



放射線治療後に発生した子宮血管肉腫 —免疫組織化学を中心に—

公益財団法人 がん研究会 有明病院 臨床病理センター 病理部¹⁾、
公益財団法人 がん研究会 有明病院 臨床病理センター 細胞診断部²⁾
石井脩平¹⁾、小松京子²⁾

はじめに

放射線療法は悪性疾患の治療に対して広く用いられているが、その治療によって肉腫の発生が誘発されることも知られている¹⁾。1948年に Cahan¹⁾らによって英文で初めて放射線誘発肉腫に関する報告がなされて以来、様々な報告がされている²⁾。また、放射線誘発肉腫の正確な発生率は不明であるが、放射線療法を受けた患者の1%未満との報告もあり、全肉腫患者の0.5~5%を占める³⁾。発生頻度の高い組織型は骨肉腫や未分化多形肉腫である⁴⁾。放射線誘発肉腫の明確な定義は確立されていないが、1948年に Cahan らが提唱した診断基準をもとに Arlen⁵⁾らが修正を加えたものが現在受け入れられている。その診断基準は、1. 放射線照射歴があること、2. 放射線照射範囲内から発生した肉腫であること、3. 放射線照射後少なくとも3年以上の潜伏期間を有していること、4. 組織学的に肉腫と診断され、原発腫瘍と異なる組織型であることとされている。

ここでは、放射線治療後に発生した子宮血管肉腫の症例を提示するとともに、血管肉腫の診断に用いられる血管内皮マーカーについても、文献的な情報を交え報告する。

臨床所見

70代女性

主訴：不正出血

現病歴：子宮頸部扁平上皮癌にて放射線治療後14年経過

病理組織学的所見

類円形～紡錘形核を有する腫瘍細胞が血管様の細裂を形成しながら不規則に(Figure 1a, b)あるいは乳頭状(Figure 1c)、索状に増殖しており、一部、上皮様の配列を呈するところも認められた(Figure 1d)。子宮外膜、両側付属器、膀胱外膜への浸潤がみられたが、元々の扁平上皮癌の残存は認められなかった。免疫組織化学にてCD31, ERG, vimentin, Ki-67 陽性を示した(表1, Figure 2a-d)。形態像および免疫組織化学の結果より血管肉腫と診断された。

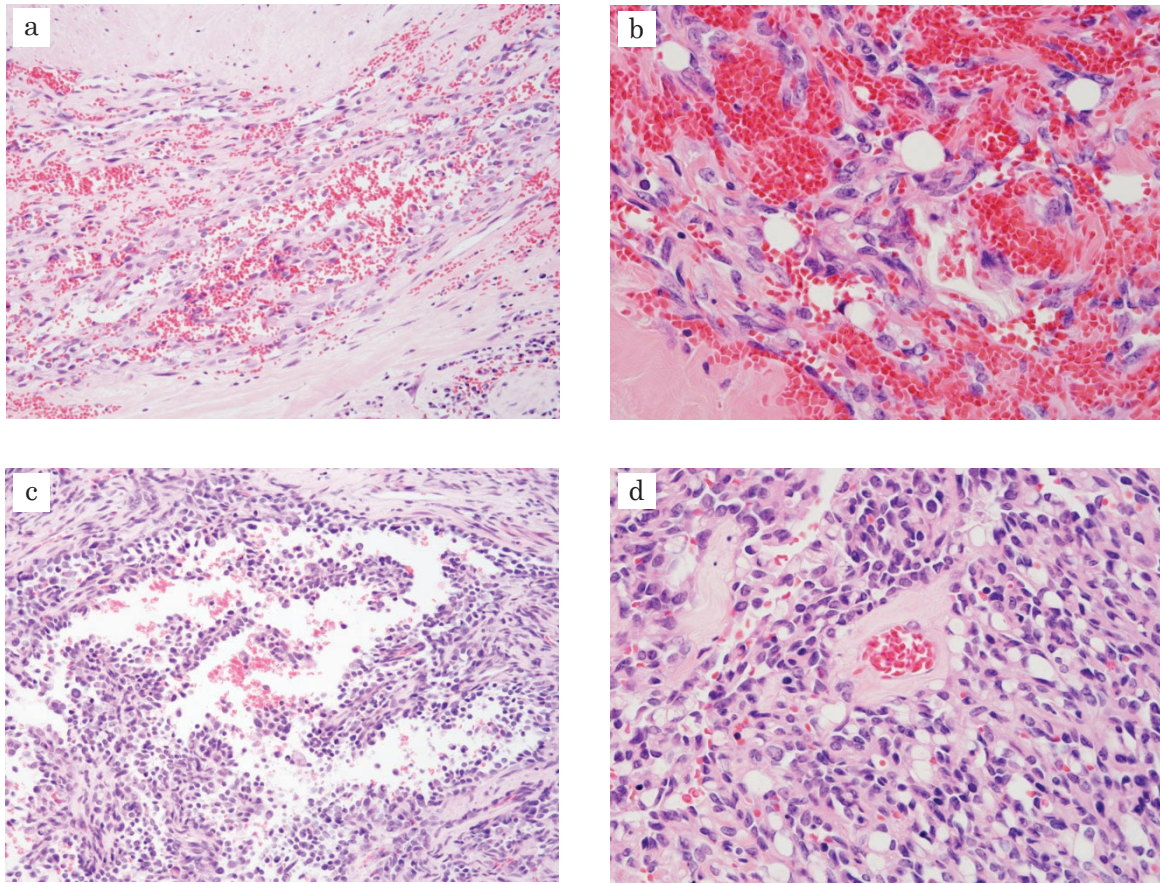


Figure 1 HE 所見.

a, 血管様の細裂を形成する(×20). b, 紡錘形を呈する腫瘍細胞(×40). c, 乳頭状増殖を認める(×20).
d, 上皮様の配列を呈する(×40).

表 1 免疫組織化学の結果

陽性	CD31 (JC70A), ERG (EPR3864), vimentin (V9), Ki-67 (MIB-1)
陰性	CD10 (56C6), CD34 (NU-4A1), Factor VIII (F8/86), Cytokeratin (AE1/AE3), Melanosome (HMB45)

()内は Clone 名

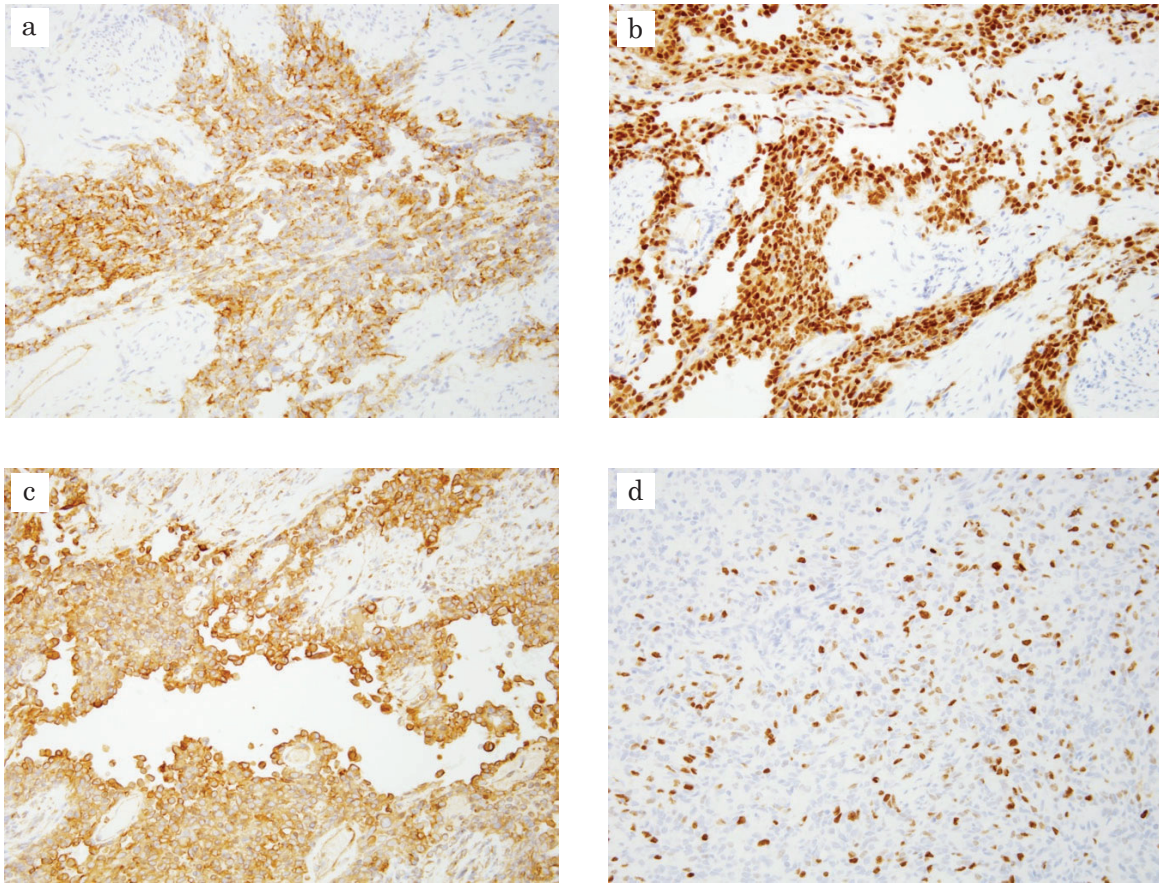
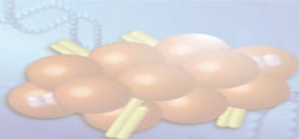


Figure 2 免疫組織化学.

a, CD31 (×20). b, ERG (×20). c, Vimentin (×20). d, Ki-67 (×20).

血管内皮マーカーについて

血管内皮マーカーとして 1) CD31, 2) CD34, 3) Factor VIII-related antigen (FVIII), 4) ERG (ETS related gene), 5) FLI-1 (friend leukemia integration 1)などが挙げられ、血管肉腫で陽性を示す。

- 1) CD31 は PECAM-1 (Platelet endothelial cell adhesion molecule 1)としても知られており、血管内皮細胞、血小板、巨核球や一部の造血細胞に発現する細胞膜糖タンパクである^{6,7)}。また、感度や特異度の高い血管内皮マーカーであるが⁸⁾、形質細胞や組織球にも発現がみられることがある⁶⁾。特に後者については、腫瘍内の組織球が陽性を呈することで、誤った診断を引き起こす可能性があるため注意が必要である^{6,8)}。
- 2) CD34 は造血幹細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞やカハール介在細胞に発現する細胞膜貫通型シアル化糖タンパクである^{6,7,9)}。しばしばリンパ管内皮細胞にも弱い発現がみられ⁶⁾、CD31と比較してやや特異度の低い血管内皮マーカーである⁹⁾。そのほかに、隆起性皮膚線維肉腫や孤立性線維性腫瘍などの軟部組織腫瘍のマーカーとしても使われる⁶⁾。
- 3) FVIII は血管内皮細胞や巨核球の細胞質にタンパク発現を呈する⁷⁾。また、FVIII は CD31や CD34 と比較して感度がやや低い。

- 4) ERG タンパクは ETS 転写因子ファミリーの一員である ERG 遺伝子によってコードされ、血管内皮細胞の核に発現する⁶⁾。ERG は血管性腫瘍の診断において感度・特異度の高いマーカーである^{6,9)}。ユーイング肉腫を始めとする一部の肉腫や前立腺癌の約半数において染色体転座により融合遺伝子が形成され、免疫組織化学において ERG タンパクが陽性となる⁶⁾。また、類上皮肉腫の中には ERG タンパク発現を呈するものもあるため、血管肉腫と類上皮肉腫の鑑別に ERG を用いる場合には注意を要する¹⁰⁾。
- 5) FLI-1 タンパクは ETS 転写因子ファミリーの一員である FLI-1 遺伝子によってコードされ、血管内皮細胞や一部の造血細胞の核に発現がみられる¹¹⁾。また、血管内皮細胞への分化をみる感度の高いマーカーである他、small round cell tumor を鑑別する際のマーカーとしても用いられる¹¹⁾。

血管肉腫ではこれら全ての血管内皮マーカーが発現するとは限らず、一部のみが発現を呈する場合もある。そのため、血管肉腫の診断に際して、複数のマーカーを併用することが推奨される。また、血管肉腫の 10%、類上皮血管肉腫の約 50%の症例で、Cytokeratin が陽性となる点にも注意する必要がある¹²⁾。

まとめ

今回、放射線治療後に発生した子宮血管肉腫の症例報告とともに、血管肉腫の診断に用いられる血管内皮マーカーについての文献的報告を提示した。免疫組織化学は、組織診断を行う上で大変有用な方法であり汎用されているが、抗体の特性を理解せず用いると、pitfall に陥ってしまう可能性があるので注意したい。本稿が血管肉腫の診断に役立てば幸いである。

参考文献

1. CAHAN WG, WOODARD HQ, et al. Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer*. 1948; 1: 3-29.
2. Echchikhi Y, Loughlimi H, et al. Radiation-induced osteosarcoma of the skull base after radiation therapy in a patient with nasopharyngeal carcinoma: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2016; 10: 334. Review.
3. Joo MW, Kang YK, et al. Post-radiation sarcoma: A study by the Eastern Asian Musculoskeletal Oncology Group. *PLoS One*. 2018; 13: e0204927.
4. Sheppard DG, Libshitz HI. Post-radiation sarcomas: a review of the clinical and imaging features in 63 cases. *Clin Radiol*. 2001; 56: 22-9.
5. Arlen M, Higinbotham NL, et al. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer*. 1971; 28: 1087-99.
6. Miettinen M. Immunohistochemistry of soft tissue tumours - review with emphasis on 10 markers. *Histopathology*. 2014; 64: 101-18.
7. Wang ZB, Yuan J, et al. Transcription factor ERG is a specific and sensitive diagnostic marker for hepatic angiosarcoma. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 3672-9.
8. McKenney JK, Weiss SW, et al. CD31 expression in intratumoral macrophages: a potential diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25: 1167-73.
9. Naeem N, Mushtaq S, et al. Effectiveness of Vascular Markers (Immunohistochemical Stains) in Soft Tissue Sarcomas. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018; 28: 352-356.
10. Miettinen M, Wang Z, et al. ERG expression in epithelioid sarcoma: a diagnostic pitfall. *Am J Surg Pathol*. 2013; 37: 1580-5.
11. Rossi S, Orvieto E, et al. Utility of the immunohistochemical detection of FLI-1 expression in round cell and vascular neoplasm using a monoclonal antibody. *Mod Pathol*. 2004; 17: 547-52.
12. Rao P, Lahat G, et al. Angiosarcoma: a tissue microarray study with diagnostic implications. *Am J Dermatopathol*. 2013; 35: 432-7.