

早期胃腺癌和上皮下惡性腫瘤內視鏡治療的最新進展

謝子鈺

馬偕紀念醫院 消化內科

摘要

消化道內視鏡的進展已整個改變消化道腫瘤的診斷與治療方向，過去只能手術處理的消化道腫瘤，在今日可藉著影像強化內視鏡與內視鏡超音波來提早發現與鑑別診斷，另因器械的進步與完備，早期的胃腺癌與黏膜下的胃惡性腫瘤已可只靠內視鏡的切除來達到治癒的目的，性統性回顧與分析顯示相較於傳統外科手術，內視鏡的治療結合了手術時間短，併發症少與無異於傳統外科手術整體存活時間的優點。

關鍵詞：早期胃腺癌 (Early gastric cancer)

內視鏡黏膜下剝離術 (Endoscopic submucosal dissection, ESD)

胃黏膜下腫瘤 (Gastric subepithelial tumor, SET)

內視鏡全層切除術 (Endoscopic full-thickness resection, EFTR)

前言

過往胃腸科醫師的日常工作為內視鏡診斷出消化道腫瘤，藉由放射線影像（例如電腦斷層）作出臨床分期，而後轉介給外科醫師做手術切除，得到病理分期後再決定是否需進一步的化學治療。由於電子與光學儀器的進步和普及，近二十年來內視鏡的診斷與治療都有長足的進步，我們已不再滿足僅僅診斷出惡性的腫瘤，我們期望可以早期的發現這些病灶，並給予內視鏡治療來達到治癒的目標。本篇文章將介紹近年來內視鏡如何診斷早期胃腺癌 (adenocarcinoma)，與內視鏡的治療早期胃腺癌的適應症，另外本文亦將說明內視鏡如何處理胃黏膜下腫瘤 (subepithelial tumor)。相較於過往內視鏡在消化道的診斷與治療已是截然不同的

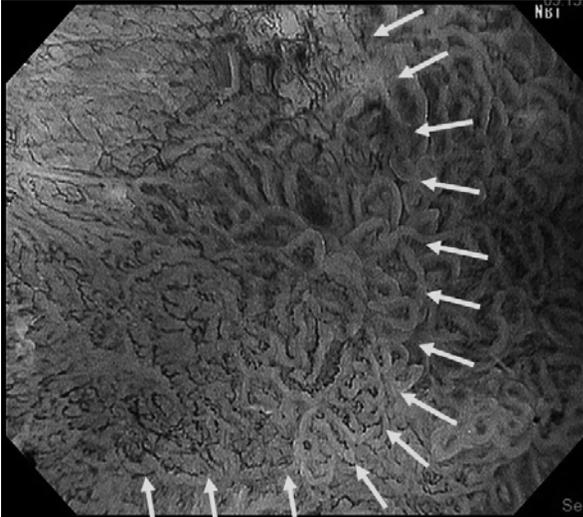
境界，希望藉此文章讓臨床醫師了解內視鏡在消化道的最新進展。

早期胃腺癌

(Gastric adenocarcinoma)

一、診斷

早期胃腺癌的定義是胃癌細胞僅侵犯黏膜層 (mucosa) 或黏膜下層 (submucosa)，尚未侵犯至肌肉層且無淋巴結的轉移 (T1)。早期胃腺癌的診斷提升有賴於影像強化內視鏡 (Image-enhanced endoscopy, IEE)，這包括了窄頻影像 (narrow band imaging, NBI)、色素內視鏡 (chromoendoscopy)、擴大內視鏡 (magnifying endoscopy) 等。臨床上最廣泛應用的是八尾建史教授 (Kenshi Yao) 所提出的血管加表面分類系統 (Vessel plus Surface classification system, VS



圖一：放大內視鏡下的早期胃腺癌（箭頭所指的區域可見早期胃腺癌其腺癌與正常的胃黏膜有分界線 (demarcation line)，箭頭內區域的上皮下微細血管與黏膜表面微細結構均不規則）

pattern)¹，結合窄頻影像與擴大內視鏡，分化型早期胃腺癌其腺癌與正常的胃黏膜有分界線 (demarcation line)、不規則的上皮下微細血管型態或微血管網消失、或不規則的黏膜表面微細結構型態或黏膜表面消失 (圖一)。

二、內視鏡治療

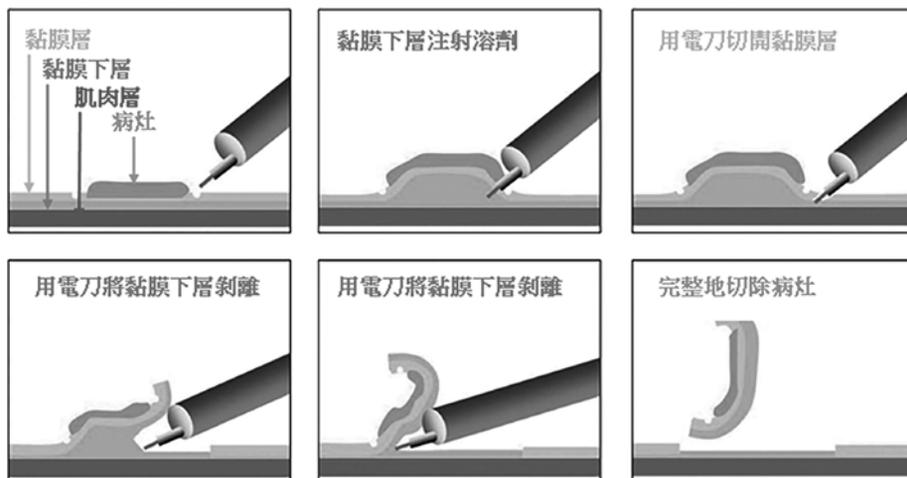
(一) 內視鏡黏膜切除術 (endoscopic mucosal resection, EMR)

在 1980 至 1990 年代中期，內視鏡處理早期胃腺癌的做法是內視鏡黏膜切除術

(endoscopic mucosal resection, EMR)，在病灶局部注射高張溶液使病灶隆起，輔以可通電的金屬線圈套環予以套住病灶並切除，這個方法經由日本一些醫師的改良，或使用雙腔內視鏡合併夾持鉗固定組織，或將內視鏡前端加上先端透明帽將病灶吸取入帽內再套紮切除²，相較於過往的姑息性治療，EMR 使得內視鏡治療早期胃腺癌達算是邁進了一大步。然而 EMR 的侷限性在僅只能處理小於一公分的病灶，對於較大的病灶無法達成一次性的切除 (en bloc resection)，分次切除 (piecemeal resection) 將難以進行準確的組織學檢查，造成殘留或復發的疑慮。

(二) 內視鏡黏膜下剝離術 (endoscopic submucosal dissection, ESD)

綜合 EMR 的優點與面臨的困境，在 1990 年代後期，日本內視鏡醫師發展出所謂的內視鏡黏膜下剝離術 (endoscopic submucosal dissection, ESD)(圖二)³。其原理為使用內視鏡電刀將病灶的黏膜層與黏膜下層完整移除，保留肌肉層，這樣做法的好處在於跳脫了病灶大小的限制，並可確定將肌肉層以上的病灶移除。ESD 步驟為先用內視鏡電刀標記病灶的範圍，此步驟為確保水平面上有疑慮的組織都可以被包覆進來予以切除；第二步驟在黏膜下層注射高張溶劑，其目的在於提供內視鏡電刀一個緩衝的空間，得以切除黏膜下層而不致傷及其下的肌肉



圖二：內視鏡黏膜下剝離術 (ESD) 示意圖

圖片來源³：World J Gastrointest Endosc. 2012; 4(10): 438-447, 部分修改

層造成出血或穿孔，為了良好顯示注射後的黏膜下層，一般醫師會在溶劑中加上藍色的顏料“靛藍胭脂紅”(indigo carmine)，這樣在切除組織時就可確保電刀應切除的位置，另外在ESD發展初期所注射的溶劑為玻尿酸，因玻尿酸的高分子量注射後溶劑不易流失，可以長時間維持黏膜下層的空間，但隨著技術的成熟與廣泛應用，今日在做早期胃腺癌的黏膜下層注射，溶劑選用一般的生理食鹽水即可達到良好的隆起；第三步驟為使用內視鏡電刀將黏膜層切開，露出黏膜下層；第四步驟是將電刀逐步剝離黏膜下層直至整塊組織移除。上述的步驟看似十分簡單，但ESD操作困難之處在於內視鏡只有一個操作孔洞，只能容許一支操作器械也就是內視鏡電刀做黏膜下層的剝離，無法像腹腔鏡手術般可以有多个操作孔洞各司其職，打個比方如果腹腔鏡手術是用刀叉在切牛排，那ESD就是只允許用一支刀來剝離牛筋。而ESD的許多設計與原理，例如利用內視鏡前端的先端透明帽(transparent cap)來撥開組織、黏膜下層注射提供電刀操作空間、電刀切除的次序與利用重力牽引組織等等均是用來克服此一難題。

雖然可以使用內視鏡切除早期胃腺癌，但切下來的組織並不包括胃外部的淋巴結，因此如何就切除的組織來判定是否有淋巴轉移的風險就相當重要。日本後藤田卓志教授(Takuji Gotoda)於2000年在Gastric cancer發表的論文

裡⁴，就5265位早期胃腺癌且施行胃切除與D2淋巴結廓清的患者進行回溯性的研究，得到的結論為下列情況將沒有淋巴轉移的風險：

- (1) 分化性的腺癌(differentiated adenocarcinoma)，癌細胞局限於黏膜層(intramucosal cancer)，病灶無潰瘍，檢體無微小淋巴或微細血管侵犯(lymphatic-vascular invasion)，病灶大小可以無限制(irrespective of tumor size)
- (2) 分化性的腺癌，癌細胞局限於黏膜層，病灶有潰瘍，檢體無微小淋巴或微細血管侵犯，病灶需小於3公分
- (3) 未分化的腺癌(undifferentiated adenocarcinoma)，癌細胞局限於黏膜層，病灶無潰瘍，檢體無微小淋巴或微細血管侵犯，病灶需小於2公分
- (4) 分化性的腺癌，癌細胞局限於黏膜下層淺層(SM1，指黏膜下層500 μm以內)，檢體無微小淋巴或微細血管侵犯，病灶需小於3公分

經由上述的結論，與日後一系列ESD的研究，我們得到ESD應用於早期胃腺癌的適應症如下表一⁵。

三、與傳統手術的比較

自ESD發展為治療早期胃癌的方法以來至今已約25年，系統性回顧與分析可得知⁶，與傳統外科手術比較起來ESD可顯著縮短手術時

表一：ESD應用於早期胃腺癌的適應症⁵

深度	潰瘍		分化腺癌		未分化腺癌	
黏膜層	無	腫瘤直徑	≤ 2 cm	> 2 cm	≤ 2 cm	> 2 cm
		淋巴結轉移比率	0%	0%	0%	2.8%
	有	腫瘤直徑	≤ 3cm	> 3cm	≤ 2 cm	> 2 cm
		淋巴結轉移比率	0%	3%	2.9%	5.9%
黏膜下層 500 μm 以內		腫瘤直徑	≤ 3cm	> 3cm	任何大小	
		淋巴結轉移比率	0%	2.6%	10.6%	

綠色：絕對適應症

橘色：擴大適應症

紅色：相對適應症

間達 128 分鐘，減少住院天數達 7 天，降低因手術造成的死亡率(OR=0.21)，減低整體的併發症(OR=0.47)。雖然有這些好處，與之而來的是 ESD 有著較高的局部復發機率(OR=5.42)，較多的異時性癌症(metachronous cancer)(OR=10.84)與同時性癌症(synchronous cancer)(OR=6.59)，較低的無病存活率(disease-free survival)(HR=4.58)與較低的無復發存活(recurrence-free survival)(HR=1.99)，但在整體存活期(overall survival)與疾病特定存活期(disease specific survival)兩者並無統計上的差異。鑒於 ESD 在早期胃腺癌治療的優點，今日包括 NCCN 與 ESMO 治療指引^{7,8}，ASGE 與 ESGE 治療準則^{9,10}均將 ESD 列為早期胃腺癌的標準治療。

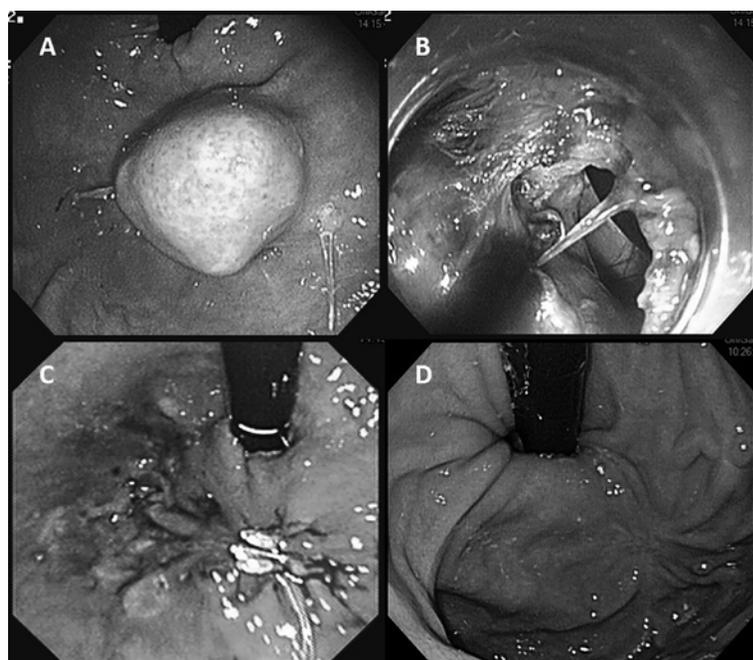
胃黏膜下腫瘤 (gastric subepithelial tumor, SET)

胃部的腫瘤除了表面黏膜的胃腺癌，還包括了胃黏膜下層組織或胃肌肉層所長出的腫瘤，我們統稱胃黏膜下腫瘤(gastric subepithelial tumor, SET)，大部分的 SET 是良性，例如平滑肌瘤(leiomyoma)、迷走胰(ectopic pancreas)、脂肪瘤(lipoma)、史旺細胞瘤(Schwannoma)，但胃淋巴瘤(lymphoma)、神

經內分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)、基質瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)則歸為惡性的腫瘤。相較於早期胃腺癌，第一級的神經內分泌瘤(G1 NET)以及小於 5 公分的胃基質瘤多為局部性腫瘤，不易有淋巴轉移或遠處轉移，也因此局部性的切除此類腫瘤是可達成治癒的目標^{11,12}，過往此類病人接受腹腔鏡手術楔狀切除術(laparoscopic wedge resection)可達良好的預後。

一、內視鏡切除胃黏膜下腫瘤

在 ESD 技術愈發成熟之際，胃腸科醫師對內視鏡手術也不再局限於黏膜下層的切除，因為內視鏡縫合技術的熟捻及進步，今日的內視鏡手術已可施行胃組織的內視鏡全層切除(endoscopic full-thickness resection, EFTR)^{13,14}，原理是利用內視鏡電刀將胃的肌肉層部分或全部切除，切除組織後所遺留的創面甚至穿孔(perforation)，則利用內視鏡止血夾(endoclip)輔以內視鏡尼龍套環(endoloop)將傷口如收口袋般收緊，來達到閉合傷口而癒合的目的(圖三)。事實上內視鏡閉合穿孔的方法與器械均與日進步^{15,16}，上述的方法僅是其中之一，近年來新發展出的方法如 clip-over-the-line 則利用止血夾配



圖三：內視鏡全層切除術(EFTR)切除胃基質瘤

- A：胃基質瘤
- B：內視鏡電刀施行胃全層切除方得以移除胃基質瘤，可見腹腔內的肝臟組織
- C：內視鏡止血夾(endoclip)輔以內視鏡尼龍套環(endoloop)將傷口如收口袋般收緊，來達到關閉穿孔
- D：五個月後內視鏡追蹤可見傷口已癒合

合著牙線或尼龍線來牽引閉闔傷口，新的器械如內視鏡吻合夾 (over-the-socket clip, OTSC)，更新的內視鏡縫線系統 (Overstich) 則達到胃部全層組織的縫合，已經完全等同外科手術的縫合技術。也因此今日的進階內視鏡治療技術已從胃黏膜下層的切除延伸到胃全層組織的移除，治療範圍也從早期胃腺癌到胃黏膜下腫瘤。

二、與傳統手術的比較

關於胃基質瘤使用內視鏡切除與腹腔鏡切除的性統性回顧與分析得到的結果顯示¹⁷，兩者間的住院天數與術後併發症並無顯著的差異，內視鏡切除有著較少的手術時間，病人可較快使用軟質食物，雖然內視鏡切除有較高的檢體邊緣陽性 (R1 resection)，但兩者的腫瘤復發率與五年的無病存活率 (disease-free survival) 並無差別。

結 論

內視鏡的診斷與治療在近二十年有著飛躍性的成長與突破，而我們須特別注意的是，唯有臨床醫師在做胃鏡時仔細的辨別出早期胃腺癌的病灶，轉介給專門的醫師施行 ESD，並配合病理科醫師詳細的判讀檢體，才可確實的幫助到早期胃腺癌的病人。在黏膜下腫瘤的部分，亦需要臨床醫師善用內視鏡超音波的診斷，來判定需要內視鏡移除的病灶。醫學的診斷與治療日新月異，唯有不斷充實與吸收新知，才能真正造福民眾。

參考文獻

1. Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragunath K. Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* 2009;41(5):462-7.
2. Inoue H, Endo M, Takeshita K, Yoshino K, Muraoka Y, Yoneshima H. A new simplified technique of endoscopic esophageal mucosal resection using a cap-fitted panendoscope (EMRC). *Surg Endosc* 1992;6(5):264-5.
3. Asano M. Endoscopic submucosal dissection and surgical treatment for gastrointestinal cancer. *World J Gastrointest Endosc* 2012;4(10):438-47.
4. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3(4):219-25.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer* 2023;26(1):1-25.
6. Liu Q, Ding L, Qiu X, Meng F. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2020;73:28-41.
7. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(2):167-92.
8. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(10):1005-20.
9. ASGE standards of practice committee; Forbes N, Elhanafi SE, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on endoscopic submucosal dissection for the management of early esophageal and gastric cancers: summary and recommendations. *Gastrointest Endosc* 2023;98(3):271-84.
10. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy* 2022;54(6):591-622.
11. von Mehren M, Kane JM, Bui MM, et al. NCCN Guidelines Insights: Soft Tissue Sarcoma, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(12):1604-12.
12. Sok C, Ajay PS, Tsagkalidis V, Kooby DA, Shah MM. Management of Gastric Neuroendocrine Tumors: A Review. *Ann Surg Oncol* 2024;31(3):1509-18.
13. Tada N, Kobara H, Nishiyama N, Fujihara S, Masaki T, Uedo N. Current Status of Endoscopic Full-Thickness Resection for Gastric Subepithelial Tumors: A Literature Review Over Two Decades. *Digestion* 2023;104(6):415-29.
14. Kim CG. Endoscopic Treatment for Gastric Subepithelial Tumor. *J Gastric Cancer* 2024;24(1):122-34.
15. Akimoto T, Goto O, Nishizawa T, Yahagi N. Endoscopic closure after intraluminal surgery. *Dig Endosc* 2017;29(5):547-58.
16. Nomura T, Sugimoto S, Temma T, Oyamada J, Ito K, Kamei A. Reopenable clip-over-the-line method for closing large mucosal defects following colorectal endoscopic submucosal dissection: A feasibility study. *Endosc Int Open* 2023;11(8):E697-702.
17. Wang C, Gao Z, Shen K, et al. Safety and efficiency of endoscopic resection versus laparoscopic resection in gastric gastrointestinal stromal tumours: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(4 Pt A):667-74.

Update on Endoscopic Therapy for Early Gastric Adenocarcinoma and Subepithelial Malignancy

Tze-Yu Shieh

*Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Mackay Memorial Hospital*

Advances in gastrointestinal endoscopy have fundamentally shifted the diagnostic and therapeutic approach to gastric tumors. Historically, surgical resection was the primary treatment option for gastric neoplasms; however, with the advent of image-enhanced endoscopy (IEE) and endoscopic ultrasound (EUS), early detection and differential diagnosis are now achievable. Furthermore, with advancements in endoscopic instruments and techniques, early-stage gastric adenocarcinoma and subepithelial gastric malignancies can be effectively treated with curative intent through endoscopic resection alone. Systematic reviews and meta-analyses indicate that endoscopic therapy, when compared to conventional surgical intervention, is associated with shorter procedure times, reduced complication rates, and equivalent overall survival outcomes.