

---



---

 原 著
 

---



---

## イマチニブ二次耐性 GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) の 病理組織学的・免疫組織学的研究

番 場 竹 生

新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器・一般外科学分野

(指導：畠山勝義教授)

### Histopathologic and Immunohistochemical Study of GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) with Secondary Resistant to Imatinib

Takeo BAMBА

*Division of Digestive and General Surgery, Niigata University*

*Graduate School of Medical and Dental Sciences*

*(Director: Prof. Katsuyoshi HATAKEYAMA)*

#### 要 旨

消化管間葉系腫瘍 (Gastrointestinal Stromal Tumor: GIST) に対しては、選択的チロシンキナーゼ阻害薬であるメシル酸イマチニブが抗腫瘍効果を発揮するが、その半数以上で遅発性に薬剤耐性を示す腫瘍が出現し、これらはメシル酸イマチニブ二次耐性 GIST と呼ばれている。本研究では、メシル酸イマチニブ二次耐性 GIST 12 症例 27 腫瘍病巣の病理組織学的・免疫組織学的特徴およびそれらの腫瘍内多様性について検討した。主組織型は紡錘形細胞型が過半数例 (17/27, 63.0%) を占め、免疫染色結果は KIT 陽性が 96.3%, CD34 陽性率が 63.0%,  $\alpha$ -SMA 陽性率が 40.7% であり、デスミンおよび S-100 陽性例はなかった。これらの結果は原発 GIST と同等であったが、二次耐性 GIST では、核分裂数が対物 40 倍 50 視野で 10 個以上、Ki-67 labeling index が 10% 以上の高悪性度に分類されるものが高頻度であった (それぞれ 59.3% と 74.1%)。腫瘍の変性/壊死のパターンと腫瘍の増悪形式、組織型、増殖活性、免疫染色態度との間には相関は認めなかった。27 腫瘍中 18 腫瘍 (66.7%) で、組織型または免疫染色態度で腫瘍内多様性を示しており、二次耐性 GIST では増殖活性の高い腫瘍細胞集団の polyclonal な増生が高頻度で起きている可能性が示唆された。

キーワード：GIST, secondary resistant, Imatinib, histopathology, immunohistochemistry

Reprint requests to: Takeo BAMBА  
Division of Digestive and General Surgery  
Niigata University Graduate School of Medical  
and Dental Sciences  
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757  
新潟大学大学院医歯学総合研究科  
消化器・一般外科学分野

番場竹生

## 緒 言

消化管間葉系腫瘍 (Gastrointestinal Stromal Tumor: GIST) は、その発生と生長に KIT 蛋白との関連性が示されて以降<sup>1)</sup>、消化管の間葉系腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍として認知されている。GIST の約 90% に *c-kit* 遺伝子の遺伝子変異を認め<sup>2)3)</sup>、その発現蛋白である KIT チロシンキナーゼの恒常的活性化が GIST の発育増殖に大きく関与していることが示されている<sup>1)</sup>。

近年、選択的チロシンキナーゼ阻害薬であるメシル酸イマチニブが KIT チロシンキナーゼの増殖シグナル伝達を阻害することで抗腫瘍効果を発揮することが報告され、以前は有効な治療方法がなかった切除不能・再発 GIST に対して、高い治療効果が得られるようになってきた<sup>4)5)</sup>。一方で、メシル酸イマチニブの長期投与中に、遅発性に半数以上の症例で薬剤耐性を示す腫瘍が出現することも明らかとなってきた<sup>6)</sup>。治療当初からメシル酸イマチニブの効果が見られない、いわゆる初期耐性 (一次耐性) に対して、これらは晩期耐性 (二次耐性) として区別されている。一般的に切除不能・再発 GIST に対するメシル酸イマチニブ投与後 2 年で約半数の症例が増悪 (薬剤耐性) を示すということが報告されている<sup>6)</sup>。これらの二次耐性 GIST に対する治療が臨床上の新たな問題点となっているが、耐性腫瘍発生のメカニズムについては完全には解明されていない。

近年、二次耐性 GIST の遺伝子学的研究が広く行われ、その薬剤耐性獲得として、*c-kit* 遺伝子に対する付加的遺伝子変異が関与する頻度が高いことが示されてきた<sup>7)–12)</sup>。すなわち、KIT チロシンキナーゼの細胞内領域に新たに生じた遺伝子変異 (二次遺伝子変異) により、メシル酸イマチニブとの親和性が低下した結果、薬剤耐性能を獲得すると考えられている<sup>7)</sup>。これまでの報告では、GIST の遺伝学的研究において、44–73% に *c-kit* 遺伝子の二次遺伝子変異を認めるとされている<sup>8)–12)</sup>。二次耐性腫瘍発生の特徴については、同一個体内で腫瘍ごとに二次遺伝子変異の有無や種類が異なることがあるとの報告<sup>11)13)</sup> や、ひと

つの腫瘍内に異なる二次遺伝子変異が複数種類確認されたとの報告<sup>10)</sup> があり、個体内あるいは腫瘍内多様性が注目されている。

病理組織学的には、GIST は紡錘形細胞の密な束状配列や、好酸性細胞質を有する類円形細胞の充実性増殖、およびそれらの混在を特徴とする。免疫組織学的には KIT または CD34 が発現し、線維芽細胞マーカーである  $\alpha$ -SMA は 1/3 程度で陽性、筋原性マーカーであるデスミンや神経原性マーカーである S-100 蛋白は発現せず、これら免疫染色のパネルから、平滑筋腫、平滑筋肉腫、神経鞘腫などの他の間葉系腫瘍との鑑別がなされる<sup>14)</sup>。しかし、二次耐性 GIST でもこうした病理組織学的特徴や各種免疫染色マーカーの発現状態が維持されるのか、腫瘍内多様性が生じているのかどうかについては、十分な検討はなされていない。本研究では、メシル酸イマチニブに対する二次耐性腫瘍の病理組織学的・免疫組織学的特徴とそれらの腫瘍内多様性について検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

メシル酸イマチニブによる治療に対して二次耐性であった外科切除 GIST12 症例 27 腫瘍巣を対象とした (表 1)。27 腫瘍巣はいずれも GIST 転移巣で、原発巣は切除標本または生検標本で GIST の確定診断がなされていた。原発臓器は、胃 5 例、十二指腸 1 例、小腸 6 例であり、二次耐性腫瘍の転移臓器は、肝臓、胸・腹膜、肋骨、頭蓋骨であった。イマチニブ奏功期間は 6–50 か月であった。

### 二次耐性の定義

メシル酸イマチニブによる治療開始後、CT 等の画像検査を定期的 (2–3 か月に 1 回) に施行し、治療対象である腫瘍の大きさや性状、他臓器病変の出現の有無について経時的評価を行った。腫瘍最大径が治療開始前に比較して縮小した場合、または最大径が不変であっても腫瘍内部の性状が変化し、充実性部分が消えて嚢胞化し造影効果が消失した場合をメシル酸イマチニブの奏効状

表1 二次耐性 GIST 症例の臨床病理学的特徴

症例No.	年齢 <sup>1)</sup> (歳)	性別	原発臓器	二次耐性腫瘍転移臓器	二次耐性腫瘍 病巣数	イマチニブ奏効 期間 <sup>2)</sup> (月)
1	65	男性	胃	肝臓	1	8
2	69	男性	胃	腹膜、胸膜	5	13
3	49	女性	胃	肝臓	2	10
4	60	女性	胃	腹膜	1	24
5	48	男性	胃	肝臓	1	50
6	56	男性	十二指腸	肝臓	1	18
7	39	男性	小腸	肝臓、腹膜、肋骨、頭蓋骨	6	23
8	44	男性	小腸	肝臓、腹膜	3	18
9	57	男性	小腸	腹膜	2	22
10	69	女性	小腸	腹膜	1	6
11	48	女性	小腸	腹膜	2	31
12	41	女性	小腸	肝臓	2	18

27

1) 原発巣GIST発見時年齢, 2) イマチニブ治療開始から二次耐性腫瘍出現までの期間

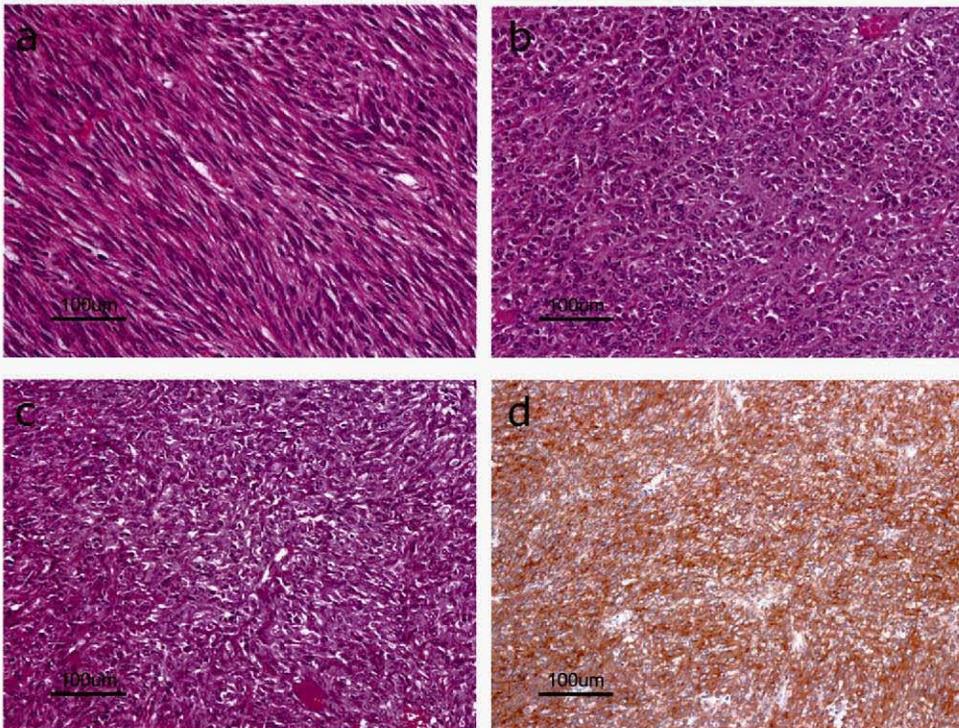


図1 二次耐性 GIST の HE 染色像と KIT 免疫染色像

- a: 紡錘形細胞型の HE 染色像. 棍棒状の核と淡明好酸性の細胞質を持つ腫瘍細胞が束状または渦巻状に増生する.
- b: 類上皮型の HE 染色像. 広い好酸性細胞質を有する腫瘍細胞がシート状に増生する.
- c: 混合型の HE 染色像. 紡錘形細胞型と類上皮型が混在する.
- d: KIT 免疫染色陽性. 腫瘍細胞質がびまん性に茶褐色に強染する.

態と判断した。治療開始時から6か月間以上の奏効状態が確認された後に、画像所見で増悪が認められた腫瘍を二次耐性腫瘍と定義した<sup>15)</sup>。

## 2. 方法

### 1) 病理組織学的・免疫組織学的検索

外科切除ホルマリン固定材料の腫瘍最大断面パラフィン包埋ブロックから4 $\mu$ m連続切片7枚を作成し、HE染色と免疫染色を施行した。

HE染色標本を用い、GISTの組織型を①紡錘形細胞型：棍棒状の核と淡明好酸性の細胞質を持つ腫瘍細胞が束状または渦巻状に増生、②類上皮型：広い好酸性細胞質を有する腫瘍細胞がシート状に増生、③混合型：紡錘形細胞型と類上皮型が混在、の3型<sup>15)</sup>に分類した(図1 a-c)。なお、後述する腫瘍内多様性を示す腫瘍では複数の組織型が混在するが、腫瘍病巣単位の組織型は、面積的に優位なもの(主たる組織型)とした。腫瘍細胞を欠き、好酸性ヒアリン様物質からなる部分を腫瘍の変性/壊死領域とし、腫瘍最大断面標本を用いて、腫瘍の変性/壊死のパターンを以下の3タイプに分類した。①Central type：腫瘍中心部に変性/壊死が認められるもの、②Diffuse type：腫瘍内にびまん性に変性/壊死が認められるもの、③Solid type：腫瘍内に変性/壊死を認めないものの。

HE標本と連続する切片を用い、以下の免疫染色を行った。KIT (MBL), CD34 (DAKO),  $\alpha$ -SMA (Sigma), デスミン (DAKO), S-100 (DAKO), Ki-67 (DAKO)。KITとCD34はGISTのマーカー、 $\alpha$ -SMAとデスミンは筋原性マーカー、S-100は神経原性マーカー、Ki-67は増殖細胞マーカーである。免疫染色はマイクロウェーブ抗原賦活後、ポリマー法(シンブルステイン MAX-PO (MULTI) kit, Nichirei)で行い、DAB (Wako)で発色した。KIT, CD34,  $\alpha$ -SMA, デスミン, S-100染色については、腫瘍細胞質がびまん性に茶褐色に強染するものを陽性とした(図1 d)。Ki-67染色では、核が明瞭に茶褐色に染色されるものを陽性とした。

腫瘍の増殖活性の指標として、HE標本で核分

裂数(対物40倍(HPF, high power field)50視野中の核分裂像の数)を、Ki-67染色標本でKi-67 labeling index(1000細胞中のKi-67染色陽性細胞数)を算出した。

### 2) 腫瘍内 heterogeneity の検索

腫瘍最大断面標本で腫瘍の組織型, KIT, CD34,  $\alpha$ -SMA, デスミン, S-100免疫染色態度別に領域分けを行い、組織型, 免疫染色態度ともに同一の領域を単位領域として、腫瘍内多様性, すなわち同一腫瘍内に複数の単位領域が存在するかどうかを検索した。

### 3) 二次耐性腫瘍の増悪様式の分類

臨床画像をもとに、腫瘍の増悪様式を以下の3つの群に分類した。(1)再増大：治療により一度縮小した腫瘍が再度増大、(2)腫瘍内結節：治療により嚢胞化した腫瘍内部に新たに造影効果を伴う結節像が出現、(3)新病変：治療前に腫瘍の存在を指摘されていない部位に新たな腫瘍が出現。

## 統計解析

統計検定にはFisherの直接法とMann-Whitneyを用い、P値0.05未満を有意差ありとした。統計処理ソフトはSPSS ver. 11.5を用いた。

## 結 果

### 二次耐性27腫瘍の病理組織学的・免疫組織学的特徴(表2)

27腫瘍病巣の組織型は紡錘形細胞型17病巣(63.0%), 類上皮型2病巣(7.4%), 混合型8病巣(29.6%)であった。腫瘍内に変性/壊死を認めるものは19腫瘍(70.4%)あり、変性/壊死領域が腫瘍中心部に存在するcentral typeが11病巣(40.8%), 腫瘍内にびまん性に存在するものが8病巣(29.6%)であった。腫瘍最大断面全体に占める面積比率では、50%未満が8例、50%以上が11例であった(データ非表示)。

免疫染色の結果は、KIT陽性率96.3%, CD34陽性率63%,  $\alpha$ -SMA陽性率40.7%であり、デスミンおよびS-100陽性例はなかった。1腫瘍のみがKIT染色陰性であったが、同腫瘍はCD34が

表2 二次耐性 GIST 病巣の病理組織学的・免疫組織学的特徴

腫瘍径	中央値	37.0 mm
	範囲	9-120 mm
組織型	紡錘形細胞型	17 (63.0%)
	類上皮型	2 (7.4%)
	混合型	8 (29.6%)
腫瘍の変性/壊死パターン	Central type	11 (40.8%)
	Diffuse type	8 (29.6%)
	Solid type	8 (29.6%)
免疫染色結果	KIT陽性	26 (96.3%)
	CD34陽性	17 (63.0%)
	α-SMA陽性	11 (40.7%)
	デスミン陽性	0 (0%)
	S-100陽性	0 (0%)
核分裂数	≤5 / 50HPF	7 (25.9%)
	6-10 / 50HPF	4 (14.8%)
	>10 / 50HPF	16 (59.3%)
Ki-67 labeling index	< 10%	7 (25.9%)
	≥ 10%	20 (74.1%)

表3 二次耐性 GIST の変性/壊死パターンと腫瘍増悪様式, 病理組織学的・免疫組織学的所見との相関

	Central type N=11	Diffuse type N=8	Solid type N=8	P
腫瘍増悪様式				0.728
再増大	9	4	5	
腫瘍内結節	1	2	1	
新病変	1	2	2	
腫瘍径 (mm)				0.282
中央値	45	38.5	26	
(範囲)	(11-120)	(20-120)	(9-70)	
組織型				0.338
紡錘形細胞型	5	7	5	
類上皮型	2	0	0	
混合型	4	1	3	
Ki-67 labeling index (%)				0.923
中央値	16.1	14	12.6	
(範囲)	(2.8-39.1)	(6.7-35.4)	(0.3-47.4)	
核分裂数 (/50HPF)				0.92
中央値	20	14.5	12.5	
(範囲)	(0-50)	(2-41)	(0-30)	
KIT発現				0.593
+	11	7	8	
-	0	1	0	
CD34発現				0.059
+	10	4	3	
-	1	4	5	
α-SMA発現				0.889
+	4	4	3	
-	7	4	5	

表 4 二次耐性 GIST の病理組織学的・免疫組織学的腫瘍内多様性

症例No	腫瘍番号	組織型	免疫染色結果			腫瘍内多様性	
			KIT	CD34	α-SMA	組織型	免疫染色
1	1	E	P	N	N	-	+
		E	P	P	N	-	+
2	1	S	P	P	N	-	+
		S	N	P	N	-	+
	2	M	P	N	N	-	+
		M	P	P	N	-	+
	3	S	P	P	N	-	+
		S	P	P	P	-	+
	4	M	P	P	N	-	-
			S	N	P	N	-
S			P	P	N	-	+
3	1	S	P	P	N	+	-
		M	P	P	N	-	-
	2	S	P	P	N	-	-
		S	P	P	N	-	+
4	1	S	N	P	N	-	+
		S	P	P	N	-	+
		M	P	P	N	+	-
6	1	S	P	N	P	-	-
		S	P	P	P	+	+
		M	P	N	N	-	-
		M	P	P	P	-	-
7	1	S	P	P	P	-	+
		S	P	N	P	-	-
	2	S	P	P	N	-	-
		S	P	N	P	-	+
	4	S	P	N	N	-	-
		S	P	N	P	+	+
		M	P	N	N	-	-
	5	S	P	P	N	-	+
			P	P	P	-	+
	6	S	N	N	P	-	+
P			N	P	-	+	
8	1	S	P	N	P	-	-
		S	P	N	P	-	-
		S	P	N	P	-	-
9	1	S	P	P	P	+	+
		E	P	P	N	-	-
2	S	P	N	P	-	-	
		P	N	P	-	-	
10	1	E	P	P	N	-	-
11	1	S	P	N	P	-	+
		S	P	P	P	-	+
	2	S	P	P	N	-	+
S		P	P	P	-	+	
12	1	S	P	N	N	+	-
		E	P	N	N	-	-
	2	S	P	N	N	-	-

組織型：S (spindle cell type、紡錘形細胞型)、E (epithelioid type、類上皮型)、M (mixed type、混合型)  
 免疫染色結果：P (陽性)、N(陰性)

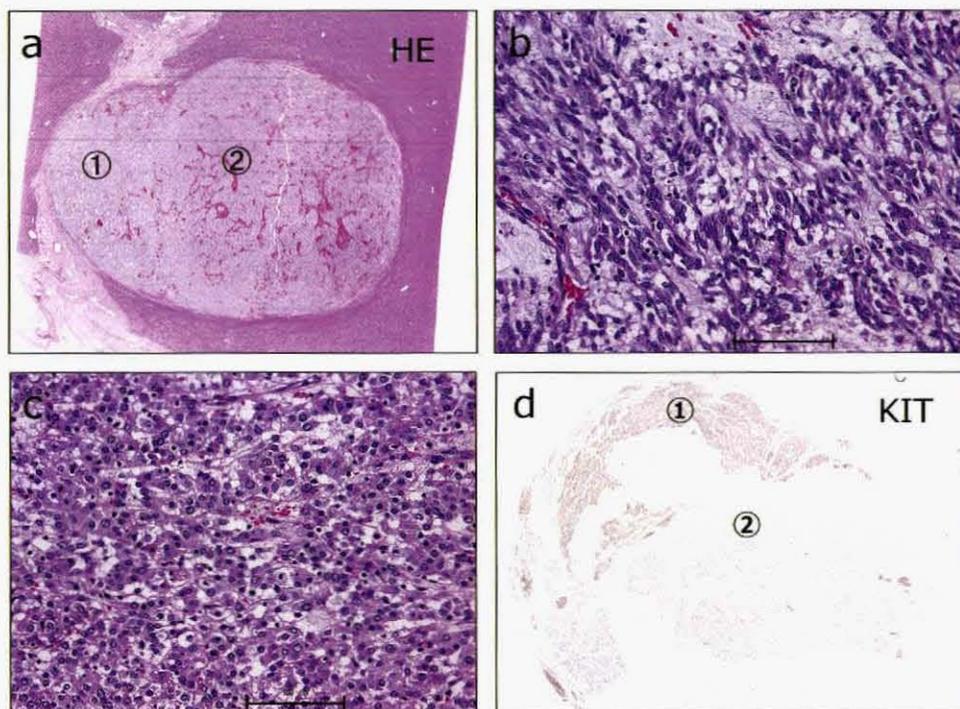


図2 二次耐性GISTの腫瘍内多様性(a-cとdは別腫瘍)  
 a: HE染色像. 同一腫瘍内に異なる組織型領域(①と②)が存在する.  
 b: aの①部分のHE染色像. 紡錘形細胞型.  
 c: aの②のHE染色像. 類上皮型.  
 d: KIT免疫染色で同一腫瘍内に陽性領域(①)と陰性領域(②)が存在する.

陽性であった.

核分裂数は16腫瘍(59.3%)が10/50HPF以上, Ki-67 Labeling indexは20腫瘍(74.1%)が10%以上であり, 高い増殖活性を示した.

#### 腫瘍の変性/壊死パターンと腫瘍増悪様式, 病理組織学的・免疫組織学的所見との相関(表3)

二次耐性腫瘍の変性/壊死のパターンと, 増悪様式(再増大, 腫瘍内結節, 新病変), 組織型, 免疫染色結果, 細胞増殖活性との相関を検討した. 再増大例は18腫瘍, 腫瘍内結節例は4腫瘍, 新病変は5腫瘍であった. いずれの項目も, 腫瘍の変性/壊死パターンとの間には有意な相関はなかった(表3).

#### 腫瘍内多様性(表4)

12症例の27腫瘍病巣で, 組織型, 免疫染色態度ともに均一であったものは9腫瘍(33.3%)のみであった. 異なる組織型領域が混在するものは6腫瘍(22.2%)(図2 a-c), 異なる免疫染色態度を示す領域が混在するもの(図2 d)は14腫瘍(51.9%)あり, 両者のいずれかに多様性を示すものは18腫瘍(66.7%)であった. 多様性の内訳は, 組織型では紡錘形細胞型と類上皮型の混在が2腫瘍, 紡錘形細胞型と混合型の混在が4腫瘍, 免疫染色では, KITが4腫瘍, CD34が7腫瘍,  $\alpha$ -SMAが6腫瘍であった.

## 考 察

GIST の多くは *c-kit* 遺伝子変異により引き起こされる受容体型チロシンキナーゼの恒常的活性化が腫瘍発現・増殖の主因であると考えられている<sup>2)3)</sup>。*c-kit* 遺伝子では KIT 蛋白の細胞膜貫通近傍の exon 9, 11 に大部分の遺伝子変異が起こり、これらは GIST 発生に関わる遺伝子変異として一次変異と呼ばれている<sup>3)</sup>。選択的チロシンキナーゼ阻害剤であるメシル酸イマチニブは切除不能または再発 GIST に対して高い抗腫瘍効果を示し、その治療成績を大きく改善した。一方で治療期間の長期化により、治療途中からメシル酸イマチニブの抗腫瘍効果が失われる晩期耐性（二次耐性）が出現することが明らかとなり、新たな臨床的問題となっている。

これまでの二次耐性 GIST の遺伝子学的検討では、KIT の細胞内領域（キナーゼ領域）に付加的遺伝子変異（二次遺伝子変異）を認める頻度が高いことが報告され、それが薬剤耐性獲得の主要な分子学的機序と考えられている。二次遺伝子変異は薬剤投与下という条件で二次的に生じる腫瘍細胞の変化である可能性が考えられる。一方で、二次遺伝子変異を有さない二次耐性腫瘍もあり、これらにおいては KIT 染色陰性となることも多いという報告もあり<sup>12)</sup>、Liegler<sup>16)</sup> や Pauwels<sup>17)</sup> はイマチニブ治療後の腫瘍において KIT 染色陰性を示し、腫瘍細胞像も円形化あるいは多形化を呈した症例を報告している。本研究では、二次耐性 GIST は組織型は紡錘形細胞型が 63% と過半数を占め、1 例を除く全例が KIT 陽性であり、他の免疫染色パネル（CD34,  $\alpha$ -SMA, デスミン, S-100）の染色態度もこれまでに報告されている原発 GIST の所見<sup>18)19)</sup>と同様であった。二次耐性 GIST に特有の病理組織学的・免疫組織学的特徴はなく、KIT 陰性化や腫瘍細胞の円形化・多形化は稀な現象と考えられる。他方、二次耐性腫瘍は高い増殖活性を示すものが多かった（表 2）。GIST 診療ガイドライン<sup>14)</sup>では核分裂数が対物 40 倍 50 視野当たり 10 個以上、または Ki-67 labeling index が 10% 以上の腫瘍は高悪性

度群として分類されている。本研究で対象とした腫瘍の 16/27 (59.3%) が核分裂数から、20/27 (74.1%) が Ki-67 labeling index からそれぞれ高悪性度群に分類された。これは、本研究で対象とした腫瘍が全例転移巣であったことに起因する可能性が高いが、原発 GIST の中で高い増殖活性を示す領域が二次耐性を獲得したクローンであることも示唆される。今後、原発 GIST における増殖活性の領域別多様性と、それに対応する二次遺伝子変異の有無を検索する必要があると考えられる。

二次耐性腫瘍は臨床画像検査所見により診断されるが、他の固形癌とは異なる特徴的な所見を示すことが知られている。すなわち、腫瘍全体の大きさが不変であっても、内部性状の変化（辺縁や内部の造影効果の増強や腫瘍内の結節像出現）が腫瘍増悪の指標となる点である<sup>20)21)</sup>。このような画像所見を示す背景には、二次耐性 GIST に特有な発生機序が関与していると考えられ、耐性腫瘍内部の性状変化と腫瘍の病理学的所見とを照合した検討が必要と考えられる。本研究では、二次耐性 GIST の変性/壊死パターンと腫瘍の増悪形式（再増大、腫瘍内結節、新病変）および病理形態学的・免疫組織学的所見との関連を検討したが、腫瘍の増悪形式、組織型、細胞増殖活性、免疫染色態度（KIT, CD34,  $\alpha$ -SMA）いずれも腫瘍の変性/壊死パターンとの間に関連はなく（表 3）、二次耐性 GIST に特有な発生機序を推定することはできなかった。

GIST の腫瘍内多様性について Sakamoto<sup>22)</sup> は、メシル酸イマチニブを含む分子標的薬による治療がされていない進行 GIST において、その転移腫瘍個々に免疫組織学的に異なる特徴を有することがあると報告している。Nishida<sup>11)</sup> や Al Batran<sup>13)</sup> も、二次耐性 GIST では同一個体内でもその転移部位により異なる二次遺伝子変異を有する腫瘍の存在例を報告している。しかしこれまで、個々の二次耐性 GIST 内での病理学的多様性について検討した研究はない。本研究で対象とした二次耐性 GIST 27 病巣では、病理組織学的には 22.2% に、免疫染色態度では 51.9% に、両者を

併せた場合は66.7%に腫瘍内多様性を認めた。前述したように、二次耐性GISTは高い増殖活性を示すことを併せて考えると、メシル酸イマチニブ治療後の耐性腫瘍内部には増殖活性の高い異なる腫瘍細胞集団のpolyclonalな増生が高頻度で生じていることが想定される。Hornickら<sup>23)</sup>は薬剤投与下の耐性腫瘍発生について、GIST腫瘍内には治療早期から多種の遺伝子変異をもったクローンが混在しており、分子標的薬の投与下で耐性遺伝子をもつ腫瘍細胞だけが選択的に残存発育し、やがて耐性病変として認識される、という仮説を提唱している。メシル酸イマチニブ投与下の腫瘍内全体の形態学および遺伝子学的変化を経時的に観察することは不可能であるが、二次耐性腫瘍内部に高頻度で病理組織学および免疫組織学的多様性が存在するという本研究結果は、Hornickらの仮説を支持するものと言えよう。

## 結 論

メシル酸イマチニブ二次耐性GISTに特徴的な病理組織学的・免疫組織学的所見は認められなかったが、同腫瘍は細胞増殖活性の高い高悪性度のものの頻度が高かった。66.7%が組織型や免疫染色態度で腫瘍内多様性を示しており、二次耐性GISTでは増殖活性の高い腫瘍細胞集団のpolyclonalな増生が高頻度で起きている可能性が示唆された。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野 畠山勝義教授、同分子・診断病理学分野 味岡洋一教授、標本作成・免疫染色の技術指導を頂きました分子・診断病理学分野の職員(山口尚之、佐藤彩子、小林和恵、種村直美)の皆様へ深謝いたします。

## 文 献

- 1) 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 and Kitamura Y: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279: 577-580, 1998.
- 2) Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R, Hibbard MK, Chen CJ, Xiao S, Tuveson DA, Demetri GD, Fletcher CD and Fletcher JA: KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 61: 8118-8121, 2001.
- 3) Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S and Fletcher JA: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 21: 4342-4349, 2003.
- 4) van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Scot R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group: Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 358: 1421-1423, 2001.
- 5) Renouf DJ, Wilson L and Blanke CD: Successes and challenges in translational research: the development of targeted therapy for gastrointestinal stromal tumours. *Clin Cancer Res* 15: 3908-3911, 2009.
- 6) Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, Issels R, van Oosterom A, Hogendoorn PC, Van Glabbeke M, Bertulli R and Judson I: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364: 1127-1134, 2004.
- 7) McLean SR, Gana-Weisz M, Hartzoulakis B, Frow R, Whelan J, Selwood D and Boshoff C: Imatinib binding and cKIT inhibition is abrogated by the cKIT kinase domain I missense mutation

- Val654Ala. *Mol Cancer Ther* 4: 2008 - 2015, 2005.
- 8) Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, Leversha MA, Jeffrey PD, Desantis D, Singer S, Brennan MF, Maki RG and DeMatteo RP: Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 11: 4182 - 4190, 2005.
  - 9) Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, Demetri GD, Joensuu H, Roberts PJ, Eisenberg BL, von Mehren M, Fletcher CD, Sandau K, McDougall K, Ou WB, Chen CJ and Fletcher JA: Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 24: 4764 - 4774, 2006.
  - 10) Wardelmann E, Merkelbach - Bruse S, Pauls K, Thomas N, Schildhaus HU, Heinicke T, Speidel N, Pietsch T, Buettner R, Pink D, Reichardt P and Hohenberger P: Polyclonal evolution of multiple secondary KIT mutations in gastrointestinal stromal tumors under treatment with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 15: 1743 - 7149, 2006.
  - 11) Nishida T, Kanda T, Nishitani A, Takahashi T, Nakajima K, Ishikawa T and Hirota S: Secondary mutations in the kinase domain of the KIT gene are predominant in imatinib - resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Sci* 99: 799 - 804, 2008.
  - 12) Liegl B, Kepten I, Le C, Zhu M, Demetri GD, Heinrich MC, Fletcher CD, Corless CL and Fletcher JA: Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol* 216: 64 - 74, 2008.
  - 13) Al - Batran SE, Hartmann JT, Heidel F, Stoehlmacher J, Wardelmann E, Dechow C, Düx M, Izbicki JR, Kraus T, Fischer T and Jäger E: Focal progression in patients with gastrointestinal stromal tumors after initial response to imatinib mesylate: a three - center - based study of 38 patients. *Gastric Cancer* 10: 145 - 152, 2007.
  - 14) 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 2010 年 11 月改訂 (第 2 版補訂版), 金原出版, 東京, 2010.
  - 15) 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 and Weiss SW: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human Pathol* 33: 459 - 465, 2002.
  - 16) Liegl B, Hornick JL, Antonescu CR, Corless CL and Fletcher CD: Rhabdomyosarcomatous differentiation in gastrointestinal stromal tumors after tyrosine kinase inhibitor therapy: a novel form of tumor progression. *Am J Surg Pathol* 33: 218 - 226, 2009.
  - 17) Pauwels P, Debiec - Rychter M, Stul M, De Wever I, Van Oosterom AT and Sciot R: Changing phenotype of gastrointestinal stromal tumours under imatinib mesylate treatment: a potential diagnostic pitfall. *Histopathology* 47: 41 - 47, 2005.
  - 18) Miettinen M, Sobin LH and Sarlomo - Rikala M: Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 13: 1134 - 1142, 2000.
  - 19) Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T and Hirohashi S: Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB - 1 grade. *Hum Pathol* 33: 669 - 676, 2002.
  - 20) Shankar S, vanSonnenberg E, Desai J, Dipiro PJ, Van Den Abbeele A and Demetri GD: Gastrointestinal stromal tumor: new nodule - within - a - mass pattern of recurrence after partial response to imatinib mesylate. *Radiology* 235: 892 - 898, 2005.
  - 21) Mabillet M, Vanel D, Albitzer M, Le Cesne A, Bonvalot S, Le Péchoux C, Terrier P, Shapeero LG and Dromain C: Follow - up of hepatic and peritoneal metastases of gastrointestinal tumors (GIST) under Imatinib therapy requires different criteria of radiological evaluation (size is not everything!!!). *Eur J Radiol* 69: 204 - 208, 2009.
  - 22) Sakamoto K, Sakurai S, Kanda T, Sakuma Y, Hishima T, Hironaka M, Bamba T, Keira Y, Takano Y, Niki T, Hasegawa T and Hirota S: Pleomorphic phenotypes of gastrointestinal stromal

mal tumors at metastatic sites with or without imatinib treatment. *Cancer Sci* 101: 1270 - 1278, 2010.

23) Hornick JL and Fletcher CD: The role of KIT in

the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* 38: 679 - 687, 2007.

(平成24年6月26日受付)

---