

努力推进胰腺癌规范治疗

张群华, 陈宗祐

张群华, 陈宗祐, 复旦大学附属华山医院普外科 上海市 200040

张群华, 教授, 擅长肝(肝移植), 胰、胆道疾病, 胃肠道肿瘤, 甲状腺及乳腺疾病等普外科疾病的诊治。

通讯作者: 张群华, 200040, 上海市, 复旦大学附属华山医院普外科, qunhuazh@sh163.net

电话: 021-62489999-1710

收稿日期: 2007-05-14 修回日期: 2008-11-20

接受日期: 2008-11-24 在线出版日期: 2008-12-08

Emphasis on the standardization of therapy for pancreatic cancer

Qun-Hua Zhang, Zong-You Chen

Qun-Hua Zhang, Zong-You Chen, Department of General Surgery, Huashan Hospital Affiliated to Fuda University, Shanghai 200040, China

Correspondence to: Qun-Hua Zhang, Department of General Surgery, Huashan Hospital Affiliated to Fuda University, Shanghai 200040, China. qunhuazh@sh163.net

Received: 2007-05-14 Revised: 2008-11-20

Accepted: 2008-11-24 Published online: 2008-12-08

Abstract

Early pancreatic cancer is rarely discovered, and most patients are diagnosed at the middle or advanced stage. A number of clinical doctors treat operation indications differently, so many patients with resectable pancreatic cancer do not obtain a curable therapy due to this unstandardized process. This review aims to provide references for clinicians and press forward the unstandardized therapy of pancreatic cancer.

Key Words: Pancreatic cancer; Diagnosis; Standardized therapy; Operation indication

Zhang QH, Chen ZY. Emphasis on the standardization of therapy for pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(34): 3819-3821

摘要

早期胰腺癌极少被发现, 大多数临床胰腺癌患者已属中晚期。部分临床医生对患者的手术指征宽严度的把握不一, 相当多可切除胰腺癌患者未获得合理的治愈性治疗。本文旨在推进胰

腺癌的规范治疗, 为临床医生治疗该疾病提供参考。

关键词: 胰腺癌; 诊断; 规范治疗; 手术指征

张群华, 陈宗祐. 努力推进胰腺癌规范治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16(34): 3819-3821

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3819.asp>

0 引言

临床研究发现, 早期胰腺癌屈指可数, 大量的临床患者是中晚期胰腺癌患者。部分临床医生对这些患者的手术指征宽严度的把握出现了偏差。在中小城市胰腺癌手术切除率低于5%, 而大城市胰腺癌手术切除率可高达36%。由此推测相当多可切除胰腺癌的患者未获得合理的治愈性治疗。那么胰腺癌根治术作为高难度手术是否应该向中小城市普及。众多专家持质疑态度。问题的焦点是胰十二指肠切除术不仅手术难度大, 更重要的是术后围手术期的处理和并发症的处理十分棘手^[1-4]。临床资料表明胰腺外科专业组施行胰十二指肠切除术的死亡率和并发症明显低于非专业组^[5]。因此, 中小城市外科医生应及时将胰腺癌患者转诊到大城市胰腺癌诊治中心治疗应该形成共识。

1 胰腺癌治疗

在胰腺癌规范治疗中, 引起外科医生重视和困惑的是淋巴结清扫的有效性和神经丛清除的精确性^[6]。我们曾报道了2340例胰腺癌临床流行病学调查, 发现胰腺癌根治术后5年生存率仅为8%^[7]。淋巴结转移情况是影响预后的主要原因之一。因此, 提高临床外科医生廓清淋巴结转移癌灶技术对提高胰腺癌患者的预后是至关重要的。

我们时常碰到手术中按血管骨骼化清扫淋巴结, 但病理报告只有几个淋巴结受到浸润。华山医院曾用显微镜法找淋巴结, 70例胰腺癌标本中每例平均可找到30多枚淋巴结, 最多可高达60多枚淋巴结。我们主张胰头癌根治术中应清扫肠系膜上静脉周围或腹主动脉旁淋巴结。这一区域是胰腺癌转移的好发部位。其根据是

■背景资料

早期胰腺癌屈指可数, 大量的临床患者是中晚期胰腺癌患者。部分临床医生对这些患者的手术指征宽严度的把握出现了偏差。相当多可切除胰腺癌的患者未获得合理的治愈性治疗。临床资料表明胰腺外科专业组施行胰十二指肠切除术的死亡率和并发症明显低于非专业组。因此, 中小城市外科医生应及时将胰腺癌患者转诊到大城市胰腺癌诊治中心治疗应该形成共识。

■同行评议者

郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

■研发前沿

胰腺癌的早期诊断, 早期治疗仍是关注的焦点, 有待于去认真思考和拓展。

华山医院胰腺癌诊疗中心对近70例胰腺癌术后标本进行显微镜法分离寻找定位检查, 发现肠系膜上动脉旁和腹主动脉旁淋巴结转移率高达50%^[8]。甚有学者提出应该重视胰腺癌前哨淋巴结的清扫问题, 认为胰腺癌扩大根治术过度淋巴结清扫会影响患者阻遏癌转移的免疫自然屏障, 因此适度掌握胰腺癌淋巴结清扫范围已成为胰腺外科专家争议的热点。

有研究报道直径小于2 cm的胰腺癌术后5年生存率为19%-41%。而直径小于1 cm的微小胰腺癌术后5年生存率可达67%。早期胰腺癌特指肿瘤直径小于2 cm, 且仅局限于胰腺实质内, 无胰腺外浸润及淋巴结转移。肿瘤可切除标准很大程度上依赖医生的临床技能。门静脉系统累及和淋巴结转移不再是手术切除的禁忌, 但肿瘤侵犯门静脉并有癌栓形成, 浸润肝动脉和肠系膜上动脉是否是手术切除禁忌还需论证。薄层增强螺旋CT对反映胰腺癌浸润周围血管的精确性更高。现已公认螺旋CT的双相扫描对判断可切除正确率达90%。因此对于胰腺癌患者的影像学检查应首选薄层螺旋CT的胰腺检查。国外临床医生热衷于磁共振扫描成像(MRI)、数字减影血管造影(DSA)、正电子发射扫描(PET)。我们对临床判断胰腺癌可切除的参数主要是CT、MRI。较少采用腹腔镜探查。

对早期胰腺癌应该采用经典的胰十二指肠切除术(whipple), 对2、3期的胰腺癌进行扩大范围的切除, 包括易被累及的淋巴结和神经组织的清扫。由于对多数局部进展期肿瘤已侵犯门静脉, 肠系膜上静脉或肠系膜上动脉患者施行了扩大的胰腺癌根治术, 手术切除率达47%, 5年生存率23%, 较传统胰十二指肠切除术有所提高。区域性全胰切除术和胰腺癌联合脏器切除术, 手术风险高, 能否有效提高生存期有待于观察, 需严格掌握手术指征。单纯手术切除者疗效差, 局部复发率高达86%, 腹膜后种植率40%, 肝转移率达60%-90%, 切缘阳性者术后生存期不到1年。由此而提出胰腺癌综合治疗的观念, 包括术前的放化疗、胰腺癌术中放疗和术后放化疗。由于肿瘤的异质性和个体差异, 目前如何确定先放化疗还是后放化疗对患者个体而论, 需要进行仔细分析肿瘤的临床分期、体质、与邻近血管浸润程度。尤其要注意介入治疗对于肿瘤大于5 cm、经CT证实肿瘤与固围血管界限不清或有侵犯者是适用的。因为介入化疗后可以在血管和胰腺癌中间产生炎性水帘有利于手术分离。对于小胰癌, 通常采用扩大的胰十二指肠切除术, 术后常规静脉化疗或区域性介入化疗, 巩固疗效。局部进展期胰腺癌包括临床II期(T3N0M0)

和III期肿瘤(T1-3N1M0)。局部进展期肿瘤由于肿瘤大小不一, 对周围脏器血管侵犯程度不同, 淋巴结转移情况也不同, 因此术式选择不同。即使II期胰头癌侵犯门静脉, 肠系膜上静脉少于3/4 wk, 长度少于2 cm, 无血管内癌栓, 无周围静脉海绵样改变者, 无侧支循环及门脉高压者。胰体尾癌仅单纯侵犯脾脏或横结肠或脾加横结肠, 或侵犯脾动脉根部以远脾静脉远心端部分胃壁, 而无腹腔动脉根部侵犯者均应作胰腺癌根治术。II期患者中的T1N1M0和T2N1M0的胰头部或体尾部肿瘤, 均需作根治术。对于肿瘤>5 cm, 无明显血管侵犯者仍应取积极态度予以手术切除, 包括术前区域性介入化疗产生炎性间隙有利于手术解剖分离, 抑制肿瘤生长。胰腺癌已侵犯肠系膜上动脉者应放弃扩大根治术。代表欧美国家胰腺癌诊治水平的德国Piger教授和美国Whish教授几度来中国交流。在他们的论文报告中, 对于手术范围还是对经典的whipple手术情有独钟。而日本学者则主张扩大根治术。即使胰腺癌侵及的静脉也进行胰腺癌区域性根治术。钟守先、赵玉沛教授根据胰头癌的生物学特性, 建议胰头癌治疗规范化而特称为胰头癌根治术, 已引起共鸣。尤其是提出胰头周围的淋巴结与软组织一并切除并重点强调廓清肝门处及后腹膜血管周围神经丛的淋巴结是解决术后肿瘤残留的关键。这一观点日益得到我国胰腺癌外科专家的认可和重视。众多专家认为门静脉被侵及部分只要不长于2 cm均可切除后行静脉端端吻合, 因此胰头癌切除率有大幅度提高, 尤其是对有血管外科技术或能做肝移植的外科医生, 门静脉的处理更是得心应手。所以近期大量的胰腺癌手术病例报告表明其难度或复杂性均可顺利解决。

胰腺癌外科治疗已从一般的胰十二指肠切除术进入以清除淋巴结为目的的根治术。扩大腹膜后淋巴结清扫不会增加围手术期手术死亡率, 但患者长期存活时间没有明显延长。根据目前意大利、日本和美国临床资料不足够支持进行扩大腹膜后淋巴结扫除的胰十二指肠切除。腹腔镜胰十二指肠切除术在技术上已经成熟, 但是能否达到淋巴结清扫干净有待于腹腔镜医生的经验积累、操作技术的熟练及对胰腺癌生物学特性的进一步认识。保留幽门胰十一十二指肠切除术, 其十二指肠切缘肠壁内神经束膜和固有肌层神经节内有癌肿播散及幽门黏膜下淋巴结转移, 所以彭淑楠教授认为幽门胰十二指肠切除术(pylorus-preserving-pancreaticoduodenectomy, PPPD)不能作为胰头癌的常规。此时我们就更应重视根治术时淋巴结清扫的范围和彻底性。应该承认血管骨骼

化标志着淋巴结清扫的干净程度。然而, 胰腺癌的淋巴转移途径十分复杂, 影响转移的因素很多。肿瘤的部位, 大小, 深度, 向四周浸润的范围, 均可影响淋巴结的转移。因此肿瘤的淋巴流注及淋巴结转移具有不确定性。因此人们还在探究采取某种淋巴流注跟踪检查的方法帮助临床医生从直觉上客观判断淋巴结转移状况。华山医院外科采用活性炭跟踪剂进行胰腺癌淋巴结转移方面的研究提示淋巴结癌转移与胰腺癌肿瘤大小不成正比。即使胰腺癌病灶小于2 cm仍可能胰周淋巴结有转移, 甚至有跳跃式转移。所以我们提出采用纳米技术使活性炭与肿瘤药物偶连, 使其与淋巴结有高度的趋附性, 通过淋巴流注途径使杀伤淋巴结转移癌灶更为有效。这些有益的探索既可标明胰腺癌转移的途径又能起到淋巴结癌灶的杀灭, 有十分重要的临床研究价值。

诚然胰体尾癌手术切除率有大幅度上升, 从理论上讲胰体尾切除对缓解患者疼痛是十分有效, 从技术层面上讲胰体尾切除较whipple术容易些。然而胰体尾癌根治术后患者的术后比胰头癌更差。5年生存率不超过5%。多数学者认为其预后差的主要原因是胰体尾更易侵及神经丛, 而目前手术范围更少清扫神经丛。其实不然, 胰体尾癌的淋巴清扫是否彻底才是影响预后的重要原因。已知胰体尾的淋巴汇集方式按胰长轴分体尾上下两部分。胰体尾上半部的淋巴从局部淋巴结经脾动脉淋巴结到腹腔动脉周围淋巴结, 再进入腹主动脉周围淋巴结, 或经肝总动脉干淋巴结再达腹腔动脉周围淋巴结; 胰体尾下半部的淋巴或经胰下淋巴结达肠系膜根部淋巴结或直达肠系膜根部淋巴结。另外, 胰体尾淋巴可逆行到胃左动脉干淋巴结, 肝门部淋巴结及胰头前后淋巴结。胰尾部癌第一站的淋巴结(第8, 9, 10, 11, 14及18组, 共6组)必须切除。脾门, 脾动脉和胰下缘的3组淋巴结在切除胰, 脾都已连同切除, 而腹腔动脉周围(第9组), 肝总动脉干周围(第8组)和肠系膜根部的淋巴结(第14组)要仔细逐个清除。胰体部癌接近重要血管区, 因此血管很易受到侵犯, 特别是腹腔动脉与肝总和脾动脉的分叉部位, 当侵及后, 癌细胞继而向腹腔动脉干蔓延, 将其包裹并向深浸润到腹主动脉前鞘, 造成切除困难。胰体癌向后浸润可直接达腹主动脉右侧壁, 也可侵及肠系膜上动脉。肿瘤向下浸润可涉及屈氏韧带部位, 晚期时造成十二指肠梗阻。因此, 当胰体癌已侵及腹腔动脉干, 腹主动脉或屈氏韧带等时往往已不宜手术, 即使切除亦是姑息性治疗。当肿瘤尚属二期或探查无明确的血管侵及时, 则可行根治性切除。

新近临床病理研究表明胰腺癌对胰周神经丛浸润与淋巴结转移的机率相同, 手术中仅仅重视淋巴清扫而忽略胰周神经丛的处理也不是胰腺癌的规范治疗。既然手术对胰腺癌淋巴结清扫和胰周神经的处理难以奏效。术后介入化疗是否可以杀伤淋巴结转移癌灶和抑制神经丛癌浸润的程度值得探讨。目前有些医院采用了术后化疗或介入治疗, 患者无瘤生存期有了适当延长, 我们还需大宗病例的临床流行病学调查来论证这个治疗方案。

我们在临床上更多的是面对不能切除的胰腺癌并伴有转移的患者。通过各种治疗方法力求获得解除消化系梗阻, 恢复自主饮食。用化学疗法, 放疗、热疗等稳定或减缓肿瘤发展速度, 减轻患者疼痛和营养支持以期提高患者生活质量和延长生命。生物治疗已成为胰腺癌综合治疗中重要的组成部分, 特别是靶向治疗、基因治疗、抗血管生成治疗、免疫治疗等多种手段相互融合, 逐渐展现出了诱人前景。目前, C225+健择作为进展期与转移性胰腺癌化疗的一线方案已在III期临床实验中取得了较好的初步结果。

2 结论

胰腺癌的规范化治疗随着医生的医技快速提高, 手术切除率的上升, 各地胰腺癌病例的积累, 不难发现胰腺癌的早期诊断, 早期治疗仍是我们关注的焦点, 有待于去认真思考和拓展。

3 参考文献

- 1 Peng S, Mou Y, Cai X, Peng C. Binding pancreaticojejunostomy is a new technique to minimize leakage. *Am J Surg* 2002; 183: 283-285
- 2 Tezel E, Kaneko T, Sugimoto H, Takeda S, Inoue S, Nagasaka T, Nakao A. Clinical significance of intraportal endovascular ultrasonography for the diagnosis of extrapancreatic nerve plexus invasion by pancreatic carcinoma. *Pancreatol* 2004; 4: 76-81
- 3 Nakao A, Takeda S, Sakai M, Kaneko T, Inoue S, Sugimoto H, Kanazumi N. Extended radical resection versus standard resection for pancreatic cancer: the rationale for extended radical resection. *Pancreas* 2004; 28: 289-292
- 4 Aramaki M, Matsumoto T, Etoh T, Ishio T, Himeno Y, Sasaki A, Yada K, Kawano K, Kitano S. Clinical significance of combined pancreas and portal vein resection in surgery for pancreatic adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 263-266
- 5 张群华, 倪泉兴, 张延龄. 应加大胰腺癌诊治研究的力度. *中华医学杂志* 2002; 82: 361-362
- 6 张群华, 倪全兴, 曹国海, 付德良, 姚琪远, 金忱, 虞先俊, 张姐, 张延龄. 老年胰腺癌患者外科治疗的临床分析. *中华医学杂志* 2001; 81: 1054-1056
- 7 张群华, 倪全兴. 胰腺癌2340例临床病例分析. *中华医学杂志* 2004; 84: 214-218
- 8 张怡杰, 唐岩, 胡先贵, 胡志浩, 刘瑞, 金钢, 邵成浩. 区域淋巴结廓清在胰头癌根治术中的应用. *中华肝胆外科杂志* 2003; 9: 463-465

■同行评价

该文章具有很强的临床指导意义, 具有较高的科学性及创新性, 同时对胰腺癌治疗的有关进展进行了较为系统、实际的评价。