消化管間葉系腫瘍の術後再発危険因子と modified Fletcher 分類による リスク分類の有用性の検討

山本 健人¹⁾ 三木 明¹⁾ 岡田 和幸¹⁾ 市川 千宙²⁾
松岡 亮介²⁾ 上原慶一郎²⁾ 貝原 聡¹⁾ 細谷 亮¹⁾

¹⁾神戸市立医療センター中央市民病院外科

²⁾神戸市立医療センター中央市民病院病理診断科

目的：消化管間葉系腫瘍（gastrointestinal stromal tumor；以下，GIST と略記）のリスク分類は多数報告され，術後補助化学療法を行うための指標とされている．Modified Fletcher 分類の妥当性を検討する．**方法：**2008 年 1 月 1 日より 2013 年 10 月 30 日までの期間に当院で切除手術を施行し，病理組織学的に GIST と診断された 40 例の臨床病理学的解析を行い，Fletcher 分類，Miettinen 分類，modified Fletcher 分類の各分類におけるリスク群間の再発率，無再発生存率を比較した．**結果：**男性 26 例，女性 14 例，平均年齢は 64 歳であった．原発巣は食道／胃／十二指腸／小腸において 1／26／4／9 例であった．Modified Fletcher 分類におけるリスク分類は，超低／低／中／高リスク症例が 5／10／4／21 例であった．再発は 4 例に認め，modified Fletcher 分類においてのみ，高リスク群は他の群と比べ有意に再発が多く（19.0% vs. 0% $P=0.018$ ），3 年無再発生存率は低い傾向を認めた（75.7% vs. 100% $P=0.094$ ）．**結語：**Modified Fletcher 分類によるリスク分類は妥当である．Modified Fletcher 分類において高リスク群に対しては術後補助化学療法を考慮すべきである．

キーワード：消化管間葉系腫瘍（gastrointestinal stromal tumor），Fletcher 分類，Miettinen 分類，modified Fletcher 分類

はじめに

消化管間葉系腫瘍（gastrointestinal stromal tumor；以下，GIST と略記）の切除術後再発高リスク症例の抽出を行うためのリスク分類については，さまざまな報告がなされてきた．Fletcher 分類（U.S. NIH-Consensus Criteria）¹⁾，Miettinen 分類²⁾，modified Fletcher 分類（Joensuu 分類）³⁾が存在するほか，NCCN のガイドラインにおいては無再発生存率を推定する MSKCC Nomogram も採用されている⁴⁾．本邦においては腫瘍径と核分裂像を組み合わせた Fletcher 分類が最も汎用されてきたが，腫瘍発生部位により予後が異なることが示唆されたことを受け，本邦の GIST 診療ガイドライン⁵⁾において，2010 年 11 月に腫瘍の発生部位を考慮した Miettinen 分類が，さらに 2014 年 4 月には腫瘍被膜破裂の有無を反映した modified Fletcher 分類が併記されるなど，煩雑化してきた現状がある．当院においては，2012 年より modified Fletcher 分類を用いて高リスク群を抽出し，これらを再発リスクの高い群と認識して imatinib による術後補助化学療法を施行している．

目 的

当院における GIST の切除症例の再発危険因子を解析するとともに, modified Fletcher 分類におけるリスク分類の妥当性について検討した.

方 法

2008 年 1 月 1 日より 2013 年 10 月 30 日までの期間に, 当院において切除手術を施行し, 病理組織学的に GIST と診断された症例は 40 例存在した. 手術は, 開腹または開胸手術もしくは腹腔鏡下に行い, 必要な場合は術中の上部消化管内視鏡を併施した. 術後病理組織学的診断については, HE 染色で GIST として矛盾がなく, 免疫染色検査で特異的に CD117 (c-KIT) または CD34 が陽性となるものを GIST と診断し, 核分裂像数は 400 倍視野で核分裂の数を調べ, 50 視野を合計して算出した.

これらの 40 例を対象とし, 再発危険因子の単変量解析を行った. また, Fletcher 分類, Miettinen 分類, modified Fletcher 分類のそれぞれをもとに高リスク群を抽出し, 中/低/超低リスク群との再発率および無再発生存率を比較した. 対象は初発病変のみとし, 再発例は除外した.

生存率の比較については log-rank 試験を使用し, 2 群間の比較については χ^2 試験および Mann-Whitney 試験を使用した. P 値 0.05 未満を統計学的に有意差ありとした.

結 果

全患者の背景因子を Table 1 に示した. 観察期間中央値は 599 日であった. 男性は 26 例, 女性は 14 例, 平均年齢は 64.0 ± 11.5 歳で, 原発巣は食道/胃/十二指腸/小腸において 1/26/4/9 例であった. 術式は, 開腹/開胸手術が 14 例, 腹腔鏡下手術が 26 例であった. Fletcher 分類では高リスク群が 5 例, Miettinen 分類では高リスク群が 6 例, modified Fletcher 分類では高リスク群が 21 例抽出された. これらの高リスク群 21 例のうち, imatinib による術後補助化学療法を施行したのは 7 例であった.

それぞれの因子における, 再発率および無再発生存率の単変量解析を Table 2 および Table 3 に示した. 単独で統計学的に有意な再発危険因子は存在しなかった. 次に, Fletcher 分類, Miettinen 分類, modified Fletcher 分類のそれぞれにおいて, 高リスク群と中/低/超低リスク群の 2 群間における再発率の比較を Table 4 に示した. Modified Fletcher 分類においてのみ, 高リスク群は中/低/超低リスク群と比べ統計学的に有意に再発が多かった (19.0% vs. 0% $P=0.018$). Fletcher 分類, Miettinen 分類では, 2 群間で再発率に有意な差を認めなかった. また, Fletcher 分類, Miettinen 分類, modified Fletcher 分類のそれぞれにおいて, 高リスク群と中/低/超低リスク群の 2 群間の無再発生存率の比較を Table 5 および Fig. 1~3 に示した. Modified Fletcher 分類においてのみ, 高リスク群が中/低/超低リスク群と比べ無再発生存率が低い傾向を認めた (75.7% vs 100% $P=0.094$). また, 再発を認めた 4 例を Table 6 に示した. 4 例いずれも肝転移再発でありうち 1 例は腹膜播種を伴っていた.

考 察

GIST の再発危険因子としてさまざまなものが報告されてきたが, 2002 年に Fletcher ら¹⁾は, 腫瘍径と核分裂像数を組み合わせて超低/低/中/高リスクの 4 群に分けるリスク分類 (Fletcher 分類) の有用性を報告した. その後の報告においても, この分類において高リスク群と分類される症例は, 再発率が 38.5~62.5%と, 再発率が 1.9%~20%の中リスク群と比べて極めて高いとされ, そのリスク分類の有用性が示唆されてきた^{6)~8)}. 一方で, 腫瘍の部位が再発率に大きく影響する可能性も示唆されてきたことから, Miettinen ら²⁾は 1,900 例の GIST 症例を対象として解析を行い, 腫瘍径, 核分裂像, 腫瘍の発生部位を組み合わせた

Table 1 Clinicopathological characteristics of all patients

Variables	n=40
Age (years)	64.0±11.5
Sex, <i>n</i>	
Male	26
Female	14
Tumor location, <i>n</i>	
Esophagus	1
Stomach	26
Duodenum	4
Intestine	9
Operative procedure, <i>n</i>	
Endoscopic surgery	14
Open surgery	26
Tumor size (cm), median [IQR]	3.5 [3–5.5]
Mitotic Index (/50HPF), mean±SD	5.2±8.4
Tumor rupture, <i>n</i>	13
Adjuvant chemotherapy, <i>n</i>	7
Fletcher classification, <i>n</i>	
high	5
moderate	20
low	10
very low	5
Miettinen classification, <i>n</i>	
high	6
moderate	7
low	9
very low	11
none	5
not classified	2
modified Fletcher classification, <i>n</i>	
high	21
moderate	4
low	10
very low	5
HPF: high-power field	

リスク分類（Miettinen 分類）を報告した。同様に，Gold ら⁴⁾はこれらの因子の組み合わせから，無再発生生存率を予測する prognostic nomogram を報告し，NCCN のガイドラインにおいて採用されている。一方，腫瘍被膜破壊もまた予後に大きく影響すると報告されており⁹⁾¹⁰⁾，2008 年には Joensuu ら³⁾が，腫瘍径，核分裂像，腫瘍の発生部位に加え，腫瘍被膜破壊症例を再発高リスク群として考慮にいたれた，modified Fletcher 分類を報告した。Modified Fletcher 分類の利点としては，腫瘍被膜破壊症例と胃以外に原発した症例がより高リスク群に分類されやすく，また，核分裂像数を 3 群に層別化（≤5，6–10，>10/50HPF）することで，この因子の連続的な性質をより反映していることがあげられる¹¹⁾。

本報告においては，年齢，性別，腫瘍径，核分裂像，腫瘍発生部位，腫瘍被膜破壊などさまざまな因子において単変量解析を行い，再発危険因子の存在を検討した。腫瘍被膜破壊症例で再発率が高い傾向を認めたものの，いずれも単独で統計学的に有意な再発危険因子とはなり得なかった。また，Fletcher 分類，Miettinen 分類の両分類においても，再発のリスクが高い症例を統計学的有意に抽出することは不可能であり，Miettinen 分類においては，再発例は全て高リスク群以外からであった。一方，modified Fletcher 分類においては再発例が全て高リスク群として分類され，再発率は高リスク群が他の群より有意に高く，無再発生率についても高リスク群が他の群に比べて低くなる傾向があることから，再発リスクの高い症例の

Table 2 Univariate analysis of clinicopathological factors and recurrence rate			
Variables	<i>n</i>	Recurrence, <i>n</i>	<i>P</i> value
Age (years)			0.238
>65	19	3	
≤65	21	1	
Sex, <i>n</i>			0.651
Male	26	3	
Female	14	1	
Tumor location, <i>n</i>			0.131
Esophagus	1	1	
Stomach	26	0	
Duodenum	4	2	
Intestine	9	1	
Tumor size			0.444
>5 cm	13	2	
≤5 cm	27	2	
Mitotic Index			0.313
> 5/50HPF	11	2	
≤ 5/50HPF	29	2	
Tumor rupture			0.065
Yes	13	3	
No	27	1	

HPF: high-power field

Table 3 Univariate analysis of clinicopathological factors for recurrence-free survival			
Variables	<i>n</i>	3-year RFS (%)	<i>P</i> value
Age (years)			0.216
>65	19	76.2	
≤65	21	92.9	
Sex, <i>n</i>			0.639
Male	26	81.6	
Female	14	90.0	
Tumor location, <i>n</i>			0.092
Esophagus	1	0.0	
Stomach	26	89.6	
Duodenum	4	100.0	
Intestine	9	85.7	
Tumor size			0.318
>5 cm	13	71.1	
≤5 cm	27	89.7	
Mitotic Index			0.276
>5/50HPF	11	75.0	
≤5/50HPF	29	89.6	
Tumor rupture			0.114
Yes	13	70.7	
No	27	94.4	

HPF: high-power field

Table 4 Comparison of recurrence rates for the Fletcher classification, Miettinen classification, and modified Fletcher classification systems			
Variables	<i>n</i>	Recurrence, <i>n</i>	<i>P</i> value
Fletcher classification, <i>n</i>			0.496
high risk	5	1	
others	35	3	
Miettinen classification, <i>n</i>			0.241
high risk	6	0	
others	34	4	
modified-Fletcher classification, <i>n</i>			0.018*
high risk	21	4	
others	19	0	

**P* < 0.05

Table 5 Comparison of recurrence-free survival rates for the Fletcher classification, Miettinen classification, and modified Fletcher classification systems			
Variables	<i>n</i>	3-year RFS (%)	<i>P</i> value
Fletcher classification, <i>n</i>			0.449
high risk	5	75.0	
others	35	85.6	
Miettinen classification, <i>n</i>			0.408
high risk	6	100.0	
others	34	82.8	
modified Fletcher classification, <i>n</i>			0.094
high risk	21	75.7	
others	19	100.0

Fig. 1 Comparison of recurrence-free survival rates for the Fletcher classification.

Fig. 2 Comparison of recurrence-free survival rates for the Miettinen classification.

Fig. 3 Comparison of recurrence-free survival rates for the modified Fletcher classification.

Table 6 Clinicopathological characteristics of recurrent cases

	Tumor location	Tumor size (cm)	Mitotic Index (/50HPF)	Tumor rupture	Fletcher	Miettinen	mFletcher	Recurrence
1	Stomach	4.5	7	Yes	moderate	moderate	high	liver metastasis
2	Esophagus	10.0	2	Yes	moderate	not classified	high	liver metastasis
3	Intestine	9.0	2	No	moderate	moderate	high	liver metastasis
4	Stomach	4.0	30	Yes	high	moderate	high	liver metastasis peritoneal dissemination

mFletcher: modified Fletcher, HPF: high-power field

抽出方法として modified Fletcher 分類が最も有用であることが示唆される。また、Table 6 に示した再発例をみると、modified Fletcher 分類でのみ、腫瘍被膜破壊例 3 例を全て高リスクに分類でき、また胃以外原発症例 2 例が、核分裂像数の適切な層別化によりいずれも高リスクに分類されうることを見ると、modified Fletcher 分類の妥当性がより強く認識される。

Modified Fletcher 分類の有用性については、Rutkowski ら¹¹⁾が行った GIST 640 例の解析において検討されている。同検討では、modified Fletcher 分類における超低/低/中/高リスク群の 5 年生存率はそれぞれ 100%/97%/97%/78% ($P<0.0001$)、5 年無再発生存率はそれぞれ 94%/94%/86%/29% ($P<0.0001$) であるとされ、また腫瘍被膜破壊例では非破壊例に比べ有意に 5 年無再発生存率が低い (17% vs. 55% $P=0.00001$) ことも報告している。本邦においては、医学中央雑誌において 1977 年から 2014 年の期間で「GIST」、「消化管間葉系腫瘍」または「modified Fletcher 分類」をキーワードとして文献検索を行ったところ、modified Fletcher 分類に関する報告は 3 件のみ存在したが全て会議録であり、本邦症例における modified Fletcher 分類の有用性についての詳細な文献は存在しなかった。検索しえた会議録のうち、modified Fletcher 分類のリスク群間の統計学的比較を行ったものは 1 件だけであり、丸山ら¹²⁾は、49 例の GIST 症例を検討し、modified Fletcher 分類での高リスク群 ($n=14$) の 5 年無再発生存率は 18.7%で、他の群より有意に低いとし、modified Fletcher 分類の有用性を示唆している。

ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group) Z9001 試験で、完全切除後の GIST に対する imatinib の術後投与の有用性が示されたことを踏まえ¹³⁾当院においては 2012 年より imatinib による術後補助化学療法を導入している。本検討では術後補助化学療法を施行したものは 7 例で、術後補助化学療法施行群のうち再発は 1 例、非施行群のうち再発は 3 例 (14.3% vs. 9.1%, $P=0.69$) であった。術後補助化学療法施行例がまだ少なく観察期間も短いため、imatinib の再発抑止効果についての十分な検討は本報告では行えておらず、今後さらなる症例集積と長期間の観察が必要である。

また、核分裂像の評価は、標本の作製状態、観察者の経験などに左右される可能性があるため、当院においては近年、免疫染色検査による MIB-1 (Ki67) labeling index の判定を導入している。本検討においては、対象とした 40 例のうち 20 例のみにしか MIB-1 labeling index の判定を行っておらず、解析すべき因子から除外したが、MIB-1 labeling index は悪性度判定の指標として有用であるとする報告もあるため¹⁴⁾、今後さらなる症例集積により、MIB-1 labeling index を含めた再発危険因子の詳細な検討が必要と考えられる。

利益相反：なし

文献

- 1) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33(5):459-65.
- 2) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
- 3) Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol.* 2008 Oct;39(10):1411-9.
- 4) Gold JS, Gonen M, Gutierrez A, Broto JM, Garcia-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1045-52.
- 5) 日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST 研究会編. GIST 診療ガイドライン (第 3 版). 東京: 金原出版; 2014. p. 31-40.
- 6) Nakamura N, Yamamoto H, Yao T, Oda Y, Nishiyama K, Imamura M, et al. Prognostic significance of expressions of cell-cycle regulatory proteins in gastrointestinal stromal tumor and the relevance of the risk grade. *Hum Pathol.* 2005;36(7):828-37.
- 7) Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer.* 2005;103(4):821-9.

- 8) Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990–2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer*. 2005;117(2):289–93.
- 9) Takahashi T, Nakajima K, Nishitani A, Souma Y, Hirota S, Sawa Y, et al. An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol*. 2007;12(5):369–74.
- 10) Hohenberger P, Ronellenfitch U, Oladeji O, Pink D, Strobel P, Wardelmann E. Pattern of recurrence in patients with ruptured primary gastrointestinal stromal tumour. *Br J Surg*. 2010;97(12):1854–9.
- 11) Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour—the impact of tumour rupture on patient outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(10):890–6.
- 12) 丸山 常彦, 酒向 晃弘, 柳谷 昌弘, 山本 雅樹, 徳永 蔵人, 安西 紘幸, ほか. 当院における modified-Fletcher 分類を用いた GIST 手術症例の検討. *日本外科学会雑誌*. 2013;114(2):893.
- 13) Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097–104.
- 14) Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol*. 2002;33(6):669–76.

ORIGINAL ARTICLE

Impact of a Modified Fletcher Classification System for Gastrointestinal Stromal Tumors: a Single-center Retrospective Analysis

Takehito Yamamoto¹⁾, Akira Miki¹⁾, Kazuyuki Okada¹⁾, Chihiro Ichikawa²⁾,
Ryosuke Matsuoka²⁾, Keiichiro Uehara²⁾, Satoshi Kaihara¹⁾ and Ryo Hosotani¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital

²⁾Department of Clinical Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital

Purpose: Several risk classifications for gastrointestinal stromal tumors (GIST) have been reported. We analyzed the clinicopathological characteristics of patients with GIST and the feasibility of a modified Fletcher classification system. **Methods:** We analyzed 40 patients with GIST who underwent surgical resection in our hospital between January 2008 and October 2013. We analyzed risk factors for recurrence and compared the recurrence rate and recurrence-free survival (RFS) time among risk groups according to 3 risk classification systems: the Fletcher classification, the Miettinen classification, and the modified Fletcher classification. **Results:** Twenty-six patients consisted of 12 men and 14 women. The mean age was 64 years. Tumors were found in the esophagus (1 patient), stomach (26 patients), duodenum (4 patients), and intestine (9 patients). Patients were assigned to 4 groups (very low, 5; low, 10; moderate, 4; and high-risk, 21) in accordance with the modified Fletcher classification, respectively. Four patients had recurrence, and only in the modified Fletcher classification was the recurrence rate significantly higher in the high-risk group than in other groups (19.0% vs. 0% $P=0.018$). There was also a tendency for the 3-year RFS to be lower in the high-risk group than in other groups (75.7% vs. 100% $P=0.094$). **Conclusion:** Classifying patients with GIST in accordance with the modified Fletcher classification is reasonable when selecting patients who should be treated by adjuvant chemotherapy.

Key Words: gastrointestinal stromal tumor, Fletcher classification, Miettinen classification, modified Fletcher classification

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2015;48(6):473-480]

Reprint requests: Takehito Yamamoto Department of Surgery, Kobe City Medical Center General Hospital
2-1-1 Minatojima Minamimachi, Chuo-ku, Kobe, 650-0047 JAPAN

Accepted: January 28, 2015