

イマチニブが長期に奏効している同時性肝転移を伴う 消化管間質腫瘍の1例

宇野 太^{a*}, 藤原康宏^b, 藤原俊義^a

^a岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器外科学, ^b広島市立広島市民病院 外科

A case of gastrointestinal stromal tumor with synchronous liver metastases showing long-term disease control by imatinib

Futoshi Uno^{a*}, Yasuhiro Fujiwara^b, Toshiyoshi Fujiwara^a

^aDepartment of Gastroenterological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8558, Japan,

^bDepartment of Surgery, Hiroshima City Hospital, Hiroshima 730-8518, Japan

Radical surgery is the primary treatment for gastrointestinal stromal tumor (GIST), so that unresectable GIST has been considered a fatal disease, and the median duration of survival for patients with an unresectable GIST before the era of molecular targeted therapy has been about 18 months. Since the recent development of agents for molecular targeted therapy, including imatinib mesylate, the prognosis of unresectable GIST has been dramatically improved. The B222 trial reported that a median time to progression and a median overall survival for advanced GIST treated with imatinib of 24 months and 57 months, respectively. We recently experienced a case of gastrointestinal stromal tumor with synchronous liver metastases maintained in whom the disease was controlled for 4 years by imatinib. The patient is 37-year-old man and he took imatinib mesylate at 400mg/day with no adverse events. Both primary and metastases lesions responded well to imatinib treatment, and this efficacy has endured for 4 years, such that surgical intervention is now considered possible. While GIST is a relatively rare disease and clinical evidence is still poor, we document our considerations for the therapy in this case as well as the results.

キーワード：イマチニブ (imatinib), GIST

緒 言

消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor : GIST)は比較的稀な疾患であるが、近年分子標的薬の登場で切除不能な症例でも長期予後が期待できるようになった¹⁾。今回我々は両葉にまたがる同時性肝転移を伴う胃 GIST 症例にイマチニブ投与し、4年間の長期にわたって病勢コントロールができていた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：37歳男性。

主 訴：胃の逆流感。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：胃の逆流感を主訴に前医受診し、上部消化管内視鏡施行などの精査にて肝転移伴う胃 GIST と診断され、当

院に紹介受診した。

血液検査所見：CEA, CA19-9などの腫瘍マーカー含め血算・血液生化学検査に異常を認めなかった。

上部消化管内視鏡検査：胃体上部前壁に潰瘍を伴う70mm大の粘膜下腫瘍病変あり、潰瘍底から粘膜下腫瘍内部の組織生検を施行し、c-kit(+), CD34(+), S-100(-), α -SMA(-)にて GIST と診断された(図1 a, b)。

Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) 所見：胃体上部に巨大腫瘍を認め、同部位にはフルオロデオキシグルコース (FDG) の高集積を認めた(図1 c)。その他、肝転移含め明らかな転移を示唆する FDG の異常集積は見られなかった。

Ethoxybenzyl-Magnetic Resonance Imaging (EOB-MRI) 所見：肝外側区, S4, S6に脂肪抑制 T2 強調画像で高信号、拡散強調画像で高信号の腫瘍を認めた。同腫瘍は EOB の造影では早期相で低信号を示した(図2)。

治療経過：PET-CT と EOB-MRI 所見が、肝転移の有無について一致しなかったが、PET-CT などでは肝転移巣が比較的小さかったため指摘できなかったと判断し、両葉にま

平成25年1月11日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7257 FAX：086-221-8775

E-mail：funo@md.okayama-u.ac.jp

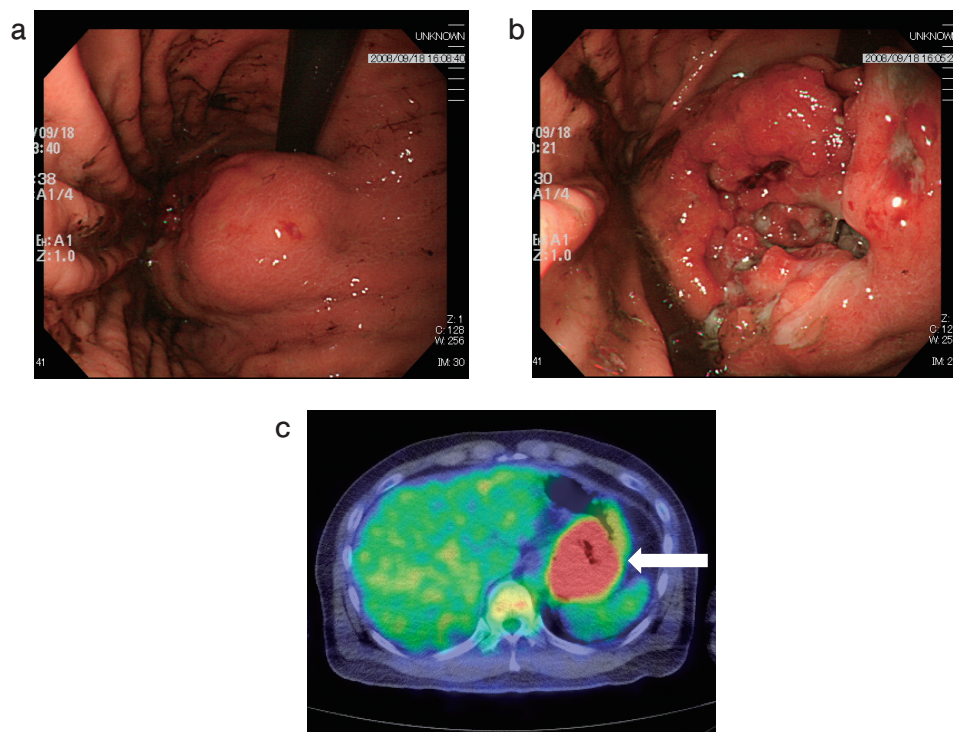


図1 上部消化管内視鏡・PET-CTでの原発巣所見

a：上部消化管内視鏡反転画像。胃体上部前壁に70mm大の粘膜下腫瘍病変あり。胃内には古い出血を示唆する凝血塊を認めた。b：上部消化管内視鏡反転近接画像。粘膜下腫瘍病変は潰瘍を伴っており、ここから腫瘍内部の組織生検を施行した。c：PET-CT所見（TOSHIBA, Aquiduo16）。PET-CTで胃上部に約70mm大の不整形腫瘍を認め、腫瘍にFDGの集積も認めた。

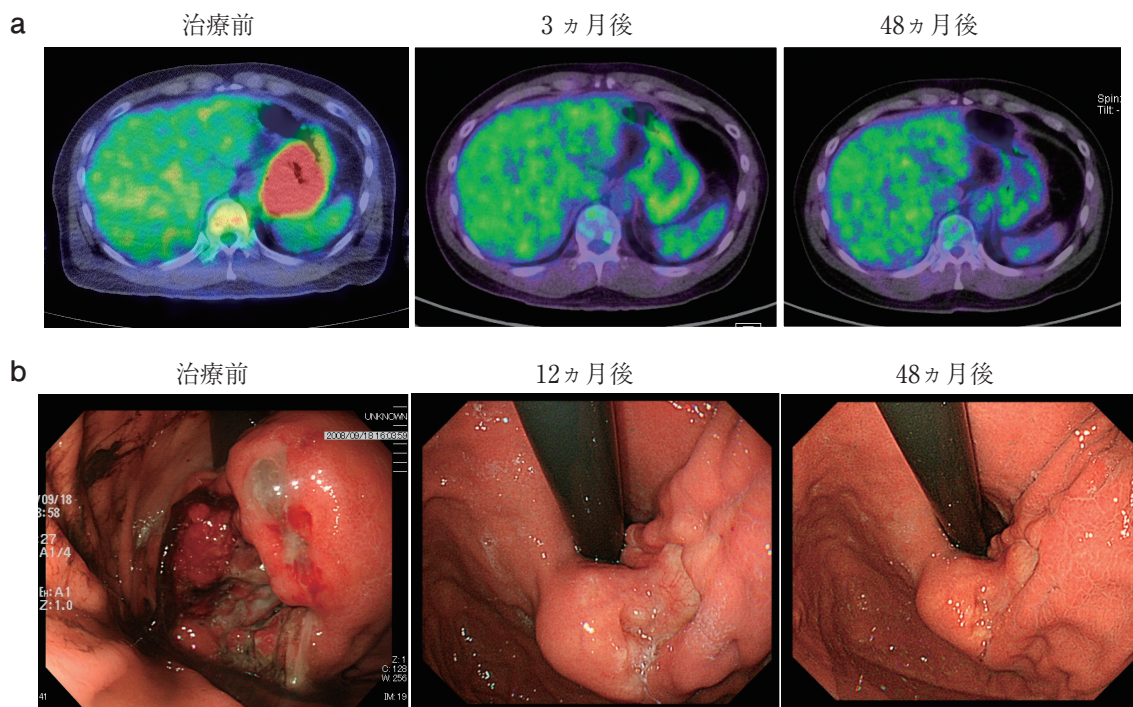


図3 GIST 原発巣治療経過

a：PET-CTでの治療効果判定（治療前；TOSHIBA, Aquiduo16, 治療開始後；SIEMENS biograph 16）。左：治療前，中：治療開始3ヵ月後，右：治療開始48ヵ月後。治療後は腫瘍へのFDG集積を認めない。b：上部消化管内視鏡での治療効果判定。左：治療前，中：治療開始12ヵ月後，右：治療開始48ヵ月後。腫瘍の著明な縮小を認めるが、完全消失は得られていない。

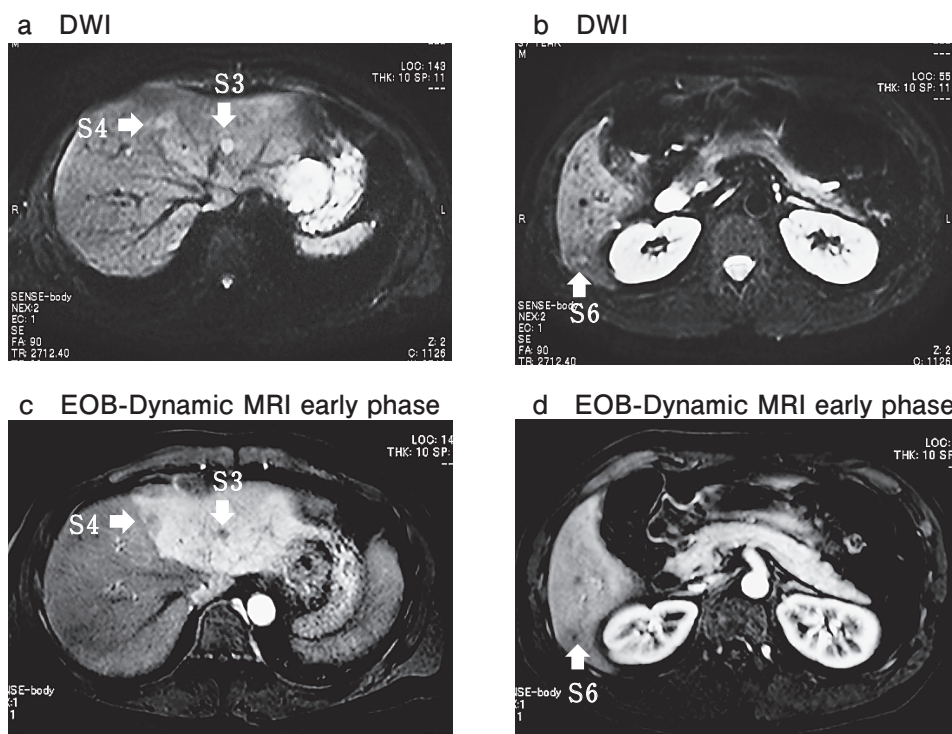


図2 肝転移巣所見 (Philips Medical Systems, Intera-Achiva 1.5T)

a : MRI 拡散強調画像 ($b = 8$)。肝 S3・S4 に高信号の病変 (矢印) を認めた。b : MRI 拡散強調画像 ($b = 8$)。肝 S6 に高信号の病変 (矢印) を認めた。c : EOB Dynamic MRI 早期相。拡散強調画像で高信号を示した S3, S4 の病変は、EOB 造影早期相で低信号を示した。d : EOB Dynamic MRI 早期相。拡散強調画像で高信号を示した S6 の病変は、EOB 造影早期相で低信号を示した。

たがる同時性肝転移を伴う胃 GIST と診断した。その上で微小転移を含め外科的に根治術を行うことが困難と判断し、イマチニブを 400mg/day で投与開始した。イマチニブによると思われる有害事象は血液毒性含め、全く認めなかった。イマチニブ内服開始 3 ヶ月後の PET-CT では原発巣に見られた FDG の集積が消失した (図 3 a)。上部消化管内視鏡でも、原発巣はイマチニブ内服開始 12 ヶ月後に明らかに縮小し、腫瘍内にあった潰瘍も縮小し浅くなっていた (図 3 b)。肝転移巣については PET-CT や造影 CT での指摘は治療開始前から困難であったが、その後も指摘はできないままであったため EOB-MRI で評価していったが、イマチニブ内服開始後病変は増大傾向なく、大きさの変化もほとんど見られなかった (図 4)。イマチニブ治療開始から 4 年が経過するが、現時点までイマチニブによると思われる副作用も全く見られず、部分奏効 (PR) を維持できている (図 3, 4)。しかし、完全奏効 (CR) を達成することなく、今後も治療継続が必要な状況である。

考 察

GIST に対する治療の第一選択は外科的切除であるが、原発・再発に関わらず切除不能例にはまずイマチニブによる治療が選択される²⁾。B2222試験では切除不能または再発

GIST に対するイマチニブの無増悪生存期間中央値が 24 ヶ月、全生存期間中央値が 57 ヶ月と報告された¹⁾。これは分子標的薬剤が登場する以前の切除不能・再発 GIST の全生存期間中央値が 1.5 年と極めて不良であった頃に比べると劇的な改善である³⁾。しかしながら、進行 GIST に対してイマチニブ治療で CR を得ることは極めて困難であり⁴⁾、BFR14試験では長期病勢コントロール下であってもイマチニブ中止によって病勢悪化の結果が報告され、いわゆる life long のイマチニブ治療継続の妥当性も示唆されている⁵⁾。このような背景から、進行 GIST に対してイマチニブ治療後に外科的介入 (surgical intervention) を試みることも議論となっているが、明確な治療指針がないのが現状である⁶⁾。また、本邦では切除可能な GIST 肝転移患者の治療方法に関する第 II 相試験 (TRIGIST) でイマチニブ治療と外科的治療の比較検討が行われる予定であったが、症例集積の遅れから中止となっており、進行 GIST についてはエビデンスが乏しい中で治療戦略を検討せざる得ない状況である。

本症例は両葉にまたがる多発肝転移を伴う胃 GIST と診断された。希少疾患であることもあり GIST 肝転移特有の MRI 画像所見を論ずることは難しいが、転移性多発肝腫瘍として矛盾しない EOB-MRI の所見が得られたため、根治

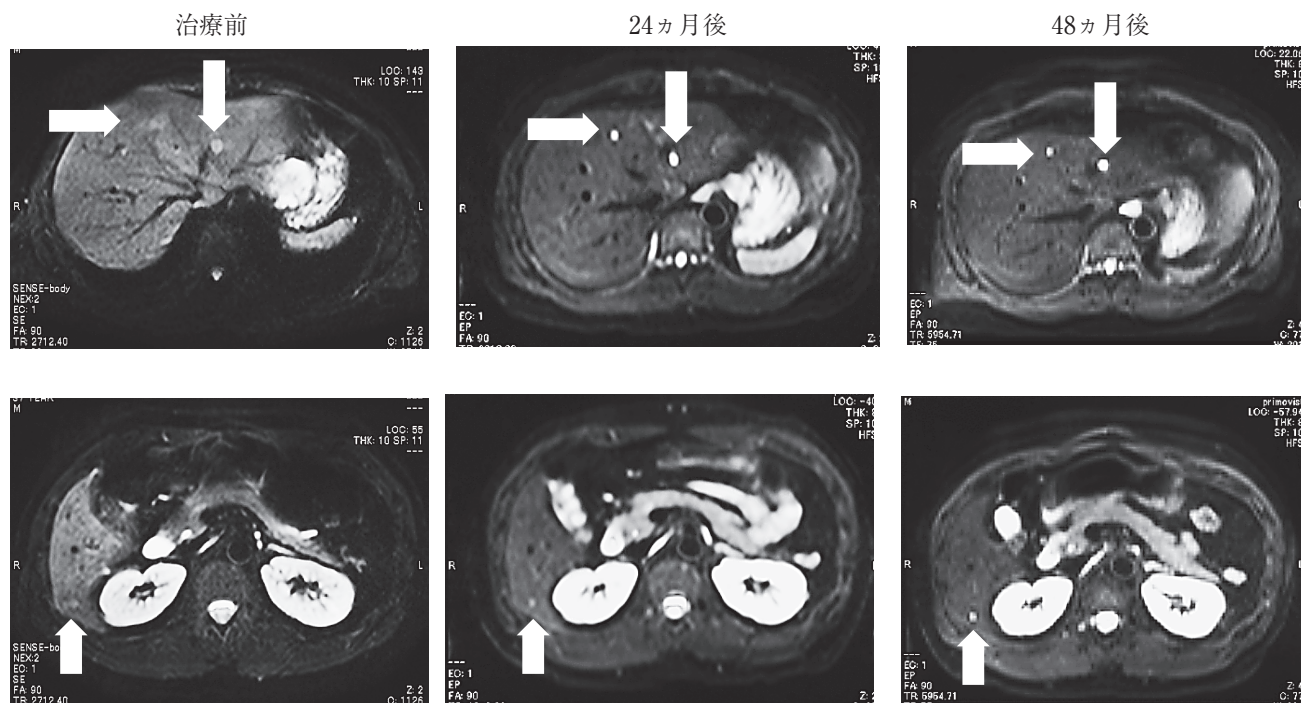


図4 GIST 肝転移巣治療経過

MRIでの治療効果判定（治療前；Philips Medical Systems, Intera-Achiva 1.5T 拡散強調画像（ $b = 8$ ），治療開始後；SIEMENS MAGNETOM Avanto 1.5T 拡散強調画像（ $b = 50$ ））。左：治療前，中：治療開始24ヵ月後，右：治療開始48ヵ月後。矢印で病変図示。肝S3・S5・S6の高信号領域は増大傾向なく，一部縮小を認めた状態で経過している。

切除術が困難な症例と判断してイマチニブ治療を導入した。イマチニブ投与においても血液毒性や浮腫など強い副作用を示すことがあるが⁷⁾，本症例では4年間の長期投与においてイマチニブによる有害事象を全く認めていない。治療効果については，今までの報告同様CRを得られないまでもPRが持続できている⁴⁾。B2222試験の結果からは治療開始から約2年でイマチニブ耐性獲得となる症例が多いと考えられ¹⁾，イマチニブ治療開始から既に4年が経過した本症例では，イマチニブ耐性獲得も十分念頭に置きながらの治療継続となる。

イマチニブの感受性については，*c-kit*などの遺伝子変異検索によって予測され得るが⁸⁻¹⁰⁾，本症例では遺伝子検索が実施されていない。今後，イマチニブ治療継続していった場合には，イマチニブ耐性獲得・セカンドラインの薬物選択という状況も十分考えられ，その際に*c-kit*など遺伝子検索情報が重要となってくることは課題として挙げられる。一方で前述したsurgical interventionに関してはイマチニブ奏効中での切除が予後良好と示唆されるという知見があり⁶⁾，本症例でも現状のPR維持期間に手術を推奨すべきと考えられる。しかし，十分な検討症例数が無いために強く推奨されるエビデンスがあるとは現時点では言い切れない。本症例で外科的介入を試みた場合，胃切除に加え肝切

除という比較的侵襲が高い手術を受けた後に，現状と同じく可能な限りイマチニブ投与を継続するという治療方針になり，イマチニブ治療のみで副作用なく長期に病勢コントロールできている現状では患者から外科的切除の同意は得られていない。このような状況では，今後もsurgical intervention含めた最新の知見を患者に十分情報提供しながら治療戦略選択していくことが重要と思われる。

結 語

GISTは比較的稀な疾患のため，エビデンスの蓄積も遅れがちである。その中で，今回我々は両薬にまたがる同時性肝転移を伴う胃GIST症例にイマチニブ投与し，4年間の長期にわたって病勢コントロールができていた貴重な症例を経験した。

文 献

- 1) Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, Corless CL, Fletcher CD, Roberts PJ, Heinz D, Wehre E, Nikolova Z, et al. : Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. J Clin Oncol (2008) 26, 620-625.

- 2) GIST 診療ガイドライン 2010年11月改訂 (第 2 版補訂版), 日本
癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST 研究会編, 金原出版, 東京
(2010).
- 3) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM,
Brennan MF : Two hundred gastrointestinal stromal tumors :
recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann
Surg* (2000) 231, 51-58.
- 4) E Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele
AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA,
Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, et al. :
Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced
gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* (2002) 347, 472-
480.
- 5) Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M,
Bertucci F, Duffaud F, Chevreau C, Cupissol D, Cioffi A, Emile
JF, Chabaud S, et al. : Discontinuation of imatinib in patients
with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of
treatment : an open-label multicentre randomised phase 3 trial.
Lancet Oncol (2010) 11, 942-949.
- 6) Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh
D, Fletcher CD, Demetri GD, Bertagnolli MM : Surgical
management of advanced gastrointestinal stromal tumors after
treatment with targeted systemic therapy using kinase
inhibitors. *J Clin Oncol* (2006) 24, 2325-2331.
- 7) 大西一功 : Imatinib mesylate 投与の実際と注意すべき薬物有害
反応. *血液・腫瘍科* (2003) 46, 40-44.
- 8) 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, et al. : Kinase
mutations and imatinib response in patients with metastatic
gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* (2003) 21, 4342-
4349.
- 9) Lasota J, Miettinen M : Clinical significance of oncogenic KIT
and PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumours.
Histopathology (2008) 53, 245-266.
- 10) Nishida T, Takahashi T, Miyazaki Y : Gastrointestinal stromal
tumor : a bridge between bench and bedside. *Gastric Cancer*
(2010) 12, 175-188.