

· 述评 ·

困惑中思考 挑战中前行:胰腺癌 综合治疗的热点问题

杨尹默

北京大学第一医院外科 100034

通信作者:杨尹默,Email: yangyinmo@263.net

【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”过渡到多学科综合治疗协作组模式,外科治疗仍占据主导地位。笔者通过历史回顾,评述交界可切除胰腺癌的诊断与治疗策略、新辅助治疗的意义、围术期并发症、腹腔镜胰十二指肠切除术等热点问题。胰腺癌的最终突破仍有赖于早期诊断及敏感生物靶向药物的研发,外科医师需要与时俱进,认知视角应从局部转变到全局,从形态学过渡到生物学,从外科学上升到肿瘤学。

【关键词】 胰腺肿瘤; 新辅助治疗; 并发症; 胰十二指肠切除术; 腹腔镜检查

基金项目:国家自然科学基金(81871954)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.008

Thinking in the confusion, advancing in the challenges: hotspots in the comprehensive treatment of pancreatic carcinoma

Yang Yinmo

Department of Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Yang Yinmo, Email: yangyinmo@263.net

【Abstract】 Pancreatic carcinoma has the poorest prognosis in all the digestive cancers, and the management remains challenging. Nowadays the treatment strategy of pancreatic carcinoma has been changed from “surgery first” into the mode of multi-disciplinary team (MDT) with surgery as a leading and crucial position. By historical review, some issues related to the strategy of borderline resectable pancreatic carcinoma, including value of neoadjuvant therapy, perioperative complications, laparoscopic pancreaticoduodenectomy were discussed and commented. The breakthrough for managing pancreatic carcinoma will be based on early diagnosis and the development of biologic targeting therapy. The surgeons' concept should constantly advance with the times, and the strategy pattern should be converted from local to system, from morphology to biology, and from surgery to oncology.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Neoadjuvant therapy; Complication; Pancreaticoduodenectomy; Laparoscopy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81871954)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.008

胰腺癌在所有消化道肿瘤中预后最差,尽管近年来手术切除率与手术安全性显著提高,围术期严重并发症的发生率显著下降,但患者总体预后仍无显著改善。近年来围绕胰腺癌新辅助治疗的意义、外科治疗的地位评价、术后辅助治疗的方案选择等问题,不断在肯定—质疑—否定—再部分肯定的认知过程中循环往复。与其他消化道肿瘤比较,胰腺癌相关临床与基础研究热点问题最多、争议最大,但进展与突破最小。因此,导致临床医师特别是外科专家对目前专家共识或指南性文献的依从性不高,临床决策过程中通常以个人经验及习惯为主导。所谓精准、规范及个体化治疗,在胰腺癌中的应用更多是建立在理念层面,实际意义非常有限。本文述评目前胰腺癌综合治疗的若干热点问题。

1 胰腺癌诊断与治疗的现状与历史回顾:进步还是停滞

由流行病学角度评价,目前胰腺癌的诊断与治疗形势严峻。全世界范围内胰腺癌发病率呈逐年升高态势。胰腺癌病死率 \approx 发病率,5年生存率仅为5%~15%(2000—2014年)^[1]。胰腺癌病死率在欧美国家所有肿瘤中位列第4位,胰腺癌患者总体5年生存率 $<8\%$,数十年来无显著改善^[2]。预计到2030年,胰腺癌在美国将超过乳腺癌、前列腺癌和结肠癌,成为肿瘤相关死亡的第二大主要原因,仅次于肺癌^[3]。在欧盟国家中,预计到2025年胰腺癌将超过乳腺癌,成为未来肿瘤死亡的第三大主要原因,仅次于肺癌和结直肠癌^[4]。造成上述结果的原因是其他肿瘤的治疗效果均有不同程度的提高及改善,而胰腺癌进展甚微。

我国胰腺癌发病率和病死率亦呈逐年升高态势,位列所有肿瘤第8位^[5]。过去10余年间,我国肿瘤患者(包括男性和女性,涵盖所有肿瘤)5年相对生存率均有显著提高,从30.9%(2003—2005年)

上升到 40.5% (2012—2015 年), 但其中胰腺癌的治疗效果无明显改善, 5 年生存率仅为 7.2% (2012—2015 年)^[5]。

近 50 年来外科手术在胰腺癌综合治疗中占据主导地位, 以每 10 年作为一个时间段, 各个时期均具有代表性的临床事件。20 世纪 70—90 年代, 胰十二指肠切除术的安全性得以显著提高, 使其成为治疗壶腹周围肿瘤的常规手术方式, 努力降低围术期病死率与严重并发症发生率是该时期的代表性事件。20 世纪 90 年代, 在保障安全性的基础上, 开始探讨通过扩大手术范围来改善患者预后的可能性。以日本学者为代表, 扩大切除是该时期最具代表性的热点话题; 2000 年开始, 腹腔镜手术开始在胰腺手术中尝试与应用, 微创成为时代主流。自 2010 年以来, 逐步认识到多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 模式在胰腺癌综合诊断与治疗中的重要性, MDT 所代表的新辅助治疗、辅助治疗及其相关方案的临床研究, 成为最具热点的临床问题。

回顾近 50 年来胰腺癌治疗理念与模式的演变历程, 体现出对疾病内在规律认识的不断深入和丰富, 不断由争议到共识, 再由共识产生新的争议, 治疗理念与技术水平得到显著更新与巨大进步。胰腺癌患者远期预后虽无显著改善, 但近期预后及生活质量均有显著改善和提高。

2 外科手术在胰腺癌综合治疗中的地位: 加强还是削弱

不同于其他消化道肿瘤, 胰腺癌呈乏血供表现, 影像学检查在强化条件下表现为低密度占位性病变; 大体标本肿瘤质地坚硬, 边界不清晰, 浸润性生长; 镜下可见肿瘤实质为大量纤维组织, 肿瘤细胞所占比例较少, 易合并神经浸润及淋巴结转移。对于化疗或靶向治疗而言, 肿瘤实质内大量的纤维组织既是生物学屏障, 也是物理学屏障, 直接影响化疗药物的局部有效浓度, 加之胰腺癌原发与获得性的耐药性, 传统化疗作用非常有限。近年来, 胰腺癌肿瘤微环境、星状细胞、成纤维细胞等针对肿瘤间质的研究一直为热点课题^[6]。免疫治疗在黑色素瘤、肺癌、部分消化道肿瘤的治疗方面取得巨大成功, 但针对胰腺癌尚无成功的经验报告^[7]。新型抗肿瘤药物的研发、免疫治疗与抗肿瘤间质药物的联合应用可能是提高胰腺癌内科治疗效果的基础与方向^[8]。

毋庸置疑, 手术是根治胰腺癌的唯一途径, 即使难以做到 R₀ 切除, R₁ 切除亦可改善患者预后, 提高

生命质量。20 世纪 90 年代以日本学者为代表的一代外科专家通过技术改良或扩大切除范围以提高根治性进而改善患者预后, 虽屡有尝试, 但多以失败告终。手术切除可解决小部分胰腺癌患者的预后问题, 但难以解决大部分患者的根本问题。根本问题的解决仍有赖于基因与分子水平对疾病本质的认知及药物的联合应用。

可见, 无论外科治疗还是内科治疗, 都存在局限性。目前态势下, 一方面外科医师对手术刀要有足够的自信, 努力提高根治性, 使外科治疗的效果发挥到极致; 另一方面, 手术切除作为局部治疗, 对其局限性要有清醒认知, 善于接受新鲜事物, 努力开展新辅助治疗相关的临床研究。我国胰腺癌新辅助治疗的开展与欧美国家存在差距, 临床特别是外科医师的依从性有待提高。

3 交界可切除胰腺癌的诊断与治疗策略: 新辅助治疗还是直接手术切除

随着疾病认知由“局部”向“系统”、治疗模式由“surgery first”向“MDT”的转变, 新辅助治疗在交界可切除及可切除胰腺癌中的应用逐渐成为热点。2012 年之前, 美国国家综合癌症网络 (NCCN) 指南对交界可切除胰腺癌的治疗策略, 是既可选择手术切除, 也可选择新辅助治疗, 但首选手术切除; 2013 年始, 该指南建议首选新辅助治疗, 手术切除居其次; 2016 年至目前, 该指南仅保留新辅助治疗的建议选项, 即对于交界可切除的胰腺癌, 一律建议新辅助治疗。NCCN 指南的上述更新, 体现出治疗理念的转变, 国内外其他学术团体的指南或共识性文献也基本体现出与其一致的治疗策略。然而, 临床对上述共识的依从性不高, 对其必要性及有效性的评价存在较大争议。主要体现在下述方面:

(1) 可切除与交界可切除的定义问题: 胰腺癌可切除性评估均基于形态学即 CT 等影像学检查标准, 如肠系膜上血管是否受累 $\geq 180^\circ$ 、肠系膜上静脉或门静脉是否可切除后重建等, 不同术者、不同医疗中心据其经验及技术水平的不同在该标准的掌控方面存在较大差异。所谓血管受累 180° 为人为判断, 175° 即为可切除或可能切除, 185° 即为不可切除, 主观性过强。定义的主观性问题使相关临床研究的入组标准存在偏倚, 导致研究结果的差异甚至结论的相悖。

(2) 新辅助治疗效果评估手段匮乏: 评估胰腺癌新辅助治疗效果多以影像学及血清 CA19-9 水平

是否降低为主要依据,手段不足。通过新辅助使病灶在影像学检查层面有所减小者 $<15\%$ ^[9]。形态学无变化并不能真正反映出肿瘤对化放疗的敏感性,新辅助治疗的效果。血清 CA19-9 水平及 PET-CT SUV 值虽可作为评估标准,但敏感性和准确性有限,影响因素过多。术后通过手术标本对新辅助治疗效果的病理学评价,也缺乏共识与标准^[10]。

(3)胰腺癌化疗药物的敏感性:化疗方案的差异也是导致不同研究之间治疗结果存在差异及偏倚的重要因素。目前尚无公认的胰腺癌新辅助治疗方案,对各种化疗药物的不同组合不断有所报道,也客观反映胰腺癌较低的药物敏感性,较高的获得性耐药发生率;此外,胰腺癌大量的间质成分也影响肿瘤局部的药物浓度与治疗效果。效果良好具有转化意义的新辅助治疗有赖于敏感性高的化疗或靶向药物,如治疗乳腺癌的赫赛汀,治疗结直肠癌的西妥昔单抗,胰腺癌尚缺乏类似的化疗或靶向药物,无奈只能在诸多敏感性有限的药物中组合、摸索、徘徊。

借鉴乳腺癌及结直肠肿瘤生物学分型及靶向治疗的经验,迫切需要建立基于生物学的胰腺癌评估体系,以精准理念为指导,个体化选择直接手术抑或新辅助治疗。近年来,循环肿瘤细胞及 CtDNA 检测在评估肿瘤复发及新辅助治疗效果方面有所尝试^[11]。hENT、SPARC 基因表达与吉西他滨及白蛋白紫杉醇的化疗敏感性的相关性研究也有报告,体现出未来发展的趋势与方向^[12]。

4 努力提高手术质量,降低围术期并发症发生率

改善胰腺癌患者远期预后可谓步履维艰,肿瘤自身的生物学行为或是最主要的决定因素,但近期预后的改善如努力降低围术期并发症发生率以使患者术后尽早开始辅助治疗,可以通过外科技术的进步实现。近年来随着手术技术的进步及能量平台、缝合材料的普及、更新与广泛应用,胰腺手术的安全性有了很大提高。胰十二指肠切除术围术期病死率已 $<3\%$,但并发症发生率仍高达 $30\% \sim 60\%$,是腹部外科中极具挑战性的手术方式之一。胰腺癌术后的诸多并发症中以胰瘘最为常见,是导致其他后续并发症如胃排空延迟、感染、出血甚至死亡的主要原因。数十年来不断有关于胰腺与消化道重建的各种改良手术方式出现,重建方式近 100 种,客观上说明尚无适合所有患者及术者的重建方式。

在胰瘘发生及其严重程度方面,患者、手术方式及术者等诸多因素均可对其产生影响。患者及胰腺

本身因素为客观存在,无法选择。重建手术方式方面虽有诸多选项,但结论仍有矛盾之处;除经典手术方式外,虽不断有改良手术方式出现,甚至有循证等级较高的研究结果支持,但影响力均有限,难以被其他研究者重复。术者在选择重建方式方面更多以自身经验及习惯为指导,依从性有限。这些均反映出胰瘘临床研究的特殊性及其复杂性。现有的研究结果中尚无显著优于其他方式的吻合手术方式,术者可根据自身经验及对某一手术方式的熟悉程度选择应用。在此背景下,更应强调术者技术性因素对胰瘘发生的影响,并力求将可控的技术性指标完成到极致,即从术者层面提高吻合的质量。除吻合方式的恰当选择外,还应特别注意胰腺及空肠的血运状态、缝线的选择、针距的大小、打结的张力等细节因素,这些因素虽然难以量化,且通常在胰瘘危险因素分析之外,但恰恰是影响胰瘘发生及转归的关键性因素。

笔者认为:与传统套入式吻合方式比较,导管-黏膜吻合方式更具合理性,即使胰管不扩张,借助显微外科技术与器械,仍可高质量地完成。外层宜采用连续缝合方式,缝合时宜包括胰腺断端外侧 $2/3$ 胰腺组织,内层行导管-黏膜缝合时,宜包括其周围 $1/3$ 胰腺组织,如此缝合可覆盖全部胰腺断面。收紧外层缝线后,肠壁浆肌层类似于生物补片贴合于胰腺创面,以避免其出血及胰瘘。

5 腹腔镜技术在胰腺外科的临床实践:客观评价与审慎应用

目前腹腔镜或达芬奇机器人手术系统在胰腺外科的应用日益广泛,几乎所有开放手术方式都能够选择腹腔镜完成。腹腔镜胰体尾切除术已作为标准手术方式被推广应用。胰十二指肠切除术由于涉及消化道重建,普及程度有限。目前已有多项源于较大规模的胰腺外科中心的回顾性研究证实腹腔镜胰十二指肠切除术的可行性与安全性。有荟萃分析研究结果显示:腹腔镜手术与开腹手术在并发症发生率、再次手术率和围术期死亡率方面比较,差异无统计学意义,且在住院时间、医疗费用、早期进食与活动等方面具有优势^[13]。但需注意的是,取得良好效果的腹腔镜胰十二指肠切除术多是在具有较大样本量的胰腺外科中心完成,且以良性或早期恶性肿瘤患者居多^[14]。在涉及切缘、淋巴结清扫数目等肿瘤学指标方面,部分小样本、回顾性研究显示两者无显著差异。扩大淋巴结清扫、联合血管切除及重建等均有在腹腔镜下完成的报道,但尚缺乏大样本、前瞻

性研究比较开腹和腹腔镜和(或)达芬奇机器人手术系统胰十二指肠切除术的肿瘤学效果。近年来随着 3D 设备、器械、能量平台等普及应用,开展腹腔镜或达芬奇机器人手术系统胰十二指肠切除术的单位或个人不断增多,体现出技术进步与微创优势,但特别需注意学习曲线、术者经验及手术质量对患者术后并发症及转归的影响。开展腹腔镜手术初期应选择技术要求相对简单的良性或交界性肿瘤患者,必要时结合小切口重建,以确保消化道重建特别是胰肠吻合的质量。

在腹部外科进入腹腔镜时代的今天,微创技术的优势带来了全新的手术视角与操作流程,同时也带来了新的困惑。对于胰腺癌患者,应在强调肿瘤根治性的基础上讨论微创及康复速度,根治是目的,选择腹腔镜手术抑或开放手术是手段,手段应服从于目的;应特别注意避免为腹腔镜而腹腔镜,以手术时间长、并发症多、根治性差为代价,如此绝非微创,是微入路而已。微创是手术理念,是腹腔镜手术与开放手术应遵循的共性原则,腹腔镜并非微创的代名词,开放手术也不意味着是巨创。

6 结语

胰腺癌的治疗仍面临极大的困难与挑战,纵观近 50 年胰腺癌综合诊断与治疗的发展轨迹,热点很多,但亮点很少;争议很多,但共识很少,目前仍处于质变之前的量变积累阶段,这一阶段是以数十年乃至百年为计量单位的^[15]。外科在胰腺癌诊断与治疗方面贡献巨大,区域切除、扩大清扫、联合血管切除等均有探索和实践,技术方面已臻极致,技术层面如手术方式的改良与入路的创新等,或可有助于近期预后的改善,但远期预后的改善作用有限。借鉴其他实体肿瘤的诊断与治疗经验,胰腺癌的最终突破仍有赖于早期诊断及敏感生物靶向药物的研究与开发,外科医师需要与时俱进,认知视角需要从局部转变到全局,从形态学过渡到生物学,从外科学上升到肿瘤学。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10125): 1023-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA*

- Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [3] Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(11): 2913-2921. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.
- [4] Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017 [J]. *Acta Oncol*, 2016, 55(9/10): 1158-1160. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1197419.
- [5] 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-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [6] Vennin C, Murphy KJ, Morton JP, et al. Reshaping the Tumor Stroma for Treatment of Pancreatic Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2017, 154(4): 820-838. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.280.
- [7] Sanmamed MF, Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization [J]. *Cell*, 2018, 175(2): 313-326. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.035.
- [8] Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, et al. Therapeutic developments in pancreatic cancer: current and future perspectives [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(6): 333-348. DOI: 10.1038/s41575-018-0005-x.
- [9] Katz MH, Fleming JB, Bhosale P, et al. Response of borderline resectable pancreatic cancer to neoadjuvant therapy is not reflected by radiographic indicators [J]. *Cancer*, 2012, 118(23): 5749-5756. DOI: 10.1002/ncr.27636.
- [10] Cloyd JM, Wang H, Egger ME, et al. Association of Clinical Factors With a Major Pathologic Response Following Preoperative Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(11): 1048-1056. DOI: 10.1001/jamasurg.
- [11] Krantz BA, O'Reilly EM. Biomarker-Based Therapy in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: An Emerging Reality? [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(10): 2241-2250. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3169.
- [12] Bird NT, Elmasry M, Jones R, et al. Immunohistochemical hENT1 expression as a prognostic biomarker in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing adjuvant gemcitabine-based chemotherapy [J]. *Br J Surg*, 2017, 104(4): 328-336. DOI: 10.1002/bjs.10482.
- [13] de Rooij T, Lu MZ, Steen MW, et al. Minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy: systematic review and meta-analysis of comparative cohort and registry studies [J]. *Ann Surg*, 2016, 264(2): 257-267. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001660.
- [14] Kutlu OC, Lee JE, Katz MH, et al. Open Pancreaticoduodenectomy Case Volume Predicts Outcome of Laparoscopic Approach: A Population-based Analysis [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(3): 552-560. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002111.
- [15] 杨尹默, 李佶松. 局部进展期胰腺癌综合治疗的现状与进展 [J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(10): 979-982. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.10.001.

(收稿日期: 2018-11-26)

本文引用格式

杨尹默. 困惑中思考 挑战中前行: 胰腺癌综合治疗的热点问题 [J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(1): 35-38. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.008.
Yang Yinmo. Thinking in the confusion, advancing in the challenges: hotspots in the comprehensive treatment of pancreatic carcinoma [J]. *Chin J Dig Surg*, 2019, 18(1): 35-38. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.01.008.