

胃腸基質瘤的回顧與新知

葉俊男（桃園長庚紀念醫院一般外科主任）

本文作者張寧瑁在「胃腸基質瘤的回顧與新知」一文中對腸胃道最常見的惡性腫瘤胃腸基質瘤（gastrointestinal stromal tumor; GIST）從腫瘤發生、治療，及其抗藥性的分子機制，做出一篇很好的報導。

包括GIST的細胞表面會表現KIT（CD117）的穿膜蛋白質，突變的KIT會因持續活化而導致細胞不斷增生形成腫瘤。GIST之原發性（primary）KIT突變常發生在外顯子（exon）9、11，其中又以外顯子11的缺失（deletion）最普遍。臨床觀察顯示，KIT外顯子11的突變對於藥物治療較有反應。基利克（Glivec; imatinib mesylate）是復發或是轉移GIST的首要標靶治療藥物，主要是阻斷KIT蛋白質的訊息傳遞路徑。它是第一個針對實質腫瘤（solid tumor）所設計出來的標靶藥物。隨著治療過程發展，腫瘤細胞會產生抗藥性。大多數抗藥性是因為發生續發性（secondary）突變所造成，而好發位置是在KIT外顯子13、17。目前也有多種的二線藥物專門對抗這些抗藥性的GIST，如舒癌特（Sutent; sunitinib malate）和泰息安（Tasigna; Nilotinib）。這篇文章可以讓醫學界，尤其是臨床醫師容易了解利用分子診斷輔助癌症的治療，是目前腫瘤醫學的趨勢。藉由了解腫瘤發生、治療，及其抗藥性的分子機制，標靶治療基利克不只是復發或是轉移GIST的首選，也是癌症治療的革命性突破。

然而隨著醫學的進步，對胃腸基質瘤仍然有許多部分是需要進一步研究及釐清。例如目前的觀念認為，沒有良性的GIST，所有的GIST都有可能成為惡性腫瘤，依據國立健康研究院（National Institutes of Health; NIH）的分類方式，可以腫瘤大小以及有絲分裂像（mitotic figure）來區分其危

險性：

- 一. 非常低（very low）、低（low）、中（intermediate）、以及高（high）危險群。但是這樣的惡性度分類方式，完全是依據作者們的共識而訂定，不是依據臨床資料而訂定。雖然根據此分類可以區分不同群的預後結果也不相同，非常低危險群和低危險群的預後較佳，腫瘤較不易有轉移情形發生、五年存活率也比中、高危險群來的要高。但是仍然有些盲點，例如：若病人腫瘤有絲分裂像為50個高倍顯微鏡視野下，有絲分裂像（mitotic figure）的數目如果是5則完全無法歸類便可以得知。因此現在建議惡性度分類方式，應該根據Miettinen and Lasota提出 Armed Forces Institute of Pathology Criteria。
- 二. 這樣的惡性度分類方式完全是依據腫瘤大小、有絲分裂像（mitotic figure）及腫瘤所在，來區分其危險性。而這種惡性度分類方式完全是依據長期追蹤1055胃、626小腸、144十二指腸、111直腸胃腸基質瘤病人之臨床結果所訂定。

基利克是目前復發或是轉移GIST治療的第一線藥物，它是一種競爭型的抑制劑，能抑制某些酪氨酸激酶的活性，如KIT、ABL、BCR-ABL以及PDGFRA。Imatinib可將這些酪氨酸激酶抑制到微克分子以下的水平，但是對於其他多種酪氨酸或是絲氨酸/蘇氨酸激酶（serine/threonine kinase）卻沒有或只有極小的影響。基利克的結構是一種多環分子，能與ATP競爭激酶的位置，阻止激酶將腺苷三磷酸酶的磷酸轉化成酶解物的酪氨酸殘餘物。此作用能夠阻止激酶的下游訊息傳遞，抑制腫瘤生長。文獻上第一次記載GIST使用

imatinib治療的案例是在2000年，2001年的Time雜誌還以「治療癌症的魔彈（magic bullet to cure cancer）」如此聳動的標題來形容它。

最近的研究指出，imatinib對GIST的療效及整體預後顯著從中位存活率一年提昇至五年。但是臨床結果顯示，GIST患者接近一半會在服用imatinib 24個月後發生疾病惡化（disease progression），Imatinib治療無效的原因至目前仍是尚未明朗化的區域，有可能因為細胞啟動了另外的訊息傳遞路徑來活化腫瘤細胞的生長；亦或是藥物本身在體內的代謝出了問題，很多情形都有可能導致抗藥性Fletcher等人曾發表GIST病患對於imatinib產生抗性的四種可能機制：（1）活化下游其他分子，如AKT/mTOR；（2）活化其它的酪氨酸基酶受體並且降低KIT的表現；（3）KIT發生基因擴增（genomic amplification）的情形；（4）KIT/PDGFRα發生其它位置的突變。

至於何種方法可以有效提高無惡化存活（progression-free survival）例如外科手術抑或是其他局部腫瘤控制術例如TACE、RFA、Radiation therapy抑或是使用較高劑量的imatinib抑或是改為舒癌特均仍是目前尚未明朗化的區域。

總之，十年前GIST不被醫界所重視，十年後的今天因標靶藥物的誕生，GIST成為癌症標靶治療以及個人化治療醫學的典範。隨著醫學的日益進步，目前分子醫學應用在癌症的治療更是一種趨勢。GIST的基因檢測不僅可做為診斷的參考，還具有預測預後的功能。醫師可依據基因檢測結果，評估病人對標靶藥物的感受性，而給予最適當的藥物治療。目前關於GIST的二線治療藥物正陸續研發中，希望能藉由致癌分子機制的探討，開發出更為有效的標靶治療藥物。目前對於GIST發生之原因，以及抗藥性的產生機制，仍有尚未明朗的地方，相信這將成為GIST研究發展的一個重要方向。（生醫 2009;2(3):229-230）

建議閱讀

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70-83
2. Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL