

專業教育演講系列

胃腸基質瘤研討會

日期：2010年5月8日

地點：國泰綜合醫院第三會議室

主講人：陳德芳醫師、曾嶽元醫師、黃其晟醫師、黃家偉醫師（以上依演講次序排列）

討論者：林從慶醫師、黃世鴻醫師、黃清水醫師、鄭展燁醫師、宋詠娟醫師、賴永智醫師、蔡明霖醫師
（以上依發言次序排列）

第一場： 胃腸基質瘤的回顧與統計 陳德芳 醫師

陳德芳醫師：回朔GIST案例早期都被診斷為平滑肌瘤或惡性平滑肌肉瘤，直到1983年Mazur & Clark之後才開始有基質瘤的名稱出現，而今天討論的主要是本院原發的、第一次手術及十年內的案例，且有病理報告的案例，所以今天主要是從病理的角度下做回顧。

GIST剛開始的診斷是病人帶有*c-kit*的原致癌基因為主，*c-kit*是穿膜酪氨酸激酶受體，它的配體是幹細胞因子，*c-kit*位在第四對染色體，它是來自於卡哈氏間質細胞（interstitial cell of Cajal; ICC），它是腸道壁的節律點細胞，不過GIST不一定是發生在腸壁本身，也有可能是在腸胃道之外，例如在腸繫膜或腹網膜。診斷GIST最重要的是在1998年，Hirota提出GIST有CD117的活化突變，90-95%的病人是CD117陽性，但不是CD117陽性就是GIST。診斷GIST最基本的要件為卡哈氏間質細胞抗體免疫組織染色，如CD117及CD34，這是病理科判斷這個腫瘤為GIST的基點。

因為CD117不是只有GIST才會出現，所以還有別種方法能診斷出GIST的是CD34，它是骨髓造血母細胞及類上皮細胞跟間隙病變的標記。這也是除了GIST之外其他疾病也有可能出現的標記，



陳德芳醫師演講（彩圖詳見本刊網頁）

GIST有可能CD117染出來是陰性而CD34染出來是陽性，而CD34在GIST陽性的比率從46-100%都有，跟GIST長出來的位置有關，CD34陽性的比率最低的位置是在小腸。

過去一直認為GIST位置只在腸胃道，胃（60-70%）、小腸（20-30%），不過也有可能在結腸，直腸，在食道方面目前還沒有遇過這樣的案例，目前還沒發現發生在網膜、腸繫膜的原發性GIST。GIST好發的年齡通常在50-60歲之間，而GIST會被診斷成惡性通常是有轉移出去的情形才會診斷成惡性，另外它的分類如果是在高危險但還沒轉移也不能診斷成惡性，只能判斷為潛在惡性，過去病理判定為惡性通常是GIST有復發及轉移，最容易復發的位置通常在網膜，腹膜，最常見的器官位置是在肝臟。

而GIST的細胞型態70%為梭狀細胞（spindle

cell)，將近10%為類上皮細胞 (epithelioid cell)，也有混合型態的細胞出現，大部分的病人不管是high grade還是low grade的幾乎都是梭狀細胞為多。臨床表徵有腹痛，或摸到大於10公分和20公分的塊狀物，有三分之一的病人會有腸胃道出血的情況，而有幾例是開刀發現腫瘤有出血的情形。

GIST的免疫組織化學染色最主要是CD117跟CD34，不過CD117跟CD34並不全是百分之百陽性，過去早期會做SMA、desmin、S-100。不過通常會作這些鑑別診斷是神經瘤及平滑肌瘤，最有效判定的還是CD117，不過今年又有最新的標記為DOG-1。但是CD117、CD34、SMA、desmin、S-100這五種方法是在KIT突變的情況下，PKC-theta的標記則是比較有可能出現在非KIT突變的情況。而Carbonic anhydrase II (CAII) 是日本一個比較特殊的化學標記檢查，將來也可以用這種檢查來做GIST進一步的參考資料。

過去GIST的檢查是以電腦斷層 (CT) 及核磁共振 (MRI) 為主，較少使用內視鏡超音波 (EUS) 跟內視鏡 (endoscope)，電腦斷層可以告訴我們GIST的位置及是否有轉移，此外也可以拿來做CT guide幫助臨床上的組織切片檢查，核磁共振常用來化療後的追蹤評估及判斷腫瘤大小及還有沒有活性，不過還是正子斷層 (PET) 用來判斷功能及活性是為最可靠的檢查方法。電腦斷層在文獻中，小的GIST通常是homogeneous，而大GIST常常是heterogeneous，有不規則的形式，甚至還有可能是extraneous。正子斷層是GIST在化學治療及標靶治療後，用來判定它的腫瘤是否還存不存在癌細胞的方法。

GIST的預後因子為腫瘤位置及腫瘤大小跟細胞核有絲分裂像 (mitotic figure)，NIH consensus的調查是以腫瘤大小及有絲分裂像來分類。只要腫瘤大小或有絲分裂像都大於10 (>10公分或是>10/50HPF) 都屬於高危險。

而本院的案例是從2001年的一月到2010年的三月，總共有71例，都為原發的，也有病人在這十年內復發的，最早為16歲，最老為84歲，平均年齡為57歲，男女的性別比例差不多。

而這71例GIST中，48例 (67.6%) 發生在胃，19例 (26.8%) 發生在小腸，2例 (2.8%) 發生在大腸，2例 (2.8%) 發現在腹腔。以胃的最多，所以比較小的腫瘤都以胃切除術為主，而胃切除術又分為全胃切除術、次全胃切除術、局部胃切除術；而楔狀切除術只是在瘤的周圍做一個比較小的切除手術，它的範圍大概都在0.1-1公分的範圍；如果GIST是在小腸需要切除，就做節狀切除術 (segmental resection)；有一例是胃有GIST，同時也侵犯到小腸，就同時做胃切除術跟節狀切除術；有三例就診時，腫瘤已經很大，沒辦法做R0的切除，就做減積手術 (debulking)；而有三例開進去了，所以就只做切片檢查 (biopsy)，這是我們過去的經驗。再過來看，開刀中發現多重病變的有三例，轉移的有六例，如果能做切除還是會盡量切除。

而在腫瘤大小方面，5例 (7.0%) <2公分的通常是意外發現，28例 (39.4%) 2-5公分為最正常的，17例 (23.9%) >5公分，>10公分的有14例 (19.1%)，有七例是開刀進去發現有轉移的現象而無法斷定。再來看到有絲分裂像，<5/50HPF的有38例 (53.5%)，通常這也是屬於低跟非常低的群組，而6-10/50HPF則有13例 (18.3%)、>10/50HPF有13例 (18.3%)，而有7例則是因為年代久遠，無法從病理報告去判斷。細胞型態方面，梭狀細胞型態的有52例 (73.2%)，跟文獻上的比例差不多，而混合型態5例 (7.0%)，我們比較少，而類上皮細胞型態則是6例 (8.5%)，其他8例 (11.3%) 則是病理報告裡面無紀錄的。

再來談到免疫組織化學染色，染色的報告可以看的到CD117有64例是陽型，局部陽性的有三例，有一例是陰性，後來我們發現它是一個惡性



林從慶醫師發言（彩圖詳見本刊網頁）

的腫瘤，長在小腸，這一例它是CD34陽性。再來看CD34，剛剛我們講過不是所有的腫瘤都是陽性的，也有少數一部分的病人CD34是陰性的。而SMA陽性的機率會多一點，desmin跟S-100大多數都是陰性，今年病理科加入DOG-1有兩例都是陽性的，這些是我們從過去一些病理報告來回顧的，我們將病理報告依據NIH consensus的分類來區分，歸類在高危險跟中間的總共有35例（48%）大概有一半是屬於這一個高危險群的，至於其他有些根本沒辦法分辨，腫瘤大小沒辦法去評估、有絲分裂像沒有紀錄，有將近五分之一，我們的病理報告都沒有紀錄，就代表我們早期對GIST疾病的認知，我們沒辦法做這麼詳細的調查。當然這幾年GIST的病理報告的完整性是無庸置疑的。

林從慶醫師：陳醫師有提到，GIST惡性的判斷是由有沒有轉移為主，現在是不是有一種看法說GIST沒有良性的？

陳德芳醫師：你跟病人說是低危險，可能過一段時間，它就轉移了，這是有可能的，病人會報怨當初沒跟他說這是惡性的。延伸上次我們的討論，沒有轉移出去，高危險群到底要不要化療，現在到底要不要事先的預防治療，惡性的地方到底要治療一年還是治療兩年。過去腫瘤科醫師給我們的經驗，曾嶽元醫師也告訴我們，從另外一



黃世鴻醫師發言（彩圖詳見本刊網頁）

個角度，我們不能只是從NIH傳統的這些來判斷，可以從分子基因型分析這方面來告訴我們哪些比較有可能轉移出去，所有的專家學者還在共同的摸索。

黃世鴻醫師：GIST觀念在這幾年一直改變，用良性跟惡性的二分法判斷腫瘤是非常困難的，即使是高危險也有可能是良性的，低危險也有可能是惡性的，所以沒辦法從過去的經驗上去做證明，現在就看分子醫學能不能去證明惡性，看有沒有生化標記。

黃清水醫師：低或非常低就不開，而中間的開就沒問題，因為它是潛在惡性，因為不管腫瘤多小都有可能轉移出去，理論上我相信所有GIST都是惡性的，因為它可能將來都有潛在的問題。

黃世鴻醫師：GIST診斷病理跟以前不一樣，現在CD117一定要陽性，不然就是CD34要陽性，現在我們又多加一項DOG-1，現在的情形是如果CD117沒有陽性的都不敢診斷成GIST，都會送去給曾嶽元醫師做分子醫學診斷，CD34勉強可以，DOG-1也行，幾乎現在的病例都要送去做分子醫學診斷，因為GIST不像以前一樣，可以從型態學或CD34，現在GIST都要加上免疫組織化學染色，甚至是分子醫學診斷。



黃清水醫師發言（彩圖詳見本刊網頁）

陳德芳醫師：這是大家的共識，我們只有一例CD117染出來是陰性不過病理報告來看CD34是陽性，而其他的生化標記染出來也是陰性，那個例子是長在小腸的GIST。希望科裡年輕的醫師能把案例再好好整理繼續去追蹤。

第二場： 胃腸基質瘤的診斷與分類 曾嶽元 醫師

曾嶽元醫師：今天的胃腸基質瘤（GIST）將分為兩部份來講，第一個部份是診斷；第二部份是分類。先為臨床醫師介紹GIST的病理診斷。腫瘤細胞若是細細長長的我們稱作梭形（spindle）細胞，如果長的矮胖一點，我們稱之為類上皮（epithelioid）細胞；如果腫瘤內兩種細胞都有我們稱作混合型。此種分法可協助我們辨識所看到的腫瘤是屬於軟組織腫瘤（soft tissue tumor），但是對於評估腫瘤的預後一點幫助都沒有。其他還有較少見的腫瘤細胞如巨細胞、類組織球、戒指細胞，有的梭型細胞含有核旁空泡很像子宮肌肉細胞。這些細胞的生長型態可以是成束狀（fascicles），也可成漩渦狀（storiform），或是排列成柵狀（palisaded），也可以形成臟器（organoid）的樣子，或是小囊



曾嶽元醫師演講（彩圖詳見本刊網頁）

狀（microcystic）、副神經節瘤狀（paraganlioma-like）的形狀，甚至黏成島狀結構像是上皮癌的樣子。這些形形色色的形態其實只是用來描述是腫瘤在顯微鏡下的長像而已，除了有診斷的價值外，形態學本身並無任何臨床意義在裡面。從GIST細胞的密度來看，比一般腫瘤之細胞密度更大的情況我們稱為高細胞密度（hypercellular），如果再加上細胞看起來比較醜（atypia），我們就稱為肉瘤狀（sarcomatous）。此外，腫瘤都會有一些二次變化（secondary change），如黏液狀惡化（myxoid change）和液化變化（liquefactive change），日本學者Sakura發現，黏液性類上皮胃腸基質瘤（myxoid epithelioid GIST）有較高比率有PDGFRA基因突變¹。但是專家們指出這些可有可無的形態變異，最主要的還是讓一些較沒有經驗的病理科醫師避免誤診。另外有些GIST會產生skeioid fiber，看起來很奇怪，會讓人聯想到神經組織方面的腫瘤。除了「高細胞密度」有不良預後的意義外，其他的形態學變化都沒有重要的臨床價值。至於「肉瘤狀」一詞表示有「不良預後」的意義，是因為腫瘤細胞的有絲分裂數較高的緣故，這點我稍後會提。

免疫組織化學在GIST的診斷上是一個相當重要的工具，原因就是因為GIST的形態學可以千奇百怪就如我們剛剛看到的，因此我們需要一個比較客觀的指標作為診斷的依據。以免疫化學來分

析GIST，約30-40%的GIST是SMA陽性，desmin陽性率大約是5%，S-100也是約5%左右的GIST會表現，keratin更少但不是全無，大約1-2%GIST為陽性，CD34陽性率現在統計起來大約是60-70%。以上這些指標都是非特異性的，亦即無法依靠這些指標區別腫瘤是不是GIST。在1998年之前大家還不清楚GIST來源的時候，CD34為最受依賴的免疫化學標記。然而以cDNA微陣列分析較常出現於GIST的基因，Allander等人發現，CD34竟然排名在376名²。顯然，以CD34作為GIST的標記是個錯誤的選擇。因此，要診斷GIST還是要靠CD117的染色，2005年的統計認為GIST有95%是CD117陽性³。CD117的染色結果大多是廣泛而強烈，但有時候可以是局部的，只要陽性區域超過腫瘤的15%就該算為染色陽性。有些時候染色會呈現點狀位於細胞核旁。有時則為膜樣染色。這些染色的型態也和腫瘤預後無關。為什麼GIST為CD117陽性？我們先這樣問好了，身體中什麼樣的正常細胞是CD117陽性？有人做過一個實驗^{4,5}，將一隻剛出生下來的老鼠，注射anti-c-kit，也就是CD117的單株抗體，此抗體會引發體內的免疫反應，而將體內CD117陽性的細胞殺死，幾天後研究者發現老鼠體內CD117的細胞會大量的減少。這隻老鼠接著會產生麻痺性腸阻塞（paralytic ileus）。顯然CD117陽性細胞的功能是與腸子的蠕動相關。此研究指出，胃腸道中的CD117陽性細胞就是節律細胞（pacemaker cells）。因此我們應該稱GIST為節律細胞瘤（pacemaker cell tumor）才較正確⁶。此細胞最早是由西班牙醫師Cajal所發現，所以此細胞也稱為卡哈氏間質細胞。根據2005年的文獻報告指出，約5%的GIST是CD117陰性，這些腫瘤好發於胃部和腸胃道外的部位。Stanford大學為了要找出其他專一的GIST指標，他們蒐集了滑膜肉瘤（synovium sarcoma）、平滑肌肉瘤（leiomyosarcoma）和GIST的檢體，進行cDNA微陣列分析。結果發現一個稱為FLJ10261的基因，此蛋白質產物就是現在我們用的DOG-1⁷。最近另一個新發現的指標是carbonic anhydrase II（CAII）。我們來看正常腸子的腸肌神經叢

（neural myenteric plexus）旁邊的卡哈氏間質細胞會染上此抗體，因此來自於卡哈氏間質細胞的腫瘤理論上也會染上此抗體，今年刊登之論文的確指出95%的GIST為CAII陽性⁸。現在由最新的文獻統計來看，GIST CD117的陽性率為74%，DOG-1的陽性率為87%，CAII的陽性率則為95%。顯然仍有約1.7%的GIST對於此三個指標的染色都是陰性。遇到這種情況就只能從形態學去排除其他的組織腫瘤，或是進行基因的分析了。

為什麼GIST的正確診斷這麼重要？因為CD117，就是一個原致癌基因*c-kit*，它是位於細胞膜上的一個受體（receptor），當有配體（ligand）結合上去後，兩個受體會形成雙聚體（dimer），於是受體的胞內酪氨酸激酶區域進行自我磷酸化（autophosphorylation），這會將外界的訊息送進細胞核內，讓細胞增生、存活或是移轉。這在正常情況下，是一個非常微調的機制，只有在配體出現時，會產生短暫的訊息。發生過後，受體就會回復原來的狀態。但是如果*c-kit*產生增能（gain of function）的突變，也就是說突變的*c-kit*不需要有配體的結合就會自我磷酸化，結果造成訊息不斷地傳送到細胞最終導致贅生性轉型（neoplastic transformation）。倘若有一種藥物能抑制*c-kit*的自我磷酸化，那麼我們就能讓此訊息傳遞安靜下來，阻止腫瘤細胞進行分裂，這就是標靶療法（targeted therapy）的原理。

從很多案例我們都可以看到，給予病人服用imatinib後以正子攝影觀察GIST，就可以在短短一個月之內由非常熱（hot）的腫瘤變冷了。如果從電腦斷層攝影來看，經過數個月之後，腫瘤的大小可明顯的變小或產生囊狀變化（cystic change）。使用標靶療法的前提是必須要有非常正確的診斷，因為標靶藥物只對有標靶的腫瘤（例如GIST）有效，對於其他形態類似GIST的模仿者，如平滑肌瘤，平滑肌肉瘤，許旺氏瘤，和纖維瘤病（fibromatosis）則沒有療效。C-kit是屬於PDGFR酪氨酸激酶家族中的一個成員。如

表一、Gastric GIST

		T1	T2	T3	T4
N0+M0	G1	IA		IB	II
	G2	II		IIIA	IIIB
N1/M1	Any G	IV			

果同一個家族的成員可傳遞類似的訊息，那麼沒有*c-kit*突變時，就有可能是因為家族中其他的成員產生突變之故。果真如此，許多*c-kit*為野生型的GIST帶有突變的*PDGFRA*⁹。這些GIST也都能以*imatinib*作標靶治療。

以上是回顧GIST的診斷及基因相關的分子指標，接下來介紹GIST的分類。首先要考量的問題是究竟該把GIST歸類在良性腫瘤還是惡性腫瘤，這完全看你站在何種角度，如果你認為腫瘤十年之後才有可能轉移，不是什麼嚴重的事，那麼你會把它歸入良性腫瘤。否則只好歸入惡性。但是把所有的GIST通通稱為惡性也有點過度，因為的確有病人終其一生沒有腫瘤轉移的發生。也就是因為這樣的緣故，所以NCI在2002年的時候，舉辦一個共識會議。結論是根據腫瘤的大小和有絲分裂數把GIST分為四類：極低度，低度，中度，和高度風險¹⁰。但是我們都知道腫瘤即便是一樣的大小和相同的有絲分裂數，出現於胃部的GIST就是比出現在小腸的GIST惡性度低。然而NIH的分類中並沒考慮腫瘤的位置，這是NIH consensus criteria的缺點。因此，Miettinen等人做了一個研究，他們按照GIST的來源，再對照腫瘤大小和有絲分裂數來分析，結果發現腫瘤位置果然重要，這就是所謂的AFIP criteria^{11,12}。不過這套標準也有它的漏洞。五、六年前我在大陸演講的時候，有一位外科醫師告訴我，他覺得GIST會不會轉移，在他開刀時感覺順不順利就知道了，他的意思就是是否有把握完全切除腫瘤。腫瘤若沒有切除乾淨，GIST就會轉移。的確有文獻提到此點，大家看新加坡外科醫師研究的存活曲線¹³，「完全切除（complete resection）」和「不完全切除

表二、Small intestinal GIST

		T1	T2	T3	T4
N0+M0	G1	I		II	III
	G2	IIIA	IIIB		
N1/M1	Any G	IV			

（incomplete resection）」的整體存活率的確不一樣，但是「不完全切除（incomplete resection）」和「腫瘤破裂（tumor rupture）」的整體存活率是一樣的。所以，外科因素（surgical factor）確實是一個變項，不知道在坐的外科醫師是否也有這樣的感受。因此Joensuu在2008年提出了modified NIH consensus criteria，除了按照原本的NIH criteria外，再加上AFIP的腫瘤位置考量，和有無「腫瘤破裂」來分類。他把有「腫瘤破裂」的GIST一律歸入高危險群¹⁴。

但是這樣分類就算完整了嗎？在坐的醫師都知道，癌症的轉移會影響預後，那麼為什麼在討論GIST的預後的時候沒有人考慮「轉移」的因素呢？GIST可以轉移到肝臟、腹膜，少數情況會轉移到肺臟和骨頭，難道轉移出去的GIST我們都不去考慮它對預後的影響嗎？這就是腫瘤分期（stage）的問題了。我們知道GIST很少會轉移到淋巴結，那要該如何作腫瘤分期呢？因此Woodal等人提出TGM分期¹⁵，G就是等級（grade），分為G1和G2兩種。腫瘤若是良好到中等程度分化（well to moderate differentiation）歸為G1，分化不良到未分化（poor different to undifferentiation）則歸為G2。腫瘤大小改為以7公分為分界點，7公分或以下為T1，7公分以上為T2。如此，GIST就可以分為T1、T2、G1、G2，再加上有無轉移這個因素後，就可以將GIST分期為I（T1, G1, M0）、II（T2, G1, M0）、III（T1-2, G2, M0）、IV（T1-2, G1-2, M1）。研究者將美國SEER資料庫中2537例的GIST依照這種的分法來評估，果然發現stage I、II、III、IV的GIST有明顯不同的預後。然而，大家熟悉的腫瘤分期是

TNM。實在沒必要為GIST創一個新的分期系統，因此AJCC依AFIP的標準以「腫瘤大小」作T之分類，以「有絲分裂數」作G之分類如下：腫瘤2公分或以下為T1，大於2公分但未超過5公分為T2，大於5公分但未超過10公分為T3，大於10公分為T4。50個高倍視野之有絲分裂像未超過5個為G1，超過5個為G2。再加上有無淋巴結（N）侵犯及有無遠處轉移（M），AJCC於2009年制定了TNM系統來做GIST的分期，但胃部和腸子分開定義。因此胃的GIST就可分為stage IA、IB、II、IIIA、IIIB、IV（表一）；小腸的GIST則分為stage I、II、IIIA、IIIB、IV（表二）。這樣的方法也讓GIST的分類方法又可回復到大家所熟悉的AJCC系統。好，現在讓我們回到一個大家常發問的老問題：「有沒有良性的GIST？」。會有這個問題是因為有些案例的腫瘤直徑小，有絲分裂像又少到幾乎沒有。請問，按照AJCC的分法這是不是stage I嗎？良性的腫瘤需要作staging嗎？以上幫大家介紹GIST的最新發展，謝謝大家。

林從慶醫師：如果CD117和CD34兩個都是陰性的情況下，如果做了基因分析，發現有*kit exon 11*的突變，是不是能就此診斷為GIST？還是必須再加做DOG-1或是CA11之類的檢查？

曾欽元醫師：這些就是GIST，不必再作DOG-1或CA11之類的染色。用imatinib治療也有效¹⁶。

林從慶醫師：在台灣*PDGFRA*突變的案例較少，請問有這方面的資料嗎？

曾欽元醫師：有，這數據非常的少，我們分析了台灣很多的分析結果發現，*PDGFRA*突變在台灣的发生率小於5%，我看很多都是1%，不會超過2%。我想這是台灣的分析資料和西方國家不太一樣的原因。

陳德芳醫師：現在台灣有在做CA11的檢測嗎，因為我從期刊中也有看到這個檢測對於GIST的敏感



黃其晟醫師演講（彩圖詳見本刊網頁）

度相當高，剛剛曾主任也有提到它對於GIST的敏感度高達95%，那台灣都沒有人做嗎？

曾欽元醫師：目前台灣沒有做，但不難做。

第三場 胃腸基質瘤的多方位治療 黃其晟 醫師

黃其晟醫師：我找了一些內容：CCO、NCCN 準則等。GIST這個疾病需要很多方面的專家，今天在場的有病理科、腫瘤科、腸胃科、外科，以外科醫生的角度來看，有幾個目標：第一個是延長病人的生命，第二是做到R0或是R1切除，減少復發使手術後的病人得以延長生命，第三是在手術過程中為病人保留更多的組織器官。如果病人的腫瘤較大，會先施以輔助性治療。

基本上確定可以手術將其完全摘下（primary resectable without metastasis），那麼最佳的治療方法就是手術了。很有把握在手術過程中可以順利將腫瘤摘下，且沒有發生破裂，就有機會可以治癒，但還是要看病理狀況，基本上GIST在2公分以上，可以開刀的情況下都會進行手術切除，並做到R0切除，gross是free的就好，大範圍、淋巴

組織可以不用切除。

NCCN criteria指出要看它的有絲分裂像、腫瘤大小，和腫瘤位置。腫瘤大小和有絲分裂像和以後復發的機率高低有關，分成極低度、低度、中度和高度不同的分組。

有一個議題，就是術前需不需要做活體組織切片檢查，其實不必，確定是可切除的，手術可以拿下就不需要在術前活體組織切片檢查。第一是因為怕在做活體組織切片檢查過程中腫瘤破裂，將來造成腹膜的轉移。第二，怕腫瘤破裂及出血的問題。那什麼時候需要做呢？第一，當這個腫瘤是無法手術切除或是marginally resectable，考慮到輔助性治療，要組織證明才需要做活體組織切片檢查；第二，選擇性診斷，懷疑是其他的肉瘤（sarcoma），也需要活體組織切片檢查來確認，第三個是開完刀後除了原發性的，懷疑有轉移這時候也要做活體組織切片檢查。對活體組織切片檢查的準則認為胃部的話一般建議用內視鏡超音波檢查的方式，而不經腹腔穿刺的方式，因為危險性較小。

比較特殊的狀況，如：無法手術切除或是marginally resectable，可以先跟病人溝通，先開刀試著取下腫瘤，如果無法取下，就先做活體組織切片檢查。NCCN的準則提到確定是無法切除，無論腫瘤很大或是腫瘤侵犯到重要的器官，或是margin不是很確定可以free的，就建議先使用輔助性治療。這部份健保給付imatinib。先用imatinib做輔助性治療，6-12個月後，用電腦斷層或是正子電腦斷層掃描觀察病人對藥物的反應，如果狀況好就可以考慮手術。腫瘤位置很重要，若是腫瘤的位置在胃，一般來說行為較好。此外腫瘤大小小於2公分，或無症狀的到底需不需要治療，還具爭議性，有人支持先觀察看看；有人採取較積極的治療，先做活體組織切片檢查或是直接鏢狀切除，若是風險較高者，可以先活體組織切片檢查確認診斷；大於2公分者，就需切除，準則

有特別提到enucleation，若是因此引起轉移或是污染就很危險。腫瘤位置在小腸或是結腸應直接切除，因為這些位置腫瘤通常行為不好。我將NCCN準則有爭議性的提出來，第一：GIST that is marginally resectable or resectable with risk of significant morbidity部分，準則寫得簡單，但執行上具爭議性，如果病人用輔助性治療後，腫瘤有縮減到可以切除是最單純的；若是治療無效，作法有爭議，到底是要繼續用藥且增加劑量還是要換藥等等。如果是marginally resectable的腫瘤，準則也沒有定論，NCCN作法通常較保留，建議先做輔助性，可再評估手術切除的可能性；如果沒有把握就不要切了。如果是確定無法切除或是轉移就建議先作輔助性治療，必要時轉換為二線用藥，看看反應較好後再做切除。

開完刀以後，第一個看有沒有破裂？如果開刀時以為gross拿乾淨，後來gross的結果顯示margin involved，從R0變成R1切除，準則是建議不需要再開刀，直接吃藥就可以。大範圍切除就2公分是不需要的。以胃來說，看腫瘤大小來決定做鏢狀切除、subtotal、全胃切除術，如果這腫瘤可能會做全胃切除術，在使用輔助性治療後可能只需要做鏢狀切除。腫瘤破裂是很不好的，會造腹膜的轉移。腫瘤破裂之後所引起的復發，健保是給付的，但是如果確認腫瘤是有破裂，但還未復發不知道健保是否有給付用藥預防復發？還是要建議病人自費用藥？

轉移切除術（metastasectomy）或是減積手術，對於非治癒的切除（palliative resection）的準則就看症狀，例如：有出血或是有阻塞，就要設法解決，如果沒有緊急狀況，我個人還是認為先藥物治療，因為無法做到治癒或是R0切除，當然也有不少報導指出在這種情況下必要時還是可以採取手術治療，也可能對病人有幫助但我個人認為手術本身有風險，這種情況下變數非常多。

開完刀之後要注意是否有復發，除非是非常



鄭展燁醫師發言（彩圖詳見本刊網頁）

低度風險，不然GIST通常是會復發的，所以就是要定期追蹤，剛剛有提到多久要追蹤一次，我自己的經驗依照健保局規定給付三個月追蹤一次電腦斷層、正子電腦斷層掃描。正子電腦斷層掃描比電腦斷層來得好，可以注意到腫瘤細胞的活動性或存活率。

再來看輔助性治療，這個是Lancet上Z9001的試驗，比較安慰劑（placebo）和400毫克imatinib一年之後無復發存活率（recurrence free survival），針對高危險的GIST，輔助性治療還是有效的，復發情形安慰劑是17%，imatinib是2%，差別非常大。如果是手術完全切除的情形，儘管是高風險，只要是手術切除乾淨，健保還是不能給付這個藥物，所以這還只是個試驗，在現實還是不可行。分組的分析結果顯示在腫瘤大於10公分可以看到存活率差別非常大，腫瘤大小其實就是預後很重要的因素。在整體存活率看不出太大的差別，因為只追蹤不到兩年看不出兩組的明顯差別，可以看到使用imatinib在三百多個中有五個死亡，而使用安慰劑有八個，但是這五個都是死於和imatinib沒有關係。另外兩個試驗，一個是SSGXVIII/AIO，另外一個是EORTC 62024，主要是探討imatinib要吃多久，SSG比較吃一年和三年，針對高風險的GIST，那EORTC直接吃兩年和對照組？控制組比較，這個試驗大家可以看到就是一個吃一個是完全都不吃，其實現在健保

給付也是，如果說即使是高風險，但是有完全切除也不能吃，所以這樣可以看出因為沒有吃，將來會不會復發的可能性。基本上對GIST這種病除非腫瘤真的很小又是在胃，不然治癒可能性很小，治療上以酪氨酸激酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitor）還有腫瘤是否可切除性這兩種來思考，想辦法延長病人的存活率，雖然有提供準則，但是一但發生復發或是無法切除，還有用藥的時間這些準則並沒有告訴我們，就要靠每位醫生的智慧，所以它是視案例而不同的目的。對於完全切除的輔助性治療，因為輔助性治療也許現在是有效的，但是現在還沒有復發或轉移，現在就使用佐劑（adjuvant）會降低將來復發再用藥的機會，也會增加續發性突變（2nd mutation）。最後想給大家看NCCN對外科手術的看法，不要破壞太多東西，就是要限制，能盡量拿越少越好，就像我們剛剛講的像re-resection is generally not indicated for microscopically positive margin on final pathology，並達到最低的發病率，仔細看準則感覺在外科這部份會比較保守，如果一定要開，必須要很有把握一定可以拿下來，而且不要造成太大的傷害，如果說這個手術要做到sacrifice，其實不太建議做這個手術。

陳德芳醫師：消化系外科醫學會曾經對外科治療這有一個看法，剛提到enucleation，這是有共識的，那大於2公分也不需要了，那大家對於多少的安全距離，0.5公分、1公分、2公分有什麼大多數的看法？黃醫師對於margin有什麼意見？要多靠近margin才能達到R0切除，也比較安全。

黃其晟醫師：我覺得和部位有關係，腫瘤在胃部是比較好處理，如果發生在小腸就比較困難，一但復發就會peritoneal carcinomatosis，也怕切除之後，下次長得更多，或是跑到其他地方去。

鄭展燁醫師：我們現在腹腔鏡檢查（laparoscopy）對腹腔壁的胃部腫瘤有沒有文獻報告因執行腹腔鏡手術造成GIST轉移的情形發生？



宋詠娟醫師發言（彩圖詳見本刊網頁）



賴永智醫師發言（彩圖詳見本刊網頁）

黃其晟醫師：以腹腔鏡來開腫瘤，如果位置可以，大小剛好wedge是可行的。

鄭展燁醫師：那國內有沒有報導port seeding？

黃清水醫師：國外我有看過幾篇報導說為什麼會轉移，就是port的地方本身有缺氧，對於局部的組織有一個compression ischemia，如果說腫瘤的檢體從那裡出來沒有做防護措施，在那裡才容易轉移，另外就是說拿的檢體很大，但是port很小，在那裡擠來擠去，自己就轉移了，就等於把腫瘤弄破裂，本來沒有破裂，但是你用腹腔鏡等於把它弄破裂，這些都是可以避免的，就盡量避免。

宋詠娟醫師：我想請問一下，這邊講到都是要保守一點，像我和院長有一個案例一來就很惡性，就給予基利克（glivec），後來基利克失敗，但是舒癌特（sutent）還沒辦法接上，所以用到基利克增量還是不行，還是只好請院長開刀，我認為相當成功，因為真的很多腫瘤，院長為他作一個減積手術的治療，後來就申請了舒癌特，追蹤的情況也都很好，所以我覺得這個準則對於外科的手術似乎還是太嫌保守。

黃清水醫師：我們有一個案例是在直腸（rectum）上面3公分，剛來的時候腫瘤大小從電腦斷層看

來大約是5-6公分，那這個腫瘤如果要做到R0切除，一定要APR，所以這個腫瘤後來我們就先作一個needle biopsy，CT guide把它取出來後證實是GIST，就給她吃基利克，半年後，腫瘤變成大約3公分大，就做了R0的局部切除，因為不能再吃藥了，追蹤到現在三年多都還好。

林從慶醫師：發生在大腸直腸的GIST情形比較不好？

陳部長：origin的報告就是胃會比小腸好，小腸又會比大腸好，過去的經驗是這樣，但還是要看其腫瘤大小，過去人家的報告都會是大腸直腸會比較不好。

林從慶醫師：另外還想問一下胃腸科醫師，是不是在胃的GIST，gross常常在submucosa lesion，是不是不容易診斷？組織切片是不是也不容易拿組織？如果用要內視鏡來切除不是更困難？

賴永智醫師：因為通常是從肌肉層（muscle layer）出來，要用EMR或是ESD要去切有困難。

黃清水院長：那是腹腔鏡可以，要內視鏡不行，因為是從submucosa出來。

賴永智醫師：我想補充一下，內視鏡治療兩個名

詞，一個EMR，endoscopic mucosa dissection，所以他一定是先在mucosa；ESD，即是endosubmucosa resection。

黃清水醫師：另外一個位置是在EC-junction，你要做RO的治療很不簡單。

陳德芳醫師：現在的年輕人比較積極，像是成大的沈醫師，在學會上報告，只要有就盡最大的可能拿的都拿掉，像這樣效果有沒有比較好還是要看後續的追蹤。

黃清水醫師：我想技術再怎麼好還是要配合基利克或是其他的藥物來使用，不能只靠外科，外科看的到的gross儘管是在顯微鏡下，還是會有漏失的像是肝轉移，將來一定會再長起來，所以開刀即使技術上辦的到還是要合併其他的治療。

陳德芳醫師：對於microwave或是RFA之類的治療，過去有沒有報告，以一個內科醫師的角度如何看待這類的治療。

賴永智醫師：RFA我們是用在肝癌，它也是有限制，就是說不要太大，以前說不要超過3公分，但是現在如果位置不錯，可以到5公分不要在血管旁邊，不要在膽管旁邊，不小心燒到還是會造成併發症，所以還是有限制。

宋詠娟醫師：在大腸癌有很多肝轉移，腫瘤在作化療之後是會縮小變得比較好開，但是在GIST我時常看到的是再怎麼變裡面還是liquid，困難度會比大腸癌來的高，因為腫瘤大小不太會改變，就怕切的時候不小心弄破了。

第四場 案例討論 黃家偉 醫師



黃家偉醫師演講（彩圖詳見本刊網頁）

黃家偉醫師：第一個是35歲男性，2002年來的時候有摸到一個很大的腹膜腫塊，在經過內視鏡跟電腦斷層後發現可能是小腸的腫瘤，在當時2002年四月作open biopsy証實是腹部的GIST，CD117跟CD34都是陽性，其他都是陰性，在當時的時空背景下，就是一個自費的基利克的使用，看能不能縮小腫瘤的大小之後再作切除，當時發現腫瘤的時候非常非常大，幾乎超過30公分，也懷疑有腹膜的轉移，當時診斷完就給他吃基利克，劑量為400毫克/天，37天以後腫瘤開始變小，六個月之後，更小，結果病人在吃了基利克十個月之後，手術，主要的腫瘤只剩5公分。在2003年的三月份就做了第一次的手術，做了部份小腸切除術，一部份有轉移到結腸，所以也做了切除術。手術的切除幾乎是無留下任何腫瘤，應該是一個RO的切除，但是在網膜有看到的地方也把它全部拿掉，網膜部分的腫瘤是有轉移，不過看的到的幾乎都拿掉，手術完還是繼續吃基利克，第一次手術的有絲分裂像非常低。

手術三個月後，有兩個懷疑的復發的地方，這只是懷疑，再繼續追蹤一年，開始出現一些組織，在手術後一年三個月的時候，這時候還是繼續吃基利克，有健保給付了，一直吃到兩年六個月的時候再追蹤，非常好，那些懷疑的都不見了，表示基利克對轉移是有效的，一直到了第四年，又發現一個地方怪怪的，這時候基利克還在

吃，在追蹤半年，腫瘤變大了，大概臨床判斷在第四年的時候復發了，這時候我們就做第二次的手術，在2007年九月距第一次手術四年六個月，這次的腫瘤已經10公分以上，其他地方也有一些癌組織，盡量拿的都拿了，就做一個減積手術，這時候的有絲分裂像分類是在高度危險。

總結他的案例，剛開始就是自費吃基利克，吃了十個月之後做了第一次手術，第一次手術完之後繼續吃，吃到2004年七月之後健保開始給付，吃到四年六個月，發現腫瘤復發，就做第二次手術，手術後增加劑量到600毫克，用健保給付，第二次手術完九個月，有個地方開始怪怪的，在左腎前面。在第二次手術完一年，跑出來更多，腫瘤越來越大，這時候把藥轉到舒癌特，吃六個月根本沒效，腫瘤越來越大、越來越多，病人也越來越不舒服，而且吃了舒癌特開始有手足病的狀況，所以在2009年四月分的時候做第三次手術，迴盲部分有沾黏，所以就做了迴盲的切除術，其他腫瘤也是盡量做減積手術，第三次手術後六個月，還是看到一些腫瘤跑出來，還是繼續吃舒癌特，這是一個目前還存活的案例，離第一次手術大概也七年，這是最新的目前一次CT，上個月做的，這些腫瘤都還在，不過這些腫瘤還有沒有活性，放射科也沒辦法給我們正確的答案，這些腫瘤還是固定一樣，現在手術過後已經過了一年，還是繼續給他吃舒癌特，這是今天第一個病例。

宋詠娟醫師：我覺得歷史有一點點問題，他一開始先組織切片檢查，然後吃藥，腫瘤縮小，因為開刀開得很乾淨，所以他其實有段時間是沒有吃藥的，腫瘤後來又大起來才用健保給付的基利克，因為基利克自費一個月十幾萬，直到復發之後才用健保給付，所以不是腫瘤長大時還有吃藥，是腫瘤長大後才開始吃藥。第二次舒癌特也不是那麼早吃的，是開刀前才去健保局申請，也先跟廠商要了一個療程的舒癌特。

林從慶醫師：我想請問，這個病例在任何時段有沒有做過分子病理診斷？

宋詠娟醫師：在第三次開刀前有做過*c-kit*，結果是exon 13的缺失，所以這些藥物好像其實沒那麼有效

黃家偉醫師：第二個病例對我們外科是比較大的挑戰，來的時候是一位73歲的女性，她吞嚥困難的情況一年，到我們醫院是2008年五月，做內視鏡時候，在食道底部40公分處，發現有突出腫塊，懷疑是一個黏膜下層腫瘤，而CT做出來幾乎是一個超過10公分一個非常大的腫瘤，這對外科來說是一個非常難的手術，要達到R0切除的話，因為幾乎已經是在食道的底部了，為了在術前有一個正確診斷，我們安排了一個CT guide 組織切片檢查，發現是一個GIST，具有高風險的活性，在2008年五月我們還是幫她做了一個近端根治，做胃切除術跟食道切除術，手術出來都是完整的切除，不過這個病例有點奇怪，按照曾部長講的，它已經是第三分期了，是比較需要輔助治療的，不過健保卻沒給付，所以這個病人在術後並沒有吃基利克，這個病人再2008年五月手術完，六月出來第一次手術報告，追蹤了八個多月後，發現腹壁有一腫塊，大約兩公分，回來門診後安排了一個組織切片檢查，因為她肚子也有不舒服的感覺，所以也幫她安排了腹部的電腦斷層。

在術後十個月，沒有輔助治療的情況下，然後幫她做一個腹壁組織切片檢查，發現竟然是一個腹壁轉移性的GIST，手術邊緣是乾淨的，它是一個轉移的情況，電腦斷層之後發現肚子都是次轉移的情形，非常大、很多，所以這個病例雖然第一次手術很成功的R0切除，但是九個月後還是已經到處轉移，這個案例是在第二次減積手術之後，才開始吃基利克，所以像這樣病例是不是一開始就吃基利克，現在的情況還是在定期門診追蹤，已經術後一年，最近應該要做電腦斷層了。

黃清水醫師：這個病例第一次手術後應該就要施以輔助治療，我也有過經驗，腫瘤大小大約五公分，也開的很乾淨，開完當然不用輔助治療，但是在一年之後，有兩個轉移的GIST，後來開刀拿出後，這個病人經濟情況還好，腫瘤拿乾淨了，健保也不會給付藥的費用，所以他就自費買基利克，吃到現在五年了，也都還沒有新的轉移。

林從慶醫師：這個復發是不是有模糊地帶，應該可以直接開基利克？

陳德芳醫師：第一次只要是手術完的復發，按照健保局得審議醫師，只要離開第一次手術，都算是復發，或著是轉移。

引用文獻

1. Sakurai S, Hasegawa T, Sakuma Y, Takazawa Y, Motegi A, Nakajima T, Saito K, Fukayama M, Shimoda T. Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Hum Pathol* 2004;35:1223-1230.
2. Allander SV, Nupponen NN, Ringnér M, Hostetter G, Maher GW, Goldberger N, Chen Y, Carpten J, Elkahloun AG, Meltzer PS. Gastrointestinal stromal tumors with KIT mutations exhibit a remarkably homogeneous gene expression profile. *Cancer Res* 2001;61:8624-8628.
3. Blay JY, Bonvalot S, Casali P, Choi H, Debiec-Richter M, Dei Tos AP, Emile JF, Gronchi A, Hogendoorn PC, Joensuu H, Le Cesne A, McClure J, Maurel J, Nupponen N, Ray-Coquard I, Reichardt P, Sciot R, Strobants S, van Glabbeke M, van Oosterom A, Demetri GD; GIST consensus meeting panelists. 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;16:566-578.
4. Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, Yoshinaga K, Kobayashi S, Nishi K, Nishikawa S. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 1992;116:369-375.
5. Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1996;111:492-515.
6. 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;152:1259-1269.
7. West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, Zhu S, Ball CA, Nielsen TO, Patel R, Goldblum JR, Brown PO, Heinrich MC, van de Rijn M. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 2004;165:107-113.
8. Parkkila S, Lasota J, Fletcher JA, Ou WB, Kivelä AJ, Nuorva K, Parkkila AK, Ollikainen J, Sly WS, Waheed A, Pastorekova S, Pastorek J, Isola J, Miettinen M. Carbonic anhydrase II. A novel biomarker for gastrointestinal stromal tumors. *Mod Pathol* 2010;23:743-750.
9. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, McGreevey L, Chen CJ, Joseph N, Singer S, Griffith DJ, Haley A, Town A, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299:708-710.
10. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-465.
11. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52-68.
12. Miettinen M, Makhoul H, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006;30:477-489.
13. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, Atkinson EN, Romsdahl MM. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* 1992;215:68-77.
14. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008;39:1411-1419.
15. Woodall CE 3rd, Brock GN, Fan J, Byam JA, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. An evaluation of 2537 gastrointestinal stromal tumors for a proposed clinical staging system. *Arch Surg* 2009;144:670-678.

16. Tzen CY, Mau BL. Analysis of CD117-negative gastrointestinal stromal tumors. World J Gastroenterol 2005;11:1052-1055.



生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL