

症例報告**スニチニブが奏功しconversion surgeryを施行したイマチニブ耐性再発胃GISTの1例**

河越 環^{**}, 神津慶多^{**}, 辻本広紀^{*}, 菅澤英一^{*}, 野村信介^{*}, 伊藤 希^{*},
原田 学^{*}, 長谷和生^{*}, 岸 庸二^{*}, 上野秀樹^{*}

防医大誌 (2020) 45 (3) : 100 – 105

要旨:【緒言】 イマチニブ耐性の切除不能進行・再発胃Gastrointestinal stromal tumor (GIST) に対してはスニチニブを中心とした内科的治療が第一選択となっているものの、未だ予後不良である。切除不能局所再発については、分子標的薬使用後のconversion surgeryに関する報告も存在するが、その臨床的有用性に関する明確なエビデンスはない。今回われわれは、イマチニブに部分耐性を示した切除不能再発胃GISTに対して、スニチニブが奏功し、外科的切除しえた症例を経験したため報告する。論文掲載については患者本人より同意を得た。

【症例】 70歳代の男性。2004年に前医で21cm大の巨大胃粘膜下腫瘍に対して胃全摘術を施行され、病理組織診でGIST (Miettinen分類moderate risk, modified Fletcher分類high risk) と診断された。その後2005年から2011年にかけて脾門部及び左横隔膜下に計3回の局所再発を認め、その都度イマチニブ (400mg/日) 投与ののち外科的切除を施行された。2013年に肝門部、左横隔膜下、脾周囲に再発腫瘍を認め、イマチニブ (400mg/日) の投与で臨床的完全寛解となり、その後もイマチニブを継続していたところ、2018年6月に約8cm大の充実性成分を伴う肝門部腫瘍が出現した。腫瘍は脾頭部～体部、門脈、腹腔動脈、総肝動脈への浸潤も疑われ、イマチニブ耐性を示した胃GIST再発の診断で当院に紹介受診となった。スニチニブ (50mg/日) の投与により腫瘍は約5cm大まで縮小し、2019年7月 (スニチニブ投与後1年目) に腫瘍切除の方針となった。術中所見では腫瘍は肝尾状葉と一体化しており短肝静脈を巻き込んでいたものの、その他の主要血管や他臓器への明らかな浸潤を認めなかったため、尾状葉切除により一塊に切除しえた。病理学的には、胃GIST肝門部局所再発の肝浸潤の診断であった。手術から9カ月経過した現在、分子標的薬を使用せずに経過観察しているが再発なく外来通院している。

【結語】 イマチニブ部分耐性の切除不能肝門部局所再発GISTに対して、スニチニブ投与により腫瘍縮小を認め、切除しえた症例を経験した。

索引用語 : GIST / スニチニブ / 外科的切除 / conversion surgery

緒言

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の進行・再発病変に対する治療の第一選択はイマチニブ投与である¹⁾。しかしイマチニブをはじめとしたチロシンキナーゼ阻害薬 (以下, TKI) は長期投与による耐性化を生じるという問題がある²⁾。イマチニブに感受性を示したGISTの進行・再

発病変については外科的切除により予後が改善したとの報告もあるが^{3, 4)}、イマチニブ耐性GISTに対する治療手段は限られており、イマチニブに耐性を示し、スニチニブの投与後にconversion surgeryを施行した報告は皆無である。今回われわれはイマチニブに耐性を示した切除不能局所再発GISTに対してスニチニブが

*防衛医科大学校外科学講座
Department of Surgery, National Defense Medical College,
Tokorozawa, Saitama 359-8513, Japan.

**自衛隊福岡病院外科
Department of Surgery, Japan Self Defense Forces Hospital
Fukuoka, Kasuga, Fukuoka 816-0826, Japan.

令和2年5月1日受付
令和2年5月14日受理

奏功したためconversion surgeryを施行し、9カ月間TKIの投与なしに無再発である症例を経験したので報告する。

症 例

患者：70歳代男性。

主訴：なし。

既往歴：特記すべき既往なし。

前医加療歴：2004年に、前医で21cm大の巨大胃粘膜下腫瘍に対して開腹胃全摘術（Roux-en-Y再建）を施行された。切除検体の免疫染色所見はKIT陽性、CD34、アクチン（HHF35）、S-100は陰性であり、胃GIST（Miettinen分類 moderate risk, modified Fletcher分類 high risk）と診断された。Surgical marginは陰性であったが腫瘍の漿膜面への露出が疑われた。2005年にCTで脾門部に腫瘍性病変が出現し、局所再発と診断された。イマチニブ（400mg/日）の投与により腫瘍の縮小が得られたため、2008年に開腹腫瘍摘出術が施行された。その後2009年に左横隔膜下に2度目の再発を、2010年にも同部位に3度目の再発を認め、いずれもイマチニブ投与の後に腫瘍摘出を施行された。計3回の切除検体は全て病理学的にGISTの再発として矛盾しないものであった。2013年に肝門部、左横隔膜下、脾周囲にそれぞれ再発腫瘍を認め、イマチニブが再開された。その後腫瘍は嚢胞状に変化し、充実性成分が消失したことから臨床的完全寛解と判断し、以後イマチニブの内服を継続しつつ経過観察されていた。2018年6月のCTで肝門部に充実性成分を伴う腫瘍が出現したことから加療目的で当院を紹介受診した。

当院での加療歴：当院初診時のCTでは肝尾状葉に約8cm大の腫瘍を認め（Figure 1a）、腫瘍は門脈左右分岐部から右枝にかけて半周性に接しており、脾頭部～体部、門脈、腹腔動脈、総肝動脈への浸潤も疑われたことから切除不能と判断し、2018年7月より二次治療としてスニチニブ（50mg/日：3週投薬1週休薬）を開始した。2018年9月の腹部CTで腫瘍は5cm大に縮小し、充実性成分が消失し部分寛解と診断した（Figure 1b）。2019年6月のMRIでは、腫瘍内部に一部充実性成分の存在が疑われるものの、他臓器や主要血管への浸潤は明かでなく

（Figure 2）、切除可能と判断した。腫瘍のスニチニブに対する耐性化が疑われること、画像上

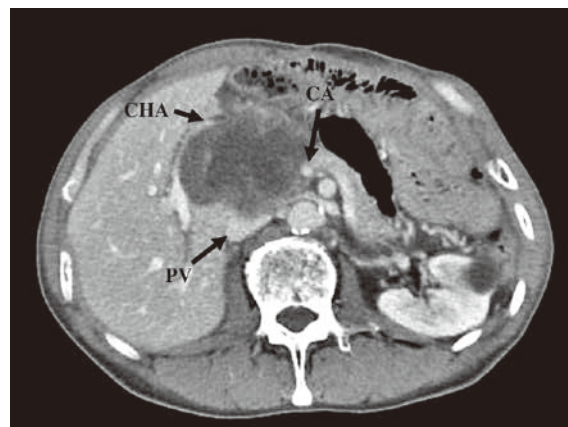


Figure 1a. 2018年6月時腹部造影CT（平衡相）。肝門部に充実性成分を伴った約8cm大の腫瘍を認め、脾頭部～体部、門脈、腹腔動脈、総肝動脈への浸潤が疑われた（CA: 腹腔動脈, CHA: 総肝動脈, PV: 門脈）。

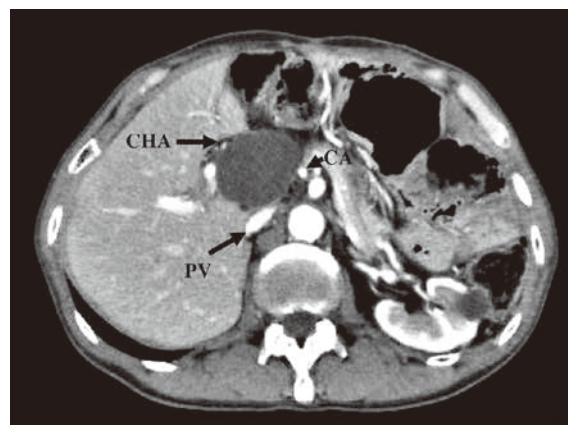


Figure 1b. 2019年12月時腹部造影CT（門脈相）。腫瘍は約5cm大に縮小し、内部の充実性成分が消失し、主要血管や他臓器への浸潤も明らかではなくなった（CA: 腹腔動脈, CHA: 総肝動脈, PV: 門脈）。

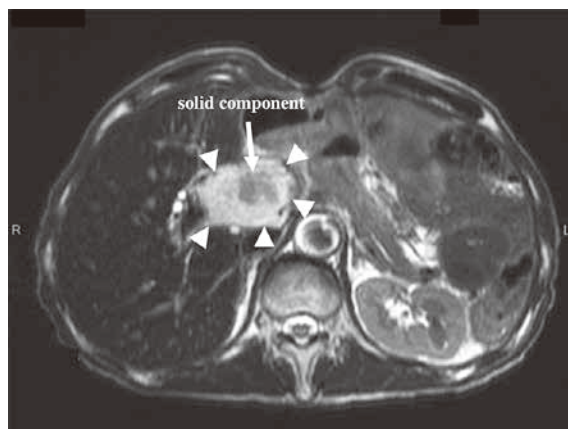


Figure 2. 術前MRI画像（T2強調像）。腫瘍内部に一部充実性成分の存在が疑われた（矢頭：再発腫瘍）。

は腫瘍を遺残なく切除できると思われること、それにより予後延長が得られるかについては十分なエビデンスが存在しないことをご本人に説明した上で、2019年7月（スニチニブ開始から1年後）に腫瘍切除の方針となった。

全身麻酔下、仰臥位で手術を行った。既存の手術痕に沿って上中腹部正中切開で開腹した。創直下に小腸の広範な癒着を認めたが、明らかな腹膜播種や、術前に指摘されていなかった転移巣は認めなかった。腫瘍は肝尾状葉と一塊になっており肝転移と診断した。術中エコーを行うと、腫瘍はArantius管の尾側に限局していた。腫瘍は短肝静脈を2本巻き込んでいたが、

そのほかの主要血管や膵臓を含めた他臓器への浸潤は認めなかった。尾状葉切除により腫瘍を摘出し、エコーで残存病変がないことを確認して閉腹した。手術時間は338分、出血量は531gであった。合併症なく経過し、術後12日で軽快退院となった。

検体は60×45×30cmで腫瘍断端は陰性であった（Figure 3a, b）。免疫組織化学的に腫瘍細胞はKIT, DOG-1, CD34が陽性、S-100・desminが陰性でGIST再発として矛盾しない所見であった。腫瘍は肝外から尾状葉に浸潤しており、局所再発肝浸潤と診断された。

術後9カ月経過した現在、TKIを投与せず嚴重に経過観察しているが再発なく外来通院している。

考 察

GISTは消化管に発生する間葉系腫瘍であり、その60～70%が胃原発であるとされる⁵⁾。近年、イマチニブなどのTKIの有効性が明らかとなり切除不能GISTや進行・再発GISTの予後は大きく改善した⁶⁾。一方でイマチニブの問題点として、耐性を生じること、臨床的完全寛解が得られにくいこと、臨床的完全寛解が得られても腫瘍細胞の残存が認められる症例が存在すること、などが挙げられる。特に耐性に関しては、初期耐性が約15%で生じ⁷⁾、さらに長期投与に伴い二次耐性を生じることから、イマチニブによる切除不能GIST患者の5年無再発生存率は30%程度とされている²⁾。

我が国のガイドライン¹⁾では、イマチニブ部分耐性GISTに対する治療選択肢として多標的受容体型TKIであるスニチニブの投与、イマチニブの増量、外科的治療がある。ただしTKI耐性による進行・再発GISTに対する手術適応は、局所再発及び一部の切除可能肝転移に限定しており、特に肝転移症例については外科的切除単独による完治は望めないとされている¹⁾。

イマチニブ感受性の切除不能GISTに対して、イマチニブ投与により腫瘍縮小したことで外科的切除しえた局所再発症例や肝転移症例で比較的良好な予後を認めたとの報告がなされている^{3, 4)}。一方でイマチニブ耐性の切除不能GISTに対する集学的治療については十分な検証がな



Figure 3a. 切除検体。再発病変は尾状葉切除により一塊に切除し得た。

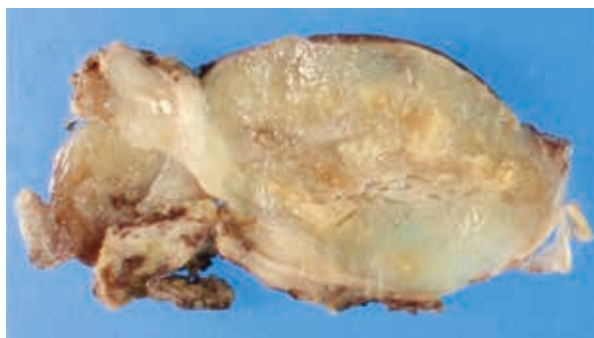


Figure 3b. 病理標本マクロ画像。腫瘍は肝外から尾状葉に浸潤しており、病理学的に局所再発肝浸潤の診断となった。

されていない。本症例ではイマチニブ耐性切除不能局所再発GISTに対して、スニチニブの1年間の投与によって病勢のコントロールが得られたのちにconversion surgeryを行い合併症なく切除しえた。イマチニブ耐性GISTの2次治療としてのスニチニブの有効性は、無増悪期間の中央値が27.3週（95%信頼区間：16.0~32.1週）とされており⁸⁾、切除可能と判断後、1年経過した時点でconversion surgeryの可能性について説明した。

イマチニブ耐性の切除不能GISTに対するスニチニブ投与及びconversion surgeryに関して、2008年にRukaらが4例を報告している⁹⁾。うち3例は小腸もしくは小腸間膜原発、1例は下部食道~噴門原発であり、胃原発症例はなかった。またいずれの症例についても経過観察期間中に（13~16カ月）再発や合併症を認めず、イマチニブ耐性切除不能GISTであってもスニチニブの奏功により病変の完全切除が可能となったならば、切除により長期の病勢コントロールできる可能性があると結論している。また、Yehらは2001年から2014年までの間に、イマチニブ耐性局所進行・再発GIST症例に対するスニチニブ投与について前向きコホート研究を行い、スニチニブ投与のみを行った群と、スニチニブ投与が奏功し腫瘍切除可能となったが経過中腫瘍の増大を認めたために切除に踏み切った群を比較し、後者で全生存期間、無再発生存期間の延長を認めたと報告している¹⁰⁾。この報告では非切除群が、切除群と比較して進行度などの点から元来予後不良であった可能性があるものの、切除群において術後3年以上無再発で経過している症例が27%存在しており、外科的切除が予後改善に寄与している可能性がある。

一方、Rautらは50例の再発GIST（腹膜再発24例、肝転移1例、腹膜再発+肝転移25例）に対するスニチニブ投与後の外科的切除を後方視的に解析しているが、46例で顕微鏡的もしくは肉眼的腫瘍遺残を認めただけでなく、54%の症例に何らかの合併症を認め、8例で再手術を要し、1例死亡例が存在するなど、前治療を受けた後の手術の難しさを示している¹¹⁾。減量手術の意義という点でも、手術時にスニチニブへの

耐性がなかった症例では耐性があった症例よりも比較的予後は良かったとしているものの、選択バイアスが強く手術の予後との関連の評価は困難である。TKI投与下での切除不能GISTに対する減量手術の適応判断については患者因子を含めて慎重に検討すべきだろう。

肝転移を伴うGISTに対してスニチニブ投与で転移巣が縮小したのち根治切除しえた報告もある。Wangらは約15cmの2つの肝転移を伴うイマチニブ不寛容小腸GISTの症例に対して、原発巣切除後のスニチニブ投与により肝転移巣が縮小し完全切除しえたと報告している¹²⁾。一次治療におけるイマチニブと同様に、スニチニブ投与下での肝転移症例においても集学的治療としての外科的介入は有効である可能性がある。GIST肝転移例に対する集学的治療ではラジオ波焼灼療法（radiofrequency ablation, 以下、RFA）についても報告があり、ChenらはTKI投与下での腫瘍径5cm以下のGIST肝転移症例について根治切除を行った15例とRFAを行った10例で比較している。その結果、無再発生存期間中央値がRFAでは9カ月、外科的切除では29カ月とRFAで有意に局所再発が多いものの、有害事象についてはRFAで4例（40%）、外科的切除で9例（60%）とRFAの方が少なかった¹³⁾。RFAに関しては適応とする腫瘍径の議論も必要であるが、外科的治療に比して低侵襲な治療であり今後重要な選択肢となりうると思われる。

イマチニブ及びスニチニブに対して耐性または不寛容を示す転移性あるいは切除不能GIST患者に対する新規治療薬としては、マルチターゲットキナーゼ阻害剤であるレゴラフェニブが2013年に保険収載された。レゴラフェニブはイマチニブ・スニチニブ耐性GISTにおいて無増悪期間が約4.8カ月と報告されており、プラセボ群の約0.9カ月と比較して有意に良好な結果を示している¹⁴⁾。本症例では、スニチニブ耐性となった時点でconversion surgeryを行うか、レゴラフェニブによる3次治療を行うかは議論の余地はあるが、上記のような長期生存を期待できる点において適切なタイミングでの外科的介入も治療戦略の一つとして有用であると考えられる。今後同様の症例を蓄積し、スニチニブ投与後

の至適な手術のタイミングの検討や、conversion surgery後の補助化学療法の臨床的意義に関しても検討が必要である。

結 語

イマチニブに部分耐性を示した胃GISTの切除不能局所再発に対し、二次治療として投与したスニチニブが奏功し、外科的切除しえた症例を経験した。イマチニブ耐性・切除不能GISTに対しての、スニチニブ投与後のconversion surgeryは集学的治療戦略のひとつとして有用である可能性があり、同様の症例の蓄積によりその臨床的意義を明らかにする必要があると考えられた。

利益相反

論文内容に関して特記すべき利益相反関係にある企業、団体などはありません。

文 献

- 1) 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3版, 金原出版2014.
- 2) Kanda, T.,Ishikawa, T., Hirota, S., Yajima, K., Kosugi, S., Ohashi, M., Suzuki, S., Mashima, Y., Ajioka, Y and Hatakeyama, K.: Prospective Observational Study of Imatinib Therapy in Japanese Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: Longterm Follow-up and Second Malignancy. *Jpn J Clin Oncol.* 42: 578-585, 2012.
- 3) Kanda, T., Ishikawa, T., Kosugi, S., Ueki, K., Naito, T., Wakai, T and Hirota, S.: Prognostic factors after imatinib secondary resistance: survival analysis in patients with unresectable and metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol.* 21: 295-301, 2016.
- 4) Gronchi, A., Fiore, M., Miselli, F., Lagonigro, MS., Coco, P., Messina, A., Pilotti, S and Casali, PG.: Surgery of Residual Disease Following Molecular-targeted Therapy With Imatinib Mesylate in Advanced/Metastatic GIST. *Ann Surg.* 245: 341-346, 2007.
- 5) Miettinen and M., Lasota, J.: Gastrointestinal stromal tumors – definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 438: 1-12, 2001.
- 6) Blanke, C.D., Demetri, G.D., von Mehren, M., Heinrich, M.C., Eisenberg, B., Fletcher, J.A., Corless, C.L., Fletcher, C.D., Roberts, P.J., Heinz, D., Wehre, E., Nikolova, Z and Joensuu, H.: 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.
- 7) Demetri, G.D., von Mehren, M., Blanke, C.B., Van den Abbeele, A.D., Eisenberg, B., Roberts, P.J., Heinrich, M.C., Tuveson, D.A., Singer, S., Janicek, M., Fletcher, J.A., Silverman, S.G., et al.: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 347: 472-480, 2002.
- 8) Demetri, G.D., von Oosterom, A.T., Garrett, C.R., Blackstein, M.E., Shah, M.H., Verweij, J., McArthur, G., Judson, I.R., Heinrich, M.C., Morgan, J.A., Desai, J., Fletcher, C.D., et al.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet.* 368: 1329-1338, 2006.
- 9) Ruka, W., Rutkowski, P., Szawlowski, A., Nowecki, Z., Debiec-Rychter, M., Grzesiakowska, U., Dziewiski, W., Siedlecki, J.A. and Michej, W.: Surgical resection of residual disease in initially inoperable imatinib-resistant/intolerant gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Eur J Surg Oncol.* 35: 87-91, 2009.
- 10) Yeh, C.N., Wang, S.Y., Tsai, C.Y., Chen, Y.Y., Liu, C.T., Chiang, K.C., Chen, T.W., Liu, Y.Y., Yeh, T.S.: Surgical management of patients with progressing metastatic gastrointestinal stromal tumors receiving sunitinib treatment: A prospective cohort study. *Int J Surg.* 39: 30-36, 2017.
- 11) Raut, C.P., Wang, Q., Manola, J., Morgan, J.A., George, S., Wagner, A.J., Butrynski, J.E., Fletcher, C.D., Demetri, G.D., Bertagnoli, M.M.: Cytoreductive Surgery in Patients with Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated with Sunitinib Malate. *Ann Surg Oncol.* 17: 407-415, 2010.
- 12) Wang, Z.Q., Wen, Z.Q., Yang, J., Zhang, H.B., Kou, Z.Y., Zhou, R.Z., Li, W.L.: Preoperative therapy with sunitinib malate in a patient with a gastrointestinal stromal tumor and liver metastases. *Medicine (Baltimore).* 98: e14222, 2019.
- 13) Chen, Q., Li, C., Yang, H., Zhao, H., Zhao, J., Bi, X., Li, Z., Huang, Z., Zhang, Y., Zhou, J., Cai, J.: Radiofrequency ablation versus resection for resectable liver metastases of gastrointestinal stromal tumours: Results from three national centres in China. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 43: 317-323, 2019.
- 14) Demetri, G.D., Reichardt, P., Kang, Y.K., Blay, J.Y., Rutkowski, P., Gelderblom, H., Hohenberger, P., Leahy, M., von Mehren, M., Joensuu, H., Badalamenti, G., Blackstein, M., et al.: Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib: an international, multicentre, prospective, randomised, placebo-controlled phase 3 trial (GRID). *Lancet.* 381: 295-302, 2013.

Surgical resection of imatinib resistant unresectable recurrent lesion of gastric gastrointestinal stromal tumor after sunitinib therapy - a case report

Tamaki KAWAGOE^{*,**}, Keita KOUZU^{**}, Hironori TSUJIMOTO^{*}, Hidekazu SUGASAWA^{*}, Shinsuke NOMURA^{*}, Nozomi ITO^{*}, Manabu HARADA^{*}, Kazuo HASE^{*}, Yoji KISHI^{*} and Hideki UENO^{*}

J. Natl. Def. Med. Coll. (2020) 45 (3) : 100 – 105

Abstract: Background: The first choice of treatment for imatinib-resistant unresectable advanced or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) is sunitinib therapy, but its prognosis even after the treatment is unfavorable. There is no defined evidence of effectiveness of conversion surgery for unresectable GIST after sunitinib therapy. Here we report a case in which we achieved conversion surgery of imatinib-partial-resistant unresectable recurrent lesion of gastric GIST.

Case presentation: A man in his 50s had been performed total gastrectomy for treating the primal lesion of gastric GIST (Miettinen classification moderate risk, modified Fletcher classification high risk) in 2004 at the former hospital. Following this, he developed local recurrences three times from 2005 to 2011, in the splenic hilum and below the left diaphragm. At all these recurrences, he was administered Imatinib (400mg/body) and subsequently performed resection surgery. In 2013, recurrent lesions were observed again in his porta hepatis, the splenic hilum, and below the left diaphragm; Imatinib therapy (400mg/day) led to him clinical complete remission. However, in June 2018, a recurrent lesion measuring 8 cm in diameter with solid component in his porta hepatis developed. The recurrent lesion infiltrated his pancreatic head and body, portal vein, celiac artery and common hepatic artery. He was diagnosed as recurrence of imatinib-partial-resistant GIST, and he was referred to our department for the treatment of an unresectable recurrent lesion of imatinib-resistant GIST when he was in his 70s. After administered Sunitinib (50 mg/day), the recurrent lesion reduced to approximately 5 cm and its infiltration to the pancreas and major blood vessels was not clearly seen. Therefore, after being obtained his informed consent, conversion surgery of the recurrent lesion was performed in July 2019. We found the tumor integrating with the caudate lobe; infiltration into the main blood vessels or other organs was not seen and the complete tumor resection was achieved by caudal lobectomy. Histopathological examination revealed liver invasion of the local recurrent GIST in the porta hepatis. He has not exhibited recurrence for 9 months after surgery without using sunitinib.

Conclusion: We report the case which was performed conversion surgery after sunitinib therapy for imatinib-resistant unresectable local recurrence of gastric GIST in the porta hepatis.

Key words: gastrointestinal stromal tumor / sunitinib / resection / conversion surgery