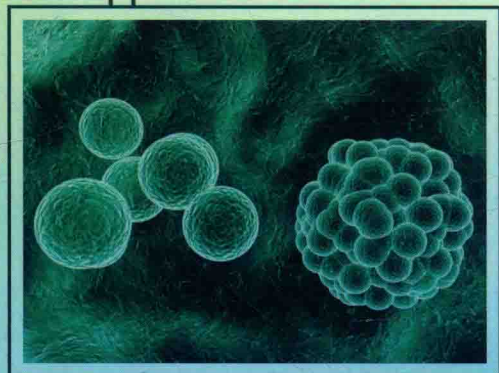


实用临床肿瘤 诊疗新进展

(下)

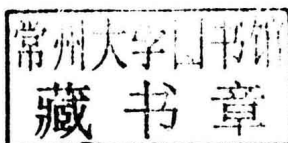
张燕慧等◎主编



实用临床肿瘤诊疗新进展

(下)

张燕慧等◎主编



第六章 胰腺肿瘤

第一节 胰腺癌的临床表现

高度重视胰腺癌患者的早期诊断,在注意胰腺癌的典型表现的同时,应警惕那些不典型的腹部症状仍是胰腺癌诊治的关键。但是,当临床出现症状时,胰腺肿瘤常常已侵犯胰腺以外或已出现播散转移,难以手术根治切除;尤其在胰腺癌早期,其症状隐匿,缺乏特异性,诊断十分困难。由于胰腺的解剖结构特征,胰腺癌的临床表现呈多样化,并与肿瘤的部位、有无梗阻、有无转移以及邻近器官的受累情况等密切相关。尽早关注胰腺癌的相关临床表现,早期明确胰腺癌的诊断并进行治疗,对改善胰腺癌患者的预后具有十分重要的意义。

一、临床症状

胰腺癌早期缺乏特异性的临床症状,且表现多样性,如厌食和体重下降等不典型的症状,易于被临床医生忽视,并易与胃肠、肝胆疾病相混淆。胰腺癌约 95% 的患者来源于胰腺的外分泌细胞,5% 源于胰岛细胞,且 70% 的胰腺癌位于胰头部,因此胰腺癌主要的临床表现是肿块压迫引起的相关症状,并伴随内分泌或外分泌功能的改变,且症状的变化与肿块的大小和部位及有无转移有关。临床手术中的情况显示,胰腺肿瘤浸润的范围极为广泛,腹膜、肝脏、肝十二指肠韧带、肠系膜根部以及盆腔膜等处均可发现多个大小不等的结节,这些转移灶均可导致不同的临床症状。

胰腺癌的首发症状在诊断中具有重要的临床意义。虽然胰腺癌的临床症状不典型,但仍应关注可疑的首发症状:患者年龄超过 40 岁、有长期大量吸烟史、梗阻性黄疸;不能解释的近期出现的体重减轻,并超过体重的 10%;无法解释的上腹部或腰背部疼痛;不能解释的消化不良;突然出现的糖尿病而且缺乏易感因子如糖尿病家族史或肥胖;一次或几次“特发性”胰腺炎史;不能解释的脂肪泻等。

黄疸、腹痛和不明原因的体重减轻是胰腺癌较为常见的症状,另外,患者可表现为腹胀不适、乏力、腰背痛、纳差、腹部包块、发热和腹泻等。依据肿瘤部位不同,症状表现也存在一定的差异:胰头癌以上腹痛、黄疸和上腹饱胀不适为最多见;胰腺体尾癌以腹痛、上腹饱胀不适、上腹肿块及腰背痛为最多见;全胰腺癌以腹痛、上腹饱胀不适和黄疸为多见。

(一) 腹痛

40%~70% 胰腺癌患者以腹痛为首发症状,腹痛为胰腺癌的常见症状,也是胰体尾癌的最突出主诉。在胰腺癌病程中,70%~90% 的患者出现腹痛症状,且常早于黄疸 3 个月发生。腹痛的部位以中上腹多见,但胰头癌可偏于右上腹,体尾癌可偏于左上腹,以左下腹痛为主要临床表现的胰腺癌罕见,有时腹痛也可在脐周或全腹。腹痛呈现多源性和表现多样化,且在病程中可发生变化。

腹痛主要是由于癌肿使胰腺增大,压迫胰管,使胰管呈不同程度的梗阻、扩张、扭曲及压力增高,引起上腹部持续性或间歇性疼痛。病变早期常呈中上腹部范围较广但不易定位的饱胀不适、隐痛或钝痛,并常在进食后 1~2h 加重。也可因饮酒或进食油腻食物而致胆汁和胰

液分泌增加而使胆道、胰管内压力骤升,引起阵发性剧烈的上腹部疼痛。胰腺的血管及神经分布十分丰富,又与腹膜后神经丛相邻,故当癌肿扩展、转移而影响腹膜时引起疼痛。典型的胰腺癌的腹痛症状常在仰卧时加重,夜间尤为明显,而弯腰或屈膝位可减轻疼痛,可能是由于癌肿浸润压迫腹腔神经丛之故。研究显示胰腺癌的疼痛来自对胰腺感觉神经纤维的刺激,主要由内脏交感神经传导,胰腺的内脏神经尽管分布复杂,但均经腹腔神经丛在腹腔神经节换元后,向脊髓的相应节段投射,上达中枢产生疼痛反应。

1. 阵发性剧烈上腹痛,可放射至右肩胛部,与胆绞痛相似。部分为饮酒或进食油腻食物而诱发,多见于胰头癌的初期,约占腹痛的 30%。

2. 上腹钝痛,是最为多见的腹痛性质,约占 70%。主要表现为持续性或间断性胀痛,常在进食后约 2h 加重,数小时后减轻或缓解;如不进食或少量进食,疼痛可耐受,因此患者常自动限制进食量。

3. 涉及腰背部的上腹痛,常见于胰腺癌的晚期,约有 25% 的患者有此症状,尤其以胰体尾癌多见。疼痛特点是腰背痛比上腹痛更为显著,患者取坐位、行走、弯腰、侧卧、蜷曲可使疼痛减轻或缓解,取仰卧位时加剧,夜间比白天明显。这种疼痛的原因可能是随着肿瘤的生长,超越胰腺界限,浸润、压迫腹膜后神经丛所致,仰卧时被浸润的腹腔神经丛受到伸展牵拉而致疼痛加重,屈曲时受到牵拉的神经松弛而使疼痛减轻。临床常将此症状称为“胰性疼痛”,作为晚期胰腺癌的典型表现,虽该症出现率不高,但特异性较高,是诊断胰腺癌一个很有价值的线索。

(二) 体重减轻

在消化道肿瘤中,体重减轻虽非胰腺癌的特异性表现,但胰腺癌患者的体重下降最为突出,约 10% 患者以消瘦为首发症状,严重消瘦发生率达 65%~90%,其发生频率甚至可略高于腹痛和黄疸。部分胰腺癌患者在发病后短期内即出现明显消瘦,伴有乏力、衰弱等症状。一般在 1 月内体重减轻 10kg 左右或更多,甚至在 2~3 个月体重减轻可达 30kg 以上;体重下降具有进行性发展、程度严重以及与肿块部位无关等特点。

引起体重下降的原因可能有:胰腺癌导致的基础能量消耗增加;胰腺癌肿压迫、梗阻胰管或对胰腺实质的破坏,导致胰腺外分泌不良或胰液流出受阻,影响消化、吸收功能;胰头癌引起十二指肠梗阻或狭窄,及胃排空障碍,而影响消化;此外还与疼痛、精神紧张、睡眠不佳、食欲缺乏、癌肿的消耗以及继发糖尿病等多种因素有关。胃排空障碍引起消化不良,十二指肠梗阻引起呕吐,常提示已为胰腺癌晚期。

(三) 黄疸

黄疸是胰腺癌患者的重要症状,根据癌肿部位的特征而有不同程度的黄疸出现,乳头壶腹部癌 100% 有黄疸出现,即使在早期也发生黄疸;而阻塞性黄疸是胰头癌的最突出表现,约 90% 的胰头癌患者病程中出现黄疸,约半数患者以黄疸为首发症状;部分患者黄疸可呈波动性,可能与梗阻处炎症或水肿的消长有关。胰体、尾癌早期无黄疸,但到晚期,癌肿侵入胰头,或转移至胆总管、淋巴结、肝脏,引起肝外或肝内胆管梗阻时,也可出现黄疸。

黄疸可与腹痛同时或在疼痛发生后不久出现。大多数病例的黄疸是由于胰头癌压迫或浸润胆总管所致,少数是由于胰体尾癌转移至肝内或肝、胆总管淋巴结所致。黄疸的特征为肝外阻塞性黄疸,通常呈持续性且进行性加重,完全梗阻时,尿色如浓茶,大便可呈陶土色,皮肤黄染可呈棕色或古铜色,伴瘙痒。黄疸一旦出现,往往不会消退。但少数患者因肿瘤的炎

变及水肿暂时消退、胆肠瘘形成、癌组织坏死脱落等因素,黄疸可暂时减轻或消退。

(四)其余消化道症状

1. 上腹部不适 发生率约 70%,10%~30% 的患者表现为首发症状,多感觉上腹闷,进食后腹胀,限制食量或打嗝排气后症状减轻。

2. 食欲缺乏 约 30% 患者有此表现,其可能原因与胰腺癌伴发的胃排空延迟有关,也与胆总管下端及胰管被肿物阻塞,胆汁和胰液不能进入十二指肠,以及胰腺外分泌功能不良等因素有关。

3. 恶心、呕吐 少数患者因肿瘤侵入或压迫十二指肠和胃,引起梗阻性呕吐,呕吐物多为胃内容物。

4. 排便异常 有 1%~15% 患者由于胰腺外分泌功能异常而导致腹泻。脂肪泻为胰腺癌的晚期表现,也是胰腺外分泌功能不良的特有症状,但临床少见。约有 10% 患者因经常性进食不足而出现严重便秘。

5. 消化道出血 3%~10% 的患者临床出现消化道出血,以呕血、黑便或实验室检查大便隐血阳性为临床表现。消化道出血的原因可能是胰腺癌压迫或侵入胃及十二指肠,使之变形、狭窄、糜烂或溃疡所致;癌肿浸润胆总管或壶腹部,发生糜烂或溃疡引起急性或慢性出血;癌肿侵入脾静脉或门静脉引起栓塞,导致继发性门静脉高压,发生食管—胃底静脉曲张,如静脉破裂则可引起消化道大出血。

(五)精神症状

胰腺癌伴发抑郁症的患者较多,有报道胰腺癌患者抑郁的发生率显著高于其他消化道肿瘤患者。半数以上的胰腺癌患者在确诊前就有抑郁的表现,与胰腺癌引发的疼痛、化疗引起的全身不适以及肿瘤本身等因素有关。抑郁症可使患者的长期生存率降低,增加就诊或住院时间,降低生活质量。精神状态对胰腺癌的发生、发展、死亡和转归有不可忽视的影响。其他需引起重视的精神症状还有焦虑、失眠、个性改变、情绪低落以及兴趣丧失等。

(六)其他表现

1. 发热 约 10% 的患者在病程中有发热出现。临床可表现为低热、高热、间歇热或不规则热等。原因可能与癌组织坏死及癌细胞本身释放的内源性致热源或炎症因子,继发胆道或其他器官感染有关。

2. 急腹症 以突然发作的上腹或右上腹疼痛、发热、恶心、呕吐等为主要表现,并可能以胰腺癌的首发症状出现。急腹症的原因可能与胰腺癌伴发急性胰腺炎、急性胆囊炎或急性化脓性胆管炎等相关。少数胰腺癌患者可出现急性胰腺炎,或以其为首发症状,表现为突发的上腹疼痛、发热、恶心、呕吐等症状,同时伴有血、尿淀粉酶升高等实验室检查异常。胰腺癌患者伴有胆囊炎、胆管炎的比率较高,有报道显示可达 30% 以上,以急性胆囊炎或胆管炎发作为首发症状就诊的胰腺癌患者约 3%。主要临床表现为突发的上腹部或右上腹绞痛,伴有寒战、高热,并迅速出现黄疸,以急性化脓性胆管炎或胆囊炎完全相同,但实际上是胰腺癌的并发症。

3. 血栓性静脉炎 5%~20% 的胰腺癌患者可出现血栓性静脉炎(Trousseau 征),呈游走性或多发性,且多发于下肢,以胰体尾癌较胰头癌多见,在分化较好的胰腺癌中更易出现。临床尸体解剖检查发现,动脉或静脉栓塞的发生率约为 25%,以髂静脉、股静脉栓塞最为多见,但并无临床症状表现。动脉栓塞多见于肺动脉,肾、脾、脑血管及冠状动脉也有报道,但发生概

率较小。下肢深静脉血栓可导致患侧下肢水肿。门静脉血栓栓塞可引起食管下段静脉曲张或腹水,脾静脉血栓形成后出现脾大,也可能合并 Budd-Chiari 综合征。

4. 症状性糖尿病 约 24% 的患者在诊断胰腺癌前就已诊断为糖尿病,两者同时患病者约占 75%,约有 30% 的患者空腹或餐后血糖升高,约 45% 患者糖耐量异常,少数患者甚至以糖尿病为首发症状。症状型糖尿病的临床特点有:患者年龄相对较大,常高于 60 岁,且以女性多见;无糖尿病家族史;无多食、多饮、多尿的典型三多症状,但短期内体重下降明显;起病时常有腹痛或腹部不适。因此,如糖尿病患者出现持续性腹痛,或老年人突然出现糖尿病表现,或原有糖尿病无明显原因突发加剧者,应警惕发生胰腺癌的可能。胰腺癌患者糖尿病的发病率明显高于普通人群,并以胰体、尾癌患者较多见。发生原因可能与癌肿浸润、破坏胰岛组织有关。研究者通过十余项对照和队列研究发现,有 5 年以上糖尿病病史者患胰腺癌的危险性较无该病史者高 2 倍。

国外文献将胰腺癌所引起的糖尿病称为胰腺癌相关糖尿病,其发病及生化调控机制尚未完全明了。目前的假设认为该症状仅仅是由胰腺损伤引起的 B 细胞数量减少所致,患者的 C 肽浓度和胰岛素水平应该与慢性胰腺炎引起的糖尿病一样呈下降趋势,而这恰与此研究结果相悖。所以,尚不能简单地将胰腺癌相关糖尿病的病因归结为肿瘤引起的腺体破坏或继发的阻塞性慢性胰腺炎症,尤其是在小胰腺癌或早期胰腺癌中,糖尿病的发生更倾向于体液变化的结果而不是局部的肿瘤影响。

5. 脾破裂 目前仅有极少数报道显示胰腺癌出现脾破裂,临床出现上腹部或左季肋部疼痛、左上腹包块、发热、上消化道出血及休克等症状。原因可能与胰腺癌侵犯脾门或形成血管栓塞等因素有关。临床应注意不明原因脾破裂是否合并胰腺癌。

6. 其他少见症状 血栓性静脉炎、关节炎、嗜酸性粒细胞增多症、脂膜炎等少见表现曾被视为胰腺癌四联症,是胰腺外分泌酶增多所致。近年的临床报道显示胰腺癌还可能出现胸闷、胸痛、咳嗽、咯血、颈部淋巴结肿大、低血糖、皮下转移瘤、眼眶部转移瘤、脑血管意外、黑棘皮病、血尿、少尿、臀部脓肿、肢体水肿等少见的特殊表现。

(七)第二原发胰腺癌的临床症状

第二原发胰腺癌是指在胰腺以外的癌症之后发生的原发性胰腺恶性肿瘤。国内对第二原发胰腺癌的报道显示,首发症状为腹痛的占 34.4%,黄疸占 21.9%,上腹不适占 15.6%,同时伴有消化不良(40.6%)和乏力(18.8%)。第二原发胰腺癌的主要症状为消化不良、腹痛、黄疸、体重下降、乏力、症状型糖尿病、发热、腹泻等。与普通进展期胰腺癌相比,第二原发胰腺癌患者的消化不良症状稍多,腹痛、黄疸发生比例较少,但两者无显著性差异。因此,第二原发性胰腺癌症状更不典型,临床上更应引起重视。

(八)小胰腺癌的临床症状

小胰腺癌迄今尚无统一的诊断标准,大多数学者认为肿瘤直径 $\leq 2.0\text{cm}$,无论是否有无淋巴结转移及胰周浸润的胰腺癌称为小胰腺癌。1987 年国际抗癌联盟(UICC)在对胰腺癌的 TNM 分期进行修订时,特别强调了直径小于 2.0cm 的肿瘤,将其进一步分为 T_{1a}(肿瘤直径 $< 2.0\text{cm}$)和 T_{1b}。由于胰腺癌的生物学特性,临床上所发现的小胰腺癌不等于早期癌,此时术中也可见淋巴、神经周围浸润或出现淋巴结转移,但胰腺癌肿体积越小预后越好的结论已经得到了研究者的公认。因此,小胰腺癌的合理诊治对于胰腺癌患者的预后有重要的意义。

胰腺由于其解剖位置深在,胰腺肿瘤越小临床表现越小,因此小胰腺癌的症状则更不典

型。在临床发现的肿瘤直径 $<1.0\text{cm}$ 的胰腺癌患者中约50%无任何症状和体征,另一些患者或肿块稍大(直径 $\leq 2.0\text{cm}$)的小胰腺癌患者,按肿瘤部位,胰头癌常可较早地出现临床症状,特别是出现梗阻性黄疸或有阻塞性胰腺炎的表现。

胰体、尾部癌的症状较轻且不典型,以主诉心窝部疼痛较多,一些患者表现为上腹不适、消化不良、体重减轻或有突发性糖尿病的表现,一般很少能早期发现。腹痛虽是胰体、尾部癌中常见的临床表现,但在小胰腺癌中其表现却不突出。待胰体、尾部癌出现腹痛时,常已是晚期。

由于对小胰腺癌的一些常规检查多为阴性,以致多数患者延误了诊断。因此,强调对首发症状的重视,提高对胰腺癌的警惕,尤为重要。胰头癌首发症状以黄疸最多,特别是无痛性黄疸,食欲缺乏、倦怠、腹痛、心窝部疼痛、恶心、糖尿病、体重下降等亦可见于初发病例,采集病史时不容忽视。胰体尾部癌多以心窝部疼痛为首发症状。

总之,胰腺癌的临床表现少且无特异性,特别是小胰腺癌的不典型症状对诊断、治疗及改善预后尤为重要,应充分提高警惕,必要时坚持随访。在关注临床症状的同时还应注重高危人群的筛查、随访,对胰腺癌家族史者、慢性胰腺炎患者和无家族史的糖尿病患者应尤为重视。

二、体征

胰腺癌早期常无明显和特异的体征,进展期胰腺癌有多种体征,典型的胰腺癌可见消瘦、上腹压痛和黄疸,且表现形式与病程长短、癌肿位置及组织学类型等有关。胰腺癌还可出现肝脏肿大、胆囊肿大(Courvoisier征)、胰腺肿块(肿瘤或腹腔内转移的淋巴结)和血管杂音(左上腹或脐周),晚期胰腺癌患者可有腹水,少数患者还可有锁骨上淋巴结肿大(Troisier征),或直肠指检可触及盆腔转移癌(Blumer shelf)。不同部位的胰腺癌体征上也有一定的区别,胰头癌以黄疸最多见,胰尾部癌体征较少,以上腹部压痛最多见。

1. 黄疸 10%~30%的患者以黄疸为首发表现,有57%~79%的患者在病程中出现黄疸,且以男性多见。62%~90%的胰头癌患者有黄疸,绝大多数是梗阻性黄疸,90%的患者血清胆红素在 $102.6\mu\text{mol/L}$ 以上。胰尾癌常无黄疸体征,少数病例在晚期可出现,以黄疸为首发症状更是罕见。患者形成黄疸的主要原因是癌肿梗阻胆道,呈进行性,且不易消退,虽有波动但不会降至正常,波动的原因可能是由于梗阻处的肿瘤组织水肿溃烂或炎症消退所致。黄疸形成的其他原因还可能是胰腺癌患者晚期出现肝转移所致。

无痛性黄疸曾被作为胰腺癌黄疸的特征。但近年来的报道却发现黄疸伴有腹痛的患者至少占60%,无痛性黄疸仅占30%左右。另有约30%的患者合并顽固性皮肤瘙痒,多呈进行性。梗阻性黄疸患者还可出现小便深黄、大便呈白陶土样。

2. 腹部包块 由于胰腺深藏于腹腔后部,一般不易触及癌肿本身,但在晚期胰腺癌深触诊时可扪及固定、坚硬的结节样包块。约8.2%的胰腺癌患者有腹部包块,其中胰头癌、胰体尾癌及全胰癌的发生率分别约为5%、14%、16%。胰头癌的肿块多位于右上腹、中上腹,胰体尾癌多位于左上腹。肿块可以是肿瘤本身,也可以是腹腔内转移的淋巴结。

由于胰腺解剖结构特点,癌肿常处于较深部位,触诊有一定的困难,小的肿瘤一般难以扪及,大的肿瘤多呈边缘不清楚的质硬结节状肿块,可有轻度压痛,并常有一定的上、下活动度。如触诊时肿瘤已完全固定,表示已有较广泛的腹膜后浸润。当肿物压迫腹主动脉或脾动脉

时,可在脐周或左上腹听到吹风样血管杂音,尤以胰体尾癌多见。

3. 胆囊肿大 约 50% 的胰腺癌患者可触及胆囊肿大,多见于胰头癌伴肝外胆道梗阻患者。临床上对梗阻性黄疸伴有胆囊增大而无压痛者称为库瓦济埃征(Courvoisier 征),是诊断胰头癌的重要指征,但胆囊大小与梗阻程度、梗阻时间、胆囊原有体积以及既往是否有胆囊炎等因素有关;部分患者因淤胆导致肝大,覆盖于肿大的胆囊上,则临床检查时不易触及。此外,腹壁肥厚和患者不合作也会导致胆囊肿大未发现。也有胆囊肿大而非癌症的病例报道,如胆石致黄疸患者,结石嵌顿于胆囊管,或因炎症使胆囊管狭窄或闭锁,导致胆囊积脓或慢性积水,可出现胆囊大。

4. 肝脾大 黄疸患者因胆汁淤积而导致肝大;亦有肝淤血导致肝大;如患者在胰腺癌晚期出现质硬、表面光滑或边缘整齐的肝大则需考虑肝转移癌的可能。若癌栓阻塞脾静脉时可扪及脾大。

5. 胸腔积液和腹水 约 20% 的患者出现此症,一般多见于胰腺癌晚期,少数以首发症状出现。胸腔积液和腹水性状可为血性或浆液性。形成原因多为胰腺癌的腹膜浸润、扩散所致;或由于肿瘤本身或转移淋巴结压迫门静脉或门静脉、肝静脉发生血栓、癌栓而引起;胰腺癌还可导致营养不良,低蛋白血症也是胸腔积液、腹水形成原因之一。

6. 其他体征 临床也有发生锁骨上淋巴结转移(Troisier 征)、直肠指检触及盆腔转移癌(Blumer Shelf 征)的报道。

(王传岱)

第二节 胰腺癌的手术治疗

胰腺癌多发生在胰头,占 70%~80%,其次发生在胰体,胰尾少见,极个别为全胰癌。胰腺腺癌多发生在胰体尾。胰腺癌诊断明确后,经全面检查,无明显手术禁忌证,无远处器官转移,应首选手术治疗。胰体尾癌发现时多为晚期,局部血管浸润明显且常伴有肝脏转移,手术切除率较低。影响胰头癌根治性切除的关键是肠系膜上血管的侵犯,随着血管外科的发展,胰头癌的手术切除率有了较大提高。目前胰头癌的手术切除率为 30% 左右,5 年生存率小于 20%,胰腺囊腺癌的术后效果较好,5 年生存率在 50% 以上。

手术切除是目前胰腺癌患者获得最佳效果的治疗方法。但是,对病期相对较晚而失去手术机会的患者进行手术并不能提高患者的生存率。因此,治疗前,运用多种方法对患者进行全身情况评估,包括基于影像学检查的肿瘤可切除性评估等,进而制定合理、具体的治疗方案,尤其值得注意。术前准确评估胰腺癌的可切除性,要特别重视术前的影像学评估,而术中探查仅用来印证术前的评估。加强胰腺癌术前的可切除性评估,可减少因血管受侵犯或微小转移灶的遗漏而导致不必要的开腹手术。

一、有关手术治疗的基本问题

1. 手术治疗原则 2011 年我国胰腺癌诊疗规范明确了胰腺癌手术中应遵循以下原则。

(1) 无瘤原则:包括肿瘤不接触原则、肿瘤整块切除原则及阻断肿瘤供应的血管等。

(2) 足够的切除范围:胰十二指肠切除术的范围包括胰头切缘在肠系膜上静脉左侧/距肿瘤 3cm、胆总管下段和(或)胆囊、远端胃的 1/3~1/2、十二指肠全部、近段 15cm 的空肠;胰腺

前方的筋膜和胰腺后方的软组织应充分切除,钩突部与局部淋巴液回流区域的组织以及区域内的神经丛,大血管周围的疏松结缔组织等。

(3)安全的切缘:胰头癌进行胰十二指肠切除术需注意 6 个切缘,包括胰腺(胰颈)、胆总管(肝总管)、胃、十二指肠、腹膜后(肠系膜上动静脉的骨骼化清扫)、其他软组织的切缘(如胰后)等,另外需注意胰腺的切缘要大于 3cm,为保证足够的切缘可于手术中对切缘行冷冻病理检查。

(4)淋巴结清扫:最佳的组织学检查应包括至少 10 枚淋巴结。若少于 10 枚,尽管病理检查均为阴性,N 分级应定为 pN1。胰腺周围的区域包括腹主动脉周围的淋巴结、腹主动脉旁淋巴结转移极易造成术后肿瘤的复发。

胰腺癌术前对患者进行综合评估目的是有针对性地选择不同的外科治疗方案。以邻近脏器及受累血管的扩大切除为例,术前对患者进行科学、准确的筛选是必要的,经临床验证也是安全的,既不增加手术的并发症和死亡率,亦不影响胰腺癌患者的生存时间。盲目地选择扩大手术,既不能延长患者的生存期,也不能改善患者的生存质量,甚至会出现不必要的手术死亡。在胰腺癌血管切除过程中,除了遵循上述的手术原则外,对已有远处转移、静脉明显受侵犯、静脉内有癌栓及胰头周围有海绵状静脉丛等上述情况的患者应主张放弃根治性手术。

2. 手术治疗指征 ①年龄 <75 岁,全身状况良好。②肿瘤局限或仅直接侵犯胆总管、十二指肠、胃及脾脏等脏器可同时切除者。③肿瘤并未侵犯周围大血管如肝静脉、腹主动脉或下腔静脉等。④淋巴结转移范围较局限。⑤无腹膜种植或肝脏等其他脏器远处转移。⑥手术能延长患者生命。⑦手术能改善和提高患者生活质量。

3. 手术治疗禁忌证 ①年龄 ≥ 75 岁,且体弱伴有多器官疾病,一般情况差。②肿瘤明显包绕、侵犯周围主要血管主要是 SMA、CA 根部及其分支。③肿瘤侵犯 PV 及其属支、血管腔狭窄 $>5\text{cm}$ 。④血管腔闭塞者。⑤肿瘤远处器官转移或淋巴结转移同时伴有血管周围淋巴结融合。

二、胰头癌的手术治疗

(一)根治性手术

胰十二指肠切除是胰头癌根治性切除,为 Whipple 首创,故称为 Whipple 手术。近年来因外科技术的进步及围术期药物的研发,手术适应年龄已提高到 80 岁,甚至更高。手术方式更发展为:腹腔镜辅助或全腹腔镜胰十二指肠切除和机器人(达芬奇外科系统 DVSS)辅助胰十二指肠切除术。在大的医疗中心,手术死亡率已降至 3% 以下。甚至有连续 100 例胰十二指肠切除术无临床死亡的报道,故集中在大的医疗中心,由专业的手术团队实施胰十二指肠切除是手术成功的保障。其切除范围包括:①肝总管中段以下胆道、胆囊及周围淋巴结。②远端 1/2 胃。③全部十二指肠及近端 15cm 空肠。④胰头颈部至肠系膜上静脉左侧 1.5cm (具体情况视胰头肿瘤大小而定),包括全部钩突。⑤肝总动脉和腹腔动脉旁淋巴结。⑥肠系膜上动脉右侧的软组织和肠系膜根部淋巴结。⑦下腔静脉前和腹主动脉右前的软组织。是否保留幽门,可根据术中探查肿瘤的侵犯情况而定。手术时首先探查有无远处转移,如未发现远处转移,能否实施胰十二指肠切除术的关键是肠系膜上静脉和门静脉的会师,沿胰腺上下缘分别分离门静脉及肠系膜上静脉,如不能会师,有条件的医院在必要时可切除部分门静脉,进行血管修补或重建。实践证明,现有的诊断技术尚无法在术前准确判断是否有血管受

侵,因此,联合受侵血管的胰十二指肠切除往往有一定的遭遇性,为提高根治性切除率,应尽可能行血管联合切除。关于切除前的病理证据,可行术中经十二指肠的胰头肿物针吸细胞学检查,不主张做胰头肿物的直接活检,近期有人做经十二指肠的胰头肿物穿刺活检枪活检。如术中未取得细胞学诊断依据,可根据术前相关资料及术中探查情况而定,如术前诊断比较确切,术中探查胰头肿物明确,取得患者家属同意并签字后,可实施胰十二指肠切除术。为确保手术效果,钩突的完全切除至关重要,必要时可游离出肠系膜上动脉,在肠系膜上动脉前壁切开血管前的结缔组织,用牵引带牵开动脉,完整切除钩突。对于术前是否需要减黄治疗现仍有争论,但多数学者认为黄疸指数的高低不作为术前减黄的唯一指标,应根据患者的年龄、身体一般状况、黄疸时间及重要脏器功能等综合因素考虑。消化道重建现多采用 Child 法,即胰肠吻合、胆肠吻合及胃空肠吻合。因术后最主要、后果最严重的并发症为胰瘘,故现在很多外科医生在改进胰肠吻合上颇费心思,现在常用的胰肠吻合方法有:套入式胰肠吻合、胰管空肠黏膜对黏膜法吻合、捆绑式胰肠吻合、捆绑式胰胃吻合等,其中套入式胰肠吻合又可根据胰腺的粗细分为端端法和端侧法。几乎所有学者都认为:具体的胰肠吻合方法的选择,应根据术者的习惯和熟练程度,既要选用术者最熟练的方法,同时也要考虑到胰腺断端的直径。胆肠吻合采用可吸收线单层全层吻合,近期有主张采用单股不可吸收线做胆肠吻合,认为局部刺激较小、不易造成吻合口狭窄。视胆管直径决定是否放置吻合口内衬管,现多数外科医生不主张放置吻合口内衬管。术后近期并发症为腹腔出血,除因凝血功能障碍需进行相关治疗外,主要的外科情况大出血多为术中止血不彻底,常发生在胃十二指肠动脉及胰腺钩突创面的处理,或术后胰瘘的腐蚀,一旦发生应需开腹止血,近期随着血管介入治疗技术的发展,经介入治疗血管栓塞止血取得较好效果。为防止胃排空障碍,减少胃负担,也为减少胰液、胆汁对胃的刺激,有学者主张加做空肠侧侧吻合(Brown)。淋巴结缔组织的清除要求做到第2站(D₂)以上。目前有学者认为:淋巴结廓清的胰十二指肠切除可能提高早期胰腺癌患者的长期生存率,对进展期病例做过度的淋巴结廓清不一定有良好的预后。术后腹腔引流要充分。常规应用生长抑素,维持良好的营养状态,适当应用抗生素,是术后治疗的关键。

(二)扩大切除术

胰头癌局部浸润明显但未见明显远处转移,条件允许时可考虑做扩大切除。包括:区域性胰腺切除和全胰切除、联合脏器切除。

(三)姑息性手术

术中探查发现胰头癌已不能行根治性切除,可根据情况选择姑息性手术。包括:为解除梗阻性黄疸的胆囊空肠吻合、胆总管内衬管十二指肠内置入、胃内置入或外引流等。有十二指肠梗阻的可行胃空肠吻合,原则上不做预防性胃空肠吻合。有明显疼痛的可行内脏大神经切断或内脏神经节周围注射 95%乙醇。

三、胰体尾癌的手术治疗

胰体尾癌早期症状不明显,发现时多为晚期,肝转移常见,手术切除率低,治疗效果很差,临床上与胰头癌分开论述。手术方式是胰体尾脾切除及胰周组织的清除。因胰体尾癌多为进展期癌,一旦确定能够根治性切除,要做到组织学根治,否则与姑息性治疗效果相差不显著。所以手术时要充分显露病变部位,充分游离脾结肠韧带、胰腺上下缘,将降结肠充分游离后切开后腹膜,彻底清除胰腺后,防止胰后创面残留癌。胰腺切缘距肿瘤 3.0cm。脾动静脉

结扎要在根部进行。术中做胰头侧切缘的快速冰冻病理检查。如条件允许可行术中放疗及肝脏化疗。如果肿瘤与周围关系密切,可根据情况做扩大切除,包括:部分门静脉、结肠、全胰、于根部切断腹腔动脉。或左上腹联合脏器切除,包括:胰体尾、脾、胃、结肠及周围淋巴结组织清除即 Appleby 手术。

四、围术期的处理

重视围术期患者的处理对降低手术死亡率及并发症有重大意义。术前需对患者的心、肺、肾等重要脏器的功能进行鉴定;肿瘤的定性、定位及临床分期等做出科学的评价,指导制定手术方案;掌握患者的一般情况,及时纠正脱水、贫血改善患者的身体状况,对手术进行风险评估;留置深静脉导管,进行肠内外营养,改善患者的营养状况,增强患者的免疫能力;术前进行短期的肠道准备;对于阻塞性黄疸的患者不论凝血酶原时间正常与否,术前需每日补充维生素 A、维生素 D 和维生素 K,不少于 5d。

有下列情况之一者应做 PTCO 或经内镜切开或不切开十二指肠乳头留置内支撑管引流胆汁。

1. 血胆红素达到 20mg/dl。
2. 出现弛张热等胆道感染症状。
3. 需一定时间先纠正营养状况再手术的患者。在围术期间经静脉预防性给予广谱抗生素。

术后进入 ICU 监护,应注意补液的总量和速度;处理酸碱平衡及水电解质紊乱;使用广谱抗生素,以药敏试验为指导及时调整用药同时注意观察有无真菌感染;止酸、抑酶的治疗;加强肠内外营养;纠正贫血;密切观察病情变化,预防并发症的发生,及时处理并发症;保护重要脏器,预防 MODS 的出现;监测血糖,控制其在 6~10mmol/L。

五、术后并发症及处理

胰腺癌术后早期并发症主要是出血、胰瘘、胆瘘、切口感染、肝肾功能不全、胃肠吻合口梗阻等;晚期并发症主要有黄疸、糖尿病、胃空肠吻合口溃疡、胆道感染、胰管梗阻及胆管空肠吻合口狭窄等。术后院内死亡的主要原因包括败血症、出血和心血管疾病等。

(一)早期并发症

1. 术后出血 术后出血是胰十二指肠切除术后的一种严重并发症。出血时机可发生在术后早期或术后数周,多数为腹腔内出血或胃肠道出血。术中失血及输血过多,导致凝血因子缺乏,致使创面出血;漏出胰液腐蚀大血管或血管结扎线脱落等均可以造成腹腔内大出血。消化道应激性溃疡、急性胃黏膜糜烂、吻合口出血等均可导致消化道大出血,术后出血是手术死亡的一个重要原因,应密切观察。对引流管、胃肠减压管、胰管支撑管内引出的少量出血应时刻提高警惕,因为在术后 6h 至 10d 内均可继发大出血。大量出血经治疗好转后,不应放松警惕,因为在数小时至 1~2d 还可能再度发生大出血的危险。一旦患者出现相关临床症状,常规方法又难以发现或控制出血时,应果断采取手术止血法,为患者争取宝贵时间。腹腔内大血管出血可分别给予结扎处理,如果胰断面出血,同时伴有感染或胰瘘时,应立刻切除残余胰腺,避免再出血。手术对胃十二指肠动脉的处理应予以重视,胃十二指肠动脉的断端必须保留稍长,避免紧靠肝动脉,结扎处理的方法都应注意。如果患者因肝功能障碍及凝血功能

变化导致的出血,应给予新鲜血液并及时补充相应凝血因子。对于术后黄疸的患者,应给予 H_2 受体拮抗药或质子泵抑制药,预防术后消化道应激性溃疡出血的发生。

2. 胰瘘 20 世纪 60 年代以前,胰腺癌手术吻合技术的缺陷常导致胰瘘的发生,也是手术死亡的主要原因。按照 Johns Hopkins 的标准,腹腔引流液中的胰酶含量高出血清值 3 倍以上,每日引流大于 50ml,应考虑发生胰瘘。胰瘘发生的原因主要包括胰腺残端与空肠吻合不严密;吻合口处张力过大;贫血等因素影响吻合口的愈合;吻合口处的感染;各种原因造成胰酶被激活,进而腐蚀吻合口。预防及处理胰瘘的措施:术中妥善放置引流;正确处理吻合口;术后持续低负压吸引同时保持引流通畅,避免胰液腐蚀大血管;预防感染;注意补充丢失的水,维持电解质平衡,并加强营养支持;应用生长抑制素可减少胰腺外分泌,加快胰瘘的愈合;另外,瘘管周围的皮肤应尽量保持干燥或涂以凡士林,预防皮肤糜烂。大约 80% 的胰瘘患者经非手术治疗后可以治愈。

3. 胆瘘 发生率低于胰瘘,大约在 10% 以下。胆瘘一般发生在术后 5~7d,表现为自引流口流出大量胆汁,其量在数百毫升至 1000ml。如术后早期发现胆瘘且量较多时,应及时再手术放置“T”型管引流,行负压吸引,胆瘘常可自愈。胆瘘发生后,应加强营养支持,注意维持体内水、电解质的平衡。当有胰瘘发生时,应密切观察预防继发性胆瘘的发生。胆瘘其处理方法与胰瘘相同,即术中胆管空肠吻合时在胆总管放置“T”型管作支撑,引流胆汁至体外,则可以减少胆瘘的发生。

4. 感染 术后切口、腹腔内、尿路等均可发生感染。感染发生的原因主要包括阻塞性黄疸并发胆道感染不予以干预,渗血形成血肿导致继发性腹腔内感染,胰胆瘘引流不畅导致腹腔内感染。处理措施:围术期间根据渗液和引流液的细菌培养情况,选择特异性的广谱抗生素进行常规治疗;另外对于腹腔内感染者,应行 B 超、CT 检查进行诊断性穿刺,尽早切开引流。近年来的研究证实,腹腔内感染也是导致患者术后死亡的重要原因,因此及时准确的诊断治疗腹腔内感染,尤其要注意常见的腹膜炎、腹腔内脓肿和败血症等对症治疗,对于挽救患者生命也具有重要意义。

5. 肾衰竭 肾衰竭多继发于术中休克或者胆汁淤积性肾病。术中、术后迅速及时补充血容量是预防肾衰竭的重要措施。应用血液透析及全静脉营养对于治疗肾衰竭效果较为明显。但胰腺癌伴阻塞性黄疸发生肾衰竭的病死率依然很高。

6. 心血管和肺部并发症 胰腺癌患者的平均年龄多为 60 岁左右,身体一般状况差,经腹部大手术后约 10% 易发生心、肺并发症。应加强术前准备,营养支持及免疫调节;术后严密监护、加强保护。一旦发生心、肺并发症只要及时处理,多能治愈。

7. 血管栓塞 发生术后腹腔内大血管栓塞的患者大约占 4%。依据栓塞的部位不同,患者可以有不同的症状及表现。门-肠系膜上静脉或肠系膜上动脉栓塞时患者多表现为急腹症症状;肝动脉栓塞则可引起肝衰竭。及时手术探查取栓可挽救患者生命。

8. 胃潴留 有报道保留幽门的手术后胃潴留的发生率高达 50%。其原因可能是十二指肠供血不足或胃窦幽门部迷走神经切断所致。因术后胃排空功能恢复较慢,常规需减压 3~4d。对于除机械性因素外,其他原因造成胃潴留一般经非手术治疗均能治愈。

(二)晚期并发症

1. 黄疸 发生黄疸的原因可能为:肿瘤肝内的广泛转移或转移的淋巴结压迫肝门部导致阻塞性黄疸;胆肠吻合口狭窄及胆管结石而导致的阻塞性黄疸;感染肝炎而发生的黄疸等,治

疗方面应查找病因进行对症治疗。

2. 糖尿病 由于炎症狭窄、堵塞胰管空肠吻合口而致使胰腺实质萎缩,最终导致糖尿病的发生。应根据血、尿糖含量,以及患者自身的状况,给予相应的降糖治疗,避免出现严重并发症。

3. 胃空肠吻合口溃疡 术后发生率为 2.4%~5%。术中是否做迷走神经切断术目前仍无定论。

(曾海)

第三节 胰腺癌的化疗

目前唯一可以治愈胰腺癌的方法是早期诊断后手术治疗,但是即便是切缘阴性、无淋巴结转移的患者术后仍可能出现复发或转移,这部分患者的术后 5 年生存率也仅 15%~30%。手术治疗失败的最常见原因是远处转移,尤其是肝转移,其次是局部复发。单纯手术治疗后的疗效并不理想,因此胰腺癌的新辅助治疗和辅助治疗是目前临床研究方向之一。另外,临床上约 80% 的患者在出现症状而就诊时,已经无法进行手术切除或者已经存在转移,因而根治性手术切除率不到 20%。大部分患者就诊时已失去手术的机会,需要接受姑息性化学治疗,这已成为目前临床上胰腺癌治疗的主要手段。所以说,化学治疗在胰腺癌的综合治疗中占有重要的地位。

一、化疗原则

根据 2010 年 NCCN 胰腺癌临床实践指南,全身治疗被用于新辅助或辅助治疗,以及局部晚期不可切除的转移性胰腺癌。

1. 强烈推荐在开始全身治疗或参加相关临床试验之前和患者探讨治疗的目的。

2. 有必要在患者接受化疗期间严密随访。

3. 吉西他滨 1000mg/m², 30min 给药,每周 1 次,持续 3 周,每 28d 重复 1 次,该方案被认为是转移性胰腺癌患者的标准一线治疗方案(1 类)。

4. 吉西他滨或基于吉西他滨的联合化疗方案(不联合放疗)可替代基于 5-FU 的化放疗方案,用于局部晚期不可切除的患者,或者作为一种辅助治疗方案。

5. 吉西他滨固定剂量率给药方案[10mg/(m²·min)]可替代标准吉西他滨 30min 给药方案(2B 类)。

6. 吉西他滨联合方案已经被证实对体力状态良好的患者在疾病进展时间或生存指标(总生存期或 1 年生存率)方面具有良好或潜在良好的效应:吉西他滨+厄洛替尼;吉西他滨+顺铂;吉西他滨+氟尿嘧啶。

7. 对于既往未接受吉西他滨治疗的患者,二线治疗可包含吉西他滨,其他的选择包括卡培他滨(1000mg/m²,口服,每日 2 次,d1~14,21d 为 1 周期),或 5-FU/亚叶酸钙,或 CapeOX 方案。CONKO 003 试验显示,在 5-FU/亚叶酸钙基础上加奥沙利铂能显著改善总生存期。

8. CONKO 001 研究证实,对于可切除的胰腺癌患者,术后接受吉西他滨作为辅助化疗相对于观察组能显著改善无病生存期和总生存期。

9. 给予吉西他滨的化疗常与基于 5-FU 的化放疗联合或序贯使用。

10. RTOG 97-04 研究比较了在化放疗之前和之后使用 5-FU 或吉西他滨作为术后辅助治疗的效果,结果未发现显著差异。但在中欧胰腺癌患者中观察的吉西他滨组的总生存率显著优于 5-FU 组。

二、新辅助治疗

新辅助治疗是相对于传统的术后辅助治疗而言,是指对可切除的胰腺癌进行术前治疗,或将不可切除胰腺癌经术前治疗降期变为可切除的胰腺癌。从理论上讲,许多学者在这个领域通过不断探索,希望新辅助治疗使患者得到根治性手术的机会。但胰腺癌新辅助治疗至今还没有前瞻性随机对照Ⅲ期临床研究来证实其确切的疗效,因此,在当今的医疗条件下,对于可切除的肿瘤患者,除了进行相关的临床研究之外,尚未被推荐为常规治疗方法。

近年来在理论上,新辅助治疗存在诸多优点,使之成为研究的一个热点。其原因是:第一,20%~50%的术后患者因恢复期较长不适合辅助治疗或者不能耐受预定的治疗方案,而尚未进行手术治疗的患者对于放化疗的耐受度比术后患者要好,因此,新辅助治疗能够给予足量的放疗和化疗,使患者取得较好的疗效。根据 ESPAC 的研究结果,术后患者通常要在 46~61d 才能接受辅助放化疗,进行新辅助治疗则避免了放化疗的推迟。第二,一部分病变已经播散的患者在初治判断时有可能被错误地评估为可手术切除,但该部分患者进行手术治疗之后很快就会被发现远处转移病灶;新辅助治疗为医生提供了一段观察期,对病变已经播散的患者可避免手术。如果新辅助治疗结束后再评估时,患者已经出现了远处转移,那么这些患者即便当时做了手术效果也不会太好。第三,手术之前肿瘤周围血管尚未被破坏,肿瘤组织处于富氧状态中,对放化疗敏感性较高,新辅助治疗的结果有可能使疾病降期。目前,对于可切除的胰腺癌,即使在手术量比较大的医院,其肿瘤切缘阳性率仍可达 20%,新辅助治疗可以提高 R₀ 切除的概率,还可能使一部分原本不可切除病变降期后获得新的手术切除机会,并且术前小肠活动度好,放疗对小肠的损伤亦小。新辅助治疗还能降低术后胰瘘的发生率,并降低术中肿瘤种植的风险。

当然,新辅助治疗也有其一定的缺点。对单纯手术治疗后即可治愈的患者可能造成了过度医疗,但是考虑到胰腺癌各期患者术后均有很高的复发风险及转移可能,因此真正被过度治疗的患者会很少。患者进行新辅助治疗之前,应需要活检组织学诊断,并存在活检相关的并发症的风险。对一些术前难以发现的腹腔内弥漫播散患者应该给予单纯化疗,但有时可能会进行放化疗。

对可切除肿瘤的新辅助治疗目前大多数采用放化疗。总的来说,随着新辅助治疗方案的不断改进,其治疗效果得到一定程度的提高。Pisters 等报道采用快分割放疗(30Gy/10f/2w)加 5-FU 300mg/(m²·d)和持续静脉滴注对 35 例患者行新辅助治疗,其中 27 例患者治疗后仍有手术指征,20 例切除了病灶并接受了术中放疗(10~15Gy)。在手术切除的患者,其中位生存时间为 25 个月,仅有 2 例(10%)患者术后出现复发。Hoffman 等报道常规分割放疗(50.4Gy/1.8Gy)加 MMC(10mg/m²,d2)和 5-FU(100mg/m²,持续静脉滴注,d2~5 和 d29~32)对 53 例患者进行新辅助治疗,结果显示 23 例患者出现Ⅲ~Ⅴ级的肝脏毒副作用,24 例切除肿瘤的患者中位生存期为 15.7 个月,全组患者的中位生存时间仅为 9.7 个月。

以上 2 项临床试验均采用以 5-FU 为基础的基本化疗方案,疗效相近,之后在此方案的

基础上加入铂类后疗效显著提高。Moutardier 等对 61 例患者进行以 5-FU($650\text{mg}/\text{m}^2$, d1~5 和 d21~25)加顺铂($80\text{mg}/\text{m}^2$, d2, 22)再加同步常规分割放疗($45\text{Gy}/1.8\text{Gy}$)为方案的新辅助治疗,结果显示未出现Ⅲ~Ⅳ度副作用,所有患者完成了特定的治疗方案,40 例切除肿瘤患者中位无病生存时间达到 30 个月,2 年生存率为 52.3%,而全组的中位生存时间也达到 20 个月。

吉西他滨在用于胰腺癌的治疗后, Wolff 等采用以吉西他滨为基础的放化疗方案对 86 例患者进行了新辅助治疗,61 例切除后的患者中位生存期达 36 个月。由此可见,随着化疗方案的改进,最终接受手术的患者,其生存率由以 5-FU 为基础的 50%~60%提高到以吉西他滨为基础的 70%以上,术后中位生存时间亦由 15 个月提高到 36 个月。但一些回顾性资料分析的结论并不一致,有的认为可切除肿瘤新辅助治疗可以提高局部控制肿瘤生长率,减少复发率,并提高生存率。亦有报告提出新辅助治疗除了增加手术并发症外,改善生存的意义并不明显。总之可切除胰腺癌的新辅助治疗目前尚处于研究阶段,未被推荐为标准治疗。

局部尚不能切除而无远处转移的患者,如果单纯行短路手术,其中位生存期仅 3~6 个月,放化疗后中位生存期可以提高到 9~11 个月,但几乎没有远期生存者。因此对于此类胰腺癌患者最主要的问题是如何实现降期后可切除。目前,对于局部进展期胰腺癌的新辅助治疗主要采用同步放化疗,但临床报告的疗效差异极大。2001 年 White 等报道了 1 组 58 例患者的临床研究结果,经过 45~50.4Gy 常规分割放疗和以 5-FU、丝裂霉素、顺铂为化疗方案的新辅助治疗后,11 例患者获得手术切除,在切除后的患者 1 年、2 年和 5 年的生存率分别达到 80%、32%和 28%,但其中部分为可切除的患者,因而其参考意义有所降低。此后 Kim 等报道了 1 组 87 例患者的前瞻性研究报告,经过 5-FU 或吉西他滨为基础的放化疗后,仅 3 例进行了手术探查,其中 1 例切缘阴性,并没有淋巴结转移,但术后 18 个月即死于肿瘤播散。Safran 等报道了 1 项 I 期临床研究结果,即以联合吉西他滨(每周 $75\text{mg}/\text{m}^2$, 6 周)、紫杉醇(每周 $40\text{mg}/\text{m}^2$, 6 周)和同步常规分割放疗($50.4\text{Gy}/28\text{f}$)的方案对 20 例不可切除患者进行治疗,10 例患者以最大剂量完成治疗,其中 3 例患者获得 R₀ 切除。在 Safran 等的另 1 项 II 期临床研究中发现 44 例不可切除的患者,接受了每周紫杉醇($50\text{mg}/\text{m}^2$)和同步放疗(50.4Gy)后,4 例患者获得手术切除。

从上述临床研究的结果可以看出,局部进展期胰腺癌经同步放化疗后,仅大约有 10%的患者可以获得手术切除的机会。2007 年 Allendorf 等公布了 1 项临床研究结果,在 245 例胰腺癌患者接受探查手术后,其中 78 例为不可切除的胰腺癌经过以吉西他滨(或紫杉醇、卡培他滨)为基础的新辅助化放疗后的患者(新辅助治疗组),其余 167 例为初诊时判断为可切除的患者(对照组)。新辅助治疗组切除率为 76%(59 例),切缘阴性率为 84.7%,对照组切除率为 83%(139 例),切缘阴性率为 72.7%,两者为 83%(139 例),切缘阴性率为 72.7%,分析其两者原因可能是由于对不可切除的定义的差别。另外该研究为回顾性研究,在文中并未提及行新辅助化放疗的患者总数,因此可能存在样本选择的偏倚。

临界可切除肿瘤是指肿瘤包绕一小段肝动脉而未侵犯腹腔干,或肿瘤包绕肠系膜上动脉小于 1/2 周,或胰颈下方一小段肠系膜上静脉或门静脉阻塞。对于临界可切除肿瘤即便手术能够切除而言,其切缘阳性的概率非常大,预后大多不佳,而新辅助治疗有可能使肿瘤降期,以增加根治性切除的可能性。Varadhachary 等报道了 4 例临界可切除肿瘤,在经放化疗后,3 例获得了 R₀ 切除。而在 Ammori 等的研究中,18 例临界可切除的肿瘤经新辅助治疗后,有 6

例获得手术切除,但由于总的例数较少,目前还无法评价新辅助治疗对临界可切除肿瘤的意义。

三、辅助治疗

相对于新辅助治疗而言,胰腺癌的术后辅助治疗有着更长的临床研究的历史,其疗效也得到了更多的临床研究的确认。术后辅助治疗的方式包括放化疗、化疗及放化疗后维持化疗等多种治疗方式。

有2项大型的随机研究对辅助性放化疗的意义进行了评价。Klinkenbij等收治了218例胰腺癌和壶腹癌患者,将其随机分配到观察组和分割放疗(40G)加同步化疗(5-FU)组,其中位生存时间观察组为19个月,治疗组为24.5个月($P=0.208$)。对于胰腺癌的患者,其中位生存时间观察组为12.6个月,治疗组为17.1个月($P=0.099$)。经过中位时间为11.7年的随访,2组总的生存率无显著性差异($P=0.54$)。全组10年生存率为18%,其中胰头癌组为8%。该研究的局限性主要在于没有维持化疗,另外它的统计方法亦存在争议,因此限制了其对辅助性放化疗的评价意义。欧洲胰腺癌研究组1号试验(ESPAC1)首次应用随机化的研究对胰腺癌辅助治疗进行了分析。这项试验从1994年2月~2000年6月收治了289例胰腺癌患者,其中145例随机入放化疗组,另外144例收入观察组。放化疗方案为分割放疗(50G)加同步化疗(5-FU)。同步放化疗组中位生存时间是15.5个月,观察组为16.1个月,两者统计学上无显著性差异($P=0.24$)。在ESPAC1最终的研究结果中,放化疗组中位生存时间为15.9个月,观察组是17.9个月($P=0.05$)。5年生存率放化疗组为10%,而观察组为20%($P=0.05$)。分析认为,放化疗并没有提高生存率的原因可能是术后并发症推迟了放疗的时间,而化疗潜在益处在于术后能早期开始治疗。目前,胰腺癌术后的同步放化疗仍未被证实对延长生存期有意义,其实际治疗意义有待设计更完善的临床试验进一步研究证实。

目前胰腺癌辅助化疗最常用的化疗药是5-FU和核苷类似物吉西他滨,后者现已被推荐为进展期胰腺癌的标准治疗药物。胰腺癌辅助治疗的第1个随机研究是由Bakkevold等在1993年完成。试验入组61例患者,其中胰腺癌47例,其余为壶腹周围癌。化疗方案为5-FU、多柔比星和丝裂霉素3周方案共6个周期。结果显示中位生存时间在辅助治疗组为23个月,而对照组为11个月,两者具有显著性差异($P=0.04$)。Takada等随机入组173例胰腺癌患者,化疗方案为丝裂霉素和5-FU,结果显示辅助治疗组和对对照组相比无病生存、复发时间以及5年生存率均无显著性差异。分析其原因可能是口服5-FU生物利用度低。

日本的1项随机对照研究采用5-FU加顺铂2周方案对89例R₀切除的胰腺癌患者进行研究,结果显示中位生存时间辅助化疗组为12.5个月,对照组为15.8个月,两者无显著性差异。5年生存率辅助治疗组为26.4%,而对照组为14.9%。因为化疗只进行了2个周期,该研究的结果尚待进一步研究。

ESPAC-1同时随机入组了可切除后胰腺癌患者对辅助化疗的研究,化疗方案为静脉应用5-FU6个月。研究中期(中位随访时间为10个月)对541例入组患者进行分析,结果发现不论是R₀切除还是R₁切除辅助化疗对提高生存时间均有意义,中位生存时间辅助化疗组为19.7个月,对照组为14个月,两者具有显著性差异($P=0.0005$)。在该研究的最终结果中(中位随访时间47个月),辅助化疗仍然具有提高生存率的意义,中位生存时间辅助化疗组为20.1个月,对照组为15.5个月($P=0.009$)。对生存不利的预后分析因素包括肿瘤分化程度

($P<0.001$)、淋巴结转移($P<0.001$)和肿瘤最大径 $>2\text{cm}$ ($P=0.003$)。

2007年公布的 CONKO-001 研究结果是将 368 例根治性切除术后的胰腺癌患者随机分入吉西他滨辅助化疗组(186 例)和观察组(182 例)。结果证实,吉西他滨辅助化疗组无病生存时间为 13.4 个月,而观察组为 6.9 个月($P<0.001$)。总的中位生存时间在吉西他滨组为 22.1 个月,观察组为 20.2 个月($P<0.06$)。估计的 3 年和 5 年总生存率吉西他滨组为 34%和 22%,观察组为 20%和 11%,但差异目前无统计学意义($P>0.05$),可能是因为 30%的患者还在随访中,另外对照组的患者复发后给予了吉西他滨补救化疗,因此考虑到这些因素吉西他滨辅助化疗对提高生存率还是有积极意义的(表 6-1)。

表 6-1 CONKO-001 最终结果

	吉西他滨化疗组	对照组	P 值
疾病无进展时间(m)	13.4	6.9	<0.001
中位生存期(m)	22.8	20.2	<0.005
生存率(%)			
1 年	72.0	72.5	—
2 年	36.5	19.5	—
5 年	21.0	9.0	—

由此可见,胰腺癌术后的辅助化疗对提高生存期是有意义的,目前的临床研究方向是探讨最佳的化疗方案。以上 ESPAC-1 和 Oettle 的研究中使用了 2 种不同的化疗药物,究竟哪种药物的疗效更佳,ESPAC-3 研究回答了这个问题。该研究发现术后吉西他滨辅助治疗并未产生优于氟尿嘧啶+四氢叶酸的生存优势。这是目前胰腺癌辅助治疗的最大样本试验,吉西他滨组和氟尿嘧啶+四氢叶酸组中位总生存分别为 23.6 个月和 23.0 个月,无进展生存期分别为 14.3 个月和 14.1 个月。而 ESPAC-04 研究正在进行,旨在探讨卡培他滨+吉西他滨与吉西他滨单药相比是否可改善生存时间。

如前所述,根治性切除后单纯放化疗未能显著提高生存率,此后化放疗加化疗成了辅助治疗研究中新的热点。胃肠肿瘤研究组(GITSG)的 1 项研究将 43 例患者随机分入单纯手术组和化放疗加 5-FU 维持化疗组。中位生存时间辅助治疗组为 20 个月,单纯手术组为 11 个月。进一步研究中另有 30 例患者接受了辅助治疗,其中位生存时间为 18 个月,2 年生存率为 46%。由于样本量较小,该研究未得出令人信服的结论,但值得注意的是该研究中辅助治疗对生存率的提高可能是维持化疗所起的作用。

肿瘤放射治疗研究组的 9704 研究中对根治性切除后辅助性同步化放疗前后加吉西他滨化疗 $[1000\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})]$ 和加 5-FU 化疗 $[250\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})]$ 持续静脉滴注进行了比较,同步化放疗均以 5-FU 为基础,放疗剂量均为 50.4Gy,化疗时间为同步放化疗前 3 周和后 12 周。共有 538 例胰腺癌患者入组,以肿瘤大小、淋巴结转移和切缘状况分层,最后对 442 例有效病例进行分析。结果显示,2 组之间总的生存无显著性差异($P=0.2$),而吉西他滨组 IV 度血液学毒副作用发生率较 5-FU 组显著高,但胰头癌亚组(380 例)分析结果显示吉西他滨组死亡风险下降 21%。以上研究结果表明,胰腺癌术后的同步放化疗联合全身维持化疗如果能够延长生存期,也极有可能是全身化疗所起的作用,尤其是吉西他滨的作用。

Stocken 等完成了 1 项评价胰腺导管腺癌切除术后辅助化放疗或化疗对提高生存作用的荟萃分析。该研究包括了 5 项关于辅助治疗的随机研究(胰腺腺癌 939 例)其中的 4 项研究