

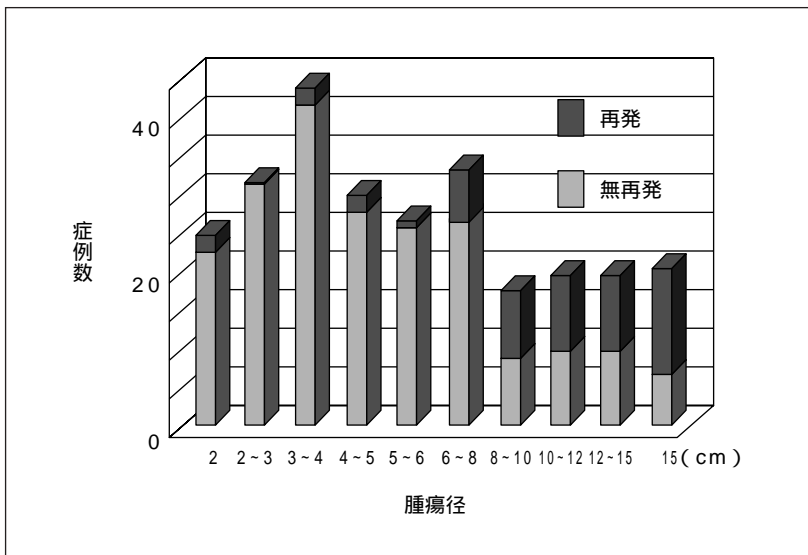
## 4. GISTの治療方法

～ 悪性とは～

- 4-1. 悪性化の定義
- 4-2. 悪性予測因子
- 4-3. 評価基準
- 4-4. 予 後
- 4-5. 外科治療

～ 治療編～

- 4-6. 初発治療
- 4-7. 再発治療
  - 1) 外科手術
  - 2) 薬物治療
  - 3) その他



腫瘍径と再発予後 (大阪大学での220症例の検討より)

## 4 . GISTの治療方法 ~ 悪性とは ~

### 4-1 . 悪性化の定義

#### POINT

悪性化の基準となる臨床病理学的因子は5cm以上の腫瘍径，周囲臓器浸潤，血行性転移(ほとんど肝臓)，腹膜播種(腫瘍破裂)，強拡大の50視野当たり10個以上の腫瘍細胞分裂像数である。これらのうち1つ以上に該当するものは悪性GISTと判断してよい(表4-1，表4-2)。

臨床的に悪性GISTと良性GISTの明確な判断基準はない。従来の臨床病理学的診断で良性と診断された腫瘍であっても，再発転移を起こすことは稀ではない。病理組織学的にも悪性GISTの明確な基準はなく，したがって，実際の臨床では，臨床的悪性所見を有する腫瘍のみが初期診断時には悪性と診断されうる。しかし後述の高リスク群も臨床的には悪性と考え処置すべきである。すなわち，臨床的に悪性と診断する基準は，

- 1 . 周囲組織(臓器)浸潤を伴う
- 2 . 転移を伴う
- 3 . 腹膜播種(または，外科手術時に腫瘍破裂)を伴う
- 4 . 再発例
- 5 . 5 cm以上の腫瘍径，または生検組織で強拡大の50視野当たり10個以上の腫瘍細胞分裂像数

である。消化管全体ではGISTの約30%が悪性の経過を示し，肝臓などに転移あるいは腹膜に播種性病変を形成し再発する。

表4-1 悪性度基準

悪性所見
腫瘍径 5cm以上
周囲臓器浸潤の存在
転移巣の存在
腹膜播種(腫瘍破裂)の存在
再発
腫瘍細胞分裂像数 10/50HPF

表4-2 リスク分類

	腫瘍径	腫瘍細胞分裂像数*
超低リスク	< 2cm	< 5/50HPF
低リスク	2 < 5cm	< 5/50HPF
中リスク	< 5cm	5 < 10/50HPF
	5 < 10cm	< 5/50HPF
高リスク	5 < 10cm	5 < 10/50HPF
	10cm	#
	#	10/50HPF

\* : 高倍率視野50視野当たりの細胞分裂を示す腫瘍細胞数

# : 腫瘍径ないし腫瘍細胞分裂像数に無関係

HPF : High-Power Field( 400倍率 )

## 用語解説

### 腫瘍細胞分裂像

腫瘍の悪性度を検討する際、形態学的な増殖能の指標として核分裂の頻度を計測する。ある一定の単位面積中(一般的に400倍視野のことが多い)の腫瘍細胞の核分裂像を計測する。増殖速度が速いと核分裂の頻度も高く分裂像も多く計測されると考えられるため、予後因子の1つとして有用性が検討されている。

## 4 . GISTの治療方法 ~ 悪性とは ~

### 4-2 . 悪性予測因子

#### POINT

悪性化の基準となる因子は5 cm以上の腫瘍径，周囲臓器浸潤，血行性転移，腹膜播種(腫瘍破裂)，10/50HPF以上の腫瘍細胞分裂像数である。

#### 悪性化因子の予測

GISTの予後因子解析がいくつかの研究で行われた。表4-3に挙げた臨床病理学的要因が予後と関連すると考えられている。

以下に，重要な因子に関して具体的に述べる。

#### (1) 腫瘍径

診断時の腫瘍最大径は最も重要な予後因子であり，腫瘍径の増大とともに診断時に後述の転移病変や播種性病変を伴う確率が高くなり，周囲臓器浸潤の頻度も高くなる。また，腫瘍径の増大とともに外科的切除後の再発率も高くなり予後も不良となる(図4-1)。一般に，腫瘍径が2 cmを超えると転移の確率が出現し，5 cmを超えると転移，播種，再発の確率が上昇する。報告により異なるが5 ~ 6 cmを境に再発率が高くなり，予後が不良となる。安全域を見越し5 cmを良悪の境界とする。すなわち，腫瘍径からみると5 cmを超えると悪性と考えられる。

#### (2) 周囲臓器浸潤

ほとんどのGISTは周囲臓器に接するのみで癒着はあるものの直接浸潤を示すことは少ない。少数の腫瘍のみが周囲臓器に直接浸潤を示す。一般

表4-3 GISTの予後因子

予後因子(信頼度の高いもの)

臨床因子

腫瘍径( 5cm )

周囲臓器浸潤

血行性転移

腹膜播種

腫瘍破裂

不完全切除

組織学的因子

腫瘍細胞の分裂像数( 5/50HPFまたは 10/50HPF )

組織学的グレード

S期分画( 高い )

Ki67染色( 高い )

PCNA染色( 高い )

遺伝子

*c-kit* mutation( エクソン11のinframe deletion , エクソン13と17の変異 )

予後因子(信頼度の低いもの)

臨床因子

場所( 胃より小腸の予後が悪い )

壊死・出血

組織学的因子

高細胞密度

多形性

組織学的壊死・出血

にそのような腫瘍の増殖能は非常に高く、予後は不良と考えられる。

### (3) 転移

原則としてGISTは血行性転移を示す。胃癌や大腸癌と異なり、リンパ行性転移の確率はほとんどないと考えてよい。したがって、系統的リンパ節郭清を伴う手術は不要である。血行性転移の場所も、ほとんど(90%以

## 4. GISTの治療方法

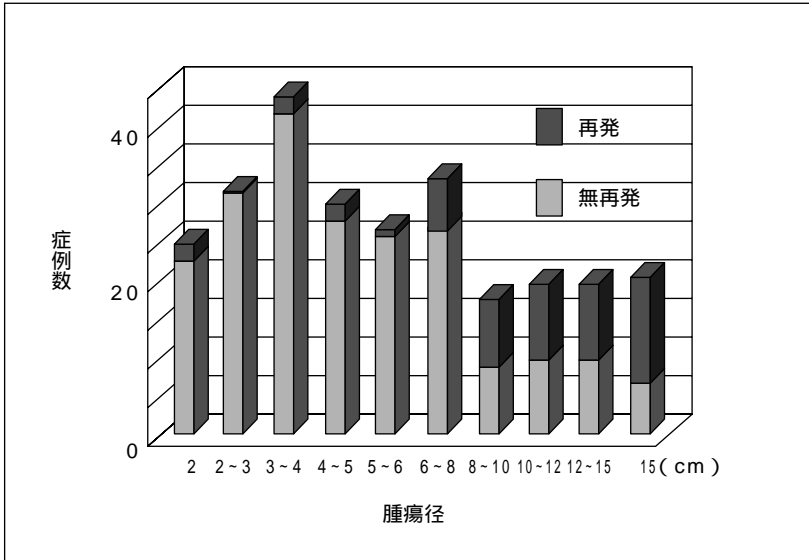


図4-1 腫瘍径と再発予後(大阪大学での220症例の検討より)

上)が肝転移であり、稀に肺、骨、副腎などに転移をする。再発症例全体の生存期間の中央値が20ヵ月であるのに比し、血行性転移のみの場合の予後は相対的に良く、生存期間の中央値は31ヵ月である。

### (4) 腹膜播種(腫瘍破裂)

播種の病態も胃癌や大腸癌と異なり、GISTの腹膜播種は腹水を伴うことはほとんどなく、腹腔内に島状に腫瘍塊が発生する。この腫瘍が腸管を圧迫しイレウスを生じたり、あるいは腸管に直接浸潤し出血や穿孔を起こすことがある。合併症が危惧される場合は積極的に播種性病変も手術適応となる。ただし、播種性病変切除術後の生存期間中央値は15ヵ月で、播種性病変の全切除を行ってもほとんどの症例で再び播種性再々発を認める。

局所再発を認める場合もしばしば播種を伴う。GISTは多くの場合 pseudocapsule(正常組織によるcapsule)を認めることが多いが、初回手術時、腫瘍のcapsuleが破れ腫瘍破裂を起こしている場合、ならびに、術中操作で腫瘍のcapsuleが破れ腫瘍細胞が腹腔内に散布された場合も、腹膜

播種がある場合と再発予後は同様と考えた方がよい。

### (5) 腫瘍細胞の組織学的増殖能

腫瘍細胞の増殖能を検索する組織学的方法として、GISTでは、一般にHE染色切片強拡大(400倍視野；HPF)での腫瘍細胞分裂像数(分裂腫瘍細胞数/HPFまたは分裂腫瘍細胞数/50HPF)を用いることが多い。その他、腫瘍細胞の増殖能を評価する基準としてGISTでよく用いるものは、フローサイトメトリーでのS期分画(DNA合成期にある細胞の率(%))、Ki67で染色された腫瘍細胞数、MIB-1染色陽性率、抗PCNA抗体で染色される腫瘍細胞数である。いずれも細胞周期に入っている腫瘍細胞の割合を示している。なかでも、HE染色での腫瘍細胞分裂像数とKi67染色腫瘍細胞数が最もしばしば利用され、信頼度も高い。

HE染色切片強拡大視野での腫瘍細胞分裂像数に従い組織学的悪性度を以下のように分類することがある。

組織学的リスク分類	腫瘍細胞分裂像数( /50HPF )
低リスク	< 5
中リスク	5 < 10
高リスク	10

### (6) 組織学的グレード

HE染色での病理組織所見。多くは分裂腫瘍細胞数、腫瘍細胞密度(高いと悪性度が高い)、腫瘍細胞の多形性(多形性が強いと悪性度が高い)、組織学的壊死・出血の有無(あれば悪性度が高い)に基づき3段階に分けられることが多い。病理組織所見のどのような所見を用いるかは各病理学者や研究者により異なる。このなかで最も重要な因子は分裂腫瘍細胞数である。

### (7) その他の因子

#### a) 場所

GISTの発症部位により一般的予後が異なる，と考える向きが多い。この場合，胃より小腸のGISTの予後が悪い，と考えられている。c-*kii*遺伝子変異部位も多少異なると考える向きもある(たとえば，エクソン9の変異は小腸GISTに多いと報告するものもある)。胃のGISTはしばしば検診などで無症状のうちに発見され，相対的に小さな腫瘍が多いが，小腸のGISTは症状が現れるまで発見されることはほとんどなく，したがって発見時にすでに大きくなっているものが多く，これらの予後の差は一概に場所の相違だけで説明がつくものではない。

#### b) 不完全切除

初期治療の外科切除で肉眼的に不完全切除に終わったものは，ほぼ100%再発する。

#### c) 壊死・出血

腫瘍増殖が盛んで血管新生が腫瘍の増殖スピードに間に合わない場合，腫瘍に組織学的あるいは肉眼的壊死や出血を生じる。すなわち，壊死や出血は組織学的にも肉眼的にも腫瘍増殖能が相対的に高いことを示している。

その他，悪性度と関連する可能性のある組織学的因子としては，前述の腫瘍細胞密度と腫瘍細胞の多形性がある。しかし，これらの因子は単独で予後因子にはならない。



Effect of *c-kit* mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors .  
Taniguchi M , Nishida T , Hirota S , et al  
Cancer Res 59 : 4297-4300 , 1999

GISTは消化管にもっともよくみられる間葉系腫瘍である。いくつかのGISTでは、*c-kit*遺伝子の細胞膜近傍領域に機能獲得性変異が認められており、本研究では、GIST症例124例を対象として*c-kit*突然変異の存在と予後の相関関係を検討した。まずDNA試料をパラフィン切片から抽出した。膜近傍領域をコードする*c-kit*遺伝子のエクソン11およびキナーゼ領域をコードするエクソン17を、PCRにより増幅し、配列を決定した。大部分のGIST(89%)はKITを発現し、GIST症例124例中71例(57%)においてエクソン11のミスセンス突然変異が認められた。エクソン17には検出可能な突然変異はなかった。これら71例の突然変異陽性GISTは、53例の突然変異陰性GISTより腫瘍径が大きく、隣接組織への侵入頻度も高かった。組織学的には、突然変異陽性GISTのほうがより高度の有糸分裂像およびより多くの壊死・出血を示した。突然変異陽性GIST患者は、突然変異陰性GIST患者より高頻度の再発( $P = 0.0005$ )および高い死亡率( $P = 0.0001$ )を示した。*c-kit*突然変異は、GIST患者の全生存および原因別生存の独立した予後因子であった。これらの結果は、GISTを突然変異陽性亜型と陰性亜型に分類しうることを示唆している。予後は突然変異陽性GIST患者のほうが陰性GIST患者より不良であった。このため、*c-kit*遺伝子の突然変異はGISTの優れた予後マーカーとなる可能性がある。

Recommended Readings 9 ■

#### 4. GISTの治療方法

Prognostic value of *KIT* mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors .

Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al  
J Clin Oncol 20 : 3898-3905, 2002

目的：以前の試験ではGISTにおける*KIT*突然変異の臨床的相関現象を報告しているが、その大部分の試験において*KIT*突然変異が認められたのはGISTの50%未満であった。本試験の目的は、突然変異をゲノムおよび塩基配列決定によって徹底的に評価した一連のGIST症例における*KIT*突然変異の予後的関連性を評価することであった。

患者および方法：急速冷凍組織を得たGIST患者48例について、包括的な臨床および病理学的分析を行った。腫瘍径中央値は10cm(範囲：2~30cm)であった。患者の追跡調査期間中央値は48ヵ月間であった。*KIT*遺伝子およびcDNAは、凍結腫瘍から分離したmRNAを用いて配列を決定した。

結果：全5年無再発生存率は41%±6%であった。有糸分裂数が30強拡大視野(HPF)当たり3個以下、30HPF当たり3個~15個以下、30HPF当たり16個以上であった腫瘍の患者における5年無再発生存率は、それぞれ89%±7%、49%±12%および16%±6%であった( $P=0.0001$ )。紡錘状細胞組織所見を有する患者32例では、5年無再発生存率が49%±7%であり、対照的に類上皮または混合型所見を有する患者16例では5年無再発生存率が23%±11%であった( $P=0.01$ )。腫瘍径が5cm未満、5~10cmおよび10cmを上回る患者における5年無再発生存率は、それぞれ82%±12%、45%±9%および27%±8%であった( $P=0.03$ )。予後的関連は特定*KIT*突然変異型において認められ、5年無再発生存率は他の突然変異型のGISTでの40%±8%に比して、エクソン11ミスセンス突然変異を有する患者では89%±11%であった( $P=0.03$ )。無病再発率の独立した予測因子は、エクソン11欠失/挿入突然変異(ハザード比[HR]=4;  $P=0.006$ )、30HPF当たり有糸分裂>15(HR=18;  $P=0.0001$ )、混合型組織所見(HR=21;  $P=0.0001$ )および男性(HR=3;  $P=0.05$ )の有無であった。

結論：この一連の*KIT*発現GIST症例において、腫瘍分裂活性および組織学的型がもっとも重要な予後的特性であった。大部分のGISTは*KIT*活性化突然変異を有し、突然変異の型/部位が無病生存の独立した予測因子として用いられる。これらの結果は、*KIT*突然変異および活性化がGIST病因論に重要であり、さらに重要な予後情報をもたらすことを示唆している。

Recommended Readings 10

## 4 . GISTの治療方法～悪性とは～

### 4-3 . 評価基準

#### POINT

GISTでは良性悪性を分けるよりもリスク分類されることが多い  
(表4-4を参照)。

実際的には、すべてのGISTが多少とも悪性の可能性があると考えておいた方がよい。このことから、GISTに関しては悪性腫瘍 対 良性腫瘍という考え方は、低リスクGIST 対 高リスクGISTという、より実用的な分類法に変化しつつある。臨床病理学的な悪性度の評価方法としては、一般に次の表4-4のような基準が用いられる。

表4-4 悪性度基準(リスク分類)

	腫瘍径	腫瘍細胞分裂像数*
超低リスク	< 2cm	< 5/50HPF
低リスク	2 < 5cm	< 5/50HPF
中リスク	< 5cm	5 < 10/50HPF
	5 < 10cm	< 5/50HPF
高リスク	5 < 10cm	5 < 10/50HPF
	10cm	#
	#	10/50HPF

\* : 高倍率視野50視野当たりの細胞分裂を示す腫瘍細胞数

# : 腫瘍径ないし腫瘍細胞分裂像数に無関係

HPF : High-Power Field(400倍率)

## 4 . GISTの治療方法 ~ 悪性とは ~

### 4-4 . 予 後

#### POINT

GISTの予後はリスク群により異なるが、一般に30～40%程度が悪性の経過をたどりうると考えてよい。

初発GISTの予後は欧米と本邦ではやや異なる。すなわち、癌検診の際、偶然発見されるGISTの少なくない本邦のGISTの予後は相対的に欧米(症状所見が現れるまで発見されることがない)に比し良好であるが、全GISTの30～40%程度が悪性の経過をたどる。外科手術時に比較的大きな腫瘍の多い欧米では40～50%近くが悪性の経過をたどり再発ないしは腫瘍死を起こしうる。同様に胃のGISTは小腸のGISTに比し検診で発見される率が高く、腫瘍径も相対的に小さい。このため、胃のGISTの予後は小腸のGISTの予後より良好とされる。

再発までの期間は半年から2年までの間が多いが、稀に手術後10年近くでの再発もある。イマチニブの登場以前は再発後の平均生存期間は18～20ヵ月、転移再発GISTの平均生存期間は約1～3年であった。肝転移単独で肝切除(相対治癒切除)を行った場合の平均生存期間は約3年、腹膜播種を伴った場合の予後は、腹膜播種の切除を行った場合でも平均生存期間15ヵ月である。

**イマチニブ登場以後のGISTの予後**

イマチニブの第 相試験は再発進行GISTに対して行われたが、現在までのところその中間報告があるのみで最終結果には至っていない。中間集計では、平均24週の投与でイマチニブ投与症例の生存あるいは進行の予後は中央値に至らず、予想1年生存率は約90%である(イマチニブ登場以前の再発進行GISTの再発ないし進行発見以後の生存期間中央値は32ヵ月で、予想1年生存率は約75%である)。

**用語解説****生存率(survival rate)**

一定期間経過した症例群のうち、その時点で生存している患者の率。治療成績判定に用いられ、癌治療においては5年生存率はその指標として用いられることが多い。

**用語解説****生存期間中央値(median survival time ; MST)**

生存曲線上、50%生存に相当する期間。全生存期間の場合、通常ドロップアウト例も含まれること、分布が正規分布ではなく右にすそをひくことなどから、治療成績判定には平均値より中央値の方がよりよい指標として用いられる。

## 4 . GISTの治療方法 ~ 悪性とは ~

### 4-5 . 外科治療

#### POINT

臨床的には腫瘍径 2 cm 以上は相対的手術適応，5 cm 以上は積極的( 絶対的 )手術適応。病理組織所見が術前に得られたならば，5 / 50HPFは相対的手術適応，10 / 50HPFは積極的( 絶対的 )手術適応。

#### 外科治療の適応( 表 4-5 )

外科的切除の適応は，悪性度の基準に従えば低リスク群以上が相対的手術適応に，中リスク群以上が積極的手術適応になる。超低リスク群のGISTは原則経過観察する。臨床的因子 腫瘍径のみにより決定しなければならない場合，2 cm以下のGISTは年 2( ~ 4 )回程度の経過観察で十分であると考えられる。2 cm以上 5 cm未満であれば，原則として外科的治療を勧めるが，本人の意思も重視する。5 cm以上であれば積極的な外科切除を推奨する。

GISTは胃癌や大腸癌と異なり系統的リンパ節郭清は必要としない。したがって，切除は原則として局所切除であり，内視鏡手術のよい適応である。

**表4-5 外科治療の適応**

リスク分類	切除の適応
超低リスクGIST	原則経過観察(年2回)
低リスクGIST	相対的手術適応
中リスクGIST	積極的手術適応
高リスクGIST	絶対的手術適応
腫瘍径	切除の適応
2cm以下	原則経過観察(年2回)
2cm以上5cm未満	相対的手術適応～積極的手術適応
5cm以上	絶対的手術適応

## 4 . GISTの治療方法 ~ 治療編 ~

### 4-6 . 初発治療

#### POINT

初期治療の原則は外科的局所切除である。転移が存在しても、転移巣を含め積極的な外科的切除が勧められることが多い。

初発例の初期治療の原則は外科的切除である。系統的リンパ節郭清は要しないため、切除の範囲は0.5 ~ 1 cm程度のマージン(一部の正常組織)をつけた局所切除が原則である。血行性転移が肝臓にみられる場合も、H2以下で切除可能であれば積極的に肝転移巣も含めての切除が勧められる。また、腹膜播種性病変やH3の肝転移が存在しても、本体ないし播種病変や肝転移巣が合併症(たとえば、穿孔、出血、イレウス、破裂)を起こす可能性を秘めている場合、たとえ外科的処置で根治性が得られなくとも外科的切除の対象となる。

切除不能の症例に関しては、イマチニブを術前治療( neoadjuvant therapy )として用いる可能性がある( 5-5. イマチニブの位置付け 参照 )。本治療法は現在臨床研究中で、数年の後にその意義が確立されるものと思われる。外科的切除が、腹膜播種あるいは血行性転移で非根治術になった場合、術後adjuvantとしてイマチニブを用いることができる( 5-5. イマチニブの位置付け 参照 )。イマチニブを術後adjuvantとして用いる臨床研究も現在進行中で、数年内にその結果が報告されるものと考えられる。



## 4 . GISTの治療方法 ~ 治療編 ~

### 4-7 . 再発治療

#### POINT

再発GISTの治療の原則はイマチニブの使用である(ただし2003年3月現在本邦未承認)。使用中であってもあるいはなくても、再発腫瘍で合併症の危険を伴う場合は積極的外科治療を考慮する。肝動脈塞栓術は腫瘍のコントロールに有用である。イマチニブを使用しなかった場合、再発進行GISTのPDになるまでの期間の平均的中央値は1.5ヵ月である。イマチニブ使用時には再発進行GISTのPDになるまでの期間は12ヵ月以上である。

#### 1) 外科手術

外科手術の対象となる再発は局所再発、肝転移、腹膜播種である。

#### (1) 局所再発

局所再発単独である場合は少なく、多くは肝転移や腹膜播種を伴っている。単独の局所再発は外科手術のよい適応である。他の転移を伴っていても、再発腫瘍による消化管の狭窄、穿孔、出血、イレウス、破裂の危険性が高いときは手術の適応になる。

#### (2) 肝転移

安全に肝切除により転移巣が切除可能な場合は積極的切除を行う。したがって、患者の状況によるが原則的にH2までは手術適応である。肝切除症例の予後は1年生存率90%、3年生存率58%で、初回治療から肝転移再

## 4. GISTの治療方法

発までの期間が予後に関連する。H3であっても肝転移巣が大きく圧迫所見や症状を伴う場合、表面にあり破裂の危険性を伴う場合も相対的手術適応となる。

### (3) 腹膜播種

腹膜播種再発であっても、穿孔、出血、イレウスを起こす可能性を秘めている場合、相対的手術適応となる。

#### 2) 薬物治療

GISTに対し有効な薬剤は現在のところ、唯一イマチニブのみである(ただし2003年3月現在本邦未承認)。

全身化学療法としては、少数例の報告ではあるが、ドキシルピシン+ダカルバジン(+イホスファミド)が約20%の有効率を示すとする報告がある。また、腹膜播種に対して外科的切除(cytoreduction)後、ミトキサントロン(ドキシルピシン誘導体)の腹腔内投与が生命予後の改善に有効であったという報告がある(術後の平均生存期間を8ヵ月から21ヵ月に延長した)。これら報告以外、従来の抗癌剤が有効であるという報告はない。

#### 3) その他

### (1) 放射線治療

GISTは原則として放射線感受性はなく、疼痛処置の一環として用いられることはあるが、抗腫瘍効果としての有用性は認められていない。

### (2) 肝転移に対する動脈塞栓療法

GISTの最も頻度の高い血行性転移臓器は肝臓である。GISTは比較的血流が豊富であり肝転移したGISTは肝動脈より豊富な血行を受けている。肝動脈塞栓を行うと肝転移巣の70%に、平均8ヵ月から12ヵ月続く部分的効果(PR+SD)が認められる。塞栓時の抗癌剤の使用が実際有効かどうかは、現時点では不明である。

## 用語解説

**動脈塞栓術**(trans arterial embolization ; TAE)

腫瘍の支配血管に塞栓物質(血管を閉塞させる物質)を注入することにより血管を選択的に閉塞し、腫瘍血流を低下させ、腫瘍を壊死状態に陥れる治療法。比較的血流の豊富な腫瘍の治療に用いられる。塞栓物質に抗癌剤を併用する場合は動脈塞栓化学療法術と呼ばれる。最も頻繁に行われるものの1つが肝癌やGISTの肝転移巣への動脈塞栓術である。