

การดูแลรักษาผู้ป่วย Gastrointestinal stromal tumor

วรวิทย์ วาณิชย์สุวรรณ¹
สมเกียรติ สรรพวีรวงศ์²

Management of GIST

Wanitsuwan W, Sunpaweravong S.

Department of Surgery, Faculty of Medicine,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

Songkla Med J 2007;25(5):447-454

Abstract:

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is currently defined as a gastrointestinal tract mesenchymal tumor showing positive CD117 (c-kit protein). A GIST is the most common kind of mesenchymal tumor arising from the alimentary tract, and was previously classified as leiomyoma, schwannoma, leiomyoblastoma or leiomyosarcoma.

The underlying molecular mechanisms responsible for GIST oncogenesis have been discovered. A mutation occurs in the gene encoding KIT (receptor tyrosine kinase) which stimulates KIT-kinase function that affects over-cell proliferation, and inhibits apoptosis, adhesion, and differentiation into cells in the gut wall and interstitial cells of Cajal (ICC₅). The point of mutation status may be a prognostic risk factor for GIST.

Surgery is the first-line therapy for patients with a localized primary tumor. However, 40-90% of patients with a primary disease who underwent complete resection had recurrences or the cancer metastasized to other organs after surgery. Targeted therapy with imatinib mesylate has become the standard treatment for recurrence and metastatic GIST. The efficacy of neoadjuvant and adjuvant setting therapy are being explored, which are interesting issues at this time.

¹พบ. ²พบ., วว. (ศิษย์ศาสตร์ทั่วไป) ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110
รับต้นฉบับวันที่ 1 มิถุนายน 2550 รับลงตีพิมพ์วันที่ 20 กันยายน 2550

This review discusses current knowledge of GIST, including epidemiology, clinical presentation, histology, characteristics, diagnosis, and molecular biological and therapeutic aspects of GIST based on current clinical studies.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, GIST, mesenchymal tumor, c-kit, CD117, tyrosine kinase inhibitor, imatinib mesylate

บทคัดย่อ:

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) เป็นเนื้องอกของทางเดินอาหารที่สามารถตรวจพบ protein-tyrosine kinase KIT (CD117) นอกจากนี้ GIST ยังเป็น mesenchymal tumor ของทางเดินอาหารที่พบได้บ่อยที่สุดในอดีตมักถูกวินิจฉัยผิดพลาดว่าเป็น leiomyoma, schwannoma, leiomyosarcoma หรือ leiomyoblastoma

กลไกสำคัญในการเกิดโรคพบว่าการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีน c-kit ซึ่งก่อให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ KIT tyrosine kinase ทำให้เกิดการ over cell proliferation, inhibit apoptosis, adhesion และ differentiation ในเซลล์หลายชนิดรวมทั้ง interstitial cells of Cajal (ICC_s) นอกจากนี้ตำแหน่งการเกิด mutation พบว่ามีผลทำให้มีการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันไป

ในด้านการรักษา การผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาหลักในโรคนี้สำหรับผู้ป่วยที่พยาธิสภาพเป็นแบบเฉพาที่ อย่างไรก็ตามผู้ป่วย GIST ที่ได้รับการผ่าตัดทั้งหมดประมาณร้อยละ 40-90 จะพบว่ามีโอกาสการกลับเป็นซ้ำหรือมีการแพร่กระจายได้

การรักษาด้วย imatinib mesylate นับว่ามีบทบาทสำคัญโดยเฉพาะในกรณีที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือมีการแพร่กระจาย และในปัจจุบันได้มีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการรักษา แบบให้ยาเสริมหลังผ่าตัด และแบบให้ยาก่อนผ่าตัด ด้วย imatinib mesylate ซึ่งกำลังเป็นหัวข้อที่กำลังเป็นที่สนใจในขณะนี้

บทความนี้จะกล่าวถึงความรู้เกี่ยวกับเรื่องของ GIST โดยกล่าวถึงในด้านระบาดวิทยา อาการแสดง ลักษณะทางพยาธิวิทยา การวินิจฉัยโรค กลไกการเกิดโรค ตลอดจนวิธีการรักษาในปัจจุบัน ตามหลักฐานและข้อมูลที่มีอยู่ในขณะนี้

คำสำคัญ: เนื้องอกของทางเดินอาหาร, c-kit, CD117, tyrosine kinase inhibitor, imatinib mesylate

บทนำ

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) เป็นเนื้องอกของทางเดินอาหาร โดยการวินิจฉัยจะใช้อาการทางคลินิก การสืบค้นทางรังสีวิทยาร่วมกับลักษณะทางพยาธิวิทยาที่มีการตรวจพบ protein-tyrosine kinase KIT (CD117)

การรักษาด้วยการผ่าตัดเป็นวิธีการรักษาหลักในโรคนี้สำหรับผู้ป่วยที่พยาธิสภาพเป็นแบบเฉพาที่ และสามารถที่จะทำการผ่าตัดได้ ส่วนการรักษาด้วย imatinib mesylate นับว่ามีบทบาทสำคัญโดยเฉพาะในกรณีที่มีการกลับเป็นซ้ำหรือมีการแพร่กระจาย บทความนี้จะกล่าวถึงความรู้เกี่ยวกับเรื่องของ GIST ในด้านระบาดวิทยา อาการแสดง ลักษณะทางวิทยา การวินิจฉัยโรคแยกโรค กลไกการเกิดโรค ตลอดจนวิธีการรักษาในปัจจุบัน

อุบัติการณ์

GIST เป็นเนื้องอกที่พบประมาณร้อยละ 0.1-3 ของเนื้องอกทางเดินอาหารทั้งหมดและพบประมาณร้อยละ 80 ของมะเร็งเนื้อเยื่อทางเดินอาหาร (gastrointestinal mesenchymal tumor) โดยทั่วไปจะพบในผู้ป่วยที่มีอายุในช่วง 40-60 ปี และพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง ร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วย GIST จะมีลักษณะของ high grade malignancy และพบมีการแพร่กระจายไปที่ตับหรือเยื่อช่องท้องตั้งแต่แรกแล้ว¹⁻²

อาการและอาการแสดง

โดยทั่วไปอาการของผู้ป่วยโรคนี้ไม่มีลักษณะเฉพาะเจาะจงขึ้นอยู่กับขนาดของเนื้องอกและตำแหน่งที่เกิดขึ้น ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการของผู้ป่วย GIST

Symptoms of GIST at diagnosis	ร้อยละ
ปวดท้อง	20-50
เลือดออกในทางเดินอาหาร	50
ทางเดินอาหารอุดตัน	10-30
ไม่มีอาการแสดง	20

โดยส่วนใหญ่แล้วผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น GIST มักจะถูกค้นพบในระหว่างการผ่าตัดเปิดช่องท้อง ซึ่งสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดก็เนื่องมาจากการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร (ร้อยละ 50) ผู้ป่วยอาจจะมีอาการปวดท้องทั่วๆ ไป (ร้อยละ 20-50) หรืออาจจะมีอาการของทางเดินอาหารอุดตันได้ (ร้อยละ 10-30)

GIST สามารถมีขนาดโตขึ้นได้เรื่อยๆ จนกว่าจะสามารถตรวจพบได้ โดยที่ไม่ก่อให้เกิดอาการใดๆ เลยได้ถึงร้อยละ 20 และอีกประมาณครึ่งหนึ่ง (ร้อยละ 47) ของผู้ป่วยพบว่าจะมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นตั้งแต่แรกแล้ว³

ตำแหน่งการเกิดโรค

GIST สามารถพบได้ในทุกตำแหน่งของทางเดินอาหาร โดยบริเวณที่พบบ่อยที่สุดอยู่ในบริเวณของกระเพาะอาหาร (ร้อยละ 30-70), ลำไส้เล็ก (ร้อยละ 20-32), ลำไส้ใหญ่ (ร้อยละ 5-15), หลอดอาหาร (ร้อยละ 5-10) รวมทั้งสามารถพบได้ในตำแหน่งของ mesentery และ omentum มีรายงานว่าสามารถพบได้ที่ตับ (เป็น primary tumours) และบริเวณของหลังช่องท้องร่วมด้วย⁴

การสืบค้นโรคเพื่อการวินิจฉัย

การสืบค้นโรคทางรังสีวิทยานับว่ามีบทบาทช่วยในการค้นหา GIST เป็นอย่างมาก พร้อมทั้งสามารถแสดงถึงตำแหน่งของเนื้องอก ลักษณะของก้อน การกระจายของเนื้องอก ตลอดจนติดตามการเติบโตของเนื้องอกหลังการผ่าตัด อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยรวมทั้งการประเมินความรุนแรง และโอกาสการลุกลามของโรคซึ่งมักจะต้องอาศัยเครื่องมืออื่นๆ มาช่วย เพื่อให้เกิดความแม่นยำสูงสุด⁵ โดยเครื่องมือที่ช่วยในการสืบค้นโรคทางรังสีวิทยาเพื่อการวินิจฉัยโรค GIST นั้นมีหลายวิธีอันได้แก่

1. Endoscopic ultrasound (EUS)

ถือว่ามีความแม่นยำมากในการวินิจฉัย และช่วยจำแนกชนิดและตำแหน่งของเนื้องอกโดย EUS มักจะมีบทบาทในตำแหน่งรอยโรคที่บริเวณหลอดอาหาร กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กส่วนดูโอดีนัม ลำไส้ตรงและทวารหนัก รวมทั้งมีส่วนช่วยในเรื่องของการทำ percutaneous needle biopsy

2. Magnetic resonance imaging (MRI)

ในเรื่องของการวินิจฉัยมักมีความแม่นยำสูง มีบทบาทในการบอกถึงตำแหน่งของเนื้องอกและประเมินการลุกลามยึดติดกับอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะกรณีก้อนเนื้องอกที่มีขนาดใหญ่

3. Computed tomographic (CT)

เป็นเครื่องมือที่ดีที่ช่วยในการประเมินลักษณะการกระจายตัวของก้อนเนื้องอกที่ลุกลามเฉพาะที่และที่กระจายไปตำแหน่งอื่นแล้ว โดยเฉพาะเนื้องอกที่บริเวณส่วนลำไส้เล็ก และเนื้องอกที่กระจายไปที่บริเวณตับ

4. 18FDG-PET scan

เป็นเครื่องมือที่มีความสำคัญในเรื่องของการวินิจฉัยและติดตามการรักษา เพราะสามารถบอกการทำงานของเซลล์ ทำให้แยกแยะระหว่างก้อนที่กำลังลุกลามกับที่มีการตายของเนื้องอกหลังการรักษา หรือติดตามการเป็นซ้ำของเนื้องอก ซึ่งนับว่ามีข้อดีกว่า CT, MRI และ ultrasonography ที่ช่วยประเมินในเรื่องของขนาดและรูปร่างของก้อนเท่านั้น แต่อย่างไรก็ตาม 18FDG-PET scan อาจจะมีผลบวกลงได้โดยกรณีของเนื้อเยื่อที่มีอาการอักเสบ ซึ่งทำให้เกิดการแปลผลที่ผิดพลาดได้

Percutaneous fine-needle aspiration

เนื่องจากว่า GIST เกิดขึ้นในชั้น submucosa เป็นส่วนใหญ่ จึงไม่สามารถทำการส่องกล้องแล้วตัดชิ้นเนื้อได้ จึงไม่สามารถวินิจฉัยได้แน่นอนก่อนที่จะทำการผ่าตัดรักษา ประกอบกับ GIST มักจะค่อนข้างนุ่มและฉีกขาดได้ง่าย ทำให้การทำ percutaneous fine-needle aspiration อาจทำให้เกิดการปนเปื้อนและเกิดมีรอยโรคซ้ำตรงบริเวณที่มีรอยเข็มเจาะได้⁶

การวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา

ในปี พ.ศ. 2523 GIST เป็นเนื้องอกที่ได้มีการกล่าวถึงอย่างกว้างขวางว่าเป็น nonepithelial tumor ของทางเดินอาหาร แต่การวินิจฉัยทำได้โดยการแยกโรคอื่น ๆ ออกไปเสียก่อน ในอดีตส่วนใหญ่แล้ว GIST มักจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น leiomyoma หรือ leiomyoscoma เนื่องจากตำแหน่งการเกิดอยู่ในชั้น muscularis และลักษณะยังคล้ายกับเนื้องอกของกล้ามเนื้อเรียบอีกด้วย⁷

ต่อมาในปี พ.ศ. 2529 ได้มีการค้นพบโปรตีน c-kit ซึ่งมี oncogene ที่ encode 149 kD Tyrosine kinase receptor และมีความสามารถจับกับ stem cell factor หรือ steel factor ได้ นอกจากนี้ c-kit ยังมีอีกชื่อหนึ่งว่า CD117 ซึ่งเป็น cell surface marker⁸ และความสำคัญของการแสดงออก KIT นี้เองที่ทำให้สามารถแยก GIST ออกจากกลุ่มของ mesenchymal tumor อื่นๆ ได้ รวมทั้งเป็นจุดสำคัญของการรักษาผู้ป่วย GIST ด้วย targeted therapy จากการศึกษาและสังเกตพบว่า KIT เป็นหัวใจสำคัญของการก่อให้เกิด GIST ขึ้นในร่างกายมนุษย์ ในปี พ.ศ. 2539 Kindblom และคณะ⁹ พบว่า GIST น่าจะมีกำเนิดมาจาก interstitial cells of Cajal (ICC_s) ซึ่งเป็นที่รู้จักกันดีว่าเป็นเซลล์สร้างสัญญาณของทางเดินอาหารในการควบคุมการบีบตัวของลำไส้

เซลล์ GIST จะมีรูปร่างคล้ายกับพวกเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ คือ มีลักษณะเป็น spindle cell หรือ epithelioid cell บางครั้งอาจจะพบว่าเป็นแบบผสมทั้งสองแบบก็ได้ แต่ที่สำคัญคือ จะต้องพบที่มีการย้อมติดสีโดยวิธีย้อมอมิโมโนฮีสโตเคมีที่เฉพาะเจาะจงต่อ CD117 (โปรตีน c-kit)

ถึงกระนั้นก็ตามมีผู้ที่ค้นพบว่าใน GIST นั้นจะพบว่ามีคุณสมบัติที่เฉพาะเจาะจงในเรื่องของ immunophenotype ของ leiomyoma และ leiomyosarcoma ซึ่งมักจะมีการแสดง smooth muscle antigen (SMA) และ desmin นอกจากนี้ GIST เองยังมีความแตกต่างจาก schwannoma ซึ่งสามารถพบได้ในทางเดินอาหารเหมือนกัน โดยที่ GIST มักจะไม่มี expression ของ S-100 protein ซึ่งเป็นลักษณะของเนื้องอกเยื่อหุ้มเส้นประสาท¹⁰

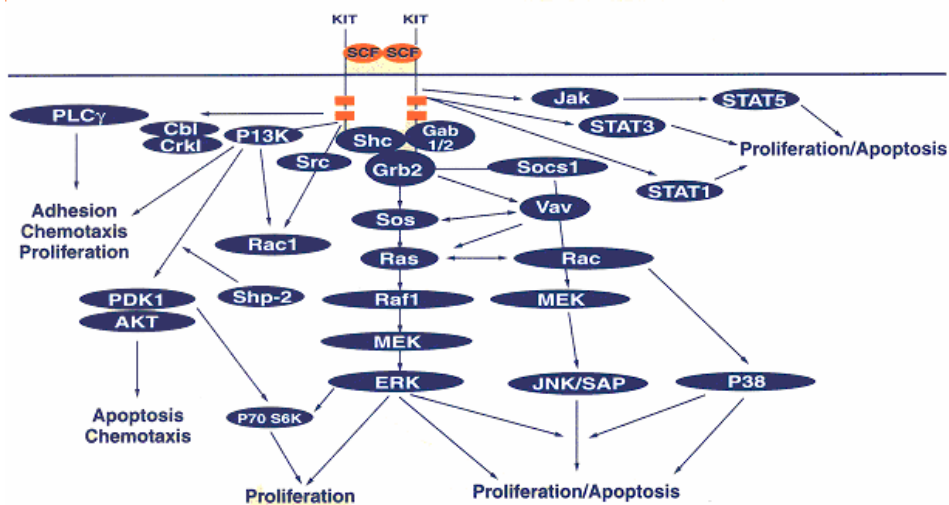
การประเมินความรุนแรงของโรค

ได้มีความพยายามอย่างมากที่จะจำแนกความแตกต่างระหว่างเนื้องอกธรรมดา และเนื้องอกมะเร็งใน GIST แต่ยังไม่สำเร็จ และยังไม่เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป อย่างไรก็ตามเพื่อประเมินความรุนแรงของโรคในผู้ป่วย GIST นั้น ควรคำนึงถึงความเสี่ยงของการเกิดภาวะของการแพร่กระจายมากกว่า โดยแบ่งระดับความรุนแรงของโรคโดยแบ่งเป็นระดับของ very low, low, intermediate และ high ดังตารางที่ 2¹¹

ตารางที่ 2 Malignant potential of GIST: defining risk of aggressive behaviour

Risk	Tumor size	Mitotic count
Very low	<2 cm.	<5 per 50 HPF
Low	2-5 cm.	<5 per 50 HPF
Intermediate	<5 cm.	6-10 per 50 HPF
	5-10 cm.	<5 per 50 HPF
High	>5 cm.	<5 per 50 HPF
	>10 cm.	Any mitotic rate
	Any size	>10 per 50 HPF

HPF: high-powered field, 400x (high magnification microscopy)



รูปที่ 1 แสดง receptor tyrosine kinase signaling pathway ของโปรตีน c-kit ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในการเกิด gastrointestinal stromal tumor (GIST)

กลไกในการเกิดโรค

พบว่าเกิดจากการกลายพันธุ์ของโปรตีน c-kit เป็นกลไกสำคัญของการเกิด GIST ในปี พ.ศ.2541 มีผู้ศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน KIT และพบว่าในผู้ป่วยที่เป็น GIST มีการกลายพันธุ์ของยีน KIT ประมาณร้อยละ 94 ซึ่งสาเหตุดังกล่าวก่อให้เกิดการกระตุ้นของเอนไซม์ KIT kinase ต่อไป นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการกลายพันธุ์ในตำแหน่งต่าง ๆ ของโปรตีน KIT อีก¹²

นอกจากนี้พบว่ามากกว่าร้อยละ 90 จะมีการเกิด aberrant signal transduction ของโปรตีน c-kit ซึ่งเป็นตัวรับการกระตุ้น growth factor, stem cell factor (SCF ซึ่งมีอีกชื่อหนึ่งว่า steel factor หรือ c-kit ligand) เมื่อมีการจับกันระหว่าง c-kit และ SCF จะไปกระตุ้น internal tyrosine kinase และเกิด phosphorylation ของโปรตีนที่อยู่ในเซลล์ก่อให้เกิดการกระตุ้น cellular signaling pathway ดังรูปที่ 1

กระบวนการดังกล่าวนี้เป็นหัวใจสำคัญของการเกิด GIST โดยเริ่มต้นจากการกลายพันธุ์ของโปรตีน c-kit ทำให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ tyrosine kinase ภายในเซลล์โดยตรง โดยไม่ต้องอาศัย stem cell factor มาจับกับโปรตีน c-kit เกิดการ over proliferation, inhibit apoptosis, adhesion และ differentiation ในเซลล์หลายชนิดรวมทั้ง interstitial cells of Cajal (ICC_s) ด้วย¹³

หลังจากการค้นพบการกลายพันธุ์ c-kit ในผู้ป่วย GIST และมีการศึกษาต่อเนื่องจากผลของการใช้ targeted therapy โดยใช้ imatinib mesylate ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบเพื่อช่วยในการพยากรณ์โรคโดยการใช้ karyotype หรือ genetic manifestation โดยพบว่าเกิดการเกิด deletion ใน chromosome 9p หรือมี mutation ในตำแหน่ง exon 11 ของ c-kit protein จะมีความสัมพันธ์กับพฤติกรรมมะเร็ง อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วย GIST ที่มี mutation ของ c-kit protein ที่ตำแหน่ง exon 11 จะให้ผลตอบสนองต่อการรักษาด้วย imatinib ดีกว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ของโปรตีน c-kit ที่ตำแหน่งอื่น ๆ¹⁴

ถึงแม้ว่า c-kit จะเป็นส่วนที่สำคัญในการเกิด GIST แต่ก็ยังมีบางส่วนเกิดจากการกลายพันธุ์ของ platelet derived growth factor receptor (PDGFR)¹⁵ เพราะว่าทั้ง c-kit และ PDGFR มีโครงสร้างที่ใกล้เคียงกันมากและสามารถเป็นตัวรับที่กระตุ้นแล้วก่อให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ tyrosine kinase ได้เหมือนกัน ผู้ป่วย GIST ที่มีการกลายพันธุ์ของ c-kit จะมี PDGFR ปกติ ในขณะที่ผู้ป่วยที่เป็น GIST และไม่มีการกลายพันธุ์ของ c-kit อาจจะมีหรือไม่มีการกลายพันธุ์ของ PDGFR ก็ได้ ซึ่ง PDGFR oncoprotein นี้สามารถถูกยับยั้งโดย imatinib mesylate ได้ จึงเป็น

เหตุผลว่าทำไมผู้ป่วย GIST บางรายจึงรักษาด้วย imatinib mesylate ได้ผล ทั้ง ๆ ที่ไม่มีการแสดงออกของ c-kit หรือการกลายพันธุ์

การกระตุ้นตัวรับ c-kit ที่เอนไซม์ tyrosine kinase ก่อให้เกิดการพัฒนาตามลำดับ จนกลายเป็น GIST ซึ่งการกระตุ้นดังกล่าวเกิดจากการที่มีจุดของ c-kit pro นำมาก่อน ในเรื่องของตำแหน่งการเกิด mutation ทั้งหมดของโปรตีน c-kit พบมากที่สุดร้อยละ 70 ในตำแหน่งของ exon 11 ซึ่งอยู่ในส่วนของ intracellular juxtramembrane และเป็นตัวก่อให้เกิดการกระตุ้นของโปรตีน c-kit แบบ ligand-independent¹⁶

การกลายพันธุ์ของ c-kit ที่พบได้รองลงมาคือ การกลายพันธุ์ของ c-kit ที่บริเวณ exon 9 (ร้อยละ 15) โดยจะพบที่ตำแหน่งของส่วน extracellular membrane และจะเกิดการกระตุ้น KIT โดยขบวนการของ ligand-independent receptor dimerization¹⁷

นอกจากนี้ยังมีการกระตุ้นของโปรตีน c-kit ซึ่งเป็นผลจากการกลายพันธุ์ของ KIT tyrosine kinase domain เกิดที่บริเวณ exon 13 และ 17 โดยที่ตำแหน่งของ adenosine triphosphate-binding และ catalytic domain การกลายพันธุ์ในบริเวณของ exon 13 และ 17 นั้นพบได้ไม่บ่อย โดยจะพบน้อยกว่าร้อยละ 10 ของ GIST ทั้งหมด

สำหรับกลุ่มสุดท้ายเป็นกลุ่ม wild-type ซึ่งไม่มีการกลายพันธุ์ของโปรตีน c-kit เลยนั้น พบได้น้อยที่สุดประมาณร้อยละ 7-8 ของผู้ป่วย GIST ทั้งหมด ในกลุ่มนี้จะมีความแตกต่างของ signal transduction pathway เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ c-kit กล่าวคือจะถูกเริ่มต้นโดย wild-type protein, AKT และ MAPK โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงโปรตีน c-kit ซึ่งขบวนการดังกล่าวมีความซับซ้อนมากยิ่งขึ้น และยังไม่สามารถอธิบายได้ในเวลานี้ รวมทั้งจะเป็นกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย imatinib¹⁸

การรักษา

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักที่เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วย GIST โดยการผ่าตัดเอาเนื้องอกทั้งหมดออก รวมทั้งเนื้อปกติที่อยู่รอบ ๆ โดยทั่วไปไม่พบว่า GIST มีการกระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองข้างเคียง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ทำการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลืองออกด้วย¹⁹

ได้มีการศึกษาของ Dematteo และคณะ²⁰ ถึงผลของการรักษาโดยการผ่าตัดแบบที่สามารถเอาเนื้องอกออกได้หมด พบว่ามีอัตราการอยู่รอดที่ระยะเวลา 5 ปีเท่ากับร้อยละ 54 และจาก

การทำกรวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบว่าขนาดของเนื้องอกเป็นปัจจัยสำคัญ สำหรับอัตราการอยู่รอดโดยพบว่าในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกขนาดใหญ่กว่า 10 เซนติเมตร จะมีอัตราการอยู่รอดที่ระยะเวลา 5 ปี เพียงร้อยละ 20 เท่านั้น

การผ่าตัดอย่างระมัดระวังและใช้เทคนิคการผ่าตัดที่ดีจำเป็นอย่างยิ่งในการผ่าตัดรักษาผู้ป่วย GIST เนื่องจากพบว่าเนื้องอกชนิดนี้ค่อนข้างจะอ่อนนุ่มและสามารถเกิดการแตกออกได้ง่าย การที่ก้อนเนื้องอกเกิดการแตกขึ้นมาในระหว่างการผ่าตัดทำให้ผลการรักษาแยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ²¹

Imatinib mesylate

Imatinib mesylate เป็นทางเลือกที่ดีที่สุดของการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจาย หรือกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดก่อนเนื้องอกได้ เนื่องจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการฉายแสงรังสีรักษาแทบจะไม่ได้ผลในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่าขนาดที่เหมาะสม 400-800 มก/วัน แม้ไม่ได้มีข้อได้เปรียบใดในผู้ป่วยที่ได้ยาขนาด 800 มก/วัน อย่างไรก็ตามมักนิยมใช้ยาขนาด 800 มก/วัน ในผู้ป่วยที่อาการแสดงของโรคเกิดการลุกลามมากขึ้น หลังจากได้ยาในขนาด 400 มก/วัน ซึ่งผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าอาจจะมีการตอบสนองต่อการเพิ่มขนาดของยาที่ให้แก่ผู้ป่วย²²

ข้อบ่งชี้สำหรับการให้ Imatinib²³

- สำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดก่อนเนื้องอกได้หรือมีการแพร่กระจายไปยังที่อื่น ๆ แล้ว โดยเริ่มให้ที่ขนาด 400 มก/วัน
- ให้รักษาแบบต่อเนื่องสำหรับกรณีที่มีการตอบสนองหรือมีรอยโรคคงที่ หลังจากที่มีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาหลังการรักษา 12 สัปดาห์ โดยการประเมินจาก CT หรือ MRI โดยใช้การประเมินในรูปแบบ The Southwest Oncology Group (SWOG) หรือ Response evaluation criteria in solid tumor (RECIST)
- ไม่แนะนำให้เพิ่มขนาดของยาในผู้ป่วยกลุ่มที่มีการดื้อยา

ข้อบ่งชี้สำหรับการหยุด Imatinib²³

- แนะนำให้หยุดยาเมื่อมีรอยโรคเพิ่มมากขึ้นหลังจากที่ให้ยาขนาด 800 มก/วัน
- ในกรณีที่ผลการตรวจทางรังสีวิทยาพบว่า มีรอยโรคมะเร็งขนาดใหญ่ขึ้นเพียงตำแหน่งเดียว (ไม่เกินร้อยละ 25) ในขณะที่เดียวกันที่ตำแหน่งอื่นเล็กน้อยหรือคงที่ แพทย์ผู้รักษาสามารถ

พิจารณาหยุดยาหรือให้ยาต่ออีก 2 เดือน และทำการตรวจซ้ำเพื่อความชัดเจนว่ารอยโรคคงที่หรือเพิ่มมากขึ้น

Neoadjuvant treatment และ adjuvant treatment โดย imatinib

ในขณะนี้ยังจัดเป็นการรักษาที่ควรจะอยู่ในการศึกษาวิจัยเท่านั้น ไม่แนะนำให้ใช้เป็นการรักษาในเวชปฏิบัติทั่วไปได้²⁴

การรักษาผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา Imatinib

ในผู้ป่วยโรค GIST ที่ได้รับการรักษาด้วย imatinib mesylate แล้วเกิดภาวะดื้อยา มีการลุกลามของตัวโรคเอง โดยการตรวจ CT หรือ MRI หรือถ้าเป็นได้ควรได้รับการตรวจด้วย FDG-PET scan ในสถาบันที่มีความพร้อม และควรส่งตรวจทางพยาธิวิทยาด้วยนั้น ในรายของผู้ป่วยที่เกิดเฉพาะที่ ควรได้รับการผ่าตัดรักษา และหลังจากการผ่าตัดก็สามารถให้การรักษาด้วย imatinib mesylate ต่อไป²⁵

สำหรับกรณีของผู้ป่วยโรค GIST ที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น ๆ สามารถที่จะเพิ่มขนาดของยา imatinib ได้ถึง 600-800 มก/วัน นอกจากนี้ยังมียาตัวใหม่อันได้แก่ sunitinib malate ซึ่งเป็น tyrosine kinase inhibitor ที่สามารถจะ inhibit vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), c-kit protein และ FLT-3 receptor tyrosine kinase ซึ่งในปัจจุบันนี้เป็นการรักษาที่ได้รับการยอมรับโดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่ดื้อต่อ imatinib mesylate²⁶

การให้ยาเคมีบำบัดและการฉายแสง

เนื่องจาก GIST เป็นเนื้องอกที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการฉายแสงหรือการใช้ยาเคมีบำบัด มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดด้วย doxorubicin หรือ fosfamide เพียงร้อยละ 3-5 เท่านั้น²⁷

การเฝ้าและติดตามผู้ป่วย

การเฝ้าติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดถือว่าเป็นการรักษาดูแลมาตรฐานในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเอาเนื้องอกออกได้หมด ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาเสริมใดๆ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้แนะนำให้ทำ CT scan ช่องท้องและอุ้งเชิงกรานเป็นเวลาทุก 3-6 เดือน เป็นระยะเวลา 3-5 ปี ติดต่อกันหลังจากที่ได้รับการผ่าตัดไปแล้ว²⁸

สรุป

ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น GIST หากสามารถที่จะทำการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกออกได้ ควรได้รับการผ่าตัด ส่วนผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หรือเมื่อแรกพบมีการแพร่กระจายไปที่อื่น ๆ แล้ว ควรได้รับการรักษาด้วย imatinib mesylate นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพลุกลามมากขึ้น ระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วย imatinib mesylate ยังสามารถที่จะให้การรักษาด้วย sunitinib malate ได้

เอกสารอ้างอิง

- Kosmadakis N, Visvardisa EE, Katsaklis P, Tsimara M, Chatziantoniou A, Panopoulos I, et al. The role of surgery in the management of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) in the era of imatinib mesylate effectiveness. *Surg Oncol* 2005;14:75-84.
- Emory TS, Sobin LH, Lukes L, Lee D, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* 1999;23:82-7.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-78.
- Lau S, Tam KF, Kam CK. Imaging of gastrointestinal stromal tumour (GIST). *Clin Radiol* 2004;59:487-98.
- Fu K, Eloubeidi MA, Jhala NC, Jhala D, Chhieng DC, Eltoun IA. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy—a potential pitfall. *Ann Diagn Pathol* 2002;6:294-301.
- Duffaud F, Blay JY. Gastrointestinal stromal tumors: biology and treatment. *Oncol* 2003;65:187-97.
- Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998;11:728-34.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998;152:1259-69.
- Orosz Z, Tomoczky T, Sapi Z. Gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 136 cases. *Pathol Oncol Res* 2005;11:11-21.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
- D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005;12:44-56.
- Wilson J, Connock M, Song F, Yao G, Fry-Smith A, Raftery J, et al. Imatinib for the treatment of patients with unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9:1-142.
- Sabah M, Leader M, Kay E. Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Current Diagnostic Pathology* 2005;11:400-10.
- Hirota S, Ohashi A, Nishida T. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003;125:660-7.
- 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.
- Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
- D'Amato G, Steinert DM, McAuliffe JC, Trent JC. Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Control* 2005;12:44-56.
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P. Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST Consensus Conference of 20-21

- March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 2005;16:566-78.
20. 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.
21. Otani Y, Kitajima M. Laparoscopic surgery for GIST: too soon to decide. *Gastric Cancer* 2005;8:135-36.
22. Giorgi UD, Verweij J. Imatinib and gastrointestinal stromal tumors: where do we go from here? *Mol Cancer Ther* 2005;4:495-501.
23. Demetri G, Benjamin R, Blanke CD. NCCN Task Force Report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *J NCCN* 2006;3:1-5.
24. Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004;11:465-75.
25. Jamali FR, Darwiche SS, El-Kinge N, Tawil A, Soweid AM. Disease progression following imatinib failure in gastrointestinal stromal tumors: role of surgical therapy. *Oncologist* 2007;12:438-42.
26. Mendel DB, Laird AD, Xin X. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9:327-37.
27. 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.
28. Demetri G, Benjamin R, Blanke CD. NCCN Task Force Report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *JNCCN* 2004; 2 Suppl 1:S1-26.