

浅谈微创技术在胰腺癌诊断及治疗中的应用

王成锋 赵 平

中国医学科学院肿瘤医院, 中国协和医科大学肿瘤医院(北京, 100021)

中图分类号: R735.9

文献标志: C

文章编号: 1009-6604(2004)05-0392-03

胰腺癌发病率 20 年内上升了 4 倍, 在我国发病率为 5.1/10 万, 在所有肿瘤中居第 8 位, 死亡率居第 5 位。美国 2003 年新增胰腺癌 30 700 例, 因胰腺癌死亡 30 000 例, 位居恶性肿瘤死亡的第 4 位。胰腺癌发病凶险, 其特点为病程短、进展快、死亡率高, 中位生存期仅为 4~6 个月, 约 80% 的患者在临床确诊时已失去手术机会。中晚期胰腺癌患者症状重(黄疸、剧烈的疼痛等)、生活质量差。因此, 对胰腺癌患者, 尤其是中晚期患者, 延长其生存期、提高生活质量尤为重要。

胰腺癌的首选治疗方法为手术切除, 但根治术后 5 年生存率仅为 3.4%, 平均生存期 17.6 月^[1]。多数患者因血管、毗邻脏器受侵而无法切除, 国内报道切除率为 10%~30%^[2]。近年国外研究表明, 胰腺癌直径 < 1 cm 时, 病变主要局限于导管内皮, 根治术后 5 年生存率为 100%; 直径 1~2 cm 时, 多有局部淋巴结、血管、淋巴管、神经、胰腺包膜等部位的侵犯, 术后 5 年生存率降为 40% 左右。胰腺癌对放、化疗不敏感, 常规放、化疗难以达到满意的治疗效果。因此, 对胰腺癌患者, 尤其是无法切除的患者, 如何以较小的创伤获得明确的诊断、最好的疗效是医学界同仁们急需解决的问题。为此, 各种新的微创技术应运而生, 介绍如下。

一、经口胰管镜、胰管内超声和血管内超声检查胰腺癌

胰管镜的作用是在胰管镜下收集胰液或用特制的细胞刷刷取可疑的部位行脱落细胞学检查, 分为细、超细胰管镜。细胰管镜(直径 3.3~4.5 mm)可行活检, 但须行乳头肌切开术才能进入主胰管。超细胰管镜(直径 0.75~0.8 mm)无须行乳头肌切开术但不能行活检。主胰管原位癌表现为乳头状、不规则样或结节状黏膜, 多伴有糜烂、出血。胰管镜不能进入胰管分支, 故可漏诊原发于胰管分支的原位癌。

胰管内超声(intraductal endoscopic ultrasonography, IDUS)是通过内镜将直径 2 mm 的微小探头伸入主胰管, 可清晰显示主胰管、胆管和胰管周围的解剖结构。三维腔内超声技术(3D-IDUS)可显示肿瘤的轮廓、肿瘤与周围组织的关系和括约肌层, 诊断小壶腹部癌的敏感性极高; 可显示胰管内病变和邻近主胰管实质内病变; 判断胰腺癌侵犯的深度; 显示胰腺周围的脉管, 门静脉系统、胆管和下腔静脉; 发现胰管黏膜的微小病变(直径 6 mm)和微小浸润; 发现源于胰管分支腺管的乳头状腺瘤(常由于分泌粘稠液体使 ERCP 难以发现)。小胰腺癌的检出率几乎达 100%。

血管内超声检查(intravascular ultrasonography, IVUS)是通过肠系膜上静脉的属支插入 IVUS 导管, 进入肝内门静脉, 随后逐步退出, 观察肝内至胰腺段门静脉。回声带显示门静脉

脉壁, 回声带完整示门静脉无侵犯, 回声带闭塞可诊断门静脉受侵。敏感性、特异性和准确率为 96.6%、92.3% 和 94.5%^[3], 且无并发症发生。

二、记忆合金支架植入术(经皮肝穿刺、经十二指肠镜、经腹腔镜)

用于各种原因导致无法手术切除的恶性梗阻性黄疸、手术探查行减黄手术失败、术前引流为手术切除做准备。可以放置引流管、内涵管或金属内支架做胆汁内、外引流或内外引流。同时支架置入为肿瘤局部的近距离放疗提供机会和途径。

常用的支架: Angiomed 胆总管支架、Strecker 胆管支架、Accuflex 胆管支架、Cragg 胆管支架、Gianturco-Z 胆管支架、国产螺旋支架等。众多学者认为, 自膨式金属支架较球囊扩张式支架更适用于胆道梗阻。对胆道梗阻患者可以立即置入金属支架, 亦可以先放置胆汁内外引流管, 1~2 周后再置入金属支架。支架置入后 21 天可开始放疗。胆汁淤积、局部胆管内膜增生和肿瘤向支架内生长可造成胆管再梗阻。

三、腹腔镜下胰、十二指肠切除术和胰体、尾切除术

腹腔镜下胰体、尾切除术国内外均有成功的报道, 效果是肯定的。但腹腔镜下胰、十二指肠切除, 因其手术复杂、手术时间长、术中和术后并发症率和死亡率高, 争议很大, 一般不主张行该术式, 且国内外报道甚少。Gagner 等^[4]报道 10 例腹腔镜下胰十二指肠切除术。至于腹腔镜下胰、十二指肠切除术是否达到微创的目的尚无定论。

腹腔镜下胰、十二指肠切除术的要点和注意事项。①严格掌握手术适应证, 术者有扎实的解剖学基础。②具有常规开腹胰、十二指肠切除术的丰富经验和娴熟的腹腔镜操作技巧, 包括缺乏手的触觉感知和反馈情况下的适应能力, 二维平面图像下建立三维立体图像的想象能力和眼手的协调能力。③十二指肠和空肠近段的游离: 十二指肠为腹膜后器官, 毗邻下腔静脉、腹主动脉、肠系膜上血管等, 易造成大出血; 空肠近段须经肠系膜血管后方可切断、游离, 完成“隧道式”游离。④肠系膜上静脉的显露: 肠系膜上静脉的分支纤细、壁薄, 易于撕裂, 故手法应轻柔、切忌暴力。⑤胰腺颈部的横断: 超声刀横断胰腺时, 应注意保护肠系膜上静脉、脾动静脉。⑥胰腺钩突从肠系膜上静脉上的分离: 该步骤是胰十二指肠切除的危险区域, 易造成大出血, 可用超声刀沿血管和胰腺组织间切断。⑦消化道重建: 最困难的是胰肠吻合。

腹腔镜下胰体、尾切除术是基本上得到认可的微创手术, 可采用顺行法或逆行法, 但保留脾脏的胰体尾切除术相

对困难。

四、放射性粒子组织间植入治疗

放射性粒子是用钛合金外壳将低能量放射性同位素密封制成短杆状固体放射源,钛合金外壳隔绝能参与人体代谢的放射元素与人体内环境的接触,避免放射源的丢失以及对环境的核污染,能精确控制放射源的治疗剂量。常用的放射性粒子:¹²⁵I(碘)、¹⁹⁸Au(金)、¹⁹²Ir(铱)、¹⁶⁹Y(钇)、¹⁰³Pd(钨)。通过微创的方式,将多个封装好具有一定规格、活度的放射性同位素,经施源器或施源导管直接植入到瘤体组织内,对肿瘤组织进行照射,从而达到治疗肿瘤的目的。放射性粒子植入的方式:细针穿刺技术、缝合及粘合技术、术中植入、超声和 CT 引导下植入、腹腔镜下植入等。目前,该技术在胰腺癌治疗方面具有一定的临床应用价值。

γ 射线具有破坏肿瘤细胞核 DNA 的作用,使肿瘤细胞失去繁殖能力而凋亡,在 DNA 合成期和有丝分裂期只需要少量的 γ 射线(3 cGy)即能破坏肿瘤细胞的 DNA,使肿瘤细胞失去繁殖能力;而其它阶段的肿瘤细胞对 γ 射线的敏感性差,静止期的肿瘤细胞对 γ 射线不敏感。外放疗分次短期的照射只能对肿瘤增殖周期中一部分时相的细胞起治疗作用,照射结束后其它时相的肿瘤细胞很快恢复繁殖能力,而且肿瘤细胞受任何刺激都能激发静止期细胞转化为活跃期细胞,使细胞的倍增时间明显缩短,因此,在两次照射的间隙内肿瘤细胞仍能迅速生长,直接影响外照射的效果。

¹²⁵I 粒子植入技术可以在肿瘤局部低剂量连续照射,放射周期长(半衰期 70 d),经过软件计算的剂量和足够的半衰期,使肿瘤细胞全部失去繁殖能力,克服了由于肿瘤细胞周期变化造成的对放射治疗的不敏感,提高了对恶性肿瘤的杀伤效果。¹²⁵I 粒子的有效半径为 1.7 cm,通过调整组合放射粒子的间距,重叠的 γ 射线能量可以有效覆盖肿瘤全部,以及与肿瘤边缘正常组织内的亚临床区域。随着离放射源距离的延长, γ 射线能量迅速衰减,故对周围正常组织的影响明显减少,所以更安全。¹²⁵I 粒子连续低剂量(0.07~0.09 Gy/h)放射具有放射生物学优势,包括晚反应组织内的亚致死损伤修复和乏氧细胞氧合。由于物理剂量分布的改善,正常组织的并发症明显降低,与外照射相比,降低了每个照射剂量单位的生物损伤效应^[5]。Syed 等报道 18 例无法切除的胰腺癌经放射性粒子治疗后中位生存期 14 个月,但确切的疗效尚需要更严格的临床实验研究加以证实。

目前研究显示:粒子治疗肿瘤局部控制率高、并发症发生率低,提高了肿瘤患者的生存率^[6]。

永久性粒子种植治疗肿瘤的优点:①剂量分布更适应于肿瘤的形态和大小;②随着同位素的衰变,肿瘤照射时间延长,病灶接受较高剂量的照射,周围正常组织损伤较小;③减少患者和操作人员的治疗时间及核辐射损伤。缺点:①需要住院;②部分患者需要手术;③仍有一定的盲目性。并发症:穿刺误入血管引起组织栓塞、放射性粒子移动入血管致组织栓塞、放射剂量过大致组织坏死、空腔脏器吻合口漏等^[7]。

五、化疗药物可注射胶等局部注入术(经手术、腹腔镜、十二指肠镜等)

大量临床试验结果表明,胰腺癌化疗比较有效的药物有氟尿嘧啶、阿霉素和丝裂霉素等,但单药治疗胰腺癌的疗效均不超过 20%^[8]。一些新药如健择、泰素帝、CPT-11 的应用虽然提高了临床疗效,但对延长患者生存期仍不理想,这

既取决于胰腺癌的生物特性、个体差异,还与用药的剂型、给药途径有关。因此,如何在化疗前了解个体癌组织对化疗药物的敏感性,从而筛选出有效药物进行个体化治疗,已经成为临床医师极为关注的问题。近年来,国外采用新型局部治疗技术如动脉插管药物灌注治疗胰腺癌取得了很大的进展。因此,若将个体肿瘤药敏测试与动脉插管灌注化疗结合,进行有的放矢的个体化治疗,必将提高疗效。

近年来,国际上化疗药物新剂型——化疗药物可注射胶研究取得了重大进展。化疗药物可注射胶在常温下为液体,注入肿瘤部位后在体温(37℃)诱导下 30 min 内原位成胶逐渐降解,实现在肿瘤部位靶向释放抗肿瘤药物,在局部形成高药物浓度(较常规给药高数十倍),药物持续时间为 72 h,而常规给药仅 1 h。临床试验证实,该剂型在晚期肿瘤的局部治疗方面疗效显著,且无明显毒副作用。2001 年,顺铂/表阿霉素(CDDP/EPI)可注射胶被 FDA 批准治疗晚期、复发转移性头颈部鳞癌。临床 III 期试验结果表明,该剂型和用药途径效果良好,有效控制局部疾病进展,总有效率为 29%;治疗起效时间短(中位时间 21 d),局部和全身的药物相关毒副作用低,提高了患者的生存质量;对于既往放疗和含铂方案化疗效果不佳的患者仍然具有较好的疗效。目前,国际上尚无化疗药可注射胶应用于实体瘤的报道。

六、细胞学或组织学活检术(经腹腔镜、十二指肠镜)

组织细胞学检查对于胰腺癌的诊断仍是最有价值的手段。但胰腺癌术前组织细胞学诊断是目前国内外的一大难题,即使是在术中也很困难。对影像学诊断高度可疑的胰腺癌患者,术前超声或 CT 引导下细针穿刺、术中细针穿刺或活检有胰漏、穿刺出血等风险,同时阴性结果并不能起到排除诊断的作用。

经十二指肠镜组织细胞学检查无须手术,经十二指肠进针避免了胰漏的风险,而且在内镜超声引导下穿刺效果更好、准确性更高。

经腹腔镜组织细胞学检查和腹腔镜超声检查是判断肿瘤能否切除的最可靠的方法,阳性率和阴性率分别 97% 和 96%,判断胰腺肿瘤能否切除的价值优于 CT(97% vs. 79%, $P < 0.005$),属于创伤性检查。腹腔镜超声引导下穿刺定位更准确、效果更好,但有出血和胰漏的风险。

七、ATP 生物荧光肿瘤药敏技术(ATP-TCA)指导下经动脉插管灌注化疗^[9,10]

动脉插管灌注治疗能够提高胰腺癌组织中的药物浓度,从而提高药物的疗效,同时,由于药物经肝脏的第 1 次过肝效应,使其外周血药浓度下降,对全身毒副作用减少。ATP-TCA 是目前最先进的肿瘤药敏检测技术,具有整体预测值高,敏感性和特异性均好的特点。这两种新型技术有机结合在一起应用于临床,必将极大提高胰腺癌的局部治疗效果。

八、肿瘤标志物

胰腺癌尚缺乏特异性、敏感性和准确性均高的肿瘤标志物。CA19-9 对胰腺癌的诊断具有一定的帮助,但作为早期胰腺癌的诊断或作为胰腺癌的筛查尚有许多不足。国际上关于胰腺癌早期诊断研究属于热点领域。近年来,国外学者研究发现,血清和胰液中 HIP/PAP-1 在胰腺癌的早期诊断中具有重要价值^[11]。28 例胰腺癌和 15 例胰腺炎胰液中 HIP/PAP-1 检出率前者显著高于后者($P < 0.001$),且胰腺

癌患者抗体滴度是非癌患者 1 000 倍;53 例胰腺癌和 45 例非癌血清中 HIP/PAP - 1 检出率前者显著高于后者 ($P < 0.001$),且二者之间浓度具有显著差异。该标志的诊断胰腺癌的敏感性和特异性分别为 75% 和 87%^[11],在胰腺癌的早期诊断中可能具有重要应用前景,但有待于跟踪研究。

总之,胰腺癌的难点和热点问题是早期发现和早期诊断、术前组织细胞学诊断、提高切除率、降低并发症、改善辅助治疗的效果、预防复发和转移、提高长期生存率等。但就目前而言,尤其是对进展期胰腺癌,当务之急是以较小的创伤获得最佳的治疗,即微创技术在胰腺癌诊断和治疗中的应用。

参 考 文 献

- 1 McKenna S, Eatock M. The medical management of pancreatic cancer: A review. *The Oncologist*, 2003, 8(2): 149 - 160.
- 2 赵 平. 我国胰腺癌诊治策略的研究. *胰腺病学*, 2002, 2(4): 193 - 195.
- 3 Smith JP, Stock E, Orenberg EK, et al. Intratumoral chemotherapy with a sustained-release drug delivery system inhibits growth of human pancreatic cancer xenografts. *Anticancer Drugs*, 1995, 6(6): 717 - 726.
- 4 Gagner M, Milone L, Turner P. Laparoscopic surgery for pancreatic tumors, an uptake. *Minerva Chir*, 2004, 59(2): 165 - 173.
- 5 Taschereau R, Roy R, Pouliot J. Relative biological effectiveness

- enhancement of a ¹²⁵I brachytherapy seed with characteristic X - rays from its constitutive materials. *Med P Hys*, 2002, 29: 1397 - 1402.
- 6 Tapen EM, Blasko JC, Grimm PD, et al. Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy. *Int J Radiant Oncol Biol Phys*, 1998, 42: 1063 - 1067.
- 7 Gelblum DY, Potters L, Ashley R, et al. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiant Oncol Biol Phys*, 1999, 45: 57 - 67.
- 8 Nakao A, Kaneko T. Intravascular ultrasonography for assessment of portal vein invasion by pancreatic carcinoma. *World J Surg*, 1999, 23(9): 892 - 895.
- 9 张 凯, 傅 军, 张 伟, 等. ATP 生物荧光法技术在卵巢癌体外药物敏感性检测中的应用. *癌症进展*, 2003, 1(1): 37 - 41.
- 10 Kommann M, Beger HG, Link KH. Chemosensitivity testing and test-directed chemotherapy in human pancreatic cancer. *Recent Results Cancer Res*, 2003, 161: 180 - 195.
- 11 Rosty C, Christa L, Kuzdzal S, et al. Identification of hepatocarcinoma - intestine - pancreas/pancreatitis - associated protein I as a biomarker for pancreatic ductal adenoma by protein biochip technology. *Cancer Res*, 2002, 62: 1868 - 1875.

(收稿日期:2004 - 06 - 25)

(修回日期:2004 - 08 - 26)

(上接第 391 页)

二、假体的选择

硅胶囊假体分单囊型硅胶假体、充注式硅胶囊假体(一般囊内注入生理盐水)、多囊硅胶囊假体(外层腔内为生理盐水,内层腔内为硅胶)、毛面硅胶囊假体(可预防纤维包裹的形成与挛缩)4 种类型。假体容量分为大、中、小 3 个等级:大号假体,220 ~ 300 ml 适用于身高 170 cm 左右者;中号假体,180 ~ 200 ml 适用于身高 165 cm 左右者;小号假体,150 ~ 175 ml 适用于身高 160 cm 左右者,但要具体情况具体分析,假体的容量最终应根据健侧乳房的大小来决定。健侧乳房体积 < 250 ml,无明显下垂,我们选用 Mentor 充注式硅胶单囊假体;健侧乳房体积 > 250 ml 或下垂明显,选用 Mentor 的 Beck 毛面盐水 - 硅胶双囊充注式假体,且 Beck 假体手术时为方便手术操作只充注总体积的 1/2 ~ 2/3,余 1/3 术后再分次充注,以防一次充注量过大,引起不必要的肌肉胀痛。

三、手术方法的选择及优缺点

乳房再造的手术方法有假体植入和自体组织移植两大类。自体组织移植又有 TRAM、背阔肌肌皮瓣、臀大肌肌皮瓣和局部胸腹部皮瓣等方法。TRAM 被称为乳房再造的“标准术式”^[4],可满足几乎所有类型的乳房再造要求,其组织量大,再造乳房形态自然,有一定的丰满和下垂程度,可达到和健侧完全对称,兼有瘦身的效果;缺点是手术创伤较大,有时有腹壁疝的发生。假体植入是在乳腺癌根治术后利用原切口,游离胸大肌下间隙,植入假体,不增加患者痛苦,手术时间短,创伤小,操作简便,术后又能基本满足患者穿衣和参加社会活动需要;缺点是再造乳房缺乏一定的乳房下垂,特别对中年妇女健侧如不调整,很难完全对称。在实际工作中,患者的选择起决定性的作用,若患者不愿意扩大手术时,则选择假体植入式乳房再造手术;若患者对硅胶假体有顾虑,则选择自体组织移植;同时又愿意进行腹部整形时,则选 TRAM。

四、乳房再造局部复发的放化疗问题

乳房再造不影响肿瘤复发的早期发现。Slavin 等^[3]对 161 例 TRAM 乳房再造平均随访 5.4 年,17 例(10.6%)局部复发,复发率与肿瘤分期密切相关,但不影响患者生存率。乳房再造不妨碍乳房切除术后进行化疗和放疗,其治疗原则和非再造患者相同,乳房假体不阻挡或增加组织对放射线的吸收,而硅胶假体不会引起全身免疫反应,不增加乳腺肿瘤的发生率。

总之,随着生活水平的提高,患者对生存质量的要求不断增强,理想的治疗应该兼顾肿瘤学的安全和美学的满意两方面。I、II 期乳腺癌在改良根治术的同时行乳房再造是安全可靠的,可减少皮下积液和上肢水肿的发生率。TRAM 可同时进行腹部整形,假体的植入更简单易行。

参 考 文 献

- 1 Hartrampf CR. Abdominal wall competence in transverse abdominal island flap operations. *Ann Plast Surg*, 1984, 12: 139 - 146.
- 2 元发芝,陈雪君,顾建英,等. 应用下腹部横行腹直肌肌皮瓣的乳房再造. *中华整形外科杂志*, 2001, 17(6): 341 - 343.
- 3 Slavin SA, Schnitt SJ, Duda RB, et al. Skin - sparing mastectomy and immediate reconstruction: oncologic risks and aesthetic results in patients with early - stage breast cancer. *Plast Reconstr Surg*, 1998, 102: 49 - 62.
- 4 Nohira K, Shintomi H, Yamamoto Y. Breast reconstruction with TRAM flap. *Plast Surg JPN*, 1997, 40: 655 - 661.
- 5 Kroll SK, Schusterman MA, Reece GP, et al. Breast reconstruction with myocutaneous flaps in previous irradiated patients. *Plast Reconstr Surg*, 1994, 93: 460.
- 6 Hakelius L, Ohlsen L. A clinical comparison of the tendency to capsular contracture between smooth and textured gel - filled silicone mammary implants. *Plast Reconstr Surg*, 1992, 90: 247

(收稿日期:2004 - 01 - 09)

(修回日期:2004 - 06 - 02)

作者: [王成锋, 赵平](#)
作者单位: [中国医学科学院肿瘤医院, 中国协和医科大学肿瘤医院, 北京, 100021](#)
刊名: [中国微创外科杂志](#) **ISTIC**
英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF MINIMALLY INVASIVE SURGERY](#)
年, 卷(期): 2004, 4(5)
被引用次数: 4次

参考文献(11条)

1. McKenna S; Eatock M [The medical management of pancreatic cancer: A review](#) [外文期刊] 2003(02)
2. 赵平 [我国胰腺癌诊治策略的研究](#) [期刊论文]-[胰腺病学](#) 2002(04)
3. Smith JP; Stock E; Orenberg EK [Intratumoral chemotherapy with a sustained-release drug delivery system inhibits growth of human pancreatic cancer xenografts](#) [外文期刊] 1995(06)
4. Gagner M; Milone L; Turner P [Laparoscopic surgery for pancreatic tumors, an uptake](#) 2004(02)
5. Taschereau R; Roy R; Pouliot J [Relative biological effectiveness enhancement of a 125I brachytherapy seed with characteristic X-rays from its constitutive materials](#) [外文期刊] 2002(7)
6. Tapen EM; Blasko JC; Grimm PD [Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy](#) 1998
7. Gelblum DY; Potters L; Ashley R [Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation](#) [外文期刊] 1999(1)
8. Nakao A; Kaneko T [Intravascular ultrasonography for assessment of portal vein invasion by pancreatic carcinoma](#) [外文期刊] 1999(09)
9. 张凯; 傅军; 张伟 [ATP生物荧光法技术在卵巢癌体外药物敏感性检测中的应用](#) 2003(01)
10. Kornmann M; Beger HG; Link KH [Chemosensitivity testing and test-directed chemotherapy in human pancreatic cancer](#) 2003
11. Rosty C; Christa L; Kuzdzal S [Identification of hepatocarcinoma-intestine-pancreas/pancreaticistis-associated protein 1 as a biomarker for pancreatic ductal adenoma by protein biochip technology](#) 2002

引证文献(4条)

1. 胡冰 [内镜姑息性治疗中晚期胆胰肿瘤的现状与展望](#) [期刊论文]-[中国微创外科杂志](#) 2007(8)
2. 陈汝福, 林青 [胰头癌与胰头肿块型慢性胰腺炎的鉴别和治疗](#) [期刊论文]-[岭南现代临床外科](#) 2010(6)
3. 陈汝福, 林青, 王捷 [常见胰腺肿块的个体化诊治](#) [期刊论文]-[岭南现代临床外科](#) 2009(2)
4. 陈汝福, 林青, 唐启彬, 周泉波, 周嘉嘉, 郭宁, 王捷 [常见胰头部肿块的外科治疗](#) [期刊论文]-[外科理论与实践](#) 2010(2)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhonggwkwkzz200405018.aspx