



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.001

http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.001

Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(9):1231-1235.

· 述评 ·

胰腺癌外科治疗的现状、存在问题与展望

杨尹默

(北京大学第一医院 外科, 北京 100034)



专家介绍: 杨尹默, 北京大学第一医院普通外科主任医师、教授、博士研究生导师, 北京大学肝癌诊疗研究中心副主任。任中华医学会外科学分会胰腺学组副组长, 中国抗癌协会胰腺癌专业委员会委员, 北京医师学会普通外科专家委员会副主任委员, 北京医学会外科学分会委员、肿瘤学分会常务委员, 第三届北京市医疗器械评审专家委员会副主任委员, 美国外科学院会员(FACS)。兼任《中华肝胆外科杂志》副主编, 《中华外科杂志》、《中华医学杂志》、《中华肝脏外科学术学电子杂志》、《中华普通外科杂志》、《中华消化外科杂志》、《英国医学杂志中文版》、《Langenbeck Archives of Surgery》等多本杂志编委。

2004年获北京市优秀教师称号, 2004年获北京大学教学成果二等奖, 2008年获北京市教学成果二等奖、北京大学教学成果一等奖。2009年被评为首都教育先锋教学创新个人。2010年获北京市高校“育人标兵”称号。2010年入选北京大学医学部优秀人才奖励计划。近年来承担国家自然科学基金4项, 北京市自然科学基金3项。发表胰腺疾患临床及基础研究论文百余篇。

摘要

胰腺癌在所有消化道肿瘤中预后最差, 治疗极具挑战性。胰腺癌的治疗模式正在由“surgery first”转变为“MDT”; 对于可能切除的胰腺癌, 提倡开展新辅助治疗, 以提高R₀切除率; 在临床研究之外, 提倡进行标准范围的淋巴清扫; 胰瘘是胰十二指肠切除术后最为严重的并发症, 不同胰腺与消化道重建方式对胰瘘的影响并无显著性差异, 应重视提高吻合质量以降低胰瘘发生率。

关键词

胰腺肿瘤; 放化疗, 辅助; 淋巴结切除术; 胰腺瘘
中图分类号: R735.9

Surgical managements of pancreatic cancer: current status and future directions

YANG Yinmo

(Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

Abstract

The prognosis of patients with pancreatic carcinoma is the poorest of all the digestive system cancers, and the managements are very challenging. Now the treatment mode of pancreatic carcinoma is converting into “MDT” from “surgery first”. Neoadjuvant therapy is advocated for borderline resectable pancreatic carcinoma so as to increase rates of R₀ resection. The standard lymphadenectomy is recommended in routine clinical practice except in special clinical trials. Pancreatic fistula is the severest complication of pancreatoduodenectomy. There are no significant differences in relation of methods of pancreatoenteric anastomosis to the occurrence of postoperative pancreatic fistula, so the quality of the anastomosis and the

收稿日期: 2016-08-15; 修订日期: 2016-08-25。

通信作者: 杨尹默, Email: yangyinmo@263.net

technical skills should be emphasized in order to decrease the incidence of pancreatic fistula.

Key words Pancreatic Neoplasms; Chemoradiotherapy, Adjuvant; Lymph Node Excision; Pancreatic Fistula

CLC number: R735.9

胰腺癌的发病率呈逐年升高态势，在欧美国家中其病死率在所有肿瘤中位居第四，患者总体5年生存率徘徊于5%左右，数十年来无显著改善^[1]。手术切除虽有根治可能，但由于疾病早期缺乏特异临床表现，患者就诊时多因肿瘤局部进展或远位转移等原因，仅有20%左右的胰腺癌患者有切除可能；即使得以手术切除，患者中位生存期亦不足2年，仍多死于肿瘤复发或转移。由于临床表现隐匿、早期诊断率困难、手术切除率低、肿瘤进展迅速、对传统放化疗敏感性差等临床病理特点，胰腺癌在所有消化道肿瘤中预后最差。近20余年来在多学科综合治疗模式（MDT）及循证、精准的理念指导下，围绕胰腺癌的新辅助治疗、辅助治疗、手术指征、术式选择、切除范围等问题，不断有新观点、新技术涌现，有些已达成共识，更多仍存在争议，体现出对疾病本质的曲折认知过程。

1 胰腺癌治疗模式的转变

胰腺癌的传统治疗理念是“surgery first”，突出学科特色，治疗前往往难以完成整体计划，在治疗过程中随意性较强，难以为患者提供全方位的诊疗策略。MDT淡化学科特色，以患者及疾病为中心，通过多学科的会诊及协作为每位患者制定最合理的治疗方案，避免治疗不足及过度，使患者临床受益最大化，是目前提高胰腺癌整体治疗效果的有效手段。由诊断开始，即应有包括外科、影像科、肿瘤科、消化科、放疗等多学科的参与，并贯穿患者诊治的始终。MDT模式在胰腺癌领域的开展与实践，使治疗手段的选择更加“个体化”，针对“适宜的”患者，实施“适宜的”治疗，既要避免治疗“不足”，更要避免治疗“过度”。虽然MDT在国内已有较为普遍的开展，但规范性有待提高。有些MDT流于形式，有些仅针对晚期患者开展，早期及术前患者开展MDT不足。外科医生尤应意识到，MDT团队中的核心是患者，而非任何一个学科，手术切除仅是多学科综合治疗中的一个环节。

2 “可能切除的”胰腺癌与新辅助治疗

胰腺癌传统分类为可切除（resectable）及不可切除（unresectable）。所谓不可切除，除指合并远处转移之患者外，更多为局部进展期即合并或可疑合并周围血管浸润，如胰头癌累及肠系膜上血管、肝总动脉或腹腔动脉干等。随着对胰头癌临床及生物学行为认识的深入，发现传统意义上部分“不可切除的”胰腺癌患者，可以切除甚或可能R₀切除，进而改善患者预后，M. D. Anderson肿瘤中心（MDACC）由此提出“borderline resectable pancreatic cancer”的理念，提倡对这一类胰头癌患者专门进行临床研究^[2]。国内文献将其译为“临界可切除”、“边缘可切除”、“潜在可切除”等，近年多统一为“可能切除”。

目前对可能切除的胰腺癌的定义，来自包括MDACC、美国肝胆胰学会（American Hepato-Pancreato-Biliary Association）、NCCN等专业机构或学术团体，内涵基本一致，均基于胰腺CT等影像学检查，核心标准是肿瘤是否合并血管浸润及受累血管是否可切除重建，其中以NCCN标准应用最为广泛^[3]。

2.1 NCCN 指南对可能切除胰腺癌的定义

(1) 无远处转移；(2) 肠系膜上静脉/门静脉局限受累，狭窄、扭曲或闭塞，但其远近端正常，可切除重建；(3) 肿瘤包裹胃十二指肠动脉或肝动脉局限性包裹，但未浸润至腹腔动脉干；(4) 肿瘤紧贴肠系膜上动脉，但未超过180°。

肿瘤包绕胃十二指肠动脉或局限累及肝总动脉，如后者可切除重建，视为可能切除。无论是胰头癌或胰体尾癌，肠系膜上动脉受累如>180°，则视为不可切除。对于胰头癌，任何范围的腹腔动脉干受累均视为不可切除；对于胰体尾癌，腹腔干受累如>180°，亦为不可切除。

2.2 可能切除的胰腺癌的治疗策略

对于可能切除的胰腺癌患者，直接手术探查还是先行新辅助治疗，存在争议，主要问题是血管受累及联合血管切除后能否做到R₀切除。血管受累及联合血管切除，可导致阳性切缘的因素及

可能性较“可切除”的胰头癌更多更大,如血管受累及切除范围、重建难度及方式等,此外血管受累者原发肿瘤体积多较大,伴有淋巴结转移的机会较多,因此对“可能切除的”的胰腺癌的另一种解读是此类肿瘤极易有切缘阳性。可见,对“可能切除”的胰腺癌行手术治疗,技术层面不是主要问题,关键是如何提高R₀切除率。尝试通过术前化放疗以增加R₀切除率进而改善预后,为新辅助治疗的理论基础。

2.3 新辅助治疗的意义与优势

(1) 减小瘤体或使肿瘤降期,增加阴性切缘的几率;(2) 新辅助治疗期间评估肿瘤的生物行为,如出现远处转移或肿瘤局部进展,则不选择手术治疗,此部分患者即使直接手术,因生物学行为恶劣,亦难以获益;(3) 术后患者如有手术合并症,相当长时间内不能实施化疗,而术前患者多有较好的药物耐受性;(4) 手术可使术野内解剖结构改变,破坏血管供应,局部氧浓度下降,影响到术后放化疗的敏感性,使效力下降,而术前进行可避免上述不足;(5) 及早控制潜在的微转移灶。

尽管目前所有共识与指南性文献均提倡对可能切除的胰腺癌开展新辅助治疗^[4],但对其效果与意义评价仍缺乏高质量的临床研究来佐证,不同中心间新辅助治疗的方案也多有差异,所有结论均建立在单中心回顾性研究的基础上,循证等级不高;对可能切除胰腺癌的定义把握即入组标准,不同术者间亦存在差异。尽管有缺陷,新辅助治疗体现出胰腺癌治疗模式的方向性转变,值得提倡与探索。目前迫切需要解决的问题是:开展前瞻性大样本量的多中心研究,客观评价新辅助治疗及不同治疗方案对可能切除胰腺癌预后的改善作用;开展基础研究,筛选出可能从新辅助治疗中获益的患者亚群;目前对可能切除的胰腺癌的定义以影像及解剖学为基础,需要建立基于治疗敏感性的生物学定义,以更加精准地筛选患者并提高治疗效果。

3 胰腺癌行胰十二指肠切除术的淋巴清扫范围

淋巴清扫范围涉及手术具体问题,数十年来逐步由单中心回顾性研究过渡到多中心前瞻性研究,经历了从“缩小”到“扩大”,又从“扩大”到“标准”的认知过程,目前虽形成有一

定共识,但仍然存在很大争议。尽管目前指南或共识性文献建议行标准范围的淋巴清扫,但何为“标准”,临床实践中术者的接受与认知程度差异较大,表现为对指南或共识的依从性不高,往往以个人经验或主观性判断为主导,经常以源于个案的成功或失败的经验作为判断取舍的标准。导致这种现状的原因是前述研究存在样本量、可比性等方面的不足,循证等级有限;其次是胰腺癌治疗效果差,即使得以手术切除,患者仍多于短期内死于复发或转移,术者出于提高根治性的目的,勇于实践和探索,以求最大限度地改善患者预后。

3.1 最少淋巴结清扫数量

在提倡行标准范围淋巴清扫的大背景下,避免盲目及无益扩大切除的同时还需保障必要的根治性,因此还面临最少淋巴结清扫数量的问题,因为一定数量的淋巴结有助于准确的N分期及提高根治性,如何定义最少的淋巴结清扫数量,也是近年来的热点问题。基于大样本量的回顾性研究,目前共识为应至少清扫15枚以上的淋巴结。前述前瞻性研究中标准范围清扫的平均淋巴结数量在13~17枚之间,因此定义最少数量为15枚,具有循证依据及合理性。

美国AJCC(American Joint Committee on Cancer)胰腺癌分期将区域淋巴结有否转移分别定义为N₀及N₁,Valsangkar等^[4]分别回顾美国SEER数据库14 907例胰腺癌患者及哈佛大学3 496例胰腺癌的资料,两组研究发现淋巴结清扫数目越多,N₁分期所占比例越高,相应N₀期患者比例越低;而对于N₀期患者,淋巴结清扫数目越多,患者预后越好。以上数据说明一定数量的淋巴结对于患者准确分期的重要性,此外,病理科标准化的检测也是保障标本中淋巴结检出数量的重要基础。

3.2 胰十二指肠切除标准范围的淋巴清扫

如图1所示^[5],包括:幽门上及下淋巴结(LN5、LN6),肝总动脉前方淋巴结(LN8a),肝十二指肠韧带淋巴结(肝总管、胆总管及胆囊管淋巴结, LN12b1、12b2、12c),胰十二指肠背侧上缘及下缘淋巴结(LN13a-b),肠系膜上动脉右侧淋巴结(LN14a-b),胰十二指肠腹侧上缘及下缘淋巴结(LN17a-b)。完整切除钩突,肠系膜上动脉右侧180°做到骨骼化。上述淋巴结与标本整块切除。不建议常规清扫肝动脉后方(LN8p)及腹主动脉旁(LN16b1)淋巴结,不建

议清扫腹腔动脉干(LN9)、胃左动脉(LN7)及脾动脉周围(LN11)淋巴结,不建议全周清扫肠系膜上动脉周围淋巴结(LN14d-c)。

2014年,中华医学会外科学分会胰腺外科学组发表了“胰腺癌诊治指南(2014)”,有关淋巴清扫范围的阐述基本与国际接轨^[4],通过在国内多个城市的宣讲,在提倡规范化淋巴清扫范围的同时,也体现了该领域的现状、争议及进展。

是否常规行16组或亚组的淋巴清扫,在既往关于此问题的讨论中最具争议。前述前瞻性研究提示,包括部分或全部16组淋巴结在内的扩大清扫未能改善患者预后,16组淋巴结为第三站淋巴结,其转移应等同于远处转移,故对合并有16组淋巴结转移的患者,应放弃切除手术。但也有不同意见,胰头特别是钩突部淋巴引流的具体路径仍不明确,简单认为16组淋巴结为第三站淋巴结而放弃切除或清扫,未免过于武断,对于钩突部肿瘤其可能为第二站淋巴结;16b1组淋巴结在探查与切除平面之内,易于清扫。因此多有学者认为即使16组淋巴结有转移,只要未形成融合性转移,在原发灶可切除的情形下,仍可选择行切除手术。

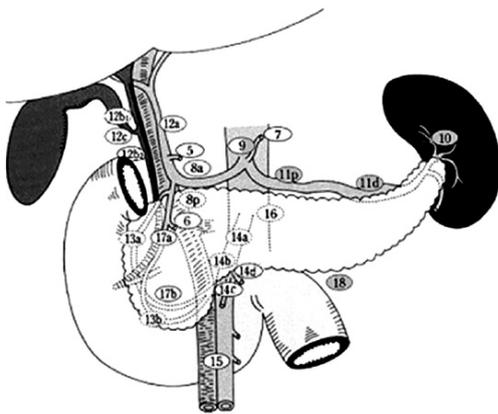


图1 胰十二指肠切除术标准的淋巴结清扫范围(灰色表示)
Figure 1 Standard scope of lymph node dissection in pancreaticoduodenectomy (indicated in gray)

3.3 阳性淋巴结数目对患者预后评价的意义

Strobel等^[6]回顾性研究海德堡大学811例胰头癌行胰十二指肠切除患者的资料,淋巴结清扫中位数值为24枚,多因素分析发现阳性淋巴结数目是患者预后的独立风险因素,只检出有1枚转移性淋巴结的患者预后与 N_0 患者预后近似;转移性

性淋巴结数目为2~3枚时,患者术后中位生存期为26.1个月,4~7枚时为21.9个月, ≥ 8 枚时为18.3个月,之间有极显著性差异;16组淋巴结有转移的患者,预后与8枚以上转移性淋巴结患者近似。上述研究提示应对 N_1 即区域淋巴结有转移的患者按转移数目分层研究,因其对预后的影响存在显著性差异。当然,上述结论是以一定基数的淋巴结清扫数量为基础的。

拟定中的AJCC分期第8版拟将胰腺癌区域淋巴结转移分为3种情况: N_0 ,无淋巴结转移; N_1 ,1~3枚转移性淋巴结; N_2 , ≥ 4 枚转移性淋巴结,其间患者预后具有显著性差异^[7]。

4 胰十二指肠切除术后胰瘘

随着手术技术及围术期处理的进步,胰十二指肠手术切除率及安全性均有较大提高,围术期病死率已降至 $< 3\%$,但并发症发生率仍高达30%~60%,在该术式的诸多并发症中以胰瘘最常见,其是导致后续其他并发症(如胃排空延迟、感染、出血)发生甚至死亡的主要原因。如何在切除标本后进行安全可靠的胰腺与消化道的重建,避免发生胰瘘,数十年来此问题在困扰术者的同时,也不断促进对重建术式的改良。

胰瘘问题既往更多是标准问题。2005年,国际胰瘘研究小组(International Study Group of Pancreatic Fistula, ISGPF)发布了术后胰瘘的诊断标准及分级,即手术3 d后任何流量的腹腔引流物淀粉酶测定值高于血清值 > 3 倍者,即可诊断为胰瘘,并根据严重程度量化分为A、B、C 3级^[8]。其中,A级胰瘘多为生化检测意义层面,无特别临床意义;C级最严重,多继发感染、出血,须行介入治疗甚至再次手术干预,病死率可高达35%~40%;而B级则介于两者之间。2010年,中华医学会外科学分会胰腺外科学组发布了《胰腺术后外科常见并发症预防及治疗的专家共识(2010)》^[9]。上述两个指南性文献的发表,规范了胰瘘的定义标准,为学术交流、临床研究及术式评价提供了基础。

胰瘘问题目前更多是吻合质量问题。胰瘘发生的危险因素可概括为患者因素、术中因素、术者因素等。患者因素包括年龄、性别、黄疸、胰腺质地、胰管直径、原发疾病类型等;术中因素包括术中出血量、重建方式等;术者因素包括

术者经验及对某一重建术式的熟悉程度等。在上述危险因素中,较公认的客观指标是胰腺质地及胰管直径,即合并慢性胰腺炎者胰痿发生的风险较低。目前,重建方式对胰痿的影响存在争议,主要原因是难以排除术者经验即技术性因素对胰痿发生的影响。胰痿的相关临床研究中,前两类指标属客观指标,便于量化统计,研究结论也多以其为基础,而技术性因素则主观性较强,难以量化评估,往往被忽略。此种模式下的研究多为单中心回顾性研究,结论说服力较低,也导致不断涌现的各种改良术式间结果不一,难有结论性的一致意见。可见,关于胰痿的临床研究具有一定复杂性,影响因素众多,但最重要的技术性因素对胰痿的影响不可或缺,否则难以客观评价某一术式的优势及不足。吻合方式的选择属形式范畴,吻合细节及吻合质量属内容范畴。内容决定形式,在同时有多种选择、难辨优劣的情况下,更应注重吻合细节及吻合质量。

综上,胰腺癌的临床研究进展虽多,但突破较少,热点很多,但亮点很少,提高胰腺癌的诊治水平仍任重道远。在治疗策略层面,改善胰腺癌患者预后的根本出路,有赖于早期诊断、外科手术、敏感的化疗及靶向药物的联合应用。未来的研究方向应更多注重于肿瘤生物学行为的相关研究,在基础与临床之间不断转化,并相应采取个体化的诊治措施与方案选择。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [2] Varadhachary GR, Tamm EP, Abbruzzese JL, et al. Borderline respectable pancreatic cancer: Definitions, management, and role of preoperative therapy[J]. Ann Surg Oncol, 2006, 13(8):1035-1046.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma[S]. Version 1.2016. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- [4] Valsangkar NP, Bush DM, Michaelson JS, et al. N0/N1, PNL, or LNR? The effect of lymph node number on accurate survival prediction in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. J Gastrointest Surg, 2013, 17(2):257-266.
- [5] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南(2014年版)[J]. 中华外科杂志, 2014, 52(12):881-887. Pancreatic Surgery Group, Surgery Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of pancreatic cancer (2014 edition)[J]. Chinese Journal of Surgery, 2014, 52(12):881-887.
- [6] Strobel O, Hinz U, Gluth A, et al. Pancreatic adenocarcinoma: number of positive nodes allows to distinguish several N categories[J]. Ann Surg, 2015, 261(5):961-969.
- [7] Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional Validation Study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N Staging in Patients with Pancreatic Adenocarcinoma[J]. Ann Surg, 2016. [Epub ahead of print]
- [8] Bassi C, Dervenis C, Butturini G, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition[J]. Surgery, 2005, 138(1):8-13.
- [9] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组, 中华外科杂志编辑部. 胰腺术后外科常见并发症预防及治疗的专家共识(2010)[J]. 中华外科杂志, 2010, 48(18):1365-1368. Pancreatic Surgery Group, Surgery Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Surgery. Expert consensus on prevention and management of common complications after pancreatic surgery (2010)[J]. Chinese Journal of Surgery, 2014, 52(12):881-887.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 杨尹默. 胰腺癌外科治疗的现状、存在问题与展望[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(9):1231-1235. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.001

Cite this article as: Yang YM. Surgical managements of pancreatic cancer: current status and future directions[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(9):1231-1235. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.09.001