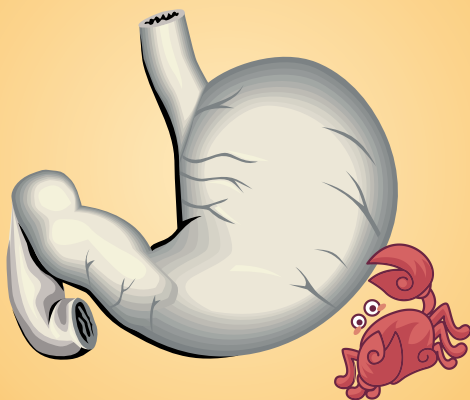




國家衛生研究院
National Health Research Institutes

胃癌臨床診療指引



TCOG

臺灣癌症臨床研究合作組織



國家衛生研究院

National Health Research Institutes

癌症研究所

National Institute of Cancer Research

臺灣癌症臨床研究合作組織

Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG)

35053苗栗縣竹南鎮科研路35號

35, Keyan Road, Zhunan Town, Miaoli County 350, Taiwan, ROC

TEL : 886-37-246166 FAX : 886-37-586401

國家衛生研究院網址 : <http://www.nhri.org.tw>



GPN : 1010100072

定價 : 160元



本指引是國家衛生研究院臺灣癌症臨床研究合作組織胃癌工作群編撰小組針對胃癌之診治所編撰的指引，提供相關醫師參考。惟病患的身體情況及疾病狀況可能有相當的差異，實際治療時，醫師應根據各個病患的情況，決定最好的治療方式。國家衛生研究院對此份指引內容的實際臨床應用不負法律責任。

本指引版權隸屬國家衛生研究院，若非經同意，不得以任何形式複製或散佈。

國家圖書館出版品預行編目 (CIP) 資料

胃癌臨床診療指引 / TCOG 胃癌工作群編撰小組著. --

第一版. -- 苗栗縣竹南鎮 : 國家衛生研究院, 2012.01

面 : 公分

ISBN 978-986-03-1483-0 (平裝)

1. 胃癌 2. 臨床醫學

415.527

101000045

胃癌臨床診療指引

出版機關：財團法人國家衛生研究院 (NHRI)

癌症研究所 臺灣癌症臨床研究合作組織 (TCOG)

著 者：TCOG 胃癌工作群編撰小組

地 址：35053 苗栗縣竹南鎮科研路 35 號

電 話：886-37-246166

網 址：<http://www.nhri.org.tw>

出版年月：2012 年 1 月

版 次：第一版

定 價：新臺幣 160 元

委託展售：國家書店 <http://www.govbooks.com.tw>

地址：台北市中山區松江路 209 號 1 樓

電話：886-2-2518-0207；傳真：886-2-2518-0778

五南文化廣場 <http://www.wunanbooks.com.tw>

地址：台中市中山路 6 號

電話：886-4-2226-0330；傳真：886-4-2225-8234

GPN：1010100072

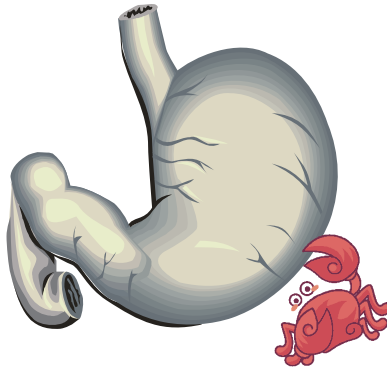
ISBN：978-986-03-1483-0

[著作權所有，翻印必究]



國家衛生研究院
National Health Research Institutes

胃癌臨床診療指引



臺灣癌症臨床研究合作組織

2012年1月出版



總目錄

| | |
|-------------------------|-----|
| 序 | 1 |
| 壹、胃腺癌 | 3 |
| 貳、胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤 | 98 |
| 參、原發性胃淋巴瘤 | 151 |
| 編撰小組 | 177 |
| 參與討論學會名單 | 180 |

目錄

壹、胃腺癌

| | | |
|---|---------------------------|----|
| 一 | 國人胃腺癌之現況..... | 3 |
| | 參考文獻..... | 3 |
| 二 | 胃癌之成因與預防..... | 5 |
| | 1. 胃癌的危險因子..... | 5 |
| | 2. 胃癌的預防..... | 7 |
| | 參考文獻..... | 8 |
| 三 | 胃癌之表現與診斷..... | 11 |
| | 1. 胃腺癌的症狀..... | 11 |
| | 2. 胃腺癌的診斷..... | 12 |
| | 3. 病理切片檢查與胃腺癌之標靶治療..... | 13 |
| | 4. 影像診斷..... | 17 |
| | 參考文獻..... | 17 |
| 四 | 胃癌之臨床病理分期..... | 19 |
| | 1. 臨床分期－胃鏡..... | 19 |
| | 2. 影像分期診斷..... | 20 |
| | 參考文獻..... | 26 |
| 五 | 胃癌之內視鏡手術與外科手術治療..... | 27 |
| | 1. 適應症..... | 27 |
| | 2. 胃切除範圍及術式..... | 27 |
| | 3. 根治性(淋巴結廓清)胃癌手術之方式..... | 37 |
| | 4. 姑息性手術治療..... | 42 |
| | 5. 術後照顧..... | 45 |

目錄

| | |
|--|----|
| 6. 胃癌手術合併症..... | 45 |
| 7. 根除性手術後病理標本組織檢查..... | 50 |
| 參考文獻..... | 51 |
| 六 胃癌之化學治療..... | 56 |
| 1. 術前之輔助化學治療..... | 56 |
| 2. 手術後輔助化學治療..... | 56 |
| 3. 復發及轉移性胃癌之第一線化學治療及標靶治療..... | 59 |
| 4. 晚期胃癌第一線化學治療失敗後第二線治療 (後線 治療)..... | 69 |
| 參考文獻..... | 72 |
| 七 胃癌之放射治療..... | 77 |
| 1. 局部進行性胃癌之緩解性放射治療..... | 81 |
| 2. 體外放射治療..... | 81 |
| 3. 強度調控放射治療 (IMRT)..... | 84 |
| 4. 影像導引放射治療 (IGRT)..... | 85 |
| 參考文獻..... | 85 |
| 八 胃癌病人之追蹤..... | 88 |
| 參考文獻..... | 89 |
| 九 胃癌病人之預後及生活品質..... | 90 |
| 1. 預後..... | 90 |
| 2. 生活品質..... | 90 |
| 參考文獻..... | 91 |
| 胃腺癌臨床診療流程..... | 93 |

目錄

貳、胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤

| | | |
|---|---|-----|
| 一 | 國人胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤之現況..... | 98 |
| | 參考文獻..... | 99 |
| 二 | 胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤之診斷..... | 100 |
| | 1. 胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的症狀與臨床診斷..... | 100 |
| | 2. 胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的影像檢查及評估..... | 101 |
| | 3. 胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的病理與鑑別診斷..... | 102 |
| | 4. 胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的臨床與病理分期..... | 103 |
| | 5. 胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的預後因子..... | 103 |
| | 參考文獻..... | 107 |
| 三 | 胃腸道基質瘤的標靶藥物..... | 110 |
| | 1. Imatinib Mesylate (Glivec®, 基利克)..... | 110 |
| | 2. Sunitinib Malate (SU11248, SUTENT®)..... | 116 |
| | 3. Others..... | 119 |
| | 4. 標靶治療的抗藥性..... | 121 |
| | 參考文獻..... | 123 |
| 四 | 局部型胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的治療..... | 127 |
| | 1. 手術治療..... | 127 |
| | 2. 內視鏡治療..... | 128 |

目錄

| | |
|---|-----|
| 3. 胃腸道基質瘤的術前輔助治療 | 128 |
| 4. 術後輔助治療 | 129 |
| 參考文獻..... | 129 |
| 五 晚期胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的藥物治療 | 131 |
| 1. 晚期胃腸道基質瘤的藥物治療 | 131 |
| 2. 晚期胃平滑肌惡性肉瘤的藥物治療 | 134 |
| 參考文獻..... | 136 |
| 六 手術治療在晚期胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的 角色..... | 139 |
| 參考文獻..... | 139 |
| 七 胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤肝轉移腫瘤的栓塞 及熱射頻治療 | 141 |
| 1. 射頻燒灼或微波燒灼..... | 141 |
| 2. 化學栓塞療法 | 142 |
| 3. 肝臟移植..... | 143 |
| 參考文獻..... | 143 |
| 胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤臨床診療流程 | 144 |

目錄

參、原發性胃淋巴瘤

| | | |
|---|--------------------------------|-----|
| 一 | 緒論..... | 151 |
| 二 | 原發性胃淋巴瘤之臨床症狀和表徵..... | 152 |
| | 參考文獻..... | 152 |
| 三 | 原發性胃淋巴瘤之診斷方法..... | 154 |
| | 參考文獻..... | 155 |
| 四 | 原發性胃淋巴瘤之臨床分期..... | 156 |
| | 參考文獻..... | 157 |
| 五 | 幽門螺旋桿菌偵測診斷方法..... | 158 |
| | 參考文獻..... | 158 |
| 六 | 原發性胃淋巴瘤之病理特徵..... | 160 |
| | 1. 低惡性度黏膜相關淋巴組織淋巴瘤..... | 160 |
| | 2. 瀰漫大型 B 細胞淋巴瘤具 MALT 組織..... | 161 |
| | 3. 瀰漫大型 B 細胞淋巴瘤無具 MALT 組織..... | 161 |
| | 參考文獻..... | 162 |
| 七 | 胃黏膜相關淋巴組織淋巴瘤的可能致病原因..... | 163 |
| | 參考文獻..... | 164 |
| 八 | 原發性胃淋巴瘤之治療原則..... | 166 |
| | 1. 低惡性度胃 MALT 淋巴瘤..... | 166 |
| | 2. 高惡性度胃黏膜相關淋巴組織淋巴瘤..... | 169 |
| | 3. 胃單純瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤..... | 170 |
| | 參考文獻..... | 173 |

序

胃癌是國人好發的癌症之一。根據衛生署 2009 年統計，癌症蟬聯國人十大死因之首；其中胃癌發生率佔男性第五位，女性第七位，而胃癌死亡率則排名第五。

在過去，胃癌的治療以外科手術為主，術後並給予輔助性化療及放射治療。而自上一版指引至今，胃癌的診治有很大的進步。在外科手術方面，數十年來對於根治手術方法、切除範圍大小一直有所爭議。近年來經由大型前瞻性隨機臨床試驗，證實了淋巴結廓清的存活效益，而被廣泛認可及建議。目前我們針對胃癌手術淋巴結的分類及廓清範圍，主要是依據日本胃癌學會在 2010 年 3 月所制訂的第 14 版日本胃癌規約，做為參考依據。

有關於外科手術的研究發現，近年來胃上部癌（含賁門）已被證實經由腹腔手術其合併症不僅較經由胸腔手術為低，同時也有較佳的存活率。此外，腹腔內視鏡及機械手臂輔助腹腔內視鏡手術在胃部切除的發展，針對早期胃癌目前已可使用內視鏡的方式切除；除了縮小手術傷口及術中出血量，同時也降低了術後住院天數及合併症，明顯提升醫療品質。

除了外科手術之外，放射診斷及分子醫學的進步對胃癌的

治療也提供了相當大的幫助。由於影像技術的進步，電腦斷層目前普遍用來作為臨床分期的影像工具。而近年來的研究顯示，治療乳癌的賀癌平 (Herceptin) 能延長轉移性胃癌末期病患的存活率，成為胃癌治療的選項之一；在胃腸道基質瘤的治療上，標靶治療也有很大的進步。

胃癌手術完全切除後的病人，仍有 40-50% 的病患會復發。因此，為了去除臨床上無法偵測到的微量轉移細胞，減少復發及提高術後存活率、改善預後，會施予術後輔助化學治療。而術前化療是否能改善對腫瘤的控制，其臨床效益仍有待大型臨床試驗確認，目前尚無定論。

綜合上述，由於國內外各醫療專科領域及藥物的研究突破與創新，在在都令胃癌的治療邁入新的里程碑；除了讓胃癌的治療選擇更廣泛多元化之外，也讓疾病有更令人滿意的醫療結果，並促進病患良好的生活品質。有鑑於此，新版的胃癌臨床診療指引，期使本國的胃癌治療尋求最佳的治療共識，也提供給病患一個良好的參考依據。

吳秋文

壹、胃腺癌

一 國人胃腺癌之現況

根據國民健康局 2008 癌症年度統計資料，2008 年胃癌發生率佔全部惡性腫瘤發生率第 7 位，總計發生率為 3,578 位，年齡標準化發生率為 11.9 人/十萬人口，男性發生率為女性的 1.8 倍，90% 胃癌為胃腺癌。近十年來，胃癌的發生率有逐漸下降趨勢，男性標準化發生率十年來下降為 4.4 人/十萬人口，女性標準化發生率十年來下降為 2.0 人/十萬人口。但其死亡率仍為癌症十大死因的第五位，根據 2009 年國民健康局統計，每十萬人口就有 7.3 人死於胃癌^[1]。

根據 WHO 的統計，胃癌的發生率在近十幾年來已有明顯的下降，可能的因素包含幽門螺旋桿菌的發現、飲食及環境的改變等。從組織學的角度來看，腸道型胃癌的發生率有明顯的下降；但瀰漫型胃癌的發生率下降較為緩慢，因而造成瀰漫型胃癌的比率相對上升^[2]。從胃癌發生的位置來看，近端型胃癌的比率逐漸上升，其發生率的曲線與特性皆與食道腺癌相近，這也意味近端型胃癌與遠端型胃癌的病理發生過程不盡相同。

參考文獻

-
- [1] 國民健康局癌症登記年度報告 (2008)。
 - [2] Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. Br J Cancer 1995; 72:424-6.

二 胃癌之成因與預防

胃腺癌依常用的 Lauren's 組織分類主要可以區分為腸道型與瀰漫型。在高危險群地區的胃腺癌，其腸道型多於瀰漫型，大多為偶發性而非遺傳性，主要與幽門螺旋桿菌、環境、飲食等導致的發炎反應有關。

1. 胃癌的危險因子

(1) 幽門螺旋桿菌：

幽門螺旋桿菌是革蘭氏微嗜氧菌，全世界幾乎一半的人口曾經感染。幽門螺旋桿菌被認為是產生胃癌的重要因子，世界衛生組織更將此一菌種列為第一類的致癌物^[1]。幽門螺旋桿菌的感染至形成胃癌是一段慢性發炎的過程，依組織學的變化可以區分為數個階段：非萎縮性胃炎、慢性萎縮性胃炎、腸化生、異生 (dysplasia) 及胃腺癌。非萎縮性胃炎主要發生在胃竇，因幽門螺旋桿菌感染造成發炎細胞聚集。慢性萎縮性胃炎被認為是癌化的第一個病理變化，其特徵為胃腺體的破壞。腸化生主要發生於胃竇與胃體交接處。分化不良又可分為低度與高度分化不良，低度分化不良形成胃腺癌的機率为 0-23%，高度分化不良則有 60-85%。

(2) 食物：

食物內的硝酸鹽，經腸胃內細菌（如幽門螺旋桿菌）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頗強的致癌物，可引起胃黏膜細胞的癌變^[2]。其他如喜歡吃醃烤的食物、燒烤的肉類，醬菜鹹魚等鹽漬物者，胃癌的發生率也較高。也有研究指出胃癌的發生率與鹽的消耗成正比^[3]。抽煙也較容易促進胃癌的發生^[4]。

(3) 遺傳：

家族內有一等親罹患胃癌，則其它人得胃癌的機會比一般人多 2-3 倍^[5]，但這些人增加胃癌機會可能是由於有較相似的生活環境與飲食習慣。少部分的胃癌來自於癌症家族症候群，如遺傳性非息肉大腸癌或家族性多發性息肉症，除發生直腸大腸癌的機機會較大外，產生胃癌的機率亦較高^[6-7]。E-cadherin 突變則與遺傳性瀰漫型胃癌有關^[8]。

(4) 胃息肉：

90% 的胃息肉是增生性息肉，其癌化機率小於 1%，通常大於 1 公分的息肉有較高之癌化機會。10% 的胃息肉屬於腺瘤，研究發現 4 年追蹤中有 11% 的腺瘤產生癌化^[9]。

(5) 先前的胃部外科手術：

雖然仍有爭議，但一些流行病學研究指出，曾經接受胃部

切除手術的人較一般人患胃癌的比率為高。此種殘餘胃發生癌變的時間，由前次手術算起約在 15-30 年後。這或許是因為胃切除手術後胃酸較低，產生亞硝酸鹽細菌增多。所以接受過胃部切除手術的人，十幾年後若有任何上消化道症狀，都應接受內視鏡檢查。

(6) Ménétrier's 疾病：

研究中 15% 的 Ménétrier's 疾病會產生胃癌，但因此種疾病本身的發生率相當低，並無法進一步去探討與胃癌間的相關性。

(7) 胃潰瘍：

在臨床研究中，有胃潰瘍的病人產生胃癌之風險比為 1.8 倍，可能的原因為幽門螺旋桿菌的感染^[10]。

具有以上危險因子之病患，應與醫師商量是否做進一步之追蹤檢查。

2. 胃癌的預防

(1) 幽門螺旋桿菌根除：

在流行病學上幽門螺旋桿菌是造成胃癌的重要因子^[11,12]，在動物實驗也證實此一相關性^[13]。但幽門螺旋桿菌的根除是否能降低胃癌的發生率，則仍有爭議。在中國大陸的隨

機分組臨床研究發現，殺菌治療並無法明顯降低胃癌的總發生率，但對有幽門螺旋桿菌感染且無癌前病症的病人，殺菌治療可以明顯降低胃癌的發生率^[14]；在其他的研究中也證實殺菌治療可降低癌前病兆的產生^[15,16]。在台灣健保資料庫的分析中，針對消化性潰瘍合併幽門螺旋桿菌感染的病人，早期(一年內)殺菌治療可降低胃癌的發生率^[17]。

(2) 抗氧化劑：

新鮮的蔬菜、水果及維他命 C 含有豐富的抗氧化成分，在文獻中被認為有對抗胃癌的作用^[18]，但仍需更多的研究來證實。

(3) Asprin 及 NSAID：

Asprin 及 NSAID 可藉由抑制 COX-1、COX-2 的表現來抑制胃癌發生，在 Meta-analysis 分析中，Asprin 或 NSAID 的使用可以降低胃癌的發生率^[19,20]。在台灣健保資料庫的分析中，規則性 NSAID 的使用是保護胃癌發生的獨立因子，尤其在有胃潰瘍及幽門螺旋桿菌感染的病人族群^[21]。

參考文獻

- [1] Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61: 1-241.

- [2] Sugimura T, Fujimura S, Baba T. Tumor production in the glandular stomach and alimentary tract of the rat by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Cancer Res* 1970; 30:455-65.
- [3] Ramon JM, Serra L, Cerdo C, et al. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer* 1993; 71:1731-5.
- [4] Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1424-33.
- [5] Hemminki K, Sundquist J, Ji J. Familial risk for gastric carcinoma: an updated study from Sweden. *Br J Cancer* 2007; 96:1272-7.
- [6] Zwick A, Munir M, Ryan CK, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 1997; 113:659-63.
- [7] Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, et al. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997; 74:551-5.
- [8] Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut* 2004; 53:775-8.
- [9] Kamiya T, Morishita T, Asakura H, et al. Long-term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric protruded carcinoma. *Cancer* 1982; 50:2496-503.
- [10] Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335:242-9.
- [11] Fock KM, Talley N, Moayyedi P, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:351-65.
- [12] Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P. Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:510-4.

-
- [13] Honda S, Fujioka T, Tokieda M, et al. Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998; 58:4255-9.
- [14] Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:187-94.
- [15] Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53:1244-9.
- [16] Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005; 54: 1536-40.
- [17] Wu CY, Kuo KN, Wu MS, et al. Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 2009; 137:1641-8, e1-2.
- [18] Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, et al. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1055-62.
- [19] Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1784-91.
- [20] Gonzalez-Perez A, Garcia Rodriguez LA, Lopez-Ridaura R. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the colon and rectum: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2003; 3:28.
- [21] Wu CY, Wu MS, Kuo KN, et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2952-7.

三 胃癌之表現與診斷

1. 胃腺癌的症狀

早期胃癌通常是沒有症狀的，一但出現症狀時，經常已進展到無法完全治癒的進行性胃癌。體重下降及持續性腹痛是最常出現的症狀。體重下降經常伴隨食慾減低、噁心、腹痛、易飽食感或吞嚥困難。腹痛通常位於上腹部且界線不清楚，會隨著疾病進展而加劇。胃部進端腫瘤則會出現吞嚥困難等症狀，其他症狀如消化道出血、缺鐵性貧血等。

胃癌的症狀也可來自於腫瘤侵犯或遠端轉移，常見的轉移器官如肝臟、腹膜或遠端淋巴結，少見的如卵巢、中樞神經、骨頭及肺部。若腫瘤直接侵犯大腸，會形成胃大腸瘻管；若遠端淋巴轉移，可在左上鎖骨區域發現 Virchow's node；若腹膜轉移，可能出現腹水、卵巢腫塊 (Krukenberg's tumor) 或 cul-de-sac 腫塊 (Blumer's shelf) 等；若轉移至肝臟，可產生黃疸、肝衰竭等。

腫瘤本身也可產生全身性的腫瘤伴隨症候群 (paraneoplastic syndrome)，在皮膚表現上會出現皮脂漏性角化病或黑色棘皮病，其他如微血管病變性溶血性貧血、膜性腎病變、高凝血症 (Trousseau's syndrome)、結節性多發性動脈炎等。

2. 胃腺癌的診斷

(1) 上消化道內視鏡：

上消化道內視鏡的優點在於可直接觀察器官內部，且可同時做組織切片檢查。對於進行性胃癌，其敏感性有 95% 以上；但對於早期病灶，即使是有經驗的內視鏡專家，仍有 7-10% 早期病灶被遺漏，且大部分錯誤 (73%) 來自於內視鏡的誤診^[1]。藉由配合色素內視鏡 (chromoendoscopy)、放大內視鏡 (magnifying endoscopy)、窄頻內視鏡 (narrow band image; NBI) 等，可提高早期胃癌的診斷率^[2-4]。

(2) 上消化道攝影：

上消化道攝影可用來判讀潰瘍、浸潤性病灶、甚至早期胃癌。但在與內視鏡的比較中，上消化道攝影的假陰性率可以高達 50%^[5]，對於早期病灶的敏感性更只有約 14%^[6]。因此，在大部分的情況下，上消化道內視鏡是優於上消化道攝影；但在皮革胃的情形下，上消化道攝影可能優於上消化道內視鏡。

(3) 電腦斷層掃描：

電腦斷層對進行性胃癌的敏感性約為 65-90%，早期胃癌約為 50%；T stage 的準確率約為 70-90%，N stage 約為 40-70%。現階段電腦斷層對胃癌診斷的價值，在於評估遠端轉移及輔助內視鏡超音波，作為局部淋巴侵犯的評估。

3. 病理切片檢查與胃腺癌之標靶治療

(1) 胃腺癌病理切片檢查：

胃癌中以腺癌為主，慢性萎縮性胃炎、腸化生 (intestinal metaplasia)、異生 (dysplasia) 均與胃癌之發生有關。胃腺癌之發生可由異生、原位癌、早期胃癌、到較廣範圍侵犯之胃癌。原位癌 (intraepithelial neoplasia, dysplasia) 依細胞變化、細胞核方向性排列之喪失嚴重情形，可分為低度原位癌 (low-grade intraepithelial neoplasia) 或高度原位癌 (high-grade intraepithelial neoplasia)。腺癌若只侵犯到黏膜層或黏膜下層時，仍算早期胃癌；再往下侵犯到肌肉層就不再是早期胃癌。胃癌可侵犯與轉移，病理切片檢查在診斷、分期的判別上很重要。近年來推廣之標靶治療，亦需病理切片檢查或更進一步之分生檢查。

(2) 胃腺癌之分類：

世界衛生組織將胃腺癌分為管狀腺癌 (tubular adenocarcinoma)、乳突狀腺癌 (papillary adenocarcinoma)、黏液腺癌 (mucinous adenocarcinoma) 及分化差的癌症，包括戒指細胞癌 (signet-ring cell carcinoma) 及其他變異型^[7]。而日本胃癌學會則將之分為乳突狀腺癌、分化好及分化不好之管狀腺癌、實質型及非實質型之分化差腺癌 (solid type and non-solid type poorly differentiated adenocarcinoma)

、戒指細胞癌及黏液腺癌；其他較少見之特殊型則不在此討論。Lauren 分類則將胃腺癌分為有腺體分化之腸型癌 (intestinal carcinoma) 及腺體分化不清楚且高度侵潤之擴散型癌 (diffuse carcinoma)。

(3) 胃腺癌之 HER2 檢測與標靶治療：

近年來 ToGA 研究顯示，治療乳癌之賀癌平 (Trastuzumab, Herceptin[®]) 能延長轉移性胃癌末期病人之存活率^[8]。2010 年元月歐洲當局准許賀癌平合併 capecitabine 或 5-fluorouracil 或 cisplatin 治療 HER2 陽性之轉移性胃腺癌或胃食道交接處腺癌，且之前未接受任何抗癌治療。胃腺癌 HER2 (賀癌平之標的) 的檢測對胃腺癌治療因而顯得重要。

HER2 的表現在胃腺癌及乳癌有些不同，主要是胃腺癌比乳癌之 HER2 的表現有更明顯之異質性^[9]；同時組織固定的好壞會影響 HER2 免疫組織化學染色的結果。因此，胃腺癌之活體檢驗標本建議至少 6-8 塊，手術切下之標本取材也需具代表性，組織固定需以 10% 緩衝福馬林固定 6-48 小時，切片厚度需在 2-4 μm 之間。

HER2 檢驗方法主要有二種，一為免疫組織化學染色，另一為原位雜交術 (ISH)：訊號可為螢光 (FISH)、含銀沈澱物質 (SISH)、或者可見光呈色物質 (CISH)。

用在 HER2 免疫組織化學染色之抗體有 4B5 單株抗體及 A0485 多株抗體，或者使用 HercepTest[™] 測試劑。胃腺癌

HER2 表現之判讀標準和乳癌略有不同，乳癌 HER2 陽性需有強烈且完整的細胞膜染色，胃腺癌則允許只有側邊或基底側邊細胞膜染色^[10]，其染色結果分級標準如下。

A. 大標本之分級標準為：

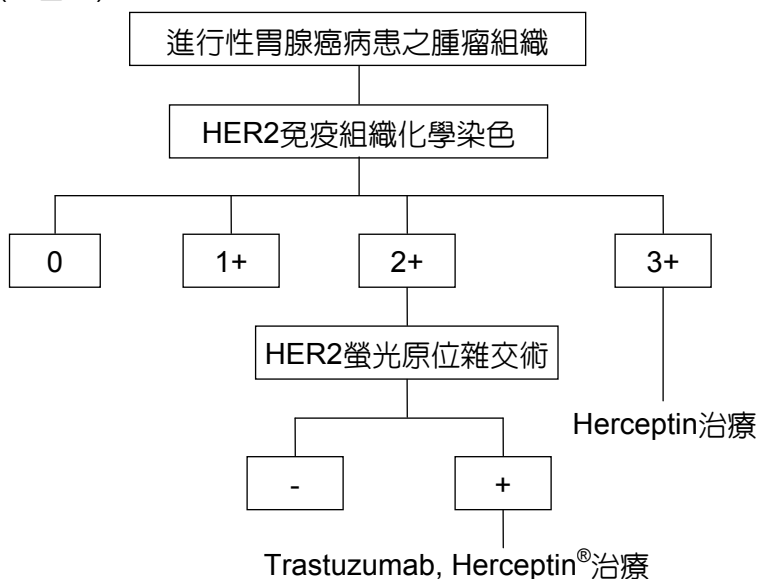
- 第 0 級 (-)：無反應或小於 10% 之癌細胞有細胞膜反應。
- 第 1 級 (1+)：大於 10% 癌細胞有輕度細胞膜反應。
- 第 2 級 (2+)：大於 10% 癌細胞有中度完整或側邊或基底側邊細胞膜反應。
- 第 3 級 (3+)：大於 10% 癌細胞有重度完整或側邊或基底側邊細胞膜反應。

B. 小標本之分級標準為：

- 第 0 級 (-)：無反應或無細胞膜反應。
- 第 1 級 (1+)：有癌細胞團，有輕度細胞膜反應。
- 第 2 級 (2+)：有癌細胞團，有中度完整或側邊或基底側邊細胞膜反應。
- 第 3 級 (3+)：有癌細胞團，有重度完整或側邊或基底側邊細胞膜反應。

註：重度反應定義為在 4X 物鏡下可清楚看見完整細胞膜染色。中度反應定義為在 10X 物鏡下可清楚看見完整細胞膜染色。輕度反應定義為在 40X 物鏡下可清楚看見細胞膜反應。以上目鏡皆為 10X。

HER2 之螢光原位雜交術最常使用的是美國食品衛生管理局核可之 PathVysis HER2 螢光原位雜交檢測試劑 (Abbott Laboratories, USA)。HER2 原位雜交術陽性一般定義為 HER2 訊號與 CEP17 訊號比率大於 2。和乳癌一樣，建議胃癌 HER2 檢驗流程為先以免疫組織化學染色區分 HER2 (-)、1+、2+ 或者 3+，而 HER2 2+ 則加做螢光位雜交術 (如圖一)。



圖一 建議之胃腺癌 HER-2 檢驗流程

免疫組織化學染色 HER2 3+ 為陽性，1+ 或 (-) 為 HER2 陰性；HER2 2+ 則不確定，需加做螢光原位雜交術。其 HER2 和 CEP17 訊號大於 2 為陽性，小於 2 則為陰性，整個 HER2 檢驗流程建議應在一週內完成。必須強調的是

ToGA 研究顯示，Herceptin 合併化療僅對 HER2 3+ 及 HER2 2+ 且 FISH 陽性之轉移性胃腺癌能延長存活率^[8]。同時建議 HER2 檢驗應在認證合格之實驗室執行。

4. 影像診斷

影像診斷的工具包括上消化道鋇劑攝影、電腦斷層或核磁共振掃描等。上消化道攝影是喝入鋇劑再照 X 光，讓病人變換不同的位置與透視角度，加上利用空氣的對比，可將消化道的輪廓與黏膜變化呈現出來，這時就可據以判斷胃裡的病灶。若是發現有腫瘤，或是潰瘍邊緣不規則、圍皺襞突然中止、變小或融合成杵狀，就都要考慮是否為胃癌。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。電腦斷層或核磁共振掃描多用於胃癌確診後，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，做為癌症分期或手術治療可能性的評估之用，而非用來做第一線的篩檢。骨骼掃描則用於懷疑胃癌合併骨轉移時之評估。

參考文獻

- [1] Yalamarathi S, Witherspoon P, McCole D, et al. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy* 2004; 36:874-9.
- [2] Yao K, Iwashita A, Tanabe H, et al. Novel zoom endoscopy tech-

nique for diagnosis of small flat gastric cancer: a prospective, blind study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:869-78.

- [3] Okabayashi T, Gotoda T, Kondo H, et al. Usefulness of indigo carmine chromoendoscopy and endoscopic clipping for accurate preoperative assessment of proximal gastric cancer. *Endoscopy* 2000; 32:S62.
- [4] Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, et al. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:477-84.
- [5] Dooley CP, Larson AW, Stace NH, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101:538-45.
- [6] Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ, et al. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989; 55:100-4.
- [7] Tumours of the stomach. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: IARC Press; 2000:37-68.
- [8] 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, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9742):687-97.
- [9] Kim WH, et al. Heterogeneous amplification of ErbB2 in primary lesions is responsible for the discordant ErbB2 statuses of primary and metastatic lesions in gastric carcinoma. *Histopathology* (in press).
- [10] Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52(7):797-805.

④ 胃癌之臨床病理分期

1. 臨床分期－胃鏡

早期胃癌是指癌細胞只侵犯到胃壁的黏膜或黏膜下層者，不管淋巴結有無轉移都算；當癌之浸潤超過黏膜下層、已達到肌肉層或漿膜層者，稱為進行性胃癌。

內視鏡的形態學分類如下：

(1) 進行性胃癌的分類法：

Borrmann 分型是國際上最廣泛採用之進行性胃癌的分類法。進行性胃癌的 Borrmann 第一型是指胃癌主要向胃腔內生長，呈息肉狀或蕈傘狀；Borrmann 第二型是指腫瘤表面明顯潰瘍，腫瘤明顯隆起呈提狀；Borrmann 第三型是指潰瘍邊緣呈坡狀隆起，潰瘍底部向深層及周圍做侵潤性生長，使腫瘤界限不清；Borrmann 第四型是指腫瘤向胃壁瀰漫性浸潤生長，胃內無明顯腫瘤狀突起，沒有深潰瘍的形成，黏膜可完整或淺潰瘍糜爛，特徵是胃壁變厚變硬、黏膜變平、皺摺可消失或不整，又稱皮革胃 (Linitus Plastica)。近年來，在 Borrmann 分類的四型外又增添兩型，將全部早期胃癌稱作 Borrmann 零型，而把不能歸入以上類別的稱為 Borrmann 第五型。

(2) 早期胃癌的分類法：

A. I 型 (隆起型 protruded type)：

癌腫明顯高出周圍正常黏膜，或呈息肉狀外觀。

B. II 型 (淺表型 superficial type)：

癌灶比較平坦，不形成明顯的隆起或凹陷。此型按凸凹程度又分為三個亞型，即：

(A) II a (淺表性隆起型 elevated type)：

癌灶較周圍黏膜稍隆起，但不超過黏膜厚度 2 倍。

(B) II b 型 (淺表平坦型 flat type)：

癌灶與周圍黏膜幾乎同高，既不隆起也不凹陷。

(C) II c 型 (淺表凹陷型 depressed type)：

癌灶較周圍黏膜稍凹陷，其深度不超過黏膜厚度。

C. III 型 (凹陷型 excavated type)：

癌灶較周圍黏膜明顯凹陷（主要為較深的潰瘍），癌組織不得超過黏膜下層。

此外，根據病變主次不同，還有一些複合型，如 II a+II c 型、II c+II a 型、II c+III 型等。

2. 影像分期診斷

目前胃癌分期有兩個主要的分類系統－日本分類系統 (Japanese classification) 及 AJCC/UICC 分類系統。兩個分類

系統的差異主要在於轉移的淋巴結分類方式之差異。日本分類系統以轉移的淋巴結所在之解剖位置來分類^[1]；而 AJCC/UICC 的分類，由它們的胃癌資料庫分析結果，認為胃癌病人的預後和轉移的淋巴結數目有關^[2]。目前對胃癌分期 (TNM) 的分類系統，大多採用 AJCC/UICC 的分類系統 (表一)。日本系統淋巴結分類則有助於淋巴結廓清範圍的界定。

表一 胃癌 TNM 分期 (AJCC/UICC 分類系統，2010 年 7th 版)

| | | 分期 | 原發病 灶 (T) | 局部淋 巴結 (N) | 遠端轉 移 (M) |
|-----------------|--------------------------|-----|--------------|---------------|--------------|
| 原發病灶 (T) | | | | | |
| Tx | 原發病灶無法評估。 | 0 | Tis | N0 | M0 |
| T0 | 無原發病灶。 | IA | T1 | N0 | M0 |
| Tis | 原位癌。黏膜內腫瘤並未浸潤至黏膜下固有層。 | IB | T1 | N1 | M0 |
| | | | T2 | N0 | M0 |
| T1 | 腫瘤浸潤至黏膜下固有層或黏膜下層。 | IIA | T1 | N2 | M0 |
| T2 | 腫瘤浸潤至肌肉層或漿膜下層。 | | T2 | N1 | M0 |
| T3 | 腫瘤侵犯至漿膜下層但未穿出漿膜層 (腹膜織層)。 | | T3 | N0 | M0 |
| T4a | 腫瘤穿出漿膜層 (腹膜織層)，未侵犯到鄰近器官。 | IIB | T1 | N3 | M0 |

| | 分期 | 原發病 灶 (T) | 局部淋 巴結 (N) | 遠端轉 移 (M) | |
|---|------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| T4b 腫瘤侵犯到鄰近的器官。 | | T2 T3 T4a | N2 N1 N0 | M0 M0 M0 | |
| 局部淋巴結 (N) | | | | | |
| Nx 無法評估區域內淋巴結轉移狀況。 | IIIA | T2 T3 T4a | N3 N2 N1 | M0 M0 M0 | |
| N0 無局部淋巴結轉移。 | | | | | |
| N1 1-2 顆局部淋巴結轉移。 | IIIB | T3 T4a T4b T4b | N3 N2 N1 N0 | M0 M0 M0 M0 | |
| N2 3-6 顆局部淋巴結轉移。 | | IIIC | T4a T4b T4b | N3 N3 N2 | M0 M0 M0 |
| N3 超過 7 顆局部淋巴結轉移。 | | | | | |
| | | | | | |
| 遠端轉移 (M) | | | | | |
| Mx 無法評估有無遠端轉移。 | IV | Any T | Any N | M1 | |
| M0 無遠端轉移 | | | | | |
| M1 有遠端轉移 包括其他遠端腹腔內器官轉移及遠端淋巴結 (如後胰臟、腸系膜及主動脈旁淋巴結) 轉移 | | | | | |

胃癌病人預後的結果，視胃癌初始的分期而定。雖然手術病理分期是目前最正確的癌症分期，但目前影像技術的進步，在治療前提供局部腫瘤侵犯的程度、局部或遠端淋巴結轉移的情況、及有無遠端器官轉移等臨床分期，以協助臨床醫師擬定治療計畫，日益重要。

(1) 電腦斷層掃描 (CT)：

A. 檢查前的準備：

對於新診斷為胃癌病患，電腦斷層是目前普遍用來做為臨床分期的影像工具。為達到好的評估結果，病人需在檢查前禁食 8 小時讓胃內食物排空。檢查前飲入 800-1000 ml 水分將胃漲大，合併顯影劑的注射，可適當評估胃癌之分期。考慮到遠端轉移病變的評估、電腦斷層照射的範圍，應包括整個腹腔及骨盆腔（橫膈至肛門）。

B. 電腦斷層影像判讀方式：

(A) 原發病灶腫瘤侵犯程度的分期 (T-Staging)^[3-5]：

- T1 腫瘤：局部胃壁內層顯影並增厚，合併可見的正常外層及清楚的腫瘤外壁與腹腔脂肪層切面。
- T2、T3 腫瘤：局部或廣泛的整層胃壁被侵犯及增厚，但保有平滑的胃壁外層。
- T4a 腫瘤：整層胃壁被侵犯、合併不規則的胃壁外層或胃壁外緣腹腔之脂肪層網狀、線狀浸潤。
- T4b 腫瘤：胃腫瘤和附近器官間的脂肪切面消失

或明顯的侵犯至附近器官。

(B) 鄰近轉移性淋巴結分期 (N-staging) :

目前採用 AJCC/UICC 分類系統依轉移性淋巴數目分為 N1-N3 期。影像學建議轉移性淋巴的定義為^[5]：

- 獨立或分散性的淋巴結，需要明顯的顯影及其長軸大於 0.8 公分。
- 一團淋巴結合併網狀浸潤，則不論大小、顯影程度，全視為轉移性淋巴結。

(C) 遠端轉移分期 (M-staging) :

包括實質器官 (最常見為肝臟)、腹腔及主動脈旁轉移淋巴結。

多探頭電腦斷層 (Multidetector Row CT; MDCT) 為近幾年來新發展的電腦斷層技術。與傳統電腦斷層比較，其具備了虛擬胃鏡與多重切面重組影像的功能，可更精確的診斷與評估胃癌的分期。近期文獻報告^[3,5]以手術病理的結果為標準，以橫切面影像來評估局部腫瘤的侵犯程度及轉移性淋巴結之分期，其正確率為 73-77% 及 62-71%；若用多重切面重組影像來評估，其正確率則上升至 84-89% 及 64-78%。另一篇^[4]僅用多重切面重組影像評估胃癌漿膜層侵犯之程度，其診斷的正確率為 93%。

(2) 核磁共振掃描 (MRI) :

核磁共振掃描影像判讀方式與電腦斷層類似。與電腦斷層

檢查比較，其優點為沒有輻射劑量的曝露，但檢查時間較長（約 40 至 60 分鐘），易因呼吸及移動造成假影或干擾；且核磁共振掃描的範圍亦有限制，目前大多數的儀器無法在一次照射的範圍包括整個腹腔及骨盆腔（橫隔至肛門）；且核磁共振掃描的檢查費用較電腦斷層高。故除了需定期檢查的病患、考量輻射劑量累積的問題，目前仍然建議以電腦斷層檢查來做臨床分期的影像工具。

(3) 骨骼掃描 (Bone Scan) :

骨骼掃描所使用的放射性製劑是 Tc-99m MDP，中文名稱是同位素鎝-99m 甲基雙磷酸鹽，主要用於癌細胞轉移至骨骼的偵測，其他良性骨骼病變如骨髓炎、骨骼壞死、關節炎、骨折…等，亦可用骨骼掃描來診斷。在骨骼病變的早期，只要有骨骼代謝或骨骼血流的改變，即會在骨骼掃描的影像中顯示不正常放射活性聚集或缺損。如果有癌症轉移骨骼時，骨骼掃描的照片會在該部位出現高放射性，也就是在影像上看起來出現黑色曝光部位。但光從放射性的增高，對於轉移病變並不具特異性，其它許多非轉移的病變，包括骨折、關節炎、骨髓炎以及老人常見的退化性變化，也可能會在骨骼掃描的影像上呈現放射性增高，造成偽陽性的情形。由於電腦斷層攝影或核磁共振造影亦可提供骨骼轉移病變的診斷，目前並不建議骨骼掃描用在每一位胃癌初診的病人，而建議用在具有骨頭疼痛、欲偵測是否有骨骼轉移的胃癌病人。

(4) 正子攝影 (PET) :

正子攝影雖為功能性的影像，但因胃腸道有生理性同位素 (tracer) 吸收、發炎性病變偽陽性的吸收^[6]及局部轉移性淋巴結會與胃癌融合而不易區分^[7]，且正子攝影檢查費用較高，目前並不建議正子攝影用在第一線胃癌病人的評估。

參考文獻

- [1] Japanese Research Society for Gastric Cancer: The General Rules for the Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, 12th ed. Tokyo, Kanahara Shuppan, 1993.
- [2] Roder RD, Bottcher K, Busch R, et al. Classification of regional lymph node metastases from gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 621-31.
- [3] Kumano S, Murakami T, Kim T, et al. T staging of gastric cancer: role of multi-detector row CT. *Radiology* 2005; 237:961-6.
- [4] Kim HJ, Kim AY, Oh ST, et al. Gastric cancer staging at multi-detector row CT gastrography: comparison of transverse and volumetric CT scanning. *Radiology* 2005; 236:879-85.
- [5] Chen CY, Hsu JS, Wu DC, et al. Gastric Cancer: Preoperative Local Staging with 3D Multi -- Detector Row CT -- Correlation with Surgical and Histopathologic Results. *Radiology* 2007; 242:472-82.
- [6] Prabhakar HB, Sahani DV, Fischman AJ, et al. Bowel hot spots at PET-CT. *Radiographics* 2007; 27(1):145-59.
- [7] Mijin Y, Joon SL, Sung HN, et al. Lymph Node Staging of Gastric Cancer Using 18F-FDG PET: A Comparison Study with CT. *J Nucl Med* 2005; 46(10):1582-8.

五 胃癌之內視鏡手術與外科手術治療

1. 適應症

胃癌的治療雖然包括手術、化學藥物治療及放射治療，但到目前為止，只要病患身體狀況許可，以外科手術切除病灶仍為治療首選，而根治性胃癌切除術 (radical gastrectomy with D2 lymph node dissection) 為目前之標準手術方式。近年來由於民衆及醫師之警覺性提高，有越來越多發現之胃腫瘤屬於較早期之病變；因為侵犯淋巴結之機率極低，而可以有一些簡化之治療術式。例如胃腫瘤若為 Tis 或 T1a 時，因淋巴轉移機率甚低，且符合適當的條件下，也可以選擇用內視鏡黏膜切除術 (Endoscopic Mucosal Resection; EMR) 或內視鏡黏膜下剝離術 (Endoscopic Submucosal Dissection; ESD)。若腫瘤為 T1，不適合用內視鏡切除時，可根據淋巴結轉移好發之處，執行修飾性淋巴結廓清胃切除術 (modified gastrectomy)。若腫瘤超過 T1，則應實施標準之根治性胃切除手術。但若腫瘤侵犯範圍過大、或已經有遠端轉移，已無法完全切除時，也儘可採取姑息性手術 (palliative surgery)，來減輕病患之症狀或減少腫瘤量，以利後續治療。

2. 胃切除範圍及術式

(1) 胃內視鏡黏膜下剝離術：

早期胃癌基本上泛指癌細胞侷限於黏膜層及黏膜下層的胃癌。一般來說，腫瘤愈大，侵犯的深度愈深，愈容易有淋巴結轉移；而淋巴結轉移是影響胃癌預後最重要的因子。胃癌的治療一般以手術為主，唯有將胃癌細胞完全清除，才有機會痊癒。近年來針對早期胃癌，在日本嘗試地用內視鏡電刀對胃癌做一次完整切除 (en bloc resection)，如 IT (insulated tip) knife、Hook knife、Dual knife 等來切除胃癌組織，成效卓著。

內視鏡電刀的治療方式稱為內視鏡黏膜下剝離術。並非所有的早期胃癌皆可用內視鏡電刀切除。嚴格來說，那些沒有淋巴結轉移的早期胃癌，才可以用內視鏡黏膜下剝離術切除。因此，僅有癌細胞侷限於黏膜層、或者癌細胞侵犯較淺的黏膜下層，方能用內視鏡黏膜下剝離術來治療。

A. 內視鏡黏膜下剝離術的適應症：

(A) 分化型 (differentiated) 癌：

- 癌細胞僅侵犯黏膜層：切除無大小限制。
- 癌細胞侵犯黏膜下層淺層 (黏膜下層 < 500 μm)：胃癌需小於 3 公分。
- 早期胃癌合併潰瘍：胃癌需小於 3 公分。

(B) 未分化型 (undifferentiated) 癌：

癌細胞僅侵犯黏膜層且小於 2 公分。

內視鏡黏膜下剝離術的適應症是根據日本胃癌學會制定的 2010 年胃癌治療指引；但是台灣仍無本土的長期追蹤資料，且內視鏡黏膜下剝離術需精密的內視鏡技術，目前該術式在台灣仍不普及。對於較小的分化型黏膜內胃癌（小於 2 公分），在一次完整切除 (en bloc) 的前提下，是可以選擇較簡易的黏膜切除術。

B. 內視鏡超音波：

內視鏡超音波可以用來評估胃癌在胃壁的侵犯深度，是否侵犯肌肉層或穿出漿膜層。但在內視鏡黏膜下剝離術適應症的評估上仍有侷限，早期胃癌的黏膜下層侵犯超出 500 μm 是需要追加胃切除手術，而內視鏡超音波中是難以評估黏膜下層的癌細胞侵犯深度。目前也有學者認為，在內視鏡的胃癌形態是早期胃癌可先進行內視鏡黏膜下剝離術以做診斷性切除，再由病理醫師進行顯微鏡評估，判定是否符合內視鏡黏膜下剝離術的適應症。

C. 內視鏡黏膜下剝離術的技術、合併症：

內視鏡黏膜下剝離術的最大好處在免除剖腹開刀的危險、併發症及後遺症，使身體組織的破壞程度減至最低，並保存完整的胃壁。但是此種方法也並非毫無缺點，主要的併發症在出血及胃壁穿孔，根據台灣多家醫學中心的統計結果，出血機率为 5.7%，而胃壁穿孔機率为 4.3%^[1]。而且從事此種治療的醫師必須有完備的內視

鏡訓練及純熟的技術。

(2) 胃癌的切除範圍：

胃癌的根治切除，就是要達成所謂無殘餘 (R0, no residual disease) 的切除。胃切除前要確定沒有遠端轉移；切除時能將已經或可能漫延的部分和組織、連同侵犯的鄰近器官也同時一起切除。胃癌病灶和其漫延擴展的地方都要切除乾淨。胃切除範圍劃定之目的，就是要將胃癌病灶和所及之處能夠完全切除，但同時要儘量保留無癌部分的胃，期能保留胃的功能，不致於產生長期的消化不良或不適的後遺症。

A. 胃癌手術的種類 (依切除範圍分類)：

(A) 全胃切除術 (total gastrectomy) (圖一 A)：

過去歐洲的醫學中心，多認為全胃切除術才能達到根治的效果，有些至現在仍然堅持是胃竇部癌的最佳選擇 (Bozzetti 1992)。一般而言，胃癌病灶佔居大部分胃、胃上三分之一 (Upper third) 或中三分之一 (Middle third) 的區域，都適合接受全胃切除術。胃中三分之一或下三分之一的胃癌，究竟執行全胃切除術或次全切除術，何者較好？至今仍然有爭議，重點繫於切除斷端或殘胃是否還有癌細胞。過去有從事這兩種手術的隨機比較試驗，結果都一致認為兩者的術後存活成績並無差別，但關鍵在於次

全胃切除後斷端側必須完全無癌存在^[2,3]。

(B) 遠端次全胃切除術 (distal subtotal gastrectomy)

(圖一 B) :

通常所稱的胃次全切除術。切除範圍包括胃竇部、部分的胃體部、幽門部和 1-2 公分的十二指腸球部。適用於胃中三分之一和下三分之一的癌。

(C) 近端胃切除術 (proximal gastrectomy) (圖一 C) :

切除範圍包括胃底部位 (fundus)、部分的胃體部、賁門部、亦可包括 1-2 公分的遠端食道；適用於胃上半部或賁門的癌。近年來因顧慮到切除後之食道胃直接吻合手術會導致嚴重的食道逆流，會影響病人術後的生活品質，已較少被採用。大都建議要加上腸管間置的重建方式，才會降低此後遺症。此術式只適用於早期胃癌或緩解手術的病人。

(D) 分節胃切除術 (segmental gastrectomy) (圖一 D) :

較少人使用，為環狀全周性 (circumferential) 的部分胃切除術。所謂幽門保存胃切除術 (Maki's pylorus-preserving gastrectomy) 是一種遠端次全胃切除術，也是一種分節胃切除術，但保留幽門和近接 1.5-4 公分的竇部，可保存幽門的控制和排空功能。

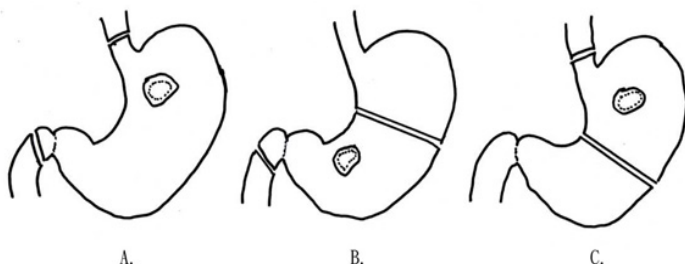
(E) 局部胃切除術 (local resection) (圖一 E) :

適合早期胃癌。需保持癌灶肉眼邊緣和切除斷端的

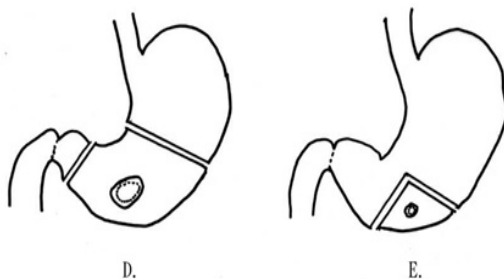
距離，確保無遺留癌細胞。

(F) 非切除手術 (non-resectional procedures) :

屬於緩解性或非根治性的手術。包括吻合術 (如胃空腸繞道手術 gastrojejunal bypass)，胃造瘻術 (gastrostomy)，和空腸造瘻術 (jejunostomy)。



A. 全胃切除術；B. 遠端次全胃切除術；C. 近端胃切除術



D. 分節的胃切除術；E. 局部胃切除術

圖一 各種不同的胃切除手術

B. 胃切除範圍的決定：

(A) 切除斷端距離的決定：

為達成根治切除 (R0) 目的，切除斷端必須不能有癌細胞的存在。否則若肉眼看見有癌侵襲時，應算是

R2 切除；若顯微鏡檢視下切除斷端有癌細胞時，就屬於 R1 切除。

手術中切除斷端距離的決定是非常重要的。特別是硬塊觸摸不到或無漿膜侵襲時，往往會有困難做劃定。這種病案可於術前或術中利用內視鏡來標記腫瘤邊界的位置，提供術中決定的斷端距離參考。有關手術中決定口端切除斷端和癌灶肉眼邊緣之適當距離，各專家的建議雖然並不完全一致，但是原則上大同小異^[4-6]。早期或侷限性 (Borrmann 1 or 2) 進行癌在口側的切斷線要距離病灶肉眼邊緣 3 公分以上，若是浸潤型 (Borrmann 3 or 4) 進行癌，則必須距離 5 公分以上。例如胃上半部癌肉眼邊緣和胃食道境界如果短於 5 公分的話，就必須考慮做全胃切除手術。

遠端切斷線的劃定，原則上和近端切斷線相同。一般而言，胃癌會穿越幽門環漫延入十二指腸的可能性不高。胃癌病灶未波及幽門環者，遠端切除線只要超過幽門環 1-2 公分即可。胃癌病灶靠近或波及幽門環者，遠端十二指腸切除線最好要超過幽門環 3 公分並且愈低下接近和胰臟的交界愈好。

賁門癌 (Siewert 的第二和第三分類) 或接近賁門的胃上半部癌，比較容易會穿越食道胃境界往食道口側漫延^[7]。施行全胃或近端胃切除術時，於下部食道切

斷線特別要謹慎做決定，否則不能達到 R0 根治切除。賁門癌的口端切斷線和癌灶肉眼邊緣的最適當距離，雖然各專家的做法並不一致，但也是大同小異^[6,8-11]。口端的切斷線距離癌灶肉眼距離可依癌的深達度而有些不同，若癌灶已達漿膜 (T3,T4) 時，長度至少要大於 6 公分；若尚未及漿膜 (T1,T2) 時，只需要大於 4 公分就可以。另外，胃上半部癌若尚未侵及賁門，施行全胃或近端胃切除術時，亦可遵循此原則。胃切除時應包括至少約 2 公分的食道，並於術中做切斷線的冰凍切片病理檢查，以期完全根治切除。

手術當中切除標本取出之後，必須檢視標本。不論切除斷端距離癌灶肉眼邊緣多遠，術中最好請病理科醫師做切除斷端的冰凍切片檢查，以確保切除斷端的安無癌；否則還需要再進一步切除，一直至冰凍切片檢查證實無癌存在為止。雖然病理的冰凍切片檢查可能會有假陰性 (false negative)，不過至少已經盡到注意的責任了。

(B) 切除術式的選擇：

早期胃癌由於侵潤性較低，淋巴結轉移率也低，故除了一部分可經內視鏡做黏膜切除術外，切除手術時也可縮小切除範圍。胃上半部癌可考慮做近端胃切除術；胃下半部癌可考慮做次全胃切除術，或幽

門保存次全胃切除術；胃中部癌可考慮做分節胃切除術。若利用腹腔鏡，可做部分胃切除術 (Laparoscopic partial gastrectomy or resection)。這些手術的選擇運用，都必須注意到切除斷端的安全距離。

進行性胃癌侵潤性較強，更需要注意到切除斷端的安全距離。胃上三分之一或賁門的癌灶，大都必須做全胃切除術加上末端食道的切除，才能達成根治的目的。胃中間三分之一或下三分之一的癌灶，如果能確保切除斷端或殘胃的無癌，就可以選擇次全胃切除手術；否則還是選擇全胃切除手術，才能保持根治的目的。癌灶有侵襲鄰近器官如胰臟或脾臟時，除了胃切除外，還要做尾端胰臟或脾臟的合併摘除手術。

(3) 重建術式：

A. Billroth I 重建：

這種重建術式的做法是胃遠端部分切除後，將小彎處關閉，十二指腸移動，和胃大彎側接合；但這種接合方式需避免接合處張力影響癒合而發生滲漏。一般而言，胃遠端三分之一的早期胃癌較有機會運用，因為早期胃癌要求的安全距離為 3 公分，較不會因為距離過長而無法吻合。

Billroth I 重建方式較符合生理，對腸道荷爾蒙的生理調

節影響較小；但因幽門已經不存在，會有膽汁逆流引發逆流性胃炎或食道炎的症狀，如噁心、嘔吐及腹痛等等。另外長期來說，也會有殘胃癌發生的風險。

B. Billroth II 重建：

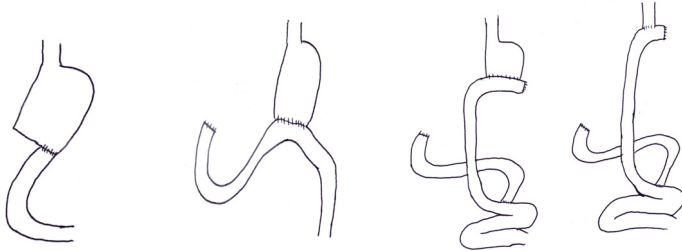
這種重建術式的做法是胃遠端部分切除後，十二指腸斷端關閉，將小彎處縫合，空腸和胃吻合。這種重建術式之手術較容易、且手術時間較短，但和 Billroth I 比起來，食物不流經十二指腸較不符合生理，發生併發症也較多、較明顯，例如逆流性胃炎或食道炎、輸入盲端症候群 (afferent loop syndrome) 及傾倒症候群 (dumping syndrome) 等等。另外，術後 15-20 年以後發生殘胃癌的比率也較 Billroth I 比率高。

C. Roux-en Y 重建：

手術重建方式為在 Treiz's ligament 後約二十公分處，選一處兩端血流供應充足的地方截斷，遠端空腸以斷側端和胃或食道吻合，近端空腸再和腸道以斷側端 (end-to-side or side-to-side) 吻合。Roux-limb 不能太短，以 45-60 公分較恰當。

Roux-en Y 重建方式是目前較推薦使用的方式，缺點是食物不流經十二指腸所引發的消化、吸收及腸道賀爾蒙分泌調節問題；優點是可以改善腸胃吻合後腸道中膽汁胰液逆流入胃內，生活品質較好。不僅是全胃切除手術

可以應用，次全胃切除手術也普遍使用。這種重建術式在長期來看，也可以避免殘胃癌發生的可能。



A. Billroth I 重建；B. Billroth II 重建；C. Roux-en-Y 重建

圖二 重建術式

3. 根除性 (淋巴結廓清) 胃癌手術之方式

胃癌的根治手術中，淋巴結的清除是很重要的。基本上必須清除胃周圍的淋巴結以及相關血管旁的淋巴結，並且至少要清除 15 個淋巴結以上，才能做準確的分期^[12]。依據 AJCC (2010) 的胃癌 TNM 分期系統，淋巴結 N 的分類是以淋巴結的數目來區分。其中 N3b 是大於 15 個陽性轉移淋巴結；若清除的淋巴結不足 15 個，則無法做正確的分期。

淋巴結的清除，建議仍以日本胃癌研究會 (Japanese Research Society for the Study of Gastric Cancer; JRSGC) 所歸類的 N1、N2、N3 為基礎，依據胃癌發生在胃的不同部位而將淋巴結做相對的清除^[13]。

- JRSGC 將胃癌相關的淋巴結依位置而區分並有其絕對名稱。例如第 1 號為右側胃賁門，第 2 號為左側胃賁門，第 10 號為脾門。
- JRSGC 同時將胃分為上 (U)、中 (M)、下 (L)、食道 (E)、十二指腸 (D) 五個部位。依據胃癌發生在胃的部位而將這些淋巴結歸類為第一群 (N1)、第二群 (N2)、第三群 (N3)、第四群 (N4)。相同位置的淋巴結會因為胃癌的位置不同而歸類於不同群。例如胃癌發生於胃竇 (屬於 L)，則第 2 號左側胃賁門淋巴結屬於第三群 (N3)。若胃癌發生於胃底部 (屬於 U)，則第 2 號左側胃賁門淋巴結屬於第一群 (N1)。

標準的淋巴結清除，建議以日本胃癌協會 (Japanese Gastric Cancer Association; JGCA) 所敘述的 D2 清除為標準，並清除 15 個淋巴結以上^[14]。

- 第一群淋巴結 (N1) 的不完全清除稱為 D0 清除。
- 第一群淋巴結 (N1) 的完全清除稱為 D1 清除。
- 第一群淋巴結 (N1) 的完全清除加上不完全的第二群淋巴結 (N2) 清除稱為 D1 清除。
- 第一群淋巴結 (N1) 的完全清除加上第二群淋巴結 (N2) 的完全清除稱為 D2 清除。

為了徹底清除淋巴結而將脾臟切除及胰臟尾端切除，將增加手術的併發症，但卻未必得到相對增加的五年存活率^[15-21]。

故不建議以清除淋巴結為由而同時做脾臟切除及胰臟尾端切除，但對於在胰臟部分的脾動脈周圍淋巴結（第 11p 號淋巴結），仍建議清除。

(1) 傳統開腹淋巴結廓清術：

傳統開腹淋巴結廓清術是依據日本胃癌學會出版的「胃癌處理規約」以及「治療指引」來進行。患者除了臨床上早期胃癌且無淋巴結轉移可以考慮縮小淋巴結廓清範圍、或是患者身體機能不佳需視病況調整手術計畫，其餘建議施行標準淋巴結廓清術。除了胃周邊淋巴結，尚需包括後腹腔沿著周邊主要血管之淋巴結（左胃動脈、總肝動脈、固有肝動脈、脾動脈等等）。

開腹方式可用上腹正中線切開或上腹斜切開。對近端胃癌，仍儘可能以開腹方式施行胃切除。研究發現經腹部切除腫瘤治療的預後，並不比開胸腹式切除差，且安全性比合併開胸腹式要高^[22]。開腹後經仔細腹腔探查，若無其他臟器轉移或腹膜轉移，腹水細胞學檢查也無癌細胞，則施行標準淋巴結廓清手術 (D2 dissection)。

手術一開始先沿著橫結腸腸系膜前後葉之間剝離大網膜，向左延伸至左胃網膜動脈根部，向右延伸至胰頭前緣，並於此處切斷右胃網膜動靜脈，以完成幽門下淋巴結廓清。除非腫瘤在胃後壁，小網囊 (bursa omentalis) 則不一定要全切除。

接著廓清肝十二指腸韌帶之淋巴結後，切斷右胃動脈以完成幽門上淋巴結廓清。此時切斷十二指腸完成胃下部分離，接著沿著胰臟上緣清除總肝動脈前緣、胰動脈近端之淋巴結，並分離出左胃動脈及腹腔動脈旁之淋巴結。若是胃癌侵犯胃上三分之一，尚需涵蓋胰動脈遠端及脾臟門部之淋巴結。最後視腫瘤位置決定胃切除範圍，包括全胃或次全胃切除術。

(2) 腹腔鏡胃癌手術：

胃癌的腹腔鏡手術治療原則與一般傳統手術相同，依據腫瘤位置的不同而有不同的切除方式，包括常見的遠端胃次全切除及全胃切除。而早期胃癌則可以考慮切除範圍較小的功能性保留手術，包括近端胃切除及幽門保留遠端胃次全切除手術；其他淋巴擴清範圍、斷端距離等，也是遵循與一般傳統手術相同的方針。

腹腔鏡胃癌手術包括腹腔鏡輔助及全腹腔鏡手術切除，其中腹腔鏡輔助的方式是指切除腫瘤後的胃、小腸重建，尚需一個約三至五公分左右的小切口，以便在體外完成胃腸道吻合。而全腹腔鏡手術則是手術全部在腹腔內完成，術者需要有純熟的腹腔內縫合技巧。

相較於傳統開腹手術，腹腔鏡胃癌切除雖然手術所需時間較長，但已被證實具有出血量較少、住院天數較短、疼痛程度較低、併發症較少等優點；而在恢復進食、腫瘤復發

率及死亡率上，則沒有明顯差別^[23]。

腹腔鏡胃癌手術主要應用於早期胃癌；但隨著器械的進步、經驗的累積及技術的純熟，有越來越多的醫師可以在腹腔鏡下進行非早期胃癌的切除手術。而由於腹腔鏡具有放大作用，有經驗的醫師甚至主張在腹腔鏡下可以做到更安全、更徹底的淋巴廓清。目前已經有回溯性病例分析的文獻報告認為，腹腔鏡胃癌手術在進行性胃癌的復發率跟傳統開腹手術並無差別^[24-26]，但仍有待大型前瞻性的研究來證實。

(3) 機器手臂輔助腹腔鏡根除性胃切除手術 (Robotic-assisted Laparoscopic Radical Gastrectomy) :

A. 與傳統剖腹手術相比較，機器手臂的手術優點是傷口小、手術中出血較少、手術後的恢復較快，並可降低術後住院天數及疼痛。而最重要的是對於腫瘤的切除範圍及淋巴結的清除效果，其與傳統剖腹手術一樣^[27-29]。

B. 與傳統腹腔鏡手術相比較，機器手臂與傳統腹腔鏡手術一樣，具有傷口小、出血量少、術後恢復快及降低疼痛的優點。但是機器手臂能提供外科醫師在手術中更精準的縫合及更輕鬆地完成腸胃道的重建^[30-32]。

C. 機器手臂輔助腹腔鏡手術對於外科醫師執行手術有許多好處，外科醫師能坐在合乎人體工學設計的操控座上，

看著放大且具有三度立體空間的影像，並藉由操控二至三支的機器手臂，提供各種角度的旋轉、彎曲、捏夾、結紮及縫合等手術動作，甚至能超越人手操作的限制，且不會有因手顫抖而影響手術的操作。但機器手臂的缺點是設置所需要的時間較久及花費的價錢較高^[33,34]。

4. 姑息性手術治療

對於胃腺癌，最好的治療方式仍是以胃根除術合併淋巴結清除 (D2) 為主^[35]。但是對於某些較晚期的病人，因為腫瘤局部浸潤嚴重、侵犯其他器官或合併有遠端器官轉移，靠根除手術治癒病人已不可能時，姑息性手術可能是另一種考量。

按照世界衛生組織 (World Health Organization) 對於姑息性治療的定義為：不能有效根除疾病，控制病人疼痛或其他症狀，包含身心靈及社會問題，目的在提供病人及家屬最好的生活品質^[36]。目前對於胃癌的姑息性手術治療有以下兩種方式：

(1) 姑息性切除手術：

對於晚期胃癌病人施行胃切除手術，仍存有一些爭議。早期反對者認為這種手術有較高的併發症及死亡率，對於存活率的延長有限，而且生活品質的提升不明顯。然而近年來有很多文獻報告指出，隨著手術技術及術後照護水準的

提升，只要好好選擇病人及做好術前準備，不論是部分胃切除，甚至是全胃切除手術，都能改善生活品質、延長生命、減少住院天數、減輕家屬照顧負擔，死亡率也可以控制在百分之五到十之間。但是下列因素是必須考慮的！

A. 年紀因素：

七十歲以上的病人，因為常常合併有內科疾病，例如心臟病、糖尿病、高血壓以及較差的營養狀況，術後會有較高的併發症及死亡率^[37]；雖然不是絕對禁忌，但宜謹慎評估^[38]。

B. 切除範圍：

因為腫瘤造成阻塞、出血等症狀，切除時以次全胃切除為主；但是對於胃上半部或全胃（皮革胃）的腫瘤，可以施行全胃切除術，才能達到緩解症狀之目的。從 1990 年代以後，有一些文獻報告指出，姑息性全胃切除手術可以延長生命，但是對於術後生活品質的提升與否，則無定論^[39]。

C. 遠端轉移的多寡：

若是轉移僅限一處或單一器官時，姑息性切除手術可能對病人有好處；若是超過兩處以上時，大部分文獻不建議切除手術^[40]。

D. 姑息性切除手術的禁忌症：

並非所有嚴重胃癌患者均可接受切除手術，若有下列情

形時，不建議接受此項術式：

- (A) 腹腔內轉移部位超過兩處以上時。
- (B) 腹膜轉移超出腫瘤附近範圍、面積較大時。
- (C) 術前評估患者身體狀況及營養極度不良，有很高的手術風險時。
- (D) 有遠端器官轉移時，例如：肺部、骨頭…等。

(2) 繞道手術 (bypass)：

胃癌造成阻塞現象無法切除時，繞道手術可以緩解成功、提供進食的機會，但是卻只有百分之六十的成功率^[41]。另外對於延長生命方面也沒有幫忙（約只有 4.4 個月）^[38]，所以有些人甚至反對這項手術方式^[41]。近年來腹腔鏡也被用來執行這項術式，它的好處在於傷口較小、術後疼痛較輕、腸胃道功能較早恢復、免疫功能抑制較少、以及減少住院天數，但是對於術後生活品質評估及進食成功率則較少被提及^[42]。無論如何，腹腔鏡手術仍是繞道手術的另一種選擇。

(3) 空腸灌食管置入手術 (feeding jejunostomy)：

由於胃癌侵犯的範圍太大而導致無法進行胃切除或者甚至是繞道手術的患者，為了有效建立腸道營養而不必讓病患長期住院接受靜脈營養針，空腸灌食管置入手術是一個可以考量的選擇。但對於大量腹水的病人，並不建議使用。

5. 術後照顧

- (1) 儘早下床活動。
- (2) 在腸蠕動慢慢恢復、開始進食後，可移除鼻胃管。
- (3) 從米湯、稀粥、稠粥等「胃切除後飲食」慢慢增加食物濃度。
- (4) 經口進食後，確定吻合處沒有滲漏，可拔除腹部引流管。

6. 胃癌手術合併症

(1) 手術中合併症：

A. 血管損傷^[6]：

(A) 上腸繫膜靜脈、中結腸動靜脈、胃結腸靜脈幹：

廓清幽門下 (No. 6) 或上腸繫膜靜脈 (No. 14v) 淋巴結時可能不慎傷到這些血管；尤其上腸繫膜靜脈勿使用止血鉗亂夾，以免撕裂處更大。先以手指壓住出血點，一邊將視野弄清楚後以 non-traumatic 針線仔細縫合。誤傷中結腸動靜脈時將其結紮，需觀察橫結腸顏色，若側枝循環不佳造成缺血壞死，必要時切除一段腸道。胃結腸靜脈幹十分靠近胰臟表面，縫合或結紮對結腸不至於有影響，但留意是否同時有胰臟的損傷。

(B) 固有肝動脈：

為廓清肝十二指腸被膜動脈側 (No. 12a)、幽門上 (No. 5) 淋巴結時可能不慎傷到的血管。若縫合困難，沒有肝硬化時可結紮。

(C) 脾動脈：

為廓清脾動脈近位 (No. 11p) 或遠位 (No. 11d) 淋巴結，結紮後胃動脈時可能不慎傷到的血管。盡可能予以修補或吻合，否則將阻斷短胃動脈而影響殘胃，致需改成全胃切除。

B. 臟器損傷：

(A) 胰臟：

剝離十二指腸球部、胰臟被膜，廓清總肝動脈 (No. 8)、脾動脈 (No. 11)、上腸繫膜靜脈 (No. 14v) 淋巴結、切除脾臟時可能傷到胰臟。輕微損傷並無大礙，但表面出血避免用電刀猛燒，應用較細的針線仔細縫合，及仔細觀察是否有胰液滲出。

(B) 脾臟：

剝離大網膜、廓清脾動脈遠位 (No. 11d) 淋巴結、胃牽引或其他動作造成脾臟損傷，原則上盡可能直接壓迫或 surgical 幫助止血，以稍大號針線修補。若不得已切除，儘量靠近脾臟 capsule 以保留短胃動脈。

(2) 手術後外科合併症：

A. 術後出血 (早期、晚期)：

早期出血為術後 24 小時內，引流管出血大於 100 ml/hr，出現寡尿、生命徵象不穩，則考慮再開腹的必要。原因多因術中已止血處再度出血，或小動脈 spasm 術中未見出血而術後血壓回升後出血。

晚期出血多因術後血管壁變薄或胰臟周圍膿瘍造成假性動脈瘤 (pseudo-aneurysm) 後破裂，以血管攝影診斷及栓塞治療優先；若栓塞無法止血，則需緊急開腹止血。

B. 吻合處滲漏 (吻合部、十二指腸斷端閉鎖部)：

發生滲漏時，如果滲漏液能得到良好引流，遠端腸道沒有阻塞，一般保守治療可逐漸痊癒；反之，若引流效果不佳導致腹膜炎、敗血症或出血，需及早手術。

胃空腸、胃十二指腸吻合處滲漏再次手術時，可在缺口小、組織健康情況下縫合及利用附近組織覆蓋；反之，則考慮切除部分不健康組織，重新吻合，或將胃十二指腸吻合改為胃空腸吻合。無論如何，再次手術後適當有效引流是必要的。

食道空腸吻合處滲漏再次手術通常困難，如吻合處因張力太大幾乎整圈裂開，重新吻合可能面臨更大的張力與不健康的組織。無法確實修補時，可從空腸放導管至食道下部內引流，另做灌食用腸造瘻 (feeding jejunostomy)。

術後數日發生的十二指腸斷端閉鎖部滲漏時，而造成廣

泛膽汁性腹膜炎。再次手術時，腹腔洗淨，滲漏處勿過度縫合，但需確實止血及將引流管置於滲漏處旁，同時排除腸道遠端阻塞因素。經由鼻管逆行性或十二指腸造口做內部減壓引流，有相當的幫助。

C. 腹腔內膿瘍：

腹腔內膿瘍多為淋巴液、血液或胰臟滲漏的液體蓄積在 dependent site，尤其在左右橫膈膜下方。術後 4-5 日，持續 SIRS (systemic inflammatory response syndrome) 合併感染，排除吻合處滲漏後必須高度懷疑腹腔內膿瘍。利用腹部斷層掃描或超音波確診，橫膈膜下方的膿瘍同時注意有無肋膜腔積水。

處理方式為有效引流、廣效性抗生素及避免進一步器官衰竭。引流分為穿刺或手術引流，超音波導引下穿刺簡易快速，但無法放置大引流管及引流腸道間膿瘍。若手術引流，腹腔廣泛灌洗並找出膿瘍的原因，放置大號引流管便於術後持續灌洗。廣效性抗生素使用可先針對格蘭氏陰性桿菌，再根據細菌培養調整^[43]。

D. 腸阻塞 (機械性、麻痺性)：

一般術後 4 日腸道逐漸恢復蠕動；超過一週未恢復，即可能有腸阻塞現象。機械性腸阻塞起因可能為發炎引起的沾黏、輸出腸段 (efferent loop) 扭結、腸道內疝氣 (internal herniation) 等因素，若保守治療未好轉或出現

腸缺血甚至腹膜炎，則需要手術。

麻痺性腸阻塞起因為術前患者處於低營養、低蛋白血症、電解質失衡、貧血狀態未先矯正，術中廣泛的淋巴結廓清、長時間手術、術後腹腔內殘餘滲血及積液。術後若有良好的疼痛控制及醫護人員陪伴早期離床，可降低麻痺性腸阻塞發生。經鼻胃管引流、矯正異常電解質、合理的靜脈營養補充及給予促進腸蠕動藥物，若超過三週仍未好轉，需評估是否有吻合處狹窄的可能性。

E. 吻合部狹窄：

術後早期吻合部狹窄為吻合部局部創傷後的組織水腫，約術後一週最明顯，可能持續一個月，一般在三個月之後完全消失。後期的吻合部狹窄的原因包括曾經吻合處滲漏後疤痕組織增厚、吻合部潰瘍、吻合處釘子或非吸收線造成的過剩肉芽組織、放射治療、及吻合部癌症復發等因素。有別於剖腹手術，腹腔鏡胃切除手術的併發症中，以吻合部狹窄居冠。

早期因組織水腫的吻合部狹窄可比照麻痺性腸阻塞保守治療緩解，後期的吻合部狹窄可嘗試內視鏡氣球擴張法 (balloon dilatation)；若以上治療無效，則必須評估手術。手術可採取吻合部形成術 (縱切橫縫)、切除再吻合、吻合部轉換 (如胃十二指腸改胃空腸)、甚至原手術部位沾黏不易剝離可做繞道手術^[44]。

F. 胰液漏出及胰瘻管：

術中合併胰臟切除或胰臟損傷可能造成胰液漏出。胰液成無色透明，術中不易察覺，術後引流管的液體混合血液有如紅酒的暗紅色，合併感染可呈現灰白色濃稠液體。測量滲出的腹水 *amylase* 值超過 10,000 IU 以上可確診。安排腹部斷層掃描確認有無其他腹內積液及假性動脈瘤並適當引流或栓塞。引流管採取持續性低壓抽吸 (low pressure suction)，引流管功能不佳可另行穿刺或更換成 Nelaton tube，針對濃稠的腹水可用生理食鹽水灌注沖洗。同時初期讓腸道休息減緩胰臟外分泌液，藥物方面可使用蛋白分解酵素阻斷劑 (FOY) 及體泌素抑制劑 (octreotide)^[45]。

從胰液漏出到胰瘻管成熟通常要兩週以上，持續沖洗引流、保護瘻管周圍皮膚等待膿瘍腔縮小，逐漸更換較細的 Nelaton tube 後再拔除。

7. 根除性手術後病理標本組織檢查

胃癌手術後病理標本的處理很重要，會影響 TNM 的期別。

(1) 病灶深度 (T)：

將胃標本沿胃大彎避開病灶切開，黏膜面朝上，用小針固定於裝有平板的盒子，確實將整塊胃標本浸泡於福馬林中

保存，讓病理科醫師對胃癌標本做精細的病理深度檢驗。

(2) 淋巴結分區 (N)：

切下的淋巴結應按日本胃癌規約分區編號，術後的病理報告應包含各個淋巴解剖分區轉移的淋巴結數目及淋巴結總數。標示方法：淋巴結分區（有癌細胞轉移之淋巴結數目/切下之淋巴結數目），例如：Lymph nodes, labelled area 2 (1/2), 3 (11/11), 4d (0/0), 4sa (0/0), 5 (2/2), 6 (9/10), 7 (3/3), 8a (1/1), 8p (2/2), 9 (1/1), 11 (0/0), 12a (0/3), 14a (0/0), biopsy -- Metastatic adenocarcinoma (30/35)。

參考文獻

- [1] Chang CC, Lee IL, Chen PJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial tumors: a multicenter study in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2009; 108(1):38-44.
- [2] Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus Total gastrectomy for gastric cancer. Five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Ann Surg* 1999; 230:170-8.
- [3] Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209:162-6.
- [4] Gall FP, Hermanek P. New aspects in the surgical treatment of gastric carcinoma-a comparative study of 1636 patients operated on between 1969 and 1982. *Eur J surg Oncol* 1985; 11:219-25.
- [5] Yamauchi M, Idota C, Kondo K, et al. Determination of the oral side safety margin in the resection of a Borrmann 4 type gastric cancer

[Article in Japanese]. *Gan No Rinsho* 1990; 36:700-3.

- [6] 吳秋文、雷永耀、彭芳谷主編：胃癌之診斷和治療。九州圖書文物有限公司出版，2000年。
- [7] Von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR. Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6608-13.
- [8] Ito H, Clancy TE, Osteen RT, et al. Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 2004; 199:880-6.
- [9] Mattioli S, Di Simone MP, Ferruzzi L, et al. Surgical therapy for adenocarcinoma of the cardia; modalities of recurrence and extension of resection. *Dis Esophagus* 2001; 14:104-9.
- [10] Papachristou DN, Fortner JG. Adenocarcinoma of gastric cardia. The choice of gastrectomy. *Ann Surg* 1980; 192:58-64.
- [11] Bozzetti F, Bonfanti G, Bufalino R, et al. Adequacy of margins of resection in gastrectomy for cancer. *Ann Surg* 1982; 196:685-90.
- [12] American Joint Committee on Cancer (AJCC); 2010.
- [13] Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-39.
- [14] Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:317-28.
- [15] Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 1999; 79:1522-30.
- [16] Douglass HO, Jr., Hundahl SA, Macdonald JS, et al. Gastric cancer: D2 dissection or low Maruyama Index-based surgery -- a debate. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16:133-55.
- [17] Jansen EPM, Boot H, Verheij M, et al. Optimal locoregional treat-

- ment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4509-17.
- [18] Khatri VP, Douglass HO, Jr. D2.5 dissection for gastric carcinoma. *Arch Surg* 2004; 139:662-9; discussion 669.
- [19] van de Velde CJ, Peeters KC. The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol* 2003; 21:2234-6.
- [20] Degiuli M, Sasako M, Calgaro M, et al. Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:303-8.
- [21] Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 90:1727-32.
- [22] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominaltranshiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:644-51.
- [23] Ohtani H, Tamamori Y, Noguchi K, et al. Meta-analysis of Laparoscopy-Assisted and Open Distal Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Surg Res* 2010.
- [24] Lee J, Kim W. Long-term outcomes after laparoscopy-assisted gastrectomy for advanced gastric cancer: analysis of consecutive 106 experiences. *J Surg Oncol* 2009; 100:693-8.
- [25] Lee SW, Nomura E, Bouras G, et al. Long-term oncologic outcomes from laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a single-center experience of 601 consecutive resections. *J Am Coll Surg* 2010; 211:33-40.
- [26] Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, et al. Subtotal gastrectomy with D2 dissection by minimally invasive surgery for distal adenocarcinoma of the stomach: results and 5-year survival. *Surg Endosc* 2010.
- [27] Patriiti A, Ceccarelli G, Bellochi R, et al. Robot-assisted laparos-

copic total and partial gastric resection with D2 lymph node dissection for adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2008; 22(12):2753-60.

- [28] Song J, Oh SJ, Kang WH, et al. Robot-assisted gastrectomy with lymph node dissection for gastric cancer: lessons learned from an initial 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 2009; 249:927-32.
- [29] Pugliese R, Maggioni D, Sansonna F, et al. Outcomes and survival after laparoscopic gastrectomy for adenocarcinoma. Analysis on 65 patients operated on by conventional or robot-assisted minimal access procedures. *EJSO* 2009; 35:281-8.
- [30] Jyewon Song, Wook Ho Kang, Sung Jin Oh, et al. Role of robotic gastrectomy using da Vinci system compared with laparoscopic gastrectomy: initial experience of 20 consecutive cases. *Surg Endosc* 2009; 23:1204-11.
- [31] Glantzounis G, Ziogas D, Baltogiannis G. Open versus laparoscopic versus robotic gastrectomy for cancer: need for comparative-effectiveness quality. *Surg Endosc* 2010; 24:1510-2.
- [32] Ernst Hanisch, Dimosthenis Ziogas. Robotic versus laparoscopic gastrectomy. *Surg Endosc* 2010; 24:239-41.
- [33] D'Annibale A, Pende V, Pernazza G, et al. Full Robotic Gastrectomy with Extended (D2) Lymphadenectomy for Gastric Cancer: Surgical Technique and Preliminary Results. *J Surg Res* 2011, e1-8.
- [34] Hiten RH Patel, Ana Linares, Jean V Joseph. Robotic laparoscopic surgery: cost and training. *Surg Oncol* 2009; 18:242-6.
- [35] Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:309-15.
- [36] World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO expert committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1990; 11:Technical Report Series No. 804.
- [37] Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, et al. Extended lymph-

node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069-77.

- [38] Huang KH, Wu CW, Fang WL, et al. Palliative resection in non-curative gastric cancer patients. *World J Surg* 2010; 34:1015-21.
- [39] Monson JR, Donohue JH, McIlrath DC, et al. Total gastrectomy for advanced cancer. A worthwhile palliative procedure. *Cancer* 1991; 68:1863-8.
- [40] Hartgrink HH, Putter H, Kranenbarg EK, et al. Value of palliative resection in gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89:1438-43.
- [41] Medina-Franco H, Contreras-Saldivar A, Ramos-De La Medina A, et al. Surgery for stage IV gastric cancer. *Am J Surg* 2004; 187: 543-6.
- [42] Choi YB. Laparoscopic gastrojejunostomy for palliation of gastric outlet obstruction in unresectable gastric cancer. *Surg Endosc* 2002; 16:1620-6.
- [43] Sano T, et al. Morbidity and mortality results from prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy-Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22(14):2767-73.
- [44] 荒井邦佳：胃外科の要點與盲點，第二版。文光堂，2009年（日文）。
- [45] Bassi C, et al. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138:8-13.

六 胃癌之化學治療

1. 術前之輔助化學治療

又稱為新輔助化學治療，即在手術前施行化學治療，希望使腫瘤變小，有利於減少手術切除的範圍、將腫瘤及周邊組織切除乾淨、改善局部及全身腫瘤的控制率。但是，由於術前輔助化學治療可能延遲手術的進行、減緩傷口癒合及體力恢復，都會影響術前輔助化學治療在胃癌患者的使用。2006 年英國研究小組發表 MAGIC 報告^[1]，將病人分成手術前先使用約 2 個月的三次化學治療療程，再予以手術切除，手術後繼續接受三次化學治療療程的一組，另一組僅接受手術，5 年存活率化學治療組可由 23% 提高至 36%。但是此研究中約有 25% 的患者為食道下部癌和食道胃接口處癌，此癌症表現和國人大都為胃遠端癌稍有不同，且其所使用的化學治療處方為 ECF [epirubicin、cisplatin、和連續 21 天攜帶型幫浦注射低劑量 5-fluorouracil (5-FU)]，每三週為一個療程，6 次療程的完成率僅有 41%。用於國內病人時，可能不符合台灣胃癌特性，而 ECF 化學治療較不方便使用，且副作用較大；另外，手術前如何確定病人分期，是另一項困難。因此，目前對於胃癌病人手術前化學治療的功效率和確實的角色，仍需要較大規模的臨床試驗，才能下定論。

2. 手術後輔助化學治療

在胃癌手術完全切除後的病人，約有 40-50% 的患者會復發。因此，希望能以化學治療去除臨床上無法偵測到的微量轉移細胞、減少復發、提高術後存活率、改善病人的預後。

接受手術後輔助化學治療之前提，是病人能接受適當的根除手術。所謂適當的根除手術，依據 2010 年美國國家綜合癌症網 (National Comprehensive Cancer Network; NCCN) 治療指引指出，胃切除術目標是同時至少能摘除 15 個以上淋巴結。日本學者則建議，淋巴結摘除要做到 D2 廣泛淋巴結摘除術。在此原則之下進行手術後輔助化學治療，才能得到最好的結果。

2001 年美國 Intergroup-0116/Southwest Oncology Group (INT-0116/SWOG-9008) 研究小組^[2]，將胃癌患者術後接受同步化學放射治療 (放射治療並注射低劑量的 5-FU，concurrent chemoradiotherapy) 和僅接受手術兩組比較，術後接受同步化學放射治療者中位存活期可從 27 個月顯著地延長至 36 個月。但是進一步分析，其患者只有 10% 接受 D2 廣泛淋巴結摘除術，而放射治療可能改進其手術不充分的情況，而達到延長存活的效果。因此，在亞洲對於此文章解讀相對小心，主要是因為亞洲胃癌手術大多是進行 D2 廣泛淋巴結摘除術，術後同步化學放射治療沒有助益。除非是手術淋巴摘除程度不足、腫瘤局部侵犯至附近組織、術後組織腫瘤切除邊緣過近或手術不完全等，才會建議使用術後同步化學放射治療。另外，術後同步化

學放射治療副作用可能性較高，也是臨床上常遇到的問題。

日本 ACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of S-1 for Gastric Cancer) 於 2007 年發現^[3]，將接受 R0 胃切除術伴隨 D2 廣泛淋巴結摘除術的第二、三期胃癌患者，分成手術後接受口服 S-1 (台灣上市名稱為 TS-1) 一年和僅接受手術兩組，手術後接受口服 S-1 者之三年存活率為 80.1%，較僅接受手術組的 70.1% 為高。S-1 是一種口服 fluoropyrimidine，是 tegafur (5-FU 的前驅藥；5-chloro-2,4-dihydropyridine) 及 oxonic acid 的組合物。S-1 是目前唯一在 D2 廣泛淋巴結摘除術後，經臨床試驗證實對胃癌患者的存活有助益之藥物。S-1 於 2010 年在台灣上市，初步使用於晚期胃癌的經驗顯示，副作用高於日本，但比歐美低；效果則低於日本，但比歐美高。

近年來有許多新藥上市，有些藥物對於晚期胃癌已證實其療效，但是使用於手術後輔助化學治療，尚未有定論。目前有多項國際跨國第三期臨床研究正在進行，國內也有相關研究；因此，如有合乎條件的病人，可考慮加入設計良好的研究，是在此仍未有確實療效定論前的另一種選擇。臨床診療胃癌病人時，根除手術是否確實、術後病人恢復的情況、完整的病理報告、手術後病人臨床評估、對治療及其副作用處理能力等，皆是考量是否進一步安排手術後輔助化學/放射治療的重要決定因素，由此訂定適合病人條件的治療方針，才能得到較好結果。

3. 復發及轉移性胃癌之第一線化學治療及標靶治療

(1) 胃癌化學治療之角色：

根除性手術切除 (curative resection) 為胃癌主要可能治癒的方式。但除了早期胃癌外，術後長期不再復發之機會約 60%，接近 40% 至 50% 的胃癌病人仍會在手術後復發；另有一些病患一開始就以「轉移性胃癌」或「局部晚期無法手術的胃癌」來表現。針對這些病患，化學治療仍是主要的治療方式^[4]。

胃癌本身有中等的化學藥物敏感性 (moderately chemosensitive)^[4]，已知的胃癌單一化學治療藥劑，如 5-FU 與其口服前驅藥物 (UFT、capecitabine、S-1)、mitomycin-C、doxorubicin (adriamycin)、epirubicin、cisplatin、oxaliplatin、paclitaxel、docetaxel 與 irinotecan，均可產生約 15% 以上之腫瘤緩解率；而 etoposide 與 methotrexate 亦有約 10-15% 之腫瘤緩解率。

近十多年來，胃癌的化學治療效果已有許多進步，整體腫瘤緩解率 (腫瘤有效縮小，且患者症狀改善) 大幅提升，已可達 50% 至 60% 左右，病患整體的中位存活期間也已有有效延長。

(2) 胃癌化學治療之早期第一代發展：

A. FAM 複方化療：

近代胃癌之組合式複方化學治療之發展，起源於 1970 年代晚期。MacDonald 氏等人首先報告以 5-FU、doxorubicin 與 mitomycin-C 為主之 FAM 化學治療處方，有約 30% 之腫瘤緩解率^[5]，但僅有極少數 (不超過 2%) 的病人達到腫瘤完全緩解 (complete remission)。Klein 氏等人隨後發展之 FAMTX (5-FU、adriamycin 與 methotrexate) 處方，成績也約略如此^[6]。一時間 FAM 成為 1980 年代初期評估新處方優劣的參考處方 (reference protocol)。此後，超過 20 種以上之化學治療處方進入臨床試驗，但皆未能證實明顯優於 FAM 處方。

B. EAP 複方化療：

1980 年代晚期，EAP 處方的發展是胃癌化學治療的一大轉捩點，其中包含 etoposide、adriamycin 與 cisplatin^[7]。德國 Preusser 氏等人以 EAP 治療 67 位胃癌病人，報告指出有 21% 的完全緩解率，如此令人鼓舞的顯著完全反應率是 FAM 處方所沒有的。然而，臨床腫瘤學者隨即發現 EAP 是一個毒性極高而病人耐受度差的處方；其他學者報告亦指出，因使用 EAP 處方導致治療引起的死亡率高達 10-14%。發展新一代兼具「高腫瘤緩解率」且「低治療毒性」之化學治療處方極為重要；其中 5-FU 併用活性葉酸 leucovorin (LV) 之生化調控 (biochemical modulation)，扮演重要的治療角色。

(3) 胃癌化學治療之早期第二代發展：

FAM 及 FAMTX 處方腫瘤緩解率太低，以及對存活期的幫助有限。然而有高腫瘤緩解率的 EAP 處方又冒著超高治療毒性、甚至治療後造成死亡的風險，這樣存活期的提升又大打折扣。胃癌化學治療之第二代處方經過多方的研究調整，在各個國家有一些新的進展，其中 cisplatin 與 5-FU 漸漸成為主流常用處方^[8-10]。

A. FUP 複方化療：

1990 年代末期，FUP (傳統劑量 5-FU 與 cisplatin) 在美國也漸成為主流。EORTC 的第三期臨床試驗中，比較 FUP、FAMTX、ELF (etoposide、傳統劑量 5-FU、leucovorin) 三個處方，研究結果顯示整體的中位存活期間相當 (7.2 個月比 6.7 個月比 7.2 個月)，FUP 有較高的整體腫瘤緩解率 (20% 比 12% 比 9%)^[9]。傳統劑量 5-FU 指的是 5-FU 使用 800-1000 mg/m² 體表面積，連續注射 5 天，每 3-4 週重複一次療程。

B. ECF 複方化療：

ECF (epirubicin、cisplatin 及每日低劑量 5-FU) 在英國也漸成為主流^[11]。在第三期隨機分組臨床試驗中，研究結果顯示 ECF 比 FAMTX 有較佳的腫瘤緩解率 (45% 比 21%)，並有顯著的無病惡化存活期 (7.4 個月比 3.4 個月) 及中位數整體存活期 (8.9 個月比 5.7 個月) 的提

升^[11]。每日低劑量 5-FU 指的是 5-FU 使用 200 mg/m² 體表面積，連續注射 21 天，或至口腔黏膜炎、腹瀉等毒性出現時停止，每 3 週重複一次療程。

Cisplatin 與“傳統劑量或每日低劑量”5-FU 雖然漸漸成為當時主流常用處方，但是腫瘤緩解率與中位數整體存活期仍未臻理想，有進一步改善的必要。

(4) 胃癌化學治療之近期第三代發展 – HDFL 化療 (一個重要的胃癌化療發展里程碑)：

A. HDFL「單方化療」：

近十多年來發展之以“HDFL”(每週一次，連續 24 小時，靜脈輸注高劑量 5-FU 併用活性葉酸 leucovorin 之化學療法的縮寫，HD 代表“高劑量”二十四小時持續注射，F 代表 5-FU，L 代表活性葉酸 leucovorin) 為基礎之胃癌藥物治療學，已為腫瘤學界廣泛使用^[12-15]。以“高劑量”5-FU (2000-2600 mg/m² 體表面積) 併用活性葉酸 leucovorin (300 mg/m² 體表面積) 之生化調控，每週一次，連續 24 小時靜脈輸注之“門診”居家式化學療法，病人裝上人工血管，可以把藥帶回家，用攜帶型幫浦注射，不需住院^[12-15]。HDFL 有超過 40% 的腫瘤緩解率的「單方化療」效果，並且副作用極輕微。此種化學治療幾乎沒有抑制骨髓之副作用，病人“不會”因 HDFL 造成白血球或血小板下降，因此 HDFL 化學治療

可以與其他胃癌有效處方 (如順鉑 cisplatin、太平洋紫杉醇 paclitaxel、草酸鉑 oxaliplatin 等) 合併使用, “沒有” 重疊的抑制骨髓毒性。

HDFL 處方之高緩解率與低骨髓毒性的主要機制進一步被研究釐清^[16,17]。此外, 使用單方 HDFL 治療, 胃癌病人之腫瘤組織「胸腺嘧啶合成酵素」thymidylate synthase (TS, 5-FU 的標的酵素) 染色表現之高低與腫瘤緩解率與中位數整體存活期, 都有統計上顯著的反比關係^[18]。腫瘤組織 TS 染色表現低者, 其腫瘤緩解率與中位數整體存活期都統計上顯著的高, 反之亦然; 奠定了使用單方 HDFL 治療胃癌病人之個人化醫療 (individualized therapy) 的基礎。

口服的 5-FU 前驅藥物 (prodrugs) 之發展如下:

(A) UFT :

UFT 是口服的 5-FU 前驅藥物 tegafur 和 uracil 以 4 : 1 的莫耳比例組合而成。Uracil 是 5-FU 的代謝分解酵素 dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 抑制劑, 可用來防止 tegafur 在體內快速地被 DPD 代謝掉。口服的 UFT 併用 leucovorin 有加成作用, 文獻上對胃癌^[10,19]、大腸癌、肺癌都有療效。

(B) Capecitabine (Xeloda) :

Capecitabine 也是 5-FU 前驅藥物, 經由多重酵素代謝過程, 最後在腫瘤內代謝成 5-FU。文獻上對

胃癌^[20]、乳癌、大腸癌都有療效。然而 capecitabine 有為數不少的手足症候群 (hand-foot syndrome) 之困擾，病人手掌與腳掌產生發紅、脫皮、刺痛或起水泡等現象，時常不得不降低劑量。

(C) S-1 (或 TS-1) :

S-1 是 tegafur 和 gimeracil (是一種 DPD 抑制劑) 及 oteracil (抑制 5-FU 在腸胃道中磷酸化而失去作用) 以莫耳比例 1 : 0.4 : 1 結合。單方 S-1 約有 26-35.3% 腫瘤緩解率；然而單方 S-1 仍有約 11.8% 第 3/4 級嗜中性白血球降低 (neutropenia) 的風險^[21]。

B. 「雙方化療」 :

(A) HDFL 併用 cisplatin、HDFL 併用 paclitaxel 及 HDFL 併用 oxaliplatin :

利用 HDFL 合併各種胃癌有效治療成分處方所發展出來的「雙方化療」，如 HDFL 併用 cisplatin^[22]、HDFL 併用 paclitaxel^[23] 及 HDFL 併用 oxaliplatin^[24]，均可達到較高的緩解率 (52-60%)，且副作用明顯少於「參方化療」。這些發展使得胃癌化學治療邁入一個高緩解率與低治療毒性的時代。

(B) Capecitabine 併用 cisplatin :

2000 年代晚期推出的 XP [capecitabine (Xeloda)、cisplatin] 處方，和之前流行的 FP (傳統劑量 5-FU

、cisplatin) 於第三期之比較性隨機分組臨床試驗 (簡稱 ML17032 研究) 已完成。傳統劑量 5-FU 是指 5-FU 使用 800 mg/m^2 體表面積，連續注射 5 天，每 3 週重複一次療程。研究結果顯示，兩組之腫瘤無惡化存活期 (5.6 個月比 5.0 個月) 與中位數整體存活期 (10.5 個月比 9.3 個月) 都沒有統計上顯著差異。研究結論為：對胃癌病人 capecitabine “不亞於” (non-inferior to) 傳統劑量 5-FU 注射^[20]，對原先慣用 FP 的醫師，capecitabine 自然是胃癌病人的另一選項。

(C) S-1 併用 cisplatin :

2000 年代晚期推出的 SP (S-1、cisplatin) 雙方化療處方和 S-1 單方化療於第三期隨機分組之比較性臨床試驗 (簡稱 SPIRITS 研究) 已完成^[25]。研究結果顯示，對胃癌病人 SP 雙方化療之腫瘤緩解率 (54% 比 31%) 與中位數整體存活期 (13.0 個月比 11.0 個月) 都統計上顯著地“優於”S-1 單方化療：當然針對體能狀態 (performance status; PS) 良好、腎及骨髓功能良好之胃癌病人，SP 雙方化療是合理的好選擇之一^[25]。

C. 「參方化療」：

由於現代「雙方化療」發展，使得胃癌化學治療邁入一

個高緩解率與低治療毒性的時代。「參方化療」有沒有進一步提升腫瘤緩解率，特別是延長中位數整體存活期，但並不大幅增加治療毒性，療效與毒性的平衡是治療學的重要課題。

抗癌新化學藥劑的開發與引進（如歐洲紫杉醇 docetaxel、抗癌妥 irinotecan 等），是「參方化療」的重要步驟之一，為胃癌的化療又開啓了新頁。例如：歐洲紫杉醇 docetaxel 為一種微小管 (microtubule) 抑制劑，在單一藥劑的第二期臨床試驗中，顯示對胃癌病人有 24.2% 的腫瘤緩解率。另外，喜樹鹼 irinotecan (CPT-11) 為一種 topoisomerase I (第 I 型拓撲酵素) 抑制劑，在單一藥劑的第二期臨床試驗中，顯示對胃癌病人有 23.3% 的腫瘤緩解率。

(A) DCF 複方化療：

2000 年代初期在美國推出的 DCF (歐洲紫杉醇 docetaxel、cisplatin、5-FU) 處方，和之前流行的 FUP (傳統劑量 5-FU、cisplatin) 於第三期隨機分組臨床試驗中比較的結果，DCF 有較高的腫瘤緩解率 (39% 比 23%) 以及中位整體存活期 (10.2 個月比 8.5 個月)^[26]；然而 DCF 毒性十分大，超過 80% 病人 (82%) 有第 3/4 級嗜中性白血球降低的毒性，是 DCF 處方最大的缺點與限制。因此，之後有許多研究嘗試修改 DCF 的劑量與用法^[27,28]，旨在減少第

3/4 級嗜中性血球降低的毒性，然而仍有 45% 至 51% 的第 3/4 級嗜中性白血球降低的風險^[27,28]。

(B) EOX 複方化療：

以英國 ECF (epirubicin、cisplatin、每日低劑量 5-FU 注射) 處方，再以新藥 (oxaliplatin 比 cisplatin、capecitabine 比 5-FU) 的 2×2 組合比較研究 (簡稱 REAL-2 研究)，如 EOX (epirubicin、oxaliplatin、capecitabine)、ECX (epirubicin、cisplatin、capecitabine)、EOF (epirubicin、oxaliplatin、每日低劑量 5-FU 注射)，在歐洲已完成研究^[29]。結果顯示 4 組的腫瘤緩解率與中位數整體存活期都沒有統計上顯著的差異。研究結論為：對胃癌病人 oxaliplatin “不亞於” cisplatin，capecitabine “不亞於” 每日低劑量 5-FU 注射，其中只有 EOX 組比 ECF 組中位整體存活期統計上顯著稍高 (11.2 個月比 9.9 個月，p 值 0.02，風險比 0.80)。Oxaliplatin 與 capecitabine 對原先慣用 ECF 的醫師，自然是胃癌病人的新選項 (alternatives)^[29]。

(C) PE-HDFL 複方化療：

由於 HDFL 本身並「無」骨髓抑制副作用，自然容許與其他有效但具有骨髓抑制副作用之化學治療做進一步的組合。由於 etoposide 與 cisplatin 在 EAP 組合中展現優越的完全緩解率，且無 doxorubicin

之累積心臟毒性，而且 cisplatin 和 5-FU 合併使用有「協同」作用 (synergism)，所以選擇組合 etoposide、cisplatin，合併每週高劑量 5-FU 與活性葉酸 24 小時靜脈輸注 (HDFL)，成為 PE-HDFL 之複方化學治療。結果顯示約有 72.5% 的整體腫瘤緩解率，其中有 22.5% 病患達到完全緩解^[30]，為胃癌化學治療之一優越處方；然而毒性中等，且仍有 38% 第 3/4 級嗜中性白血球降低的風險^[30]。

(5) 標靶治療：

近十多年來的藥物發展，使得胃癌的「化學治療」已有長足的進步，不但整體腫瘤緩解率已可達 50% 至 60% 左右，且副作用相對輕微，腫瘤緩解之病患可延長存活期間。因此，對於轉移性的胃癌或無法手術切除的胃癌病人，化學治療已可視為標準治療。

然而，轉移性胃癌病人至今仍被視為無法根治的癌症，若無法給予有效的化學藥物治療，中位數整體存活期僅約 3 至 4 個月左右^[31,32]。最現代的胃癌化療處方已有高緩解率 (50% 至 60%) 及低毒性之特性，但可惜中位數整體存活期仍難以超過 12 個月。目前為進一步提升治療效果，探索新的胃癌「分子標靶治療藥物」(molecular targeted therapy) 或併用化學治療，成為目前重要的發展新方向^[33,34]。2010 年 ToGA 研究顯示，治療乳癌的賀癌平 (trastuzumab,

Herceptin®) 合併 capecitabine 或 5-fluorouracil 及 cisplatin 化學治療對 HER2 3+ 及 HER2 2+ 且 FISH 陽性的轉移性胃腺癌或胃食道交接處腺癌病患，能有效延長病患存活期^[34]。2010 年賀癌平已獲衛生署核准可合併 capecitabine (或 5-fluorouracil) 及 cisplatin 用於治療 HER2 陽性之轉移性胃腺癌或胃食道交接處腺癌。

4. 晚期胃癌第一線化學治療失敗後第二線治療 (後線治療)

目前晚期胃癌第一線化學治療大都以 5-FU 或 cisplatin 兩類為主，一旦疾病於 5-FU 或 cisplatin 治療中惡化，至目前並無大型有規模的第三期臨床試驗證實給予化學治療能比支持療法有存活優勢^[35]。但是於臨床實務上和許多小型第二期臨床試驗結果顯示，仍有部分病人可以得到病情緩解，特別在東亞地區實施第二線治療於病人情況許可者，是普遍的常見臨床方式。

所謂第二線治療是指下列兩者：第一是轉移性胃癌於接受第一線化學治療中或治療後證實癌症惡化者；第二是指接受手術後輔助化學治療中或結束手術後輔助化學治療後 6 個月內證實癌症復發者。當病人是屬於此種情況時，能繼續化學治療主要條件包括至少病人體能狀態最好 2 分以內，主要器官功能於可接受範圍內 (例如骨髓、肝、腎功能於合理範圍)，且無嚴重

感染者或無法控制的病症。在此條件下可考慮進行後線治療，而目前可能可以使用的治療藥物有：

(1) 紫杉醇類：

其中 docetaxel 已取得衛生署認可使用於晚期胃癌的適應症，但健保至今仍未給付。目前主要文獻報告仍是第一線治療為主，且合併 5-FU 或 CDDP 兩類為主要治療方式。於第二線治療胃癌單一使用反應率約為 10-20%，病人具有較佳體能狀態者，有較好的治療效果^[36]。

(2) Topoisomerase I inhibitors：

其中 irinotecan 目前為常用於大腸直腸癌第一及第二線藥物，歐美日本也已對第二線胃癌進行多次相關臨床試驗；結果約有 20% 反應率，但其主要毒性為腹瀉和骨髓抑制。近日德國 AIO 發表 irinotecan 和支持療法於晚期胃癌的第三期臨床試驗，雖呈現 irinotecan 組存活較未化療組有較長存活，卻因收案過少而提早結案，但至少可以看到於適當條件病人接受 irinotecan 治療是有延長生命之可能^[37]。

(3) 5-FU 類：

5-FU 雖然是胃癌第一線常用藥物，但是其特殊藥理作用，在不同劑量注射方式或不同口服 5-FU 類，可能仍會得到控制腫瘤的效果。

(4) Platinum：

目前常用於胃癌為 cisplatin 和 oxaliplatin 兩種藥物，效果類似但副作用不同。Platinum 大多合併相關藥物使用，甚少單一使用。

(5) 其他傳統藥物：

Doxorubicin、mitomycin、etoposide、methotrexate 等藥物為已使用多年的胃癌藥物，但效果皆較有限且具潛在毒性。

(6) 標靶藥物治療：

雖然標靶藥物是一新機轉的抗癌藥物，比化學治療有較低副作用，但費用過高。胃癌目前已有多項第二期臨床試驗報告顯示合併化學治療呈現高反應率，但是其真正臨床效益則需第三期臨床試驗報告證實。單一使用標靶藥物並不推薦。

(7) 參與臨床試驗：

目前並無大型有規模的第三期臨床試驗證實給予化學治療能比支持療法有存活優勢^[35]，而上述藥物皆有其有限性和具潛在毒性。如有設計良好且被研究倫理委員會認可，參與臨床試驗是另一治療選項。

(8) 支持療法：

一旦病人狀況不佳、也不適合進一步抗癌治療時，支持療法就是症狀治療。而給予病人舒緩癌症末期相關不適的一

種方式，考慮接受安寧照顧則為一可行選擇。

上述各藥物皆有不同機轉和特性，但也有其禁忌。因此，如何選擇治療方式需要和自己的主治醫師商討，就個人各別臨床狀況及各醫療院所自有經驗加以衡量。

參考文獻

- [1] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
- [2] 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; 345:725-30.
- [3] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357:1810-20.
- [4] Yeh KH, Cheng AL. Recent advances in therapy for gastric cancer. *J Formos Med Assoc* 2004; 103:171-85.
- [5] MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93:533-6.
- [6] Klein HO, Wickramanayake PD, Dieterle F, et al. High-dose MTX/5-FU and adriamycin for gastric cancer. *Semin Oncol* 1983; 10:29-31.
- [7] Preusser P, Wilke H, Achterrath W, et al. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7:1310-7.

- [8] Kim NK, Park YS, Heo DS, et al. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 71:3813-8.
- [9] Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:2648-57.
- [10] Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9205). *J Clin Oncol* 2003; 21:54-9.
- [11] Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:261-7.
- [12] Yeh KH, Cheng AL. An alternative method to overcome central venous portable external infusion pump blockage in patients receiving weekly 24-hour high-dose fluorouracil and leucovorin. *J Clin Oncol* 1994; 12:875-6.
- [13] Hsu CH, Yeh KH, Chen LT, et al. Weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced gastric cancers. An effective and low-toxic regimen for patients with poor general condition. *Oncology* 1997; 54:275-80.
- [14] Yeh KH, Cheng AL. Gastric cancer associated with acute disseminated intravascular coagulation: successful initial treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin.

Br J Haematol 1998; 100:769-72.

- [15] Lutz MP, Wilke H, Wagener DJ, et al. Weekly infusional high-dose fluorouracil (HD-FU), HD-FU plus folinic acid (HD-FU/FA), or HD-FU/FA plus biweekly cisplatin in advanced gastric cancer: randomized phase II trial 40953 of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group and the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2007; 25:2580-5.
- [16] Yeh KH, Yeh SH, Chang YS, et al. Minimal toxicity to myeloid progenitor cells of weekly 24-hr infusion of high-dose 5-fluorouracil: direct evidence from colony forming unit-granulocyte and monocyte (CFU-GM) clonogenic assay. *Pharmacol Toxicol* 2000; 86:122-4.
- [17] Yeh KH, Yeh SH, Hsu CH, et al. Prolonged and enhanced suppression of thymidylate synthase by weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil. *Br J Cancer* 2000; 83:1510-5.
- [18] Yeh KH, Shun CT, Chen CL, et al. High expression of thymidylate synthase is associated with the drug resistance of gastric carcinoma to high dose 5-fluorouracil-based systemic chemotherapy. *Cancer* 1998; 82:1626-31.
- [19] Chao Y, Li CP, Chao TY, et al. An open, multi-centre, phase II clinical trial to evaluate the efficacy and safety of paclitaxel, UFT, and leucovorin in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 95:159-63.
- [20] Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009; 20:666-73.
- [21] Chen JS, Chao Y, Hsieh RK, et al. A phase II and pharmacokinetic study of first line S-1 for advanced gastric cancer in Taiwan. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010.
- [22] Yeh KH, Hsu CH, Lu YS, et al. Phase II study of sequential non-

cross-resistant chemotherapy using weekly 24-hour infusion of cisplatin, high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (P-HDFL) followed by weekly docetaxel and irinotecan (DI) for recurrent or metastatic gastric cancer: an interim analysis. *J Clin Oncol* 2006; 24:abstract 14063.

- [23] Yeh KH, Lu YS, Hsu CH, et al. Phase II study of weekly paclitaxel and 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of recurrent or metastatic gastric cancer. *Oncology* 2005; 69:88-95.
- [24] Chao Y, Yeh KH, Chang CJ, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin and 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid in the treatment of advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 453-8.
- [25] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:215-21.
- [26] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991-7.
- [27] Chen LT, Liu TW, Wu CW, et al. A phase I study of weekly docetaxel, 24-hour infusion of high-dose fluorouracil/leucovorin and cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 2002; 63:239-47.
- [28] Li CP, Chen JS, Chen LT, et al. A phase II study of weekly docetaxel and cisplatin plus oral tegafur/uracil and leucovorin as first-line chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2010; 103:1343-8.
- [29] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.

-
- [30] Cheng AL, Yeh KH, Lin JT, et al. Cisplatin, etoposide, and weekly high-dose 5-fluorouracil and leucovorin infusion (PE-HDFL) -- a very effective regimen with good patients' compliance for advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 1998; 18:1267-72.
- [31] Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:587-91.
- [32] Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8:163-8.
- [33] Yeh KH. Targeted therapy for gastrointestinal tract cancers. *J Formos Med Assoc* 2008; 12:75-95.
- [34] 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, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687-97.
- [35] Wesolowski R, Lee C, Kim R. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer? *Lancet Oncol* 2009; 10: 903-12.
- [36] Jo JC, Lee JL, Ryu MH, et al. Docetaxel monotherapy as a second-line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in advanced gastric cancer: experience of 154 patients with prognostic factor analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37:936-41.
- [37] Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Deist T, et al. Irinotecan versus best supportive care (BSC) as second-line therapy in gastric cancer: A randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *J Clin Oncol* 2009; 27:15s (abstr 4540).

七 胃癌之放射治療

胃癌的治療成績，除了第一期的五年存活率在手術後高達 90% 以外，第二、三、四期病人的五年存活率則約為 70%、40%、10%。所以第二、三、四期的胃癌病人，除了手術治療之外，加入輔助性的化學治療及放射治療，在近年成了研究的重心。目前在歐美及亞洲相關的研究，證實輔助性化學治療或是輔助性化學治療搭配放射治療，可改善胃癌之存活。目前在不同區域有不同的做法，並沒有一個全世界通用的共識。在歐洲地區，大部分追隨英國 MAGIC trial^[1] 在病人術前及術後加上化學治療。而在美國則是追隨他們自己本土的研究結果^[2]，對於手術後的病人，給予術後化學及放射治療。

胃癌病人術後輔助放射治療，主要起源於胃癌病人因疾病死亡時，有 80% 的病人有局部復發^[3]，所以認為可以加上術後輔助性放射治療來降低局部復發，以提高胃癌病人之存活率；但是只單純使用術中或術後放射治療，並無法提高病人之存活^[4-6]，必須同時使用化學治療才有幫助。目前有三篇第三期隨機分配的臨床實驗 (phase III study)，證實術後合併化學及放射治療可提高胃癌病人術後之存活率^[2,7,8]。

在這三篇大規模的 phase III 研究中，病人數最多而且最被廣泛接受的是美國 INT-0116^[2]。在這個研究中，他們總共收集

了 556 個第一期 B 及第二、三、四期的胃癌術後病人，其中 275 位病人在接受手術後沒有接受輔助性化放療，而 281 位病人接受術後輔助性化學治療及放射治療。這些病人於手術後先接受一次的化學治療，藥物為 5-FU 及 leucovorin 共 5 天，休息一個月後，再接受同步化學治療及放射治療，放射治療劑量為每天 1.8 葛雷 (Gy)，總共 25 次，一週 5 次、5 週完成共 45 葛雷 (Gy)。期間第一週及第五週接受同步化學治療，在放射治療及化學治療執行之後，病人再接受兩次五天之化學治療，在放射治療結束之後每一個月給 1 次，共 2 次。大部分進入研究的病人都是第三、第四期的胃癌病人，85% 有淋巴結的轉移，這群病人三年的無疾病存活率，有接受輔助性化放療之病人為 48%，單純手術之病人為 31%；三年的存活率在接受化放療這組病人為 50%，而單純手術的病人為 41%；中期存活在術後化放療這組為 36 個月，而單純手術治療為 27 個月。治療中 30-40% 的病人有明顯的因化放療造成的副作用，大部分為血球降低、腸胃不適、噁心、嘔吐及感染。

這篇大規模研究的結果，改變了美國胃癌治療的模式，從這一篇文章在 2001 年英國的新英格蘭醫學雜誌發表之後，美國的放射腫瘤界於 2002 年腸胃道癌症的專家們聯合發表胃癌術後放射治療的治療準則，發表在放射腫瘤界最權威的雜誌 *International journal of radiation oncology biological physics* ^[9]；但因為這一個研究 ^[2] 有許多的缺點，故而不被歐洲及亞洲國家所

採用。主要是進入這篇研究的病人，局部淋巴結的清除只有 10% 達到亞洲的標準，有 54% 的病人甚至沒有將胃旁邊之淋巴結清除。值得注意的是在此 10% 達到亞洲標準 D2 淋巴結廓清的病人接不接受輔助性化放療，其存活率一樣。而且沒接受標準 D2 淋巴結廓清手術但接受輔助性化放療病人之存活率雖較高，但仍繼續有復發死亡病例。相對於單純 D2 淋巴結廓清病人術後 3 年少有復發現象^[10]，顯示 D2 淋巴結廓清手術的效益，遠超過簡單胃切除加輔助性化放療。

對許多外科醫師而言，如果手術清除必要之淋巴結，則術後輔助之放射治療可能是不必要的治療。針對這個問題在 2005 年韓國人發表了他們的經驗^[11]。韓國 Samsung Medical Center 發表他們的觀察性研究^[11]，在 1995 年至 2001 年中，有 990 位無遠端轉移之胃癌病人接受胃癌的手術治療，其中有 544 位病人接受術後的輔助化學及放射治療，其做法與美國的 INT-0116^[2] 相同；同一時期 446 位病人接受手術治療，但沒有接受輔助性的化學及放射治療，這兩群病人的手術治療都包含了廣泛性的局部淋巴結清除 (D2 lymph node dissection)。有接受術後輔助化學及放射治療的病人，五年存活率在第二期、第三期 A、第三期 B、第四期分別是 78.8%、61.6%、40.8% 及 26.4%；而只單純接受手術的病人其五年存活率在第二期、第三期 A、第三期 B、第四期分別是 70.9%、43.9%、20.5% 及 12.1%。對於這整群病人以及個別期別的病人，術後的輔助化學治療與

放射治療都改善了五年的存活率，達到統計學上的意義；而對於無疾病存活率也有統計學上之意義，平均存活時間有接受化放療的這群病人為 95.3 個月，而單純手術治療的病人平均存活時間為 62.6 個月。接受術後化放療減少了 20% 因胃癌而死亡的機率。因為這是一篇回溯性研究，雖然有參考價值，但仍有待前瞻隨機性研究。

另外一篇為美國 SEER database 之回溯分析，發表在 2008 年的 *Annals of Surgical Oncology* ^[12]：總共收集了 4,041 個病人，研究的結果也是發現，對第三期及第四期的胃癌病人，術後化放療增加也改善了存活率。

對於胃癌術後的輔助性治療，因為設計良好的 Magic Trial 及 French Trial 使得手術治療前及治療後的化學治療為大多數歐洲及其他世界國家所接受 ^[13]，目前在美國則因為 Magic Trial 及 French Trial 並沒有直接與美國的 INT 0116 直接做比較，也沒有這樣的隨機臨床第三期研究去比較兩種治療方式的優劣，故而目前美國標準治療仍是術後輔助化學治療及放射治療 ^[9]，可能是因他們的外科醫師很少做淋巴結廓清手術。

對於一開始無法接受手術清除之病人，有一些研究資料顯示，在手術前合併化學治療及放射治療，大約有 70% 的病人在接受化放療之後，可以接受治癒性之胃癌切除術，而這其中有

30% 的病人在切除下來的手術標本內看不到腫瘤細胞^[14,15]。這些研究報告雖然非常的令人振奮，但是這些病人都是被高度選擇過的病人，仍需臨床隨機研究來證實術前化放療在胃癌病人之可行性。

1. 局部進行性胃癌之緩解性放射治療

大部分胃癌病人在他們的疾病過程中，會面臨需要接受緩解性治療以緩解症狀，有一些病人是診斷時即無法接受手術切除；而能接受手術切除的病人，也有許多病人日後發生局部復發或遠端轉移，而造成症狀。化學治療對於轉移性之胃癌病人為最適當的治療方式；但對胃癌病人會有的局部症狀，例如：局部阻塞、噁心、嘔吐、局部腫瘤造成的疼痛、流血等，則需要考慮局部放射治療來幫忙緩解病人之症狀^[16]。體外放射治療對於胃癌病人因局部疾病嚴重而造成的疼痛、流血及阻塞，具有很好的緩解效果，大約 40 葛雷 (Gy) 左右的放射治療有一半的機會可以控制胃癌的出血，這樣低劑量的放射治療並不會造成太大的副作用^[17]。一篇回溯性研究報告，37 位局部進行性的胃癌病人接受緩解性放射治療，對於腫瘤流血、吞嚥阻塞及局部疼痛的緩解率為 70%、81% 及 86%^[18]。但是放射治療劑量如果小於 41 葛雷，則局部放射治療的效果就會比較不好。

2. 體外放射治療

(1) 治療範圍之界定：

對於胃癌術後輔助性化學治療，放射治療範圍的界定，主要根據胃癌病人局部復發的位置^[19]，來引導放射腫瘤科醫師設計治療的範圍。因為腸胃黏膜可忍受之劑量為 45 葛雷，故治療的劑量為一週五次、為期五週共 25 次的放射治療，一次治療 1.8 葛雷，總共 45 葛雷。治療範圍根據開刀前腹部電腦斷層及術後外科醫師所做的記號，將原先腫瘤之位置及局部淋巴結包括在治療範圍內^[2,9]。

(2) 治療計畫之設計及執行：

第一次準備放射治療我們稱做定位，主要是把腫瘤的範圍以及附近正常組織在電腦上標示出來。在定位時先幫病人做固定身體的模具，以確保接下來放療位置的一致性。接著在治療範圍畫線做記號、注射顯影劑並做電腦斷層。當做完定位步驟以後，醫師會在電腦斷層裡標示治療範圍，接著再找出適當的治療角度以避開正常的組織，讓正常組織接受最少的劑量。電腦治療計畫一般需要 5 個工作天才能完成。放射治療是星期一到星期五，病人每天實際在治療室時間約 10 至 15 分鐘。

(3) 放射治療之副作用：

放射治療副作用主要為噁心、嘔吐、食慾不振及上腹痛。合併化學治療有因血球低下而產生細菌感染、長期有腸沾黏的風險。對於胃癌開刀後的病人，我們必須等病人體重

維持穩定而且開始上升的時候，再開始進行治療。術後四至六週進行第一次的化學治療，三至四週後開始同步化學及放射治療。治療中使用止吐劑來減少病人的不舒適感。體重下降大約會在第四或第五個星期產生，但並不嚴重。放射治療結束後一個月再持續接受化學治療。如果治療期間因血球不夠、或是體重恢復不佳，則整個流程可能因此而有所延後。所以在治療中我們會鼓勵病人維持體重，儘量攝取高蛋白質、高脂肪、高熱量的食物，以維持體重以及正常血球量，以免治療無法持續進行。

對於 B 型肝炎的帶原者，若放射線照射了部分的肝臟，則可能會引起 B 型肝炎病毒的再活化，會表現出肝轉氨酵素 (GOT 與 GPT) 上升及黃膽的症狀，而導致化學及放射治療必需暫停。為了避免上述的狀況，我們會建議患者在開始化學治療時合併服用抗病毒藥物至少九個月，以預防 B 型肝炎病毒的再活化。

如果放射治療的範圍包括了部分的肺，會造成局部的放射性肺炎。在大多數的病人身上，此種放射性的肺炎是無症狀的或僅有輕微的乾咳。

慢性不可逆副作用則包括慢性的肝功能衰退及腎功能衰退，此二項副作用可能在治療後的六個月至數年內發生，故放射腫瘤科醫師必須於治療計畫時讓肝及腎接受最少的放射線，可降低此風險。放射治療也可能會增加術後腸沾黏的風險。

(4) 近年放射治療之發展：

放射治療使用三度空間電腦治療計畫，將腫瘤容易復發之位置給予 45 葛雷之放射治療劑量，但因胃腫瘤附近為腎臟、肝臟，故會有些許肝臟及腎臟組織之損傷。自 2003 年開始，強度調控放射治療在放射治療界已被廣泛接受；而在胃癌的治療上，也有一些文獻證實^[20]，使用強度調控放射治療可降低治療範圍旁邊之正常組織之劑量，減少肝臟及腎臟可能因放射治療而造成之損傷。

3. 強度調控放射治療 (IMRT)

這是由 1995 年開始發展、到西元 2000 年已經是非常成熟之技術。其與三度空間放射治療最大的差別有二：治療機器上必須要有多葉準質儀，由多葉準質儀來取代鉛塊的角色；三度空間是由六到七個照野所組成，強度調控在角度上是五到七個角度或是 360 度，但是在每個角度會有 10 到 15 個不同照野。一個病人的整個療程由 100 至 150 個不同的照野組成治療的範圍。而另一個最大的差異是醫師及物理師劃出各重要器官及腫瘤，由電腦程式根據我們的指令跑出最佳治療計畫，而不像三度空間由醫師直接決定治療照野。強度調控放射治療好像堆樂高積木。為什麼要發展強度調控放射治療，主要是三度空間電腦治療計畫無法根據各器官的弧形微調每個點的劑量，而強度調控放射治療可以辦到，故而有這樣技術產生。強度調控放射

治療應該是這十年來放射治療上最大的突破。

4. 影像導引放射治療 (IGRT)

利用治療機影上之影像設備，可微調每日治療因病人的移動、或因體重減輕而造成的治療範圍與周邊相關正常組織所產生的照野偏差，精準的將放射治療傳輸至所欲照射之範圍。

Rapid Arc 及 VMAT、Tomotherapy 都是強度調控放射治療的一種，治療機型有所不同。Rapid Arc 及 VMAT 治療速度較快，Tomotherapy 需要較多的治療時間，但在治療計畫上則無太大的差別。而目前 Cyberknife、質子治療及重粒子放射治療，則不適合用在像胃癌病人這種大範圍的治療，這三種治療方式比較適合腫瘤體積較小的治療。

參考文獻

- [1] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11.
- [2] 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; 345:725.
- [3] Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of

failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1.

- [4] Allum WH, Hallissey MT, Ward LC, et al. A controlled, prospective, randomised trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: interim report. British Stomach Cancer Group. *Br J Cancer* 1989; 60:739.
- [5] Drognitz O, Henne K, Weissenberger C, et al. Long-term results after intraoperative radiation therapy for gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:715.
- [6] Krämling HJ, Wilkowski R, Dühmke E, et al. [Adjuvant intraoperative radiotherapy of stomach carcinoma]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1996; 113:211.
- [7] Dent DM, Werner ID, Novis B, et al. Prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979; 44:385.
- [8] Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984; 2:1249.
- [9] Smalley SR, Gunderson LL, Minsky B, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: Rationale and treatment implementation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:283.
- [10] Wu CW, Hsiung CA, Lo SS, et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncology* 2006; 7:309-15.
- [11] Kim S, Lim DH, Lee J, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1279.
- [12] Coburn NG, Govindarajan A, Law CH, et al. Stage-specific effect of

- adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:500.
- [13] Grau JJ, Martín M, Fuster J, et al. Impact of adjuvant chemotherapy in the long-term outcome of patients with resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2003; 82:234.
- [14] Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006; 24:3953.
- [15] Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for inoperable advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:173.
- [16] Tey J, Back MF, Shakespeare TP, et al. The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67:385.
- [17] Hashimoto K, Mayahara H, Takashima A, et al. Palliative radiation therapy for hemorrhage of unresectable gastric cancer: a single institute experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135:1117.
- [18] Kim MM, Rana V, Janjan NA, et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2008; 47:421.
- [19] Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: Areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8:1.
- [20] Judit BH, RD Hofheinz, Frank L, et al. Combined adjuvant radiochemotherapy with IMRT/XELOX improves outcome with low renal toxicity in gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1187.

八 胃癌病人之追蹤

第一期病人每年回診三次，第二期至第四期病人每年回診四次。除了理學檢查外，生化、腫瘤標誌、常規血液也要檢查。為了要偵察復發胃癌及其它殘餘胃病變，每年會對殘胃或吻合部位施行一次 X 光上消化道檢查或用內視鏡檢查。由於肺及肝臟也是常會轉移的地方，因此胸部 X 光及腹部超音波或電腦斷層也需要每年檢查。

大約 90% 復發的病人發生在三年內^[1]，因此前三年的檢查比較密集；但仍有些病人在每兩次檢查間突然很快的復發。這可能是原先檢查儀器如電腦斷層本身的侷限性，對於腫瘤太小會看不出來；另外胃癌本身沒有特定的腫瘤標誌。目前可使用 CEA、CA199 等做為追蹤治療的參考^[2]。

期別的定義是視癌症漫延的器官而定，癌細胞可經由淋巴管道或靜脈管道轉移到遠端的器官成為第四期。發現復發時，若其病灶範圍為局部性，則可以考慮使用手術切除；仍為非局部性，則可以化學治療。

大部分門診追蹤主要是在輔導病人修正飲食習慣，如少量多餐、細嚼慢嚥；若有腹部不適情況，即給予藥物治療。總之，定期門診追蹤可以瞭解病友營養狀況、預防、治療貧血、

偵測復發或其它原發性癌症，給予病人最大的協助，以期提高存活率。

參考文獻

- [1] Wu CW, Lo SS, Shen KH, et al. Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer. *World J Surg* 2003; 27:153-8.
- [2] Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003; 6:142-5.

九 胃癌病人之預後及生活品質

1. 預後

隨著診斷技術的進步及胃鏡檢查的普及，胃癌被早期診斷出來的比例也逐年增加。根據最新的 AJCC 第七版癌症分期分析，台北榮總由 1987 至 2006 年總共 1,380 位接受根治性胃癌切除手術的病人，五年存活率如下：stage IA 為 89.2%、stage IB 為 84.9%、stage IIA 為 76.8%、stage IIB 為 65.1%、stage IIIA 為 43.8%、stage IIIB 為 31.1%、stage IIIC 為 13.1%^[1]。

原則上希望能有較佳的預後，早期診斷早期治療，實為治療胃癌的不二法門。

2. 生活品質

探討生活品質通常有兩個面向：一個是因為胃切除或淋巴廓清所造成的不適，另外一個是精神心理方面。一般病人在得知罹患胃癌時心情低落，術後慢慢恢復，一年後就正常。男性或有配偶的病人較能正向面對罹患胃癌的事實^[2,3]。

胃癌病人手術後，因為胃的空間變小，易有打嗝、腹漲、體重減輕等。病人也可能有膽汁逆流引發胃炎或食道炎，而有

心灼熱及腹痛等症狀。另外，病人易產生程度不等的傾倒症候群 (dumping syndrome)，其症狀為快速飽脹感、腹部絞痛、暈眩、噁心、嘔吐、腹瀉及冒冷汗等，改善的方式可以經由飲食的調節控制，少量多餐、飯後才喝湯及飲料、避免高醣份的飲食。

胃癌手術中，胃切除的範圍及腸胃道重建的術式，對生活品質也有影響，但淋巴結廓清的程度並不會影響生活品質^[2]。研究發現，接受次全胃切除的病人比全胃切除的病人，飲食狀況較好、體重減輕較少、生活品質較佳^[4]；Billroth-I 的病人，體重減輕比 Billroth-II 少^[3]；病人接受 Roux-en Y 重建方式比 Billroth-I 及 Billroth-II 的病人，其膽汁逆流的症狀較少^[4]；脾臟保留病人比合併脾臟切除的病人，其生活品質較好^[5]；全胃切除手術後的重建，以空腸置換重建或 Roux-en Y 重建，在術後生活品質無明顯差異，但 Roux-en Y 重建技術較容易^[6]。胃癌病人手術後即使有治療後特異的症狀，但大多數的病人都能維持正常的工作及日常活動。

參考文獻

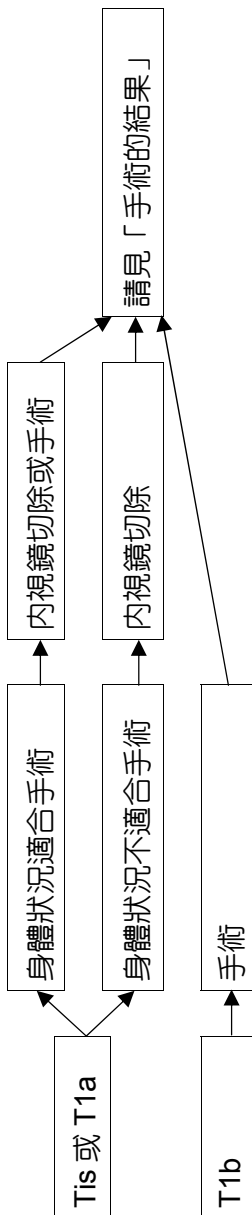
- [1] Fang WL, Huang KH, Chen JH, et al. Comparison of the survival difference between AJCC 6th and 7th edition for gastric cancer patients. *World J Surg.* 2011 Dec; 35:2723-9.
- [2] Wu CW, Chiou JM, KO FS, et al. Quality of life after curative

gastrectomy for gastric cancer in a randomized controlled trial. *British J Cancer* 2008; 98:54-9.

- [3] Wu CW, Hsieh MC, Lo SS, et al. Quality of life of patients with gastric adenocarcinoma after curative gastrectomy. *World J Surg* 1997; 21:777-82.
- [4] Korenaga D, Orita H, Okuyama T, et al. Quality of life after gastrectomy in patients with carcinoma of stomach. *British J Surg* 1992; 79:248-50.
- [5] Thybusch-Bernhardt A, Schmidt C, Kuchler T, et al. Quality of life following radical surgical treatment of gastric carcinoma. *World J Surg* 1999; 23:503-8.
- [6] Fuchs KH, Thiede A, Engemann R, et al. Reconstruction of the food passage after total gastrectomy: Randomized trial. *World J Surg* 1995; 19:698-705.

胃腺癌臨床診療流程

早期胃癌 (cTis, cT1 and cN0M0)



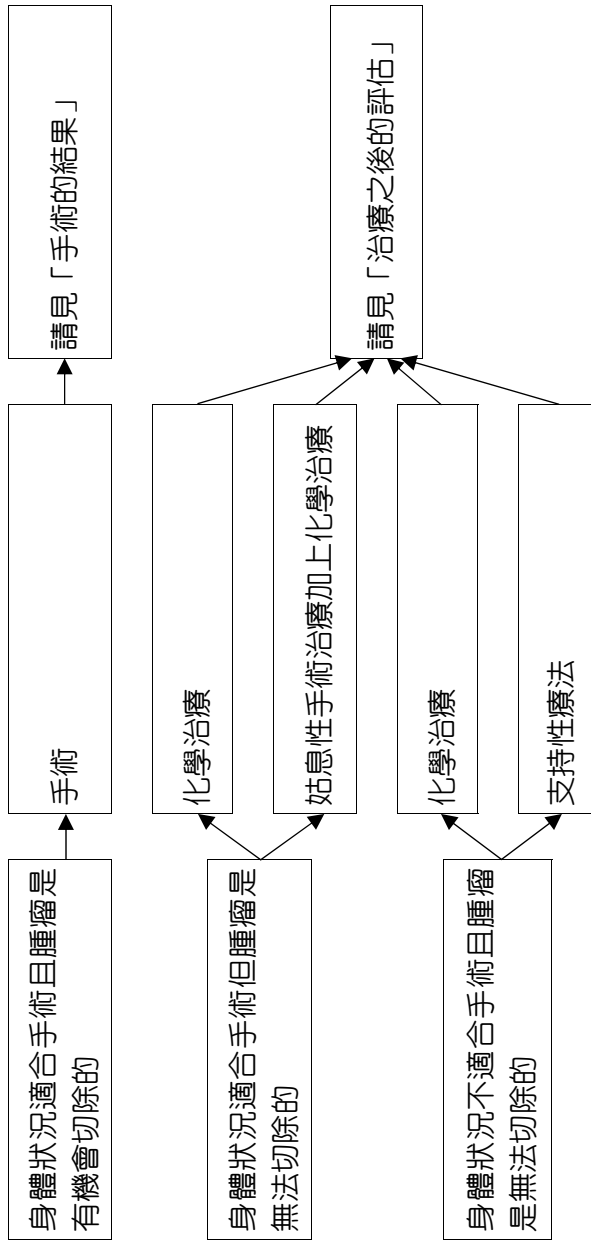
Tis : 原位癌

T1a : 腫瘤浸潤至黏膜下固有層

T1b : 腫瘤浸潤至黏膜下層

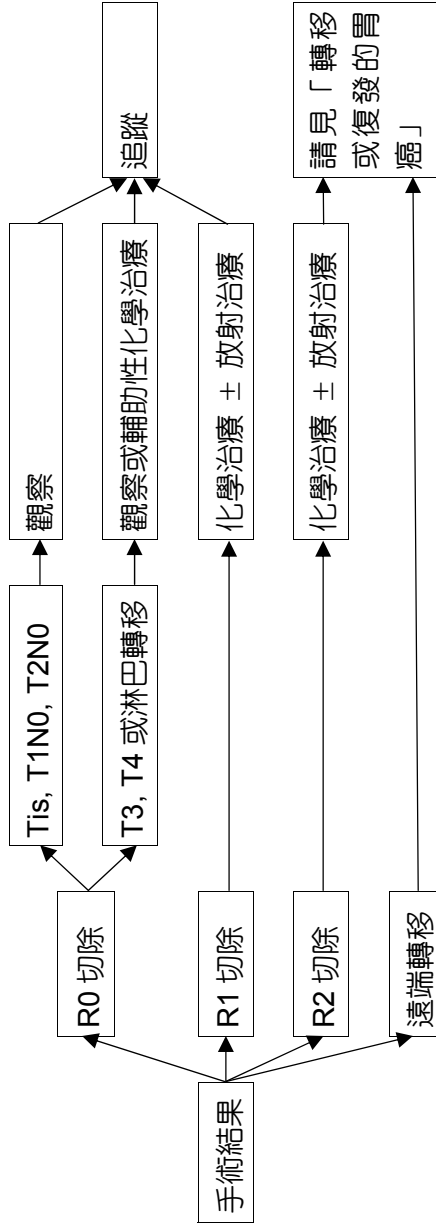
胃腺癌臨床診療流程

局部進行性胃癌 (cT2-4N0-3M0)



胃腺癌臨床診療流程

手術的結果



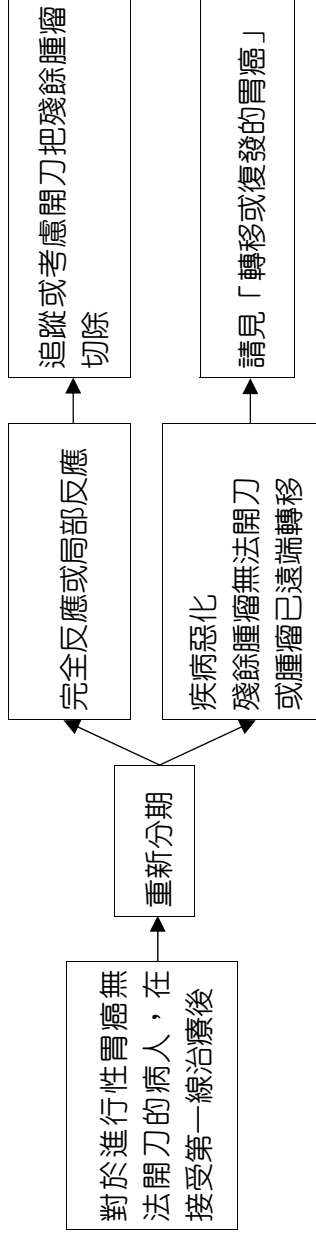
R0 切除：完全切除所有可見的腫瘤，並且手術切除邊緣乾淨

R1 切除：有顯微鏡可見的殘餘病灶

R2 切除：有肉眼可見的殘餘病灶

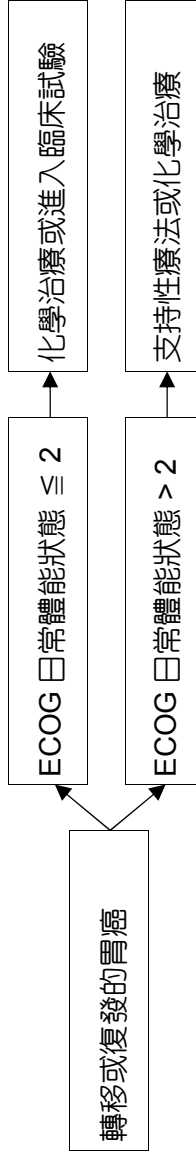
胃腺癌臨床診療流程

治療之後的評估



胃腺癌臨床診療流程

轉移或復發的胃癌 (M1)



分數 ECOG

- 0 無症狀
- 1 有症狀，但可以正常活動，對生活無影響
- 2 可以照顧自己但無法工作，躺在床上時間 $< 50\%$ 的工作時間
- 3 躺在床上時間 $> 50\%$ 的工作時間
- 4 長期完全臥床
- 5 死亡

貳、胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤

一 國人胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤之現況

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瘤為主，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平滑肌肉瘤或肉瘤^[1]。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，有時只有少部分腫瘤留在壁內，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^[2]，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，少部分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/肉癌比約為 100:1，估計每年每百萬人

大約有 15 個新的基質細胞瘤病例。依人口及曾欽元教授研究估算，台灣目前每年約有 350 位新增案例。基質細胞瘤因為它們長的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。大約半數的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肌惡性肉瘤的治療，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。

參考文獻

- [1] Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(6):507-19.
- [2] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279(5350):577-80.

二

胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤之 診斷

1. 胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的症狀與臨床診斷

(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，通常都長的相當大。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胃腸道基質瘤相近，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]。

2. 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佈及胃壁變化，亦可用來做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佈及在腹內和胃腸壁變化，以及是否有它處轉移。

3. 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，可以檢測 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。

4. 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）、是否已經轉移到附近淋巴結、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 軟組織肉癌定出期數。

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。

5. 胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的預後因子

(1) 胃腸道基質瘤的預後因子：

2002 年 Miettinen M 等人陸續發表了三個大規模病人追蹤研究，其結果支持『所有的胃腸道基質瘤都有惡性變化之潛在性』的理論^[11-13]，並確立腫瘤大小和有絲分裂指數 (mitotic index) 是胃腸道基質瘤最重要和最廣泛使用的預後因子。在 2002 年，由 Fletcher CD 首先提出復發風險分類評估，簡稱 NIH-Fletcher^[14]，根據腫瘤大小與細胞分裂的速率，將其復發定為由非常低到高度風險。細胞分裂 (Mitosis) 就是細胞增殖的過程，分裂速率的定義是在 50 倍高倍率 (High power field; HPF) 下的細胞分裂數。其後 Miettinen M 又根據超過 1,600 個病人長期追蹤的結果，依據個別病患的有絲分裂指數、腫瘤大小與位置等特性，建立一個新的 AFIP 疾病惡化風險評估標準 (表二)^[15,16]。由表二得知若病人為胃部基質瘤，且病灶小於 2 公分、有絲分裂小於 5 個/每 50 個高倍視野，這樣的病灶是幾乎不會惡化，可以被視為是一個良性的疾病；反之，若病灶大於 2 公分，即使其有絲分裂的數目相當，其病灶依然有惡化復發的可能。病灶所發生的位置亦對病情預後有相當的影響，相較原發於胃部的基質瘤，發生於小腸的間質瘤病情惡化通常較快^[16]。隨著治療的進展，也許單一的有絲分裂速度並不能做為唯一的預後指標，但依然可以幫忙臨床醫師做為評估反應與對於治療抗藥性等依據。

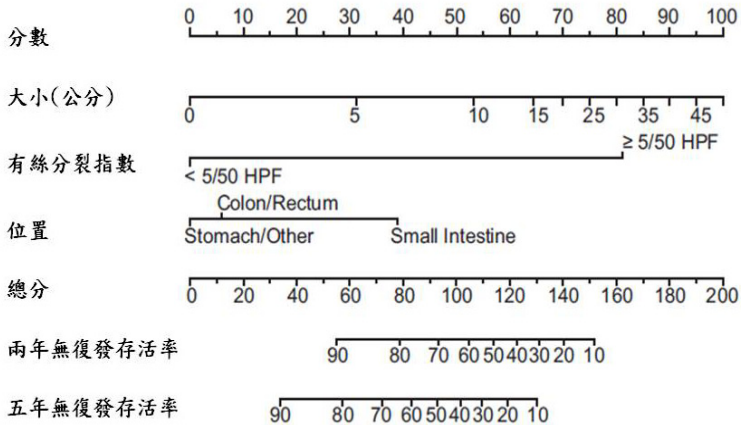
表二 胃腸道間質瘤之風險分期^[17]

| 腫瘤指標 | | 依據病灶位置之疾病進展*之風險 (%) | | | |
|--------------------------|--------------|---------------------|----------|----------|----------|
| 有絲分裂指數 (Mitotic Rate) | 大小 | 胃 | 空腸/迴腸 | 十二指腸 | 直腸 |
| ≤ 5 per 50 | ≤ 2 cm | 無 (0%) | 無 (0%) | 無 (0%) | 無 (0%) |
| HPF (高倍視野) | > 2, ≤ 5 cm | 非常低 (1.9%) | 低 (4.3%) | 低 (8.3%) | 低 (8.5%) |
| | > 5, ≤ 10 cm | 低 (3.6%) | 中等 (24%) | 資料不足 | 資料不足 |
| | > 10 cm | 中等 (10%) | 高 (52%) | 高 (34%) | 高 (57%) |
| > 5 per 50 | ≤ 2 cm | 無** | 高 | 資料不足 | 高 (54%) |
| | > 2, ≤ 5 cm | 中等 (16%) | 高 (73%) | 高 (50%) | 高 (52%) |
| | > 5, ≤ 10 cm | 高 (55%) | 高 (85%) | 資料不足 | 資料不足 |
| | > 10 cm | 高 (86%) | 高 (90%) | 高 (86%) | 高 (71%) |

* 疾病進展之定義為出現轉移或是與腫瘤相關之死亡
** 表示病歷數少

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) 的研究團隊，根據自身 127 個胃腸道基質瘤的個案，發展出一個可以用來預測手術切除原發腫瘤後的無復發存活率 (relapse-free survival; RFS) 尺規 (nomogram) (如圖一)^[18]。利用此尺規可以幫助臨床醫師評估病患在接受過原發部位手術切除的 RFS，不管是對於病患的照顧、臨床試驗之評估、或是選擇復發風險較高之病患接受後續 Imatinib

治療等都有相當的幫助。另外還有少數的研究發現，使用 ki-67 index 可以幫忙評估腸胃道基質瘤的惡性潛能與使用 Imatinib 後之病情變化^[19]。



圖一 預測兩年與五年無復發存活率之尺規^[18]

(由『大小』、『有絲分裂指數』與『位置』三個項目中分別得到個別的分數，再加總起來便可以得到總分，再由所加總的總分來預估個別病人兩年與五年之無復發存活率)

(2) 胃平滑肌惡性肉瘤的預後因子：

胃平滑肌惡性肉瘤的個案數不多，目前也無公認的預後因子評估系統。在美國 M.D. Anderson 癌症中心的一個研究中，單變數分析顯示：在腫瘤可完整切除且無破裂 ($p < 0.001$)、局部無轉移腫瘤 ($p < 0.001$)、低惡性度腫瘤 ($p = 0.02$)、以及腫瘤小於 5 公分 ($p = 0.03$) 為整體存活期

(overall survival; OS) 的預後因子。多變數分析則發現，腫瘤切除方式是唯一與 OS 有關的預後因子。無論對那一種大小的腫瘤，腫瘤可被完整切除且無破裂者的病人存活較佳－局部無轉移腫瘤 (中位數 OS 46 月)、腫瘤侵犯臨近主要器官 (中位數 OS 36 月)、腹膜轉移 (中位數 OS 36 月)。反之，腫瘤無法完整切除 (中位數 OS 21 月) 或破裂 (中位數 OS 17 月) 的病人存活均較差。而對無疾病存活期 (disease-free survival; DFS) 而言，多變數分析發現腫瘤破裂 ($p = 0.002$)，腫瘤侵犯臨近主要器官 ($p = 0.02$) 和高惡性度腫瘤 ($p = 0.02$) 為主要預後因子。據此研究建立了一個 TGM 分期分類系統：T-T1 (< 5 公分)、T2 (≥ 5 公分)、T3 (腫瘤侵犯臨近主要器官或腹膜轉移)、T4 (腫瘤破裂)；G-G1 (低惡性度腫瘤)、G2 (高惡性度腫瘤)；M-M0 (無轉移)、M1 (有轉移)。根據此分期系統，stages I (T1G1M0)、II (T2G1M0)、III (T1-2G2M0 或 T3G1M0)、IVA (M1 或有殘餘腫瘤)、IVB (T4) 病人的五年 OS 分別為 75%、52%、28%、12% 及 7%；而 stages I、II、III 病人在第二年的 DFS 分別為 89%、57% 及 47%^[20]。

參考文獻

- [1] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006; 130:1466-78.

-
- [2] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23:70-83.
 - [3] Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before Imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:477-89.
 - [4] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors -- definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12.
 - [5] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:52-68.
 - [6] Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, et al. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000; 13:577-85.
 - [7] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51-8.
 - [8] Van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer* 2005; 104:1781-8.
 - [9] Demetri GD, Von MM, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8:S1-41.
 - [10] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with Imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007; 25:1753-9.
 - [11] Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointes-

- tinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-65.
- [12] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; 23:70-83.
- [13] Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before Imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:477-89.
- [14] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors -- definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438:1-12.
- [15] Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:52-68.
- [16] Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, et al. Extragastrintestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000; 13:577-85.
- [17] Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Sem Diagn Pathol* 2006; 23:70-83.
- [18] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231:51-8.
- [19] Van der Zwan SM, DeMatteo RP. Gastrointestinal stromal tumor: 5 years later. *Cancer* 2005; 104:1781-8.
- [20] Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era -- a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103:821-9.



胃腸道基質瘤的標靶藥物

1. Imatinib Mesylate (Glivec®, 基利克)

胃腸道基質瘤的癌性變化導自於酪胺酸激酶 (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傳遞鍊，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)，可有效抑制的酪胺酸激酶家族包含 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。

(1) 治療效果：

第一例使用 Imatinib 治療胃腸道基質瘤的病例是 2001 年由芬蘭赫爾辛基大學的 Joensuu 與 Roberts 醫師共同發表於新英格蘭期刊。一位手術後復發、對傳統化學治療無效之胃腸道基質瘤的病患，以每日 400 mg Imatinib 治療後，轉移病灶消失，病況得以控制^[6]。因這個成功治療的案例，後續由 Demetri GD 等人所發表之第二期臨床試驗比較使用 400 mg 或 600 mg Imatinib 治療胃腸道基質瘤之臨床研

究 (B2222)，結果顯示整體的反應率可達 53%^[7]。美國食品衛生管理局 (FDA) 也在 2002 年 2 月核准 Imatinib 使用在 KIT 陽性不能切除或是轉移之胃腸道基質瘤病患。

隨著 Imatinib 使用經驗的累積，發現其治療效果需要數個月才能達到 (平均約三個月)，且隨著使用時間的累加，其效果會益加明顯；但是在長期大規模的追蹤報告中指出，經 Imatinib 治療一年後，約只有 5% 的病人會達到完全緩解 (complete remission; CR)，其餘的病人多可達到部分緩解 (partial response; PR) (68%) 或是穩定疾病 (stable disease; SD) (15.6%)^[8]。從 2001 年始，它用來治療轉移和無法手術的胃腸道基質瘤能達到令人滿意的結果。無法手術或轉移的胃腸道基質瘤病患，治療劑量為每天 400 mg，超過 80% 的患者有效，且一般的耐受性良好，可真正改善生活品質與生命期望。以 Imatinib 治療與 KIT 陰性的患者有相同的效果。另外，只要疾病還穩定，不要停用 Imatinib – 因為停止使用 Imatinib 有較高復發的風險。要終止 Imatinib 的治療，只有在下列情況可以考慮：

- A. 在病患有極度、無法接受的副作用，而無法以合適的方法處理。
- B. 手術期間，短期停用。
- C. 假如有疾病進展發生，改用其他二線藥物或參加新臨床試驗藥物治療。

(2) 治療劑量：

Imatinib 的治療使用劑量為每日 400 mg，雖然整體的反應率相當高，但因大多數病患均只能達到部分緩解，便有後續許多臨床試驗探討何者才是 Imatinib 最佳的治療劑量。

由 EORTC 發表的研究發現，Imatinib 的最大容忍劑量為每日 800 mg^[9]。高劑量 (800 mg) Imatinib 的療效有較高的無疾病惡化存活期 (progression-free survival; PFS) (56% vs. 50%，HR = 0.82，95% CI 0.69-0.98， $p = 0.026$)，但低劑量 (400 mg) Imatinib 的忍受度較好，且兩組的反應率與整體存活期 (overall survival; OS) 是沒有差別的^[10]。另一個 SWOG S0033/CALGB 15105 也有類似的發現，整體的反應率 (objective response; OR) (40% vs. 42%)、PFS (18 vs. 20 個月) 與 OS (55 vs. 51 個月) 都沒有明顯差別，但副作用在高劑量組是較為常見的^[11]。

病人在低劑量治療時發生復發或是轉移，可將劑量提高至 400 mg 每日兩次 (高劑量)，如此可再增加約 30% 的病患達到控制^[11,12]。另一重要發現則是 KIT 外顯子 9 (exon 9) 突變的病患，使用高劑量的 imatinib 可顯著提高無疾病惡化存活期 PFS ($p = 0.017$)^[13]。因此，在外顯子 9 突變之患者，可考慮直接使用 800 mg 治療。

(3) 藥物交互作用：

Imatinib 的代謝由肝臟 CYP450 家族中 CYP3A4 進行，因

此會與許多藥物和食物產生交互作用，如 *ketoconazole*、*itraconazole*、葡萄柚汁、石榴汁等會使得 *Imatinib* 的濃度上升，而 *rifampin* 則會使得 *Imatinib* 的濃度下降 70%。故在所有使用 *Imatinib* 的病人，應注意所有可能發生交互作用之藥物食物，並且隨時做劑量上的調整^[14]。

(4) 血漿中藥物濃度：

血漿中的游離態 *Imatinib* 濃度已被證實與發生嚴重不良反應的頻率有關：濃度愈高，發生副作用的機會愈高^[15,16]。然而，病人與病人之間的差異性很大，發生副作用的病患其血漿中 *Imatinib* 濃度-時間之曲線下面積 (area under curve; AUC) 與未發生副作用的病患有非常高的重疊性。血漿中的 *Imatinib* 最低濃度 (trough level) 也被發現與治療的效果有關。在 B2222 研究中，若依據病人 trough level 的高低分為四個四分位數 (quartile)，暴露在最低的 quartile (Q1, < 1100 ng/ml) 患者，其中位的無疾病惡化期 (time to tumor progression; TTP) 為 11.3 個月，遠低於 Q2-Q4 患者的 30 個月 ($p = 0.0029$)。Q1 病人的總體臨床獲益率 (完全或部分緩解加上反應疾病穩定) 也明顯較差。若只分析具 KIT exon 11 突變的 39 個病人中，Q1 病人的總體臨床獲益率也遜於其他病患 (67% vs 100%, $p = 0.001$)。具 KIT exon 9 突變的病人數太少，無法分析血漿中藥物濃度對療效的影響^[17]。這些研究顯示，維持一定程度的血漿中藥物

濃度是達成療效的必要條件。

(5) 副作用與處理：

體液滯留、腹痛、腹瀉、噁心、疲倦、肌肉痙攣與皮疹等是 Imatinib 最常見的之副作用^[18]，隨著使用時間的增加，以上副作用的嚴重度可能會隨之加重。

體液滯留相當常見，可能為出現腹水、肋膜積液或是周邊水腫。如果病患的體重在一週內上升超過 2 公斤，臨床醫師則需考慮給予限鹽、限水或是利尿劑使用等方法，來減輕體液滯留；如果以上方法得以控制病患的情況，一般是不需要減低 Imatinib 的劑量。心臟衰竭是一個需要小心處理的副作用，發生的比例約為 8%，通常使用藥物即可處理，並不需要將 Imatinib 停用或是劑量減低。但是對於本身合併有其它會造成心衰竭之高危險性病患，則需要定期追蹤，使用藥物來小心處理可能有的水分滯留與心臟衰竭等問題^[19]。

將藥物與食物一同服用或是使用上制酸劑可以改善部分腸胃不適的副作用，且不會降低藥物之吸收；腹瀉則可以合併止瀉藥如 Loperamide hydrochloride 等^[14]。

其他較為嚴重的副作用，如肺臟毒性、肝功能異常、腸胃道出血與血球低下等較為少見。如果病患出現嚴重的肝功能異常，有少數報告可給予類固醇治療^[20]；如果出現其他可能會危及生命的副作用，且即便盡最大的努力依然無法

解決，則臨床醫師應考慮停藥，改以其他替代療法，如 Sunitinib 治療。

若病灶巨大，即便血小板數目正常，腫瘤依然會有約 5% 的出血風險。故臨床醫師在使用 Imatinib 的前兩個月必須小心監測病患的血色素，如果出血並不嚴重，沒有造成相關之臨床症狀，則可繼續治療與密切追蹤，不需停藥；但若已經出現大量急性的出血（血色素降低 $> 2\text{g/dl}$ ），則需要暫時停止 Imatinib，給予輸血等適切的治療直到狀況回穩。長期使用 Imatinib 亦可能會造成貧血，可能的原因相當多，包括缺鐵、慢性疾病、維生素 B12 或是葉酸的缺乏或是 TKI 造成的骨髓抑制等^[14]。

Imatinib 造成的白血球下降 (leucopenia) 或是顆粒球減少發熱 (neutropenic fever) 相當少見。若病患的中性球小於 $1000/\text{nm}^3$ ，則需停藥，待血球恢復；再度使用藥物時，先不需減量，通常血球低下的狀況並不會再度發生，但若類似的狀況在使用藥物之後出現，則需考慮減量或是同時合併白血球生成素使用^[14]。另外，極少數的案例報告在使用 Imatinib 後續併發有骨髓再生不良症候群 (myelodysplastic syndrome) 或是急性骨髓性白血病^[21]，故雖然 Imatinib 並不常造成血球抑制，定期的追蹤檢查依然是需要的。

另外 Imatinib 的使用亦可能造成甲狀腺功能低下、憂鬱症^[22] 等少數副作用。對於甲狀腺功能低下可使用甲狀腺素補充，並定期追蹤促甲狀腺激素的血清濃度。至於憂鬱症則

可先減量或停止使用 Imatinib，佐以抗憂鬱劑的效果目前沒有定論，亦沒有相關的臨床試驗可提供使用 Imatinib 後發生憂鬱症之相關預測因子。故對於所有的病患，臨床醫師都應小心評估其情緒與可能產生之自殺意念^[14]。

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^[23]。

(1) 治療效果：

當轉移性胃腸道基質瘤病患對 Imatinib 有抗藥性或無法忍受藥物副作用者，目前可以使用 Sunitinib。Sunitinib 治療以六星期為一週期：每天口服 50 mg 計 4 星期，接著休息 2 星期。使用 Sunitinib 的病患之疾病無惡化期 (PFS) 可延長四倍 (27.3 週 vs 6.4 週； $p < 0.0001$)；在 26 週時，病人總存活期 (OS) 亦有顯著的改善^[24]。

(2) 治療劑量：

Sunitinib 的使用劑量為每日 50 mg 連續四週後，間隔二週停藥，也可以每天 37.5 mg 連續使用之。

(3) 藥物交互作用：

Sunitinib 也是由肝臟的 CYP3A4 酵素所分解代謝，故也會與許多經由同樣代謝路徑之藥物食物產生交互作用；例如同時合併 ketoconazole 會增加 Sunitinib 的濃度，而 rifampin 則會降低其濃度。故在所有使用 Sunitinib 的病人，應注意所有可能發生交互作用之藥物食物，並且隨時做劑量上的調整^[14]。

(4) 副作用與處理：

治療時產生副作用的比例約為 20%，常見的包括有疲倦、腹瀉、手足症候群 (hand-foot syndrome)、高血壓與骨髓抑制。除此之外，甲狀腺功能低下亦有可能會發生，所以臨床醫師必須要小心監測病患之甲狀腺功能^[24,25]。

高血壓是一個相當常見的副作用，其原因可能為 Sunitinib 會作用在 VEGFR^[26]，所以所有使用 Sunitinib 的病人應定期追蹤血壓，必要時可以因個人狀況使用藥物控制。其他心血管的併發症，如心衰竭或是冠心症都應該被小心的監控。在一個包含有 75 個使用 Sunitinib 的病人之回溯性分析，心衰竭發生率有 8%，而有 28% 經由客觀的檢查證實有左心是收縮功能 10% 以上的減低。故所有可能有心血管風險的病患，應該在接受 Sunitinib 藥物前有詳細心血管功

能的評估，治療中應密切追蹤病人的臨床症狀、電解質或是心電圖變化，一但發現有體液滯留或是心衰竭等症狀，應該立刻停藥^[27]。

另一個常見的副作用是甲狀腺功能低下，根據先前的研究結果，促甲狀腺分泌素 (TSH) 的血清濃度異常比例可以高達 62%，而且造成甲狀腺功能低下的風險會隨著使用藥物量的增加而提高。故所有人應接受定期甲狀腺功能的追蹤，一但證實有功能異常，應及早使用藥物治療^[28]。

此外，Sunitinib 治療中還可能出現的副作用包括有疲倦、噁心嘔吐、腹瀉、骨髓抑制、口腔黏膜炎、手足症候群與皮疹等症狀。這些因 Sunitinib 使用產生之副作用通常在藥物暫停或是減量後都會消失，當症狀解除時，Sunitinib 可以再重新使用^[14]。

當病患出現因使用 Sunitinib 而造成之中性球低下 (absolute neutrophil count < 1000 cell/nm³)，Sunitinib 應該立刻停止，待血球回升後可再次使用 Sunitinib；但如果相同的狀況再度發生，則需將藥物的劑量由每日 37.5 mg 減為 25 mg。如果出現急性貧血，則應將藥物暫停，尋找可能的出血來源^[14]。

使用 Sunitinib 的病人常會出現許多腸胃道的症狀，但在大型臨床試驗中期出現的比率與使用安慰劑的病人相當，故此類症狀可能來自於腫瘤本身，而非藥物之副作用^[14]。

因使用 Sunitinib 而引起的口腔黏膜炎會造成病患食用酸或

辣的食物時產生灼熱感，所以應教導病人避免刺激性的食物；如果症狀依然無法改善，則可做劑量上的調整^[14]。

整體來說，使用 Sunitinib 其副作用嚴重度達到 1-2 級是很常見的，但卻很少達到嚴重度 3-4 級。使用 Sunitinib 最常見的副作用，超過半數是疲倦、腹瀉、噁心、嘔吐與肚子痛。病患應早已熟悉大多數的副作用，與其他源自 Imatinib 治療的副作用相同。

3. Others

目前全世界有大約 40 個臨床試驗進行中，有超過 20 種可能物質對胃腸道基質瘤的治療可能有效。絕大多數的試驗在第一階段或第二階段正尋求疾病進展的問題，大多數在美國進行，而且開放給胃腸道基質瘤病患、某些肉瘤或實質腫瘤的病患。這些物質可分為下列數類：

- 酚基乙胺酸激酶抑制劑：以修飾原先的 Imatinib 分子為主，例如 AMN 107，或稱之為 Nilotinib 或 Tassigna®。
- 多功能激酶抑制劑：主要針對數個標的結構－經常是 KIT、PDGFR、VEGF 和其他的激酶。例如 AMG706，或稱之為 Clasatomob 或 Spycel®。
- mTOR 抑制劑 (併用 Imatinib)：藉著抑制由 mTOR 傳遞的訊流傳導路徑，以防止腫瘤細胞的增殖作用。例如 RAD

001，或稱之為 everolimus 或 Certican®。

- HSP90 抑制劑：為熱休克蛋白 (heat shock protein) 中的一部分。目前發現，當 HSP90 被抑制時，許多的酚基乙胺酸激酶活性會下降。初步實驗已顯示 HSP90 抑制劑可以在 24 hrs 內完全不活化續發性突變。在歐洲，這些 HSP90 抑制劑不久可能成為臨床試驗的焦點。
- 其他新的物質：用來探討新的治療方向或與目前可用藥物合併治療。

(1) Dasatinib (Sprycel® / BMS 354825) :

Dasatinib 是一種潛在性多激酶抑制劑，它可阻斷 ABL、SRC、KIT、PDGFR 和其他酚基乙胺酸激酶的目標結構。此物質成功地用於對 Imatinib 有抗藥性的白血病患者。自 2006 年此藥物已被許多國家核准用於治療 CML 的病患，而這些病患對 Imatinib 產生抗藥性或藥物不耐性。至今，只有少數胃腸道基質瘤病患已接受過 dasatinib 治療。

(2) Masitinib (AB 1010) :

Masitinib mesylate, MM 是一種酚基乙胺酸激酶抑制劑，實驗室內它比 Imatinib 更為有效，特別是在拮抗野生型的 c-KIT。MM 也會抑制受器 PDGF 和 F6FR3，第一階段的實驗已經證明它在各種不同腫瘤的病患身上之安全性和耐受性。26 位進行性或轉移性胃腸道基質瘤病患，未曾接受過

Imatinib 的治療，從 2006 年十月起，每天每公斤服用 7.5 mg 的 masitinib。初步的結果來自 26 位病患中的 21 位病患，約平均 9 個月的時間之後，52.4% 為部分反應、38% 是穩定、而 9.5% 是復發。最常見的副作用是虛弱、水份滯留、肌肉痙攣、頭暈、腹痛、皮疹、腹瀉和噁心。

(3) RAD 001 (everolimus, Certican®) :

RAD 001 (mTOR 抑制劑) 是一種 rapamycin 衍生物，原為移植用藥 (Rapamycin，顯係是因為 30 年前在復活島上發現於泥土的細菌，而其名字是源此名詞“rapa nui”，當地的土語)。實驗已經顯示 RAD001 可以藉由抑制 mTOR 主導的訊號傳遞路徑，而防止自體細胞的複製，動物實驗已經發現 RAD001 抑制腫瘤細胞的生長。第一個國際間臨床試驗第一與第二階段使用 RAD001 + Imatinib 用於胃腸道基質瘤疾病進展病患的結果，18 位病患中 6 位是於治療四個月後無明顯疾病，而 2 位是部分緩解。

4. 標靶治療的抗藥性

標靶治療對於晚期腸胃道基質瘤的治療效果相當獲得肯定，但抗藥性的發生似乎是不可避免的。Imatinib 的抗藥性可以有兩種不同的表現 – 初期抗性 (primary resistance) 與次發抗性 (secondary resistance)。『初期抗性』是指病患在使用 Imatinib

的前六個月就出現有疾病惡化的證據，通常是出現在合併有 *KIT* exon 9、*PDGFRA* exon 18 (D842V 突變) 或是 *KIT*、*PDGFRA* 都沒有突變 (wild-type) 的腸胃道基質瘤病患；『次發抗性』則是指病患在接受治療的初期有產生反應或是病況穩定，但在六個月之後產生病情惡化的現象，這多與治療中產生的新突變有關。通常產生初期抗性的病患在接受過治療後不會出現另一突變，但次發抗性則可能出現大於一種不同的突變。在次發抗性的病人中，新產生的突變通常出現在 exon 13、exon14 與 exon 17，例如 V654A 或是 T670I 突變會使得酪酸酶 (tyrosine kinase) 的 ATP 結合處改變，而 D820Y 與 N822K 突變則是使 activation loop of kinase domain 產生構形上的改變，繼而造成 Imatinib 的抗藥性；其中又以發生在 exon 14 的 T670I 突變最為惡性，這樣的病患通常很早就發生轉移^[29-32]。

除了這些發生在酪酸酶基因上的突變，最近的研究發現，在使用藥物後可能會誘發 ATP-binding cassette (ABC) 蛋白 (ABCG2 或 ABCB1) 的向上調控 (upregulation)，因 Imatinib 亦可被這些藥物載體所運送。故當 ABCG2 或是 ABCB1 的表現強烈時，會降低細胞中 Imatinib 的濃度，因此造成藥物失效，這個機轉也許可以用來解釋部分病人提高藥物濃度可以降低抗性的原因^[33-34]。

Sunitinib 除對 *KIT* exon 11 突變的腫瘤有效外，對 exon 9

及 exon 13 及 14 (V654A 與 T670) 的突變也有療效。但若腫瘤出現 D816H/V，則是對於 Imatinib 與 Sunitinib 都會產生抗藥性。其他發生在 KIT active loop 的突變 (包括 D820Y、D820E 與 N822K)，則會造成 Sunitinib 的次發抗性^[35]。對於這些突變，目前並無有效的藥物可以應用。

參考文獻

- [1] Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279:577-80.
- [2] Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299: 708-10.
- [3] Heinrich MC, Griffith 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.
- [4] 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 Exp Ther* 2000; 295:139-45.
- [5] Tuveson DA, Willis NA, Jacks T, et al. STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor c-KIT oncoprotein: biological and clinical implications. *Oncogene* 2001; 20:5054-8.
- [6] 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.
- [7] 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.

- [8] Blanke CD, Demetri GD, Von MM, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose Imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26:620-5.
- [9] Van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of Imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358:1421-3.
- [10] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose Imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364:1127-34.
- [11] Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing Imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008; 26:626-32.
- [12] Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily Imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41:1751-7.
- [13] Comparison of two doses of Imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28:1247-53.
- [14] Demetri GD, Von MM, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(S2):S1-41.
- [15] Delbaldo C, Chatelut E, Re M, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of Imatinib and its main metabolite in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6073-8.

- [16] Widmer N, Decosterd LA, Leyvraz S, et al. Relationship of Imatinib-free plasma levels and target genotype with efficacy and tolerability. *Br J Cancer* 2008; 98:1633-40.
- [17] Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27:3141-7.
- [18] Guilhot F. Indications for Imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist* 2004; 9:271-81.
- [19] Mann DL. Targeted cancer therapeutics: the heartbreak of success. *Nat Med* 2006; 12:881-2.
- [20] Ferrero D, Pogliani EM, Rege-Cambrin G, et al. Corticosteroids can reverse severe Imatinib-induced hepatotoxicity. *Haematologica* 2006; 91:ECR27.
- [21] Ganjoo KN, Demetri GD, Jacobs C, et al. Acute myeloid leukemia in patients with gastrointestinal stromal tumors treated with Gleevec. *Leuk Lymphoma* 2009; 50:1882-4.
- [22] Quek R, Morgan JA, George S, et al. Small molecule tyrosine kinase inhibitor and depression. *J Clin Oncol* 2009; 27:312-3.
- [23] Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007; 25:884-96.
- [24] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of Sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of Imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1329-38.
- [25] George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of Sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after Imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45:1959-68.
- [26] Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009; 20:807-15.

-
- [27] Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor Sunitinib. *Lancet* 2007; 370:2011-9.
- [28] Desai J, Yassa L, Marqusee E, et al. Hypothyroidism after Sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 2006; 145:660-4.
- [29] Heinrich MC, Corless CL, Blanke CD, et al. Molecular correlates of Imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2006; 24:4764-74.
- [30] Chen LL, Trent JC, Wu EF, et al. A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with Imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2004; 64:5913-9.
- [31] Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to Imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005; 11:4182-90.
- [32] Maleddu A, Pantaleo MA, Nannini M, et al. Mechanisms of secondary resistance to tyrosine kinase inhibitors in gastrointestinal stromal tumours (Review). *Oncol Rep* 2009; 21:1359-66.
- [33] Burger H, Nooter K. Pharmacokinetic resistance to Imatinib mesylate: role of the ABC drug pumps ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) in the oral bioavailability of Imatinib. *Cell Cycle* 2004; 3: 1502-5.
- [34] Burger H, Van TH, Brok M, et al. Chronic Imatinib mesylate exposure leads to reduced intracellular drug accumulation by induction of the ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) drug transport pumps. *Cancer Biol Ther* 2005; 4:747-52.
- [35] Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of Sunitinib in Imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008; 26:5352-9.

④ 局部型胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的治療

1. 手術治療

手術對於侷限性或可切除的胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤是最好的治療；假如完全切除是可能，手術的腫瘤一定要手術切除，如此病人的復發比例最低^[1]。根據目前已進行的所有分析，一個 R0 的手術切除是確保最好預後的準則^[1,2]。

是否能使用手術來切除原發腫瘤要依據：

- (1) 腫瘤大小
- (2) 腫瘤位置
- (3) 是否已散佈至週圍組織，特別是血管
- (4) 病患的一般身體狀況

目標在切除腫瘤本身，而非其附著的整個器官，但儘可能保有健康的組織邊界 1-2 公分。理想上手術能導致日後最少的問題。由於胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤較少可能轉移至淋巴結，所以並不需要如同胃腺癌手術一般執行淋巴結擴清。

微創腹腔鏡手術 (Minimally invasive, laparoscopic surgery)，對腹腔鏡手術有豐富經驗的外科醫師，可依其位置與腫瘤大小執行手術，儘可能不要造成腫瘤破裂^[3,4]。

2. 內視鏡治療

胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤是長自胃壁，不是內腔皮膜層，目前尚無明確之內視鏡治療。

3. 胃腸道基質瘤的術前輔助治療

術前輔助治療 (neoadjuvant therapy) 是對胃腸道基質瘤病患腫瘤手術前執行的治療。由於 Imatinib 在轉移胃腸道基質瘤病患的疾病控制率達 80%，因此可考慮使用 Imatinib 治療改善手術前的初始狀況；如此可使腫瘤變的能手術，或是使腫瘤縮小以減少手術的程度。術前使用 Imatinib 至少應持續 4-6 個月，甚至更長，直到外科醫師和腫瘤醫師認為手術的最佳時機已達到^[5,6]。一般來說，Imatinib 術前輔助治療可能用於下列狀況：

- (1) 病患有較大的腫瘤且顯然不能手術。
- (2) 病患需進行一個較廣泛性的手術，而可能真正導致術後的問題。藥物治療先減少腫瘤的大小或達到組織的轉換，而使得後續的手術較不危險。例如腫瘤長在食道胃交接處、

十二指腸、或接近肛門處，可先給予 Imatinib 之術前輔助治療，再實施手術以保留器官。

4. 術後輔助治療

對於高風險復發的病患，可使用 Imatinib 輔助性治療減少復發的機會。2007 年美國臨床腫瘤學會 (American Society of Clinical Oncology; ASCO) 所舉辦的會議中，Ronald DeMatteo 提出 “Adjuvant therapy after complete removal of the tumor, trial ACOSO G Z9001 (Phase III)”，其結果顯示在腫瘤大於 3 公分術後接受輔藥治療 (每日口服 Imatinib 400 mg 一年)，一年內無復發率可自 83% 提高至 97%。對於高風險病患 (腫瘤 ≥ 6 公分)，其從輔藥受益最多，可延長生存而無復發。且大多數的病患對 Imatinib 的耐受良好^[7,8]。另外，2011 年美國臨床腫瘤醫學年會中提出 SSGXVIII/AIO 臨床實驗的報告，針對高復發風險之腸胃道間質腫瘤，於手術後常規給予 Imatinib 輔助性治療三年，無論在整體存活時間、無疾病復發的存活時間上來看，都明顯的比使用一年要來的好^[9]。

參考文獻

- [1] Hsu KH, Yang TM, Shan YS, et al. Tumor size is a major determinant of recurrence in patients with resectable gastrointestinal stromal tumor. *Am J Surg.* 2007; 194(2):148-52.

-
- [2] Blackstein ME, Blay JY, Corless C, et al. Gastrointestinal stromal tumours: consensus statement on diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2006; 20(3):157-63.
 - [3] Karakousis GC, Singer S, Zheng J, et al. Laparoscopic Versus Open Gastric Resections for Primary Gastrointestinal Stromal Tumors (GISTs): A Size-Matched Comparison. *Ann Surg Oncol* 2011.
 - [4] Novitsky YW, Kercher KW, Sing RF, et al. Long-term outcomes of laparoscopic resection of gastric gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg.* 2006; 243(6):738-45
 - [5] Reynoso D, Trent JC. Neoadjuvant and adjuvant Imatinib treatment in gastrointestinal stromal tumor: current status and recent developments. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(4):330-5.
 - [6] Blay JY, von Mehren M, Blackstein ME. Perspective on updated treatment guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2010; 116(22):5126-37.
 - [7] Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant Imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9669):1097-104.
 - [8] Chaudhry UI, DeMatteo RP. Management of resectable gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23(1): 79-96, viii.
 - [9] Joensuu H, et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib (IM) as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *Proc ASCO* 2011; Abstract LBA1.

五 晚期胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的藥物治療

1. 晚期胃腸道基質瘤的藥物治療

(1) 診斷時即有轉移、腫瘤無法切除或手術後復發病人：

在 Imatinib 被發展出來之前，胃腸道基質瘤的治療效果很差。根據美國 Surveillance、Epidemiology 及 End-Results (SEER) 從 1992 到 2000 年資料的研究，約 23% 的病患在初診斷時即有遠端轉移。這些病患的五年存活率僅 13%^[1]。而歐洲 EORTC 的研究也顯示，相較於使用化學藥品來治療胃腸道基質瘤的時代（中位總存活期僅 9 個月），Imatinib 大幅改善轉移性胃腸道基質瘤病人的療效（中位總存活期超過三年以上）^[2]。因此，Imatinib 應為診斷時即有轉移、腫瘤無法切除或手術後復發病人的第一線治療。根據現有研究，對於這些病患，適當的 Imatinib 初始劑量為 400 mg/天；對具 KIT exon 9 突變的病患，一開始可考慮使用 800 mg/天^[3]。

(2) 經 Imatinib 治療後疾病惡化的藥物治療與處理：

根據 B2222 研究顯示，胃腸道基質瘤病患接受第一線 Imatinib 治療，其無疾病惡化存活期 (progression-free survival; PFS) 約為 2 年^[4]。因此，處理對 Imatinib 產生抗

藥性因而疾病惡化的病人是無可避免的。但是有兩件事必須先確定：

A. 病人是否真的發生疾病惡化 (progression of disease; PD)。這必須綜合臨床表徵與各種影像檢查 (電腦斷層、正子攝影等，請詳見“胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的影像檢查及評估”章節) 來做判斷。

B. 病人有無遵從醫囑 (compliance) 按時服藥。之前已經提到，藥物濃度與療效有明顯相關^[5]。

因此未按時服藥很可能會影響療效。在以 Imatinib 治療慢性骨髓性白血病的研究中 (Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes; ADAGIO)，發現療效不佳的病人中有 23.2% 的病人未按時服藥，明顯較療效好的病人比例 (7.3%) 為高^[6]。影響病人未按時服藥的因素有憂鬱症、疾病的症狀不明顯、藥物副作用、未定期追蹤、療程太複雜等^[7]。因此對未能按時服藥的這些病人，應先設法找出原因，使病人能接受完整的 Imatinib 治療。

對於僅有局部病灶惡化的病人，應該先考慮維持其原有 Imatinib 劑量或增加劑量，此時不宜立刻改用 Sunitinib。局部惡化病灶可考慮手術切除 (詳見“手術治療在晚期胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的角色”章節)。但病人的疾病若已經全面惡化，則可考慮在病人可忍受的情形下，增加 Imatinib 劑量至 600-800 mg，或改用 Sunitinib，或進入

臨床試驗。現有的其他標靶藥物如 dasatinib、nilotinib 或 sorafenib 可考慮使用，但目前仍無臨床試驗證實其療效。

(3) TKI 治療的時間問題：

對於接受第一線 Imatinib 治療的病人，到底要治療多久？法國的隨機分組試驗 BFR14 顯示，對於接受 Imatinib 治療有效或能維持疾病狀態的病人，在治療一年或三年後停藥，相較於繼續接受治療的病人，均會顯著降低無疾病惡化存活期。不過，對於停藥的病人，重新使用 Imatinib 可使 93% 的病人再獲得緩解^[8]。因此，一般建議對於疾病獲得控制的病人，不應隨便停藥。

對於疾病已經惡化的病人，若任意停止 TKI 治療，可能會使原來對 TKI 敏感的細胞失控，而造成疾病迅速惡化。因此，一般建議即使病人已對原本使用的 TKI 發生抗藥性，仍應繼續使用，成為支持性治療的一部分^[9]。

另外對於已經在使用二線以後用藥的病人，若發生疾病惡化的情形，可以嘗試再使用 Imatinib。Fumagalli 等人針對 17 個已經接受第二線或第三線治療用藥失敗的個案，再次給予 Imatinib。其中兩個病人可達部分緩解，五個病人可達疾病穩定狀態。中位數治療時間為 105 天，而且大多數病人可以接受此一治療^[10]。因此，對大多數藥物治療已經無效的病人，再次使用 Imatinib 是可以嘗試的。

2. 晚期胃平滑肌惡性肉瘤的藥物治療

目前並無大規模針對晚期胃平滑肌惡性肉瘤的藥物臨床試驗可供參考。因此，對此類病患的藥物治療，主要是根據對軟組織惡性肉瘤的治療經驗而來。最常用來治療軟組織惡性肉瘤治療的化學藥物有艾黴素 (doxorubicin)，腫瘤反應率可達 20-30%^[11]，最佳劑量在 75-90 mg/m²^[12]。Doxorubicin 因有心臟毒性，因此，醫師常嘗試以泛艾黴素 (epirubicin) 或以微脂體包埋之艾黴素 (pegylated doxorubicin) 替代 doxorubicin。但目前並無證據證實此二藥物的療效可取代 doxorubicin^[13,14]。另一可用藥物是好克癌 (ifosfamide)，最佳劑量在 9-11 g/m²^[15]，主要副作用是腎及神經毒性。根據最近對三個隨機分組試驗的綜合分析研究中，發現 doxorubicin 與 ifosfamide 或癌德星 (cyclophosphamide) 的組合處方，較單獨使用 doxorubicin 有較佳的腫瘤反應率；但治療一年後的總存活率並無差別^[16]。因此，對晚期軟組織惡性肉瘤而言，當高腫瘤反應率有利於之後的手術切除或症狀改善的情況時，ifosfamide 與 doxorubicin 組合可做為標準治療；但對其他病人而言，單獨使用 doxorubicin 是最佳的選擇。

平滑肌惡性肉瘤在軟組織惡性肉瘤中，相較於對化學治療完全無效 (totally resistant) 的肉瘤 – 如胃腸道基質瘤及 alveolar soft part sarcoma，以及低敏感性 (low sensitivity) 的 fibrosar-

coma，其對化學治療的敏感性為 intermediate^[17]。為進一步探討第一線 ifosfamide 對軟組織惡性肉瘤療效的預測因子，歐洲的 European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) 進行一回溯性研究。其研究發現，平滑肌惡性肉瘤患者若接受包含 ifosfamide 的治療處方，其存活反較單獨使用 doxorubicin 為差 ($P = 0.0247$)^[18]。

近年來的研究顯示，以健澤 (gemcitabine) 與歐洲紫杉醇 (docetaxel) 的組合處方，對軟組織惡性肉瘤有不錯的療效^[19]；尤其對平滑肌惡性肉瘤的效果甚佳^[20-22]。在一個比較單獨使用 gemcitabine 與 gemcitabine 加上 docetaxel 組合處方的隨機分組試驗，29 個接受 gemcitabine 加上 docetaxel 組合處方的平滑肌惡性肉瘤的患者中，有 8 個病人可達 24 週的疾病穩定狀態^[20]。另一針對 133 例軟組織惡性肉瘤病人接受 gemcitabine 加上 docetaxel 組合處方治療的回溯性研究中，發現平滑肌惡性肉瘤患者較其他組織型態的存活為佳（一年的存活率為 56% 比 45%， $P = 0.01$)^[22]。

綜上所述，參考對一般性平滑肌惡性肉瘤的治療經驗，對於晚期胃平滑肌惡性肉瘤的患者，若要使用傳統化學治療，建議應單獨始用 doxorubicin。若考慮較新的化學藥物，建議使用 gemcitabine 加上 docetaxel 的組合處方。

參考文獻

- [1] Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100.
- [2] Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose Imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364:1127-34.
- [3] Comparison of two doses of Imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010; 28:1247-53.
- [4] Blanke CD, Demetri GD, Von MM, et al. Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose Imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 2008; 26:620-5.
- [5] Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27:3141-7.
- [6] Noens L, van Lierde MA, De BR, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to Imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401-11.
- [7] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353:487-97.
- [8] Blay JY, Le CA, Ray-Coquard I, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of Imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:1107-13.
- [9] Demetri GD, Von MM, Antonescu CR, et al. NCCN Task Force

- report: update on the management of patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8(S2):S1-41.
- [10] Fumagalli E, Coco P, Morosi C, et al. Rechallenge with Imatinib in GIST patients resistant to second or third line therapy. *Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 15th Annual Meeting*, #39404. 2009.
- [11] Scurr M, Judson I. Neoadjuvant and adjuvant therapy for extremity soft tissue sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19:489-500, vi.
- [12] Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998; 21: 317-21.
- [13] Judson I, Radford JA, Harris M, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001; 37:870-7.
- [14] Nielsen OS, Dombrowsky P, Mouridsen H, et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Br J Cancer* 1998; 78:1634-9.
- [15] Tascilar M, Loos WJ, Seynaeve C, et al. The pharmacologic basis of ifosfamide use in adult patients with advanced soft tissue sarcomas. *Oncologist* 2007; 12:1351-60.
- [16] Verma S, Younus J, Stys-Norman D, et al. Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:339-47.
- [17] Eriksson M. Histology-driven chemotherapy of soft-tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 7:vii270-6.
- [18] Sleijfer S, Ouali M, Van GM, et al. Prognostic and predictive factors

for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 2010; 46:72-83.

- [19] Leu KM, Ostruszka LJ, Shewach D, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:1706-12.
- [20] Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007; 25:2755-63.
- [21] Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:2824-31.
- [22] Bay JO, Ray-Coquard I, Fayette J, et al. Docetaxel and gemcitabine combination in 133 advanced soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis. *Int J Cancer* 2006; 119:706-11.

六 手術治療在晚期胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤的角色

在晚期胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤患者，外科手術治療的觀念正在改變中；過去只能重覆手術直至無法手術為止，現由於標靶藥物的進展，外科手術治療的時機與角色也隨時改變^[1,2]。在晚期胃腸道基質瘤患者正接受 Imatinib 治療，當藥物對腫瘤的控制以達極限或出現抗藥性時，可考慮執行手術切除病灶。Chaudhry 的報告顯示，若病人接受 Imatinib 15 個月後接受手術且手術可完全切除病灶，二年無病存活可達 61%，二年的存活率為 100%。若原病灶術後成多處復發且對 Imatinib 治療效果短於 3 個月，則再次手術後之一年存活率僅有 36%^[3]。所以，晚期胃腸道基質瘤接受藥物治療後，何時再手術必須腫瘤醫生和外科醫生之間優異的通力合作，並注意病患身體狀況，需要非常小心的評估，定出最好的手術時機。

有關胃平滑肌惡性肉瘤再發並接受化學治療後能否再接受手術切除，目前並無正式文獻報告。

參考文獻

- [1] Reynoso D, Trent JC. Neoadjuvant and adjuvant Imatinib treatment in gastrointestinal stromal tumor: current status and recent devel-

opments. *Curr Opin Oncol* 2010; 22(4):330-5.

- [2] Blay JY, von Mehren M, Blackstein ME. Perspective on updated treatment guidelines for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 2010; 116(22):5126-37.
- [3] Chaudhry UI, DeMatteo RP. Management of resectable gastrointestinal stromal tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23(1): 79-96, viii.

⑦ 胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤肝轉移腫瘤的栓塞及熱射頻治療

有許多治療胃腸道基質瘤肝臟轉移的方法以供選擇，根據其位置、數目和大小決定。

當無法藉著手術治療胃腸道基質瘤肝臟轉移，其原因可能是：

- (1) 數個轉移癌出現在肝臟的不同位置。此種病患手術治療經常是不可能的，因為太多的肝臟組織必須移除。
- (2) 先前的肝臟手術後，新的轉移癌出現。
- (3) 某些轉移腫瘤是位於較困難的位置，手術不可能不傷害到肝臟這部分對存活有關鍵性的位置。
- (4) 病患的身體狀況出現其他疾病，如心臟病。

1. 射頻燒灼或微波燒灼

射頻燒灼 (radiofrequency ablation; RFA) 或微波燒灼 (Microwave ablation) 的電極針，看起來像根粗的切片針，被插入轉移瘤中；由此電極針尖端擴張伸出，放出無線電波或微

波，快速地加熱組織，轉移腫瘤有效地被加熱，而健康組織僅在其邊緣被破壞，產生了一個安全邊界。這種治療方法，傷口小，且只稍微對病患產生不適感^[1-3]。

- (1) 風險小，共同的副作用就是稍微溫度上升，因為破壞的細胞物質引起身體內的發炎反應。目前轉移癌達到 5 公分仍可以被治療。
- (2) 假如為多發性轉移癌，那每一個腫瘤不應超過 3.5 公分。
- (3) RFA 或微波能夠產生很好的局部腫瘤控制。

2. 化學栓塞療法

這個做法是阻斷供應腫瘤的血管，藉著使用混合藥物造成血管阻塞和抑制細胞，切斷對轉移癌的供血和中止其生長。化學栓塞療法 (chemo-embolization) 主要是用在胃腸道基質瘤有肝臟轉移的患者，這個方法有幾種好處：

- (1) 阻斷動脈血流供應腫瘤。
- (2) 釋放藥物直接進入腫瘤。
- (3) 腫瘤對藥物有極長的暴露時間。
- (4) 快速的清除藥物，減少毒性。

3. 肝臟移植

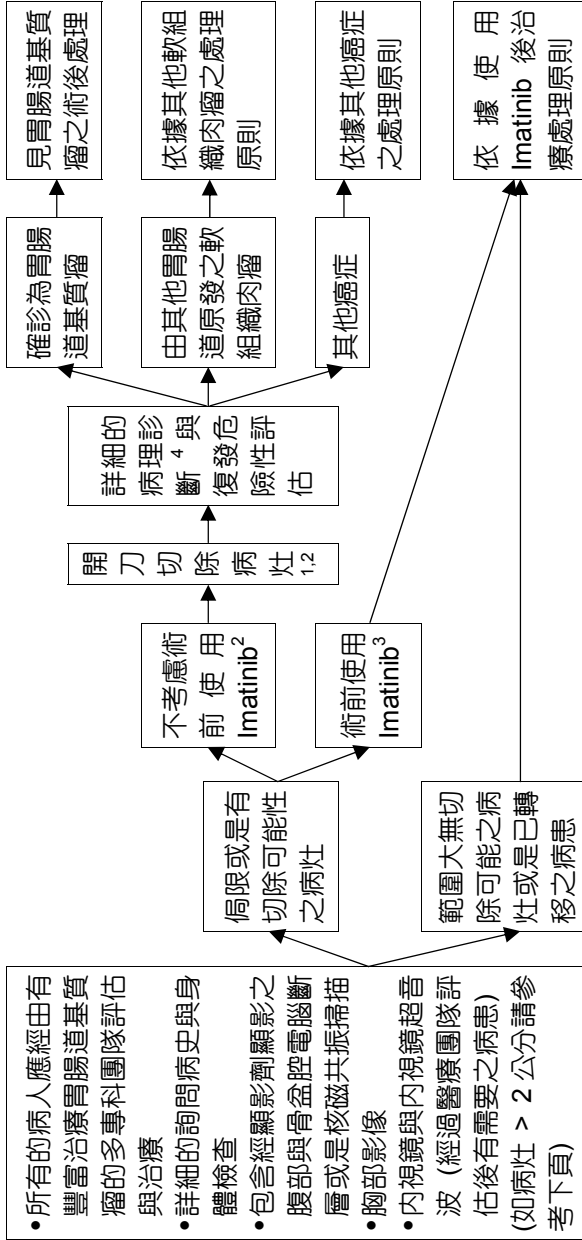
對於胃腸道基質瘤之肝臟移植 (liver transplantation) 可用的資料很有限，成功的移植僅有少數的病例報告，但是對於這些胃腸道基質瘤病患的長期存活，幾乎不可能有任何可用資訊。所以，肝臟移植目前不被建議。

參考文獻

- [1] Jones RL, McCall J, Adam A, et al. Radiofrequency ablation is a feasible therapeutic option in the multi modality management of sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(5):477-82.
- [2] Lorentzen T, Skjoldbye BO, Nolsoe CP. Microwave Ablation of Liver Metastases Guided by Contrast-Enhanced Ultrasound: Experience with 125 Metastases in 39 Patients. *Ultraschall Med* 2011.
- [3] Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, et al. Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Arch Surg* 2006; 141(6):537-43.

胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤臨床診療流程

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。

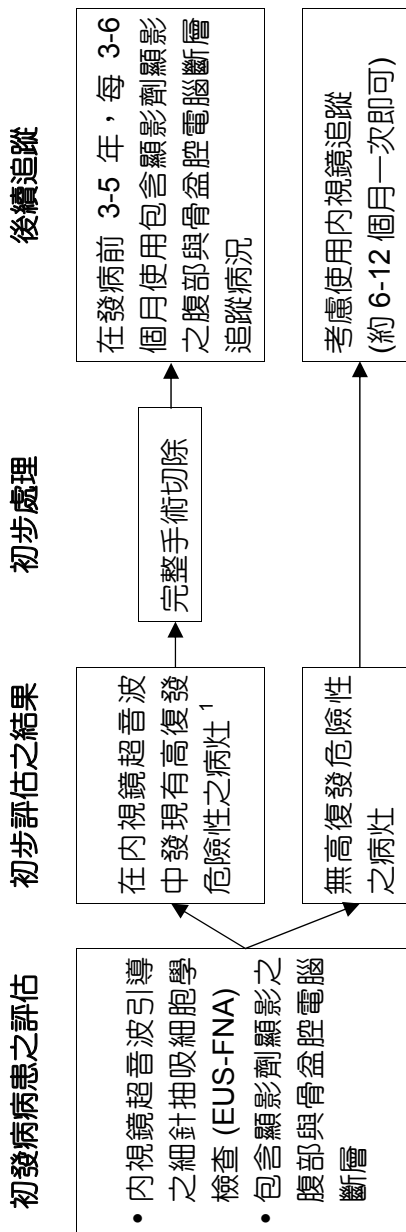
2. 如術前縮小病灶並不能減低手術可能造成之危害。

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數目。

胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤臨床診療流程

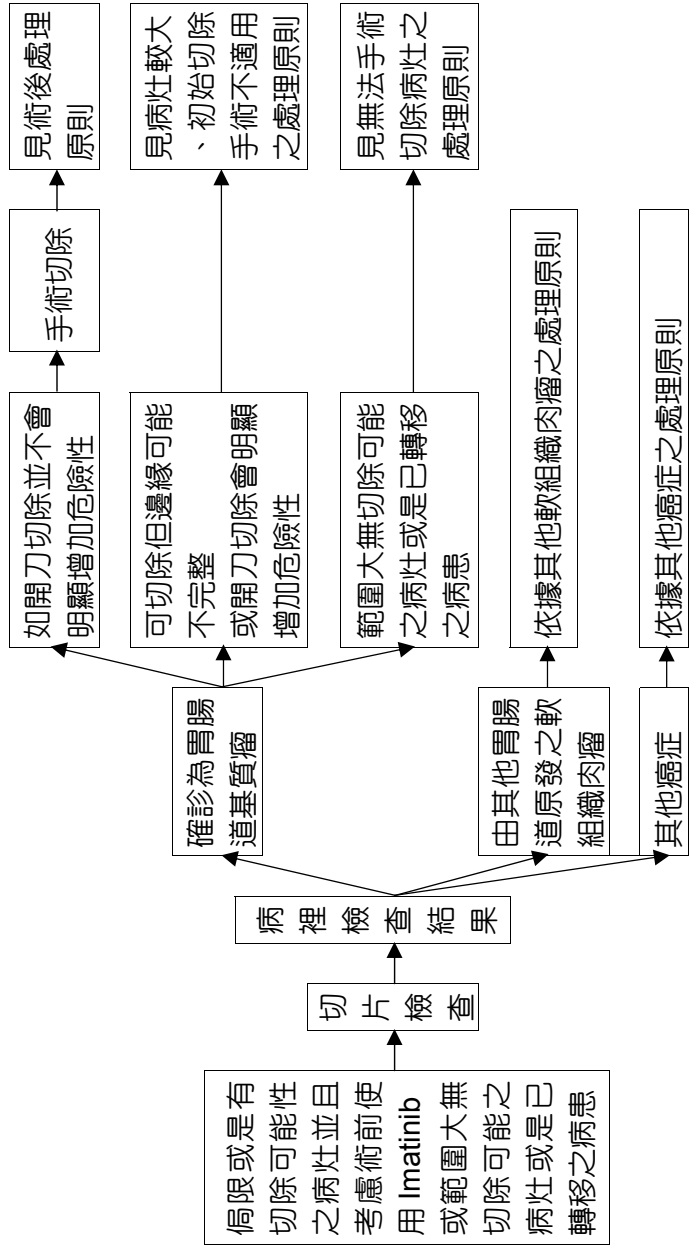
對於病灶小於兩公分之胃腸道基質瘤處理方法



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。

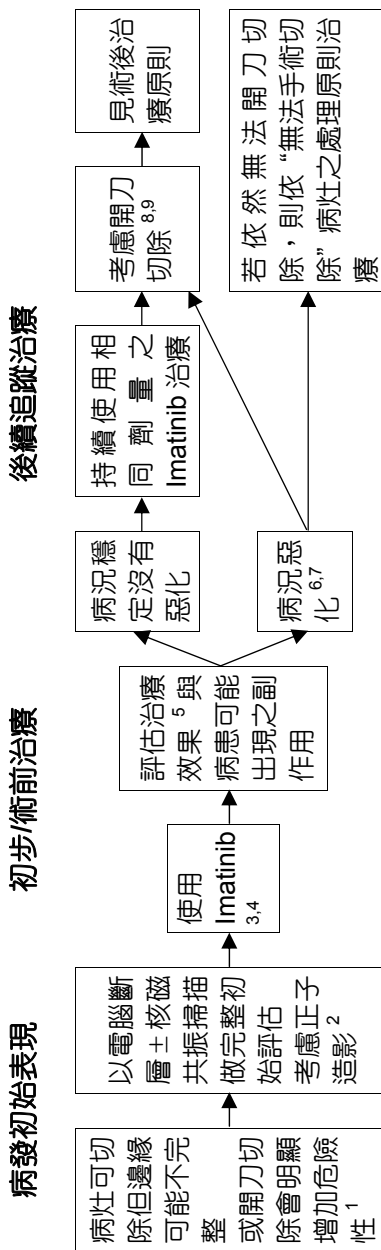
胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤臨床診療流程

非小病灶胃腸道基質瘤之初始診斷評估



胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤臨床診療流程

病灶較大、初始切除手術不適用之胃腸道基質瘤病患



1. 有些病患會快速地進展至無法切除，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，則可考慮使用 sunitinib。

4. 在使用藥物治療中，如果病患發生出血或是其他的症狀，則應考慮開刀治療。

5. 可在使用 Imatinib 2-4 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下降。

6. 在少數的情況，腫瘤之大小增加並不代表對於藥物是無效的；臨床醫師需綜合判斷所有的臨床與影像學變化（包括電腦斷層影像中腫瘤的密度）。

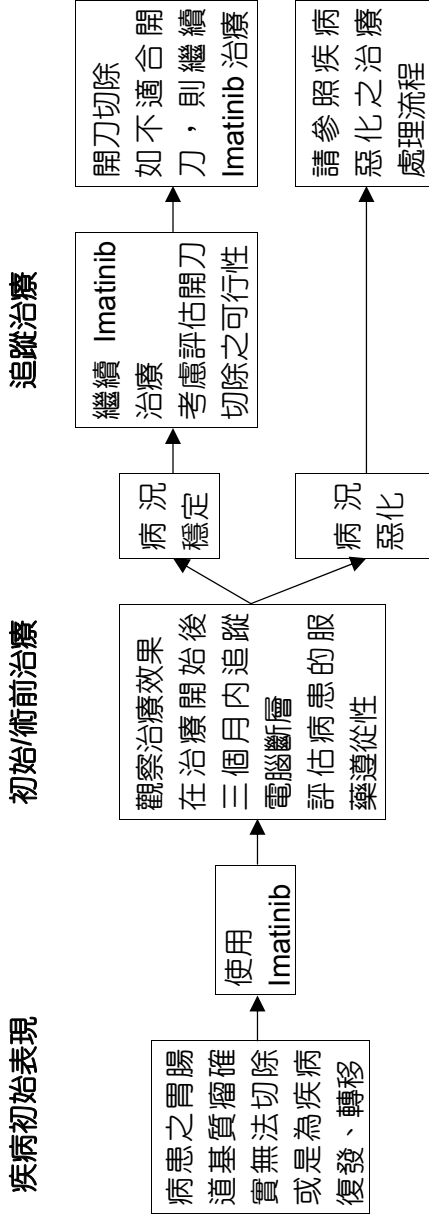
7. 病況惡化需依賴臨床症狀與影像學檢查兩者之綜合判斷，若是電腦斷層或是核磁共振掃描不能提供很明確的結論，則正子造影可能提供額外的診斷價值。

8. 需掌握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，儘快開始使用藥物。

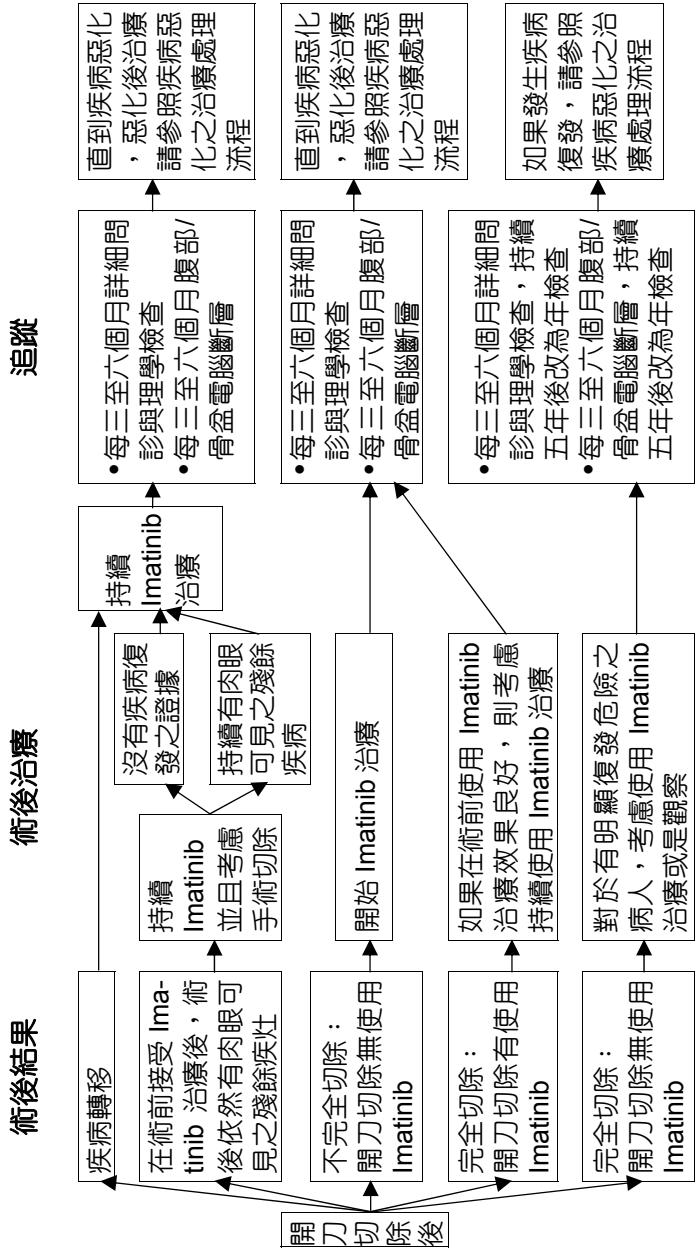
胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤臨床診療流程

無法手術切除或轉移之胃腸道基質瘤病患



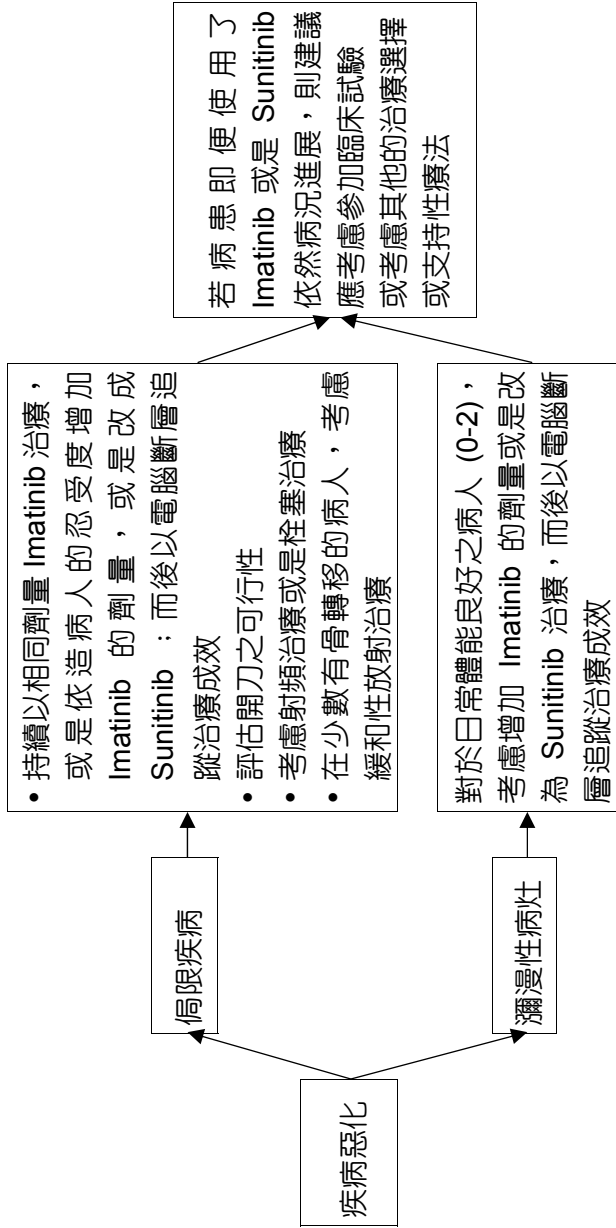
胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤臨床診療流程

胃腸道基質瘤患者手術切除後處理原則



胃腸道基質瘤及胃平滑肌惡性肉瘤臨床診療流程

惡化性病灶之治療處理原則



參、原發性胃淋巴瘤

一 緒論

原發性胃淋巴瘤（起源於胃本身之惡性淋巴瘤）雖然只佔胃惡性腫瘤的 10% 和惡性淋巴瘤的 2%，但卻是最常見的淋巴結外非何杰金氏淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma; NHL）。原發性胃淋巴瘤，因其獨特的致病機轉、臨床表現、病理特徵，診斷方法和治療方式已成為一特殊之疾病實體。

以下就原發性胃淋巴瘤之臨床症狀和表徵、診斷方法、病理特徵、臨床分期和治療方式，做一整理和探討。

二

原發性胃淋巴瘤之臨床症狀和表徵

不論是任何組織型態之胃淋巴瘤，大多數患者其症狀並不特別，通常以上腹部疼痛及消化不良為表現。偶有食慾不振及噁心嘔吐現象。而惡性淋巴瘤之特殊 B 症狀，例如盜汗、發燒及體重減輕，反而在胃淋巴瘤少見^[1-4]。

原發性胃淋巴瘤之臨床表徵主要以吐血及黑便為主，大約 20-30% 之患者會發生此症狀，但阻塞及穿孔表徵則非常罕見。在進一步理學檢查方面，大部分患者 (50-60%) 均為正常。若胃淋巴瘤已進展至非常晚期，則有少數患者會摸到腹部腫塊或其它淋巴結腫大^[1-4]。

參考文獻

- [1] Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007; 136:521-38.
- [2] Psyrri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann Oncol* 2008; 19:1992-9.
- [3] Boot H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:3-12.
- [4] Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the



German Multicenter Study GIT NHL 01/92. J Clin Oncol 2001; 19:
3861-73.

三 原發性胃淋巴瘤之診斷方法

多數原發性胃淋巴瘤患者，是經由上消化道鏡並伴隨切片檢查而證實。胃淋巴瘤在上消化道鏡之表現，會呈現多樣化性，有的為息肉樣突出的結節狀腫瘤，有的為巨大胃皺襞，有的為潰瘍性腫瘤或多發性不規則狀的淺潰瘍，旁邊有結節狀黏膜；因胃淋巴瘤在上消化道鏡之特徵會與胃炎、胃潰瘍和胃癌混淆，因此，藉由上消化道鏡檢查並藉助病理切片而確定胃淋巴瘤更顯重要性^[1,2]。目前腸胃專家、腫瘤專家及病理專家均建議，需在巨觀腫瘤區域和無巨觀腫瘤區域進行適當數量的病理切片（至少四個病理切片）^[1,3-5]。

胃淋巴瘤例行檢查需循序漸進，包括 B 症候 (B symptoms) 之病史詢問、患者之身體狀態、一般理學檢查、全身淋巴結及重要器官之理學檢查（例如周圍淋巴結是否有淋巴結腫大，及肝、脾是否有腫大現象）。其他器官例如甲狀腺、唾液腺、眼結膜等黏膜處，也需特別注意和詳加檢查。在實驗室方面，則建議完整血液相及白血球分類、肝腎機能血清檢查（包括血清 lactic dehydrogenase (LDH), Beta-2 microglobulin)；此外，淋巴瘤的分期檢查還要做全身的電腦斷層檢查及骨髓穿刺切片及生檢，以得知淋巴瘤分佈的狀況^[1,4,5]。正子攝影為一新興的檢查工具，但目前其對胃淋巴瘤治療上的影響尚未獲得一致性的結論；考量到成本效益及保險給付問題，在台灣尚未成為標準

的檢查方式。除此之外，應依全身查詢 (review of system) 的結果，就可疑部位追加檢查^[6,7]。

參考文獻

- [1] Psyrri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann Oncol* 2008; 19:1992-9.
- [2] Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler M-E, et al. for the German-Austrian gastrointestinal lymphoma study group. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2000; 119:1191-202.
- [3] Isaacson PG, Du MQ. Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology. *J Pathol* 2005; 205:255-74.
- [4] Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007; 136:521-38.
- [5] Boot H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:3-12.
- [6] Elstrom R, Guan L, Baker G, et al. Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification. *Blood* 2003; 101:3875-6.
- [7] Alinari L, Castellucci P, Elstrom R, et al. 18F-FDG PET in mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006; 10: 2096-101.

四 原發性胃淋巴瘤之臨床分期

表一為最常見之原發性胃淋巴瘤分期系統 (Musshoff 作者於 1977 年提出，主要針對淋巴結外淋巴瘤之分期而設計)^[1]。除了上述分期外，其他腸胃腫瘤專家也提出適用於原發性胃淋巴瘤之分期，例如：Lugano 淋巴瘤分期系統 (表二)^[2]、及巴黎原發性胃腸道淋巴瘤分期系統。

表一 Ann-Arbor 分期系統

| Ann-Arbor 分期系統 | 侵犯部位 |
|----------------|--|
| 第 I 期 | 侵犯一個淋巴結區或侵犯一個結節外之器官 |
| 第 II 期 | 侵犯兩個淋巴結區或兩個淋巴結區合併一個結節外器官之侵犯 (侷限於橫膈的同側) |
| 第 III 期 | 橫膈兩側之淋巴結區皆被侵犯 |
| 第 IV 期 | 廣泛性淋巴結區之侵犯或多個結節外器官的影響 |

表二 Lugano 分期系統

| Lugano 分期系統 | |
|-------------|----------------------------|
| 第 I 期 | 侷限於腸胃道 侵犯腹腔 |
| 第 II 期 | II1：局部淋巴結影響 II2：遠端淋巴結影響 |

Lugano 分期系統

| | |
|-------------------|-----------------------|
| 第 IIE 期 | 穿透漿膜層並侵犯附近的器官或組織 |
| 第 III 及 第 IV 期 | 廣泛性的結節外侵犯或同時侵犯橫膈上的淋巴結 |

參考文獻

- [1] Musshoff K. Klinische Stadieneinteilung der Nicht-Hodgkin lymphome. Strahlentherapie 1977; 153:218-21.
- [2] Rohatiner A, D'Amore F, Coiffier B, et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 1994; 5:397-400.

五 幽門螺旋桿菌偵測診斷方法

在義大利所做之流行病學研究中，Doglioni 等作者發現胃淋巴瘤之盛行率在 Veneto 區域非常高，同時 Veneto 區域的人們也較其他區域人們有較高之幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*; HP) 感染盛行率。在進一步病例控制研究下，也顯示 HP 感染和胃淋巴瘤之發生有相關性，這些研究結果顯示 HP 的確與胃淋巴瘤之發生有高度相關性^[1,2]。因此，在原發性胃淋巴瘤患者偵測是否與 HP 相關有其重要性，不僅可釐清胃淋巴瘤之致病機制，也對胃淋巴瘤之治療有重大助益。

目前所建議之 HP 偵測診斷方法如下：(1) 在病患做胃鏡檢查時同時做胃黏膜切片，將取得的黏膜檢體做下述檢查：細菌培養、組織染色、快速尿素試驗。(2) 可藉由血液檢查 (檢測病患血清中是否有 HP 的抗體)、碳 13 尿素呼氣試驗等方法檢測^[3,4]。

參考文獻

- [1] Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, et al. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 834-5.
- [2] Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and post-treatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lympho-

ma of mucosa-associated lymphoid tissue: Histology, polymerase chain reaction or both? *Blood* 1996; 87:1255-60.

- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-81.
- [4] Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1808-25.

六 原發性胃淋巴瘤之病理特徵

原發性胃淋巴瘤病理型態，主要以 B 細胞型淋巴瘤為主，包括：低惡性度黏膜相關淋巴組織淋巴瘤 (Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma; MALToma)、瀰漫大型 B 細胞淋巴瘤 (Diffuse Large B-cell Lymphoma; DLBCL) 具 MALT 組織 (又稱高惡性度 MALToma)、瀰漫大型 B 細胞淋巴瘤無具 MALT 組織 (“Pure” Diffuse Large B-cell Lymphoma，又稱單純 DLBCL) [1]。而濾泡型淋巴瘤 (follicular cell lymphoma) 及被套型淋巴瘤 (mantle cell lymphoma; MCL) 則少見。相對於 B 細胞型淋巴瘤，T 細胞型淋巴瘤則更為罕見 [2-4]。

1. 低惡性度黏膜相關淋巴組織淋巴瘤

黏膜相關淋巴組織 (MALT) 的觀念，最早是由 Isaacson 與 Wright 等學者在 1983 年提出，他們發現增殖性小腸疾病 (immunoproliferative small intestine disease) 和低惡性度胃淋巴瘤之組織學型態非常相似，且型態類似。同時，其它含有黏膜之器官也發現相似之同組織學型態，因此，特定把此相同型態的淋巴瘤稱為黏膜相關淋巴組織淋巴瘤，而此淋巴瘤簡稱 MALT 淋巴瘤或 MALToma [5]。隨後其他學者也證明，不同器官之 MALToma 也具有上述相同之細胞和免疫表現，再加上 MALToma 起緣於 B 細胞的邊緣，且具相同之組織學型態和臨

床表現，故最近國際衛生組織淋巴瘤分類 (WHO lymphoma classification) 和病理組織之歐美分類 (REAL classification)，特別將淋巴增生物如 MALToma 標明為 Marginal Zone B-cell Lymphoma (B 細胞邊緣淋巴瘤)^[6]。低惡性度 MALToma 細胞之組織學特徵為：(1) 非侵犯型之漿細胞、(2) 侵犯型之中央小型性細胞 (centrocyte)、(3) 淋巴侵犯上皮型病變 (lymphoepithelial lesion)^[1]。

2. 瀰漫大型 B 細胞淋巴瘤具 MALT 組織

高惡性度胃 MALToma 之組織學診斷，則是根據 Chan 等作者和 De Jones 等作者所提出之診斷標準而定。其診斷根據為：(1) 在大部分充滿低惡性度胃 MALToma 背景下，存在聚集性和島狀之大型細胞，而這些大型細胞則屬中央細胞或淋巴芽細胞；(2) 或者以大型淋巴瘤細胞為主之組織型態，並存在一部分低惡性度 MALToma 細胞，或淋巴侵犯上皮型病變^[7,8]。

3. 瀰漫大型 B 細胞淋巴瘤無具 MALT 組織

單純 DLBCL 病理特徵主要以大型細胞為主 (中央細胞或淋巴芽細胞) 為主，並無其它低惡性度 MALToma 組織成分^[7,8]。

參考文獻

- [1] Isaacson PG, Du MQ. Gastrointestinal lymphoma: where morphology meets molecular biology. *J Pathol* 2005; 205:255-74.
- [2] Psyrris A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann Oncol* 2008; 19:1992-9.
- [3] Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3861-73.
- [4] Papaxoinis G, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of 128 cases in Greece. A Hellenic Cooperative Oncology Group study (HeCOG). *Leuk Lymphoma* 2006; 47:2140-6.
- [5] Isaacson PG. The MALT lymphoma concept updated. *Ann Oncol* 1995; 6:319-20.
- [6] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2001.
- [7] Chan JK, Ng CS, Isaacson PG. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol* 1990; 136: 1153-64.
- [8] De Jong D, Boot J, Van Heerde P, et al. Histological grading in gastric lymphoma: Pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997; 112:1466-74.

七 胃黏膜相關淋巴組織淋巴瘤的可能致病原因

胃 MALToma 本身是一種特殊的淋巴瘤，且最常發生在胃部。然而正常的胃黏膜層本身並不具有淋巴球浸潤，發生 MALToma 的可能原因為當胃內有發炎現象時，淋巴球與漿細胞便開始聚集在胃黏膜層，而這些外來的淋巴球組織便是所謂的黏膜相關淋巴組織 (MALT)；由這些淋巴球組織惡性化而形成腫瘤，便叫做 MALToma^[1]。根據國外的文獻發現，大約 90% 發生胃 MALToma 的患者，都可以在他們的胃裡面找到 HP。因 HP 感染會造成胃內發炎現象，這也可解釋為何在經過長期 HP 感染後，會造成 MALT 聚集在胃黏膜下。

除了 HP 感染之外，最近研究顯示染色體異常也與胃 MALToma 致病機轉有關。如：t(11;18)(q21;q21), involving the cIAP2/MALT1 genes；t(1;14)(p22;q32), involving BCL10/IgH 和 t(14;18)(q32;q21), involving IgH/MALT1。t(11;18)(q21;q21) 本身會導致 API2-MALT1 雜合蛋白質之產生^[2,3]。API2-MALT1 雜合蛋白質是由氨基終端 API2 以及三段完整 BIR domain 和碳基末端 MALT1 所共同組成，其主要特色是含有 caspase-like domain 但無免疫球蛋白似 domain，且與低惡性度胃 MALToma 之非依賴性有相關性^[4-7]。BCL10 係從具有 t(1;14)(p22;q32) 染色體轉位之胃 MALToma 細胞中被發現。隨後 BCL10 被發現存

在於正常 T 或 B 細胞之細胞質，並負責傳遞細胞表面抗原與 T 或 B 細胞受體結合所產生的訊息，最後造成 NF- κ B 的活化^[4,8]。最近研究顯示，BCL10 之核內表現與 t(1;14)(p22;q32) 之染色體轉位，均與低惡性度胃 MALToma 之 HP 非依賴性有關^[9-11]。

參考文獻

- [1] Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from concept to cure. *Ann Oncol* 1999; 10:637-45.
- [2] Du MQ, Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3:97-104.
- [3] Du MQ. MALT lymphoma: recent advanced in etiology and molecular genetics. *J Clin Exp Hematopathol* 2007; 47:31-42.
- [4] Lucas PC, Yonezumi M, Inohara N, et al. Bcl10 and MALT1, independent targets of chromosomal translocation in malt lymphoma, cooperate in a novel NF-kappa B signaling pathway. *J Biol Chem* 2001; 276:19012-9.
- [5] Ho L, Davis RE, Conne B, et al. MALT1 and the API2-MALT1 fusion act between CD40 and IKK and confer NF-kappa B-dependent proliferative advantage and resistance against FAS-induced cell death in B cells. *Blood* 2005; 105:2891-9.
- [6] Willis TG, Jadayel DM, Du MQ, et al. Bcl10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell* 1999; 96:35-45.
- [7] Liu H, Ye H, Ruskone-Fourmesttraux A, et al. t(11;18) is a marker for all stage gastric MALT lymphomas that will not respond to H. pylori eradication. *Gastroenterology* 2002; 122:1286-94.

- [8] Yeh PY, Kuo SH, Yeh KH, et al. A pathway for tumor necrosis factor-alpha-induced Bcl10 nuclear translocation. Bcl10 is up-regulated by NF-kappaB and phosphorylated by Akt1 and then complexes with Bcl3 to enter the nucleus. *J Biol Chem* 2006; 281: 167-75.
- [9] Kuo SH, Chen LT, Yeh KH, et al. Nuclear expression of BCL10 or nuclear factor kappa B predicts *Helicobacter pylori*-independent status of early-stage, high-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *J Clin Oncol* 2004; 22:3491-7.
- [10] Yeh KH, Kuo SH, Chen LT, et al. Nuclear expression of BCL10 or nuclear factor kappa B helps predict *Helicobacter pylori*-independent status of low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas with or without t(11;18)(q21;q21). *Blood* 2005; 106:1037-41.
- [11] Ye H, Gong L, Liu H, et al. Strong BCL10 nuclear expression identifies gastric MALT lymphomas that do not respond to *H. pylori* eradication. *Gut* 2006; 55:137-8.



原發性胃淋巴瘤之治療原則

原發性胃淋巴瘤之治療原則，主要以病理組織型態為主。

1. 低惡性度胃 MALT 淋巴瘤

(1) HP 陽性之侷限型胃 MALToma：

在臨床上，低惡性度胃 MALToma 之發生，通常與 HP 感染有高度相關性。最近國外文獻報告更指出：在合併抗生素之「根除療法」，將 HP 由胃部清除之後，低惡性度胃 MALToma 也會逐漸消退而痊癒。這些證據更證實 HP 感染的確與胃 MALToma 之發展有相當大之關係。且臨床上以有效抗生素清除 HP 後，將近 70% 的病人可達到長期之腫瘤緩解，甚而痊癒^[1-3]。故以抗生素來有效清除 HP，已是目前該病的第一線標準療法。

治療 HP 通常得合併多種藥物，最常見的就是「三合一療法」，以二種抗生素搭配一種抑制胃酸分泌的藥物來進行治療，其中抗生素通常要服用 2 週，抑制胃酸分泌的藥物通常需服用 3 至 4 個月。常用的抑制胃酸分泌的藥物有：Omeprazole、Lansoprazole 等質子幫浦抑制劑；常用的抗生素則有 Clarithromycin、Amoxicillin、Tetracycline、Metronidazole 等。治療期間因藥物的關係，有時會有頭暈、口苦、長舌苔、腹脹、口中味覺遲鈍、噁心、腹瀉之

症狀，常因此影響到病人服藥的順服性。

(2) HP 陰性或對抗生素治療無效的局限型胃 MALToma：

針對這群患者要如何治療，至今並無標準準則。但一般而言，胃 MALToma 如同低惡性度淋巴瘤一樣，其腫瘤特色是進展很慢；除非有明顯症狀，或已全身轉移，一般不輕易使用化學治療。因此有些學者建議，若上消化道鏡追蹤檢查其病情穩定，可考慮“wait and see”，即一般觀察就可^[4]。甚至有些學者發現，仍有一部分 HP 陰性之早期胃 MALToma 仍對 HP 根除治療有效（三合一抗生素治療）^[5]。除此之外，若有明顯症狀，局限性胃 MALToma 可考慮放射治療（通常劑量為 30 Gy）、化學治療（如 chlorambucil or cyclophosphamide）、免疫治療（rituximab, anti-CD20 抗體）、手術、或整合性治療等替代治療方式來治療這類病患^[6-13]。雖然上述各種治療效果相當，但每種治療卻有不同程度之副作用，因此，選擇何種治療仍視患者狀況及患者個人考量而定。

(3) 較晚期及全身侵犯性之低惡性度胃 MALToma：

針對這群胃淋巴瘤患者，則以化學治療、免疫治療或合併治療為主。全身性化學治療仍是最重要的治療之一，因 MALToma 為低惡性度（和緩性）淋巴瘤，故其化學治療仍與和緩性濾泡型淋巴瘤一樣；例如可使用簡單之複方化療（R-COP 處方 – rituximab、cyclophosphamide、vinvristine

、prednisolone)，也可考慮單一藥劑治療（如口服 chlo-rambucil 或 cyclophosphamide）^[8-11]。其他第二期臨床試驗證實 purine 之藥物，如 fludarabine 及 cladribine 其效果不錯，可以產生約 60% 之完全緩解率；但有其缺點，可能會產生次發性之骨髓再生不良^[14,15]。其他化療藥物如 oxalip-atin 也證實有效^[16]。而 anthracycline 為主之多種藥物合併處方，則保留給予較為嚴重及巨大腫瘤之患者^[1,17]。

(4) 放射治療在低惡性度胃 MALToma 之角色：

放射治療在低惡性度胃 MALToma 之治療效果很好，大約有 90% 以上的患者在經過放射治療後會達到完全緩解，其放射治療劑量通常為 30 Gy^[18,19]。因放射治療之技術進步，例如 3D 順形放射治療和強度調控放射治療等方法，可減少因放射治療所造成之副作用。而放射治療在治療胃 MALToma 之副作用，可能會有消化不良、噁心、嘔吐等現象，然而潰瘍或胃腸道出血則非常罕見。

(5) 手術切除在低惡性度胃 MALToma 之角色：

在過去，胃切除為治療低惡性度胃 MALToma 之一種治療方式，但因其高併發症已漸漸不被採用。最近一篇德國多團隊研究顯示，低惡性度胃 MALToma 患者接受手術和放射治療之治療效果與病患接受放射治療和六個 COP 化療療程一樣，可見器官保存治療與手術切除治療效果相當^[11]。

(6) 低惡性度胃 MALToma 之追蹤及檢查：

雖然抗生素治療（根除 HP）仍然是對付低惡性度胃 MALToma 的第一線治療，若使用抗生素治療 HP 後，在上消化道鏡例行追蹤檢查中仍發現存有 HP，應建議使用第二線抗生素治療來根除 HP。若腫瘤未達到完全緩解，應有密集的上消化道鏡追蹤檢查去評估淋巴瘤對抗生素治療的效果。目前歐洲胃淋巴瘤研究團隊會議共識則建議，低惡性度胃 MALToma 患者至少每三個月接受上消化道鏡檢查（適當的病理切片是必須的）。若腫瘤已達完全緩解後，可改為 3-6 個月接受上消化道鏡檢查和追蹤。在上消化道鏡追蹤檢查時若有疾病惡化現象，應考慮上述傳統治療方式，如放射治療、化學治療、免疫治療（rituximab, anti-CD20 抗體）、手術或整合性治療等替代治療方式^[6-13]。

2. 高惡性度胃黏膜相關淋巴組織淋巴瘤

(1) HP 陽性之侷限型高惡性度胃 MALToma：

高惡性度胃 MALToma (WHO 淋巴瘤分類，又稱 DLBCL 具 MALT 組織，即 DLBCL [MALT])，一向被認為是由低惡性度胃 MALToma 轉型而來；而細胞在此轉型的同時，也已轉型成 HP 非依賴性，因此高惡性胃 MALToma 患者傳統上仍以全身性化療治療為主^[1,17,20]。然而最近前瞻性的臨床試驗證實，將近 60-70% 早期高惡性度胃 MALToma 患

者可使用抗生素療法治癒，因此得以免除化學治療的毒性^[21-24]。且長期之追蹤結果也顯示，這些病患之腫瘤復發率極低，其臨床預後與低惡性度胃 MALToma 之病患相當^[21-24]。但值得注意的是，高惡性度胃 MALToma 萬一對抗生素治療無效時，其病情有可能迅速惡化，因此，定期且密集的上消化道鏡檢查是必須的。毫無疑問的是，在抗生素治療仍未成為標準治療時，必須有前瞻性且嚴謹之臨床實驗保護下，才能進行以第一線抗生素之治療。

(2) HP 陰性、抗生素治療無效、侷限型、較晚期及全身侵犯性的高惡性度胃 MALToma：

其治療原則視同 DLBCL，是以全身性化學治療為主。多數患者經過治療後，有可能長期緩解而不再復發。至於應該使用何種複方化療處方，則仍未有定論，其治療處方視同 DLBCL (如下)。

3. 胃單純瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤

胃單純 DLBCL 之治療原則視同 DLBCL，是以全身性化學治療為主，在治療後都有可能長期緩解不再復發，所以處理的原則是要積極給予治療並爭取痊癒的機會。至於應該使用何種複方化療處方，則仍未有定論。從 1970 年代至今，大體上新的處方是以使用更多種藥、更大的量及更密集的給藥方式來達到

提高完全緩解率與治癒率的效果。為方便描述，一般把這些處方歸類為四類（代）。第一類（代）處方包括 CHOP、C-MOPP；第二類（代）處方包括 M-BACOD、m-BACOD、ProMACE-MOPP；第三類（代）處方包括 MACOP-B、Pro-MACE-CytaBOM、VACOP-B 及 LNH-84；第四類（代）處方則是高劑量化療加上骨髓或周邊造血幹細胞支持。雖然在初步第二期（Phase II）臨床試驗顯示愈強的處方有愈好的效果（總緩解率：第一類 45-55%、第二類 70-75%、第三類 > 80%、第四類 > 90%），但後續發表之隨機分配（randomization）第三期臨床試驗（Phase III）顯示，在用 4 種不同處方後，不論是整體存活率以及無事件發生比率後均無明顯差異，反而第一類的處方如 CHOP，有最低的毒性與一樣好的治療效果。因此，CHOP 仍是目前最多學者採用的標準治療^[25]。

目前歐美胃淋巴瘤專家及共識會議及國內研究報告，均主張治療胃單純 DLBCL 應給與患者合併 rituximab 與 anthracycline 為主之合併處方，例如 CHOP、CEOP、CNOP 等處方^[1,17,26]。雖然 rituximab 在原發性胃單純 DLBCL 之療效仍未經過大型臨床試驗而被證實，然而由於 rituximab 之療效已在結節性積極性淋巴瘤被證實有明顯效果，因此，合併 rituximab 和化學治療仍被視為治療原發性胃單純 DLBCL 之一項最重要的治療利器^[27,28]。至於是否像結節 DLBCL 一樣，第一期及第二期胃單純 DLBCL 患者在接受 4 至 6 個 R-CHOP 療程後，慣例追加放射治

療，目前仍有爭議^[29]。

HP 在原發性胃單純 DLBCL 之感染率約佔 35%，有學者主張部分 DLBCL 可能來自 HP 陽性之 MALToma。因此原發性胃單純 DLBCL 患者若證實為 HP 陽性，不論是侷限期或是晚期淋巴瘤，均應接受 rituximab 與 anthracycline 為主之合併處方時，同時接受三合一抗生素治療來根除 HP^[30]。至於單純使用抗生素治療，目前也已有初步報導顯示其療效與相當。但其適用範圍仍有賴前瞻性臨床試驗證實^[31-33]。

外科手術切除在原發性胃單純 DLBCL 之角色仍有爭議空間，因之前的研究報告已證實單純化學治療與開刀手術切除加上化學治療效果一樣^[34]。因單用手術切除之復發率超過 80%，因此目前手術切除在原發性胃單純 DLBCL 治療通常保留在下列病情時才考慮，如：胃阻塞、穿孔、大量出血等情況下^[1,35-37]。

至於化學治療後復發之原發性胃單純 DLBCL 患者，其治療方式仍視患者之年齡、體能狀態、復發之位置或侵犯程度、及之前所接受之何種治療而定。若患者年紀較輕、且沒有重大併發症者，可考慮高劑量化療加上骨髓或周邊造血幹細胞支持。若是年老患者，其復發位置只有侷限在胃部，且其體能及生理狀態不適合接受化學治療時，可考慮手術切除。至於新的化學治療處方、免疫療法或輻射免疫療法，可考慮經由臨床實驗來

證實其療效^[1]。

參考文獻

- [1] Psyrri A, Papageorgiou S, Economopoulos T. Primary extranodal lymphomas of stomach: clinical presentation, diagnostic pitfalls and management. *Ann Oncol* 2008; 19:1992-9.
- [2] Du MQ, Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 2002; 3:97-104.
- [3] Wundisch T, Mosch C, Neubauer A, et al. Helicobacter pylori eradication in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: results of a 196-patient series. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:2110-4.
- [4] Fischbach W, Goebeler-Kolve M, Starostik P, et al. Minimal residual low-grade gastric MALT-type lymphoma after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 2002; 360:547-8.
- [5] Raderer M, Streubel B, Wohrer S, et al. Successful antibiotic treatment of Helicobacter pylori negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut* 2006; 55:616-8.
- [6] Yahalom J. MALT lymphomas: a radiation oncology viewpoint. *Ann Hematol* 2001; 80 (Suppl 3):B100-5.
- [7] Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of Helicobacter pylori eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005; 104:532-40.
- [8] Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C, et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:5061-6.
- [9] Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or

not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:1979-83.

- [10] Raderer M, Wohrer S, Streubel B, et al. Activity of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin/mitoxantrone, vincristine and prednisone in patients with relapsed MALT lymphoma. *Oncology* 2006; 70:411-7.
- [11] Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the stomach: results of a controlled clinical trial. *Med Oncol* 2005; 22:57-62.
- [12] Kodera Y, Nakamura S, Yamamura Y, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: audit of 82 cases treated with surgery and classified according to the concept of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Surg* 2000; 24:857-62.
- [13] Kuo SH, Chen LT, Wu MS, et al. Long-term follow-up of gastrectomized patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: need for a revisit of surgical treatment. *Ann Surg* 2008; 247:265-9.
- [14] Zinzani PL, Stefoni V, Musuraca G, et al. Fludarabine-containing chemotherapy as frontline treatment of nongastrointestinal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer* 2004; 100:2190-4.
- [15] Jager G, Neumeister P, Brezinschek R, et al. Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type with cladribine: a phase II study. *J Clin Oncol* 2002; 20:3872-7.
- [16] Raderer M, Wohrer S, Bartsch R, et al. Phase II study of oxaliplatin for treatment of patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:8442-6.
- [17] Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol* 2007; 136:521-38.
- [18] Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16:1916-21.

- [19] Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, et al. Localized mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy has excellent clinical outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21:4157-64.
- [20] Boot H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:3-12.
- [21] Chen LT, Lin JT, Shyu RY, et al. Prospective study of *Helicobacter pylori* eradication therapy in stage I(E) high-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach. *J Clin Oncol* 2001; 19:4245-51.
- [22] Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2001; 48:454-60.
- [23] Morgner A, Miehke S, Fischbach W, et al. Complete remission of primary high-grade B-cell gastric lymphoma after cure of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Oncol* 2001; 19:2041-8.
- [24] Chen LT, Lin JT, Tai JJ, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1345-53.
- [25] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advance non Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 1993; 328:1002-6.
- [26] Hsu C, Chen CL, Chen LT, et al. Comparison of MALT and non-MALT primary large cell lymphoma of the stomach: does histologic evidence of MALT affect chemotherapy response? *Cancer* 2001; 91:49-56.
- [27] Wohner S, Puspok A, Drach J, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (R-CHOP) for treatment of early-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004; 15:1086-90.
- [28] Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP

versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:3121-7.

- [29] Koch P, Probst A, Berdel WE, et al. Treatment results in localized primary gastric lymphoma: data of patients registered within the German multicenter study (GIT NHL 02/96). *J Clin Oncol* 2005; 23: 7050-9.
- [30] Raderer M, Chott A, Drach J, et al. Chemotherapy for management of localized high-grade gastric B-cell lymphoma: how much is necessary? *Ann Oncol* 2002; 13:1094-8.
- [31] Kuo SH, Chen LT, Wu MS, et al. H pylori-positive gastric diffuse large B-cell lymphomas are potentially curable by H. pylori eradication therapy. *Proc Am Soc Clin Oncol*, abstract: 8093, 2007.
- [32] Cavanna L, Pagani R, Seghini P, et al. High grade B-cell gastric lymphoma with complete pathologic remission after eradication of *Helicobacter pylori* infection: report of a case and review of the literature. *World J Surg Oncol* 6:35, 2008
- [33] Tari A, Asaoku H, Kashiwado K, et al. Predictive value of endoscopy and endoscopic ultrasonography for regression of gastric diffuse large B-cell lymphomas after *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Endosc* 2009; 21:219-27.
- [34] Liu HT, Hsu C, Chen CL, et al. Chemotherapy alone versus surgery followed by chemotherapy for stage I/II large-cell lymphoma of the stomach. *Am J Hematol* 2000; 64:175-9.
- [35] Takahashi I, Maehara Y, Koga T, et al. Role of surgery in the patients with stage I and II primary gastric lymphoma. *Hepato-gastroenterology* 2002; 50:877-82.
- [36] Ferreri AJ, Montalban C. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63:65-71.
- [37] Aviles A, Nambo MJ, Neri N, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Ann Surg* 2004; 240:44-50.



編撰小組

| 醫 院 | 科 別 | 姓 名 |
|------|-------------|-----------|
| 台北榮總 | 一般外科 | 吳秋文 (召集人) |
| 台北榮總 | 一般外科 | 方文良 |
| 台北榮總 | 病理部 | 李芬瑤 |
| 台北榮總 | 腸胃科 | 李重賓 |
| 台北榮總 | 放射線部 | 李潤川 |
| 台北榮總 | 腸胃科 | 侯明志 |
| 台北榮總 | 血液腫瘤科 | 曾成槐 |
| 台北榮總 | 血液腫瘤科 | 陳明晃 |
| 台北榮總 | 癌病中心放射腫瘤科 | 黃品逸 |
| 台北榮總 | 一般外科 | 黃國宏 |
| 台北榮總 | 癌病中心藥物放射治療科 | 趙 毅 |
| 台北榮總 | 血液腫瘤科 | 顏厥全 |
| 台大醫院 | 內科 | 王秀伯 |
| 台大醫院 | 一般外科 | 林明燦 |

| 醫 院 | 科 別 | 姓 名 |
|-------|-------|-----|
| 台大醫院 | 一般外科 | 楊博仁 |
| 台大醫院 | 放射腫瘤科 | 郭頌鑫 |
| 台大醫院 | 血液腫瘤科 | 葉坤輝 |
| 台大醫院 | 血液腫瘤科 | 鄭安理 |
| 三軍總醫院 | 腸胃科 | 陳鵬仁 |
| 三軍總醫院 | 一般外科 | 詹德全 |
| 三軍總醫院 | 一般外科 | 張浩銘 |
| 和信醫院 | 放射治療科 | 蔡玉真 |
| 馬偕醫院 | 一般外科 | 劉建良 |
| 馬偕醫院 | 一般外科 | 蔡崇鑫 |
| 新光醫院 | 腫瘤治療科 | 季匡華 |
| 萬芳醫院 | 一般外科 | 謝茂志 |
| 雙和醫院 | 消化內科 | 李宜霖 |
| 雙和醫院 | 血液腫瘤科 | 趙祖怡 |
| 雙和醫院 | 血液腫瘤科 | 蘇勇誠 |
| 林口長庚 | 血液腫瘤科 | 陳仁熙 |



| 醫 院 | 科 別 | 姓 名 |
|---------|-------|-----|
| 林口長庚 | 病理科 | 陳澤卿 |
| 林口長庚 | 放射腫瘤科 | 曾雁明 |
| 林口長庚 | 一般外科 | 葉俊男 |
| 陽明附醫 | 一般外科 | 羅世薰 |
| 台中榮總 | 一般外科 | 吳誠中 |
| 台中榮總 | 一般外科 | 余政展 |
| 彰 基 | 一般外科 | 張宏基 |
| 嘉義長庚 | 一般外科 | 王嘉修 |
| 成大醫院 | 一般外科 | 沈延盛 |
| 高醫附醫 | 血液腫瘤科 | 林勝豐 |
| 高醫附醫 | 影像醫學部 | 陳巧雲 |
| 高醫附醫 | 一般外科 | 謝建勳 |
| 國家衛生研究院 | 癌症研究所 | 張俊彥 |
| 國家衛生研究院 | 癌症研究所 | 陳立宗 |
| 國家衛生研究院 | TCOG | 劉滄梧 |

參與討論學會名單

中華民國癌症醫學會

台灣臨床腫瘤醫學會

台灣消化系醫學會

台灣消化系外科醫學會

台灣內科醫學會

台灣放射腫瘤學會

中華民國放射線醫學會

台灣病理學會

台灣消化系內視鏡醫學會

台灣內視鏡外科醫學會