EDITORIAL

消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor)の診断と治療 —現状と問題点—

慶應義塾大学外科

大谷 吉秀 北島 政樹

緒言:消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor:以下,GISTと略記)の頻度は,各施設の手術症例数から換算すると,胃癌や大腸癌症例の100例に1~2例程度とまれである.部位別では,胃(60~70%)に最も多く,ついで小腸,大腸の順で,食道は少ない。GISTの多くは消化管粘膜下腫瘍の形態をとるが,とくに胃においては,平滑筋腫瘍,神経鞘腫,異所性膵組織,炎症性線維性ポリープ,囊腫,悪性リンパ腫,カルチノイド,粘膜下に進展する癌,転移性腫瘍などとの鑑別が重要である。すでに,教育講演会や本学会の基調講演などで繰り返されていることではあるが,GISTの分類,診断,治療方針,今後の展望について概要を述べる.

分類:かつて消化管粘膜下腫瘍で紡錘形細胞や上皮様細胞からなる間葉系腫瘍は、そのほとんどが平滑筋由来と考えられ、平滑筋(肉)腫と診断された。ところが、1980年代に入り、免疫組織染色と電子顕微鏡による検討から、実際にはその多くが平滑筋の形質を有していないことが明らかになり、このような腫瘍をGISTとする概念が提唱された。しかし、その初期には消化管間葉系腫瘍を明確に分類できる免疫組織化学的マーカーが不十分であったため、分類は曖昧であった。1998年にGISTが c-kit 遺伝子変異と密接な関連があることが明らかにされ、特異的なマーカーとしてKITが使われるようになったことから、消化管間葉系腫瘍の免疫組織による分類がほぼ確立した22~4. HE 染色で消化管間葉系腫瘍と診断され

<2004年10月19日受理>別刷請求先:大谷 吉秀〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学一般・消化器外科

る腫瘍に対して免疫組織染色を行い、KIT(CD 117)陽性のものをGIST、S-100陽性例を神経鞘腫、Desmin陽性例を平滑筋腫瘍と分類する方法が、一般に用いられている。なお、この分類は国際的にも通用することに留意したい。

悪性度診断と手術適応:GIST は腫瘍径 2cm 以 下で転移例の報告があり、さらに1cm以下の GIST にも c-kit 遺伝子変異が認められていること から腫瘍径が小さくとも potentially malignant と 考えるべきである⁵⁾⁶⁾. また, GIST には良・悪性の 線引きをする確実な指標は見つかっておらず、腫 瘍径と核分裂像を指標として risk 分類として表 現する方法が一般に用いられている"。 臨床的に は、遠隔転移や周囲臓器への浸潤を示すものは当 然ながら悪性である. 1~3cm 程度の粘膜下腫瘍 を経過観察する場合は、腫瘍径の倍加時間 (doubling time:以下,DTと略記)が,悪性度の指標 となる. より悪性度の高い GIST では腫瘍細胞の 増殖が速いので、腫瘍径の増大と共に腫瘍血管の 破綻による腫瘍内出血を生じることがある. 経過 観察中の増大傾向や形状の変化は高い生物学的悪 性度を反映している可能性を考え、 適切に対応す べきである8. 粘膜下腫瘍を見つけた場合、超音波 内視鏡や腹部 CT を行って「間葉系腫瘍の疑い」と 診断することは可能であるが、潰瘍部分からの生 検で腫瘍組織が採取できた症例や, EUS ガイド下 生検に成功した一部の症例を除いては、GIST と 確定することは困難である. 間葉系腫瘍の70~ 80% が GIST であるから組織診断がなくとも, 2~3cm 以上であれば、切除の適応とすることも できよう⁹. ただし, 腫瘍径が 2cm 以下の胃粘膜下 腫瘍には、間葉系腫瘍以外にも異所性膵組織や嚢 胞,炎症性線維性ポリープなどが混在し,超音波内視鏡検査を行っても鑑別は容易でない.欧米では,発見時ほとんどの患者は貧血などの症状を有しており,腫瘍径も大きい.検診で発見される症例が多いわが国の現状と乖離していることに留意したい.わが国に特徴的な,無症状で発見される2~3cmの粘膜下腫瘍の臨床的対応をどうするかについて,早急にコンセンサスを得る必要がある.

手術術式:癌に準じた系統的リンパ節郭清は、治療効果の改善に寄与しないことが一般に受け入れられている。すなわち腫瘍の完全切除を目指した局所切除が原則である¹⁰⁰. 他臓器浸潤を伴う場合は、可能であれば合併切除により肉眼的遺残の無い状態に持ち込むことが望ましい。その際、腫瘍の被膜を傷つけ、破裂させないように細心の注意が必要である。また、腹腔鏡手術では腫瘍を安全に把持するには、腫瘍径 5cm 程度までが限界であり、5cm を越える腫瘍は小開腹を加えた腹腔鏡補助下手術か、開腹下のアプローチにより切除すべきであろう。

メシル酸イマチニブによる治療:2000年に転 移再発 GIST に対する tyrosine kinase 阻害剤, メ シル酸イマチニブ (製品名グリベック:以下、イ マチニブと略記) の著効例が New Engl | Med に報 告され, 新しい分子標的治療として注目された110. イマチニブは 1996 年に慢性骨髄性白血病 (CML) の治療を目的に開発され、CMLの BCR/ABLの 他, GIST に過剰発現する c-kit の tyrosin kinase を選択的に阻害することから GIST の治療薬とし て注目されるようになった¹²⁾¹³⁾. Demetri ら¹⁴⁾は進 行再発 GIST 患者に対して欧米で行われた第 II 相試験(147例)の成績を集計し、80%の有効性 (SD+PR) が得られたことを報告した. Heinrich ら15) はさらに、これら 147 例中 127 例から得た病 理組織標本を用いて, c-kit 遺伝子変異とイマチニ ブへの反応性を比較した. 遺伝子検索が行われた 病変の87%は、c-kit のエクソン9,11,13,17に変 異を有していた. 治療効果では, エクソン 11 に変 異のある症例の PR は 84%, エクソン 9 に変異の ある症例の PR は 48% であり, wild type では PR は8%にすぎず, c-kit 遺伝子の変異部位とメシル 酸イマチニブの効果との密接な関連が示された. とくにエクソン11に変異を有する症例へのメシ ル酸イマチニブ投与は、病期進行の相対リスクを 83% (P<0.0001), 死亡の相対リスクを96% (P< 0.0001) 低下させたことから, エクソン 11 の変異 がイマチニブの最も優れた効果予測因子と結論し た. 2004年1月の米国臨床腫瘍学会 GI Meeting では、Demetri らの報告例をさらにフォローアッ プした成績が報告された. イマチニブ投与量(400 mg/日と600mg/日)で生存率に差が無いこと. ま た,効果判定でPR群とSD群の2群間で生存率 に差が無いことが示された. 一方, TTP (time to treatment failure) は84 週であり、腫瘍の再燃や 副作用,原病死などにより,投与開始後約2年で, 半数の症例でイマチニブの投与中止を余儀なくさ れていた. わが国でも 2003 年 7 月から KIT 陽性 間質腫瘍に対して保険適応となり一般臨床で使用 可能となったことは周知の事実であるが、これま で有効な治療法の無かった切除不能・再発例に対 するグリベックの著効例が学会誌や研究会で数多 く報告されていることは、患者にとっても、我々 にとっても大変喜ばしいことである.

術前治療と術後補助化学療法:イマチニブによ る術前治療や術後補助療法の意義については、残 念ながら十分なエビデンスが得られていない16)17). 術前治療は. 膵頭十二指腸切除や直腸切断術 を回避し、臓器とその機能を温存することが 目的となろう. 現在進行中の術前治療の治験 プロトコールとして、放射線腫瘍治療グルー プ(RTOG)の術前8週、術後2年間投与の第II 相試験(RTOG S-0132/ACRIN 6665)がある¹⁸⁾. そ の他、術後補助化学療法として EORTC による第 III 相試験 (EORTC 64024) 19, 米国外科腫瘍学会 による第II相 (ACOSOG Z9000), 第III相試験 (同 Z9001)²⁰⁾が進行中である. Z9001では, 3cm 以上の KIT 陽性が確認された GIST の根治的切 除後1年間、イマチニブ400mg/日もしくはプラ セボを投与するというプロトコールで 380 例を目 標としている. EBM を重視するのであれば、これ らの結果を踏まえて、補助化学療法の適否を判断 すべきである. しかしながら, すでに術後再発危 2005年1月 133(133)

険群に対して上記のような治験が動いている現状を踏まえ、再発が懸念されるハイリスク症例に対しては、イマチニブの投与は容認されるべきであるう.

前田好章論文(本誌 38 巻 1 号, 52 頁~56 頁)に ついて:本症例報告では,腹痛,出血で発症し, 多発肝転移を伴う十二指腸水平部の GIST 症例が 報告された. 症状の軽減と貧血の進行を回避する ために、著者らが行った膵頭十二指腸切除は適切 な選択であったと思われる. さらに、同時性多発 肝転移巣10か所に肝部分切除を行い、5か所を MCT (microwave coagulation therapy)で処理し て, 外科的には「可及的切除」を行った上でイマ チニブの投与が行われた. 手術侵襲が過大ではな いかという点や、エビデンスに基づいていない、 など賛否両論があるが、GIST において試みるべ き治療法と思われる. 多発肝転移巣を「切除不能」 と判断しイマチニブに委ねるという選択肢もある が、手術とこれらの方法を組み合わせて、積極的 に遺残腫瘍を減らすことが、生命予後の延長によ り効果的かも知れない. わが国では肝細胞癌や肝 転移に対する ablation が熱心に行われている背 景があり、本学会会員の熱意を結集して、独自の プロトコールを立ち上げ, 多施設共同研究で検証 するべき課題であろう.

今後の展望: GIST が注目され、数多くの症例報告を目にする機会が増えたのは、比較的まれな腫瘍であること、c-kit の遺伝子変異が病因であること、新しい分子標的治療の格好なモデルであることなどが関係していると思われる²¹⁾²²⁾. 分子標的治療と外科手術、その他との集学的治療による今後の展開が期待される. 欧米で行われている大規模な臨床試験の結果に基づいて National Comprehensive Cancer Network(http://www.nccn.org)から GIST の診療ガイドラインが、2004年6月に発表された²³⁾. 本邦の現状を踏まえ十分咀嚼した上で、わが国独自の診断と治療のプロトコールを作成していく必要があろう. 本学会員のみならず、内科医、臨床腫瘍医、内視鏡医、放射線診断医、病理医の密接な連携が重要である.

文 献

- Rosai J: Stromal tumors. Edited by Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 8thed. Mosby-Year Book, St. Louis, Chicago, 1996, p645691—647693
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al: Gain of function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumor. Science 279: 577—580, 1998
- Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A et al: CD117: sensitive marker for gastrointestinal stromal tumor that is more specific than CD 34. Mod Pathol 11: 728—734, 1998
- Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. Hum Pathol 30: 1213—1220, 1999
- 5) Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S et al : Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncol 3: 655—664, 2002
- Corless CL, McGreevey L, Haley A et al: KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. Am J Pathol 160: 1567—1572, 2002
- 7) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol **33**: 459—465, 2002
- 8) Haruma K, Shimamoto T, Sumii K et al : A case of rapidly growing gastric leiomyosarcoma: observations over 18 months. Am J Gastroenterol 85:1176—1178,1990
- Otani Y, Ohgami M, Igarashi N et al: Laparoscopic wedge resection of gastric submucosal tumors. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 10: 19—23, 2000
- 10) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 231: 51—58, 2000
- 11) Joensuu H, Roberts PI, Sarlomo-Rikala M et al: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 344: 1052—1056, 2001
- 12) Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al: Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat Med 2: 561—566, 1996
- 13) Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ et al: Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. Blood 96: 925—932, 2000
- 14) Demetri GD, von Mehern M, Blanke CD et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347: 472—480, 2002
- 15) Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al: Kinase mutations and imatinib response in patients

- with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol **21**: 4342—4349. 2003
- 16) Scaife CL, Hunt KK, Patel SR et al: Is there a role for surgery in patients with "unresectable" cKIT + gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? Am J Surg 186: 665— 669, 2003
- 17) Wu PC, Langerman A, Ryan CW et al: Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. Surgery **134**: 656—665, 2003
- Radiation Therapy Oncology Group: http://www.RTOG.org.
- 19) European Organisation for Research and Treatment of Cancer: http://www.eortc.be/.
- 20) American College of Surgeon Oncology Group:

- http://www.acosog.org/.
- 21) Kitamura Y, Hirota S, Nishida T: Gastrointestinal stromal tumor (GIST): a model for moleculer-based diagnosis and treatment of solid tumors. Cancer Science 94: 315—320, 2003
- 22) Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WN et al: Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. Hum Pathol 33: 466—477, 2002
- 23) Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD et al: NCCN Task Force Report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. J Natl Comprehensive Cancer Network 2 (Suppl 1): S-1—S-26, 2004

Current Status of the Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Stromal Tumor

Yoshihide Otani and Masaki Kitajima Department of Surgery, Keio University School of Medicine

Key words: GIST, tyrosin kinase inhibitor, submucosal tumor

(Jpn J Gastroenterol Surg 38: 131—134, 2005)

Reprint requests: Yoshihide Otani Department of Surgery, Keio University School of Medicine 35 Shinanomachi, Shinjyuku-ku, Tokyo, 160–8582 JAPAN