

神経内分泌分化を示す胃充実型癌の臨床病理学的研究

高野 潤

山形大学大学院医学系研究科内科学第二講座
(平成22年3月15日受理)

要 旨

【目的】 内分泌細胞癌は早期より転移を来し、予後不良といわれている。しかし、神経内分泌マーカーの検索が行われていない場合には単に低分化充実型腺癌と診断されている症例も多い。本研究では低分化充実型腺癌と診断された症例の中にどの程度内分泌細胞癌が含まれているかを調べたうえで、内分泌細胞癌と通常型低分化充実型腺癌との間の臨床病理学的な差異を明らかにする。さらに予後不良因子の1つと推測されているメラノーマ関連遺伝子(MAGE)とこれらの腫瘍との関係を明らかにすることも目的とする。

【材料と方法】 1451例の外科的切除胃癌中、腫瘍が主として低分化充実型腺癌の像を呈した85例を研究材料とした。通常染色および免疫染色を含む特殊染色により神経内分泌分化を示す内分泌細胞癌群を選び出し、それとリンパ性間質を伴う癌および肝様腺癌を除いた通常型低分化充実型腺癌とを多面的に比較した。MAGE蛋白の発現の有無は免疫染色によって調べた。

【結果】 神経内分泌マーカー陽性を示す内分泌細胞癌群は、通常型低分化充実型腺癌と診断されていた63例中22例(35.0%)に含まれていた。5年生存率をみると内分泌細胞癌群が通常型低分化充実型腺癌に比べて予後不良な傾向にあったが、有意差までは認められなかった。しかしながら、MAGE陽性となった内分泌細胞癌群(8例)はMAGE陰性内分泌細胞癌群(10例)、MAGE陰性通常型低分化充実型腺癌(17例)に比べて有意に予後不良であった($p=0.004$)。内分泌細胞癌群が上・中・下部どの部位にも著差なく発生していたのに対し、通常型低分化充実型腺癌は下部発生が有意に多かった($p=0.013$)ことを除き、他の主な臨床病理学的所見には有意な差は認められなかった。

【結論】 HE染色のみで低分化充実型腺癌と診断された例の中で内分泌細胞癌群が占める割合は予想外に多く、充実性増殖を示す腫瘍には神経内分泌マーカーの検索は不可欠である。内分泌細胞癌群の中でMAGE陽性のものは、MAGE陰性の内分泌細胞癌群、MAGE陰性の通常型低分化充実型腺癌と比べて予後不良であり、内分泌細胞癌群の診断には、同時にMAGEに関する情報が重要と考えられる。

キーワード： 内分泌細胞癌、低分化充実型腺癌、胃、MAGE

I. 緒言

胃の上皮性悪性腫瘍は、通常、一般型として乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌、印環細胞癌、粘液癌の5つが挙げられ、さらに低分化腺癌は充実型と非充実型に分類される¹⁾。

低分化充実型腺癌 (**poorly differentiated adenocarcinoma, solid type**) とは、腺腔形成が乏しいかほとんど認められない腺癌で、充実性の増殖を示すものをいう。間質に著明なリンパ球や形質細胞の浸潤が見られるリンパ性間質を伴う癌 (**carcinoma with lymphoid stroma**)^{2), 3)} も低分化充実型腺癌として扱われているが、大部分が充実性増殖を示す内分泌細胞癌 (**endocrine cell carcinoma**)^{4), 5)} や、肝様腺癌 (**hepatoid adenocarcinoma**)^{6), 7)} など、特殊型の癌も低分化充実型腺癌と診断されている可能性がある。内分泌細胞癌は神経内分泌癌 (**neuroendocrine carcinoma**) と呼ばれることもあるが、本研究ではまず低分化充実型腺癌と診断されている例の中にどの程度内分泌細胞癌が紛れ込んでいるかどうかを明らかにし、内分泌細胞癌と真の低分化充実型腺癌とも言うべき通常型のものとの間に臨床病理学的な差異がないかどうかを検討する。またわれわれのグループの本田ら⁸⁾ が内分泌細胞癌由来の培養細胞株2株において、メラノーマ関連遺伝子 (**melanoma-associated gene : MAGE**) の脱メチル化を認め、予後不良因子としての可能性を推測しているが、これが内分泌細胞癌に普遍的なことなのかどうかについても明らかにしたい。

II. 対象と方法

1. 研究材料

1996年6月から2008年6月までの間に山形大学医学部人体病理学教室で病理診断された胃癌の外科的切除症例1451例 (主に山形大学第一外科および山形済生会済生病院外科で手術された

症例)のうち、腫瘍の主たる構成成分が低分化充実型腺癌であると診断されていた85例を対象とした。リンパ性間質を伴う癌については、ヘマトキシリン・エオジン (**hematoxylin and eosin : HE**) 染色により診断が決定されるので、組織化学および免疫組織化学はリンパ性間質を伴う癌22例を除いた63例を対象とした。なお、この63例中3例は肝様腺癌を含むものと診断されていた。また、生存率の比較対照として、通常型の管状腺癌の進行癌17例も用いた。これらは全て中分化型のものとした。

2. 特殊染色と判定基準

ホルマリン固定パラフィン包埋した腫瘍の代表的ブロックより4 μm 厚の連続切片を作製し、HE染色で確認後、好銀性顆粒を検出するためにGrimelius染色を用い、神経内分泌マーカーの**chromogranin A**, **synaptophysin**および**CD56**、そして **α -fetoprotein (AFP)** および**MAGE**を検出するために**Ultra Tech HRP Streptavidin-Biotin Detection System (Beckman Coulter, Cedex, France)**による免疫組織化学 (以下:免疫染色)を行った。使用した抗体に関する情報を表1に示す。今回用いた抗**MAGE**抗体は**MAGE-A1, A2, A3, A4, A6, A10, A12**を認識する。Grimelius染色および3種の神経内分泌マーカーに対する免疫染色の都合4種類の染色のうちいずれか1つ以上の染色結果が陽性となったもので、かつ陽性像の範囲が長径2 mm以上のものを神経内分泌方向への分化ありと判定した。神経内分泌方向への分化の判定基準はコンセンサスが得られているものがまだないが、長径が2 mm以上あると標本上肉眼でも認識できたからである。また、**MAGE**の染色結果はAllredら⁹⁾の判定基準 (陽性細胞の面積を、染色性なし:0, 1%未満:1, 1~10%未満:2, 10%~1/3未満:3, 1/3~2/3未満:4, 2/3以上:4とし、染色強度を陰性:0, 弱陽性:1, 中間:2, 強陽性:3とし、陽性細胞の面積+染色強度=総スコアとする)に従って

表 1. 使用した抗体

| 抗原名 | 抗体の種類 (クローン) | 供給源 | 希釈倍率 |
|----------------|--------------|------------------------|-------|
| Chromogranin A | MoAb (SY38) | DAKO, Glostrup, enmark | ×20 |
| Synaptophysin | MoAb (A0430) | DAKO | ×800 |
| CD56 | MoAb (1B6) | ニチレイ, 東京 | 希釈済抗体 |
| α-Fetoprotein | PoAb | ニチレイ | 希釈済抗体 |
| MAGE-A | MoAb (6C1) | Thermo, Cheshire, UK | 希釈済抗体 |

MoAb : マウス単クローン抗体, PoAb : ウサギ多クローン抗体

表 2. 初回診断と特殊染色後の診断

| | 初回診断 | 特殊染色後の診断 |
|-------------|------|----------|
| 内分泌細胞癌群 | 0 | 22 |
| 通常型低分化充実型腺癌 | 60 | 35 |
| 肝様腺癌 | 3 | 6 |
| 計 | 63 | 63 |

スコア化し、総スコアが3点以上のものを陽性とした。

3. 統計学的検討

臨床病理学的因子の評価については χ^2 検定を用いた。生存率の比較はKaplan-Meier法を用いた。いずれも $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

III. 結 果

1. 特殊染色に基づく再診断

特殊染色の併用により、神経内分泌方向への分化を示す癌は低分化充実型腺癌と診断されていた63例中22例に確認された(表2)。染色例を図1に示す。充実巣を構成する細胞の中で、神経内分泌方向への分化を示す細胞の割合が腫瘍細胞の50%を超えるものが3例、20%を超え50%までのものが3例、1%以上20%未満のものが16例であった(表3)。腫瘍に占める神経内分泌マーカー陽性部分の面積の割合が最も多い例では約80%、最も少ない例では約3%で

表 3. 内分泌細胞癌群における神経内分泌マーカー陽性細胞の割合

| | 神経内分泌マーカー陽性細胞 | | |
|-----|---------------|--------|-------|
| | >50% | 50~20% | 20~1% |
| 腫瘍数 | 3 | 3 | 16 |

あった。神経内分泌方向への分化を示す細胞はすべての症例で小型成熟リンパ球の3倍以上の大きさを有する大細胞性であり、小細胞性のものはなかった(図2)。これら22例を以後内分泌細胞癌群と呼ぶ。初回診断で肝様腺癌を含むとされていたものは3例であったが、AFP免疫染色の結果とHE染色の再検討により、6例に増えた。肝様腺癌を含むものは症例数が少ないため、この論文においては以後の研究対象から除外する。また、低分化充実型腺癌からリンパ性間質を伴う癌、内分泌細胞癌、肝様腺癌を除いたものを、以後通常型低分化充実型腺癌と呼ぶ。

2. 臨床病理学的所見

各組織型別の臨床病理学的所見をまとめたものを表4に示す。平均年齢は内分泌細胞癌群78.3歳、通常型低分化充実型腺癌73.5歳、男女比は内分泌細胞癌群13:9、通常型低分化充実型腺癌19:16で、これらについては両者で有意の差はなかった。病変の占拠部位は、通常型低分化充実型腺癌では下部に有意に多かったが

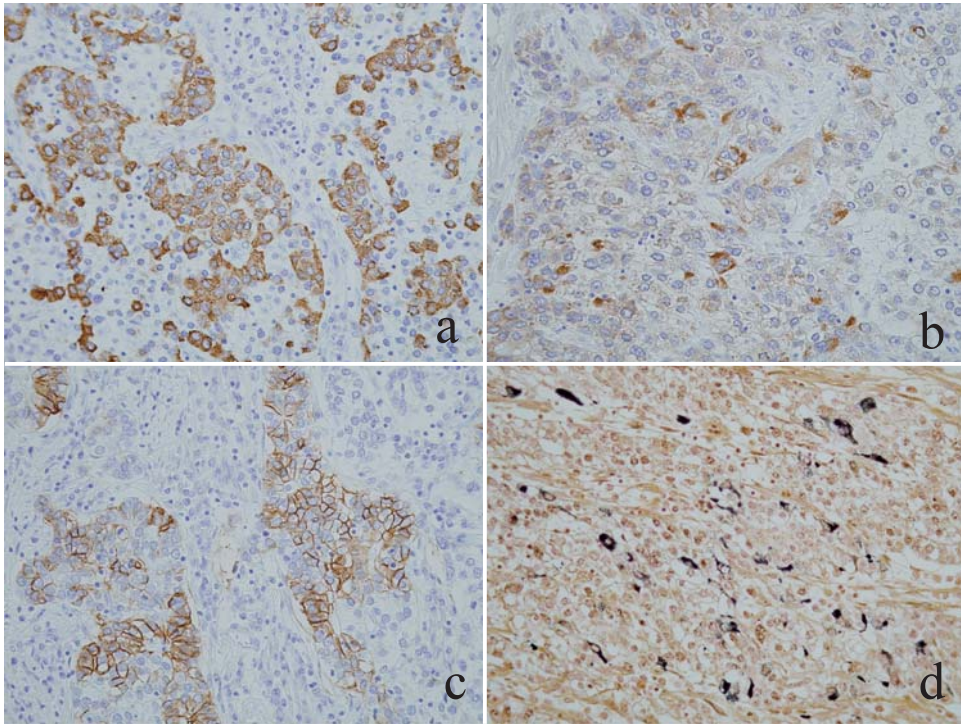


図1. 神経内分泌マーカーの発現例
a : Chromogranin A の免疫染色
腫瘍細胞の細胞質に陽性所見を認める (後染色: ヘマトキシリン)。
b : Synaptophysin の免疫染色
腫瘍細胞の細胞質に陽性所見を認める (後染色: ヘマトキシリン)。
c : CD56 の免疫染色
腫瘍細胞の細胞膜に陽性所見を認める (後染色: ヘマトキシリン)。
d : Grimelius 染色
腫瘍細胞の細胞質に好銀性顆粒が黒く染色される。

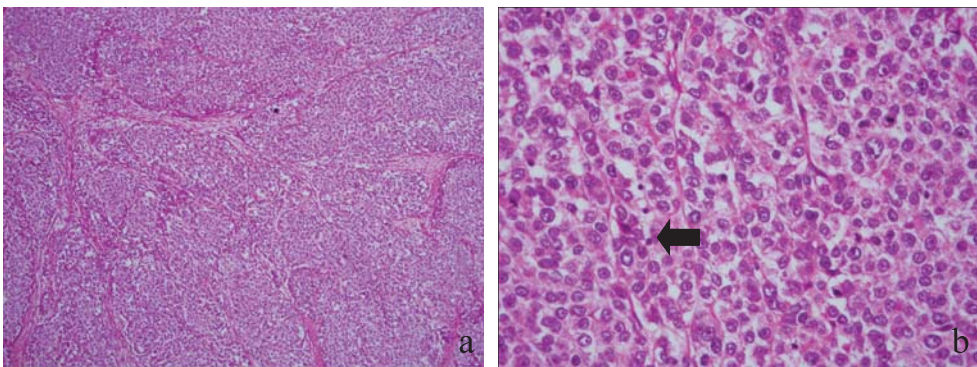


図2. 内分泌細胞癌のHE染色
a : 腫瘍細胞は充実性・島状に増殖している。
b : 腫瘍細胞は多角形で、好酸性顆粒状の細胞質を有している。細胞の大きさは成熟リンパ球 (矢印) の3倍を超えている。

表 4. 臨床病理学的所見の比較

| | 内分泌細胞癌群 (n = 22) | 通常型低分化充実型腺癌 (n = 35) | p |
|---------------------|---------------------|-------------------------|-------|
| 平均年齢±標準偏差(歳) | 78.3±6.6 | 73.5±12.1 | 0.160 |
| 男女比 | 13:9 | 19:16 | 0.721 |
| 病変の占拠部位 | | | 0.013 |
| 上部 | 6 (27.2%) | 4 (11.4%) | |
| 中部 | 9 (40.9%) | 6 (17.1%) | |
| 下部 | 7 (31.8%) | 25 (71.4%) | |
| 肉眼型 | | | 0.141 |
| 0型 | 3 (13.6%) | 2 (5.7%) | |
| 1型 | 2 (9.1%) | 6 (17.2%) | |
| 2型 | 16 (72.8%) | 27 (77.2%) | |
| 3型 | 1 (4.5%) | 0 (0%) | |
| 4型 | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| 腫瘍長径平均 ±標準偏差(mm) | 67.4±25.7 | 77.9±24.9 | 0.132 |
| 深達度 | | | 0.813 |
| T1 | 2 (9.1%) | 2 (5.7%) | |
| T2 | 13 (59.1%) | 25 (71.4%) | |
| T3 | 6 (27.3%) | 7 (20.0%) | |
| T4 | 1 (4.5%) | 1 (2.9%) | |
| リンパ管侵襲 | | | 0.187 |
| 有 | 8 (36.4%) | 19 (54.3%) | |
| 無 | 14 (63.6%) | 16 (45.7%) | |
| 静脈侵襲 | | | 0.952 |
| 有 | 8 (36.4%) | 13 (37.2%) | |
| 無 | 14 (63.6%) | 22 (62.8%) | |
| リンパ節転移 | | | 0.062 |
| 有 | 15 (68.2%) | 15 (42.9%) | |
| 無 | 7 (31.8%) | 20 (57.1%) | |

($p=0.013$)、内分泌細胞癌群では上部、中部、下部で差はなかった。肉眼型は内分泌細胞癌群と通常型低分化充実型腺癌ともに2型が多く、両者に差はなかった。手術時の腫瘍径は、長径平均で内分泌細胞癌群は67.4mm、通常型低分化充実型腺癌は77.9mmであり、深達度は、浸潤が粘膜下組織を超え固有筋層また漿膜下組織に及ぶT2と漿膜下組織を超え漿膜に接するかこれを破って遊離腹腔に露出しているT3を合わせたものが、内分泌細胞癌群で22例中19例

(86.4%)、通常型低分化充実型腺癌で35例中32例(91.4%)と、切除時にはいずれもほぼ同様のかなりの大きさの進行癌であった。リンパ管侵襲、静脈侵襲およびリンパ節転移の程度については、内分泌細胞癌群と通常型低分化充実型腺癌の間に有意な差は認められなかった。

3. 組織型別および深達度別の生存率

生存率の検討が可能なのは内分泌細胞癌群21例、通常型低分化充実型腺癌25例であった。

その中で深達度がT2あるいはT3だったものはそれぞれ18例、23例と大部分を占め、一方、組織型を問わずT1は予後良好、T4は予後不良と考えられるので、T2あるいはT3のものに絞って5年生存率を比較してみると、内分泌細胞癌群42.0% (n=18)、通常型低分化充実型腺癌71.7% (n=23)、管状腺癌80.7% (n=17)で、内分泌細胞癌群と通常型低分化充実型腺癌の間には有意差は認められなかったが (p=0.312)、内分泌細胞癌群と管状腺癌の間には有意差が認められた (p=0.012) (図3)。

4. MAGE免疫染色

MAGEに対する免疫染色で総スコアが3点以上の陽性例は、内分泌細胞癌群で22例中10例 (45.5%)、通常型低分化充実型腺癌で35例中11例 (31.4%) であった (表5)。染色例を図4に示す。生存率との関係を深達度T2あるいはT3のものでみると、内分泌細胞癌群の5年生存率は、MAGE陽性例で30.0% (n=8)、陰性例で60.0% (n=10) となり、MAGE陽性例において有意に予後不良であった (p=0.004)。通常型低分化充実型腺癌の5年生存率はMAGE陽性例83.3% (n=6)、陰性例67.0% (n=

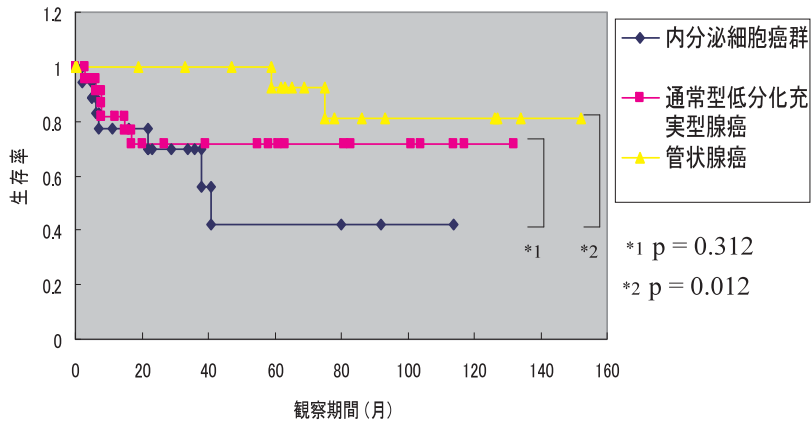


図3. 組織型別の生存率 (T2, T3)

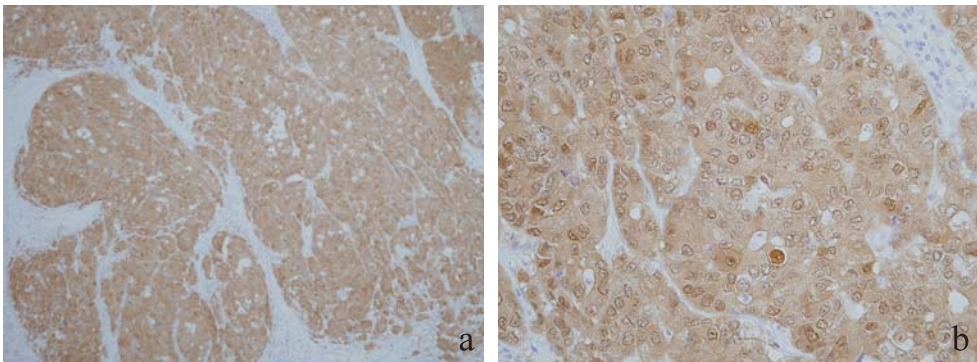


図4. MAGE免疫染色 (核染:ヘマトキシリン, 400倍)
a: 弱拡大, b: 強拡大。
腫瘍細胞の核および細胞質に陽性像を認める (後染色:ヘマトキシリン)。
Allred score: 5+3 = 8

=17) で有意差は認められなかった ($p=0.616$)。MAGE陽性内分泌細胞癌群とMAGE陰性通常型低分化充実型腺癌の間にも有意差が認められた ($p=0.029$)。MAGE陽性内分泌細胞癌群とMAGE陽性通常型低分化充実型腺癌の間では前者の生存率が低い傾向は認められたものの、MAGE陽性通常型低分化充実型腺癌の数が少ないせいか、有意差が得られるまでには至らなかった ($p=0.114$) (図5)。

IV. 考 察

胃に発生する内分泌細胞腫瘍は、従来高分化のカルチノイド (carcinoid) と低分化の小細胞癌 (small cell carcinoma) に分けられてきた¹⁰⁾。胃に発生したカルチノイドも腸に発生したものと同様に、一般に低悪性の腫瘍であり、正常の癌腫と比べて発育は比較的緩徐で、遠隔転移も比較的稀であると考えられている。一方、小細

胞癌は、胃に発生した場合も特に高悪性であることが知られている¹¹⁾。従来内分泌細胞腫瘍の生物学的性格や予後に関しては、カルチノイドと小細胞癌の間、あるいはカルチノイド、小細胞癌、通常型腺癌特に管状腺癌との間で論じられることが多かった。

小細胞癌という病理診断名が最初に一般的に用いられるようになったのは肺癌においてであるが、長い間肺小細胞癌は内分泌細胞癌と同義とみなされてきた。ところが、比較的大型の細胞にも内分泌細胞的性格を有するものがあることが判明し、これからなるものは大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine cell carcinoma : LCNEC) と呼ばれるようになった¹²⁾。大細胞神経内分泌癌の概念は、現在多くの臓器に広がりつつあり、胃も例外ではない^{13), 14)}。この流れのなかで、小細胞癌という概念だけでは鑑別診断の対象となることが多くはなかった低分化充実型腺癌も、大細胞神経内分泌癌という概念が導入されることにより最も重要な鑑別の対象になってきた。

純型のものとはかく、他の組織型が混在するような場合には、胃内分泌細胞癌特に大細胞神経内分泌癌の定義はまだ必ずしも明確ではない。神経内分泌マーカーの免疫染色陽性部分の

表5. 組織型別のMAGEの発現

| | 総数 | 陽性発現例数 (%) |
|-------------|----|------------|
| 内分泌細胞癌群 | 22 | 10 (45.5%) |
| 通常型低分化充実型腺癌 | 35 | 11 (31.4%) |
| 計 | 57 | 21 |

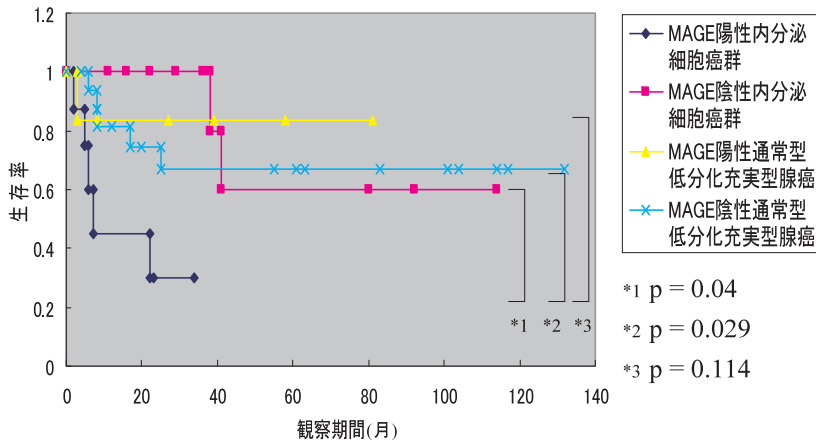


図5. 組織型別のMAGEの発現と生存率

割合が20%以上とするものもあれば¹⁴⁾、50%以上としているものもある¹³⁾。また、神経内分泌マーカーとして何を採用するのが適切かということに関しても確定してはいない。今回、低分化充実型腺癌と診断されていた例を特殊染色および免疫染色を加えて再検討したところ、神経内分泌方向への分化を示すものが低分化充実型腺癌63例中22例にあたることが確認された。これは同時期に扱った全胃癌症例1451例中の1.5%にあたる。岩渕ら⁵⁾は胃内内分泌細胞癌に関する総説の中で、その頻度は胃癌全体の0.1~0.4%と述べている。しかし、これは内分泌細胞癌と小細胞癌がほぼ同義と見なされていた古い時代の成績と考えられる。胃の内分泌細胞癌は小細胞性のものよりもむしろ大細胞性のものが多いことを本研究やJiangら¹³⁾、Shiaら¹⁴⁾の研究は示している。

Jiangら¹³⁾は、大細胞神経内分泌癌が通常の腺癌に比べて予後不良であるとしている。しかしながら、彼らが比較対照に用いた通常の腺癌には管状腺癌も含まれている。通常の管状腺癌よりも大細胞神経内分泌癌が予後不良であることは本研究でも確認されたが、日常診断的に内分泌細胞癌を低分化充実型腺癌から分ける必要があるかという視点に立つと、この両者間において予後の差があるかどうかの方がより重要である。Shiaら¹⁴⁾も本研究と同様に内分泌細胞癌群の方が通常型低分化充実型腺癌よりも予後不良の傾向を認めているが、有意差を確認できるまでにはやはり至っていない。さらなる症例の蓄積による比較検討が必要である。

MAGEは1991年に悪性黒色腫の細胞から発見された腫瘍関連抗原で、正常組織では精巣と胎盤以外には発現していないが^{15), 16)}、その後の研究でさまざまな癌で発現していることが明らかになっている¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。MAGE遺伝子に由来する抗原ペプチドがHLA class Iに提示されcytotoxic T lymphocyteに認識され特異的な免疫反応を引き起こすと考えられ、その腫瘍特異性から免疫療法への応用が期待されたことも

あった²⁰⁾。Inoueら²¹⁾は、胃癌の外科手術材料でmRNAの発現を調べたところ、57%でMAGE-A1, A2, A3遺伝子のいずれかの発現がみられたと報告している。Jungら²²⁾は、胃癌の手術材料の免疫染色で15.8%がMAGE-A1蛋白を発現しており、MAGE-A1を発現している群は予後不良であったと述べている。Hondaら⁹⁾は、胃癌においてMAGE-A1, A3遺伝子のプロモーター領域に脱メチル化をそれぞれ29%、66%に認め、脱メチル化が生じている群は予後不良の傾向があると述べている。Hondaらの研究には内分泌細胞癌由来の培養細胞株2株も含まれている。内分泌細胞腫瘍におけるMAGEの発現の有無については膵内分泌腫瘍でHanselら²³⁾によって免疫染色で調べられているが、それによると、膵内分泌腫瘍49例中42例でMAGE-A1蛋白の発現を認め、また、原発部位よりも転移リンパ節で有意にMAGE-A1の発現が強いことから、MAGE-A1の発現は腫瘍の進展に関わっている可能性があるとして述べている。しかし予後の関係ではMAGE-A1の発現が減弱している例が逆に予後不良の結果となっている。

初め、高悪性といわれることの多い内分泌細胞癌の性格に脱メチル化によるMAGEの異常発現が深く関わっている可能性を疑ったが、MAGEの異常発現の頻度は内分泌細胞癌群22例中10例(45.5%)であり、割合からすると必ずしも深く関わっているとは言えない。しかしながら、内分泌細胞癌群においては陰性例に比べ陽性例の予後が有意に不良なことから、内分泌細胞癌群におけるMAGEの異常発現の有無はやはり予後因子として重要と考えられる。また、今後はMAGEファミリーの中の特に何が関わっているのかの確認も必要であろう。

V. 結 語

低分化充実型腺癌と診断されていた例を特殊染色および免疫染色を加えて再検討したところ、神経内分泌方向への分化を示すものは予想

をはるかに超えて多く、35%の例に達していた。そのような腫瘍でMAGE陽性のものは、MAGE陰性の内分泌細胞癌群やMAGE陰性の通常型低分化充実型腺癌と比べて有意に予後不良であった。したがって、内分泌細胞癌群と診断するときには、さらにMAGEに関する情報を加えることが臨床的取り扱いのために有用と考えられる。

謝 辞

御指導ならびに御校閲賜りました山形大学医学部内科学第二講座河田純男教授に深謝いたします。また、直接御指導賜った人体病理学講座の緒形真也講師と本山梯一教授に心より御礼申し上げます。

文 献

1. 日本胃癌学会編. 胃癌取り扱い規約第13版. 東京; 金原出版, 1999
2. Watanabe H, Enjoji M, Imai T: Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 1976; 38: 232-243
3. Minamoto T, Mai M, Watanabe K, Ooi A, Kitamura T, Takahashi Y, et al.: Medullary carcinoma with lymphocytic infiltration of the stomach. *Cancer* 2000; 66: 945-952
4. Matsuzaka T, Watanabe H, Enjoji M: Oat cell carcinoma of the stomach. *Fukuoka Acta Medica* 1976; 67: 65-73
5. 岩渕三哉, 草間文子, 渡辺徹, 坂下千明, 近藤暉: 胃の内分泌細胞癌の特性. *病理と臨床* 2005; 23: 966-973
6. Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Yamagiwa H, Itoh T, et al.: Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. An analysis of seven cases. *Cancer* 1986; 58: 119-126
7. Nagai E, Ueyama T, Yao T, Tsuneyoshi M: Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Cancer* 1993; 72: 1827-1835
8. Honda T, Tamura G, Waki T, Kawata S, Terashima M, Nishizuka S, et al.: Demethylation of MAGE promoters during gastric cancer progression. *Br J Cancer* 2004; 90: 838-843
9. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM: Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol* 1998; 11: 155-168
10. Capella C, Solcia E, Sobin LH, Arnold R: Endocrine tumors of the stomach. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Tumors of the Digestive System* (Hamilton SR, Aaltonen LA, eds). IARC, Lyon, 2000, 53-57
11. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E: Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006
12. Travis WD, Linnolia RI, Tsokos MG, Hitchcock G, Pass H, Dappman J: Neuroendocrine tumors of the lung with proposed criteria for large cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 529-553
13. Jiang S, Mikami T, Umezawa A, Saegusa M, Kameya T, Okayasu I, et al.: Gastric large cell neuroendocrine carcinomas: a distinct clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 945-953
14. Shia J, Tang L, Weiser M, Brenner B, Adsay NV, Stelow EB, Saltz LB, et al.: Is non-small cell type high-grade neuroendocrine carcinoma of the tubular gastrointestinal tract a distinct disease entity? *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 719-731
15. Van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, et al.: A gene encoding an antigen recognized by

- cytotxic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991; 254: 1643-1647
16. De Plaen E, Arden K, Trarersari C, Gaforio JJ, Szikora JP, De Smet C, et al.: Structure, chromosomal localization, and expression of 12 genes of the MAGE family. *Immunogenetics* 1994; 40: 360-369
 17. Scanlan MJ, Gure AO, Jungbluth AA, Old LJ, Chen YT: Cancer/testis antigens: an expanding family of targets cancer immunotherapy. *Immunol Rev* 2002; 188: 22-32
 18. Jungbluth AA, Busan KJ, Kolb D, Iversen K, Coplan K, Chen YT, et al.: Expression of MAGE-antigens in normal tissues and cancer. *Int J cancer* 2000; 85: 460-465
 19. Jungbluth AA, Chen YT, Busan KJ, Coplan K, Hoshaw-Woodard S, Busan KJ: CT7 (MAGE-C1) antigen expression in normal and neoplastic tissues. *Int J cancer* 2002; 99: 839-845
 20. 森正樹, 秋吉毅: 消化器癌に対する腫瘍拒絶抗原 (MAGE) を用いた特異的免疫療法. *医学のあゆみ* 1998; 184: 913-916
 21. Inoue H, Mori M, Honda M, Li J, Shibuta K, Mimori K, Ueo H, et al.: The expression of tumor-rejection antigen MAGE genes in human gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1995; 109: 1522-1525
 22. Jung EJ, Kim MA, Lee HS, Yang HK, Lee YM, Lee BL, et al.: Expression of family a melanoma antigen in human gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25: 2105-2112
 23. Hansel DE, House MG, Ashfaq R, Rahman A, Yeo CJ, Maitra A: MAGE1 is expressed by a subset of pancreatic endocrine neoplasms and associated lymph node and liver metastases. *Int J Gastrointest Cancer* 2003; 33: 141-147

Clinicopathological Study of Gastric Solid-type Carcinomas Showing Neuroendocrine Differentiation

Jun Takano

Second Department of Internal Medicine, Yamagata University School of Medicine

ABSTRACT

【Purpose】 The prognosis of endocrine cell carcinoma is poor due to the occurrence of metastasis in the early stage of the disease. Because of the lack of neuroendocrine markers for the diagnosis of endocrine cell carcinoma, many cases are diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma of the solid type. This study investigated the extent to which neuroendocrine cell carcinomas are diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma of the solid type and elucidated the clinicopathological differences between the 2 types of carcinomas. In addition, the relationships between the expression of the melanoma-associated genes (MAGE) and the prognosis of endocrine cell carcinoma was also explored.

【Materials and methods】 Of the 1451 cases of stomach cancer for which surgical excision was performed, we analyzed 85 cases that exhibited solid growth. We identified carcinomas with neuroendocrine differentiation (endocrine cell carcinomas) by using special staining techniques, except in the cases of carcinomas with lymphoid stroma and hepatoid adenocarcinoma. Immunostaining was performed to identify MAGE protein expression.

【Results】 We found that 22 endocrine cell carcinoma cases (35.0%), which were positive for neuroendocrine markers, were included in the 63 cases diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma of the solid type. Although the prognosis of endocrine cell carcinoma tended to be poorer than that of common poorly differentiated adenocarcinoma of the solid type as revealed by the 5-year survival rate, the difference was not significant. However, the prognosis was found to be poorer in patient with MAGE-positive endocrine cell carcinomas (8 cases) than in those with MAGE-negative endocrine cell carcinomas (10 cases) and those with MAGE-negative common poorly differentiated adenocarcinoma of the solid type (17 cases). The finding that endocrine cell carcinomas occurred in every lesion of the body, i.e., upper, middle, and lower parts, and common poorly differentiated adenocarcinoma of the solid type occurred frequently in the lower part of the body, no other significant clinicopathological differences were observed.

【Conclusion】 The number of cases of endocrine cell carcinoma diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma of the solid type was higher than expected. The prognosis was significantly poorer in patients with MAGE-positive endocrine cell carcinoma than patients with MAGE-negative endocrine cell carcinoma or with MAGE-negative common poorly differentiated adenocarcinoma of the solid type. Therefore, MAGE expression is an important indicator of the prognosis of endocrine cell carcinomas.

Key words : Endocrine cell carcinoma, Poorly differentiated adenocarcinoma of the solid type, Stomach, MAGE