

# 食道癌の肉腫化および 進展に関する分子病理学的検討

佐野彰彦<sup>1), 2)</sup>、櫻井信司<sup>2)</sup>、加藤広行<sup>1)</sup>、榎本剛彦<sup>3)</sup>、  
神田達夫<sup>3)</sup>、味岡洋一<sup>4)</sup>、細谷好則<sup>5)</sup>、桑野博行<sup>1)</sup>

1) 群馬大学大学院 病態総合外科学、2) 群馬大学大学院 病理診断学、  
3) 新潟大学大学院 消化器・一般外科、4) 新潟大学大学院 分子・病態病理学、5) 自治医科大学 消化器外科

## 1. はじめに

食道癌肉腫は食道原発悪性腫瘍の0.2-2.8%に見られるまれな腫瘍である。その組織発生と細分類についてはさまざまな議論がなされてきたが、癌肉腫の組織発生を上皮一元説でとらえ、扁平上皮癌が metaplasia を起こし、上皮細胞の性質を失って肉腫様細胞に変化したものにとらえる概念はコンセンサスが得られつつあるものと考えられる。典型的な癌肉腫は食道内腔にポリープ状隆起性病変を形成し、時に粘膜下腫瘍との鑑別が問題となる。食道の狭窄に伴う臨床症状が出現しやすく早期に発見されるため、通常の食道癌と比較して予後は良いとする報告がある一方、5年生存率に有意な差はなく、通常の食道癌と比較して血行性転移をきたしやすいとの報告もある。これは肉腫成分が癌に由来しているとしても、その特性として肉腫に近い性質を腫瘍が獲得している可能性を示唆している。

一方、近年、さまざまな悪性腫瘍において分子標的治療薬の有効性が報告されており、消化管粘膜下腫瘍で最も頻度の高い消化管間質腫瘍 (Gastrointestinal Stromal Tumor) に対する Imatinib mesylate や乳癌に対する trastuzumab などは、新しい癌治療のモデルとして注目されている。

最近、われわれは食道癌肉腫症例のなかに、免疫組織化学的に KIT 陽性を示す GIST との鑑別が困難な症例を経験した。しかしこの腫瘍に c-kit 遺伝子の変異はなく、通常 GIST では発現しない Desmin や S100 蛋白に陽性を示し、表層には扁平上皮癌のコンポーネントが存在していたことより食道癌肉腫と診断せざるを得ない症例であった。

食道癌肉腫はまれな腫瘍であるため報告のほとんどは小数例のケースレポートであり、まとまった症例を

比較解析した研究はほとんどない。その肉腫成分の形態や分布、癌成分との比率はさまざまであり、症例によってその分化、悪性度などの腫瘍特性は異なるものと推測される。本研究では、まれな食道癌肉腫症例を集積、比較検討することによって、肉腫成分の分化、悪性度など臨床病理学的な特徴を明らかにするとともに、将来の分子標的治療薬による癌治療を見据え、癌肉腫における癌、肉腫成分双方について各種チロシンキナーゼ型レセプターの発現、遺伝子異常の有無を評価する。

## 2. 方法

当院および関連・協力施設において集積した食道原発癌肉腫症例21例を対象とした。平均年齢66.6 (51-81) 歳、全例男性、主占居部位は Ut/Mt/Lt=5/8/8 例であった。これらの症例を用い、以下の検討を行った。

① 食道原発癌肉腫の臨床病理学的特徴の検討

② 肉腫成分の細胞分化、増殖能についての評価

上皮マーカー (cytokeratin, EMA)、vimentin、筋系マーカー (SMA, Desmin)、神経マーカー (S100) に対する抗体を用いた免疫染色を行い、肉腫成分の細胞分化を評価した。また、抗 MIB-1 抗体を用いた増殖細胞の Ki-67 labeling index を計測し、癌成分と肉腫成分の腫瘍増殖能を比較した。

③ チロシンキナーゼ型レセプター (RTKs) 発現の評価

分子標的治療薬のターゲットとなりうるチロシンキナーゼ型レセプター (RTKs: PDGFRA, PDGFRB, KIT, MET, EGFR, HER-2) の発現について免疫組織化学的に検索した。評価の際には癌腫成分、肉腫成分それぞれ

れについて検討した。

#### ④ 過剰発現の見られた RTKs の遺伝子変異・遺伝子増幅の検索

上記免疫組織化学的検索にて各症例の癌、肉腫成分それぞれで過剰発現の見られた RTKs について、遺伝子変異、遺伝子増幅の有無についての検索を行った。具体的にはこれまで他の腫瘍で変異の報告されている傍細胞膜領域、キナーゼドメインを中心に、ホルマリン固定パラフィン包埋材料より抽出した DNA を PCR で増幅、ダイレクトシーケンシングにより遺伝子変異の有無を検索した。遺伝子増幅については各 RTKs 遺伝子特異的なプローブを作成し、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて FISH を行った。

### 3. 結果

#### ① 食道原発癌肉腫の臨床病理学的特徴の検討

肉眼型はいずれもポリープ様あるいは隆起性腫瘍であり、3例に潰瘍性病変を伴っていた。11例に腫瘍周囲に扁平上皮癌の表在性進展を認めた。肉腫成分の組織像は多彩で、全例で異型を伴う紡錘形細胞の増殖を認め、Malignant fibrous histiocytoma (3例) や Leiomyosarcoma (2例)、Chondrosarcoma (1例) に類似した組織の混在を認めた。壁深達度は T1/T2/T3/T4=8/6/6/1例、リンパ節転移を11例(52.4%)に認めた。リンパ節転移巣の組織型は、全例において扁平上皮癌が見られ、そのうち2例に肉腫成分の混在を認めた。

#### ② 肉腫成分の細胞分化、増殖能についての評価

免疫組織化学的検討では、肉腫成分において、cytokeratin/EMA/vimentin/SMA/Desmin/S100 の発現を4/2/19/16/0/3例に認めた。Ki-67 labeling index は、癌腫成分35.8% (15.6%–58.4%)、肉腫成分40.7% (19.5%–61.4%) といずれも高い陽性率を示したが、両者に有意差を認めなかった ( $p=0.132$ )。

#### ③ チロシンキナーゼ型レセプター (RTKs) 発現の評価

免疫組織化学的に食道原発癌肉腫における各種 RTKs の発現を検討した。癌腫成分および肉腫成分における KIT/PDGFRB/PDGFRB/MET/EGFR/HER-2 発現をそれぞれ1/1/0/12/13/2例および2/2/0/12/11/0例に認めた。それぞれの成分による

RTKs の発現に差を認めなかった。

#### ④ 過剰発現の見られた RTKs の遺伝子変異・遺伝子増幅の検索

それぞれの RTKs 過剰発現を認めた症例につき、direct sequence により遺伝子変異解析を行った。c-kit (exon9, 11, 13, 17)、PDGFRA (exon12, 18)、c-met (exon14)、EGFR (exon19–21) につき検討した。2例において EGFR exon20 に missense mutation (T790A) を認めたが、他の遺伝子に変異は認めなかった。また、FISH により遺伝子増幅の有無につき検討した。それぞれの遺伝子コピー数の増加 (High polysomy) あるいは遺伝子増幅 (Amplification) を認める症例を FISH-positive として評価すると、c-kit: 1/3例 (33.3%)、PDGFRA: 0/3例 (0%)、MET: 1/16例 (6.3%)、EGFR: 8/19例 (42.1%) であった。HER-2 に関しては、免疫組織化学的検討で肉腫成分における発現を認めなかったため、FISH は行わなかった。

### 4. 考察

食道原発癌肉腫は、肉眼型にポリープ様隆起を特徴とし、腫瘍周囲に扁平上皮癌の表在性進展を伴う。中高年の男性に多く、リンパ節転移を高率に認めるなど扁平上皮癌と共通する部分もあるが、肉腫成分の組織像は非常に多彩で、症例ごとに組織学的特徴やその悪性度、分子病理学的特徴をとらえることが必要であると思われる。

免疫組織学的には、肉腫成分の多くは vimentin、SMA 陽性を示し、間葉系細胞への分化を示すが、上皮性マーカーに陽性となる症例も認められ、これまでの報告通り、肉腫成分は癌由来であると考えられた。また、Ki-67 染色では、癌腫成分、肉腫成分ともに高い増殖能を有することが確認された。

癌腫成分、肉腫成分それぞれにおいて、さまざまな RTKs の発現を認め、特に MET および EGFR 発現を半数以上に認めた。遺伝子変異はほとんどの症例で認めなかったものの、EGFR については遺伝子増幅を42.1%に認め、これらは癌腫成分、肉腫成分いずれにおいても増幅が見られたことから、EGFR の増幅が癌の肉腫化に関与している可能性が示唆され、分子標的治療の target として有望である可能性が示唆される。