

胰腺导管腺癌的治疗进展

段睿男, 钟翔宇, 崔云甫

■背景资料

胰腺导管腺癌是一种恶性程度极高的消化系统恶性肿瘤。其发病隐匿, 进展迅速, 治疗效果及预后极差, 被称为“癌中之王”。外科手术切除是目前唯一有效的治疗方法, 但效果仍不甚理想。因此选择合理的综合治疗手段以改善其预后成为胰腺外科医生共同追求的目标。

段睿男, 钟翔宇, 崔云甫, 哈尔滨医科大学附属第二医院胆胰外科 黑龙江省哈尔滨市 150086

段睿男, 主要从事胰腺癌的临床和基础研究。

黑龙江省科技攻关基金资助项目, No. GC12C304-1

作者贡献分布: 本文综述由段睿男完成; 钟翔宇负责收集文献; 崔云甫审校。

通讯作者: 崔云甫, 教授, 主任医师, 博士生导师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区学府路246号, 哈尔滨市医科大学附属第二医院胆胰外科。yfcui777@hotmail.com
电话: 0451-86605113

收稿日期: 2016-01-07
修回日期: 2016-01-26
接受日期: 2016-02-02
在线出版日期: 2016-03-18

Progress in treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma

Rui-Nan Duan, Xiang-Yu Zhong, Yun-Fu Cui

Rui-Nan Duan, Xiang-Yu Zhong, Yun-Fu Cui, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Supported by: the Major Scientific and Technological Project of Heilongjiang Province, No. GC12C304-1

Correspondence to: Yun-Fu Cui, Professor, Chief Physician, Department of Biliary-Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, 246 Xuefu Road, Nangang District, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. yfcui777@hotmail.com

Received: 2016-01-07
Revised: 2016-01-26
Accepted: 2016-02-02
Published online: 2016-03-18

■同行评议者

郭林泉, 教授, 主任医师, 南昌大学第二附属医院肝胆外科

Abstract

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a malignant tumor of the digestive system with a high degree of malignancy, accounting for about 90% of cases of pancreatic cancer. It has an occult onset and progresses rapidly, with a poor treatment effect and prognosis. It is one of malignant tumors with the worst prognosis. Surgical resection, as the only effective treatment, can be performed in only 20%-30% of patients, and the average period of survival after surgery is still less than 2 years. The main treatment strategy for PDAC are surgery-based individualized treatment modalities under comprehensive multidisciplinary collaboration. Currently, the therapeutic effect on pancreatic cancer is still not satisfactory. In recent years, various treatments for PDAC is becoming a hot spot of research. This article reviews the progress in the treatment of PDAC in terms of radical surgery, palliative surgery, adjuvant therapy, and other treatment opinions.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Pancreas; Pancreatic ductal adenocarcinoma; Treatment

Duan RN, Zhong XY, Cui YF. Progress in treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(8): 1206-1212 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1206.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i8.1206>

摘要

胰腺导管腺癌是一种恶性程度极高的消化

系恶性肿瘤, 约占胰腺癌发病率的90%。其发病隐匿, 进展迅速, 治疗效果及预后极差, 是预后最差的恶性肿瘤之一。外科手术切除, 是目前唯一有效的治疗方法, 但遗憾的是, 很多患者发现时已是晚期, 仅有20%-30%的患者有手术切除的机会, 且手术后的平均存活期仍不足2年。目前针对胰腺癌的各种治疗手段仍不甚理想。对于胰腺导管腺癌的总治疗策略应是以手术为核心、多学科综合协作下的、个体化治疗模式。近年来胰腺导管腺癌的各种治疗手段成为研究的热点, 本文就其根治性手术、姑息性手术、介入治疗、辅助治疗等治疗方案的进展作一综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胰腺; 胰腺导管腺癌; 治疗

核心提示: 胰腺导管腺癌发病隐匿, 预后差, 死亡率高, 以手术为中心的多学科综合的个体化治疗是其主要的治疗方法, 本文归纳了其手术治疗、介入治疗、姑息治疗等方面最新进展及临床探索结果, 对于临床和研究有重要价值。

段睿男, 钟翔宇, 崔云甫. 胰腺导管腺癌的治疗进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(8): 1206-1212 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1206.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i8.1206>

0 引言

在胰腺恶性肿瘤中, 胰腺导管腺癌占90%以上。而其恶性程度远高于其他10%如黏液性囊腺癌和腺泡细胞癌。胰腺导管腺癌的致死率在男性居于第8位, 在女性居于第9位, 其5年生存率不足5%, 是预后最差的恶性肿瘤之一, 被称为医学的最顽固堡垒之一^[1,2]。胰腺癌就部位上可分为胰头癌、胰体尾部癌, 也有全胰癌, 约70%-80%的癌肿出现在胰头部。由于胰腺导管腺癌早期缺乏特异性症状, 常见的首发症状为上腹部的疼痛不适, 少数患者可无明显症状。且胰腺导管腺癌恶性程度很高, 常见淋巴结转移及癌浸润, 导致很多患者就诊时多已为胰腺癌晚期, 错过了手术时机。有日本文献报道, 即使肿瘤能够彻底切除, 5年生存率也仅有10%-20%^[3]。近年来, 随着影像学诊断技术、手术技术的不断发展, 如何早期诊断胰腺导管腺癌, 提高手术切除率, 进而改善患者的生存时间及生存质量, 成为临床胰腺外科医生不断

挑战的难题。作为临床治疗难度最大的肿瘤, 单一学科治疗无法满足胰腺癌患者整个治疗阶段的需求, 而多学科综合治疗协作组(Multi-disciplinary Team, MDT)^[4]则可通过多学科会诊, 制定最合理的个体化治疗方案解决这一问题。本文就胰腺导管腺癌根治性手术, 姑息性手术, 介入治疗, 其他辅助治疗等治疗方案的进展作一综述。

1 根治性手术治疗

根据癌肿在胰腺生长部位的不同, 将胰腺癌手术方式分为: Whipple手术、胰体尾部切除术、全胰切除术。如何制定最佳的手术计划是外科医生需要仔细斟酌的问题, 而根治性切除(R₀)则是外科医生追寻的永恒目标。

1.1 胰十二指肠切除术 1935年, Whipple等^[5]描述的胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)目前仍然是胰头癌的标准术式。随着近80年技术的创新, 围手术期死亡率及术后并发症已显著下降。但其术后远期生存率仍不能让人满意。近年来PD改进的方向主要在于手术入路的改良、对于动静脉受侵的研究、淋巴结清扫范围的不同以及胰腺全系膜切除。

1.1.1 手术入路的改良: 动脉优先入路: 由于胰头癌肿瘤位置深在, 能否实现肿瘤的R₀切除主要取决于癌肿与重要血管之间的关系。根据NCCN《2014胰腺癌诊疗指南》所示, 胰头癌累及肠系膜上静脉并非手术禁忌, 而肠系膜上动脉受侵则是无法行根治术的指征。采用动脉优先入路的方法可以在手术进入不可逆转步骤之前判断肿瘤是否可切除, 以便及时终止手术, 避免不必要的R₂切除, 同时早期辨识是否存在变异肝动脉, 避免其损伤。因此“动脉优先入路”成为PD的重要理念^[6,7]。目前主要的PD动脉优先入路包括: (1)上方入路; (2)右后入路; (3)钩突入路; (4)肠系膜入路^[8,9]; (5)左后方入路; (6)前方入路。各入路的目的均为先行显露SMA、腹腔干及其分支, 判断其是否受累, 但没有一种入路适用于所有情况, 因而需要依照不同情况选择入路, 或者多入路联合应用, 这样才能体现出动脉优先入路的优势。

1.1.2 对于动静脉受侵的相关研究: 自1951年, Moore等^[10]率先报道了联合静脉血管重建的胰十二指肠切除术, 大大提高了胰腺癌的手术切除率。有众多报道^[11-14]证实联合门静脉、肠系

■ 研发前沿

目前临床上对胰腺导管腺癌的治疗效果仍不满意, 研究目前主要围绕着胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD)以及胰腺体尾部切除术的改进以尽可能实现R₀切除, 达到最佳的根治效果和预后; 新辅助治疗的实施也为R₀切除的实现提供了新的助力, 具有广阔的研究价值; 化疗、免疫治疗、中医药、疼痛治疗等相结合的综合治疗也是现阶段研究的热点问题。

■ 相关报道

国内外研究结果显示: 胰腺导管腺癌恶性程度极高, 术后易发生原位复发及远处转移, 达到R₀切除后5年生存率仅为10%-20%, 值得鼓舞的是随着手术技术的改良, 各类辅助治疗的不断发展, 有很多的患者从不可切除的胰腺癌中分离出来, 获得手术治疗。

膜上静脉切除重建的胰十二指肠切除术能够让患者获得更大的生存收益, 同时并发症发生率和死亡率没有提高。因此有观点认为仅静脉受侵, 可以作为胰腺癌患者行PD的适应证。对于动脉受侵则被认为仍是PD的禁忌证, 而随着手术技术的提高, 近期有国际胰腺外科研究学组研究提示行联合动静脉切除的PD术, 术后并发症平均发生率达53.6%, 平均死亡率达1.8%, 并且与仅联合静脉切除的患者对比, 并未获得生存收益^[15]。然而对比未行手术治疗的, 行联合动脉切除的PD的患者获得约1年的生存收益。因此对于影像学发现动脉受侵的患者, 术中应行相应探查, 具体评估是否可行联合动脉切除的PD。有观点认为对于一些肿瘤分化较好, 肿瘤仅局限于局部浸润, 在保证手术安全的前提下, 可以考虑联合SMA切除, 不应轻易放弃手术治疗^[16]。

1.1.3 根据淋巴结清扫范围的不同: 胰腺癌术后高复发率提示原发灶周围有癌组织残留, 而扩大PD淋巴结清扫范围理论上有助于清除可能受侵的淋巴结、神经和软组织, 从而尽可能达到R₀切除的目的。然而目前源于欧洲、美国及日本的临床随机对照研究普遍提示扩大PD淋巴结清扫范围并未改善患者预后^[17,18]。Pedrazzoli等^[19]于1999年规范了胰头癌的3种术式, 分别称为: 标准胰十二指肠切除术(standard pancreatoduodenectomy, SPD), 根治性胰十二指肠切除术(radical pancreatoduodenectomy, RPD)以及扩大根治性胰十二指肠切除术(extended radical pancreatoduodenectomy, ERPD)。SPD一般清除胰头十二指肠区的相关各组淋巴结; RPD需清除12、8、9、14、13、17、16a2、16b1组淋巴结以及胰头后方Gerota筋膜; ERPD则是在RPD基础上清扫整个第16组淋巴结。随着手术技巧以及围手术期处理的日益完善, RPD并发症发生率和死亡率已大大降低, 有研究^[20]认为对于可切除和可能切除的胰腺癌患者, 在全身状况耐受的基础上, 应积极开展RPD。吴向嵩等^[21]认为清扫淋巴结得到的病理结果有助于更加准确的判断患者预后, 为进一步后续治疗提供依据, 但对于其能否改善预后, 仍需要进一步验证。对于ERP, 多数学者认为16组淋巴结转移可视为远处转移, 已无手术指征。但亦有报道^[22]称仅16b1淋巴结转移者, 清扫后可获得生存获益。目前对于胰腺

癌PD术淋巴结清扫范围仍无统一论, 目前共识多以日本胰腺协会(JPS)2003年版的淋巴结分组为依据, 建议清扫至第2站淋巴结, 包括胰十二指肠韧带、腹腔干右侧及肝动脉周围、肠系膜上动脉右侧及胰十二指肠前、后淋巴结。

1.1.4 胰腺全系膜切除(total mesopancreas excision, TMpE): 胰腺系膜是指由胰腺头颈及钩突延伸至主动脉-腔静脉沟的后腹膜疏松结缔组织。Adham等^[23]首先报道了标准化的TMpE, 并提出了“胰腺系膜三角”(mesopancreas triangle)的概念以界定TMpE的切除范围。“胰腺系膜三角”是以SMV、门静脉后方为底, 顶边位于CT、SMA起始部之间的腹主动脉前方的倒三角锥区域。随着术式的改进, 国内学者将胰腺系膜以胰头及钩突为界分为前部和后部。其中涉及后腹膜切缘的胰腺系膜后部范围, 以肠系膜下动脉起始水平为胰腺系膜后部下界, CT起始处上方2 cm为上界, 左侧生殖静脉作为左侧后界, 肠系膜下静脉作为左侧前界。以此为标准的胰头癌全系膜切除术R₀切除率为70.7%^[24]。因此TMpE的实施以尽可能减少镜下残留为理念, 以期胰头癌患者带来潜在的生存期获益^[25,26]。虽然由于该术式安全性、有效性报道较少, 缺乏长期生存分析, 但其地位和价值仍需进一步研究。

1.2 胰腺体尾部切除术 胰体尾部癌临床表现较胰头癌隐蔽, 多数患者诊断时已是晚期, 其根治切除率较胰头癌更低。传统手术方式采用的是自左向右, 先游离脾脏, 再游离胰腺尾部, 最后切断胰腺, 达到病变切除的目的, 然而其并不符合肿瘤的“*No Touch*”根治性切除原则。2003年Strasberg等^[27]提出的根治性逆行整体胰腺体尾脾切除术(radical antegrade modular pancreatosplenectomy, RAMPS)有望成为胰腺体尾部癌标准术式^[28]。RAMPS手术采用自右至左的方法, 首先切断胰腺颈部, 根部结扎切断脾动静脉, 清除腹腔干(N₀)和肠系膜上动脉左侧淋巴结(N₁₄), 然后沿左肾静脉表面向左完整切除包含胰腺体尾部、脾脏和左侧肾前筋膜在内的整块组织。RAMPS手术其目的在于按照肿瘤根治切除的原则, 力求切缘阴性并清除所有N₁淋巴结, 从而改善患者预后。Strasberg等^[29]近期报道了1999/2008年47例RAMPS患者, R₀切除率达81%, 中位生存时间为26 mo, 5年生存率达35.5%。

本文对胰腺导管腺癌的治疗进展进行了综述, 其中PD术中动脉优先入路理念、胰腺全系膜切除理念是近年热议的话题, 如何提高R₀切除率成为研究的热点. 对于临界可切除肿瘤, 新辅助治疗为医疗工作者提供了新的探索方向, 其他辅助治疗对于胰腺导管腺癌患者延长生存期、提高生存质量的作用也不可忽视.

1.3 全胰切除 由于过去PD围手术期死亡率高, 全胰切除一度成为胰腺癌首选术式. 相比PD, 全胰切除避免了胰肠吻合造成的并发症, 同时也算是更彻底的根治手术. 但全胰切除最大的缺陷是代谢情况的恶化, 糖类、脂类代谢严重紊乱, 从而导致患者生活质量的下降, 这也是其最终未能成为胰腺癌标准术式的主要原因. 然而最新的研究表明^[30], 随着围手术期管理水平的增强, 全胰切除术后内外分泌功能不足问题逐渐被克服. 相比保留部分胰腺的手术, 没有术后胰瘘、吻合口出血等风险, 安全性更高; 同时手术的难易程度大大降低, 可以在更多的医疗机构内完成.

2 姑息性手术

姑息性手术的目的在于解除晚期癌肿造成的胆道梗阻和消化道梗阻, 尽可能延长患者生存时间, 提高生活质量. 目前通过手术手段解除胆道梗阻的术式包括胆管十二指肠吻合术、胆囊空肠吻合术、胆管空肠吻合术. 因前二者术后效果差, 并发症多, 目前主要术式为胆管空肠Roux-en-Y吻合术. 消化道梗阻多见于胰头癌终末期患者, 癌肿不仅压迫胆道, 而且侵犯胃远端及十二指肠, 造成上消化道梗阻, 营养不足. 目前解除消化道梗阻的主要手术方式为胃空肠吻合术. 有观点认为即便患者尚不存在消化道梗阻症状, 在行胆肠吻合术时, 可考虑外加预防性胃空肠吻合术^[31].

3 介入治疗

主要适用于全身状况差, 无法行姑息性手术的晚期胰腺癌患者.

3.1 胆道梗阻 当胰头癌无法手术切除时, 患者更倾向于通过非手术治疗梗阻性黄疸. 在B超、CT或MR引导下经皮肝胆道外引流术(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD), 能使肝内淤积胆汁通过引流管引出体外, 其优势在于操作简单、费用低廉、患者打击小, 但机体大量丢失胆汁可引起电解质紊乱, 消化功能不良. 而内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)胆道支架内引流术可使胆汁引入肠道, 避免丢失. 最早运用的塑料支架成本较低, 但其易发生胆管梗阻及支架脱失. 随着技术的发展, 自扩张金属支

架(self-expandable metal stent, SEMS)已逐渐取代其地位^[32]. 其优势在于本身网状结构, 可延长胆管再梗阻时间. 缺点在于由于自扩张结构, 支架难以取出, 成本较高. ¹²⁵I粒子能够持续发出低能量短距离 γ 射线对肿瘤组织起到杀伤作用, 已有文献报道^[33,34]应用¹²⁵I植入的放射性支架对于胰头癌治疗有明显改善, 但其确切疗效还需进一步研究证实.

3.2 消化道梗阻 对于胰腺癌合并重度消化道梗阻的患者, 除手术治疗外, 内镜下放置胃肠道SEMS成为较理想的微创治疗手段^[35]. 相比手术治疗, 恢复进食时间、住院时间均明显缩短. 然而支架术后风险, 如支架脱位, 消化道出血、穿孔等仍是该技术亟待解决的问题.

4 辅助治疗

胰腺癌的自然病程较短, 为了延长患者生存时间, 提高生活质量, 使之对于治疗建立信心, 辅助治疗起着不可忽视的作用.

4.1 术后辅助治疗 目前国内外学者均建议对于胰腺癌切除术后应行辅助治疗^[36,37]. 有文献报道^[38]选择性消耗细胞基质同时联合纳米药物传输可能成为胰腺导管腺癌化疗的新方向, 其具体疗效还有待进一步研究. 而对于术后联合放化疗, 目前存在争议, NCCN《2015胰腺癌诊疗指南》建议, 给予局部放疗; 并建议持续应用5-氟尿嘧啶作为放射增敏剂; 放疗结束后予以足够疗程的规范化疗.

4.2 不可切除的胰腺癌辅助治疗 对于不可切除胰腺癌, 各国学者已达成共识^[39], 认为化疗能减轻患者的症状、延长生存时间、提高生存质量, 主要的一线化疗药物多为吉西他滨、氟尿嘧啶类单药, 或者联合应用. 第十四届胃肠道肿瘤大会提出了Folfirinox化疗方案(5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康和奥沙利铂)在改善生存时间及总体生存率上优于吉西他滨, 但由于其不良反应同样较吉西他滨更强, 只适用于身体状态较好的患者^[40]. 对于不可切除的胰腺癌患者同步放化疗, 有研究报道认为同步放化疗或诱导化疗有效后再行放疗可改善患者症状, 并延长生存时间^[41].

4.3 新辅助治疗(neoadjuvant therapy, NT) 对于可能切除的胰腺癌患者, 直接行手术治疗, R₁或R₂切除风险较高. 因此国内外大多开始推荐行新辅助治疗, 即通过术前全身化疗和或局部

应用要点

通过整理近年来胰腺导管腺癌的治疗方法, 为提高临床对于胰腺导管腺癌的治疗水平提供了一定的理论指导, 重点讨论了手术治疗的几个焦点问题以及新辅助治疗对于胰腺导管腺癌的作用, 方便一线医务工作者全面了解胰腺癌治疗方面的进展。

放疗, 以减小肿瘤负荷实现降期治疗, 从而提高R₀切除率, 延长生存时间^[42-45]。新辅助治疗的优势^[46]在于: (1)减小瘤体或使肿瘤降期, 增加阴性切缘概率; (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)术后患者如有手术并发症, 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。目前新辅助化疗主要包括吉西他滨和叶酸钙为基础的两种化疗方案。Nitsche等^[47]报道了14例应用FOLFIRINOX化疗方案的不可切除的局部进展期胰腺癌患者, 在平均7个周期的化疗过程中, 有4例患者达到了能够手术切除的标准。虽然有研究认为新辅助放化疗存在诸多问题, 并且缺乏高等级的循证医学证据, 但对于可能切除的胰腺癌仍推荐先行新辅助治疗为宜, 其发展前景十分可观。

4.4 免疫治疗 随着近年来生物治疗的逐渐发展, 对于胰腺癌的免疫治疗也逐步发展起来。近期Seicean等^[48]报道了一种被动免疫疗法, 通过单克隆抗体与肿瘤相关目标蛋白结合, 激活人体自身防御机制, 攻击并消灭被标记的B细胞。除此之外免疫治疗还包括主动免疫治疗(全细胞疫苗、多肽疫苗、DNA疫苗、DC疫苗、重组疫苗等)、细胞因子、免疫调节剂等, 但目前尚缺乏有效评价肿瘤免疫治疗效果的机制。树突状细胞(dendritic cells, DC)是目前发现的功能最强的专职抗原递呈细胞, 能有效将肿瘤抗原递呈给T细胞, 起到清除肿瘤的目的。有实验研究报道^[49]: DC疫苗联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌, 能有效预防肿瘤局部复发及转移。

4.5 中医治疗 中药具有悠久的历史, 由于其具有整体调节、审证论治、标本兼顾、因势利导等特点, 可从多方面、多环节、多靶点综合调整人体阴阳平衡、驱邪补正, 从而达到治疗效果。针对胰腺癌中医的辨证施治能使部分患者病情缓解、生活质量提高。有报道称以健脾为基础的中医药治疗可提高中晚期胰腺癌患者总生存期, 甚至亦可用于肝肾功能不全, 骨髓抑制的患者^[50]。

4.6 疼痛治疗 尽管黄疸、消化道梗阻和体质量减轻都是众多文献中描述的胰腺癌症状, 但是胰腺癌最常见的症状还是疼痛。对于不可切除的胰腺癌患者, 疼痛会导致患者持续的消极情绪, 甚至抑郁, 从而放弃与疾病的抗争, 因此疼痛的治疗是十分必要的。其治疗方式有两种, 一是药物镇痛, 采用WHO 1982年制定的三阶梯镇痛方案, 即第一步妥善的营养支持, 必要时应用对乙酰氨基酚; 第二步用于对乙酰氨基酚不足以消除疼痛时, 应联合应用NSAID类药物, 必要时还可以选用可待因和其他非阿片类药物; 第三步则是阿片类药物, 如吗啡等的使用。另一种是神经损毁术, 已由传统开腹腹腔神经丛损毁术, 发展到目前的超生内镜引导下腹腔神经神经损毁术(EUS-CPN), 对于晚期胰腺癌的疼痛疗效显著^[51]。

5 结论

胰腺导管腺癌对于患者乃至整个家庭都是一个巨大的打击。对于胰腺癌的总治疗策略应是以手术为核心、多学科综合协作下的、个体化治疗模式。对于可行根治性手术的患者如何提高R₀切除率, 同时对于不可切除的患者, 如何选择合适的治疗方式, 使其拥有更好的姿态对抗病魔的打击, 是我们需要认真思考和努力研究的方向。

6 参考文献

- 张太平, 王天笑, 赵玉沛. 胰腺癌诊断和治疗的瓶颈与对策. 中华消化外科杂志 2012; 11: 41-44
- 赵玉沛. 再谈胰腺癌诊治的现状与未来. 中华外科杂志 2014; 52: 641-643
- Yokoyama Y, Nimura Y, Nagino M. Advances in the treatment of pancreatic cancer: limitations of surgery and evaluation of new therapeutic strategies. *Surg Today* 2009; 39: 466-475 [PMID: 19468801 DOI: 10.1007/s00595-008-3904-6]
- 中华医学会肿瘤学分会胰腺癌学组(筹). 胰腺癌多学科综合治疗协作组专家共识. 中华肿瘤杂志 2013; 35: 398-400
- Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg* 1935; 102: 763-779 [PMID: 17856666]
- Pessaux P, Varma D, Arnaud JP. Pancreaticoduodenectomy: superior mesenteric artery first approach. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 607-611 [PMID: 16627229 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.05.001]
- Sanjay P, Takaori K, Govil S, Shrikhande SV, Windsor JA. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2012; 99: 1027-1035 [PMID: 22569924 DOI: 10.1002/bjs.8763]
- 崔云甫, 王志东, 钟翔宇, 康鹏程. 经肠系膜入路的胰十二指肠根治性切除术. 中华消化外科杂志 2013;

- 12: 608-611
- 9 李春龙, 王志东, 崔云甫, 徐艺, 万明. 经肠系膜入路治疗十二指肠间质瘤. *中华消化外科杂志* 2015; 14: 238-241
- 10 Moore GE, Sako Y, Thomas LB. Radical pancreatoduodenectomy with resection and reanastomosis of the superior mesenteric vein. *Surgery* 1951; 30: 550-553 [PMID: 14866700]
- 11 Murakami Y, Satoi S, Motoi F, Sho M, Kawai M, Matsumoto I, Honda G. Portal or superior mesenteric vein resection in pancreatoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Br J Surg* 2015; 102: 837-846 [PMID: 25877050 DOI: 10.1002/bjs.9799]
- 12 陈耿, 王槐志, 别平. 联合门静脉和肠系膜上静脉切除重建的胰十二指肠切除术. *中华消化外科杂志* 2012; 11: 351-354
- 13 Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J. Pancreaticoduodenectomy with en bloc portal vein resection for pancreatic carcinoma with suspected portal vein involvement. *World J Surg* 2004; 28: 602-608 [PMID: 15366753 DOI: 10.1007/s00268-004-7250-6]
- 14 Chua TC, Saxena A. Extended pancreaticoduodenectomy with vascular resection for pancreatic cancer: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1442-1452 [PMID: 20379794 DOI: 10.1007/s11605-009-1129-7]
- 15 Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, Imrie C, Milicevic M, Sandberg AA, Asbun HJ, Bassi C, Büchler M, Charnley RM, Conlon K, Cruz LF, Dervenis C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hartwig W, Lillemoe KD, Montorsi M, Neoptolemos JP, Shrikhande SV, Takaori K, Traverso W, Vashist YK, Vollmer C, Yeo CJ, Izbicki JR. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014; 155: 977-988 [PMID: 24856119 DOI: 10.1016/j.surg.2014.02.001]
- 16 Martin RC, Scoggins CR, Egnatashvili V, Staley CA, McMasters KM, Kooby DA. Arterial and venous resection for pancreatic adenocarcinoma: operative and long-term outcomes. *Arch Surg* 2009; 144: 154-159 [PMID: 19221327 DOI: 10.1001/archsurg.2008.547]
- 17 Farnell MB, Aranha GV, Nimura Y, Michelassi F. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 651-656 [PMID: 18085343 DOI: 10.1007/s11605-007-0451-1]
- 18 Nimura Y, Nagino M, Takao S, Takada T, Miyazaki K, Kawarada Y, Miyagawa S, Yamaguchi A, Ishiyama S, Takeda Y, Sakoda K, Kinoshita T, Yasui K, Shimada H, Katoh H. Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012; 19: 230-241 [PMID: 22038501 DOI: 10.1007/s00534-011-0466-6]
- 19 Pedrazzoli S, Beger HG, Obertop H, Andrén-Sandberg A, Fernández-Cruz L, Henne-Bruns D, Lüttges J, Neoptolemos JP. A surgical and pathological based classification of resective treatment of pancreatic cancer. Summary of an international workshop on surgical procedures in pancreatic cancer. *Dig Surg* 1999; 16: 337-345 [PMID: 10449979 DOI: 10.1159/000018744]
- 20 朱峰, 秦仁义. 胰头癌行根治性胰十二指肠切除清扫的范围和技巧. *外科理论与实践* 2011; 16: 444-447
- 21 吴向嵩, 刘颖斌. 胰头癌区域淋巴结清扫的范围与理念. *中华消化外科杂志* 2014; 13: 909-912
- 22 杨尹默. 胰腺癌外科治疗新进展. *中华消化外科杂志* 2013; 12: 16-20
- 23 Adham M, Singhirunnusorn J. Surgical technique and results of total mesopancreas excision (TMpE) in pancreatic tumors. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 340-345 [PMID: 22264964 DOI: 10.1016/j.ejso.2011.12.015]
- 24 蒋奎荣, 蔡宝宝, 苗毅. 胰腺全系膜切除在胰头癌行胰十二指肠切除术中的应用及意义. *肝胆外科杂志* 2014; 22: 12-14
- 25 Chowdappa R, Challa VR. Mesopancreas in pancreatic cancer: where do we stand - review of literature. *Indian J Surg Oncol* 2015; 6: 69-74 [PMID: 25937767 DOI: 10.1007/s13193-014-0294-7]
- 26 Peparini N, Chirletti P. Mesopancreas: a boundless structure, namely R1 risk in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1303-1308 [PMID: 24188796 DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.012]
- 27 Strasberg SM, Drebin JA, Linehan D. Radical antegrade modular pancreatosplenectomy. *Surgery* 2003; 133: 521-527 [PMID: 12773980 DOI: 10.1067/msy.2003.146]
- 28 王志东, 崔云甫. 胰腺体尾部癌外科治疗的几个焦点问题. *世界华人消化杂志* 2015; 23: 2515-2522
- 29 Strasberg SM, Fields R. Left-sided pancreatic cancer: distal pancreatectomy and its variants: radical antegrade modular pancreatosplenectomy and distal pancreatectomy with celiac axis resection. *Cancer J* 2012; 18: 562-570 [PMID: 23187843 DOI: 10.1097/PPO.0b013e31827596c5]
- 30 Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Bergmann F, Spronk PE, Hackert T, Werner J, Büchler MW. Total pancreatectomy for primary pancreatic neoplasms: renaissance of an unpopular operation. *Ann Surg* 2015; 261: 537-546 [PMID: 24979606 DOI: 10.1097/SLA.0000000000000791]
- 31 Stark A, Hines OJ. Endoscopic and operative palliation strategies for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2015; 42: 163-176 [PMID: 25726060 DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.12.014]
- 32 van Delden OM, Laméris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol* 2008; 18: 448-456 [PMID: 17960388 DOI: 10.1007/s00330-007-0796-6]
- 33 黄兢姚, 杨维竹, 江娜, 郑曲彬, 黄宁, 申权, 池桢. 经皮胆道支架联合支架内外粒子植入治疗胰头癌伴胆道梗阻. *临床放射学杂志* 2015; 34: 629-633
- 34 Shinohara ET, Guo M, Mitra N, Metz JM. Brachytherapy in the treatment of cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 722-728 [PMID: 20207503 DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.070]
- 35 Sasaki T, Isayama H, Maetani I, Nakai Y, Kogure H, Kawakubo K, Mizuno S, Yagioka H, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Toda N, Tada M, Koike K. Japanese multicenter estimation of WallFlex duodenal stent for

■名词解释

动脉优先入路: 是指在PD手术早期阶段为了判断肿瘤能否切除和提高R₀切除率而采用的优先控制胰腺周围动脉的手术方法或理念; 新辅助治疗: 又称术前辅助治疗, 包括新辅助放疗、新辅助化疗、新辅助放化疗等, 其主要目的是通过新辅助治疗将原本不能切除的肿瘤降期缩小后进行切除, 提高手术切除率。

■ 同行评价

本文是一篇关于胰腺导管腺癌的治疗进展的综述, 全面的复习了近年大量文献并有条理地、有重点地阐述了该领域的新进展, 对临床医师全面了解这方面的进展具有积极作用。

- unresectable malignant gastric outlet obstruction. *Dig Endosc* 2013; 25: 1-6 [PMID: 23286249 DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01319.x]
- 36 张太平, 曹喆, 赵玉沛. 胰腺癌的化疗与放疗. *中华消化外科杂志* 2015; 14: 619-622
- 37 Moody JS, Sawrie SM, Kozak KR, Plastaras JP, Howard G, Bonner JA. Adjuvant radiotherapy for pancreatic cancer is associated with a survival benefit primarily in stage IIB patients. *J Gastroenterol* 2009; 44: 84-91 [PMID: 19159077 DOI: 10.1007/s00535-008-2280-8]
- 38 Bhaw-Luximon A, Jhurry D. New avenues for improving pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) treatment: Selective stroma depletion combined with nano drug delivery. *Cancer Lett* 2015; 369: 266-273 [PMID: 26415628 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.007]
- 39 Imaoka H, Kou T, Tanaka M, Egawa S, Mizuno N, Hijioka S, Hara K, Yazumi S, Shimizu Y, Yamao K. Clinical outcome of elderly patients with unresectable pancreatic cancer treated with gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone: Subgroup analysis of a randomised phase III trial, GEST study. *Eur J Cancer* 2016; 54: 96-103 [PMID: 26741729 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.002]
- 40 Rahma OE, Duffy A, Liewehr DJ, Steinberg SM, Greten TF. Second-line treatment in advanced pancreatic cancer: a comprehensive analysis of published clinical trials. *Ann Oncol* 2013; 24: 1972-1979 [PMID: 23670093 DOI: 10.1093/annonc/mdt166]
- 41 Hudson E, Hurt C, Mort D, Brewster AE, Iqbal N, Joseph G, Crosby TD, Mukherjee S. Induction chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced pancreatic cancer: an effective and well-tolerated treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22: 27-35 [PMID: 19896352 DOI: 10.1016/j.clon.2009.09.024]
- 42 曲凤智, 王刚, 孙备, 姜洪池. 临界可切除胰腺癌新辅助治疗的研究进展. *中华肝胆外科杂志* 2015; 21: 206-209
- 43 Stokes JB, Nolan NJ, Stelow EB, Walters DM, Weiss GR, de Lange EE, Rich TA, Adams RB, Bauer TW. Preoperative capecitabine and concurrent radiation for borderline resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 619-627 [PMID: 21213060 DOI: 10.1245/s10434-010-1456-7]
- 44 Patel M, Hoffe S, Malafa M, Hodul P, Klapman J, Centeno B, Kim J, Helm J, Valone T, Springett G. Neoadjuvant GTX chemotherapy and IMRT-based chemoradiation for borderline resectable pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2011; 104: 155-161 [PMID: 21520097 DOI: 10.1002/jso.21954]
- 45 Tang K, Lu W, Qin W, Wu Y. Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *Pancreatol* 2016; 16: 28-37 [PMID: 26687001 DOI: 10.1016/j.pan.2015.11.007]
- 46 Goodman KA, Hajj C. Role of radiation therapy in the management of pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107: 86-96 [PMID: 22532174 DOI: 10.1002/jso.23137]
- 47 Nitsche U, Wenzel P, Siveke JT, Braren R, Holzapfel K, Schlitter AM, Stöß C, Kong B, Esposito I, Erkan M, Michalski CW, Friess H, Kleeff J. Resectability After First-Line FOLFIRINOX in Initially Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer: A Single-Center Experience. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: 1212-1220 [PMID: 26350368 DOI: 10.1245/s10434-015-4851-2]
- 48 Seicean A, Petrusel L, Seicean R. New targeted therapies in pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6127-6145 [PMID: 26034349 DOI: 10.3748/wjg.v21.i20.6127]
- 49 汪治宇, 王聪敏, 王娟. 树突状细胞瘤苗预防接种联合吉西他滨治疗可提高胰腺癌小鼠模型的生存率. *药品评价* 2012; 9: 26-34
- 50 韩冰, 赵爱光, 赵刚, 杨金坤, 杨金祖, 高峰, 顾纛, 徐燕, 孙姗姗, 吕仙梅. 健脾为基础中医药治疗对中晚期胰腺癌生存期影响的研究. *中国肿瘤* 2011; 20: 213-218
- 51 徐蔚佳, 郝思介, 钟良. 腹腔神经丛毁损术用于胰腺癌镇痛的研究进展. *国际消化病杂志* 2014; 34: 93-95

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

