

MSGR 2016/01/25

GISTの術後再発リスクについて

病理診断科 小山敏雄
研修医 渡辺裕陽

GIST (Gastrointestinal stromal tumor) とは？

胃腸管間質腫瘍(消化管間質腫瘍)と訳され、カハールの介在細胞ないしそれへの分化を示す腫瘍と定義される。

カハールの介在細胞とは、消化管などの固有筋層に存在する紡錘形細胞であり、神経と平滑筋細胞の間を介在する。

主として消化管の蠕動運動のための信号を神経から平滑筋に伝えると考えられており、この細胞の障害により、蠕動障害が起こることが知られている。

生理学者のカハールはこの細胞の発見により、ノーベル賞を受賞した。

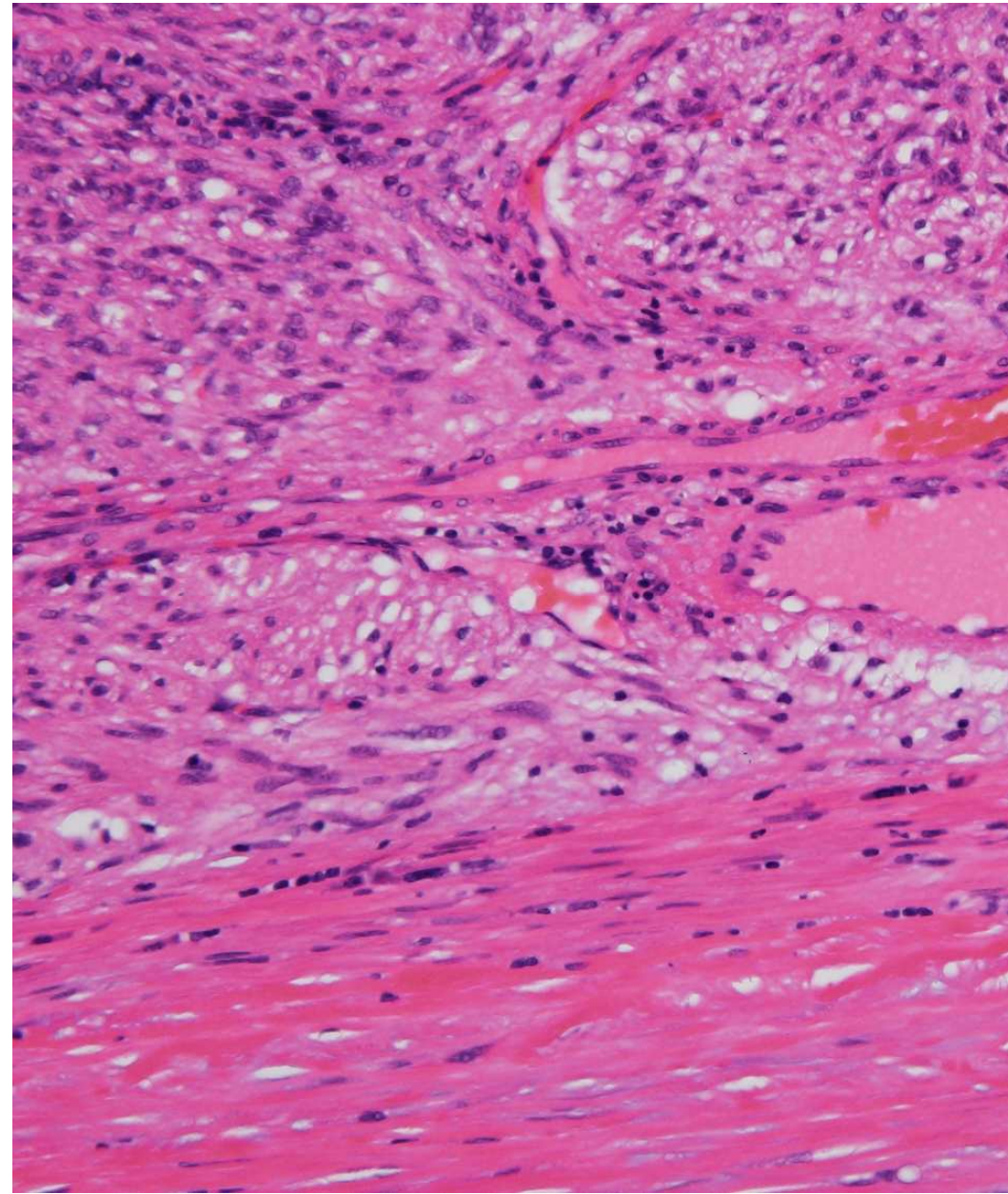
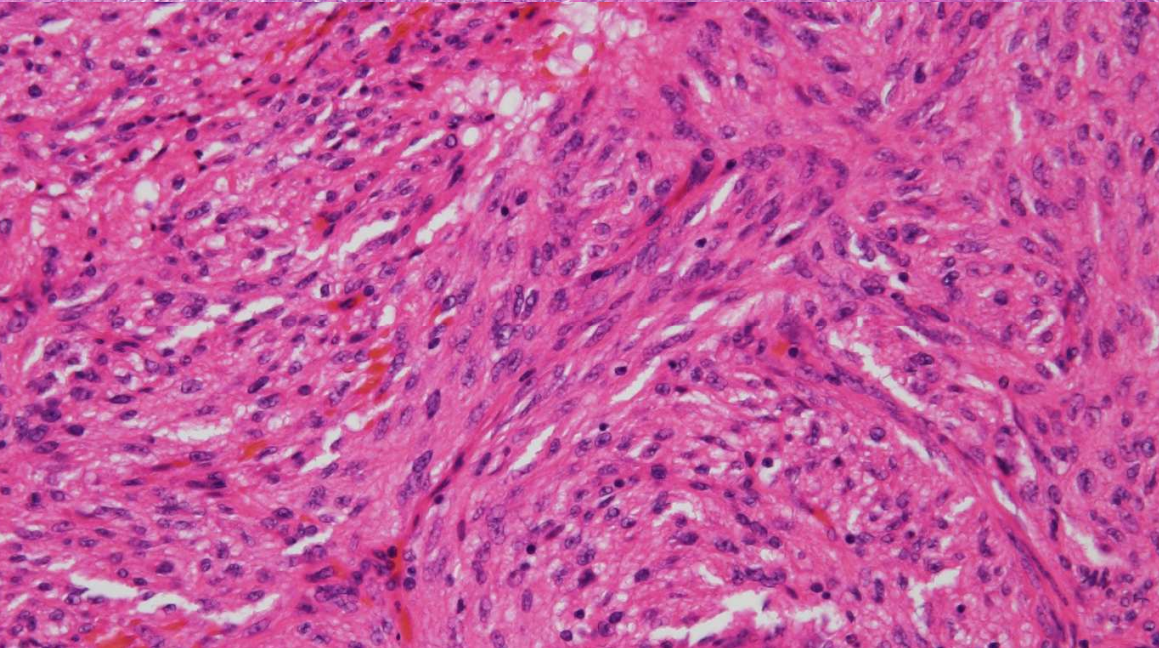
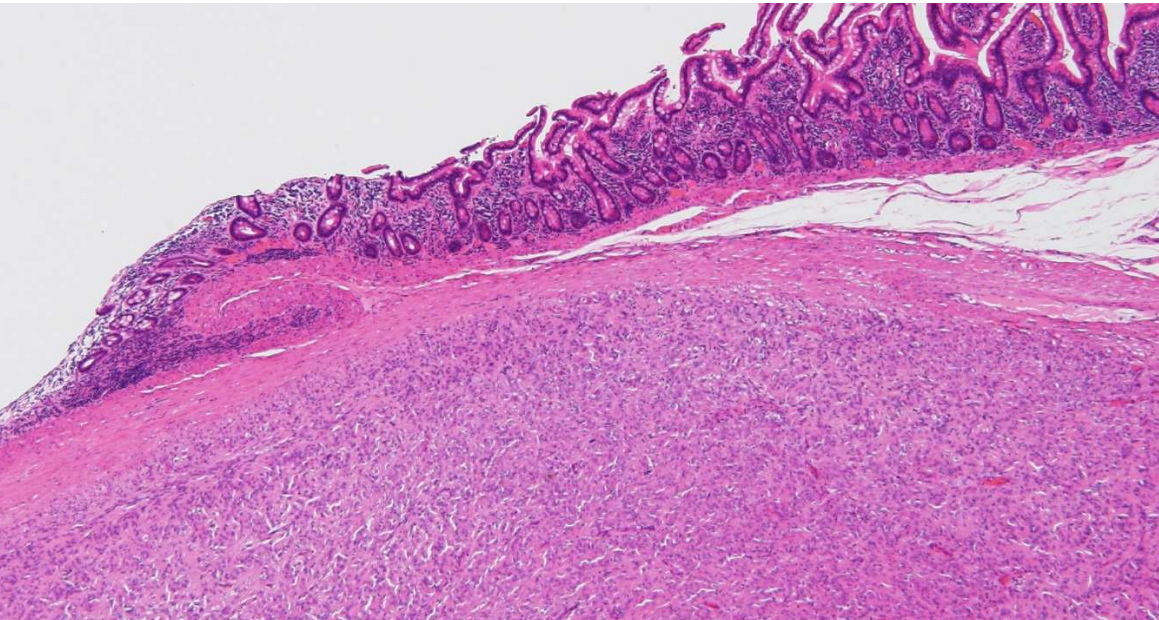
GISTは以前は平滑筋腫瘍と診断されていた。

以前は、平滑筋腫、平滑筋肉腫、平滑筋芽腫などと診断されていたが、1998年に広田誠一らはこれらの腫瘍の大部分に c-kit の変異があることを示した。(Science 279, 577-580, 1998)

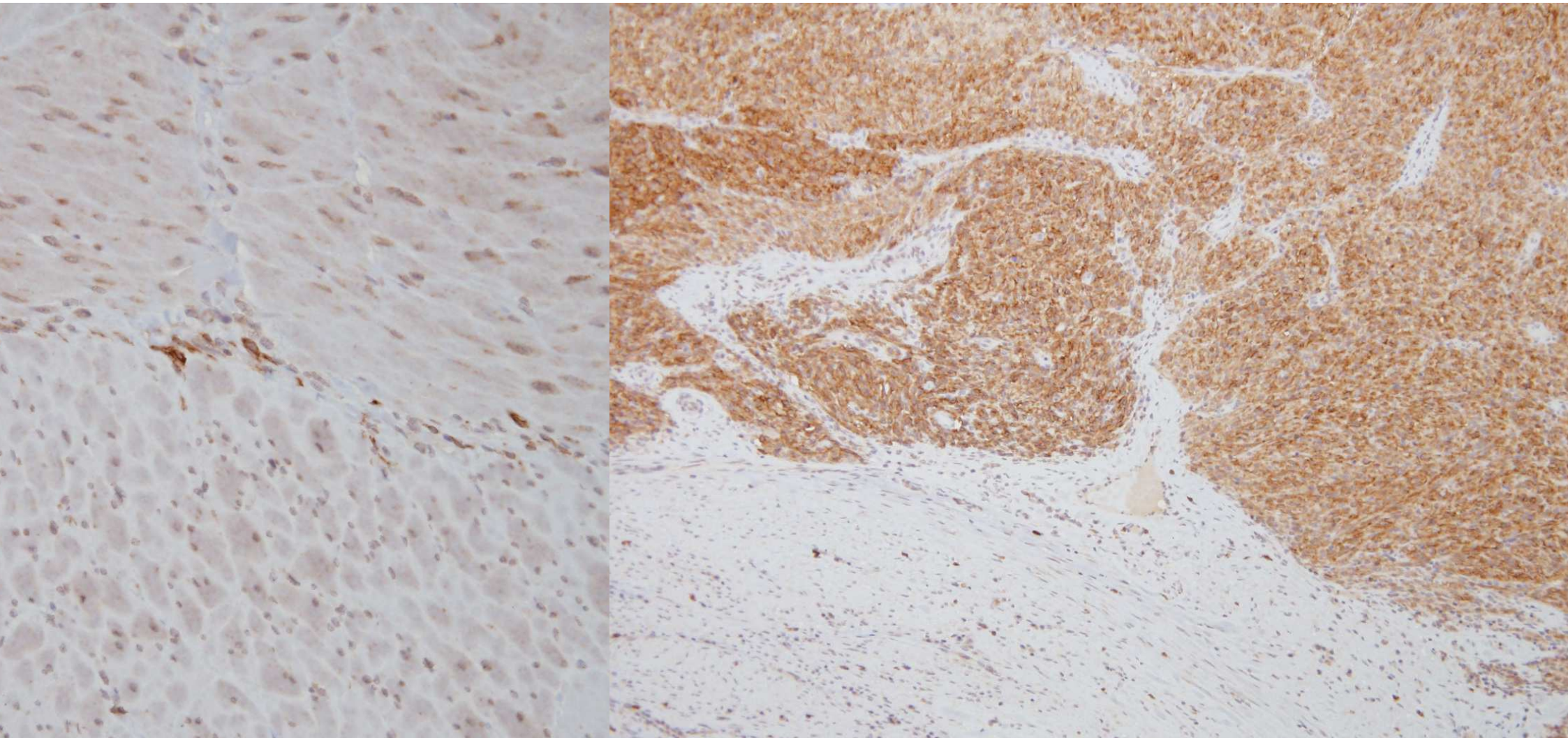
以前からも消化管の紡錘形腫瘍は平滑筋分化を示さないものがあるといわれてきたが、平滑筋でも神経でもなく、

カハールの介在細胞由来ないしはそれへの分化を示す腫瘍であることが示された。

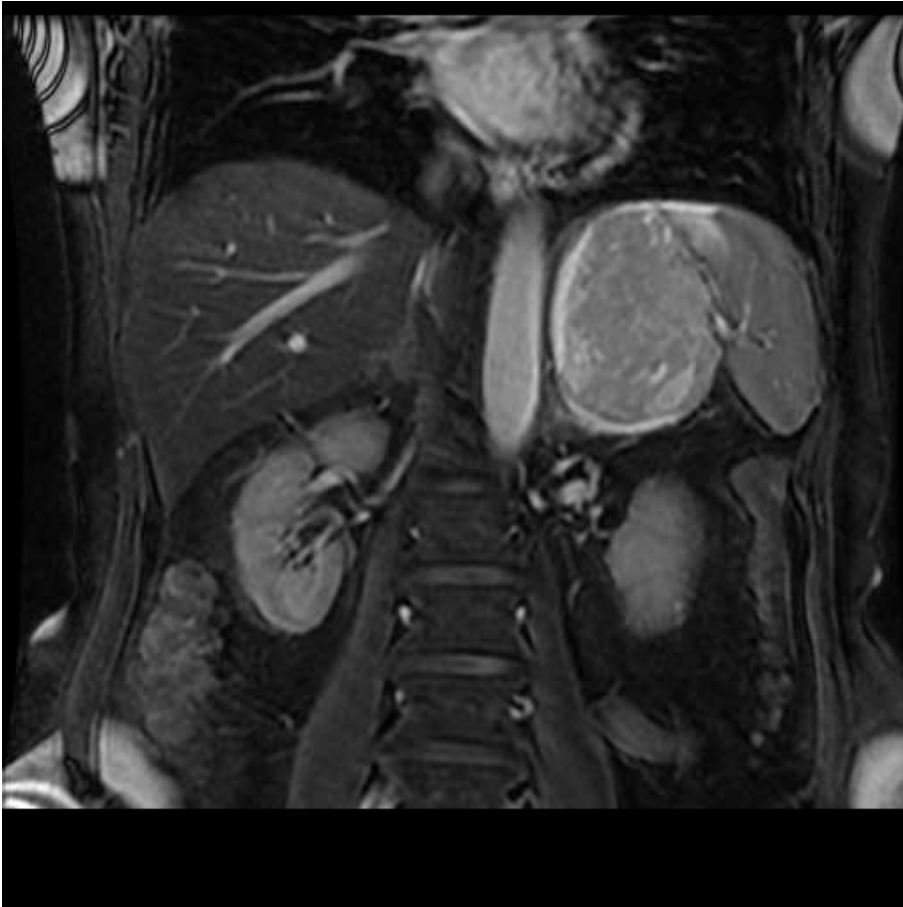
カハールの介在細胞はc-kitを発現し、これが変異をきたすことでc-kitのシグナルが恒常的に発現し、腫瘍化する。



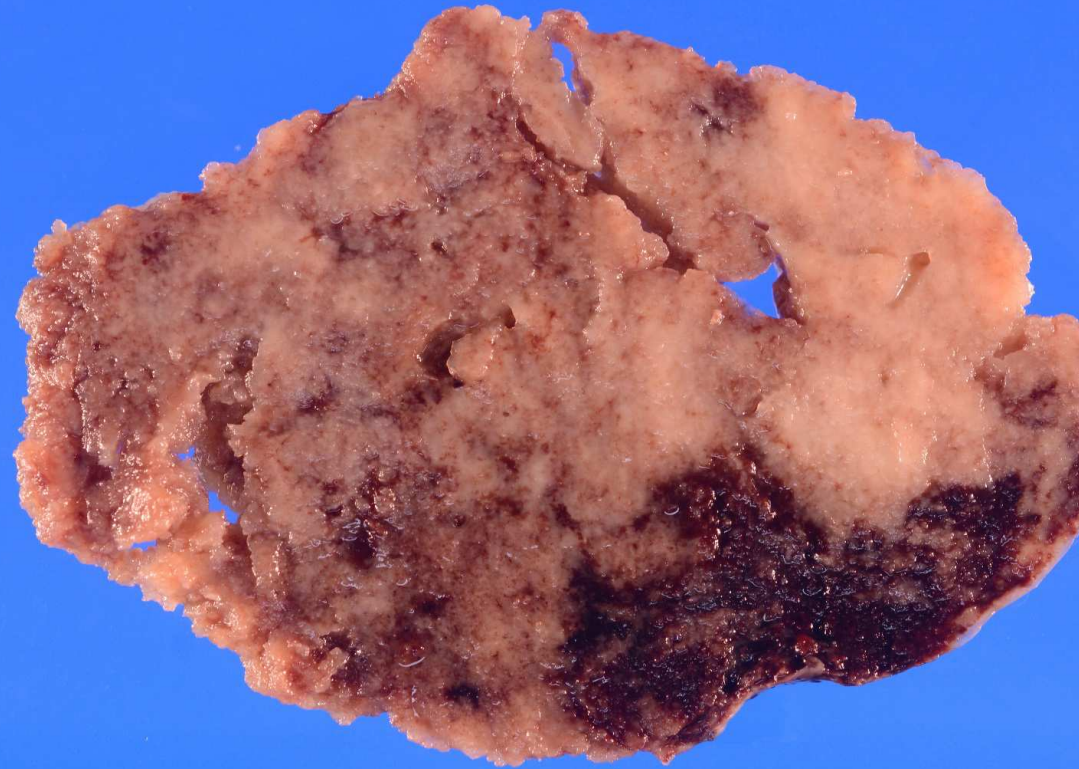
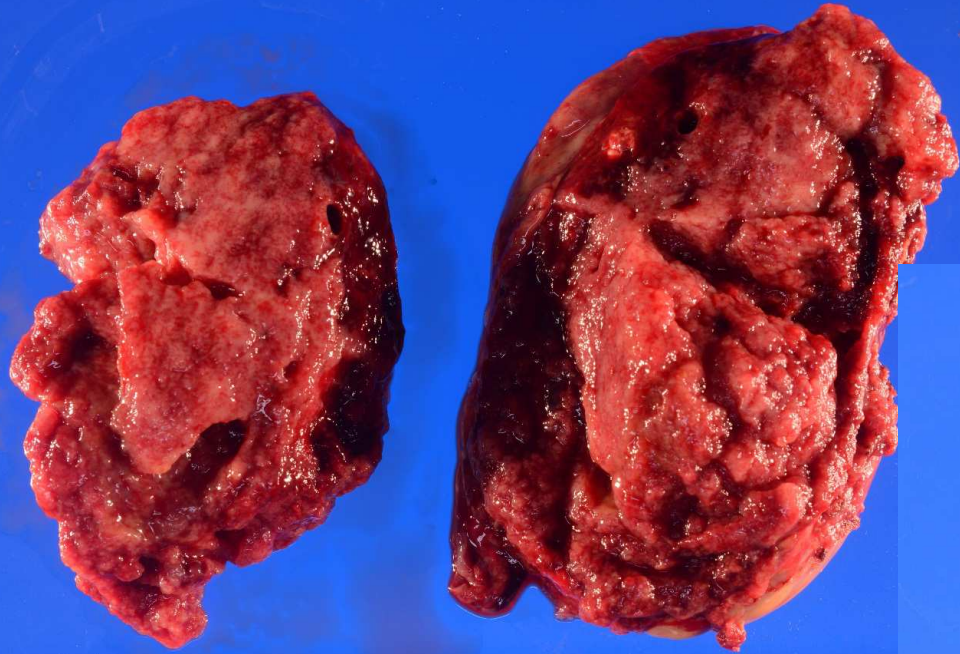
C-kit 免疫染色



E-GIST の1例 63歳女性 臨床診断：副腎腫瘍



E-GIST



GISTの分子標的治療

1. C-kitの変異を持つGISTにはイマチニブ(グリーベック)が治療に用いられる!

2. それ以外のGISTやイマチニブ(グリーベック)使用後の再発にはキナーゼ阻害剤(kinase inhibitor)であるスニチニブやソラフェニブを用いることができる。

Introduction

GIST:gastrointestinal stromal tumor

胃腸管間質腫瘍。カハールの介在細胞に由来ないしそれへの分化を示す間葉系腫瘍。

腫瘍径の大きいGISTや核分裂像数の多いGISTは高い再発リスクがあり、肝臓や消化管に転移をきたす。GISTの転移はチロシンキナーゼ阻害薬(イマチニブ)で治療しても致死的になることがよくある。

イマチニブによるアジュバント療法はGISTの再発にあわせて増加しており、再発リスクの評価は手術可能なGISTを治療する上で重要である。

Background

GISTの術後再発リスクの予測はアジュバント療法の適応を判断するためにきわめて重要である。我々はリスクを層別化して広範囲に比較した。また、再発リスクの新しい評価法を構築するために手術可能なGISTの予後因子を評価した。

Methods

手術可能なGISTと診断された患者群から、アジュバント療法を受けていない患者を文献から集めた。(10集団から2560人)



- ・腫瘍再発のリスク:

NIH基準、改訂NIH基準、AFIP基準に基づいて層別化

- ・予後因子:

非線形のモデルを用いて調査

- ・Primary endpointとして術後再発なしでの15年生存率を設定。

結果まとめ

- 術後再発なしでの15年生存率(RFS)は59.9%と推定された。
- 最初10年のフォローでほとんど再発はみられなかった。
- **大きい腫瘍径、核分裂像数の多さ、胃以外の部位、破裂の存在、男性**であることが予後不良因子である。
- 手術を受けた患者群での、術後再発なしでの10年生存率の分析において、改訂NIH基準が高リスク群を抽出する方法として最適である。
- 腫瘍径や核分裂像数はGISTの再発リスクと非線形の関連をしめした。腫瘍径や核分裂像数を加味した再発リスク予測マップは有用である。

Interpretation

- ・新たな再発リスク予測マップは既存の3つのリスク分類より正確な予後予測をする上で精度が高い。
- ・改訂NIH基準は単一の高リスク群の同定に優れており、アジュバント療法の適応選択に有用と考えられる。