

胰臟彈性蛋白酶-1(Elastase-1)新應用-檢測早期胰臟癌

洪曉音醫檢師 中國醫藥大學北港附設醫院檢驗科

胰臟癌是一種高度致命的疾病，死亡率與發病率密切相關。早期胰臟癌在臨床上通常是無症狀的，只有在腫瘤侵犯周圍組織或轉移到遠處器官後才會出現明顯的病變，因此許多胰臟癌患者在晚期之前都沒有明顯症狀。在美國，每年的發病率約為每 10 萬人年 12.9 例。然而，由於胰臟癌的預後不良，死亡率為每 10 萬人年 11.0 例¹。而在台灣，依據 TFDA 統計，在民國 110 年台灣 10 大死因以癌症為第一名，而其中胰臟癌排名第 7 名。

罹患胰臟癌的危險因素包括家族史、肥胖、第 2 型糖尿病和吸煙²。過去，國際胰臟遺傳疾病研討會建議對高風險人群進行胰臟癌篩檢，以便早期檢測來改善胰臟癌的預後。然而，目前還沒有胰臟癌篩檢的標準方案³。

正所謂早期發現早期治療，早期診斷對於胰臟癌患者至關重要。能夠在早期發現胰臟癌，可以提供更多治療選項，增加治療成功的機會。然而，胰臟癌的症狀通常在較晚的階段才顯現，如腹部疼痛、體重減輕、黃疸和消化系統問題等。五年生存率很低，所有階段的癌症合併的生存率僅為 5%，局部病灶的患者生存率約為 20%，而遠端轉移的患者生存率為 2%，這使得許多患者錯過了早期治療的機會，導致疾病的惡化和不良預後⁴。

在檢驗部分，除了一些常見的血清學標的物，如: Amylase、Lipase 等酵素可以協助判斷，許多文獻也研究了多種與胰臟癌相關的腫瘤標記物，包括碳水化合物抗原 19-9(CA19-9)、CA242 和癌胚抗原(CEA)。CA19-9 是一種特定的 Lewis 抗原，在臨床診斷中被廣泛用於胰臟癌的診斷。然而，CA19-9 的升高可能出現在非惡性疾病或其他胃腸道癌症患者中。而 CEA 最初在胃腸組織發育和結腸癌期間被發現，並用於診斷結腸癌、胰臟癌和胃癌。然而，重度吸煙者和患有非特異性結腸炎的人也可能呈陽性⁴。因此，目前所使用的檢驗方式存在著許多其他疾病的因素干擾。

Elastase-1 是一個只由胰臟所產生的酵素，在過去的文獻中，大多是檢驗此酵素在糞便中的含量，糞便中彈性蛋白酶-1 是一種廣泛可用的非侵入性診斷胰外分泌不足的工具。彈性蛋白酶-1 是由胰臟細胞產生的酵素。由於在通過腸道過程中降解極少，因此，糞便中的彈性蛋白酶-1 濃度與胰臟外分泌酵素密切相關。而過去的研究中，也有助於檢驗出未被發現的胰臟腫瘤⁵。

而在日本，他們也利用了這個彈性蛋白酶對胰臟癌進行檢測，使用血清胰臟酶作為胰臟異常的標記。由於胰臟的寬度大約為 4 到 6mm，而主胰管貫穿胰臟中央，即使是直徑小於 2mm 的腫瘤也可能阻塞主胰管並導致血清胰臟酶升高。根據研究，這種數值升高的持續時間會比胰腺發炎時持續時間還要來的長。因此，通過循環在人體血液中的胰臟彈性蛋白酶的升高，更容易獲得對於早期胰臟癌的診斷⁶。

在胰臟癌中，Elastase-1 在血清中濃度異常上升，此異常發生率會高於 Amylase 異常發生的比例，血清中 Elastase-1 的敏感性約為血清 Amylase 的兩倍。此外當胰臟癌發生在胰臟頭部時 Elastase-1 的濃度會比胰臟癌發生在胰臟的中部與尾部時來的高，將可切除的胰臟癌和不可切除的胰臟癌分組進行比較，可切除組的 IRE 平均值顯著高於不可切除組

的⁶。在另外一篇研究中，Elastase-1 的濃度也能夠作為可切除胰內分泌腫瘤(Pancreatic neuroendocrine neoplasms, PanNETs)風險因子的評估，主要是因為手術前 Elastase-1 的濃度與完全切除後腫瘤復發有關，若是術前 Elastase-1 數值特別的高，在術後很有可能會再復發，生存率也會比較低，Elastase-1 的升高與腫瘤侵犯靜脈的程度也呈現正相關⁷。

而目前國內檢驗胰臟 Elastase-1 仍剛起步，目前有在檢驗此蛋白酶的醫院仍為數不多，通常會使用生化儀器進行檢驗，方法學為乳膠凝集法，檢體中的彈性蛋白酶 1(IRE1)會與小鼠抗人 IRE1 單抗乳膠顆粒進行乳膠顆粒反應，產生凝聚塊。將此凝聚塊以光學方式測定，求出 IRE1 的濃度。而此檢驗項目除了可以應用在檢驗早期胰臟癌之外，當胰臟發炎造成胰管阻塞時，也能於周邊血液驗得此蛋白酶，可以做為胰臟相關疾病的監控。若為監測胰臟癌的發生，會建議與 CA19-9 一起作為胰臟癌檢驗套組或癌症套餐，當檢驗出超出閥值時，建議進一步做影像學檢查，影像學檢查正常，高危險族群建議至少 6 個月定期回診檢查。

綜合上述內容，胰臟 Elastase-1 在胰臟血清腫瘤標記物中是非常獨特的，因為其血清濃度的升高並不是由腫瘤細胞直接分泌引起，而是由胰管阻塞引起的。也因此，胰臟 Elastase-1 在胰臟癌晚期時會因為胰臟壞死，而導致 Elastase-1 在血清中濃度下降，使我們檢驗早期胰臟癌時，Elastase-1 會有更高的特異性。在日本已經將此項目納入健保當中，並持續檢驗許多年，期待我們能利用此檢驗幫助更多人及早檢驗出癌中之王-胰臟癌。

參考文獻

1. US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Curry SJ, Doubeni CA, Epling JW Jr, et al. Screening for pancreatic cancer: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA*. 2019;322(5):438-444.
2. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395(10242):2008-2020.
3. Lucas AL, Kastrinos F. Screening for Pancreatic Cancer. *JAMA*. 2019;322(5):407-408.
4. Poruk KE, Firpo MA, Adler DG, Mulvihill SJ. Screening for pancreatic cancer: why, how, and who? *Ann Surg*. 2013;257(1):17-26.
5. Shobassy M, Husainat N, Tabash A, Patel K, El-Serag HB, Othman MO. Endoscopic ultrasound findings in patients diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency by low fecal elastase-1. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:5290642.
6. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Hamano H, Kitagawa M, Sakai Y, Ono H. Sensitive serum markers for detecting pancreatic cancer. *Cancer*. 1988;61(9):1827-1831.
7. Nanno Y, Toyama H, Zen Y, Akita M, Ando Y, Mizumoto T, Ueda Y, Ajiki T, Okano K, Suzuki Y, et al. Serum elastase 1 level as a risk factor for postoperative recurrence in patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(11):3358-3364.