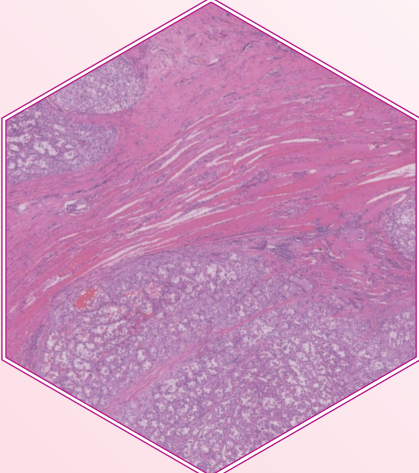


希少がん診断のための病理医育成事業

2020年度

希少がん病理診断講習会

於 九州沖縄支部



長谷川 匡 (骨軟部)
軟部腫瘍の病理診断



厚生労働省国庫補助金事業
希少がん診断のための病理医育成事業

2020 年度

希少がん病理診断講習会

於 九州沖縄支部

日時：2021 年 1 月 23 日（土曜）

場所：WEB 開催

「軟部腫瘍の病理診断」

札幌医科大学医学部 病理診断学

長谷川 匡

軟部腫瘍の病理診断

所属：札幌医科大学医学部 病理診断学

氏名：長谷川 匡

軟部腫瘍とは

＊軟部組織は非上皮性組織の総称名で、中胚葉由来の骨格筋組織、平滑筋組織、脂肪組織、線維性組織、血管などがあり、神経外胚葉由来の末梢神経も含まれる

＊骨・軟骨、細網内皮系、中枢神経膠組織、実質臓器の支持組織を除く

＊これらの組織から発生する、あるいは分化を示す腫瘍を軟部腫瘍と呼ぶ

軟部腫瘍の病理組織分類

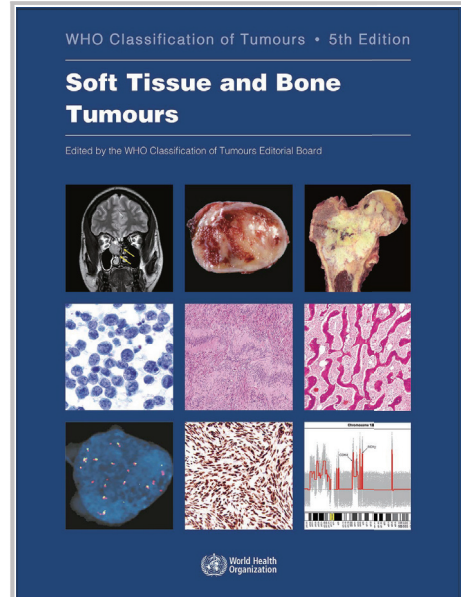
※2020年に改訂されたWHOによる軟部腫瘍分類
(第5版)

※脂肪細胞性腫瘍、線維芽細胞性および筋線維芽細胞性腫瘍、いわゆる線維組織球性腫瘍、血管腫瘍、周皮性(血管周囲)腫瘍、平滑筋腫瘍、骨格筋腫瘍、消化管間質腫瘍、軟骨・骨性腫瘍、末梢神経腫瘍、分化が不確実な腫瘍、骨および軟部組織の未分化小円形細胞肉腫

※良性と悪性の間に位置する良悪性中間群

※局所侵襲性

※まれに転移を生じる



The 2020 WHO Classification What's New in Soft Tissue Tumor Pathology?

Michael E. Kallen, MD* and Jason L. Hornick, MD, PhD†

TABLE 1. 2020 WHO Classification: New Soft Tissue Tumor Types

Section/Chapter	Tumor Type
Adipocytic tumors	Atypical spindle cell/pleomorphic lipomatous tumor Myxoid pleomorphic liposarcoma
Fibroblastic/myofibroblastic tumors	Angiofibroma of soft tissue <i>EWSR1-SMAD3</i> -positive fibroblastic tumor (emerging) Superficial CD34-positive fibroblastic tumor
Vascular tumors	EHE with <i>YAP1-TFE3</i>
Smooth muscle tumors	Inflammatory leiomyosarcoma*
Tumors of uncertain differentiation	<i>NTRK</i> -rearranged spindle cell neoplasm (emerging)
Undifferentiated small round cell sarcomas of bone and soft tissue	<i>CIC</i> -rearranged sarcoma Sarcomas with <i>BCOR</i> genetic alterations Round cell sarcomas with <i>EWSR1</i> -non-ETS fusions

*Formerly included as variant of (conventional) leiomyosarcoma; now separate section.

TABLE 2. 2020 WHO Classification: New Concepts in Nomenclature, Grading, and Risk Stratification of Soft Tissue Tumors

Tumor Type	What's New?
MMNST	Change in nomenclature (formerly melanotic schwannoma) to reflect aggressive clinical behavior
DDLPS	Recognition of adverse prognostic impact of high FNCLCC grade, as well as myogenic (particularly rhabdomyoblastic) differentiation
SFT	Prognostic model predicting metastatic risk, using patient age, mitotic rate, tumor size, and necrosis

Am J Surg Pathol 2020 Aug 12, online ahead of print

TABLE 3. Risk Stratification of Solitary Fibrous Tumor for Development of Metastasis

Risk Factor	Score
Age (y)	
<55	0
≥55	1
Tumor size (cm)	
<5	0
5- <10	1
10- <15	2
≥15	3
Mitotic count (per 10 high power fields)	
0	0
1-3	1
≥4	2
Tumor necrosis (%)	
<10	0
≥10	1
Risk class	Total score
Low risk	0-3
Intermediate risk	4-5
High risk	6-7

TABLE 4. 2020 WHO Classification: Recently Identified Genetic Alterations in Soft Tissue Tumors

Section	Tumor Type	New Genetic Alterations
Fibroblastic/myofibroblastic tumors	Fibrous hamartoma of infancy	<i>EGFR</i> mutations
	Calcifying fibrous tumor	<i>FNI-EGF</i>
	Lipofibromatosis	<i>FNI-EGF</i> ; other receptor tyrosine kinase or <i>EGFR</i> ligand fusions
	Dermatofibrosarcoma protuberans	<i>COL6A3-PDGFD</i> , <i>EMILIN2-PDGFD</i>
SFT		<i>NAB2-STAT6</i>
	Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma	<i>BRAF</i> fusions
Infantile fibrosarcoma		<i>EML4-NTRK3</i> ; <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> , <i>BRAF</i> , and <i>MET</i> fusions
	Pericytic/perivascular tumors	<i>MIR143-NOTCH1/2/3</i>
Glomus tumor		<i>PDGFRB</i> mutations, <i>SRF-RELA</i> (cellular myofibroma)
	Myopericytoma/myofibroma	
Vascular tumors	Epithelioid hemangioma	<i>FOS</i> and <i>FOSB</i> fusions
	Pseudomyogenic hemangioendothelioma	<i>SERPINE1-FOSB</i> , <i>ACTB-FOSB</i>
Skeletal muscle tumors	Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma	<i>MYOD1</i> mutations (adolescents/adults)
		<i>SRF-NCOA2</i> , <i>TEAD1-NCOA2</i> , <i>VGLL2-NCOA2</i> , <i>VGLL2-CTED2</i> (congenital/infantile)
		<i>EWSR1-TFCP2</i> , <i>FUS-TFCP2</i> (intraosseous; spindle cell and epithelioid)
		<i>SMARCB1</i> mutations
Peripheral nerve sheath tumors	Epithelioid schwannoma	
	Granular cell tumor	<i>ATP6AP1</i> or <i>ATP6AP2</i> mutations
Benign triton tumor (neuromuscular choristoma)		<i>CTNNB1</i> mutations
	MPNST	<i>SUZ12</i> or <i>EED</i> mutations (loss of H3K27me3)
Tumors of uncertain differentiation	Phosphaturic mesenchymal tumor	<i>FNI-FGFR1</i> , <i>FNI-FGF1</i> (rare)

軟部肉腫の組織学的悪性度評価

※軟部肉腫の治療方針の決定や予後を予測する

※FNCLCCシステム: 潜在的に再現性が高く、最も広く用いられている

※3つの独立した予後因子 (壊死、核分裂数、および分化の程度) が用いられ、スコアは各パラメーターに個別に割り当てられ、悪性度は3つの属性スコアを合計することで得られる

※このシステムの最も困難な点は、組織型とその亜型に依存する分化スコアの定義にある

※WHO分類 (第5版) における重要な変更は、従来の分母の核分裂数が10個高倍視野から、mm²で定義される領域への変換

軟部肉腫のFNCLCC悪性度評価：分化スコア

- Score 1: 0-5/mm² (0-9/10HPFs)
- Score 2: 6-11/mm² (10-19/10HPFs)
- Score 3: 12≤/mm² (20≤/10HPFs)

顕微鏡 視野数	視野直径 (mm)	1視野面積 (mm ²)	1 mm ² 相当の 視野の数
22	0.55	0.237	4

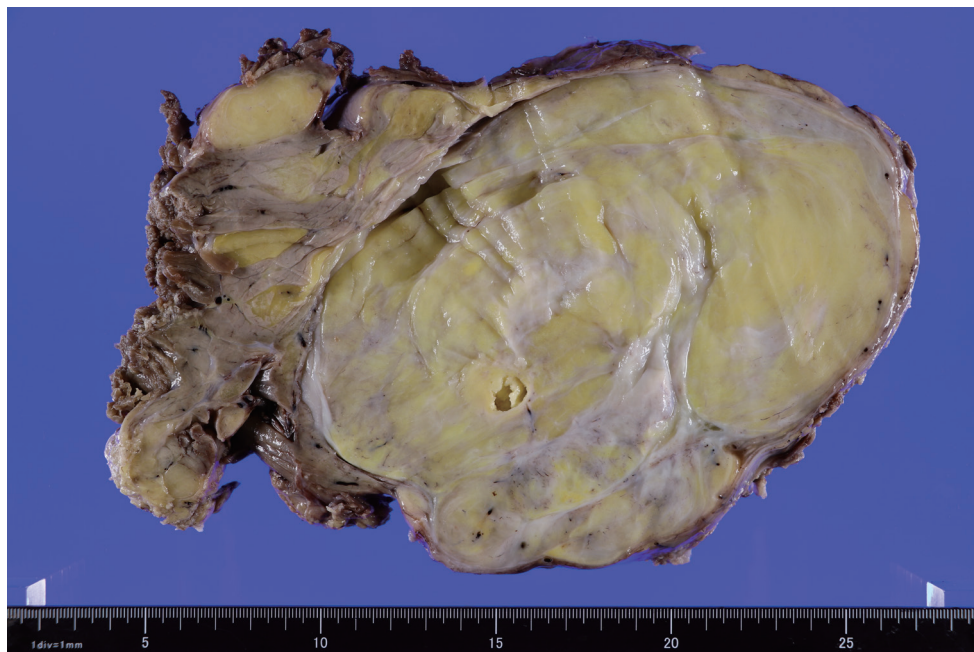
	Chromosomal aberrations	Genes involved
Benign		
Lipoma, conventional	12q13-15 rearrangement 6p21-23 rearrangements Loss of 13q material, particularly 13q14	<i>HMGA2</i> <i>HMGA1</i> ↓ <i>C13orf1</i> expression
Lipoblastoma	8q11-13 rearrangements Excess copies of chromosome 8 12q rearrangements	<i>PLAG1</i> <i>HMGA2</i>
Angiolipoma	Activating <i>PRKD2</i> mutation	<i>PRKD2</i>
Myolipoma of soft tissue	<i>HMGA2-C9orf92</i> fusion	<i>HMGA2</i>
Chondroid lipoma	t(11;16)(q13;p12-13) <i>C11orf95-MRTFB (MKL2)</i> fusion	<i>C11orf95, MRTFB (MKL2)</i>
Spindle cell/pleomorphic lipoma	Monosomy 13 or loss of 13q material, particularly 13q14 Chromosome 16 deletions	<i>RB1</i> hemizygous loss
Hibernoma	11q13 rearrangements	<i>MEN1</i> and/or <i>AIP</i> homozygous or hemizygous loss
Atypical spindle cell/pleomorphic lipomatous tumor**	Deletions/losses of 13q14 Monosomy 7	<i>RB1, RCBTB2, DLEU1</i> and <i>ITM2B</i>
Intermediate (locally aggressive)		
Atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma	Supernumerary ring or giant rod marker chromosome(s) containing amplified sequences of 12q14-15	<i>MDM2</i> amplification and other frequently co-amplified genes <i>TSPAN31, HMGA2, CDK4, YEATS4, CPM</i> and <i>FRS2</i>
Malignant		
Dedifferentiated liposarcoma	Supernumerary ring or giant rod marker chromosome(s) containing amplified sequences of 12q14-15	<i>MDM2</i> amplification and other frequently co-amplified genes <i>TSPAN31, HMGA2, CDK4, YEATS4, CPM</i> and <i>FRS2</i>
	Co-amplified 1p32, 5p15, 6q23 and 6q25 sequences	<i>JUN, TERT, MAP3K5</i> and <i>ASK1</i> amplification
	<i>ATRX</i> deletion Loss of 11q22-24	<i>ATRX</i>
	12q13 amplification	<i>ATM, CHEK1, ZBTB16, PPP2R1B, EI24</i> <i>DDIT3</i>
Myxoid liposarcoma	t(12;16) (q13;p11) t(12;22) (q13;q12)	<i>FUS-DDIT3</i> <i>EWSR1-DDIT3</i>
Pleomorphic liposarcoma	Complex numerical chromosome aberrations	
	Deletion 13q14.2-q14.3 Deletion 17p13 and 17q11.2	<i>RB1P53, NF1</i>
Pleomorphic myxoid liposarcoma (myxoid pleomorphic liposarcoma)**	Complex numerical chromosome aberrations	
	Inactivation of <i>RB1</i>	<i>RB1</i>

**Novel emerging entities

異型脂肪腫様腫瘍/高分化型脂肪肉腫 atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma (ALT/WDLPS)

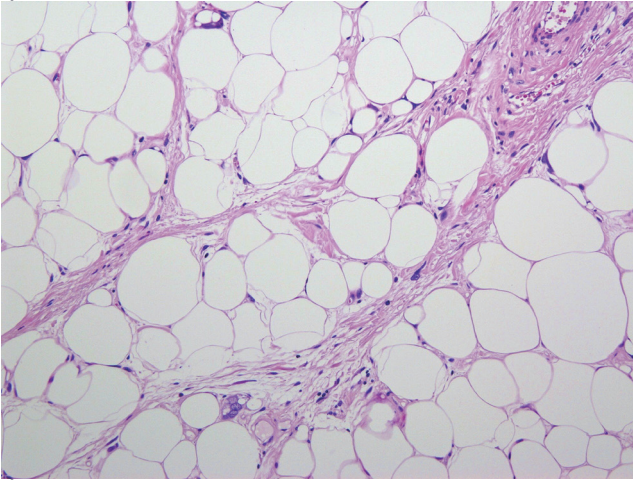
- ✳ 脂肪肉腫の40～45%を占め最も頻度が高い
- ✳ 中高年者に好発し、四肢、特に大腿の深部に最も多く発生し、後腹膜、傍精巣部が続く
- ✳ 四肢では広範切除は可能なことが多く、局所再発率は低い
- ✳ 後腹膜では完全な切除縁を得ることが難しく、再発を繰り返し、脱分化のリスクが高まる
- ✳ 大きく、境界明瞭な葉状の腫瘤で、線維性成分と粘液性成分の比率に応じて、固い灰色からゼラチン状の領域まで様々な外観を示す
- ✳ 大小不同の脂肪細胞、脂肪芽細胞、紡錘形細胞、大型多形細胞からなるが、脂肪腫様型、硬化型、炎症型の3つの主要なサブタイプに分類される
- ✳ *CDK4*、*HMGA2*、*MDM2*などの遺伝子を含む12q14-q15領域の増幅

異型脂肪腫様腫瘍/高分化型脂肪肉腫 atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma (ALT/WDLPS)

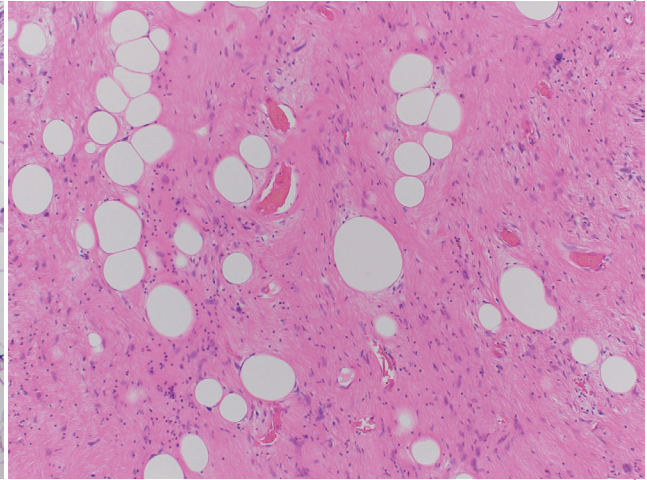


境界明瞭な黄白色調の分葉状腫瘤

異型脂肪腫様腫瘍/高分化型脂肪肉腫 atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma (ALT/WDLPS)

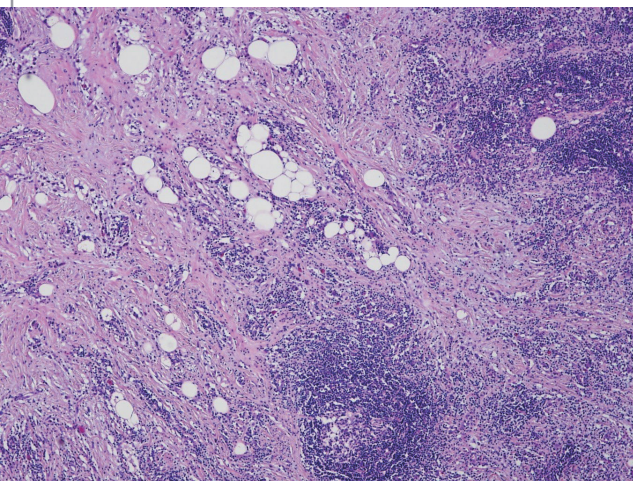


大型の脂肪細胞が主たる脂肪腫様型

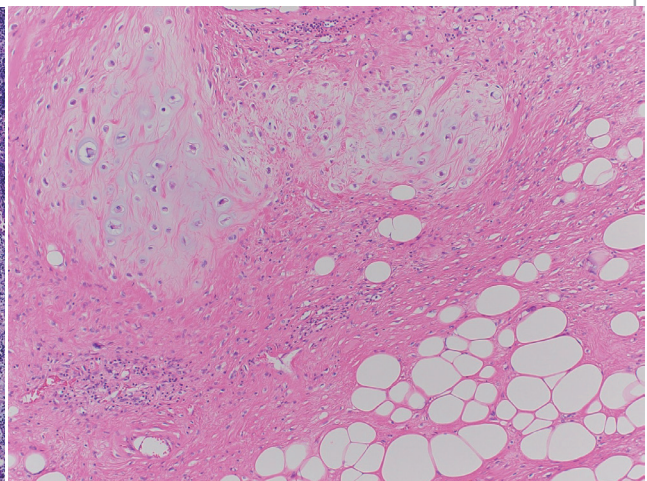


膠原線維性基質成分が優位の硬化型

異型脂肪腫様腫瘍/高分化型脂肪肉腫 atypical lipomatous tumor/well differentiated liposarcoma (ALT/WDLPS)



炎症細胞浸潤の顕著な炎症型



骨・軟骨などの成熟した異所性分化

異型紡錘形細胞/多形性脂肪腫様腫瘍 atypical spindle cell/ pleomorphic lipomatous tumor (ASPLT)

- ✳ well-differentiated spindle cell liposarcoma、fibrosarcoma-like lipomatous neoplasm、atypical spindle cell lipomaと呼ばれてきた
- ✳ 中高年者の男性に好発し、発生部位は頸部、肩甲部だけでなく、四肢、体幹の浅層から咽喉頭、縦隔、後腹膜まで幅広い
- ✳ 再発傾向(13-17%)はあるが、遠隔転移や死亡例はない
- ✳ 腫瘍径は平均数cmとやや大きく、被胞化されてなくて境界が不明瞭なことがある
- ✳ 異型紡錘形細胞、奇怪な核を持つ多形細胞、単ないし多空胞状で多形性脂肪芽細胞、および粘液状から膠原線維性細胞外基質
- ✳ RB1の存在する13qが欠失してRB1が消失、CD34が陽性、MDM2が陰性
- ✳ MDM2/CDK4増幅はない

Mario-Enriquez A et al. Am J Surg Pathol 2017; 41: 234-244

Creytens D et al. Am J Surg Pathol 2017; 41: 1443-1455

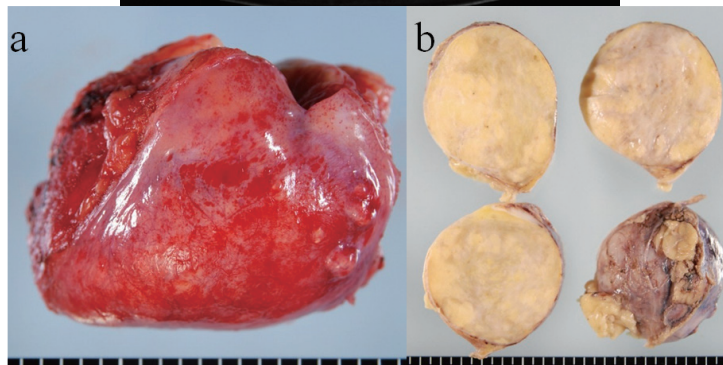
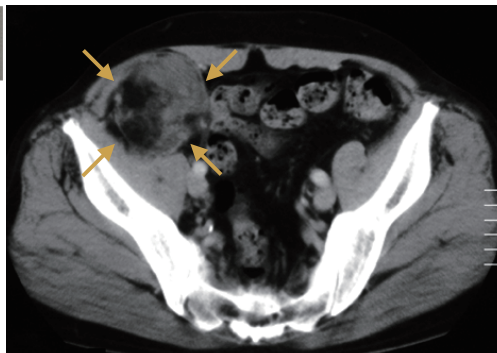
Bahadir B et al. Pathol Int 2018; 68: 550-556

Case Report

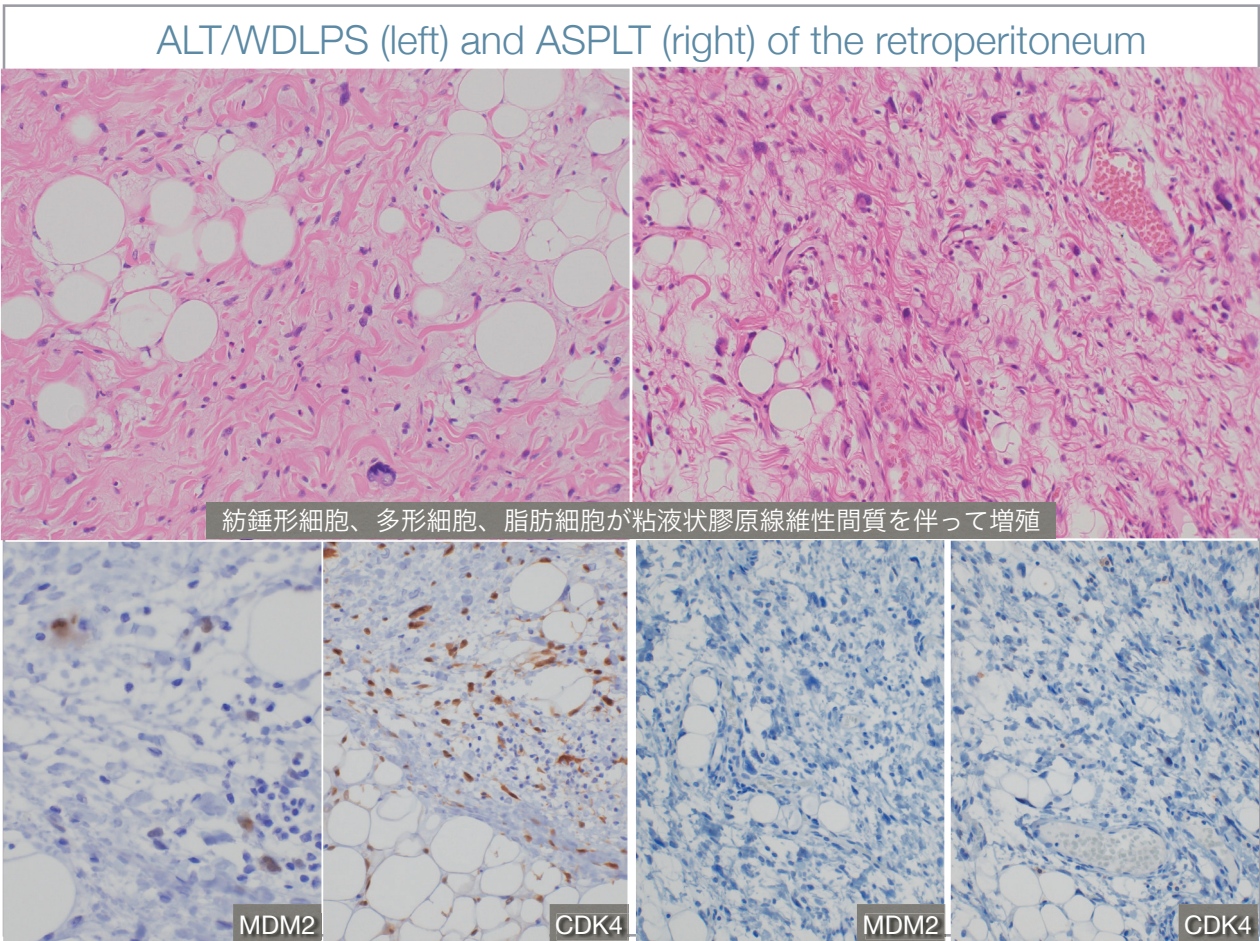
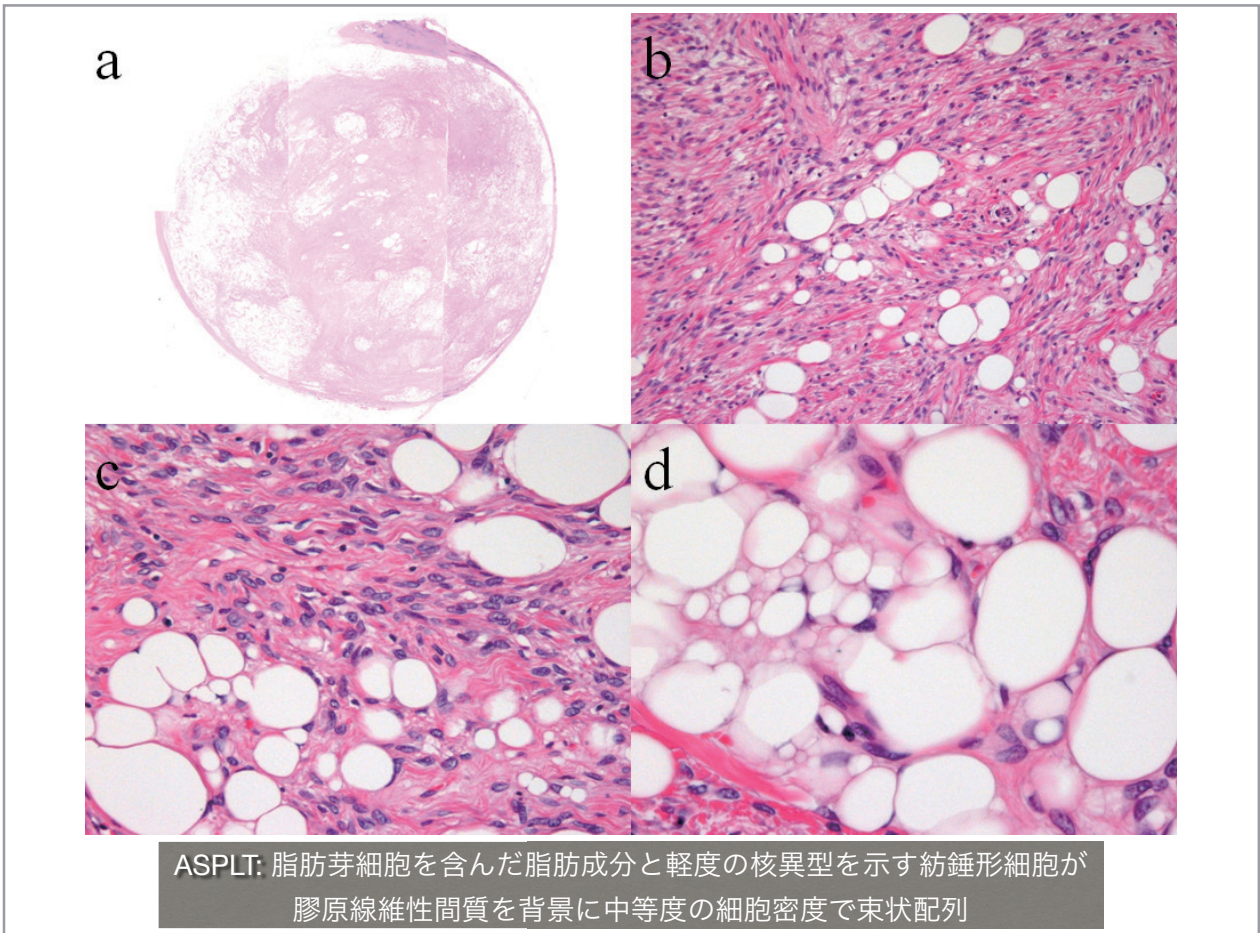
Primary retroperitoneal spindle cell liposarcoma: Pathological and immunohistochemical findings

Yoshihiro Shioi,¹ Tadashi Hasegawa,² et al. *Pathology International* 2010; 60: 472-476

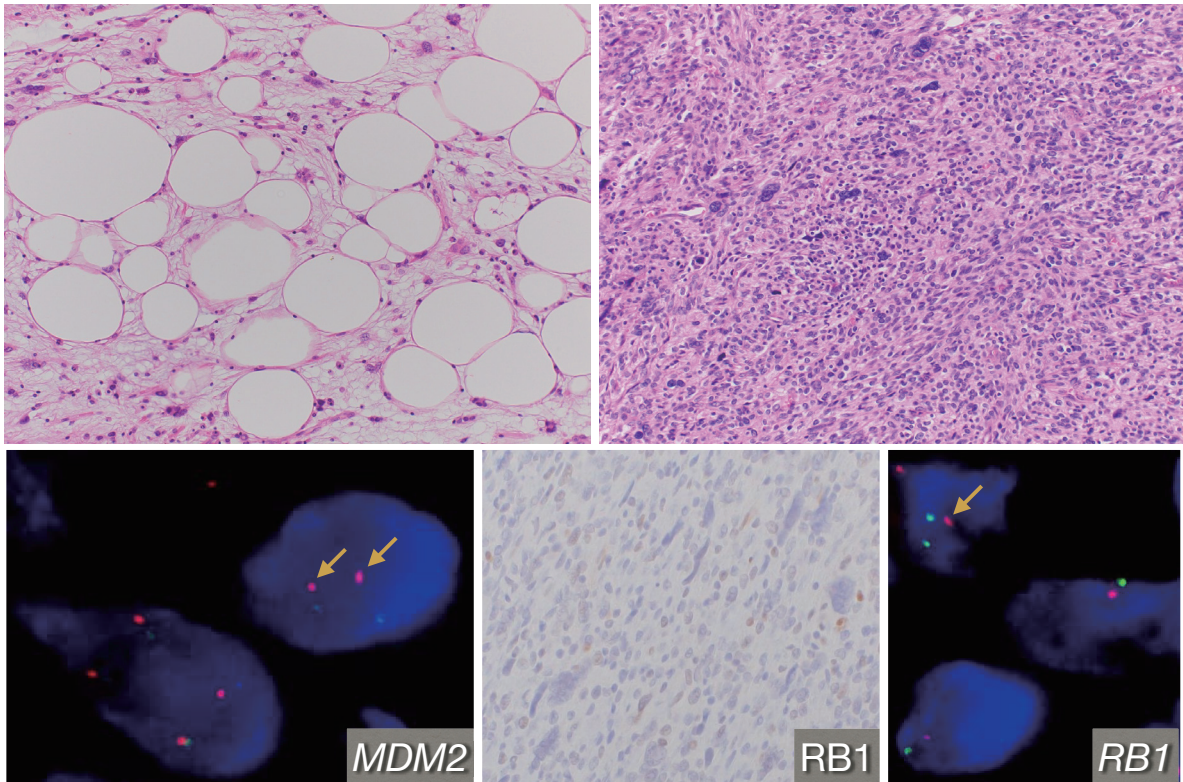
脂肪と軟部組織からなる
後腹膜腫瘍



9.8x9.5cm大の境界明瞭な黄白色調の球状腫瘍



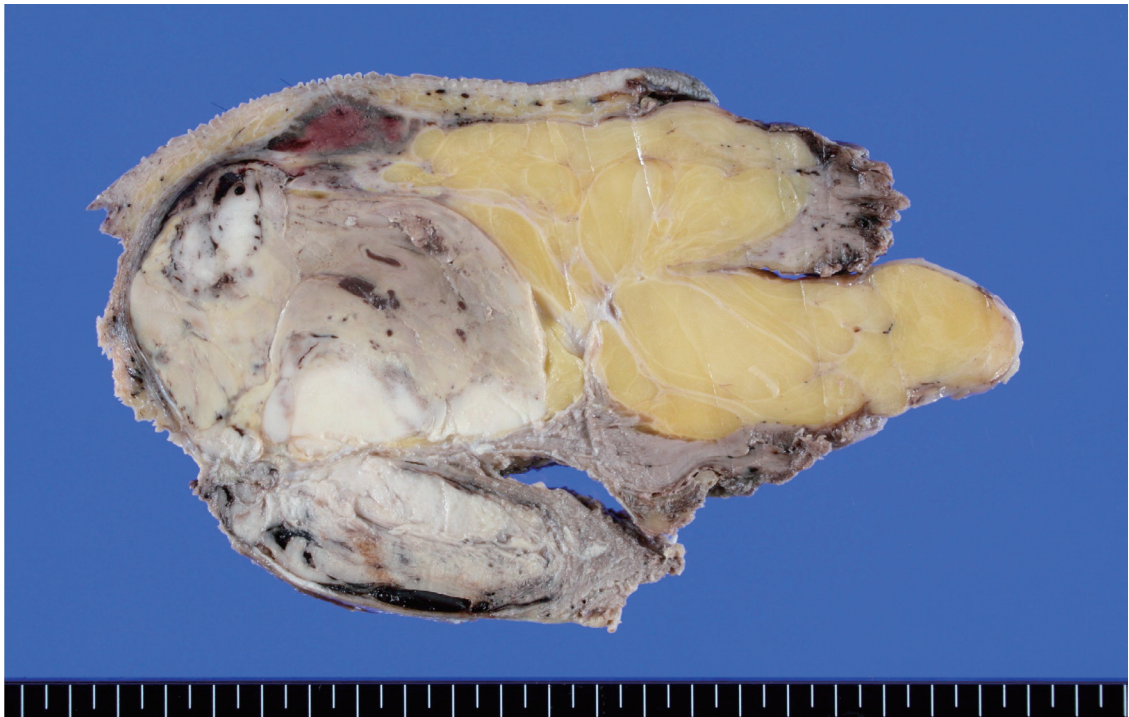
Atypical spindle cell/pleomorphic lipomatous tumor (ASPLT) with fibrosarcoma-like areas



脱分化型脂肪肉腫 dedifferentiated liposarcoma (DLPS)

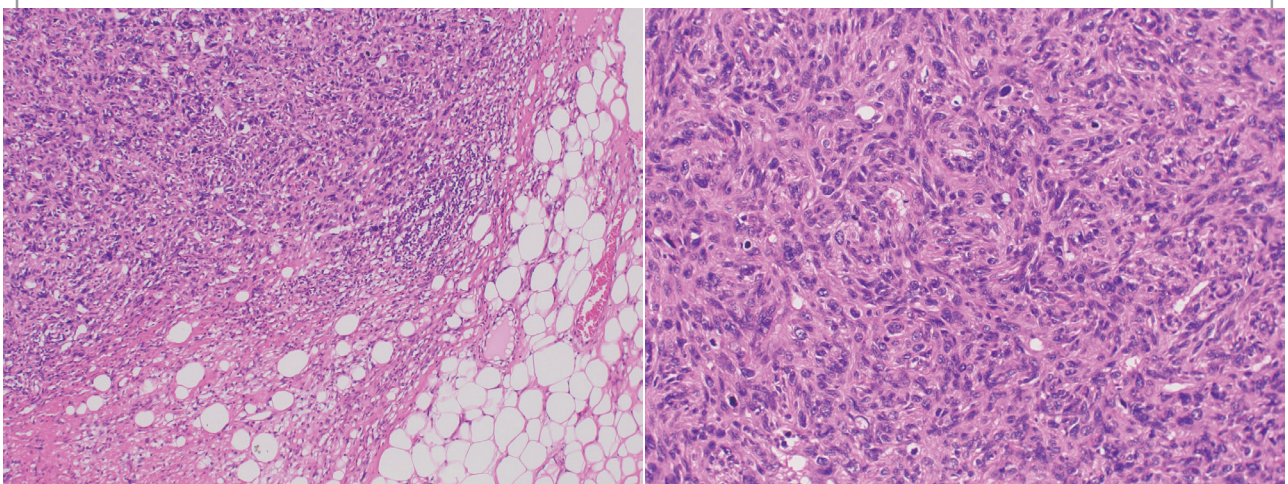
- ＊後腹膜に好発し、精索と（まれに）縦隔、頭頸部、および体幹にもみられる
- ＊巨大な無痛性腫瘍として偶然気付かれることが多いが、四肢では最近の腫瘍径の増加のある長年の腫瘍は脱分化していることが多い
- ＊少なくとも40%の症例では局所再発が特徴的だが、ほとんど全ての後腹膜例が局所的に再発し、遠隔転移は症例の15～20%
- ＊肉眼的に、黄褐色の非脂肪腫性（脱分化）領域を含む大きな多結節性黄色調腫瘍
- ＊組織学的に、ALT/WDLPSから非脂肪産生性肉腫へ移行
 - ＊脱分化領域は未分化多形肉腫または中等度から高悪性度の粘液線維肉腫のことが多い
- ＊MDM2/CDK4のびまん性核発現はほぼ常に観察され、MDM2増幅の検出は適切な臨床状況でDLPSを他の未分化肉腫と区別するのに役立つ

脱分化型脂肪肉腫 dedifferentiated liposarcoma (DLPS)



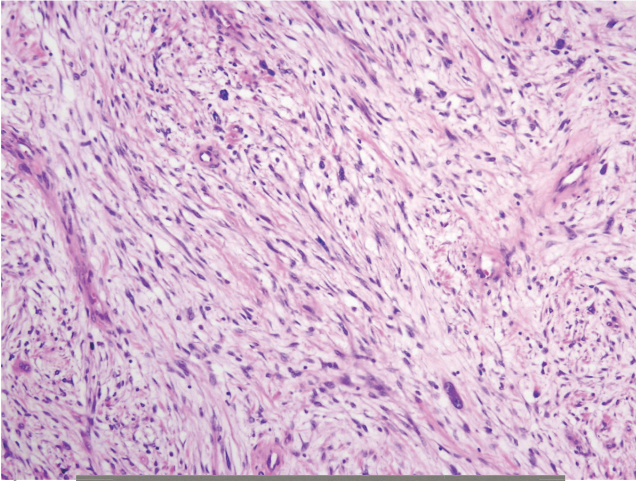
充実性で境界明瞭な灰白色の脱分化部分を含んだ多結節状の黄色調腫瘤

DLPSの典型的組織像

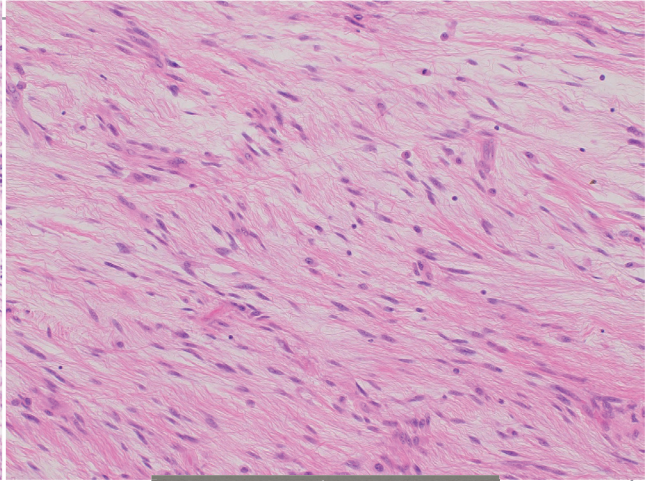


高分化型脂肪肉腫から高悪性度の非脂肪産生性多形肉腫への突然の移行

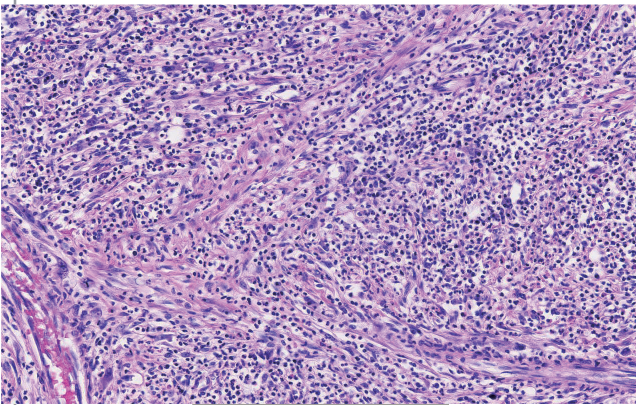
未分化多形肉腫の形態



中等度悪性度の粘液線維肉腫形態



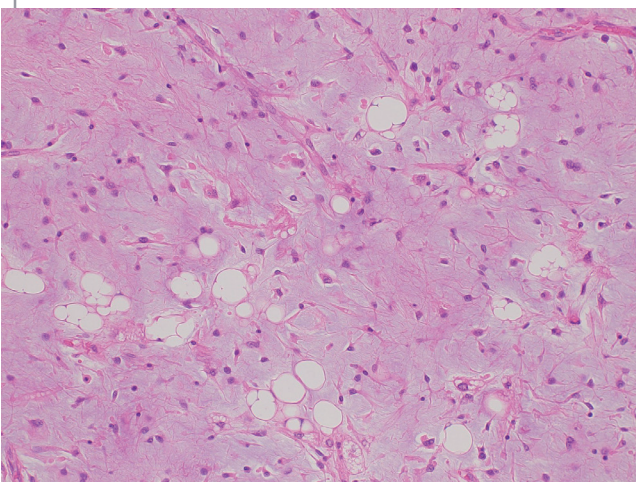
低悪性度のデスモイド形態



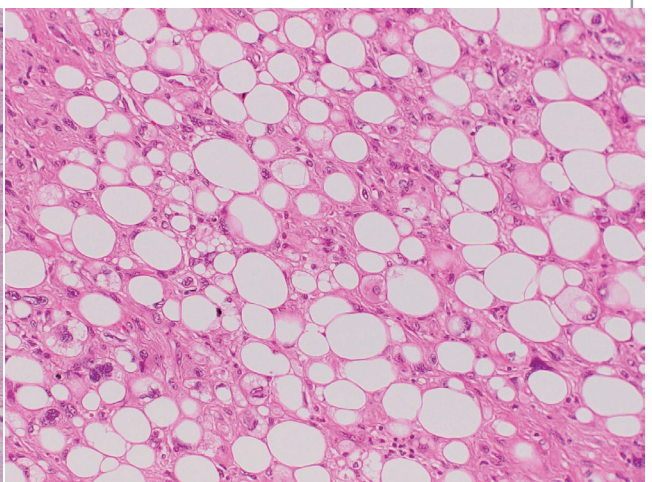
低悪性度のIMT形態

DLPSの多彩な脱分化形態

他の脂肪肉腫組織型との鑑別を要するDLPSの脱分化部分

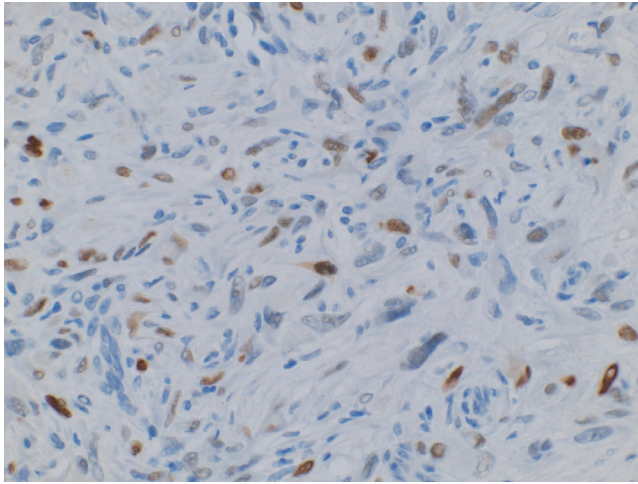


粘液型脂肪肉腫の形態

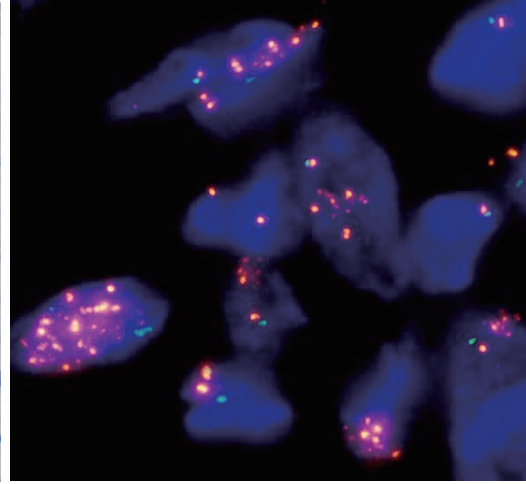


多形型脂肪肉腫様の同所性
または脂肪芽細胞分化

脱分化型脂肪肉腫 dedifferentiated liposarcoma (DLPS)



MDM2



MDM2

粘液型脂肪肉腫 myxoid liposarcoma (MLPS)

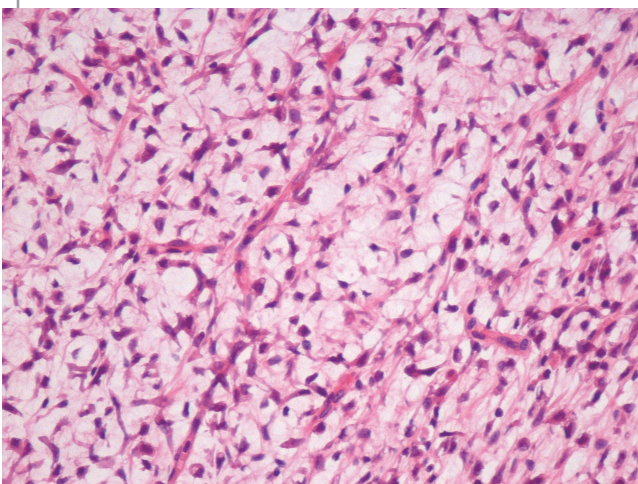
- ＊脂肪肉腫の約20～30%を占め、30歳代から40歳代に好発するが、小児から青年では最も多い組織亜型
- ＊四肢の深部軟部組織、ほとんどの場合大腿部の大きな無痛性腫瘤として現れる
- ＊局所再発は症例の12～25%で発生し、遠隔転移は最初の診断から数年後の約30～60%で発症し、緩徐に進行する。MLPSは他の軟部組織に転移することが多く、肺よりも骨(特に脊椎)に転移する可能性がある
- ＊分岐毛細血管を伴う粘液状基質を背景に、様々な数の小さな脂肪芽細胞を伴う均一な円形から卵形の細胞で構成される
 - ＊高悪性度MLPS (5%を超える細胞過多)は予後不良と関係する (FNCLCC分化スコア3)
- ＊t(12;16)(q13;p11)ないし、まれにt(12;22)(q13;q12)を有し、その結果、FUS-DDIT3ないしEWSR1-DDIT3が形成される

粘液型脂肪肉腫 myxoid liposarcoma (MLPS)

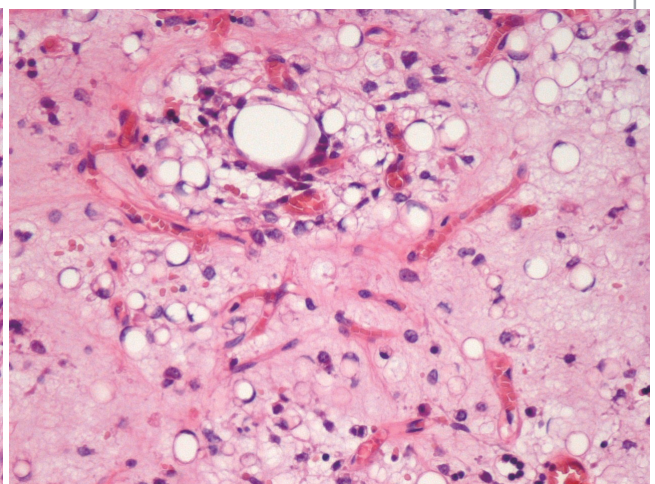


分葉状で、透明光沢感のあるゼラチン様の皮下脂肪内腫瘍

粘液型脂肪肉腫 myxoid liposarcoma (MLPS)

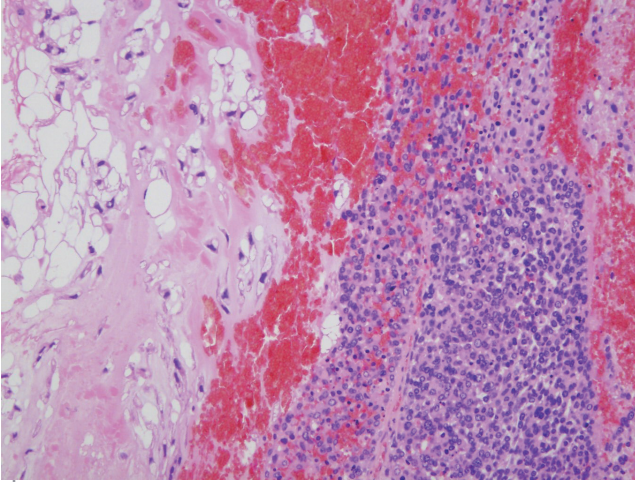


短紡錘形細胞が分枝状毛細血管と
粘液状基質を背景に増殖

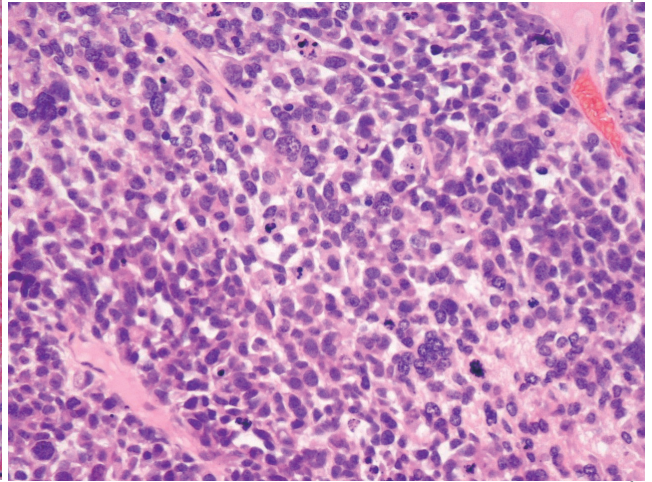


印環状の単空胞状の脂肪芽細胞

高悪性度MLPS

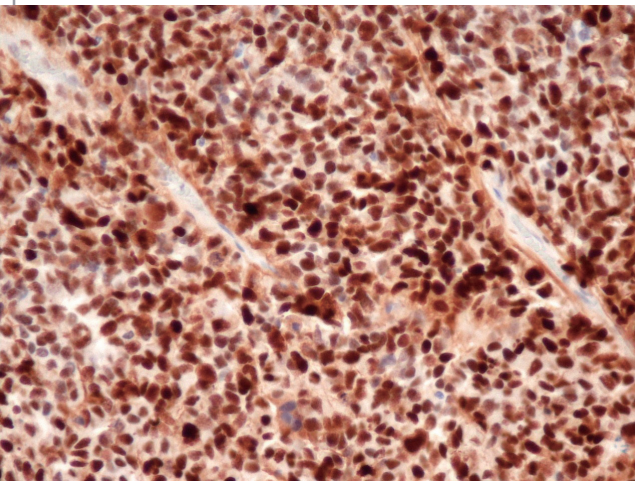


通常のMLPSを交えて細胞密度
の高い領域が存在

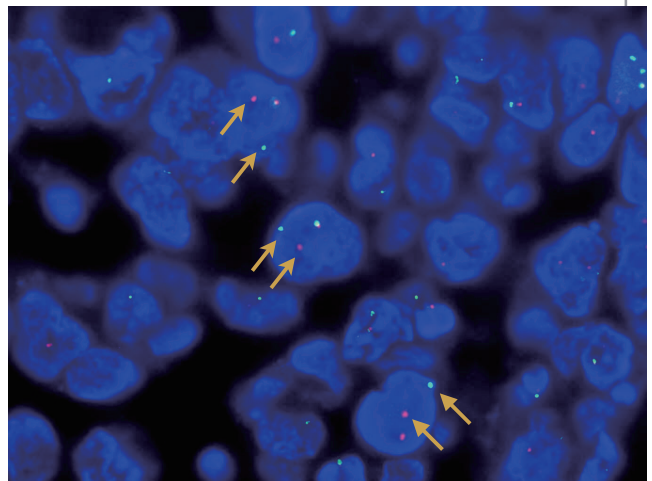


未分化円形細胞が主体で、大型多形細胞
を交え、核分裂像が多い

高悪性度MLPS

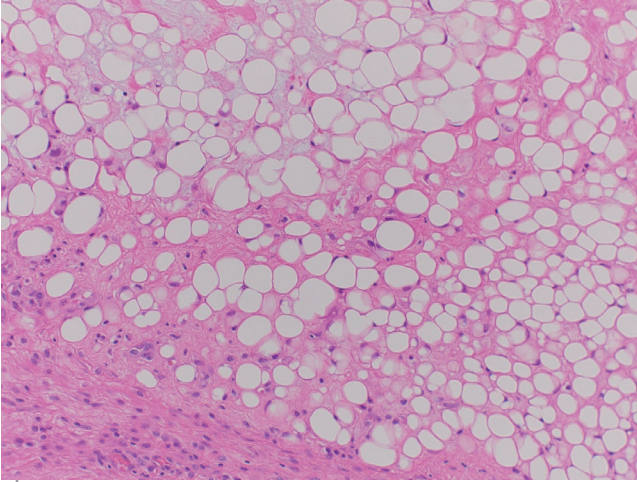


p53

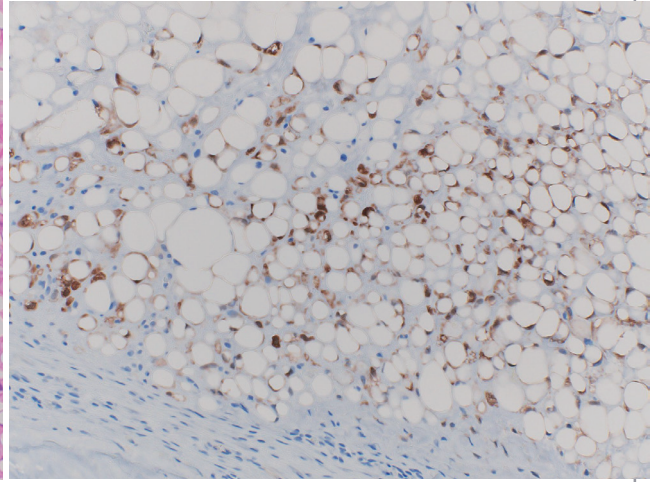


DDIT3

MLPSの針生検検体



粘液状基質を背景に脂肪芽細胞が目立つが、壊死部分が多い



NY-ESO-1

The cancer-testis antigen NY-ESO-1 is highly expressed in myxoid and round cell subset of liposarcomas

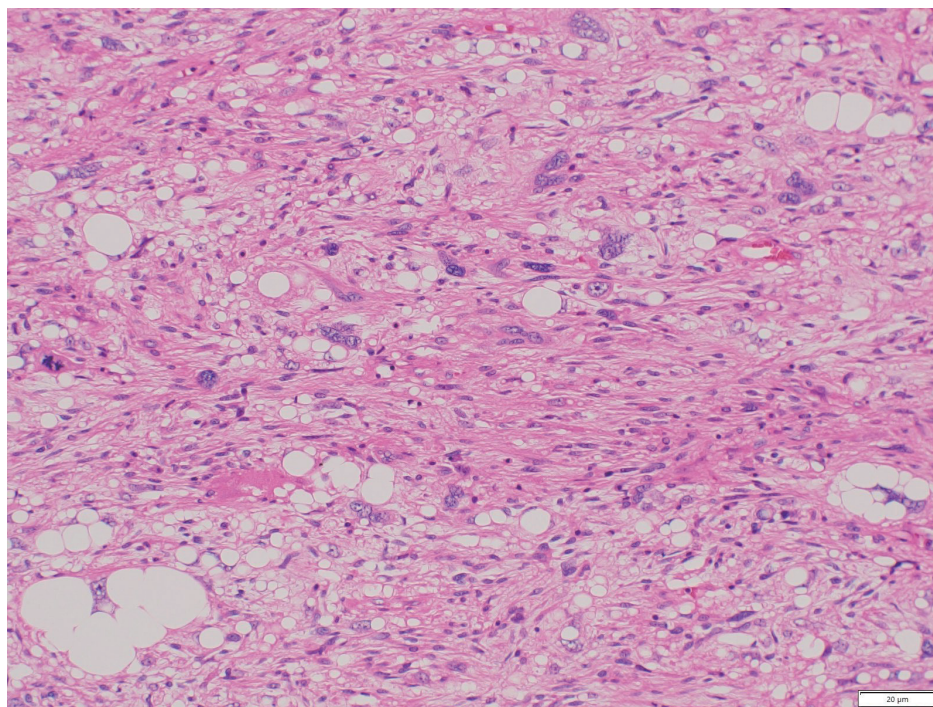
Jessica A Hemminger¹, Amanda Ewart Toland², Thomas J Schar Schmidt³, Joel L Mayerson⁴, William G Kraybill⁴, Denis C Guttridge⁵ and O Hans Iwenofu¹

MODERN PATHOLOGY (2013) 26, 282–288

多形型脂肪肉腫 pleomorphic liposarcoma (PLPS)

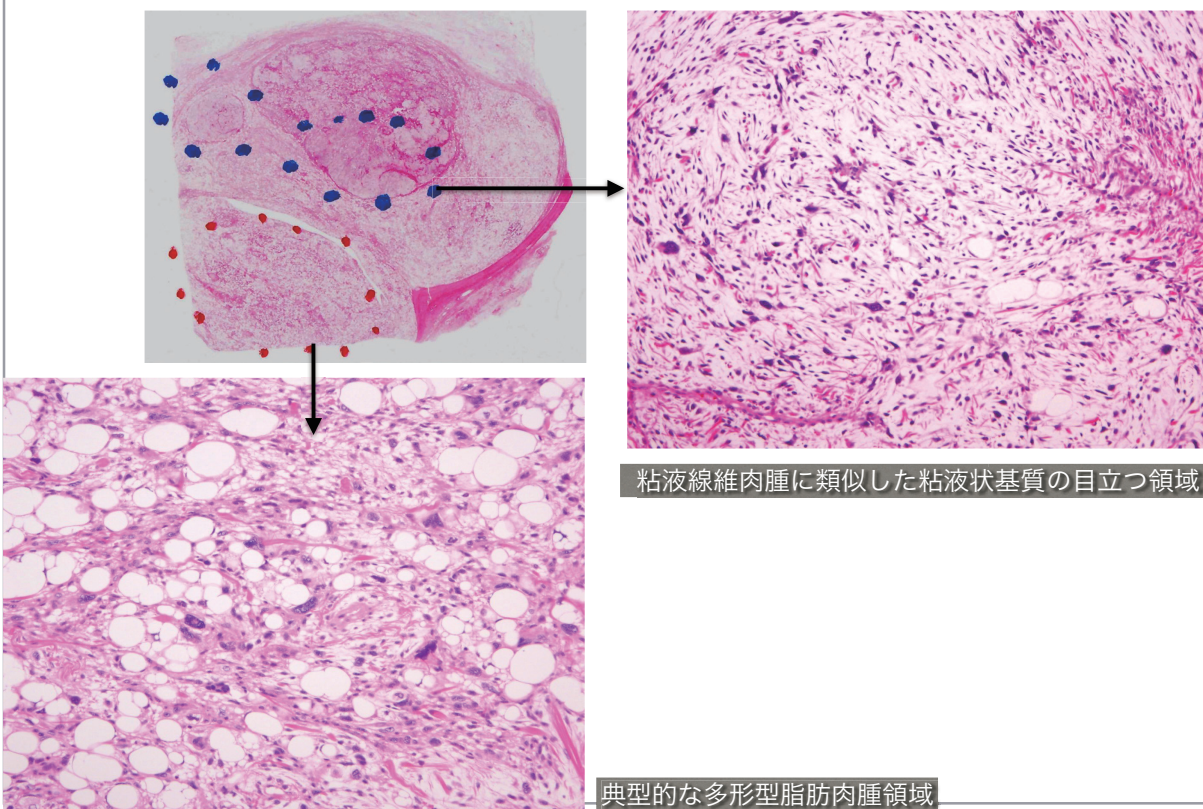
- ※脂肪肉腫ではもっとも頻度が低く、5%未満を占める
- ※高齢者の四肢深部軟部組織に好発し、約25%が皮下脂肪で発生する
- ※局所再発と30～50%の転移率を示し、5年生存率は約60%である
- ※高悪性度の通常は多形性の未分化肉腫の背景に、様々な割合の多形性脂肪芽細胞が含まれている
 - ※約50%の症例には、部分的から多くの部分で中等度から高悪性度の粘液線維肉腫領域が見られる
 - ※約25%の症例には、低分化癌、腎明細胞癌、副腎皮質癌、または黒色腫に似た類上皮形態領域が見られる
- ※複雑で多彩な染色体異常が見られ、MDM2/CDK4が含まれる12q14-q15領域の増幅はない

多形型脂肪肉腫 pleomorphic liposarcoma (PLPS)

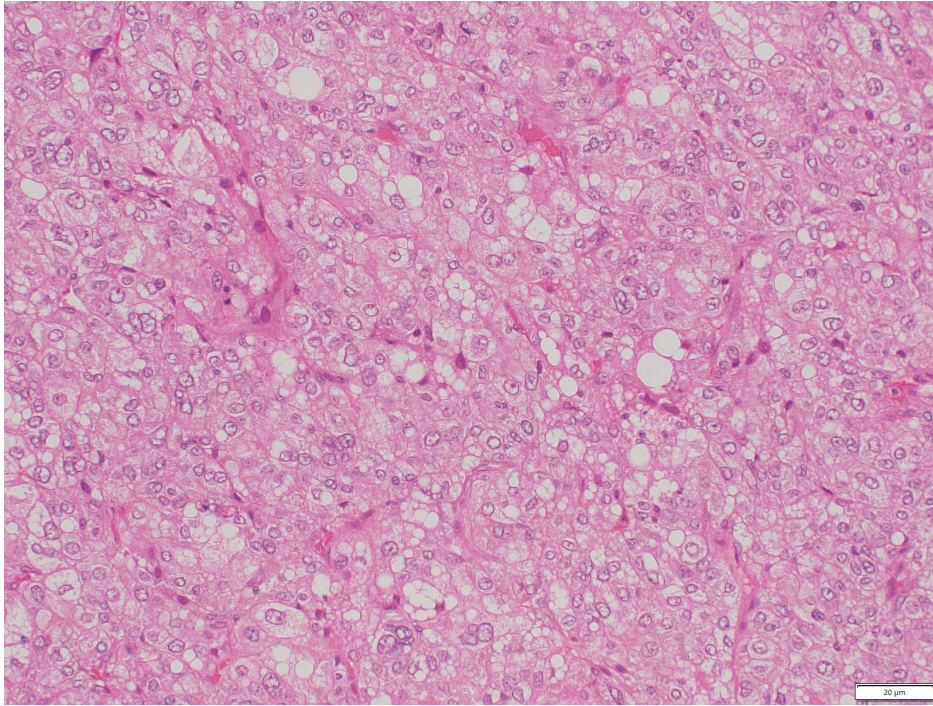


多形性に富む紡錘形および巨細胞からなり、
細胞質内に種々の量の脂肪滴を含む

脂肪芽細胞の存在はPLPSの診断に必要なが、その数は症例間および
同じ腫瘍内の領域間でかなり異なり、適切なサンプリングが重要



多形型脂肪肉腫 pleomorphic liposarcoma (PLPS)

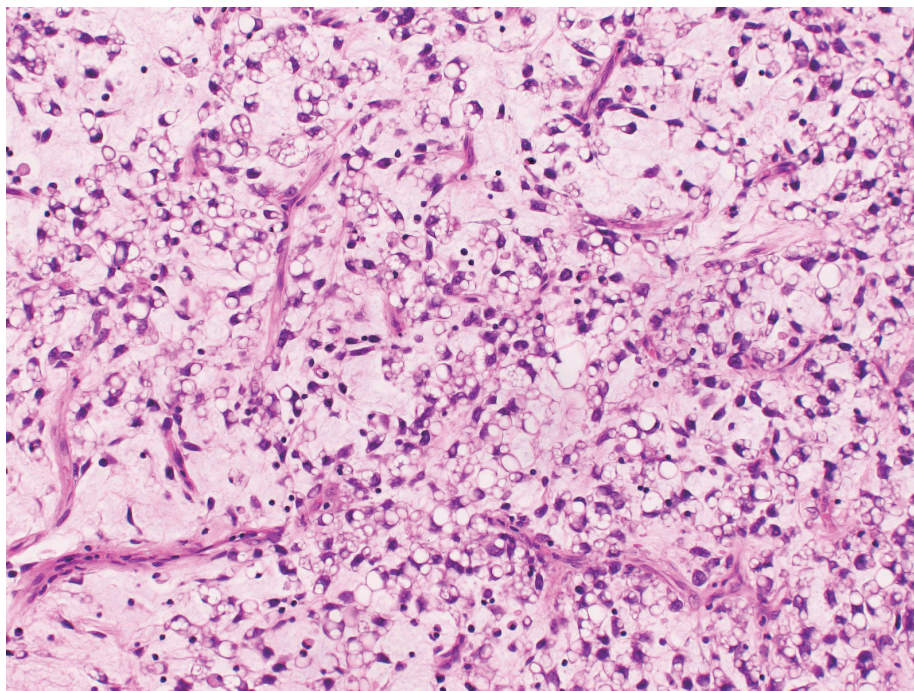


腎明細胞癌に類似した類上皮PLPS

粘液性多形型脂肪肉腫 myxoid pleomorphic liposarcoma (MPLPS)

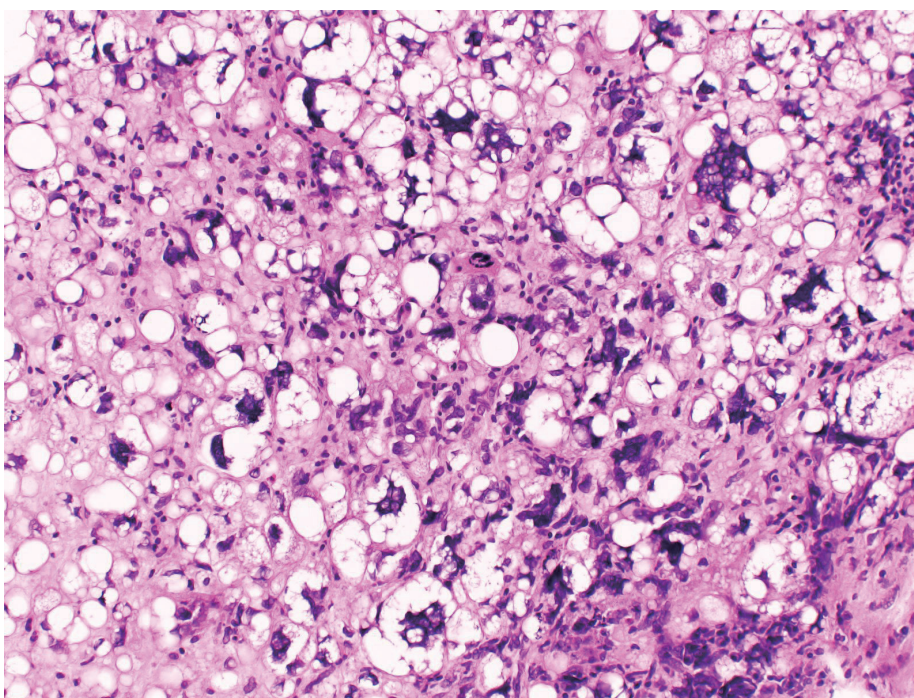
- ✳2009年にAllagioらの若年性脂肪肉腫の臨床病理学的検討で初めて認識された概念
- ✳小児や若年成人の女性にやや多く、大きくて、深部の軟部組織と縦隔に腫瘤として現れる
- ✳高頻度に肺, 骨, 軟部組織への転移を来し、予後は非常に不良
- ✳様々な割合でMLPS様成分が認められるが、構成細胞の核異型がより目立つ。核異型の高度な多角形、紡錘形の腫瘍細胞の充実性、シート状増殖からなり、多数の多形脂肪芽細胞を伴ったPLPS様成分も出現し、MLPSと移行混在する
- ✳MLPSに見られる*FUS/EWSR1-DDIT3*、およびWDLPS/DLPSの*MDM2/CDK4*増幅を欠いている

粘液性多形型脂肪肉腫 myxoid
pleomorphic liposarcoma (MPLPS)

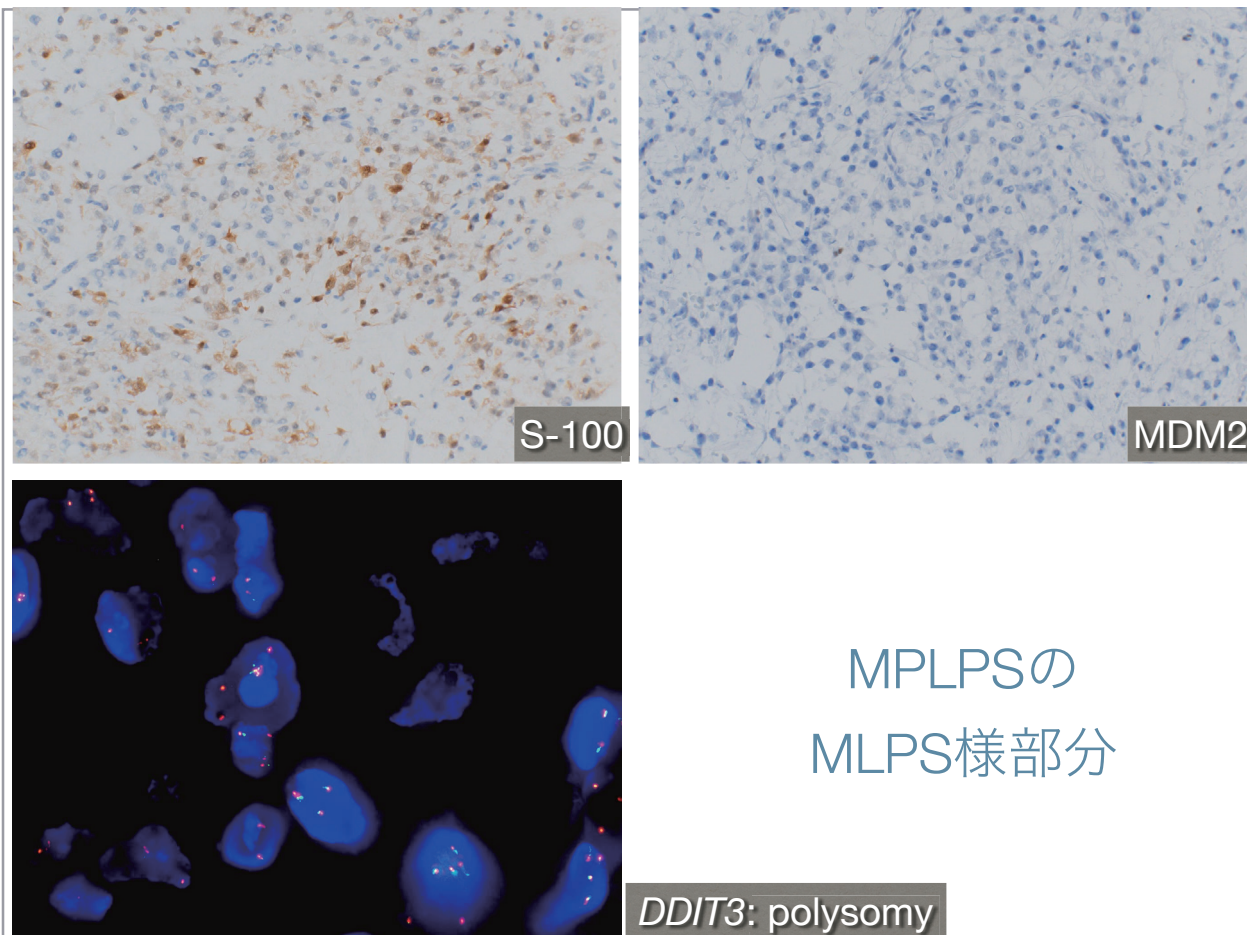


豊富な粘液状基質や毛細血管を背景に様々な大きさの脂肪芽細胞が多数出現するMPLPS様成分

粘液性多形型脂肪肉腫 myxoid
pleomorphic liposarcoma (MPLPS)



大型で奇怪な核を示す多形脂肪芽細胞が多数出現するPLPS様成分



紡錘形細胞 / 硬化型横紋筋肉腫 spindle cell / sclerosing rhabdomyosarcoma (RMS)

Subfamily	Clinical	Pattern	MYOD1/myogenin	Molecular	Outcome
eRMS	< 10 years old, HN, Pelvis, GU	Round and spindled	Heterogeneous	Driver unknown	Good
aRMS	Pediatric to adolescent	Round	Diffuse	FOXO1 fusions	High grade
MYOD1-mutated RMS	heterogeneous	spindle and/or sclerosing	MYOD1 diffuse	MYOD1 activating mutations	High grade
VGLL2/NCOA2-rearranged RMS	Congenital, ST	Spindled and sclerosing	Variable (MYOD1 > myogenin)	VGLL2/NCOA2 fusions	Low grade
TFCP2-rearranged RMS	Bone, HN, adult	Spindled and epithelioid	Common (MYOD1 > myogenin)	TFCP2 fusions	High grade
Pleomorphic RMS	> 60 years old, Li-Fraumeni	Pleomorphic	Scant	Complex genetics	high grade

eRMS, embryonal rhabdomyosarcoma; aRMS, alveolar rhabdomyosarcoma; RMS, rhabdomyosarcoma; HN, head and neck; GU, genitourinary tract; ST, soft tissue

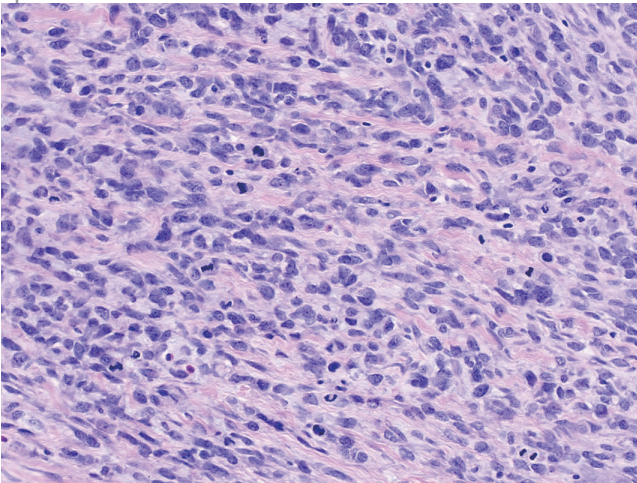
Review Article | Published: 06 November 2019

The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update

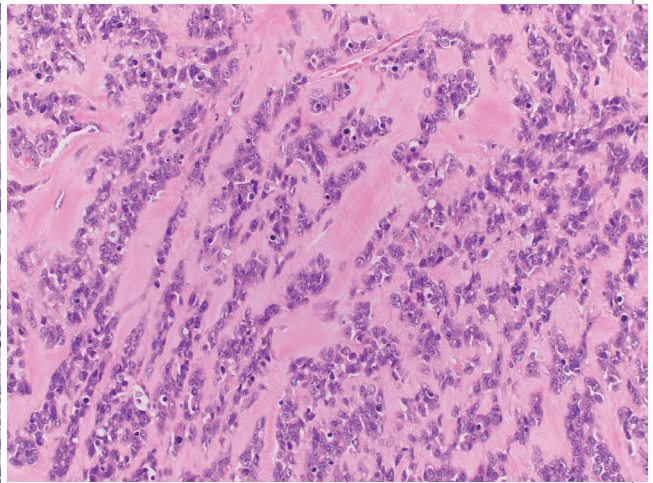
Julia Leiner & François Le Loarer ✉

Virchows Archiv 476, 97–108(2020) | [Cite this article](#)

Spindle cell/sclerosing RMS

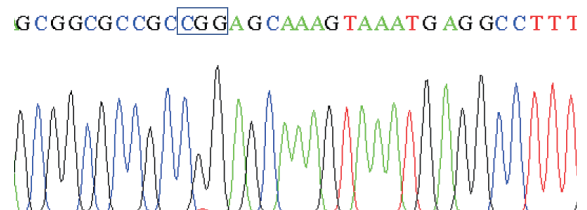
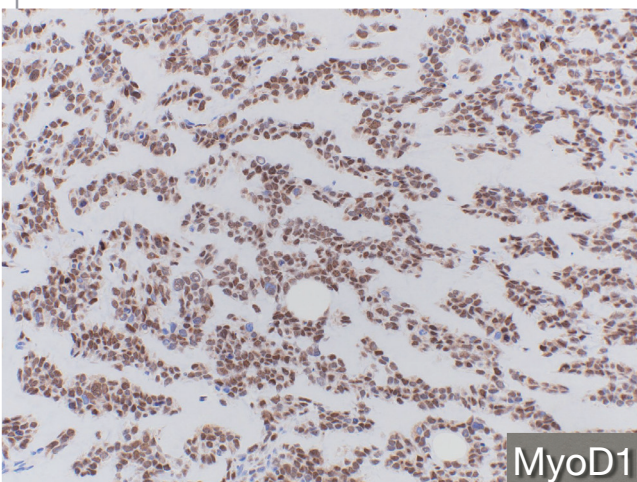


乳児のspindle cell RMS
膠原線維を背景に、異型紡錘形細胞
が束状配列



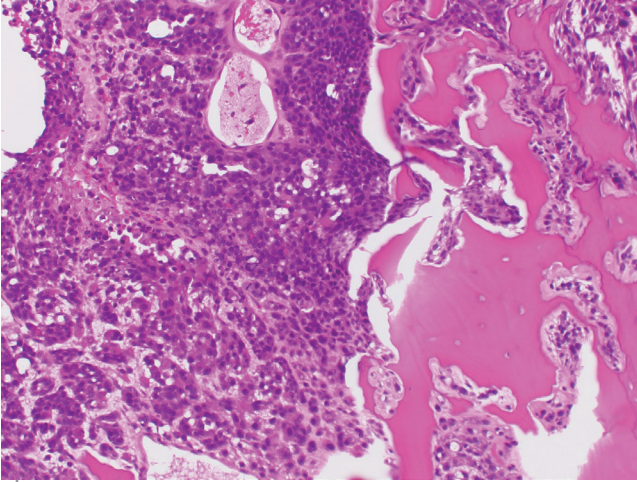
成人のsclerosing RMS
硝子化間質に囲まれて腫瘍細胞が
偽胞巣状配列

MyoD1-mutated sclerosing RMS

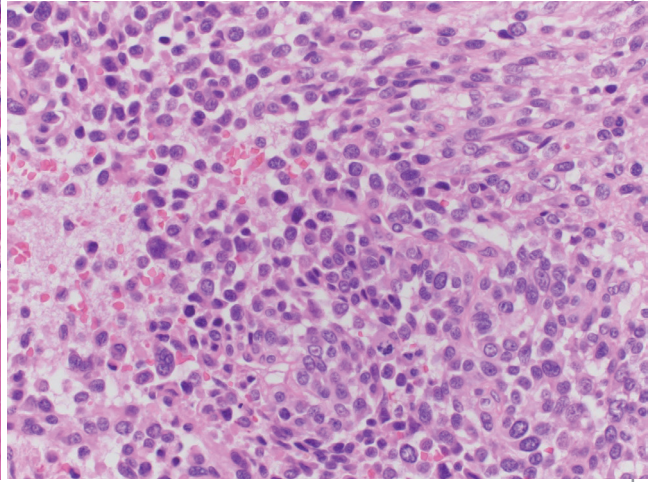


MYOD1 exon 1 p.Leu122Arg gene
homozygous mutation

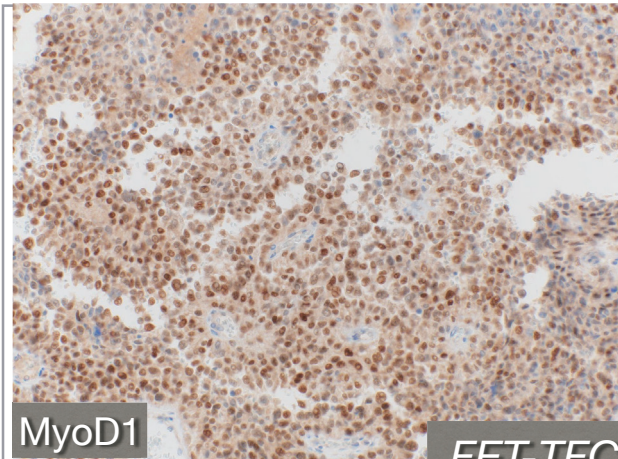
TFCP2-rearranged (*FET* [*FUS*, *EWR1*, *TAF15*]-*TFCP2*) spindled and epithelioid RMS



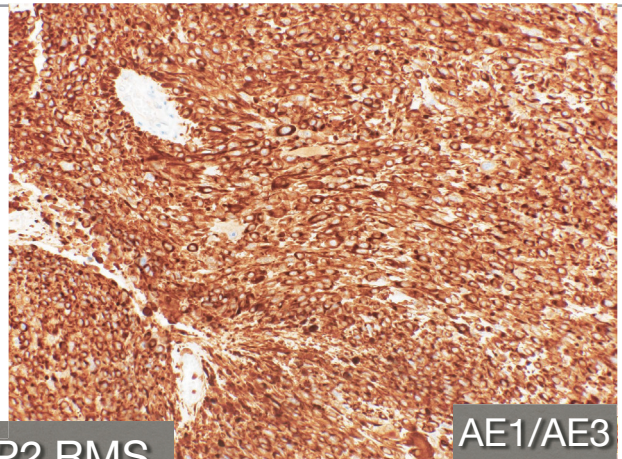
骨を巻き込むことが多い



上皮様および紡錘形細胞が増殖

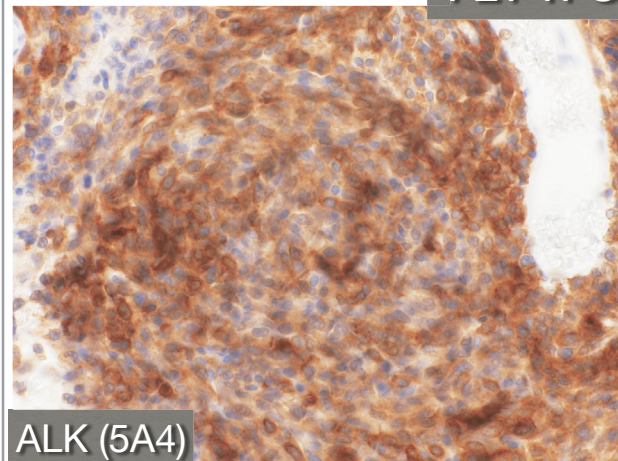


MyoD1

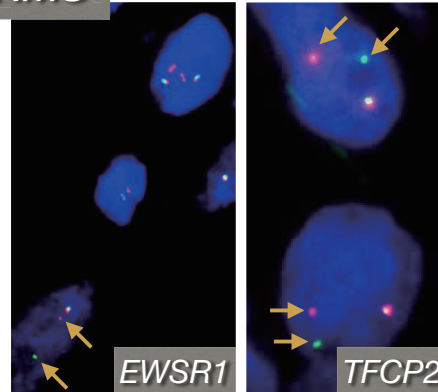


AE1/AE3

FET-TFCP2 RMS



ALK (5A4)



EWSR1

TFCP2

A subset of epithelioid and spindle cell rhabdomyosarcomas is associated with *TFCP2* fusions and common ALK upregulation

Le Loarer F et al. Modern Pathology (2020) 33:404–419

Genetics of Ewing sarcoma and Ewing sarcoma-like tumors

Histotype	Molecular alteration	Gene fusion
Ewing sarcoma	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12)	EWSR1-FLI1 (85%) EWSR1-ERG (10%) EWSR1-ETS gene family FUS-ETS gene family
EWSR1 RCS-non-ETS partners	t(20;22)(q13.2;q12) t(20;16)(q13.2;p11.2) inv(22)(q12; q12)	EWSR1-NFATC2 FUS-NFATC2 EWSR1-PATZ1
CIC sarcomas	t(4;19)(q35;q13) t(10;19)(a26;q13) t(x;19)(q13;q13.3) t(-;19)() t(15;19)(q14;q13.2) t(10;19)(q23.3;q13)	CIC-DUX4 CIC-DUX4 CIC-FOXO4 CIC-LEUTX CIC-NUTM1 CIC-NUTM2 A
BCOR sarcomas	inv(x)(p11;p11) BCOR-ITD T(10;17)(q23.3;p13.3) t(4;x)(p11;q31) t(x;22)(p11;q13.2)	BCOR-CCNB3 BCOR-ITD YWHAE1-NUTM2B BCOR-MAML3 ZC3H7B-BCOR

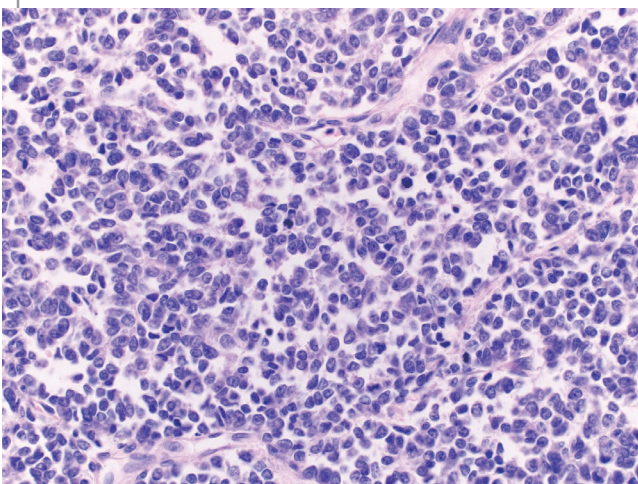
Ewing肉腫と代表的なEwing様肉腫の臨床病理学的特徴の比較

	Ewing肉腫	CIC-DUX4肉腫	BCOR-CCNB3肉腫
好発年齢/性差	20歳未満の若年成人、 男性優位	40歳代、わずかに男性優位	少年期～思春期の若年男性
好発部位	骨：大腿骨、脛骨、上 腕骨、骨盤骨、肋骨 軟部：体幹、四肢 内臓臓器：腎、副腎、 肺、卵巣	四肢、体幹の軟部組織 骨発生はまれ	骨：大腿骨、脛骨、骨盤 骨、脊椎 軟部：体幹、四肢、頭頸部 内臓臓器：腎、肺
組織像 (細胞像)	均一な小円形 核クロマチン繊細、あ るいは濃染性グリコー ゲン蓄積	小円形～卵円形（Ewing肉腫よ りも大型で核形不整あり）、短 紡錘形、類上皮様 核クロマチン粗造、核小体明瞭	小円形～短紡錘形 核クロマチン繊細、あるいは濃染性
組織像 (組織構築)	びまん性、分葉状増 殖、ロゼット形成	びまん性、分葉状増殖 粘液性基質	びまん性、束状増殖、渦状 配列、粘液性基質
免疫組織化学	CD99 (びまん性)、 WT1、NKX2.2、 synaptophysin、 CD56、Flil、ERG	CD99 (部分的)、DUX4、 ETV4、WT1	CD99 (部分的)、BCOR、 CCNB3、SATB2
予後	5年生存率は70%程度	Ewing肉腫と比較して不良 (40%程度)	5年生存率はEwing肉腫と 同等

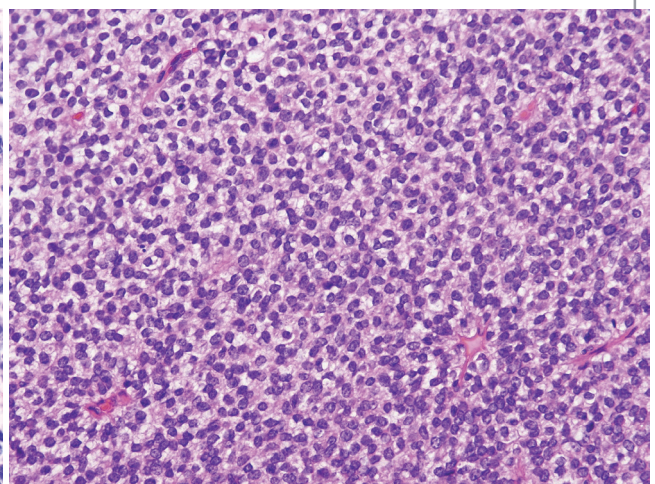
BCORおよび関連遺伝子異常を持つBCORファミリー腫瘍

- * *BCOR*-internal tandem duplications (ITD): clear cell sarcoma of the kidney (CCSK), primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy (PMMTI), central nervous system high-grade neuroepithelial tumor with *BCOR* alteration (CNS-HGNET-*BCOR*), undifferentiated round cell sarcoma (URCS), high-grade endometrial stromal sarcoma (ESS)
 - * *YWHAE-NUTM2B*: high-grade ESS, CCSK, PMMTI, URCS
 - * *BCOR-CCNB3*: URCS, CCSK
 - * *BCOR-MAML3*: URCS
 - * *ZC3H7B-BCOR*: URCS, high-grade ESS, ossifying fibromyxoid tumor
- * これらの遺伝子異常によって亢進した*BCOR*発現を検出する免疫組織化学は類似した腫瘍を鑑別するのに有用であるが、注意を要する

Typical Ewing sarcoma

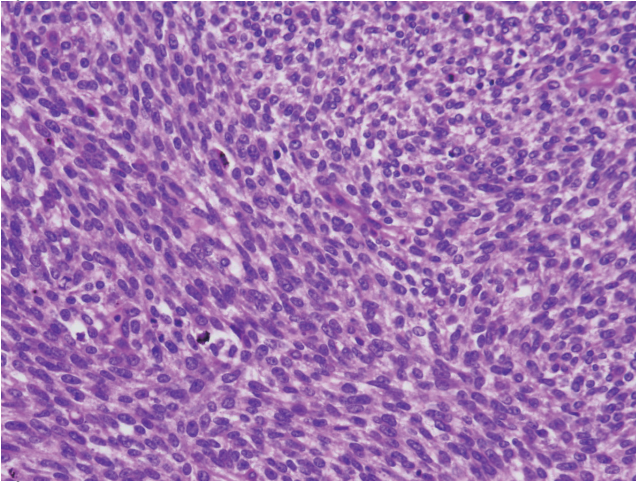


Homer-Wright型偽ロゼット配列

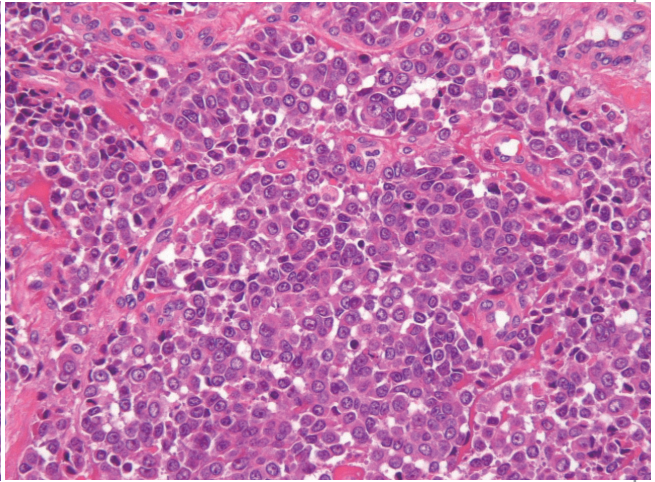


淡明な胞体と核クロマチンが均一に増加した小型円形細胞

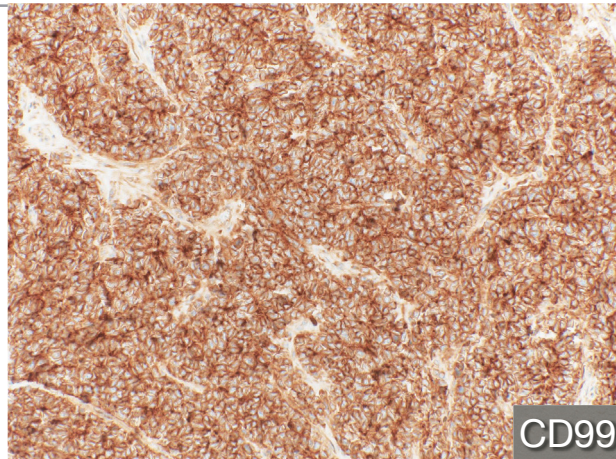
Atypical Ewing sarcoma



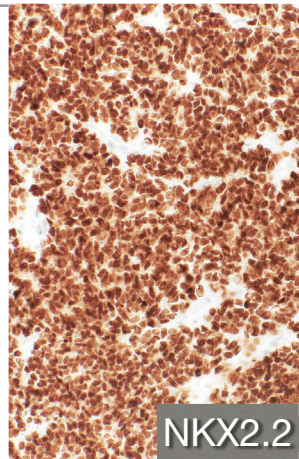
紡錘形細胞形態



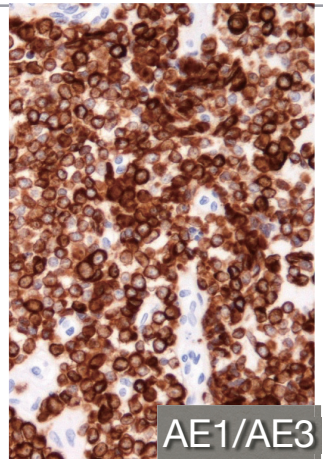
上皮樣細胞形態 = “adamantinoma-like”



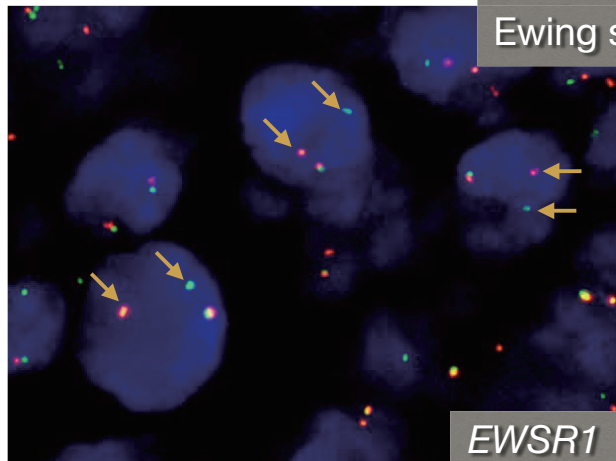
CD99



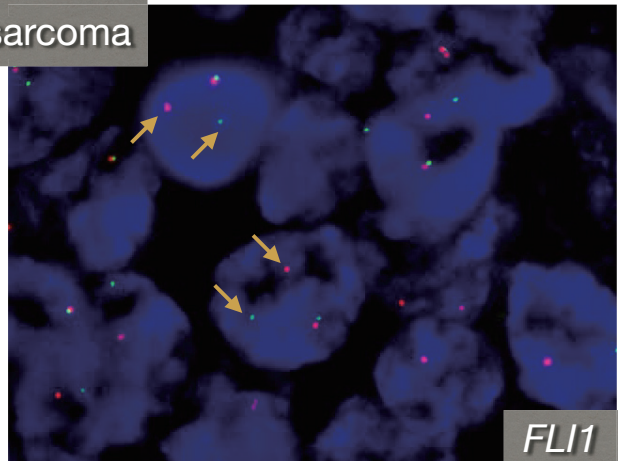
NKX2.2



AE1/AE3

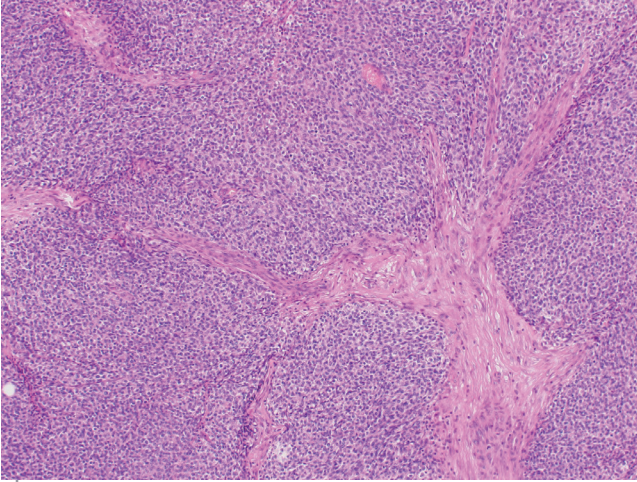


Ewing sarcoma
EWSR1

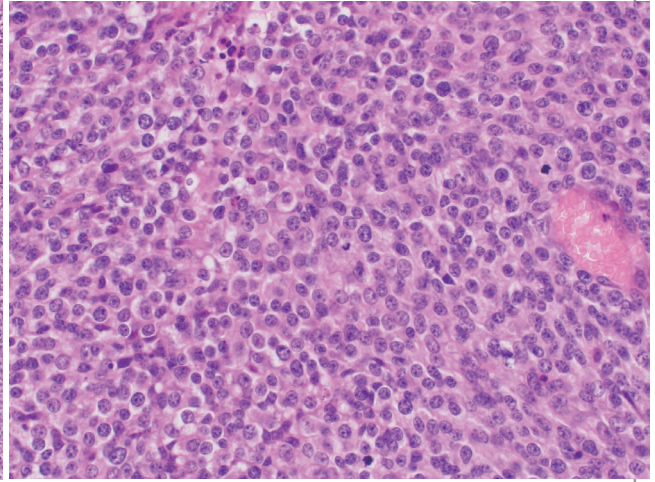


FLI1

CIC-rearranged (*CIC-DUX4*) sarcoma

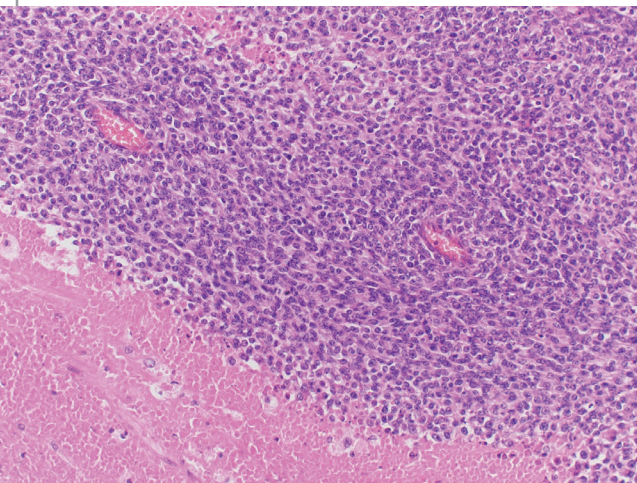


線維性中隔によって分割された小葉パターン

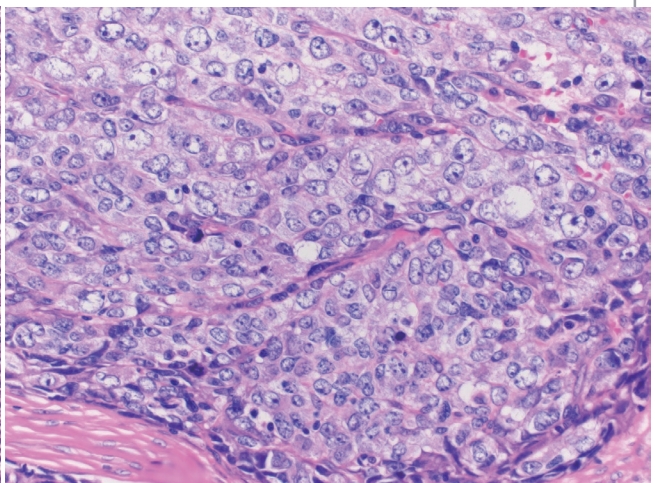


核は軽度の多形性を示し、核クロマチンは明るく、核小体が目立つ

CIC-rearranged (*CIC-DUX4*) sarcoma

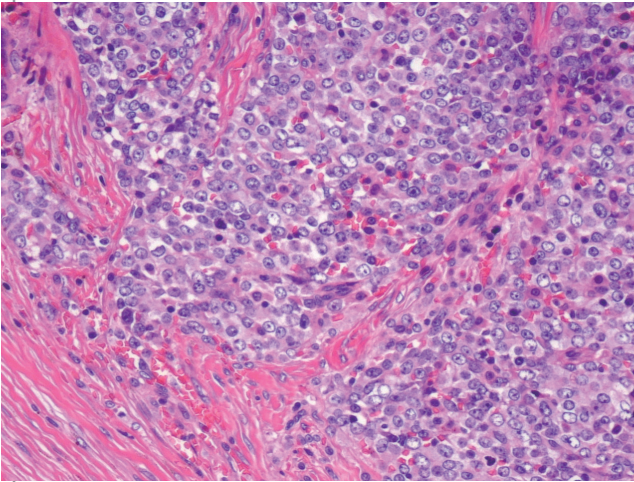


紡錘形細胞形態と腫瘍壊死

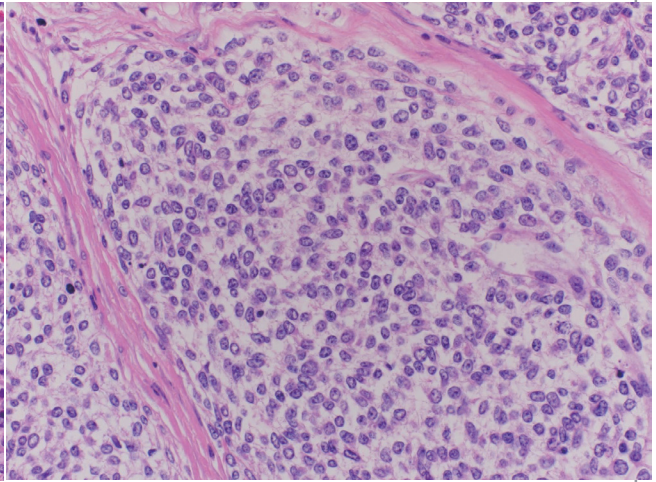


上皮様細胞形態

CIC-rearranged sarcoma



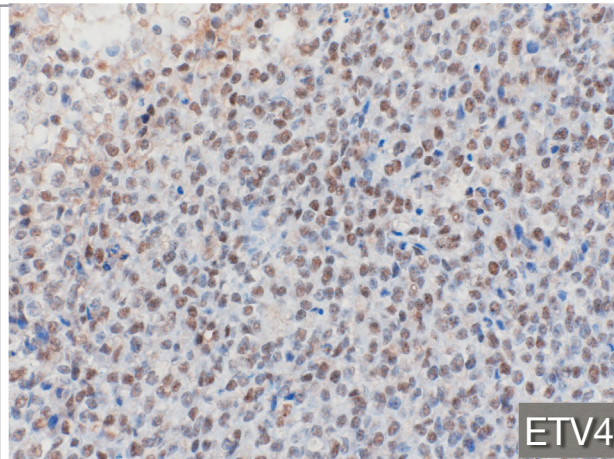
CIC-FOXO4 sarcoma



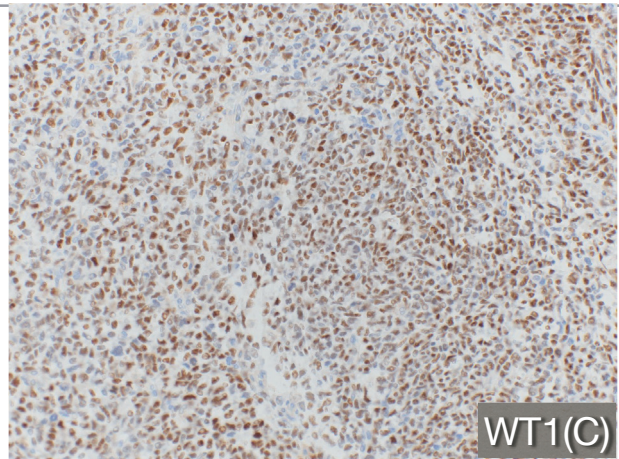
NUTM2A-CIC sarcoma

Sugita S, Hasegawa T et al. Am J Surg Pathol 38: 1571-1576, 2014

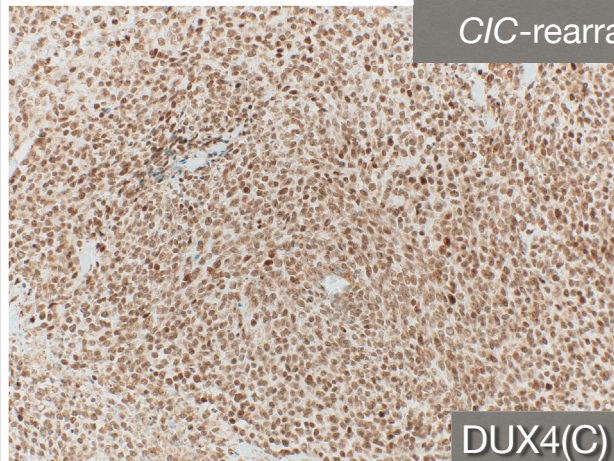
Sugita S, Hasegawa T et al. Hum Pathol 65: 225-230, 2017



ETV4

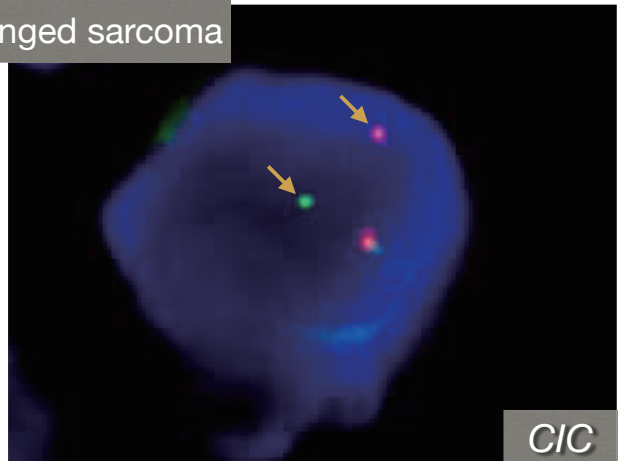


WT1(C)



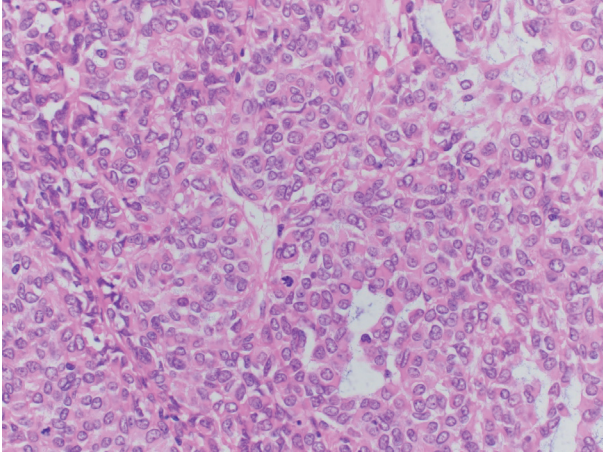
DUX4(C)

CIC-rearranged sarcoma

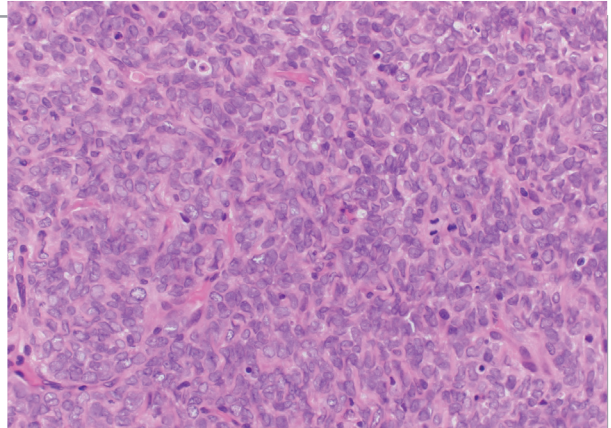


CIC

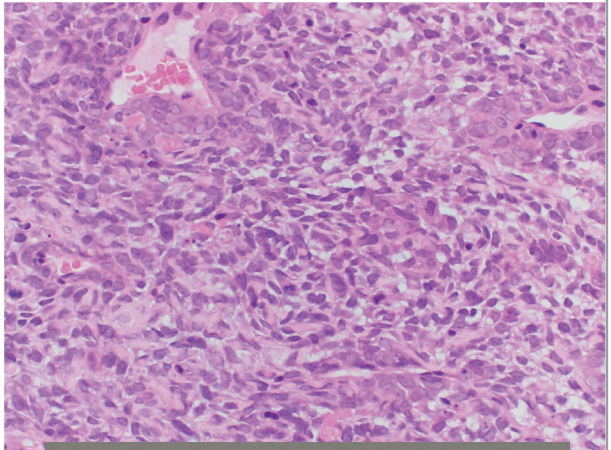
BCOR-rearranged sarcoma



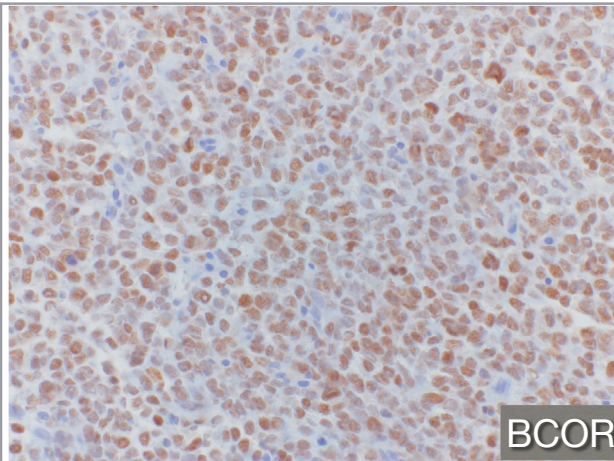
弱好酸性胞体を持つ円形、多角形細胞が豊富な毛細血管に囲まれた巣状配列、粘液基質の沈着も見られる



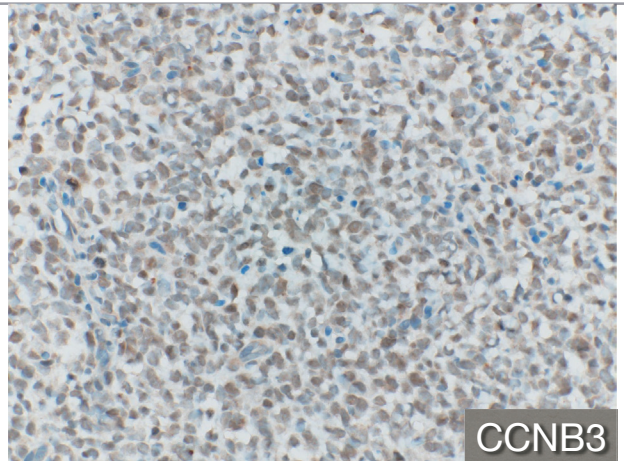
小円形細胞の核クロマチンは繊細で、核小体は目立たない



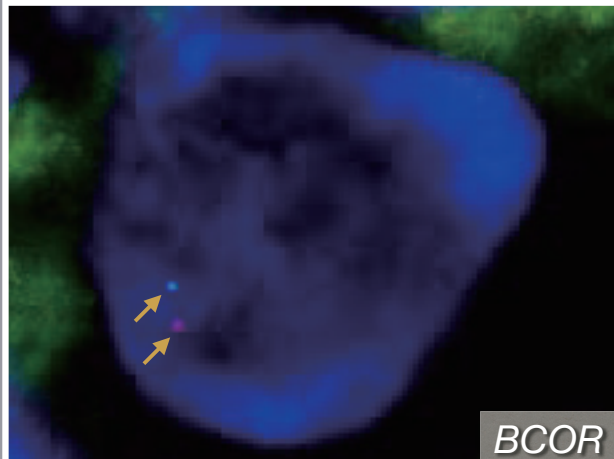
血管周皮腫パターンを伴った短紡錘形細胞の増殖



BCOR



CCNB3

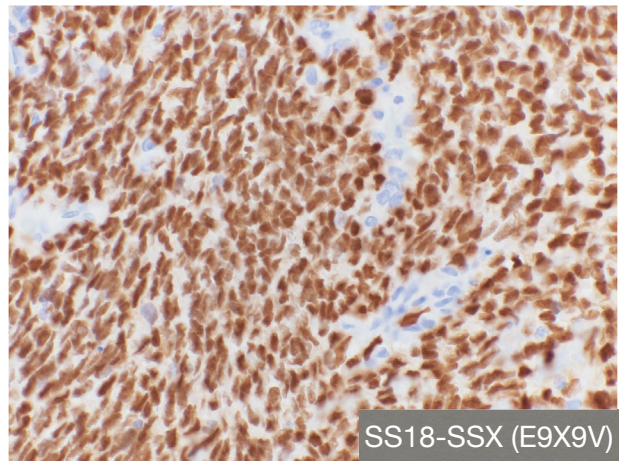
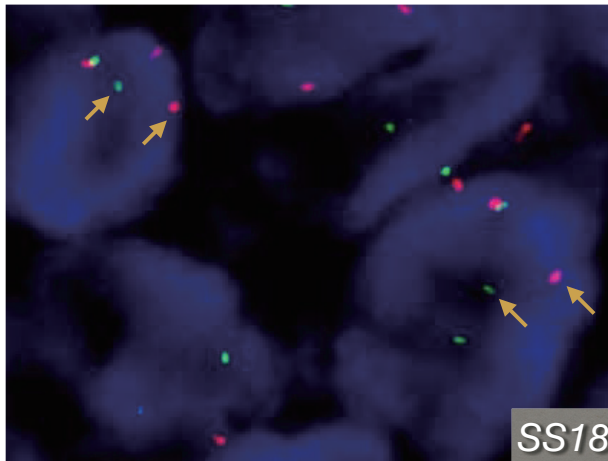
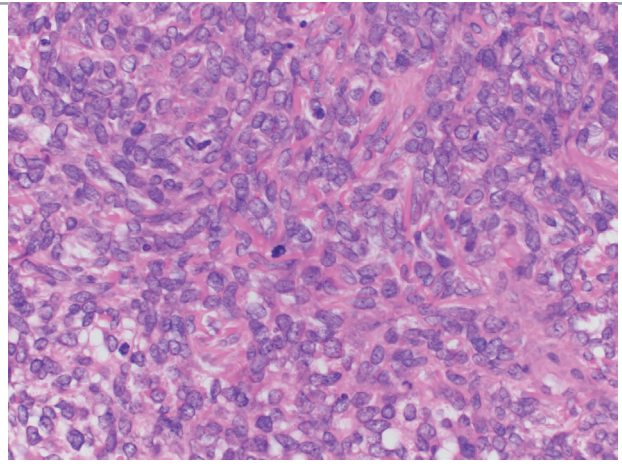


BCOR

BCOR-rearranged sarcoma

BCOR-rearranged sarcomaと鑑別を要するsynovial sarcoma

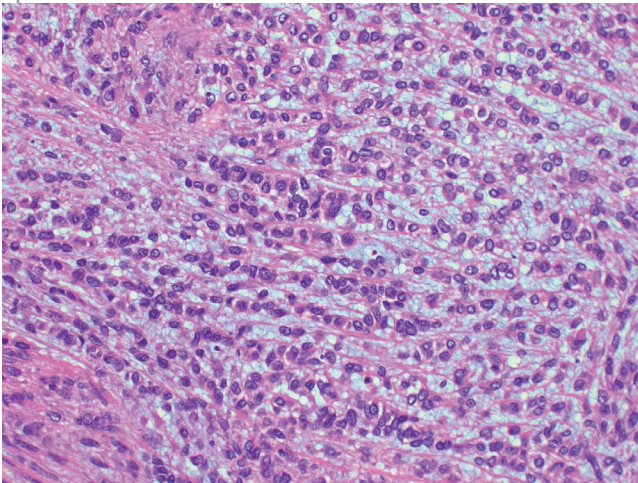
小円形から短紡錘形細胞の核クロマチンは繊細で、核小体は目立たず、介在する毛細血管は豊富



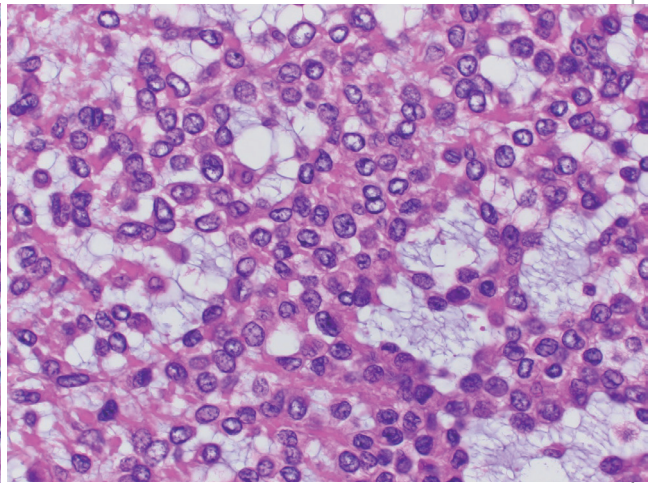
Non-ETS-fused round cell sarcoma

- ✳️代替の非ETS融合パートナーが関与する*EWSR1*再構成を伴う円形細胞肉腫はESの非常にまれなサブグループで、関与する*EWSR1*の融合遺伝子には*NFATC2*、*PATZ1*、*SP3*、*SMARCA5*が含まれる
- ✳️*EWSR1-NFATC2*肉腫は非常に広い年齢範囲の高齢患者の長管骨の骨幹、骨幹端に好発するが、体幹の軟部組織にも発生する
- ✳️完全切除で比較的経過は良好でも再発・転移の危険性があり、ES化学療法抵抗性
- ✳️ESと比較して、*EWSR1-NFATC2*肉腫の腫瘍細胞は円形または類上皮のいずれかであり、限局的な核多形性、顕著な核小体、細胞質の淡明化などの形態学的に非定型の特徴を示し、線維粘液状基質を背景に、索状、巣状に配列する
- ✳️*EWSR1-NFATC2*肉腫の約50%でCD99のびまん性膜性発現が見られ、FISH分析では5'部分の増幅に関連する*EWSR1*遺伝子再構成

EWSR1-NFATC2 sarcoma

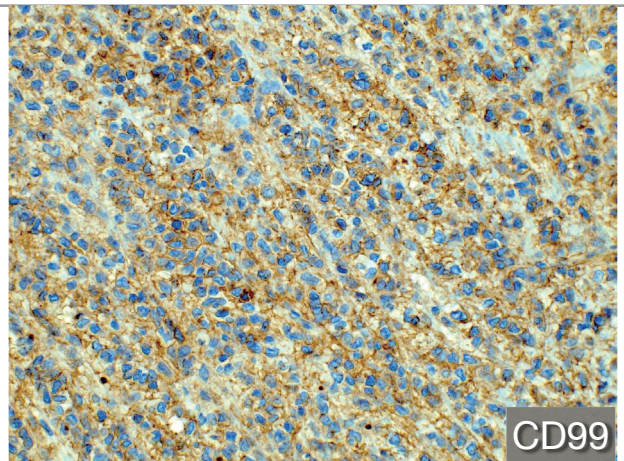


線維粘液状基質を背景にコード状配列

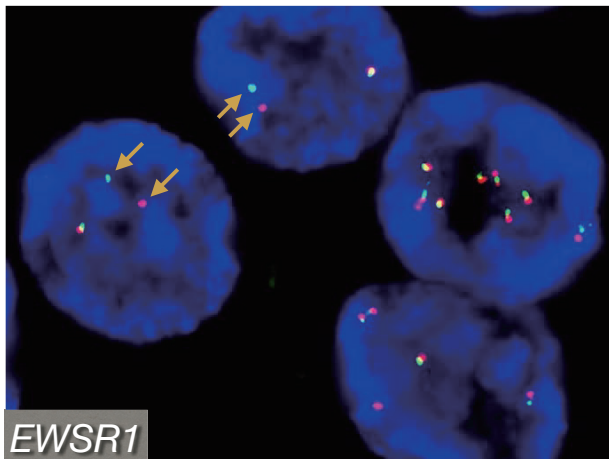


軽度の多形性を示す円形核と好酸性胞体を持つ上皮様細胞

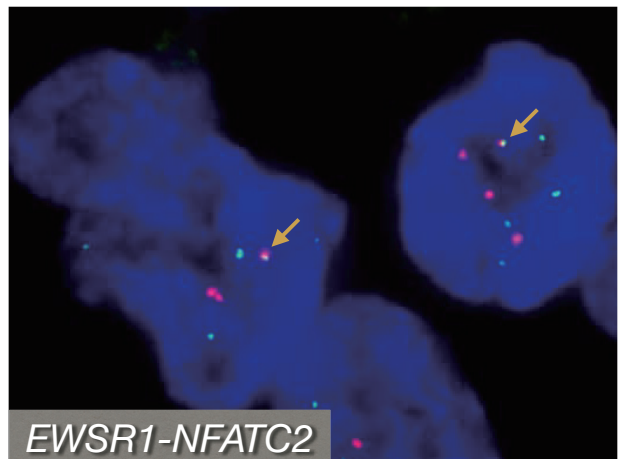
EWSR1-NFATC2 sarcoma



CD99

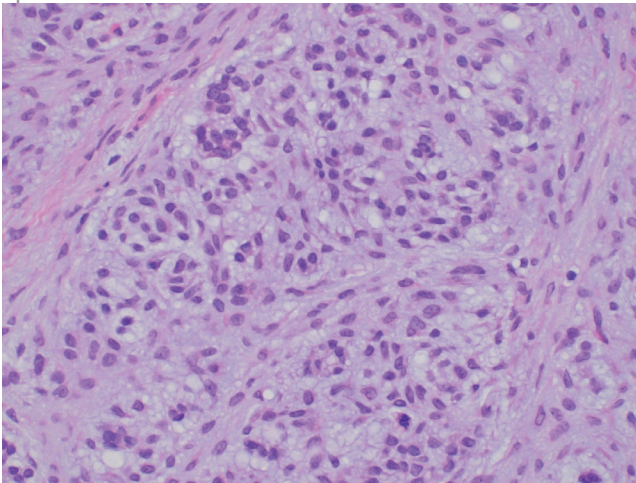


EWSR1

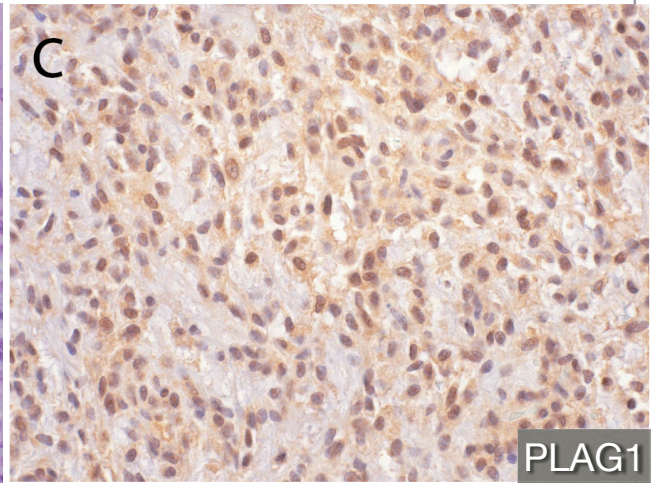


EWSR1-NFATC2

EWSR1-NFATC2 sarcomaと鑑別を要する myoepithelioma of soft tissue



粘液状基質を背景に、軽度の核異型を示す類円形、短紡錘形細胞が渦巻状、巣状に増殖



PLAG1

Myoepithelioma of soft tissue and bone, and myoepithelioma-like tumors of the vulvar region: Clinicopathological study of 15 cases by PLAG1 immunohistochemistry

Segawa K, Hasegawa T et al.
Pathol Int 2020 Sep 17, online ahead of print

Review Article | Published: 04 December 2019

Ewing sarcoma and Ewing-like tumors

Marta Sbaraglia, Alberto Righi, Marco Gambarotti & Angelo P. Dei Tos

Virchows Archiv 476, 109–119(2020) | [Cite this article](#)

Molecular promiscuity of the *EWSR1* gene

Histotype	Cytogenetic alterations	Molecular alterations
Angiomatoid fibrous histiocytoma	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-ATF1</i> <i>EWSR1-CREB1</i>
Clear cell sarcoma	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-ATF1</i> <i>EWSR1-CREB1</i>
Low-grade fibromyxoid sarcoma/sclerosing epithelioid fibrosarcoma	t(11;22)(p11;q12)	<i>EWSR1-CREB3L1</i>
Angiosarcoma	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWSR1-ATF1</i>
Hemangioma of bone	t(18;22)(q23;q12)	<i>EWSR1-NFATC1</i>
Desmoplastic small round cell tumor	t(11;22)(p13;q12)	<i>EWSR1-WT1</i>
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	t(9;22)(q22;q12)	<i>EWSR1-NR4A3</i>
Myoepithelial tumor of soft tissue	t(6;22)(p21;q12) t(19;22)(q13;q12) t(1;22)(q23;q12) t(9;22)(q33.2;q12) t(1;22)(p34.1;q12)	<i>EWSR1-POU5F1</i> <i>EWSR1-ZNF444</i> <i>EWSR1-PBX1</i> <i>EWSR1-PBX3</i> <i>EWSR1-KLF17</i>
Myxoid liposarcoma	t(12;22)(q13;q12)	<i>EWSR1-DDIT3</i>

A variety of mesenchymal tumors with *EWSR1/FUS-CREB* fusions

※*EWSR1*や*FUS*などのFETファミリーRNA結合タンパク質をコードする遺伝子と転写因子のCREBファミリー(*CREB1*, *ATF1*, *CREM*)が関与する融合遺伝子はある種の癌腫および中皮腫に加えて、様々な良性および悪性の間葉系腫瘍の発癌に関与している

※*EWSR1-ATF1*: soft tissue clear cell sarcoma (CCS), salivary gland hyalinizing clear cell carcinoma (HCCC)

※*EWSR1-CREB1*: angiomatoid fibrous histiocytoma (AFH), gastrointestinal CCS, primary pulmonary myxoid sarcoma (PPMS), intracranial myxoid mesenchymal tumor (IMMT)

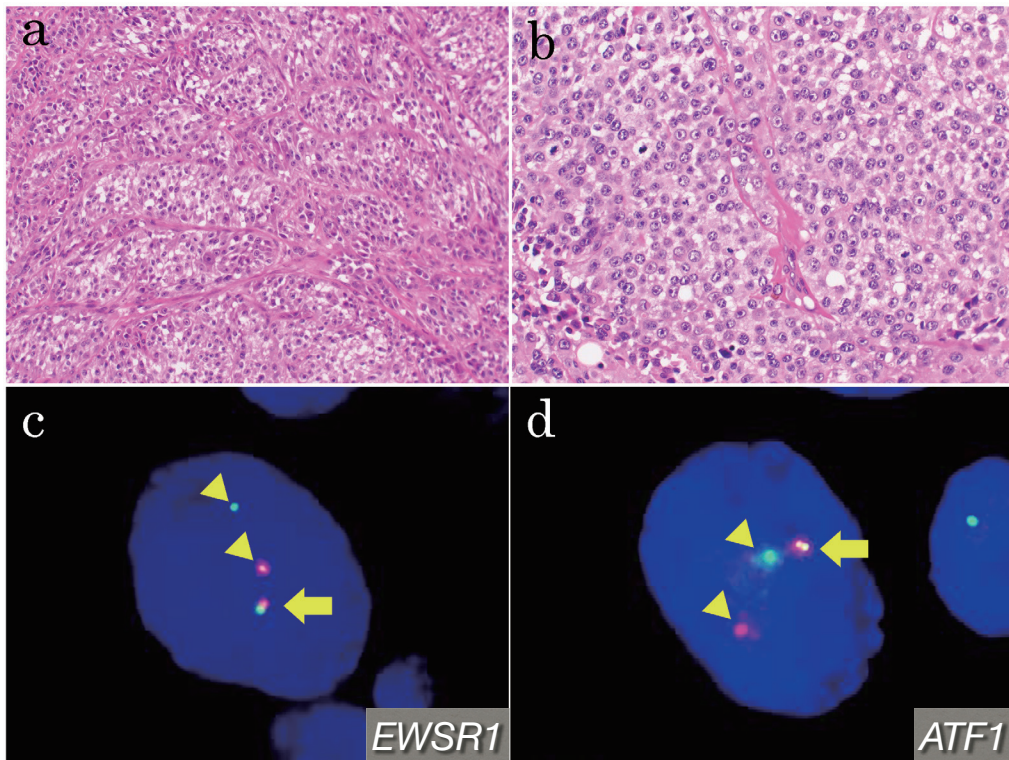
※*EWSR1-CREM*: soft tissue CCS, myxoid AFH, IMMT, HCCC, malignant epithelioid neoplasm with predilection for mesothelial-like cavities, etc.

Yoshida A et al. Am J Surg Pathol 2019; 43: 1622-1630
Argani P et al. Mod Pathol 2020; 33: 2233-2243

軟部明細胞肉腫 soft tissue CCSと消化管明細胞肉腫 gastrointestinal CCS / 悪性消化管神経外胚葉性腫瘍 malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor (GNET)

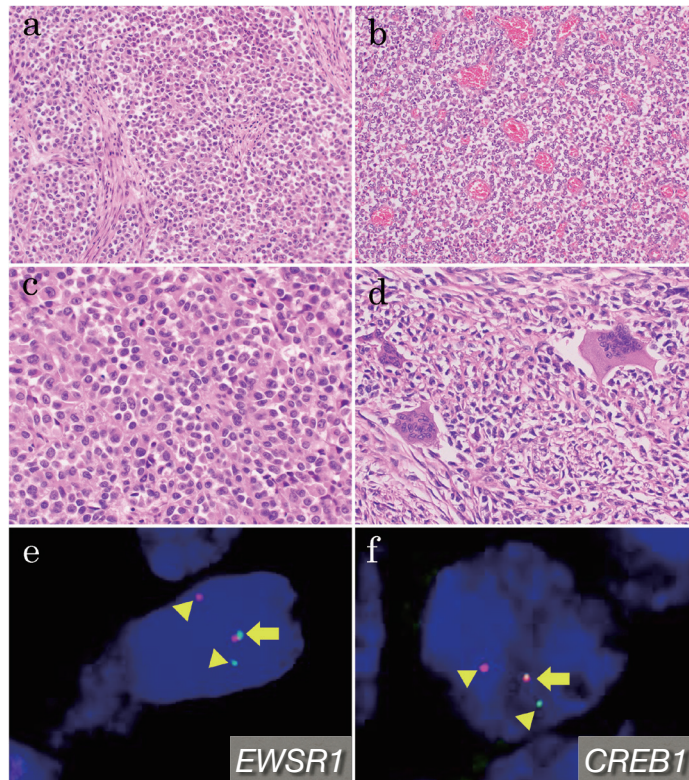
	Soft tissue CCS	Gastrointestinal CCS
細胞学的特徴	多面体から類上皮, 紡錘形細胞で, 円形からやや不規則な形の核と目立つ核小体を持つ	粗いクロマチンとより好酸球性の細胞質と不規則な形の核を持つ類上皮細胞で核小体は目立たない
組織学的特徴	シート状, 充実性, 巣状の腫瘍細胞増殖	加えて, 偽乳頭状増殖パターンと散在する破骨細胞型巨細胞
メラニン細胞マーカー	S-100蛋白, Melan Aおよび/またはHMB-45	S-100蛋白とSOX-10以外は陰性
分子生物学的特徴	70-90%に <i>EWSR1-ATF1</i>	<i>EWSR1-CREB1</i> が検出される傾向

Soft tissue CCS with *EWSR1-ATF1*



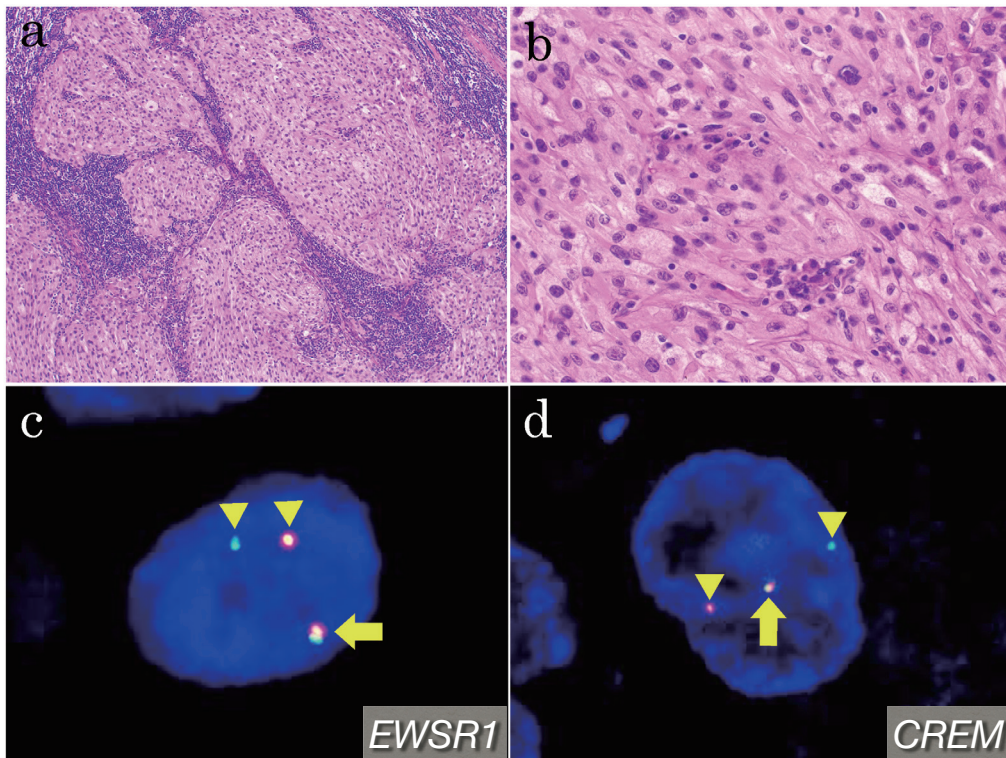
Segawa K, Hasegawa T et al. Diagn Pathol 2018; 13: 73

Gastrointestinal CCS with *EWSR1-CREB1*



Segawa K, Hasegawa T et al. Diagn Pathol 2018; 13: 73

Soft tissue CCS with *EWSR1-CREM*

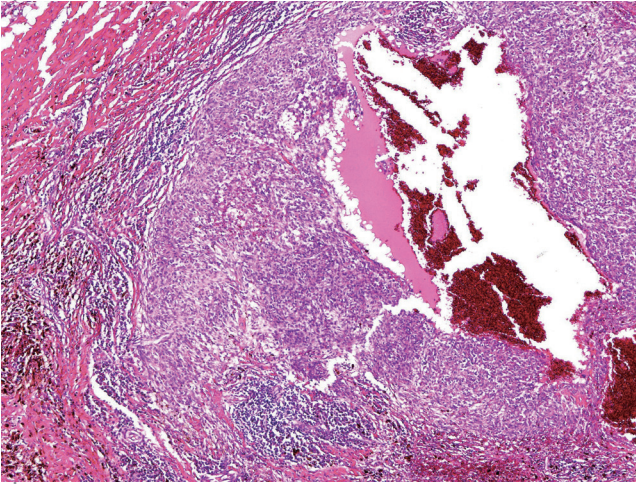


Segawa K, Hasegawa T et al. *Diagn Pathol* 2018; 13: 73

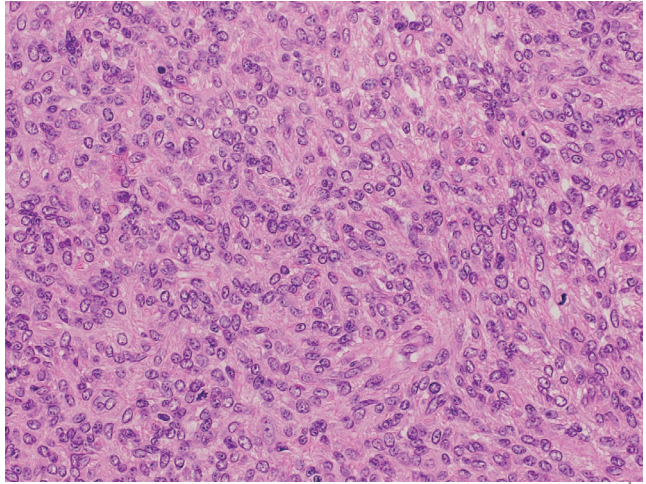
血管腫様線維性組織球腫 angiomatoid fibrous histiocytoma (AFH)

- ＊まれに転移する良悪性中間群の軟部腫瘍で、思春期から若年成人の四肢皮下に好発するが、発生部位は卵巣、外陰部、肺、脳、骨、縦隔、後腹膜などにも知られる
- ＊腫瘍は被胞化され、分葉状で、4つの主要な形態学的要素が特徴的
 1. 中程度の量の好酸性細胞質と軽度異型の空胞状核を伴う合胞体パターンをとり配列する上皮様から紡錘形細胞の充実性結節
 2. 血液を含み、腫瘍細胞に囲まれた偽血管腫様嚢胞腔
 3. ヘモジデリン沈着を伴う厚い線維性偽被膜
 4. リンパ節転移を模倣する、胚中心を有するリンパ形質細胞の被膜周囲の縁取り
 - ＊ 少なくともAFH部分を含んだ粘液様形態 myxoid variant のAFH
- ＊ Desminが約50%で陽性、EMA、CD99およびCD68が50%程度で種々に陽性、さらにALKが多数で陽性
- ＊ 90%以上で*EWSR1-CREB1*が検出され、実質臓器や体腔症例で*EWSR1-ATF1*が多く、myxoid variantで*EWSR1-CREM*が報告されているが、*FUS-CREB1*はまれ

血管腫様線維性組織球腫 angiomatoid fibrous histiocytoma (AFH)

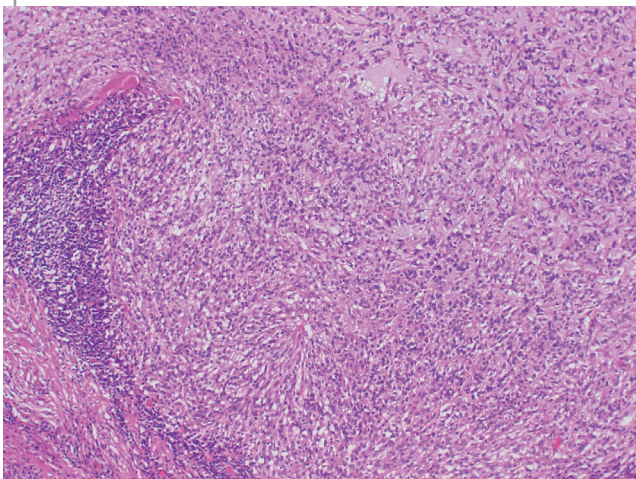


ヘモジデリン沈着を伴う厚い線維性被膜とリンパ球の縁取りに囲まれた腫瘍結節と偽血管腫様嚢胞腔

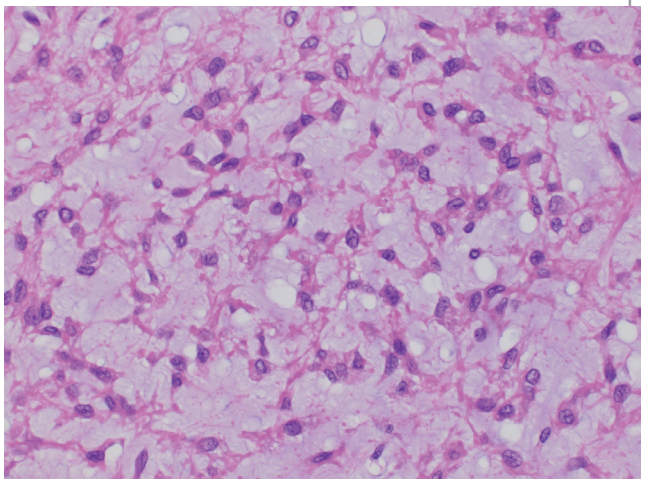


好酸性細胞質と空胞状核を持つ紡錘形細胞が合胞体パターンをとり配列

Angiomatoid fibrous histiocytoma (AFH), myxoid variant

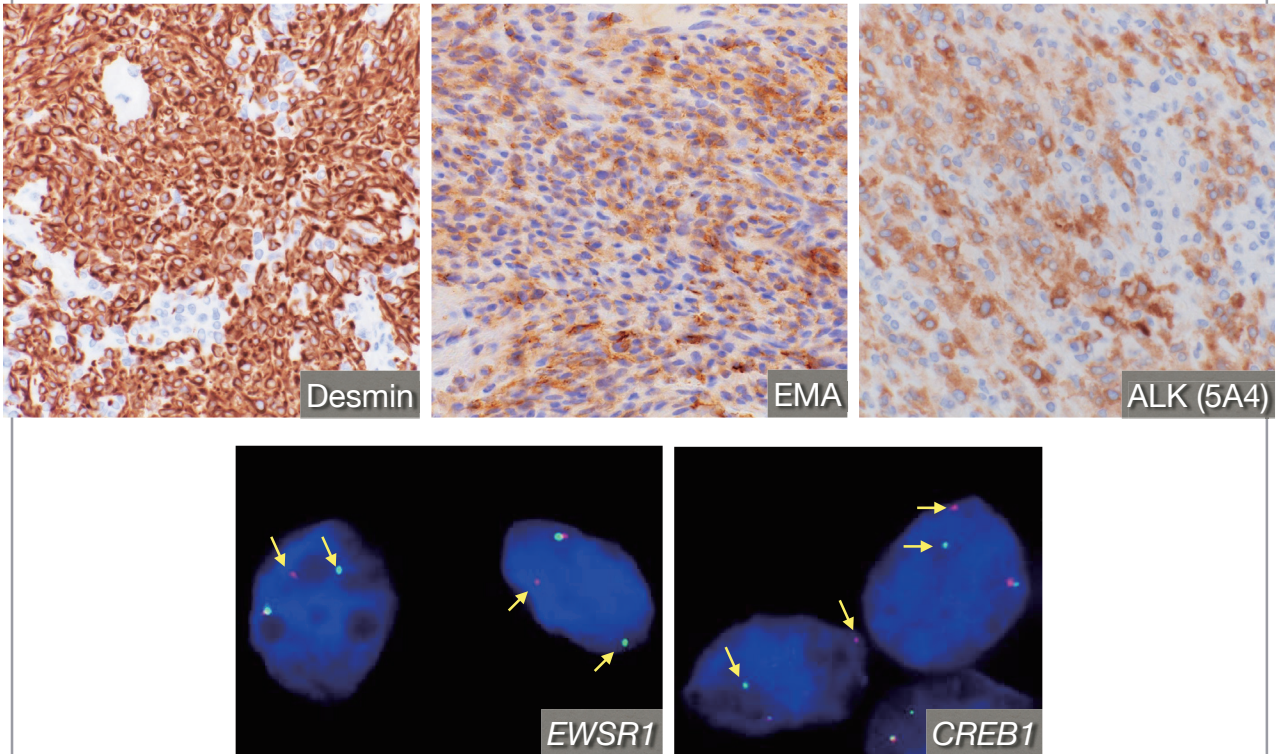


充実性結節と粘液状間質に富む部分との移行部



豊富な粘液状基質を背景に紡錘形細胞が網目状に配列

血管腫様線維性組織球腫 angiomatoid fibrous histiocytoma (AFH)



軟部腫瘍の病理診断

- ＊ 軟部腫瘍では、今後ますますゲノム解析の進歩に基づいて疾患分類が進んでいくと思われる
- ＊ 組織像と臨床像を緊密に対比させ、分化形質マーカーだけでなく遺伝子異常を反映した代替マーカーを用いることで、多くの症例は診断可能である
- ＊ 診断確定困難な少数の症例では、内部精度管理された施設での遺伝子検査が推奨される

軟部腫瘍診療ガイドライン2020 改訂第3版 CQ2

