

3 消化管間質腫瘍に対するイマチニブ(グリベック)治療

神田 達夫

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科学分野

廣田 誠一

兵庫医科大学病院病理学

Imatinib Treatment for Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors

Tatsuo KANDA

*Division of Digestive and General Surgery,**Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Seiichi HIROTA

Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine

要 旨

イマチニブはチロシンキナーゼ阻害薬であり, KIT キナーゼの恒常的活性化を原因とする消化管間質腫瘍 (GIST) に高い効果を発揮する. 2006年11月までに44名の転移・再発性 GIST 患者にイマチニブ治療を行った. 奏効率は57% (著効3名, 有効22名), CT値低下を伴う不変11名を加えた病勢コントロール率は82%であった. 全44名の累積2年生存率は90%, 3年生存率は79%であった. 31名(70%)が現在もイマチニブ治療を継続しており, 治療終了の13名のうちイマチニブ不耐例は2名のみであった. イマチニブに反応を示した36名のうち18名に再燃が認められ, 無再燃期間の中央値は2年3か月であった. 18名中9名が限局性の増悪形式を示した. これまでに二次耐性腫瘍患者11名に計22回の切除手術を行った. うち20腫瘍のKIT遺伝子cDNA分析が行われた. 14腫瘍(70%)において原発巣と同じKIT遺伝子変異(一次変異)に加えて, tyrosine kinase domainの点変異による1残基置換が認められた(二次変異). 二次変異型では, エクソン13の654番目のパリンのアラニンへの置換が最も高頻度であった. 転移巣ごとに異なる二次変異型を示した症例が1例あった(C809G, N822K, D816E). これらの二次変異の遺伝子型はC809Gを除いて文献報告例と共通しており, KITキナーゼのイマチニブに対する不応性は限られた残基の変化で生じるものと思われた. これらのデータは, 病巣内に存在する微小な耐性クローンが二次耐性腫瘍を生じるという仮説を支持するものであり, イマチニブ奏効遺残腫瘍の切除に合理性を与える. 3名の転移・再発性 GIST 患者において, イマチニブ治療に奏効し遺残した腫瘍の切除手術が行われた. 3名とも完全切除が得られ, 現在まで無再発生存中である(最長2年5か月). イマチニブは転移・再発性 GIST に高い効果を発

Reprint requests to: Tatsuo KANDA
Division of Digestive and General Surgery
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科
学分野 神田 達夫

揮し、日本人 GIST 患者においても長期の内服が可能である。GIST に対するイマチニブ治療は、今後、急速に広がるであろう癌の分子標的治療のモデルケースとなるものと思われる。

キーワード：GIST, KIT 遺伝子, 集学的治療, 二次耐性, メシル酸イマチニブ

はじめに

イマチニブはチロシンキナーゼ阻害薬であり、KIT キナーゼの恒常的活性化を原因とする消化管間質腫瘍 (GIST) に高い効果を発揮する。2002 年に *New Engl J Med* に大規模二相試験の結果が報告され¹⁾、日本では 2003 年 7 月から KIT 陽性 GIST に対して保険診療として使用することが可能となった。本稿では、新潟大学の治療例をもとに GIST のイマチニブ治療の現状を紹介する。加えて、最近、明らかになりつつあるイマチニブ二次耐性腫瘍の分子メカニズムとそれに基づく新たな治療戦略についても言及する。

GIST に対するイマチニブ治療

1. 患者背景

当科では、メシル酸イマチニブが日本において慢性骨髄性白血病に対し使用可能となった 2001 年 12 月より、日本人 GIST 患者に対するメシル酸イマチニブの効果と安全性を明らかにするための前向き臨床研究を行ってきた。対象は転移・再発性 GIST 患者とし、2006 年 11 月までに計 44 名の患者が登録されている。患者背景を表 1 に示す。

2. 治療効果

RECIST 評価²⁾に基づく抗腫瘍効果は、著効 (CR) が 3 名、有効 (PR) が 22 名、不変 (SD) が 11 名、進行 (PD) が 4 名、評価不能 (NE) が 4 名であった。NE 4 名のうち 3 名は 1 か月の治療で効果が認められず、外科治療に移行した患者であり、残りの 1 名は、効果確定の画像検査が不十分な患者であった。全 44 名における奏効率は 57% であり、欧米における成績^{1) 3)}と非常に似通ったものであった。SD の 11 名は、いずれも CT 値の低下を伴う画像上の腫瘍変性を示しており、これらの SD を奏効例に加えた病勢コントロ

ール率は 82% であった。無効例も含めた全 44 名の累積 2 年生存率は 90%、3 年生存率は 79% であった (図 1A)。

3. 忍容性と継続性

治療プロトコールは、現在、保険適用として認められているものと同じ、メシル酸イマチニブ (100mg) 4 カプセルを朝 1 回内服するものとした。重篤な副作用のため継続困難な場合は 300mg/日への減量を行ったが、それ以外は 400mg/日での投与を継続した。2006 年 12 月現在の内服状況を表 2 に示す。31 名 (70%) が現在もイマチニブ治療を継続しており、13 名が 3 年以上の内服となっている。治療終了 13 名のうち 11 名はイマチニブが無効、ないしは治療に抵抗性となり、イマチニブ治療を終了した患者であった。不耐の 2 名のうち 1 名は高度な白血球減少を繰り返すため 200mg/日で治療を継続した肝転移患者であった。増悪を生じたため肝切除を行い、その後イマチニブ治療を終了した。もう 1 名は 77 歳 (登録時) の肝転移患者で高度の血液毒性を繰り返すため、内服 3 年 7 か月で内服を終了した。現在、終了後 7 か月となるが PR を維持している。

4. 再燃

GIST のイマチニブ治療においては、治療を継続しているにもかかわらず、奏効した後に増悪する、いわゆる再燃 (二次耐性腫瘍) が生じる。これまで 18 名の患者が再燃を生じているが、新病変として生じるものは 3 名と少なく、多くは治療により変性、癒痕化した病巣から実質性に再増大を生じたものだった。また、多数の転移巣のうちの一部 (1~2 個) が増大する限局性の再燃が 9 名と半数を占めていた。図 1B に当科治療例の無再燃曲線を示す。44 名のうち SD も含めて反応があった 36 名の無再燃期間の中央値は 2 年 3 か月であった。

表1 転移・再発性GISTに対するイマチニブ治療：新潟大学
医歯学総合病院

性別	
男性	22名 (50%)
女性	22名 (50%)
平均年齢	
	63.7歳 (39~85歳)
GIST手術歴	
0回	3名 (7%)
1回	25名 (57%)
2回	9名 (20%)
3回以上	7名 (16%)
原発臓器	
胃	20名 (45%)
十二指腸	3名 (7%)
空腸・回腸	19名 (43%)
大腸	2名 (5%)
転移巣*	
肝	28名 (64%)
腹膜	20名 (45%)
リンパ節	3名 (7%)
骨	2名 (5%)
その他	4名 (9%)
	(多臓器転移 15名)

* 重複あり

二次耐性の分子メカニズム

1. 新潟大学切除二次腫瘍の分析

これまで二次耐性腫瘍患者11名に計22回の切除手術が行われた。うち10名20腫瘍の新鮮材料をもとにKIT遺伝子cDNAの分析を行った。20腫瘍中14腫瘍(70%)において、原発巣で認められるエクソン9ないしエクソン11の変異(一次変異)の他に、二つ目の遺伝子変異(二次変異)が認められた。これらの二次変異はいずれもKIT遺伝子のtyrosine kinase domainに生じており、点変異に基づく1残基置換であった(表3)。特にATP binding pocketを形作るエクソン13の654番目のバリンがアラニンに替わる変異が8腫瘍と

最も高頻度に認められた。

2. 病巣独立的な二次変異の発生

経時的に二次耐性を生じ、逐次的に耐性腫瘍を切除した症例があった(表3の患者2)。頭蓋骨、肝、肋骨の順に切除が行われた。3つの耐性腫瘍におけるKIT遺伝子の二次変異は頭蓋骨がC809G、肝がN822K、肋骨がD816Eと、いずれもエクソン17に生じていたが、それぞれ異なる遺伝子型であった。一次変異型はエクソン9の重複挿入型の変異であり、共通していた。

3. 二次変異の好発部位

耐性腫瘍の二次変異について、文献報告例⁴⁾⁻⁸⁾

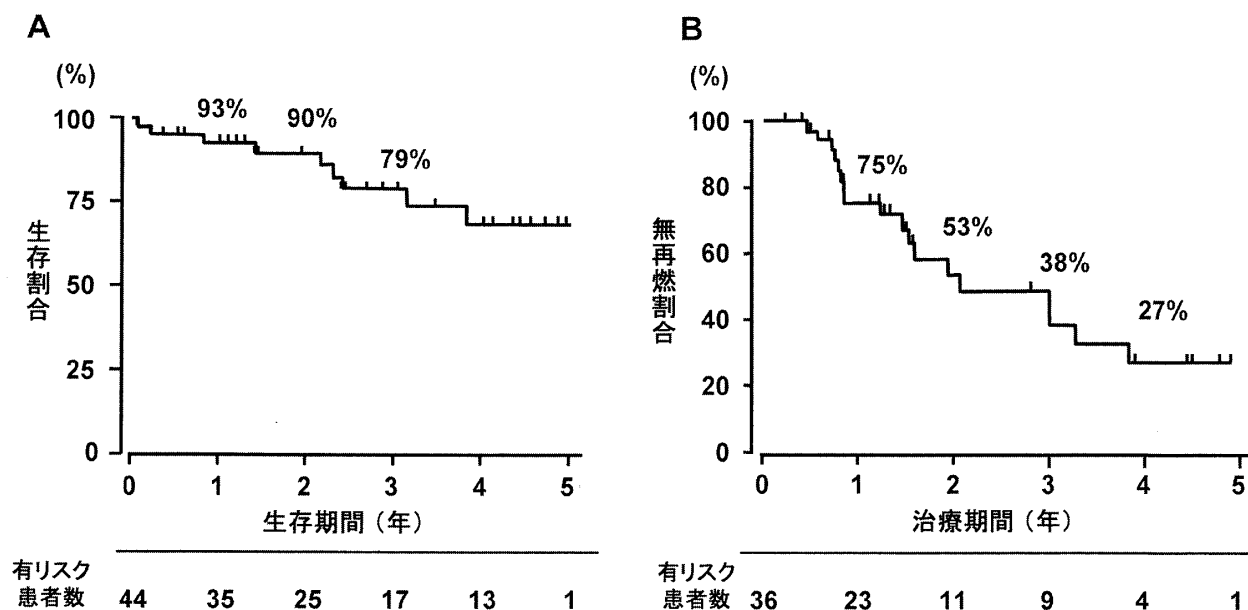


図1 新潟大学治療例の累積生存曲線と無再燃曲線

A. 無効例も含めた全 44 名の累積生存曲線. 2 年生存率は 90%, 3 年生存率は 79% であった. B. 44 名のうち SD も含めて反応があった 36 名の無再燃曲線. 治療開始日を起点とした. 大きさの変化がなくとも造影 CT など腫瘍の実質的変化が明瞭になった場合は再燃 (イベント発生) とした.

表2 イマチニブの内服状況：新潟大学医歯学総合病院

2006年12月7日現在 内服期間の中央値 23か月(1~60か月)

内服継続中	31名 (70%)
500 mg/日	1名
400 mg/日	18名
300 mg/日	11名
300 mg/日未満	1名
治療終了	13名 (30%)
進行・無効	4名
増悪・再燃	7名
イマチニブ不耐	2名

と比較すると, C809G を除いていずれも共通していた. また, 現在まで tyrosine kinase domain 以外の領域の二次変異は報告されていない. これらの

蓄積された臨床データからはイマチニブに対する不応性は限られた部位の残基における限られた変化が生じるものと思われる.

表3 二次耐性腫瘍のKIT遺伝子変異：新潟大学切除例

患者	年齢/性	腫瘍	一次変異	二次変異
1.	67/M	肝	Del551-559	Y823D
2.	44/M	頭蓋骨	Ins503AY	C809G
		肝	Ins503AY	N822K
		肝*	Ins503AY	変異なし
		肋骨	Ins503AY	D816E
		頭蓋骨	Ins503AY	変異なし
		肝*	Ins503AY	N822K
3.	51/M	肝・腹膜	Del570-578	変異なし
		腹膜	Del570-578	変異なし
4.	65/M	腹膜	Del556-557	V654A
		腹膜	Del556-557	V654A
5.	78/F	腹膜	Del558-572	組織学的CR
6.	61/M	腹膜†	Del557-558	V654A
			Del557-558	D816E/D820V
		胸膜	Del557-558	V654A
		腹膜	Del557-558	V654A
7.	71/F	腹膜	Ins503AY	変異なし
8.	50/M	胃・肝	Del557-561	V654A
9.	68/F	腹膜	Del552-572	V654A
10.	52/M	肝	Del555-572	V654A

* 新病変； † 二病変。一次変異のDelは欠失型の変異、Insは挿入型の変異を示す。二次変異の数字は残基番号、左右のアルファベットはそれぞれ野生型と変異型のアミノ酸を示す。

耐性克服への新たな治療戦略

上述したイマチニブ二次耐性の臨床的特徴および分子遺伝学的特徴は、二次耐性腫瘍の発生機序に関してひとつの仮説を想起させる。それは、転移病巣内に存在する二次変異を伴ったごく僅かな耐性クローンがイマチニブ治療によって生き残り、治療の長期化とともに二次耐性腫瘍として臨床的に顕在化するというものである。このような耐性クローンが治療開始前から存在するのか治療中に生じてくるのかは不明だが、いずれにせよ、病巣内に存在する耐性クローンを予防的に除去することは、二次耐性の発生を防止する上で有効のように思われる。最近、このような仮説に基づいて、イマチニブ奏効中に遺残した腫瘍を外科的に切除する試みが国際的にも行われ始めている。

新潟大学では、これまでに3名の転移性・再発性GIST患者に対して奏効遺残腫瘍の切除手術を行った。3名とも腹膜転移症例であったが、いずれも完全切除が得られた。術後無再発期間の最長は2年5か月であり、3名とも現在まで無再発生存中である。

おわりに

分子標的薬イマチニブは転移・再発性GISTに高い効果を発揮し、日本人GIST患者においても長期の内服が可能である。KIT遺伝子における付加的遺伝子異常が二次耐性腫瘍発生の主たる原因である。GISTのイマチニブ治療ではKITキナーゼを軸とした病態の解明や治療の構築が確実に進展しており、今後、急速に広がるであろう癌の分

子標的治療のモデルケースとなるものと思われる。

文 献

- 1) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD and Joensuu H: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347: 472 - 480, 2002.
- 2) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC and Gwyther SG: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer I* 92: 205 - 216, 2000.
- 3) Von Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimtrijevic S, Martens M, Webb A, Sciot R, van Glabbeke, Silberman S, Nielsen OS; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group: Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001: 1421 - 1423, 2001.
- 4) Wakai T, Kanda T, Hirota S, Ohashi A, Shirai Y and Hatakeyama K: Late resistance to imatinib therapy in a metastatic gastrointestinal stromal tumour is associated with a second KIT mutation. *Br J Cancer* 90: 2059 - 2061, 2004.
- 5) Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, Albertini V, Negri T, Gronchi A, Bertulli R, Colechia M, Casali PG, Pierotti MA and Pilotti S: A new mutation in the KIT ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Gastroenterology* 127: 294 - 299, 2004.
- 6) Debiec - Rychter M, Cools J, Dumez H, Sciot R, Stul M, Mentens N, Vranckx H, Wasag B, Prenen H, Roesel J, Hagemeyer A, Van Oosterom A and Marynen P: Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib - resistant mutants. *Gastroenterology* 128: 270 - 279, 2005.
- 7) Wardelmann E, Thomas N, Merkelbach - Bruse S, Pauls K, Speidel N, Büttner R, Bihl H, Leutner CC, Heinicke T and Hohenberger P: Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumors caused by multiple KIT mutations. *Lancet Oncol* 6: 249 - 251, 2005.
- 8) Antonescu CR, Besmer P, Guo T, Arkun K, Hom G, Koryotowski B, Leversha MA, Jeffrey PD, Desantis D, Singer S, Brennan MF, Maki RG and DeMatteo RP: Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 11: 4182 - 4190, 2005.