

壺腹癌診療指引

一般外科 葉大森醫師

臨床表現

壺腹癌是位於十二指腸第二部份內側腸壁，因解剖位置之相關性與原發於胰臟頭、十二指腸，總膽管遠端之癌症統稱為壺腹周遭癌，壺腹癌好發之年紀為60-70歲，其臨床症狀包括阻塞性黃膽(80%)，慢性腸胃道出血合併貧血(>30%)，腹痛，噁心及嘔吐。^{1,2}

診斷及分期

診斷壺腹癌有賴於內視鏡，放射診斷及組織學檢查之整合，準確的疾病分期有助於手術計畫之擬定，診斷黃疸病人的重點是區分病灶為良性(如膽結石，腺瘤)或惡性，但是在病灶未完全切除前惡性的可能性並無法完全排除，良性壺腹腺瘤有發展為壺腹癌的潛在風險，在壺腹腺瘤內可能存在極小不易發現的腺癌成分，因此須特別注意切片結果的偽陰性。

欲區分原發壺腹癌與更常見的壺腹周遭腫瘤(諸如源自胰臟，十二指腸，膽管等)有時極為困難，尤其是病灶已局部侵犯壺腹四周器官，然而從外科角度觀之，術前區分壺腹或壺腹週遭癌意義並不大，因為二者的外科處理原則及方式相同，然而二者的腫瘤細胞生物行為及預後則差異甚大。³

以下介紹各種診斷工具

腹部超音波---腹部超音波是黃疸病人的起始診斷工具，它可迅速區分肝內或肝外膽管擴張，或是否存在有膽道結石。

電腦斷層攝影(CT)---CT用於診斷壺腹癌比超音波有更高的敏感度及準確率，病人在做檢查前需先口服顯影劑(可使十二指腸管腔膨脹，使十二指腸及胰臟顯影更佳)，病人同時應接受靜脈顯影劑注射以獲得動脈期及靜脈期之不同影像，有利於鑑別診斷，雖然CT可偵測因壺腹癌而導致膽道擴張的間接影像證據，然而較小的壺腹癌本身卻無法藉由CT偵測得到，同時CT也無法正確評估壺腹癌浸潤的深度(諸如十二指腸，總膽管及胰臟的浸潤範圍)，然而CT可提供是否有遠處轉移的證據，諸如肝臟，淋巴腺，肺臟，骨骼、腹膜轉移等。⁴

內視鏡逆行性膽道胰管攝影(ERCP)---對黃疸病人而言，ERCP 可提供壺腹的直接目視影像，膽道及胰管攝影，切片，細胞學檢查及置放引流管作為膽道減壓用途等。然而 ERCP 仍然無法決定局部腫瘤侵犯至十二指腸及胰臟的深度，而後者對術前評估及手術計畫是非常重要的資訊，大多數的壺腹癌可由內視鏡觀察得到，一個突起的壺腹腫瘤若大於 3 公分或併有潰瘍即應高度懷疑為壺腹癌。然而因內視鏡切片的偽陰性高達 50%，因此切片陰性並無法完全排除壺腹癌的可能性。⁵ 增加切片診斷正確率的方法有多處及多次切片，運用聚合酶連鎖反應 (PCR)，免疫組織染色法或偵測 p53, k-ras 基因突變等。^{6,7}

核磁共振膽道胰管攝影 (MRCP)及經皮穿肝膽道攝影(PTC)---有些黃疸病人不適合使用 ERCP 檢查(諸如接受過胃部手術的病人)，可考慮採用 MRCP 或 PTC，但是二者均無法獲得壺腹的直視影像，同時也無法做切片檢查。MRCP 是不具侵襲性的檢查工具，可將病灶遠近端之膽道變化同時顯影。若患者無法忍受極具侵襲性的 ERCP 或壺腹癌太大導致膽道攝影品質不佳應考慮使用 MRCP。^{8,9} PTC 大多是因 ERCP 操作失敗或無法獲得滿意的膽道攝影而使用，PTC 不僅可提供適當的膽道攝影，亦可做膽汁細胞學檢查，彌補無法實施切片檢查之不足，另外利用引流的膽汁測量腫瘤標誌也有參考價值。

內視鏡超音波(EUS)---EUS 對於較小的壺腹癌有獨特的診斷價值。對於若干內視鏡切片呈陰性，而臨床上仍高度懷疑為壺腹癌的病例，使用 EUS 可強化診斷之正確性。^{10,11} 操作 EUS 時可藉由細針抽取作為細胞學檢查，但 EUS 仍以作為壺腹癌診斷確立後的術前分期為主，而非用於建立疾病診斷。壺腹癌的預後因子主要有二，一是腫瘤浸潤的深度，可反應於 TNM 分期系統的 T 期，其二是淋巴轉移的有無，可反應於 N 期。EUS 可清楚顯示壺腹癌有無侵犯至十二指腸之肌肉層(若有則屬 T₂)，EUS 亦可評估壺腹癌有無浸潤至胰臟 (若 <2 公分歸類為 T₃；若 >2 公分或侵犯其他器官，則歸類為 T₄)。目前 EUS 判讀 T 期的準確率約為 70%~90%。EUS 對於淋巴轉移 (N 期) 的診斷較差，壺腹癌的淋巴流向有二，包括後十二指腸胰臟鏈及上腸繫膜鏈，文獻報告 EUS 診斷壺腹癌淋巴轉移的敏感度 21%~69%，而專一度則為 38%~96%。¹²⁻¹⁴

管腔內超音波(IDUS)---由 EUS 的技術演進而發展出小口徑的 IDUS 迷你探頭(2 毫米)，此探頭可由標準的內視鏡伸入至膽管或胰管，IDUS 可準確的區別 Oddi 括約肌及周邊組織，因此 IDUS 可有效的診斷及評估壺腹癌的腫瘤期別。¹³

血清腫瘤標誌---CEA 及 CA19.9 是最常使用的壺腹腫瘤標誌，但並不具高度專

一性，超高的血清 CEA 或 CA19.9 可能代表轉移性壺腹癌。¹⁵

治療---唯一有效的根治性治療仍是外科切除腫瘤，相對於胰臟癌，壺腹癌有較高的切除率及長期存活率，外科切除的標準術式是胰十二指腸切除術(Whipple 手術)。^{16,17} 診斷工具的進步，及術中術後醫療照護使得根治性切除率高達 80%~90%，而手術死亡率降至 5%以下，顯微層次的根治性切除 (R₀) 提供治療的唯一機會。但是仍有一半的病人會死於壺腹癌復發，顯示術後的輔助性化學治療應有其角色，而局部切除術被認為是若干高風險病人或低期別壺腹癌的另類手術選擇。¹⁸

胰十二指腸切除術---目前大多數學者主張幽門保留的胰十二指腸切除術 (pylorus-preserving pancreatico-duodenectomy)，其優點包括手術時間較短，出血較少，術後營養狀況較佳，其長期存活率也與標準的胰十二指腸切除術相當。目前胰十二指腸切除術的術後死亡率為 2%~5%，術後併發症(腹腔感染，吻合漏失，腹內出血及胃排空遲緩)則在 20%~40%。然而此優良的手術成績，皆是由執行十二指腸切除術數量較高的醫學中心及醫師所提出。^{19,20}

長期存活率---壺腹癌患者在接受胰十二指腸切除術後，若無淋巴轉移其五年存活率 65%~80%，若有淋巴轉移，則降為 25%~40%，²¹ 由壺腹癌侵犯十二指腸肌肉層的深度可預測淋巴腺轉移的有無，從而可於術中決定採用局部切除術或胰十二指腸切除術。由一篇 178 名壺腹癌患者接受根治性切除術的研究報告顯示，第一期的五年存活率為 75%，第二期為 66%，第三期為 35%。²² 除了淋巴轉移，其它的危險因子包括局部浸潤深度，分化不良及切除斷端呈癌細胞陽性反應等。²³⁻²⁴ 即使是淋巴轉移患者，淋巴轉移數目也影響預後良窳，由一篇 66 名壺腹癌患者接受外科切除的研究報告顯示，其中 13 名有 2 顆或以下淋巴轉移的患者，其五年存活率與 38 名無淋巴轉移患者相類似；相對的，15 名有 3 顆或更多淋巴轉移的患者，沒有一人存活超過 28 個月。²⁵

局部切除---許多壺腹癌患者年紀較大或合併有多種內科疾病，使得選擇較小規模的手術有其需求，其中一個方法是局部壺腹切除術 (ampullectomy)。證據顯示此類手術有比傳統胰十二指腸切除術較低的併發症比例，但其代價是較高的復發率及較差的長期存活率。²⁶⁻²⁸ 一篇 126 名壺腹癌患者接受外科手術研究報告指出，98 名接受胰十二指腸切除術，而 10 名接受局部切除術，前者有 3 名術後死於併發症，而後者則無，接受胰十二指腸切除術者其三年存活率為 72%，接受局部切除手術的 10 名患者，其中四名為壺腹腫瘤(僅有微小病灶有腺癌)，

三名外科斷面陽性者均存活不超過三年，而外科斷面陰性的三名患者，則已分別存活 7、6 及 1.5 年。而另一篇研究報告顯示 10 名接受局部切除的壺腹癌患者有 8 名癌症復發，而 49 名接受胰十二指腸切除術者，只有 11 名癌症復發。雖然局部切除術可用於治療高手術風險，分化良好 T1 腫瘤且直徑小於 6 毫米的腫瘤，但是大多數學者仍傾向於使用胰十二指腸切除術來治療壺腹癌患者。

輔助療法--- 儘管壺腹癌患者預後相對較佳，仍有一半病人最終將死於癌症復發，許多危險因子被檢驗出來(包括淋巴轉移，胰臟侵犯，外科斷端陽性，癌細胞分化不良等)，上述因子可作為選擇適合接受輔助療法的依據。截至目前為止，放射治療或合併化學治療只限於外科斷端陽性病人使用。不幸的是，一件多單位第三期的臨床試驗顯示 104 位壺腹癌患者接受根治性切除術後，並沒證據顯示接受輔助性電療及 5-fluorouracil 有額外好處。²⁹ 另外一篇研究報告提出術中放射治療對提高三年存活率也沒有好處。³⁰

併發症--- 胰十二指腸切除術最常見的併發症是胰瘻管，發生率約為 20%，其它併發症有腹內出血，腹內膿瘍，胃排空遲緩，術後糖尿病等。

追蹤--- 病人應每半年門診一次，連續五年，其後每年一次門診，門診內容應包括理學檢查，血液腫瘤標誌，肝功能，胸部 X 光及電腦斷層攝影等。

結論及建議

壺腹癌患者常以阻塞性黃疸表現(80%)，診斷有賴內視鏡、放射診斷及組織學檢查的整合。重點有二，建立疾病診斷及腫瘤期別，腹部超音波是第一線診斷工具，但常無法顯示腫瘤本身，電腦斷層攝影雖無法決定腫瘤浸潤深度，但可清楚顯示有無淋巴或肝臟等遠處轉移。ERCP 是單一內視鏡檢查最重要的工具，它可直接目視腫瘤操作切片及作膽道減壓引流，而 EUS 則是鑑定壺腹癌浸潤深度(T 期)的最重要的工具，胰十二指腸切除術提供治癒的唯一機會，相對於胰臟癌，壺腹癌有較高的切除率及更佳的存活率，即使是淋巴轉移的壺腹癌患者，其術後 5 年存活率仍高達 30%~50%。雖然局部切除可考慮使用於高手術風險，分化良好的 T₁ 期腫瘤且直徑小於 6 毫米者，但大多數學者仍傾向使用胰十二指腸切除術，以減少局部癌症復發，輔助治療的成效仍有待評估，目前僅建議使用於外科斷端陽性者。

REFERENCES

1. Talamini, MA, Moesinger, RC, Pitt, HA, et al. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Ann Surg* 1997; 225:590.
2. Monson, JR, Donohue, JH, McEntee, GP, et al. Radical resection for carcinoma of the ampulla of Vater. *Arch Surg* 1991; 126:353.
3. Nakase, A, Matsumoto, Y, Uchida, K, Honjo, I. Surgical treatment of cancer of the pancreas and the periampullary region: cumulative results in 57 institutions in Japan. *Ann Surg* 1977; 185:52.
4. Rivadeneira, DE, Pochapin, M, Grobmyer, SR, et al. Comparison of linear array endoscopic ultrasound and helical computed tomography for the staging of periampullary malignancies. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:890.
5. Bourgeois, N, Dunham, F, Verhest, A, Cremer, M. Endoscopic biopsies of the papilla of Vater at the time of endoscopic sphincterotomy: Difficulties in interpretation. *Gastrointest Endosc* 1984; 30:163.
6. Takashima, M, Ueki, T, Nagai, E, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater associated with or without adenoma: A clinicopathologic analysis of 198 cases with reference to p53 and ki-67 immunohistochemical expressions. *Mod Pathol* 2000; 13:1300.
7. Younes, M, Riley, S, Genta, RM, et al. p53 protein accumulation in tumors of the ampulla of Vater. *Cancer* 1995; 76:1150.
8. Irie, H, Honda, H, Shinozaki, K, et al. MR imaging of ampullary carcinomas. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26:711.
9. Cannon, ME, Carpenter, SL, Elta, GH, et al. EUS Compared with CT, magnetic resonance imaging, and angiography and the influence of biliary stenting on staging accuracy of ampullary neoplasms. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:27.
10. Mukai, H, Nakajima, M, Yasuda, K, et al. Evaluation of endoscopic

- ultrasonography in the pre-operative staging of carcinoma of the ampulla of Vater and common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:676.
11. Rosch, T, Braig, C, Cain, T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1992; 102:188.
 12. Tio, TL, Sie, H, Kallimanis, G, et al. Staging of ampullary and pancreatic carcinoma: comparison between endosonography and surgery. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:706.
 13. Itoh, A, Goto, H, Naitoh, Y, et al. Intraductal ultrasonography in diagnosing tumor extension of cancer of the papilla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:251.
 14. Shoup, M, Hodul, P, Aranha, GV, et al. Defining a role for endoscopic ultrasound in staging periampullary tumors. *Am J Surg* 2000; 179:453.
 15. Todoroki, T, Koike, N, Morishita, Y, et al. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:1176.
 16. Michelassi, F, Erroi, F, Dawson, PJ, et al. Experience with 647 consecutive tumors of the duodenum, ampulla, head of the pancreas, and distal common bile duct. *Ann Surg* 1989; 210:544.
 17. Tarazi, RY, Hermann, RE, Vogt, DP, et al. Results of surgical treatment of periampullary tumors: a thirty-five-year experience. *Surgery* 1986; 100:716.
 18. Todoroki, T, Koike, N, Morishita, Y, et al. Patterns and predictors of failure after curative resections of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg Onc* 2003; 10: 1176.
 19. Gordon, TA, Bowman, HM, Tielsch, JM, et al. Statewide regionalization of pancreaticoduodenectomy and its effect on in-hospital mortality. *Ann Surg* 1998; 228:71.

20. Birkmeyer, JD, Stukel, TA, Siewers, AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349:2117.
21. Shirai, Y, Tsukada, K, Ohtani, T, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: histopathologic analysis of tumor spread in Whipple pancreatoduodenectomy specimens. *World J Surg* 1995; 19:102.
22. Brown, KM, Tompkins, AJ, Yong, S, et al. Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer. *Arch Surg* 2005; 140:529.
23. Howe, JR, Klimstra, DS, Moccia, RD, et al. Factors predictive of survival in ampullary carcinoma. *Ann Surg* 1998; 228:87.
24. Lerut, JP, Gianello, PR, Otte, JB, Kestens, PJ. Pancreaticoduodenal resection. Surgical experience and evaluation of risk factors in 103 patients. *Ann Surg* 1984; 199:432.
25. Roder, JD, Schneider, PM, Stein, HJ, Siewert, JR. Number of lymph node metastases is significantly associated with survival in patients with radically resected carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg* 1995; 82:1693.
26. Rattner, D, Fernandez-del Castillo, C, Brugge, et al. Defining the criteria for local resection of ampullary neoplasms. *Arch Surg* 1996; 131:366.
27. Branum, G, Pappas, T, Meyers, W. The management of tumors of the ampulla of Vater by local resection. *Ann Surg* 1996; 224:621.
28. Sharp, KW, Brandes, JL. Local resection of tumors of the ampulla of Vater. *Am Surg* 1990; 56:214.
29. Klinkenbijn, JH, Jeekel, J, Sahmoud, T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999; 230:776
30. Nakano, K, Chijiwa, K, Toyonaga, T, et al. Combination therapy of resection and intraoperative radiation for patients with carcinomas of

extrahepatic bile duct and ampulla of Vater: prognostic advantage over resection alone?. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:928.