【特 集】Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の診断と治療

5. 直腸gastrointestinal stromal tumor (GIST) の臨床的特徴

東京大学腫瘍外科

小 西 毅 渡 邊 聡 明 名 川 弘 一

Clinicopathological Features of Rectal GIST

Tsuyoshi KONISHI, Toshiaki WATANABE and Hirokazu NAGAWA

The Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) は、消化管に発生する間葉系細胞由来の腫瘍に対して提唱された概念である。直腸原発のものはそのうち5~10%程度と比較的稀であるが、予後は一般のGISTと比べて不良であるという報告もある。治療として最も有効であるのは外科的完全切除であるが、近年tyrosine kinase inhibitor (STI571) の有用性が注目されている。

索引用語: GIST (gastrointestinal stromal tumor), 間葉系腫瘍 (mesenchymal tumor), 直腸 (Rectum)

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) は消化管に発生する間葉系細胞由来の腫瘍に対して提唱された概念であり、上皮性の腫瘍とは生物学的性質や経過が異なる。GISTは消化管腫瘍の中で比較的頻度の少ないものであるが、一方で消化管間葉系腫瘍の約80%を占め¹⁾、近年新しい知見が集積されつつある。

本稿では、過去に文献において報告された直腸GISTに関する知見を中心に述べる。

1. GISTの概念

GISTは当初、平滑筋腫、平滑筋肉腫や神経鞘腫を含めた間葉系細胞由来の腫瘍を総称する概念として定義された(広義のGIST)²⁾。これに対し、諸家によるいくつかの系統分類が提唱されてきた。

Susterら³⁾は組織学的な分化度の程度に基づき、well developed, primitive or incomplete, absentに分類した。一方、Rosaiら⁴⁾は組織学的な

分化傾向に基づき、①smooth muscle type②neural type③smooth muscle-neural type④uncommitted, の4種類に分類した。現在では、上記の③、④にあたる、平滑筋や神経組織への明らかな分化を示さないものを狭義のGISTとして定義するのが一般的である (Table 1)。

2. GISTの発生由来

GISTの発生については未だ完全には解明されていない点が多い。1994年、Rijnら⁵⁾により、GISTの多くが血液幹細胞のマーカーであるCD34に陽性を示すことが報告され、GISTの由来として消化管における神経、平滑筋双方への分化能をもった間葉系幹細胞の存在が想定された。しかし現在まで、そのような間葉系幹細胞の存在は確認されていない。

一方、1998年廣田ら¹⁾は、ほとんどのGISTにおいてCD117 (=KIT, c-kit protein) の発現を認めることを報告した。

このCD117の発現などから、最近GISTの発生

Table 1 GISTの組織学的分類 (Rosai)

Differentiation	Cell Type	Designation
Smooth muscle type	Conventional, Spindle cell	Leiomyoma
		Leiomyosarcoma
	Epithelioid	Epithelioid leiomyoma, leiomyoblastoma Borderline epithelioid leiomyoma, leiomyoblastoma Epithelioid leiomyosarcoma, malignant leiomyoblastoma
Neural type	GANT	
Smooth muscle-neural type	GIST, combined differentiation	
Uncommitted	GIST,NOS	

GANT = gastrointestinal autonomic nerve tumor

GIST = gastrointestinal stromal tumor

NOS = not otherwise specified

Table 2 GISTのGrading (Suster et al)

Grade	Mitoses	Cellularity	Atypia	Necrosis
I	<3/10 HPF	Mild~Moderate	Absent	Absent
II	<6/10 HPF	Moderate	Mild	Absent
III	>6/10 HPF	Marked	Moderate	Focal
IV	>6/10 HPF	Marked	Marked	Prominent

Table 3 GISTのPrognostic Criteria (Rosai)

Histopathology	Size	Mitosis
Benign	<5 cm	<1/10 HPF
Borderline	>5 cm	<1/10 HPF
Malignant	Any size	>1/10 HPF

由来細胞として、消化管蠕動のペースメーカーおよび神経伝達調節の2つの機能が実証されているCajal介在細胞が、注目されている⁶⁾⁷⁾。

遺伝子的には、c-kit遺伝子のexon 11 (juxtamembrane domain)の変異により、Kit (tyrosine kinase protein)の恒常的な活性化が起こることが、GISTの発生に深く関与していることが示唆されている¹⁾⁸⁾。

3. GISTの悪性度

GISTには、径が小さく良性腫瘍の経過をとるものから、悪性腫瘍の経過をとるものまで、さまざまな悪性度のものが存在する。小さな良性のGISTが経過とともに悪性化をきたすのか、良性のままとどまるかについては結論は出ていない。

悪性の経過をとるGISTにおいては肝転移や腹膜播種をきたしうが、一方で肺、骨などへの遠隔転移は稀である⁹⁾。

GISTの悪性度は、腫瘍径、組織学的な分裂像の頻度、細胞異形度などにより分類されてきた (Table 2, 3)⁴⁾¹⁰⁾。このような古典的な分類の指標に加え、近年ではc-kit遺伝子exon 11の変異や欠失、telomerase活性、aneuploidy, Ki67, PCNA, MIB-1の発現などがGISTの悪性度と相関する因子として報告されている^{11)~17)}。

しかし、これらの因子が陰性の症例に関しても、術後10~15年後に緩徐な経過で再発をきたす低悪性度のものが存在し、悪性度評価に関する絶対的な指標はいまだ確立されていない。

従って現時点では、診断時点での他臓器への転移、浸潤の存在のみが、GISTの悪性を確定づける指標である¹⁸⁾。

4. GISTの発生部位

GISTは全消化管に発生しうが、胃 (60~70%)、小腸 (20~25%) に多く、直腸原発のものが全体の5~10%程度と比較的稀である⁶⁾⁹⁾¹⁸⁾。ま

た、非常に稀であるが、直腸間膜から発生した症例も報告されている。

横井ら¹⁹⁾によると1986年から1996年までに報告された消化管間葉系腫瘍941例中、直腸原発のものは71例存在した。

風間ら²⁰⁾によると2003年までの本邦における直腸GISTの報告例は82例であり、年齢33歳から89歳(平均62.9歳)、男女比は約3:2であった。

Miettinenらの集計では、直腸GISTは50歳台から60歳台に好発し、40歳以下にはきわめて稀であるとしている²²⁾。また、男女比は男性が71%を占め、GIST全体に比べると男性優位である²¹⁾²²⁾²⁶⁾。

5. 直腸GISTの症状

症状は腫瘍の大きさと占拠部位による。5 cm以下の小さな腫瘍は症状が出にくく、偶然に発見されることが多い⁹⁾¹⁸⁾。一方、それ以上の大きさのものでは、腫瘍の圧排に伴う便秘、腸閉塞、排尿障害、腹痛、腹部膨満、潰瘍からの出血などの症状が出やすいと報告されている¹¹⁾。症状を呈する直腸GISTは一般に進行したものであることが多い²³⁾²⁴⁾。

直腸指診では正常粘膜をかぶった粘膜下腫瘍として触れ、時に潰瘍を伴う。

6. 直腸GISTの診断

注腸造影では、粘膜下腫瘍に特徴的な、直腸の圧排像を認め、潰瘍が存在する場合には、隆起の頂点にバリウムの溜りを認める。

大腸内視鏡では、正常粘膜に覆われた隆起病変を認め、その頂点に潰瘍が存在することがある。

CTでは、腫瘍実質はisodensityなmassとして描出され、血流が豊富なため造影剤にて増強効果を認める。大きな腫瘍では中心出血、壊死を伴うため、heterogenousにcysticな部分が認められる。発育は膨張性、圧排性であり、辺縁平滑で、周囲臓器との境界は保たれることが多く、浸潤傾向を呈することは稀である。CT以外に、USやMRIも同様の所見を得るのに有用である。

血管造影では、tumor stainを伴うhypervascularityを示す。また、栄養血管のencasementを示す場合も存在する²⁵⁾。

確定診断は、経肛門の生検による免疫染色により行われる。

7. 直腸GISTの外科的治療と予後

GISTの治療として最も有効であるのは外科的完全切除であり、直腸GISTにおいても同様である⁶⁾⁹⁾¹⁸⁾。GISTは浸潤性よりも圧排性に発育する傾向があるため、遠隔転移を認めない症例においては、腫瘍のpseudocapsule、癒着臓器を含めたen blocな完全切除が可能である²²⁾²⁶⁾。リンパ節転移はきわめて稀であるため、郭清は不要である⁶⁾⁹⁾¹⁸⁾。

GIST全体の初回手術における完全切除後の5年生存率は、50~65%とされている^{27)~29)}。これに対し、直腸GISTにおいては、切除後5年生存率は10~20%と予後不良であり、術後15年まで再発の危険があるとする報告もある³⁰⁾³¹⁾。一方、発生部位は予後と関係ないとする報告もある³²⁾。

風間ら²⁰⁾の報告によれば、直腸GISTの本邦報告例に施行された術式の内訳は、腫瘍切除術13例、低位前方切除術7例、腹会陰式直腸切断術46例、骨盤内臓全摘術4例、不明12例であった。追跡した症例37例のうち19例に再発を認めたが、術式による再発率の差は認めなかった。また、顕微鏡的断端陽性は生存予後に関係ないとする報告もあり²⁷⁾、腫瘍の大きさに応じて機能温存を心がけた術式の選択が望ましいと考える。

GISTの転移、再発部位として一般的である肝転移、腹膜播種に対する外科的切除は、完全切除により予後延長効果を認める傾向にあるが、高率に再発し、長期生存は稀である³³⁾。

また、直腸GISTにおいては局所再発も67%と高率である³⁴⁾。局所再発に対する骨盤内臓全摘の報告³⁵⁾もあるが、その有用性については、さらに症例数を重ねて検討する必要があると考える。

8. tyrosine kinase inhibitor

GISTの治療として放射線療法や化学療法はこれまでほとんど無効とされてきた。これに対し、近年、転移を伴う、または切除不能なGISTに対し、tyrosine kinase inhibitorであるSTI571(imatinib mesylate)の有用性が近年注目されている⁶⁾³⁶⁾³⁷⁾。Demetriら³⁶⁾は147人の患者に対してSTI571を使用したRCTを行い、79人(53.8%)がpartial response、41人(27.9%)がstable diseaseであったと報告している。

今後、切除不能なGISTに対する治療にとどまらず、外科的切除に加えた補助療法としての可能性も検討されていくものと思われる。

おわりに

直腸GISTの臨床的特徴について、一般のGISTとの比較を中心に述べた。直腸GISTについては症例数のまとまった報告が少ないため、いまだ解明されていない点も多いのが現状である。今後、さらなる症例の集積と分析が必要であると思われる。

References

- 1) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998 Jan 23; 279 (5350): 577-580
- 2) Mazur MT, Clark HB: Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1983 Sep; 7(6): 507-519
- 3) Suster S: Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol*. 1996 Nov; 13 (4): 297-313
- 4) Rosai J: ed. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. St. Louis, Mo: Mosby; 1996
- 5) van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV: CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol* 1994 Aug; 25 (8): 766-771
- 6) Strickland L, Letson GD, Muro-Cacho CA: Gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2001 May-Jun; 8 (3): 252-261
- 7) 櫻井信司: GISTの病理学的概念. *外科*63(9): 1021-2026, 2001
- 8) Kitamura Y, Hirota S, Nishida T: Molecular pathology of c-kit proto-oncogene and development of gastrointestinal stromal tumors. *Ann Chir Gynaecol* 1998; 87(4): 282-6.
- 9) Miettinen M, Majidi M, Lasota J: Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer*. 2002 Sep; 38 Suppl 5: S39-51
- 10) Suster S, Sorace D, Moran CA: Gastrointestinal stromal tumors with prominent myxoid matrix. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of nine cases of a distinctive morphologic variant of myogenic stromal tumor. *Am J Surg Pathol* 1995 Jan; 19(1): 59-70
- 11) Sakurai S, Fukasawa T, Chong JM, et al: C-kit gene abnormalities in gastrointestinal stromal tumors (tumors of interstitial cells of Cajal). *Jpn J Cancer Res* 1999 Dec; 90(12): 1321-1328
- 12) Mazzia C, Porcher C, Jule Y, et al: Ultrastructural study of relationships between c-kit immunoreactive interstitial cells and other cellular elements in the human colon. *Histochem Cell Biol* 2000 May; 113(5): 401-11
- 13) Shek TW, Luk IS, Loong F, et al: Inflammatory cell-rich gastrointestinal autonomic nerve tumor. An expansion of its histologic spectrum. *Am J Surg Pathol*. 1996 Mar; 20(3): 325-331
- 14) Newman PL, Wadden C, Fletcher CD: Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol* 1991 Jun; 164(2): 107-117
- 15) Evans HL: Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 1985 Nov 1; 56(9): 2242-2250
- 16) Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, et al: Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg* 1991 Nov; 214(5): 569-574
- 17) Chou FF, Eng HL, Sheen-Chen SM: Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: analysis of prognostic factors. *Surgery* 1996 Feb; 119(2): 171-177
- 18) Lau S, Lui CY, Yeung YP, et al: Gastrointestinal stromal tumor of rectum: a report of 2 cases. *J Comput Assist Tomogr* 2003 Jul-Aug; 27(4): 609-615
- 19) 横井公良, 山下精彦, 田中宣威 他: 直腸Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1例. *日大腸肛門病会誌*52: 424-430, 1999

5. 直腸gastrointestinal stromal tumor (GIST) の臨床的特徴

- 20) 風間義弘, 渡邊聡明, 佐々木 慎他: 巨大直腸GISTの1手術症例. 手術58(4) in printing.
- 21) Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001 Jan; 438(1): 1-12
- 22) Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M, et al: Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001 Sep; 25(9): 1121-1133
- 23) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH: Mesenchymal tumors of muscularis mucosae of colon and rectum are benign leiomyomas that should be separated from gastrointestinal stromal tumors—a clinicopathologic and immunohistochemical study of eighty-eight cases. *Mod Pathol* 2001 Oct; 14(10): 950-956
- 24) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, et al: Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 2000 Oct; 24(10): 1339-1352
- 25) Nakayama T, Hirose H, Isobe K, et al: Gastrointestinal stromal tumor of the rectal mesentery. *J Gastroenterol* 2003; 38(2): 186-189
- 26) Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, et al: Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002 Nov; 3(11): 655-664
- 27) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000 Jan; 231(1): 51-58
- 28) Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A, et al: The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 2001 Apr; 136(4): 383-389
- 29) Meijer S, Peretz T, Gaynor JJ, et al: Primary colorectal sarcoma. A retrospective review and prognostic factor study of 50 consecutive patients. *Arch Surg* 1990 Sep; 125(9): 1163-1168
- 30) Akwari OE, Dozois RR, Weiland LH, et al: Leiomyosarcoma of the small and large bowel. *Cancer* 1978 Sep; 42(3): 1375-1384
- 31) Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, et al: Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998 Sep; 228(3): 355-365
- 32) Seidal T, Edvardsson H: Expression of c-kit (CD117) and Ki67 provides information about the possible cell of origin and clinical course of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 1999 May; 34(5): 416-424
- 33) 脊山泰治, 幕内雅敏: GIST肝転移の治療. 外科63(9): 1073-1078, 2001
- 34) Khalifa AA, Bong WL, Rao VK, et al: Leiomyosarcoma of the rectum. Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1986 Jun; 29(6): 427-432
- 35) 大平周作, 長谷川 洋, 小木曾清二他: 骨盤内臓全摘術により切除し得た直腸gastrointestinal stromal tumorの1例. 日臨外会誌61(3): 743-6, 2000
- 36) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002 Aug 15; 347(7): 472-480
- 37) Savage DG, Antman KH: Imatinib mesylate—a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002 Feb 28; 346(9): 683-693