症例報告

Platelet derived growth factor receptor alpha 変異 胃 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

東京慈恵会医科大学外科学講座消化器外科

二村 浩史 高橋 直人 渡部 篤史 山下 重雄
大平 寛典 篠原 寿彦 小林 克敏 三森 教雄
柏木 秀幸 矢永 勝彦

9cm 大の platelet derived growth factor receptor alpha (以下, PDGFR α) 変異 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) を経験したので報告する。症例は 64 歳の男性で、健診にて SMT を指摘され上部内視鏡検査を行ったところ、胃幽門前庭部小彎後壁に 9cm 大の SMT を認めた。生検の結果、*c-kit*, CD34, α SMA, S100 すべて陰性であったが GIST を強く疑い手術を施行した。CT, 拡散強調 MRI にて壁内外発育型であったが肝転移、腹膜播種は認められなかった。幽門側胃切除を施行した。紡錘形～類上皮細胞が不正な結節を形成し、CD34 のみ陽性で、*c-kit*, α SMA, S100 染色は陰性であった。術後遺伝子検索にて、KIT 遺伝子の変異は認めず PDGFR α exon 18 の D842V 変異による GIST であった。核分裂像指数は 50 視野中 2 個であり、中リスク群であった。根治手術であり、PDGFR α exon 18 D842V 変異 GIST はイマチニブ抵抗性のため経過観察とした。術後の治療方針に、GIST の遺伝子検索は有用と考えられた。

はじめに

Platelet derived growth factor receptor alpha (以下, PDGFR α) 遺伝子の突然変異は全散発性 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) の 5~10% に認められるが、その大半が胃の GIST でみられ、その内訳は傍細胞膜領域をコードする exon 12 に 5% 以下、チロシンキナーゼ II をコードする exon 18 に 5% 程度と言われている¹⁾²⁾。今回、比較的頻度の少ない PDGFR α exon 18 の D842V 変異を伴う胃 GIST を経験した。リスク分類で中リスク群だが壁外性発育を呈しており、術後治療方針に関する若干の考察とともに報告する。

症 例

患者：64 歳、男性

主訴：特になし

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：高血圧、痛風。

現病歴：2007 年 2 月に健診にて胃粘膜下腫瘍 (submucosal tumor；以下, SMT) を指摘されたため近医を受診した。上部内視鏡検査にて、胃幽門前庭部小彎後壁に 9cm 大の SMT を認めたため紹介入院となった。

入院時検査所見：特記すべき異常所見なし。

上部内視鏡検査：胃幽門前庭部小彎に 9cm 大の胃内に突出した SMT を認めた (Fig. 1a)。生検の結果、*c-kit*, CD34, α SMA, S100 免疫染色すべて陰性であった。

超音波内視鏡検査：壁外に発育する 6cm 大の SMT を認めた (Fig. 1b)。

腹部 CT：胃の内外発育型の 6cm 大の SMT であった (Fig. 2a)。

拡散強調 MRI：多房性胃内外発育型の SMT で高信号を呈し、悪性と考えられた。肝転移、腹膜播種は認められなかった (Fig. 2b)。

5cm 以上の大きさの胃 SMT であり、悪性を否定できないことから手術とした。

Fig. 1 Endoscopic examination revealed an inward-growing submucosal tumor in the lesser curvature to posterior wall of the antrum (a). Endoscopic ultrasonography (b). The submucosal tumor showed low echo and outward growth.

手術所見：開腹手術を施行した。外腔に突出する壁外発育型胃腫瘍で肝転移、腹膜播種は認めなかった(**Fig. 3a**)。腫瘍に触れないように注意して機能温存のため幽門保存胃切除を施行するも、切離線から幽門輪までが1cmほどであったため幽門輪機能が温存できないと判断し、幽門側胃切除とした。85mm大の結節性膨張性発育 SMTで、粘膜面に潰瘍を認めなかった (**Fig. 3b**)。

病理組織学的検査所見：85mm大の結節性膨張性発育を示す粘膜下腫瘍で、紡錘形～類上皮様細胞が不整な結節を形成し、核分裂像指数は50視野中2個であった (**Fig. 4a**)。CD34のみ陽性で、*c-kit*, α SMA, S100免疫染色検査は陰性であった (**Fig. 4b, c**)。病理組織学的にはPDGFR α 変異GISTを強く疑った。

Fig. 2 In abdominal CT, the submucosal tumor was identified to grow both inward and outward (a). In diffusion-weighted imaging MRI, liver metastasis and peritoneal metastasis were not detected (b).

遺伝子検査所見：パラフィン組織による*c-kit* (解析領域：exon 9, 11, 13, 17)とPDGFR α (解析領域：exon 12, 18)のDNAシーケンス解析 (ファルコパイオシステムズ)の結果、PDGFR α exon 18のD842V (GAC to GTC)変異のみを認めた (**Fig. 5**)。以上より、PDGFR α exon 18のD842V変異によるGISTと診断した。

術後経過：経過良好にて、術後7日で退院された。術後2年の現在も再発を認めない。

考 察

医学中央雑誌で1983年から2008年までキーワードを「GIST」で会議録を除いて検索すると2,572件が、「胃GIST」では119件が検索されるのに対し、「GIST」,「PDGFRA」ではわずかに1件が検索されるのみであった。PubMedでキーワード

Fig. 3 Intraoperative findings. The GIST grew up to the outside of the stomach. (a) : Posterior side of the stomach. Distal gastrectomy was performed (b).

を「GIST」,「PDGFRA」で検索すると182件が, それに「stomach」を加えて検索すると32件のみであった. これからも, PDGFR α 遺伝子変異の胃GISTは比較的報告が少ない疾患といえる.

GISTは消化管間葉系由来の腫瘍のうちCD34やKITを発現する腫瘍に対して総称された特殊な腫瘍群である³⁾⁴⁾. 原発性GIST治療の第1選択は外科治療である⁵⁾⁶⁾. リンパ節転移はほとんど見られないため, 原則は局所の完全切除である⁷⁾. しかし, 術前から肝転移, 腹膜播種を来して, 手術的に根治手術が不可能な場合や, 再発で完全切除が不可能な場合は内科的治療となる. GISTの原因遺伝子の大部分を占める *c-kit* をターゲットとした tyrosine kinase 阻害薬であるイマチニブによる再発転移例に対する著効性が2001年に

Fig. 4 Histological findings. (a) :HE stain ($\times 20$). The cells of spindle cell type and epithelial-like cell type were formed irregularly. The mitotic index was two cells among 50 high power fields (arrow). (b) :CD34 immunohistochemical stain was positive ($\times 10$). (c) :*C-kit* immunohistochemical stain was negative ($\times 10$).

Joensuu らに報告されて以来, イマチニブ以前の治療成績に比べて明らかな生存期間の延長が示さ

Fig. 5 PDGFR-alpha mutation D842V in exon 18.

れており、イマチニブ治療の選択が強くすすめられている⁸⁾⁹⁾。

今回のように、KIT 陰性の場合、CD34 陽性で組織学的に GIST とみなされる場合は GIST と診断されるが、*c-kit* や PDGFR α 遺伝子検索の併用による慎重な診断が推奨されている¹⁰⁾¹¹⁾。PDGFR α 遺伝子の突然変異は全散発性 GIST の 5~10% に認められる程度で、その大半が胃に発生した GIST にみられる¹²⁾。通常、PDGFR α 遺伝子に変異を持つ GIST では *c-kit* 遺伝子に変異を見ることはなく、KIT の免疫染色検査で陰性もしくは弱陽性を示すことが多い^{10)~12)}。In vitro では PDGFR α 遺伝子の exon 12 の変異は一般にイマチニブの効果が高いが、PDGFR α 遺伝子の exon 18 変異の多く、特に今回の患者同様 exon 18 の D842V の変異では、イマチニブ抵抗性であり、PDGFR α 遺伝子を検索することで、ある程度イマチニブの効果が予測できる¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。

転移のみられない GIST では、再発リスクを鋭敏に反映するとして腫瘍径と細胞増殖能の指標を組み合わせたリスク分類が行われ、本邦のガイドラインにも採用されている¹⁵⁾¹⁶⁾。高リスク群に対してイマチニブの術後補助化学療法が有効かどうかはまだ定かではない。ACOSOG Z9001 試験で、3 cm 以上 KIT 陽性の完全切除 GIST 症例を対象にプラセボ対照第 III 相無作為二重盲検臨床試験を行ったところ、イマチニブ 400mg の 1 年間投与は十分に認容性があり、無再発生存期間を延長したが、全生存期間を延長しなかった¹⁷⁾。これより、イ

マチニブ術後補助化学療法は標準治療としてまだ承認されていない。

本症例は、9cm 大で核分裂像指数が 50 視野中 2 個の中リスク群で根治手術であり、さらにイマチニブ抵抗性と考えられる PDGFR α exon 18 の D842V 変異 GIST であったことから、イマチニブ術後補助化学療法は行わず、定期的なフォローアップとした。

サルベージ手術の臨床的意義はまだ不明であるが、今後再発を認めた場合、PDGFR α 変異による GIST では、イマチニブ投与は無効と考えられるため、切除可能であれば外科的切除、切除不能であればイマチニブ耐性 GIST で延命効果が検証された新規薬剤であるスニチニブ¹⁸⁾の投与が必要となる。

胃粘膜下腫瘍において手術適応となる場合、特に PDGFR α 変異 GIST を疑う場合は、遺伝子検索による診断は、術後の治療方針決定に有用である。

文 献

- 1) 廣田誠一：GIST における遺伝子変異. GIST 研究会編. GIST の診断と治療 実践マニュアル. エルゼビア・ジャパン, 東京, 2006, p39—49
- 2) Steigen SE, Eide TJ, Wasag B et al : Mutations in gastrointestinal stromal tumors—a population-based study from Northern Norway. *APMIS* **115** : 289—298, 2007
- 3) Mazur MT, Clark HB : Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* **7** : 507—519, 1983
- 4) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J : Gastrointestinal stromal tumors : recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* **30** : 1213—1220, 1999
- 5) Demetri DG, Benjamin R, Blanke CD et al : NCCN task force report : optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—expansion and update of NCCN clinical practice guideline. *JNCCN* **2** (Suppl 1) : S1—28, 2004
- 6) Blay JY, Bonvalot S, Casali P et al : Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors : report of the GIST consensus conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* **16** : 566—578, 2005
- 7) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al : Two hundred gastrointestinal stromal tumors : recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* **231** : 51—58, 2000

- 8) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al : Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* **344** : 1052—1056, 2001
- 9) Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD et al : Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* **347** : 472—480, 2002
- 10) Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al : PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* **299** : 708—710, 2003
- 11) Hirota S, Ohashi A, Nishida T et al : Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* **125** : 660—667, 2003
- 12) Pauls K, Merkelbach-Bruse S, Thal D et al : PDGFRalpha and c-kit mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology* **46** : 166—175, 2005
- 13) Tarni C, Merkel E, Canutescu AA et al : Analysis of KIT mutations in sporadic and familial gastrointestinal stromal tumors : therapeutic implications through protein modeling. *Clin Cancer Res* **11** : 3668—3677, 2005
- 14) Corless CL, Schroeger A, Griffith D et al : PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors : frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* **23** : 5357—5364, 2005
- 15) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* **33** : 459—465, 2002
- 16) 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. 金原出版, 東京, 2008, p23—28
- 17) National Cancer Institute : Gleevec decreases cancer recurrence for patients with primary gastrointestinal stromal tumor. <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/GISTtrial>. 2007-04-12
- 18) Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al : Efficacy and safety of sunitinib in randomized controlled trial. *Lancet* **368** : 1329—1338, 2006

A Case of Gastric Gastrointestinal Stromal Tumor with Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha Mutation

Hiroshi Nimura, Naoto Takahashi, Atsushi Watanabe, Sigeo Yamashita,
Hironori Ohdaira, Toshihiko Shinohara, Katsutoshi Kobayashi, Norio Mitsumori,
Hideyuki Kashiwagi and Katsuhiko Yanaga

Division of Digestive Surgery, Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

A 64-year-old man with a 9cm gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) and platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFR- α) mutation-positive was found in a medical checkup to have a submucosal tumor (SMT). Endoscopy showed the 9cm SMT to be located in the lesser curvature of the posterior pyloric wall. Immunohistochemical staining of biopsy specimens were all negative for *c-kit*, CD34, α -SMA and S100. Suspecting the SMT to be gastric GIST, we conducted distal gastrectomy. Abdominal computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging indicated that the tumor grew both inward and outward, but no liver or peritoneal metastasis was seen. Pathologically, spindle and epithelial-like cells had formed irregularly. Only CD34 immunohistochemical stain was positive, while *c-kit*, α -SMA and S100 were negative. No KIT gene mutation was detected, but PDGFR- α mutation D842V was identified in exon 18. The size was 85mm and the mitotic index was two cells per 50 high-power fields. This classified the GIST into an immediate risk group. Surgery was curative, and the PDGFR- α exon 18 D842V mutation was imatinib-resistant, so the man was followed up without adjuvant therapy. For the postoperative treatment strategy, gene search of GIST was useful.

Key words : GIST, stomach, PDGFRA

[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 1785—1790, 2009]

Reprint requests : Hiroshi Nimura Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, 105-8461 JAPAN

Accepted : May 27, 2009