

## 胃腸基質瘤綜論

莊伯恒 黃明哲\*

行政院衛生署台中醫院 胃腸肝膽科 \*台北馬偕紀念醫院 血液腫瘤科

### 摘 要

胃腸基質瘤占胃腸間質瘤的 80%，可能皆衍生自間質幹細胞。胃腸基質瘤定義為“原發於胃腸道、網膜、腸系膜或後腹腔的間質腫瘤，其細胞外型為紡錘狀、類上皮細胞狀，偶有多形狀，且呈現 CD117 (KIT) 或 CD140a (PDGFRA) 兩者有一廣泛的染色陽性”。KIT 或 PDGFRA 任一個有功能增加性突變是胃腸基質瘤的起源。KIT 的對應基因位於 4q11-q12 而 PDGFRA 位於 4q11-q13，表現 KIT 或 PDGFRA 致癌蛋白質的腫瘤，都有相似的訊號轉導下傳時的中間產物及細胞染色體變化。Imatinib 與三磷酸腺酸 (ATP) 競爭性地和 KIT 或 PDGFRA 酪胺酸激酶的活性部位結合，防止酪胺酸激酶磷酸化產生訊號轉導，是 KIT 或 PDGFRA 酪胺酸激酶抑制劑。腫瘤的 c-kit 基因突變以表現序列 11 最常見，原先將它歸為預後不佳的指標，最近發現 imatinib 在表現序列 11 突變的病人有較佳且較久的療效，其他表現序列突變者療效普通，沒有 c-kit 表現序列突變者療效最差。可能胃腸基質瘤在不同的 c-kit 表現序列突變有不同的致病訊號轉導機轉，PDGFRA 在腫瘤生成過程的角色還有待研究。腫瘤的治療方式仍是外科切除；手術無法切除之病患可考慮口服 imatinib，一般都有可以忍受的副作用，治療效果高於 50%。預測腫瘤的良或惡性很困難，目前將胃腸基質瘤皆歸為惡性腫瘤，應告知病人在開刀後有復發或轉移的可能，並保持追蹤。手術前、後併用標靶藥物治療的效益還在評估，建議不必急著在手術後立即使用。

關鍵詞：胃腸基質瘤 (Gastrointestinal stromal tumor, GIST)

c-kit 原始致癌基因 (Proto-oncogene)

KIT (CD117)

PDGFRA (CD140a)

KIT 突變 / PDGFRA 突變

訊號轉導抑制劑 (Signal transduction inhibitor)

酪胺酸激酶抑制劑 (Tyrosine kinase inhibitor)

### 一、簡介

胃腸基質瘤 (Gastrointestinal Stromal Tumor, 簡稱 GIST) 並不常見。胃腸間質瘤 (Gastrointestinal Mesenchymal Tumor) 指的是一群推論衍生自間質幹細胞 (mesenchymal stem cell) 的腫瘤，大約有 80% 是胃腸基質瘤，10-15% 是平滑肌瘤或平

滑肌肉瘤 ( leiomyoma or leiomyosarcoma ) , 5%是許旺細胞瘤 ( schwannoma)及黑色素瘤

( melanoma ) 等等 1。不同於一般胃腸道的上皮腺癌或淋巴組織癌，胃腸基質瘤和平滑肌瘤同是從胃腸道肌肉層長出來的腫瘤，在內視鏡超音波檢查下，胃腸基質瘤和平滑肌瘤同是“白黑白黑白”五層中的第四層 ( 黑色 ) 肌肉固有層 ( muscularis propria ) 的腫瘤 2。在以前的胃腸基質瘤定義下，總發覺有一群腫瘤的化學治療反應及預後特別差，直到最近有新的免疫組織化學染色 ( CD117 ) 的發展，胃腸基質瘤和平滑肌瘤才能重新定義，區別討論。胃腸基質瘤向管腔內生長的，電子內視鏡檢查多半看到突起的腫瘤，小的表層黏膜完整，大腫瘤上常合併潰瘍出血。向管腔外生長的，電子內視鏡檢查則無異狀或見到外壓迫，另外當然也有啞鈴般兩頭長的，少數也有囊液化 ( cystic change ) 的表現。

細胞之間的訊息傳遞由細胞膜把關。細胞膜對膜外分子 ( 統稱為配位體 3 ligand ) 的反應有兩大類：配位體放行及間接傳話 ( 稱為訊號轉導 3 signal transduction ) 。酰胺酸激酉每 3 ( Tyrosine Kinase ) 是負責訊號轉導的眾多蛋白質其中的一種，目前找到 90 種酰胺酸激酉每，又分成橫貫細胞膜站崗的受體 ( Receptor Protein Tyrosine Kinase，簡稱 RPTK ) 58 種和跑腿的細胞質性

( cytoplasmic，或稱 non-receptor tyrosine kinase ) 32 種 4-5。PDGFR 家族 ( platelet-derived growth factor receptor family ) 是一群橫貫細胞膜 ( transmembrane ) 的蛋白質受體，結構屬於第三型酰胺酸激酉每 ( type III Tyrosine Kinase ) ，特徵是細胞膜外的結構域有 5 個類免疫球蛋白結構域 ( immunoglobulin-like domains ) ，細胞膜內有 2 個分離的酰胺酸激酉每的結構域。這個家族包括 KIT

( stem cell factor receptor，CD117 ) 、 PDGFRA

( platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ ，CD140a ) 、 PDGFRB ( platelet-derived growth factor receptor  $\beta$ ，CD140b ) 、 CSF-1R ( colony-stimulating factor-1 receptor，CD115 或 c-fms ) 及 FLT3 ( fms-like tyrosine kinase 3，CD135 ) 共 5 種 4-5。

KIT 也稱為幹細胞因子受體 ( Stem Cell Factor Receptor, SCFR ) 、有人寫成“c-KIT”或“c-kit”，在白血球細胞表面抗原 ( leukocyte antigen, CD antigen ) 標準化命名為 CD117，是 c-kit 原始致癌基因 3 ( proto-oncogene ) 經信息核糖核酸 ( mRNA ) 轉譯的蛋白質，在生化上的意義是幹細胞因子的受體，並且是負責細胞訊號轉導的酰胺酸激酉每中的成員，在細胞學上的功用是生長因子的受體

( growth factor receptor ) ，可利用免疫組織化學染色以抗體辨識 KIT 的抗原決定基 3 ( antigenic determinant 或 epitope ) 。人體有 KIT 表現的細胞有肥胖細胞 ( mast cell ) 、造血幹細胞、黑色素細胞、表皮基底細胞、乳房上皮細胞、生殖細胞及卡哈細胞 ( interstitial cell of Cajal ) 。某些反轉錄病毒具有病毒致癌基因 ( viral oncogenes 或稱 v-onc genes ) ，可以引發細胞惡性變化。在所有的脊椎動物的正常基因組都可以找到與 v-onc 基因相似 3 ( homologous ) 的序列，稱為細胞致癌基因 ( c-onc 基因 ) 或原始致癌基因 ( proto-oncogene ) ，原始致癌基因可譯出與正常細胞生長及分裂相關的蛋白 3。原始致癌基因 c-kit 也有人稱為“KIT”，乃脊椎動物的正常基因組，相對於貓

( kit ) 身上的肉瘤中所找到的病毒致癌基因 v-kit

( Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene 6 ) 的相似序列。c-kit 位於第 4 對染色體長臂

( 4q11-q12 ) 4, c-kit 基因序列上有 21 個表現序列 3 ( exon ), 具有特定的表現序列功能增加性突變

( gain-of-function mutation ), 則會產生特定的腫瘤, 諸如急慢性骨髓性白血病、淋巴瘤、胃腸基質瘤、精細胞瘤或肥胖細胞瘤 1, 7 ( 圖一 )。KIT 和細胞外稱為幹細胞因子 ( Stem Cell Factor, SCF ) 的配位體 ( ligand ) 結合之後, 先產生兩個 KIT 偶合

( dimerization ), 再產生訊號轉導 ( signal transduction ) 到細胞核。新的觀念在於 c-kit 致癌基因之對偶基因 ( alleles ) 單股表現序列突變 ( 即 heterozygote 異型合子 ) 即能造成顯性表現 8, KIT 的突變造成不需仰賴結合體的結合即自行產生訊號轉導, KIT 不正常的表現 ( abnormal expression ) 造成細胞增生, 細胞不會凋亡, 而導致腫瘤生成。

PDGFRA 在白血球細胞表面抗原標準化命名為 CD140a, 在 2003 年發現 PDGFRA 的功能增加性突變與胃腸基質瘤的致病起源有關 15, 且和 KIT 的功能增加性突變不會同時出現。KIT 分子量 145 千道耳吞 ( kD ), 對應基因位於 4q11-q12, 有 21 個表現序列, 而 PDGFRA 分子量 150 ( 未成熟的 ) 或 170 ( 已糖化成熟的 ) 千道耳吞, 對應基因位於 4q11-q13, 有 23 個表現序列 4-5, 15。KIT 或 PDGFRA 兩者之一的功能增加性突變是胃腸基質瘤生成的早期因素, 兩者在腫瘤生成的主導性地位是否相同? 比例多少? 有無其他絲胺酸 3/滋利胺酸激酉每 ( serine/threonine kinase ) 活化? 都還不明確。

Imatinib Mesylate ( Imatinib ), 原先稱為訊號轉導抑制劑 ( Signal Transduction Inhibitor ) STI571, 在美國稱為 Gleevec™, 在美國以外的地區稱為 Glivec R, 是針對抑制酪胺酸激酉每所設計出來的小分子口服藥, 每顆膠囊含 100 毫克

( mg ), 可以抑制酪胺酸激酉每和配位體 ( ligand ) 結合之後的活性, 是第一種療效優異的酪胺酸激酉每抑制劑, 對 KIT, Bcr-Abl, PDGFRA, PDGFRB 有競爭性抑制酪胺酸激酉每磷酸化, 而抑制訊號轉導, 使腫瘤的治療邁入標靶治療的新境界。目前的研究發現兩種腫瘤可能是只具有單一染色體突變即引起腫瘤的生成, 一種是慢性骨髓性白血病, 以 95% 病人具有費城染色體為特徵 ( 第 9 及 22 對染色體移位, 造成血中 Bcr-Abl 細胞質性酪胺酸激酉每增加 ), 另一種即為胃腸基質瘤, 乃位於 4q11-q12 的 c-kit 突變, 造成腫瘤細胞 KIT 受體性酪胺酸激酉每增加。Imatinib 對這兩種致癌蛋白增加皆有抑制的效果, 治療結果也優於傳統化學藥物治療。但這兩種腫瘤在過了疾病初期之後常會合併其他染色體畸變 ( chromosomal aberration ), 且訊號轉導的確切路徑仍不甚清楚, 可能還有其他激酉每活化, 因而仍會出現 imatinib 治療無效的情況。

## 二、定義及診斷特徵

胃腸基質瘤這個定義大致上有四個階段的演變 7, 15-20 :

在 1940 年代由 Stout 等人將源於胃腸道的基質瘤視為平滑肌腫瘤。1960 年代晚期有了電子顯微鏡來研究胃腸基質瘤, 卻只見到極少數的腫瘤有平滑肌分化的結構。1980 年代初期有了免疫組織化學染色的發展, 依然是大部份腫瘤染不出平滑肌分化, 因此有人質疑這種觀念 16。

1983 年 Mazur 及 Clark 提出胃基質瘤的中性名稱 ( neutral term )，觀察到這些胃壁腫瘤有些會表現神經脊抗原 ( S100 )，但不具平滑肌或許旺細胞的特徵，可能源自於腸肌層神經叢 17。1984 年 Schaldenbrand 等人提出使用胃腸基質瘤成爲雨傘狀用詞 ( umbrella term，意味全部包括 ) 的說法 18，1996 年的病理學教科書仍將胃腸基質瘤分成平滑肌型 ( smooth muscle type )，神經組織型 ( neural type )，肌肉神經皆有型 ( combined smooth muscle-neural type ) 或分化不良無特徵型 ( uncommitted type ) 19，唯這個族群的臨床表現及預後並不一致，因而有“診斷垃圾桶”的質疑，把各種難以區分的腫瘤都歸爲胃腸基質瘤，但一直有病理學家致力於進一步區分，只是缺乏令人信服的免疫組織化學染色的證據。

新的胃腸基質瘤的觀念是逐步由肥胖細胞，KIT 及卡哈細胞的研究得來的 7。1978 年 Kitamura 等人發現突變的老鼠缺乏肥胖細胞，次年又發現貧血的老鼠也缺乏肥胖細胞。1986 年 Besmer 報告於貓身上的肉瘤中所找到病毒致癌基因 v-kit ( HZ4 feline sarcoma viral oncogene 6 )。1987 年 Yarden 報告 c-kit 原始致癌基因經轉譯產生細胞表面的酰胺酸激酉每 ( KIT )，但配位體不明。後續發現 KIT 的功能喪失性突變造成紅血球、黑色素細胞、生殖細胞、肥胖細胞與卡哈細胞的減少，但還不清楚 KIT 的功能增加性突變造成那些腫瘤 7。1990 年 Witte 辨認出 KIT 的配位體並命名爲幹細胞因子 ( stem cell factor )。1993 年 Ciba-Geigy 藥廠 ( 現爲 Novartis ) 開始 STI571 的實驗，最初設計用來抑制 PGDF receptor，1996 年 Druker 發表還可以抑制 bcr-abl 基因，2000 年 Buchdunger 發表可以抑制 c-kit wild type

( 野生型 )。Kitamura 等人於 1993 年發現 KIT 的功能增加性突變可造成肥胖細胞腫瘤，還一直想找出由卡哈細胞增生所造成的腫瘤 7，1998 年 Hirota 及 Kitamura 等人終於發現胃腸基質瘤肇因於 c-kit 基因的功能增加性突變 20，並能靠 1992 年間發展出來的 CD117 ( KIT ) 染色的廣泛濃烈染色得知。後續的研究皆顯示 KIT 酰胺酸激酉每的活性表現是胃腸基質瘤生成的決定性因素，但此後數年之間的論文定義胃腸基質瘤也有分歧，有人要 CD117 陽性才納入統計分析，也還有人講胃腸基質瘤分爲 CD117 陽性及陰性。但新英格蘭醫學雜誌於 2001 年刊載了使用 imatinib 治療束手無策的轉移性胃腸基質瘤“第零號病人”的驚人成效 21，陸續發表的統計也顯示 imatinib 對胃腸基質瘤療效皆超過五成，使病理科醫師面臨了診斷上的壓力。歷經了 CD117 染色技術使用的盲點探討及漸趨純熟，認爲組織病理學上歸入胃腸基質瘤卻染不出 CD117 的病例不超過 2% 16，故將胃腸基質瘤縮小範圍定義爲“原發於胃腸道、網膜 ( omentum )，腸系膜 ( mesentery ) 或後腹腔 ( retroperitoneum ) 的間質腫瘤，其細胞外型爲紡錘狀 ( spindle )、類上皮細胞狀 ( epitheloid )，偶有多形狀 ( pleomorphic )，且呈現廣泛的 CD117

( KIT ) 染色陽性”。Kitamura 及 Hirota 等人認爲腫瘤細胞的來源是卡哈細胞 ( Interstitial Cell of Cajal, ICC，又稱爲消化道的神經蠕動節律器 )，理由是兩者皆可染出 CD34 及 CD117，c-kit 的功能喪失性突變造成卡哈細胞的減少 7，同時也觀察到 c-kit 功能增加性突變發生在生殖細胞造成多發性胃腸基質瘤 ( 在多株的卡哈細胞增生之中可能只先有單株惡性化 )，而發生在體細胞造成單個胃腸基質瘤 7, 22-23。然而網

膜、腸系膜及後腹腔這些地方並沒有卡哈細胞的分佈，卻仍有胃腸基質瘤，故腫瘤細胞的來源推論為胚胎時期的

間質幹細胞 (mesenchymal stem cell) 隨著臍帶的生成進入側板 (lateral plate) 並存在於上述之特定位置，分化成各式各樣細胞，不僅表現 CD34，也調控 c-kit 的表現 24。臨床上存在的疑問是仍有少數組織病理學上很像胃腸基質瘤卻染不出 CD117，或是染出了 CD117，知道 KIT 有不正常表現但卻找不到 c-kit 基因突變的部位 (c-kit wild type)。Nielsen 等人在 2002 年曾報告滑液囊肉瘤、平滑肌肉瘤及胃腸基質瘤各有不同的基因叢集 3 (a cluster of genes) 表現 25。胃腸基質瘤的基因叢集表現以 c-kit 為重心，還包括 protein kinase C 與 PIK3CG 這兩個相鄰的基因，分別與 KIT 訊號轉導回饋機轉中的轉導與抑制蛋白質有關。而與胃腸基質瘤化學治療的多重抗藥性有關的 ABCB1 (ATP-binding cassette B1) 也屬於此基因叢集。他們的報告中也有一位染不出 CD117，但以腫瘤位置及細胞組織型態來判定屬於胃腸基質瘤，進一步分析發現這位病人的腫瘤細胞內含有高濃度的 c-kit 信息核糖核酸 (mRNA)。

Heinrich 等人在 2003 年的報告進一步以和 KIT 結構相仿且同位於 4q 的 PDGFRA 突變解釋了組織病理學上歸入胃腸基質瘤卻染不出 CD117 的情況 15, 26。有些無 c-kit 基因突變的胃腸基質瘤並未有 KIT 的活性表現，CD117 的染色只見到稀疏的肥胖細胞濃染，按照先前的定義只有組織病理學上像胃腸基質瘤，但他們再以 protein kinase C theta (PKC $\theta$ ，一種先前曾被報告過在胃腸基質瘤有高濃度表現的絲胺酸激西每 27，C 指需仰賴鈣離子活化，在分類上屬於非受體性絲胺酸/滋利胺酸激西每 [non-receptor serine/threonine

kinase] 5) 的免疫組織化學染色來確認屬於胃腸基質瘤。在他們的病例中，無 c-kit 基因突變者，其 KIT 的活性表現低或測不到，但有 PDGFRA 的活性表現；有 KIT 的突變者，大約有 70% 其 PDGFRA 的活性表現低或測不到，有一些有 KIT 的突變者同時有 PDGFRA 的活性表現。依 KIT 的經驗在 PDGFRA 的 23 個表現序列中選定 10、12、14 及 18 做基因比對，發現表現序列 12 有鹼基缺失移碼譯讀突變 (in-frame deletion)、錯義突變 (missense) 及插入突變 (insertion)，表現序列 18 有鹼基缺失移碼譯讀突變、錯義突變。PDGFRA 突變發生率在無 c-kit 基因突變的胃腸基質瘤有 35%，且未發現於有 KIT 的突變者。但不論表現 KIT 或 PDGFRA 致癌蛋白質的腫瘤，都有相似的訊號轉導下傳時的中間產物及細胞染色體變化。因此歸納為 KIT 或 PDGFRA 兩者之一的功能增加性突變是胃腸基質瘤生成的早期因素，而且 PDGFRA 和 KIT 的功能增加性突變不會同時出現 15, 26。但 Kitamura 及 Hirota 等人則發現 PDGFRA 功能增加性突變不只誘發本身功能增加，還會造成野生型 KIT 功能增加，雖然尚未發現兩者的基因同時出現突變，但兩個致癌蛋白質可以同時出現活化 7。造成 CD117 (KIT) 不正常表現的原因可能是 KIT、PDGFRA 或還有其他激西每的功能增加性突變，將來等各醫院做好胃腸基質瘤的 PDGFRA 染色報告之後，定義可能還會再修正為“原發於胃腸道、網膜、腸系膜或後腹腔的間質腫瘤，其細胞外型為紡錘狀、類上皮細胞狀，偶有多形狀，且呈現 CD117 (KIT) 或 CD140a (PDGFRA) 兩者有一廣泛的染色陽性”。Imatinib 對 KIT 和 PDGFRA 都有抑制效果。然而最近發現 imatinib 在表現序列 11 突變的病人有較佳且

較久的療效，其他表現序列突變者療效普通，沒有 c-kit 表現序列突變者療效最差。而後者應該有一部份屬於 PDGFRA 功能增加性突變，理論上 imatinib 應該會有效。是否有不同的致病訊號轉導機轉，還是還存在其他激西每突變？很顯然的最完整的定義還沒出現。

### 三、表現 KIT (CD117) 的細胞及腫瘤

KIT 是橫貫細胞膜的蛋白質受體，分子量 145 千道耳吞，分子結構含有 976 個胺基酸，是負責細胞之間訊號轉導的眾多蛋白質其中的一種酰胺酸激西每，配位體 (ligand) 稱為幹細胞因子

(SCF) 故也稱為幹細胞因子受體 (SCFR)，早期也寫成易混淆的“c-kit 或 c-KIT”，在白血球細胞表面抗原標準化命名為 CD117，是 c-kit 原始致癌基因經信息核糖核酸轉譯的蛋白質，結構屬於第三型酰胺酸激西每，細胞膜外的結構有 5 個類免疫球蛋白結構域，1 個橫貫細胞膜結構域

(transmembrane domain)，細胞膜內有 2 個分離的酰胺酸激西每的結構域，和位於其間的親水性激西每插入序列 (hydrophilic kinase insert sequence)。結構相似的酰胺酸激西每有 KIT、PDGFRA、PDGFRB、CSF-1R 及 FLT3，合稱為 PDGFR 家族，其中 KIT (CD117) 的對應基因位於 4q11-q12；PDGFRA (CD140a) 位於 4q11-q13；PDGFRB (CD140b) 和 CSF-1R (CD115) 皆位於 5q31-q32；FLT3 (CD135) 位於 13q12.4-5。人體有 KIT 表現的細胞有肥胖細胞、造血幹細胞、黑色素細胞、乳房上皮細胞、生殖細胞 (Leydig cells, spermatogonia, spermatids) 及卡哈細胞 (cell of Cajal)，也有人提到表皮的基底細胞 (basal cells in the epidermis) 及外分泌汗腺 (eccrine sweat ducts) 28。KIT 表現對上述細胞的分化及維持有重要的作用，比如 c-kit 基因的功能減少性突變

(loss-of-function mutation) 可以見到嬰兒及小老鼠的前額都有色素缺乏，但不會造成腫瘤 5, 8, 29；c-kit 基因的功能增加性突變則會造成細胞增生，細胞不凋亡，而導致腫瘤生成 5, 8。服用 imatinib 所造成的副作用也大多與上述細胞功能受抑制有關，例如貧血、皮膚部份色素缺乏及腸胃蠕動差 (類似 c-kit 功能減少性突變)。

染 CD117 呈陽性但細胞外型與胃腸基質瘤有所不同的腫瘤 1 有：轉移性黑色素細胞瘤 (metastatic melanoma)、滑膜肉瘤 (clear cell sarcoma)、伊文氏肉瘤 (Ewing family tumors)、神經母細胞瘤 (neuroblastoma)、血管肉瘤 (angiosarcoma)、肥胖細胞瘤 (mastocytoma)、急性骨髓性白血病髓外表現 (blastic extramedullary myeloid tumor)、精細胞瘤、卵巢癌、子宮內膜癌、乳癌、濾泡狀及乳突狀甲狀腺癌、胰臟癌、未分化大細胞淋巴瘤及小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma)。這些腫瘤的生成機轉大部份的 KIT 表現並非決定性機轉 (也就是說，用 imatinib 大概無效)，腫瘤細胞的 c-kit 突變率除了肥胖細胞瘤可高達 90% 外，精細胞瘤只有 8.7%，急性骨髓性白血病則罕見，其他腫瘤的 KIT 表現的細胞含量應該很少，也沒有報告，比較例外的是鼻竇性 T 細胞淋巴瘤 (sinonasal T-cell lymphoma)，c-kit 突變率有 17%。

染 CD117 呈陰性但細胞外型與胃腸基質瘤不易區分的腫瘤 1 有：消化道平滑肌瘤或肉瘤

(大多見於食道或大腸直腸)、脈絡球瘤 (glomus tumor，多見於胃竇)、許旺細胞瘤

(schwannoma)、發炎性纖維狀瘻肉 (inflammatory fibroid polyp)、發炎性肌肉纖維母細胞瘤 (inflammatory myofibroblastic tumor)、腸繫膜纖維瘤 (mesenteric desmoid)、單一纖維瘤 (solitary fibrous tumor)、未分化肉瘤 (undifferentiated sarcomas)、腹部脂肪肉瘤 (abdominal / dedifferentiated liposarcoma)，臨床上需要經驗豐富的病理醫師依其症狀，腫瘤發生位置及細胞型態，配合其他免疫組織化學染色，才能區分出胃腸基質瘤<sup>30</sup>。因此歸納得知臨床上需進一步用 CD117 染色的組織細胞為：管腔胃腸道基質來源或網膜、腸系膜及後腹腔來源的腫瘤其細胞外型為紡錘狀、類上皮細胞狀、偶有多形狀的細胞。另外若腹腔、腹壁或肝臟有未能歸類的基質瘤或紡錘細胞瘤，也必須要考慮胃腸基質瘤。在一份小腸的胃腸基質瘤統計，有 48%病人一發現即為局部侵犯，18%合併遠處轉移<sup>31</sup>，有少數病人是十幾二十年以後才發現轉移。少數組織病理學上很像胃腸基質瘤卻染不出 CD117 的病例，將來可能有需要再染 CD140a (PDGFRA) <sup>15</sup>。

#### 四、免疫組織化學染色的標記

胃腸基質瘤的腫瘤細胞來源推論為胚胎時期的間質幹細胞 (mesenchymal stem cell)，CD117 (KIT) 有廣泛濃烈染色是目前的診斷共識，但腫瘤細胞也可以用其他的陽性免疫組織化學染色，其陽性比率依序為 CD34 (血液生成細胞的抗原，常見於內皮細胞、纖維母細胞、卡哈細胞及其他許多腫瘤) 約 70-80%，smooth muscle actin (平滑肌瘤或平滑肌肉瘤或毛細血管外皮細胞 [vascular pericytes] <sup>32</sup> 的標記，常見於胃或小腸的胃腸基質瘤) 約 30%，S100 (神經細胞來源的標記) 約 10%，其他諸如 Desmin、Actin、Vimentin 及 Cytokeratin 皆較為罕見<sup>1</sup>。

人體有 KIT 表現的細胞有肥胖細胞、造血幹細胞、黑色素細胞、乳房上皮細胞、生殖細胞、卡哈細胞，表皮的基底細胞及外分泌汗管<sup>28</sup>。其中以肥胖細胞 (可出現於胃腸道黏膜下層) 及外分泌汗管的 CD117 染色是廣泛濃烈的細胞膜及細胞質染色，而其他則為整片細胞質染色模式<sup>28</sup>。

蛋白質是相當強的抗原，很容易誘生出專一性抗體。每一株 B 淋巴球只能產生一種專一性抗體，一個抗體分子只與蛋白質分子上的一小段胺基酸鏈結合，這一小段蛋白 (胺基酸鏈) 稱抗原決定基 (epitope 或稱 antigenic determinant)，大約有六到十多個胺基酸長度。一個分子量較大的蛋白質，可能有數個抗原決定基，可以誘生數種不同的抗體<sup>3</sup>。一般商業化的 CD117 染色抗體辨識 KIT 的細胞膜內結構域的抗原決定基<sup>33</sup>，胃腸基質瘤的 CD117 染色大多是廣泛濃烈的細胞質染色，肉眼可見黃褐色，有時候則是細胞膜染色及細胞核旁點狀染色，類上皮細胞狀腫瘤染色常較淡<sup>34</sup>。再細分紡錘狀或類上皮細胞狀的腫瘤也有不同的染色表現：較常見的紡錘狀腫瘤細胞呈現整片細胞質染色模式；而類上皮細胞狀腫瘤則是細胞膜染色為主，有時合併細胞核旁點狀染色 (或稱為高基氏體帶狀染色模式)；兩者也常參雜出現。要判斷細胞膜或細胞質染色有時候也很困難，尤其是遇到高核質比 (nuclear cytoplasmic ratio) 的腫瘤，常常只剩下一丁點的細胞質。另外因為在同一標本的染色強度 (intensity- weak, moderate, strong) 也不均勻，因此建議使用 CD117 染色陽性細胞的百分比來描述<sup>28</sup>。胃腸基質瘤的 CD117

染色百分比將近 100%，而其他軟組織肉瘤大部分是散在性染色，CD117 染色百分比超過 50%的不多 28。

原先 CD117 染色抗體都是各實驗室的自家產品 (home grown)，早期 (1992 年左右) 曾使用單株抗體辨識 KIT 的細胞膜外結構域的抗原決定基，後來大都改用多株抗體辨識 KIT 的細胞膜內結構域的抗原決定基 33。商業化的 CD117 染色抗體目前仍不便宜，大都使用兔子血清的多株抗體，較常使用的有兩種：Santa Cruz 的 C-19 辨識 KIT 的抗原決定基 959-973，Dako 的 CD117 辨識 KIT 的抗原決定基 963-973。那一家公司的產品比較準確，還沒有壓倒性的說法 28, 30, 33, 35, 36。對於有些腫瘤細胞外型明明是胃腸基質瘤，但卻染不出 CD117 陽性染色的情況有下列解釋 16, 33：

(1) 免疫組織化學染色遲鈍，可以是技術不純熟，組織固定時的疏失，組織烘乾時過度加熱，或組織保存過久染不出來所造成。也可能真的是錯用了準確度較差的產品。(2) 取樣染色誤差，可以是消化內、外科醫師穿刺取樣時，或者是病理科醫師細切標本時恰巧選中非腫瘤細胞含量多的部份或壞死組織居多的部份。(3) 病人已先行服用過 imatinib，造成 KIT 表現的抑制。(4) 真的就是沒有 KIT 表現或 KIT 突變，但這種病人不多，估計少於 2%，是不是腫瘤形成有其他訊號轉導機轉 (如 PDGFRA 或其他激酶突變) 還有待進一步研究。綜上所述，目前建議儘量以外科手術取下的腫瘤細切後再染色，以穿刺取樣可能造成疏漏誤判。

CD140a (PDGFRA) 免疫組織化學染色陽性的腫瘤有：非典型慢性骨髓性白血病 (atypical chronic myeloid leukaemia)，神經管胚細胞瘤 (medulloblastoma)，自發性嗜伊紅細胞過多症狀 (idiopathic hypereosinophilic syndrome)，寡樹突膠質瘤 (oligodendrogliomas) 及隆突性皮膚纖維肉瘤 (dermatofibrosarcoma protuberans)，後者的 imatinib 臨床實驗治療已經展開。在胃腸基質瘤還沒有大規模的 CD140a 染色報告，將來對於外型像胃腸基質瘤，但卻染不出 CD117 的腫瘤，可能還會建議續染 CD140a，甚至其他絲胺酸/滋利胺酸激酶 (Serine/Threonine Kinase)。

#### 五、c-kit 突變與腫瘤其他的基因變化

腫瘤生成的模式一直是大家所致力研究的主題。以大腸直腸癌生成的腺瘤-腺癌模式為例，大部份 (85%) 屬於染色體不穩定路徑，由起始 (initiation)、升級 (promotion) 到進展 (progression) 的過程包括致癌基因 (如 k-ras) 的活化及抑癌基因 (如 APC, DCC 及 p53) 的不活化，累積四、五種基因突變之後才會致癌 (如依序以 APC, k-ras, DCC, p53 之突變)。少部份 (15%) 屬於微衛星 DNA (microsatellite DNA) 不穩定路徑，乃檢視修補系統 (mismatch repair system) 之基因突變 37，較少見的遺傳性非瘰肉性結腸癌 (Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer; HNPCC) 大約有 45%到 70%屬於這種突變 38。

胃腸基質瘤，乃位於第 4 對染色體長臂

(4q11-q12) 的 c-kit 致癌基因突變，造成腫瘤細胞 KIT 致癌蛋白質增加，在動物實驗中已經證實這是胃腸基質瘤生成的重大條件，目前尚未發現有其他基因對胃腸基質瘤的生



成有直接影響，可能單一的突變即造成腫瘤 24。但目前的觀念是單一的突變不足以造成腫瘤 7, 8，如果單一的突變可以造成腫瘤，則腫瘤發生率在各年齡層應該都一樣，但是以胃腸基質瘤發生率仍然與大腸直腸癌發生率一樣是隨著年紀增長而增加 8 的事實來看，應該還有其他基因突變的累積。Corless 發現 c-kit 突變率在小於 1 公分、意外發現的胃腸基質瘤（85%）和轉移性胃腸基質瘤（86%）差不多，顯示 c-kit 突變只是造成胃腸基質瘤的初期變化，與預後無關 39。這在家族性胃腸基質瘤病人病癥隨年紀陸續表現的報告中可以得到佐證 7, 13, 40，但其致癌路徑還有待更進一步研究。在相容基因雜交 3（comparative genomic hybridization）的研究顯示胃腸基質瘤的染色體畸變（chromosomal aberration）最常見 14q、22q 及 1p（第 1 對染色體短臂）缺失，惡性度高的胃腸基質瘤還會有 5p、8q、17q 及 20q 等基因變化，而 4q 的增損並未特別顯著 41。可見相容基因雜交的這種研究方式，雖然抓到費城染色體是慢性骨髓性白血病的起源，卻只能看到胃腸基質瘤的後續變化。胃腸基質瘤的染色體畸變沒有平滑肌肉瘤那麼複雜，平均在良性瘤有 2.6 個、惡性原發瘤有 7.5 個，轉移性瘤有 9 個 41。腫瘤發生原因與細菌、病毒或其他感染有無相關也是可以進一步研究的方向。然而目前的研究發現轉移或復發的病例，不管是數個月或多年之後，有沒有接受化學藥物或放射線治療，其 c-kit 基因表現序列突變的位置多與原始腫瘤一致 42。因此推測胃腸基質瘤生成的模式中，生殖細胞突變者可能有先天的（congenital）c-kit 致癌基因（4q11-q12）突變，而體突變者先有後天的（acquired）c-kit 致癌基因突變，陸續才有 14q、22q 及 1p 的缺失，8q 增段，11p 缺失，9p 缺失，17q 增段等等的染色體畸變發生 24, 43。因此推測，用 imatinib 治療 c-kit 突變所啟動的腫瘤生成當然是愈早愈好，愈晚不可預期的變化愈多。更細部的考慮是用 imatinib 治療 c-kit 基因表現序列 11 的突變（KIT 細胞內鄰膜部份）比起其他表現序列突變有較佳及較長的療效，是否表示在訊號傳入細胞膜路徑的上游阻斷不正常的訊號轉導機轉效果愈好？在不確定病人的致病訊號轉導機轉時，是否要做到開完刀隨即給 imatinib 預防腫瘤復發（adjuvant therapy）？還有待討論。c-kit 基因序列上有 21 個表現序列，在 KIT 的相對應位置由細胞膜外進入細胞內的訊號轉導方向依序編號。表現序列 2、8、9 對應在細胞膜外結構域，表現序列 10 對應在細胞膜上結構域，表現序列 11 對應在細胞內鄰膜結構域（juxtamembrane domain），表現序列 13 對應在酰胺酸激西每第一結構域上，表現序列 17 對應在酰胺酸激西每第二結構域上（見圖一）。有特定的表現序列功能增加性突變，則會產生特定的腫瘤，諸如急慢性骨髓性白血病、淋巴瘤、胃腸基質瘤、精細胞瘤或肥胖細胞瘤 1, 7, 11。c-kit 基因的功能減少性突變尚未發現造成腫瘤 5。突變的種類可以是體突變，也可以是生殖細胞突變。文獻提過的有表現序列 2 密碼子 3 (codon) 52 錯義突變（missense mutation 誤意突變或錯差突變）會造成骨髓增生性疾病或慢性骨髓性白血病 1。表現序列 8 密碼子 419 鹼基缺失或鹼基插入移碼譯讀突變（in-frame deletion or insertion）；表現序列 10 密碼子 530 錯義突變以及表現序列 17 密碼子 816 錯義突變（D816V, D816Y）會造成急性骨髓性白血病 1, 11。表現序列 9 密碼子 502 到 503 (AY) 複製/插入突變（duplication /insertion）（見圖一、二）；表現序列 11 密碼子 550 至 592 12 的許多種鹼基缺失移碼譯讀突變（in-frame deletion）、錯義突變及複製突變；表

現序列 13 密碼子 642 的錯義突變 (K642E) 及表現序列 17 密碼子 822 的錯義突變 (N822K, N822H) 等等, 會造成胃腸基質瘤 1, 7, 11。表現序列 11 的鹼基缺失移碼譯讀突變 44 或錯義突變 (V559A) 40; 表現序列 13 密碼子 642 的錯義突變 (K642E) 45 及表現序列 17 密碼子 820 的錯義突變 (D820Y) 13 會造成家族性胃腸基質瘤。表現序列 11 的錯義突變 (V559I, E561K) 及表現序列 17 的錯義突變 (D816N) 會造成淋巴瘤

(未能證實 V825A 是功能增加性突變) 14。表現序列 17 密碼子 816 的錯義突變會造成精細胞瘤

(D816H) 或肥胖細胞瘤 (D816V, D816Y, D816F) 1, 7, 11; 密碼子 820 的錯義突變 (D820G) 會造成肥胖細胞瘤 11。Imatinib 對上述突變並非皆能抑制訊號轉導 11。

Rubin 的統計顯示, 胃腸基質瘤不管病理組織良惡性, 92% 能找到 c-kit 表現序列突變 (包括 71% 位於表現序列 11, 13% 位於表現序列 9, 4% 位於表現序列 13, 4% 位於表現序列 17), 而且不管 c-kit 表現序列突變有沒有突變, 都有大量的 KIT 表現及 KIT 酰胺酸激酉每磷酸化 10。但各家報告有 KIT 表現的胃腸基質瘤之 c-kit 表現序列突變率卻不一致, 由 21 到 92%, 落差很大。Heinrich 進一步的檢討是突變率少於 50% 的報告對 c-kit 基因的表現序列常只做表現序列 11, 其他 3 個 (exon 9、13、17) 未做完整分析, 或在表現序列 11 聚合酉每連鎖反應 (polymerase chain reaction, PCR) 時省略了細胞內鄰膜結構域的 3 碳端, 或者真的是還有其他訊號轉導機轉, 造成沒有 c-kit 突變也能持續活化 KIT 43。Kitamura 及 Hirota 等人 7 則發現 c-kit 的序列突變率, 以新鮮的組織做整段 KIT 密碼子可達 90%, 以蠟染保存的組織做表現序列 11 及 17 只有 57% 42。

2003 年 Heinrich 依 KIT 和 PDGFRA 結構類似, 比照 KIT 在 PDGFRA 對應的 23 個表現序列中選定 10、12、14 及 18 做基因比對, 發現細胞內鄰膜結構域表現序列 12 有鹼基缺失移碼譯讀突變 (in-frame deletion)、錯義突變 (missense) 及插入突變

(insertion), 酰胺酸激酉每第二結構域表現序列 18 有鹼基缺失移碼譯讀突變、錯義突變。PDGFRA 突變發生率在無 c-kit 基因突變的胃腸基質瘤有 35%, 但未發現於有 KIT 的突變者 15, 26。PDGFRA 的不同表現序列功能增加性突變會造成何種腫瘤? 基因突變造成 KIT 及 PDGFRA 兩種酰胺酸激酉每或其他絲胺酸激酉每活化與胃腸基質瘤之間的關係還需要進一步研究。

## 六、組織學特徵

再一次強調並非每個 CD117 或 CD140a 陽性的腫瘤就一定是胃腸基質瘤, 服用 imatinib 就會有效, 有經驗的病理科醫師以臨床表現和其他的免疫組織化學染色區別組織學特徵絕對是最重要的因素 28, 30。胃腸基質瘤的細胞有紡錘狀、類上皮細胞狀, 偶有多形狀的。紡錘狀胃腸道基質瘤一般有較高的細胞密度, 高細胞核密度及相對較少的細胞質使細胞呈現嗜鹼性。細胞核比平滑肌肉瘤的鈍端細胞核更尖, 黏液狀基質和細胞核旁的空洞圍住細胞核, 將腫瘤細胞捆成小束。類上皮細胞狀胃腸基質瘤最常見於胃、網膜及來源不明的散佈性腹腔腫瘤, 呈多角的細胞中有中性的細胞質及圓的核仁, 常有局部的細胞核多形性, 有部份腫瘤有副神經節瘤 (paraganglioma) 狀的成份。多形狀的胃腸基質瘤約占總數不到 5%, 細胞核形狀個個不同, 但要小心這一種多形性型態的腫瘤往往

不是胃腸道基質，而是平滑肌肉瘤或是惡性纖維組織瘤 1。

#### 七、腫瘤流行病學及行爲表現

胃腸基質瘤的病人多在 40 歲以上，偶有小兒科的病例。男女比率相當，在胃的發生率有 60-70%，小腸只有 25-30%，其他部位約 5-10% 1。在我們的統計平均約 63 歲，腫瘤大小自 0.7 到 40.5 公分不等，平均 8.4 公分。主要症狀有腹痛

(33%)、黑或血便 (31%)、意外發現 (15%)、腹部不適 (13%) 或摸到腫塊 (9%) 46。食道的病例在台灣很少見。惡性腫瘤發生率估計高於每百萬人 40 人 1，大約占全部軟組織肉瘤發生率的 20 到 30%，疾病的過程很長，腫瘤可以在十多年之後轉移或復發，若再加上所謂的無症狀良性腫瘤，發生率及盛行率會更高。五年存活率在後送醫學中心的統計為 35%，只算可以完全手術切除的病人則有 54% 1。轉移或復發的型態多為瀰漫性的腹腔散播、肝臟轉移或周圍軟組織的侵犯。這種腫瘤很少會有腸道阻塞、腹水及淋巴結的轉移，但非常容易有肝臟轉移 47, 48。一發現就合併有肝臟轉移的比率有 48%，手術完第一次轉移或復發的病例有 63% 包括肝臟 48。

#### 八、腫瘤症候群的一部份

胃腸基質瘤也許是腫瘤症候群的一部份，Carney 三癥 (triad) 的條件為胃的基質瘤、副神經節瘤 (paraganglioma) 及肺部軟骨瘤 (chondroma) 三者有二即構成診斷 49。神經纖維瘤 (neurofibromatosis) 的第一型 (馮雷克林氏病 von Recklinghausen 癥 disease) 18 及第二型皆常發現合併有胃腸基質瘤，前者約有 12 到 60% 的病人會在中年合併胃腸併發症，時間晚於皮膚病變 50，後者的抑制基因雖在 22q12，與胃腸基質瘤之間的關係仍不明。家族性胃腸基質瘤出現於表現序列 11、13 及 17 突變。前者的腫瘤症候群包括卡哈細胞增生、多發性胃腸基質瘤、表皮肥胖細胞增生 (cutaneous mastocytosis) 及表皮黑色素增生 (cutaneous hyperpigmentation)；後二者的腫瘤症候群則只有卡哈細胞增生及多發性胃腸基質瘤。這是否表示傳遞細胞增生的訊息在表現序列 13 及 17 突變的情況不會刺激肥胖細胞及黑色素細胞的前身 (precursor) 增生，尚待進一步研究 13, 40, 44-45。家族性胃腸基質瘤的腫瘤症候群各症狀出現的年紀不同，生殖細胞 c-kit 表現序列 11 密碼子 559 錯義突變者 (V559A) 在十多歲時就有表皮黑色素增生，但遲至四十多歲才發現多發性胃腸基質瘤 40，有報告指出生殖細胞 c-kit 表現序列 17 密碼子 820 錯義突變者 (D820Y) 在二十到三十歲之間開始對固體及液體食物吞嚥困難與卡哈細胞增生有關，遲至五十到七十多歲才發現腫瘤壓迫或出血等症狀。篩選其子女後，發現一位 36 歲的男性也有胃的多發性胃腸基質瘤 13。Kitamura 發現有一半的家族性胃腸基質瘤病人要到年紀很大才會變成惡性腫瘤，可能是由多株的卡哈細胞增生之中有一株惡性化 7, 23。這也顯示不管遺傳或後天獲得的 c-kit 突變皆造成腫瘤的早期生成，但造成腫瘤惡性化應還有 "Second hit" 7, 39。

#### 九、腫瘤預後因子

統計上胃腸基質瘤在胃的發生率有 60-70%，小腸只有 25-30%，臨床上以內視鏡發現胃及直腸的腸胃道基質瘤機會比較大，容易在腫瘤還小的時候意外發現，而小腸或大腸胃腸基質瘤則要等到腫瘤表現壓迫或出血等症狀之後才被發現，往往已經有腹腔轉移，增加外科手術的危險性，因此會有小腸腫瘤預後較差的想法，但分析與存活率相關的因子

如年齡、性別、腫瘤部位、大小、有絲分裂數目、有無囊液化 (cystic change) 的表現、腫瘤細胞型態、免疫組織染色法、有無合併其他惡性腫瘤，有無 c-kit 突變及 c-kit 表現序列突變位置等等，統計上有意義的惡性度指標各家說法不一 51-53，大多還是沿用從前的腫瘤大小及腫瘤細胞內的有絲分裂數目。腫瘤大於 10 公分或腫瘤細胞內的有絲分裂數目多於每 50 個高倍顯微鏡下有 10 個以上，屬於高惡性度的獨立條件 16。Singer 還發現表現序列 11 錯義突變比其他種類突變的五年存活率好 (89±11% vs 40±8%，p=0.03)，表現序列 11 鹼基增損移碼譯讀突變者的存活率不佳 53。故想要從腫瘤大小、腫瘤細胞內的有絲分裂數目或不同的 c-kit 表現序列突變等因子之中找到預測腫瘤會復發或轉移的惡性度公式還非常困難。目前的共識是不判胃腸基質瘤為良性，而將胃腸基質瘤皆歸為會復發或轉移的惡性腫瘤，用腫瘤大小及腫瘤細胞內的有絲分裂數目為指標來分類為四個危險度：極低度 (<2cm, <5/50HPF)、低度 (2-5cm, <5/50HPF)、中度 (<5cm, 6-10/50HPF；或 5-10cm, <5/50HPF) 與高度 (>5cm, >5/50HPF；或>10cm, 不管有絲分裂數目；或不管大小, >10/50HPF) 16，以免讓病人誤以為不必再追蹤。只是腫瘤小於 2 公分，每 50 個高倍顯微鏡下有絲分裂數目小於 5 個的病人復發或轉移危險度極低 16。雖然有報告認為手術有無切達安全邊緣與轉移或復發無關 48, 53，但排除了肝轉移的病人後，手術有切達安全邊緣還是比較不會復發 9。

## 十、治療

### 外科手術切除

外科完全的切除腫瘤仍然是這個疾病的主要治療方式，而一般的化學治療及放射治療其有效率不到百分之五。由於腫瘤較脆弱（尤其是若併有囊液化），在穿刺切片或開刀取下時宜注意避免讓腫瘤破掉造成播種擴散 (seeding)，手術安全邊緣要 0.5、1.0 公分或更多也許有爭執，但這種腫瘤很少會有淋巴結的轉移，在沒有肝臟轉移的狀況下，只要能盡量將腫瘤切除，總是能延緩腫瘤復發的時間 9。

### 標靶藥物治療 (Target Therapy)

Imatinib 是被設計用來和三磷酸腺酸

(ATP) 競爭酰胺酸激西每結構域 (tyrosine kinase domain) 結合點的藥物，可抑制 KIT, Bcr-Abl, PDGFRA, PDGFRB 等酰胺酸激西每磷酸化，而抑制訊號轉導。口服後 2 到 4 小時達到最高血漿濃度，血液中的半衰期達 20 小時，平均生物可利用率達 98%，與食物併服並無影響，但先前手術切掉多少比率的胃腸道對吸收的影響尚無確切報告 54。此藥主要由肝臟的 CYP3A4 代謝，其他 CYP1A1、CYP2D6、CYP2C9 及 CYP2C19 也負擔少部份，代謝物經由膽汁混於糞便中排出 54。

對於手術無法完全切除之病患可考慮口服

imatinib。目前推薦的使用劑量為每天 400 或 600 毫克 (mg) 55，劑量用到每天兩次 400 毫克時，副作用一般都還可以忍受。有較大較多的腫瘤似乎也不必一定要給更大的劑量，傳統化學治療的腫瘤溶解症候群也不會出現。美國及芬蘭共 147 例無法開刀的惡性胃腸基質瘤病人以 imatinib 治療，平均 9 個月的追蹤，有 82% 病人病況不再惡化，治療評估 (定義 56 見表一)

表一：各大醫院使用 imatinib 治療轉移性胃腸基質瘤之結果

---

	馬偕紀念醫院#	台灣癌症醫學會*	歐洲癌症研究暨治療組織( EORTC )§	
	400 毫克 (%)	400 毫克 (%)	400 毫克 (%)	600 毫克 (%)
部分有效(PR)	9 (64%)	7 (39%)	45 (63%)	48 (69%)
病況穩定(SD)	3 (22%)	7 (39%)	14 (20%)	15 (22%)
惡化(Progress)	2△(14%)	4 (22%)	12 (17%)	6 (9%)
總人數	14	18	71	69

EORTC：European Organization for Research and Treatment of Cancer；部分有效(Partial Response)：指以電腦斷層或核磁共振等影像學檢查發現腫瘤有 50%以上的總體積縮小；病況穩定(Stable Disease)：指以影像學檢查發現腫瘤的總體積變化介於部分有效和惡化之間；惡化(Progress)：指以影像學檢查發現腫瘤的總體積擴大 25%<sup>56</sup> 或死亡；Imatinib 每顆膠囊含量 100 毫克(mg)；\*2001 年，§2002 年五月，# 2003 年三月的統計數據；△已死亡

在部分有效 (partial response) 者高達 54%，病況穩定 (stable disease) 者有 28%，有 14%的病人一開始就沒效<sup>57</sup>。歐洲癌症研究暨治療組織 (EORTC) 的 36 例報告在部分有效者也是 54%，病況穩定者有 37%，有一例服藥沒反應。這些有反應的病人繼續服用 10 個月後再評估，部分有效者還有 51%，病況穩定者也有 31%，總計高達 82%的病人獲益<sup>58</sup>。由這兩大研究報告顯示標靶治療遠比一般傳統的化學治療有效，但完全有效 (complete response) 的病人很少，有些病患服藥一個月就見到腫瘤急遽縮小，有不少病人則是服用 4 到 6 個月之後才達部分有效的標準，仍有少部份病人在服用後病況急轉直下<sup>9, 57, 58</sup>。臨床上依據美國及芬蘭的經驗顯示，此藥平均反應時間為 13 星期<sup>9</sup>，平均有效時期最少 72 星期。臺灣的癌症醫學會曾經統計各大醫院使用之結果如表一。在例行性胃腸基質瘤的診斷並不需要做 c-kit 基因突變分析，但若知道就能比較及預測治療反應<sup>9</sup>。腫瘤的 c-kit 基因突變以表現序列 11 最常見，原先將它歸為預後不佳的指標<sup>42</sup>，最近發現 imatinib 在治療表現序列 11 突變的病人有較高的部分有效比率 (72%)，有效期間也較久，表現序列 9 突變者部分有效比率 32%，沒有 c-kit 表現序列突變者療效較差<sup>59, 60</sup>(比較上存在的誤差是 70-80%病人都是表現序列 11 突變，其他突變所占比率太少)，可能胃腸基質瘤在不同的 c-kit 表現序列突變有不同的致病訊號轉導機轉。PDGFRA 功能增加性突變應該出現於沒有 c-kit 表現序列突變者，imatinib 理論上可抑制 KIT 及 PDGFRA 酰胺酸激西每磷酸化，不該有這種結果，PDGFRA 是否在腫瘤生成過程中有著和 KIT 一樣的起始地位還有待研究。此病的源頭在於 c-kit 有突變 (見圖一)，由於 imatinib 只是和三磷酸腺酸競爭性地與酰胺酸激西每結構域結合，抑制酰胺酸激西每磷酸化，因此一旦使用 imatinib 後，除非將胃腸基質瘤切除，否則不建議停藥。病況穩定的病人停藥後還存活的例子不是沒有<sup>58</sup>，能撐多久還有待進一步報告，有一說法是停藥 3 個月後就會復發。DeMatteo 主張 imatinib 治療胃腸基質瘤部分有效者及病況穩定者都應該接受腫瘤切除或減量，因為 imatinib 治療慢性骨髓性白血病已經有產生抗藥性的例子，胃腸基質瘤的病人也可能步其後塵<sup>60, 61</sup>。我們進一步分析在 2002 年報告的兩位胃腸基質瘤經多次手術仍轉移或復發的病例<sup>62</sup>，

發現兩位的腫瘤皆為 c-kit 表現序列 11 的突變所造成，同樣以 imatinib 治療，但錯義突變 ( missense mutation ) WK557-558CE 者治療無效，而鹼基缺失移碼譯讀突變 ( in-frame deletion ) KVV558-560S 者成功存活，目前 ( 27 個月 ) 仍無復發。因此突變方式不同，訊號轉導會不會避開 imatinib 的競爭性抑制，選擇經由 MAPK ( mitogen-activated protein kinase )、AKT ( protein kinase B )、STAT ( signal transducers and activators of transcription ) 中的 STAT1 或 STAT3 任一個代謝機轉影響細胞的增生或凋亡，都有待進一步研究 43。

#### 標靶藥物治療的副作用

大概“所有的”病人都有程度不一的副作用，前八週和之後的感覺也不同，但大多數是屬於輕度或中等的副作用。最初以眼框周圍水腫最常見，占 74%，其次為腸胃道有噁心 ( 52%)、腹瀉 ( 45%) 或嘔吐 ( 13%) 54。持續用藥的病人則為眼框周圍水腫 ( 40%)，末稍水腫 ( 38%)，倦怠 ( 30%)，皮膚疹 ( 30%)，噁心或嘔吐 ( 25%) 58。大約有 21% 的病人有較嚴重的副作用 54，諸如血中白血球過低，胃腸道出血或史蒂芬強森症候群等等 54, 58。

#### 標靶藥物治療效果的評估

腫瘤穿刺是較為侵襲性的方法，氟 18 葡萄糖正子造影 ( 18 FDG-PET ) 是目前較為接受的方式。18F-fluoro-2-deoxy-D-glucane ( FDG ) 目前已用作為檢定癌症的放射藥物，FDG 的結構是採葡萄糖中 C-18 位置的 OH，用一個 F 來取代而成，半衰期 109.8 分。臨床上若將 FDG 注入人體中，經過半小時至二小時後，因身體大部分細胞的代謝都用葡萄糖，FDG 即被細胞吸取入內而停留，又因癌細胞吸取 FDG 較正常細胞為多，而產生癌細胞與背景細胞強烈的對比，藉此而偵測出癌細胞的存在及作出良性與惡性病灶的分辨。正子射出斷層造影 ( Positron Emission Tomography, PET ) 能早期診斷出尚無明顯臨床症狀的微小病灶，目前的解析力已提昇到 5mm 左右，是目前偵測人類分子代謝機轉最敏感的影像工具。因此以氟 18 葡萄糖正子造影來定量組織細胞的葡萄糖代謝情況，在病灶未呈現腹部超音波或電腦斷層等解剖影像上的病理變化之前，就能以細胞生化上的微量異常表現來診斷惡性腫瘤或監控復發，是目前可以快速評估腫瘤細胞生物活性的方法。缺點是昂貴且需自費。服藥一到三週之後做肝腫瘤穿刺可見到稀疏的腫瘤細胞，但腫瘤的外型大小用腹部超音波或電腦斷層評估仍無變化，唯氟 18 葡萄糖正子造影顯示腫瘤的生物活性已經消失 63。

#### 使用標靶藥物治療的時機

標靶藥物治療治療家族性胃腸基質瘤還沒有正式的報告，但其腫瘤症候群出現的年紀不同，在十多歲時的表皮黑色素增生，或在二十到三十歲之間的吞嚥困難就要開始給 imatinib 治療了嗎？此藥仍很貴，才使用四年，平均有效時期 72 星期，實際的評估有其困難。

美國國家食品藥物管理局 ( FDA ) 所訂定的 imatinib 使用時機仍限於轉移性或不能手術切除的病例，但也同時有評估手術前併用標靶藥物治療 ( neoadjuvant ) 及手術後併用標靶藥物治療 ( adjuvant therapy ) 的療效，目前尚無結論報告。目前將胃腸基質瘤皆歸為會復發或轉移的惡性腫瘤，只是腫瘤小於 2 公分，每 50 個高倍顯微鏡下有絲分裂

數目小於 5 個的病人復發或轉移危險度極低。這群病人或許不急著在術後用 imatinib，但其他的病人就一定要術後服用 imatinib 嗎？在我們的統計中 46，有一位女性病患 66 歲時以反覆下腹痛求診，檢查結果為胃高體有 10 公分，向腔外長的胃腸基質瘤，合併腹腔內出血，外科醫師做了大範圍的腫瘤、子宮及卵巢切除，病理發現為紡錘狀細胞腫瘤，每 50 個高倍視野下有 10 到 15 個細胞有絲分裂。經驗上這是一位屬於極易復發的高危險群病人，但經過規則追蹤了 8 年，才發現肝臟外有 2.2 公分的腫瘤壓迫及肝臟內 2.5 公分的腫瘤轉移。進一步分析這位病人 8 年前的腫瘤，c-kit 並未發現突變（野生型），新的腫瘤則尚未治療或取樣，還在追蹤。這麼久才復發及轉移，一方面要歸功於外科的乾淨切除，另一方面也許是腫瘤真的長的很慢（一般平均於 25 個月復發或轉移），或許訊號轉導走另一條路徑的腫瘤長的慢一些。假設高危險群病人在手術後一律立即併用標靶藥物治療（adjuvant therapy），則病人的無腫瘤狀態應歸因於腫瘤的緩慢生長過程，還是昂貴的 imatinib 的功効？以後病人是不是都還要對 KIT 或 PDGFRA 兩者對應的表現序列做基因突變比對？都還沒有確定答案。

目前 imatinib 使用的心得是：只要腫瘤因突變所產生的不正常訊號轉導可以被 imatinib 抑制，即使腫瘤復發或轉移也可以很快控制，所以推論應該不必急著在手術後立即併用標靶藥物治療。在我們的統計中，81.8%病人手術能切除完全。平均 44 個月之間，其中的 73.3%的病人可以一次手術治癒，其餘 26.7%病人平均於 25 個月復發 46。應告知病人在開刀後有復發或轉移的可能，並保持追蹤。

#### 十一、結論

胃腸基質瘤的定義經過歷次的更新，在發現 PDGFRA 表現後，目前的定義（有 KIT 表現加上特定細胞型態及位置）還會再小幅修正，診斷上仰賴有經驗的病理科醫師判定。這個疾病的主要治療方式仍然是外科切除。Imatinib 對於轉移性或手術無法完全切除之病患，86-91% 57, 58 的病人有反應，繼續服用 10 個月後再評估，部分有效者還有 51%，病況穩定者也有 31%，總計高達 82%的病人獲益 58，遠比一般傳統的化學治療有效。一旦使用 imatinib 後，不建議停藥，停藥之後容易復發。目前將胃腸基質瘤皆歸為會復發或轉移的惡性腫瘤，只是腫瘤小於 2 公分，每 50 個高倍顯微鏡下有絲分裂數目小於 5 個的病人復發或轉移危險度極低。病人在開完刀之後應保持追蹤檢查，不必急著在手術後併用標靶藥物治療。

圖一：KIT 結構屬於第三型酰胺酸激酉每（type III tyrosine kinase），特徵是細胞膜外的結構域有 5 個類免疫球蛋白結構域（immunoglobulin-like domains），1 個橫貫細胞膜結構域（transmembrane domain），細胞膜內有 2 個分離的酰胺酸酉每的結構域，和位於其間的親水性激酉每插入序列（hydrophilic kinase insert sequence）4-5。酰胺酸激酉每第一結構域也稱三磷酸腺酸結合結構域（ATP binding domain），是 imatinib 的競爭結合處，酰胺酸激酉每第二結構域也稱磷酸轉移酉每結構域（phosphotransferase domain）9。有特定的 c-kit 基因表現序列（exon）功能增加性突變，則會產生特定的腫瘤，諸如急慢性骨髓性白血病、淋巴瘤、胃腸基質瘤、精細胞瘤或肥胖細胞瘤 1, 7。胃腸基質瘤不管病理組織良惡性，90-92% 7, 10 能找到 c-kit 表現序列突變（例如 13%位

於表現序列 9，71%位於表現序列 11，4%位於表現序列 13，4%位於表現序列 17) 10。  
( 改繪自參考文獻 11，結構綜合參考文獻 4、5、9；內容結合參考文獻 1、7、11、12、  
13、14，並修正 exon 9 duplication 501-502 為 502-503 ) 。

圖二：胃腸基質瘤細胞的 c-kit 表現序列(exon)9 序列色層分析(sequence chromatogram )  
經比對 c-kit 野生未突變型顯示多了 6 個核酸(nucleotides)，乃 c-kit 表現序列 9 密碼子  
502 到 503 複製/插入突變(duplication/insertion)，造成 KIT 多了一個 Ala502 和 Tyr503。  
目前 c-kit 表現序列 9 上的功能增加性突變只發現這種型式，並導致胃腸基質瘤產生。

## Review of Gastrointestinal Stromal Tumor

Po-Heng Chuang, and Ming-Jer Huang\*

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,  
Taichung Hospital, Department of Health, Executive Yuan, R.O.C.

\*Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine,  
Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan

Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) constitute 80% of gastrointestinal mesenchymal tumors, which are thought to be derived from mesenchymal stem cells. Recent studies revised the definition of GISTs to spindle, epithelioid or occasionally pleomorphic cell mesenchymal tumors of the GI tract, omentum, mesentery or retroperitoneum that abnormally express KIT or alternatively PDGFRA. The gain-of-function mutant KIT and PDGFRA are mutually exclusive early oncogenic events in GIST tumorigenesis. Tumors expressing KIT or PDGFRA oncoproteins are indistinguishable in their activation of downstream signaling intermediates and cytogenetic changes associated with tumor progression. Imatinib is an effective inhibitor of KIT and PDGFRA, acting by preventing adenosine triphosphate binding to the active site of the tyrosine kinase domain, and has been proven useful in the treatment of GISTs. The commonest exon 11 c-kit mutation, once thought to be the adverse prognostic factor, is associated with the highest response rate and longest duration to imatinib, while the other mutations are less favorable and the presence of wild type KIT is especially unfavorable, presumably because such tumors are driven by a different molecular process. Hence the role of PDGFRA needs further study. Complete surgical resection remains the cornerstone of therapy for nonmetastatic GISTs. Imatinib is well tolerated with modest adverse effects, and response rates are above 50% in unresectable GISTs. The prediction of malignancy in these tumors is difficult. All patients with a GIST should be informed of having the risk of metastasis and should be carefully and regularly followed up. The efficacy of imatinib used in the neoadjuvant and adjuvant therapy needs



further investigation. (J Intern Med Taiwan 2003; 14: 165-180 )

### 致謝

感謝高雄阮綜合醫院顧問陳寶輝醫師、台北馬偕紀念醫院胃腸基質瘤研究小組及台北市立仁愛醫院消化系內科同仁等鼎力相助，並感謝消化內科鄭乃源醫師的潤稿與林志陵醫師的指正。

### 參考文獻

- 1.Miettinen M, Majidi M, Lasota J. Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) : a review. Eur J Cancer 2002; 38: S39-51.
- 2.Fickling WE, Wallace MB. Endoscopic ultrasound and upper gastrointestinal disorders. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 103-10.
- 3.盧章智、闕宗熙編譯。分子生物學。一版。台北：藝軒，2003；1-201.
- 4.Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene 2000; 19: 5548-57.
- 5.Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. Nature 2001; 411: 355-65.
- 6.Besmer P, Murphy JE, George PC, et al. A new acute transforming feline retrovirus and relationship of its oncoprotein v-kit with the protein kinase gene family. Nature 1986; 320: 415.
- 7.Kitamura Y, Hirota S, Nishida T. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) : a model for molecule-based diagnosis and treatment of solid tumors. Cancer Sci 2003; 94: 315-20.
- 8.Hopkin K, Edwards P, Harris A, et al. Cancer. In : Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. eds. Molecular biology of the cell. 4th ed. New York: Garland Science, 2002; 1313-62.
- 9.Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncol 2002; 3: 655-64.
- 10.Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 2001; 61: 8118-21.
- 11.Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. J Clin Oncol 2002; 20: 1692-703.
- 12.Wardelmann E, Neidt I, Bierhoff E, et al. c-kit mutations in gastrointestinal stromal tumors occur preferentially in the spindle rather than in the epithelioid cell variant. Mod Pathol 2002; 15: 125-36.
- 13.Hirota S, Nishida T, Isozaki K, et al. Familial gastrointestinal stromal tumors associated with dysphagia and novel type germline mutation of KIT gene. Gastroenterology 2002; 122: 1493-9.
- 14.Hongyo T, Li T, Syaifudin M, et al. Specific c-kit mutations in sinonasal natural killer/T-cell lymphoma in China and Japan. Cancer Res 2000; 60: 2345-7.
- 15.Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in

- gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
16. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
  17. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-19.
  18. Schalldenbrand JD, Appelman HD. Solitary solid stromal gastrointestinal tumors in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. *Hum Pathol* 1984; 15: 229-32.
  19. Rosai J. *Ackerman 撰 Surgical Pathology*. 8th ed. St Louis: Mosby, 1996; 645-7.
  20. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
  21. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-6.
  22. Hirota S. Gastrointestinal stromal tumors: their origin and cause. *Int J Clin Oncol* 2001; 6: 1-5.
  23. Chen H, Hirota S, Isozaki K, et al. Polyclonal nature of diffuse proliferation of interstitial cells of Cajal in patients with familial and multiple gastrointestinal stromal tumours. *Gut* 2002; 51: 793-6.
  24. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999; 30: 1213-20.
  25. Nielsen TO, West RB, Linn SC, et al. Molecular characterisation of soft tissue tumours: a gene expression study. *Lancet* 2002; 359: 1301-7.
  26. Lang L. New activating mutation in GI stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 124: 596.
  27. Allander SV, Nupponen NN, Ringner M, et al. Gastrointestinal stromal tumors with KIT mutations exhibit a remarkably homogeneous gene expression profile. *Cancer Res* 2001; 61: 8624-8.
  28. Sabah M, Leader M, Kay E. The Problem With KIT: Clinical Implications and Practical Difficulties With CD117 Immunostaining. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003; 11: 56-61.
  29. Fleischman RA, Saltman DL, Stastny V, Zneimer S. Deletion of the c-kit protooncogene in the human developmental defect piebald trait. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10885-9.
  30. Greenson JK. Gastrointestinal stromal tumors and other mesenchymal lesions of the gut. *Mod Pathol* 2003; 16: 366-75.
  31. Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 50-9.
  32. Miettinen M, Kopczynski J, Makhlof HR, et al. Gastrointestinal stromal tumors,

intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the duodenum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 167 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 625-41.

33. Lonardo F, Pass HI, Lucas DR. Immunohistochemistry Frequently Detects c-Kit Expression in Pulmonary Small Cell Carcinoma and May Help Select Clinical Subsets for a Novel Form of Chemotherapy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003; 11: 51-5.

34. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors---definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.

35. Wang XY, Berezin I, Mikkelsen HB, et al. Animal model: Pathology of intestinal cells of Cajal in relation to inflammation revealed by ultrastructure but not immunohistochemistry. *Am J Pathol* 2002; 160: 1529-40.

36. Miettinen M. New challenges in the identification of gastrointestinal stromal tumors and other possible KIT-driven tumors. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 183-5.

37. Grady WM, Markowitz S. Genomic instability and colorectal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 62-67.

38. Chung DC. The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 854-65.

39. Corless CL, McGreevey L, Haley A, Town A, Heinrich MC. KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. *Am J Pathol* 2002; 160: 1567-72

40. Maeyama H, Hidaka E, Ota H, et al. Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation: association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 2001; 120: 210-5.

41. El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Knuutila S, Miettinen M. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: tumor progression and prognostic significance. *Cancer Res* 2000; 60: 3899-903.

42. Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999; 59: 4297-300.

43. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Hum Pathol* 2002; 33: 484-95.

44. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nat Genet* 1998; 19: 323-4.

45. Isozaki K, Terris B, Belghiti J, Schiffmann S, Hirota S, Vanderwinden JM. Germline-activating mutation in the kinase domain of KIT gene in familial gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 2000; 157: 1581-5.

46. 莊伯恒、廖麗瑛、施麗順、黃明哲、林光洋、王朝欣。55 位腸胃基質瘤病人之臨床，

病理表現及術後存活率分析。臺消醫誌 2003; 20: 66.

47.Burkill GJ, Badran M, Al-Muderis O, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003; 226: 527-32.

48.DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.

49.Carney JA. Gastric stromal sarcoma, pulmonary chondroma, and extra-adrenal paraganglioma (Carney Triad): natural history, adrenocortical component, and possible familial occurrence. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 543-52.

50.Giuly JA, Picand R, Giuly D, Monges B, Nguyen-Cat R. Von Recklinghausen disease and gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg* 2003; 185: 86-7.

51.Morey AL, Wanigsekera GD, Hawkins NJ, Ward RL. C-kit mutations in gastrointestinal stromal tumours. *Pathology* 2002; 34: 315-9.

52.Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-12.

53.Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3898-905.

54.Croom KF, Perry CM. Imatinib mesylate: in the treatment of gastrointestinal stromal tumours. *Drugs* 2003; 63: 513-22.

55.Silberman S, Joensuu H. Overview of issues related to imatinib therapy of advanced gastrointestinal stromal tumors: a discussion among the experts. *Eur J Cancer* 2002; 38: S66-9.

56.Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guideline to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.

57.Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (STI571). *Eur J Cancer* 2002; 38: S52-9.

58.van Oosterom AT, Judson IR, Verweij J, et al. Update of phase I study of imatinib (STI571) in advanced soft tissue sarcomas and gastrointestinal stromal tumors: a report of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2002; 38: S83-7.

59.Heinrich MC, Corless CL, Blanke C, et al. KIT mutational status predicts clinical response to STI571 in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 6.

60.DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.

61. DeMatteo RP. The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI571). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 831-9.
62. 莊伯恒、鄭企峰、廖麗瑛、施麗順、王朝欣、黃明哲。Gastrointestinal Stromal Tumor : 2 Cases Report and Review *內科學誌* 2002; 13: 86-93.
63. Van den Abbeele AD, Badawi RD. Use of positron emission tomography in oncology and its potential role to assess response to imatinib mesylate therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer* 2002; 38: S60-5.