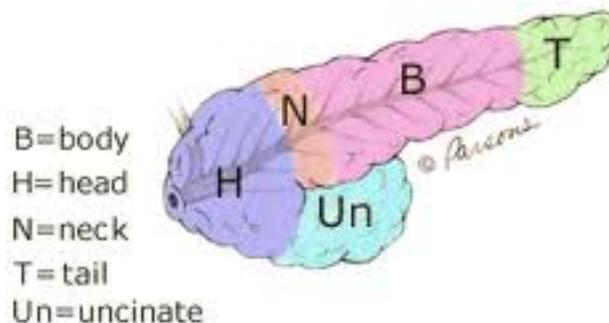
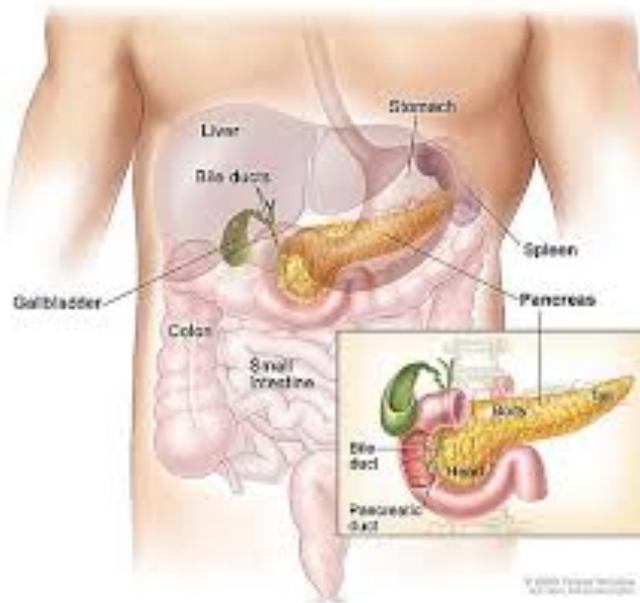


胰腺癌

胰臟是一個長條形的消化道器官，兼具外分泌(負責消化)及內分泌(負責血糖控制)兩種功能。由於本身結構位於後腹腔，前有胃、大小腸等臟器遮蔽，因此有關胰臟方面的癌變，很難早期發現：診斷時52%病人已經有遠處轉移，26%病人有局部擴散。

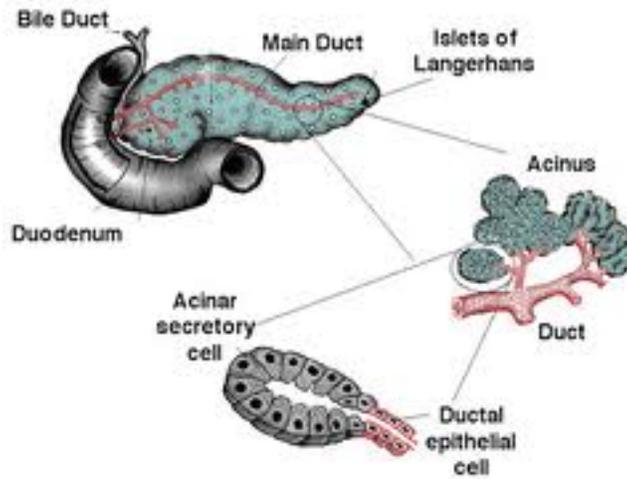
在美國每年新診斷癌症病例中，胰腺癌雖只佔3%，但卻是第四大癌症死因。

平均五年存活率只有5%，既使早期發現可以手術切除，五年存活率也只有10-25%。轉移之後才診斷的病人五年存活率只有2%。中值存活期(median survival)只有10-20個月。



種類

胰臟腫瘤可能從胰臟外分泌部和內分泌部產生，但是95%來自外分泌部，包括胰管上皮細胞(ductal epithelium)，腺泡細胞(acinar cells)，結締組織和淋巴組織。



最常見的胰臟癌是從運送消化液的胰管上皮細胞所衍生出來之腺癌，佔所有胰臟腫瘤的85%。只有2%的外分泌胰臟腫瘤屬良性。

比較少見的外分泌胰臟癌：

- 巨細胞癌(giant cell tumor)
- 腺鱗狀上皮癌(adenosquamous carcinoma)
- 微腺腺癌(microglandular adenocarcinoma)
- 黏液癌(mucinous carcinoma)
- 囊腺癌(cystadenocarcinoma)
- 囊性乳頭狀癌(papillary cystic carcinoma)
- 腺泡囊腺癌(acinar cystadenocarcinoma)
- 腺泡細胞癌(acinar cell cystadenocarcinoma)

來自內分泌部的腫瘤不到5%，所形成的神經內分泌瘤，都屬惡性腫瘤。有：胰島細胞瘤(islet cell tumor)、升糖素細胞瘤(glucagonoma)、體制素瘤(somatostatinoma)、腸道血管活性勝肽瘤(VIPoma)...等。

胰腺癌大約75%發生在胰臟頭部和頸部，15-20%發生在體部，5-10%發生在尾部。

病理生理學

因胰臟是後腹腔之器官，並鄰近肝門區、十二指腸、胃、和橫結腸，所以癌細胞最先容易轉移到局部淋巴結，然後到肝臟，並且容易直接擴散到周圍內臟器官如十二指腸，胃部和大腸；胰臟尾部腫瘤則比較會轉移至腹膜腔和脾臟。腹水的出現，表示預後極差。由於附近血管、淋巴管、神經，分布密集，所以也容易遠端器官轉移。胰腺癌可以轉移到皮膚造成疼痛性結節。肺部和骨頭的轉移比較少見。腦部轉移也很少，但是有可能轉移到腦膜造成腦膜癌(meningeal carcinomatosis)。

流行病學

• 國際發病率

胰腺癌發病率在全球佔癌症第13位，卻占癌症死亡率的第8位。在一般國家胰腺癌發病率大約是每十萬人口有8.8個病例；少數地區如印度每十萬人口只有2個病例。

臺灣之胰腺癌發病率的排名於男性為第10位，女性為第14位，死亡率的排名於男性為第9位、女性為第8位。

• 美國發病率

根據2008-2010年的發病率的統計數據，不論男女性，一生中得胰腺癌的風險是1.5%(以前的統計是<1%)。

近年來胰腺癌的發病率有驚人的上升趨勢：從2000到2009年，不論男女性發病率每年平均上升0.9-1%。美國癌症學會估計2008年約有37,680胰腺癌新病例，到2013年則增加到45,220人。男女發病率1.3:1。

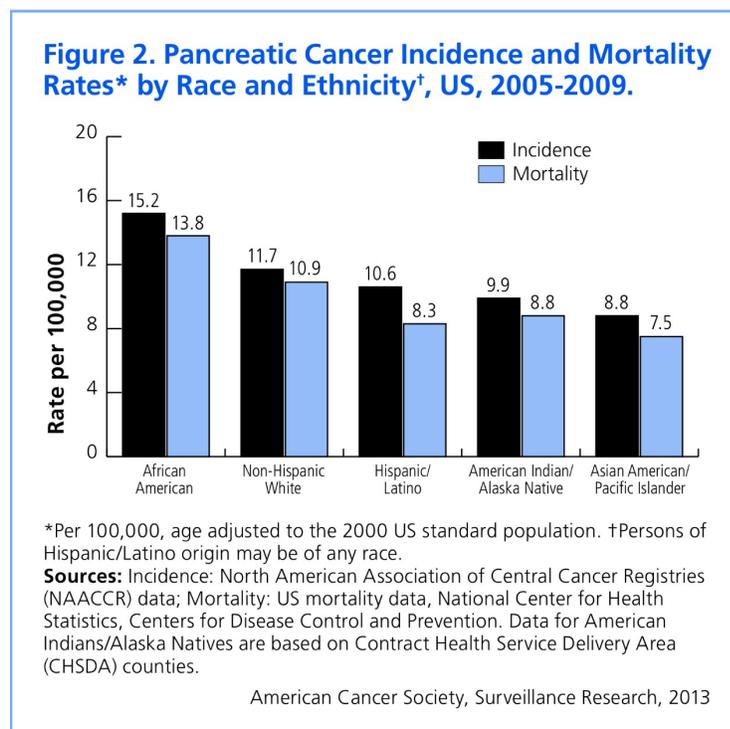
• 種族偏向

發病率最高的是黑人男性，每年大約每十萬人口有16.2個病例，黑人女性則大約是12.4/100,000個病例。

在美國男性白人是12.1/100,000個病例，美國女性白人大約是9.1/100,000。

夏威夷男性土著以及韓國，捷克，拉脫維亞，新紐西蘭男性發病率也偏高，大約11/100,000個病例。

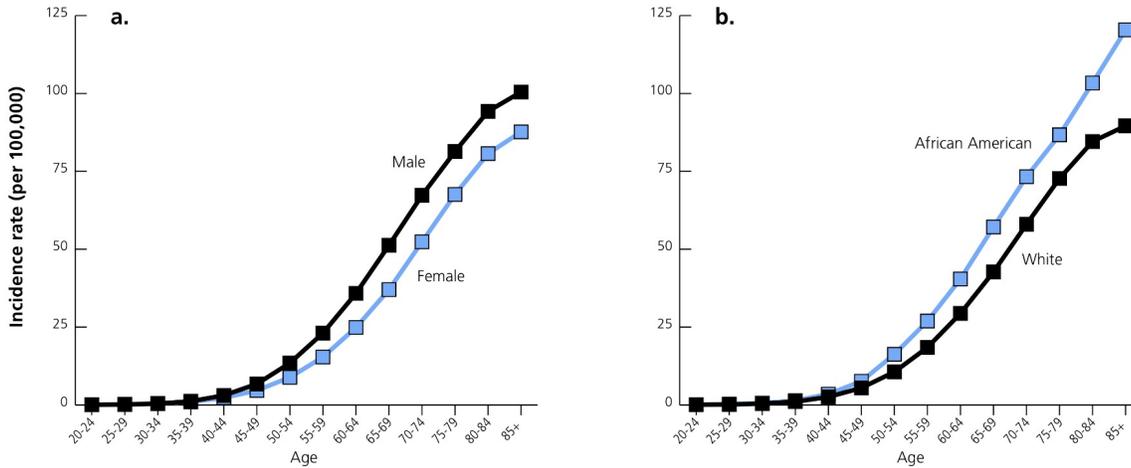
在台灣男性發病率為4.64/100,000，女性為3.21/100,000人。



• 年齡偏向

45歲以下患胰腺癌並不常見。五十歲以後胰腺癌的概率呈線性上升趨勢。從七十歲到八十歲發生胰腺癌的機會是五十歲到六十歲的四倍。診斷平均年齡在白人是六十九歲，黑人是六十五歲。有些報告顯示診斷年齡在男女性都已經下降到六十三歲。

Figure 1. Pancreatic Cancer Incidence Rates* by Age and Sex (a) and Age and Race (b), US, 2005-2009.



*Age adjusted to the 2000 US standard population.
 Source: North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR). Data are collected by cancer registries participating in NCI's SEER program and CDC's National Program of Cancer Registries.
 American Cancer Society, Surveillance Research, 2013

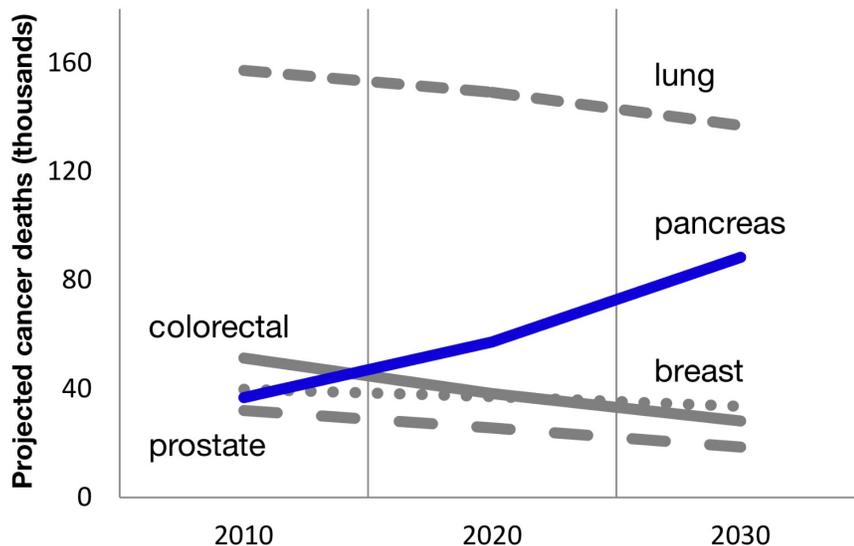
• 死亡率

佔腸胃道癌死亡率第二位，僅次於大腸直腸癌。死亡率從1930年到2003年已上漲兩倍(從5/100,000到10/100,000)。在美國胰腺癌在男女性都居癌症死亡率的第4位，約佔所有癌症死亡的6%。

雖然因人口老化和少數族裔的增加會使所有癌症綜合死亡率上升，但是因為其他癌症在早期診斷(篩檢)和治療的進步，兩者相抵消的結果使得癌症綜合死亡率在未來維持平穩。在排名前五名癌症之中(肺，大腸直腸，乳腺，胰臟，和攝護腺癌)，胰腺癌是唯一病發率和死亡率同時上升的一種癌症。

根據人口變遷的統計資料，以及發病率和死亡率的改變，一般預測在公元2020年以前胰腺癌將超過和乳腺癌和大腸直腸癌成為癌症死亡的第二位，僅次於肺癌；並且到公元2030年胰腺癌的死亡率會比現在增加一倍。這是非常值得重視的一項事實。

PROJECTED CANCER DEATHS



分子發病機制

胰腺癌是一種基因疾病，是由於遺傳性和後天性"特定致癌基因"產生基因突變所導致。近年來從胰腺癌分子發病機制中所牽涉的基因變化的研究，不但幫助我們解答了為何胰腺癌有家族聚集性，並且了解正常胰管上皮細胞如何經過癌前期的病灶進展到癌症的形成。一般來說，在胰腺癌的細胞中常常可以發現多重組合的基因突變。這些基因突變大致可分三大類：

1. 致癌基因(oncogene)的突變導致基因活化(activation)： *K-ras*
2. 腫瘤抑制基因(tumor suppressor genes)的失活(inactivation)： *TP53*, *p16/CdKN2A*, *SMAD4*
3. 維持基因組(genome)穩定的基因失活(DNA mismatch repair genes-負責DNA的修補功用)：
hMLH1, *MSH2*

這些基因異常大多數是發生在體細胞內的基因突變(somatic mutations)，也有些是發生在帶有胰腺癌家族傾向的家庭成員的種細胞(germline)裡。

1. *K-ras*基因突變：存在於90%的胰腺癌，並且發生在很早期(在癌前期的病灶中就已出現)。這些癌前期病灶包括：胰管內乳頭狀粘液腫瘤(Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm, IPMN)，胰臟上皮細胞內腫瘤(Pancreatic Intraepithelial Neoplasm, PanIN)以及粘液性囊泡性腫瘤(Mucinous Cystic Neoplasm, MCNs)。

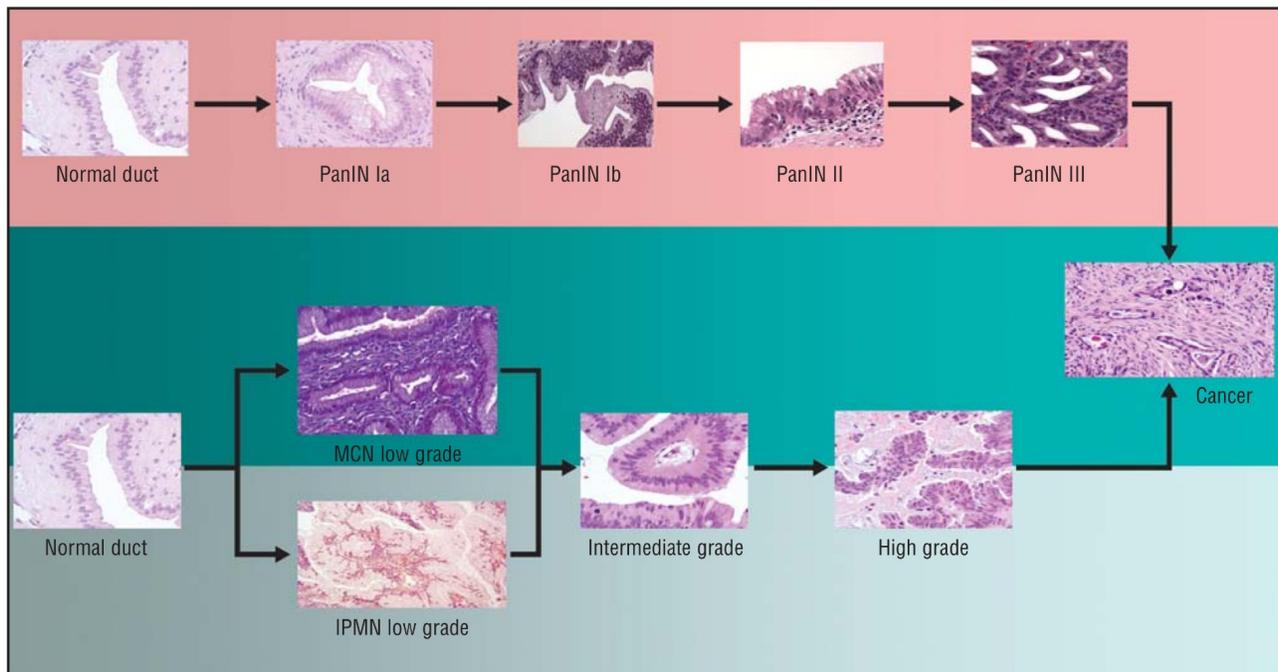


Fig 1. — Pathways of pancreatic adenocarcinoma progression. The three known precursor lesions are pancreatic intraductal neoplasia (PanIN), mucinous cystic neoplasm (MCN), and intraductal pancreatic mucinous neoplasm (IPMN).

因為*K-ras*基因突變在胰腺癌很常見而且發生在很早期，因此可以考慮用來作篩檢的試驗。例如可以從十二指腸液或糞便中檢測細胞中是否有*K-ras*基因突變。

2. 腫瘤抑制基因失活(失去功用)存在於50%以上的胰腺癌有下列基因：
p16/CdKN2A, *TP53*, *SMAD4*

- p16/CdKN2A基因失活：存在於95%的胰腺癌，失去了對腫瘤細胞生長週期的控制作用。家族性非典型多痣黑素瘤FAMMM病人也具有這類基因突變，不但黑素瘤發病風險上升，胰臟癌的風險也上升20-34倍。
- TP53基因失活：存在於75-85%的胰腺癌，失去對腫瘤細胞繁殖和細胞死亡的控制。
- SMAD4基因失活：存在於60%的胰腺癌；帶有這一類基因異常的病人遠處轉移的機率較高，而且預後較差。將來有可能用來作為預測預後的指標和對治療方式選擇的基因。
- BRCA2基因失活：雖然只存在於 <10%的胰腺癌，但因這一類基因異常多屬種細胞的基因突變，而且與遺傳性乳腺癌和卵巢癌有關，有家族集中傾向，是家族遺傳性胰腺癌很重要的一個基因突變，存在於17%的這類胰腺癌病例中。對於這一類帶有BRCA2基因異常的高風險家族成員可以考慮使用電腦斷層或內視鏡超音波作篩檢以提早發現早期胰腺癌或癌前期的病灶。

3. 維持基因穩定的修補基因失活：hMLH1，hMSH2

這兩個DNA修補基因與大腸直腸癌，尤其是遺傳性非息肉大腸癌 HNPCC(Hereditary nonpolyposis colon cancer)特別有關，這一型的大腸癌病人帶有種細胞DNA修補基因突變的遺傳，因此腸胃癌(大小腸和胃癌)和胰腺癌的風險較高。這類基因異常大約存在於4%的胰腺癌。

基因突變的進展模式

從癌前期的胰臟上皮細胞內腫瘤(PanIN)的基因研究，發現當病變越接近癌症，上述基因異常的種類也出現越頻繁。K-ras基因突變最早出現(PanIN-1)，然後p16/CDKN2A基因異常(失去活性)開始出現在PanIN-2病灶，SMAD4和TP53基因異常則到最接近癌病變的PanIN-3期才出現。

因此胰腺癌是一種基因突變上複雜和多樣化的疾病。除此之外，從初期病變發展到腺癌形成，平均時間至少是10年以上。這樣長期的時間使得複雜的基因變化有機會逐漸累積，可能是胰腺癌對化學治療和放射線治療有抵抗性以致效果不佳的原因。

從另一方面來說，這些模式的研究可以幫助我們發展出預防性化學藥物(chemoprevention)和早期診斷的策略，如較早期的基因突變可以作為預防性化學藥物的標靶，較晚期的基因異常則可作為早期診斷的篩檢方式。

風險因子

胰腺癌大約90-95%屬散發性(sporadic)：其中30%與抽煙有關，20%與飲食有關；只有5-10%與遺傳有關。

1. 環境因子：

• 抽煙

抽煙是胰腺癌最常見的環境風險因素，30%胰腺癌與抽煙有關。抽煙比不抽菸胰腺癌風險增加兩倍。而且與抽煙量成正比，40包年吸煙(40 pack-year)風險上升5倍。無煙煙草也會增加風險。戒煙以後需要10到15年以後胰腺癌風險才回到正常。

• 肥胖和缺乏運動

許多研究發現中心型肥胖(central obesity)與胰腺癌有關，尤其早期成年期肥胖與胰腺癌發病年齡較輕有關。體質指數BMI > 30比 < 23相對風險1.7。適度運動相對風險0.45。

• 飲食

脂肪，紅肉(煙燻或加工過)增加風險。胰腺癌病人血中茄紅素(lycopene)和硒(selenium)濃度較低，但這並不表示多攝取或補充這些元素會降低風險。家禽和乳類製品則不會增加風險。

咖啡：沒有定論，很可能是無關風險的。

酒精：沒有定論，即使有關，也限於大量酗酒者。

幽門桿菌：CagA(cytotoxin-associated gene A)(+)的菌種感染風險較高。

胃或膽囊切除：部份胃切除15-20年之後風險上升2-5倍。膽囊切除風險也稍微上升。兩者可能與手術後血液中膽囊收縮素(CCK)上升(會刺激胰管上皮細胞增生)有關。

2. 糖尿病，血糖代謝，胰島素抗性：

- 糖尿病相對風險大約是1.94。有些研究則支持血糖代謝異常和胰島素抗性是致病因子：例如血糖在120-199相對風險1.6-1.65，而血糖>200相對風險2.15。
- 血糖代謝異常(包括肥胖)致使胰腺癌風險上升的原因可能與血液循環中脂聯素(adiponectin)--一種脂肪細胞荷爾蒙--的減少有關。脂聯素有抗發炎和增加細胞對胰島素敏感性。
- 有些報告顯示年紀大而沒有家族糖尿病史的病人在診斷糖尿病的一年半到三年之後有可能患胰腺癌。這些研究認為糖尿病是亞臨床(subclinical)胰腺癌的結果而非致病原因。
- 國家綜合癌症網指引(NCCN National Comprehensive Cancer Network guideline)則認定長期糖尿病是胰腺癌的風險之一(糖尿病超過五年以上風險增加兩倍)，並且指出五十歲以上突然出現糖尿病與胰腺癌的出現有關連。因此有人建議對新診斷糖尿病的中老年人用電腦斷層來做胰腺癌篩檢。

3. 慢性胰臟炎(非遺傳性胰臟炎)：

常期慢性胰臟炎使得胰腺癌的風險大量提高到26倍，而且風險也隨時間成線性上升。慢性胰臟炎二十年的人有4%會患胰腺癌。

慢性胰臟炎的產生有不同原因：

- 如果是由遺傳性胰臟炎引起，則胰腺癌風險更高達50倍，活到70歲患胰腺癌的機會高達44-54%(如果是父系遺傳機會更高達70%)，平均發病年齡也降低到57歲。
- 如果是由於酗酒導致慢性胰臟炎也會增加胰腺癌的風險，而且發病年齡降低。但是酒精本身並不增加風險。

4. 遺傳因素：

如果基因突變發生在種細胞(germline)時會導致家族遺傳。大約5-10%病人有胰腺癌家族史，尤其年輕病人(<50歲)的其他家庭成員風險更高。抽煙也大大增加這些家庭成員患胰腺癌的風險。

由家族遺傳導致風險上升的情形可分兩大類：

A) 遺傳性胰臟炎：

大多數病人在20歲以前就出現復發性急性胰臟炎。50歲之後風險漸增，活到70歲的累積風險是44-54%。PRSSI基因突變。

B) 遺傳性癌症易感症候群(Inherited Cancer Susceptibility Syndrome)：

這類遺傳基因異常其實只佔所有家族聚集性胰腺癌的<20%；表示目前還有>80%以上家族遺傳胰腺癌所涉及的異常基因是尚未確認的。

- 家族性胰腺癌：風險上升18倍(兩位以上一等親屬有胰腺癌)；上升57倍(三位以上)。所牽涉的異常基因尚不明確。

- 遺傳性乳腺癌：風險比正常高出2.3-3.6倍；BRCA1, BRCA2(風險更高)基因突變。
- Pouts-Jeghers綜合症：終生累積風險是36%。STK11基因突變。
- 遺傳性非息肉大腸癌HNPCC(Hereditary nonpolyposis colon cancer)：胰腺癌概率較高，但不顯著。MSH2和MLH基因突變。
- 家族性腺瘤性息肉病FAP(familial adenomatous polyposis)：胰腺癌風險不顯著。APC基因突變。
- 家族性非典型多痣黑素瘤FAMMM(familial atypical multiple mole melanoma)：胰腺癌風險比正常高出13-22倍。活到70歲的累積風險高達17%。CDKN2A基突變。

Table 2. — Risk Factors and Relative Risk for Developing Pancreatic Cancer

| Risk Factor | Relative Risk |
|--|---------------|
| Familial pancreatic cancer: | |
| 2 first-degree relatives affected | 18 |
| 3 first-degree relatives affected | 57 |
| Hereditary pancreatic cancer syndromes: | |
| BRCA2 mutation | 5.9 |
| Familial atypical multiple mole melanoma | 16 |
| Peutz-Jeghers Syndrome | 36 |
| Hereditary pancreatitis | 50 |
| Cigarette smoking: | |
| Positive family history of pancreatic cancer | 3.7 |
| Diabetes > 20 years | 2 |

臨床症候

- 初期症狀沒有專一性，也不明顯。病人通常抱怨非專一性的症狀如食慾不振，疲勞，噁心，消化不良、腹脹等腸胃障礙現象，然後中上腹疼痛或背痛會逐漸出現。
- 一般來說，比較特定的典型的症狀有：上腹痛，黃疸和體重下降。
上腹疼痛的特徵是：漸進性的，起初不明顯，不知不覺在1-2個月中逐漸加劇；疼痛幅射到右側或直接刺痛到後背；進食後或平躺時疼痛加劇；晚上睡眠時疼痛明顯；身體捲曲如胎兒狀時疼痛減輕。
- 而且臨床症狀，依腫瘤發生的位置而有不同。
胰腺癌在頭部時：由於胰頭部被十二指腸所圍繞，有輸送膽汁的總膽管從背後進入十二指腸，因此長在頭部的胰臟癌，容易於早期因壓迫膽管造成膽汁淤積，產生黃疸，皮膚搔癢，甚至於灰白色糞便；體重減輕以及脂便等症狀，由於病人通常能夠提早就醫，所以預後較好
長於體部及尾部：嚴重背痛可能是唯一症狀，但是很多病人沒有任何症狀直到腫瘤長得

很大時才有腹部疼痛，胃口不佳，體重減輕，腹水等症狀。由於初期症狀不明顯容易被病患所忽略，拖延就醫時機，因此預後較差。

- 其他比較特屬於胰腺癌的症狀如：新出現糖尿病，移動性血栓靜脈炎，動靜脈血栓或者小腿出現結節性脂肪壞死等。
腹部腫塊，腹水，左鎖骨上方淋巴結，肚臍周圍硬塊的出現都代表已發生轉移的症狀。
- 有候時胰臟腫瘤是在因其他原因作電腦斷層時意外的發現(7%)，大約有一半屬腺體癌，一半屬神經內分泌瘤。意外發現胰臟囊泡更屬常見，在診斷上更為困難，因為有一些囊泡癌前期的囊腫，如胰管內乳頭狀粘液腫瘤IPMN，粘液性囊泡性腫瘤MCN，分辨非常困難。

診斷

血液試驗有下列項目

- CBC, Glucose
- 肝功能指數：Bilirubin, AST, ALT, Alk-phos
- 澱粉酶和脂肪酶(Amylase, Lipase)
- 腫瘤標記(tumor marker)：CA 19-9

影像試驗有下列不同方式

- 腹部超音波Ultrasound
- 電腦斷層攝影CT
- 內視鏡超音波EUS
- 核磁共振攝影MRI
- 正子掃描電腦斷層PET/CT
- 內視鏡逆行性膽胰管攝影ERCP或核磁共振膽胰管攝影MRCP

一般性血液和血清學檢查專一性不高，常見肝功能異常，輕微貧血，澱粉酶和脂肪酶升高，或血糖上升而已。

對沒有特定症狀的病患，在接受血液試驗和上消化道檢查排除食道及胃腸問題後，可以進一步作腹部超音波、腹部電腦斷層等非侵襲性的檢查。

如果有黃疸，可先考慮腹部超音波；如果是腹痛和體重減輕，則直接作腹部電腦斷層。如果這些影像檢查結果有懷疑胰臟癌，下一部是作胰臟電腦斷層(pancreatic CT)來作分期，看是否可以手術切除。

如果胰臟電腦斷層判斷可以手術切除，則可以直接考慮開刀，不一定需要更多的檢查。如果診斷仍不確定，或者不確定是否可以手術切除，則可以考慮作內視鏡超音波(EUS)以取得病理標本或幫助分期。

• 電腦斷層攝影術CT：

一般來說，腹部電腦斷層可以幫助評估是否有遠處轉移；而胰臟電腦斷層對局部病變範圍，包括淋巴結和血管的侵犯，可以提供相當詳細的資料，以評估是否可以手術切除。

1. 手術切除的禁忌包括：

腫瘤擴散到胰臟外，廣泛侵犯到胰臟周邊淋巴系統；胰臟周邊以外的淋巴結；直接觸及腸系膜上動脈，下腔大靜脈，主動脈，腹腔幹動脈，或肝動脈；或是有遠處轉移，都表示不能做切除手術。

2. 比較具有爭議性的是所謂邊緣性(borderline)可切除的病灶。國家綜合癌症網NCCN認為這一類的病灶包括：

胰頭和體部腫瘤：觸及腸系膜上靜脈或門靜脈，肝動脈，腸系膜上動脈 (<50%circumference)，以及局部腸系膜上靜脈阻塞。

胰尾部腫瘤：包圍腸系膜上動脈和腹腔幹動脈<50%。

目前對這一類病人，有些醫學中心會考慮先作化學放射治療(neoadjuvant)再行手術切除。

- 內視鏡超音波EUS：
對胰臟電腦斷層有輔助作用，可以幫助對比較小的腫瘤的分期更明確，也可以更精確的顯示局部血管侵犯的程度。
尤其是當臨床懷疑有胰腺癌但是胰臟電腦斷層顯示不出有腫瘤，或者當有需要採取組織標本時特別有幫助。
- 核磁共振掃描MRI：
與胰臟電腦斷層(pancreatic CT)效果一樣，不需兩樣都做。
- 正子電腦斷層PET/CT：
有些人認為PET/CT可以幫助檢測一般電腦斷層檢查錯過的小病灶，但是沒有具體定論。國家綜合癌症網NCCN也認定正子電腦斷層目前的功用不明確。
- 內視鏡逆行性膽胰管攝影ERCP：
有時可作切片、取得細胞學檢查。對不能手術切除的病人有皮膚癢症狀或需作化療時可以此方式置放引流管，以緩解阻塞。
- 血液腫瘤標記(tumor marker)：CA 19-9
 1. 上升程度與腫瘤大小有關，而且有5-10%病人不會出現CA19-9標記(與血型有關)。特定性也不是很高，其他良性(膽管炎，肝硬化，一般黃膽病)及惡性情況(膽囊癌，膽管癌，肝癌，以及胃，卵巢，大腸直腸，肺，乳腺，和子宮癌)都可能上升。
 2. 主要功用是手術切除之後用來追蹤復發的一項工具。

治療

儘管進幾十年來一般醫療照顧，特別是對癌症治療有相當的進步，然而這些治療對胰腺癌的存活率卻沒有明顯的改善。

- 平均1年存活率1975-1979年15.1%(男)15.2%(女)；到2003年增加到25.4%(男)22.6%(女)。
- 平均5年存活率在1975-1979年之間是2.5%，到1999-2005年只增加到5.6%。
- 這些存活率的增加，主要是來自電腦斷層攝影的普遍使用因此早期發現還未出現症狀的初期腫瘤，以及外科切除手術進步降低手術死亡率的緣故。例如在1960和1970年代胰臟手術(胰管十二指腸切除術)的死亡率高達25-30%；在有經驗的醫療中心最近(2005-2008)報告手術死亡率已經下降到2.5%。
- 顯然的如果胰腺癌是在作電腦斷層攝影中意外發現時病人存活率也比出現症狀才診斷出來的病人要好(中值存活率：30個月 vs 21個月)。

胰腺癌所採取的治療方法，需要根據病人的年齡，體能狀態和腫瘤之分期來決定。
TNM(腫瘤-淋巴結-轉移)分期系統以及是否侵犯動脈血管

T1 < 2 cm, 限於胰臟

T2 > 2 cm, 限於胰臟

T3 胰臟以外，但不侵犯腹腔動脈或上腸系膜動脈

T4 胰臟以外且侵犯上述動脈血管(不能作手術切除)

N0 N1 有無侵犯淋巴結

M0 M1 有無遠處轉移

解剖分期：

第零期：原位癌(ca in situ, 包括PanIN-3)

第一期：僅局限於胰臟(T1-T2, N0, M0)

第二期：侵犯至鄰近組織(T1-T3, N0-N1, M0)

第三期：侵犯動脈血管並擴散到局部或鄰近淋巴結(T1-T4, N0-N1, M0)

第四期：已轉移至肝或更遠處器官(T1-T4, N0-N1, M1)

- 內視鏡超音波EUS對腫瘤(T)和淋巴(N)分期特別有幫助，電腦斷層攝影CT和磁核共振MRI則可以看是否有遠處轉。內視鏡超音波加上細針穿刺對比較小的病灶和局部淋巴結和血管是否有受到腫瘤侵犯，以及採取組織標本都有其優點。
- 手術切除是至今治癒胰腺癌唯一的方法。然而，大約只有15%-20%的病人能於診斷時，還能接受手術切除。不幸的是，即使能接受手術切除，這些病人之預後仍不佳，因為胰腺癌很容易轉移至附近的淋巴結。手術切除時淋巴結未有轉移時，五年存活率是25至30%；若有淋巴節轉移時，五年存活率低於10%。
- 除了手術切除方法外，放射線治療及特殊化學藥物的給與仍有其療效。研究分析發現，手術切除後輔以適當的放射線及化學治療可以有效延長病人的存活率。
- 不管採行任何治療，接受積極支持性和良好的營養照顧是必然需要的，面對這一種疾病，情緒的調適對病人和家屬都是極沉重的負擔。

外科手術

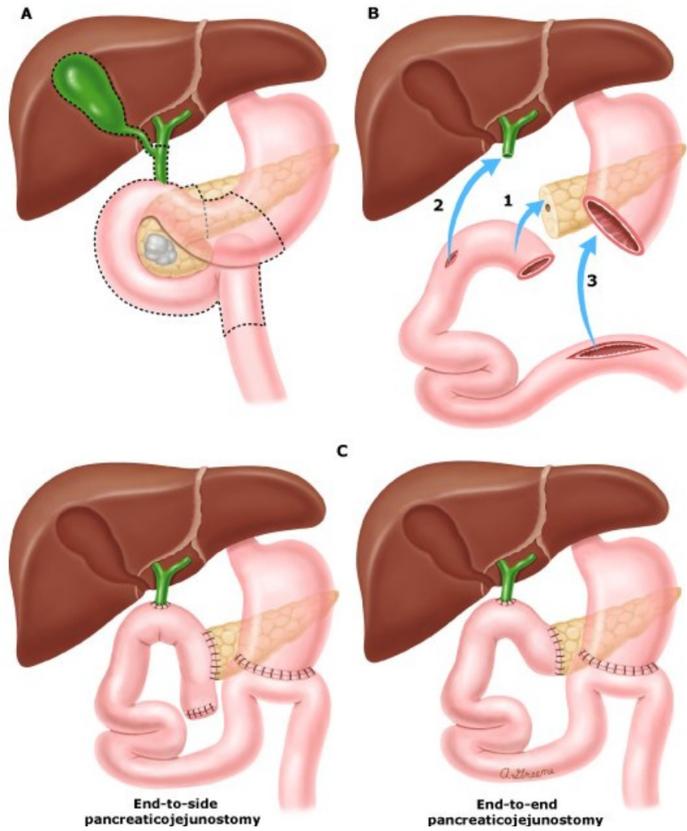
手術前分期的目標是確認那些病人可以作外科切除，不過仍然有許多從分期看來是可以開刀的病人在手術時才發現已經不能切除。

- 解剖分期第一和第二期，也就是腫瘤限制在胰臟周圍和淋巴結時可以考慮手術切除。
- 外科手術的絕對禁忌包括：腫瘤轉移到肝臟，腹膜，腸網膜或是腹腔以外的部位。如果腫瘤包圍住血管一半以上或有腫瘤血栓(腸系膜上靜脈)，直接觸及腸系膜上動脈，下腔大靜脈，主動脈，腹腔動脈，或肝動脈，也都表示不能做切除手術。
- 但是如果腫瘤只侵犯胰臟周圍局部血管則技術上有可能作切除手術，但是對長期預後是否有幫助則有爭議。

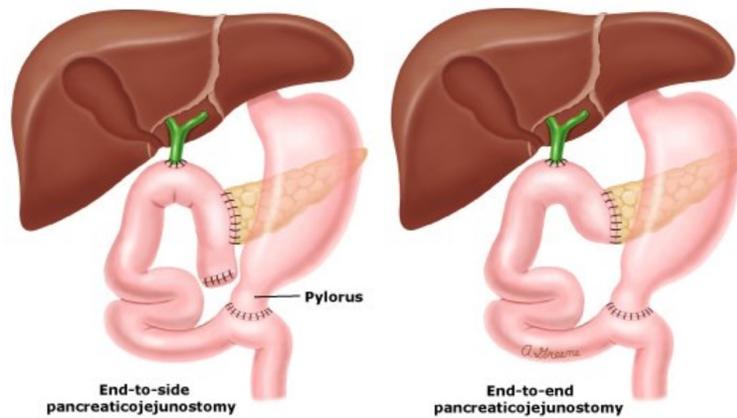
手術方式的選擇：根治性切除有下列幾種(根據腫瘤部位決定)

1. 胰管十二指腸切除術(Pancreaticoduodenectomy, Whipple Procedure), +/-幽門保留術。(pylorus-preserving)：包含胰頭、遠端胃、十二指腸、膽囊、上端空腸(15公分)切除，及胰、空腸吻合，胃、空腸吻合、迷走神經截除等。在高手術量的醫學中心手術死亡率從以前>15%目前降低到<4%，五年存活率在可以完全切除的病也達到20-30%(+LN 10%, -LN 25-30%)。雖然最近有更多人採用幽門保留術，目的是減少胃切除後長期的後遺症(dumping syndrome)，但因迷走神經切除導致胃排空延遲的機會增加，所以也沒有定論。

Conventional pancreaticoduodenectomy (Whipple procedure)



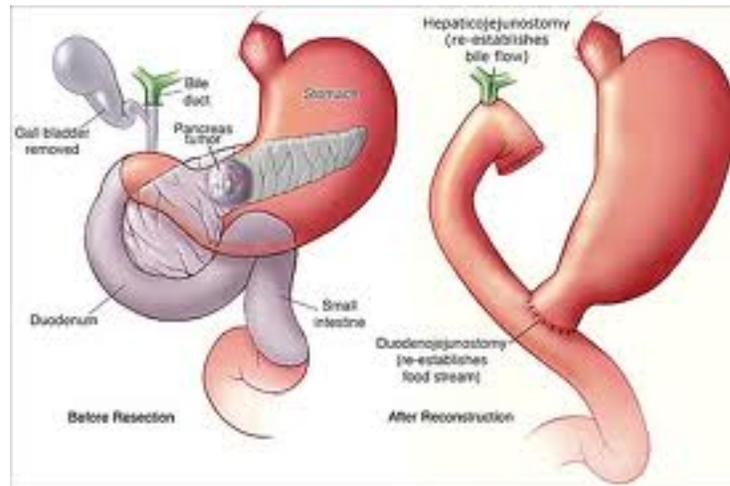
Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy



- 微創手術(mini invasive surgery)最新近的機器人輔助切除術(Robotic assisted surgery)只能用在選擇性的病人，不但手術時間延長，而且經常在手術半途要改成傳統式切除，手術併發症也沒有減少，因此仍具爭議性。比較適用於胰尾腫瘤切除。
- 另外最近也有醫學中心對於以前認為是手術禁忌的情況，如腫瘤侵犯到局部血管(門靜脈，腸系膜上靜脈)，也進行切除手術以增加病人存活的機會。在經驗足夠的醫學中心，並且有血管外科醫生的配合，是值得考慮的一項手術。

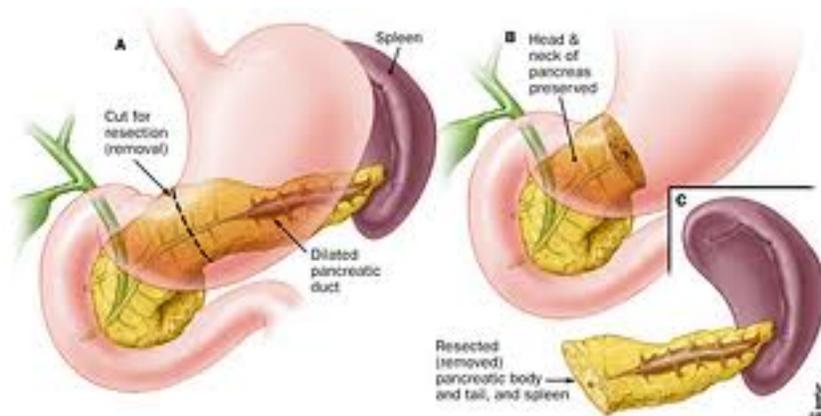
2. 全胰臟切除術(Total Pancreatectomy)。

如果頭部腫瘤蔓延的體部或尾部，有時需要作全胰臟切除術。



3. 胰臟尾端切除術(Distal Pancreatectomy)。

對於腫瘤長在體部或尾部的病人，因為症狀不明顯而延遲就醫，通常診斷時已經是局部擴散晚期或有遠處轉移。在少數還可以開刀的病人，應該先使用腹腔鏡檢查，確定沒有腹膜轉移，才可以繼續進行切除手術。此時通常使用尾端切除術並加上脾臟切除



化學療法：可以使用單一療法或組合療法：

第一線治療法：

大量的臨床隨機試驗(randomized trial)至今仍然無法肯定含Gemcitabine組合藥物要比Gemcitabine單一藥物治療效果更佳，唯一的可能例外是Gemcitabine, Nab-Paclitaxel組合。由於目前尚無臨床試驗比較FOLFIRINOX 和Gemcitabine, Nab-Paclitaxel這兩種組合的副作用和效果，因此目前仍然建議對體力良好，但不能切除的晚期病人使用FOLFIRINOX組合。對體力狀態中等的病人，則可考慮使用Gemcitabine, Nab-Paclitaxel組合。

- **Gemcitabine(Gemzar)**單一療法：有轉移或局部擴散手術無法切除且體力狀態不佳(Karnofsky生活 質量指標)的病人。
- **FOLFIRINOX(Leucovorin, 5-FU, Oxaliplatin, Irinotecan)**組合療法：對與上述相同情況但體力狀態良好的病人(因為副作用大如血球下降，感覺神經病變，腹瀉等)國家綜合癌症網絡建議此法作為第一線藥物治療。
- **Gemcitabine, Nab-Paclitaxel(Abraxane)**組合療法：體力狀態中等的病人。

三種選擇的相對中值存活期(median survival)：

Gemcitabine單一治療：6.7-6.8個月

Gemcitabine, Nab-paclitaxel組合：8.5個月

FOLFIRINOX 組合：11.1個月

其它組合療法：

GTX(Gemcitabine, Docetaxel, Capecitabine)組合療法

Gemcitabine, Erlotinib(**Tarceva**)組合療法

其它

第二線治療法：

用於對Gemcitabine有抗藥性，反應不佳的病人，可以考慮下列方式，但是並沒有那一個選擇特別受偏好。

- **Capecitabine(Xeloda)**單一療法
- **Capecitabine, Erlotinib**組合療法
- **5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin(FOLFOX)**組合療法

輔助治療(Adjuvant therapy)

- 對手術切除的病人使用Gemcitabine作輔助治療已經是一般認定的標準療法。
- 歐洲和日本只採用化學療法(歐洲Gemcitabine，日本S-1)，在美國則化學療法和放射療法混合使用(Gemcitabine-5-FU/XRT-Gemcitabine)。

日本Taiho藥廠研發的一種口服藥，S-1(Tegafur-Gimeracil-Oteracil三種組合藥)，原來在日本和歐洲用來治療胃癌。最近日本報導使用S-1口服劑來作為第一到第三期胰臟癌手術切除後的輔助治療，效果比Gemcitabine更佳，兩年存活率70%vs53%，無復發生存率(relapse-free survival rate)49%vs29%，而且副作用較低。雖然美國沒有，但對可以取得S-1使用的病人確實是好消息。

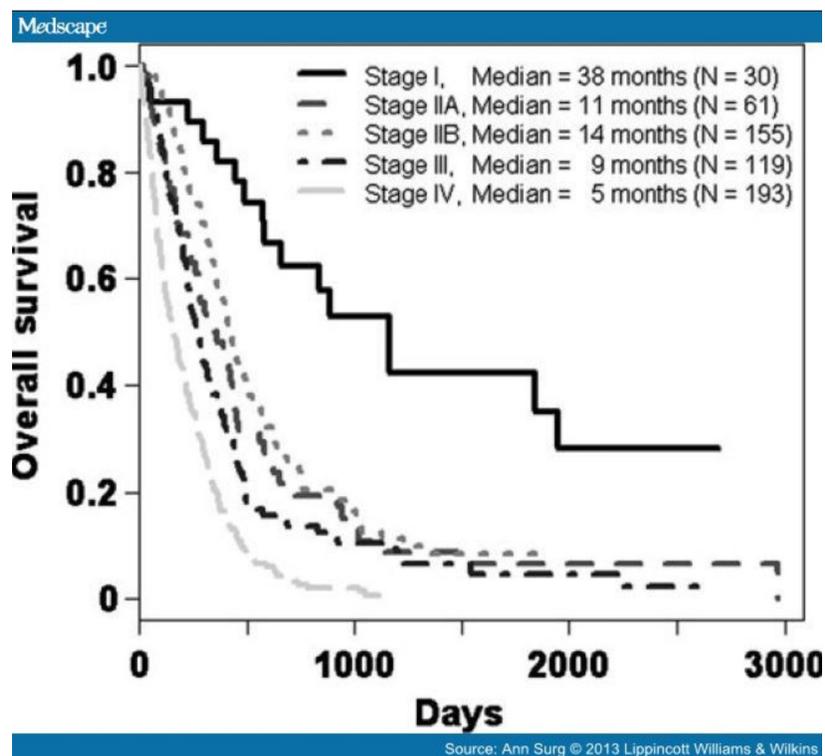
新輔助治療(Neoadjuvant therapy)

在手術前先使用化療或電療使腫瘤縮小，此種方式仍具有爭議性，目前只有使用在腫瘤侵犯局部血管，手術切除可能性不明確(borderline)的病人。

姑息性治療(Palliative therapy)

對不適合手術切除的病人若有下列症狀可以考慮使用姑息性治療。

- 疼痛：早期並使用足量的麻醉性止痛劑以減輕病人疼痛非常重要。
- 黃膽：對頑固性全身發癢或右上腹疼痛或有膽管炎的病人可以用內視鏡逆行性膽胰管攝影ERCP作膽管引流術或開刀作膽道繞道手術。
- 十二指腸阻塞：可作胃空腸吻合繞道(gastrojejunostomy)較小的手術或者用內視鏡Endoscopy放腸道支架。



預後

胰臟癌存活五年並不保證痊癒；手術成功五年之後仍然可能復發。外科手術之後長期生存的最佳指標包括：腫瘤小於三公分，沒有淋巴結轉移，陰性切緣，以及二倍體(diploid)腫瘤DNA含量。

研究中

標靶治療：表皮生長因子受體epidermal growth factor receptor(EGFR)抑制劑如 Tarceva(Erlotinib)或抗血管生成因子antiangiogenesis factor。

免疫療法Immunotherapy：腫瘤疫苗pancreatic cancer vaccine(JHU)。將取出的腫瘤細胞用放射線照射，然後改造成疫苗，在化療之前或之後注射。

基因治療Gene therapy：對K-ras 致癌基因的抑制。

腫瘤幹細胞(stem cell)：針對這些對化學藥物非常頑固的腫瘤中的幹細胞進行摧毀。

篩檢 高風險病人的標記

- Patient has 2 or more relatives with pancreatic cancer and has a first-degree relationship with at least one of the relatives with pancreatic cancer.
- If only 2 family members are affected, then both must have had pancreatic cancer and a first-degree relationship with the individual screened.
- If there are more than 2 affected individuals on the same side of the family, at least 1 of the individuals must have a first-degree relationship with the member being screened.
- Patient is at least 40 years of age or 10 years younger than the youngest affected individual.

Peutz-Jeghers syndrome patients age > 30 years

Hereditary pancreatitis patients

Patients with familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome

Patients with BRCA2 mutation and at least 1 first- or second-degree relative with documented pancreatic cancer

但是上述篩選條件只能認出那些有家族聚集性或遺傳性胰臟癌病人(5-10%)，而且必需使用內視鏡超音波EUS才能達到檢測效(癌前期或早期可切除的病灶)。

長遠來看，對許多沒有家族遺傳性的病人(>90%)，最近從胰臟癌細胞所作的基因組測序(genome sequencing)研究發現有機會可以找出早期診斷胰臟癌的方式。從原來病灶和轉移病灶裡癌細胞內基因突變的差異聚集，這些研究者發現從開始出現細胞異常到癌細胞形成大約經過11.7年的時間，從癌細胞形成到發生轉移還要再經過6.8年。因此從細胞開始出現變化到臨床症狀出現，有很長一段的機會之窗可以作篩檢和早期診斷。問題是需要找出與癌前期或轉移前期相對應的合適生物標記(biomarker)。這是目前研究的目標。

