症例報告

若年性胃 gastrointestinal stromal tumor の転移性肝再発に対して sunitinib が奏効した 1 例

山本 雅樹¹⁾ 丸山 常彦¹⁾ 酒向 晃弘¹⁾ 杉田真太郎²⁾
上田 和光¹⁾ 奥村 稔¹⁾

¹⁾ 日立製作所日立総合病院外科

²⁾ 日立製作所日立総合病院病理科

症例は 29 歳の女性で、近医より腹腔内腫瘍、腹腔内出血の精査加療目的に当院紹介された。腹部造影 CT、上部消化管内視鏡から胃粘膜下腫瘍の破裂と診断した。同日幽門側胃切除、Roux-en-Y 再建術を施行し 9 病日に退院となった。病理組織学的検査で KIT, PDGFRA に変異のない野生型 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST と略記) であった。Imatinib 400 mg/day による術後補助療法を開始したが、術後 1 年で多発肝再発を来した。手術適応はなく、sunitinib 50 mg/day 4 投 2 休に変更し、現在術後 1 年 10 か月で、縮小率 43% と再発巣は縮小した。30 歳以下で発症する GIST は、非常にまれである。本邦でも報告が少なく、sunitinib を使用した報告はない。若年性胃 GIST の肝再発に対して sunitinib が奏効した 1 例を経験したので、報告する。

キーワード：wild type GIST, 若年性 GIST, sunitinib

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST と略記) は最も頻度の高い間葉系腫瘍であり、40 歳代以降の中高年で好発し、50 歳代から 60 歳代が最も頻度が高い¹⁾。また、30 歳以下の発症は若年性 GIST とされている。今回、若年性胃 GIST の肝再発に対して sunitinib が奏効した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：27 歳，女性

主訴：腹痛，嘔吐

既往歴：特記事項なし。

家族歴：近親者に GIST の病歴なし。

現病歴：徐々に増悪する腹痛，嘔気，嘔吐を自覚し近医を受診し，輸液により軽快していた。その 2 週間後に再び同様の症状が出現し，近医を受診した際，腹部エコーで腹腔内腫瘍，腹腔内出血が疑われた。精査加療目的に，当院紹介受診となった。

入院時身体所見：脈拍 121 回/分，血圧 98/56 mmHg と頻脈を認めた。顔面蒼白で，腹部に手拳大の腫瘍を触知した。

血液検査所見：WBC 11,700/ μ l, Hb 8.5 g/dl, CRP 6.73 mg/dl, T-Bil 1.5 mg/dl, AST 12 IU/l, ALT 8 IU/l,

Fig. 1 a: Gastrointestinal endoscopy reveals that a large submucosal tumor extends from the gastric angle of the lesser curvature of the stomach to the posterior wall of the antrum. b: Contrast-enhanced CT shows the tumor to be located in the posterior wall of the gastric antrum (arrowhead). A hematoma had formed in the omental bursa due to the rupturing of the tumor (arrow).

Fig. 2 a: A submucosal tumor was observed in the gastric angle of the lesser curvature of the stomach. b: The cut surface of the tumor showed bleeding inside the solid tumor.

LDH 267 IU/l, ALP 249 IU/l, GGT 8 IU/l, CEA 0.3 ng/ml, CA19-9 9 U/ml と炎症反応の上昇と貧血を認める以外異常所見は認めなかった。

上部消化管内視鏡検査所見：胃角部小彎から幽門部後壁に、表面平滑な隆起性病変を認め、粘膜下腫瘍を疑った (Fig. 1a)。

腹部造影 CT 所見：胃角部小彎後壁寄りに 4.5 cm 大の腫瘍を認めた。内部に凝血塊と思われる低吸収域を認め、辺縁は胃壁と等吸収の腫瘍であった。腫瘍は破裂し網嚢内に血腫を形成していた (Fig. 1b)。

以上から、胃粘膜下腫瘍の破裂により、腹腔内出血を来していると診断し、同日緊急手術を施行した。

手術所見：開腹すると凝血塊が脾臓周囲から肝表、網嚢、ダグラス窩にかけて認められた。温生食で洗浄して腹腔内を検索したが播種は認めなかった。腫瘍は胃の胃角部小彎に 5 cm 大の腫瘍として認められた。周囲への浸潤傾向は認められなかった。局所切除は不可能であり、幽門側胃切除、Roux-en-Y 再建を行った。

肉眼所見：胃粘膜下から漿膜面に突出する 5.5×5×4.5 cm 大の腫瘍を認めた。腫瘍の断面は中心部が広範

Fig. 3 a: Histopathological findings show the tumor growing between blood vessels (HE, $\times 40$). b: Histopathological findings show the tumor to consist of solid, fascicular, and nest-like regions of proliferating epithelioid tumor cells (HE, $\times 200$). c: Immunohistochemical staining showed the tumor cells to be positive for CD117. d: Immunohistochemical staining showed the tumor cells to be negative for CD34.

囲に出血，変性し，辺縁部には黄白色～褐色調，充実性の成分が見られた．胃粘膜面は平滑で粘膜面に腫瘍の露出は見られず，腫瘍の漿膜面は一部破損し出血が認められた（Fig. 2a, b）．

病理組織学的検査所見：腫瘍は固有筋層の平滑筋組織と連続し，周囲には線維性被膜の形成が認められた．円形核と豊富な好酸性胞体を有する上皮様の腫瘍細胞が充実性，索状，胞巣状に豊富な血管組織を介在し増殖していた（Fig. 3a, b）．紡錘形に腫瘍細胞が束状，密に錯綜する成分も一部で認められた．腫瘍細胞の核分裂像が中等度に見られ（7/50HPF）腫瘍細胞のリンパ管侵襲像，静脈侵襲像も認められた．免疫染色検査で CD117（+），CD34（-），DOG1（-），S-100 protein（-）， α SMA（-）であった（Fig. 3c, d）．また，腫瘍細胞の MIB-1 標識率は部位によって差があるが最大の部位で MIB-1 labeling index は 13.6% であった．以上より，GIST と診断した．リンパ節に腫瘍の転移は認めなかった．

遺伝子検査所見：KIT の変異 陰性（Exon 8, 9, 11, 13, 17），PDGFRA の変異 陰性（Exon 12, 14, 18）であった．

以上の所見より野生型 GIST と診断，リスク分類は Fletcher 分類で高リスクであった．

術後経過：術後 9 日目に合併症なく退院となった．術後 1 か月より術後補助化学療法として imatinib 400 mg/day の内服を開始した．術後 4～6 か月おきに CT または，MRI で経過観察を行った．術後 1 年の CT，MRI で両葉に亘る多発肝転移再発を認めた（Fig. 4a）．肝転移巣は後区域が最大で，S2，前区域，尾状葉にも認め，さらに，右肝静脈および中肝静脈根部付近や，内側区域にも存在し，計十か所以上あり手術適応はないと判断し，sunitinib 50 mg/day の内服を 4 週投与 2 週休薬で開始した．開始後 6 クール（6 か月）の MRI で肝転移巣病変の 43% の縮小を認め PR と診断した（Fig. 4b）．現在 7 クール投与中，軽度の

Fig. 4 a: MRI scan was performed at one postoperative year. There were multiple low intensity lesions in the liver, which were diagnosed as recurrent hepatic GIST. b: MRI scan was obtained at 6 months again after the sunitinib treatment. The tumors had markedly decreased in size.

薬剤性甲状腺機能低下症を認めるが、その他の有害事象は認めていない。術後1年10か月経過しているが、現在も sunitinib 内服中である。

考 察

GIST は最も頻度の高い消化管間質腫瘍である。GIST は典型的には40歳を超えた成人に生じ、60歳代から70歳代に発生のピークが認められる¹⁾。また、18歳以下に生じたGISTを小児GISTとし²⁾、18歳～30歳に発生したGISTを若年性GISTと扱うことが多い。成人のGISTは症例の集積があり臨床病理学的、分子学的特徴は十分に解明されつつある一方で、小児および若年成人のGISTは頻度が少なくデータがほとんどない。医中誌Webにて「若年」、「小児」、「GIST」をキーワードに検索すると、2000年から2014年の期間で本邦で数例をまとめた報告例はなく1例報告が散見されるのみである³⁾⁴⁾。

小児GISTにはCarneyの三徴⁵⁾やCarney-Stratakis症候群⁶⁾のように遺伝的に発生するものと、sporadicに発生するものに分けられる。小児GISTの特徴は女兒に発生しやすく、約80%が胃（特に幽門部）に発生し、多くは限局して発生するが多中心性に発育しリンパ節転移を伴う傾向も認められる。組織型は成人GISTではspindle cellが多いのに対し、小児GISTではepithelioid cellが多く、KIT、PDGFRAの遺伝子変異はほぼ全例で認められない^{2)7)～9)}。予後としては緩慢な経過をたどるものが多いとされている¹⁰⁾。また、一方で若年性GISTは不均一な集団で、必ずしも以上に挙げた小児GISTに特徴的な臨床病理学的特徴を示すわけではない¹⁰⁾¹¹⁾。本症例は27歳女性と若年性発症であり、家族歴がなく、sporadicに発生したGISTであり、単発腫瘍、epithelioid cellが主体で、KIT、PDGFRAの遺伝子変異は認められなかった。以上より、比較的小児GISTの特徴に似ている性質を持っていることが分かった。

また、本症例はsunitinibが有効であった症例である。GISTの化学療法は遺伝子変異の形態により奏効率が異なり、KIT、PDGFRAに変異を持たない野生型GISTは変異型GISTに比べてimatinibの奏効率が高いことが知られている^{12)～14)}。しかし、現行の本邦のガイドラインでは遺伝子変異の形態にかかわらず、Fletcher分類の高リスク群あるいは腫瘍破裂を認めるGIST術後の補助療法としてimatinibが第一選択となっている¹⁵⁾。Agaramら⁷⁾はin vitroの薬剤感受性の試験で、sunitinibが野生型GISTに対してチロシンキナーゼを阻害する面において約10倍有効であったと報告している。Janewayら¹⁶⁾のsunitinibを小児GIST7例に使用したretrospectiveな報告では、野生型GISTに対してはsunitinibの方がimatinibよりも病勢コントロール期間が長く効果的であったと報告している。また、imatinibに対して耐性を示した成人の報告では、sunitinibが有意に腫瘍の進行を抑え、生存期間を延長したとしている¹⁷⁾。このように、野生型GISTや小児GISTに対するsunitinibの有効性を示す報告が散見される。

しかし, Janeway ら¹⁸⁾は若年性の野生型 GIST の imatinib 治療において体系的な報告はないとし, 野生型 GIST に対する imatinib の活性は低く, sunitinib は効果があるようであるが, 報告されている効果は病勢コントロールであり, 奏効はまれであると述べている. 本症例は腫瘍縮小率 43%と PR であり非常にまれな症例と考える.

欧米のガイドラインにおいては, 小児の野生型 GIST に対しての術後補助療法としての imatinib は効果が低く推奨されていない. 症例の希少性から prospective study はなく, どのチロシンキナーゼ阻害薬を第一選択とするかは不明確としている¹⁸⁾.

現在 sunitinib 投与中ではあり, 今後の肝転移巣に対する手術療法については, sunitinib がさらに奏効し肉眼的に切除可能と判断した場合には考慮したい.

また, sunitinib に対して部分耐性を示す病変が認められた場合も, imatinib の治療時と同様に切除も考慮する必要があると考えている¹⁹⁾.

今後本邦でも, 小児 GIST や野生型 GIST に対する imatinib 治療と sunitinib 治療の症例集積が必要であり, その結果に合わせてガイドラインが変わっていく必要があると考えられる.

利益相反: なし

文献

- 1) 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(1):51-8.
- 2) Pappo AS, Janeway KA. Pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2009 Feb;23(1):15-34.
- 3) 加藤 久仁之, 千葉 丈広, 大山 健一, 小松 正代. 腸重積をきたした若年発症小腸 GIST の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2010;71(2):426-30.
- 4) 横殿 公誉, 野崎 功雄, 久保 義郎, 棚田 稔, 栗田 啓. 小児胃 GIST の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2012;73(5):1094-100.
- 5) Carney JA, Sheps SG, Go VL, Gordon H. The triad of gastric leiomyosarcoma, functioning extra-adrenal paraganglioma and pulmonary chondroma. *N Engl J Med*. 1977;296:1517-8.
- 6) Carney JA, Staratakis CA. Familial paraganglioma and gastric stromal sarcoma: a new syndrome distinct from the Carney triad. *Am J Med Genet*. 2002;108:132-9.
- 7) Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B, Guo T, Wong GC, Socci ND, et al. Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res*. 2008;14:3204-15.
- 8) Miettinen M, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:1373-81.
- 9) Benesch M, Wardelmann E, Ferrari A, Brennan B, Verschuur A. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) in children and adolescents: a comprehensive review of the current literature. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(7):1171-9.
- 10) Prakash S, Sarraf L, Socci N, DeMatteo RP, Eisenstat J, Greco AM, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:179-87.
- 11) Kang G, Park YS, Jung ES, Joo M, Kang MS, Ahn S, et al. Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults: a clinicopathologic and molecular genetic study of 22 Korean cases. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl*. 2013;121:938-44.
- 12) Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, 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(4):620-5.
- 13) Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, Schlemmer M, Hohenberger P, van Oosterom AT, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42:1093-103.
- 14) Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, Hollis D, Borden EC, Fletcher CD, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American InterGroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:5360-7.
- 15) Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307(12):1265-72.
- 16) Janeway KA, Albritton KH, Van Den Abbeele AD, D'Amato GZ, Pedrazzoli P, Siena S, et al. Sunitinib treatment in pediatric

- patients with advanced GIST following failure of imatinib. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:767–71.
- 17) Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1329–38.
 - 18) Janeway KA, Pappo A. Treatment guidelines for gastrointestinal stromal tumors in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34:S69–72.
 - 19) 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. 東京: 金原出版; 2014. p. 44–5.

CASE REPORT

Metachronous Multiple Hepatic Metastases of a Gastrointestinal Stromal Tumor Were Effectively Treated with Sunitinib in a Young Adult

Masaki Yamamoto¹⁾, Tsunehiko Maruyama¹⁾, Akihiro Sako¹⁾, Shintaro Sugita²⁾,
Kazumitsu Ueda¹⁾ and Minoru Okumura¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Hitachi General Hospital

²⁾Department of Pathology, Hitachi General Hospital

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) rarely affect pediatric and adolescent patients. Herein, we report the case of a 27-year-old woman who was referred to our hospital for a detailed examination of an intra-abdominal tumor and ascites. Upper gastrointestinal endoscopy and contrast-enhanced abdominal CT revealed a ruptured large submucosal tumor in the antrum of the stomach. Thus, distal gastrectomy was performed via a laparotomy. A pathological examination showed a wild-type GIST that did not exhibit any KIT or platelet-derived growth factor receptor gene mutations. After the operation, imatinib was administered (400 mg/day) as adjuvant molecular targeted therapy. However, multiple hepatic metastases were detected at one year postoperatively. Surgical treatment was not indicated because the metastatic tumors were distributed throughout her liver, and complete tumor resection was impossible. So, she was given sunitinib (50 mg/day) according to a 4 weeks on/2 weeks off schedule. At 22 postoperative months, the hepatic tumors had markedly decreased in size. This was an extremely rare case in which a GIST that arose in a young adult was effectively treated with sunitinib.

Key Words: wild type GIST, young adult, sunitinib

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2015;48(9):747-753]

Reprint requests: Masaki Yamamoto Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, 113-8655 JAPAN

Accepted: March 25, 2015