

## 胃腸道基質瘤(GIST)使用標靶藥物之治療，最常見的副作用及處理

胃腸道基質瘤(GIST)是胃腸道惡性肉瘤中最常見的一種，其主要的治療方式有幾種，一、手術切除。二、標靶藥物之治療。最新的全球醫界共識認為，沒有所謂良性(benign)的GIST，也就是說，所有的GIST都有轉變成惡性腫瘤的可能性，危險性的高低則以腫瘤部位、大小和有絲分裂數來做區分。因此，即使之前曾經接受手術且完全切除腫瘤，病人仍需每三到六個月回診接受影像檢查，以追蹤腫瘤是否復發。一旦發現腫瘤復發，即可能需接受全身性的治療，如同治療轉移性GIST一樣。

根據癌症治療指引，確定罹患GIST的患者，應將病人區分為局部的或是轉移的。如果是局部侵犯的病人，可以採用手術摘除的方式，其中高危險的病患，可配合基利克三年的治療，可大幅下降復發風險。相反地，若是無法手術或是轉移的病人，可搭配標靶藥物治療。

本文以討論標靶藥物使用最常見的副作用及處理，目前美國FDA及台灣衛福部核准在GIST治療的標靶藥物有三種，基利克 (Glivec)、舒癌特 (Sutent)及癌瑞格 (Stivarga)。其健保給付規定如下：

基利克(如Glivec)給付在惡性胃腸道基質瘤(GIST)：

- (1)治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。
- (2)作為成人胃腸道基質瘤完全切除後之術後輔助治療，符合下列一項條件可使用3年，須事前審查核准後使用。
  - A.腫瘤大於10公分。
  - B.有絲分裂指數> 10/50 HPF( high power field)。
  - C.腫瘤大於5公分且有絲分裂指數> 5/50 HPF。
  - D.腫瘤破裂。

舒癌特(如Sutent) 給付在第二線的惡性胃腸道基質瘤(GIST)：

- (1)限用於以imatinib治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤。
- (2)若使用本藥品出現疾病惡化或無法忍受其副作用，不得替換使用imatinib治療。
- (3)需經事前審查核准後使用，送審時須檢送病歷及對imatinib耐受性不良或無效之證明。

癌瑞格(Stivarga)給付在第三線的惡性胃腸道基質瘤(GIST)：

胃腸道間質瘤(1)先前曾接受 imatinib 與 sunitinib 治療的局部晚期、無法切除或轉移性的胃腸道間質瘤患者。(2)需經事前審查核准後使用，每次申請之療程以 3 個月為限，送審時需檢送影像資料，每 3 個月評估一次。

目前接受這類的標靶藥物都會有程度不一的副作用產生，所以要詳細的紀錄您自己身體的變化，把日常發生的副作用作詳細的記錄下來，作為醫師評估副作用的重要依據喔！若是有嚴重的副作用，請提前就醫，切勿減少用藥或自行停藥，請主治醫師幫您評估。各別藥物副作用分別為下：

基利克(Glivec)常見的副作用：

這些副作用是臨床容易見到的，而這些副作用都極容易處理。最常被報告與藥物有關的副作用為輕微的噁心、嘔吐、腹瀉、肌肉痛及肌肉痙攣，但這些症狀皆極容易處理。以下我們針對這些副作用一一介紹：

\***水腫(體液蓄積)**：使用基利克在臨床中，表皮水腫是一個常見的副作用，大部份患者主訴症狀為眼眶周圍及下肢的水腫；然而這些水腫的情形極少為嚴重性的，只要採用利尿劑或其他支持性療法，或是某些患者藉由減少本品的劑量，皆可解決此水腫的問題。另外，眼眶周圍的水腫，病患應在臉部清潔時，勿太用力，以免表皮受傷流血。

\***噁心和嘔吐**：噁心和嘔吐的症狀可能是與基利克的劑量有關，大部分的病患是輕微的，只有1-3%的病患會有嚴重的副作用。改善方式：避免空腹吃藥，分成一天二次或四次吃藥，總劑量不變。或使用其他止吐藥物防止嘔吐。

\***腹瀉**：基利克造成的腹瀉大部分的病患是輕微的，不需要處理，只有2-3.5%的病患會有嚴重的副作用，其可能的原因是因為切除腸胃道手術、藥物由糞便排出時，造成大腸的局部刺激、乳糖不耐症等原因所造成。改善方式：飲食調整，不要吃刺激性的食物。嚴重腹瀉可能需要使用止瀉劑治療。益生菌的使用尚未正式評估，但可能會有所幫助。

\***肌肉痛及肌肉痙攣**：肌肉痛及肌肉痙攣的病患是輕微到中度的，常發生的時間是夜間主要影響在四肢，常見是大腿及小腿的疼痛。然而，保暖不足及過度運動，都會使肌肉痛及肌肉痙攣更加嚴重。改善方式：鈣和鎂補充劑可以提供緩解症狀，讓電解質平衡，建議增加(適度的)液體攝入量，藥物治療，冬天用溫暖的襪子可能會有所幫助，這樣通常會有所改善，臨床上也通常不需要因此副作用降低劑量。

\***骨痛和關節痛**：約有 14%的病患會有骨痛和關節痛副作用，最常見的影響可能是股骨，脛骨，臀部和膝蓋。通常發生在第一個月的治療，但治療幾個月之後，骨痛和關節痛頻率就慢慢的減少。使用藥用治療可能可以讓病患的症狀得到緩解。

\***皮疹**：在臨床上是常見的副作用(約33%)，多為輕度至中度的，在基利克治療的最初幾週內常發生，通常是在前臂或軀幹表現為紅斑，斑丘疹病變，也可能是瘙癢的表現。大多數病例皮疹是不需要治療或基利克停藥。改善方式：使用外用的類固醇或抗組織胺藥膏可以得到幫助。也有文獻指出，鋅劑的補充，在臨床上瘙癢及皮疹可以獲得改善。

\***貧血/疲勞**：貧血/疲勞可能與基利克相關。另外，貧血也可能是GIST造成的腸胃道裡的慢性流血，導致血紅素不足，進而使人疲勞，這一定要請專業的醫師評估，切勿自行判斷。所幸，與藥品相關的疲勞大部分的患者是輕微的，通常在補充維生素B6、B12和葉酸是可以有改善的。而貧血可能視情況有必要時應輸血改善。

\***皮膚變色**：基利克會造成皮膚變白，本副作用不影響病患的生活，臨床上也很少病患因而抱怨。但要提醒，皮膚也可能變薄，要注意防晒。皮膚乾燥、掉屑要注意保

濕。

舒癌特(Sutent)常見的副作用：

舒癌特是在第一線基利克治療失敗後，用於第二線的惡性胃腸道基質瘤，舒癌特為多靶標的酪氨酸激酶受體抑制劑，它對胃腸道基質瘤也有效果，但其副作用也相對的比較大，以下我們針對這些副作用一一介紹：

\*疲倦：疲倦是治療過程中可預期發生的副作用，可能是許多因素所造成的結果，但不一定是治療無效或疾病惡化的指標，約有40%的人會感到疲倦或無力，有8%會達嚴重的副作用。

處理方式：使用舒癌特覺得疲累時盡量減少能量消耗。盡量維持往常的生活型態，可以定時記錄疲倦的感覺、程度以及加重或減輕症狀的因素，同時紀錄疲倦程度的變化趨勢，不可因疲倦而自行停藥，可於門診時與主治醫師討論處理方式，評估是否因藥物以外的原因所造成，必要時請主治醫師調整藥物的劑量。

\*噁心和嘔吐：在臨床試驗中，約有5分之一的使用者會感到輕微噁心和嘔吐，通常其改善方式與基利克相同。

\*腹瀉：臨床上，通常舒癌特所造成的腹瀉是輕微的程度，症狀在停藥期間會迅速改善。

改善方式：補充水分及電解質以避免脫水，適度地改變飲食型態以減低腸道蠕動頻率，避免刺激性或油炸食物，並且在食物接近室溫時食用。病患需要立即性醫療處置的症狀：如感覺極度口渴、發燒、頭昏眼花、心悸、腹部絞痛、大便似水或便血、以及使用止瀉劑治療仍持續腹瀉等。

\*手足症候群：使用舒癌特在臨床上手足症候群的表徵：一、在手掌及腳掌出現紅腫區塊。二、可能在皮膚感覺異常發生前或同時出現。三、可能因脫皮及疼痛而影響正常活動或步行。四、局部角質增厚而結繭，特別容易出現在腳掌。

改善方式：可建議病患預防性使用潤膚乳液，同時保持皮膚濕潤。若出現水泡或潰瘍時可尋求皮膚科醫師的協助。

\*味覺障礙 (吞嚥困難，敏感及疼痛黏膜炎)：口腔變化 (或稱為"功能性口腔炎") 在外觀及嚴重程度上與化學治療引起的口腔炎不同，通常在服藥後1-2週內發生。

改善方式：適度的飲食種類調整 (例如：低刺激性的食物)。避免抽菸及飲酒及保持口腔濕潤。

\*皮膚或頭髮顏色改變：臨床表徵：輕度至中度髮色變淡。另外，膚色會變黃，但與黃疸無關。

改善方式：無須特別處置。讓使用舒癌特的病患事先了解可能產生的變化，以減低病患的心理衝擊。髮色變淡會在停藥後2-3周左右恢復。

\*血壓變高：其發生的時間可能在服藥後任一時間點出現，高血壓會在停藥期間得到緩解。

處理方式：有高血壓病史的病患應密切監測血壓變化，必要時應調整或增加治療藥物。自我監測血壓並紀錄。也可請主治醫師開立降血壓藥物可得到緩解。若血壓持續升高，需要提前回診與主治醫師討論是否減量或停藥。

舒癌特還有其他臨床副作用(厭食、出血、發燒、心臟衰竭、肝毒性、甲狀腺機能低下、嗜中性白血球減少症等)，這些症狀可能無法自行處理，需請病患在日常生活詳實記錄自我狀況，回診時尋求醫師的協助。

注意事項：在GIST的標靶藥物，不論是基利克或是舒癌特，它的代謝途徑之一是存於肝臟中的Cytochrome P450 3A4酵素。使用GIST的標靶藥物治療期間應儘可能避免同時服用其他藥物 (例如：CYP3A4抑制劑或誘導劑)，並考慮使用其他藥品替代，某些藥物 (如：clarithromycin, chloramphenicol, ketoconazole等)會抑制Cytochrome P450 3A4的作用；而某些藥物 (如：carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, rifampicin, pioglitazone, glucocorticoids等)會促進Cytochrome P450 3A4的作用，而影響基利克或是舒癌特藥物的代謝，應儘量避免一起服用，以免影響藥物的治療效果或增加產生副作用的機會。

另外，某些食物如：葡萄柚汁、鳳梨、木瓜、楊桃、紅石榴果汁等水果，會抑制Cytochrome P450 3A4，也應避免以果汁配服藥物。

癌瑞格(Stivarga)常見的副作用：

本藥物常見的副作用：手足症候群、厭食、黏膜炎、腹瀉、體重減輕、虛弱/疲勞、或發聲困難的情形。可能的不良反應亦包含有肝功能異常、出血、皮膚毒性、高血壓等。少見但嚴重的副作用為心臟缺血及梗塞、可逆性後腦白質病變症候群、胃腸道穿孔及瘻管等，最嚴重可能有生命危險(詳細情形可參閱仿單)。發生嚴重副作用應先立即停藥並盡快就醫。目前並無任何和Regorafenib (Stivarga® 癌瑞格®) 藥物有關的已知用藥禁忌。新生兒、懷孕和授乳婦女不建議使用。