

GIST - 18例の検討 -

境井 勇気 中山 隆盛 笠原 正男¹⁾ 依田 恭尚
 梅田 翔太 垣迫 健介 小林 純子 林 応典
 安藤 崇史 熱田 幸司 新谷 恒弘 磯部 潔

静岡赤十字病院 外科

1) 同 病理診断科部

要旨：緒言：Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) は稀な疾患で、消化管間葉系細胞腫瘍の60%を占める固有筋層に存在するcajal介在細胞の腫瘍である。当院で過去10年間に経験したGIST 18例を検討した。

対象および方法：2009年～2019年において当院で経験したGIST 18例を対象とした。臨床病理学的因子および予後、リスク分類について検討した。

結果：発育方向が管外のGISTは、十二指腸・小腸に多く、大きさ10cm以上が多かった。予後不良である非治癒・再発群は、大きさ、核分裂数、Ki-67と関連した。

考察：GISTは管腔外発育を示すものも多く、自験例の検討では、発育形式が管外のGISTは発生部位が十二指腸・小腸に多く、大きさ10cm以上が多かった。GISTの大きさは予後と最も関連する因子のひとつであり、大きさと核分裂指数により悪性度が評価される。自験例では大きさが予後と最も関連していた。GISTのリスク分類は多いが、Modified Fletcher 分類が最も予後と関連し有用であった。

結語：管外GISTは発生部位が十二指腸・小腸に多く、大きさ10cm以上が多く認められた。GISTの予後不良となる因子は、大きさ10cm以上、Ki-67：10%以上であった。Modified Fletcher 分類が最も予後と関連した。

Key words：GIST, 分類, 管外発育

I. 緒言

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) は稀な疾患 (10万人に1～2人の頻度¹⁾) で、消化管間葉系細胞腫瘍の60%を占め、固有筋層に存在するcajal介在細胞由来の腫瘍である²⁾。発生部位は胃60～70%、小腸20～30%、大腸5%³⁾と報告されている。GISTは非上皮性腫瘍のため特有の症状がないのが特徴で、主訴が慢性的な腹痛、腹部腫瘍、腸閉塞症状などである。

GISTの発生機序は、cajal介在細胞のc-kit遺伝子が体細胞突然変異により恒常的活性化を受けると、KITの活性化とその下流の細胞内シグナル伝達系の活性化が起こり、核に増殖のシグナルが入

る。結果、細胞の腫瘍化が生じGISTが発生する。以前よりわれわれはGIST例を報告しており、今回新たに過去10年間に経験したGIST 18例を検討した。

II. 対象および方法

2009年～2019年において当院で経験したGIST 18例を対象とした。臨床病理学的因子 (年齢、性別、腫瘍部位、腫瘍径、大きさ、核分裂、免疫染色、リンパ節転移) および予後、リスク分類について検討した。検討形式は、非治癒1例、再発3例の非治癒・再発群を予後不良と考え、予後良好と考えられる治癒・非再発群を比較した。

Ⅲ. 結果

年齢は45～81歳（平均68.4歳）であり，男性10例，女性8例であった（表1）．腫瘍径は2～20cm

（平均10.1cm）であった．腫瘍部位は，胃15例（上部3例，中部10例，下部2例）十二指腸1例，小腸2例であった．腹腔鏡下切除は5例であった．リン

表1 当院の過去10年間におけるGIST 18例

ID02	治癒・再発	年齢	性別	部位03	発育様式	大きさ	核分裂	Ki-67	切除	術後補助	再発	再発部位	他科
1	治癒・非再発	67	女	胃	管内	4	5未満	1%	治癒	無	無	*	
2	治癒・非再発	48	女	胃	管内	4	5未満	5%	治癒	無	無	*	
3	治癒・非再発	76	男	胃	管内	3	5未満		治癒	無	無	*	
4	治癒・非再発	68	男	胃	管内	4	5未満		治癒	無	無	*	
5	治癒・非再発	81	男	胃	管内	4	5未満	4%	治癒	無	無	*	
6	治癒・非再発	45	女	胃	管外	4	5未満	2%	治癒	無	無	*	
7	治癒・非再発	70	男	胃	管外	2	5未満	3%	治癒	無	無	*	
8	治癒・非再発	73	女	胃	管外	4	5未満	3%	治癒	無	無	*	
9	治癒・非再発	70	男	胃	管内	6	5未満	7%	治癒	有	無	*	
10	治癒・非再発	74	男	胃	管内	4	5未満	10%	治癒	無	無	*	
11	治癒・非再発	69	女	胃	管内	6	5未満	10%	治癒	無	無	*	
12	治癒・非再発	79	女	胃	管外	3	5未満	8%	治癒	無	無	*	
13	治癒・非再発	48	男	小腸	管内	8	5未満		治癒	無	無	*	
14	治癒・非再発	45	女	小腸	管外	14	5未満	16%	治癒	有	無		産婦人科
15	治癒・再発	71	男	胃	管外	15	5月10日	10%	治癒	有	有	腹膜	
16	治癒・再発	73	男	胃	管内	20	5未満	12%	治癒	有	有	局所	
17	治癒・再発	71	男	胃	管内	7	5未満	40%	治癒	無	有	肝/脾	
18	非治癒	80	女	十二指腸	管外	11	5未満	8%	非治癒	無	無	*	泌尿器科

表2 発育方向・管外の特徴

		発育方向		P-value
		管内	管外	
症例数		11	7	
部位	胃	10	5	0.28
	十二指腸・小腸	1	2	
大きさ	5cm未満	6	4	0.914
	5cm以上	5	3	
大きさ	10cm未満	10	4	0.093
	10cm以上	1	3	
核分裂	5未満	11	6	0.197
	5以上	0	1	
c-kit	陰性	1	0	0.412
	陽性	10	7	
CD34	陰性	0	1	0.25
	陽性	10	7	
SMA	陰性	7	5	なし
	陽性	0	0	
S-100	陰性	11	7	なし
	陽性	0	0	
NSE	陰性	5	4	0.237
	陽性	2	0	
Ki-67	10%未満	8	5	0.829
	10%以上	4	2	

表3 予後不良群の特徴

		治癒・非再発群	非治癒・再発群	P-value
症例数		14	4	
性別	男	10	3	0.549
	女	7	1	
部位	胃	12	3	0.612
	十二指腸・小腸	2	1	
大きさ	5cm未満	10	0	0.011
	5cm以上	4	4	
大きさ	10cm未満	13	1	0.004
	10cm以上	1	3	
核分裂	5未満	14	3	0.054
	5以上	0	1	
c-kit	陰性	1	0	0.582
	陽性	13	4	
CD34	陰性	1	0	0.582
	陽性	13	4	
SMA	陰性	9	2	なし
	陽性	0	0	
S-100	陰性	14	4	なし
	陽性	0	0	
NSE	陰性	6	0	なし
	陽性	2	0	
Ki-67	10%未満	8	1	0.095
	10%以上	3	3	
リンパ節転移	陰性	14	4	なし
	陽性	0	0	
術後補助化学療法	無	12	2	0.13
	有	2	2	

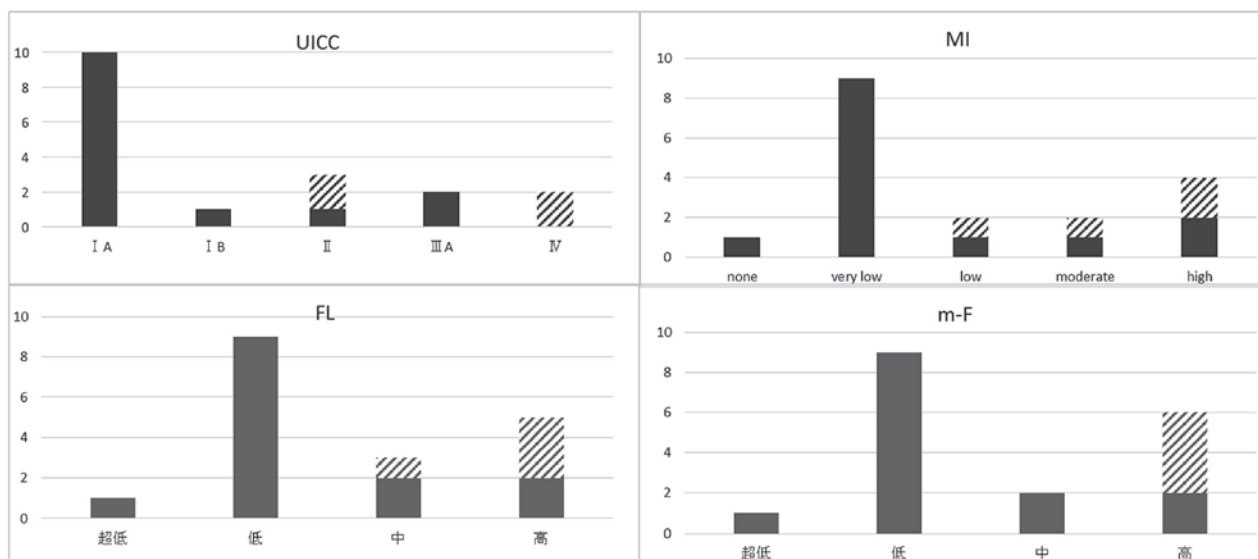


図1 リスク分類の比較 (斜線が予後不良群)

パ節転移はすべて陰性であった。核分裂像は1例のみ5~10/50 HPFであった。免疫染色：CD-34陽性は17例であり，KIT陽性は17例であった。Ki-67が10%以上である症例は6例であった。術後補助化学療法が4例，再発が3例であった。

発育方向が管外のGISTは，十二指腸・小腸に多く (P=0.28)，大きさ10cm以上が多く (P=0.093)，神経原性 (NSE) が少ない (P=0.237) 傾向が認められた (表2)。

予後不良である非治癒・再発群は，大きさ (5cm以上：P=0.011, 10cm以上：P=0.004)，核分裂 (P=0.054)，Ki-67 (P=0.095) と関連した (表3)。

UICC分類はステージIA：10例，ステージIB：1例，ステージII：1例，ステージIIIA：2例であった。Miettinen分類はnone：1例，very low：9例，moderate：1例，low：1例，high：2例であった。Fletcher分類は，超低リスク：1例，低リスク：9例，中リスク：2例であり，高リスク：2例であった。Modified Fletcher分類は，超低リスク1例，低リスク9例，中リスク2例，高リスク2例であった (図1)。

IV. 考察

消化管間葉系腫瘍の遺伝子解析が進んでおり，GISTの80-85%にc-kit，10%にPDGARA，まれ

表4 消化管間葉系腫瘍にみられる代表的な遺伝子異常

1. Gastrointestinal stromal tumor (GIST)
a. c-kit 遺伝子変異
b. PDGFRA 遺伝子変異
c. SDH 遺伝子群異常
d. NF1 遺伝子変異
e. BRAF 遺伝子変異
2. 神経鞘腫 : NF2 遺伝子異常
3. デスモイド : B-catenin 遺伝子異常
4. 孤立性線維性腫瘍 : NAB2-STAT6 融合遺伝子
5. 炎症性筋線維芽細胞腫瘍 : NAB2-STAT6 融合遺伝子
6. PEComa : TFE3 遺伝子異常
7. 炎症性線維性ポリープ : PDGFRA 遺伝子変異

にSDH, NF1, BRAFなどの遺伝子変異を認める⁴⁾ (表4)。PDGFRAはc-kitと元は同じ遺伝子であり相同性が高い。NF1はc-kitの下流にあるRas蛋白を恒常的に活性化すると報告されている。

CT/MRI評価で重要なポイントは，GISTの大きさ，内部濃度，充実性・嚢胞性成分の有無，腫瘍の血流，発育形式，周囲浸潤である。特に，脈管との位置関係を描出することも可能である。自験例の症例14は，卵巣癌との鑑別で発生臓器の診断に有用であったGISTにおけるFDG-PET (CT) の有用性については多くの報告があり，異常集積を呈する消化管粘膜下腫瘍の一つとして認知されている⁵⁾。PET-CTの特徴は，小さい

GISTの検出にも優れており、腫瘍活性も評価することが可能である。

GISTは管腔外発育を示すものも多く、他科疾患と誤認されることも少なくない。自験例の検討では、発育形式が管外のGISTは発生部位が小腸に多く、大きさ10cm以上が多かった。管外性GISTは消化器系の自覚症状が乏しいため発見時に増大していることが多く、大きくなったGISTは周囲臓器を圧排・接近するため、局在診断が困難になると考えられる。自験例の症例14と18は、婦人科と泌尿器科が主科で手術が開始された。

免疫組織学的にKIT, CD34, DOG1のいずれか陽性であれば、GISTと診断する。GISTは、KITの陽性率が95%、CD34が70~80%である。DOG1は新しいマーカーであり、cajal介在細胞に発現陽性となる^{6,7)}。

現在、GISTに対しては、腫瘍の大きさに関わらず手術が勧められている¹⁾。不完全切除の可能性があるGISTは、侵襲度の高い手術は必要なく内科治療適応となり、卵巣腫瘍のように減量手術の対象とはならない。自験例の症例18は、腫瘍が十二指腸下降脚に浸潤しており、切除困難であり非治癒切除となった。

内科的治療では、高リスクGISTに対して3年間のイマチニブ術後補助化学療法が推奨されている^{8,9)}。一方、The PERSIST-5 Clinical Trialでは、5年間のイマチニブ術後補助化学療法の有用性が報告されている¹⁰⁾。切除不能例、不完全切除例、高リスク例では内科治療適応となる。イマチニブ：400mg/日の投与を原則とし、副作用により200mgまでの減量も効果が期待できる^{11,12)}。自験例の症例16は、副作用により100mgまで減量しており、再発なく経過している。10cm以上のGISTに対しては、術前治療が有効であるとの報告がある^{13,14)}。放射線治療、TAE (Trans Arterial Embolization), RFA (Radio Frequency Ablation) はオプションとして考慮されている¹⁵⁾が、積極的役割はないと考えられる。

GISTの大きな特徴は、病理組織学的に良性と悪性の腫瘍を明確に区別することはできないこと

である。消化器癌の大きさは予後と関連しないが、GISTの大きさは予後と最も関連する因子のひとつであり、大きさと核分裂指数により悪性度が評価される。自験例では大きさが明らかに予後と最も関連していた。一般に下部消化管（小腸・大腸）GISTは上部消化管（食道・胃）より悪性度が高い¹⁶⁾。再発部位は肝臓・腹膜に多い¹⁷⁾。被膜損傷・腫瘍破裂した場合、局所再発リスクが高いと報告されている。

術後再発率は、Fletcher分類の中リスク：20%、高リスク：70%と報告されている¹⁸⁾。5年生存率は、腫瘍径10cmを超える高リスクGIST：50%、低リスク：90%と報告されている¹⁹⁾。高リスクは、術後イマチニブ投与により無再発生存期間が延長すると報告されているが、生存期間が延長したという報告はない。GISTのリスク分類はたくさんあり迷うところである。自験例でリスク分類：UICC, Fletcher, Miettinen, Modified Fletcherを比較すると、Modified Fletcherが最も予後と関連し有用であった。

GISTに対しては有用な腫瘍マーカーは存在しないとされているが、最近c-Mycなどのがん遺伝子産物を基質タンパクとするユビキチンリガーゼであるFBXW7が予後に相関するとの報告されている²⁰⁾。当院では、FBXW7の抗体がなく検索することはできなかった。

V. 結 語

過去10年間に経験したGIST18例を検討した。管外GISTは発生部位が十二指腸・小腸に多く、大きさ10cm以上が多く認められた。GISTの予後不良となる因子は、大きさ5cm以上 (4/8)、大きさ10cm以上 (3/4)、Ki-67:10%以上 (4/6)であった。Modified Fletcher分類が最も予後と相関した。

文 献

- 1) GIST診療ガイドライン第3版（日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST研究会編）。東京：金原出版：2014。
- 2) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al.

- Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998 ; 279(5350) : 577-80.
- 3) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001 ; 438(1) : 1-12.
- 4) 廣田誠一. 消化管粘膜下腫瘍における分子異常 GISTを中心に. *臨消内科* 2018 ; 33(12) : 1455-60.
- 5) Kim SJ, Lee SW. Performance of F-18 FDG PET/CT for Predicting Malignant Potential of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 33(3) : 576-82.
- 6) West RB, Corless CL, Chen X, et al. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004 ; 165(1) : 107-13.
- 7) 菅井 有, 上杉憲幸, 山田範幸ほか. Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) の臨床病理と最近の進歩. *癌と化療* 2011 ; 38(5) : 715-21.
- 8) Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; 381(9863) : 295-302.
- 9) Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 2012 ; 307(12) : 1265-72.
- 10) Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Efficacy and Tolerability of 5-Year Adjuvant Imatinib Treatment for Patients With Resected Intermediate- or High-Risk Primary Gastrointestinal Stromal Tumor : The PERSIST-5 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018 ; 4(12) : e184060.
- 11) 中谷研斗, 田辺 聡, 西村 賢ほか. Imatinib Mesilate減量後も効果が持続した胃 Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) の1例. *癌と化療* 2006 ; 33(7) : 997-1000.
- 12) 木村 修, 山本 修, 久光和則ほか. イマチニブの少量長期投与により著明なPRが得られている直腸, 胃GISTの2例. *癌と化療* 2010 ; 37(12) : 2285-7.
- 13) Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST) : early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* 2009 ; 99(1) : 42-7.
- 14) Wang D, Zhang Q, Blanke CD, et al. Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumors: long-term follow-up results of Radiation Therapy Oncology Group 0132. *Ann Surg Oncol* 2012 ; 19(4) : 1074-80.
- 15) 石亀輝英, 木村 隆, 加瀬晃志ほか. 長期病勢コントロールされた転移・再発十二指腸GISTの1例. *癌と化療* 2018 ; 45(3) : 527-9.
- 16) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23(2) : 70-83.
- 17) Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002 ; 33(5) : 466-77.
- 18) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002 ; 33 :

459-65.

19) 平井一郎, 木村 理, 渡邊利広ほか. 十二指腸Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の臨床病理学的検討 特に手術術式について. 山形

医 2018 ; 36(2) : 106-13.

20) Yuki Koga, Iwatsuki M, Yamashita K, et al. Gastric Cancer 2019 ; doi : 10. 1007/s10120-019-00950-y

GIST – Review of 18 cases –

Yuki Sakai, Takamori Nakayama, Masao Kasahara¹⁾, Takanao Yoda,
Shouta Umeda, Kensuke Kakisako, Junko Kobayashi, Masanori Hayashi,
Takashi Ando, Kouji Atsuta, Tsunehiro Shintani, Kiyoshi Isobe

Department of Surgery, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

1) Department of Pathology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

Abstract : Introduction: Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) is a rare disease that accounts for 60% of gastrointestinal mesenchymal cell tumors. This is a tumor of cajal intervening cells existing in the proper muscle layer. We examined 18 cases of GIST experienced in our hospital over the past 10 years.

Object and method: The subjects were 18 cases of GIST experienced in our hospital from 2009 to 2019. Clinicopathological factors, prognosis, and risk classification were examined.

Results: GISTs with a growth direction of extratubal were more common in the duodenum and small intestine, and more than 10 cm in size. The non-healing / recurrent group with poor prognosis correlated with size, the number of fission, and Ki-67.

Discussion: Many cases of GIST show extraluminal growth. In our study, GISTs with a growth type of extraluminal were found mainly in the duodenum and small intestine, and more than 10 cm in size. The size of GIST was one of the factors most correlated with prognosis. Grade is assessed by size and fission index. In our case, size was most correlated with prognosis. Although GIST has many risk classifications, the Modified Fletcher classification was most useful and correlated with prognosis.

Conclusion: Extravascular GIST was found mainly in the duodenum and small intestine, and more than 10 cm in size. The factors causing poor prognosis of GIST were that the size is 10 cm or more and the Ki-67 is 10% or more.

Key words : GIST, classification, Extravascular growth