

骨肉腫成分を伴う腹腔内発生脱分化型脂肪肉腫の一剖検例

伏 津 建太郎¹⁾ 菊 地 智 樹²⁾ 竹 内 正 喜²⁾ 曲 師 妃 春²⁾ 知 野 麻 依²⁾
 栃 本 梢²⁾ 長 尾 一 弥²⁾ 小 幡 雅 彦²⁾ 宮 川 博 栄³⁾ 玉 手 健 一³⁾

Key Word: 脱分化型脂肪肉腫, 高分化型脂肪肉腫, 異所性脱分化, 骨肉腫

要 約

脱分化型脂肪肉腫(Dedifferentiated Liposarcoma, DDL)は高分化型脂肪肉腫(Well Differentiated Liposarcoma, WDL)から進展した腫瘍で、WDL成分と共に非脂肪性肉腫成分を伴ったものと定義とされる。その非脂肪性肉腫成分に、特定の間葉系分化を示す成分が出現することがある(異所性脱分化)。¹⁾今回我々は、中年女性において骨肉腫成分を伴う稀な腹腔内発生DDLの一剖検例を経験したので報告する。

[症 例]

症例は50代女性、るいそうと腹部膨満、両下肢の浮腫を自覚していたがそのまま放置していた。半年後、背部痛も自覚したため近医を受診し、卵巣癌の疑いで当院婦人科に紹介受診した。腹部CTで腹腔内に石灰化を伴う巨大な腫瘍が認められた(図1)。血清腫瘍マーカーはCA125が453.1mg/dlと高値を示していた。婦人科系腫瘍が疑われ入院後10日目に試験開腹し生検したところ、類骨形成を伴う紡錘形細胞の増殖を認め、肉腫様癌、骨肉腫などの肉腫、肉腫様中皮腫が鑑別に挙げられた。腫瘍の進行が早く、本人と相談の結果、積極的治療を行わずそのまま緩和的治療に移行した。入院後14日目に腫瘍進行のため永眠された。腫瘍の組織型確定のため、腹腔内腫瘍のみの局所解剖が施行された。

解剖時、腹腔内に巨大な腫瘍を認めた。周囲臓器に浸潤していたため、腸管や腹部大動脈とともに摘出した。腫瘍の大きさは30x26x18cmで、重量は4790gであった(図2A, B)。断面では肉眼的に右側の成分は海綿骨組織様の硬組織で構成されていた。一方左側は黄色、白色、褐色調が混在した弾性硬の腫瘍であった(図3)。組織学的に、左側の腫瘍成分は線維脂肪腫様であったが、線維性間質内に大型の異型紡錘形

細胞が散見された(図4A, B)。免疫染色で異型紡錘形細胞はCDK4とMDM2に共発現を認め、左側の腫瘍成分はWDLと判断した。一方右側の海綿骨様成分は、骨形成が著明な、腫大核を有する異型紡錘形細胞の増殖を認め骨肉腫類似の組織像であった(図4C)。WDLとの併存成分であり、骨肉腫へ分化したDDL成分と判断した。またサンプリングした腫瘍のごく一部の成分であったが、核の大小不同が目立つ多形性のある紡錘形細胞がびまん性増殖し、免疫染色で特定の分化方向が不明な未分化多形肉腫様成分も認められた(図4D)。こちらもDDLとして矛盾しないと判断した。

[考 察]

DDLはWDLから進展した腫瘍とされ、WDLとともに非脂肪性肉腫成分(脱分化成分)が併存しているものである。その疾患概念は1979年Evansらの報告を嚆矢とする²⁾。WDLの約10%に発生するとされる。初発、再発いずれの形式も取りうるが、初発としてみられることが多い³⁾。生検などの小検体のみならず、大きな切除検体であってもWDL成分がはっきりしないこともあり、その場合は脱分化型脂肪肉腫と確定することが難しい。そのため診断に際しては、臨床像や詳細なサンプリング、分子遺伝学的検査なども合わせた診断が必要となることもある⁴⁾。WDLは中年～高齢者に多く、発生部位としては後腹膜や腹腔内発生の頻度が高い。まれに精索、縦隔、頭頸部、体幹にも発生しうる¹⁾。深部発生のWDLは、切除マージンの設定が困難なことも事も多く、局所再発率が高いが転移することはない⁵⁾。後腹膜や腹腔発生のWDLはDDLへの移行リスクが高いとの報告がある³⁾。DDLはWDLよりも局所再発リスクがさらに高くなると報告され⁶⁾、まれに遠隔転移の報告もある⁷⁾。本症例は中年女性の腹腔内発生症例と思われ、臨床像としては典型的であると思われた。

旭川赤十字病院 病理診断科

Intraperitoneal dedifferentiated liposarcoma with osteosarcomatous components: an autopsy case

Kentaro FUSHITSU¹⁾, Tomoki KIKUCHI²⁾, Masayoshi TAKEUCHI²⁾, Kiharu MAGESHI²⁾, Mai CHINO²⁾, Kozue TOCHIMOTO²⁾, Kazuya NAGAO²⁾, Masahiko OBATA²⁾, Hiroe MIYAKAWA³⁾, Ken-ichi TAMATE³⁾

1) Resident, Asahikawa Red Cross Hospital

2) Department of pathological diagnosis, Asahikawa Red Cross Hospital

3) Department of gynecology, Asahikawa Red Cross Hospital

高分化型脂肪肉腫成分は良性腫瘍である脂肪腫との鑑別を要す場合があるが、免疫染色によるCDK4、MDMの共発現が診断上有用とされる^{8,10)}。これらはWDLに特徴的である12q13-15領域に存在するCDK4およびMDM2の遺伝子増幅を反映している¹¹⁾。本症例も線維脂肪腫様組織の中に大型の紡錘形異型細胞を散見し、免疫染色でCDK4とMDM2の強発現を認め高分化脂肪肉腫と診断した。DDLにおける脱分化成分の多くは未分化多形肉腫や線維肉腫様の分化方向の不明瞭な成分が主体であるが、まれに特定の間葉系分化を示す肉腫成分が出現することがある(異所性脱分化成分)¹²⁾。異所性脱分化成分は、横紋筋肉腫や平滑筋肉腫など筋への分化を示す肉腫の頻度が高く、これらが予後不良因子との報告もある¹³⁾。本症例の興味深い例はDDLの成分の主体は骨肉腫様成分であった。生検時でも骨肉腫様成分が採取された為、骨外性骨肉腫も鑑別に挙げられた。既報を渉猟すると脱分化型脂肪肉腫における高悪性度骨肉腫成分は既報で20報ほどみつかった¹⁴⁻²¹⁾。骨肉腫成分の多くは高悪性度骨肉腫とされていたが、近年の報告で低悪性度骨肉腫類似の脱分化成分も報告されている²²⁾。また

骨化生様の異型に乏しい成分であってもMDM2遺伝子の増幅がみられるとの報告もあり、脱分化の概念がさらに広がりつつある²³⁾。なぜ脱分化脂肪肉腫が骨肉腫ないしは骨化生様成分に分化するかについては、WDL由来の間葉系幹細胞が骨への分化能を有するためとの報告がある²⁴⁾。異所性脱分化のメカニズムを説明する可能性があり今後の知見の蓄積が期待される。骨肉腫成分を伴ったDDLは、骨肉腫成分を伴わないDDLに比べわずかに早期の局所再発傾向があるとの報告があるため、今後異所性脱分化成分の有無の確認が重要になるかもしれない²³⁾。また本症例が臨床的に興味深かった点は、血清CA125が高値であったことであり、当初婦人科癌の鑑別が挙げられた。免疫染色での検討であるが、脂肪肉腫31例におけるCA125の発現は認められなかったと報告がある一方で²⁵⁾、別な症例報告では骨肉腫症例において血清CA125が高値であったとの報告がある^{26,27)}。DDLにおける骨肉腫成分の確認に血清CA125値が有用である可能性も示唆された。ただし血清CA125は、腹膜に炎症や腹水、子宮内膜症などの良性病変があるだけでも上昇することもあり解釈には注意が必要であると思われる。

以上骨肉腫成分を伴う腹腔内発生脱分化型脂肪肉腫症例を経験した。今後骨肉腫様脱分化のメカニズムの解明や、その予後、治療方針などに関して今後の知見の蓄積が期待される。

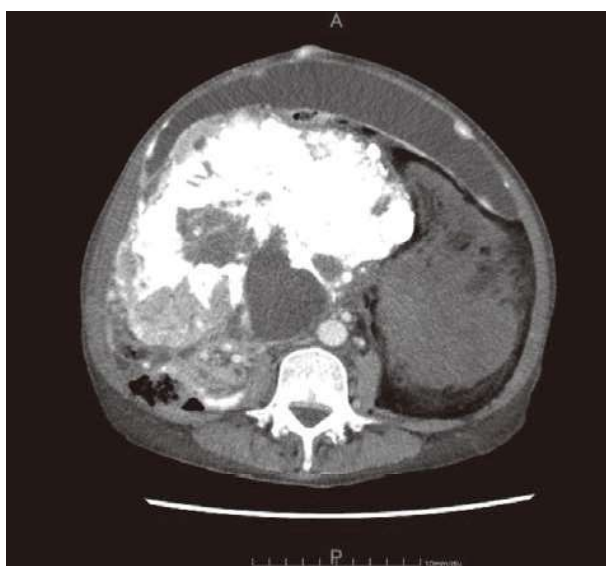


図1. 腹部CT画像。
腹腔内に石灰化を伴う巨大腫瘍が占拠している。

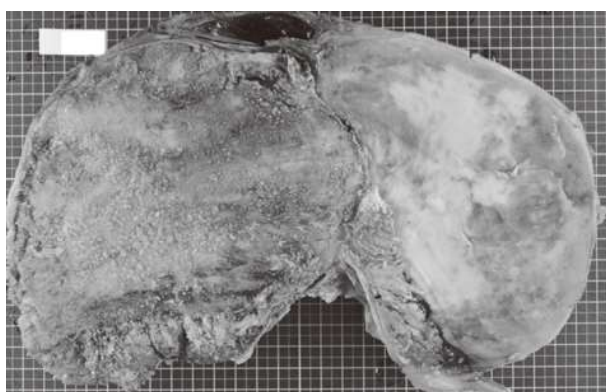


図3. 腫瘍の断面マクロ像。
右側の成分は海綿骨組織様の硬組織で構成されていた。一方左側は黄色、白色、褐色調が混在した弾性硬の腫瘍であった。

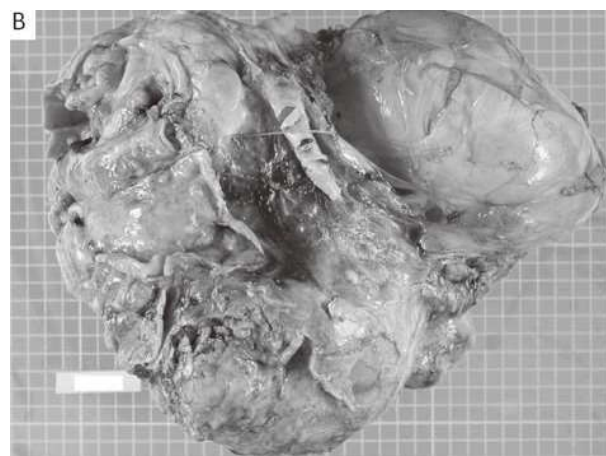
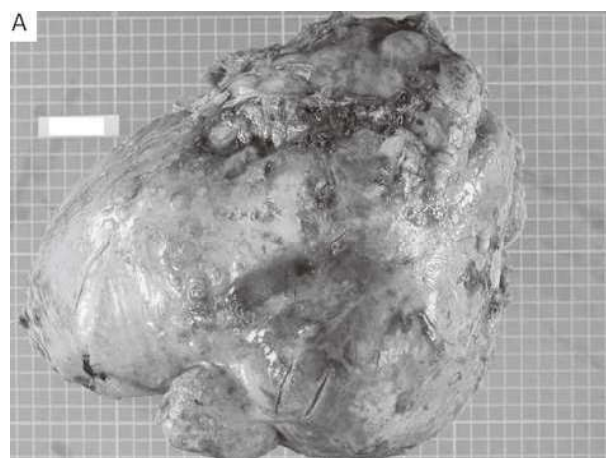


図2. 腫瘍のマクロ像(A 腹側, B 背側)。
大きさは30x26x18cmで、重量は4790gであった。
腸管や腹部大動脈を巻き込んでいた。

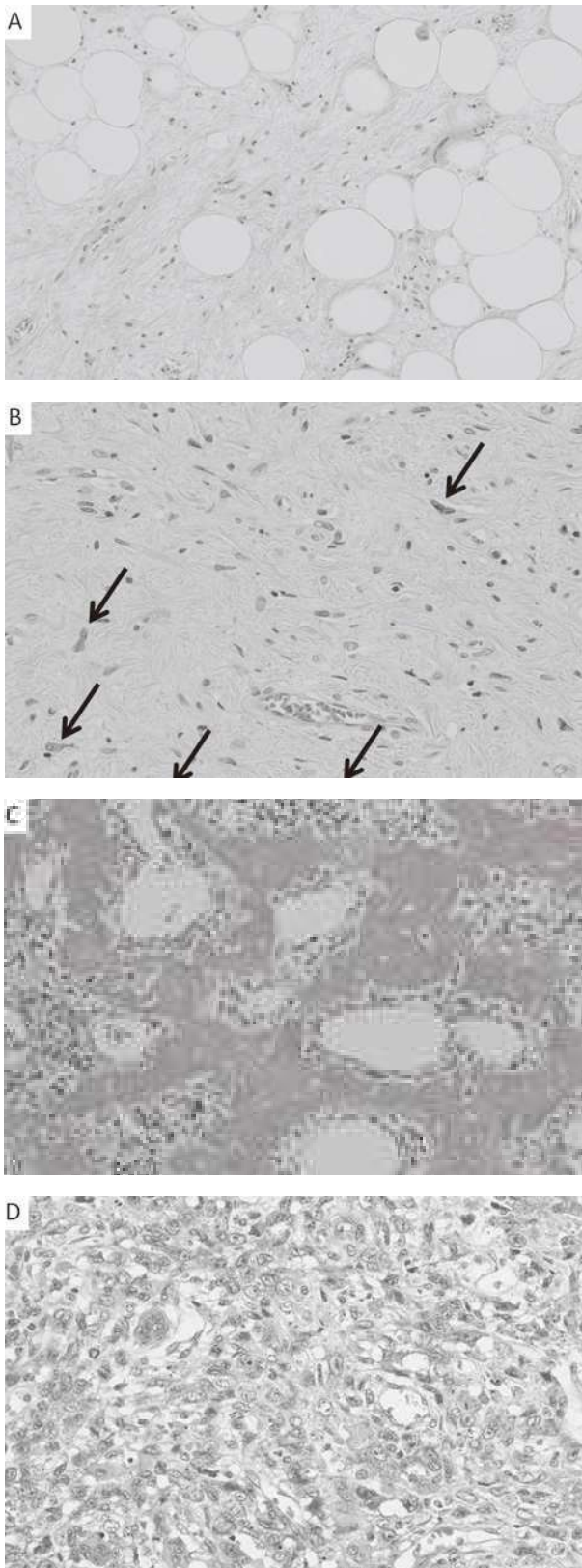


図4. 腫瘍の病理組織像。

腹部左側の成分は線維脂肪腫様であったが、線維性間質内に大型の異型紡錘形細胞が散見され高分化脂肪肉腫の組織像である(A,B)。一方腹部右側は、類骨形成が著明な、腫大核を有する異型紡錘形細胞の増殖を認め骨肉腫類似の組織像であった(C)。またサンプリングした腫瘍のごく一部の成分であったが、核の大小不同が目立つ多形性のある紡錘形細胞がびまん性増殖し、免疫染色で特定の分化が不明な未分化多形肉腫様成分も認められた(D)。

文 献

- 1) WHO Classification of tumours editorial board: WHO classification of tumours, 5th edition, soft tissue and bone tumours IARC, 439-443, 2020.
- 2) Evans HL. Liposarcoma: A study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol* 3:507-523, 1979.
- 3) Fabre-Guillevin E, Coindre JM, Somerhausen N, et al.: Retroperitoneal liposarcomas: follow-up analysis of dedifferentiation after clinicopathologic reexamination of 86 liposarcomas and malignant fibrous histiocytomas. *Cancer* 106:2725-2733, 2006
- 4) Coindre JM, Mariani O, Chibon F, et al.: Most malignant fibrous histiocytomas developed in the retroperitoneum are dedifferentiated liposarcomas: a review of 25 cases initially diagnosed as malignant fibrous histiocytoma. *Mod Pathol* 16:256-262, 2003.
- 5) Khin Thway: Well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: An updated review. *Seminars in Diagnostic Pathology* 36: 112-121, 2019.
- 6) Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, et al.: Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 21:271-281, 1997.
- 7) Huang HY, Brennan MF, Singer S, et al.: Distant metastasis in retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma is rare and rapidly fatal: a clinicopathological study with emphasis on the low-grade myxofibrosarcoma-like pattern as an early sign of dedifferentiation. *Mod Pathol* 18:976-984, 2005.
- 8) Thway K, Flora R, Shah C, et al.: Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 36:462-469, 2012.
- 9) Michael R. Clay, MD, Anthony P, et al.: MDM2 and CDK4 Immunohistochemistry: Should It Be Used in Problematic Differentiated Lipomatous Tumors? A New Perspective *Am J Surg Pathol* 40:1647-1652, 2016.
- 10) Kammerer-Jacquet SF, Thierry S, Cabilli F, et al.: Differential diagnosis of atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: utility of p16 in combination with MDM2 and CDK4 immunohistochemistry. *Human Pathology* 59:34-40, 2017.
- 11) Dei Tos AP, Doglioni C, Piccinin S, et al.: Coordinated expression and amplification of the MDM2, CDK4, and HMGI-C genes in atypical lipomatous tumours. *J Pathol* 190:531-536, 2000.
- 12) Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, et al.: Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 21:271-281, 1997
- 13) Gronchi A, Collini P, Miceli R, et al.: Myogenic differentiation and histologic grading are major prognostic determinants in retroperitoneal liposarcoma. *Am J Surg Pathol* 39:383-393, 2015.
- 14) Ippolito V, Brein EW, Menendez LR, et al.: Case report 797: "dedifferentiated" lipoma-like liposarcoma of soft tissue with focal transformation to high-grade "sclerosing" osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 22:604-608, 1993.
- 15) Dei Tos AP, Doglioni C, Piccinin S, et al.: Coordinated expression and amplification of the MDM2, CDK4, and HMGI-C genes in atypical lipomatous tumours. *J Pathol* 190: 531-536, 2000.
- 16) Yamamoto T, Matsushita T, Marui T, et al.: Dedifferentiated liposarcoma with chondroblastic osteosarcomatous dedifferentiation. *Pathol Int* 50: 558-561, 2000.
- 16) Hasegawa T, Seki K, Hasegawa F, et al.: Dedifferentiated liposarcoma of retroperitoneum and mesentery: varied growth patterns and histological grades-a clinicopathologic study of 32 cases. *Hum Pathol* 31: 717-727, 2000.
- 17) Forus A, Larramendy ML, Meza-Zepeda LA, et al.: Dedifferentiation of a well-differentiated liposarcoma to a highly malignant metastatic osteosarcoma: amplification of 12q14 at all stages and gain of 1q22-q24 associated with metastases. *Cancer Genet Cytogen* 125: 100-111, 2001.

- 18) Toshiyasu T, Ehara S, Yamaguchi T, et al: Dedifferentiated liposarcoma of the retroperitoneum with osteosarcomatous components: report of two cases. *Clin Imaging* 33: 70-74, 2009.
- 19) Yu L, Jung S, Hohnowski L, et al.: Best cases from the AFIP: dedifferentiated liposarcoma of soft tissue with high-grade osteosarcomatous dedifferentiation *Radiographics* 25: 1082-1086, 2005.
- 20) Del Rio P, Rocchi M, Viani L, et al.: Rare giant retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma with osteosarcomatous components A case report. *Ann Ital Chir.* 21:85:S2239253X14022531. 2014.
- 21) Sun W, Sun X, Cao D: Dedifferentiated liposarcoma of the retroperitoneum with osteosarcomatous component. *Clin Pract* 2: e33. 2012.
- 22) Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, et al.: Well-differentiated liposarcoma with low-grade osteosarcomatous component: an underrecognized variant. *Am J Surg Pathol* 34: 1361-1366, 2010.
- 23) Yamashita K, Kohashi K, Yamada Y, et al.: Osteogenic differentiation in dedifferentiated liposarcoma: a study of 36 cases in comparison to the cases without ossification . *Histopathology* 72:729-738, 2018.
- 24) Inatani H, Yamamoto N, Hayashi K, et al.: Do mesenchymal stem cells derived from atypical lipomatous tumors have greater differentiation potency than cells from normal adipose tissues? *Clin. Orthop Relat. Res.* 475:1693-1701, 2017.
- 25) Kato H, Hatori M, Kokubun S, et al.: CA125 Expression in Epithelioid Sarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 34:149-154, 2004.
- 26) Boss DS, Glen H, Beijnen JH, et al: Serum beta-HCG and CA-125 as tumor markers in a patient with osteosarcoma: case report. *Tumori.* 97:109-114, 2011.
- 27) Jiang L, Luan L, Yun H, et al: Extraosseous Osteosarcoma of the Liver Demonstrated on 18F-FDG PET/CT Imaging. *Clin Nucl Med.* 41:650-653, 2016.