

Dual color in situ hybridization (DISH) 法により 診断し得た後腹膜脱分化型脂肪肉腫の 1 例

飯沼 光司¹, 菱田 勢始¹, 伊藤 裕基¹, 谷口 友規¹
高井 学¹, 加藤 大貴¹, 村松(前川)由佳¹, 中根 慶太¹
加藤 卓¹, 水谷 晃輔¹, 土屋 朋大¹, 東 敏弥²
村瀬 勝俊², 酒々井夏子³, 宮崎 龍彦³, 古家 琢也¹
¹岐阜大学大学院医学系研究科病態制御学講座泌尿器科学分野
²岐阜大学大学院医学系研究科病態制御学講座高度先進外科学分野
³岐阜大学医学部附属病院病理診断科

RETROPERITONEAL DEDIFFERENTIATED LIPOSARCOMA WHICH COULD BE DIAGNOSED USING DUAL COLOR IN SITU HYBRIDIZATION: A CASE REPORT

Koji IINUMA¹, Seiji HISHIDA¹, Hiroki ITO¹, Tomoki TANIGUCHI¹,
Manabu TAKAI¹, Daiki KATO¹, Yuka MURAMATSU (MAEKAWA)¹, Keita NAKANE¹,
Taku KATO¹, Kosuke MIZUTANI¹, Tomohiro TSUCHIYA¹, Toshiya HIGASHI²,
Katsutoshi MURASE², Natsuko SUZUI³, Tatsuhiko MIYAZAKI³ and Takuya KOIE¹

¹The Department of Urology, Gifu University Graduate school of Medicine

²The Department of General and Cardiothoracic Surgery, Gifu University Graduate school of Medicine

³The Department of Pathology, Gifu University School of Medicine

Ten years ago, a seventy-year-old female underwent extirpation of a left retroperitoneal tumor that was 58 × 36 mm in size. The pathological diagnosis was malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) at that time. The patients visited our hospital with the chief complaint of back pain at ten years after surgery. Computer tomography (CT) showed recurrent tumors at the pancreas and the left kidney. Fine-needle aspiration biopsy was performed because of the possibility of pancreatic tumor. The pathological diagnosis was the recurrence of MPNST. The patient underwent extirpation of the recurrent tumors along with the pancreatic body and tail, transverse colon, spleen and left kidney. The definitive diagnosis was dedifferentiated liposarcoma with murine double minute 2 (MDM2) gene amplification and positive of p16^{Ink4} (p16). The previously resected tumor also revealed MDM2 gene amplification and positive of p16. Based on these results, our diagnosis in this case was recurrence of dedifferentiated liposarcoma. At 6 months after surgery, the patient had no local recurrence or distant metastases.

(Hinyokika Kiyo 66 : 45-48, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_2_45)

Key words : Dedifferentiated liposarcoma, Dual color in situ hybridization

緒 言

脂肪肉腫は、後腹膜に発生する腫瘍の10~20%を占める、最も発生頻度の高い腫瘍である¹⁾。その中で高分化型脂肪肉腫の発生頻度が最も高いとされているが、脱分化型は約5%と稀な組織型であり、しかも悪性度が高く予後不良な疾患とされている²⁾。近年、遺伝子増幅の同定や免疫組織学的検査の発展に伴い、これらの方法を利用することで、これまで診断に苦慮していた症例の正確な診断が可能となってきた^{3,4)}。今回われわれは、dual color in situ hybridization (DISH) 法による murine double minute 2 (MDM2) 遺伝子の増幅の同定、および p16^{Ink4A} (p16) が診断に有用で

あった脱分化型脂肪肉腫の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 70歳, 女性

主 訴 : 背部痛

既往歴 : 脂質異常症

現病歴 : X年7月, 近医にて径 58 × 36 mm 左後腹膜腫瘍に対し, 左後腹膜腫瘍摘除術が施行された (Fig. 1)。病理学的に, 悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) の診断を得た。その後再発などは認めていなかったが, X + 10年8月背部痛を自覚し当院を受診した。



Fig. 1. Abdominal computed tomography revealed the retroperitoneal tumor near the left kidney (arrow).

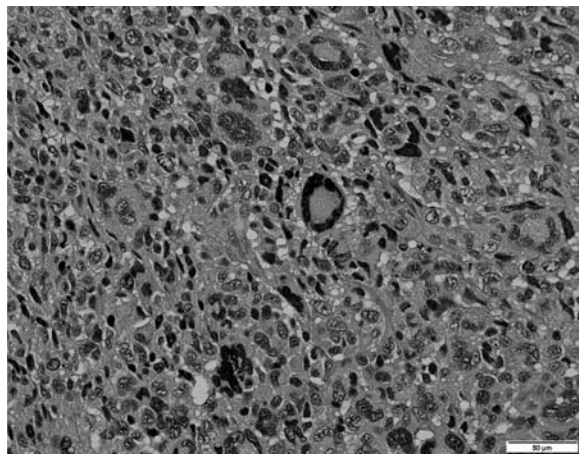
初診時現症：身長 155.1 cm, 体重 45.1 kg, 血圧 146/91 mmHg, 脈拍89/分, 整。腹部は平坦で軟, 腫瘍および体表リンパ節は触知せず, また圧痛も認めなかった。



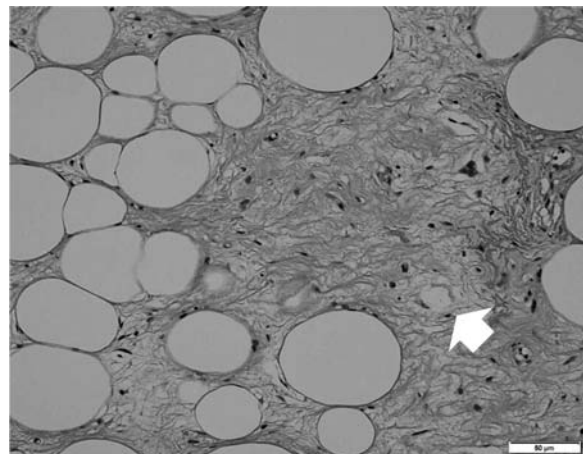
Fig. 2. Computed tomography revealed solid tumors at the pancreas and the left kidney (arrow).

血液検査：初診時の血液一般, 血液生化学検査, および尿所見に異常は認めなかった。

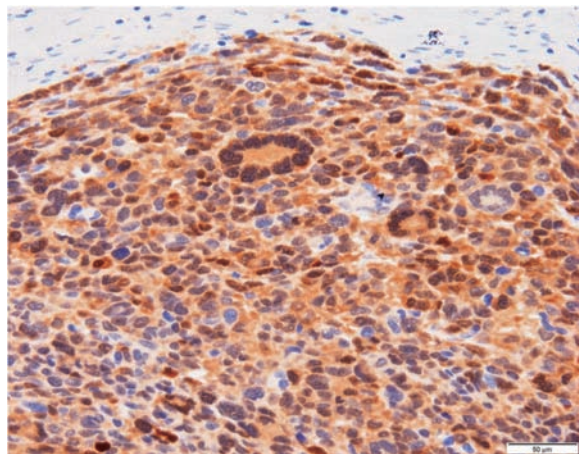
画像検査所見：単純 CT では, 膵体尾部背側および左腎に 42×47 mm の充実性腫瘍を認め, 造影CTでは



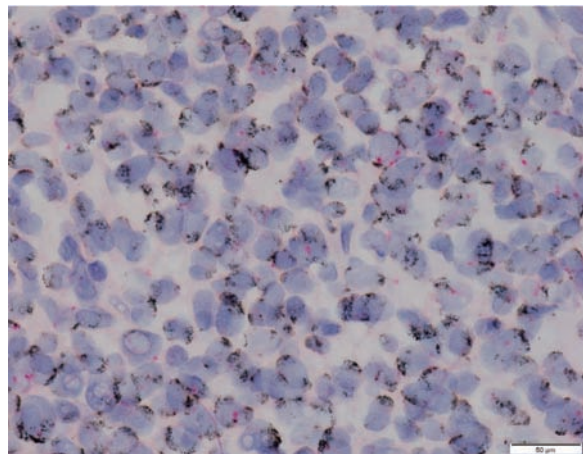
a



b



c



d

Fig. 3. Microscopic findings at hematoxylin and eosin staining revealed multinucleated giant cells (a), and adipose cells with spider web-like cells (arrow) (b). Immunohistochemical findings revealed p16 positive (c). Murine double minute 2 gene amplification was indicated using Dual color in situ hybridization (d).

造影効果は乏しかった (Fig. 2). 鑑別診断として, 腓骨の腎転移も考慮されたため, 超音波内視鏡下針生検を施行したところ, 病理学的に MPNST 再発疑いの診断であった.

以上より, MPNST の再発として腫瘍切除術および腓骨尾部, 横行結腸, 脾臓, 左腎合併切除術を行った.

手術所見: X + 10年10月, 全身麻酔下に仰臥位にて手術を施行した. 腓骨部の腫瘍の横行結腸間膜への浸潤を認めたが, それ以外の他臓器への浸潤は認めず, 腓骨尾部, 横行結腸, 脾臓, 左腎を一塊に摘除した. 手術時間は7時間40分, 出血量は730 mlであった.

病理組織所見: HE 染色では, 多核巨細胞を伴う高度異型細胞のシート状増殖を認めた (Fig. 3a). 腫瘍内には脂肪細胞を多数認め, 蜘蛛の巣様の細胞も認めた (Fig. 3b). 免疫組織化学では p16 が陽性であり (Fig. 3c), また DISH 法では MDM2 遺伝子の増幅を認めた (Fig. 3d). 以上より, 脱分化型脂肪肉腫と診断した. そのため, 前医での標本を再検討したところ, HE 染色では成熟脂肪腫を巻き込んだ腫瘍像を認

め, 脂肪部分内には蜘蛛の巣様の細胞を認めた (Fig. 4a). 同様に p16 陽性 (Fig. 4b), MDM2 遺伝子の増幅を認めたことから (Fig. 4c), 初回治療時の腫瘍も脱分化型脂肪肉腫であったことが明らかとなった.

術後経過: 術後経過良好で, 第18病日退院となった. 術後補助療法などは施行せず経過観察しているが, 現在 (術後6カ月) 明らかな転移, 再発所見は認めていない.

考 察

脱分化型脂肪肉腫は, 古典的には高分化型脂肪肉腫に隣接して発生した脂肪成分を含まない高悪性度肉腫と定義されていた. しかし, その後脱分化成分の異型性が乏しい腫瘍, あるいは脱分化型成分に脂肪成分を含む同所性脱分化腫瘍も脱分化型脂肪肉腫に含まれるようになり, 多様な組織型を呈する診断に苦慮することが多い疾患とされている⁵⁾. 免疫組織学的, あるいは遺伝学的診断の進歩に伴い, 12番染色体長腕13~15領域の増幅, およびその領域に位置する MDM2 遺伝子と cyclin dependent kinase (CDK) 4 遺伝子の増幅の

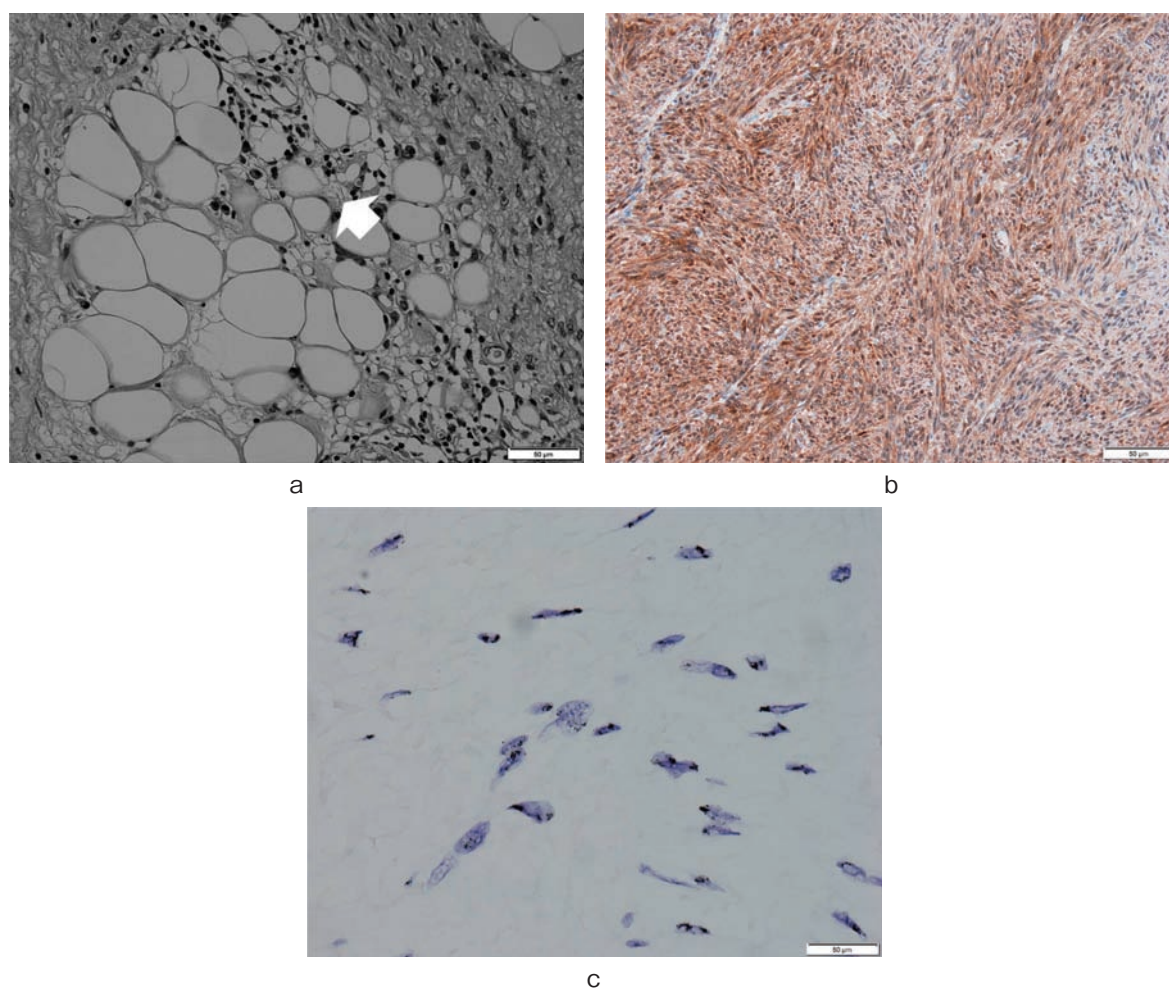


Fig. 4. Microscopic findings at hematoxylin and eosin staining revealed multinucleated giant cells and adipose cells and spider web-like cells (arrow) (a). Immunohistochemical findings revealed p16 positive (b). Murine double minute 2 gene amplification was indicated using Dual color in situ hybridization (c).

証明が、脱分化型脂肪肉腫の診断に有用と報告されている^{3,4)}。

MDM2 遺伝子の増幅を確認する方法としては、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法が広く用いられているが^{2,5)}、経時的にシグナルが減弱することや、検査に技術を要し、結果の再現性に問題があることなどの理由から、今回われわれは光学顕微鏡で観察が可能で、かつシグナルの減弱の少ない DISH 法を採用した⁶⁾。

また、脱分化型脂肪肉腫は、細胞周期の調整に重要な腫瘍抑制遺伝子である p16 も過剰発現することが明らかとなっており、診断に応用されている⁷⁾。本症例は、初回治療時には現診断方法が確立されていなかったことから、異なる診断結果となった可能性が示唆された。しかし初回摘出標本を再検査したところ、MDM2 遺伝子の増幅と p16 が陽性であることが確認できたため、本症例は脱分化型脂肪肉腫の再発と診断しえた。

FISH 法や DISH 法を用いた MDM2 遺伝子増幅の同定は、施行できる施設が限定されるため、より簡便な方法として MDM2, CDK4, p16 の免疫組織染色検査による診断が試みられている^{7,8)}。MDM2 単独では感度86.4~100%、特異度30.0~74.2%であり、また MDM2, DK4, 16 の3種を組み合わせた方法でも、感度70.5~83.3%、特異度97.7~100%であり、免疫組織学的検査のみで脱分化型脂肪肉腫を診断するには限界があるとされている^{7,8)}。しかし、MDM2 遺伝子の増幅は脱分化型脂肪肉腫の100%に認められるため⁸⁾、FISH 法や DISH 法を用いた MDM2 遺伝子増幅の確認が、現時点では最も正確に診断可能な方法であると思われる。

脂肪肉腫は局所再発の多い腫瘍の1つであることから^{9,10)}、その治療戦略を立てる際には正確な病理診断が必須と思われる。そのため、局所再発を来した症例で、以前に遺伝子検査の行われていなかった症例については、DISH 法などを用いた遺伝子検査を行い、組織診断の再検討も考慮すべきであると考えられた。

結 語

DISH 法による MDM2 遺伝子の増幅の同定により正確な病理診断が可能となった、脱分化型脂肪肉腫の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) 清水 信, 蓮見 勝, 村松 和, ほか: エリブリンが奏効した脱分化型後腹膜脂肪肉腫の1例. 泌尿器外科 **31**: 1467-1470, 2018
- 2) 三上 隆, 星野 誠, 中川 元, ほか: 後腹膜脱分化型脂肪肉腫の1例. 外科治療 **102**: 422-426, 2010
- 3) Sirvent N, Coindre JM, Maire G, et al.: Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. Am J Surg Pathol **31**: 1476-1489, 2007
- 4) Weaver J, Rao P, Goldblum JR, et al.: Can MDM2 analytical tests performed on core needle biopsy be relied upon to diagnose well-differentiated liposarcoma? Mod Pathol: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc **23**: 1301-1306, 2010
- 5) 山元 英, 小田 義: 【軟部腫瘍: 変化する疾患概念】脱分化型脂肪肉腫 概念とその拡大. 病理と臨 **34**: 595-599, 2016
- 6) Zhang G, Lanigan CP, Goldblum JR, et al.: Automated bright-field dual-color In situ hybridization for MDM2: interobserver reproducibility and correlation with fluorescence in situ hybridization in a series of soft tissue consults. Arch Pathol Lab Med **140**: 1111-1115, 2016
- 7) Thway K, Flora R, Shah C, et al.: Fisher C 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
- 8) Kammerer-Jacquet SF, Thierry S, Cabillic 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. Hum Pathol **59**: 34-40, 2017
- 9) Dalal KM, Antonescu CR and Singer S: Diagnosis and management of lipomatous tumors. J Surg Oncol **97**: 298-313, 2008
- 10) Keung EZ, Hornick JL, Bertagnolli MM, et al.: Predictors of outcomes in patients with primary retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma undergoing surgery. J Am Coll Surg **218**: 206-217, 2014

(Received on August 26, 2019)

(Accepted on October 24, 2019)