

〈脳神経外科速報 vol.34 no.6 e20243406c, 2024〉

長期の治療経過中に硬膜転移を来した消化管間質腫瘍の1例

麦田史仁^{1, 2)}, 三月田祐平²⁾, 秦 暢宏^{2, 3)}, 沖 英次⁴⁾, 吉武忠正⁵⁾, 山元英崇⁶⁾, 吉本幸司²⁾

1) 医療法人庄正会蜂須賀病院脳神経外科

2) 九州大学大学院医学研究院脳神経外科 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

3) 大分大学医学部脳神経外科

4) 九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科

5) 九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野

6) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 (腫瘍病理)

Key Slide

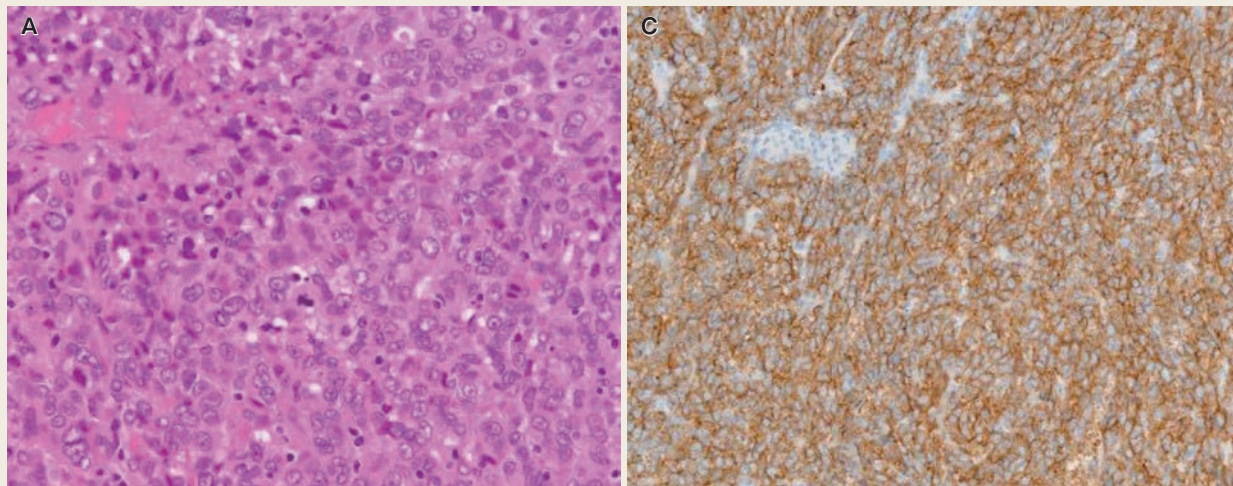


Fig. 3

Histopathological findings. (A) Hematoxylin & eosin (H & E) staining showing proliferation of atypical oval- to short spindle-shaped cells, arranged either in sheet or fascicular pattern. Mitotic figures are observed frequently. (B, C, and D) Immunohistochemistry reveals that the tumor cells were (B) c-kit positive, (C) DOG-1 positive, and (D) exhibited a Ki-67 labeling index of 40% .

A case of dural metastasis during the course of long-term treatment in gastrointestinal stromal tumor

Fumihito MUGITA^{1,2)}, Yuhei SANGATSUDA²⁾, Nobuhiro HATA^{2,3)}, Eiji OKI⁴⁾,
Tadamasa YOSHITAKE⁵⁾, Hidetaka YAMAMOTO⁶⁾, Koji YOSHIMOTO²⁾

1) Department of Neurosurgery, Hachisuga Hospital

2) Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

3) Department of Neurosurgery, Oita University Faculty of Medicine

4) Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

5) Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

6) Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Intracranial metastases of gastrointestinal stromal tumor (GIST) is extremely rare, and there is limited reports on its treatment experience. Here, we present a case involving the surgical treatment of multiple dural metastases of GIST. A 44-year-old woman underwent combined resection of the ileum and sigmoid colon for small intestinal GIST fifteen years earlier. She had four liver metastasis resection surgeries and was on oral imatinib therapy. The patient presented with headache, vomiting, and aphasia. Computed tomography (CT) scan and magnetic resonance imaging (MRI) revealed meningioma-like tumors in her left middle cranial fossa and the left parasagittal sinus. Early surgical resection was performed due to uncal herniation. The tumor appeared as a soft, reddish mass with the tendency to infiltrate the surrounding area, exhibiting significant bleeding. The lesions were found to be attached to the dural surface, indicating dural metastases of GIST. Histopathological findings confirmed GIST metastasis. Complete resection was achieved, except for the dura at the attachment site.

Post-surgery, chemotherapy was switched to regorafenib. However, eight months later, a recurrent tumor emerged from the lateral wall of the cavernous sinus that required a second surgical resection. Following the second surgery, radiation therapy targeted the dural attachment, and chemotherapy was reverted to imatinib. One year post-radiotherapy, multiple recurrences occurred, and the patient was transitioned to best supportive care. The absence of an established treatment strategy for GIST with intracranial metastasis emphasizes the need for a meticulous and individualized treatment plan in each case.

Key Words : gastrointestinal stromal tumor,
intracranial metastasis, radiotherapy,
tyrosine kinase inhibitor

(Received August 22, 2023; Accepted December 20, 2023)

Correspondence to Yuhei SANGATSUDA, M.D.,

Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka 812-8582, Japan

E-mail: sangatsuda.yuhei.976 [at] m.kyushu-u.ac.jp

I. 緒言

消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor : GIST) は、全消化管腫瘍の 1% 未満と稀な間葉系腫瘍である。治療は外科摘出術が第一選択であり、切除困難例や再発例ではチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) を用いた化学療法が選択される。しばしば腹腔内播種や肝臓など多臓器への転移を来すが、頭蓋内転移例の治療報告は限られている。今回、小腸原発 GIST の長期治療経過中に硬膜転移を来した症例の治療経験について若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症例

患者：40 歳代，女性。

主訴：頭痛，嘔吐，失語。

現病歴：X - 15 年 9 月に小腸 GIST に対し回腸および S 状結腸の合併切除術を施行され，その後 X - 15 年 12 月，X - 3 年，X - 2 年，X 年 4 月に肝転移に対して計 3 回の肝部分切除術と 1 回のラジオ波焼灼療法を施行された。その後，脾臓・膵臓に転移を指摘されるも，切除不能につき経過観察となっていた。薬物療法については X - 15 年 12 月から TKI である imatinib を内服開始され，400 mg/day の内服を継続していた。今回 X 年 6 月から，頭痛，嘔吐，失語を認めるようになり，消化器外科を外来受診した際に頭部単純 CT で脳腫瘍を認めて当科に紹介，緊急入院となった。

入院時現症：意識清明で，頭蓋内圧亢進症状と思われる頭痛，嘔気を認めた。巣症状として失語症状を認めた。

画像所見：頭部単純 CT で左中頭蓋窩に 48 mm × 36 mm × 47 mm 大の高吸収域を認め，同部位にヨード造影剤で強い増強効果を伴う境界明瞭な腫瘍性病変を認めた (Fig. 1A, B)。左前頭部の傍矢状洞部にも同様に最大径 14 mm 大の病変 (Fig. 1C) を認め，CT 灌流画像で脳血流量と脳血液量の上昇を認めた。MRI では T1 で低信号から等信号，T2 で等信号から高信号を呈し (Fig. 1D, E)，ガドリニウム造影剤で比較的均一な強い増強効果を認めた (Fig. 1F, G)。T2 で腫瘍内に多数の flow void を認め，arterial spin labeling 画像でも hypervascular であることが示され (Fig. 1H)，feeder と思われる左中硬膜動脈の拡張を認めた。さらに，周囲の左側頭葉に広範な浮腫性変化を伴い，右側へ 13 mm の正中偏位と鉤ヘルニアの所見を認めた。

手術所見：頭蓋内圧亢進症状を呈し正中偏位および鉤ヘルニアを認めることから，左中頭蓋窩病変の早急な摘出が必要と判断し，同一術野で摘出が可能な左前頭

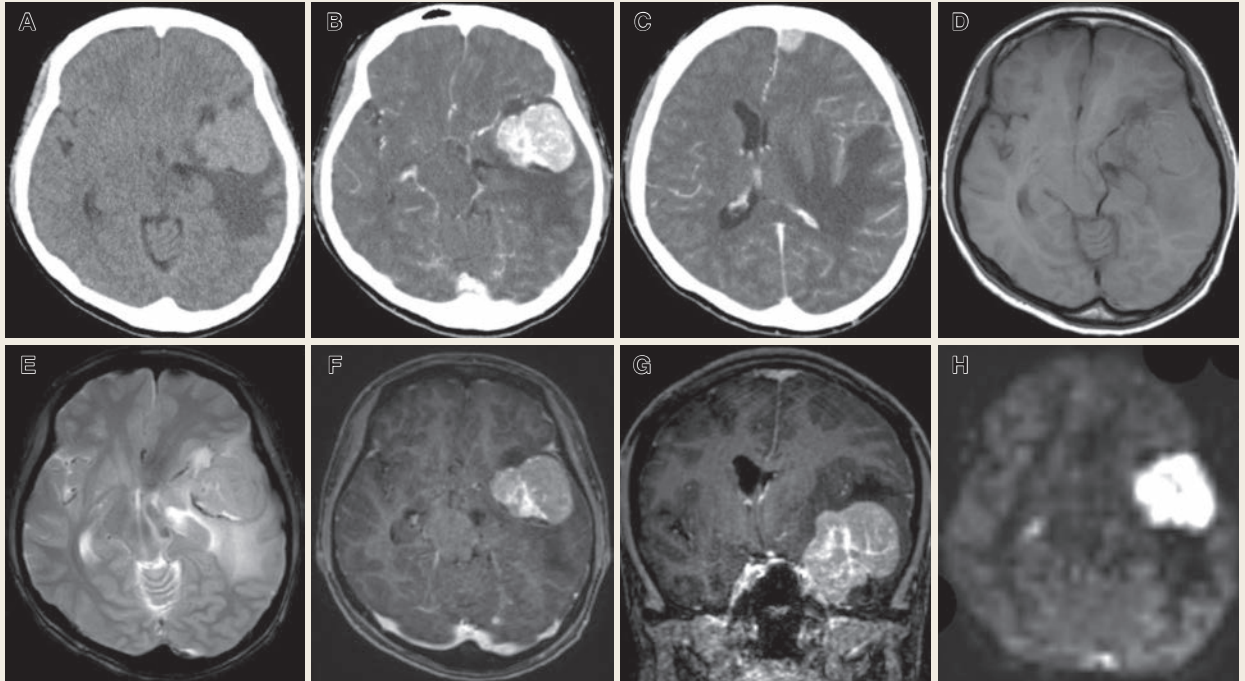


Fig. 1

Preoperative computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) showing the brain tumor at the left middle cranial fossa and left frontal parasagittal region. (A) Plain CT scan; (B, C) Contrast-enhanced CT scans for the left middle cranial fossa (B) and left frontal parasagittal region (C); (D) T1-weighted MRI; (E) T2-weighted MRI; (F, G) Contrast-enhanced MRI with axial (F) and coronal (G) views; and (H) Arterial Spin Labeling MRI.

部病変も併せて摘出する方針とした。入院後2日目に開頭腫瘍摘出術を施行した。2つの病変へアプローチするため、正中に至る広範な左前頭側頭開頭を行った。腫瘍は褐色調で弾性軟の組織で、周囲脳実質との境界は明瞭であった (Fig. 2A)。病変は硬膜に付着し、硬膜からの栄養血管の流入を認めた。術中迅速病理検査でGISTの頭蓋内転移と診断され、転移性脳腫瘍として腫瘍周囲 gliosis の層で剥離摘出を進めた。腫瘍は海綿静脈洞外側壁や上矢状洞部硬膜に付着する髄外病変として局在していたため、硬膜付着面を凝固処理して摘出を行ったが (Fig. 2B, C)、非常に易出血性の腫瘍であり、出血量は約2,500 mLに及び、術中に計12単位の赤血球輸血を行った。

病理所見：病理標本は楕円形から紡錘形の異型細胞が増殖しており、シート状あるいは束状に配列し、有糸分裂像が50/5 mm²程度みられた (Fig. 3A)。免疫組織化学的には、腫瘍細胞はGISTの診断に有用とされるCD117 (c-kit) と Discovered on GIST-1 (DOG-1) に陽性で (Fig. 3B, C)、Ki-67 labeling indexは40%であった (Fig. 3D)。組織所見が過去の肝転移標本と同様であり、GISTの脳転移と診断した。以前の標本ではc-kit遺伝子のexon 11変異のみを認めていたが、本標本のFoundationOne

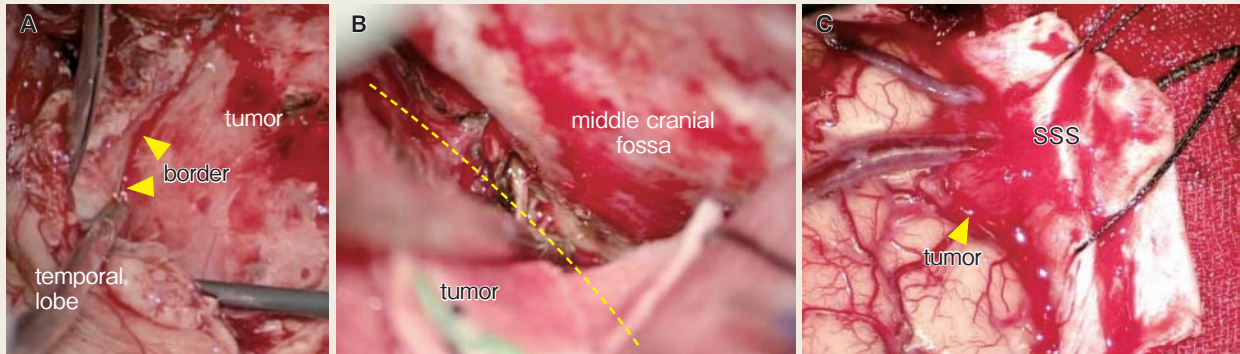


Fig. 2

Intraoperative observations reveal (A) the tumor in close proximity to the temporal lobe, (B) The tumor's attachment to the dura mater of the left middle cranial fossa, and (C) the tumor's attachment to the dura mater of the left frontal parasagittal region.

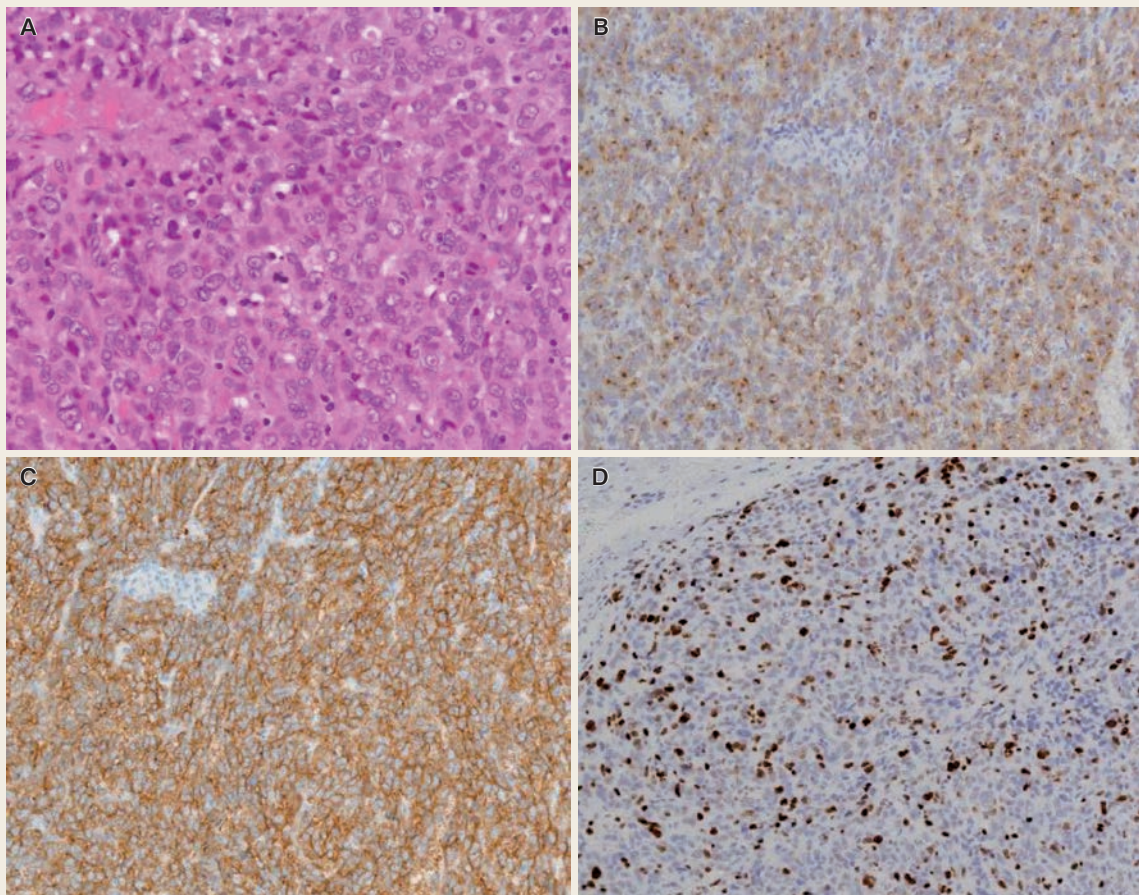


Fig. 3

Histopathological findings. (A) Hematoxylin & eosin (H & E) staining showing proliferation of atypical oval- to short spindle-shaped cells, arranged either in sheet or fascicular pattern. Mitotic figures are observed frequently. (B, C, and D) Immunohistochemistry reveals that the tumor cells were (B) c-kit positive, (C) DOG-1 positive, and (D) exhibited a Ki-67 labeling index of 40% .

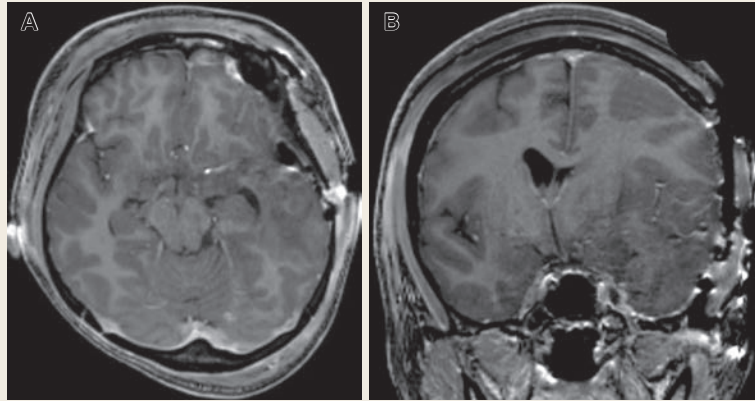


Fig. 4
Postoperative contrast-enhanced MRI (A, axial; B, coronal) , showing complete resection of the tumors.

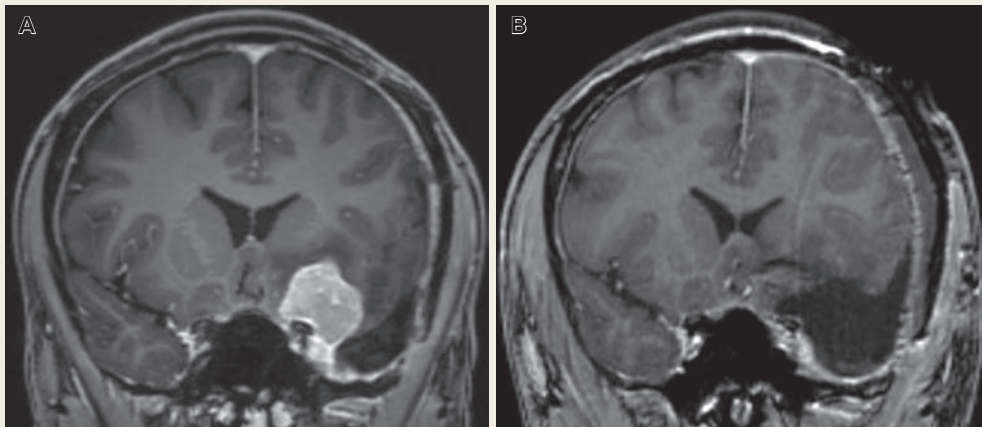


Fig. 5
(A) Contrast-enhanced MRI after eight months post the initial operation, showing local recurrence in the dura mater of the cavernous sinus. (B) Postoperative contrast-enhanced MRI, showing the complete resection of the recurrent tumor.

CDx がんゲノムプロファイル（中外製薬）では exon 11 変異に加えて新たに exon 17 変異を認めた。

手術後経過：失名詞失語症状は経時的に改善を認め、そのほか問題となる術後合併症は認めなかった。術後 MRI 検査で造影増強病変の全摘出を確認した (Fig. 4)。術後 14 日目に自宅退院し、外来通院で化学療法を regorafenib 120 mg/day に変更して継続することとなった。しかし、術後 8 カ月目に付着部であった海綿静脈洞外側壁の硬膜から局所再発を認めて、同時に肝臓・膵臓の病変の増大も認めていた。頭蓋内再発に対しては再摘出術を施行し (Fig. 5)、術後に摘出腔への放射線照射 50 Gy/25 Fr を施行した。放射線治療との併用時には imatinib 300 mg/day に再度

切り替えを行い、その後も TKI の薬剤変更を繰り返しながら治療継続したが、腹腔内の病変制御が困難であり頭蓋内病変の再発も認めるようになったことから、best supportive care の方針となった。頭蓋内転移診断後の OS は 19 カ月であった。

III. 考 察

GIST は、胃、小腸、大腸、食道の順に好発し、稀に腸間膜や大網・小網から発生する。発症率に男女差はなく、全年齢に認められるが特に 50～80 歳に好発するとされる¹⁾。10～25%で経過中に多臓器転移が発生し、腹膜播種、肝転移の頻度が高いが、稀に骨、肺やリンパ節への転移を認める²⁾。一方で、本症例のような頭蓋内への転移例の報告は非常に稀であり、Yang らの報告によれば米国 Surveillance Epidemiology and End Results Program (SEER Program) のデータベースに登録された GIST 症例 4,224 例を解析した結果、頭蓋内転移を認めた症例は 1 例のみであった³⁾。発生母地は平滑筋層や粘膜筋板層の神経叢に局在するカハール介在細胞に分化する細胞とされており、病理組織学的に紡錘状形態を示した細胞や類上皮細胞が特徴的である⁴⁾。GIST のうち 80～85%で c-kit 遺伝子変異が認められ、そのほかでは PDGFRA 遺伝子変異も認められる。また、免疫組織化学的に DOG-1 は GIST の特異的マーカーとして用いられている⁵⁾。

切除可能な病変に対する治療は開腹あるいは腹腔鏡下の肉眼的断端陰性の完全切除である⁶⁾。また、局所再発後に再度の外科的切除や、肝転移再発に対しては肝動脈塞栓療法、経皮的ラジオ波焼灼療法といった局所治療を行う場合もあるが、肝臓以外への転移巣に対する治療の原則は TKI であり⁷⁾、imatinib や sunitinib、regorafenib が用いられる。第一選択は imatinib だが、遺伝子変異タイプによって化学療法の有効性が異なることが知られており、例えば、c-kit exon 11 変異例には imatinib が有効であるが、同 exon 17 の変異例は imatinib や sunitinib に抵抗性があるとされている^{8, 9)}。

頭蓋内転移に対する報告は非常に少なく、19 例の systematic review を認めるのみであった¹⁰⁾。頭蓋内転移が診断契機となっていた 4 例を除き、GIST の初回診断から頭蓋内転移までの期間が確認できた 14 例では、転移までの期間は最短 3 週から最長 12 年（平均 50 カ月）と様々であった。硬膜転移例が 7 例（37%）と頻度が高く、GIST の頭蓋内転移として特徴的な所見であると思われる。

治療法については 13 例で手術加療に放射線療法や化学療法を組み合わせた治療が行われており、手術不能であった 6 例では放射線療法単独（1 例）、化学療法単独（3 例）、放射線化学療法（2 例）での治療が行われていた。8 例の死亡転帰例に

において頭蓋内病変の診断から死亡までの期間は平均 9.6 カ月 (3.5 ~ 35 カ月) であり、頭蓋内転移を来した GIST は予後不良と考えられる¹⁰⁾。GIST は組織学的に類似する軟部組織肉腫と同様、放射線治療抵抗性であると考えられているが、頭蓋内転移に対する放射線療法が有効であったとする報告も存在する¹¹⁾。化学療法については、imatinib に耐性がある場合には imatinib 増量や sunitinib 投与が考慮され¹²⁾、無効例では regorafenib 投与が検討される¹³⁾。また、過去に頭蓋内転移に対して sunitinib が使用されている例はあるものの¹⁴⁾、regorafenib の使用例は報告がないため、その有効性は不明である。いずれにしても GIST の頭蓋内転移に関しては、発生が稀であり、症例報告以上のエビデンスが存在しない点が問題となる。

本症例は、術前画像および術中所見から GIST の硬膜転移と考えられたが、発症から頭蓋内転移までの期間は約 15 年であり、過去の報告例と比較して最長であった。TKI の登場によって GIST 患者の生存期間が延長することで、頭蓋内転移例の診療機会は今後増加する可能性がある。摘出術に際して脳側では margin をつけて剥離したが、頭蓋底や静脈洞の硬膜付着面の処理に際しての出血のコントロールが困難であり、多量の輸血を要した。先の 19 例には術中出血量や輸血量の詳細を認めなかったが、GIST は一般に血流豊富で易出血性な病変であり、本症例のように頭蓋底部に転移した場合や大型の頭蓋内転移を来した場合には手術戦略を慎重に検討する必要がある。

術前血管塞栓術については GIST 転移例での報告はないものの、肺がんの硬膜転移に対して実施した症例報告¹⁵⁾においては、塞栓術後 5 日の経過で症状の著明な改善と 33% の体積減量がみられ、頭蓋内操作時の出血量が極めて少なかったとされている。GIST は血流豊富な腫瘍であり、肝転移病変に対する肝動脈塞栓療法が確立されていることを踏まえても頭蓋内転移例に対する有効性が期待されるが、塞栓術後の出血リスクは不明であり、適応は慎重に判断すべきであると考えられる。

放射線治療に関してはエビデンスが乏しく、初回の手術後は施行しなかった。その後、短期間での局所再発を来したため、主治医や放射線治療医と協議のうえで摘出腔に対する放射線照射を行ったところ、1 年程度の局所制御が得られた。病変の根治切除が不能で局所再発が危惧される症例に対しては、他臓器病変の状況を鑑みつつ放射線治療を行うことも有効な選択となり得る。

化学療法については、原発巣で c-kit exon 11 変異を認めており、imatinib が投与されていたが、今回の頭蓋内転移標本からの遺伝子パネル検査で exon 17 変異を新たに認め、imatinib 耐性獲得の可能性を考えて regorafenib に変更された。しかし、その後の頭蓋内病変の再発時には、肝臓・脾臓尾部の転移病変の増大を認めており、

本人希望もあって放射線照射中も化学療法を行う方針となったため、併用経験の報告がある imatinib を投与する経緯となった。将来的に、忍容性が高く既存の TKI の耐性獲得時に有効となる新薬の登場が待たれるところである。

IV. 結 語

長期の治療経過中に硬膜転移を来した GIST の 1 例を経験した。転移や再発を繰り返す GIST は多彩な病態を呈するため、関連各科と密に連携を取りながら治療戦略を個別に検討する必要がある、今後の治療経験の蓄積が重要と考えられた。

*本症例の報告にあたっては九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の許可を得て（許可番号 23003-00）、オプトアウトによる同意を得た。

文献

- 1) Nowain A, et al: Gastrointestinal stromal tumors: clinical profile, pathogenesis, treatment strategies and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 20: 818-24, 2005
- 2) Joensuu H: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) . *Ann Oncol* 17 Suppl 10: x280-6, 2006
- 3) Yang DY, et al: Metastatic pattern and prognosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST) : a SEER-based analysis. *Clin Transl Oncol* 21: 1654-62, 2019
- 4) Corless CL, et al: Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 22: 3813-25, 2004
- 5) West RB, et al: The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 165: 107-13, 2004
- 6) Demetri GD, et al: NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 8 Suppl 2: S1-41, 2010
- 7) Verweij J, et al: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 364: 1127-34, 2004
- 8) Martin-Broto J, et al: Clinical implications of KIT and PDGFRA genotyping in GIST. *Clin Transl Oncol* 12: 670-6, 2010
- 9) Heinrich MC, et al: Molecular correlates of imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 24: 4764-74, 2006
- 10) Prablek M, et al: Gastrointestinal stromal tumor with intracranial metastasis: case presentation and systematic review of literature. *BMC Cancer* 19: 1119, 2019
- 11) Cuiaron JJ, et al: External beam radiation therapy for locally advanced and metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Radiat Oncol* 8: 274, 2013
- 12) Demetri GD, et al: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1329-38, 2006
- 13) Demetri GD, et al: Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID) : an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381: 295-302, 2013
- 14) Takeuchi H, et al: Sunitinib treatment for multiple brain metastases from jejunal gastrointestinal stromal tumor: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54: 664-9, 2014
- 15) Ramos AD, et al: Preoperative Embolization of a Symptomatic Dural-Based Lung Cancer Metastasis. *J Vasc Interv Radiol* 34: 1624-6, 2023