



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.001
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.001
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(3):255-259.

· 述评 ·

胰腺癌临床研究的热点问题

隋宇航, 孙备

(哈尔滨医科大学附属第一医院 胰胆外科, 黑龙江 哈尔滨 150001)



孙备

摘要

胰腺癌是消化系统恶性程度最高的肿瘤, 多年来胰腺癌的诊断及治疗始终是国内外学者研究的热点与难点, 其治疗理念也在艰难的探索中不断更新与完善。目前, 胰腺癌临床研究的热点问题体现如下: 向多学科合作模式的转变、潜在可治愈胰腺癌的定义、新辅助化疗的应用、如何提高 R₀ 切除率、微创手术在胰腺外科的应用以及加速康复外科的应用价值等, 笔者结合最新文献与笔者经验针对上述若干问题进行阐述。

关键词

胰腺肿瘤; 多学科合作; 新辅助化疗; 加速康复外科
中图分类号: R735.9

Hot issues in clinical research of pancreatic cancer

SUI Yuhang, SUN Bei

(Department of Pancreatic and Biliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract

Pancreatic cancer is the most malignant tumor of the digestive system. The diagnosis and treatment of pancreatic cancer have always been hot and difficult problems, and the concepts for its treatment are continuously being updated and improved in an arduous journey of exploration. At present, the hot issues of pancreatic cancer in clinical research include the transformation of multiple disciplinary team model in the treatment of pancreatic cancer, the definition of potentially resectable pancreatic cancer, the application of neoadjuvant chemotherapy, the way to improve the R₀ resection, the utilization of minimally invasive surgery and the application value of enhanced recovery after surgery. Here, the above-mentioned issues are discussed, based on the latest literature and the authors' own experience.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Multidisciplinary Collaboration; Neoadjuvant Chemotherapy; Enhanced Recovery After Surgery

CLC number: R735.9

近年来, 随着医学技术的发展和诊断水平的提高, 胰腺癌的发病率逐年上升。最新数据统计表明, 我国胰腺癌的发病率在恶性肿瘤中居第8位,

且持续上升, 5年存活率仅为7.2%^[1-2]。虽然胰腺癌的治疗理念及手术方式不断更新, 但其诊治现状仍不乐观, 患者的预后大多没有得到明显的改善。因此, 胰腺癌作为一直以来被重点研究的疾病, 在临床实践中仍存在若干热点问题, 掌握胰腺癌最新的发展与面临的问题对外科医生而言具有重要的意义和价值。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(8167058381372613)。

收稿日期: 2019-02-12; **修订日期:** 2019-02-28。

作者简介: 孙备, 哈尔滨医科大学附属第一医院主任医师, 主要从事肝胆胰外科方面的研究。

通信作者: 孙备, Email: sunbei70@tom.com

1 从 Surgery First 向 MDT 治疗模式的转变

回顾30年来胰腺癌外科治疗的发展,外科医生对其手术的掌握程度逐渐提高。国外数据^[3-4]显示,外科医生行PD的手术时长和患者术后住院天数在逐渐减少,但回顾这些胰腺癌患者的预后情况,他们的长期存活情况在过去的30年并未得到明显的改善^[5]。不难看出,对于外科医生而言,手术技术的提高并没有给胰腺癌患者带来更多的获益,外科手术已发挥到了极致。虽然手术切除仍是胰腺癌治愈的唯一可能方式,但因其起病隐匿,20%~30%的患者往往就诊时已到达进展期,失去了手术切除的机会。而对于可切除或可能切除的患者来讲,手术切除是否一定能带来生存获益在临床实践中充满了极大的不确定性。因此,围手术期综合治疗已成为当前研究的热点问题,如新辅助化疗、放疗等,使不可切除向可能切除转变,可能切除向可切除转变,这些转变均体现了如今胰腺癌的治疗理念正从外科学转向肿瘤学,从形态学转向生物学,而归根结底是从Surgery First向MDT治疗模式的转变^[6]。中国抗癌协会胰腺癌专业委员会(PCCA)最新发布的《胰腺癌综合诊治指南(2018版)》(以下简称新版指南)也推荐在胰腺癌患者诊疗的各个过程中均应开展MDT讨论并贯穿始终^[7]。

2 潜在可治愈胰腺癌的定义

随着对胰腺癌的临床研究和生物学行为的深入了解,人们发现一些以前认为无法切除的局部晚期胰腺癌可以切除,甚至可以做到R₀切除,这也就产生了介于可切除和不可切除之间的概念,即可能切除胰腺癌,其意义也在不断变迁。可切除与可能切除的标准更多的是从解剖学角度去划分的,而2008年Katz等^[8]首次提出了可能切除胰腺癌的生物学标准,定义为:临床发现可疑但未被证实发生远处转移的潜在可切除肿瘤,包括CA19-9 >500 U/mL或通过活检、PET-CT诊断为区域淋巴结转移,体现了胰腺癌的诊疗理念由解剖学上升为生物学。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)每年更新的《NCCN胰腺癌临床实践指南》中均提及可切除胰腺癌与可能切除胰腺癌的概念及意义,而2016年美国临床肿瘤协会(American Society of

Clinical Oncology, ASCO)发布的《潜在可治愈胰腺癌临床实践指南》^[9]却给予了独到的分类方法,该指南首次提出了“潜在可治愈”的概念,将可切除和可能切除的胰腺癌统称为潜在可治愈胰腺癌,如此分类是因为在临床实践中“可能切除”的定义过于模糊,随意性较强,故将初诊时建议直接手术切除和新辅助化疗后手术切除的患者归为此类,体现了胰腺癌的临床研究由外科学上升为肿瘤学。而无论如何转变,胰腺癌能否切除应从三个方面考虑:局部病灶因素、患者的一般情况和医疗资源因素^[10],治疗应遵循个体化原则,达到真正意义上的精准治疗。

3 新辅助化疗在胰腺癌治疗中的应用

在MDT模式下,针对可能切除胰腺癌的患者于术前给予新辅助化疗为手术切除创造条件已是众望所归,然而,对于是否应该使用新辅助化疗来治疗可切除的胰腺癌,还存在很多争议。新辅助化疗的优势在于:(1)胰腺癌术后并发症多且复杂,患者术前全身状况较好,可一定程度上耐受化疗从而有效的抑制原发灶甚至消除微小转移灶。(2)患者可以在治疗期间评估和筛查肿瘤的生物行为并对肿瘤重新分期,有助于制定个体化治疗方案,避免给患者带来不必要的创伤从而使患者获益。(3)可使瘤体缩小达到降期效果,让患者获得更高的淋巴结阴性率、手术切除率及R₀切除率^[11]。(4)可造成胰腺组织纤维化,使术后出血风险降低且不增加术后并发症率^[12-13]。(5)明确肿瘤对化疗药物的敏感性,便于制定术后辅助化疗方案。虽然新辅助化疗有上述的优势,但也存在较多的局限性,如胰腺癌的化疗敏感度低,疗效较差,完全缓解率不到4%,远低于其他肿瘤疾病治疗效果^[14];患者在接受化疗期间,肿瘤一旦进展便失去了手术切除的机会;治疗费用昂贵、患者依从性不高使得国内无法广泛开展等。尽管新辅助化疗的作用与价值还存在诸多争议,但以其为代表的术前综合治疗正符合当下MDT治疗理念,在曲折中不断地发展与完善,为患者争取更多的生存机会。

4 提高手术 R₀ 切除率

新版指南建议将距切缘1 mm内无肿瘤细胞浸润定义为R₀切除,否则为R₁切除,肉眼可见的肿

瘤残留为R₂切除,此定义与欧洲标准的“1 mm”原则基本一致^[15]。目前根治性R₀切除术仍是胰腺癌最有效的外科治疗方法,是影响患者预后的核心因素,若能达到R₀切除,患者的5年生存率可达20%^[16],所以,如何提高胰腺癌手术的R₀切除率始终是胰腺外科医生极为重视的问题和努力的方向。笔者认为,提高R₀切除率可从四个方面着手:(1)重视高危人群筛查,提高胰腺癌早期诊断率。大量报道证明早期胰腺癌的手术切除率及5年生存率均明显高于中晚期患者。(2)强调胰腺癌术前可切除性评估,准确细致的术前评估胰腺癌切除的可能性是提高R₀切除率的重要环节,通过增强CT、增强MRI等影像学检查以及CEA、CA19-9等实验室检查,判断肿瘤与周围血管的关系,评价R₀切除是否可行。(3)重视术前新辅助化疗的作用,正如上文所提,新辅助化疗可使部分胰腺癌患者达到肿瘤降期效果,使肿瘤由不可切除变为可能切除或可切除,从而提高R₀切除率。(4)精准外科操作,优先动脉入路。对于部分可能切除胰腺癌的患者,为了达到R₀切除,常需联合血管切除重建,手术难度风险增大,尤其对于动脉受累的患者,联合动脉切除常不能达到R₀切除的效果,因此优先动脉入路可预先判断是否能达到R₀切除再依情况进行胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)或胰体尾切除术。

5 微创手术在胰腺癌治疗中的应用

如今在“万术皆可微创”的时代背景下,微创手术在胰腺癌的治疗中也逐渐广泛应用,而腹腔镜作为微创的主流技术之一在给患者带来获益的同时也给胰腺外科医生带来了困难和挑战。以PD为例,腹腔镜PD(laparoscopic pancreatoduodenectomy, LPD)近年来不断被各医疗机构开展,研究表明,相比于开腹手术,LPD的手术安全性、淋巴结清扫数目和R₀切除率并无显著性差异,但可显著降低患者住院时间和整体并发症发生率^[17-19]。近期另有报道^[20]:LPD术后病死率约为开腹手术的5倍而被迫终止试验,由此可见,其在临床的应用价值和前景尚需更多循证医学证据。LPD作为一种复杂且高风险的手术,学习曲线长,各中心应结合自身医疗资源及医生经验而选择适当的手术方式,避免盲目追求微创化而使患者由“微创”变为“巨创”。机器人辅

助PD(robotic-assisted pancreatoduodenectomy, RPD)是更加精细稳定的微创手术,目前是胰腺癌外科治疗的顶尖技术,一经问世便被广大外科医生所接受。与开腹手术相比,RPD有助于减少术中出血量、缩短术后住院时间,在淋巴结清扫和R₀切除率方面也更具优势^[21-22],但因其过长的学习曲线与昂贵的治疗成本,在国内开展较少。无论是LPD还是RPD,其作为胰腺癌外科微创治疗的前沿技术是未来临床的必然发展趋势。

6 加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)理念在胰腺外科中的应用实践

ERAS是指在MDT的模式下,以促进患者康复、减少创伤应激反应、缩短住院时间、降低医疗费用为治疗理念的一系列围手术期处理措施,近年来已逐渐被外科接受并采纳。国内外均先后制定了ERAS管理指南^[23-25],这些指南均对肝胆胰外科学术后的ERAS管理做了详尽的推荐。在拟行PD的患者中,ERAS理念主要体现在:术前准备、手术微创化、术中液体管理、术后营养支持、疼痛及引流管管理等方面。目前已有多项研究^[26-28]表明,ERAS可缩短患者术后住院时间、提高生活质量、降低医疗费用,而不增加术后并发症发生率、病死率和再入院率,其应用于胰腺外科手术安全可靠。然而,由于胰腺手术难度大、风险高,术后并发症非常复杂,国内医疗机构尤其是胰腺外科应用ERAS管理相对滞后且大多模仿结直肠外科的管理模式,目前仍存在较多的问题和争议,如患者的依从性、术后胃管及引流管拔出时间等,尚缺乏足够的循证学依据。综上,ERAS在胰腺外科的稳步发展有待于我国各中心的进一步临床研究,而其最终目的是让患者最大获益,避免照本宣科、适得其反。

7 小结

综上所述,近10年来我国胰腺癌的外科手术技术、辅助治疗及围手术期管理措施均取得了巨大的进步,但胰腺癌患者的长期存活率并没有得到显著的提高。胰腺外科医生应围绕上述热点问题展开更多的临床试验,获得更多高级别的循证医学证据,以期为患者带来更佳预后。

参考文献

- [1] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5):e555–567. doi: 10.1016/S2214–109X(18)30127-X.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115–132. doi: 10.3322/caac.21338.
- [3] Cameron JL, Riall TS, Coleman J, et al. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies[J]. *Ann Surg*, 2006, 244(1):10–15. doi: 10.1097/01.sla.0000217673.04165.ea.
- [4] Cameron JL, He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 220(4):530–536. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.031.
- [5] Winter JM, Brennan MF, Tang LH, et al. Survival after resection of pancreatic adenocarcinoma: results from a single institution over three decades[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(1):169–175. doi: 10.1245/s10434–011–1900–3.
- [6] 杨尹默. MDT模式下胰腺癌治疗理念更新与转变[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(7):724–727.
Yang YM. The mode of MDT gives rise to the concept modification about surgical treatments of pancreatic carcinoma[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2017, 37(7):724–727.
- [7] 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌综合诊治指南(2018版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(10):2109–2120. doi:10.3969/j.issn.1001–5256.2018.10.011.
Pancreatic Cancer committee of Chinese Anti-Cancer Association. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2018 version)[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2018, 34(10):2109–2120. doi:10.3969/j.issn.1001–5256.2018.10.011.
- [8] Katz MH, Pisters PW, Evans DB, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: the importance of this emerging stage of disease[J]. *J Am Coll Surg*, 2008, 206(5):833–846. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.12.020.
- [9] Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21):2541–2556. doi: 10.1200/JCO.2016.67.5553.
- [10] 孙备, 冀亮. 胰十二指肠可切除性的评估[J]. *中华普外科手术学杂志:电子版*, 2015, 9(4):250–252. doi:10.3877/cma.j.issn.1674–3946.2015.04.079.
Sun B, Ji L. Assessment of resectability in patients with proximal pancreatic and periampullary malignancy[J]. *Chinese Journal of Operative Procedures of General Surgery: Electronic Version*, 2015, 9(4):250–252. doi:10.3877/cma.j.issn.1674–3946.2015.04.079.
- [11] Wolff RA. Adjuvant or Neoadjuvant Therapy in the Treatment in Pancreatic Malignancies: Where Are We?[J]. *Surg Clin North Am*, 2018, 98(1):95–111. doi: 10.1016/j.suc.2017.09.009.
- [12] Araujo RL, Gaujoux S, Huguet F, et al. Does pre-operative chemoradiation for initially unresectable or borderline resectable pancreatic adenocarcinoma increase post-operative morbidity? A case-matched analysis[J]. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(8):574–580. doi: 10.1111/hpb.12033.
- [13] Marchegiani G, Andrianello S, Nessi C, et al. Neoadjuvant Therapy Versus Upfront Resection for Pancreatic Cancer: The Actual Spectrum and Clinical Burden of Postoperative Complications[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(3):626–637. doi: 10.1245/s10434–017–6281–9.
- [14] Rombouts SJ, Walma MS, Vogel JA, et al. Systematic Review of Resection Rates and Clinical Outcomes After FOLFIRINOX-Based Treatment in Patients with Locally Advanced Pancreatic Cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(13):4352–4360. doi: 10.1245/s10434–016–5373–2.
- [15] Markov P, Satoi S, Kon M. Redefining the R1 resection in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2016, 23(9):523–532. doi: 10.1002/jhbp.374.
- [16] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5):277–300. doi: 10.3322/caac.20073.
- [17] Poves I, Burdío F, Morató O, et al. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(5):731–739. doi: 10.1097/SLA.0000000000002893.
- [18] de Rooij T, van Hilst J, Topal B, et al. Outcomes of a Multicenter Training Program in Laparoscopic Pancreatoduodenectomy (LAELAPS-2)[J]. *Ann Surg*, 2019, 269(2):344–350. doi: 10.1097/SLA.0000000000002563.
- [19] Wang M, Peng B, Liu J, et al. Practice Patterns and Perioperative Outcomes of Laparoscopic Pancreatoduodenectomy in China: A Retrospective Multicenter Analysis of 1029 Patients[J]. *Ann Surg*, 2019. doi: 10.1097/SLA.0000000000003190. [Epub ahead of print]
- [20] van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(3):199–207. doi: 10.1016/S2468–1253(19)30004–4.
- [21] Liao CH, Wu YT, Liu YY, et al. Systemic Review of the Feasibility

- and Advantage of Minimally Invasive Pancreaticoduodenectomy[J]. World J Surg, 2016, 40(5):1218-1225. doi: 10.1007/s00268-016-3433-1.
- [22] Zimmerman AM, Roye DG, Charpentier KP. A comparison of outcomes between open, laparoscopic and robotic pancreaticoduodenectomy[J]. HPB (Oxford), 2018, 20(4):364-369. doi: 10.1016/j.hpb.2017.10.008.
- [23] Lassen K, Coolsen MM, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations[J]. Clin Nutr, 2012,31(6):817-830. doi: 10.1016/j.clnu.2012.08.011.
- [24] 中国研究型医院学会肝胆胰外科专业委员会. 肝胆胰外科术后加速康复专家共识(2015版)[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(1):1-6. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.01.001. Specialized Committee of Hepatopancreatobiliary Surgery of Chinese Research Hospital Association. Expert consensus on enhanced recovery after hepatopancreatobiliary surgery (2015 edition) [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2016, 15(1):1-6. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.01.001.
- [25] 中华医学会外科学分会, 中华医学会麻醉学分会. 加速康复外科中国专家共识暨路径管理指南(2018)[J]. 中华麻醉学杂志, 2018, 38(1):8-13. doi:10.3760 / cma.j.issn.0254?1416.2018.01.003. Society of Surgery of Chinese Medical Association, Society of Anesthesiology of Chinese Medical Association. Consensus on ERAS and guidelines for pathway management in China(2018) [J]. Chinese Journal of Anesthesiology, 2018, 38(1):8-13. doi:10.3760/cma.j.issn.0254?1416.2018.01.003.
- [26] Coolsen MM, van Dam RM, van der Wilt AA, et al. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery after pancreatic surgery with particular emphasis on pancreaticoduodenectomies[J]. World J Surg, 2013, 37(8):1909-1918. doi: 10.1007/s00268-013-2044-3.
- [27] Braga M, Pecorelli N, Ariotti R, et al. Enhanced recovery after surgery pathway in patients undergoing pancreaticoduodenectomy[J]. World J Surg, 2014, 38(11):2960-2966. doi: 10.1007/s00268-014-2653-5.
- [28] 白雪莉, 张晓雨, 卢芳燕, 等. 肝胆胰外科术后加速康复实施单中心经验[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(1):35-41. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.01.009. Bai XL, Zhang XY, Lu FY, et al. Application of enhanced recovery after hepatopancreatobiliary surgery: a single-center experience[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2016, 15(1):35-41. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2016.01.009.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 隋宇航, 孙备. 胰腺癌临床研究的热点问题[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(3):255-259. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.001

Cite this article as: Sui YH, Sun B. Hot issues in clinical research of pancreatic cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2019, 28(3):255-259. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.03.001

本刊 2019 年各期重点内容安排

本刊 2019 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 1 期 肝细胞癌基础与临床

第 2 期 胆道外科基础与临床

第 3 期 胰腺疾病基础与临床

第 4 期 胃肠肿瘤基础与临床

第 5 期 乳腺、甲状腺肿瘤基础与临床

第 6 期 主动脉疾病基础与临床

第 7 期 肝脏外科手术技术及方法

第 8 期 胆道外科手术技术及方法

第 9 期 胰腺外科手术技术及方法

第 10 期 胃肠外科手术技术及方法

第 11 期 乳腺、甲状腺外科手术技术及方法

第 12 期 血管外科手术技术及方法

中国普通外科杂志编辑部