

## GIST 再発症例の検討

竹 吉 泉,<sup>1</sup> 小 川 博 臣,<sup>1</sup> 五十嵐 隆 通<sup>1</sup>  
塚 越 浩 志,<sup>1</sup> 平 井 圭 太 郎,<sup>1</sup> 高 橋 憲 史<sup>1</sup>  
山 崎 穂 高,<sup>1</sup> 田 中 和 美,<sup>1</sup> 高 橋 研 吾<sup>1</sup>  
吉 成 大 介,<sup>1</sup> 須 納 瀬 豊,<sup>1</sup> 岩 崎 茂<sup>2</sup>  
荒 井 剛<sup>3</sup>

### 要 旨

【背景と目的】 原発 GIST に対する治療の第一選択は外科切除であるが、再発症例に対する積極的治療が GIST の治療成績向上に繋がる。2008 年に GIST 診療ガイドラインが示されてから、再発症例に対する治療の原則はイマチニブの投与である。教室の再発 GIST 症例を臨床病理学的に検討し治療法について検討した。

【結 果】 男性 3 例女性 4 例の 7 例で、平均年齢は 61.9 歳であった。原発は胃：1 例、十二指腸：1 例、小腸：4 例、直腸：1 例であった。リスク分類では中間：2 例、中間～高：2 例、高：3 例で、初再発は全例肝転移を伴い、再発までの期間は 14-77ヶ月であった。再発巣切除は 3 例で、イマチニブ投与は 4 例であった。7 例中 5 例が再再発または耐性になった。イマチニブを投与した 4 例中 3 例は耐性になり、1 例はスニチニブに変更し 2 例は局所耐性部を切除しイマチニブを継続した。7 例中 2 例死亡したが 5 例は長期生存中である。【結 語】 GIST 再発ではイマチニブ投与が第一選択であるが、耐性になった場合、全身性の場合にはスニチニブ投与、局所性では切除後イマチニブを継続投与するのがよい。(Kitakanto Med J 2013 ; 63 : 217~222)

キーワード：GIST (gastrointestinal stromal tumor), 再発, イマチニブ, スニチニブ, 切除

### は じ め に

GIST は KIT 陽性を特徴としたカハール介在細胞由来の腫瘍と考えられており、消化管間葉系腫瘍としては最も多い。1996 年に Rosai<sup>1</sup> による GIST の概念が提唱され分類がなされて以降、多数の報告とともにその病態や治療法の解明が進んできた。GIST の最も有効な治療法は完全切除であり、原発 GIST に対する治療の第一選択は外科切除である。<sup>2</sup> しかし、外科切除のみでは病勢をコントロールできない症例があるのも事実であり、再発症例に対して積極的治療を行うことが GIST の治療成績向上には重要である。本邦でイマチニブが保険適応になったのは 2003 年 7 月からであり、2008 年に GIST 診療ガイドライン<sup>3</sup> が本邦で出版されてからは、再発症例に対する治療の原則はイマチニブの投与となっている。

われわれが経験した再発 GIST 症例を臨床病理学的に検討し、治療法について検討した。

### 対 象 と 方 法

1998 年から 2012 年までに、教室で切除した GIST で再発をおこした症例、あるいは他院で切除後再発し教室で治療した GIST 症例を対象とした。年齢、性別、原発部位、手術方法、悪性度、再発形式および再発までの期間について検討し、さらに再発後の治療方法、再再発後または耐性後の治療および予後についても検討した。

### 結 果

#### 1) 性・年齢 (表 1, 2)

男性 3 例、女性 4 例の計 7 例で、初回手術時の年齢は 55 歳～77 歳までで、平均 61.9 歳であった。

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科臓器病態外科学

2 群馬県館林市成島町262-1 館林厚生病院外科

3 群馬県みどり市大間々町大間々504-6 恵愛堂病院外科

平成25年5月24日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科臓器病態外科学 竹吉 泉

表1 再発 GIST 症例 (初発～再発までの特徴と経過)

症例	年齢	性別	初発部位	初回手術	最大径 (mm)	Mitosis (/50HPF)	リスク分類 (Fletcher)	再発転移部位	再発までの期間 (月)
1	63	F	十二指腸	PPPD	55	5	中間	肝	32
2	55	M	胃	Partial resection	60	3—5	中間	肝	26
3	60	F	小腸	Partial resection	110	> 20	高	肝	14
4	58	F	小腸	Partial resection	60	—	中間～高	肝	20
5	62	F	小腸	Partial resection	101	1—2	高	肝	77
6	77	M	小腸	Partial resection	90	—	中間～高	肝, リンパ節	50
7	58	M	直腸	TPE	100	12	高	肝	47

PPPD: pylorus-preserving pancreatoduodenectomy, TPE: total pelvic exenteration

表2 再発 GIST 症例 (再発後の治療経過と予後)

症例	再発後の治療	Imatinib 投与期間(月)	mutation	Imatinib 投与後経過	予後(月) (再発後)
1	切除→ Imatinib	33	c-kit ex11	33ヵ月後 PD. 増量後も PD (多発肺転移)	62 †
2	切除, RFA → Imatinib	89～	c-kit ex11	89ヵ月 PR 継続中	107 生
3	切除	1ヵ月未満 (補助治療)	—	副作用により化学療法継続困難	6 生
4	Imatinib	69	c-kit ex11	69ヵ月後 PD. Sunitinib に変更	92 †
5	Imatinib → 切除	60	—	60ヵ月後 PD. 肝前区域切除	113 生
6	Imatinib → 切除	103	—	103ヶ月後 PD. 肝は SD も腹膜播種増大し切除	127 生
7	Imatinib	85～	c-kit ex11	85ヵ月 PR 継続中	85 生

RFA: radiofrequency ablation, PR: partial response, PD: progressive disease, SD: stable disease

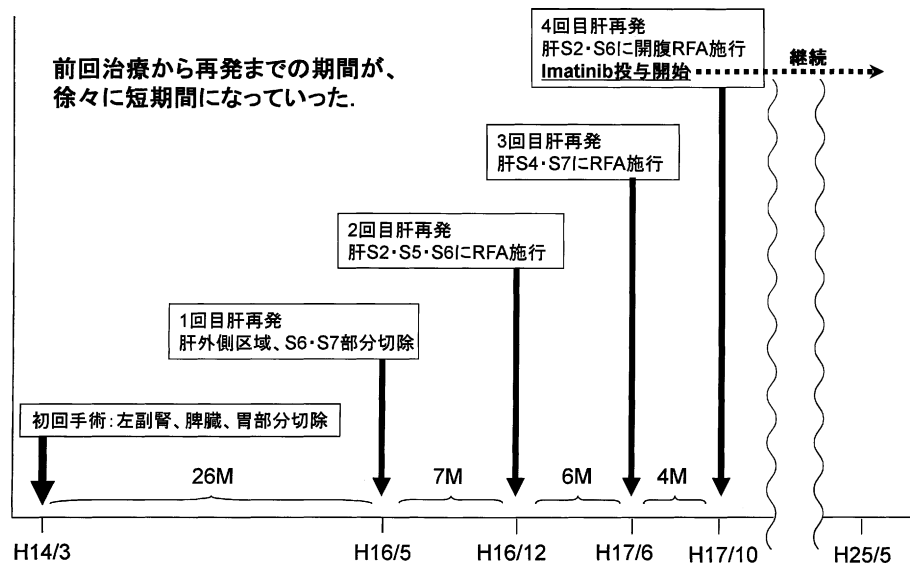


図1 症例2の臨床経過

## 2) 原発部位と手術

原発の部位は胃が1例, 十二指腸が1例, 小腸が4例, 直腸が1例であった。原則的には部分切除(胃の1例, 小腸の4例全例)を行ったが, 十二指腸の1例は幽門輪温存瘻頭十二指腸切除, 直腸の1例は骨盤内臓全摘を行った。

## 3) リスク因子と遺伝子解析

腫瘍径: 55-110mmであった。核分裂像: 強拡大50視

野あたり 5>が3例, 10<が2例で2例は不明である。腫瘍径と核分裂像を合わせた Fletcher 分類では中間リスクが2例, 中間～高リスクが2例(核分裂像が不明のため), 高リスクが3例であった。

c-kit の遺伝子解析を行った4例は全て exon11 変異例であった

## 4) 初発再発部位

1例(症例6)は肝とリンパ節に再発していたが, 他の

6例は全て肝再発であった。

### 5) 再発までの期間

14-77ヶ月で平均 38.0 カ月であった。

### 6) 再発後の初回治療

再発後最初の治療として切除を行ったのは3例で、この内2例はイマチニブが認可される前後に肝切除を行った。また1例は術後補助療法を行おうとしてイマチニブの服用を試みた際に浮腫や倦怠感が強く服用できなかったため再発後は切除を行った。残りの4例はイマチニブ投与を行った。

### 7) 再再発または耐性症例

7例中5例が再再発または耐性になった。切除後の3例中2例は再再発をおこした。1例は多発肺転移をおこし、イマチニブを使用したのが失った(症例1)。切除後のもう1例は肝切除後にさらに3回の切除+ラジオ波焼灼を行い、その後イマチニブを89カ月継続している(図1: 症例2)。

初回にイマチニブ投与を行った4例中3例は耐性になった。この内1例はスニチニブに変更した。他の2例中1例は肝再発を切除し、1例は肝転移は制御されていたが播種が増大してきたため、播種のみを切除した。2例とも術後イマチニブを継続している。

### 8) 転帰

肝再発を切除し、肺に再再発をした1例を再発後62カ月(イマチニブ投与後33カ月、原発巣切除後94カ月)(症例1)とイマチニブ耐性後スニチニブを投与した1例を再発後92カ月(症例4)で失っているが、他の5例は生存中である。

## 考 察

GISTの再発形式は肝転移が転移症例全体の約65%と報告されており、転移臓器の中では最も頻度が高い。<sup>4</sup> 教室で経験した症例でも全例初再発は肝転移を伴っていた。

2008年に本邦で出版されたGIST診療ガイドライン<sup>3</sup>では、イマチニブ未使用の再発GISTの治療方針として単発または数個までの切除可能な肝転移と局所再発のみ推奨度Cで腫瘍切除となっており、原則はイマチニブの400mg/日投与となっている。しかし、イマチニブが本邦で保険適応になったのは2003年7月からであり、ガイドラインがでるまでは、初回再発時は、切除可能な肝転移に対して腫瘍切除かイマチニブ投与か議論の分かれるところであった。

2001年に発表されたDeMatteoら<sup>4</sup>の論文では、GIST肝転移切除例では非切除例と比べて有意に予後が良好であったとしており、また肝転移切除後の予後規定因子として、再発までの期間が2年以上であった症例が2年以内であったものより有意に予後が良かったと報告している。イマチニブ登場以前、消化管肉腫に対する肝転移切除の成績は生存期間の中央値(median survival time: MST)は32~47カ月であり、イマチニブ治療のMSTの57カ月に比べて明らかに短い。また、不完全切除や手術死亡も少なからず認められる。これらデータを基にGIST肝転移の標準治療はイマチニブ治療とされた。<sup>2</sup>

われわれが初発再発巣である肝を切除した3例のうち、1例はイマチニブ認可前の症例で、もう1例も認可1年くらいの時に肝切除をした症例であった。それ以降に再発した症例についてはイマチニブ療法を初回治療の原則としていたが1例補助療法で副作用が強かったものは切除した。イマチニブ認可前の症例は再再発後はイマチニブを投与したが再発後62カ月で死亡した。そして認可1年くらいの時に肝切除をした1例は切除とラジオ波焼灼を計4回行った後イマチニブを投与して再発後107カ月の現在も生存している。<sup>5</sup> また、補助療法で副作用が強かった1例は切除後無治療で6カ月生存中である。

イマチニブはチロシンキナーゼ阻害薬であり、慢性骨髄性白血病の治療薬として開発されたが、KITのATP結合部位にも特異的に結合し活性を阻害することでGISTに対しても効果を発揮する。<sup>6</sup> 現時点では切除可能、不可能にかかわらず再発GISTの治療の第一選択としてはイマチニブの投与が原則であるとされている。欧米では再発GISTは切除可能であっても全身病であるという考え方が基本であり、第一選択であるイマチニブに耐性になった際には別の薬物による二次治療が行われ、外科的切除は原則として選択されない。<sup>7</sup>

イマチニブ治療は根治切除不能GISTの第一選択であり高い奏効率を示すものの、臨床的にcomplete response(CR)が得られるものはわずかである。<sup>8</sup> 病理学的CRはさらに少なく、Rutkowskiらの報告<sup>9</sup>ではイマチニブ治療に反応し切除を行った場合でも腫瘍細胞が完全に消失していたのはわずか13%であった。また、多くの症例でイマチニブ投与開始から2年以内にイマチニブに対する2次耐性となることが明らかになってきた。<sup>10-12</sup> また、BFR14試験において、5年間イマチニブでコントロール下であった場合でも、イマチニブの投与中止は腫瘍の再燃を惹起することが証明された。<sup>13</sup> GISTの制御はイマチニブの継続投与が前提であり、長期イマチニブの内服によりGISTが治癒したわけではない。われわれの症例ではイマチニブ投与後2年以内に2次耐性になった症例はいないが、33カ月(再再発投与例)、60カ月、69カ月、103

か月で耐性になって治療を変更している。

イマチニブの耐性は治療開始から効果を認めず、180日目までに増悪する一次耐性と、いったん治療に反応し投与開始後181日以降に増悪する二次耐性に分けられている<sup>2</sup>。われわれの症例では一次耐性のものではなく、耐性になった症例は先に述べたようにすべて二次耐性であった。二次耐性はc-kit遺伝子のexon11に加えてexon13, 14などの結合ポケットやexon17などのキナーゼ活性化ループに生じる二次変異などによって起こると言われている<sup>7,10-12</sup>。

イマチニブに耐性になった場合の治療としてはGIST診療ガイドライン<sup>3</sup>では、局所性の場合には切除・インターベンション治療またはスニチニブへの変更。全身性の場合にはスニチニブへの変更、またはイマチニブの増量もしくは同量継続となっている。しかし現在のところ本邦ではイマチニブの増量は保険適応となっていないので、現実的にはこの選択は困難である。

われわれの症例でも再発に対してイマチニブをはじめに使用した4例中3例が二次耐性になった。この内1例はスニチニブに移行したが、投与開始1週間で著明な血小板減少とDICを引き起こし、治療の継続に難渋したが減量によって対処した。そのような経験からも二次耐性になった場合、われわれは局所性耐性の場合、切除も考慮するようになった。その後の2例は再燃巣が局所性で切除可能と判断したため切除を行って、術後イマチニブ投与を継続している。

スニチニブはマルチターゲット型のチロシンキナーゼ阻害薬であり、イマチニブ耐性に対して本邦では2008年6月に保険認可になった分子標的治療薬であり、イマチニブ全身耐性に対する標準療法として確立されたとされている<sup>7</sup>。われわれが経験したようにスニチニブには血小板減少やDICなど重篤な副作用がおこることがあり、若干使用しにくい面があるのも事実であろうと思う。イマチニブ耐性獲得後に切除を行った場合は予後不良であるという意見もあるが<sup>14-16</sup>。現状において二次治療で使える唯一の薬剤であるスニチニブが重篤な副作用があり使用しにくい点や、スニチニブの投与によりさらなる耐性獲得による再増殖をきたすことを考えるとイマチニブ耐性獲得病変を切除し、その後イマチニブを継続するという治療法も考慮されるべきではないかと考えている。なおわれわれのイマチニブ耐性後に切除をした1例は、肝転移は耐性になっていなかったため、耐性になった腹膜播種のみを切除し、イマチニブを継続投与している。Mudanら<sup>17</sup>によると局所・腹膜再発例に対する治療成績の報告でも、再燃巣切除症例の方が生存期間は長いとされている。

われわれの再発症例は7例中2例が死亡したのみで、

MSTを出すに至ってはいないが、イマチニブ治療のMSTである57か月<sup>2</sup>に比べて明らかに長くなっており、切除を含めた集学的治療が良好な結果を得ているのではないかと考えている。

## 結 語

教室で経験したGIST切除後再発症例に対し臨床病理学的に検討し、再燃巣および再再燃巣/耐性巣の治療法について検討した。現在のところ再発した場合の治療はイマチニブ投与が第一選択と思われるが、イマチニブ耐性になった場合、全身性耐性か、局所性耐性かを判断し、全身性の場合にはスニチニブ投与、局所性で切除可能な場合は、切除をしてイマチニブを継続投与するのがよいのではないかと考えている。間もなくレゴラフェニブがイマチニブ、スニチニブ耐性後の治療法として保険認可されるようであるが、分子標的薬剤と手術を組み合わせた集学的治療がますます重要になってくるとと思われる。

## 文 献

1. Rosai J. Stromal tumors. In: Ackerman's surgical pathology 8<sup>th</sup>ed, St. Louis: Mosby Year Book Inc, 1996, 645-647.
2. 石川 卓, 神田達夫, 小杉伸一ら. GIST 外科治療の現況. 癌と化学療法 2011; 38: 722-727.
3. 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2版, 金原出版. 2008
4. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred Gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000; 231: 51-58.
5. 小川博臣, 竹吉 泉, 須納瀬豊ら. 集学的治療で長期にコントロールできている胃GIST術後多発性肝転移の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2011; 72: 663-669.
6. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. J Pharmacol Exp Ther 2000; 295: 139-145.
7. 菊池寛利, 太田 学, 今野弘之. 進行・再発GISTに対する集学的治療の現状. 日本消化器病学会雑誌 2012; 109: 2031-2041.
8. Mehren MV, Heinrich MC, Joensuu H, et al. Follow-up results after 9 years of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal stromal tumors (GIST). ASCO Proc 29; 10016: 2011.
9. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyczkowski P, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. J Surg Oncol 2006; 93: 304-311.

10. Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, et al. A new mutation in the KIT ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 294-299.
11. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 4182-4190.
12. Chen LL, Trent JC, Wu EF, et al. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 5913-5919.
13. Ray-Coquard IL, Bui NB, Adenis A, et al. Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: Results of the prospective BFR14 randomized phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment : A French Sarcoma Group Study. *ASCO Proc* 2010 ; 28 : 10032.
14. Sym SJ, Ryu MH, Lee JL, et al. Surgical intervention following imatinib treatment in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *J Surg Oncol* 2008 ; 98 : 27-33.
15. Yeh CN, Chen TW, Tseng JH, et al. Surgical management in metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients after imatinib mesylate treatment. *J Surg Oncol* 2010 ; 102 : 599-603.
16. Mussi C, Ronellenfusch U, Jakob J, et al. Post imatinib surgery in advanced/metastatic GIST : is it worthwhile in all patients? *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 403-408.
17. Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, et al. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma. *Cancer* 2000 ; 88 : 66-74.

## A Study on Recurrent Gastrointestinal Stromal Tumor

Izumi Takeyoshi,<sup>1</sup> Hiroomi Ogawa,<sup>1</sup> Takamichi Igarashi<sup>1</sup>  
Hiroshi Tsukagoshi,<sup>1</sup> Keitaro Hirai,<sup>1</sup> Norifumi Takahashi<sup>1</sup>  
Hotaka Yamazaki,<sup>1</sup> Kazumi Tanaka,<sup>1</sup> Kengo Takahashi<sup>1</sup>  
Daisuke Yoshinari,<sup>1</sup> Yutaka Sunose,<sup>1</sup> Shigeru Iwazaki<sup>2</sup>  
and Tsuyoshi Arai<sup>3</sup>

- 1 Department of Thoracic and Visceral Organ Surgery, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan
- 2 Department of Surgery, Tatebayashi Kosei Hospital, 262-1 Narushima-machi, Tatebayashi, Gunma 374-8533, Japan
- 3 Division of Surgery, Keiaido Hospital, 504-6 Oomama, Oomama-machi, Midori, Gunma 376-0101, Japan

**Background and Purpose :** Although the first choice of medical treatment for a primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) is surgical excision, active treatment against recurrence leads to improved treatment outcomes among patients with a GIST. Since the establishment of GIST treatment guidelines in 2008, the principle treatment of recurrence has been imatinib administration. Patients with recurrent GIST in our department underwent clinicopathological examination and treatment evaluation. **Results :** Seven patients (3 men and 4 women) with a mean age of 61.9 years were analyzed. The primary tumor sites were the stomach (n=1), duodenum (n=1), small intestine (n=4), and rectum (n=1). Risk classification results were middle (n=2), middle to high (n=2), and high (n=3). All patients with a first recurrence also had hepatic metastases, and the period to the first recurrence ranged from 14 to 77 months. Three patients underwent excision of the recurrent lesions, and four patients underwent imatinib administration. Five of the seven patients had re-recurrence/resistance; this included three of the four patients who had received imatinib. One patient was changed to sunitinib treatment, and two patients underwent excision of local resistant sites and continued imatinib treatment. Two patients died, and five patients have been alive for a long time period. **Conclusions :** Imatinib administration is the first treatment choice for GIST recurrence. However, if the disease becomes resistant, sunitinib may be effective in systemic cases and excision followed by the continuation of imatinib may be effective in localized cases. (Kitakanto Med J 2013 ; 63 : 217~222)

**Key words :** GIST (gastrointestinal stromal tumor), recurrence, imatinib, sunitinib, excision