

胃癌之內科學診斷與治療

長庚紀念醫院肝膽胃腸科 林淳榮醫師 / 陳邦基教授

胃癌之發生率與危險因子

胃癌是全世界好發的癌症之一，根據衛生署民國 89 年國人癌症死亡原因之統計，胃癌排名第四位。在所有的消化系癌症中則排名第三，僅次於肝癌及大腸直腸癌。每十萬人口死亡率胃癌佔 10.70 人，男女比約 2 比 1。胃癌的成因很複雜，但大致上與飲食等環境因素有關。回顧過去研究文獻，有關胃癌的「危險因子」大略介紹於下：

食物：據統計喜吃醃烤食物、燒烤肉類，醬菜鹹魚等鹽漬物者，胃癌的發生率較高。抽煙、喝酒也較容易促進胃癌的發生。在另一方面，吃新鮮水果和蔬菜，食用牛奶和維他命 C 則相對胃有保護作用，較少發生胃癌。移民至夏威夷之日裔族群因飲食改變，胃癌的發生率較低。

硝酸鹽和亞硝酸鹽：食物的保存及調理方式與胃癌的發生有密切的關係，食物內的硝酸鹽，經腸胃內細菌還原成亞硝酸鹽，與其他胺類再形成硝酸胺、亞硝酸胺。動物實驗已證實亞硝酸胺為極強的致癌物。但低溫可抑制硝酸鹽轉變成亞硝酸鹽，本世紀中期後冰箱在北美洲變成必備的家電用品後，有學者指出這或許是美國胃癌發生率下降的原因之一。

慢性萎縮性胃炎與黏膜腸上皮化生：年齡愈大，因萎縮性胃炎其胃酸分泌較低，胃黏膜易形成腸上皮化生，增加胃癌的機會。慢性萎縮性胃炎與黏膜腸上皮化生的比率也愈高。至於腸上皮化生在病理化驗有可分成三種亞型，以分化不完整的第三種亞型產生癌變的機會最高。

幽門螺旋桿菌：胃內長期感染此細菌可引起慢性萎縮性胃炎，及一些免疫發炎反應。自 1990 初起就有許多研究報告指出，這細菌的感染與消化性潰瘍、胃淋巴癌有相當密切的關係。雖然有些證據顯示此幽門桿菌感染與胃體和胃竇部位的腺癌有關。目前並無直接的證據顯示預防或治療幽門桿菌感染可以降低胃癌發生的機率，但它的致癌機轉仍在研究中。

其他如**性別、A 型血型、惡性貧血、先前的胃部外科手術（殘餘胃）、胃息肉(大於 2 公分)、煙草和酒精濫用**皆是胃癌之可能危險因子

胃癌常見之症狀

在胃癌早期大多數的病人不會有症狀，但若有不適時，即一般人所謂的消化不良，或是上腹部脹痛不適，伴有輕微的噁心、呃酸反胃、胃灼熱感、腹脹、打嗝、食慾不振、胃口改變、全身倦怠無力或者是下痢等等。因癌症早期幾乎不會有症狀，有文獻估計胃癌細胞形成到臨床出現症狀期間可能長達 20 個月以上，這也是胃癌早期不易診斷的原因之一。日本由於做常規篩檢，近乎一半的胃癌都於早期被診斷出來。但在美國和台灣胃癌早期的診斷率約僅有百分之十幾，是我們應多加宣導與努力之處。

至於進行型，或較晚期的胃癌病人，除上腹不適、胃口較差、體重下降等，但大多數會因胃癌位置、合併潰瘍、或遠處轉移而有較明顯的症狀。如腫瘤長在胃的入口贛門處，至較容易有堵塞的感覺，

嚴重時會造成吞嚥困難。若生長於幽門處也就是胃出口，則常有飽脹感，食物不易通過，常伴有胃酸逆流或未完全消化的食物嘔吐。腫瘤併發潰瘍而出血時，會有嘔血、解黑便現象，嚴重者會有頭昏、暈倒、貧血甚至休克的現象。若已轉移至其他器官則會因癌細胞侵犯的地方不同，而有許多不一樣的症狀，例如侵犯後腹壁淋巴與神經，會引起劇烈疼痛及下肢水腫。癌細胞散佈到腹腔時會產生腹水，有時會先轉移到左鎖骨附近的淋巴結，或是跑到卵巢。這總總多變的情況，有時不易立即診斷出病因是胃癌轉移。

幽門螺旋桿菌與胃癌之相關性

幽門螺旋桿菌是一種革蘭氏陰性的螺旋狀桿菌，大小約為二至四微米。於 1982 年在胃內被發現，它通常寄居在胃黏膜層與黏液之間，可分泌多種不同的酵素，其中最重要的一種叫作「尿素酉每」。此酉每可以把尿素轉化為氨，形成鹼性環境保護此菌不被胃酸的傷害。它也分泌許多消化酵素，破壞胃黏膜的表皮細胞，吸引胃上皮細胞附近的一些發炎性細胞，造成胃黏膜的發炎。從很多西方病例對照及世代之流行病學研究發現，胃癌病人感染幽門螺旋桿菌的比率，遠高過非胃癌的人之感染率。因此 1994 年 WHO 將幽門螺旋桿菌歸類為人類致癌物。1997 年國際著名期刊「自然」發表了此菌的基因序列，這是第一個腸道致病原基因被完全序列出來，對將來治療預防研究大有助益。台灣地區的成年人，幽門螺旋桿菌平均感染率根據台大報告為 54.4%，而胃癌病人感染率為 66.2%，兩者差距不大，顯示在台灣胃癌形成的因子仍應是多重因子。

如同多數的癌症一樣，胃癌的發生也是經由許多因子、多步驟致癌機轉導致的結果，幽門螺旋桿菌可能只是其中重要的的因子。而胃癌的發生假說中，從流行病學與病理研究目前大家都接受，慢性胃炎－胃黏膜萎縮－（合併腸化生）－胃表皮細胞變性－癌變－真正的胃癌，這過程中的每一階段都是許多因子相互作用的結果。而幽門螺旋桿菌感染幾乎都會導致胃炎，但大多數的人終生僅是有胃炎症狀，一些人會發生消化性潰瘍，另有些人則罹患淋巴瘤；依西方研究推測約有 1% 的人將發展成胃癌。但從不同地區或國家研究的結果，則會有了不同的結論。在歐美胃癌發生率較低的國家，發現幽門螺旋桿菌血清抗體的盛行率和胃癌的累積發生率及死亡率有明顯的相關。在日本，非洲地區或台灣地區的馬祖，其相關性就很低。若比較胃癌患者和非胃癌患者幽門螺旋桿菌的感染率，再換算其危險比，可發現在歐美地區從 2.8 至 6.0 不等。可是依據亞洲地區與台大等醫院的研究結果，台灣、日本和大陸等地，其相關性卻不高，危險比約在 0.9-1.6 之間，並無統計上的意義。而此結果可能是因種族差異，也可能是在胃癌高危險與低危險地區環境因子不同。

在幽門螺旋桿菌感染與胃癌之致病關係的假說中，以不同菌株、與其擁有不同毒性因子的說法最為熱門。目前研究指出非所有菌株的幽門螺旋桿菌都一樣，有些菌株毒性較強，有些則否，甚至可能具保護作用。此差異在於有些品系具有 Cag A (cytotoxin associated gene) 以及 Vac A (vacuolating cytotoxin)，這些細菌蛋白質會使胃表皮細胞受損，並誘發免疫反應。在歐美胃癌患者的幽門螺旋桿菌屬於 Cag A 菌株居多，但亞洲地區台灣包括絕多數的幽門螺旋桿菌都具 Cag A，然而胃癌相關性並不顯著。在台灣的研究曾發現某些菌株含有一 26KD 大小的蛋白，25% 的胃癌病人出現它的抗體，但非胃癌患者則無。

基於以上的研究證據，幽門螺旋桿菌的根除是否能預防胃癌的發生呢？有些研究指出一些幽門螺旋桿菌可能像腸內的細菌，不僅無害，反具保護效果，根除後反使胃食道逆流的機會上升，並提高食道下端病變的可能。所以在無症狀的幽門螺旋桿菌患者是否要接受三合一根除治療，醫界並無共識！在台灣地區依現有臨床證據，根除幽門螺旋桿菌感染來預防胃癌的說法尚待研究證實。

如何診斷胃癌

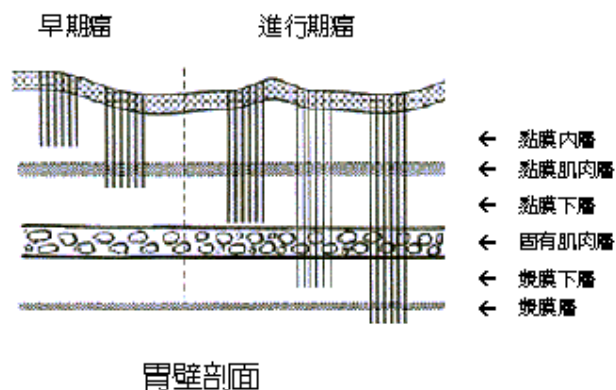
確定診斷胃癌最普遍的工具，就是上消化道鋇劑攝影與上消化道內視鏡（也就是俗稱的胃鏡）。一般說來，X光鋇劑攝影其好處是檢查時不若內視鏡般不舒服，又可觀察消化道運動的情形，但缺點是有病變時無法直接取得組織切片來得到正確病理診斷，因此檢查發現異常時常必須再接受上消化道內視鏡切片來確定診斷。最新的內視鏡術是利用一條原子筆粗之導管將光線送入胃內，再利用前端電子攝影頭取得影像，然後將影像訊號經電腦處理，在電視銀幕上呈現出來。這些新科技提供更精細的解析度、更廣的視野，使胃部病灶無所遁形。結合其他視訊設備，也可做錄影，可做遠方傳訊，更有助於一些病例的討論與教學。本院內視鏡治療中心更例行性引用日本內視鏡染色法（Indigocarmine Chromoendoscopy），以區分胃糜爛與早期胃癌病灶。

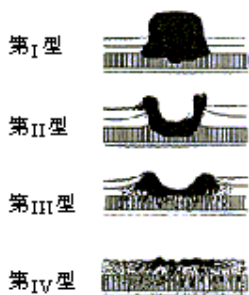
其他常用來檢查上消化道的工具還包括腹部超音波、腹部電腦斷層掃描、內視鏡超音波等。通常這些檢查項目是檢查已發現病灶的病患，用來評估惡性病灶蔓延的程度、有無侵犯到鄰近組織，是否有轉移跡象，有做為癌症分期或手術治療可能性的評估用的，而非用來作第一線的篩檢。

總之，胃癌確切的診斷仍是依靠病理組織切片，切片生檢的取得需經由上消化道內視鏡檢查，當診斷確定時，進一步利用腹部超音波、腹部電腦斷層、內視鏡超音波等來評估疾病的嚴重度，決定治療方式。目前並沒有靠抽血生化檢查就能診斷出胃癌的工具，即使是胃鏡也決非萬無一失，醫師的經驗，高度臨床懷疑，與重覆內視鏡追蹤都相當重要

胃癌之分期

臨床上依據腫瘤之侵犯深度，而分為早期癌(early cancer)和進行癌(advanced cancer)。早期癌因侵犯胃壁之黏膜層(mucosa)或黏膜下層(submucosa)，又可稱為表淺型。早期胃癌根據日本內視鏡學會的分類標準，可分為三個基本型：第 I 型是指凸出型，具有表淺性明顯的隆起。第 II 型又分為 IIa、IIb 及 IIc 三種亞型，IIa 即平凸型，意思是說只有些微的隆起者；IIb 是平平型，無任何隆起或陷凹；IIc 是平凹型，即略有陷凹者。第 III 型是潰瘍型，但癌細胞僅侷限於潰瘍周邊黏膜。進行癌依 1926 年德國病理醫師 Borrmann 將肉眼觀的形態分為四種基本類型：第 I 型是息肉型或凸出型；第 II 型是周圍具有隆起邊緣的潰瘍稱為凹陷型；第 III 型是潰瘍且其邊緣已有浸潤者；第 IV 型是廣泛性浸潤型，無明顯界限，向胃腔內凸出不明顯，黏膜可有潰瘍，胃壁增厚變硬，稱為硬性癌；若擴及全胃時稱皮革胃(革袋狀胃癌)。





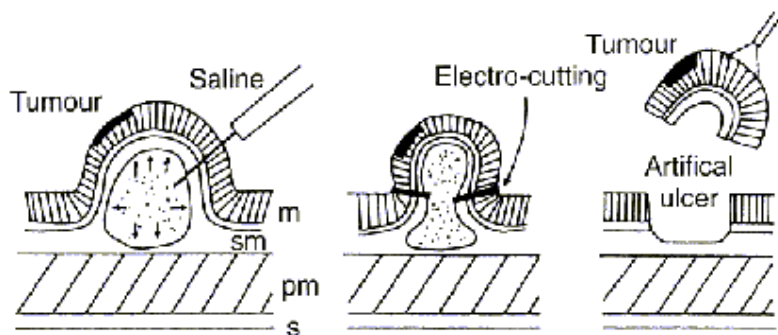
進行癌肉眼觀四種基本型態
(依Borrmann分類)

早期胃癌之內視鏡診斷與治療

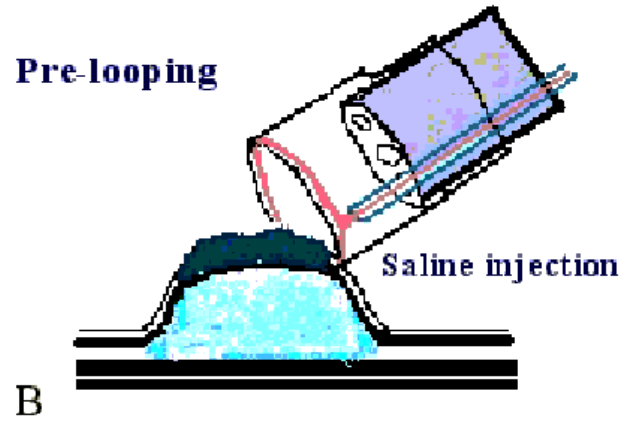
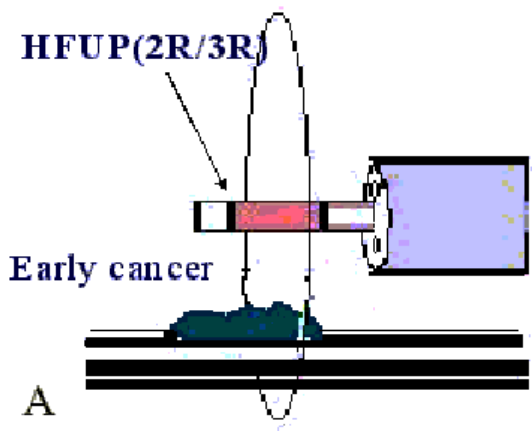
由於日本的胃癌發主率居世界之冠，他們對早期診斷的篩檢工作特別努力，早期胃癌的病例約佔 1/2 以上，相對我國則不及五分之一，值得我們努力推廣。因此除了有胃癌危險因子外，建議 50 歲以上之中老年人有上腹不適，應及早接受胃鏡檢查。

早期胃癌:只侵犯到胃黏膜層或黏膜下層，淋巴腺的轉移不予考慮,治療仍以手術為主, 預後相當良好, 5 年存活率可達 90%。根據手術後檢體分析：若胃癌只局限於胃黏膜層，有 1 至 3%局部淋巴腺的轉移；侵犯到黏膜下層者 15 至 20%有淋巴腺的轉移。於是在日本多數的胃黏膜層早期胃癌可接受局部切除治療，而根據日本胃癌協會建議符合： 1) 胃黏膜層胃癌 T1M 2)無潰瘍病灶 3) 胃癌分化良好 4) 凸出型小於 2 公分，表淺型或凹陷型小於 1 公分可接受內視鏡黏膜切除術治療。

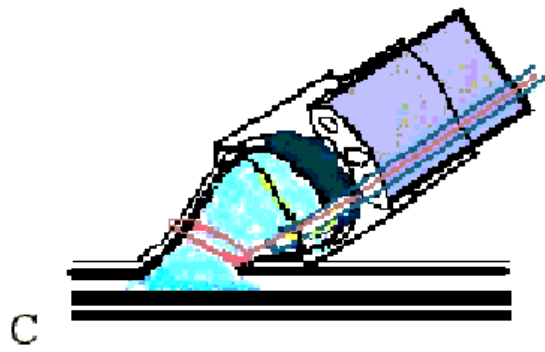
日本多田醫師 (Tada) 於 1983 年發展「剝皮切片法」(Strip biopsy) (圖一)，在胃內視鏡下將生理食鹽水 2-4cc 注入病灶黏膜下，使之隆起，用高頻電刀套住病灶以切除。切下的標本，進行病理檢查，判定檢體邊緣胃癌浸潤與有無脈管或黏膜下層侵犯。近來內視鏡超音波之應用可更準確的評估胃癌侵犯深度與胃鄰近淋巴腺轉移，能更進一步提高內視鏡黏膜切除治療之安全性。本院內視鏡治療中心 3 年前亦添購了高頻細徑內視鏡超音波探頭 (UM-2R/3R) 設備，於診斷早期胃癌正確率達 75%以上，這是輔助內視鏡黏膜切除術的一大利器；並採用日本井上晴洋醫師 (Inoue) 於 1996 年研發推廣之「EMRC」法 (圖二)，藉內視鏡透明套頭將黏膜病灶吸起並切除，能更方便且有效切除胃黏膜層胃癌 (圖三)，期待將來累積更多臨床經驗能提高早期胃癌的治癒率。



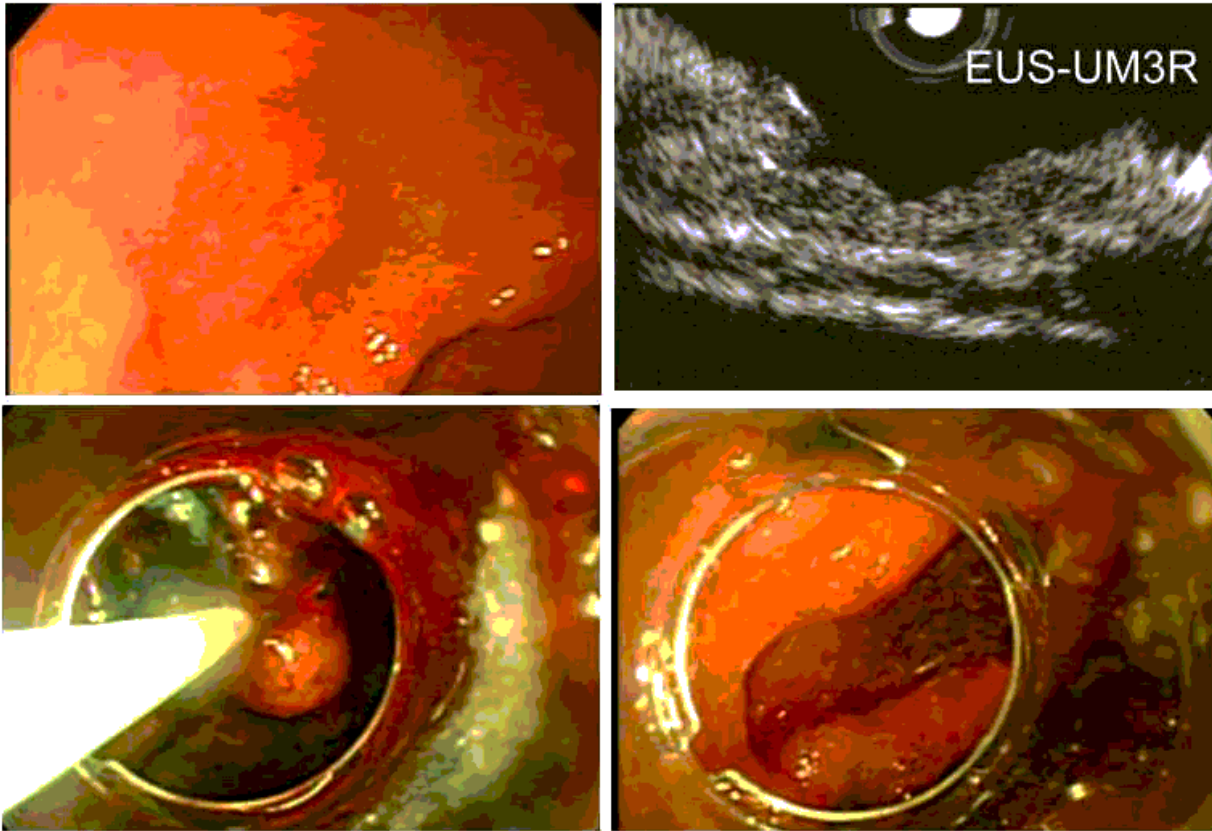
圖一 Strip biopsy



Suction & Snaring



圖二 EMRC 法



圖三 49 歲男性，早期胃癌病例於本院接受內視鏡黏膜切除治療

結論

在過去一世紀，衛生環境的進步，根除各種傳染病與篩檢遺傳基因疾病的努力下，人類壽命已延長許多，未來千禧年將是對抗各種癌症的重要世紀。從內視鏡儀器的發展與應用，飲食衛生的改進，與幽門螺旋桿菌之致病機轉的明朗，在台灣胃癌的防治與早期診斷已露曙光。期待國人恐懼胃鏡檢查與「癌症乃絕症」的心理，能藉更多衛教與宣導，獲得正確的認識。也期許更多慈善團體的贊助，與消化界同仁的努力，以打贏這場胃癌戰爭。