

症 例

十二指腸分類不能紡錘腫瘍の1例

名古屋大学大学院医学系研究科消化器外科学¹⁾, 名古屋大学医学部病理部²⁾
山中雅也¹⁾ 猪川祥邦¹⁾ 田中伸孟¹⁾ 高見秀樹¹⁾
林真路¹⁾ 露木悠太²⁾ 小寺泰弘¹⁾

症例は45歳, 男性. 黒色便で近医を受診し, 上部消化管内視鏡検査で十二指腸腫瘍を認めた. 生検結果からは, *SYT* 遺伝子の転座は認めないが, 免疫染色や組織像から十二指腸滑膜肉腫と診断され, 亜全胃温存脾頭十二指腸切除術を施行した. しかし, 術後の切除検体からも *SYT* 遺伝子転座は認めず, 滑膜肉腫は否定された. *EWSRI* の転座は認めたが, 融合遺伝子までは確定できなかった. 組織像からは, round cell sarcoma with *EWSRI*-non-ETS fusions という疾患概念に当てはまる可能性を指摘されたが, 最終的には分類不能の紡錘細胞腫瘍との診断に至った. Round cell sarcoma with *EWSRI*-non-ETS fusions という疾患概念は2020年に新たにできた分類であり, 本邦ではこの分類にかかわる報告はない. 貴重な病理結果である十二指腸紡錘細胞腫瘍を経験したので報告する.

索引用語: Ewing肉腫, *EWSRI*-non-ETS fusions, 十二指腸腫瘍

緒 言

Ewing肉腫はEwingによって骨腫瘍として最初に報告され¹⁾, *EWSRI*とETS familyの変異を有する小円形細胞の肉腫である. 主に小児や若年者の骨に発生し, 稀に軟部組織にも発生する. Delattreらによって, 骨以外の腫瘍や未分化外胚腫瘍にもEwing肉腫と共通した染色体転座を有することが判明し, Ewing肉腫ファミリー腫瘍と総称される疾患概念が提示された²⁾.

これまで一括りにEwing肉腫ファミリー腫瘍とされてきたものが, 原因遺伝子によって2020年のWHO分類から新たに再分類された. *EWSRI*とETS familyに変異がある肉腫をEwing肉腫とし²⁾, その他*CIC*や*BCOR*遺伝子に変異があるものを独立した疾患概念とした. そして, *EWSRI*の変異があるがETS familyに変異がないものをround cell sarcoma with *EWSRI*-non-ETS fusions と分類した.

今回, round cell sarcoma with *EWSRI*-non-ETS fusions と診断される十二指腸肉腫の手術症例を経

験したので報告する.

症 例

患者: 45歳 男性.

主訴: 黒色便, 貧血.

既往歴: 高血圧, 胆石症, めまい.

家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 2020年2月より黒色便とふらつきがあり, 近医を受診した. 近くの総合病院で精査したところ十二指腸腫瘍を指摘され, 生検で十二指腸滑膜肉腫と診断され当院へ紹介された.

入院時血液生化学検査所見: 軽度の貧血を認め, CRPと白血球数の上昇を認めた.

上部消化管内視鏡検査所見: 十二指腸水平脚に半周性の潰瘍を伴う隆起性病変を認めた (Fig. 1a). 上皮性変化に乏しく, 陥凹を伴う粘膜下腫瘍と判断した. 超音波内視鏡検査では直径10cmの十二指腸の筋層から発生する腫瘍を認めた (Fig. 1b).

腹部造影CT所見: 十二指腸水平脚に直径80mmで, やや内部不均一な腫瘍を認めた. 下大静脈とは接しているが境界があるようにも見え, 上腸間膜動脈や上腸間膜静脈とも接しているが明らかな浸潤所見は認めなかった (Fig. 1c, d).

MRI所見: 十二指腸水平脚にT2で不均一な高信号,

2022年1月28日受付 2022年3月15日採用

(所属施設住所)

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65

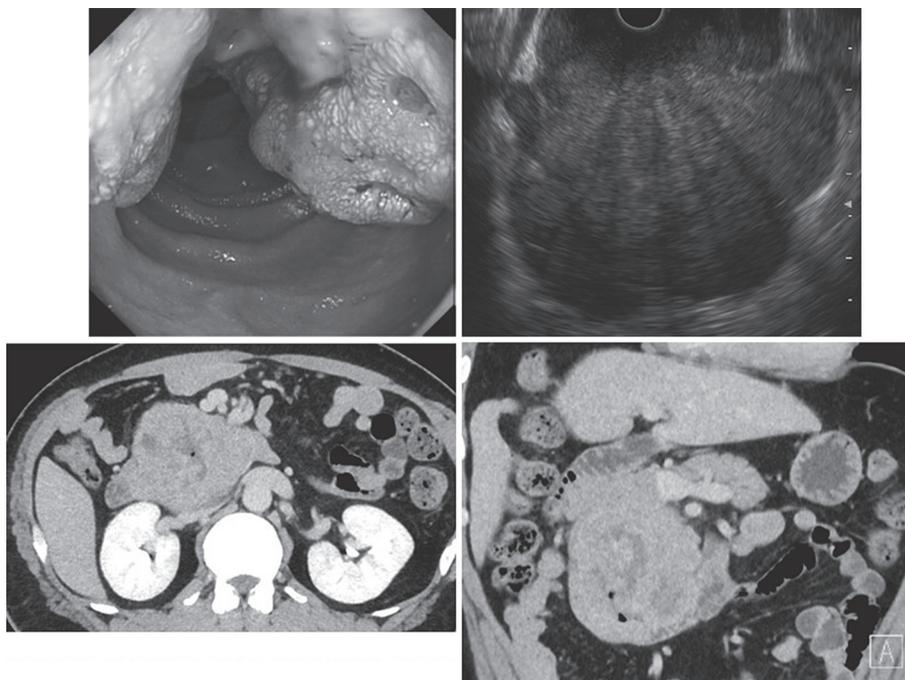


Fig. 1a) 内視鏡画像：十二指腸水平脚に2型腫瘍を認めた。b) 超音波内視鏡画像：直径10cmの十二指腸筋層から発生する腫瘍を認めた。c, d) 腹部造影CT：十二指腸水平脚に直径80mmで、やや内部不均一な腫瘍を認めた。下大静脈とは接しており、上腸間膜動脈や上腸間膜静脈には明らかな浸潤所見は認めなかった。

a	b
c	d

拡散強調画像で高信号の腫瘍を認め、脾頭部との境界は不明瞭であった。

FDG-PET 検査所見：十二指腸腫瘍には、SUVmaxが7.94のFDG集積を認めた。明らかなリンパ節転移や遠隔転移を示唆するようなFDG集積は認めなかった。

手術所見：腫瘍は十二指腸に触知した。腹水なく、明らかな腹膜播種、肝転移を認めなかった。亜全胃温存脾頭十二指腸切除を施行したが、腫瘍と下大静脈の境界は剥離できず、静脈壁を一部合併切除し、標本を摘出した。下大静脈は縫合閉鎖し、再建はChild変法で施行した。手術時間575分、出血量1,846mlであった。

切除標本肉眼所見：十二指腸下行脚から水平脚にかけて直径10cmの腫瘍を認めた。腫瘍は十二指腸粘膜面に露出し、潰瘍を形成していた (Fig. 2a, b)。

病理組織学的検査所見：十二指腸漿膜下層から脾組織近傍に至る直径9×8cmの大きな腫瘍を認めた。組織学的には、比較的均一な短紡錘形細胞の密なびまん性の増殖と一部粘液状基質を背景に疎な索状配列を

認めた (Fig. 2c, d)。上皮マーカーのAE1/3やEMAが部分的に陽性を示した。SYT遺伝子変異は認めず、EWSR1の転座はFISH法で証明された (Fig. 3)。CIC変異やBCOR変異は認めなかった。組織像からは、滑膜肉腫やEwing肉腫ファミリー腫瘍などが鑑別にあがったが、SYT遺伝子変異がないため滑膜肉腫は否定された。また、EWSR1の転座があるが、転座の相手遺伝子は同定できなかった。組織像からは、EWSR1-ETS familyの融合遺伝子を持つ典型的なEwing肉腫ファミリー腫瘍ではないと判断された。以上より、round cell sarcoma with EWSR1-non-ETS fusionsの可能性を指摘されたが、融合遺伝子の確定ができなかったために最終的には分類不能の紡錘細胞腫瘍との診断に至った。

術後経過：術後1年経過し、現在無再発で外来通院中である。

考 察

Ewing肉腫は1921年にEwingによってdiffuse endothelioma of boneとして最初に報告された¹⁾。その後、

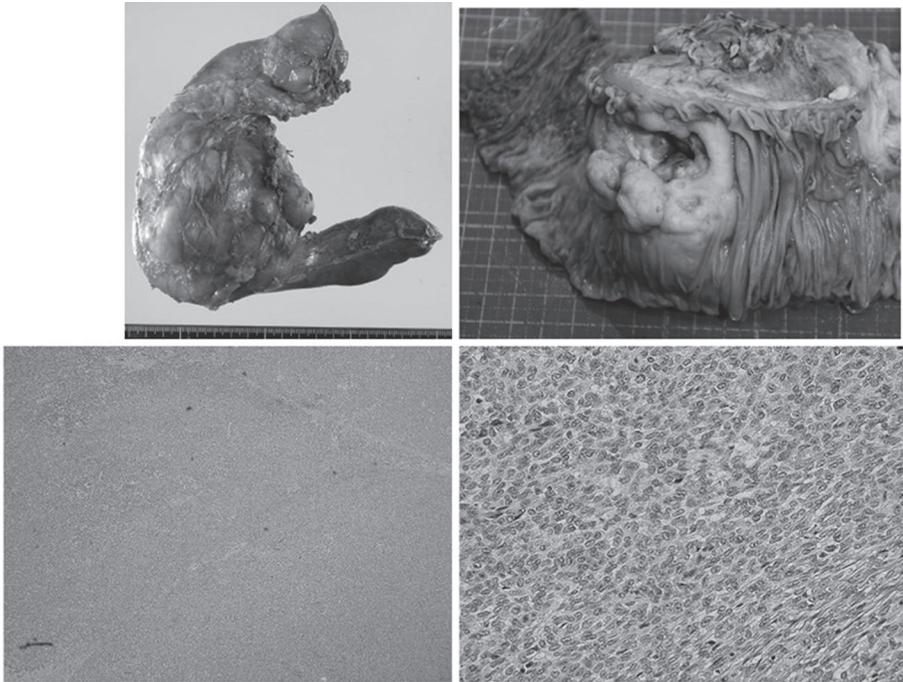
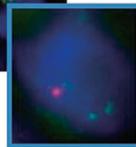
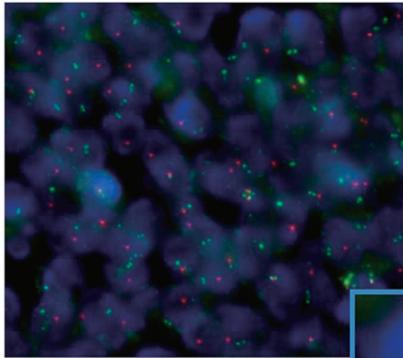


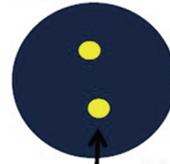
Fig. 2a) 切除後の標本写真. 直径10cmの腫瘍を認めた. b) ホルマリン固定後. 十二指腸粘膜面に露出し, 潰瘍形成を認めた. c) H.E. 染色, ×40. d) H.E. 染色, ×400. 比較的均一な短紡錘形細胞の密なびまん性増殖, 一部粘液状基質を背景に疎な索状配列を認めた.

a	b
c	d

患者検体



検出パターン



正常

融合シグナル



Break Apart

<プローブ> Vysis LSI EWSR1 Dual Color Break Apart Probe (旧名称:EWSR1 22q12)

Fig. 3 EWSR1 (22q12) FISH検査: 腫瘍細胞の核内に, 染色体相互転座を示すオレンジシグナルおよびグリーンシグナルを認め, 正常の融合シグナルをあまり認めなかった.

Table 1 腸管原発のEwing肉腫ファミリー腫瘍

No.	著者	年	年齢	性別	原発部位	組織像	CD99	chromogranin A	synaptophysin	遺伝子変異
1	尾崎	2004	49	男性	小腸	小型類円形	+	不明	不明	不明
2	kuwabara	2006	59	男性	下行結腸	多角形	+	+	不明	EWSR1-FLI1
3	福留	2011	78	女性	横行結腸	小円形	+	不明	不明	EWSR1変異
4	福留	2011	38	女性	横行結腸	小型均一	+	不明	+	EWSR1変異
5	佐藤	2013	20	男性	回腸	小円形	+	不明	+	不明
6	小林	2015	33	男性	十二指腸	小円形	+	-	-	EWSR1変異
7	高田	2017	68	男性	胃	小円形	+	+	+	EWSR1-FLI1
8	本症例	2022	45	男性	十二指腸	短紡錘形	+	不明	-	EWSR1変異

※医学中央雑誌で1984年から2020年までの期間で「Ewing肉腫ファミリー腫瘍」などで検索。

AngervallらによってEwing肉腫と同様の組織学的特徴を持つ小円形細胞の肉腫が報告され、骨外Ewing肉腫とされた³⁾。また、Stoutによって神経原発の小円形細胞腫瘍が報告され⁴⁾、その後Seemayerらによって報告されたperipheral neuroectodermal tumor (末梢性未分化神経外胚葉腫瘍)という疾患として統一されていった⁵⁾。近年、骨Ewing肉腫や骨外Ewing肉腫、末梢性未分化神経外胚葉腫瘍などは共通の染色体転座を有することが明らかとなり、Ewing肉腫ファミリー腫瘍という一つの疾患概念で呼ばれるようになった⁶⁾⁷⁾。このEwing肉腫ファミリー腫瘍の中で、遺伝子変異の種類に基づき、2020年のWHO分類から小円形細胞肉腫を*EWSR1*-ETS family融合遺伝子を有する狭義のEwing肉腫、*EWSR1*とETS family以外の遺伝子と融合する腫瘍、*CIC*の変異がある*CIC*肉腫、*BCOR*の変異がある*BCOR*関連肉腫の4つに分けられた⁸⁾。

医学中央雑誌で「Ewing肉腫ファミリー腫瘍」「末梢性未分化神経外胚性腫瘍」「末梢性未熟性神経外胚性葉腫瘍」をキーワードに1982年から2020年まで検索した結果、会議録を除いて、腸管原発のいわゆるEwing肉腫ファミリー腫瘍について本邦では7例の報告があり、本症例を含め8例報告されている (Table 1)^{9)~14)}。本症例と同様のround cell sarcoma with *EWSR1*-non-ETS fusionsに分類される症例が、この8例の中に含まれている可能性はあるが、遺伝子変異を同定する技術が確立されておらず、過去の報告では*EWSR1*-non-ETS fusionsの遺伝子変異の報告はない。実際に*EWSR1*-ETS familyとの融合が確認されているのも2例であり、*EWSR1*の変異があっても融合している相手遺伝子までは確定されていないものが多い。この特定された2例に関しては、*EWSR1*-FLI1の癒合遺伝子をPCRで増幅し、電気泳動で同定する

という手法をとっている¹⁰⁾¹⁴⁾。この方法では予め予測した融合遺伝子しか検出することができないため、融合遺伝子相手が複数ある疾患では臨床応用しにくいと考えられる。小林らが報告した症例に関してはchromogranin Aやsynaptophysinなどの神経マーカーも陰性であり、神経外胚葉性腫瘍とは矛盾する点もあり¹³⁾、*EWSR1*の融合相手も同定されておらず、十二指腸発生であり本症例と類似点も多く、round cell sarcoma with *EWSR1*-non ETS fusionに分類される可能性も考えられた。本症例でも、*EWSR1*の融合相手は同定できず確定診断に至ることはできなかった。

Round cell sarcoma with *EWSR1*-non-ETS fusionsに関する報告は、医中誌で検索する限りでは本邦ではまだ認めない。PubMedでもround cell sarcoma with *EWSR1*-non-ETS fusionsに関する報告は、現時点で4編認めただのみであった^{15)~18)}。ETS family以外で*EWSR1*に融合する遺伝子の報告としては、*NFATc2*や*PATZ1*の報告を認めるが症例は多くなく¹⁹⁾²⁰⁾、遺伝子に特徴的な所見も明らかにはなっていない。少ない症例数ではあるが、round cell sarcoma with *EWSR1*-non-ETS fusionsの症例は*EWSR1*-ETS family融合遺伝子を有する症例と比較し予後が悪く、CDKN2Aの喪失が原因ではないかという報告もある¹⁵⁾¹⁶⁾。このような違いが今後明らかになってくるとも想定され、融合遺伝子の相手を同定することや、組織学的な違いを知ることが、round cell sarcoma with *EWSR1*-non-ETS fusionsの今後の治療に必要であると、Lopez-NunezやGajdzisらも述べている¹⁷⁾¹⁸⁾。

本症例でも、*EWSR1*の融合相手遺伝子は同定できず、確定診断に至ることはできなかった。WHOのこの新しい分類は遺伝子変異の種類で定義されているが、各分類における予後の違いや治療法などは明らか

になっておらず、今後の検討課題である。本症例のように、稀少な腫瘍は症例の蓄積が困難で、通常、治療法の確立に時間を要する。一方で、遺伝子変異の種類に基づく分類を行うことで、臓器横断的に治療法が開発される可能性があり、簡便な融合遺伝子の同定方法の研究や、臓器横断的な症例の蓄積がこのような稀少な腫瘍の治療法の進歩に重要であると考ええる。

結 語

今回われわれは、*EWSR1*変異を認める非常に稀な消化管腫瘍を経験したので報告した。

なお、本論文の要旨は第55回愛知臨床外科学会(2021年2月、名古屋；現地・Web開催)で発表した。

謝 辞

病理画像の解釈に関してご教示いただきました、野島孝之先生(金沢大学附属病院病理部)、生田国大先生(名古屋大学医学部附属病院整形外科学)に深謝いたします。

利益相反：なし

文 献

- 1) Ewing J : Diffuse endothelioma of bone. Proc N Y Pathol Soc 1921 ; 12 : 17-24
- 2) Delattre O, Zucman J, Melot T, et al : The Ewing family of tumors-a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. N Engl J Med 1994 ; 331 : 294-299
- 3) Angervall L, Enzinger FM : Extraskelatal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. Cancer 1975 ; 36 : 240-251
- 4) Stout A : A tumor of the ulner nerve. Proc N Y Pathol Soc 1918 ; 8 : 2-12
- 5) Seemayer TA, Thelmo WL, Bolande RP, et al : Peripheral neuroectodermal tumors. Perspect Pediatr Pathol 1975 ; 2 : 151-172
- 6) Dorfman H, Czerniak B : Ewing's sarcoma and related entities. Bone Tumors, Mosby, St. Louis, 1998, p607-663
- 7) 麦島秀雄, 陳 基明, 横山良平他 : ユーイング肉腫ファミリー腫瘍. 日外会誌 2005 ; 106 : 437-443
- 8) 吉田朗彦 : 形態学的, 分子生物学的アプローチによる小児固形腫瘍の病理診断 ユーイング肉腫とユーイング様肉腫. 日小児血がん会誌 2019 ; 56 : 131-135

- 9) 尾崎信三, 山本真也, 川村明廣他 : 小腸に発生した末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍 peripheral primitive neuroectodermal tumor の 1 例. 日消外会誌 2004 ; 37 : 323-328
- 10) Kuwabara K, Ishida H, Shirakawa K, et al : Primitive neuroectodermal tumor arising in the colon : report of a case. Surg Today 2006 ; 36 : 193-197
- 11) 福留惟行, 駄場中研, 岡本 健他 : 腹腔内に発生したEwing肉腫/peripheral primitive neuroectodermal tumor の 2 例. 日臨外会誌 2011 ; 72 : 2410-2414
- 12) 佐藤雅之, 吉岡晋吾, 富田昌良他 : 小腸に発生したEwing's sarcoma (ES) /peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET) の 1 例. 消外 2013 ; 36 : 507-511
- 13) 小林亮介, 山本 宏, 貝沼 修他 : 十二指腸より発生したEwing肉腫ファミリー腫瘍の 1 例. 日臨外会誌 2015 ; 76 : 743-748
- 14) 高田暢夫, 尾崎和秀, 古北由仁他 : 胃原発末梢性未熟性神経外胚葉性腫瘍 peripheral primitive neuroectodermal tumor の 1 例. 日消外会誌 2017 ; 50 : 872-879
- 15) Tsuda Y, Zhang L, Meyers P, et al : The clinical heterogeneity of round cell sarcomas with *EWSR1/FUS* gene fusions : Impact of gene fusion type on clinical features and outcome. Genes Chromosomes Cancer 2020 ; 59 : 525-534
- 16) Davis JL, Rudzinski ER : Small Round Blue Cell Sarcoma Other Than Ewing Sarcoma : What Should an Oncologist Know? Curr Treat Options Oncol 2020 ; 21 : 90
- 17) Lopez-Nunez O, Cafferata B, Santi M, et al : The spectrum of rare central nervous system (CNS) tumors with *EWSR1*-non-ETS fusions : experience from three pediatric institutions with review of the literature. Brain Pathol 2021 ; 31 : 70-83
- 18) Gajdzis P, Pierron G, Klijanienko J : Cytology of Undifferentiated Round-Cell Sarcomas of Bone and Soft Tissue : Ewing Sarcoma or Not Ewing Sarcoma. That Is the Question. Acta Cytol 2022 ; 66 : 295-306
- 19) Szuhai K, Ijszenga M, de Jong D, et al : The

NFATc2 gene is involved in a novel cloned translocation in a Ewing sarcoma variant that couples its function in immunology to oncology. Clin Cancer Res 2009 ; 15 : 2259 – 2268

20) Pei J, Zhao X, Patchefsky AS, et al : Clinical application of RNA Sequencing in sarcoma diagnosis : An institutional experience. Medicine (Baltimore) 2019 ; 98 : e16031

A CASE OF UNCLASSIFIABLE SPINDLE TUMOR OF THE DUODENUM

Masaya YAMANAKA¹⁾, Yoshikuni INOKAWA¹⁾, Nobutake TANAKA¹⁾, Hideki TAKAMI¹⁾,
Masamichi HAYASHI¹⁾, Yuta TSUYUKI²⁾ and Yasuhiro KODERA¹⁾
Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine¹⁾
Department of Pathology and Laboratory Medicine, Nagoya University Hospital²⁾

The patient was a 45-year-old man. He presented with black stools, and an upper gastrointestinal endoscopy revealed a duodenal tumor. Although the biopsy results showed no translocation of the *SYT* gene, immunostaining and histology suspected duodenal synovial sarcoma. A subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy was performed. The postoperative resection specimens did not show any *SYT* gene translocation, and synovial sarcoma was ruled out. *EWSRI* translocation was observed, however, the fusion gene could not be detected by RNA sequencing. The histological findings suggested that his disease might fit the concept of “round cell sarcoma with *EWSRI*-non-ETS fusions”, but the final diagnosis was unclassifiable spindle cell tumor. The disease concept of “round cell sarcoma with *EWSRI*-non-ETS fusions” is a new classification established in 2020, and there are no reports on this classification in Japan. We report our experience of a spindle cell tumor of the duodenum, which is a valuable pathological result.

Key words : Ewing's sarcoma, *EWSRI*-non-ETS fusions, duodenal tumor