

研究課題:

イマチニブ治療中の消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor:GIST)への  
外科治療介入の臨床的意義・安全性の検討

研究実施計画書

研究責任者:西田 俊朗  
(大阪警察病院 副院長)

## 1. 研究計画の経緯, 背景および意義

消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor:GIST)は、消化管にできる悪性の肉腫で、GIST 診療ガイドラインでは切除可能症例では外科切除が推奨される。切除不能例や転移・再発例ではイマチニブ投与が第一選択である。進行 GIST に対して、イマチニブは非常に高い奏効率と生存期間の延長を示したが、殆どの症例で治療継続と共に耐性を生じる。イマチニブ耐性 GIST に対してスニチニブの保険適応があるが、その治療効果は、奏効率 5~10%、無進行再発期間 (PFS: Progression-free Survival) 6~10 ヶ月と非常に限定的で、その後には有効な治療法はない。

この様に限られた治療法しかない進行 GIST に対し、予後改善目的で、1. イマチニブ治療中に残存病変を全切除する治療法や、2. 部分イマチニブ耐性<sup>\*1</sup> に対して外科切除や外科処置<sup>\*2</sup> を行いイマチニブ継続する治療が、少数例の retrospective study ではあるが報告されている(1,2,3)。しかし、その有効性、適応、安全性に関しては未確認である。

少数例を対象とした単施設の retrospective study では、イマチニブ治療中の GIST の外科手術は比較的安全と言うデータが示されている(1,4)。特に、イマチニブ部分耐性に対する外科治療介入では約 8~10 月の PFS の延長が認められている(2,3,)。一方、同時期に行われた同様の retrospective study では、イマチニブ治療中に効果がある状態での外科治療介入では、より長期の PFS が得られる、と報告されている(2,5)。則ち、SD・PR 状態での外科介入は、PD 状態(イマチニブ部分耐性、或いは、全身耐性)での外科介入より予後改善効果があると云われている。しかし、実際イマチニブ部分耐性への外科治療や SD・PR 状態への外科治療介入が十分に安全で、臨床的な意義があるかどうかは不明で、また、総合的に評価して、その介入時期はどちらが良いかも不明である。また、多くの報告が諸外国からの報告であり、外科手術の技術が優れていると言われる我が国からの臨床報告は少ない(6)。イマチニブ治療中の外科切除の効果と適応、有用性・安全性が十分な症例数で評価できれば、今後、1.イマチニブ治療中の外科介入の適応や安全性が明らかになり、2.イマチニブ治療中の外科手術介入による予後効果が明らかとなり、3.適切な手術時期や術後治療を明らかにできる可能性があり、進行 GIST 患者の予後の向上に貢献すると考えられる。

注:

1\*: 部分耐性: 複数或病変の中で殆どイマチニブが有効で治療効果を示している中、1つないし2つの病変だけが耐性所見を示すもの。多くの病変が耐性所見を示す場合は、全身性耐性と呼ぶ。

2\*: 外科切除以外の外科処置としては耐性部分に対する肝動脈塞栓療法 (Transcatheter Arterial Embolization: TAE) やラジオ波焼灼療法 (radiofrequency ablation: RFA) がある。

## 2. 課題名

イマチニブ治療中の消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor:GIST)への外科治療介入の臨床的意義・安全性の検討

## 3. 研究組織

研究責任医師 : 西田 俊朗 所属・職名:大阪警察病院 外科(副院長)

研究実務医師 : 若杉 正樹 所属・職名:大阪警察病院 外科(副医長)

研究協力者と協力機関

氏名・所属・職

|               |          |      |     |
|---------------|----------|------|-----|
| 大阪大学医学部附属病院   | 消化器外科    | 高橋 剛 | 助教  |
| 大阪市立大学医学部附属病院 | 外科       | 六車一哉 | 講師  |
| 亀田総合病院        | 一般外科     | 草薙洋  | 部長  |
| 愛知県がんセンター     | 消化器外科    | 伊藤誠二 | 医員  |
|               |          | 澤木 明 |     |
| 新潟大学医歯学総合病院   | 一般外科     | 神田達夫 | 講師  |
| 川崎医科大学附属病院    | 消化器外科    | 平井敏弘 | 教授  |
|               |          | 山村真弘 | 講師  |
| 熊本大学医学部附属病院   | 消化器外科    | 馬場秀夫 | 教授  |
| 岐阜大学附属病院      | 消化器外科    | 吉田和弘 | 教授  |
| 浜松医科大学附属病院    | 消化器外科    | 今野弘之 | 教授  |
| 北海道大学         | 外来治療センター | 小松嘉人 | 准教授 |

その他 協力機関は増える可能性あり。

連絡先：大阪警察病院 外科

西田俊朗、若杉正樹

〒543-0035 大阪市天王寺区北山町 10-31

TEL:06-6771-6051(代) FAX:06-6775-2838

#### 4. 目的

イマチニブ(品名:グリベック)治療中、治療効果(6月以上のSDまたはPR)を認める時期並びにGIST部分耐性時の外科治療介入の臨床的意義(予後<sup>3\*</sup>の改善)と安全性を多施設のretrospective studyで検討する。具体的には、初回手術(またはGIST診断)日、初発再発時又は初診手術不応診断時(或いは、イマチニブ開始時)よりの予後(Overall Survival: OS、Time-To-Imatinib Resistance: TTIR、治療介入後のPFS)、手術合併症、手術根治度、手術完遂度(今回手術で切除を予定した病変への根治度R)、術後イマチニブの内服状況の比較を行い、イマチニブ治療中のGISTへの外科治療介入の意義と時期を明らかにする。

注:

3\*:GISTと診断され初回治療を受けてからのOSとTTIR、イマチニブ治療開始時点からのOSとTTIR、イマチニブ耐性診断からのOSとTTIR、治療介入後のPFS

#### 5. 対象

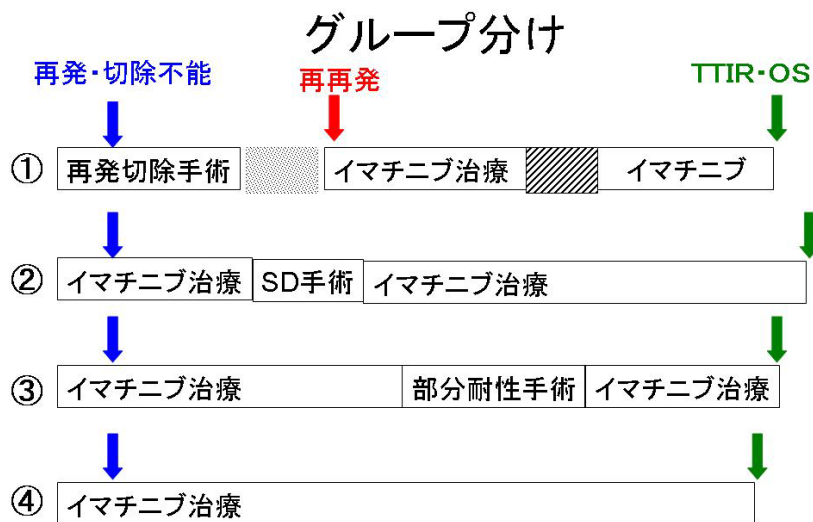
##### 5.1. 対象患者

KIT陽性GISTまたは遺伝子解析でGISTと診断されたGIST患者で、初発再発診断時、画像診断上病変数が限定的病変(疑い病変を除き、ターゲット病変5個以内:ガイドライン外ではあるが再発への外科切除も考慮される病変)を有する患者、あるいは、初発診断時手術不適応(転移性あるは局所進行で切除不能の場合)で、画像診断上病変数が限定的(疑い病変を除きターゲット病変5個以内)で縮小すれば切除可能と判断される患者。PSは外科手術可能な0あるいは1で、重篤な心、肺、肝、腎機能障害

や生命予後を決める併存症がない。手術リスクを非常に高める併存症がない。但し、本研究は retrospective study であり、イマチニブ治療中に外科切除される症例は少ないと予想され、初回再発時に外科治療された症例とイマチニブ治療中に外科切除された症例は全例収集するものとする。

初発再発後の初期治療と二次治療で以下の四群に大きく分ける。

- ①. 初回再発時外科切除群(O 群: Operation for first recurrence)
- ②. 初発・再発時イマチニブ投与し、イマチニブ治療中の残存病変切除を行った群(S 群: stable lesion-resection group)
- ③. 初発・再発時イマチニブ投与し、イマチニブ治療中、イマチニブ部分耐性と診断され、耐性部分の外科切除目的に部分耐性(+併存病変)の手術を行った症例(R 群: resistant lesion-resection group)
- ④. 初発・再発時、ターゲット病変(10mm 以上の測定可能病変)数が 5 個以内で、かつ②と③の条件を満たすが、外科切除をしなかった症例(M 群: Medical treatment group)



## 5.2. 選択基準

- 1) KIT 陽性 GIST または遺伝子解析で GIST と診断された患者
- 2) 再発診断時あるいは初発診断時、手術不適応(転移性あるは局所進行で切除不能の場合)で、画像診断上病変数が限定的(疑い病変を除き 5 個以内)で縮小すれば切除可能と判断される患者。但し、再発時に外科切除される症例やイマチニブ治療中に外科切除される症例は非常に少ないと予想され、再発時またはイマチニブ治療中に外科切除された症例は全例収集するものとする。
- 3) PS (ECOG Performance Status Scale) : 0, 1
- 4) 年齢: 20 歳以上
- 5) 性別: 不問
- 6) 文書による同意が得られた患者
- 7) 2000 年1月以降の GIST 診断、治療患者

### 5.3. 除外基準

以下の項目の1つでも該当する患者は除外する。

- 1) 生命予後を規定する併存症や手術を制限する重篤な心、肺、肝、腎機能障害の併存
- 2) 生命予後に影響する可能性のある重複癌或いは他がんの再発・併存
- 3) イマチニブ不耐容或いは不耐容で外科切除を行った症例
- 4) その他、研究責任者等が不相当と判断した患者

## 5. 研究方法

### 5.1. 研究デザイン

後ろ向き調査多施設共同研究

大阪大学・大阪警察病院、大阪市立大学、亀田総合病院、愛知県がんセンター、新潟大学、川崎医大、熊本大学、岐阜大学、浜松医大 における上記 GIST 手術症例の臨床病理学的因子(別表「coding」参照)と、既に、当各病院での倫理委員会の承認の下、本人の IC 下に診断治療目的で遺伝子型を調べている場合はこのデータも収集し retrospective に解析する。

### 5.2. 研究対象と期間

2000年1月1日から2010年12月31日の間に GIST と初めて診断され、治療が行われた症例

### 5.3. 評価方法

coding 表のデータを連結可能匿名化で多施設から収集し、当各病院での倫理委員会の承認の下、既に本人の IC 下に診断治療目的で遺伝子型を調べている場合はこのデータも収集し retrospective に解析する。①. 再発時、外科切除を第一選択として優先的に行った症例(O 群: Operation for first recurrence)、②. 再発時、第一選択としてイマチニブ治療を行い効果確認後、イマチニブ治療中に残存病変の完全切除を目標に外科手術を行った症例(S 群: stable lesion-resection group)、或いは、③. イマチニブ治療中、イマチニブ部分耐性と診断され、同部の外科切除目的に部分耐性(+併存病変)の手術を行った症例(R 群: resistant lesion-resection group)、或いは、④. ②と③の条件を満たすが外科切除をしなかった症例(M 群: medical treatment group)とし、主に S 群と R 群の無再発生存期間、全生存期間、完全切除率、外科手術合併症等臨床評価項目を比較検討し、予後改善効果や安全性(G3 以上の有害事象、SAE)を検討する。また、同時に手術後のイマチニブの使用の有無、内服があれば開始時期、投与量を検討し、術後イマチニブ投与の全生存や TTIR への影響を検討する。

## 6. 研究対象者の安全に関する問題点とその対策

本研究で用いる臨床病理遺伝学的所見は、既に医療行為に基づいて得られているものであり、本研究のために新たに追加で検査することはなく、患者への直接の被害やデメリットは生じない。また、実施においては十分な説明と同意が必要であることを関係者が充分理解し、患者の不利益とならないように配慮するとともに、個人情報連結可能匿名化とし、個人情報の管理に関しては慎重にかつ十分に注意し、インターネットとは切り離されたコンピューター上で管理する。遺伝子解析に関しては、既に行っている施設では、患者のメリットのためそれぞれの施設の倫理委員会の承認の下行われ、そこから得られた遺伝子情報を患者の了解の下、二次使用させて頂くので、特記すべき問題点はないと考える。倫理委員会承認後実施時病院のホームページ等にて本研究を明示すれば、必ずしも患者説明と

同意書は必要ではないと考えられるが、他の病院の倫理委員会の判断もあるため、念のため同意説明書と同意書、同意撤回書を同時に使用する。

## 7. 研究成果の公表

本研究の成果は、学会発表および学術論文で公表する。

## 8. 参考文献

1. Bauer S, Hartmann JT, de Wit M, et al. Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* 2005;117:316-325
2. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:2325-2331
3. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007;245:341-346
4. Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P, et al. Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *J Surg Oncol* 2006;93:304-311
5. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg.* 2007;245:347-352.
6. Hasegawa J, Kanda T, Hirota S, et al. Surgical interventions for focal progression of advanced gastrointestinal stromal tumors during imatinib therapy. *Int J Clin Oncol.* 2007;12:212-217.