

A Case of Giant Rectal GIST Successfully Treated with Imatinib Neoadjuvant Therapy

Masahiko NAKANO^{1,2)}, Toshikazu KONNO²⁾, Atsushi FUKUNAGA²⁾,
Hisanobu MATSUMOTO²⁾, Motomichi NAKAGAWA²⁾, Shinnosuke TANAKA²⁾,
Hideo SHIMURA²⁾, Morishige TAKESHITA³⁾ and Yuichi YAMASHITA²⁾

¹⁾ Department of Regenerative Medicine and Transplantation, Faculty of Medicine, Fukuoka University

²⁾ Department of Gastroenterological Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

³⁾ Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract : A surgical resection is considered to be the only effective treatment for GIST (gastrointestinal stromal tumor), and neoadjuvant chemotherapy is not normally administered. This report presents a case of a giant rectal GIST which was successfully treated with neoadjuvant imatinib. A 66-year-old female was referred to Fukuoka University Hospital by her family doctor because of the progressive growth of a mass and pain in her right gluteal region. The diagnosis was determined to be a huge perianal abscess and puncture was performed and 220 ml bloody discharge was removed. A CT scan and MR imaging revealed a 10×6×5 cm solid tumor with a liquid component arising from the right wall of the lower rectum. The tumor extended to just beneath the skin of right hip. Inflammatory changes were observed around the adipose tissue of the right hip. A biopsy was performed and she was diagnosed to have a GIST. Neoadjuvant chemotherapy using imatinib was started to reduce the tumor size and prevent radical surgery. The tumor size was reduced to 5×3×3 cm after 3 months. Her white blood cell count decreased to 1500 as a side effect of imatinib. An abdominoperirectal resection was performed and the tumor was completely removed without the need to perform a large scale skin excision.

Key words : Rectum, GIST, Imatinib, Neoadjuvant

術前イマチニブ投与が奏効した巨大直腸 GIST の一例

中野 昌彦^{1,2)} 今野 俊和²⁾ 福永 篤志²⁾
松本 久伸²⁾ 中川 元道²⁾ 田中伸之介²⁾
志村 英生²⁾ 竹下 盛重³⁾ 山下 裕一²⁾

¹⁾ 福岡大学医学部再生・移植医学講座

²⁾ 福岡大学医学部外科学講座消化器外科

³⁾ 福岡大学医学部病理学講座

要旨 : GIST の治療は外科的切除が第一選択であり, 術前イマチニブ (グリベック®) 投与は確立していない. 今回, 術前イマチニブ投与により拡大手術を回避しつつ完全切除し得た巨大な直腸 GIST の 1 例を経験したので報告する. 症例は 66 歳の女性. 2007 年 3 月初めより右臀部腫瘍の急激な増大と疼痛が出現したため当院を受診した. CT, MRI では右臀部皮下直下より骨盤内まで最大径 6×5 cm, 長径 10 cm の腫

瘍が存在し炎症は右臀部皮下にも及んでいた。右臀部皮下の生検にて GIST と診断された。子宮への強固な癒着が疑われ、右臀部皮膚も広範囲に切除が必要と思われたため、イマチニブ内服を先行することにした。内服開始後約3カ月で腫瘍は径3cm, 長径7cmに縮小した。その後、再増大傾向が見られたため、2007年10月に腹会陰式直腸切断術を施行した。術後14カ月になるが再発を認めていない。

キーワード：直腸，GIST，イマチニブ，術前化学療法

緒 言

GIST (gastrointestinal stromal tumor) は Cajal の介在細胞を起源とする腫瘍であり、*c-kit* 遺伝子の突然変異により、それにコードされた KIT 蛋白質が自己リン酸化を起こして細胞内の増殖シグナルが持続することによって発病する¹⁾。消化管間葉系腫瘍の80～90%を占め、発生頻度は消化管原発腫瘍の約0.2%と報告されている。発生部位は胃・小腸が多く、直腸原発 GIST は比較的稀である²⁾。治療は外科的切除が第一選択であるが³⁾、直腸 GIST は出血や通過障害等の自覚症状が少なく、発見された時には、巨大な腫瘍を形成し、拡大手術を必要とする場合が少なくない。

今回、術前イマチニブ (グリベック®) 投与により完全切除し得た巨大な直腸 GIST の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：66歳，女性

主訴：右臀部腫瘍と右臀部痛

既往歴：特記事項なし

現病歴：2006年3月頃より右臀部腫瘍を自覚するも放置していた。2007年3月になり、腫瘍の増大と疼痛も出現したため、近医受診したところ、肛門周囲膿瘍を疑わ

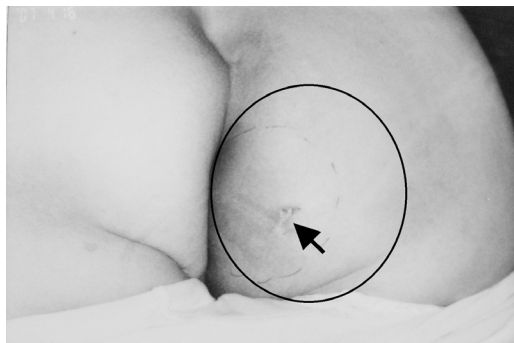


図1 局所所見
右臀部は疼痛を伴い全体的に腫脹していた(円内)。上が頭側。矢印は生検部位。

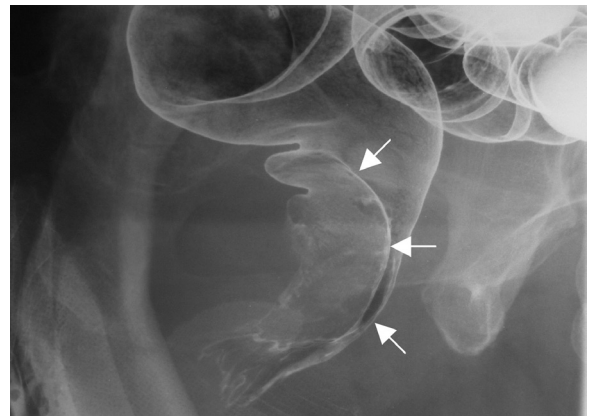


図2 灌腸検査所見
下部直腸右側に粘膜下腫瘍を認め、直腸は約7cmにわたって圧排を受けていた(矢印)。



図3 CT所見
骨盤内の下部直腸右側に最大径6×5cm, 長さ10cmの境界明瞭な腫瘍を認めた。腫瘍は右臀部皮下にまで達していた。

れて、当院を紹介された。受診時、右臀部に鶏卵大の腫瘍と腫瘍に一致して疼痛を認めた。外来にて同部を穿刺し、血性滲出液 220ml を認めたため、精査加療目的で当科に入院となった。

局所所見：右臀部は疼痛を伴い全体的に腫脹していたが、発赤は認めなかった (図 1)。

検査所見：腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) を含めて異常なし。

画像所見：注腸検査では下部直腸右側に粘膜下腫瘍を認め、直腸は約 7cm にわたって圧排を受けていた (図 2)。CT では骨盤内の下部直腸右側に最大径 6×5cm、長さ 10cm の境界明瞭な腫瘍を認め、腫瘍は右臀部皮下にまで達していた (図 3)。MRI では腫瘍は頭側の充実性部分と尾側の液体が貯留した部分から構成されていることが判明した (図 4)。

入院後経過：局所麻酔下に生検を行い、GIST と診断

された。腫瘍が巨大で腔への強固な癒着も疑われた。また完全切除のためには広範な右臀部皮膚の合併切除も必要と思われたため、術前イマチニブ投与をすることとし、一日量 400mg から内服を開始した。

イマチニブ内服開始後約 3 カ月で腫瘍は径 3cm、長さ 7cm に縮小した (図 5)。その後はイマチニブによる骨髄抑制のため、最低値で白血球は 1,500/ μ l、血小板は 83,000/ μ l まで低下したので、イマチニブ投与量を調節しながら、更に約 2 カ月間継続した (図 6)。その他にイマチニブの副作用と思われる血液検査上での異常や自覚症状はなかったが、内服開始後約 5 カ月の CT で径 4cm、長さ 8cm と腫瘍の再増大が認められたため、これ以上のイマチニブ投与の効果は期待できないと判断し切除を行うことにした。術前の注腸検査ではイマチニブ投与前に比べて腫瘍は縮小していたが、肛門に近接しており、直腸切断が必要と思われた (図 7)。また、MRI では右臀部の生検部位の皮下直下に腫瘍が残存しており、腫瘍の完全切除のためには、その部位の皮膚切除も必要と思われた (図 8)。

以上の所見より、2007年10月に腹会陰式直腸切断術を施行した。

術中所見：下腹部正中切開で開腹した。腹腔内は特に異常を認めず、直腸周囲リンパ節腫大や肝転移も認めなかった。会陰操作では右臀部の生検部皮膚も含めて肛門周囲の皮膚を切除した。腫瘍と腔との境界も剥離可能で、腫瘍を露出することなく直腸を切除した。

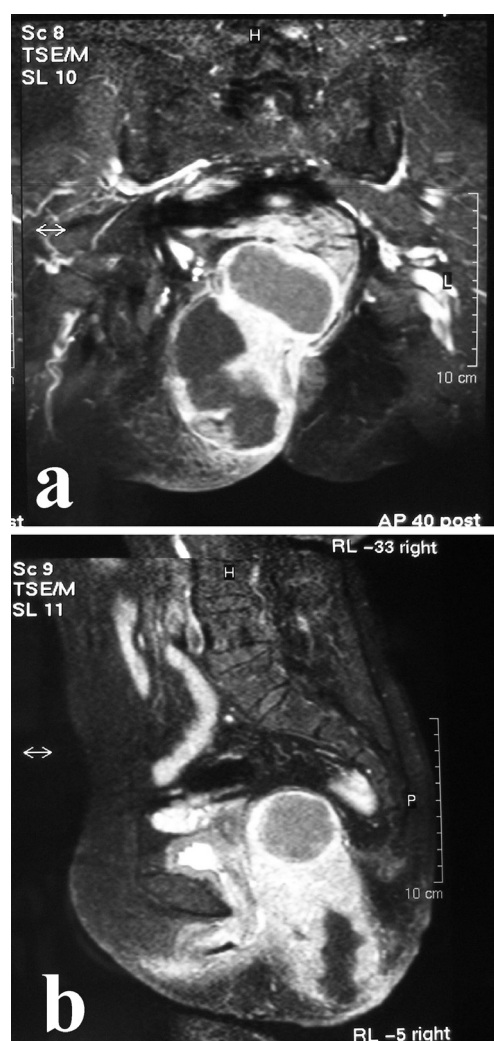


図 4 MRI (T1 強調像) 所見
a: 冠状断 b: 矢状断
腫瘍は頭側の充実性部分と尾側の液体が貯留した部分から構成されていた。



図 5 イマチニブ投与後 3 カ月の CT 所見
腫瘍は径 3cm、長さ 7cm と著明に縮小した。

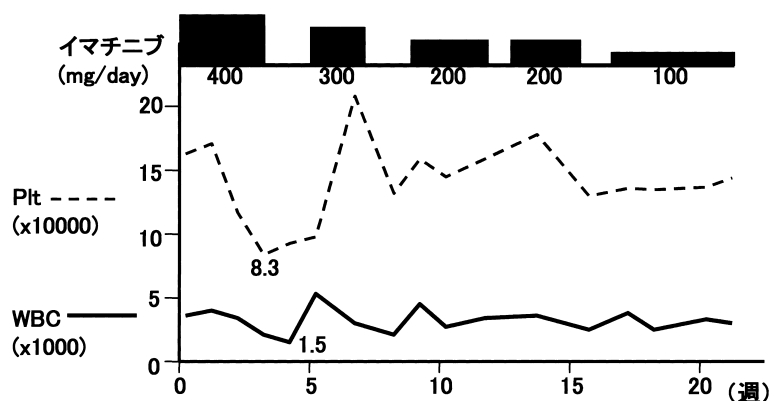


図6 イマチニブ投与後経過
イマチニブ投与開始後、約1カ月で白血球（実線）は1,500/ μ l、血小板（破線）は83,000/ μ lまで低下した。

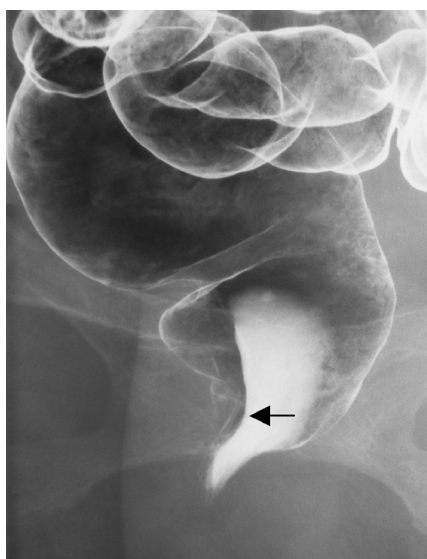


図7 術前注腸検査所見
イマチニブ投与前に比べて粘膜下腫瘍は縮小していたが、肛門に近接していた（矢印）。

摘出標本（図9）：下部直腸から歯状線にかけて径4 cmほどの粘膜下腫瘍を認めた。断面では腫瘍内部は壊死に陥っていたが、生検部皮膚直下にまで腫瘍は達していた。

病理所見（図10）：HE染色では腫瘍は錯綜する紡錘型細胞から成り、免疫染色ではKIT陽性、CD34陽性であった。細胞分裂像は強拡大50視野当たり21個と多数認められ、腫瘍径とも併せて高リスク群に分類された⁴⁾。

術後経過：特に合併症なく、術後約3週間で退院となった。その後、当院の外来で2～3カ月毎にCT等で経過観察中であるが、イマチニブ内服はしていない。現在、術後約14カ月経過しているが、再発を認めていない。

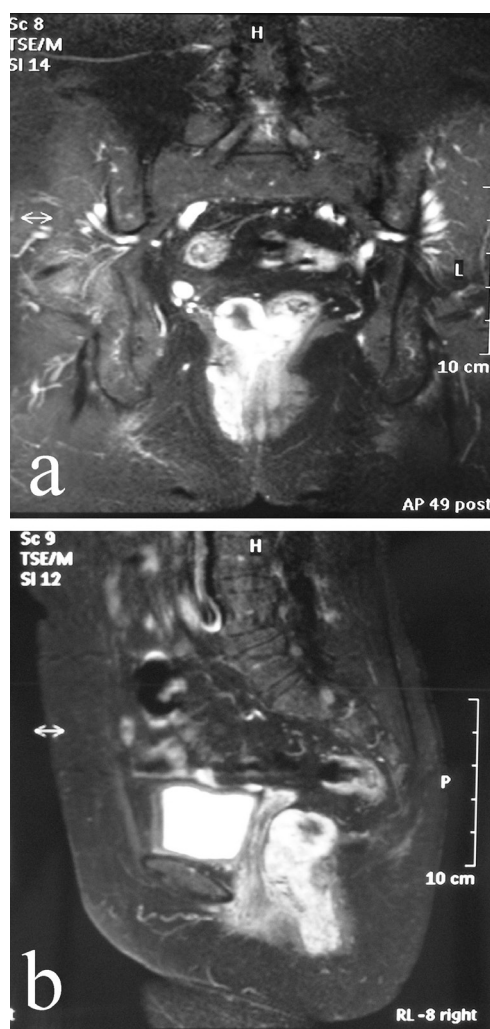


図8 術前MRI（T1強調像）所見
a：冠状断 b：矢状断
イマチニブ投与前に比べて腫瘍は著明に縮小していたが、右臀部の生検部位の皮下直下に腫瘍が残存していた。

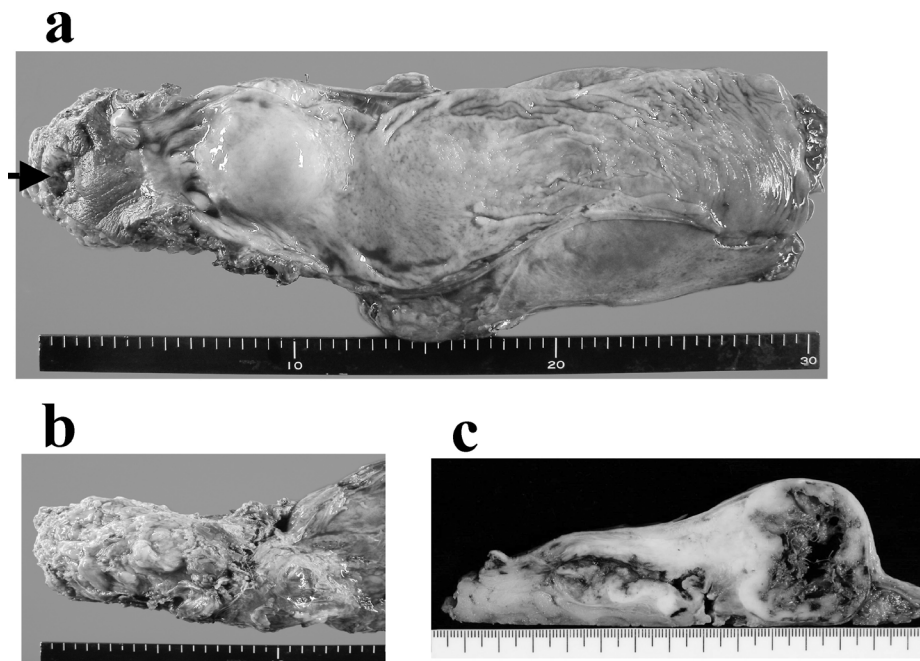


図9 摘出標本

粘膜面では下部直腸から歯状線にかけて径約 4cm の粘膜下腫瘍を認めた(a). 漿膜側でも腫瘍は露出していない(b). 固定後断面像(c)では腫瘍内部は壊死に陥っていたが、生検部皮膚直下にまで腫瘍は達していた。矢印は生検部位。

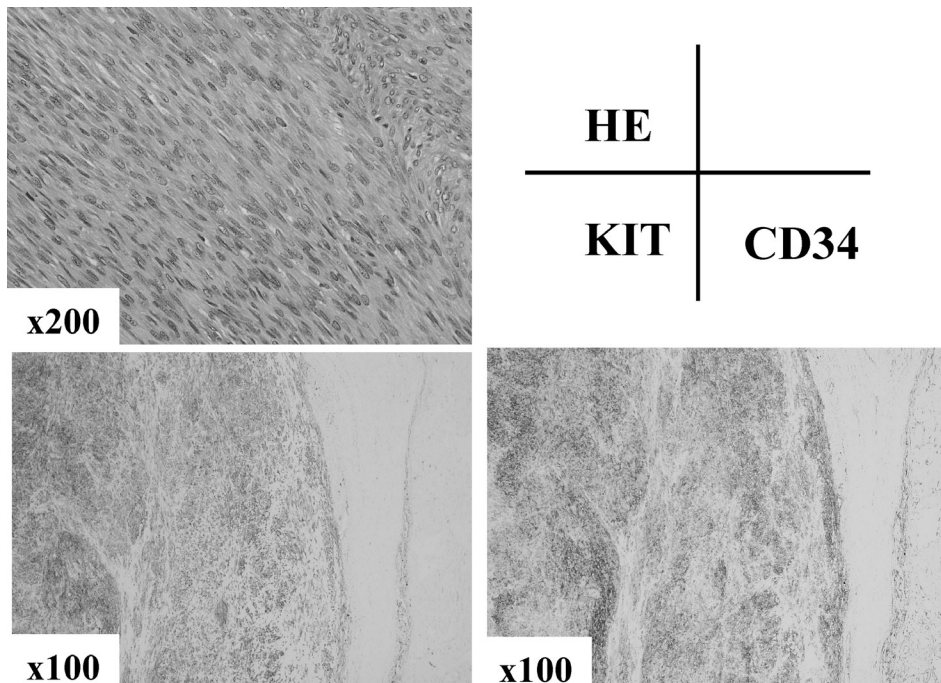


図10 病理所見

HE 染色では腫瘍は錯綜する紡錘型細胞から成り、免疫染色では KIT 陽性、CD34 陽性であった。

考 察

当初、イマチニブは慢性骨髄性白血病の原因である BCR-ABL 蛋白をターゲットとして創薬されたチロシンキナーゼ阻害剤である。in vitro の研究からイマチニブは KIT チロシンキナーゼ活性を阻害すること⁵⁾ が知られていたが、実際に GIST 症例でも著効したことが報告⁶⁾ されて以来、GIST の内科的治療の中心となってきた。一方、GIST 診療ガイドラインによれば、組織診断がついた原発 GIST 治療の第一選択は外科的完全切除であり、術前イマチニブによる化学療法の有効性に関しては、現在、臨床試験中であり現時点では一般臨床では推奨されていない³⁾。しかしながら、巨大な腫瘍を形成した GIST に対して腫瘍の完全切除と臓器機能温存を目的に、まず術前イマチニブ投与により腫瘍を縮小させてから切除するというのは有望な治療戦略と思われる。近年、術前イマチニブ投与の有効性を示唆する報告が散見されている⁷⁾⁻¹⁰⁾。本症例では、直腸肛門機能の温存はできなかったが、当初、予想されていた広範な臀部皮膚の切除は避けることができた。

イマチニブは *c-kit* 遺伝子突然変異の中でも、最も頻度が高い exon11 の変異に対して最も鋭敏に阻害し、臨床的にも効果があることが知られている¹¹⁾。本症例では遺伝子の解析は行わなかったが、術前イマチニブ投与の効果予測するために投与前に遺伝子解析を行い、その是非を検討することが推奨される。

本症例では投与開始後約 1 カ月で白血球減少 (Grade 3)、血小板減少 (Grade 2) が出現した。このため、イマチニブの投与量を減量あるいは中断せざるを得なかった。GIST はイマチニブ投与で一旦は縮小しても、投与を中断すると再増大することが報告されている¹²⁾。本症例でもイマチニブ投与で腫瘍は著明に縮小したが、投与量を減量すると再増大し、術前の MRI では右臀部皮下直下にも viable な部分が疑われた。手術侵襲の軽減のためには、できるだけ腫瘍を縮小させて切除したいところではあるが、副作用の発現程度とあわせて、手術のタイミングを個々の症例で慎重に検討すべきと思われる。

GIST に対する術後イマチニブ投与が無再発生存期間の延長に寄与したとする臨床試験報告¹³⁾ がある。しかしながら、この報告では全生存期間には有意差がなく、今のところガイドラインでも術後イマチニブ投与は推奨されていない³⁾。また、長期間のイマチニブ投与により新たに耐性を獲得する (二次耐性) ことが知られている。耐性獲得までの期間は、遺伝子変異型とイマチニブ投与量により異なるが、平均 21.5 カ月と報告されている¹⁴⁾。本症例は高リスク群に分類され、肉眼的には切除したが再発の可能性が高いと思われる。しかし、副作用のため

に術前に充分量のイマチニブ内服が継続できなかったこと、二次耐性獲得の危険性があることより、術後イマチニブ投与は行わずに、現在、厳重に外来で経過観察中である。

結 語

巨大な直腸 GIST に対する術前イマチニブ投与は腫瘍を縮小させて、隣接臓器の合併切除を含む拡大手術を回避しつつ、より安全に完全切除が期待できる有効な方法であることが示唆されたが、個々の症例で慎重な手術時期の決定が必要であると思われる。

文 献

- 1) Rosai J: Stromal tumors. Ackerman's surgical pathology. Eighth ed, pp. 645-647 Mosby Year Book (Chicago), 1996.
- 2) Emory TS, Sobin LH, Lukes L, et al. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. Am J Surg Pathol 23: 82-87, 1999.
- 3) 久保田哲朗, 西田俊朗, 廣田誠一・他: GIST 診療ガイドライン第 2 版 pp1-126 (日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST 研究会編) 金原出版 (東京) 2008.
- 4) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. Hum Pathol 33: 459-465, 2002.
- 5) Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effect of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat Med 2: 561-566, 1996.
- 6) 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.
- 7) 土田知史, 塩澤 学, 菅野伸洋・他: メシル酸イマチニブによる neoadjuvant therapy が奏効した直腸 GIST の 1 例. 日本消化器病学会雑誌 105: 830-835, 2008.
- 8) 佐藤武揚, 中村隆司, 大越崇彦, メシル酸イマチニブ投与により切除可能となった巨大直腸 GIST の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌 69: 2305-2310, 2008.
- 9) Ebihara Y, Okushiba S, Kawarada Y, et al. Neoadjuvant imatinib in a gastrointestinal stromal tumor of the rectum: report of a case. Surg Today 38: 174-177, 2008.
- 10) Yu JR, Yang XJ, Yang WL, et al. Successful resection of a giant recurrent gastrointestinal stromal tumor with imatinib mesylate as neoadjuvant therapy. Scand J Gastroenterol. 42: 1138-1140, 2007.
- 11) Heinrich M, Corless C, Demetri D, et al. Kinase mutations and imatinib mesylate response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tu-

- mor . J Clin Oncol 21 : 4342-4349, 2005.
- 12) Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard J, et al . Prospective multicentric randomized phase study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year : the French Sarcoma Group. J Clin Oncol 25 : 1107-1113, 2007.
- 13) DeMatteo R, Owzar K, Maki R, et al. Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Intergroup Phase trial ACOSOG Z9001. Proc ASCO 25 : #10079, 2007.
- 14) Debiec-Rychter M, Sciort R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors . Eur J Cancer 42 : 1093-1103, 2006.
- (平成20.12.27受付, 21. 1. 8受理)