

研究

EWSR1 のシグナル異常が認められた
基質産生乳癌の 1 例

佐久間 宣博¹⁾、堀 眞佐男²⁾、三村 貴裕²⁾、木村 勝隆²⁾
引地 理浩³⁾、佐藤 宏喜³⁾

¹⁾水戸赤十字病院 検査部、²⁾水戸赤十字病院 病理診断部
³⁾水戸赤十字病院 外科部

A case of matrix-producing breast carcinoma with EWSR1 abnormality

要旨

今回我々は EWSR1 のシグナル異常(増幅)が検出された乳腺原発基質産生癌の 1 例を経験した。症例は 73 歳の女性で右 C 領域に腫瘤を触知し、当院で乳腺原発基質産生癌と診断され乳房部分切除術が施行された。ステロイドホルモンレセプターおよび HER2 は陰性で triple negative cancer であった。FISH 法による EWSR1 の解析では転座のスーパーリットシグナルが全く検出されなかった一方、38.2%の細胞に増幅を示唆するシグナル増加が認められた。このような乳癌では稀な遺伝子異常の検出が、特に triple negative cancer の新たな治療法開発に役立つことを期待したい。

Nobuhiro Sakuma, et.al:ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 42:11—16,2009(2008.11.30 受理)

KEYWORDS

乳癌、基質産生癌、EWSR1、triple negative

【はじめに】

乳腺原発の基質産生癌 (Matrix-producing carcinoma、以下 MPC とする) は Wargotz & Norris らによって提唱されたまれな腫瘍で¹⁾、その殆どがステロイドホルモンレセプター陰性かつ HER2 陰性の triple negative cancer (以下 TNC とする) である。乳癌取扱い規約改定(第16版)に伴い新たに一特殊型として分類されることになった。その腫瘍細胞は粘液腫・軟骨様基質を含み、細胞自体も粘液型軟骨肉腫に見えるほど結合性・分化度が悪いものが多い。筆者らは骨外性粘液型軟骨肉腫の代表的遺伝子異常 EWSR1(22q12 転座)²⁾と同様の異常が存在するのではないかという仮説を立てた。今回術前 MPC と診断された 1 症例を経験したので、その細胞・組織・免疫組織化学染色所見に加え FISH 法による EWSR1 遺伝子解析の結果を報告する。

【症例】

73歳女性で気管支喘息、右卵巣嚢腫、急性虫垂炎の既往がある。家族歴に特記すべきものはない。約 2 か月前より右乳房に腫瘤を触知するようになり近医を受診し、悪性腫瘍の疑いで当院外科に紹介となった。触診上は直径約3cm、胸壁に対して可動性良好な dimpling sign を示す硬い腫瘤を右 C 領域に触れた。腫瘍マーカー(CEA、CA15-3、NCC-ST-439)の上昇は認められなかった。超音波画像およびマンモグラフィーの所見はいずれもカテゴリー 5 で乳腺原発悪性腫瘍と診断された(図 1、2)。穿刺吸引細胞診、針生検で悪性腫瘍であることが確認されたため右乳房部分切除術が施行された。術中センチネルリンパ節生検と断端確認が迅速組織診断で行われたが、リンパ節転移は認められず腋窩リンパ節郭清は省略され切除断端も陰性と判定された(T2N0M0)。術後化学療法(CEF; エンドキサン 700mg、



図1

右10時方向に径22mmの卵円形、分葉状低エコー領域が認められる。辺縁は不整である。Category 5と判定された。

ファルモルピシン 120mg、5-FU750mg)を4サイクル施行後残存乳房に放射線照射(50Gy)が施行された。現在術後14ヶ月経つが再発・転移は認められていない。

【穿刺吸引細胞所見】

ヘマトキシリンに淡染する軟骨基質様の物質を含む細胞集塊が多数認められ、個々の細胞は核細胞質比が高く核形は卵円ないしは不整であった(図3)。弱いながらも上皮性の結合が存在すること、基質への移行に介在する紡錘形細胞が殆ど認められないことよりClass V、基質産生癌と診断された。

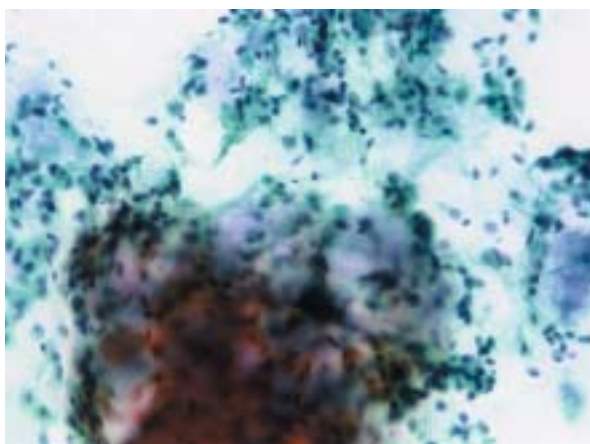


図 3-A

ヘマトキシリンに淡染する軟骨基質様の物質を含む異型細胞集塊である。(A)。上皮性結合の存在がうかがわれるが、個々の細胞は核細胞質比が高く分化度の低い癌が疑われる(B)



図 2

右10時方向に径20mmの高濃度で辺縁が微細鋸歯状の腫瘤が認められる。Category 5と判定された。

【病理組織所見】

切除材料は直径21mmの辺縁不整な白色充実性腫瘍であり、中央は周囲に比べて平滑で光沢が目立った(図4)。光顕上辺縁部に低分化型の癌巣が存在し、中央に向かって軟骨・粘液腫様基質が増加していた。癌巣と基質産生化生部間に紡錘形細胞の介在は殆ど認められなかった(図5)。脈管内侵襲像は認められなかった。病理最終診断は基質産生癌、pT2N0M0となった。

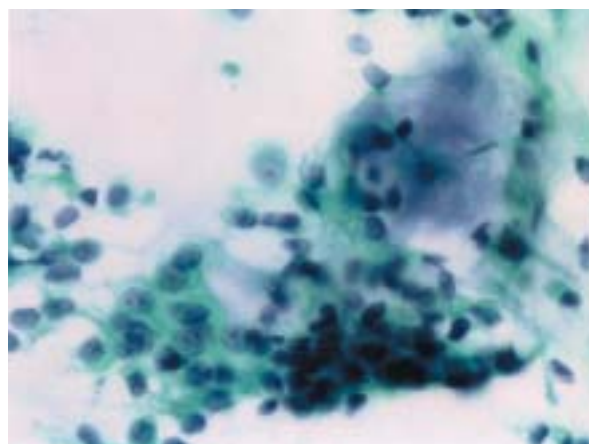


図 3-B



図 4
 辺縁不整な白色充実性腫瘍が認められる。その中央部出血は術前針生検の影響である。

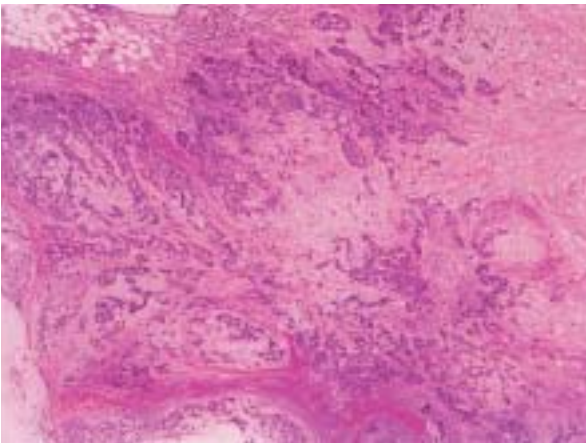


図 5-A
 腫瘍の組織所見(HE 染色)。辺縁部に癌組織、中央部に粘液腫様の無細胞基質領域を認める(A)。

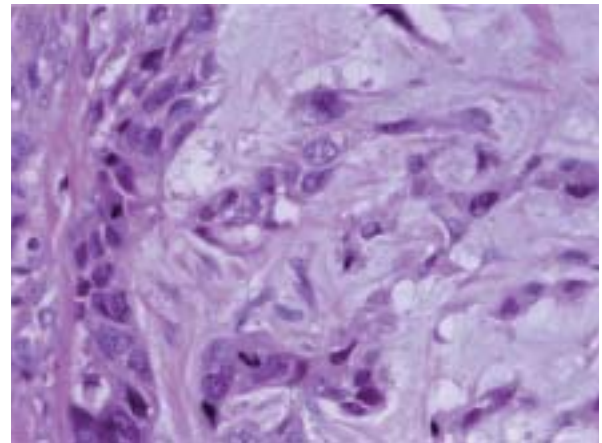


図 5-B
 腫瘍上皮細胞と基質間を介在する紡錘型細胞が欠如している(B)。

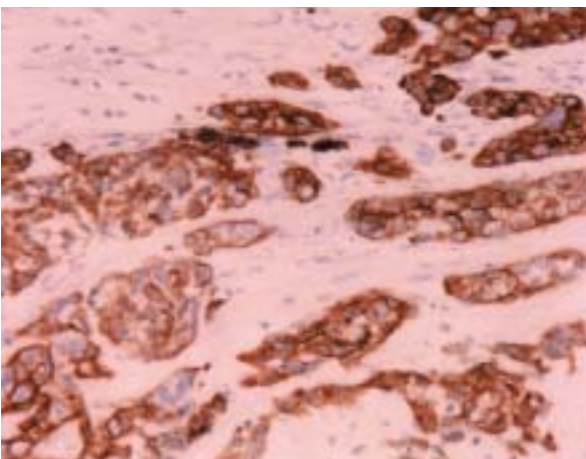
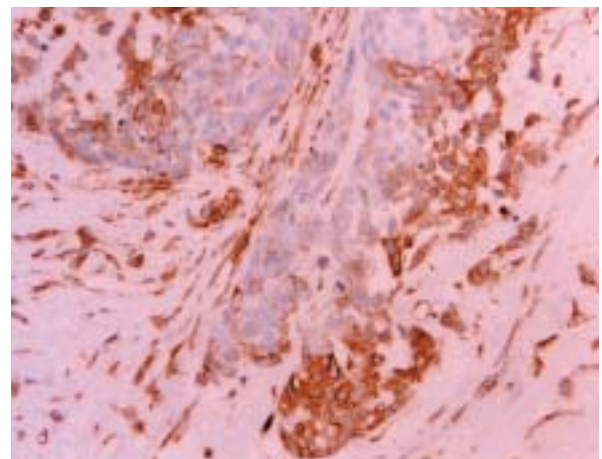


図 6-A
 サイトケラチン CK7(A)と vimentin(B)の免疫染色像。基質産生の強い中央寄りの細胞ほど vimentin の陽性所見が目立つ。



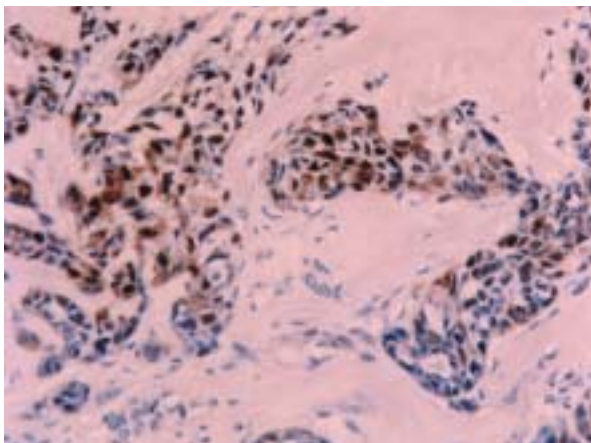


図 7-A

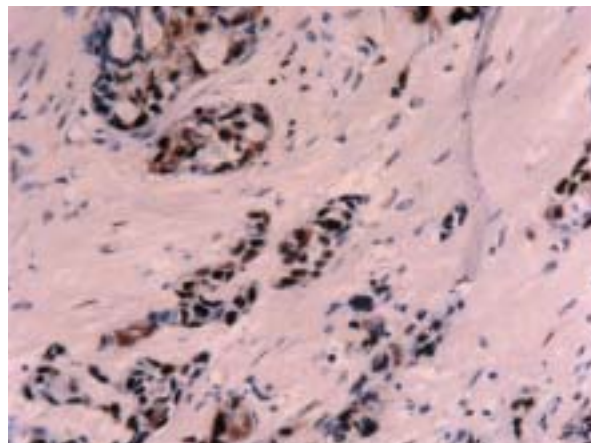


図 7-B

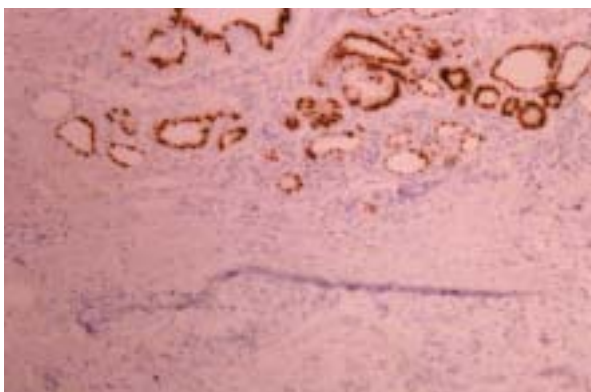


図 7-C

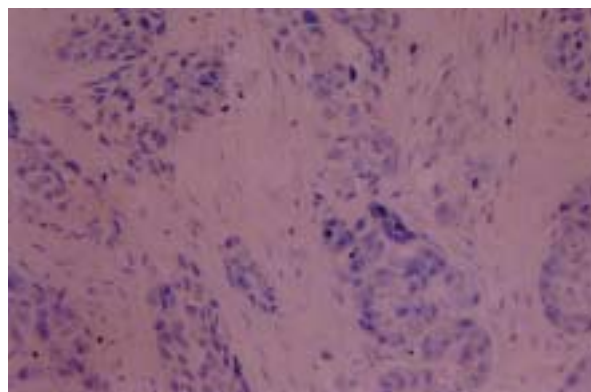


図 7-D

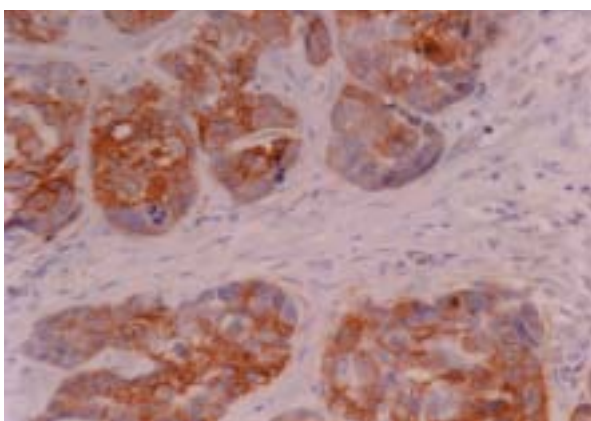


図 7-E

図 7

S-100 蛋白(A)・NSE(B)・ER(C)・HER2(D)・EGFR(E)の各免疫染色像。ERは既存の乳管上皮のみに反応しており陰性と判定される。

【免疫組織化学染色所見】

サイトケラチン(CK7)は腫瘍の中でも特に辺縁部に強く発現し、間葉系マーカーのビメンチンは腫瘍の中心寄りに多く陽性所見を示した。(図6)。腫瘍細胞の一部では神経内分泌マーカー(S-100・NSE・クロモグラニン・シナプトフィジン)のうちS-100・NSEが陽

性であった。エストロゲン・プロゲステロン両ホルモンレセプター(ER・PgR)は非癌部乳管上皮のみに陽性であり、またHER2も陰性(score 0)であり、所謂TNCであったが、HER familyに属するEpidermal growth factor receptor(EGFR)抗体が多くの腫瘍細胞に陽性所見を示した(図7)。

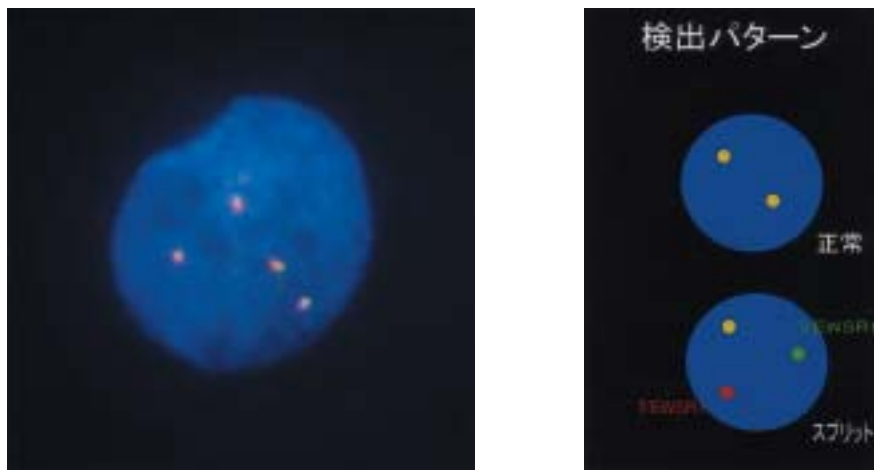


図 8

FISH 法による EWSR1 の解析結果. 転座を示す緑色・赤色シグナルは存在しないが、正常の 2 倍のシグナル増加が認められる.

【EWSR1 の解析】

FISH 法により t(9:22)(q22;q12)を標的としたスプリットシグナルの解析を行った. 102 個の腫瘍細胞中スプリットシグナルを発現した細胞はなかった. 一方、シグナル増加が認められた細胞が 39 個(38.2%)存在し、そのうち 35 個は 2 倍増幅パターンを示した(図 8).

【考察】

MPC は乳癌取扱い規約の改正(第 16 版)に伴い、従来の骨・軟骨化生癌の亜型から独立して特殊型の一組織型として扱われることになった³⁾. 通常の骨・軟骨化生癌に比べて組織所見・予後がかなり異なることが大きな要因と思われる. その術前の細胞診断も症例の蓄積により比較的容易になってきた. 本症例の細胞診検体にも認められたヘマトキシリンに淡染する軟骨基質様の物質を含む癌細胞集塊はすでに教科書的に記載されている⁴⁾. また介在する紡錘形細胞の欠如、比較的クリアな背景から容易に骨・軟骨化生癌と鑑別できた. また上皮性の結合が一部でも確認できれば軟骨肉腫と見誤ることはまずないと思われる.

MPC の病理組織検体に認められる特徴的な所見は、極めて分化度の悪い上皮成分と基質産生化生部、中央部の acellular zone の存在、そして細胞診所見同様の癌巣と化生部両者を介在する紡錘形細胞の欠如である⁵⁾. 本症例の病理組織もこれらの所見を全て含んでいた.

Tsuda ら⁶⁾ は組織所見と免疫組織化学的検討をもとに MPC を紡錘細胞癌や異型髄様癌などの TNC と共に「未分化型乳癌」の一組織型とみなした. それによるとビメンチン、

S-100、 α SMA といった分化型乳管癌では通常発現しない抗体がこれらの TNC では発現率が有意に高くなるという. 今回の症例もビメンチン、S-100、NSE といった乳癌よりもむしろ軟骨肉腫に発現しやすいマーカーが陽性であったことより、この乳癌の分化度の低さを示している.

MPC の診断は進歩しているが治療に関しては有効な術後療法が見当たらないのが現状である. MPC は TNC の代表格であり、本症例も TNC であったことから術後のホルモン療法やトラスツズマブ療法効果はあまり期待できないと考えられる. しかし MPC の生物学的特性について最近遺伝子学的に徐々に解明されつつある. Tsuda⁶⁾らは MPC 症例の EGFR 抗体陽性率が分化型の乳管癌症例の陽性率に比べて有意に高いことを証明した. EGFR 陽性率が高いことは他施設でも確認されており、この抗体を応用した新たな遺伝子治療に期待している報告が目立つ^{7,8)}. 今回の症例も腫瘍細胞の多くに EGFR が発現していたことより、その術後療法に適用できるのではないかと期待される. その一方で TNC の多彩な遺伝子異常の存在を考えると、既知の遺伝子のみならず新たな遺伝子を標的とした治療戦略も必要なのではないかと筆者らは考えていた. 今回われわれは MPC が粘液型軟骨肉腫

と似た組織所見を有していることに着目し、t(9:22)(q22;q12)の存在を期待して FISH 法による検索を行った。結果として転座は証明されなかったが、新たな染色体レベルでの異常が検出されたことは非常に興味深い。今まで乳癌に関しては EWSR1 の異常に関する報告はなく、今回の発見が MPC に潜む未知の遺伝子異常を発見できる契機になるのではないかと期待している。

TNC は全国乳癌患者登録調査報告によると ER・PgR・HER2 全てを検索した乳癌の約 15%を占めている。これは ER・PgR 陽性かつ HER2 陰性症例 (約 54%) に次いで 2 番目に多く、決して稀な乳癌ではないことを意味している。しかも悪性度が高く治療法のターゲットが明らかになっていないので、最近注目されているわけであるがアポクリン癌や腺様嚢胞癌といった予後良好組織型も含まれてしまっている。将来 TNC が遺伝子レベルから細分類されるのではないかと考えられるが、その試みはすでに始まっているといつて良いだろう⁹⁾。

【結語】

MPC をはじめとする TNC の多くはその治療方針に関しては定まったものではなく、本症例のごとく術後放射線あるいは化学療法をとりあえず施行している施設が多いのが現状である。一方乳癌の治療は標準化から個別化へ向かっているのも事実であり、今後は症例ごとの幅広い遺伝子異常検索が望まれる時代に突入することが予想される。そのためにわれわれは多くのヒトゲノムに関する知識を深めていく努力が必要であろう。

文献

- 1) Wargotz ES、Norris HJ.: Metaplastic carcinoma of the breast. I. Matrix-producing carcinoma. *Hum Pathol* 20:628-35、1989
- 2) Brody RI、Ueda T、Hamelin A et al.: Molecular analysis of the fusion of EWS to an orphan nuclear receptor gene in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Am J Pathol* 150:1049-58、1997
- 3) 秋山太、堀井理絵: 組織型分類の解説—日本乳癌学会— 病理と臨床 26:1024-28、2008
- 4) 土屋眞一: 新版乳腺細胞診カラーアトラス、第 1 版、p146-7、医療科学社、2007
- 5) Hama Y、Tsuda H、Sato K et al.: Invasive ductal carcinoma of the breast with a large central acellular zone associated with matrix-producing carcinoma. *Tumori* 90: 498-500、2004
- 6) Tsuda H、Tani Y、Weisenberger J et al.: Frequent KIT and epidermal growth factor receptor overexpressions in undifferentiated-type breast carcinomas with 'stem-cell-like' features. *Cancer Sci* 96: 333-9、2005
- 7) Beatty JD、Atwood M、Tickman R et al.: Metaplastic breast cancer: clinical significance. *Am J Surg* 191: 657-64、2006
- 8) Leibl S、Moinfar F: Metaplastic breast carcinomas are negative for Her-2 but frequently express EGFR(Her-1): potential relevance to adjuvant treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors? *J Clin Pathol* 58: 700-4、2005
- 9) Cleator S、Heller W、Coombes RC: Triple-negative breast cancer: therapeutic options. *Lancet Oncol* 8: 235-44、2007