

胃腸基質瘤病例討論會

日期：2009年4月18日

地點：台北喜來登大飯店

主持人：曾嶽元教授（社團法人台灣分子醫學會理事長）

主講人：賴逸儒醫師（台大醫院）、陳功深醫師（馬偕紀念醫院）、何景良醫師（三軍總醫院）

討論者：劉毓寅醫師（林口長庚紀念醫院）、趙大中醫師（台北榮民總醫院）、黃燦龍教授（林口長庚紀念醫院）、陳立宗醫師（國家衛生研究院）、陳彥仰醫師（高雄長庚紀念醫院）、李健逢醫師（奇美醫院）、靳應臺教授（台安醫院）（以上依發言次序排列）

曾嶽元教授：歡迎大家參加分子醫學會主辦的胃腸基質瘤（gastrointestinal stromal tumor; GIST）病例研討會。大家所熟悉的臨床病理討論會，著重在如何作出正確的診斷；而今天的病例研討會，則是著重在如何選擇正確的治療。當然「正確的治療」也包括「正確的診斷」，因為錯誤的診斷不會跟隨著正確的治療。希望今天的討論可以激起思考的火花，讓目前還在治療中的病人，可以得到在座專家的「會診」，集眾人之智慧作出最佳的治療抉擇。首先請台大醫院賴逸儒醫師報告第一例。

賴逸儒醫師：這個病例是一個復發的小腸GIST。這位47歲的男性病人是B型肝炎的帶原者。他的主訴是過去六個月來食慾變差，排便不順暢，且合併有貧血（anemia）的情形。超音波檢查發現腹腔內有一顆很大的腫瘤，懷疑是小腸癌。電腦斷層攝影顯示一個很大的小腸腫瘤，但未發現有肝臟轉移。當初的鑑別診斷包括了淋巴瘤（lymphoma）以及GIST。不過，從病徵及電腦斷層攝影來看，我們認為比較像是一個GIST，所以在2005年4月進行手術治療。手術發現是一個18x16公分的小腸腫瘤。在顯微鏡下看起來是梭狀（spindle）細胞的腫瘤，高倍下有絲分裂數（mitotic figure）超過20個以上，免疫染色顯示CD117為陽性，而SMA是陰性。所以病理診斷是一個屬於高風險（high risk）的GIST。當初我們



賴逸儒醫師發言。（彩圖詳見本刊網頁）

沒有做腫瘤的基因突變檢驗，最近我們回溯檢測出是此腫瘤之KIT基因外顯子（exon）9有突變。病人在手術三個月後，接受第一次的電腦斷層追蹤。很快就發現了肝臟有兩個轉移的病灶。我們在這裡稍停一下，姑且不管當年健保的規範，如果是您的病人，這時候您的建議是什麼？

劉毓寅醫師：請問他的外顯子9突變是第一次的手術檢體？

賴逸儒醫師：對！

劉毓寅醫師：那一開始也沒有用藥？

賴逸儒醫師：對！因為2005年沒有做突變分析，因此當初在沒有突變的資料下，我們只能做臨床的追蹤，在第三個月的時候進行電腦斷層攝影。



趙大中醫師發言。(彩圖詳見本刊網頁)

劉毓寅醫師：按照目前的準則 (guideline)，大概是用800 mg/day的Glivec。至於轉移的腫瘤到底要不要開刀？根據目前的文獻報導，如果進行切除 (resection) 以減少腫瘤負荷 (tumor load)，不一定對病情有所幫助，所以我會先試800 mg/day的Glivec。

賴逸儒醫師：我非常同意。不過當年還沒有突變的資料，而我們不想冒險。因此，當時按照健保的規範，我們所做的處理是給病患400 mg/day的Glivec。那...我想不見得對，不過以當時的時空狀態下，我們只能這樣做。後來我們進行追蹤，在開始的前半年，病人狀態都很不錯，一年後看起來也還好。但是到一年半的時候腫瘤變大，從3.4公分增大至6公分。這個時候不知道大家會給予什麼樣的建議？您會選擇用什麼樣的方法處理呢？增加藥物劑量加到800 mg/day？或是再開刀？

趙大中醫師：因為當時病人所使用的劑量是400 mg/day的Glivec，所以用800 mg/day，我想也是OK的。不過如果當時有sunitinib也可以試試，看這兩種藥物到底有什麼差別。雖然兩種藥都是可以選擇的，但是我想這時候是不是應該先為病人做rebiopsy？

賴逸儒醫師：因為他的轉移病灶一直只有兩處，

也和病人討論過藥物的副作用，以及我們當時並不確定800 mg/day的劑量是否有效，所以我們還是選擇開刀切除肝臟轉移。2007年3月的時候我們進行了第二次的手術，術後給予400 mg/day劑量的GLIVEC。剛開始術後的狀況雖然不錯。但和第一次一樣，經過一年半左右開始又出現多處的肝臟和腹腔轉移。我想請教大家這個時候會如何處置呢？

劉毓寅醫師：請問那個外顯子9突變是在肝臟的還是小腸？

賴逸儒醫師：肝臟和小腸兩次的結果是相同的。

黃燦龍教授：請問有沒有secondary mutation？

賴逸儒醫師：沒有，根據曾主任給我們的資料是沒有的。後來和病人商量決定要加藥增加到600 mg/day。病人漸漸出現一些不舒服的症狀，加藥後1個月的電腦斷層掃描發現有些腫瘤似乎比較小，當時大家都很开心。不過在今年1月份的時候發現，肝門的腫瘤變大，因此將藥物劑量慢慢地加到800 mg/day。討論到這裡，病人已經開了兩次刀。我想請教各位，如果是這樣的狀況，您會怎樣處理呢？

曾欽元教授：外科醫師很喜歡開刀嘛！內科醫師有沒有什麼意見呢？賴醫師這樣一直開刀是符合



劉毓寅醫師發言。(彩圖詳見本刊網頁)

治療準則嗎？

趙大中醫師：嗯～其實這樣的案例本來就是會常開刀的。此時正好暴露出內科醫師的缺點，因為我們內科醫師看到兩顆腫瘤並不會想要開刀，但是在當時的時空背景下開刀是明確的處置。不過如果以現行的狀況來看，假如考慮健保給付的限制，而且如果病人不願意開刀的話，或許sunitinib是個不錯的選擇。

賴逸儒醫師：然而開刀其實也是有好處的，那就是我們可以拿到檢體，看看有沒有什麼新的基因突變，這對於未來的治療是有好處的。其實這名病患在今年3月份開刀，檢體經過檢測的確發現有secondary mutation 在外顯子17。這樣的結果也可以部份解釋，為什麼我們的治療效果不佳。不過我們現在最大的困擾是，開刀切不乾淨，接下來請問術後我們應該如何處置呢？

陳立宗醫師：我想，可否請諾華公司提供一些nilotinib做治療看看，因為對於和外顯子17相關的secondary mutation，nilotinib的治療效果會比sunitinib好！

曾嶽元教授：這名病人現在還在治療中，希望病人可以因為大家的寶貴意見，而得到最佳的治療，非常謝謝賴醫師！現在我們進入第二例，請



陳立宗醫師發言。(彩圖詳見本刊網頁)



陳功深醫師發言。(彩圖詳見本刊網頁)

馬偕醫院陳功深醫師說明。

陳功深醫師：各位前輩，大家好！現在報告一個馬偕醫院的病例。一位67歲的女性，之前她完全沒有任何特殊症狀。到新竹馬偕做全身體檢的時候，發現在骨盆腔的地方有一個lump，大約6x7公分。那時候婦產科就認為是比較不好的東西，需要開刀。當時就做了外科切除，結果開下去發現mass不是從婦產科的地方長出來的，所以就請大腸直腸科接手。發現腫瘤的位置從腸壁一直長到結腸繫膜（mesocolon）的後面。切下的腫瘤標本大約8x5.5x5公分，病理報告說這是CD117 (+)的腫瘤，有5個有絲分裂像。事後我們補做一個KIT突變分析，結果是野生型（wild-type）。不過當時不是很清楚，因為我們在外顯子17的地方看到有一點怪怪的。但不管怎樣，總之外顯子9跟外顯子11是沒有什麼突變的。所以我們就只是3到5個月追蹤一次而已。開始病情還感覺都蠻穩定的，我們就想或許可以半年追蹤一次，但運氣很不好，病人於2008年的1月16日發現肝臟的轉移，不曉得大家覺得這樣的追蹤頻率夠不夠？

劉毓寅醫師：此病例應該是結腸的GIST。目前在長庚醫院，我們會按照治療準則，也就是每3個月追蹤一次。

陳功深醫師：2008年1月開始的時候，我們給病



陳彥仰醫師發言。(彩圖詳見本刊網頁)

人imatinib 400 mg/day，可是到了8月的時候，我在病人的電腦斷層攝影上看到腫瘤變大了。那個時候，我比較保守，沒有從400 mg/day跳到800 mg/day，我覺得先用600 mg/day比較好，所以當時就改成imatinib的600 mg/day。可是很不幸的，3個月之後電腦斷層攝影發現疾病還在進展。所以，我就用imatinib 800 mg/day。但是這個病人的反應並沒有特別好，不斷的出現腹痛但沒有很明顯的腹瀉。不曉得這樣的情況下，各位醫師的想法？

陳彥仰醫師：臨床上評估整個進展是蠻重要的，大致上如果是吃到800 mg/day，病人在這一段時間肚子卻越來越痛，換成sunitinib是一種選擇方式。

陳功深醫師：謝謝你的支持，我的確改用sunitinib 37.5 mg/day。可是她吃完一個月以後，發覺受不了，不良反應非常厲害，全身都腫起來，而且都快不能走路了。一個更大的問題是，病人已經沒有小便了，每天小便出來只有30幾西西。所以我趕快把病人轉來台北治療，我們醫院的心臟科醫師對此非常有興趣，因為這藥很少發生心臟衰竭。此外，也有同事質問我說，這個腫瘤真的是GIST嗎？由於有肝臟的轉移，所以我們就做了一個肝臟切片。

趙大中醫師：我要補充有一句話，sunitinib的心臟衰竭問題其實還是蠻常見的。對於此病人之不良

反應，當然就是要停藥或者是減低劑量。這就要看病人現在對這個藥有沒有效果，如果有效就勉為其難將劑量減低，如果沒有效的話，當然就要停藥。

陳功深醫師：由於病人症狀嚴重，所以我就收住院，給他大量利尿劑，用完後腎臟功能有改善，小便也出來了1000多CC。那時後剛好諾華可以給我一些nilotinib，所以我就給病人試試看。很奇怪的是，吃了4到5天後腎臟功能又不好，然後就沒有小便了。那我只好要停藥，然後再給他一些利尿劑。腎臟功能好轉之後，我就用nilotinib的400 mg/day。

曾欽元教授：從高劑量imatinib改成sunitinib又改成nilotinib，陳醫師這麼作有沒有違反台灣或國際的治療準則？

趙大中醫師：國際的治療準則沒有說到這方面，但是sunitinib的臨床試驗中都有類似的用法，所以我想這樣是不會違反國際的準則的。

曾欽元教授：謝謝陳醫師提供這麼有趣的病例。現在我們進入第三例，請三軍總醫院血液腫瘤科何景良醫師。

何景良醫師：病患是一位54歲男性，無過去醫療紀錄。他的情況是嚴重的缺鐵性貧血 (Hb: 4gm/



何景良醫師發言。(彩圖詳見本刊網頁)

dL)。在地區醫院的大腸鏡檢查是陰性的。2003年7月病患自己發現肚子上有個腫塊，電腦斷層攝影發現在小腸有個8x3x3公分的腫瘤。當初懷疑是平滑肌肉瘤（leiomyosarcoma），所以就轉到三總來做手術治療。2003年7月22日作了小腸的局部切除。腫瘤大小是10x9x7公分，沒有淋巴結的轉移。免疫染色結果是CD117 (+)、CD34 (+)、vimentin (+)、Ki67是30%，而有絲分裂數為1-2/HPF。突變分析結果是野生型c-kit，沒有突變，診斷為小腸的GIST。2003年開完刀之後在外科手上追蹤，當時我們沒有輔助療法的觀念。病患情況在2005年時是穩定的，但是到了2007年2月的時候發現有個肝臟復發的腫瘤，這中間追蹤了3年半的時間，沒有做輔助的治療。我要問大家的問題是，在2007年2月份發現了這個復發的肝臟腫瘤，我們應該是要開刀還是要先做標靶治療？

曾欽元：好像跟剛剛第一個台大的個案很像。如果大家沒有什麼意見的話，何醫師繼續往下報告好了。

何景良醫師：2007年2月外科決定給病人開刀。病理報告為CD117 (-) CD34 (+)的GIST。顯微鏡下看到非常多梭狀細胞，是一個復發的GIST。很特別的是CD117免疫染色變成了negative，這一次沒有做突變分析。

李健達醫師：對不起，我打斷一下。你說這個腫瘤第一次是CD117 positive，但在沒有治療的情況



李健達醫師發言（左一）。（彩圖詳見本刊網頁）



靳應臺教授發言。（彩圖詳見本刊網頁）

下轉移的肝臟腫瘤變成CD117 negative，這個是非常罕見的。再來是原發腫瘤的Ki67 指數30%，在我們的資料庫中我看過超過400多例的GIST，即使是高風險的GIST，Ki67指數也很少超過10%。因此，所以我會建議再次審慎的評估腫瘤的診斷，尤其在又是KIT 基因為野生型的情況下。

何景良醫師：這個我有請教過葉俊男大夫。那個時候有其他醫院也有發生過類似CD117 positive的原發腫瘤轉移後變成CD117 negative。不曉得這中間是不是有轉形（transformation）。

曾欽元教授：GIST變成CD117 negative通常是imatinib治療以後發生，但是你的病人沒有治療，第二次的腫瘤就變成CD117 negative。剛剛李健達醫師提的問題是，在沒有藥物影響的情形下，為什麼會變成這樣子。他懷疑第一次的positive是不是真正的positive？不是第一次的免疫染色判讀錯誤，就是第二次的判讀錯誤。因為兩次中間沒有受到藥物的影響。

靳應臺教授：通常病理科標本在台灣都是永久保存的，我非常同意剛剛李健達醫師的講法。如果病理科找不到切片的話，最好把蠟塊調出來重新切片作染色。

曾欽元教授：對！如果病人不是GIST的話，這樣



黃燦龍教授發言。(彩圖詳見本刊網頁)

子吃不少跟此病不相干的高貴藥也不是辦法。

何景良醫師：不過病人吃了這些標靶藥物後，腫瘤的確有一些變化。

李健逢醫師：有些酪氨酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitor）的效果可是receptor mutation independent，因此，腫瘤即便沒有KIT特定的突變或者不是GIST也可能還是會有些反應。

曾嶽元教授：就我個人經驗而言，我碰過國外寄來照會的病例，他們說是CD117 negative，但是重新染色後發現其實是CD117 positive，因此我們可以有免疫染色的偽陰性。我也有碰過照會的病例，說是 CD117 positive，但我重新閱片，看到的卻是CD117 negative，因此免疫染色也可以有偽陽性的情形。如果在同一家醫院做兩次免疫染色，前後結果不一樣，可能是不同病理醫生看的。再次審慎的評估腫瘤的診斷對病人幫助會很大，因為我們現在進行的CPC不是死亡的案例，都還是正在治療中的病人，因此這種討論對病人的幫忙是最大的。何醫師，後來病程如何？

何景良醫師：病人在2007年3月開始服用Glivec 400 mg qd，三個月做一次電腦斷層攝影追蹤。2007年6月發現有新的病灶跑出來，於是做了RFA，並2007年8月Glivec增加劑量到600 mg qd。2007年10月電腦斷層攝影追蹤發現，有些舊病灶有囊性（cystic）變化，可是又有新的病

灶出來。在2007年12月份給病人接受了TACE (doxorubicin)。TACE治療之後，2008年1月發現有些腫瘤比較穩定，這中間持續使用Glivec 600 mg qd，但是腫瘤還是持續的進展。2008年4月開始用sutent 50 mg qd，病人有非常嚴重的不良反應，腳趾有潰瘍，因此我們很快的降低sutent劑量到37.5 mg qd。2009年1月，我們可以看到有些腫瘤的確有些囊性變化。但是我們還是可以看到腹腔有顆腫瘤又在慢慢進展，這個腫瘤在以前隱隱約約就看的到。2008年9月又做了第二次的TACE，並持續服用sutent。電腦斷層攝影可以看到不同質地的腫瘤，有些是高密度的，有些密度則不太一樣。在腹腔的腫瘤同樣地持續進展。我們在2009年2月覺得sutent吃了10個月了，也撐不太下去，所以就換成Glivec 800 mg qd。請問各位醫師，當第一次轉移時要作手術加上標靶治療，或是只用標靶治療？此外，病人腹腔有個獨立復發的腫瘤，到底要不要作手術切除？

黃燦龍教授：我覺得應該要，因為這樣盲目的轉回Glivec 800 mg/day沒有根據，肚子那顆腫瘤是不是可以想辦法拿出來做突變分析。

何景良醫師：因為也是看到那顆腫瘤越來越大，而且sutent吃這麼久了，病人沒有辦法忍受，想換成Glivec 800 mg/day試試。之後看看諾華公司能不能提供我們nilotinib。

黃燦龍教授：你沒有醫學根據啊，沒有mutation data。

何景良醫師：也許如同黃教授講的，把腫瘤拿掉，再做一次染色跟突變分析。

曾嶽元教授：腫瘤拿出來後看有沒有突變，這倒是個好主意。不曉得大家還有沒有什麼意見，沒有的話我們非常謝謝何醫師。今天這三個病例都相當精采，非常謝謝大家熱心的討論。