

胃腸基質瘤-手術與標靶藥物治療新進展

楊卿堯（台大醫院 外科部醫師）

本文部份內容已於 News98電台9月11日晚上播出

曾嶽元：各位聽眾晚安，我是國泰綜合醫院分子醫學科曾嶽元醫師。今天邀請到的來賓是台大醫院外科部楊卿堯醫師，討論的主題是「胃腸基質瘤（Gastrointestinal stromal tumor; GIST）-手術與標靶藥物治療新進展」，我們先請楊醫師講解一下什麼是「胃腸基質瘤」？

楊卿堯：胃腸基質瘤是一個在胃腸道壁比較偏外側的地方長出來的黏膜下腫瘤。這一類的腫瘤，在過去可能會被誤認為是平滑肌瘤或平滑肌肉癌，後來因為分子醫學的進步，發現它是細胞表面的接受器有一個不正常活化的現象，導致這個腫瘤繼續複製、長大之後發現這是個比較特殊的疾病，就稱它為胃腸基質瘤。從1998年發現疾病的分子機轉，到2000年出現一個標靶藥物叫「基立克（Glivec）」可針對這個疾病做治療，因此過去10年來，對這疾病的病因、治療，都有長足的進步。

曾：您剛剛提到說胃腸基質瘤它是細胞表面受體，而我們胃腸道有一種控制蠕動節律的細胞，請問胃腸

基質瘤是從這細胞長出來的嗎？

楊：目前看起來是有可能。這個細胞是胃腸道的「Cajal氏間質細胞（interstitial cells of Cajal; ICCs）」，這是一種位在細胞壁裡面調控節律的類神經細胞，但是Cajal氏間質細胞基因突變之後產生自體活化，形成癌症。

曾：聽起來這個腫瘤好像在學術上研究很多的樣子，它很常見嗎？

楊：它其實並不少見，台灣每年會有300個新增病例，每10萬人約有13.7個案例。

曾：我們常聽到的胃腸道腫瘤是腺癌，那麼胃腸基質瘤的發生率是僅次於腺癌嗎？

楊：目前是這樣子沒錯，大家比較常見的腺癌是胃癌、大腸癌。除了腺癌以外腸胃道癌症就屬胃腸基質瘤為多數。

曾：我們一般講的胃癌、大腸癌這個名詞有點簡化，其實指的是胃的腺癌、大腸腺癌的意思。腸胃道腺癌的發生率最高，其次就是胃腸基質瘤。

通訊作者：楊卿堯 醫師

電話：886-2-2312-3456 ext 63510

傳真：886-2-2322-2890

地址：100台北市中正區中山南路7號 台大醫院 外科部

電子郵件：cyang@ntuh.gov.tw

楊醫師在門診經常看到這種案例嗎？

楊：沒錯，很常見，幾乎每個禮拜都有。

曾：胃腸基質瘤會有什麼病徵？

楊：大部份的胃腸基質瘤其實沒有症狀，有很多人是因為無意之中在健檢時發現胃壁裡面有一個壓進來的腫塊，後來經過檢查才證實是胃腸基質瘤。另外一部份是因為不明原因的貧血，這其實是壓進來的腫塊造成黏膜表面潰瘍導致慢性出血。這一類的患者就是以貧血、暈眩的方式為主要症狀，然後輾轉經由一些檢查才發現；少部份的患者也會有不明顯、不特定的肚子痛的情形發生。

曾：胃腸基質瘤的症狀就跟其它胃腸道腫瘤一樣，一顆腫瘤壓在那裡沒有破掉，但壓到會痛，會導致出血、貧血，造成腸子蠕動的問題，所以這種症狀聽起來好像沒有特殊性？

楊：沒什麼特殊的異狀可以去做臆測，所以不容易發現。

曾：胃腺癌、大腸腺癌的症狀也會出現在胃腸基質瘤嗎？

楊：有可能。

曾：以患者的感覺而言沒什麼差別，那這樣子的話要怎麼診斷出胃腸基質瘤？

楊：胃腸基質瘤很不容易診斷，其實大部份還是靠健檢發現，少部份是因為肚子有不明原因的疼痛、貧血或是腸胃道的脹氣，偶然之間去做個胃鏡、電腦斷層的時候才發現的。

曾：您的意思是說，這疾病的症狀不是很明顯，所

以患者可能會忽略不去做檢查，因此可能腫瘤已在身體裡面患者卻不知道？

楊：對，所以很多患者來看診的時候腫瘤已經很大了，還有潰瘍、出血，甚至少部份患者來的時候已經有肝臟轉移的現象。

曾：如果說不要拖拖拉拉，有問題趕快去做超音波、內視鏡檢查，這樣子就可以提早診斷嗎？

楊：沒錯，有不舒服的症狀時還是儘早就醫，讓醫師來判斷需要做哪一方面的檢查。

曾：這種腫瘤如果拖太久才發現和及早發現有什麼差別？

楊：當然差很多，如果胃腸基質瘤拖了3、5年，已經慢慢長大了，長大到某個程度就會有轉移、侵犯的風險，這時候就變成進展期的胃腸基質瘤，它的預後、復發、進展就會變差。雖然現在有標靶藥物可以治療，但是如果說很幸運的因為在健檢時就發現到症狀，用內視鏡去確定是胃腸基質瘤在作怪的話，就可以用微創手術把它切掉，切完之後幾乎都不會復發，但還是需要看病理切片的結果來追蹤、判斷復發的風險到底多高。

曾：楊醫師您可不可以再詳細講述一下微創手術是怎麼做的？

楊：如果是在肚子上開一個20公分的大刀，然後進去把胃壁、小腸上的腫瘤切除掉，這就是傳統的剖腹手術。而微創手術就是在病灶處打上幾個約1.2公分的小洞，然後運用一些微創的器械進去做處理，再用內視鏡吻合釘把腫瘤切除下來，之後把腸胃道做吻合，最後再將腫瘤從小洞中拉出來。患者之後恢復會比較快一點，傷口的疼痛感也比較低一點。

曾：這種微創手術可以用機械人手臂來開嗎？

楊：在某些部位可以考慮用機器人手臂，比如說在胃食道交界的地方，或是十二指腸的地方，切除完需要做比較複雜精細的重建，這時候用機器人手臂有一定的好處。但並不是所有的案例都要用那麼昂貴的設備做手術，基本上一台機器人手臂要花費大約15到20萬左右，而微創手術的費用只要5到10萬就好。

曾：微創手術的時間大概需要幾小時？

楊：那要看部位，如果胃腸基質瘤是長在胃的大彎處，這個位置比較外側，並不是很困難的手術，大約2個小時之內都可以完成；若是小腸的胃腸基質瘤，則要看它侵犯的程度，不過大約1個小時左右也可以完成。

曾：您剛剛說傷口很小，那患者住院的時間就很短了嗎？

楊：大約1個禮拜內就可以出院了。

曾：假設患者腫瘤很大或是很多顆，必須把肚子打開來開刀的話，那住院時間會變長嗎？

楊：相對肚子打開的話，住院就會多幾天，也不會說非常長，主要還是跟疾病本身有關，如果說胃腸基質瘤除了胃之外還可能跑到大腸甚至胰臟，那就要合併切除大腸、胃和胰臟，可能手術時間會比較長，住院天數相對也長，恢復得就會比較慢一點，病情變化也會多一點。

曾：從治療的觀點來看的話，還是要及早診斷，在腫瘤體積還小的時候治療，它的復原能力也會比較好，併發症也比較少？

楊：對。

曾：您的意思是如果有一些隱隱作痛的感覺或是貧血現象發生時，要提高警覺？

楊：對。

曾：可是您剛剛說有一些腫瘤是沒有症狀的，那該怎麼注意呢？

楊：像胰臟的腫瘤幾乎都沒有症狀，這就是健康檢查和健康管理的重要性。也許是因為年紀大到了某個歲數要去接受某些層次的健康檢查，可能就有機會及早發現這個疾病。

曾：這樣聽起來是有不少人因為做例行性的健檢，然後才發現自己有胃腸基質瘤？

楊：沒錯，特別是例行性的胃鏡健檢發現這個腫瘤的機率最大。

曾：這種腫瘤發現的時候會多大？

楊：大部份在健檢發現的都滿小顆的，大約2公分以下。

曾：這種大小比較適合用微創手術嗎？

楊：微創手術特別適合小的胃腸基質瘤。不過有一些門診患者說在健檢時發現有一個0.5公分的胃黏膜下腫瘤，但不太確定是不是基質瘤，就很困擾、很擔心而來看門診。其實如果發生在胃部的小的胃黏膜下腫瘤或是基質瘤小於1.5公分的話，可以考慮先追蹤，除非在追蹤過程中腫瘤有變大再來考慮開刀，其實預後是一樣的好。胃部的腫瘤風險比較低，所以可以用追蹤的方式來做。除非這個腫瘤是長在小腸、十二指腸，那風險又不一样了，我們就

會建議要開刀拿掉。

曾： 假設患者延遲就醫，再加上運氣不好，來看診的時候腫瘤就已經很大了，那開完刀還需要用到藥物治療嗎？

楊： 若腫瘤大於5公分，50個高倍顯微鏡下大於5個分裂指數的話我們叫高復發風險，那就強烈建議接受至少1到3年輔助標靶藥物的治療；如果是已經轉移，比如說開刀的時候發現已經轉移到肝臟，或是轉移到後腹腔的腹膜上，開刀也不是開得很乾淨，這個時候就要做所謂的進展期胃腸基質瘤的標靶治療，要吃一辈子的藥。

曾： 我們常聽到標靶藥物，其實標靶藥物中第一個使用的癌症就是胃腸基質瘤。藉由這個機會請楊醫師跟大家介紹一下標靶藥物的基本觀念。

楊： 標靶治療和傳統化療有什麼不一樣？基本上化療是針對細胞分裂的染色體、胞器分子去做阻斷，阻止細胞分裂，並產生不利於它的情況使它死亡；但是標靶藥物是針對阻斷接受器或是接受器下游的分子（訊息傳遞分子），通常癌症都有一些致癌分子的機轉，比方說像胃腸基質瘤的c-kit受體訊息傳遞路徑，基立克就是把這個訊息傳遞給阻斷掉，讓它沒辦法複製、生長、侵犯。

曾： 胃腸基質瘤表面有一個受體，這個受體突變了，刺激細胞不斷生長，所以變成了一顆腫瘤，標靶藥物則是要把突變的受體給封起來，讓它不能夠作怪。但把它封起來它就會死掉嗎？

楊： 基本上是這樣沒錯，不過有時候不會死掉。大部份的標靶藥物，尤其是在胃腸基質瘤，有一部份是細胞會壞死，有一部份的細胞是冬眠的，只是說它沒

有複製變大。比如說它轉移到肝臟之後用了標靶藥物，也許大部份有的會死掉，可是少部份的腫瘤細胞還是在冬眠，不太會複製，但也沒有完全死掉，所以為什麼對於這類轉移性的胃腸基質瘤，我們會建議要吃標靶藥物一輩子，原因就是這樣。

曾： 雖然大部份癌細胞死掉了，可是有一部份還處在休眠狀態；標靶藥物就是使癌細胞長期處在休眠的狀態，藥物一停的時候，它就醒來、再活化了？

楊： 對，會再活化。

曾： 胃腸基質瘤的治療應該很貴吧？

楊： 標靶藥物都非常貴，像基立克的話，大概一個月要7萬5，有一些標靶藥物甚至一個月要20萬。

曾： 基立克算是最便宜的標靶藥物了嗎？

楊： 目前依我們的經驗來看，基立克是比較便宜的，但也還是很貴，一年花下來也接近100萬；目前健保針對轉移性、復發性的胃腸基質瘤都有給付，所以對這一類的患者是一個很大的幫助。

曾： 以前沒有基立克這個藥物的時候，胃腸基質瘤就是無藥可治嗎？

楊： 大部份的患者可能2年內都走掉了。

曾： 十幾年前我們都認為，胃腸基質瘤對化療、電療等等都有抵抗性，所以診斷出來就幾乎是宣佈病人等死。但現在好多了，有一個標靶藥物出來，讓我們可以和一個非常惡性的腫瘤和平共存，也讓一個惡性病變成慢性病。

楊： 幾乎是這樣，有點像乳癌、大腸癌，以前聽到這兩種癌症，大家都會嚇到，可是目前有很多不同的

化療、標靶藥物來治療，幾乎都快變為慢性病了。胃腸基質瘤也是，目前存活期最長的患者，從診斷、轉移到開始吃標靶藥物已經超過10年以上，甚至還有一個患者懷孕生小孩，不過這是在標靶藥物剛使用的前幾年所發生的非常特殊的案例。目前在使用標靶藥物的情況下，我們不建議患者懷孕生小孩，因為還是有不確定的致畸胎因素在裡面。標靶藥物剛出來的前幾年，沒有人知道這個藥物有什麼風險，所以有少部份的患者吃了標靶藥物之後還順利產子，現在小朋友都小學四、五年級了。

曾：這樣聽起來救了不少人，這也算是健保的德政了。胃腸基質瘤可以說是一個標靶治療的典範，況且它是第二常見的腸胃道腫瘤，我們對於癌症治療的觀念改變非常大，使它變成一個慢性病。

楊：是的。

聽眾：我想請教醫師，我只要稍微彎一下腰，我的右邊腰部、髖關節、臀部就會痛，睡覺、起床也會痛，還有肚臍上方有冒出疹子也會疼痛，不曉得這樣的情況要看胃腸科嗎？需不需要做大腸鏡的檢查？

楊：您的狀況聽起來和脊椎神經比較相關，因為髖關節和姿勢有關係，可能是去壓迫到，也許要考慮一下看神經外科或是骨科。至於要不要做大腸鏡？通常若是懷疑大便型態有改變、便秘突然變成拉肚子、變小、變細，有這一類的情況出現，我會建議做大腸鏡。另外還跟年齡有關係，因為您的症狀不是很典型，如果您很年輕，大概不會是大腸方面的問題。

曾：有問題愈早檢查愈好。這位聽眾的狀況，聽起來比較像關節方面的問題，如果有需要，之後再往內臟方面去檢查，可能比較合乎邏輯一點。剛剛

楊醫師您說胃腸基質瘤在體積很小的時候是沒有症狀的，或是只有隱隱作痛而已，這時候需要吃標靶藥物嗎？

楊：大部份都不需要，如果以手術開刀拿掉腫瘤了，第一個會看病理報告是不是胃腸基質瘤，即便是，大多也都不用吃標靶藥物治療。門診有一些患者，胃部的基質瘤小於1.5公分，在可以做追蹤的情況下，不用開刀，但很多人會問「它存在在體內，需不需要吃標靶藥物？」答案是不用，需要的時候回診追蹤就好了。

曾：健保也沒有給付這筆費用吧？

楊：對，這部份沒有符合健保給付的規範。

聽眾：請問醫師，我的肚臍周圍按下去都會痛，而且感覺好像有一個心臟在跳，請問這是什麼原因？

楊：您有感覺在搏動嗎？

聽眾：對，我以為是主動脈腫瘤，可是我去榮總檢查，照了超音波，醫師說不是。

楊：您本身有開過任何刀嗎？

聽眾：沒有。再請問楊醫師，您剛剛提到的胃腸基質瘤，是在胃部嗎？我也照過胃鏡，並沒有發現。

楊：基本上基質瘤在胃腸道的任何一段都有可能發生，通常是沒有症狀，比較少會像您形容有那種搏動的情形出現。除非體積很大，偶爾會有摸到腫塊的感覺，凸凸的，不然幾乎是摸不到。

曾：基質瘤的腫瘤是實心的嗎？

楊：是實心的。可是如果發生在小腸可能會滾來滾去。

曾：胃腸基質瘤的位置是從食道到大腸、直腸，任

何位置都有可能發生嗎？

楊：對。

曾：靠近主動脈才會有搏動嗎？

楊：對。

聽眾：我有兩個問題，第一個是我先生他每一次吃飯的時候就會打嗝，這是哪一方面的問題？第二個問題是如果做過腸鏡發現瘰肉，已經切除的話，通常多久要再檢查一次？

楊：針對第一個問題，每一次吃飯就會打嗝，最常見的就是胃食道逆流，通常會建議做胃鏡的檢查，第一是要評估胃食道交界處有沒有發炎、胃酸逆流的現象；第二是評估胃本身的狀況；第三是看十二指腸有沒有潰瘍的問題。再來看您的第二個問題，如果大腸瘰肉切除後，我會建議1到2年內做一次大腸鏡的追蹤檢查，也會建議至少做一次篩檢性的腹部超音波，看有沒有腸胃道之外的肝膽方面的相關病症。

聽眾：我有腸痙攣的狀況已經4年了，剛開始半夜時肚臍附近會痛，後來連續2年我去看腸胃科做大腸鏡，醫師說是腸痙攣，可能是壓力的關係，目前並無藥可醫，醫師建議我吃纖維素和治療性的益生菌，可是每天還是會肚子不舒服，尤其是晚上，我原本晚上都要靠安眠藥入睡，結果腸痙攣經常在半夜發作，嚴重影響我的睡眠品質，到底這個病能不能夠治療？

楊：基本上您講的腸痙攣，以醫學術語來講是大腸的激躁症，這個情況必須在排除其它器質性的疾病，最後找不到其它病因之後才能下這種診斷。所以我會建議您再諮詢一下胃腸科的醫師，幫您做過詳細的檢查之後，確定沒有其它腸胃道器質性疾病或是腫瘤之後，才能說是腸痙攣或是大腸激躁症。

腸痙攣有時候跟壓力、情緒有很大的關係，不過有一些藥物能緩解。

曾：楊醫師是神經內分泌科的專家，很多這方面的患者表徵就是這種腸痙攣、腸躁症。

楊：我本身另一個專長是關於胰臟的神經內分泌瘤。神經內分泌瘤少數的患者會以腸躁症來表現，比方說常常有拉肚子、肚子痛、痙攣的情形，可是又一直找不到原因，經過輾轉的檢查，才發現原來在胰臟有一顆小小的1公分左右的神經內分泌瘤，它會分泌一些激素出來，讓腸子不正常的蠕動，甚至造成疼痛、拉肚子的情況。

曾：如果有發現神經內分泌瘤，做大腸鏡還有用處嗎？

楊：可能比較沒效，要看腫瘤的實際發生部位。不是所有神經內分泌瘤都出現在胰臟，有一些會出現在胃、小腸、大腸，少部份會因神經內分泌激素造成一些不明的特定症狀。

曾：所以說腸痙攣並不是說做大腸鏡之後，就開始用藥物來解決，還是要把它的病因查清楚。

楊：對。

聽眾：我2個月前胃腸出問題，因為吃生食吃到拉肚子，去診所治療後結果變成便秘，然後再吃軟便劑，這一陣子一下拉肚子、一下子便秘。想請問醫師我這種情形要去照腸鏡或胃鏡嗎？

楊：您這種情況還是要找胃腸內科的醫師看一下，因為您的症狀一開始是拉肚子，醫師會開止瀉藥，如果您腸胃道本來就不太好，止瀉藥吃過頭就會變成便秘；之後醫師發現您便秘，就開瀉藥給您，結果又變

成拉肚子，成為一種循環。所以我覺得您還是要去胃腸科醫師，照一下大腸鏡。

聽眾：我今年80歲了，有時候早上吃過飯後會吐，這是不是腸胃科的問題？要去做超音波嗎？

楊：這個症狀基本上很多病都有可能發生，沒有特殊性，所以很難去猜測，我還是建議去看個胃腸內科的醫師去做初步的判斷；超音波、胃鏡還是得做一下，即便沒有問題，定期的健康檢查還是應該要做。

聽眾：我是大腸癌第四期，已經擴散到肝、肺，我看很多書說個人化的醫療服務可以做基因檢測，再用化療、標靶藥物比較有利，我想請問一下我需不需要去做基因檢測？

楊：基本上我不是大腸、直腸科的專家，但在某些情況下有些患者必須做KRAS的基因檢測。但因為您的情況比較複雜一點，在大腸癌第四期且已經有轉移現象，所以我想您應該要配合腫瘤科和大腸直腸外科醫師，擬定好後續個人化的追蹤和化學治療的方向比較適當。

曾：大腸癌第四期已經達到標準可以使用標靶藥物了，如果要用標靶藥物的話就一定要做基因檢測，就是做KRAS，沒有做這個基因檢測您還是不能用標靶藥物。

聽眾：我有一個同事，他每年都有做健檢，他一直覺得胃不舒服，但做胃鏡都沒問題，可是去年就暴瘦十幾公斤。後來在台大檢查出來是胰臟癌末期，不到3個月就走了。我想請問一下，如果我們每年做健檢，都是固定做同樣部位，那麼胰臟的部份要做什麼樣的檢查呢？

楊：胰臟的健檢通常是最困難的一塊，因為健檢會

做腹部超音波，而腹部超音波通常只能看到胰臟的頭部或是頸部和少部份的體部，可是胰臟體部以後尾端的部份常常會被胃、大腸的空氣擋住，就沒有辦法做很完整的檢查，而且胰臟癌在初期的時候用超音波也檢查不出來，所以如果說您要做比較高層次的健檢的話，就多加做一個電腦斷層才有機會去發現胰臟的病灶，但是胰臟癌本身要早期診斷通常非常困難，當然健檢是不可忽略的，所以基本上要懷疑這樣的病灶就要做電腦斷層或是磁振攝影，才有辦法早一點發現胰臟的腫塊。

聽眾：請問一下，胃潰瘍會不會引起頭暈？大便愈來愈細就代表有問題嗎？

楊：胃潰瘍基本上不會直接導致頭暈，如果潰瘍造成慢性的出血、貧血的話，也許有可能間接造成容易暈眩、頭暈的情形出現。而大便變細要考量許多因素，第一個會懷疑大腸方面有一些狀況，需要去做大腸鏡的檢查；第二個可能也和您的飲食習慣有關，可以留意一下是否有什麼改變。

曾：先前您提到基立克是胃腸基質瘤第一代的標靶藥物，那意思是說還有第二代、第三代的標靶藥物嗎？

楊：對，基本上目前轉移性和復發性胃腸基質瘤都是用基立克這個第一代標靶藥物來做治療。但是一直用這個標靶藥物，有些患者會產生抗藥性，也就是二次突變造成對基立克有抗性而治療無效，這種情況就發展出第二線的標靶藥物「舒癌特（Sunitinib；Sutent）」來做治療；而第二線治療也有可能產生抗性或是治療無效，去年美國FDA已經核准使用第三線的藥物，叫做「Stivarga（Regorafenib）」，可針對前兩線藥物治療無效的情況下使用，目前台灣今年10月底衛福部健

保局已核定這種用藥的適應症，至於健保會不會給付，這個可能還要過一陣子才有機會。

曾：第二線、第三線藥物的副作用是不是都比較大一點？

楊：通常副作用都比較大一點，所以才會放在第二線跟第三線來使用。

曾：依楊醫師您的經驗，第二線、第三線的藥效好不好？

楊：在基立克失效的情況下，第二線、第三線藥物都還有一定的療效，所以不要完全放棄對疾病治療的希望。

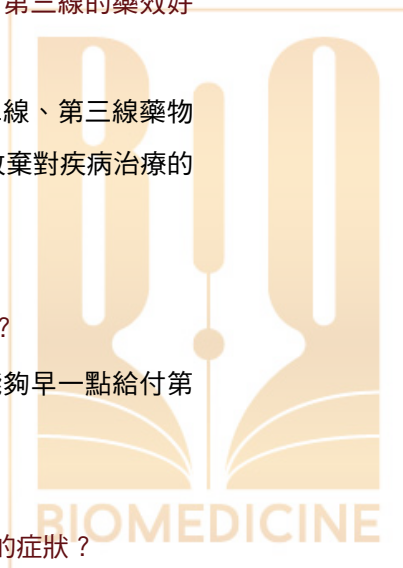
曾：第二線藥物現在健保有給付嗎？

楊：有給付。我們也期待健保局能夠早一點給付第三線標靶藥物的治療。

曾：它們的副作用大概會出現怎樣的症狀？

楊：第二線藥物的副作用像是貧血、胃腸不適、手足症。手足症滿常見的，會有一些手足脫皮、腳踏下去會痛這一類的情況；第三線藥物的副作用像手足症、身體疲倦、貧血、腹瀉之類的。

曾：今天的節目進行到這裡，非常謝謝大家的收聽，我是國泰綜合醫院曾嶽元醫師，也謝謝台大醫院外科部楊卿堯醫師來節目中接受訪問。我們下次再會！



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL