

剖検例にみられた胃消化管間質腫瘍(Gastrointestinal stromal tumor)の脱分化成分

田上 洋平¹ 菊地 智樹¹ 竹内 正喜¹ 曲師 妃春¹ 金丸 紘弓¹
 知野 麻依¹ 長尾 一弥¹ 齋藤 敦² 藤井 常志² 小幡 雅彦¹

Key Word: 胃消化管間質性腫瘍, 脱分化, イマチニブ

I. 要約

消化管間質性腫瘍 Gastrointestinal stromal tumor (以下GISTと略す)は、消化管のCajal細胞に起源をもつとされる間葉系腫瘍である。通常は均一な紡錘形細胞の増殖からなるが(通常型GIST), ごくまれに脱分化成分を伴うことが報告されている。今回我々は、胃原発GISTで腫瘍死した剖検症例において、GISTの脱分化成分を認めたため報告する。

II. 症例

症例は80代男性, X年Y月, 貧血精査の為施行された全身スクリーニングCTにて胃体部後壁から小弯を取り囲む27cm大の巨大な腫瘍が指摘された(図1)。Y+1月に経内視鏡的に針生検が施行された。腫瘍は組織学的に、核異型に乏しい紡錘形細胞の束状増生を認めた。免疫染色でc-kitとCD34に陽性, desminとS-100蛋白に陰性であった。以上より胃原発通常型GISTと診断した。

腫瘍が巨大で、かつ副腎転移の可能性もあったため、イマチニブによる化学療法が選択された。しかし副作用と思われる腎機能障害を認め4週間で終了した。その後緩和的ケアに移行し、X+2年に腫瘍の進行により死亡した。GISTの進展度を確認する目的で病理解剖が施行された。

解剖時、腹部の腫瘍は28cm大であった。腫瘍は胃壁と連続し胃原発腫瘍として矛盾しなかった。断面は褐色調の充実性腫瘍で、出血および嚢胞変性を伴っていた(図2)。遠隔転移は右肺下葉, 前縦隔, 全身リンパ節, 左室前壁, 右副腎にみられ, 下大静脈には腫瘍塞栓を認めた。組織学的に胃付近に存在した少数の成分において、既往の腫瘍生検検体と同様な紡錘形細胞成分がみられた(図3)。免疫染色もc-kitとCD34に陽性, desminとS-100蛋白に陰性であった。核分裂像数は50高倍率視野に対し5個未満, MIB-1

indexは1%未満であり通常型GISTとしてよい像であった。しかし転移巣を含むサンプリングした多くの腫瘍成分は、核腫大, 核不整, 核クロマチンの増加, 核小体の明瞭化, N/C比の上昇を認め肉腫様形態を示していた。腫瘍壊死を伴い, 核分裂像は50高倍率視野に対し15個であった(図4)。免疫染色でc-kitとCD34が陰性化し, AE1/AE3およびS-100蛋白の発現が認められた。MIB-1 indexは30%であった。通常型GIST成分との連続性は確認できなかったが、一元的に考えGISTの脱分化成分と判断した。

III. 考察

GISTは消化管原発間葉系腫瘍で、Cajal細胞に起源をもつとされる。消化管の間葉系腫瘍の中では最も頻度が高い。胃発生が多く、小腸, 直腸がそれに続く。多くのGISTはKITないしPDGFRA遺伝子の異常を認め、腫瘍化に関係しているとされる。形態学的には核に顕著な異型性をみない均一な紡錘形細胞の錯綜配列増殖が典型像であるが、類上皮様の形態を示すものも知られている。免疫染色ではc-kitおよびCD34に陽性が多い¹⁾。

“脱分化”という概念は1971年, Dahlinらが低悪性度の軟骨肉腫に高分化の軟骨肉腫様成分を有した症例報告で用いたのを嚆矢とし²⁾, ある細胞系列に特異的な遺伝子発現が失われたり, 分化した組織がより未分化な発達段階へ変化する現象である³⁻⁵⁾。その後脂肪肉腫⁶⁾, 平滑筋肉腫⁷⁾, solitary fibrous tumor⁸⁾などでも報告されてきた。GISTの脱分化は、当初イマチニブ等のチロシンキナーゼ阻害薬の長期投与や治療抵抗性変化が示唆されたが、近年denovoでの発生日も報告されている⁹⁻¹¹⁾。そのためイマチニブの長期投与が脱分化の真のリスクかどうかは現在のところ不明である。本症例では短期間(4週間)のイマチニブ治療がなされていた。イマチニブ投与前から脱分化成分を伴っていたのか、それとも短期のイマチニブ治療で

旭川赤十字病院 病理診断科, 消化器内科

Dedifferentiated component of gastric gastrointestinal tumor: an autopsy case.

Youhei TAGAMI¹, Tomoki KIKUCHI¹, Masayoshi TAKEUCHI¹, Kiharu MAGESHI¹, Hiromi KANAMARU¹,
 Mai CHINO¹, Kazuya NAGAO¹, Atsushi SAITOH², Tsuneshi FUJII², Masahiko OBATA¹.

1. Department of Diagnostic Pathology, Asahikawa Red Cross Hospital.

2. Department of Internal Medicine (Gastroenterology), Japanese Red Cross Asahikawa Hospital.

あってもその影響によりGISTの一部が脱分化したのかどうかは不明である。

GISTの脱分化は形態学的に、未分化/多型性ないしは、肉腫様に変化することが多いとされる¹²⁾。高度の核異型、細胞分裂像の増加、壊死もみられる。本症例でも同様の肉腫様変化が認められ、転移巣も全て脱分化成分であることから生物学的悪性度も上昇していることが示唆された。

GISTの95%程度で陽性とされるc-kitやCD34は脱分化成分では陰転化することが多い¹³⁾。加えて通常型GISTでは陽性率が低いAE1/AE3などのcytokeratinやdesmin, S-100蛋白が陽性になる例が報告されている^{9,11)}。本症例でも、免疫染色でc-kitやCD34が陰性化し、陽性像の低いAE1/AE3およびS-100蛋白の異常発現がみられた。また近年GISTの新たな免疫染色のマーカーとされるDOG1も陰性で¹⁵⁾、GISTとしての免疫形質が失われた脱分化成分として矛盾しない結果であった。

GISTが脱分化するメカニズムについてはわずかな検討がされているのみである。Antonescuらは、脱分化成分を伴ったGISTについて、通常型成分と脱分化成分の両方で*KIT*, *PDGFRA*, *BRAF*, *P53*の遺伝子異常に相違は認められなかったと報告している¹¹⁾。そのため、脱分化の背景にその他の遺伝子異常の二次的付加やエピジェネティクスな変化などが関与している可能性があるが現在のところ詳細は不明である。なお本症例では遺伝子学的検索は未施行であった。

以上、脱分化成分を多数含んだ胃GISTの剖検例を経験した。GISTが脱分化するメカニズムは現在のところ不明な点が多く、かつ治療抵抗性でもあるため、症例の蓄積によるさらなる検討が必要と思われる。

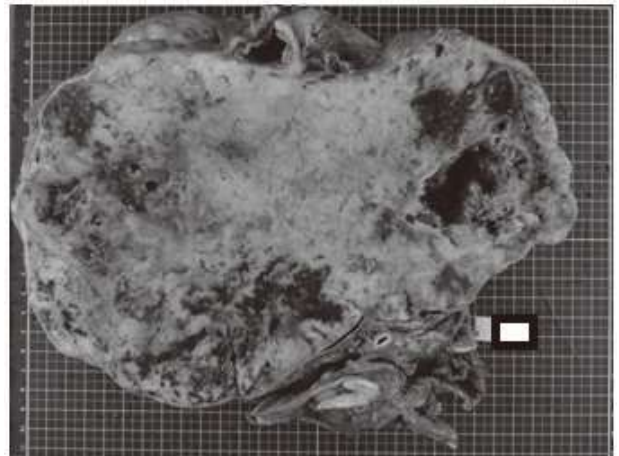


図2. 腫瘍の肉眼剖面像
28cm大の褐色調充実性腫瘍で、出血や嚢胞化を伴う。

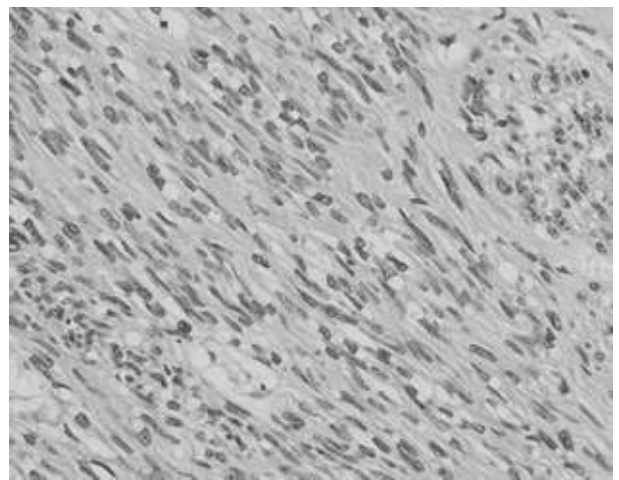


図3. 通常型GIST成分
比較的大きさの均一な紡錘形細胞の増生からなる。細胞質内空胞もみられる。

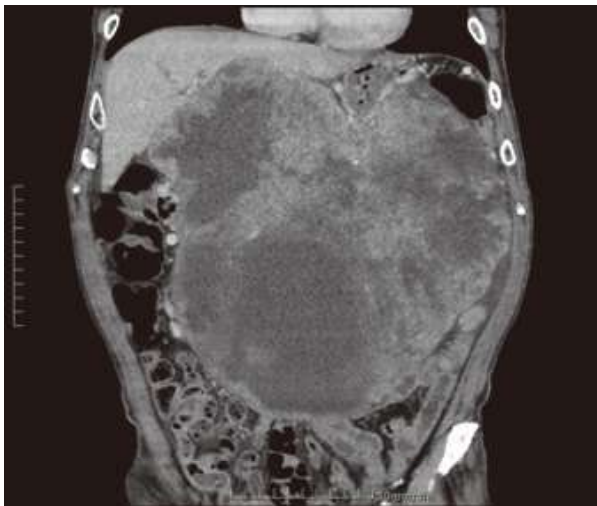


図1. 腹部CT画像
腹腔内を巨大腫瘍が占拠している。

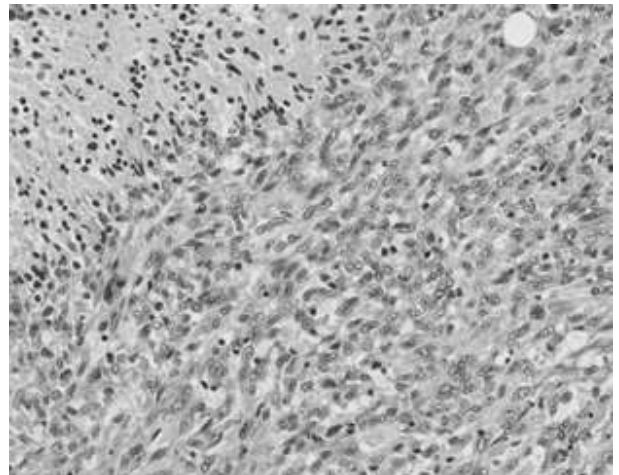


図4. GISTの脱分化成分
核小体の明瞭化、核分裂像の増加、N/C比の上昇を認める。左上には壊死を認める。

図5. 通常成分と脱分化成分の免疫染色の結果

成分	核分裂数/50HPF	MIB-1 index	CD34	c-kit	その他の免疫染色
通常	<5	<1%	+	+	desmin(-), S-100蛋白(-)
脱分化	15	30%	-	-	AE1/AE3(+), S-100蛋白(一部+) DOG-1(-), desmin(-), Myogenin(-)

文 献

- 1) WHO Classification of tumours editorial board: WHO classification of tumours, 5th edition, digestive system tumours, IARC, 439-443, 2019.
- 2) Dahlin DC, Beabout JW: Dedifferentiation of low-grade chondrosarcomas. *Cancer*. 28:461-466, 1971.
- 3) Daley GQ: Common themes of dedifferentiation in somatic cell reprogramming and cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 73:171-174, 2008.
- 4) Friedmann-Morvinski D, Verma IM: Dedifferentiation and reprogramming: origins of cancer stem cells. *EMBO Rep*. 15:244-253, 2014.
- 5) Oku Y, Shimoji T, Takifuji K, et al: Identification of the molecular mechanisms for dedifferentiation at the invasion front of colorectal cancer by a gene expression analysis. *Clin Cancer Res*. 14:7215-7222, 2008.
- 6) Evans HL: Liposarcoma: a study of 55 cases with a reassessment of its classification. *Am J Surg Pathol*. 3:507-523, 1979.
- 7) Chen E, O'Connell F, Fletcher CD: Dedifferentiated leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 18 cases. *Histopathology*. 59:1135-1143, 2011.
- 8) Mosquera JM, Fletcher CD: Expanding the spectrum of malignant progression in solitary fibrous tumors: a study of 8 cases with a discrete anaplastic component—is this dedifferentiated SFT? *Am J Surg Pathol*. 33:1314-1321, 2009.
- 9) Pauwels P, Debiec-Rychter M, Stul M, et al: Changing phenotype of gastrointestinal stromal tumours under imatinib mesylate treatment: a potential diagnostic pitfall. *Histopathology* 47:41-47, 2005.
- 10) Agaram NP, Besmer P, Wong GC, et al: Pathologic and molecular heterogeneity in imatinib-stable or imatinib-responsive gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 13:170-181, 2007.
- 11) Antonescu CR, Romeo S, Zhang L, et al: Dedifferentiation in gastrointestinal stromal tumor to an anaplastic KIT-negative phenotype: A diagnostic pitfall: Morphologic and molecular characterization of 8 cases occurring either de novo or after imatinib therapy. *Am J Surg Pathol* 37:385-392, 2013.
- 12) Karakasa C, Christensen P, Baek D, et al: Dedifferentiated gastrointestinal stromal tumor: Recent advances. *Ann Diag Pathol* 39:118-124, 2009.
- 13) Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 130:1466-1478, 2006.
- 14) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 33:459-465, 2002.
- 15) Miettinen M, Wang ZF, Lasota J: DOG1 Antibody in the Differential Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Am J Surg Pathol* 33:1401-1408, 2009.