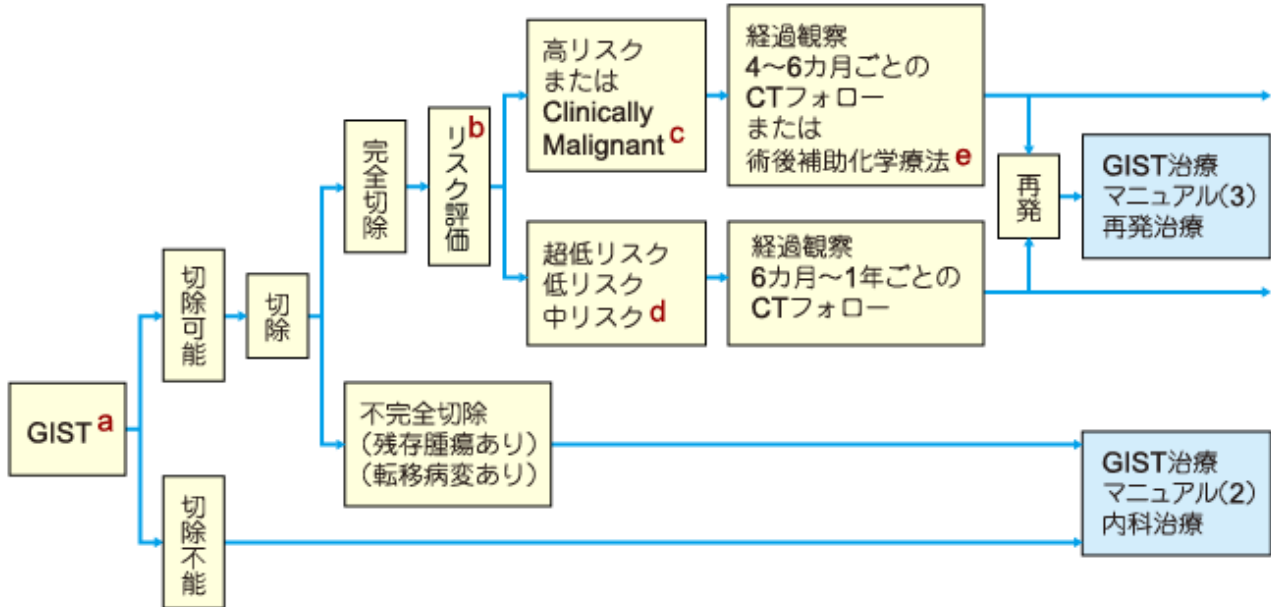


☆ Gastrointestinal stromal tumor (GIST) レジメン

—治療フローチャート (GIST 診療ガイドライン)—

(1) 外科治療



a. 病理組織診断がついていること。

b. 病理組織診断による評価。

c. Clinically Malignant とは転移、偽被膜破損、腹膜播種、他臓器浸潤などを有する場合。

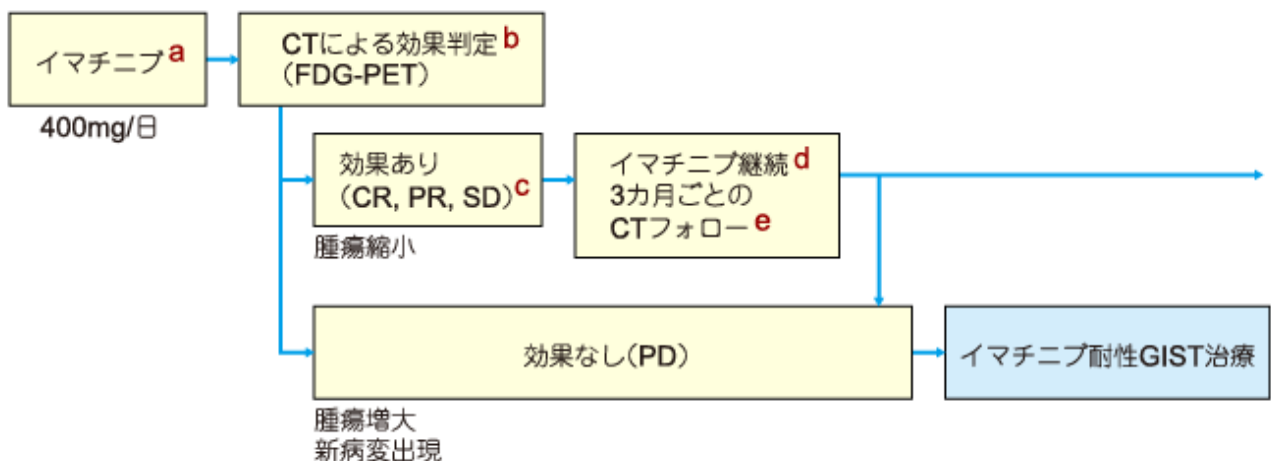
d. 中リスク GIST に対するイマチニブアジュバント治療の有効性は確立していない。

EORTC/AGITG/FSG/GEIS/ISG 研究から、イマチニブ 2 年間のアジュバント治療が、中リスク GIST 全体において全生存を改善するとは言えない。

e. Z9001 研究並びに SSGXVIII 研究において 3 年までの術後イマチニブ投与の安全性が確認されている。SSGXVIII 研究においては 3 年の術後イマチニブ投与により primary endpoint の relapse-free survival も, secondary endpoint である全生存率の改善が示唆された。(エビデンスレベル II、推奨度 B)

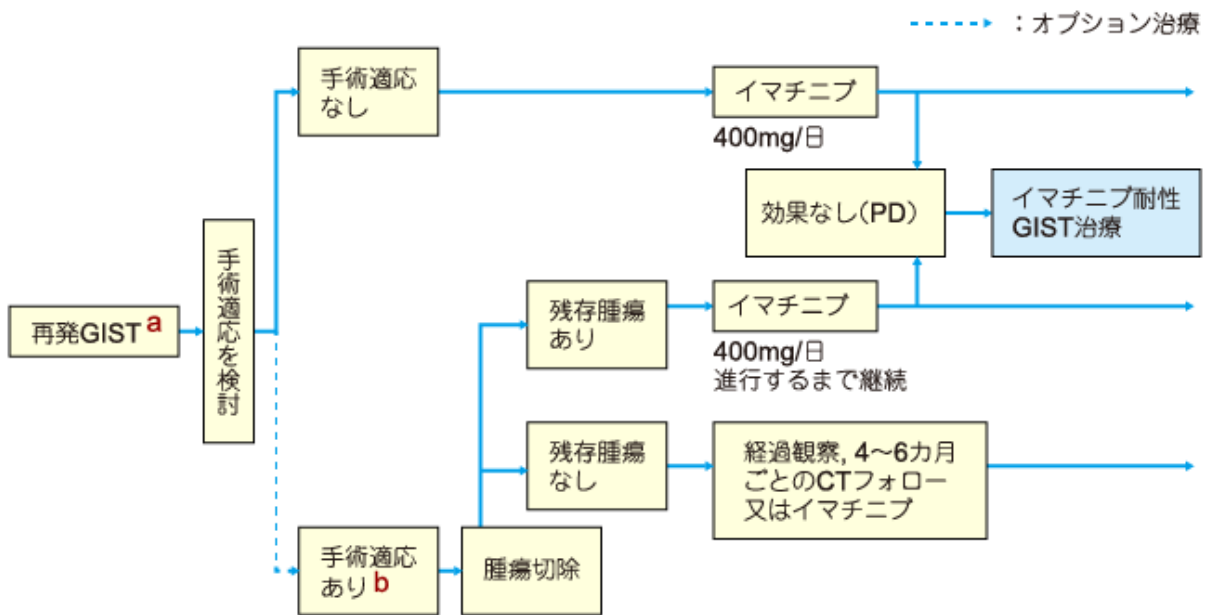
f.

(2) 内科治療



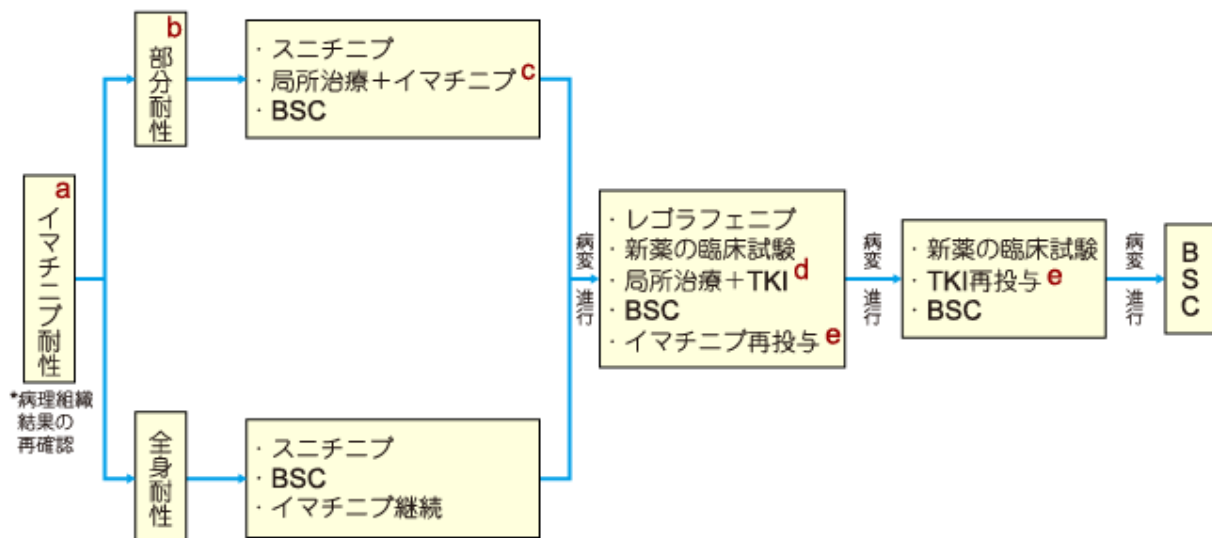
- ベースライン CT (FDG-PET) を実施。
- 治療開始後 1 ヶ月以降で評価。
- CT : 造影効果消失, 嚢胞変性など。
FDG-PET : 取り込み低下ないし消失。
- イマチニブ継続投与では可能な限り 400mg/日を維持する。
副作用、忍容性などから減量する場合も 300mg/日未満は臨床的なエビデンスは無い。画像上、CR, PR でもイマチニブを中止すると、進行することが報告されている。
- 切除可能なら外科コンサルト/耐性出現抑制目的の外科手術 (エビデンスレベルIVa)

(3) 再発治療



- 完全切除後の再発 (イマチニブは未投与)
- 単発または数個までの切除可能肝転移, 局所再発のみ (エビデンスレベルIVa)

(3) イマチニブ耐性 GIST 治療



- a. イマチニブ投与開始 180 日までの 1 次耐性では、GIST 診断の再確認を行う。
c-kit や PDGFRA 遺伝子変異の確認を行うことが望ましい。
 - b. 多数ある転移病巣中、1~2 個の病巣だけがイマチニブ耐性を示した場合
 - c. 少数の病巣の増悪で、すべての耐性部分が切除可能であるイマチニブ耐性 GIST に対して、外科切除、TAE、RFA などイマチニブ耐性病変を治療した後、イマチニブ治療を継続する。PFS の延長は 8~10 ヶ月程度で、全生存期間への影響は未確認である。本治療は肉腫専門病院で臨床試験として行われるべき治療である。(エビデンスレベル IVa、推奨度 C1)
 - d. スニチニブ耐性時、部分耐性病変に対する局所治療とスニチニブ治療(またはイマチニブ治療)の報告はあるが PFS の延長はごく短期間で、全生存期間への影響は未確認である。本治療は肉腫専門病院で臨床試験として行われるべき治療である。(エビデンスレベル IVa)
 - e. TKI に耐性になった後も、比較的 PS が良ければ忍容性の高い TKI を継続或いは再導入すれば、何もしないより QOL や予後が相対的に良いという報告がある。(エビデンスレベル III、推奨度 C1)
- TKI: tyrosine kinase inhibitor (例えば、承認薬ではイマチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ)

イマチニブ療法

[投与方法] グリベック® 400 mg/m² 連日、経口投与

[特徴] ・イマチニブ(STI571)は、慢性骨髄性白血病の治療に開発された分子標的薬剤。
・受容体型チロシンキナーゼの PDGFR, KIT も阻害する。

[治療効果] 奏効率 81.6% (PR 53.7%, SD 27.9%)。しかし、CR は稀

- ・ Z9001 研究において術後イマチニブ 1 年間投与の安全性が確認されている。
- ・ Primary endpoint の relapse-free survival は延長したが、secondary endpoint である全生存率の延長は確認されていない。

[副作用] 浮腫、白血球減少、発疹、皮膚炎など。

2 週間に 1 回の血液検査、血液毒性、皮膚症状が強ければ減量を検討。

[文献] (1) Dematteo RP, et al. Lancet Published online March 19, 2009

スニチニブ療法

[投与方法] スーテント® 1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与し 2 週間休薬。

[特徴] スニチニブは KIT, PDGFR α の他に VEGFR (血管内皮細胞増殖因子受容体), RET, FLT3 などにも作用するマルチ・チロシンキナーゼ阻害薬である。スニチニブはイマチニブ耐性の GIST 患者さんに初めて延命効果を示した薬剤である。

[治療効果]

生存期間中央値は約 6~7 ヶ月

イマチニブ抵抗性あるいはイマチニブに忍容性のない GIST 患者さん 312 例を対象に、欧州、アメリカ、アジア、オーストラリアの 56 施設で実施された無作為化二重盲検プラセボ対照第 III 相試験では、スニチニブ 50mg/日 (4 週投薬 2 週休薬) の投与によって、増悪までの期間 (TTP) がプラセボ群に比べて有意に延長した。

| スニチニブの臨床試験の概要 | | | | | | | |
|-----------------------|-------------------|------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------|--------------------------|----------|
| 著者 (報告年) | Phase | 例数 | 用法・用量 | TTP 中央値 (月) | PR (%) | SD (%) | PD (%) |
| Maki et al. (2005) | I/II ^a | 97 | 50mg/日で4週間投与 後、 2週間休薬 | 7.8 | 22 ^b | 33 (<6/12) 37 (>6/12) | 8 |
| Demetri et al. (2006) | III | 207 105 (プラセボ 群) | 50mg/日で4週間投与 後、 2週間休薬 | 6.8 1.6 | 7 0 | 58 48 | 19 37 |
| George et al. (2007) | II | 60 | 37.5mg/日で連続投 与 | NR | 8 | 62 | 12 |

NR : 報告なし、TTP : 増悪までの期間

a : 継続試験

b : 6週未満のPDあるいはSD

[副作用]

AST (GOT)、ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害、黄疸

血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇

手足症候群

甲状腺機能障害

脱毛

皮膚や毛髪、爪の変色

など

レゴラフェニブ療法

スチバーガ錠 経口 160mg/body/日

【特徴】

イマチニブ及びスニチニブによる治療後の患者が対象。

【用法・用量】

レゴラフェニブとして1日1回160mg(4錠)を食後(高脂肪食は避ける)30分以内に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

グレード3以上の副作用発現時は、グレード2以下に軽快するまで休薬し、投与量を40mg(1錠)減量し再開する、又は投与の中止を考慮すること

*休薬・減量に関しては大腸癌のレゴラフェニブ欄を参照。

【副作用】

消化管間質腫瘍：全グレードで手足症候群56%、高血圧49%、下痢40%であり、これらの事象ではグレード3が5%以上の頻度で認められている。

手足症候群は20%、高血圧は24%でグレード3以上の事象が認められている。

【作用機序】

腫瘍増殖にかかわる複数のシグナル伝達経路上の分子を標的とする、経口のマルチキナーゼ阻害剤で、腫瘍形成にかかわるBRAF、KIT、RET(レット)、腫瘍の微小環境に関連するPDGFR β 、FGFR、そして血管新生にかかわるVEGFR、TIE2(タイツィー)を阻害。

【臨床試験】

消化管間質腫瘍：無増悪生存期間中央値は、スチバーガ群では4.8ヵ月、プラセボ群は0.9ヵ月であり、ハザード比0.27、 p 値は0.0001未満と、スチバーガ群において、プラセボ群と比較しPFSの有意な延長が認められた。

【検査スケジュール】

*大腸癌の大腸癌のレゴラフェニブ欄を参照。