

胃腸道惡性腫瘤診治新進展

蘇銘堯^{1,2}

¹ 林口長庚紀念醫院 內科部胃腸科

² 長庚大學醫學院

摘要

癌症一直高居國內死亡原因的第一位，而癌症死亡原因排行榜中，發生於消化系統的就佔了前十名中的五位，包括大腸直腸癌、肝癌、胃癌、食道癌與胰臟癌。如何早期診治消化道癌症，成為胃腸科醫師的重大使命。隨著內視鏡與相關器械的發展。針對早期診斷消化道癌症，我們可以利用染色內視鏡與放大內視鏡、窄頻影像系統、自體螢光內視鏡、內視鏡細胞鏡、共聚焦雷射顯微內視鏡等，來做消化道病灶的鑑別診斷；同時，針對早期消化道癌症，我們也可以內視鏡黏膜切除術、內視鏡黏膜下剝離術、內視鏡射頻腫瘤去除術等等方法。

以內視鏡方法來切除這些早期消化道癌症，從而避免致死性癌症的發生予減少廣泛性手術的風險，增進病患福祉。

關鍵詞：胃腸道腫瘤(GI Tumor)
內視鏡(Endoscopy)

前言

聞癌色變，人之常情，而隨著平均壽命的延長，似乎發生癌症的機會也愈來愈大。自1982年以來，癌症就一直高居國內死亡原因的第一位。台灣地區癌症發生率一直在上升，每年因癌症而死亡的比率也逐年在增加，1952年的為3.23%、1969年為6.40%、1971年為12.35%、1981年為15.97%、1991年為18.79%，1992年因癌症而死亡的人數已超過兩萬人，約佔所有死亡人數的19.26%，每五人即有一人死於癌症。1996年更升至23.18%，也就是幾近每四個人中間就有一人因癌症過世。文獻也證實癌症的確好發於高齡者的疾病，一般年齡加倍罹患的機率增為4倍。這對於即將邁

入高齡社會的現象，癌症患者數的增加，將變成是不可避免的事實。

雖然說癌症並不等於絕症，也不是絕對無法治療的疾病，不過對個人、家庭，社會的影響，是既寬又廣，目前的環境中，有誰周遭的親友不曾罹患過癌症。而隨時代的進步，也逐漸了解到癌症的產生，其實是許多因素交互作用的結果，其中遺傳基因是非常重要的因子，而這是先天的命定，目前仍然無有效的基因治療方法，對此刻生活著的人，這是很難以改變的因子。但是近年醫學與生化知識的進展告訴我們，後天的保健確確實實可減少許多癌症的發生，醫療技術與藥物等等的發展，雖未保證能治癒癌症，但至少提供了一個痊癒的機會，延長了一些病患的生命，也更提供較有品質的

生活。

而癌症死亡原因的排行榜，前十位中，發生於消化系統的就佔了五位，包括大腸直腸癌、肝癌、胃癌、食道癌、胰臟癌。因此胃腸科的醫師，在日常的工作中常常會碰到這些消化系統問題的病人，在進行診療時也必須留意這些病患是否有罹患癌症的可能。如何早期發現這些消化道癌症的病人，早期治療，就是胃腸科醫師的重大使命。

胃腸道腫瘤在早期通常都沒有症狀且不易察覺，一旦發展到晚期，治療效果及預後通常不佳。因此早期診斷早期治療就成了胃腸道腫瘤的重要觀念。對於胃癌，日本及韓國政府針對大於 40 歲的成年人進行上消化道攝影或內視鏡檢查篩檢，而我國目前僅針對高危險地區族群(馬祖)進行過大規模的篩檢。至於大腸癌，根據美國 2008 年指引，50 歲以上的成年人，每年一次糞便潛血檢查，每 5 年一次直腸鏡，每 10 年大腸鏡篩檢。但是若屬大腸癌高風險族群(家族一等親有早發性大腸癌、家族性腺瘤息肉或發炎性大腸疾病)，則建議提早篩檢並使用大腸鏡作為篩檢工具。我國國建署則建議 50 歲以上成年人每兩年一次糞便潛血篩檢，如結果為陽性，建議需接受全大腸鏡檢查，根據國健署初步篩檢結果，糞便潛血陽性患者接受大腸鏡檢，每兩個有一人有大腸息肉，每 22 人有一人發現有大腸直腸癌。很不幸，截至目前沒有一個有效、光依據檢驗就能篩檢測食道癌的方法。而很少食道癌病患是在早期，尚未有症狀時就被診斷出來，大多是因為其他症狀或疾病做內視鏡才意外發現。絕大部份的病人，通常都是食道癌生長了一段時間，已經蔓延出去，或有了症狀，例如吞嚥困難等等，才會去接受檢查，而發現食道病灶，此時已難寄望能做痊癒性的治療。而也因為食道解剖的特質關係，在治療前的檢查雖僅 2% 已有遠處轉移，但事實上癌細胞可能已經蔓延出去，而這些蔓延的病灶是目前醫學檢測所無法能偵檢出來的，文獻報告國外五年存活率因此也僅約在 11-22%，國內情形則更糟糕。由於食道癌是如此的難以早期發現，預後又是這樣不好，因此具發生食道

癌危險因子的人應該內視鏡檢查，例如 Barrett 的食道、常喝酒吸菸的人，必要時要做切片。內視鏡檢查也是目前唯一較能檢測早期食道癌的方法，若加上染色等輔助工具，即使較小的病灶也可能被找出來。這樣的策略或許可能幫助較早發現食道癌，達到早期治療，也預期會有較佳的治療結果。

一、早期消化道病變的發現與診斷

(一) 染色內視鏡與放大內視鏡

以早期消化道癌症來說，雖然早年歐美國家對於日本所聲稱的早期胃癌與早期大腸癌的病理診斷有所歧異，但近年來，已漸漸認同日本在早期消化道癌症的觀察與分類方法。雖然如此，在一般內視鏡下要發現早期胃癌和大腸癌仍是相當困難。以早期大腸癌來說，常常只是扁平的顏色較深區塊，有時伴隨表面輕微的隆起或凹陷，如果不仔細觀察且經驗豐富的內視鏡醫師，常常會視而不見。即使是發現了病兆，由於必須切片取樣，如果病灶的邊緣不明顯，常常在切片時沒有取到惡性的部位，因此而錯失了治療的先機。我們也曾發現某些大腸鏡患者在先前的大腸鏡檢查是正常的報告，若以腫瘤長大的速度來看，這些病人可能在當時就已有早期病變了，可見早期診斷之不易。

消化道的早期病變，無論是早期胃癌，大腸的腫瘤性息肉，以及食道的腸分化異常，多多少少皆有血管增生的情形，和週遭的正常黏膜不同，所以肉眼可見些許顏色深淺不同，而且病灶的表面黏膜也會和正常組織的紋路稍有不同。利用這些原理，內視鏡醫師們發明了一些觀察方法，如染色內視鏡法(Chromoendoscopy)，以各種不同的染劑，利用病灶與正常組織的相異性，加強其不同的顏色吸收，來突顯出病灶，如再搭配上可放大至 100 倍的放大內視鏡(Magnify endoscopy)，可以做很好的鑑別診斷，根據本院的研究顯示，以 0.2% Indigo Carmine 染大腸息肉組織，配合放大內視鏡觀察，根據日本工藤進英教授的分類方法，可以有 90% 之鑑別率來分辨息肉是屬於腫瘤性或是非腫瘤性病灶，前者需進一部切片治療，

後者則否，如此可減少許多不必要的治療風險及成本。

染色內視鏡雖然有其優點，但是，卻必須事先準備染劑，而且不同的部位需用不同的染劑，例如：Lugol 溶液用來染食道的黏膜病變，而 Indigo carmine 及 Crystal violet 則是用來作為大腸息肉的鑑別診斷等等，同時，噴灑染劑的量也很難拿捏，噴太多會干擾觀察，噴得太少又得不到應有的效果，而且，整個噴灑及觀察也要耗費時間，增加內視鏡檢查及治療時間。為了克服此一缺失，內視鏡廠商開發出一種對比影像更好的光源系統－窄頻影像系統(Narrow band imaging system)－又稱為非染劑之染色內視鏡。

(二) 窄頻影像系統(Narrow band imaging system)

內視鏡的發展已由過去的鏡片組，進化到光纖，以至於現在廣為應用的電子內視鏡系統。電子內視鏡是利用鏡頭的感光原件 CCD，接受可見光源在腸胃道黏膜的反射，經由三原色(紅、綠、藍)的數位訊號在電腦重組成像，因此，不必利用光纖傳導，進而擔心其斷裂或是失真，並且可以擁有良好的影像品質。

根據物理原理，波長愈長穿透力愈佳。另外，血管中的紅血球也會吸收藍光，使其反應出紅色。在可見光譜中，以紅光的波長最長，綠光次之，藍光最短。所以當我們使用特定的光源濾板，只讓特定波長的光線穿透出來，藍光(415 nm)可以顯現出黏膜的紅色微血管；綠色(540 nm)可以顯示出黏膜下較深層的血管，而過濾掉紅光；再利用病變部位會產生新生細小血管的特性，如此，可以使黏膜的病變部位與正常組織更容易區別開來，達到發現與鑑別診斷的目的。

和傳統內視鏡染色法比較，兩者都可提高病灶的對比，但在實際應用上，窄頻影像系統不必噴灑染劑，只需按個內視鏡上的按鍵即可切換，所以不必準備染劑，不必擔心染劑噴灑的量多寡，也可以減少檢查時間，減低受檢者的痛苦。根據本院之前所做的研究顯示，以窄頻光源影像系統及傳統的染色內視鏡及非染色之一般內視鏡檢查應用於大腸息肉的鑑別診

斷，前兩者幾乎一樣好，可達 90% 以上的診斷率，優於一般內視鏡的 80% 診斷率，這也是全球第一篇應用窄頻光源系統於大腸息肉鑑別診斷的論文發表。

除了應用於大腸鏡外，窄頻光源系統也可用來偵測早期食道與胃黏膜病變，如：食道的腸化生異常(Barrett's Esophagus)或是早期胃癌等，也有許多的研究論文顯示其比一般之胃鏡有更好的偵測與鑑別效果。另外，對於良性的胃食道逆流也有相當不錯的診斷效果。這些結果都顯示，窄頻影像系統對於消化道早期病變的診斷，有一定的助益，也可期待能帶來更佳的診治以及為病患提供更好的服務。

(三) 自體螢光內視鏡(Autofluorescence Endoscopy)

其原理在於正常與異常的組織會產生強弱不同的自體螢光，使用時利用特殊短波長光源激發組織產生自體螢光，再透過濾光器與色彩處理而強化腫瘤組織與正常組織的對比。在研究中，針對大腸癌的高危險族群，利用自體螢光內視鏡篩檢有 100% 的敏感性，但最大的缺點就是有高達 8 成的假陽性率，近年來，已發展出結合自體螢光、窄頻及高解析度影像系統的內視鏡來降低假陽性率的發生。此外，近來正發展使用外來的螢光物(如 anti-CEA 抗體)附著在腫瘤上，並搭配螢光內視鏡來早期偵測腫瘤。

(四) 內視鏡細胞鏡(Endocytoscopy)

超高放大倍率的內視鏡將組織放大 450 到 1125 倍，使用上可以直接觀察黏膜上的細胞，不需切片就可以直接分別惡性或良性的病兆，再研究中準確率可以達到 9 成。但是內視鏡細胞鏡仍有許多使用上的限制，包括他需要噴灑大量的甲基藍來觀察細胞型態，會造成大範圍觀察腸胃道黏膜的困難，另外，內視鏡細胞鏡僅能觀察最上層的上皮組織，對於深層的病灶無法偵測，而且使用上如何穩定鏡頭避免失真等問題仍需克服。

(五) 共聚焦雷射顯微內視鏡(Confocal Laser Endomicroscopy)

共聚焦雷射顯微內視鏡是將雷射共聚焦顯微鏡頭整合於傳統電子內視鏡頭端，在檢查前

經由局部或靜脈注射顯影物質(如 acriflavine 或 fluorescein)，當腸道黏膜吸收這些物質後，使用雷射光源激發，收集反射光源後將黏膜組織細胞重組成顯微的橫切面影像，與傳統內視鏡僅能看到黏膜組織的外觀相較，共聚焦雷射顯微內視鏡將影像延伸到細胞的層級，其優點在於不需切片就能在內視鏡即時診斷細胞是否有癌性變化。這一新技術為內視鏡的重大突破，同時為體內組織學研究提供了快速、可靠的診斷工具，使內鏡的臨床應用更為廣闊。在臨床研究中，結合色素內視鏡及共聚焦雷射顯微內視鏡，偵測潰瘍性大腸炎的病人，發現病兆的準確率為 97.8% 且陰性預測率為 99.1%，並可以減少許多不必要的黏膜切片。不過其確實的臨床實用性仍需更多的研究來證實。

(六) 消化道內視鏡診斷之結論

近年來，隨著高解析度內視鏡的發展，已大幅提升內視鏡對癌前病灶的診斷率。色素內視鏡在美國已被作為大腸癌高危險族群的篩檢工具，而窄頻內視鏡因為容易使用的特性也漸漸被廣泛應用。共聚焦雷射顯微內視鏡是內視鏡技術的重大突破，我們期待有更多的研究來證實其臨床的實用性。結合自體螢光、窄頻及高解析度影像系統的內視鏡也是值得期待的。我們希望藉著這些儀器的輔助，配合正發展中的內視鏡治療術，能達到早期診斷早期治療疾病，並減少病人治療的風險與不適。

二、消化道早期病變之內視鏡治療

(一) 內視鏡黏膜切除術(Endoscopic Mucosal Resection, EMR) 與黏膜下分離術(Endoscopic Submucosal Dissection, ESD)

發現及診斷出腸胃道病變後，在早期，即使是良性大腸腫瘤，如果長得太大或是形狀過於扁平無法以一般之息肉切除術切除者，患者可能需要接受進一步之外科手術治療，使得病患需擔負麻醉與手術的風險。

自日本發展出內視鏡黏膜切除術，利用在病灶黏膜下層注射食鹽水使其隆起後，再以息肉切除套環將病灶圈住後切除，利用此種方法，內視鏡醫師可以將各種不同形狀的胃腸道良性病灶切除套環將病灶圈住後切除，利用此

種方法，內視鏡醫師可以將各種不同形狀的胃腸道良性病灶切除，使病患免於接受手術的風險。林口長庚紀念醫院在 2003 年起為 175 位大腸息肉扁平性息肉或是腫瘤進行內視鏡黏膜切除術治療，病灶大小平均為 2 公分，所有的病灶皆成功地以內視鏡切除，並且沒有任何嚴重的併發症產生，顯示經由內視鏡黏膜切除術，我們可以将染色內視鏡或是窄頻影像診斷出來之良性或是早期胃腸道病變施以內視鏡治療，減少手術風險。

內視鏡黏膜切除術雖可切除早期胃腸道病變，但對於過大的病灶，往往需要分段切除而無法一次完整地將病灶切除，如此一來，可能有部分病灶切除不完整或是會增加病理組織診斷的困難性與病灶復發的危險性。為了克服此一問題，近年來日本的內視鏡專家發展出一種新的內視鏡治療技術—內視鏡黏膜下分離術來一次完整地切除較大的病灶。這種治療方法與黏膜切除術相似，先在黏膜下層注射一些溶液後將黏膜層與黏膜下層分離，再用一種特殊的切刀-IT Knife，如剝皮般將黏膜完整剝離出來，達到一次切除的目的。用此種治療方法，無論病灶大小，只要尚未侵犯黏膜下層，皆可完整地將其切除達到治療的目的。

(二) 內視鏡射頻腫瘤去除術(Endoscopic Radiofrequency Tumor Ablation)

早期的食道癌可以利用內視鏡黏膜下切除術，將病變處完全剷除，患者不但不需再開大刀，而且食道本身仍可完整保存，對於病患術後的生活品質有顯著的提升，但是對於食道的廣泛性病變，不但技術上有一定的困難度，而且有較高的併發症發生機率，尤其是術後往往會產生食道狹窄；近年來，發展出另一項新的早期食道癌根除術，即內視鏡射頻腫瘤去除術，由於操作簡便且併發症少，因此逐漸受到大家重視。

內視鏡射頻腫瘤去除術(HALO ablation system)，於 2001 年經美國食品及藥物管理局(FDA)許可應用於治療食道病變，台灣也在 2009 年經衛生署核准上市使用，目前市面上的內視鏡射頻腫瘤去除術可依電極板的種類

分成環狀(HALO 360)及局部(HALO 90)兩款系統，經由特殊的設計，電極板通電後，可均勻地將食道表皮燒灼於固定深度(0.1 cm)內，如此一來，不至於因燒灼過深而產生食道穿孔或術後狹窄的併發症；醫師在內視鏡的操作下，只需將特製的電極板置入患者食道中，之後再接通電流，依序將整段食道病變完整電燒去除即可。

巴瑞氏食道病變、扁平型的早期食道癌或食道的癌前病變，均適合接受內視鏡射頻腫瘤去除術。目前在歐美國家，多應用於根除巴瑞氏食道病變，許多文獻也都證實有相當好的治療效果。亞洲則多應用於食道癌之表層之早期病灶。但若是食道病變的型態屬於突出型，則因燒灼的接觸面無法均勻，因此較不適合。此外，若癌細胞已侵犯到很深的黏膜下層，因為具有相當高的淋巴結轉移機率，所以不適合做內視鏡射頻腫瘤去除術，而應採放射化學治療或外科手術治療。由於內視鏡技術的進展，我們可以在內視鏡射頻腫瘤去除術之前，利用先進的內視鏡技術(如內視鏡超音波、擴大內視鏡等)，先判斷食道癌的性質及侵犯深度，進一步決定是否適合做內視鏡射頻腫瘤去除術。

患者在全身麻醉的狀況下進行，醫師藉由內視鏡的操作，將特製的電極板置入患者食道中，之後再接通電流，依序將整段食道病變進行燒灼，至於灼傷後的食道表皮可利用內視鏡前方的透明蓋將之刮除，刮除後再進行第二次電燒，如此即可將食道黏膜內的腫瘤完整去除。但是由於是採用燒灼術去除腫瘤，因此術後並無檢體可送病理檢驗。

內視鏡射頻腫瘤去除術，提供巴瑞氏食道病變、早期食道癌患者治療上的一項既安全且有效的新選擇。與傳統開胸手術或內視鏡黏膜下切除術比較，不僅技術操作簡易，且併發症少，因此近年來逐漸受到大家的注目。

結 論

內視鏡的發展一日千里，發展的目標是以及早偵測及診斷早期胃腸道病變，發現更多可以用內視鏡治療的病灶，避免致死性癌症的

發生與減少廣泛性手術的風險，增進病患的福祉，這是所有消化系內視鏡醫師努力與研究的方向。

參考文獻

1. Su MY, Tung SY, Lien JM, et al. Magnifying Endoscopy with Indigo Carmine Contrast for the Differential Diagnosis of Adenomatous and Hyperplastic Polyps. *Gastroenterological Journal of Taiwan* 2001; 18-1: 25-34.
2. Su MY, Ho YP, Chen PC, et al. Magnifying Endoscopy with Indigo Carmine Contrast for Differential Diagnosis of Neoplastic and Non-neoplastic Colonic Polyps. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1123-7.
3. Tung SY, Wu CS, Su MY. Magnifying colonoscopy in differentiation neoplastic from nonneoplastic colorectal lesions. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2627-32.
4. Su MY, Hsu CM, Ho YP, Chen PC, Lin CJ, Chiu CT. Comparative Study of Conventional Colonoscopy, Chromoendoscopy and Narrow Band Imaging System in Differential Diagnosis of Neoplastic and Non-neoplastic Colonic Polyps. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2711-6.
5. McCallum AL, Jenkins JT, Gillen D, Molloy RG. Evaluation of autofluorescence colonoscopy for the detection and diagnosis of colonic polyps. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 283-90.
6. Yan BM, Van Dam J. In vivo real-time endocytoscopic visualization of blood flow in rectal microvasculature. *Endoscopy* 2008; 40: 534-6.
7. Kiesslich R, Goetz M, Vieth M, Galle PR, Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005; 15: 715-31.
8. Su MY, Ho YP, Hsu CM, et al. How to treat the colorectal neoplasms during colonoscopy? *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2806-10.
9. Su MY, Hsu CM, Ho YP, et al. Endoscopic Mucosal Resection for Colonic Non-polypoid Neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2174-9.
10. Lin WP, Su MY, Chiu CT, Hsu JM, Lin WR, Chen PC. Treating Colorectal Polypoid Neoplasms during a Colonoscopy. *Chang Gung Medical Journal* 2005; 28: 801-7.
11. Su MY, Hsu CM, Lin CJ, et al. Endoscopic Treatment of Colorectal Neoplasms: a simple and safe procedure to lower the incidence of colorectal cancers. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1297-302.
12. Kara MA, Peters FP, Fockens P, et al. Endoscopic video-autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 176-85.
13. Curvers WL, Singh R, Song LM, et al. Endoscopic tri-modal imaging for detection of early neoplasia in Barrett's oesophagus: a multi-centre feasibility study using high-resolution endoscopy, autofluorescence imaging and narrow band imaging incorporated in one endoscopy system *Gut* 2008; 57: 167-72.
14. F.J. van den Broek, P. Fockens, S. van Eeden, et al. Endo-

scopic tri-modal imaging for surveillance in ulcerative colitis: randomized comparison of high-resolution endoscopy and autofluorescence imaging for neoplasia detection; and evaluation of narrow-band imaging for classification of lesions. *Gut* 2008; 57: 1083-9.

15. Titi M, Overhiser A, Uluşarac O, et al. Development of subsquamous high-grade dysplasia and adenocarcinoma after successful radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2012; 143: 564-6.

Advances of Diagnosis and Treatment for Gastrointestinal Malignant Tumors

Ming-Yao Su^{1,2}

*¹Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine
Linkou Chang Gung Memorial Hospital;*

²Chang Gung University College of Medicine

Cancer death is the most cause of death in Taiwan. For the top 10 causes of cancer, there are 5 cancers origin from digestive system, including colorectal cancer, hepatoma, gastric cancer, esophageal cancer and pancreatic cancer. So, how to early diagnosis and treat gastrointestinal neoplasm became the most important mission for gastroenterologists. Due to progressive development of endoscope and instrument, we can perform chromo endoscopy, magnify endoscopy, narrow band imaging system, antofluorescence endoscopy, endocytoscopy and confocal laser endomicroscopy to make differential diagnosis of GI tract lesions. After early diagnosis of GI neoplasm, endoscopists can perform endoscopic therapy. Such as endoscopic mucosal resection, endoscopic submucosal dissection and endoscopic radiofrequency ablation, to resection the lesions, which can present advanced cancer mortality and avoid risk of radical surgery, improving quality of life of patients. (*J Intern Med Taiwan* 2015; 26: 150-155)