中山醫學大學附設醫院

胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤之診療指引

本臨床指引參考國家衛生研究院胃癌臨床診療指引版本

胃癌多專科醫療團隊編修

2016 11 25 version5.0
2015 12 04 version4.0
2014 12 26 version3.0
2013 12 27 version2.0
2012 09 28 version1.0

癌症委員會主任委員	癌症委員會執行長	癌症中心主任	團隊負責人
沈志祝	董偉行	丁文謙	[illegible]

修訂內容

<table>
<tr><th>頁數</th><th>原文</th><th>修訂/新增</th></tr>
<tr><td>第 7 頁</td><td>胃腸道基質瘤分期</td><td>**新增** PREDICTORS OF GIST BIOLOGIC BEHAVIOR
Table 1: Gastric GISTs: Proposed Guidelines for Assessing the Malignant Potential1,2
<table>
<tr><th>Tumor Size</th><th>Mitotic Rate</th><th>Predicted Biologic Behavior</th></tr>
<tr><td>≤2 cm</td><td>≤5 mitoses/50 HPFs</td><td>Metastasis rate or tumor-related mortality: 0</td></tr>
<tr><td>≤2 cm</td><td>>5 mitoses/50 HPFs</td><td>Metastasis rate or tumor-related mortality: <4%</td></tr>
<tr><td>>2cm ≤5 cm</td><td>>5 mitoses/50 HPFs</td><td>Metastasis rate or tumor-related mortality: 16%</td></tr>
<tr><td>>2cm ≤10 cm</td><td>≤5 mitoses/50 HPFs</td><td>Metastasis rate or tumor-related mortality: <4%</td></tr>
<tr><td>>5cm ≤10 cm</td><td>>5 mitoses/50 HPFs</td><td>Metastasis rate or tumor-related mortality: 55%</td></tr>
<tr><td>>10 cm</td><td>≤5 mitoses/50 HPFs</td><td>Metastasis rate or tumor-related mortality: 12%</td></tr>
<tr><td>>10 cm</td><td>>5 mitoses/50 HPFs</td><td>Metastasis rate or tumor-related mortality: 86%</td></tr>
<tr><td colspan="3">GISTs: Gastrointestinal stromal tumors, HPFs: High-power fields</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

第 8 頁

T:腫瘤的大小

T1:≤2 公分

T2：2～5 公分

T3:5~10 公分

T4:＞10 公分

N：局部淋巴結轉移的情形

N0:無局部淋巴結轉移

N1：有局部淋巴結轉移

M：遠處轉移的情形

M0：無遠處轉移

M1:有遠處轉移

Mitotic rate:細胞分裂的比率

低：≤5/50 HPF

高:＞5/50 HPF

新增 7th AJCC T-N-M 分期

Primary Tumor(T)	
TX	Primary tumor cancer be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 2 cm or less
T2	Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm
T3	Tumor more than 5 cm but not more than 10 cm
T4	Tumor more than 10 cm in greatest dimension
Regional Lymph Nodes(N)	
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph nodes metastasis
Distant Metastasis(M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
Histologic Grade(G)	
GX	Grade cannot be assessed
G1	Low grade; mitotic rate ≤5/50 HPF
G2	High grade; mitotic rate >5/50 HPF

<table>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><th>Group</th><th>T</th><th>N</th><th>M</th><th>Mitotic rate</th></tr>
<tr><td>Stage IA</td><td>T1 or T2</td><td>N0</td><td>M0</td><td>Low</td></tr>
<tr><td>Stage IB</td><td>T3</td><td>N0</td><td>M0</td><td>Low</td></tr>
<tr><td>Stage II</td><td>T1</td><td>N0</td><td>M0</td><td>High</td></tr>
<tr><td></td><td>T2</td><td>N0</td><td>M0</td><td>High</td></tr>
<tr><td></td><td>T4</td><td>N0</td><td>M0</td><td>Low</td></tr>
<tr><td>Stage IIIA</td><td>T3</td><td>N0</td><td>M0</td><td>High</td></tr>
<tr><td>Stage IIIB</td><td>T4</td><td>N0</td><td>M0</td><td>High</td></tr>
<tr><td>IV</td><td>AnyT</td><td>N1</td><td>M0</td><td>Any rate</td></tr>
<tr><td></td><td>AnyT</td><td>N1</td><td>M1</td><td>Any rate</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>第 15 頁</td><td>惡化性病灶之治療處理原則
若病患即使使用 Imatinib 或是 Sunitinib 則建議參加臨床試驗或其他治療選擇或支持性療法</td><td>修訂惡化性病灶之治療處理原則
若病患即使使用 Imatinib 或是 Sunitinib 依然病況進展則建議應考慮 Regorafenib 或參加臨床試驗或其他治療選擇或支持性療法</td></tr>
<tr><td>第 17 頁</td><td>無</td><td>新增標靶藥物治療原則 3. Regorafenib（Stivarga®）

Regorafenib 是一口服多重標靶酪胺酸激活酶抑制劑（ multi-targeted tyrosine kinase inhibitor ），能夠有效抑制 KIT、PDGFRA、fibroblast growth factor receptor（FGFR）、vascular endothelial growth factor receptor 1-3（VEGFR1-3）、 以及 RET 活化的細胞增生促進血管新生（angiogenesis）之訊息傳遞。此外，對於致癌基因 Raf、RET 等標的亦有拮抗作用。根據臨床 II 期試驗結果顯示，使用 Regorafenib 治療無法切除或對 Imatinib 或 Sunitinib 有抗藥性的 GIST 病人，有高達 75%腫瘤反應率（tumor response</td></tr>
</table>

		rate)。 健保藥物規範-胃腸道間質瘤(GIST) (105/8/1) (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。

目錄

一、 前言.....1

二、 臨床症狀.....3

三、 診斷方法.....5

四、 胃腸道基質瘤胃平滑肌惡性肉瘤之分期.....7

五、 胃腸道基質瘤胃平滑肌惡性肉瘤治療指引.....9

六、 標靶藥物治療原則.....16

七、 放射線治療原則.....19

八、 安寧緩和照護原則.....19

九、 參考文獻.....20

一、前言

過去胃惡性腫瘤除胃腺癌及淋巴癌外，其餘的實質組織腫瘤以各種肉癌為主，病理醫師 Mazur 和 Clark 於 1983 年時，將早年稱平滑肌肉瘤或肉瘤改稱為基質細胞腫瘤，只有在病理組織上有很清楚的平滑肌分化才可稱為基質細胞腫瘤，這些自胃壁肌肉層長出之基質細胞腫瘤，生長方式可朝管腔內生長或朝漿膜層外生長，有時只有少部份腫瘤在內壁，因此可形成無柄或有柄之帶蒂腫瘤，造成基質細胞腫瘤在大小、症狀表現、及症狀持續時間有相當大的差異存在。這些腫瘤通常是被覆著包膜或偽包膜，生長時會對旁邊之正常組織推擠，較少直接侵襲。在惡性度高之腫瘤，較易有不規則形狀、囊性退化合併潰瘍、空洞化或出血等變化。自 1998 年，Hirota 首先發現基質細胞腫瘤因有 kit 基因突變產生獲得性功能而自行增生，大約 80-85% 的基質細胞瘤有 kit 基因突變，另外部分基質細胞瘤有血小板生長因子受器突變，少部份是無突變之野生型基質細胞瘤。

有關平滑肌肉瘤(癌)或基質細胞瘤的發生率報告差異很大，Schindler 報告腺癌/肉癌比例約為 100:1，估計每年每百萬人大約有 15 個新的基質細胞瘤特例。依人口及曾嶔元教授研究估算，台灣目前每年約有 350 位新增案例。基質細胞瘤因為它們長得較慢且腫瘤位於胃腸壁肌肉層，在早期因症狀不

明顯，經常不會被注意到。疾病診斷的平均年齡是介於 55-65 歲，40 歲以下的基質細胞瘤病患是非常少見的。50-70% 的基質細胞瘤發生於胃，20-30% 發生於小腸，基質細胞瘤發生於大腸、十二指腸或食道則較少見。大約半數病患於初診斷基質細胞瘤時已發生轉移。基質細胞瘤轉移最常發生在肝臟或腹腔；而發生於其他器官，如肺部、骨頭、腦部或淋巴結，則非常罕見。

胃腸道基質瘤及胃平滑飢惡性肉瘤的治療，目前以手術切除為主，傳統化學治療及放射治療效果不佳。近十年因標靶藥物的進步，使基質細胞瘤轉移病人存活大為提升，甚至可以在藥物治療後再接受手術，至於胃平滑肌惡性肉瘤的藥物治療仍有待研究發展。

二、臨床症狀

1.臨床表現:

胃腸道基質瘤最常出現在胃部(約60%)與小腸(約30%)，腸胃道的其他部分如十二指腸與直結腸則次之，至於出現在食道與盲腸的機會則小於1% 。而在其他非腸胃道之軟組織，包括腸系膜、後腹腔等部位，亦有可能有基質瘤發生的機會。雖然這些軟組織基質瘤與其他發生於典型胃腸道之胃腸道基質瘤有很相似的組織病理表現，其臨床表徵與病程通常都較為惡性[1-6]。

經手術切除後的復發通常發生在腹腔中，而肝臟是最常出現轉移與復發的部位[7]。至於轉移至其他部位，如淋巴結或是非腹腔的器官等， 都是非常的少見。

胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤是長自胃壁肌肉層，當腫瘤還小時，它們極少產生症狀。於診斷時，通常都長得相當大。症狀的發生，要根據腫瘤的大小和位置而定;最常見的症狀是上腹脹感、痛或不適、出血(產生黑色或瀝青便)或噁心。因此，胃腸道基質瘤的臨床表現相當多樣化，大多數小於2公分的腫瘤是沒有任何症狀的，而多是在手術、內視鏡或是影像檢查中意外發現的[8]。胃平滑肌惡性肉瘤極為少見，並無文獻可供參考。不過因其生長位置與腸胃道基質瘤相近，因此症狀上應類似。

2.診斷:

診斷的首要步驟當然是包含詳細的病史與身體理學檢查、血液生化與血球檢查，安排電腦斷層或是核磁共振掃描等得到品質量好的影像學檢查，內視鏡或加上內視鏡超音波等等來評估腫瘤的位置、大小與接受開刀切除的可行性。

如果病患起初的表現為腹腔急症，則應當立刻接受手術治療；若術後之病理檢測證實為胃腸道基質瘤，則需後續詳細評估是否有將病灶完全切除與是否有轉移[9]。

3.胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的影像檢查及評估

目前在有關胃腸道基質瘤的影像檢查及評估以電腦斷層為主，可以清楚觀察到腫瘤的分布及胃壁變化，亦可用來作為藥物治療療效的評估(Choi criteria) [10]。核磁共振掃描是電腦斷層的另一替代檢查工具；胃鏡可觀察腫瘤在胃內造成的影響；正子攝影可以用在短期治療後，觀察腫瘤細胞活性的改變，以決定藥物的有效度。至於胃平滑肌惡性肉瘤影像檢查及評估，並無明確使用工具；胃鏡可觀察腫瘤在胃內造成的影響，電腦斷層可以清楚觀察到腫瘤的分布及在腹內和胃腸壁變化，以及是否有他處轉移。

三、診斷方法

胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的病理與鑑別診斷

1.胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤免疫染色(鑑別診斷):

基本上，以 CD117(c-Kit)等各種免疫染色來鑑別診斷胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤。85% 以上之胃腸道基質瘤是 CD117 陽性，而胃平滑肌肉瘤和肉癌則是陰性(表一)。

表一　胃基質瘤和其他胃腸道間瘤在免疫組織染色表現型態之區分

腫瘤種類	CD117	CD34	Desmin	S100	β-Catenin
胃基質瘤	+(＞90%)	+(47-100%)	-(＜5%)	-(1-8%)	-
胃平滑肌瘤	-	-	+	-	-
胃平滑肌癌	-	-	+(70-100%)	-	-
Schwannoma	-	-	-	+	-
Solitary Fibrous tumors	-	+	-	-(0-24%)	-(0-24%)
Desmoid	-	-	=(19%)	-	+(90-100%)
Inflammatory Fibroid polyps	-	+(＞70%)	-	-	N/A

2.KIT(-)胃腸道基質瘤的診斷:

大約有 5% 的胃腸道基質瘤是 KIT(-)的，此時病理醫師需要做各項染色加以區分或執行突變點分析，以確定是否是胃腸道基質瘤。另外，可檢測 DOG1 的表現，KIT(-)的基質瘤常會表現 DOG1 的表現，KIT(-)的基質瘤常會表現 DOG1。

3.胃腸道基質瘤 KIT and PDGFR mutation:

胃腸道基質瘤的突變點分析和藥物治療的有效性相關，當腫瘤復發及治療無效時，應執行突變點分析。

四、胃腸道基質瘤之分期

胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的臨床與病理分期

惡性平滑肌肉瘤臨床之分期由下列因素決定:瘤的大小(大於或小於 5 公分)、是否已經轉移至身體他處。病理醫師將在顯微鏡下檢查組織切片，檢查侵犯深度及細胞分化程度，依據 AJCC 軟組織肉瘤定出期數。

相對於其他的癌症，胃腸道基質瘤並無疾病的分期。所有的胃腸道基質瘤都有轉變成惡性腫瘤的可能，危險性的高低則以腫瘤大小和有絲分裂數來做區分。

PREDICTORS OF GIST BIOLOGIC BEHAVIOR

Table 1: Gastric GISTs: Proposed Guidelines for Assessing the Malignant Potential1,2

Tumor Size	Mitotic Rate	Predicted Biologic Behavior
≤2 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate or tumor-related mortality: 0
≤2 cm	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate or tumor-related mortality: <4%
>2cm ≤5 cm	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate or tumor-related mortality: 16%
>2cm ≤10 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate or tumor-related mortality: <4%
>5cm ≤10 cm	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate or tumor-related mortality: 55%
>10 cm	≤5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate or tumor-related mortality: 12%
>10 cm	>5 mitoses/50 HPFs	Metastasis rate or tumor-related mortality: 86%
GISTs: Gastrointestinal stromal tumors; HPFs: High-power fields		

7th AJCC T-N-M 分期

Primary Tumor(T)	
TX	Primary tumor cancer be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 2 cm or less
T2	Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm
T3	Tumor more than 5 cm but not more than 10 cm
T4	Tumor more than 10 cm in greatest dimension

Regional Lymph Nodes(N)	
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph nodes metastasis

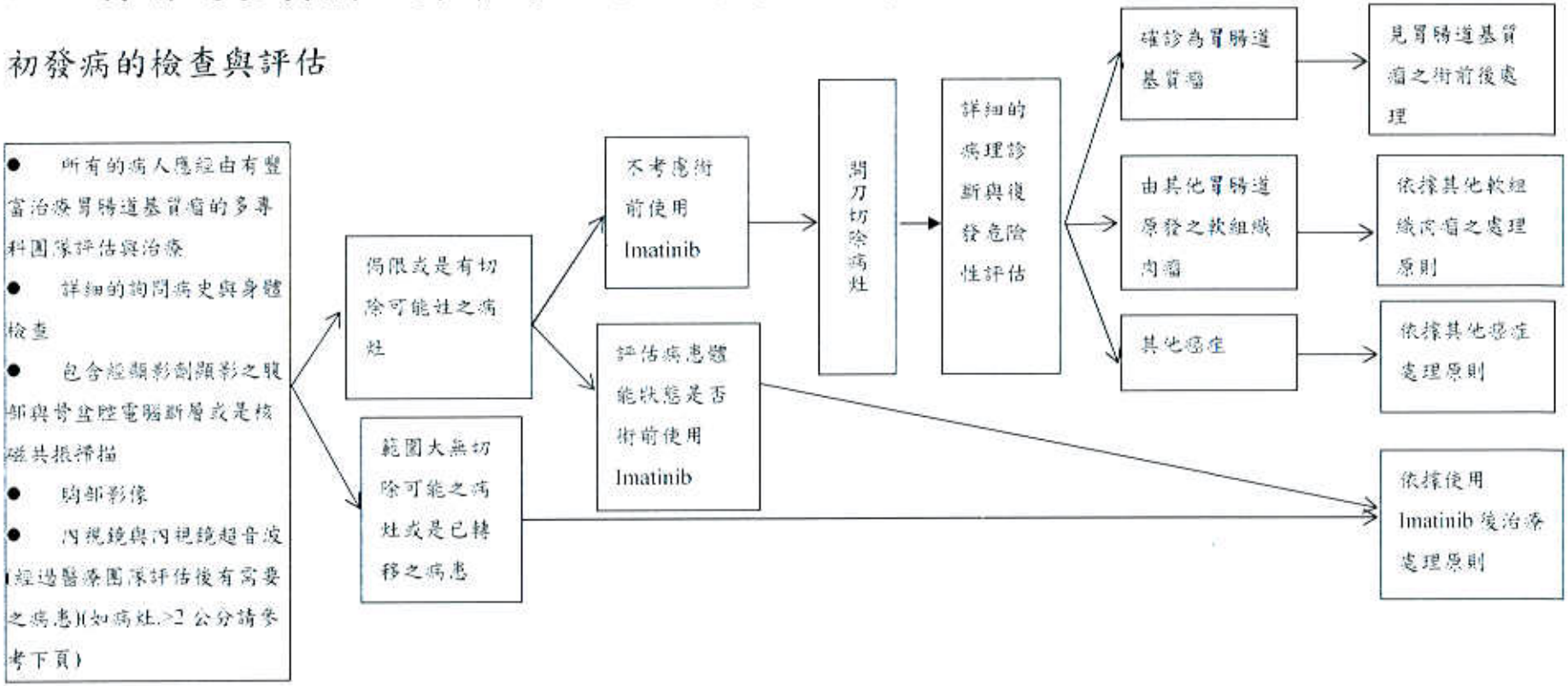
Distant Metastasis(M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Histologic Grade(G)	
GX	Grade cannot be assessed
G1	Low grade; mitotic rate ≤5/50 HPF
G2	High grade; mitotic rate >5/50 HPF

Group	T	N	M	Mitotic rate
Stage IA	T1 or T2	N0	M0	Low
Stage IB	T3	N0	M0	Low
Stage II	T1	N0	M0	High
	T2	N0	M0	High
	T4	N0	M0	Low
Stage IIIA	T3	N0	M0	High
Stage IIIB	T4	N0	M0	High
IV	AnyT	N1	M0	Any rate
	AnyT	N1	M1	Any rate

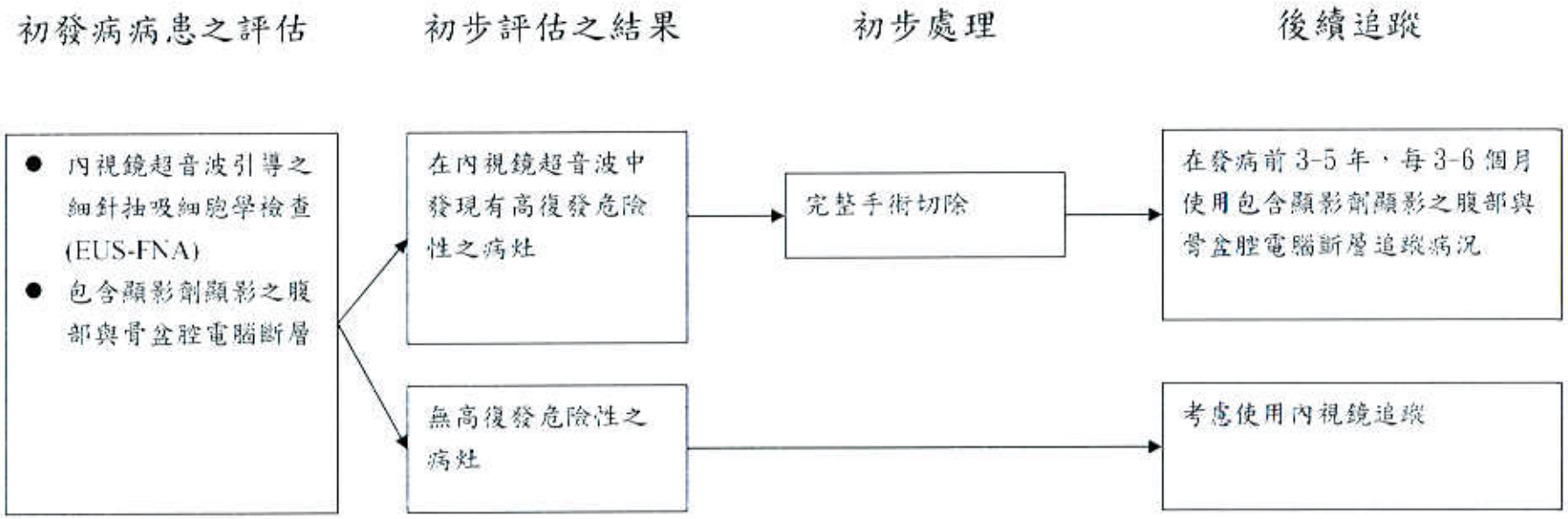
五、胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤之治療指引

初發病的檢查與評估



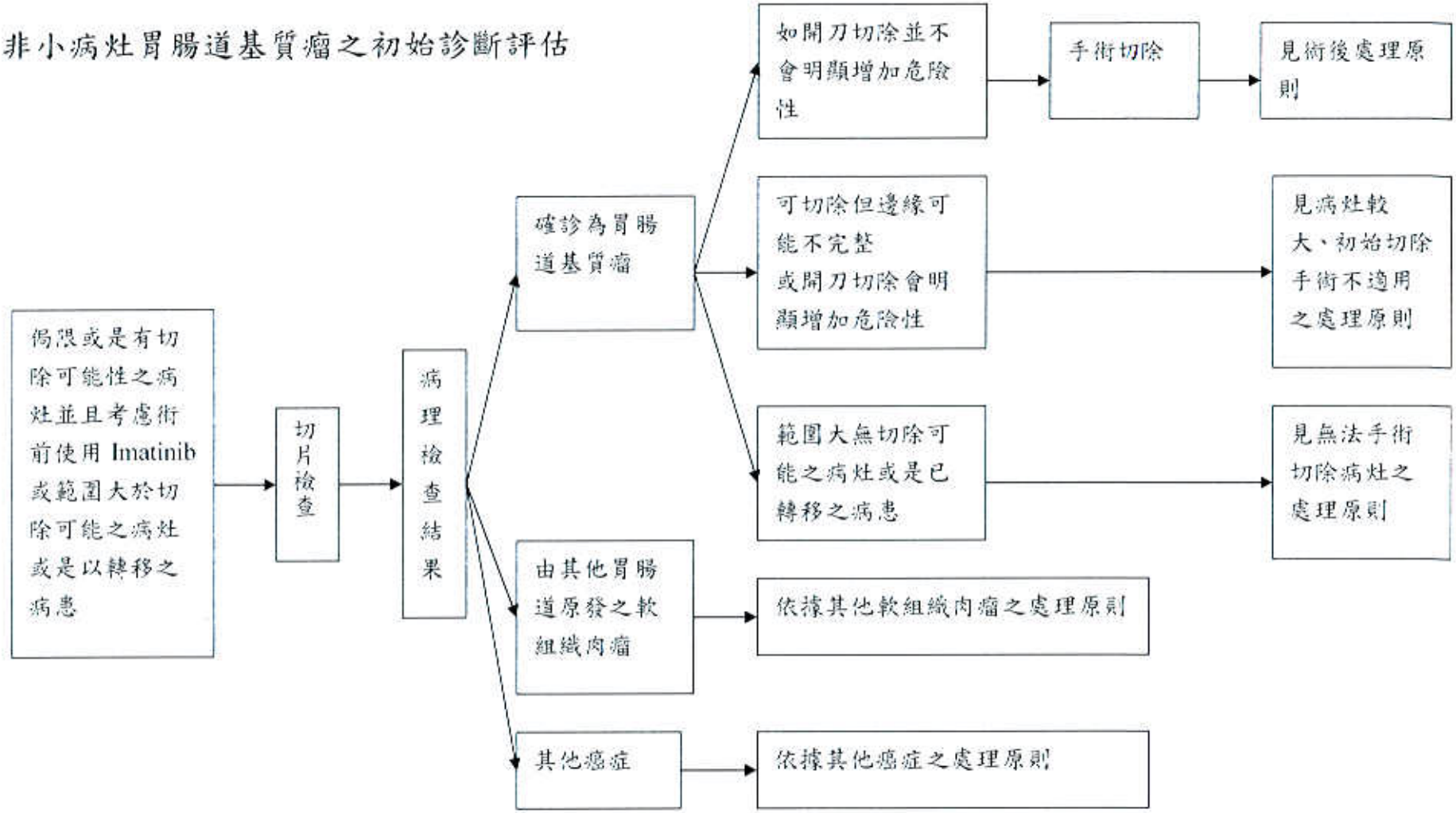
1.手術應盡可能減低因手術切除所造成之危害與併發症。
2.如術前縮小病灶並不能減低手術可能造成之危害。
3.如術前縮小病灶可以減低手術可能造成之危害。
4.病理檢查應包含病灶之位置、大小、與詳細描述病灶分裂最旺盛之處有絲分裂的數目。

對於病灶小於兩公分之胃腸道基質瘤處理方法

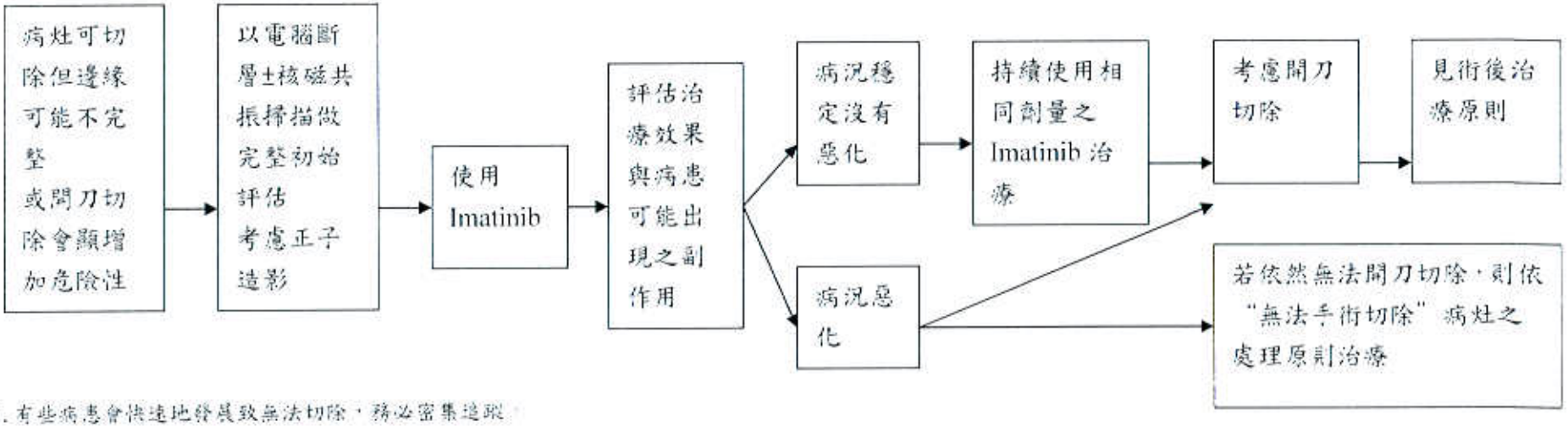


1.高復發危險之病灶特色包含不規則之邊緣、病灶中包含囊泡、潰瘍與超音波影像中有不均勻之質地。

非小病灶胃腸道基質瘤之初始診斷評估

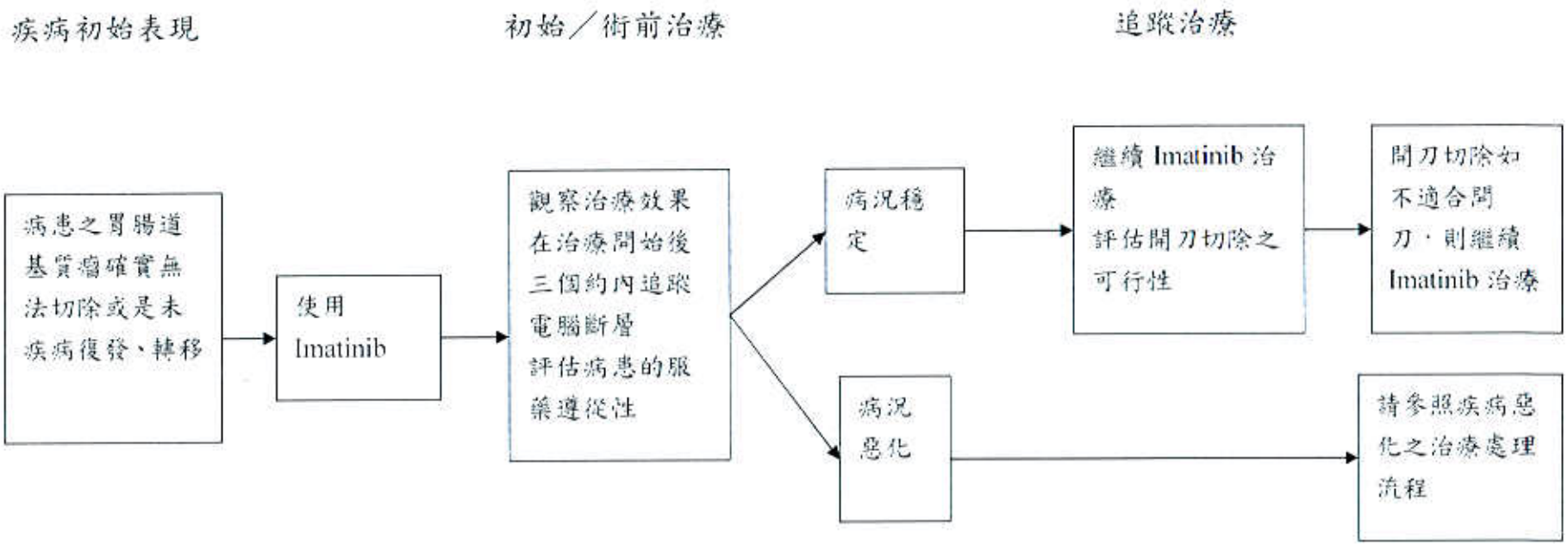


病灶較大、初始切除手術不適用之胃腸道基質瘤病患

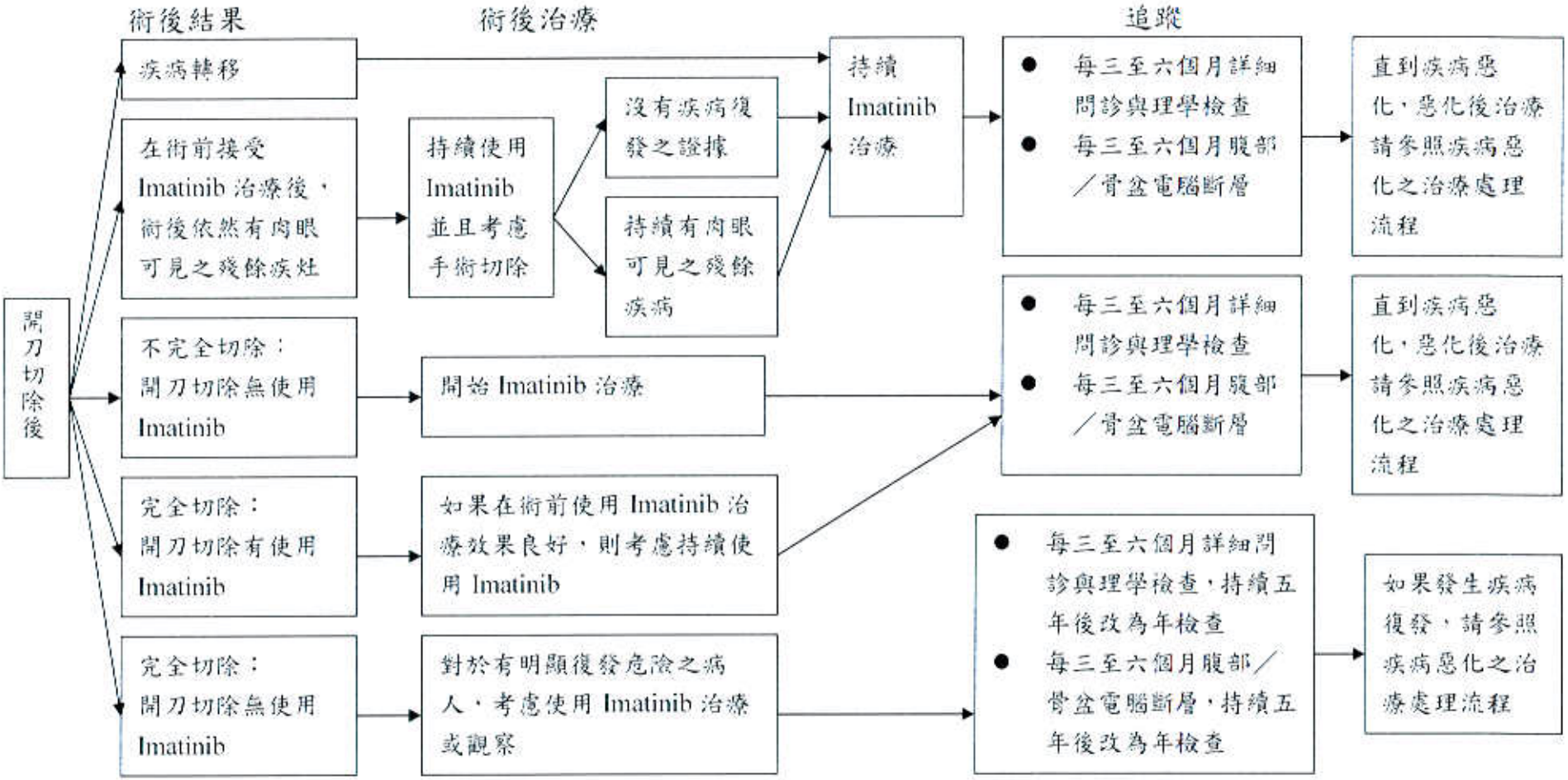


1. 有些病患會快速地發展致無法切除，務必密集追蹤。
2. 正子造影無法取代電腦斷層
3. 如果有因 Imatinib 使用所造成之可能危及生命的副作用，且盡最大的努力依然無法處理，則考慮使用 sunitinib。
4. 在使用藥物治療中，如果病患發生出血或其他症狀，則應考慮開刀治療。
5. 可在使用 Imatinib2-4 週後，追蹤正子造影來評估療效，若對 Imatinib 治療是有效的，則可見其病灶活性有明顯地下降。
6. 在少數的情況，腫瘤之大小增加並不代表對於藥物的治療是無效的；臨床醫師需綜合判斷所有的臨床及影像學變化(包括電腦斷層影像中腫瘤的密度)。
7. 病況惡化需依賴臨床症狀及影像學檢查兩者的綜合判斷，若是電腦斷層或是核磁共振不能提供很明確的結論，則正子造影可能提供額外的診斷價值。
8. 需要整專責之腫瘤科醫師與外科醫師對於臨床治療效果之判斷，綜合評估開刀與否。
9. Imatinib 在開刀前停藥即可，開刀後應視病患狀況，盡快開始使用藥物。

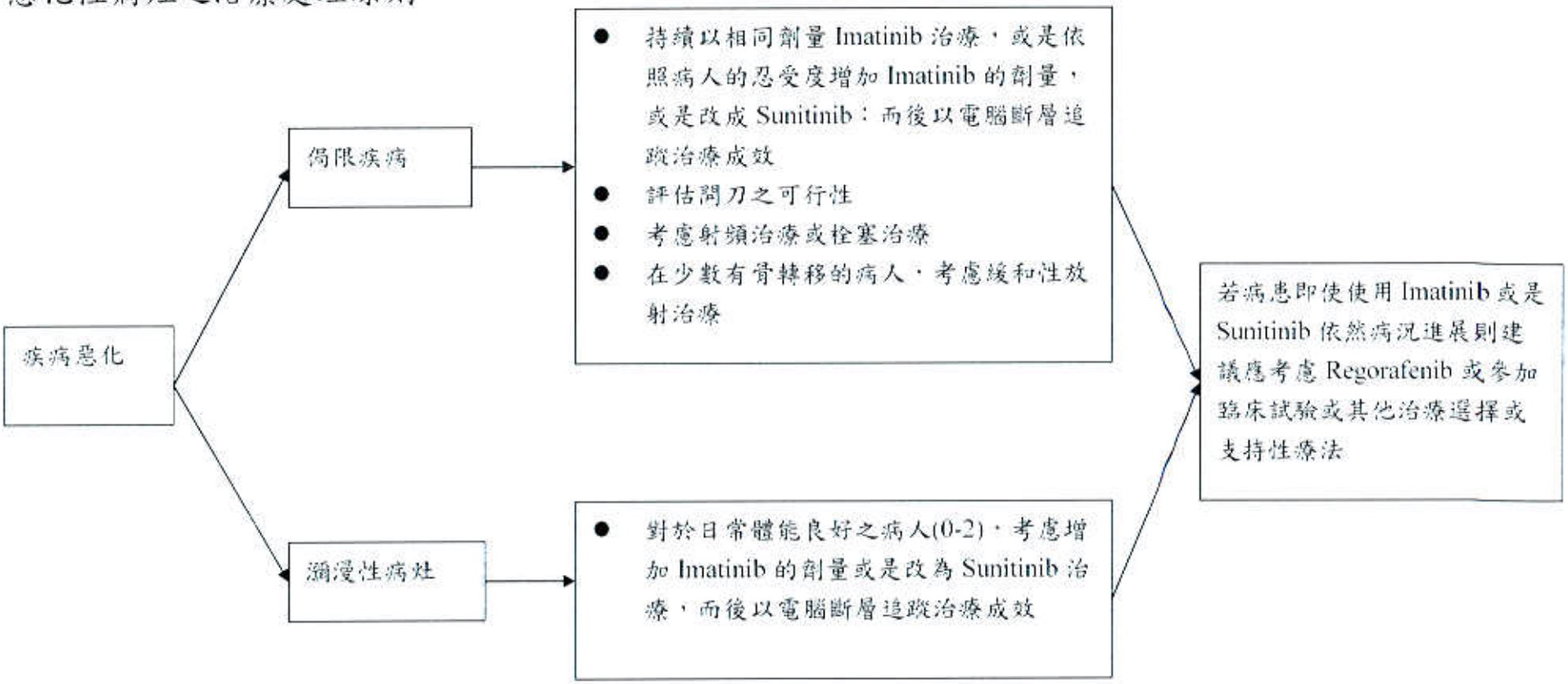
無法手術切除或轉移之胃腸道基質瘤病患



胃腸道基質瘤病患手術切除後處理原則



惡化性病灶之治療處理原則



七、標靶藥物治療原則

(一) Target Therapy

1.Imatinib Mesylate (Glivec®,基立克)

胃腸道基質瘤的癌性變化導致於酪胺酸激酶(tyrosine kinase)KIT[1]或血小板生長因子α受體(platelet-derived growth factor receptor alpha ;PDGFRA)[2]的活化。透過突變，使酪胺酸激酶不受外界調控，直接啟動下游的癌化訊息鍊，造成疾病[1,2]。Imatinib mesylate 是一個專一、效果強的小分子酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor ; TKI)，可有效抑制的酪胺激酶家族包含KIT 、PDGFRA與白血病專一之BCR-ABL融合基因。Imatinib可以有效的抑制表現KIT之白血病與胃腸道基質瘤細胞增生[3-5]。不論是突變或是非突變的KIT表現都會被Imatinib抑制，故可使用Imatinib來治療腸胃道基質瘤。

健保藥物規範-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(high power field)。D.腫瘤破裂。

2.Sunitinib Malate(SU11248, SUTENT®)

Sunitinib 是一個針對多標靶的 TKI，除了可以抑制 KIT 與 PDGFR，Sunitinib 亦可以作用在 vascular endothelial growth factor receptor(VEGFR1-3)、Fms-related tyrosine kinase 3、colony-stimulating factor(CSF)-1R 與 RET。因此 Sunitinib 除了有抗腫瘤的效果外，還有抗血管新生的效用。在細胞株的研究中，Sunitinib 可以抑制部分 KIT 突變對 Imatinib 產生抗藥性的細胞。

健保藥物規範-腸胃道間質腫瘤：

(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(99/ 2/ 1)。

(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(99/ 2 / 1)。

(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。（98/5/1）(99/ 2/ 1)

3. Regorafenib（Stivarga®）

Regorafenib 是一口服多重標靶酪胺酸激活酶抑制劑（ multi-targeted tyrosine kinase inhibitor ），能夠有效抑制 KIT、PDGFRA、fibroblast growth factor receptor（FGFR）、vascular endothelial growth factor receptor 1-3 （VEGFR1-3）、以及 RET 活化的細胞增生促進血管新生（angiogenesis）之訊息傳遞。此外，對於致癌基因 Raf、RET 等標的亦有

拮抗作用。根據臨床 II 期試驗結果顯示，使用 Regorafenib 治療無法切除或對 Imatinib 或 Sunitinib 有抗藥性的 GIST 病人，有高達 75%腫瘤反應率（tumor response rate）。

健保藥物規範-胃腸道間質瘤(GIST) (105/8/1)

(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。

八、放射線治療原則

無放射線治癒及輔助性治療之角色。

九、安寧緩和照護原則

若預期疾病難以治癒時，病人存活期小於 6 個月便適合安寧療護(Pomeranz & Brustman, 2005；Waldrop & Rinfrette, 2009）。若藉由症狀、檢驗數據、及確切的腫瘤診斷，證實臨床上該惡性腫瘤已經廣泛侵犯、或進展快速；功能分數（Palliative Performance Scale）低於 70%；拒絕進一步腫瘤治癒性治療，或者在治療之下仍持續惡化者，即可轉介緩和醫療團隊（彭等，2006）。

十、參考文獻

1.國家衛生研究院胃癌臨床診療指引,台灣癌症臨床研究合作組織.

2.Hirota S. Isozaki K, Moriyama Y.et al. Gain-of-fumction mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998;279:577-80.

3.Heinrich MC,Corless CL, Duensing A. et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. Science 2003;299:708-10

4.Heinrich MC, Griffth DJ, Druker BJ, et al. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571,a selective tyrosine kinase inhibitor. Blood 2000; 96:925-32.

5.Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. J Pharmacol ExpTher 2000;295:139-45

6.Tuveson DA, Willis NA,Jacks T,et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-kit on coprotein: biological and clinical implications. Oncogene 2001; 20:5054-8.

7.Joensuu H, Roberts PJ,Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor .N Engl J Med 2001;344:1052-6

8.Demetri GD, Von MM, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 2002;347:472-80

9. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991;265:1287-1289.

10. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma, First English ed. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.; 1995

11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma, 13th ed (in Japanese). Tokyo: Kanehara & Co., Ltd.; 1998

12. Macdonald JS, Smalley SR,Benedetti J,et al Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345(10):725-30

13. Kinoshita T, Nakajima T, and Ohashi Y. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur (UFT) for serosa negative advanced gastric cancer: results of a randomized trial by national surgical adjuvant study of gastric cancer. J Clin Oncol

23:308s, 2005

14.Shinichi Sakuramoto, Mitsuru Sasako, Toshiharu Yamagauchi, et al.Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007; 357(18):1863-5

15. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345(10):725-30

16. Jemail A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Chin. 2008;58(2):71-96.

17. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, openlabel,randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-697.

18. Br.J cancer 2006,10:94(7) 959-63.

19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v.2.2016

20.楊軍建(民 105) 。抗藥性胃腸道間質瘤（gastrointestinal stromal tumor）最新治療：Regorafenib（Stivarga®）。大同藥訊

完治率定義

Stage IV

1.Palliative C/T Oral form 及 Target therapy 治療持續達 3 個月。

2.直接轉安寧緩和治療沒有接受任何治療。

3. Palliative operation (bleeding,obstruction 等)。