

面对胰腺癌, 我们如何做得更好?

王成锋

中图分类号: R735.9

文献标识码: A

文章编号: 1009-976X(2013)01-0001-04

doi: 10.3969/j.issn.1009-976X.2013.01.001

1 胰腺癌的现状

手术切除是胰腺癌唯一“有效和可治愈”的手段, 但切除率低、仅 10~30%; 化疗可改善生活质量, 有姑息性治疗的作用, 但难以提高长期存活率; 放疗可改善症状、尤其是缓解疼痛, 总体疗效不理想。胰腺癌早期难以发现(早期诊断率<5%), 易浸润转移、预后极差(5 年生存率<5%)。因此, 有学者认为胰腺癌具有“灾难性的生物学行为”, 是“最病态的癌症”; 是严重危及人类健康的疾患, 是名副其实的“癌中之王”。

2 我们如何做得更好?

胰腺癌是严重危及人类健康的疾患, 面对胰腺癌目前我们应该如何做得更好有哪些?

2.1 加强胰腺癌的早期诊断

胰腺癌早诊率仅 5% 左右, 且多是“偶然”发现的; 斋藤、郑树森、中国医学科学院肿瘤医院报道胰腺癌的早期诊断率分别为 2.3%、5.3% 和 6.6%。Desiree 报道胰腺癌总的切除率 10%、根治术后 5 年生存率 17~35%, 但<2 cm 的胰腺癌切除率升至 97~99%、5 年生存率可达 19~41%。医科院肿瘤医院报道小胰腺癌的平均生存时间 56.5 个月, 3 年、5 年生存率分别为 42.8% 和 31.7%。Yasuhiro 报道, ≤1 cm 的微小胰腺癌, 术后 5 年生存率可达 100%, ≤2 cm、淋巴结(-)和无局部侵犯的小胰腺癌, 术后 3、5 年生存率达 88.7%、59.1%, <3 cm、局限胰腺内、淋巴结(-)的胰腺癌根治性切除后的中位生存期为 32 个月, 5 年生存率可达 40%。因此早期诊断是提高胰腺癌整体疗效的关键。

胰腺癌是低发病率肿瘤, 早期临床表现无特异性, 肿瘤标志物(CA19-9)阳性率低、特异性和敏感性差, 影像学诊断分辨率低、特异性和敏感性差, 组织细胞学诊断取材困难, 医患重视不够、警惕性差等, 都是早期诊断率低的原因。

研究发现胰腺癌发生发展的演进时间, 从细胞恶变发生至形成原发肿瘤克隆平均 11.7±3.1 年, 从原发肿瘤克隆至开始转移平均为 6.8±3.4 年, 从转移开始至患者死亡约 2.7±1.2 年。可以看出胰腺癌临床就诊前有相当长的一个窗口期, 早期诊断率低的关键是医患的警惕性差、现有的

诊断技术无法达到临床要求。

2004 年, 韩国 Kim 等采用 CA19-9 筛查 70940 例普通人群, 发现 CA19-9 有较好的敏感性和特异性, 阳性预测值仅 0.9%, 认为 CA19-9 筛查胰腺癌的效率低、筛查意义小。CA19-9 联合 CA50、CA242、CA125、CEA 等、可以提高阳性率。医科院肿瘤医院资料: CA19-9+CA242+CEA 联合检测、敏感性可达 92%。

超声检查是胰腺癌最常用的筛选方法, 敏感性 55~94%, 特异性 73~93%, 直径<2 cm 的小胰腺癌检出率仅 33%。日本学者用 BUS 筛查 423905 例社区人群, 小胰腺癌的检出率仅 2.83/10 万。Washington 大学对家族性胰腺癌的直系亲属、以超声内镜(EUS)、逆行胰胆管造影(ERCP)、CT、CA19-9、CEA 为筛查指标进行筛查, 认为胰腺癌影像学检查敏感性和特异性不高, 在早期诊断方面难以满足临床需要。2006 年霍普金斯医院的 Canto 等用 CT、EUS 及内镜超声引导细针穿刺(EUS-FNA)和 ERCP 等筛查 78 个遗传性无症状高危个体和 149 个健康人, 筛查出早期胰腺癌 8 例、胰管内乳头状黏液瘤 6 例、浸润性导管腺癌和胰腺导管内乳头状瘤(PanIN)各 1 例; 综合 CT、EUS、ERCP, 结合 EUS-FNA 和 ERCP 胰液分子突变检测等, 可在高危人群中早期发现胰腺癌或癌前病变。

鉴于胰腺癌的现状、可用的诊断技术, 以及合理和可接受的费效比, 对胰腺癌的早期诊断, 推荐一线检测方法为 CA19-9 和 BUS; 二线检测方法有胰腺专用 CT(增强、薄层、多期扫描); 三线检测方法为 ERCP、EUS、PET-CT。关键是医患的警惕性。

2.2 胰腺癌的规范化诊断

胰腺癌确诊前非特异症状的出现率为 25%, 就诊时间滞后于非特异性症状出现的时间, 确诊前 2~4 个月背痛发生率为 33%、厌食 46%、上腹痛 61%、体重下降 5 kg 以上 76%, 对上述非特异症状者筛查, 胰腺癌的诊断可提前 3 个月。

高分辨 CT(胰腺癌专用 CT)的临床价值, 癌灶检出的准确率 95~97%、对可切除性胰腺癌分期的准确率 80~85%、对不可切除胰腺癌分期的准确率 100%、对血管受累的敏感性和特异性为 93.1% 和 92.31%。MRI 胰腺癌的诊断价值低于 CT, 在识别血管和淋巴结受累方面优于 CT; MRCP 可提供整个胆树和胰管的扩张、梗阻, 显示胰胆管狭窄、间接提示肿瘤, 胰管狭窄越长提示肿瘤越大。ERCP 是一项有创的检查, 兼具诊断和治疗的功效, 可经活检或

作者单位: 100021 北京 中国国家癌症中心, 中国医学科学院肿瘤医院胰腺肿瘤中心

刷检后行组织细胞学检查,收集胰液行肿瘤标志物或癌基因检测,鼻胆管引流;ERCP 对胰腺癌诊断的敏感性为 70%、特异性为 94%。PET-CT 鉴别良恶性的准确性为 95%,对原发灶的信息(T 分期)无特别优势,可发现潜在、微小的转移灶,纠正(N、M)分期,评价疗效,检测复发。EUS-FNA:麻醉下进行,即时进行病理和细胞学诊断,穿刺针数 1~5 次/例,最高可达 7 次。meta-分析国外 10941 例胰腺癌 EUS-FAN 资料,总并发症率 0.99%、急性胰腺炎发生率 0.44%。国内 1023 例胰腺癌 EUS-FNA 资料、急性胰腺炎发生率 0.4%,无穿刺针道种植转移的报道。

胰腺癌的临床诊断需综合应用多种诊断技术、由多学科会诊做出,组织细胞学诊断为金标准。对于拟准备手术者无需术前穿刺,但拟行放化疗者必须有组织细胞学诊断。

2.3 胰腺癌的规范化外科治疗

胰腺癌手术复杂、风险大,并发症多、死亡率高,复发率高,5 年生存率低,经济负担重。胰腺癌的手术前应行多学科会诊,制定规范的个体化手术方案。因此,面对胰腺癌患者,手术前需要回答三个问题,即是否要做?如何做?谁来做?

2.3.1 是否要做? 回答是否要做,即能否切除而避免无谓的探查,能切除但是否应该切除(可否达到 R0 切除?可否从术中获益?获益有多大?)的问题。

依据 NCCN 指南可切除(resectable)和可能切除(borderline resectable)胰腺癌的标准,对可切除胰腺癌实施手术,疗效满意。Anderson 肿瘤中心报道,I、II 期胰腺癌切除和非切除平均生存时间 MST(mean survival time)为 25 和 10.5 个月($P<0.05$);可切除胰腺癌切除组(2736 例)和非切除组(3644 例)MST 为 24.6 和 2.9 个月,5 年生存率为 19.3%和 8.4%($P<0.05$)。因此,对可切除胰腺癌实施手术没有争议。Gambhir 等对 387 例胰腺癌影像结果行 meta 分析,结果 PET-CT 的敏感性和特异性为 94%和 90%、CT 为 82%和 75%,CT 对 T 分期较好、PET-CT 对 N 和 M 分期更有优势;但术前胰腺癌 PET-CT 的检查率较低。Espat 报道 155 例胰腺癌行增强 CT、超声、ERCP、血管造影检查,结果

80 例有根治可能,59 例无法切除,16 例不能确定,但经腹腔镜+组织学检查显示 155 例均无法切除。Pietrabissa 对 50 例胰腺癌行增强 CT、腹腔镜及腹腔超声(LUS)等检查,LUS 发现血管浸润的敏感性、特异性、准确性分别为 94%、80%和 87%,而 CT 为 82%、53%和 69%,LUS 发现了 CT 漏掉的 8%肝脏结节。腹腔镜检查使 20%的患者避免了不必要的开腹探查。Foroutani 等报道 55 例患者,LUS 发现 CT 显示的 201 个病灶外的 21 个(增加 9.5%)肿瘤。Pisters 等认为影像学判断可切除性的准确性达 75%,腹腔镜使患者免受手术率为 4~13%。但是目前难以对腹腔镜和 LUS 的临床价值作全面合理的评价,原因是高分辨 CT(胰腺专用 CT)等影像设备普及和使用情况差异大、“可切除性”缺乏科学严格的标准、不同医生有不同的标准、研究对象存在偏差、存在胰腺癌外的肿瘤如胆总管癌、壶腹癌及一些良性肿瘤。

由于没有良好的临床研究数据支持,目前胰腺癌手术指征没有统一的标准,能否取得阴性切缘(R0 切除)是考虑是否手术的关键因素。因此,完善的术前检查、多学科协作诊治(MDT)会诊,制定以根治性切除为目标的综合治疗方案,是十分必要的。

2.3.2 如何做? 胰腺癌手术方式众多,包括标准(经典)的胰十二指肠切除术、改良术式、扩大的胰腺手术、全胰切除术、微创手术等。

标准手术应保证合理的切除范围、切缘阴性、足够的淋巴结清扫。尽管外科医生付出了很大的努力,但结果却不尽人意。钟守先教授报道根治术后病理切缘阳性率 34.4%。Neoptolemos 报道 1008 例胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy,PD),R1 切除占 35%。2002 年 UICC 资料:胆总管、胰腺、肠系膜上动脉切缘阳性率分别为 3.3%、18.3%、88.3%。有学者报道经典 Whipple 手术 50%左右切缘阳性,R1 或 R2 切除的预后差,与姑息性内引流手术的效果相似。切缘状态对预后的影响详见表 1。

表 1 切缘对预后的影响

作者和时间	阳性切缘情况	R _{1/2} 患者比例(%)	R _{1/2} 患者 MST	R ₀ 患者 MST	P 值
Millikan-1999	R1	22/75(29)	8	17	0.015
SOHN-2000	R1/2	184/616(30)	12	19	0.043
Benassai-2000	R1/2	15/75(20)	9	26	0.012
Neoptolemos-2001	R1	101/541(19)	11	17	0.048
Takai-2003	R1/2	64/94(68)	8	23	0.008

胰腺癌患者 68.7%有淋巴结转移,平均每例阳性淋巴结 10.1 枚,<2 cm 胰腺癌淋巴结的转移率达 50%。因此,胰腺癌要切除和检测尽量多的淋巴结、至少 10 枚,如<10 枚、即使病理为阴性,N 分级应为 pN1 而非 pN0。但美国 3505 例胰腺癌 PD 资料:中位淋巴结检出数 7 枚,<10 枚占 67%、<15 枚占 86.5%;pN0 组淋巴结数>15 枚的预后显著优于<15 枚者,原因是低估了分期。淋巴结检出受术者、病理医师、宿主、肿瘤生物学行为等影响。外科医师的清扫范围、病理科医师的经验和责任心,是增加检出率简

单和有效的手段。

因此,人们试图通过扩大切除范围降低阳性切缘比率、增加淋巴结的检出率。扩大切除的术式有多种,且不统一,但核心内容是毗邻受侵脏器的联合切除、相应受侵血管的切除和重建、扩大淋巴结的清扫范围。

血管切除重建:血管切除重建的目的是增加 R0、降低 R1 和 R2 的切除比率;寄希望于改善生存;但效果却存在争议。血管切除重建对预后的影响详见表 2。

Toomey 等报道 220 例标准 PD 和 48 例 PD+静脉切除,

表 2 血管切除重建对预后的影响

作者	年代	样本量	并发症	死亡率	R ₀	长期生存
Tseng	2004	110	18%	1%	78%	23 个月
Hartel	2002	68	27%	4%	62%	5yr 17%
Riediger	2006	40	42%	4%	63%	5yr 11%
Carrere	2006	60	56%	4%	NA	3y r22%
Nakao	2006	200	NA	4%	65%	3yr 10%

结果血管切除使 R0 切除率升高, MST 分别为 17 和 18 个月 ($P>0.05$), 但 R0 切除的长期存活优于 R1 者。Stitzenberg 报道血管受侵的 12 例胰腺癌行新辅助化疗+联合动脉切除的根治术, MST 17 个月, 3 年存活率 17%。日本胰腺癌诊治指南: I-IVa 期胰腺癌, 门静脉(PV)受侵但切除后切缘和 PV 周围剥离面无肿瘤残留者均应手术。Tseng 报道 141 例选择性 PV 切除, MST 2 年、与标准手术无差异, 但优于血管受累而未手术者。Chua 报道 (1995-2009) 28 项 1458 例胰腺癌, R0 和 R1 切除率分别为 75%和 25%, MST 15 个月, 手术死亡率 4% ($P>0.05$)。肠系膜上动脉(SMA)受侵多提示肿瘤已侵犯腹膜后神经丛、即使血管切除重建, 也很难达到 R0 切除; 累及 SMA 被认为手术的相对禁忌证。

血管切除重建使部分“不可切除”者获得了根治性手术的机会, 而 R0 切除者的预后优于 R1。

扩大淋巴结清扫 鉴于经典手术淋巴结检出数目的不足和术后局部高复发率, 人们尝试更大范围的淋巴结清扫以控制局部复发和转移。日本学者报道扩大淋巴结清扫可提高生存率, 但因样本量小、明显的病期分组不均而受到质疑。美国和欧洲的一样研究发现无生存率的提高。Ishikaw 和 Manab 的回顾性研究结果显示可获得较佳的预后; 而 Mukaiya 的回顾性研究却显示未受益。Nimura 大样本多中心、RCT 研究显示生存率无改善, 且并发症率升高、一般状况差, 大便控制差并腹泻。Johns Hopkins Hospital 300 例扩大淋巴结清扫的前瞻性随机研究结果显示扩大淋巴结清扫组手术时间延长, 并发症率增加、住院时间延长, 1、3、5 年生存率没有差别, 手术死亡率无差异; 扩大淋巴结清扫术较标准手术没有生存优势。意大利 81 例扩大淋巴结清扫的前瞻性随机研究结果也提示手扩大淋巴结清扫术后死亡率、并发症率、总生存率相似, 无法证明扩大淋巴结清扫可以成为改善预后的因素; 但淋巴结阳性组中根治性胰十二指肠切除术(RPD)较标准胰十二指肠切除术(SPD)中位生存期延长。扩大淋巴结清扫对预后的影响详见表 3。

表 3 扩大淋巴结清扫对预后的影响

医院/国家	样本量	并发症	死亡率	中位生存(月)
Mayo	30/38	36/29%	3/0%	18.8/26
Hopkins	83/84	43/29%	4/2%	22/20
Germany	70/21	24/20%	4.5/3.8%	20/30
Italy	41/40	34/45%	5/5%	16.7/11.2

Iqbal 报道 1909 例(865 例标准、1044 例扩大淋巴结清扫术), 扩大清扫可获得更多的淋巴结和更高的阴性切缘, 但生存时间没有明显改善。Henne-Bruns 非随机对照研究后认为扩大淋巴结清扫不能提高生存期。日本胰腺癌临床处理指南: 没有证据证明胰腺癌扩大切除可改善存活率。Pedrazzoli 报道 4 个肿瘤中心的 4 项 RCT 研究: RPD 和 SPD 胰腺癌 5 年生存率没有延长, 且胃排空延迟、顽固性腹泻、胰瘘等并发症的风险增加。Michalski 报道 3 个随机临床试验(RCT)的 meta 分析, RPD 组生存率没有升高、死亡率增加, 胃排空延迟等并发症率增加。Johns Hopkins 单中心 RCT (PD 146 例、RPT 148 例)结果, 5 年生存率分别为 10%和 25%。

针对胰腺癌扩大切除术的纷争, 日本学者积极倡导(扩大切除可使切除率从 7~20%升至 50%, 治愈性切除率从 10%到 40~50%), 欧美学者持保留意见。较一致的观点是仅累及 PV 或/和 SMV 等静脉者非手术禁忌, 但要慎重且有选择的应用血管切除和重建技术; SMA 受侵多提示肿瘤已侵犯腹膜后神经丛、即使血管切除重建, 也很难达到 R0 切除, 累及 SMA 为手术的相对禁忌证。对早期无淋巴结转移的者, 扩大淋巴结清扫不能延长生存; 有淋巴结转移者, 应谨慎、规范的行扩大淋巴结清扫; 扩大淋巴结清扫不应成为 PD 术的常规; 淋巴结转移非局限性病变, 单纯切除不能提高生存率。

3 谁来做?

胰腺癌术后并发症率和死亡率高。美国 16942 例胰腺癌资料, 切除率 13.3%、并发症率 29.9%, 主要并发症有出血、切口感染、胃排空延迟、胰瘘、肝功能衰竭等; 手术和住院死亡率为 3.1%和 3.6%。胰腺癌手术死亡率详见表 4。

表 4 文献报道的胰腺癌手术死亡率

医疗机构	死亡率(%)
sloan-Ketterring	2.8
Johns Hopkins	1.4
MGH (Massachusetts General Hospital)	1.0
Bayor	0.6
MD Anderson	1.3

研究发现大医疗机构(大手术量者)PD 后并发症和死亡率大幅下降。1993 年美国 26 所医院资料, 手术量和死亡率无关, 但年手术<4 例者术后并发症增多。Sloan-Ketterring Cancer Center 1995 年 1972 例 PD 术, 以>40 台/

年定义为大医疗机构,结果大和小医疗机构 PD 手术死亡率为 4% 和 12.3%,大医疗机构手术死亡率、住院时间、总花费更低。同样结果在加拿大和荷兰也有报道。以年手术 > 25 和 < 5 台划分,手术死亡率 Edge 报道为 2.2% 和 19%; 荷兰 1994~1995 年报道为 1.5% 和 15%, 1996~1997 年为 1.2% 和 15%。以年手术量 0~1、1~5、>5 台划分,手术死亡率分别为 16%、12%、4% ($P < 0.001$)。多伦多大学 Robert Bell 按年手术量 <10、10~19、>20 台划分,手术死亡率为 6.51%、4.19%、1.95% ($P < 0.001$)。National Medicare claims database and the Nationwide Inpatient Sample 数据显示, >16 台/年为大手手术量医院时,小和大手手术量医院相比,各种手术死亡率中 PD 较其他大手手术的死亡率差异更显著 (17.6% vs 3.8%), 大手手术量对胰腺手术后转归有特殊作用,而且意义重大。有无外科手术专业组,并发症率分别为

34% 和 63%, 死亡率为 0.8% 和 22%。术者的经验、即年手术例数 (>15 台次) 和术后 24 小时的特殊护理和术后并发症的积极处置也是影响手术转归的重要因素。

尽管手术量的标准在上述各研究中并不相同,但结果却高度一致;同其他大型手术比,手术量对胰腺癌手术转归的影响最显著。因此建议胰腺癌手术应在年手术量 >20 台的大型医院进行,且由年手术 >15 台的术者率领的专业团队完成。

总之,对胰腺癌患者、要多学科综合治疗 (MDT) 参与下制定诊治方案,以 R0 切除为目标、辅以科学合理的综合治疗,逐步建立胰腺癌手术医院和术者的准入机制、提高手术的整体水平、降低围手术期的风险,既关注近期的手术效果,更应注重远期的生活质量和生存期。

(收稿日期:2012-12-24)

· 专家笔谈 ·

2012 年 ASCO 会议关于胰腺癌诊疗解读

王捷 张紫斐

【摘要】 胰腺癌恶性程度高,早期缺乏明显症状与体征,目前又无简便可靠的诊断方法,早期诊断胰腺癌十分困难。在此次会议上学者针对一些与胰腺癌相关肿瘤标志物研究为早期的筛查和诊断提供了新的方向。在治疗方面,应用荧光共轭抗体标记肿瘤从而对肿瘤分级和手术切除范围更为精准。对于大部分确诊胰腺癌时已丧失手术根治机会的患者,以吉西他滨为主的各种联合化疗是目前被医疗界唯一推荐的一线方案。此外,一些新的联合方案的研究,如:FOLFIRINOX、IPI-926 及联合 90Y-hPAM4 放疗等的研究表明可提高胰腺癌患者生活质量和生存时间。

【关键词】 2012 年; ASCO; 胰腺癌

中图分类号:R735.9

文献标识码:A

文章编号:1009-976X(2013)01-0004-03

doi: 10.3969/j.issn.1009-976X.2013.01.002

作为世界范围内恶性程度最高肿瘤之一的胰腺癌,其肿瘤相关死亡病种中位列第四。美国每年大约 42470 个新发病例,约占所有新发肿瘤患者的 3%^[1]。90% 患者常在诊断后 5 年内死亡,75% 于一年内死亡^[2]。如此高的死亡率是我们对胰腺癌的诊断和治疗面对的巨大挑战。目前来说,胰腺癌不良预后的最主要原因是缺少治疗时间窗^[3],多数患者在被诊断时已处于晚期阶段,以至于在接下来的手术治疗后复发率高和相关化疗抵抗,甚至一些早期患者在被诊断时,已有远处转移和对传统治疗的抵抗。笔者对

近期在芝加哥召开的 ASCO 年会中胰腺癌相关诊断治疗的进展进行总结。

1 胰腺癌诊断进展

大部分胰腺癌被诊断时通常已经为晚期患者而错过了最佳治疗时段,因此对高危人群的筛查和早期诊断对这种恶性疾病预后有着实质性的影响。目前国内外医疗界尚未推荐对正常人群进行筛查的统一标准。肿瘤标志物是肿瘤进展及预测临床结果的内在性指标,其临床意义可对肿瘤风险分层以及快速评估疾病进展或复发的可能性。

现阶段各个研究小组对胰腺癌肿瘤标志物的研究,已有被证实与胰腺癌预测性标志物有:富含半胱氨酸的分泌蛋白 (secreted protein rich in cysteine, SPARC) 表达、KRAS、人平衡型核苷转运体 1 (human equilibrative nucleoside transporter 1, hENT-1)、胞嘧啶脱氨酶以及细胞

基金项目:教育部博士点基金(20120171110076)

作者单位:510120 广东广州 中山大学孙逸仙纪念医院普外科

* 通讯作者:王捷 E-mail:sumsjw@yahoo.cn

面对胰腺癌,我们如何做得更好?

作者: [王成锋](#)
作者单位: [中国医学科学院肿瘤医院胰腺肿瘤中心, 北京 中国国家癌症中心, 100021](#)
刊名: [岭南现代临床外科](#)
英文刊名: [Lingnan Modern Clinics in Surgery](#)
年, 卷(期): 2013, 13(1)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lnxdlcw201301001.aspx