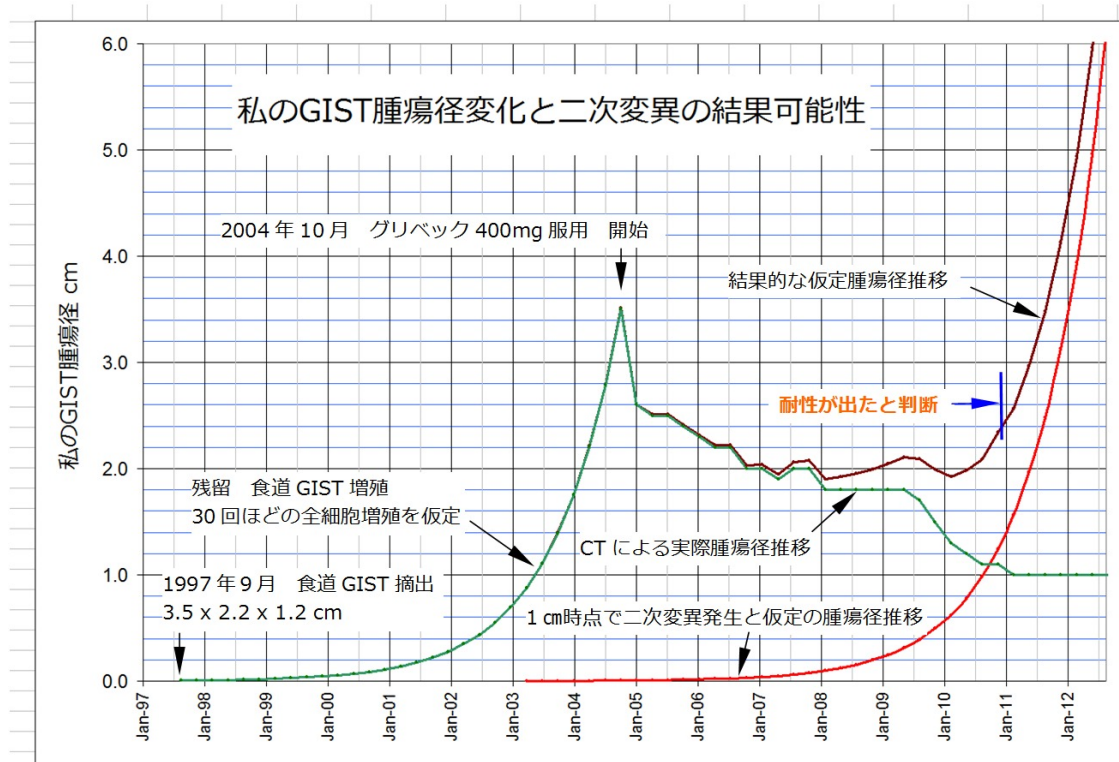


## イマチニブ耐性の原因 その5 2016.10.27 by Sunny NC

### (もしも私の GIST に二次変異が起きていたら)

過去の耐性に関してポストした情報と私の食道 GIST の腫瘍径推移を使い、もし二次変異が腫瘍径 1 cm 時点で発生していたら数値的にどうなるかと「百聞は一見に如かず」と Excel でグラフ化しました。



1997年に摘出手術後の残留 GIST 細胞が 30 回ほど増殖したものと仮定して計算したものと、グリベック服用後の CT による実際の腫瘍径推移を緑線で示しました。再発した腫瘍径が 1 cm ほどで腫瘍細胞数が  $10^8$  個ほどになります。その時点で二次変異が起こったと仮定しました。(耐性シリーズ 3 の数式によると腫瘍径 1cm 時点で二次変異が起こる可能性は 1%未満ですが。) 二次変異のほとんどはグリベック効果がなく、無制限に増殖します。それによる細胞径を赤線で示しました。この二次変異による腫瘍細胞の増殖率は初回の腫瘍とほとんど同じにしました。(立体なのでこれより少なくなるのですが) 単純的に両者を足して CT 想定腫瘍径経過を茶色線で示しました。この腫瘍径が大きくなった時点でグリベック耐性がでたと判断されるでしょう。

このグラフでは耐性が6年後に出たこととなります。私のGISTは細胞分裂が確認できなかったとのこと、それゆえ、増殖度は低いと思っています。たぶん、多くのGISTはグリベック耐性が平均2年で出ると報告されていますから、その腫瘍径経過グラフは時間的に相当圧縮されるでしょう。

もし2004年にGIST再発が確認された時点で再摘出手術をし、ゲノム解析をしても、二次変異の細胞数が非常に微量なのでPCRサンプルに入っている可能性はゼロに近いでしょう。すなわち、この時点で二次変異がPCRで確認できる確率はゼロ+でしょう。

この仮定グラフで耐性と診断された時点でゲノム解析サンプル内に入っている二次変異の腫瘍細胞は50%以上の確率ですから、原発変異と二次変異両者がPCRで確認できる可能性は高いでしょうが、絶対的ではありません。その理由はheterogeneity（ヘテロジェニイティ、不均質性、異質なものが混在している状態）です。これに対して均質性はhomogeneity（ホモジェニイティ）と呼ばれます。不均質的に増殖した腫瘍は何処でサンプルを採るかでPCR結果が変わります。もう亡くなった方ですが、九州のGIST患者さんの最初ゲノム解析はExon11の変異と出て、同じFFPEブロックから採ったサンプルの二度目のPCR解析はExon9変異と出たとの投稿を記憶しています。

この不均質性の腫瘍の変異を正確にPCRで検出、解析するにはサンプルを広く、多い場所ですることでしょう。私のGISTが再発した腫瘍長径3.5cmの時点だと1万箇所以上からサンプルを取らないと二次変異が見つからなく、経済的に不可能でしょう。では、最近のNext Gen Sequencerを使い、Massively Parallelと超並列的にゲノム解析しても、サンプル量がごく少量になりますから、多分この課題の解決にならないと思っています。