

原 著

胃および小腸 gastrointestinal stromal tumor 53 例の 臨床病理学的検討

市立豊中病院外科, 同 病理*, 市立柏原病院**

藤田 淳也 塚原 康生 菅 和臣
秦 信輔 北田 昌之 島野 高志
佐久間貴彦* 花田 正人* 高見 元敏**

はじめに：1980 年以後当院にて外科的切除を行った上部消化管に発生した GIST 53 例を対象として臨床病理学的検討を行った。方法：免疫染色にて KIT あるいは CD34 陽性であった消化管原発間葉系腫瘍を GIST と診断した。発生の分布は胃 33 例, 十二指腸 5 例, 空腸 11 例, 回腸 4 例であった。結果：腫瘍径の平均は 7.8cm で, M.I. (mitotic index/50HPF) 別では 5/50 HPF 未満は 41 例, 5/50HPF 以上は 12 例であった。腫瘍径と MI を組み合わせて判定するリスク分類別では low risk 9 例, intermediate risk 26 例, high risk 18 例となった。全体の術後 5 年生存率は 77.1%, 10 年生存率は 70.7% で 53 例中 12 例に再発が認められた。無再発生存率の比較では low risk 群, intermediate risk 群に比べて high risk 群は有意に不良であった。また, 小腸 GIST は胃 GIST に比べて有意に予後不良であった。Cox 比例ハザードモデルでの多変量解析では M.I. が独立した予後因子と判定された。考察：GIST は腫瘍径と M.I. から判定したリスク分類あるいは原発臓器で予後の推定が可能であり, その悪性度に応じた治療と経過観察が必要であると考えられた。

緒 言

消化管原発悪性腫瘍のうち間葉系腫瘍の占める割合は胃 2.2%, 小腸 13.9%, 結腸直腸 0.1% と報告されているがその大部分は gastrointestinal stromal tumor (GIST) と推測される¹⁾。近年 c-kit 遺伝子の関与が明らかとなり GIST の病因および病態が分子レベルで解明されたこと²⁾、および有効な分子標的治療薬であるメシル酸イマチニブが登場し治療方針が大きな転機を迎えつつあること³⁾、以上 2 つの理由から現在 GIST は多くの研究者および臨床医の注目を集めている。今後は GIST を独立した疾患として認識し、普遍的な診断基準のもとにその臨床病理学的特徴を検討することが必要となる。今回、過去当院で切除した上部消化管原発間葉系腫瘍に対して免疫染色を施行し, KIT

染色性による判定を軸とした分類を行った。これによってあらためて GIST と診断された 53 例を対象に臨床的悪性度, 病理学的悪性度および治療成績, 予後の検討を行った。また消化管原発間葉系腫瘍 (KIT が導入される以前の分類による) はその発生臓器によって悪性度および予後が異なると考えられてきたことから⁴⁾⁵⁾、今回の対象症例を胃 GIST と小腸 GIST とに分け両者の間で比較検討を行った。

方 法

1980 年より 2004 年までの間に当院で外科的切除を行った上部消化管間葉系腫瘍に対して KIT, CD34, desmin, S-100 を用いた免疫染色を行い KIT 陽性であったものを GIST と診断した。ただし KIT 陰性あるいは KIT 免疫染色非施行例でも HE 所見にて GIST が疑われかつ CD34 陽性であったものも GIST と診断し今回の検討対象に含めた。

<2005 年 6 月 22 日受理>別刷請求先：藤田 淳也
〒560-8565 豊中市柴原町4-14-1 市立豊中病院外科

Table 1 Clinical and pathologic characteristics of stomach and small bowel GISTs

	Entire Population (n = 53)	Stomach (n = 33)	Small bowel (n = 20)	
Age	59.7 ± 15.7	62.8 ± 14.0	54.5 ± 17.2	p = 0.06
Sex Male/Female	21/32	15/18	6/14	
Clinical symptom (%)				
Absent	17 (32.1)	16 (48.5)	1 (5.0)	p = 0.003
Present	36 (67.9)	17 (51.5)	19 (95.0)	
Melena	14	3	11	
Abdominal pain	11	8	3	
Vomiting	5	4	1	
Palpable mass	4	2	2	
Others	6	3	3	
Immunohistochemistry (%)				
KIT (+)	50/51 (98.0)	31/32 (96.9)	19/19 (100)	
CD34 (+)	35/49 (71.4)	29/29 (100)	6/20 (30.0)	p = 0.001
Desmin (+)	1/37 (2.7)	1/25 (4.0)	0/12 (0)	
S-100 (+)	4/43 (9.3)	1/26 (3.8)	3/17 (17.6)	
Tumor size (cm) mean	7.8 ± 5.3	7.2 ± 5.7	8.9 ± 4.4	p = 0.25
median	6.0 (1.8 ~ 30.0)	5.5 (1.8 ~ 30.0)	8.0 (3.0 ~ 18.5)	
Mitotic index				
< 5/50HPF	41	26	15	
> 5/50HPF	12	7	5	p = 0.75
Risk classification				
Low	9	7	2	
Intermediate	26	17	9	
High	18	9	9	

GIST の病理学的悪性度の指標には現在最も汎用されていると考えられる核分裂指数を用いた。HE 標本にて 400 倍 (HPF) 50 視野での核分裂数をカウントし、これを mitotic index (M.I.) とした。2 群間の比較は χ^2 検定あるいは student's t test で行った。予後解析は累積生存率を Kaplan-Meier 法で算出し、有意差検定は log-rank 法を用いた。予後因子の解析は Cox 比例ハザードモデルを用い、すべての検定は p 値 0.05 未満を統計学的有意差ありと判定した。

成 績

全症例の平均年齢は 59.7 歳、性別は男性 21 例、女性 32 例であった。原発臓器別では、食道 GIST は無く、胃 33 例、十二指腸 5 例、空腸 11 例、回腸 4 例であった。本稿では十二指腸、空腸、回腸 GIST をまとめて小腸 GIST と標記し、胃 GIST と 2 群間で比較検討した。患者の背景因子では、小腸 GIST 症例は胃 GIST 症例に比べて年齢が低

い傾向がみられた (p=0.06) (Table 1)。

1. 臨床症状

初発症状で最も多かったものは下血で 14 例 (26.4%) に認められた。次いで腹痛 11 例 (20.8%)、嘔吐 5 例 (9.4%)、腹部腫瘍 4 例 (7.5%) と続くが、全 53 例中の 15 例 (28.3%) は腫瘍に起因する症状がなく他の理由で腹部検査を受けた際に偶然病変が見つかった症例であった。胃 GIST では特にこの傾向が強く 33 例中 16 例 (48.5%) が胃のスクリーニング検査中に発見されたものであった。いっぽう小腸 GIST の大部分 (19 例, 95.0%) は何らかの自覚症状を有しており、なかでも下血は 11 例 (55.0%) と約半数の症例に認められた (Table 1)。また腫瘍が先進部となって生じた腸重積を小腸 GIST の 2 例に認めた。

2. 手術

全例に開腹あるいは腹腔鏡補助による外科的切除を行った。同時性肝転移を有した胃 GIST の 1

Table 2 Clinical and pathologic features of 12 patients who suffered a adverse outcome of upper GI GIST

No	Age	Sex	Location	Size (cm)	M.I. (/HPF)	Risk classification	Metastasis	Outcome
1	67	F	Stomach	12.0	> 5/50	High	Hepatic	DOD, 4.4yr
2	53	F	Stomach	6.5	> 5/50	High	Hepatic	DOD, 1.1yr
3	59	M	Stomach	8.5	> 5/50	High	Hepatic, Peritoneal	DOD, 2.0yr
4	48	F	Duodenum	8.4	< 5/50	Intermediate	Hepatic, Retroperitoneal	DOD, 11.8yr
5	27	M	Duodenum	13.0	< 5/50	High	Hepatic	AWD, 8.4yr
6	66	F	Jejunum	14.0	> 5/50	High	Peritoneal	DOD, 1.7yr
7	48	F	Jejunum	6.6	> 5/50	High	Hepatic, Peritoneal	DOD, 1.3yr
8	52	F	Jejunum	15.0	> 5/50	High	Hepatic, Peritoneal, Bone	DOD, 6.9yr
9	40	F	Jejunum	18.5	> 5/50	High	Hepatic	DOD, 3.7yr
10	77	M	Jejunum	11.0	> 5/50	High	Peritoneal	DOD, 8mo
11	75	M	Jejunum	7.0	> 5/50	High	Hepatic, Peritoneal	DOD, 10mo
12	19	F	Jejunum	7.0	< 5/50	Intermediate	Hepatic	AWD, 2.8yr

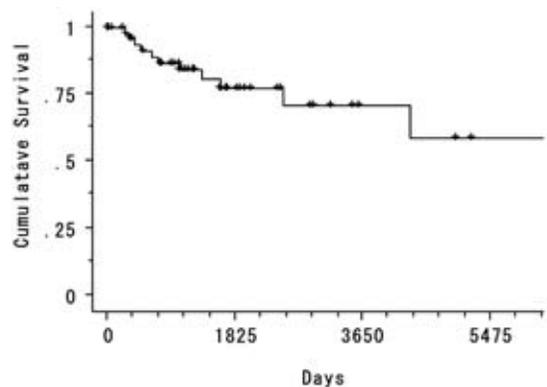
M.I. : mitotic index, AWD : alive with disease, DOD : dead of disease

Table 3 Proposed approach for defending risk of aggressive behavior in GIST

	Size	Mitotic count
Very low risk	< 2cm	< 5/50 HPF
Low risk	2-5cm	< 5/50 HPF
Intermediate risk	< 5cm	6-10/50 HPF
	5-10cm	< 5/50 HPF
High risk	> 5 cm	> 5/50 HPF
	> 10 cm	Any mitotic rate
	Any size	> 10/50 HPF

Reference 13)

例に対しては原発巣切除と肝転移巣マイクロ波焼灼術を (Table 2 症例番号 1), 開腹時に腹膜播種が認められた小腸 GIST 1 例に対しては原発巣のみの切除を施行したが (Table 2 症例番号 10), その他の 51 例は肉眼的に腫瘍遺残の無い治癒切除が得られた. 切除術式については, 胃 GIST のうち腫瘍径が大きい症例 3 例に対して胃全摘術を, また占居部位が噴門あるいは幽門の近傍で局所切除では機能温存が困難と判断した症例に対しては噴門側胃切除術 (1 例) 幽門側胃切除術 (3 例) を施行した. それ以外の胃 GIST 症例 (26 例) に対しては胃部分切除を行った. また十二指腸球部に発生した直径 13cm の GIST 1 例に臍頭十二指腸切除術を施行したが, それ以外の小腸 GIST にはすべて局所切除術を行った. GIST のリンパ節転移は

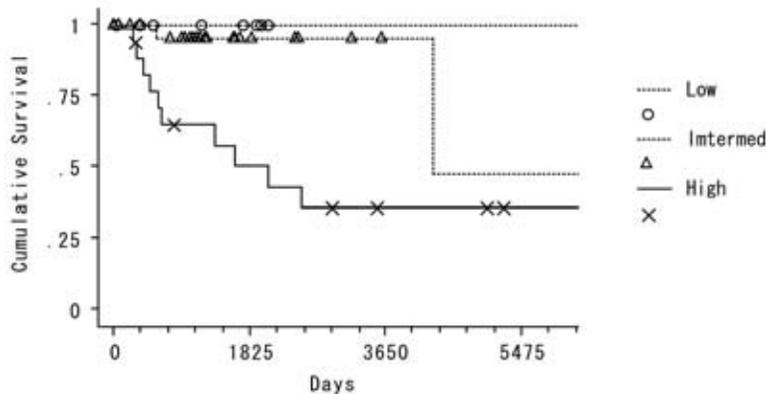
Fig. 1 Over-all survival in all patients (n = 53)

文献的に 0~6% 程度と低く, 切除後のリンパ節再発も極めてまれであることから当院では系統的なリンパ節郭清は行っていない^{6)~11)}. 今回の症例の術後病理学的検索においてもリンパ節転移は認められなかった.

3. 切除標本

全 53 例の腫瘍径の平均値は 7.8cm, 中央値は 6.0cm (1.8~30.0cm) であった. 胃 GIST については, 無症状で偶然見つかった症例あるいは経時的に観察しつつ増大傾向が認められた時点で切除を決めた症例が多く含まれており, 平均値 7.2cm, 中央値 5.5cm と小腸 GIST の平均値 8.9cm, 中央値 8.0cm に比べて小さい傾向を認めた (p=0.25).

Fig. 2 Disease-free survival in low risk patients (n = 9), intermediate risk patients (n = 26) or high risk patients (n = 18). The differences among survival curves are statistically significant (p = 0.008)



KIT 免疫染色を施行した 51 例のうち陰性は 1 例のみで KIT 陽性率は 98.0% であった。この KIT 陰性症例は CD34 陽性であったことから GIST と診断し今回の検討対象に加えている。CD34 免疫染色の陽性率は全体では 71.4% であったがこれは臓器間で差があり、胃 GIST の 100% 陽性に対して小腸 GIST の陽性率は 30.0% と有意に低かった ($p=0.001$)。全 53 例の desmin, S-100 の陽性率はそれぞれ 2.7%, 9.3% で、これらに関しては胃 GIST と小腸 GIST との間で染色の陽性頻度に差はみられなかった (Table 1)。

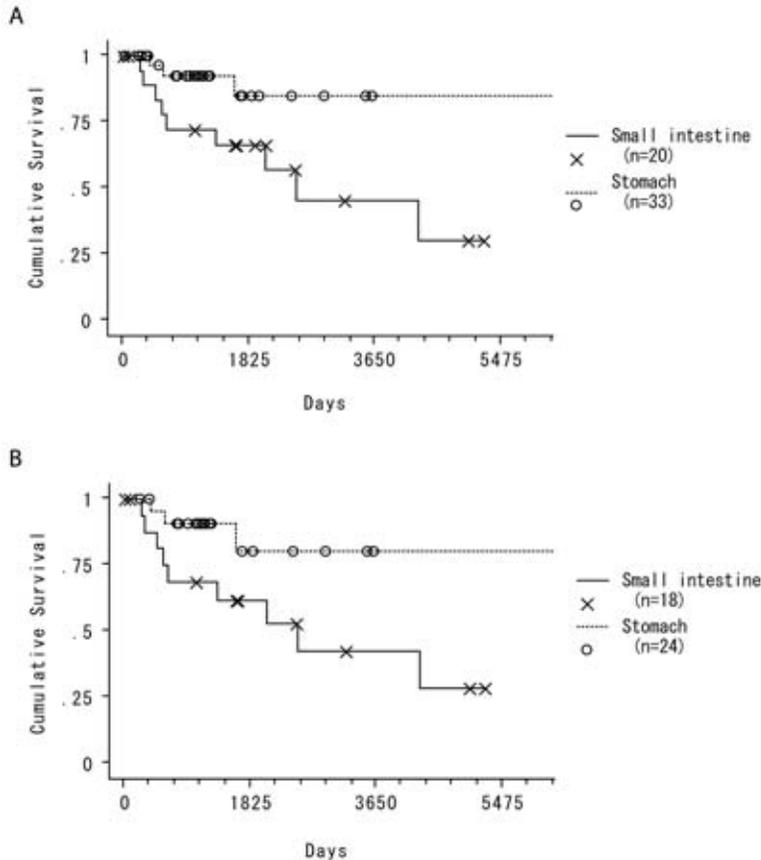
GIST の病理学的悪性度を示唆する因子としては、腫瘍出血、腫瘍壊死、細胞密度、異型度、Ki-67 (MIB-1) index などのパラメーターが提唱されてきたが、現在のところ一般臨床で最も汎用されている指標は核分裂指数 (M.I.) であると考えられる¹²⁾。本 53 症例を M.I. で分類すると 5/50HPF 未満が 41 例 (77.4%) 5/50HPF 以上が 12 例 (22.6%) となり、これを臓器別にみると 5/50HPF 以上の症例は胃 7/32 (21.2%)、小腸 5/20 例 (25.0%) であった。GIST の臨床予後を反映するもうひとつの因子として腫瘍径が有力で、5cm を超えるものは予後不良と報告されている⁶⁾¹⁰⁾。2001 年米国 NIH で開催された GIST ワークショップにおいて、腫瘍径と核分裂数を組み合わせて臨床的予後を予測する GIST のリスク分類が提唱された¹³⁾

(Table 3)。今回の 53 症例をこの基準に従って分類すると low risk 9 例 (17.0%)、intermediate risk 26 例 (49.1%)、high risk 18 例 (34.0%) と判定された。これを胃、小腸の別でみると胃 GIST では low 7 例 (21.2%)、intermediate 17 例 (51.5%)、high 9 例 (27.3%)、いっぽう小腸 GIST は low 2 例 (10.0%)、intermediate 9 例 (45.0%)、high 9 例 (45.0%) となり、胃 GIST に比べて小腸 GIST に high risk 症例が多い傾向が認められた (Table 1)。

4. 術後成績

現在までのところ、全症例の観察期間中央値は 38.1 か月である。Fig. 1 に 53 症例の全生存曲線を示すが、5 年生存率は 77.1%、10 年生存率は 70.7% であった。治癒切除症例 51 例中 10 例に再発が認められ、うち 8 例は原病死、残り 2 例は再発生存中である。転移形式は肝転移が最も多く 10 例、次いで腹膜転移が 6 例であった (Table 2)。再発生存中の 2 例は共に多発性肝転移を認め、現在メシル酸イマチニブを投与中で再発後 16 か月、29 か月が経過している。転移症例の 75% (9/12 例) は M.I. 5/50HPF 以上の症例であり、また逆に M.I. 5/50HPF 以上の症例 12 例中の 9 例に転移が生じている。リスク分類別にみた無再発生存曲線を Fig. 2 に示すが、Low risk 群では再発例はなく、intermediate risk 群は 10 生率 95.2%、high risk 群は 5

Fig. 3 A: Disease-free survival in all gastric GISTs (n = 33) or all small intestinal GISTs (n = 20). The differences among survival curves are statistically significant (p = 0.019) B: Disease-free survival in gastric GISTs (n = 24) or small intestinal GISTs (n = 18) of those size was >5cm. The differences among survival curves are statistically significant (p = 0.037)



生率 50.5% および 10 生率 36.1% と high risk 群は有意に不良であった ($p=0.01$)。原発臓器別に見た予後は、胃 GIST の 10 年無再発生存率 84.7% に対して小腸 GIST は 5 年 66.2%, 10 年 45.4% と有意に予後不良であった ($p=0.02$)。腫瘍径 5cm 以上の症例のみを対象とした比較でも (胃 GIST 24 例: 腫瘍径平均 8.7 ± 5.9 cm, 小腸 GIST 18 例: 9.6 ± 4.1 cm) 胃 GIST に比べて小腸 GIST は有意に予後不良であった (Fig. 3)。

Log-rank 法を用いた予後因子の比較では、原発小腸、腫瘍径 5cm 以上、核分裂像 5/50HPF 以上、が有意差をもって不良であったが、COX 比例ハ

ザードモデルで行った多変量解析ではこれら 3 変数のうちでは、核分裂数が独立した予後因子と判定された ($p=0.01$) (Table 4)。

考 察

消化管原発間葉系腫瘍の分類、なかでも GIST の定義は 1990 年代から混迷を続けてきた。1996 年 Rosai は消化管間葉系腫瘍を広く GIST とし、その中で筋原性マーカー陽性を GIST smooth muscle type, 神経原性マーカー陽性を GIST neural type, 両者陽性を GIST combined type, いずれも陰性を GIST uncommitted type と定めたが¹⁴⁾、一般的には前者は広義の GIST, 後者は狭義の

Table 4 Univariate and multivariate analysis on prognostic factors

	Univariate (log-rank test)	Multivariate RR (Cox proportional hazard model)	95%CI
Tumor size < 5cm	p = 0.05	p = 0.30	2.37 0.46-12.2
> 5cm			
Mitotic index < 5/50HPF	p = 0.001	p = 0.01	4.68 1.42-15.5
> 5/50HPF			
Location Stomach	p = 0.03	p = 0.11	3.03 0.77-12.0
Small bowel			

RR, relative risk ; CI, confidence interval.

GIST と呼ばれ両者が混在するという不明瞭な事態が続いていた。ところが1998年にHirotaらによってGISTにおける*c-kit* 遺伝子の関与が報告されたことによりGISTの診断は大きな転機を迎える。従来、平滑筋腫、平滑筋肉腫、平滑筋芽細胞腫と呼ばれていた腫瘍の大部分は消化管運動のペースメーカー細胞であるカハールの介在細胞(interstitial cells of Cajal : ICCs) に由来することが明らかとなり、GISTの診断にICCsの特異的マーカーであるKITの免疫染色が導入されるようになった。すなわちKIT陽性腫瘍をGISTとし、それ以外はdesmin陽性のものを筋原性腫瘍、S-100陽性のものを神経原性腫瘍とする極めて明解な分類法である¹³⁾¹⁵⁾。これは(少数の例外を含むものの)GISTの生物学的特徴に合致した科学的な診断法であるのみならず、KITの阻害剤であるメシル酸イマチニブを用いて薬物治療を行う臨床的見地からも整合性のとれた分類法と言える。KIT染色のみでGISTの診断を行うことに対する慎重論も依然存在するが¹⁶⁾、この診断基準は現在広く受け入れられつつあるものと考えられる¹³⁾。今回の報告はこれまでに「広義のGIST」と一括されていた消化管間葉系腫瘍をこの診断基準に従って再分類し、あらためて臨床病理学的検討を行ったものである。

新しい分子生物学的マーカーが導入されたとはいえ、粘膜下腫瘍の形態をとるGISTの臨床的特徴は以前と変わるものではない。癌検診の普及し

た本邦では胃GISTは小さいうちに発見されることが多く、いっぽう小腸GISTは有症状症例の頻度が高いことは既報の通りである¹⁷⁾¹⁸⁾。日常診療においてGISTを取り扱う上で重要となるのはその悪性度の見極めである。GISTの有力な予後規定因子としては古くから腫瘍径および核分裂像が提唱されてきたが⁴⁾⁶⁾⁷⁾、Table 3に示したリスク分類はこれをあらためて明文化したものと見える。我々の再発症例12例をこのリスク別でみると、low riskは再発無し、intermediate risk 2例、high risk 10例となり、本分類法は切除後の再発頻度とよく相関することが確認された。

文献的にはGIST(報告年代によればleiomyoma,あるいはleiomyosarcoma)の切除後の遠隔成績は欧米と本邦の間では差が認められる。欧米での切除後5年生存率は42~65%であるのに対し⁶⁾⁷⁾、本邦からは5生率71~84%と報告されており^{19)~21)}、今回の我々の検討でも77.1%と比較的良好であった。これは欧米のGISTの報告は腫瘍径の大きい進行した症例が多いこと、本邦のGISTの約70%が胃GISTであるのに対し欧米のGISTは小腸、直腸GISTの比率が高いことなどの患者背景の違いが影響しているものと考えられる⁴⁾⁶⁾⁷⁾。

KITの導入以前から小腸stromal tumorは胃stromal tumorに比べて悪性度が高く予後不良であると報告されている⁴⁾⁵⁾¹¹⁾。今回の検討でも小腸GISTは胃GISTに比べて無再発生存率が有意に低い結果であった。胃GIST群には腫瘍径が小さい症例が多いことがその予後を良くしている一因であると考えられたため、腫瘍径5cm以上の症例のみを対象とした比較も行ったが、それでも小腸GISTの予後は胃GISTに比べて有意に不良であった。High risk群に限った比較でも胃GISTの8例中2例再発に対して小腸GISTは8例中6例再発と小腸GISTは再発の頻度が有意に高い。これらの結果から胃GISTは小腸GISTと異なる生物学的特徴を有することが示唆される。今回は*c-kit*、PDGFR- α (platelet-derived growth factor receptor)の遺伝子変異に関しては検索を行っていないが、今後はこれらを含めた分子生物学的因

子を胃 GIST と小腸 GIST との間で比較検討することが課題となる。

本報告の対象は大部分がメシル酸イマチニブの適応承認以前の症例であったため切除不能な転移巣に対して有効な治療が行えずその経過は極めて不良であった。イマチニブ投与可能となった最近の2症例は現在 SD (stable disease) を保ちつつ外来通院中である。

臨床データの蓄積により GIST 患者の高危険群の推定が可能となりつつある。2004年、米国 NCCN より GIST の診療ガイドラインが発表されたが²²⁾、GIST の多くが進行例である欧米と比べて本邦では無症状の GIST が偶然発見されるケースが多いという背景の違いを十分考慮に入れてその適用を検討する必要がある²³⁾。我々は今回の検討結果より腫瘍径 10cm 以上、M.I. 5/50HPH 以上、小腸原発 GIST はとりわけ悪性度が高いとみなし、嚴重な経過観察を要するものと考え、また、切除後 10 年以上経過した後の晩期再発例も存在することから¹⁰⁾、intermediate risk 以上の患者に対しては長期にわたる定期的な経過観察が必要と考えられた。

稿を終えるにあたり免疫組織学的診断の御指導を頂きました兵庫医科大学病院病理学廣田誠一先生、大阪大学大学院臓器制御外科西田俊朗先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Thomas RM, Sobin LH : Gastrointestinal cancer. *Cancer* **75** : 154—170, 1995
- 2) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al : Gain-of-function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* **279** : 577—580, 1998
- 3) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al : Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* **344** : 1052—1056, 2001
- 4) Emory TS, Sobin LH, Lukes L et al : Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors. Dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* **23** : 82—87, 1999
- 5) Ueyama T, Guo K-J, Hashimoto H et al : A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* **69** : 947—955, 1992
- 6) 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
- 7) Pierie J-P EN, Choudry U, Muzikansky A et al : The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* **136** : 383—389, 2001
- 8) Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR et al : Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol* **27** : 625—641, 2003
- 9) Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K et al : Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors : analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* **6** : 39—48, 2003
- 10) Miettinen M, Sobin LH, Lasota J : Gastrointestinal stromal tumors of the stomach. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* **29** : 52—68, 2005
- 11) 高見元敏, 藤田淳也, 塚原康生ほか : GIST の臨床的取り扱い。胃・小腸を中心に。胃と腸 **36** : 1147—1156, 2001
- 12) Rosai J : GIST : An update. *Int J Surg Pathol* **11** : 177—186, 2003
- 13) Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* **33** : 459—465, 2002
- 14) Rosai J : Stromal tumors. *Ackerman's Surgical Pathology*. Eighth edition. Mosby-Year Book, Chicago, 1996, p645—647
- 15) 廣田誠一 : Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) の考え方。内視鏡 **12** : 1231—1237, 2000
- 16) Rosai J : Stromal tumors (GISTs and related lesions) *Ackerman's Surgical Pathology*. Ninth edition. Mosby-Year Book, Chicago, 2004, p674—680
- 17) Crosby JA, Catton CN, Davis A et al : Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine : a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* **8** : 50, 2001
- 18) 藤田淳也, 島野高志, 福島幸男ほか : 小腸 GIST の診断と治療。外科 **63** : 1062—1069, 2001
- 19) Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H et al : An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* **49** : 786—798, 1999
- 20) Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T et al : Gastrointestinal stromal tumor : consistent CD 117 Immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* **33** : 669—676, 2002
- 21) 松坂俊光, 太田正之, 鈴木浩輔ほか : GIST の治療と予後。癌の臨 **48** : 487—491, 2002
- 22) Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD et al : NC-

CN task force report : Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—Expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Cancer Network 2 (suppl 1) : S1—S26, 2004

23) 西田俊朗, 西谷暁子, 遠藤俊治 : Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) 分子標的治療薬イマチニブの治療成績と GIST の外科治療の今後. 癌の臨 50 : 809—814, 2004

Clinicopathologic Study of 53 Gastrointestinal Stromal Tumors in Stomach and Small Intestine

Junya Fujita, Yasuo Tsukahara, Kazuomi Kan,
Shinsuke Hata, Masashi Kitada, Takashi Shimano,
Takahiko Sakuma*, Masato Hanada* and Motohisa Takami**
Department of Surgery and Department of Pathology*, Toyonaka Municipal Hospital
Kashiwara Municipal Hospital**

We studied 53 cases of upper GI GIST (gastrointestinal stromal tumor) who underwent surgical resection from 1980 to 2004. The diagnosis of GIST was defined by positive immunohistochemical staining with KIT or CD34. **RESULTS** : We found 33 GISTs in the stomach, 5 in the duodenum, 11 in the jejunum, and 4 in the ileum. We classified GISTs in the duodenum, jejunum, and ileum as small intestinal GISTs in this study. Mean patient age was 59.7 years, with 21 men and 32 women. The mean tumor size of 53 GISTs was 7.8cm and that of gastric GISTs 7.2cm and small intestinal GISTs 8.9cm ($p = 0.25$). The population of MI (Mitotic Index) >50 /HPF was 12 of 53 GISTs, 7 of 33 (21.2%) in gastric GISTs, and 5 of 20 (25%) in small intestinal GISTs. According to the risk classification evaluated with the combination of tumor size and MI, 27.3% (9/33) of gastric GISTs and 45.0% (9/20) of small intestinal GISTs were classified as high-risk malignancy. Twelve patients suffered tumor recurrence, 3 of which were gastric GISTs and 9 were intestinal GISTs. Ten—3 of the stomach and 7 of the small intestine—died of disease in 8 months to 11 years. Median observation was 38.1 months, with overall 5-year survival of the 53 patients 77.1% and 10-year survival 70.7%. Low-risk GISTs caused no recurrence or metastasis, and 10-year disease-free survival of intermediate-risk GISTs was 95.2% and that of high-risk GISTs 36.1% ($p = 0.01$). The prognosis of small intestinal GISTs was significantly inferior to gastric GISTs : 10-year disease-free survival of gastric GIST was 84.7%, whereas intestinal GIST was 45.4% ($p = 0.02$). **Conclusions** : The predicting indicators of upper GI GIST are tumor size, MI, and tumor location. Strict follow-up is mandatory for these high-risk patients even after complete resection.

Key words : gastrointestinal stromal tumor (GIST), KIT, GIST of stomach, GIST of small intestine, mitotic index

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 1—8, 2006]

Reprint requests : Junya Fujita Department of Surgery, Toyonaka Municipal Hospital
4-14-1 Shibahara-cho, Toyonaka, 565-8565 JAPAN

Accepted : June 22, 2005