

胃消化管間質腫瘍 (GIST) の悪性度評価

野村 朋 壽 高 木 融 片 柳 創
須 藤 日 出 男 星 野 澄 人 須 田 健
伊 藤 一 成 土 田 明 彦 青 木 達 哉

東京医科大学外科学第三講座

【要旨】 胃 GIST は悪性度に応じた適切な治療が必要であるが、現状では治療前診断は困難である。1986 年から 2006 年までに、教室で手術を行った胃 GIST 84 例を対象に、臨床病理学的所見、腫瘍径、核分裂像数、中心潰瘍、転移症例、遺伝子変異、生存率と悪性度との関連について検討した。腫瘍径が 50 mm 未満でも、核分裂像数で intermediate risk や high risk になる症例が多数認められた。腫瘍径 50 mm 未満で中心潰瘍を有する症例は有意に核分裂像数が 10/50 HPF 以上の症例の比率が高かった。転移症例は 6 例で、5 例は High risk で、1 例は Intermediate risk であった。遺伝子変異は *c-kit* 遺伝子の exon 11 に 50 例 (74%)、*PDGFR α* 遺伝子の exon 18 に 5 例 (7%) の計 81% に認めたが、悪性度との関連はなかった。生存率の解析より、腫瘍径、核分裂像数、MIB-1 index は予後不良因子であり、リスク分類の risk grade が高いほど予後が悪かった。

はじめに

消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor: GIST) は、消化管の粘膜下腫瘍の一種で、従来、組織形態学的に平滑筋腫、平滑筋肉腫、神経鞘腫などと診断されていたが、近年の免疫組織化学的な診断の進歩により、平滑筋や神経組織への明らかな分化がみられない、分化度の低い腫瘍として分類されるようになった¹⁾。GIST の腫瘍細胞は、骨髄前駆細胞や内皮細胞の表面マーカーである CD34 の発現、あるいは *c-kit* 変異蛋白の恒常的活性化を伴うことから、腸管運動のペースメーカーとして働く Cajal 介在細胞が、癌遺伝子である *c-kit* 遺伝子の変異により腫瘍化することによって生じると考えられている²⁾。

GIST は malignant potential を有するため、外科的な完全切除が治療の基本であるが、悪性度の高い場合

には高率に再発する。一般に、腫瘍径が 2 cm 以下で増大傾向がなければ経過観察とされているが³⁾、腫瘍径が小さいものでも悪性度の高い場合があり、明らかなコンセンサスは得られていない。また、KIT 蛋白と結合して増殖シグナルを阻害する分子標的治療薬である Imatinib が開発され、主として再発 GIST の治療に用いられているが、術前あるいは術後の補助療法としての使用に関しては、現在、世界各国で臨床試験が進行中である。

いずれにしても、術前あるいは術後に GIST の悪性度を正確に評価することが治療成績を向上するために必要であるため、本研究では、教室で経験した胃 GIST を対象に、臨床病理学的因子や遺伝子変異と悪性度との関連を検討した。

2007 年 12 月 27 日受付、2008 年 2 月 12 日受理

キーワード：消化管間質腫瘍 (GIST)、胃粘膜下腫瘍、中心潰瘍、核分裂像、遺伝子変異

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学外科学第三講座 高木 融)

Tel: 03-3342-6111 (内線 5080) Fax: 03-3340-4575

対象と方法

1. 対象患者

1986年から2006年までに、東京医科大学外科学第三講座において手術を施行した腫瘍径10mm以上の胃GIST 84症例を対象とした。男性45例、女性39例で平均年齢は60.1歳であった。GISTの診断は、手術により摘出された切除標本の病理組織学的検討により、紡錘形細胞または類上皮細胞により構成され、免疫組織学的検査でKITまたはCD34陽性であるものを対象とした。

2. 方法

1) 臨床病理学的所見

臨床所見(上部消化管造影および内視鏡検査における主病変の占居部位)と病理組織学的事項(腫瘍径、核分裂像数、リスク分類)を検討した。

占居部位は胃癌取扱い規約に準じU、M、Lに分類した⁴⁾。腫瘍径は20mm未満、20mm以上50mm未満、50mm以上100mm未満、100mm以上に分類した。核分裂像数は5/50強拡大視野(以下、HPF)未満、5~10/50HPF、10/50HPF以上に分類した。細胞増殖周期の視標であるMIB-1 indexは10%未満と10%以上に分類した。MIB-1 indexの測定法は免疫組織化学的なMIB-1染色で最も多く染色される部位を400倍高倍視野で染色陽性率細胞数をカウントし、陽性率をMIB-1 indexとして算出した。

リスク分類は米国NCCNのGIST診療ガイドラインの判定基準に準じ⁵⁾、Very low risk、Low risk、Intermediate risk、High riskに分類した。

2) 腫瘍径と核分裂像数の検討

前述のリスク分類により分けられた症例を、腫瘍径と核分裂像数の関係から悪性度について検討した。

3) 中心潰瘍と核分裂像数の検討

病理学的腫瘍径50mm未満の症例において、術前の内視鏡検査での中心潰瘍の有無と核分裂像数より、悪性度について検討した。

4) 転移症例の臨床病理学的検討

転移症例に関して、転移部位、年齢、性、腫瘍径、核分裂像数、リスク分類、内視鏡検査による中心潰瘍の有無、MIB-1 index、遺伝子変異について検討した。

5) 遺伝子変異の検討

遺伝子診断の同意が得られた68例を対象に、遺伝子変異の有無、遺伝子変異と核分裂像数、リスク分類との関係を検討した。遺伝子変異の解析は、新鮮組織

またはパラフィン切片からDNAを抽出し、PCR法で増幅後direct sequence法で*c-kit* 遺伝子のexon 9、11、13、17および*PDGFRa* 遺伝子のexon 12、18の塩基配列を決定した。

6) 生存率の検討

生存率を腫瘍径、核分裂像数、MIB-1 index、リスク分類の各項目に分けて検討した。

3. 統計学的検討

各項目における独立性の検定は χ^2 検定を用いた。また、生存率はKaplan-Meier法にて算出しlog-rankを用いて検定した。いずれも、危険率0.05以下を統計学的な有意差ありとした。

結 果

1. 臨床病理学的所見

占居部位ではU: 51例(61%)、M: 24例(28%)、L: 9例(11%)とU領域に多かった。腫瘍径は20mm未満5例(6%)、20mm以上50mm未満55例(65%)、50mm以上100mm未満16例(19%)、100mm以上8例(10%)で60例(71%)が50mm未満であった。核分裂像数は5/50HPF未満52例(62%)、5~10/50HPF 23例(27%)、10/50HPF以上9例(11%)であった。MIB-1 indexは10%未満: 68例(85%)、10%以上12例(15%)であった。リスク分類はVery low risk: 3例(4%)、Low risk: 36例(42%)、Intermediate risk: 26例(31%)、High risk: 19例(23%)であり、45例(54%)がIntermediate risk以上であった(Table 1)。

2. 腫瘍径と核分裂像数の検討

腫瘍径が20mm以上50mm未満の症例でも、核分裂像数でHigh risk症例となる症例が6例、Intermediate risk症例は13例あった。また、腫瘍径が50mm以上でHigh risk症例が13例、Intermediate risk症例が11例あった(Fig. 1)。

3. 中心潰瘍と核分裂像数の検討

中心潰瘍のある症例で核分裂像数が5/50HPF未満は16例(44%)、5/50HPF以上は20例(56%)であった。中心潰瘍のない症例では核分裂像数が5/50HPF未満は36例(75%)、5/50HPF以上は12例(25%)であり、両群間に統計学的有意差を認めた($p < 0.05$) (Fig. 2)。

4. 転移症例の臨床病理学的検討

転移部位は6例全例とも肝臓に転移が見られ、うち1例で腹膜転移も伴っていた(Table 2)。腫瘍径は6例中5例が50mm以上で50mm未満は1例のみであっ

Table 1 Patient characteristics

location	U : 51 (61%)	M : 24 (28%)	L : 9 (11%)
size	<20 mm 5(6%)	20 ≤ <50 mm 55(65%)	50 ≤ <100 mm 16(19%) 100 mm ≤ 8(10%)
mitotic index	<5/50HPF 52(62%)	5-10/50HPF 23(27%)	10/50HPF ≤ 9(11%)
MIB-1 index	<10% 68(85%)	10% ≤ 12(15%)	
risk classification	Very Low 3(4%)	Low 36(42%)	Intermediate 26(31%) High 19(23%)

U : Upper region of the stomach, M : Middle region of the stomach, L : Lower region of the stomach

Table 2 Patient characteristics of metastatic cases

case	metastatic organ	age/sex	size (mm)	mitotic index (/50HPF)	risk classification	central ulcer	MIB-1 index (%)	mutation
1	liver	72/W	30	7	intermediate	+	26.8	exon 11
2	liver	56/W	90	9	high	-	5	exon 11
3	liver	65/M	95	11	high	+	10.4	exon 11
4	liver	65/W	105	7	high	+	5.6	exon 11
5	liver	68/M	120	9	high	+	3.0	exon 11
6	liver/ peritoneum	41/M	450	9	high	-	2.6	exon 11

M : man, W : woman

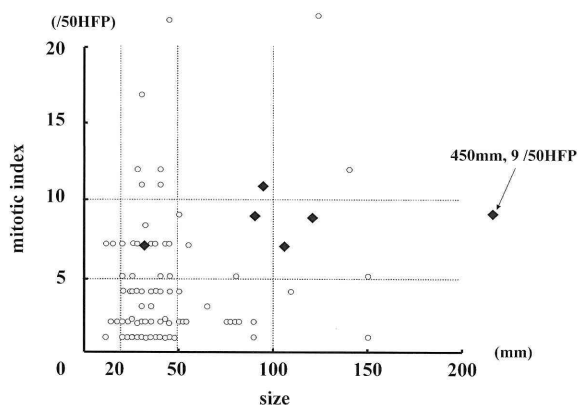


Fig. 1 Relationship between tumor size and mitotic index (◆ : cases with metastasis)

た。核分裂像数は全例 5/50HPF 以上であり、10/50HPF 以上は 1 例であった (Fig. 1)。リスク分類は Intermediate risk : 1 例、High risk : 5 例であった。中心潰瘍は 4 例 (67%) に伴っていた。MIB-1 index は 10% 未満 : 4 例 (67%)、10% 以上 : 2 例 (34%) であった。遺伝子変異は全例に見られ、すべて *c-kit* 遺伝子 exon 11 であった。

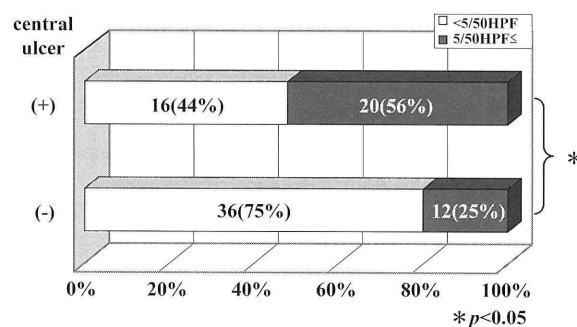


Fig. 2 Relationship between central ulcer and mitotic index

5. 遺伝子変異の検討

遺伝子の突然変異は、検索した 68 例中 55 例 (81%) にみられた。このうち、*c-kit* 遺伝子変異は 50 例 (74%) にみられ、全例 exon 11 で他の変異は認めなかった。*PDGFRa* 遺伝子の変異は 5 例 (7%) にみられ、全例 exon 18 であった (Table 3)。

遺伝子変異と核分裂像数では、いずれにおいても統計学的有意差を認めなかった (Table 4)。また、遺伝子変異とリスク分類でも、いずれにおいても統計学的有意差を認めなかった (Fig. 3)。

Table 3 Genotype of gene mutations

<i>c-kit</i> gene	exon 9	0
	exon 11	50 (74%)
	exon 13	0
	exon 17	0
<i>PDGFRα</i> gene	exon 12	0
	exon 18	5 (7%)
total		55 (81%)
no-mutation		13 (19%)

Table 4 Gene mutation and mitotic index

	mitotic index		
	<5/50HPF	5-10/50HPF	10/50HPF \leq
<i>c-kit</i> exon 11	29 (58%)	16 (32%)	5 (10%)
<i>PDGFRα</i> exon 18	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)
no-mutation	11 (84%)	1 (8%)	1 (8%)

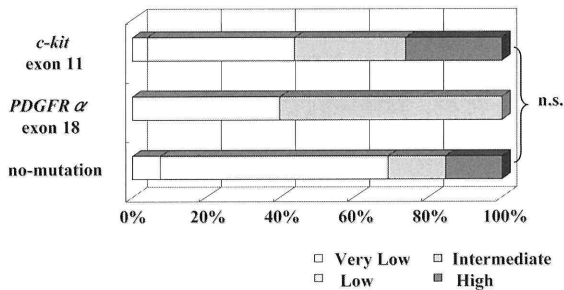


Fig. 3 Relationship between gene mutations and risk classification

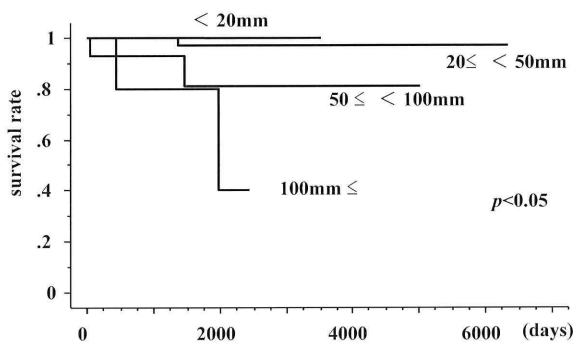


Fig. 4 Survival rate based on tumor size

6. 生存率の検討

腫瘍径では、径が大きくなるに従い有意に生存率の低下を認め ($p < 0.05$) (Fig. 4)、核分裂像数でも 5/50HPF 以上で有意に生存率の低下を認めた ($p < 0.05$) (Fig. 5)。MIB-1-index では 10% 以上で有意に低下して

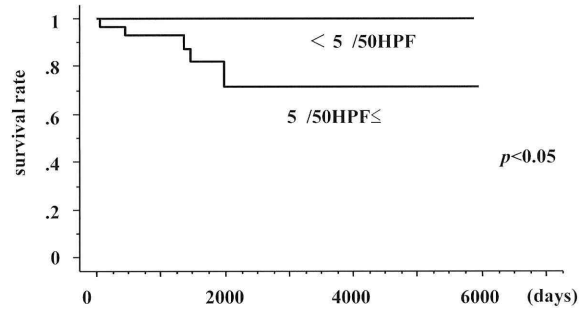


Fig. 5 Survival rate based on mitotic index

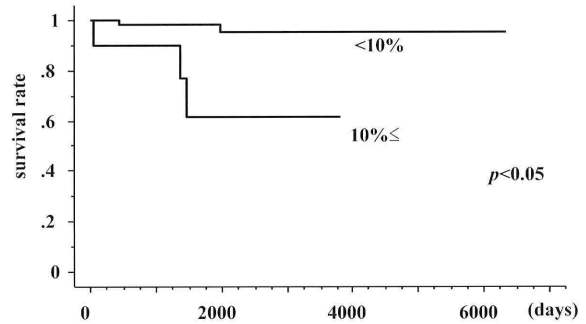


Fig. 6 Survival rate based on MIB-1 index

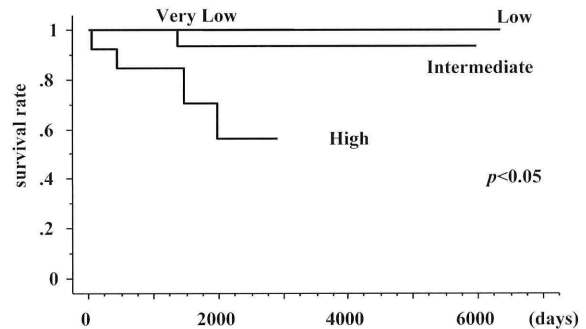


Fig. 7 Survival rate based on risk classification

いた ($p < 0.05$) (Fig. 6)。リスク分類では risk grade が高くなるに従い有意に生存率の低下を認めた ($p < 0.05$) (Fig. 7)。

考 察

1980 年以前、消化管の間葉系腫瘍のほとんどが平滑筋由来と考えられていた。その後、神経原性マーカー (S-100 蛋白) や平滑筋マーカー (Desmin、 α -SMA) が導入されると、両マーカーに染色されない腫瘍があることが明らかとなり、これらを総称して GIST と呼ぶようになった¹⁾。1996 年に Rosai⁶⁾ は、GIST を smooth muscle type、neural type、combined type、uncommitted type の 4 つに分類した。また、1998 年に Hirota ら²⁾ は *c-kit* 遺伝子の突然変異が GIST の発生

に關与していることを明らかにして 間葉系腫瘍のうち KIT および CD34 染色陽性のものを GIST と定義した。このような変遷を辿ったのち、現在では KIT 陽性は GIST、Desmin 陽性は筋原性腫瘍、S-100 蛋白陽性は神経原性腫瘍に大別されるようになった。

GIST は占居部位では U 領域に多いが、治療前に確定診断を行うことは難しく、しかも悪性度の評価も難しい。一般に、内視鏡所見で、腫瘍径が大きいもの、潰瘍形成を伴うもの、多房状の腫瘤などは悪性度が高い傾向にあるが、これだけで治療方針を決めるわけにはいかない。現在、悪性度の評価は、腫瘍径と核分裂像数を組み合わせたリスク分類が用いられることが多い⁷⁾。しかしながら、多くの症例では、治療前に核分裂像数を確実に診断することは難しいため、腫瘍径から悪性度を判断し、治療方針を決定しているのが現状である。悪性度評価が困難な理由の一つとして、GIST は粘膜下腫瘍であり、従来の手技では診断に十分な腫瘍組織が採取できないことが挙げられる。また、出血や播種の危険性もあり、体外からの生検は禁忌とされている。近年、超音波内視鏡下生検 (EUS-FNAB)⁸⁾が開発され、腫瘍細胞の採取が容易になったため、以前より簡単に GIST と診断されるようになったが、悪性度を判断するのに十分な量の組織片を採取することは依然として難しい。

GIST は、腫瘍径が小さくても転移症例がみられる⁹⁾。自験例においても、腫瘍径 5 cm 未満で Intermediate risk が 15 例、High risk が 6 例みられ、腫瘍径が 3 cm でも肝転移症例を経験している。臨床的に、遠隔転移や周囲臓器への浸潤を示すものは当然ながら悪性である。腫瘍径の小さいものでは、腫瘍径の倍加時間 (doubling time: DT) が、悪性度の指標となる¹⁰⁾。より悪性度の高い GIST では腫瘍細胞の増殖速度が速いので、腫瘍径の増大と共に腫瘍血管の破綻による腫瘍内出血を生じることがある。経過観察中の増大傾向や形状の変化は高い生物学的悪性度を反映している可能性がある。

また、自験例において、中心潰瘍を伴う症例は有意に 5/50HPF 以上の核分裂像数が多かったので、中心潰瘍は悪性度評価に有用であることが示唆された。核分裂率、核異型、細胞密度からなる Ueyama ら¹¹⁾の判定法でも、中心潰瘍の有無は悪性群で有意に高頻度に認められたと報告されている¹²⁾。術前の内視鏡検査で 5 cm 未満でも、中心潰瘍を伴う症例は積極的に外科的治療を行う必要があると思われた。

さらに、自験例では、MIB-1 index が 10% 以上の症例は 10% 未満の症例に比べ、有意に生存率が低下していた。MIB-1 index は細胞増殖活性の指標であり¹³⁾¹⁴⁾、核分裂像数と同様な意味合いを持つと考えられ、悪性度評価には有用であることが示唆された。しかし、術前に採取される組織量は限られており、また、腫瘍の表層からの採取であることが多く、正確に診断することは難しい。

自験例の転移症例を検討すると、腫瘍径が 50 mm 未満 1 例、50~100 mm 2 例、100 mm 以上 3 例であり、最小 30 mm でも肝転移を認めており、細心の注意が必要である。この症例は核分裂像数 7/50HPF で intermediate であった。また、中心潰瘍を伴い、MIB-1 index も 26.8% と悪性度が高かったため、十分に転移することが予想される所見であった。

遺伝子の突然変異に関しては、変異陽性例では陰性例に比べて悪性度が高いとの報告と¹⁵⁾、変異と悪性度とは関係がないとする報告¹⁶⁾の両者があり統一した見解が得られていない。自験例では遺伝子変異と核分裂像数あるいはリスク分類との間に有意な関係を認めなかったが、転移症例では全例 exon 11 の変異を認めているため、転移症例に限れば、遺伝子変異と悪性度の間に強い関連が示唆された。一般に、*c-kit* 遺伝子の exon 11 に 70~80%、exon 9 に 10~20%、exon 13 および exon 17 に数%、また、*PDGFRa* 遺伝子の exon 12、exon 18 にそれぞれ数%の変異を認めるとされている¹⁷⁻¹⁹⁾。本研究では、検索症例の 81% に変異がみられたが、*c-kit* 遺伝子の exon 11 と *PDGFRa* 遺伝子の exon 18 のみの変異であった。これは、今回の検討対象が、*c-kit* 遺伝子の exon 11 に変異が多いとされる胃 GIST に限定したためと考えられる。

一般に、GIST の細胞増殖能は低いとされるが、MIB-1 index のカットオフ値は 10% で、10% 以上で予後不良と有意に相関するといわれている²⁰⁾。前述のごとく、自験例でも、MIB-1 index が 10% 以上では有意に生存率の低下がみられ、悪性度評価に有用であることが示唆された。また、腫瘍径の大きいもの、核分裂像数の高いもの、リスク分類で risk grade の高いものほど、生存率が有意に低下しており、これらを治療前に適切に把握する必要がある。しかしながら、EUS-FNAB で得られた組織切片で MIB-1 index による悪性度評価の報告もあるが²¹⁾、手技的な面も含め、現状では正確な治療前診断は困難であり、診断技術の更なる向上が望まれる。

近年、再発症例に対しては、チロリンキナーゼ阻害作用を有する分子標的治療薬である Imatinib が用いられることが多い。Imatinib の臨床効果は、*c-kit* 遺伝子 exon 11 陽性例では奏効率 80% 以上、exon 9 陽性例では奏効率 50% 前後であり、特に exon 11 陽性例で生存期間の延長が認められている。このため、Imatinib の投与決定において遺伝子変異の検索は不可欠である。また、米国での術後補助療法の臨床試験 (ACOSOG Z9001) の結果、腫瘍径 6 cm 以上において Imatinib 投与群で無再発生存率の有意な改善が認められた²²⁾。今後、本邦でも積極的に術後補助療法の検討がなされるべきと思われる。

おわりに

GIST の悪性度評価は難しいが、腫瘍径と核分裂像数からなるリスク分類は妥当であった。術前に核分裂像数を診断することは難しいが、内視鏡検査で診断可能な中心潰瘍は悪性度評価に有用であった。また、腫瘍径、核分裂像数および MIB-1 index は悪性度評価に有用であり、GIST のリスク分類は妥当であることが示唆された。

文 献

- Mazur MT, Clark HB: Gastric stromal tumors; Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* **7**: 507-519, 1983
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y: Gain-of-function mutation of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* **279**: 577-580, 1998
- Otani Y, Kitajima M: Editorial Laparoscopic surgery for GIST; too soon to decided. *Gastric Cancer* **8**: 135-136, 2005
- 日本胃癌学会編：胃癌取り扱い規約 (第 13 版)。金原出版 (東京) 1999
- Deetri GD, Benjamin R, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, Corless CL, Debiec-Rychter M, Dematteo RP, Ettinger DS, Fisher GA, Fletcher CD, Gronchi A, Hohenberger P, Hughes M, Joensuu H, Judson I, Le Cesne A, Maki RG, Morse M, Pappo AS, Pisters PW, Raut CP, Reichardt P, Tyler DS, Van den Abbeele AD, von Mehren M, Wayne JD, Zalberg J: NCCN task force report; Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST); Expansion and update of NCCN clinical practice guideline. *J Natl Compr Cancer Network* **2**(suppl 1): S1-S26, 2004
- Rosai J: Stromal tumors, Ackerman's Surgical Pathology. Eighth edition, Mosby Year Book, Chicago, 645-647, 1996
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Hum Pathol* **33**(5): 459-465, 2002
- 有馬美和子, 原田 昇, 神津照雄, 吉村清司, 田崎健太郎, 飛田浩司, 渡辺良之, 小出義雄, 落合武徳: 上部消化管疾患に対する超音波内視鏡ガイド下穿刺生検法。消化器内視鏡 **11**: 91-100, 1999
- Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors; definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* **438**: 1-12, 2001
- 大谷吉秀, 北島政樹: 消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor)の診断と治療—現状と問題点—。日消外会誌 **38**: 131-134, 2005
- Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M: A Clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* **69**: 947-955, 1992
- 岩下明德, 大重要人, 原岡誠司, 尾石樹泰, 八尾恒良, 菊池昌弘, 淵上忠彦, 朔 元則, 今村健三郎: gastrointestinal stromal tumor (GIST) の臨床病理学 消化管間葉系腫瘍の概念の変遷と GIST の定義・臓器特異性を中心に。胃と腸 **36**: 1113-1127, 2001
- Wong NA, Young R, Malcomson RD, Nayar AG, Jamieson LA, Save VE, Carey FA, Brewster DH, Han C, Al-Nafussi A: Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors; a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology* **43**: 118-126, 2003
- Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T: Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors; analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* **6**: 39-48, 2003
- Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, Matsuda H, Kitamura Y: Effect of *c-kit* mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* **59**: 4297-4300, 1999
- Corless CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC: KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol* **160**: 1567-1572, 2002
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher

- JA : PDGFRa activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* **299** : 708-710, 2003
- 18) Corless CL, Fletcher JA, Heinrich M C : Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* **22** : 3813-3825, 2004
- 19) Nishida T : Molecular-target therapy against gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Biotherapy* **18** : 519-526, 2004
- 20) Rudolph P, Gloeckner K, Parwaresch R, Harms D, Schmidt D : Immunophenotype, proliferation, DNA ploidy, and biological behavior of gastrointestinal stromal tumors ; a multivariate clinicopathologic study. *Hum Pathol* **29** : 791-800, 1998
- 21) Okubo K, Yamao K, Nakamura T, Tajika M, Sawaki A, Hara K, Kawai H, Yamamura Y, Mochizuki Y, Koshikawa T, Inada K : Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for diagnosis of gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *J Gastroenterol* **39** : 747-753, 2004
- 22) DeMatteo RP : Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) : North American Intergroup Phase III trial ACOSOG Z 9001. ASCO2007 : abstract # 10079.

Evaluation of malignant grade for gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach

Tomohisa NOMURA, Yu TAKAGI, So KATAYANAGI,
Hideo SUDO, Sumito HOSHINO, Takeshi SUDA,
Kazushige ITO, Akihiko TSUCHIDA, Tatsuya AOKI

Third Department of Surgery, Tokyo Medical University

Abstract

It is necessary to perform adequate treatment for GIST of the stomach according to the degree of malignancy, although preoperative diagnosis is still difficult. We therefore studied the relationship between clinicopathological findings, tumor size, mitotic index, central ulcer, metastatic cases, gene mutation, survival rate and malignant grade in patients with GIST of the stomach, who underwent gastrectomy in our department from 1986 to 2006. Many cases with less than 50 mm in tumor size had intermediate or high risk due to their mitotic index. Among patients with tumors less than 50 mm, the mitotic rate of more than 10/50 HFP in cases with central ulcers was significantly higher than that in cases without central ulcer. Six patients had metastasis, 5 of whom had high risk and 1 patient has intermediate risk. Gene mutation was recognized in 81% of examined patients, 50 of whom had *c-kit* exon 11 (74%) and 5 had *PDGFR α* exon 18 (7%), while there was no statistical difference between gene mutation and degree of malignancy. Based on the results of patient survival, tumor size, mitotic index, MIB-1 index and higher risk were significant prognostic factors.

<Key words> Gastrointestinal stromal tumor (GIST), Submucosal tumor of the stomach, Central ulcer, Mitotic index, Gene mutation
