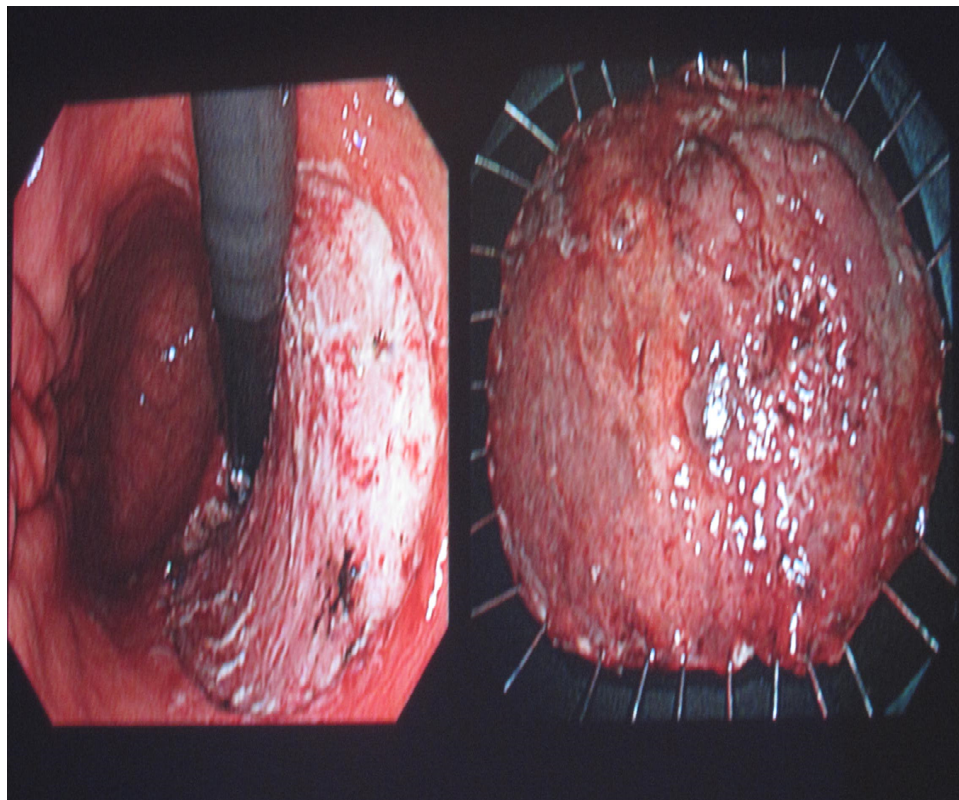


出國報告（出國類別：進修）

# 日本早期消化道癌症內視鏡診斷及 治療趨勢 (Tokyo, 2011)



服務機關：陽明大學附設醫院胃腸科

姓名職稱：劉祖德醫師

派赴國家：日本

出國期間：100.1.31~100.3.15, 100.7.12-100.7.27

報告日期：100.7.28

## 摘要

在國人的十大死因中，癌症是排名第一位，而消化道相關的癌症中，結腸直腸癌、胃癌及食道癌，在癌症的死因統計排名中，分別排名第三、四及九位。日本在消化道內視鏡的領域，居於世界領先的地位，因此選擇前往日本進修如何早期診斷消化道癌症及治療，是主要的目的。

早期消化道癌症內視鏡診斷方面，除了傳統的白光(white light)的方式，有許多新的方式 Image-enhanced endoscopy (IEE)，來增加對早期癌症的診斷及治療，IEE 有分為下列各種不同的方式，(1)訊號處理法 (2)光學法：如 narrow band image (NBI)、autofluorescence image(AFI)、infra-red imaging(IRI) (3) 色素法：如使用 indigo carmine, Lugol's iodine solution, crystal violet 等染料的方式。如搭配放大內視鏡，可以達到更好的效果。

早期消化道癌症內視鏡治療方面，對於早期的消化道癌症的治療可以依深度、大小及部位採取內視鏡手術切除的方式，主要有 EMR (endoscopic mucosal resection)及 ESD (endoscopic submucosal dissection)兩種方式。EMR 主要用於小的病變，用 snare 來切除，有時可加上 cap 的方式，主要用於黏膜表層小於兩公分的病變。ESD 則是利用 mucosal marginal cutting + submucosal dissection 的原理來進行。EMR 及 ESD 的主要目的在於(1)Preservation of GI organ and function (2) Precise histological evaluation。

## 目次

|             |      |
|-------------|------|
| 封面.....     | 0    |
| 摘要.....     | 1    |
| 目次.....     | 2    |
| 內文.....     | 3-12 |
| 壹、目的.....   | 3    |
| 貳、過程.....   | 4    |
| 參、心得.....   | 5-11 |
| 肆、建議事項..... | 12   |

## 壹、 目的

陽明大學附設醫院位於宜蘭縣宜蘭市，雖然目前屬於區域醫院的等級，但是我們希望能夠不斷的向上提升醫療的水準，成為縣民首選的醫院。當獲知醫院提供我兩個月出國進修的機會之後，就不斷在思考，如何好好利用這短期進修的機會，對胃腸科、醫院及縣民有最大的貢獻。

在國人的十大死因中，癌症是排名第一位，而消化管相關的癌症中，結腸直腸癌、胃癌及食道癌，在癌症的死因統計排名中，分別排名第三、四及九位，對於這些癌症的早期診斷及治療，在胃腸科內視鏡的領域之中，日本一向是居於領先的地位，因此選擇前往日本進修如何早期診斷早期消化道癌症及治療是主要的目的。

其次，醫院正邁向一個新的里程碑，短期計畫為改建目前現有內視鏡檢查室的相關配置及容量，希望達到提高服務量及品質的目標。中長期則是新院區的共同檢察區的規劃，觀察日本醫學中心及醫院內胃鏡室的空間配置設計，以及相關的軟體、硬體及流程方面的運作情形，可以做為未來新醫院規劃及內視鏡中心的參考借鏡的地方。

## 貳、 過程

第一個月(二月)主要在日本國立癌病中心的中央病院（以下簡稱 NCCH），醫院坐落東京市區的築地，這個醫院的特色，在於獨特定位在各種癌症診斷及治療的醫學中心，大多數的病人都是外院轉診，甚至有其他國家的民眾自費來接受治療，少數是由醫院的健診中心發現的新病患，醫院的理念是希望成為世界最高的醫療研究機構，及為病患制定最好的治療政策，All Activities for Cancer Patients 是標語。主要的使命是調查、研究、技術開拓並提供癌症先進醫療相關的部份，及提供對醫師、護理師提供相關的訓練。

日本一樣是週休二日，在 NCCH 的時間安排，每天早上的晨會是分部位(如胃、大腸、食道)輪流舉辦，再加上 journal meeting 及病理討論會，就剛好是五天，一般的 meeting 是上午 8:00 開始，星期五的病理討論會因為配合外科所以是上午 7:15 開始，會議的時間大約 30 分鐘到 45 分鐘不等，主要的內容是以病患的影像學為主。內視鏡中心時段的分配，每天上午是上消化道部份的診斷、術前評估及治療術後的定期追蹤，其中星期一及星期五兩天於特殊的檢查室也提供內視鏡超音波的檢查。每天下午時段，主要提供大腸鏡的檢查，如有瘻肉可以切除的部份，也會同時處理，但如果是發現癌症，會先判定大約的深度及範圍，必要時做切片，等門診回來看結果，再另行安排住院治療。至於早期消化道癌症內視鏡手術治療部份，病人都是經過門診進行內視鏡檢查確定癌症的病人，採臨床路徑(clinical pathway)的安排，手術前一天住院，安排基本抽血及相關的手術準備程序，胃癌及食道癌治療(EMR 及 ESD)的部份，每天下午約一點開始，總共約安排三位病人左右，而大腸鏡癌的治療(EMR 及 ESD)的部份，則集中於星期二及星期三下午。

三月初轉往位於東京市新宿區的東京醫科大學附設醫院，東京醫科大學成立於 1917 年，醫院成立於 1936 年，醫院有 988 床一般病房，是比較接進本院特性的綜合型教學醫院，但是床位比較多，可是建築物也比較老舊。在那裡主要是參觀內視鏡超音波及逆行性胰膽管攝影的部份，但是因為日本於 3 月 11 日發生大地震及福島電場的輻射外洩的雙重災害，所以於 3 月 15 日先回國。

七月中趁科內人力較充裕時，於 7 月 12 日至 7 月 27 日，再次前往 NCCH，進行早期消化道癌症的診斷及治療的學習。剛好日本第 11 回 EMR/ESD 研究會於 7 月 17 日舉行，主辦人是 NCCH 內視鏡科的齊藤主任，地點也在東京市區，所以有幸一起參加，與會人數約 500 多人，都是在日本各地進行 EMR/ESD 的醫師群，本次的內容主要有關 EMR/ESD 的新知外，也探討日本國內在各醫院間，實施 EMR/ESD 操作及教育標準化的相關議題。

參、心得：

## 早期消化道癌症診斷方面

目前消化道內視鏡的診斷觀察方式，除了傳統的白光(white light)的方式，有許多新的方式 Image-enhanced endoscopy (IEE)，來增加對早期癌症的診斷及治療，IEE 有分為下列各種不同的方式，(1)訊號處理法：flexible spectral imaging color enhancement (FICE), i-scan (2)光學法：如 narrow band image (NBI) 、autofluorescence image(AFI) 、infra-red imaging(IRI) (3) 色素法：如使用 indigo carmine, Lugol' s iodine solution, crystal violet 等染料的方式。此外如搭配放大內視鏡，可以達到更好的效果。 IEE 運用於食道、胃及大腸的一些特性如下：

### ● IEE (image-enhanced endoscopy)食道方面的運用

- ▶ 食道 IEE 的部份可以有 NBI, Lugol' s iodine solution 兩種方式。
- ▶ After Lugol' s iodine solution
  - if the lesion showed pink color sign (or complete white color), esophageal Ca or high grade dysplasia should be highly suspected.
  - If the lesion had brown dots, it should be a benign lesion, such as parakeratosis.
- ▶ NBI 下 brownish area 大多是有問題的地方。
- ▶ NBI 下有兩種 brownish areas:
  - With unclear margin: favor benign lesion such as inflammation
  - With clear margin: favor superficial pharyngeal Ca (demarcated brownish areas and increase IPCLs with irregular or microvascular proliferation (MVP) pattern.
- ▶ NBI 下的井上分類(Inoue' s classification)IPCL(intra-epithelial papillary capillary pattern)及有馬分類，都有助於 esophageal lesion 良性或惡性腫瘤的區分以及深度的評估。
- ▶ 如果沒有放大內視鏡+NBI, brownish nodules/area 是難正確診斷 lesion 的，特別是對於 hypopharyngeal lesion，因為此處要 biopsy 是比較困難的，如果 NBI 下 favor 是良性的，就不要動它：如何 favor 是惡性，就選擇開刀 or EMR/ESD。

### IEE (image-enhanced endoscopy)胃方面的運用

- ▶ 胃的 IEE，可以有 NBI, indigo carmine (+AIM)的兩種方式。
- ▶ 因為胃常有 gastritis 的發炎現象，會影響 gastric mucosa，所以目前無 NBI 的 IPCL 分類，也沒有 Sano' s classification of capillary pattern in NBI 的分類。
- ▶ 主要區分早期胃癌或進行癌(advanced Ca)的要點，在於病變的肉眼型變化，是否有深的潰瘍或是表面凹凸不整、有隆起的 nodule，病變在充氣或減壓時的變化等，都有助於區別。
- ▶ AIM (acetic acid-Indio carmine mixture) stain: 0.6% acetic acid + Indio carmine 0.04%。因為 tumor 經 AIM 染色後，再用水 wash 後，洗掉的部份會多於 non-tumor part，所以 margin 會更 clear(tumor 淺色；non-tumor part 深色)。
- ▶ 放大內視鏡下的變化：
  - ▶ Structure change: villi and pit
    - 形狀不規則
    - size 大小不同
    - 腺管密度改變
  - ▶ Vascularity:
    - 口徑不同
    - 行走不一
    - Net-work 的有無

### IEE (image-enhanced endoscopy)大腸方面的運用

- ▶ 大腸的 IEE，可以有 NBI, indigo carmine 及 crystal violet 的三種方式。這些方式都可以幫助區分病變的良性或惡性以及病變大約侵犯的深度。
- ▶ 大腸 mucosa pit pattern 有 Kudo' s 分類 (I~V)。
  - I,II: non-neoplastic
  - IIIL: benign adenoma
  - IIIs: de novo mucosal cancer
  - IV: adenoma ~ sm cancer
  - Vi: m, sm cancer
  - Vn: sm massive cancer
- ▶ (Matsuda) modified classification:
  - Non-neoplastic type: I, II
  - Non-invasion (adenoma, intramucosal cancer and sm superficial): IIIs, IIIL, IV, Vi (without demarcated line)
  - Invasive(sm deep): Vi with demarcated line, Vn

- ▶ Sano' s classification of capillary pattern in NBI ,可以用在大腸 (I,II,IIIa,IIIb) 。
  - Type I: Hyperplastic polyp
  - Type II: adenomatous polyps
  - Type IIIa/IIIb: adenoma, adenocarcinoma...
- ▶ Pit pattern 及 capillary pattern 必須配合放大內視鏡的使用。
- ▶ 目前大腸 image 無NBI 的 IPCL(intra-epithelial papillary capillary pattern)的分類。

## 早期消化道癌症治療方面

在內視鏡治療方面，對於早期的消化道癌症的治療可以依深度、大小及部位採取內視鏡手術切除的方式，主要有 EMR (endoscopic mucosal resection)及 ESD (endoscopic submucosal dissection)兩種方式。EMR 主要用於小的 lesion 用 snare 來切除，有時加上 cap 的方式，主要用於黏膜表層小於兩公分的病變。ESD 則是利用 mucosal marginal cutting + submucosal dissection 的原理來進行。EMR 及 ESD 的主要目的在於(1)Preservation of GI organ and function (2) Precise histological evaluation。

內視鏡治療的適應症方面，國內目前學會並沒有自訂的標準，參照目前日本方面標準為：

- ▶ 食道癌：
  - ▶ 絕對適應症: cancer 在 mucosa involved 深度在 epithelium (T1a-EP, M1) 及 lamina propria (T1a-LPM, M2) 內。
  - ▶ 相對適應症:mucosa(muscularis mucosae)以內(T1a-MM, M3), 及 submucosa superficial (SM1), 因淋巴結轉移的機會, M3 約為 9.3%, SM1 約為 19.6% , 有時術後須追加放射或手術治療。
- ▶ 胃癌方面：分” 分化型” 及” 未分化型” 兩種不同的治療標準
- ▶ 絕對適應症:well-differentiated type, tumor  $\leq$  2 cm, no ulcer, intramucosal cancer
- ▶ 擴大適應症：
  - (1) Well-differentiated type, tumor size 不限, ulcer(-), intramucosal(M) cancer.
  - (2) Well-differentiated type, 2 cm < tumor < 3 cm, ulcer(+), intramucosal(M) cancer.

(3) Well-differentiated type, tumor < 3 cm, 不論 ulcer 的有無, submucosal cancer (SM1, < 500 um).

(4) poor-differentiated type, tumor  $\leq$  2 cm, ulcer(-), intramucosal(M) cancer.

- ▶ 大腸癌方面:
- ▶ 絕對適應症: intramucosal cancer (M)
- ▶ 擴大適應症: submucosal superficial (SM < 1000 um)

### General indication for EMR/ESD

- Intraepithelial neoplasm (including high-grade dysplasia) with no lymph node metastasis
- Submucosal invasive cancer can be also removed by EMR/ESD, but some of those lesions carry a potential risk of LN metastasis.
- Absolute indication
  - Mucosal tumor with no distant metastasis
  - No lymph node metastasis
- For submucosal invasive carcinoma, additional surgery, chemotherapy and/or radiotherapy should be applied

### EMR methods:

- ▶ the injection and cut method (Kudo 1993)
- ▶ the inject, lift and cut method (Karita 1991)
- ▶ cap-assisted EMR (EMRC) (Inoue 1993)
- ▶ EMR with ligation (EMRL) (Suzuki 1999)

### EMR-C procedures

1. Marking
2. Pre-looping
3. Suction
4. Cutting
5. Hemostasis

### Limitation of EMR

- ▶ Piecemeal resection often in large lesion or less accessible locations.
- ▶ problems in correctly estimate of depth of tumor and increasing the possibility of local recurrence.

- ▶ En-bloc resections are limited to 15-20 mm in size.

### ESD (endoscopic submucosal dissection)

- ▶ Dissect direct along the submucosal layer using an electrosurgical knife
- ▶ En-block resection of larger lesion

### ESD (endoscopic submucosal dissection) prodedures:

1. **Marking:** put the marking alongside the lesion.
2. **Injection**
3. **Marginal (circumferential) mucosal cutting:** decide the area cutting first.
4. **Submucosal dissection:** injection and cutting alternatively.
5. **Hemostasis:** prevent immediate bleeding and avoid delay bleeding

### EMR VS ESD

|    | EMR                                            | ESD                                                                                                              |
|----|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 優點 | 1. 技術較簡單<br>2. 操作時間短<br>3. 併發症(出血,穿孔…)較低       | 1. En-bloc resection rate 高,無 lesion 大小或部位的限制, even non-lifting tumor with submucosal fibrosis<br>2. 可掌握切除的型狀及範圍 |
| 缺點 | 1. 有 lesion 大小或部位的限制(en bloc resection rate 低) | 1. 技術較困難<br>2. 操作時間長<br>3. 併發症(出血,穿孔…)較高                                                                         |

### Ideal submucosal injection solution

- ▶ Long-lasting
- ▶ Produce a hemispheric shape to facilitate snaring for EMR
- ▶ Provide a sufficiently high submucosal elevation for safe submucosal cutting (ESD)
- ▶ preserve lesion tissue for accurate histopathological assessment

### Injection solution

- ▶ Normal saline (SA)
- ▶ hypertonic saline
- ▶ Dextrose water

- ▶ Glycerol
- ▶ Hyaluronic acid (HA)
- ▶ Fibrinogen mixture
- ▶ Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)
- ▶ Others...

| <b>Injection solution</b>             | <b>character</b>                                                                                        |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Normal Saline                         | Commonly used, fluid cushion not long-lasting                                                           |
| Hypertonic saline solution            | Hypertonic solution, tissue damage, not long-lasting                                                    |
| glycerol                              | Facilitate easier and safer (EMR/ESD) at lower cost                                                     |
| Dextrose water                        | Cheaper hypertonic solution<br>Likely tissue damage in conc. > 20%                                      |
| Hyaluronic acid (HA)                  | Produce and maintain long-lasting cushioning<br>High cost                                               |
| Fibrinogen mixture                    | High viscosity and reasonable cost<br>Risk of virus transmission                                        |
| Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)* | Long-lasting fluid cushion<br>Inexpensive and readily available<br>Detail toxicity testing is necessary |

#### ESD technique:

- ▶ 術前的腫瘤深度的評估(dye+ NBI + 放大內視鏡的經驗)。
- ▶ 良好穩定的內視鏡操作技術，清楚的視野與適當的操作距離。
- ▶ 不要迷失操作的平面，助手的共同參與，掌握 submucosal dissection 的深度 (injection with indigo carmine)，不要切太深，以免穿孔。
- ▶ Use of gravity (那一邊先切)，view 比較好。
- ▶ Use of transparent hood。
- ▶ 小心 submucosal 的大血管。
- ▶ 良好的 team work (醫師、助手、技術員、麻醉人員及護理同仁)。
- ▶ 術後病理切片及病理醫師的診斷。

#### ESD complication

- ▶ Acute bleeding(?) or delay bleeding (6%)
- ▶ Perforation (1-5%):
  - Risk: colon > esophagus > stomach
  - Stomach wall muscle (thick): pneumoperitoneum

- Esophagus wall muscle (thin, 2 layers): pneumomediastium, pneumothorax.
- Colon wall muscle (2 layers):
  - ▶ risk: A-colon > T-, D-, S-colon > rectum.
  - ▶ Pneumoperitoneum

## 其他

1. 在日本癌病中心或其他醫院接受胃鏡的檢查時間，每位病人每次至少都要 10-15 分鐘，如果有病變時，更是使用各種染色劑及內視鏡光學染色或放大法來做仔細的評估，一方面醫生的態度都很謹慎，病人也都能接受這樣的方式，所以許多早期癌症的診斷率高。然而在台灣目前的健保制度，對於早期癌症的診斷，並沒有鼓勵的措施，一些消化道內視鏡檢查的部分，並未因為多使用其他方式(如 NBI、染色法、放大觀察等)而有增加給付，在相同的給付下，較難去提升品質。而病人的方面也要重新教育，許多病人認為內視鏡的檢查時間越短越好，檢查時間較久的醫師，可能是比較不熟練的醫師，這完全是錯誤的觀念，目前消化內視鏡醫學會也在推動，大腸鏡檢在由內往外退出觀察的時間，至少要在 6 分鐘以上。
2. EMR 相對風險較低也可以比較容易操作，ESD 的難度由高往低依序是大腸、食道、胃。目前日本消化道的 ESD 的執行現狀，胃的 ESD 在許多大的醫學中心都有在執行，但實際執行的醫師，大多都有在如 NCCH 等專門訓練進修後，取得相當經驗的醫師，才往外擴散到其他醫院。食道及大腸的 ESD 因難度及風險更高，所以更集中在少數專門的內視鏡治療中心。台灣目前的現狀，EMR/ESD 仍然屬於早期起步的階段，有少數醫學中心，如台大，榮總，長庚，萬芳，三總..等少數醫師在執行。目前 EMR 相關的費用是比照外科的部份申報，ESD 則健保尚未給付，民眾必須要自費。

### 3. 建議事項

目前本院相關的儀器設備尚未齊全，相關的技術人員的訓練也尚未開始，所以有以下的建議：

1. 購買含沖水功能的治療性內視鏡，可以在病患接受內視鏡手術治療時，有較好的視野及安全的操作。
2. 購買放大型的大腸鏡：因為早期大腸癌的黏膜的 pit pattern 的表現，必須配合使用放大內視鏡及配合染色技術和 NBI 的使用，提高早期大腸癌的診斷率。
3. 引進內視鏡黏膜切除術(Endoscopic mucosal resection, EMR)及內視鏡黏膜下切除術(endoscopic submucosal dissection, ESD)，訓練相關的技術人員，由動物實驗(離體豬胃)開始，累積操作的經驗。希望對早期消化道癌症病人的治療，除了開刀切除，也提供另一項選擇。如果病灶在淺層的黏膜下範圍之內，淋巴結的轉移機會低，經由內視鏡治療的方式，仍可達到治愈的癌症並保持器官完整性的雙重目的。
4. 內視鏡黏膜切除術(Endoscopic mucosal resection, EMR)不論在胃、食道或大腸，如選擇合適的病人，購買相關的器械，人員經過訓練後，就可以開始實施。但為了減少併發症的發生及處理，建議優先購買 CO2 的減壓裝置，再實施治療性內視鏡時優先使用 CO2，來代替目前使用一般空氣打氣的情形。
5. 購買 indigo carmine 及 Lugol's iodine solution，引進染色內視鏡(chromo endoscopy)、NBI 及放大內視鏡的的相關技術及知識，以 image-enhanced endoscopy (IEE)的方式，提高對早期消化管癌症(食道癌、胃癌及大腸癌)的診斷。(此項建議相關的染劑及噴管，已於今年 6 月底前完成並開始使用)
6. 中長期來看，如果經費可以，建議上下消化道內視鏡的部分，應該可以採購一些高畫質(high definition)的內視鏡，可以使畫面更清晰，診斷率更高。
7. 對於早期消化道癌症的偵測，食道癌方面，早期無明顯症狀，A(alcohol), B(batal nut), C(cigarette smoking)是三大危險因子，病人如有頭頸部癌症的病人，同時發生食道癌的機會也較高，應該鼓勵有上述危險因子的病人來檢查。胃癌方面，根據日本的統計 50%以上的早期胃癌病人都沒有症狀，都是健檢發現的，如果鼓勵病人接受健檢內視鏡的檢查。大腸癌的部份，目前國健局推動的 FOBT 篩檢，就是很好的方式，只是要增加民眾的配合度。