

術前イマチニブ投与により手術が可能となった骨盤内 GIST の 1 例

中島 信幸¹, 加藤 成一¹, 臼井 幸男¹, 篠崎 哲男¹
 添田 宗市¹, 川上 正能¹, 金 伯士¹, 花井 一也¹
 星 昭夫¹, 野本 剛史¹, 寺地 敏郎¹, 貞廣 莊太郎²

¹東海大学医学部外科学系泌尿器科, ²東海大学医学部外科学系消化器外科

SUCCESSFUL RESECTION OF A GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR IN THE PELVIS WITH IMATINIB MESYLATE AS NEOADJUVANT THERAPY

Nobuyuki NAKAJIMA¹, Seiichi KATO¹, Yukio USUI¹, Tetsuo SHINOZAKI¹,
 Shuichi SOEDA¹, Masayoshi KAWAKAMI¹, Hakushi KIM¹, Kazuya HANAI¹,
 Akio HOSHI¹, Takeshi NOMOTO¹, Toshiro TERACHI¹ and Sotaro SADAHIRO²

¹The Department of Urology, Tokai University

²The Department of General Surgery, Tokai University

We report a case of marginally resectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) in the pelvis treated with neoadjuvant intent before subsequent successful surgical resection. A 46-year old man presented with urinary frequency and rectal discomfort with tenesmus. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) revealed a 12 cm diameter mass between the bladder and rectum and the margin of the tumor and prostate was unclear. No metastases were evident. Trans-rectal needle core biopsy confirmed c-kit positive GIST. Because of the locally advanced nature of the tumor, immediate surgical resection would have required total pelvic exenteration with eternal colostomy and urinary diversion. Therefore, the patient was treated with imatinib mesylate 400 mg daily in anticipation of adequate tumor size reduction to enable a more simplified surgical approach. After 3 months of imatinib therapy, MRI demonstrated a reduction in tumor size of 60%. Consequently, a complete surgical resection including the bladder, prostate and part of the sigmoid colon with temporary ileostomy and ileal conduit was performed. Pathological findings of the resected specimen showed widespread degeneration with cystic changes, necrosis, and hypocellularity, as well as nodules of residual viable c-kit positive tumor cells. The patient has been treated with imatinib mesylate for 39 months following the operation without tumor recurrence.

(Hinyokika Kiyo 57 : 135-139, 2011)

Key words : GIST, Neoadjuvant therapy, Imatinib mesylate, Surgical resection

緒 言

消化管間質腫瘍 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) に対する治療は, 切除可能であれば手術療法が第一選択であり, 完全切除できた場合, その予後は比較的良好である。一方, 切除不能症例や不完全切除に終わった症例に対しては, メシル酸イマチニブ (グリベック® (以下, イマチニブ)) による薬物療法が行われる。初期の病勢コントロール率は比較的良好であるが, 無増悪生存期間は中央値でおおよそ20カ月, 生存期間の中央値はおおよそ50カ月と薬物療法単独での根治は望めない¹⁻³⁾。そこで切除不能症例や marginally resectable 腫瘍に対し, イマチニブによる術前補助化学療法を施行後, 手術を行う試みがされており, その有用性が報告されている⁴⁻⁷⁾。今回われわれは, イマ

チニブ投与により腫瘍を縮小させた後, 完全切除可能となった骨盤内 GIST 症例を経験したので報告する。

症 例

46歳, 男性。既往歴, 家族歴に特記すべきことなし。1年前より頻尿, 排便困難感を自覚していた。健診にて10cm大の下腹部腫瘍を指摘され, 精査目的で当科を受診した。身体所見では, 恥骨上部に小児頭大, 弾性軟の腫瘍を触知。直腸診では, 直腸前面粘膜下に腫瘍を触れ, 腫瘍の圧迫による直腸狭窄を認めた。大腸内視鏡では, 直腸腹側に粘膜面正常な腫瘍性病変を認め, 粘膜下腫瘍が疑われた。血液生化学および尿検査では, 中性脂肪が軽度高値以外は明らかな異常を認めなかった。CEA 4.5 ng/ml, AFP 3.1 ng/ml, CA19-9 15.6 U/ml, PSA 3.99 ng/ml と腫瘍マーカー

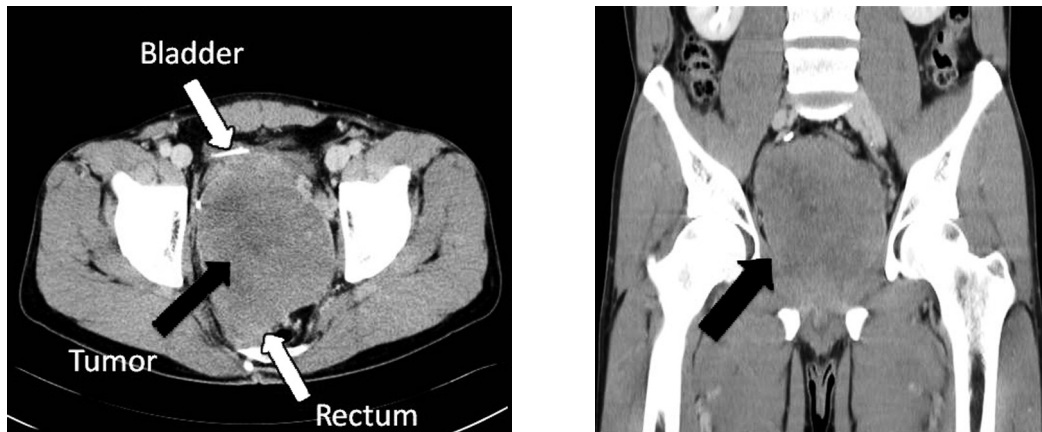


Fig. 1. Original Abdominal CT showed a 12 cm diameter mass with heterogeneous enhancement between bladder and rectum.

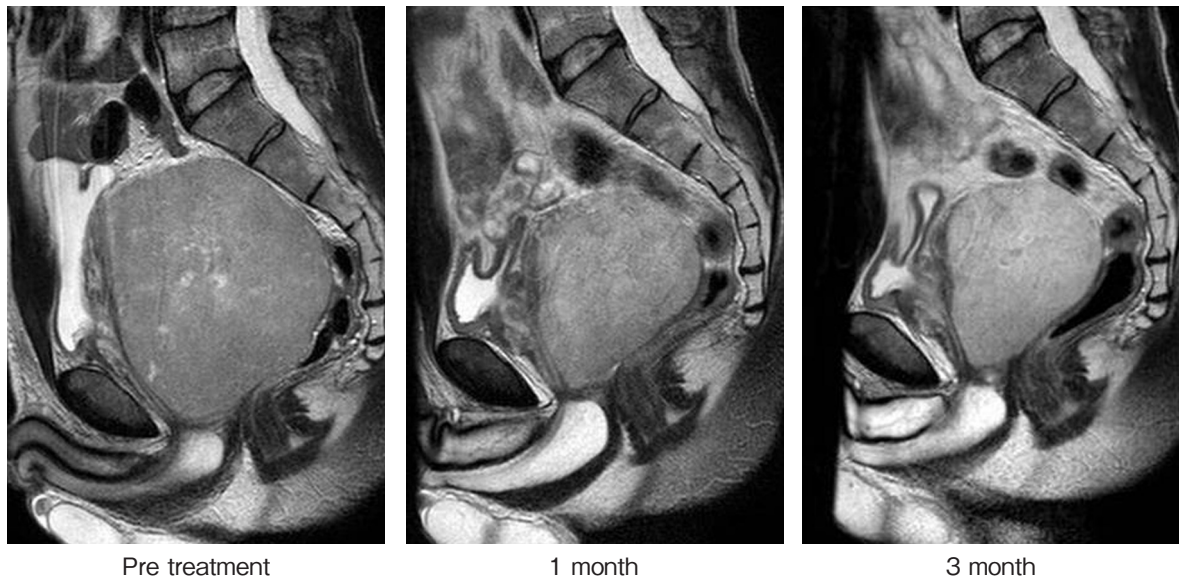


Fig. 2. MRI T2W images revealed change of the tumor size through neoadjuvant therapy with imatinib mesylate, and a 60% reduction in tumor size after three months of imatinib therapy.

は正常であった。腹部CTでは、膀胱と直腸の間に造影にて淡く不均一に染まる最大径12 cmの腫瘍を認めた (Fig. 1)。腫瘍により膀胱、前立腺は腹側に、直腸は背側に強く圧排されており、腫瘍との境界は不明瞭であった。診断のため、経直腸的腫瘍針生検を施行し、病理結果は gastrointestinal stromal tumor (GIST), spindle cell type KIT (+), CD34 (+), α -SMA (-), desmin (-), S-100 (+/-), vimentin (+), MIB-1 index <5%, mitosis 1/50 HPF (Fig. 3) であった。明らかな転移は認めなかった。

手術の可否について検討したが、腫瘍が膀胱、前立腺、直腸へ浸潤している可能性があるため骨盤内臓全摘術が必要であり、その場合、尿路変更術および永久人工肛門が必須となること、骨盤内をほぼ占拠する大きさの腫瘍であり、出血のコントロールが困難となる可能性があること、不完全切除となる可能性が十分に考えられることなどから、いわゆる、marginally re-

sectable GIST と判断した。そこで、術前補助療法としてイマチニブを投与し腫瘍の縮小を図った後に、手術を行う方針とした。

グリベック® 400 mg/日の内服を開始した。下痢、悪心・嘔吐、浮腫、倦怠感などの明らかな副作用を認めず、内服の継続は可能であった。投与開始3カ月後、腫瘍は60.3%縮小した (Fig. 2)。投与開始5カ月後まで内服を継続したが、さらなる縮小効果を認めなかった。そこで手術のタイミングと判断し、1カ月の休薬後に手術を施行した。腫瘍は膀胱、前立腺および直腸と強固に癒着していたため、膀胱・前立腺と直腸壁の一部を一塊として摘出した。一時的回腸ストマおよび回腸導管を造設した。手術時間は7時間30分、出血量は6,759 mlであった。回腸ストマは術後3カ月で閉鎖した。病理所見は、腫瘍の大部分は変性、壊死に陥っているが、一部、紡錘形で c-kit 陽性の腫瘍細胞が集簇して残存している部分を認めた (Fig. 3)。腫

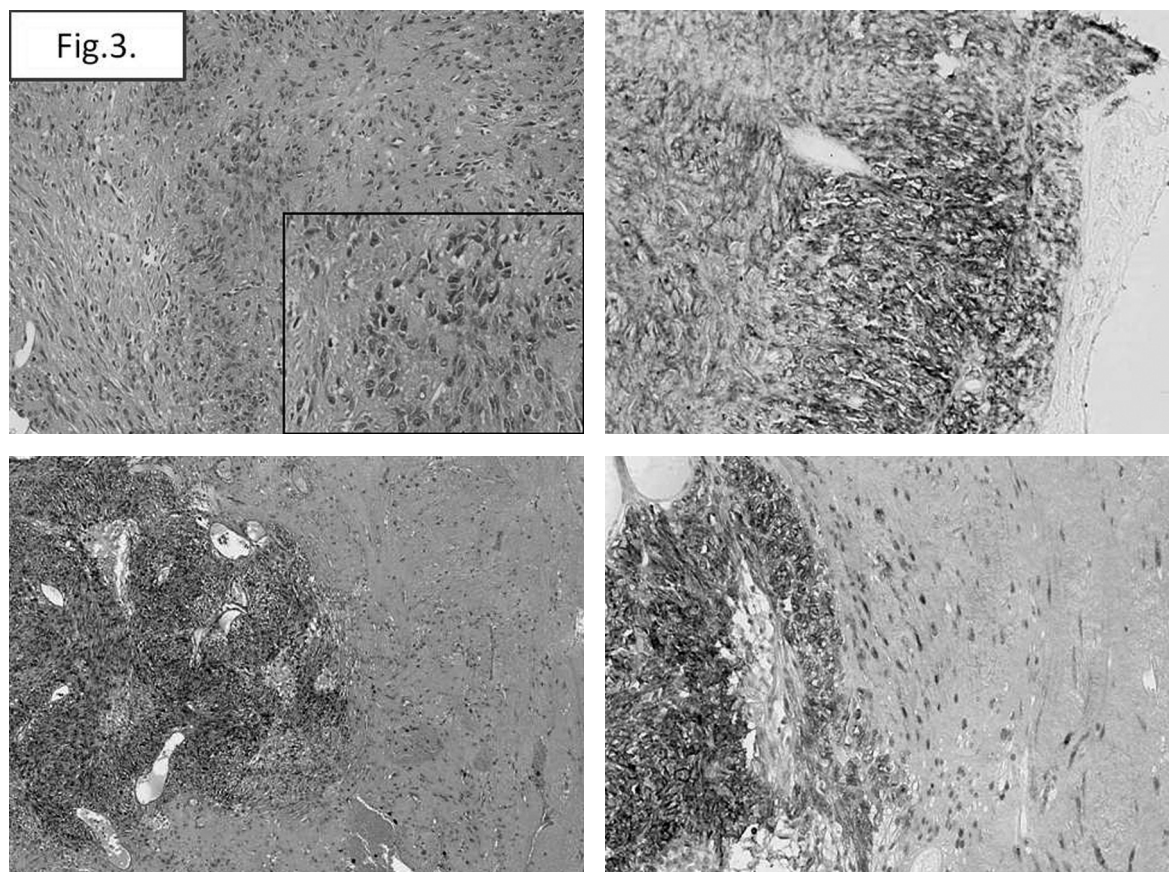


Fig. 3. Comparison of microscopic finding between the biopsy specimen and the excised specimen. Upper stand—The microscopic finding of the biopsy specimen shows many c-kit positive spindle shaped tumor cells with nuclear atypia (magnification in the small window). Lower stand—The microscopic finding of the excised specimen shows widespread degeneration with cystic change, necrosis, and hypocellularity, and also nodules of residual viable c-kit positive tumor cells.

瘍は直腸平滑筋層から発生していた。

病理結果より腫瘍は完全切除できたと判断したが、高リスク群であり、術後補助療法が必要と判断した。術後1カ月経過した時点でグリベック® 400 mg/日の内服を再開し、術後39カ月経過後、再発を認めず、内服を継続中である。

考 察

GISTは消化管間葉系腫瘍の一種で、消化管筋層内に認められるカハール介在細胞に由来する。発生頻度は10万人に1～2人程度と低く、50～60歳代に多い。発生部位は、胃が60～70%と最も多く、小腸が20～30%で、食道や大腸にも発生する⁸⁾。カハール介在細胞には細胞の増殖をコントロールするKIT蛋白がみられるが、GISTではKIT蛋白が非常に多く発現しており、細胞の異常増殖が誘発されて腫瘍を形成する⁹⁾。KIT蛋白を合成する遺伝子であるc-kitを調べてみると、GISTではエクソン11やエクソン9に遺伝子の変異が認められることが多い。イマチニブはKIT蛋白を選択的に阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑え抗腫瘍効果を発揮する^{1,2)}。GISTは健康診断などで

消化管粘膜下腫瘍として見つかる場合が多いが、2 cmを越え、生検などでGISTと診断された場合は治療の対象となる。唯一完治が期待できるのは手術による完全切除である¹⁰⁾。転移を認めるなどの完全切除が不可能な場合や術後に残存腫瘍を認める場合は、イマチニブによる薬物療法が行われる。奏効率は比較的良好で、CR (complete response) とPR (partial response) とSD (stable disease) を足した病勢コントロール率は70～90%と高い^{1,2,11)}。しかし、投与を継続すると耐性が生じるため、無増悪生存期間中央値は18～20カ月、生存期間中央値は49～57カ月と報告されている¹⁻³⁾。そこで、イマチニブにより腫瘍を縮小させた後、残存腫瘍を手術で完全に切除する試みが行われている⁶⁾。Bauerら⁴⁾の報告では、イマチニブ単独群に比べ、手術併用群では予後が改善する可能性が示唆された。また、手術の時期はイマチニブにより病勢がコントロールされている間、すなわち、腫瘍が最大限縮小してから、再度増大するまでの間に手術を行う方法がもっとも予後が良いことが分かった^{5,7)}。本例は、明らかな転移は認めないが、骨盤内を占拠する巨大腫瘍であり、膀胱、前立腺、直腸などの周辺臓器へ浸潤

している可能性が疑われる, いわゆる, marginally resectable GIST であった. そこで術前補助療法を5カ月間行い, 腫瘍縮小効果が最大限得られたものと判断し手術を施行した. 骨盤内を占拠するような巨大なGISTでは膀胱浸潤を認める症例も散見される¹²⁾. 本症例でも浸潤の可能性を考慮し, 膀胱と前立腺を同時に摘出したが, 結果的には腫瘍の浸潤は認めなかった.

イマチニブ投与による組織学的な変化について, Bumming ら¹³⁾は, イマチニブ投与で, 腫瘍は広範囲に壊死, 硝子質化を来し, 腫瘍細胞はまばらで, その核は小さく, 凝縮していたと述べている. また, 有糸分裂の割合は, 5/50 HPF から 0/50 HPF に, 細胞増殖インデックスは10%から1%未満へ減少していたと報告している. 本症例でも同様の組織学的変化を認めており, イマチニブがKIT 蛋白を選択的に阻害し, 結果として腫瘍細胞のアポトーシスの誘導や増殖の抑制が生じたものと考えられる. 一方, 一部には治療前と同様の viable な腫瘍細胞が残存している部分も見られ, これらの腫瘍細胞がイマチニブに対する耐性化に関与している可能性がある.

GIST の術後の再発リスクは, 腫瘍径や細胞分裂の速さで異なっており¹⁰⁾, 高リスク群では2年で約半数の症例で再発する¹⁴⁾. そこで, イマチニブの術後補助療法が検討された. Z9001 試験では術後1年間にわたりイマチニブを投与し, プラセボ群と比べて無再発生存率は有意に改善された¹⁵⁾. この結果より, ガイドラインでは中・高リスク症例に対し, グリベックによる術後補助療法が推奨されている¹⁰⁾. しかし, 至適投与期間については1年では短いと考えられており, 現在, より長期の術後補助療法に関する臨床試験 EORTC 62024 (中高リスク患者において無治療群と2年投与群の比較), SSGXVIII (高リスク患者における1年投与群と3年投与群の比較) が進行中であり, その結果が待たれる. また, 進行 GIST に対し, イマチニブを投与し病勢コントロールが得られていても, 1年や3年で中断すると急速に増悪が生じるため, さらなる継続が必要と考えられている^{16,17)}. 本症例のような高リスク患者では, 術後補助療法を行わなかった場合には50%以上で再発を認める¹⁴⁾. これを腫瘍細胞の残存によるものと考えれば, 本症例のような marginally resectable GIST では, 少なくとも3年程度の術後補助療法が必要と考える.

結 語

今回われわれは, 大腸原発の骨盤内巨大 GIST の1例を経験した. 術前のイマチニブ投与にて, 腫瘍が縮小したため手術が可能となり, 最終的に排便機能が温存できた. イマチニブの効果で腫瘍の大部分は変性,

壊死していたが, 少数の viable な腫瘍細胞の残存を認めた. 術後補助療法としてイマチニブの投与を継続しており, 術後39カ月が経過した現在再発を認めていない.

参 考 文 献

- 1) Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, 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* **26**: 620-625, 2008
- 2) Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al.: Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* **26**: 626-632, 2008
- 3) Van Glabbeke MM, Owzar K, Rankin C, et al.: Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST): a meta-analysis based on 1,640 patients (pts). *ASCO* 2007
- 4) Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al.: Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* **117**: 316-325, 2005
- 5) Raut CP, Posner M, Desai J, et al.: Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* **24**: 2325-2331, 2006
- 6) Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, et al.: Phase II trial of neoadjuvant/adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ACRIN 6665. *J Surg Oncol* **99**: 42-47, 2009
- 7) Dematteo RP, Maki RG, Singer S, et al.: Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* **245**: 347-352, 2007
- 8) 西田俊朗, 廣田誠一: GIST Educational Book. メディカルレビュー社, 2003
- 9) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al.: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* **279**: 577-580, 1998
- 10) 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
- 11) Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al.: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* **364**: 1127-1134, 2004
- 12) 飯島 智, 岩永 純, 久保直樹, ほか: 膀胱・尿管・直腸浸潤をきたした回腸 GIST の1例. 長野

- 赤十字病院医誌 **18** : 64-69, 2005
- 13) Bummig P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, et al. : Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib : a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer* **89** : 460-464, 2003
- 14) Takahashi T, Nakajima K, Nishitani A, et al. : An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol* **12** : 369-374, 2007
- 15) DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. : Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **373** : 1097-1104, 2009
- 16) Rios M, Lecesne A, Bui B, et al. : Interruption of imatinib (IM) in GIST patients with advanced disease after one year of treatment : updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long term survival. *ASCO* 2007
- 17) Le Cesne A, Ray-Coquard I, Buïet B, et al. : Continuous versus interruption of imatinib (IM) in responding patients with advanced GIST after three years of treatment : a prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. *ASCO* 2007
- (Received on July 23, 2010)
(Accepted on November 14, 2010)