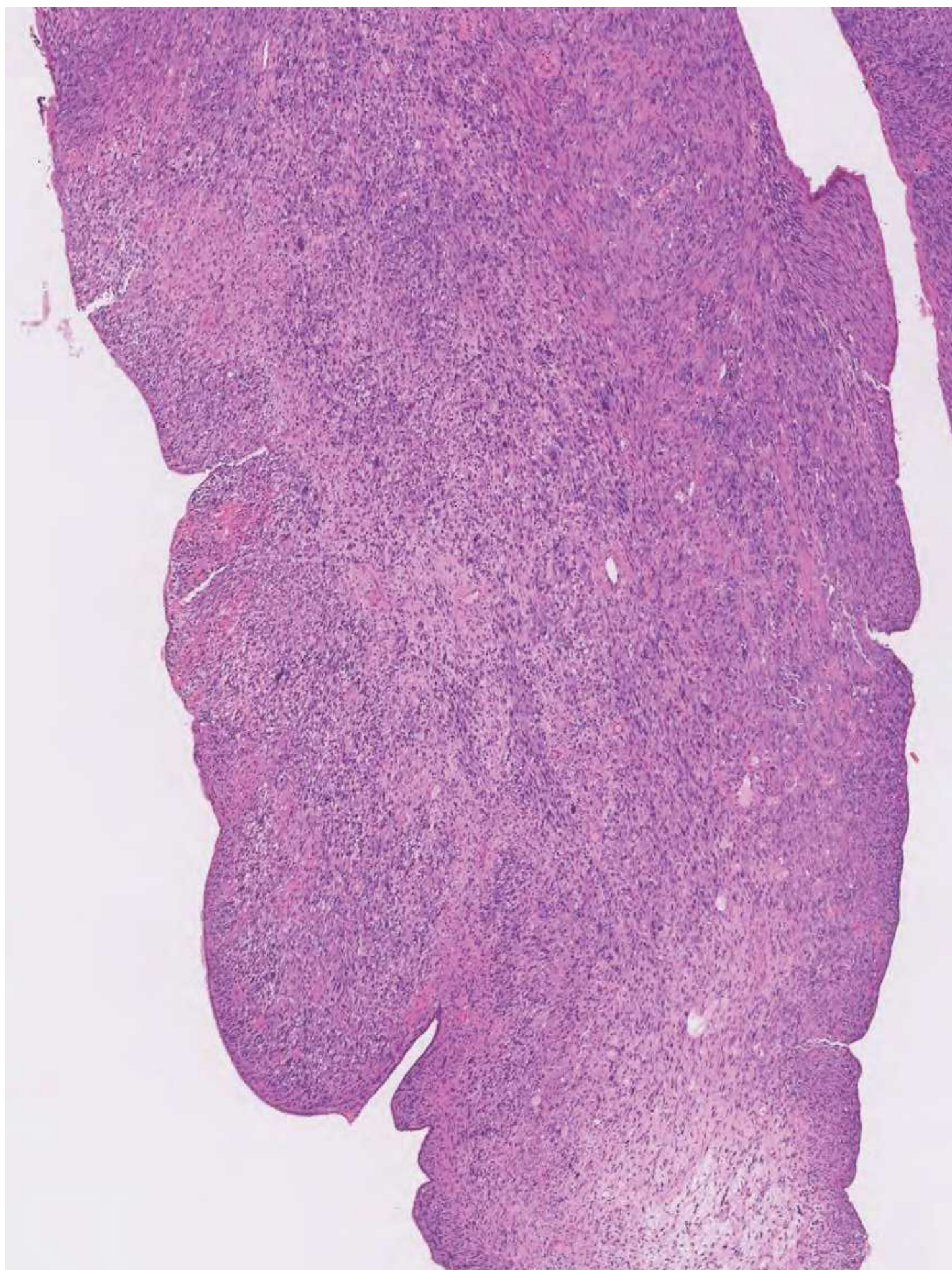


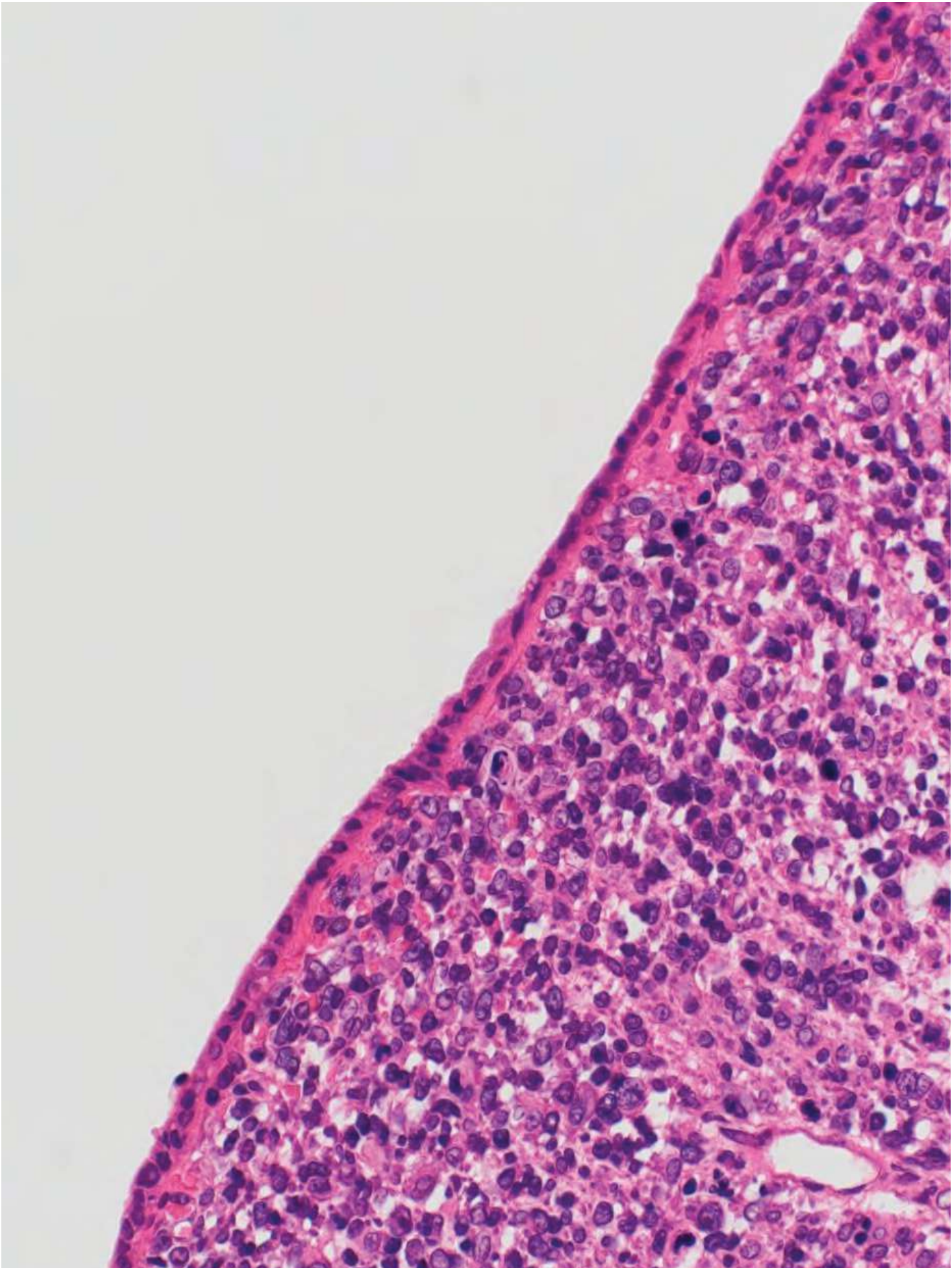




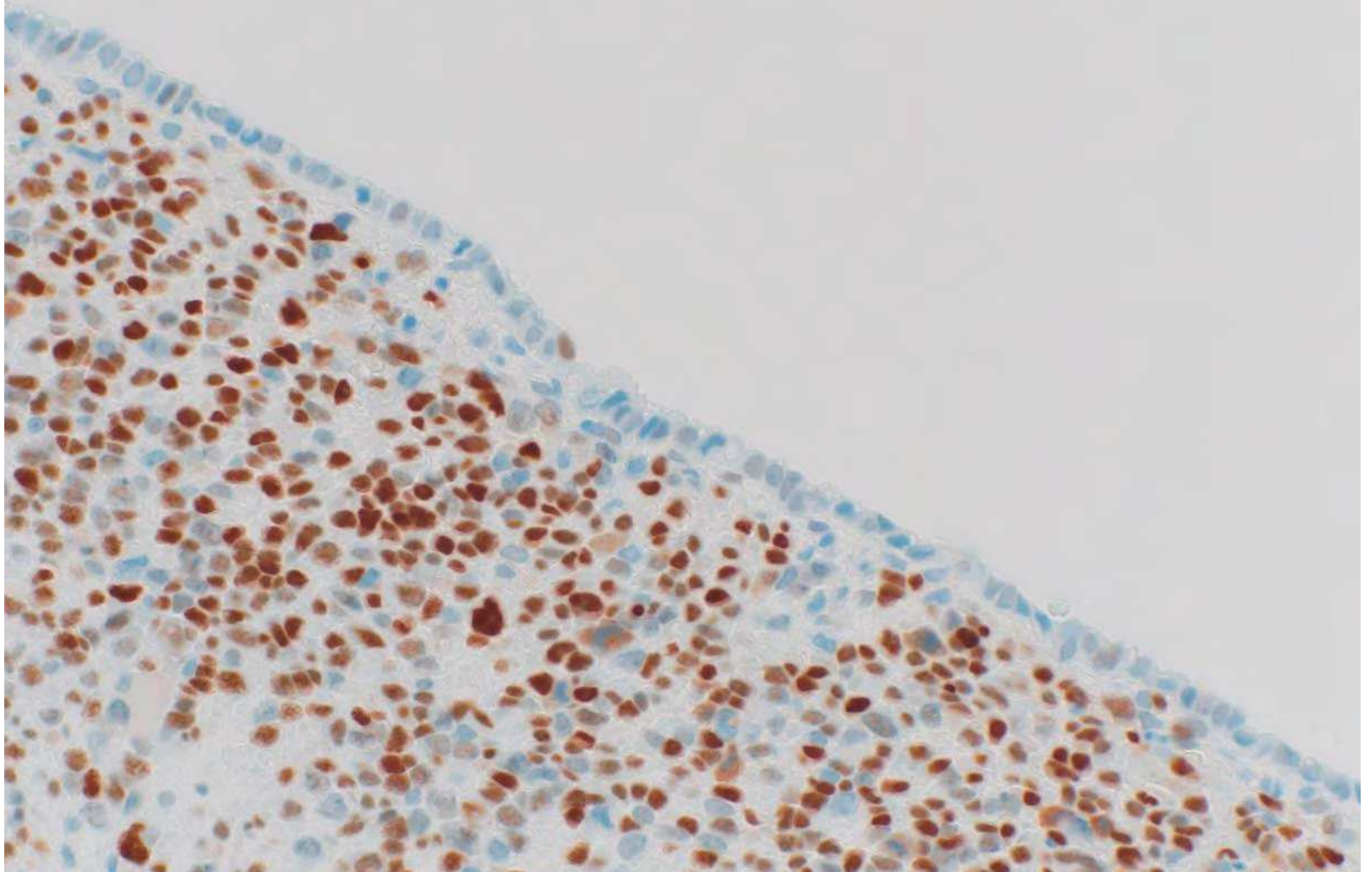








p53



Adenosarcoma

子宮体部浅層において多種多様(悪性度も色々)なspindle cellの増殖が起き、開放腔方向にもこもこしていく病変

Biphasic lesion総括

Adenomyoma	一部は間葉系腫瘍
Adenomyomatous polyp	非腫瘍
APAM	上皮系腫瘍
Adenosarcoma	間葉系腫瘍

謝辞

貴重な症例を提供してくださった柳井広之先生,
提嶋真人先生, 野口寛子先生に心より感謝申し上げます。