

原 著

Gastrointestinal stromal tumor 62 例の臨床的検討

京都大学大学院医学研究科消化管外科, 京都大学医学部附属病院病理部*

大越 香江 石原 美佐* 久森 重夫 長山 聡
岡部 寛 久保 肇 渡辺 剛 坂井 義治

はじめに：近年, gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) は KIT の同定, KIT の免疫染色による病理組織学的診断, イマチニブの適応承認など, 疾患概念, 診断および治療において劇的な変化を遂げた. そこで, 当院の GIST 症例を新しい定義に基づいて解析し, 臨床的特徴を明らかにした. **方法**：1998 年から 2005 年に組織学的に GIST と診断された症例を retrospective に検討した. **結果**：初発 31 例, 再発 14 例, 他疾患に対する手術時に偶然発見された症例 22 例があらためて免疫組織化学的に GIST と確定診断された. 初発 31 例中 18 例 (58.1%) が胃原発で最多である. また, 17 例 (54.8%) は発見時無症状であった. 再発 14 例中, 10 例に再切除を行ったが, 6 例が再々発した. 再発症例 14 例のうち 7 例にイマチニブが投与され, 4 例で腫瘍抑制効果が確認された. 他疾患に対する手術時または標本中に偶然発見された症例のほとんどは 5~10mm 大で, 核分裂像や MIB-1 index の所見も低悪性度で再発もなかった. **考察**：本邦では検診でしばしば無症状の GIST が発見されるため, 欧米に比して腫瘍径が小さい. また, イマチニブ承認以前の再発例には再切除が行われていたが, 再々発が多く, 現在ではイマチニブ投与をまず考慮し, 手術適応は厳密に検討されるべきである.

はじめに

近年, gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) はその原因遺伝子として *c-kit* が同定され, カハールの介在細胞 (interstitial cells of Cajal ; 以下, ICCs) に由来する腫瘍であることが明らかになった¹⁾. また, ICCs の特異的マーカーである KIT 免疫染色陽性のものを GIST とするという診断基準が確立した²⁾. さらに, 2003 年本邦でも分子標的薬イマチニブの適応が承認されるに至り, GIST の疾患概念, 診断および治療は劇的な変化を遂げたといえる. しかし, その過渡期には診断基準が曖昧なまま GIST と診断されていたこともあった. 今回, 我々は 1998 年から 2005 年の間に当院において組織学的に GIST と診断された症例について臨床的特徴を再検討したので文献的考察を加えて報告する.

対象と方法

1998 年から 2005 年の間に当院病理部において GIST と診断された症例を再検索した. 内訳は初発 33 例, 再発 16 例, 他疾患に対する手術中・標本作成時に偶然発見された症例 (以下, small incidental GIST) 30 例であった. 免疫染色 (KIT, CD34, α -SMA, デスミン, s-100, Ki-67 (MIB-1)) が欠けていたものは追加し, 新しい GIST の診断基準²⁾に基づき, すべての症例を再診断した.

さらに, 腫瘍径, MIB-1 index や核分裂像, 原発臓器, 再発の有無, 手術 (腹腔鏡手術か否か), 診断の契機, イマチニブ投与状況, 原発臓器, 最初の手術から再発までの期間, 転帰などについても検討した.

結 果

1. 患者の背景

標本採取時に GIST と組織学的に診断されていた初発症例 33 例のうち, 1 例は標本が保存されておらず, 再検討ができなかったため除外した. KIT

<2008 年 12 月 17 日受理>別刷請求先：大越 香江
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学大学院医学研究科消化管外科

などの免疫染色検査が行われていなかった症例に対し免疫染色検査を追加して再検討を行ったところ、今回の免疫染色検査により KIT および CD34 が陰性であることなどから 1 例は平滑筋腫と診断され、最終的に 31 例を GIST と診断した (Table 1)。再発症例 16 例のうち 2 例の患者は期間中に 2 回再発し、重複していたため (Case 3, 33/Table 2)、14 症例となった。再発症例中 5 例は初発時にも当院で治療を受けており、初発症例に含まれていた (Case 3, 20, 23, 24, 30/Table 1, 2/Case number が同じ症例は同じ患者を示す)。残る 9 例では初発巣切除は他施設で行われていた。他疾患に対する手術中・標本作成時に偶然発見されて GIST とされていたのは 30 症例あったが、その半数以上に免疫染色検査が行われていなかったのを追加した。このうち、8 例が平滑筋腫であると診断され、最終的に GIST と確定したのは 22 例であった (Table 3)。それぞれの症例の年齢、男女の内訳を Table 4 に示す。初発症例の男女比はほぼ 1:1 だったが、small incidental GIST と再発症例においては男性のほうが多かった。年齢は 40 歳から 82 歳の範囲であり、原発症例、再発症例、small incidental GIST の順に 60 歳以上の割合が多かった。

2. 初発 GIST

初発症例 31 例の臨床・病理組織学的特徴を Table 1 に示す。Case 23 は CD34 陰性であったが標本が残っていなかったため KIT の染色性を確認することができなかった。しかし、再発巣 (肝) (Tumor No. 36/Table 2) において KIT 陽性で、GIST と診断されたため原発巣 (十二指腸) も GIST と推定した。

原発部位の内訳は胃 18 例 (58.1%)、腸間膜・腹膜 4 例 (12.9%)、十二指腸 3 例 (9.7%)、直腸 2 例 (6.5%)、食道 2 例 (6.5%)、空腸 2 例 (6.5%) であった。初発症例 31 例中 17 例が健康診断 (10 例/32.3%) または他疾患経過観察中 (7 例/22.6%) に無症状のうちに発見されており、有症状の症例に比べ腫瘍が小さい段階で発見されている (Table 5)。無症状の 17 例の原発部位の内訳は胃 12 例 (70.6%)、直腸 2 例 (11.8%)、食道 1 例 (5.9%)、

十二指腸 1 例 (5.9%)、空腸 1 例 (5.9%) であった。1 例の追跡不能を除き、再発症例はなかった。

Case 11 (原発巣: 胃) では、同時性多発肝転移を認めたため生検のみが施行されたが、他の症例はすべて原発巣切除が行われた。

31 症例中 2 例 (原発巣: 胃) に腹腔鏡補助下手術が行われた。

3. 再発 GIST

再発症例を Table 2 に示す。初回手術から最初の再発までの期間の中央値は 78 か月で、10 年以上経過して再発した症例も 4 例存在した。再発形式としては肝転移と腹膜播種が最多であった。

切除術が行われた症例は 10 例であり、その中の 1 例 (Case 40) は肝転移巣の切除に加え、術中 radio-frequency ablation (RFA) を施行した。4 例は生検のみ行われた。切除例 10 例中 6 例が再々発し 2 例に対してはさらに切除術を行った (Case 3, 33)。Case 3 は 2 度の再発に対して切除術を行ったが 5 か月で肺転移、腹腔内再発を来し、保険承認に先立って 2002 年 1 月よりイマチニブ投与を開始した。肺転移 CR、腹腔内再発 PR であったが 3 度目の手術から 47 か月後に他疾患で死亡した。また、Case 33 は 2 度の再発に対し切除術を行って 5 か月後に後腹膜再発を来し、2002 年 3 月よりイマチニブを投与開始した。画像上は 66 か月間 CR が持続している。一方、2 年間のイマチニブ投与後に本人の希望で投与中止した後、肝転移巣は長らく SD であったが意識障害を契機に脳転移が発見された症例 (Case 30) も認められた。

4. Small incidental GIST

Small incidental GIST の特徴を Table 3 に示す。多くは 5~10mm 程度の大きさであったが、2 cm を超える大きさの GIST も 5 例含まれていた。

原疾患は胃癌が 9 例、食道癌 7 例であった。胃癌に併存した GIST は 8 例が胃、1 例が空腸に、食道癌に併存した GIST は 5 例が胃、腹膜と小腸に各 1 例ずつ存在した。また、膵癌 2 例、肝癌 2 例、乳頭部癌 1 例の胃に GIST が併存していた。慢性膵炎の 1 例は膵頭部リンパ節として提出された組織に GIST の所見が認められたものであるが、詳細は不明である。

Table 1 Clinical and pathological characteristics of patients with primary gastrointestinal stromal tumor

Case	Age/Sex	Tumor No.	Site of tumor	Symptom	Tumor size (mm)	IHC			Mitosis /10HPF	Laparoscopic Surgery	Recurrence	Imatinib (Dose (mg))	Outcome
						KIT	CD34	Desmin					
1	71/M	1	Stomach	asymptomatic #1	50×35	+	+	+	<1%	-	-	-	
2	55/F	2	Stomach	asymptomatic #1	23×35	+	+	+	<1%	-	-	-	
3	77/M	3	Stomach	unknown	unknown	+	-	-	3%	-	-	-	
4	48/M	4	Stomach	asymptomatic #2	45×40×40	+	+	+	<1%	-	+ #3 (shown in Table 2)	-	
5	69/M	5	Stomach	unknown	20×15×20	+	+	+	NA	-	+ #3 (300→200)	PR→PD	
6	36/M	6	Stomach	asymptomatic #2	43×50	+	-	-	5-10%	-	-	-	
7	73/M	7	Stomach	asymptomatic #2	20×20	+	+	+	<1%	-	-	-	
8	54/F	8	Stomach	epigastralgia	35×30×30	+	+	+	2-3%	-	-	-	
9	76/F	9	Stomach	asymptomatic #1	32×38×25	+	+	+	1-2%	-	-	-	
10	81/F	10	Stomach	hematemesis, melena	50×50×60	+	+	+	2-3	-	-	-	
11	69/M	11	Stomach	abdominal pain	90×90	+	+	+	10%	-	Died due to GIST	PR→PD	
12		12	Liver		unknown	+	+	+	10%	(Biopsy)	-	-	
13	72/F	13	Stomach	asymptomatic #1	130×70×100	+	+	+	<1%	-	Unknown	-	
14	73/M	14	Stomach	asymptomatic #2	40×30×20	+	+	+	3%	-	-	-	
15	60/F	15	Stomach	asymptomatic #2	25×20×15	+	+	+	3-5%	+	-	-	
16	65/F	16	Stomach	asymptomatic #2	210×180×100	+	+	+	3-5%	+	-	-	
17	75/F	17	Stomach	examination for hematuria	50×50	+	+	+	3%	-	-	-	
18	58/F	18	Stomach	asymptomatic #2	53×53×50	+	+	+	1%	-	-	-	
19	71/M	19	Stomach	asymptomatic #1	42×35×35	+	+	+	1-2%	-	-	-	
20	68/M	20	Peritonium	abdominal swelling	280×200×70	+	+	+	1%	-	-	-	
21	67/F	21	Mesenterium	abdominal swelling	95×95×100	-	+	+	10%	-	+ #3 (shown in Table 2)	-	
22	60/F	22	Mesenterium	abdominal tumor	165×140×60	+	+	+	3-4%	-	R (LM, ID)	PR	
23	48/F	23	Retroperitoneum	dyschezia	90×90×60	+	+	+	10%	-	+ #3 (400)	effective	
24	52/M	24	Duodenum	epigastralgia	145×145	+	+	+	NA	-	+ #5 (400)	-	
25	59/M	25	Duodenum	abdominal pain	71×92×54	-	-	-	NA	-	-	-	
26	43/M	26	Duodenum	asymptomatic #1	20×11×20	+	+	+	<5%	-	-	-	
27	76/M	27	Jejunum	asymptomatic #1	40×50	+	+	+	<1%	-	-	-	
28	54/F	28	Jejunum	melena	41×22	+	+	+	<1%	-	-	-	
29	43/M	29	Rectum	asymptomatic #2	50×50	+	+	+	10%	-	-	-	
30	48/M	30	Rectum	asymptomatic #2	32×34×40	+	+	+	1-2%	-	-	-	
31	54/F	31	Esophagus	unknown	70×70	+	+	+	2-3%	-	+ #3 (shown in Table 2)	-	
32	36/M	32	Esophagus	asymptomatic #2	35×20×20	+	+	+	1%	-	-	-	

IHC : immunohistochemistry, HPF : high power field, f : focal, R : recurrence, T No. : Tumor No., p : partial, NA : not available, ID : intraperitoneal dissemination, PR : partial response, PD : progressive disease, HALS : Hand-Assisted Laparoscopic Surgery, LM : liver metastasis.

*1 : These GISTs were detected in follow-up examination for another disease. *2 : These GISTs were detected in medical checkup. *3 : after recurrence. *4 : for unresectable GIST. *5 : adjuvant therapy.

Table 2 Clinical and pathological characteristics of patients with recurrent gastrointestinal stromal tumor

Case	Age/ Sex	Tumor No.	Tumor size (cm)	Recurrent site	Primary site	Duration after primary op.	Procedure	IHC				Mitosis/ 10HPF	Imatinib (Dose (mg))	Outcome	Course
								KIT	CD34	Desmin	s-100				
3	78/M	33	Unknown	Liver, Dia- phragm	Stomach	17m	R	+	+	-	-	10-20%	-	-	D at 47 m *1
20	79/M	34	Unknown	Liver, Retro- peritonium	Liver, Dia- phragm	27m	R	+	+	-	-	25-30%	(400 → 100)	CR (LM) + PR (ID)	A at 18 m *2
23	70/F	35	3.0	Liver	Mesent- erium	35m	R	-	-	-	-	10%	+	Unknown	A at 18 m *2
24	52/M	36	3.0 × 2.5	Liver	Duoden- um	5 m	R	+	-	NA	-	NA	-	-	D at 12 m *3
24	63/M	37	15 × 15 × 14	Undetected	Duoden- um	46 m	R	+	-	-	+(f)	NA	-	-	A at 8 m *4
30	56/F	38	7.5 × 6.5 × 1.5	Liver	Esopha- gus	26 m	B	+	+	-	-	10%	+	SD (LM) → PD (BM)	A at 32 m *2
32	71/M	39	14 × 13.5 × 10	Liver	Stomach	17 y	R	+	+	Weak	-	5%	-	-	D at 10 m *3
33	40/F	40	Unknown	Liver	Stomach	131 m	R	+	+(f)	-	+	3%	-	-	A at 66 m *4
34	41F	41	Unknown	Retroperito- neum	Stomach	134 m	R	+	+(f)	-	+	1-2%	+	CR	
34	51/M	42	20	Soft tissue of back	Small in- testine	6 y	B	+	+	+(f)	-	10%	-	-	D at 9 m *1
35	67/M	43	30	Retroperito- neum	Small in- testine	19 y	B	+	+	+(f)	+	5-7%	-	-	D at 4 m *3
36	55/M	44	1.3	Esophagus	Esopha- gus	9 y	R	+	-	+	+	< 1%	-	-	A at 53 m *4
37	58/M	45	3.0	Chest wall	Stomach	13 y	B	+	+	-	-	30%	+	PR → PD	D at 46 m *1
38	49/M	46	5.5 × 4.0 × 3.0	Liver, Peri- toneum	Small in- testine	10m	R	+	-	-	-	30%	+	PD	A at 46 m *2
39	69/M	47	3.0 × 2.7 × 2.2	Liver	Rectum	7 y	R	+	+	-	-	10%	-	-	A at 43 m *4
40	62/M	48	5.0 × 4.0 × 4.0	Liver	Duoden- um	9 y	R, RFA	+	+(f)	-	-	10%	+	Unknown	Unknown

IHC : immunohistochemistry, HPF : high power field, m : months, R : resection, B : biopsy, f : focal, D : dead, CR : complete response, LM : liver metastasis, PR : partial response, ID : intraperitoneal dissemination, NA : not available, SD : stable disease, PD : progressive disease, BM : brain metastasis, y : years, RFA : radio-frequency ablation.

*1 : These patients were dead due to other disease. *2 : These patients are alive with disease. *3 : These patients were dead due to GIST.
*4 : These patients are free of disease.

Table 3 Clinical and pathological characteristics in patients with small incidental gastrointestinal stromal tumor

Case	Age/ Sex	Tumor No.	Tumor size (mm)	Primary disease	Location of GIST	IHC					Mitosis/ 10HPF	Course	
						KIT	CD34	Desmin	s-100	α -SMA			Ki-67
41	54/M	49	6 × 3	Perforation in EMR, Gastric cancer	Stomach	+	+	+	+	+	< 1%	0	No recurrence
42	54/M	50	2 - 3	Gastric cancer	Stomach	+	+	+	-	+	< 1%	0	No recurrence
43	61/M	51	3 × 2	Gastric cancer	Stomach	+	+	+	-	-	< 1%	0	Died*
44	67/M	52	7 × 3	Gastric remnant cancer	Stomach	+	+	+	-	-	< 1%	0	Died*
45	53/F	53	5	Gastric cancer	Stomach	+	+	-	-	-	< 1%	0	No recurrence
46	75/M	54	24 × 20 × 15	Perforation in EMR, Gastric cancer	Stomach	+	+	-	-	-	3%	1	No recurrence
47	73/F	55	10 × 9 × 5	Gastric cancer	Stomach	+	+	-	-	-	< 1%	0	No recurrence
48	69/M	56	12 × 20 × 5	Gastric cancer	Stomach	+	+	-	+	+	< 1%	0	No recurrence
49	71/F	57	10	Gastric cancer	Jejunum	+	+	-	+	+	1%	0	Unknown
50	51/M	58	2	Esophageal cancer	Stomach	+	+	+	-	+	< 1%	0	No recurrence
51	68/M	59	4 × 6	Esophageal cancer	Stomach	+	+	-	-	-	< 1%	0	Died*
52	68/M	60	6 × 5	Esophageal cancer	Stomach	+	+	+	+	-	1%	0	No recurrence
53	54/M	61	5	Esophageal cancer	Stomach	+	+	+	+	-	< 1%	0	No recurrence
54	74/M	62	5	Esophageal cancer	Stomach	+	+	+	+	+	1%	0	No recurrence
55	77/M	63	8 × 9	Esophageal cancer	Peritoneum	+	+	-	-	-	< 1%	0	No recurrence
56	82/M	64	7 × 5	Esophageal cancer	Small intestine	+	+	+	-	+	< 1%	0	No recurrence
57	56/M	65	5	Pancreatic cancer	Stomach	+	+	-	-	-	1-2%	2	Died*
58	74/F	66	9 × 11	Pancreatic cancer	Stomach	+	+	+	-	+	1%	0	Unknown
59	61/F	67	20 × 18 × 15	Hepatic cancer	Stomach	+	+	-	-	-	1%	1	Died*
60	81/F	68	21 × 21	Hepatic cancer	Stomach	+	+	-	-	-	1-2%	0	Unknown
61	69/M	69	40	Papillary adenocarcinoma	Stomach	+	+	-	-	-	1-3%	1	Died*
62	68/M	70	8 × 6	Chronic pancreatitis	Lymph node	+	-	-	-	-	< 1%	0	Died*

IHC : immunohistochemistry, HPP : high power field, EMR : endoscopic mucosal resection, f : focal, Died* : died by primary disease

Table 4 Population characteristics

	Primary	Recurrent	Incidental
	Number (Percentage of Total)	Number (Percentage of Total)	Number (Percentage of Total)
Age			
< 50	7 (22.6%)	2 (14.3%)	0 (0%)
50 - 60	9 (29.0%)	5 (35.7%)	6 (27.3%)
> 60	15 (48.4%)	7 (50.0%)	16 (72.7%)
Sex			
Female	14 (45.2%)	3 (21.4%)	6 (27.3%)
Male	17 (54.8%)	11 (78.6%)	16 (72.7%)
Total	31	14	22

Table 5 Tumor size in symptomatic versus asymptomatic patients in primary GIST

Size of Tumor	Number (Percentage of Total)			
	Asymptomatic tumor	Symptomatic tumor	Unknown	Total
< 5cm	10 (32.3%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	13 (41.9%)
5 - 10cm	5 (16.1%)	5 (16.1%)	0 (0%)	10 (32.3%)
> 10cm	2 (6.5%)	5 (16.1%)	0 (0%)	7 (22.6%)
Unknown	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)
Total	17 (54.8%)	12 (38.7%)	2 (6.5%)	31 (100%)

核分裂像 (/10HPF) はほとんどの症例で0であり、MIB-1 index もほとんどが1%未満で悪性度は低いと考えられた。原疾患による死亡が7例、追跡不能例が3例、無再発生存例が12例であったが、いずれも経過観察中のGIST再発はなかった。

考 察

今回、標本採取時の組織診断でGISTと診断されていたにもかかわらず今回の再検討でGISTではなく平滑筋腫であったことが判明した症例が初発症例中で1例、他疾患に対する手術中・標本作成時に偶然発見されてGISTと診断されていた症例中で8例存在した。初発症例の1例については2000年の症例で、この時期はGISTの診断はまだKITの免疫染色がルーチンで行われておらず、GISTの定義が現在のようにコンセンサスとして定着する前の症例であった。また、偶然発見されてGISTと診断されていた症例においては3分の1しか免疫染色検査が施行されていなかった。2000年以前の症例やごく小さな腫瘍で臨床上問題にならないと判断されたために免疫染色検査を行わず、HE染色の所見のみでGISTと診断され

ていたと思われる。

今回の研究で初発症例31例のうち17例(54.8%)は健康診断や他疾患の経過観察中、無症状のうちに発見されており、有症状の症例に比べて腫瘍がより小さい段階で発見されていた (Table 5)。Goldら³⁾はGISTの発見時70%が有症状、20%が無症状であり、腫瘍径が6cm以上になると症状が出現すると述べている。さらに、DeMatteoら⁴⁾は、200例のprimary GISTを評価したところ、腫瘍径が5cm以下、5~10cm、10cmより大きいGISTの割合はそれぞれ18%、35%、38%であったと報告し、Samiianら⁵⁾も同様の報告をしている。我々の症例では初発時に腫瘍径が10cmより大きい症例の割合は22.6%であり (Table 5)、彼らの報告より少ない。欧米に比較し、無症状のうちにGISTが発見されることが多いのは検診が普及している本邦の特徴であるといわれている⁶⁾。

本邦におけるGISTの臓器別発生頻度割合は胃：53.8~65.8%、小腸：12.8~29.2%、結腸・直腸2.1~17.9%である^{7)~10)}。我々の症例ではそれぞれ58.1%、6.5%、6.5%であり小腸の割合がやや少な

かった (Table 1). 海外の報告ではそれぞれ 39~84%, 9~36%, 3~15% であり^{4)5)11)~15)}, 本邦における報告と特に差は認められなかった。

GIST は発生部位によって臨床的悪性度が異なり, 小腸 GIST は胃 GIST に比べて予後不良であると報告されている^{10)15)~17)}. 我々の症例において胃 GIST では 18 例中 4 例 (22.2%), 小腸 (十二指腸と空腸) GIST では 5 例中 3 例 (60.0%) が有症状であった. 藤田ら¹⁶⁾の報告によれば小腸 GIST の 95.0% の症例が有症状であり, 初発症状として下血が約半数の症例に認められている。

GIST に対する初回手術から最初の再発までの期間の中央値は 78 か月で, 10 年以上経過して再発した症例が 14 例中 4 例存在した. GIST に対しては腹部 CT による 10 年間の術後経過観察が望ましいといわれている¹⁸⁾. 患者が初発時と再発時では異なる病院を受診することもあるので, 病歴の保管と病院間の情報交換が重要である. 患者本人に対しても長期の観察が必要であることを説明しておかなければならない. 再発までの期間が 18⁹⁾, 20²⁰⁾, 24²¹⁾ か月を超える症例では再発後の生存期間が有意に長いことが報告されている. 今回, 我々の検討では再発までの期間による予後の差は認められなかったが, 症例数が少ないことと観察期間が短いと思われる。

Kawanowa ら²²⁾は胃癌に対し胃全摘術を行った 100 例の胃の詳細な病理組織学的検索を行い, 35 例に腫瘍径が数 mm 大の microscopic GIST が見つかったと報告している. 胃癌で切除された胃の 35% に microscopic GIST が存在していたことになるが, すべてが臨床的に問題となる GIST になるわけではなく, *c-kit* 遺伝子の変異に加えてさらに別の遺伝子変化が生じることにより microscopic GIST のごく一部が clinical low-risk GIST, clinical high-risk GIST に転換していくのではないかと推測している. 一方, Liszka ら²³⁾は 330,300 例の手術標本, 生検, 剖検例を検討したところ, GIST が 82 例 (0.02%) に存在し, そのうち 22 例 (26.8%) に別の腫瘍が合併していたと報告している。

本研究の small incidental GIST の症例では, 22

例中 21 例が癌に合併するものであった. 内訳は, 胃癌 9 例, 食道癌 7 例, 膵癌 2 例, 肝癌 2 例, 乳頭部癌 1 例であった. 症例の比較的多かった胃癌と食道癌について検討を行った. 医学中央雑誌で「胃癌」「GIST」「合併/併存」で 1983 年から 2008 年の文献を検索したところ 20 例^{23)~42)}, 「食道癌」「GIST」「合併/併存」で検索したところ 2 例⁴³⁾⁴⁴⁾の報告があった (会議録除く). また, PubMed で「gastric cancer/gastric adenocarcinoma」, 「gastrointestinal stromal tumor」, 「synchronous/simultaneous/coexistence」をキーワードに 2008 年 8 月までの英文文献を検索したところ, 12 例^{23)45)~55)}の報告があったが, 「esophageal cancer/esophageal adenocarcinoma」, 「gastrointestinal stromal tumor」, 「synchronous/simultaneous/coexistence」では報告例が存在しなかった. 胃 GIST が胃癌に合併しやすいかどうかについて, Kawanowa ら²²⁾は胃 GIST の頻度はアジア諸国と欧米諸国で同程度である一方, 胃癌の頻度はアジア諸国で高いことを根拠に否定している. 食道については GIST と癌の合併についての報告例がほとんどなく, 我々の症例においても胃管作成時に切除した胃の部分に存在していたものが多い. 食道 GIST と食道癌の因果関係も否定的と思われる。

腫瘍径については 22 例中 17 例が 2cm 未満の小さな腫瘍であった. 核分裂像はすべて 0~2/10 HPF であり, MIB-1 index も 22 例中 13 例で 1% 未満と低く, 残りの 9 症例も 1~3% で全例が clinical low-risk GIST の範ちゅうであった. どの程度細かい切片で標本を検索するかによって small incidental GIST の発見率が異なるので, それぞれのスタディを単純に比較することはできないが, Kawanowa ら²²⁾が述べているように臨床上問題にならない大きさの GIST はかなりの高頻度で発生しているのであろう. しかし, 小さければ必ずしも悪性度が低いということはいえず, 塩崎ら⁵⁶⁾の報告にあるように 1.8cm 大の GIST でも核分裂数が多く悪性度の高い症例もある。

癌などの手術中に腹腔内に偶然 GIST を発見した場合はその後の経過観察が難しいのでその時点

で切除すべきである。ただし、小さなものでも断端を残さないような完全切除をめざし、被膜損傷のないように心がけなければならない。また、悪性度の高いGISTが癌に合併していた場合、経過観察中に肝転移や腹膜播種が認められても癌の再発なのかGISTの再発なのかを評価する必要があると考える。

イマチニブがGISTの治療薬として追加適応の承認を取得したのは2003年7月であり、それ以前は再発GISTに対して可能なかぎり外科的に切除する方針であった。再々切除後の3度目の再発にイマチニブを投与したのは2症例である。いずれも再々切除から5か月で3度目の再発を来したが、イマチニブの投与によりCase 3は47か月後に他病死するまで肺転移CR、腹腔内再発PRであった。Case 55は画像上66か月間CRで生存中である。3度の切除にもかかわらずコントロールできなかったGISTがイマチニブによって長期間コントロール可能であることが示された。

現在は、再発GISTに対してはイマチニブの投与が第1選択で、2~3個までの肝転移や純粋な局所再発など完全切除が望める症例に対してのみ再切除を行うとされている¹⁸⁾⁵⁷⁾。再発時、イマチニブを投与してから切除術を行った場合にもなるべく早期にイマチニブ投与を再開すべきとされており⁵⁸⁾、イマチニブが再発GIST治療の原則である¹⁸⁾。再発症例14例のうち、7例にイマチニブを投与したが、2例が転院で経過不明であり、評価可能であった5例の原発臓器は胃3例、食道1例、小腸1例であった。胃の2例がPR、1例が画像上CRであり、イマチニブの効果ありと判定された。また、食道の症例も2年間肝転移巣が不変であり、腫瘍抑制効果はあったと考えられる。一方、小腸の症例はPDであった。この症例ではイマチニブを600mgに増量して経過中であるが、本邦では本来400mg/dayまでの投与しか保険適応となっていない。小腸GISTには*c-kit*遺伝子exon 9に変異を持つものが多く、イマチニブの効果が低いため、欧米では800mg/dayの投与が推奨されている⁵⁹⁾。

術後補助療法としてのイマチニブの効果について

の検討も行われている⁵⁹⁾⁶⁰⁾。American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)が行ったZ9001試験の中間解析が2007年6月に発表され、術後のイマチニブの投与により無再発生存期間を優位に延長させたことが報告された。しかし、全生存期間の延長は認められていない。術後補助療法の対象、条件や投与期間については今後の臨床試験の結果を待たなければならない。

なお、本論文の論旨は第107回日本外科学会総会(2007年4月、大阪)で報告した。

文 献

- 1) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al : Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* **279** : 577—580, 1998
- 2) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* **33** : 459—465, 2002
- 3) Gold JS, DeMatteo RP : Combined surgical and molecular therapy : the gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* **244** : 176—184, 2006
- 4) DeMatteo RP, Lewiss JJ, Leung D et al : Two hundred gastrointestinal stromal tumors : recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* **231** : 51—58, 2000
- 5) Samiian L, Weaver M, Velanovich V : Evaluation of gastrointestinal stromal tumors for recurrence rates and patterns of long-term follow-up. *Am Surg* **70** : 187—191, 2004
- 6) 西田俊朗, 廣田誠一, 澤木 明ほか : 消化管間質腫瘍(GIST)の治療と患者の至適管理—NCCNガイドライン—解説書. GIST研究会編. エルゼビアジャパン, 東京, 2005, p13
- 7) 藤田淳也, 花田正人, 清水潤三ほか : 消化管原発間様系腫瘍88例の臨床病理学的検討. *日臨外会誌* **68** : 279—285, 2007
- 8) 平山雄一, 瀧本雅文, 塩沢英輔ほか : Gastrointestinal stromal tumor (GIST)の臨床病理学的検討. *昭和医会誌* **66** : 249—259, 2006
- 9) 中山隆盛, 白石 好, 森 俊治ほか : Gastrointestinal stromal tumorの臨床病理学的検討 胃GISTの特徴. *日臨外会誌* **65** : 1480—1485, 2004
- 10) Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H et al : A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* **69** : 947—955, 1992
- 11) Alvarado-Cabrero I, Vázquez G, Sierra Santiesteban FI et al : Clinicopathologic study of 275 cases of gastrointestinal stromal tumors : the experience at 3 large medical centers in Mexico. *Ann Diagn Pathol* **11** : 39—45, 2007

- 12) Tran T, Davila JA, El-Serag HB : The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors : an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* **100** : 162—168, 2005
- 13) Orosz Z, Tornóczy T, Sápi Z : Gastrointestinal stromal tumors : a clinicopathologic and immunohistochemical study of 136 cases. *Pathol Oncol Res* **11** : 11—21, 2005
- 14) Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F et al : Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer* **7** : 230, 2007
- 15) 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
- 16) 藤田淳也, 塚原康生, 菅和臣ほか : 胃および小腸 gastrointestinal stromal tumor 53 例の臨床病理学的検討. *日消外会誌* **39** : 1—8, 2006
- 17) Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH et al : Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow up. *Am J Surg Pathol* **30** : 477—489, 2006
- 18) 日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST 研究会 : GIST 診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2008, p4—38
- 19) Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM et al : Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma : prognostic factors to guide patient selection. *Cancer* **88** : 66—74, 2000
- 20) Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM : Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer* **69** : 1334—1341, 1992
- 21) DeMatteo RP, Shah A, Fong Y et al : Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg* **234** : 540—548, 2001
- 22) Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S et al : High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* **37** : 1527—1535, 2006
- 23) Liszka L, Zielinska-Pajak E, Pajak J et al : Coexistence of gastrointestinal stromal tumors with other neoplasms. *J Gastroenterol* **42** : 641—649, 2007
- 24) 竹内 聖, 花畑哲郎, 大橋龍一郎ほか : 同一部位に胃癌と GIST が併存した 1 例. *臨外* **63** : 281—285, 2008
- 25) 岡 正巳, 中谷佳弘, 玉置卓也ほか : 胃 GIST と早期胃癌が併存した 1 例. *和歌山医* **58** : 75—78, 2007
- 26) 多田耕輔, 兼清信介, 渡辺裕策ほか : 胃癌に併存した胃 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *臨外* **62** : 987—998, 2007
- 27) 嶋 英学, 植田健治, 阿部公紀ほか : 胃癌に GIST を併存した 1 例. *Prog Dig Endosc* **66** : 58—59, 2005
- 28) 吉田尚弘, 村上 望, 伴登宏行ほか : 早期胃癌の直下に GIST を併存した 1 例. *日臨外会誌* **66** : 2441—2445, 2005
- 29) 上田順彦, 吉光 裕, 磯部芳彰ほか : 早期胃癌に併存した胃壁外型有茎性発育を呈した gastrointestinal stromal tumor (uncommitted type) の 1 例. *臨外* **57** : 121—123, 2002
- 30) 合川公康 : 早期胃癌を合併した胃 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *日外科系連会誌* **32** : 852—856, 2007
- 31) 井上雅史, 玉井伸幸, 石倉孝訓ほか : 胃癌, 大腸癌を合併した空腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *日臨外学誌* **66** : 1651—1655, 2005
- 32) 千葉裕樹, 田中正則, 楠美智巳ほか : 腺癌と GIST よりなる胃の衝突腫瘍. *弘前病医誌* **13** : 26—30, 2004
- 33) Nakaya I, Iwata Y, Abe T et al : Malignant gastrointestinal stromal tumor originating in the lesser omentum, complicated by rapidly progressive glomerulonephritis and gastric carcinoma. *Int Med* **43** : 102—105, 2004
- 34) 奥村権太, 田中一郎, 田中圭一ほか : 早期胃癌と胃 GIST が同一部位に合併した 1 例. *日臨外会誌* **64** : 851—854, 2003
- 35) 佐竹哲典, 堀見忠司, 志摩泰生ほか : 胃原発性絨毛癌の 1 切除例. *日消誌* **99** : 1460—1465, 2002
- 36) 櫻井俊孝, 山成英夫, 金丸幹郎ほか : 早期胃癌に gastrointestinal stromal tumor 及びカルチノイドを合併した 1 例. *日臨外会誌* **63** : 2678—2682, 2002
- 37) 大森康弘, 別府俊治, 瀬川賀世子ほか : アルドステロン産生副腎腺腫 (APA) に胃癌と Gastrointestinal stromal tumor (GIST) を合併した一例. *臨と研* **79** : 634—638, 2002
- 38) 中野達夫, 月岡雄治, 佐久間寛ほか : 早期胃癌を伴った胃 Gastrointestinal Stromal Tumor の 1 例. *日外科系連会誌* **26** : 1444—1448, 2001
- 39) 中野志保, 栗永篤信, 美馬伸章 : 当院で経験した gastrointestinal stromal tumor の 6 例. *高松病誌* **16** : 68—73, 2000
- 40) 高橋 翼, 恩田昌彦, 徳永 昭ほか : Gastrointestinal stromal tumor と早期胃癌を合併した 1 例. *日臨外会誌* **61** : 2032—2036, 2000
- 41) 上田順彦, 根塚秀昭 : 胃癌に合併した gastrointestinal stromal tumor (neural type) の 1 例. *日外科系連会誌* **25** : 176—180, 2000
- 42) 伊神 剛, 長谷川洋, 小木曾清二ほか : 早期胃癌を合併し肝転移を伴った巨大胃 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *日臨外会誌* **60** : 3172—3176, 1999
- 43) 宗 祐人, 長浜 孝, 野村秀幸ほか : 食道癌・肺

- 癌・小腸 GIST を合併した同時性三重複悪性腫瘍の 1 例. 胃と腸 **38** : 357—362, 2003
- 44) 久保秀文, 兼清信介, 渡邊裕策ほか : 食道 GIST を同時性に併存した進行食道癌の 1 切除症例. 手術 **61** : 1961—1964, 2007
- 45) Villias C, Gourgiotis S, Veloudis G et al : Synchronous early gastric cancer and gastrointestinal stromal tumor in the stomach of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Dig Dis* **9** : 104—107, 2008
- 46) Salemis NS, Gourgiotis S, Tsiambas E et al : Synchronous occurrence of advanced adenocarcinoma with a stromal tumor in the stomach : a case report. *J Gastrointest Liver Dis* **17** : 213—215, 2008
- 47) Uchiyama S, Nagano M, Takahashi N et al : Synchronous adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumors of the stomach treated laparoscopically. *Int J Clin Oncol* **12** : 478—481, 2007
- 48) Lee FY, Jan YJ, Wang J et al : Synchronous gastric gastrointestinal stromal tumor and signet-ring cell adenocarcinoma : a case report. *Int J Surg Pathol* **15** : 397—400, 2007
- 49) Wronski M, Ziarkiewicz-Wroblewska B, Gornicka B et al : Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumors and other primary gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol* **12** : 5360—5362, 2006
- 50) Rauf F, Ahmad Z, Muzzafar S et al : Synchronous occurrence of gastrointestinal stromal tumor and gastric adenocarcinoma : a case report. *J Pak Med Assoc* **56** : 184—186, 2006
- 51) Kaffes A, Hughes L, Hollinshead J et al : Synchronous primary adenocarcinoma, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and a stromal tumor in a *Helicobacter pylori*-infected stomach. *J Gastroenterol Hepatol* **17** : 1033—1036, 2002
- 52) Chen JH, Chen CC, Tzeng LM et al : Resection of triple synchronous tumors—gastric adenocarcinoma, gallbladder adenocarcinoma and stromal tumor of the stomach. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* **64** : 655—660, 2001
- 53) Bircan S, Candir O, Aydin S et al : Synchronous primary adenocarcinoma and gastrointestinal stromal tumor in the stomach : A report of two cases. *Turk J Gastroenterol* **15** : 187—191, 2004
- 54) Sailors JL, French SW : The unique simultaneous occurrence of granular cell tumor, gastrointestinal stromal tumor, and gastric adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* **129** : e121—123, 2005
- 55) Liu SW, Chen GH, Hsieh PP : Collision tumor of the stomach : a case report of mixed gastrointestinal stromal tumor and adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* **35** : 332—334, 2002
- 56) 塩崎 憲, 伊澤 光, 馬場將至ほか : 潰瘍形成を伴う直腸悪性 GIST の 1 例. 日臨外会誌 **68** : 389—393, 2007
- 57) Kubota T : Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib. *Int J Clin Oncol* **11** : 184—189, 2006
- 58) Rutkowski P, Nowecki Z, Nyczowski P et al : Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* **93** : 304—311, 2006
- 59) 西田俊朗 : 進行消化管間質腫瘍 (GIST) に対する術前化学療法. 医のあゆみ **221** : 273—278, 2007
- 60) Eisenberg BL, Judson I : Surgery and imatinib in the management of GIST : emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* **11** : 465—475, 2004

Clinicopathologic Study of 62 Gastrointestinal Stromal Tumors

Kae Okoshi, Misa Ishihara*, Shigeo Hisamori, Satoshi Nagayama,
Hiroshi Okabe, Hajime Kubo, Go Watanabe and Yoshiharu Sakai
Department of Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine
Department of Pathology, Kyoto University Hospital*

Introduction : Recent advance in understanding the biology of gastrointestinal stromal tumor (GIST) etiology involves specifically recognizing the central role of activating *KIT* mutation and associated KIT protein expression in these lesions. This has led to the development of novel, effective GIST therapy using the receptor tyrosine kinase inhibitor imatinib. We reviewed cases diagnosed pathologically as GIST based on diagnostic criteria. **Methods** : We reviewed data from patients histologically diagnosed with GIST between 1996 and 2005. **Results** : We found 31 primary GISTs, 14 recurrent GISTs and 22 small incidental GISTs incidentally during surgery for other diseases. Among primary GISTs, we found 18 cases (58.1%) in the stomach and 17 (54.8%) that were asymptomatic. Most small incidental GISTs were 5–10mm in size and considered low-risk due to findings of mitosis and MIB-1 index. Although 10 cases involving 14 recurrent GISTs were resected surgically, six recurred, imatinib was administered to 7 patients and was effective in four. One case showed complete response lasting over five years. **Conclusions** : Asymptomatic GISTs may be often found incidentally in routine health checkup examination in Japan. Therefore, tumor size of GISTs in Japan tends to smaller than that in western countries. Before the development of imatinib, some patients with recurrence underwent tumor resection. Imatinib now has priority in treating recurrent GISTs, and surgery should be considered only for local recurrence or liver metastasis that is completely resectable.

Key words : gastrointestinal stromal tumor (GIST), imatinib, KIT, small incidental GIST

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 42 : 455—465, 2009]

Reprint requests : Kae Okoshi Department of Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine
54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 JAPAN

Accepted : December 17, 2008