

## 胰臟癌治療現況

高雄榮民總醫院 一般外科 王炳惠醫師

**進**來許多名人因為胰臟癌去世，而其年紀都不算老，之前有音樂創作人梁弘志、黃大城、歌劇男高音帕華洛帝，最近則有主演第六感生死戀的派屈克史威茲，讓大家不得不再次注意到這個發生率不是很高的癌症。

胰臟常見的原發性腫瘤為腺細胞癌，來自胰管(duct)或腺房(acina)的上皮細胞；另一類則來自內分泌細胞，例如胰島細胞瘤(islet cell tumor)、升糖素細胞瘤(glucagonoma)、體制素瘤(somatostatinoma)、VIPoma…等。胰臟腫瘤約70%好發於胰頭部位，胰體及胰尾則佔其餘的30%。胰臟癌的高死亡率是眾所週知的事，尤其是胰臟管腺癌(ductal carcinoma)，雖然在所有癌症導致的死亡，由於病例數不像肺癌、乳癌、肝癌那麼多，排名僅僅第八，但一經診斷，即使是局限胰臟體內，手術後的5年存活率約只有20%，一旦癌細胞侵犯到胰臟體外，更可降到8%。

即使如此，完整手術切除胰臟腫瘤仍然是唯一可能治癒的治療方式，因此早期發現，早期治療是提高治療成功率的唯一途徑。然而胰臟位於後腹腔，大部分胰臟癌早期都沒什麼症狀，不像乳房腫瘤可經由觸診，乳房攝影及乳房超音波，配合病理切片這些較簡單的工具早期診斷出來，或者像肝癌，可針對B型或C型肝炎病毒帶原者定期肝臟超音波檢查。第一個問題，要用那一種診斷工具來篩檢？腫瘤標記的敏感性和特異性都嫌不足，一般X-光及超音波不容易看到，就算昂貴的電腦斷層及核磁共振也不容易診斷一公分以下的病灶。美國華盛頓大學首先報告用內視鏡超音波(EUS)為一個胰臟癌高發生率的家族篩檢，之後有約翰霍普金斯大學使用EUS配合ERCP(內視鏡逆行性膽胰管造影術)來檢查，相信是較可行的診斷工具。

第二個問題則是要篩檢那些人？一般認為的危險因子包括家族

史、抽煙、慢性胰臟炎、糖尿病患者、年老。但除了家族史外這些因子實在太籠統，涵蓋太大的族群，還無法構成需要篩檢的條件，畢竟EUS及ERCPC仍然屬於侵入性的檢查，需要受過專業訓練及有豐富經驗的醫生來作，無法推及廣大群眾。家族史中有些疾病容易合併胰臟癌的有：

1. Peutz-Jeghers syndrome，這是一種顯性染色體突變疾病，患者有多處腸胃道息肉及口腔色素沉著，容易合併有食道、胃、小腸、肺、乳房、子宮、卵巢、及胰臟癌。其發生胰臟癌的機會在65歲前約36%。

2. Familial atypical multiple mole melanoma，這也是一種少見的顯性染色體突變疾病，患者有全身性多發的痣或黑色素細胞瘤。其發生胰臟癌的機會在75歲前約17%。

3. Familial breast-ovarian cancer，患者有BRCA1或BRCA2基因突變。前者胰臟癌的機是一般人的2.26倍，而後者終生發生胰臟癌的機約5%。實際上那些被認為與家族遺傳有關的胰臟癌患者有6-19%的親屬被發現帶有BRCA2突變基因。

4. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer，家族易有結腸、子宮內膜、胃、小腸、卵巢、泌尿道癌。

5. Familial adenomatous polyposis。患者通常有APC基因突變。其發生胰臟癌或十二指腸癌的機會約為一般人

的4倍。

有一些罕見疾病容易合併有胰臟癌的如遺傳性胰臟炎，其70歲以前發生胰臟癌的機會約40%；另外家族中若有cystic fibrosis, ataxia telangiectasia, Fanconi anemia, 胰島素依賴型糖尿病患者合併外分泌不足者，也被發現有較高比例的胰臟癌發生率。第三種情形是家族中第一等親中有兩個或更多的胰臟癌患者。研究發現這些人發生胰臟癌的機會可達2.8到18倍。

2003年，第四屆國際遺傳性胰臟疾病會議中指出，對於危險性達10倍以上的人應給予篩檢，這就包括上述中患者有Peutz-Jeghers syndrome, familial atypical multiple mole melanoma, 親屬中有三位或以上而至少一位一等血親的胰臟癌患者，或有BRCA-2基因突變患者而其二等血親內至少一位胰臟癌患者。

一旦開始決定篩檢這些人，那要在他們幾歲時開始？又多久一次？一般認為在有家族胰臟癌病史的，他較可能罹患胰臟癌的年齡是45到65歲，因此似乎可以在40歲或有的學者主張從家族中最年輕的患者少十歲開始，但若他有抽煙或有先天的遺傳性胰臟炎，可能需提早10到20年。至於篩檢的頻率，有1到3年一次不等。但無論如何，對於篩檢的成效還沒有定論。

再來，對於發現異常的病灶要如何處理，這可又是一大問題，當然

若發現明顯有腫瘤，或胰管內乳突黏液性瘤(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm; IPMN)，手術切除是必要的，但其他較不確定但EUS下為不正常的發現，就要好好與病理共同分析討論，畢竟胰臟手術還是屬於容易有併發症的手術。至於一旦決定手術，這種與基因有關的胰臟癌，常常有多發的可能，有文獻報告像這些高危險群在胰臟手術後的病理發現有70%的患者可意外發現多發性的胰管上皮細胞病變，表示胰臟全部切除可能是必要的，但有手術後胰臟內外分泌缺乏的顧慮，一般還是採取較保守的切除，並密切追蹤剩餘的胰臟。

然而大部份胰臟癌發現時多為已有局部侵犯，要如何提高這一部份患者的治癒率，或者更切實際的說法是延長存活時間，還是主要的課題。有作者提出術前化學治療(Neoadjuvant Chemotherapy)可以延長患者存活超過3年的比率可達67%，但也只有少數患者可以讓腫瘤縮小。比較廣泛研究的還是在術後輔助治療這一塊，報告顯示合併放射(split course radiotherapy 40 Gy)及5-FU (25 mg/kg, days 1 - 5, weeks 1 and 5)，有傾向延長存活(17.1 vs.12.6 months; P=0.099)，然而較大型隨機對照研究的結果卻又認為合併放射治療反而不利。

健擇(Gemcitabine; 2', 2' - difluorodeoxycytidine)自1990年開始在

臨床運用被提出後，就受到矚目，目前也廣泛地用在許多癌症治療。在美國一個大型的研究指出，術後使用健擇可以延緩腫瘤再發生(13.4 vs. 6.9 months; P<0.001)，但比較 (1,000 mg/m<sup>2</sup> i.v. infusion at days 1, 8, and 15 every 4 weeks for 6 months)與5-FU/LV (leucovorin, 20 mg/m<sup>2</sup>, i.v. bolus injection followed by 5-FU, 425 mg/m<sup>2</sup>, i.v. bolus injection given 1-5 days every 28 days)，在2009年ASCO發表，健擇與較便宜的5-FU療效卻沒有差別(Median overall survival 23.0 months with 5-FU/LV vs 23.6 months with gemcitabine, P=0.56)。

不過健擇較有優勢的地方卻是在無法手術的患者，主要在減輕疼痛，提高生活品質上，從而延長存活時間，而且副作用輕微，單獨使用健擇並不比加上其它藥物如5-FU或oxaliplatin的表現差。初步研究顯示合併藥物治療可能比單獨使用健擇好的化學治療藥物組合如GC(gemcitabine, capecitabine)，PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-FU and gemcitabine)，folfirinox (5-FU/leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin)

談到這裡就不得不提及標靶治療，Erlotinib (Tarceva)這個上皮細胞增生因子受體的蛋白酪胺酸激酶(tyrosine kinase)抑制劑，配合健擇使用在無法手術的患者是唯一被提及有優勢的治療方式，雖然中期存活率(median

survival)比起單獨使用健擇只有6.4與6個月的差別，但仔細看報告中相對風險比率(Hazard Ratio) 0.81，顯示可降低19%的死亡風險(P=0.028)，治療中有出現皮疹的，似乎有較好的反應，這與使用在肺癌患者有類似的現象，顯示出特定的族群可能受益。而使用在手術後的輔助治療，則有待進一步研究。其它如cetuximab (Erbix), 及內皮細胞增生因子抑制劑Bevacizumab (Avastin)的初步研究不被看好，混合使用健擇，Erlotinib及Bevacizumab則還在臨床實驗中。

總之，胰臟癌治療的進展目前為止仍然差強人意，除了一些前面提到的高危險群患者，我們可以內視鏡超音波定期篩檢外，早期發現幾乎是不可能的任務。而手術治療結果雖然不佳，但卻是唯一可能治癒的治療方式，配合化學輔助治療，應可提高存活率及延緩腫瘤復發。化學治療方面，仍然以5-FU及健擇為主，放射治療的角色未有定論，標靶治療在手術後輔助治療的角色則還有待進一步確定。

#### 參考文獻

1. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:606-21.
2. Brand RE, Lerch MM, Rubinstein WS, et al. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer. *Gut* 2007;56:1460-9.
3. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200 - 1210.
4. Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD, Ghaneh P, Smith D, C. Bassi C, et al. A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(18 Suppl.).
5. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960 - 1966.