

第7回

膵・消化管神経内分泌腫瘍の病理診断の補助となる免疫染色の現状

聖マリアンナ医科大学 病理学講座 分子病理分野

大池 信之

膵・消化管に発生する神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor: NET) および神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma: NEC) の病理診断において、各種目的に応じた免疫組織化学染色 (免疫染色) が行われているが、現在、診断や治療の補助として有効とされているマーカーについて述べる。

1. NET/NEC の診断：神経内分泌マーカー (クロモグラニン A, シナプトフィジン, INSM1) の発現が広くみられることを確認することが重要である。とくに FNA 診断では、腫瘍細胞集塊の結合性が緩い場合もあり、サイトケラチン染色で上皮性腫瘍であることを確認することも重要である。

2. NET と NEC の鑑別診断：NET では、Ki67 指数がたいてい 50% 未満、各種ホルモン (インスリン, ガストリン, セロトニンなど) 産生、ATRX/DAXX 発現消失 (膵) を示すのに対し、NEC では、Ki67 指数は 70% 以上、ホルモン産生はまれ、Rb1 発現欠失 (図 1)、p16 過剰発現、p53 過剰発現あるいは欠失、CCNE1 や MYC の過剰発現、TTF1 発現を示し、これらの所見を加味して鑑別

される。しかしながら、とくに Ki67 指数が 50% 前後で、aggressive な様相を呈する NET G3 と大細胞型 NEC の鑑別に関しては、これらの検査を加味しても判然としない場合があり、臨床所見や治療反応と併せた総合的な判断が求められる。

3. NET の除外診断：膵 NET では solid-pseudopapillary neoplasm (SPN) (ビメンチン陽性, β カテニン核陽性, クロモグラニン A 陰性)、腺房細胞癌 (bc110 陽性, トリプシン陽性)、パラングリオーマ (サイトケラチン陰性, GATA3 陽性) との除外診断が大切である。胃 NET では粘膜下腫瘍様の形態を呈する胃底腺型胃癌やグロームス腫瘍がシナプトフィジン陽性になるため注意する (前者は MUC6, pepsinogen-I が陽性, 後者は SMA 陽性となる)。

4. NEC の除外診断：NEC 自体が低分化で、ケラチンや神経内分泌マーカーの染色性が不安定なこともあり、厳密には、小細胞型あるいは大細胞型に細胞像や組織像が類似し、サイトケラチンや神経内分泌マーカーの発現を示すことのある癌腫、低分化な腺癌や扁平上皮癌、未分化癌、腺房細胞癌 (膵)、類基底細胞扁平上皮癌 (p40

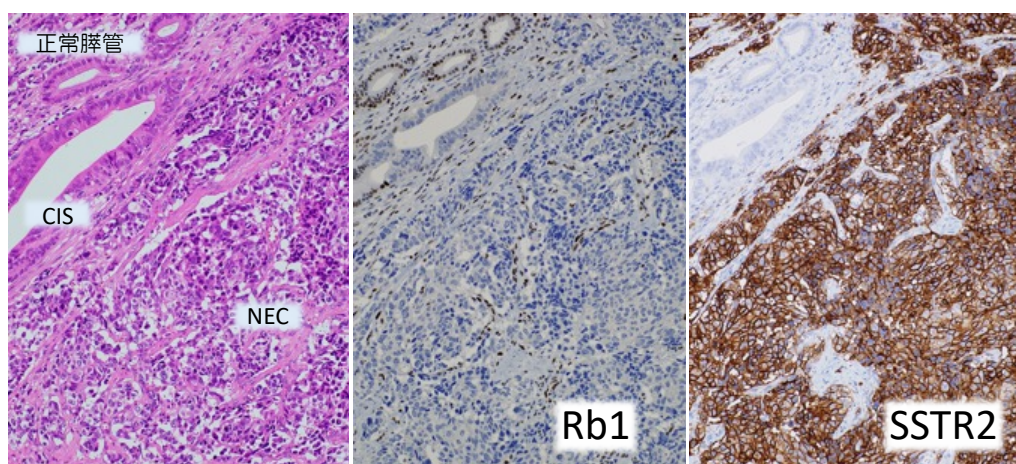


図1 膵 NEC の切除例

上皮内癌 (CIS) や NEC に Rb1 のびまん性欠失がみられる。本例では SSTR2 の強発現もみられている。また、KRAS 遺伝子検査で G12V の変異が確認されている。

陽性)、NUT 癌 (NUT 陽性) や、そのほかにも、いわゆる small round cell tumor に属する腫瘍 (悪性リンパ腫、神経芽腫 (ケラチン陰性) など) や、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (CD99 陽性, NKX2.2 陽性)、滑膜肉腫 (TLE1 陽性, SS18-SSX 陽性)、SMARCA4/SMARCB1 欠損腫瘍 (BRG1 陰性 /INI1 陰性)、悪性黒色腫 (SOX10 陽性, melan A 陽性) などが鑑別の対象となる。従って、最終

的な確定診断には融合遺伝子の検出など特殊な分子生物学的検査を要する場合もあるが、神経芽腫を除き、通常これらの腫瘍は真の NEC に比べ神経内分泌マーカーの発現の程度は低く、また、殆どの場合、付記している代替マーカーを含めた免疫染色で除外診断可能となる (図 2)。

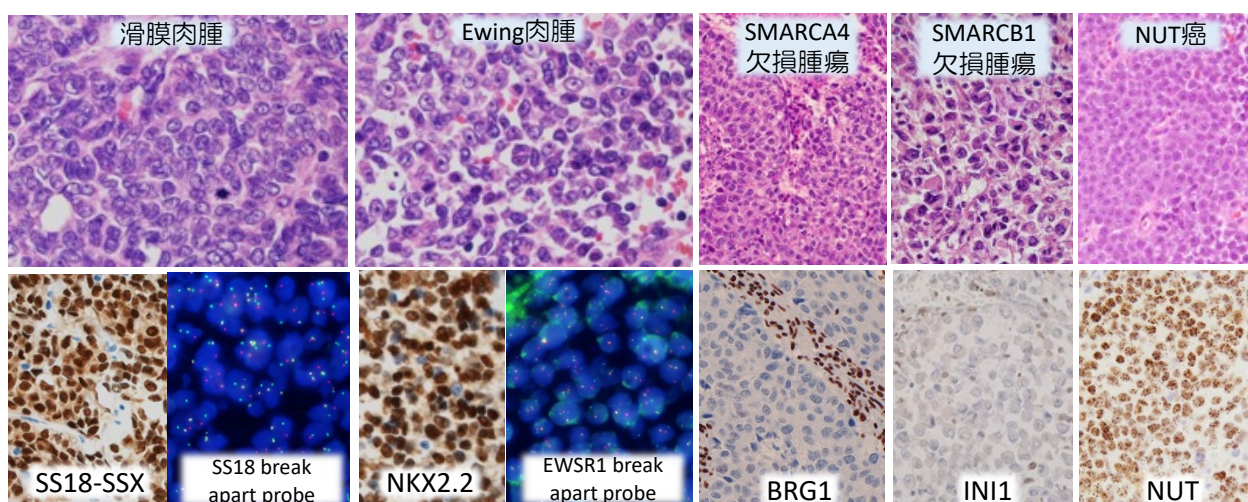


図 2 NEC の鑑別疾患

多くの腫瘍で免疫染色で鑑別診断が可能となっている。

5. 原発マーカー：NET の臓器別マーカーとしては、CDX2、セロトニン は小腸や虫垂 NET (中腸型 NET)、islet-1 (isl1)、PAX6/PAX8、PDX1/ARX、膵島ホルモン、ガストリン は膵や十二指腸 NET、SATB2 は直腸や虫垂 NET、TTF-1 は肺気管支 NET のマーカーとして知られ、とくに肝転移例などにおける原発の同定に有用である。ただし、必ずしも特異的ではなく、例えば、isl1 や PAX6/PAX8 は直腸 NET でも高頻度に陽性であり、注意を要する。膵・消化管の NEC の多くは各臓器の通常型腫瘍 (腺癌など) を先行ないし共存する組織発生を示すことが知られ (図 1)、組織像でそれらの成分が確認できる場合は良いが、できない場合には肺小細胞癌などからの転移との鑑別が求められる。加えて臨床像が曖昧な場合には、厳密な診断確定のために、膵では *KRAS* 遺伝子異常、大腸では *APC* 遺伝子異常、胆道では *ELF3* 遺伝子異常の証明が参考となる。

6. 機能性 (無症候性)・非機能性 (無症候性) NET：機能性 (症候性) NET の生検や切除材料では、該当するホルモン染色を追加し、責任病巣が生検・切除されている

ことを確認することが望ましい。注意すべきは、腫瘍の進展・転移や再発に伴い、非機能性 NET が機能性 NET に転化したり、産生ホルモンの種類や症状が変化したり、重複することもある (例、ACTHoma (Cushing 症候群) + ガストリノーマ (Zollinger-Ellison 症候群)) ことで、とくに複数のホルモン症状を呈する多機能性 (多ホルモン分泌性) NET は予後不良であることが多い。従って、無症候性例であっても、頻度の多いホルモン (例、膵 NET：インスリン、グルカゴン、ガストリンなど、十二指腸・十二指腸乳頭部 NET：ガストリン、ソマトスタチン、小腸・虫垂：セロトニンなど) に関して免疫染色をしておくことが望ましい。

7. 遺伝性 NET：NET の多くは散発性であるが、一部は MEN1、VHL (von Hippel-Lindau) 病、神経線維腫症 1 型 (NF1) などの遺伝性腫瘍症候群の部分症として発生する。臨床所見や遺伝子検査で診断が下されるが、該当腫瘍が関連腫瘍か否かの確認に免疫染色で確認することは有意義と思われる (図 3)。

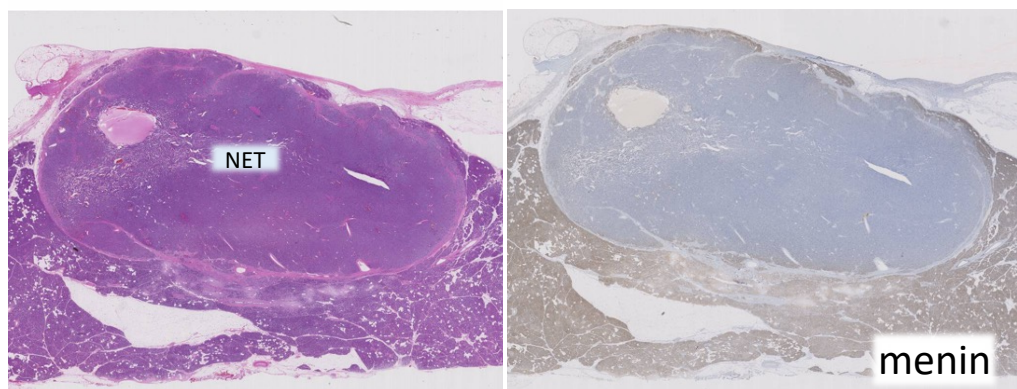


図3 MEN1患者にみられた膵NET
NETではMEN1にコードされるmeninの発現の低下がみられている。

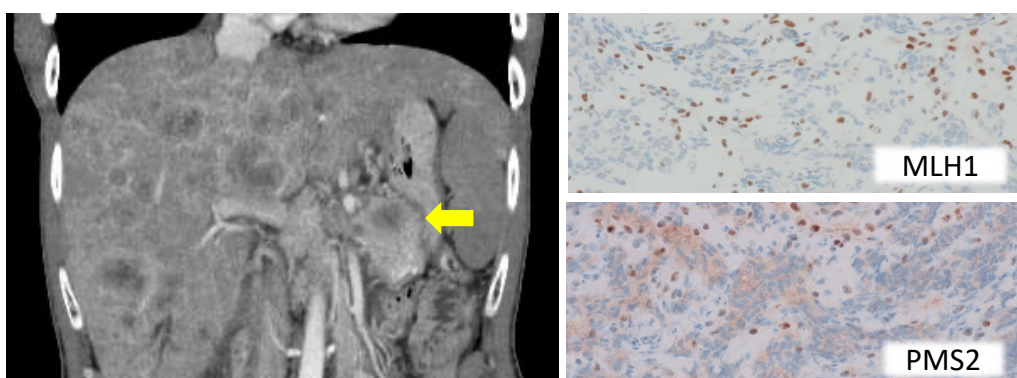


図4 多発肝転移を伴ったMSH-H膵尾部NET G3
MMR免疫染色で、腫瘍細胞にMLH1とPMS2の発現欠失がみられている。陽性細胞は間質細胞である。

8. NETの予後予測：一部のコントロール不良なインスリノーマ（大型、転移性）やその他の機能性・非機能性NETにおいて、*DAXX/ATRX*の異常、テロメアの代替延長 alternative lengthening of telomeres (ALT)、mTOR経路関連遺伝子 (*TSC1*, *TSC2*, *DEPDC5*, *P TEN*)の異常は予後不良因子とされ、これらの蛋白発現を検証する意義があると思われる。さらに、腫瘍細胞の分化形質（ β 細胞分化マーカー：*PDX1*, α 細胞分化マーカー：*ARX*)の違いも注目されている。

9. NET/NECの治療関連因子

NETに対し、ソマトスタチンレセプターを標的とした診断や治療が進められているなか、大多数のNETで、*SSTR2*の発現（膜）がみられるが、一部のNET（インスリノーマを含む）では*SSTR2*の発現が乏しいことがある。一方、NECでは*SSTR2*の発現は判然としないことが多いが、ときに広く明瞭に発現がみられることもあり（図1）、症例ごと免疫染色でその発現の程度を確認する

ことが推奨される。また、現在、各種固形がんに対してPD-L1、MMR蛋白（*MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*)（図4）、*BRAFV600E*などの免疫染色が保険適応となり、治療に活かされている。膵・消化管のNETやNECに対しても、コストや時間のかかる次世代シーケンシング（next generation sequencing：NGS）を用いたゲノム解析などの代替に、簡便に行えるこれら分子免疫組織化学検査による有効性の検証や実際の活用が望まれる。

【参考文献】

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board : Digestive System Tumours ; WHO Classification of Tumours, 5th ed., IARC, Lyon, 2019
- 2) Yachida S, et al : Cancer Discov. 2022 ; 12 : 692-711
- 3) Kasajima A, et al : Virchows Arch. 2021 ; 479 : 1209-1219