

# 胰腺癌诊断及治疗的研究进展

熊文强<sup>1</sup>, 阳丹才让<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院普通外科二, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月27日; 录用日期: 2023年12月21日; 发布日期: 2023年12月27日

## 摘要

胰腺癌由于胰腺特殊的解剖位置及本身生物学特性, 加上缺乏典型的临床表现和有效的诊断方法, 大多数胰腺癌患者确诊时已是晚期, 手术切除率低, 治疗效果差, 80%以上胰腺癌患者发现时即为晚期, 失去了有效的手术切除机会, 预后极差。本文我们通过回顾胰腺癌的诊疗现状, 重点综述其当前诊疗方法和治疗手段, 并对胰腺癌当前诊疗面临的挑战和未来研究趋势进行更进一步的探讨。

## 关键词

胰腺癌, 诊断, 治疗

# Research Progress in Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer

Wenqiang Xiong<sup>1</sup>, Dancairang Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of the Second General Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 27<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Dec. 27<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Due to the special anatomical location and biological characteristics of the pancreas, coupled with the lack of typical clinical manifestations and effective diagnostic methods, most pancreatic cancer patients are diagnosed at an advanced stage, with low surgical resection rate and poor treatment effect, and more than 80% of pancreatic cancer patients are found to be at an advanced stage, losing the opportunity for effective surgical resection, and the prognosis is extremely poor. In this article, we review the current status of diagnosis and treatment of pancreatic cancer, focus on its

\*通讯作者。

**current diagnosis and treatment methods, and further discuss the challenges and future research trends of pancreatic cancer.**

## Keywords

### Diagnosis and Treatment of Pancreatic Cancer

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 背景

胰腺癌是目前消化道肿瘤中诊治最为困难, 预后极差的恶性肿瘤。世界卫生组织的最新数据显示, 2020 年全球胰腺癌新发病例数为 49.6 万, 居主要癌症的第 14 位, 死亡病例为 46.6 万, 居第 7 位, 总体死亡率达到 4.7%, 且中国是癌症死亡率最高的国家之一[1]。我国胰腺癌新发病例为 9.5 万, 居主要癌症的第 10 位, 死亡病例为 8.5 万, 在男性和女性癌症相关死因中分别居第 6 位和第 7 位, 死亡率近乎等于发生率, 是所有癌症中死亡率最接近发生率的恶性肿瘤。据中国国家癌症中心(NCC)最新调查结果显示, 2016 年中国癌症新发病例数和死亡人数均高于往年, 且我国胰腺癌总体死亡率为 2000 到 2016 年期间胰腺癌的平均年百分比变化发病率为(1.0%), 发病率和死亡率均呈稳定增长趋势[2]。据一项对欧盟国家胰腺癌死亡人数的研究调查显示, 到 2025 年, 胰腺癌将超过乳腺癌, 成为欧盟国家癌症死亡的第三大原因[3]。就目前各种恶性肿瘤治疗情况来看, 大多数恶性肿瘤发生率及死亡率得以控制并逐年下降, 而胰腺癌发生率及死亡率均呈稳步增长趋势[4] [5], 且到目前为止几乎没有更好的治疗及管理措施。早期胰腺癌症状不明显, 恶性程度高, 进展快, 及时诊断早期胰腺癌并对其进行积极治疗, 5 年生存率可达到 70%以上[6], 而进展期胰腺癌 5 年生存率则不超过 5%。这是因为大多数胰腺癌患者在无症状期进展为转移性或局部晚期疾病。胰腺癌的发病率虽不高, 但其发生后, 患者的经济负担和死亡率都很高, 故对于胰腺癌的早期诊断及治疗较为迫切。

## 2. 胰腺癌的诊断

### 2.1. 影像学诊断

#### 2.1.1. 腹部超声

由于其价格低廉, 无创伤, 方便、普及, 尤其对黄疸的患者可了解肝内外胆管是否扩张, 对梗阻的部位, 病变的性质如炎症、结石或肿瘤可有初步的诊断。但由于超声易受胃肠道气体的干扰和操作者技术及经验水平的影响, 对位于胃后壁的胰腺肿瘤其敏感性及特异性不高, 诊断价值有限。

#### 2.1.2. 螺旋 CT 检查

在诊断疑似胰腺病变、评估胰腺癌的可切除性、评估血管侵犯和诊断转移性疾病时, 螺旋 CT 现已成为一项常规检查。CT 不仅能显示小分支血管和胰周血管, 还能显示血管解剖变异, 能更好地了解病变的细节和空间解剖关系, 显示肿瘤形态的变化和各种组织密度的变化、这有利于反映胰腺癌的分期, 而分期与是否进行手术切除有关。同时, 还可以确定周围器官和血管的侵犯程度, 观察转移灶的特征。此外, 还可以避免呼吸运动的影响, 从而减少漏诊小病灶的可能性[7]。

### 2.1.3. MRI 检查

MRI 诊断是根据细胞中氢原子含量进行疾病诊断, 核磁共振成像还能动态反映病灶中水分子的移动和化学位移, 并能有效地将功能和形态结合起来。核磁共振分期与病理分期的频率无明显差异( $P > 0.05$ ) [7], 这一结果表明, 核磁共振分期与手术分期完全一致。在一项关于 CT 与 MR 对于胰腺癌诊断准确度的实验中, 增强磁共振技术对胰腺癌鉴诊断方面的准确率为 97.74%, 高于 CT 诊断的 82.35% [8]。差分弥散加权成像(DWI)是一种特定的 MRI 技术, 有研究表明, DWI 在区分胰腺癌和肿块形成方面起着重要作用, 因为 MRI-DWI 可以在没有辐射暴露的情况下准确描绘胰腺病变。在术前分期和可切除性中评估胰腺癌, MRI-DWI 可能比多层螺旋 CT 更具临床意义。

### 2.1.4. 内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)

内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)用于诊断胰头癌, 并可在经肾盂胆管支架处进行细胞病理学检查。它对外源性胆管狭窄的诊断率更高。如果胰头有胆汁淤积, 则需要在胆管内放置支架。这样可以提高手术的可操作性[7]。

### 2.1.5. EUS 的应用

EUS 是超声与内镜两种技术相结合的新型检查方法, 是将微型(直径 10 mm 左右)高频(7.5~12.0 MHz)探头安装在内镜顶端, 外有水囊, 通过内镜直视到达消化管特定部位进行扫查。EUS 可以提供胰腺的高分辨率图像, 其质量远远超过经腹超声(US)、计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)。EUS 特别适用于检测胰腺小病变, 而 EUS 及其相关技术, 如对比增强 EUS(CE-EUS)、EUS 弹性成像和 EUS 引导的细针穿刺(EUS-FNA)也适用于胰腺实性或囊性病变的鉴别诊断以及胰腺癌的分期(T 分期、N 分期和 M 分期)。临床研究结果显示, 超声内镜(EUS)在胰腺病变早期诊断和定性诊断中有较大的临床应用价值[9]。

### 2.1.6. EUS 引导的细针穿刺(EUS-FNA)

是在超声内镜下通过紧贴胃壁或肠壁清晰的显示出胰腺占位性病变组织, 并在此基础上行细针穿刺, 动态监测穿刺针的穿刺路径, 通过选择合理的穿刺路径, 避开重要血管及组织, 精准的穿刺至胰腺病变组织, 在确保穿刺成功的基础上, 最大程度的减少并发症的出现[10]。EUS-FNA 可以显著提高胰腺癌诊断的准确性, 具有较好的敏感度和特异度。

### 2.1.7. 内镜下超声造影(CE-EUS)

是一种结合超声内镜和超声造影剂的临床新技术, 在 EUS 检查时通过静脉注射微泡态造影剂, 利用与周围组织相比恶性肿瘤血管特征的改变来增强可视化, 提高了病灶血管的信号, 利用造影剂能在超声内镜下更好地显示出目标病变的血管和组织灌注, 清晰勾勒出占位及消化道管壁、毗邻结构的血流灌注特征[11]。Sugimoto [12]等研究指出, 胰腺癌在 CE-EUS 中表现为不均匀的低增强, 病灶中的不增强部分为增生的纤维组织及坏死组织, 造影剂在恶性病变中的渡越时间比在正常胰腺实质中的短, 恶变的细胞分泌血管内皮生长因子, 促使内皮细胞生长, 刺激新生血管的形成; 病变中有的血管被肿瘤侵犯形成动静脉短路, 导致造影剂在恶性病变中的渡越时间比胰腺实质短[13]。

在胰腺病变的诊断中, CE-EUS 和 EUS 弹性成像与常规 EUS 具有互补作用。当使用 EUS-FNA 进行采样时, CE-EUS 和 EUS 弹性成像提供有关靶病变的信息[14]。因此, 常规 EUS、CE-EUS 和 EUS-FNA 在胰腺癌的临床研究中至关重要。

## 2.2. 肿瘤标记物

目前, 胰腺癌中常见的肿瘤生物标志物有 6 种(CA19-9、CA242、癌胚抗原[CEA]、CA125、microRNAs

和 K-RAS 基因突变) [15]。肿瘤标志物与影像学方法的结合可能是胰腺癌早期筛查的首选[16]。其他研究者[17]通过荟萃分析表明, CA19-9 和 CA242 联用, 或 CA19-9 和 K-RAS 基因突变联用, 或内镜逆行胰胆管造影和 EUS 联用, 可能比单独检测更具诊断意义, 另外, 与单独使用 CA19-9 相比, 联合使用 CA19-9 和 CA125 可提高灵敏度, 而联合使用血清 CA19-9 和提高 84%。在与胰腺癌相关的基因中, 包括 KRAS、TP53、CDKN2A、Smad4、PDAC1 [18]和[19] BRCA2、CA19-9 是术后检测胰腺癌复发和预后最常用的指标。

### 3. 胰腺癌的治疗

传统的胰腺癌治疗方法包括手术、化疗、放疗和姑息治疗。近年来, 关于靶向治疗、免疫治疗和微生物治疗的研究越来越深入, 未来可能会与传统方法相结合治疗胰腺癌。同样, 胰腺癌的分期也决定了其治疗方法。

#### 3.1. 手术切除

手术治疗被认为是治愈胰腺癌的唯一方法。它可以大大延长患者的生存期。手术切除可分为可切除胰腺癌、可移交切除胰腺癌、不可切除胰腺癌(局部进展)或合并远处转移[17]。

#### 3.2. 配合新辅助治疗

为了更好地控制局部肿瘤, 最终提高患者的生存率和生活质量, 美国、欧洲和日本的许多临床试验都证明, 如果在手术前进行全剂量化疗, 手术切除的可能性会更大, 患者的存活率和生活质量明显提高[20]。术前化疗/放疗可消除潜在的转移病灶, 术前治疗可能比术后治疗更有效, 这可能是由于药物输送不畅和肿瘤切除后敏感性低的缘故。

#### 3.3. 外科技术

胰腺癌切除术包括全胰切除术、胰远端切除术加脾切除术和胰十二指肠切除术。不过, 只有 10% 的患者被诊断为早发性胰腺癌, 可以采用标准切除方法。约 60% 的患者有转移性疾病或表现不佳。有证据表明, 主动脉旁淋巴结(PALN)转移患者的预后较差, 但 PALN 并不足以成为手术的一级禁忌症[21]。目前, 大型医院已采用腹腔镜手术治疗胰腺癌。一项回顾性队列研究显示, 腹腔镜胰腺癌切除术可以让患者更早地恢复饮食, 减少住院时间, 同时减少创伤[22]。在过去几十年中, 胰腺癌手术已变得相当安全, 术后死亡风险已降至 3%。不过, 术后发病率的风险仍然很高, 而且胰腺癌的高侵袭性和高转移性也应成为持续研究的重要领域。随着现代技术的发展, 手术适应症已从可切除胰腺癌(I 期和 II 期)扩展到局部晚期疾病(III 期)。手术切除仍将是治疗胰腺癌患者的基本手段。对于 IV 期患者, 不建议有远处转移的胰腺癌患者进行肿瘤缩小手术, 部分有远处孤立转移的患者可在长期化疗后肿瘤缩小后进行手术评估[23]。

#### 3.4. 化疗

化疗是胰腺癌综合治疗的重要组成部分。研究表明, 根治性切除术后, 辅助化疗可显著提高胰腺癌患者的无病生存率和总生存率。根治性切除术后, 通常采用改良白杉素、5-氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂(MFOLFIRINOX)辅助化疗 6 个月, 或吉西他滨和卡培他滨辅助化疗 6 个月。对于转移性胰腺癌患者, 首选方案是 FOLFIRINOX 方案、吉西他滨和 NAB-紫杉醇联合化疗。如果患者不适合联合化疗, 则首选吉西他滨。对于局部晚期胰腺癌患者, 化疗和放疗联合疗法是这类患者的首选, 吉西他滨(联合或不联合厄洛替尼)联合 54 Gy。目前, 研究人员正在研究其他形式的局部疗法, 如射频消融、高强度聚焦超声、微波消融、不可逆电穿孔和局部抗 KRAS 疗法(使用 siG12D-Loder)。对于局部晚期无法切除的癌症患者,

结合化疗和手术治疗的新辅助治疗是此类患者进行二次手术的唯一机会[24]。未来, 根据患者器官的分子特征进行特定治疗将成为现实, 并具有广阔的前景[25]。

### 3.5. 微生物疗法

在一项研究中, 研究人员将胰腺癌宿主的肠道细菌提取物移植到小鼠模型中, 发现患者细菌提取物中的巨噬细胞能阻止 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化[26]。巨噬细胞抗原呈递能力的降低会诱导肿瘤巨噬细胞中不同模式识别受体(PRR)的更高活化。相比之下, 在抗生素消融宿主体内生长的胰腺癌则显示出明显相反的结果[27]。

## 4. 结论

目前, 我们对胰腺癌的病因仍然知之甚少, 研究人员需要进一步开展大规模的前瞻性研究, 以更好地了解胰腺癌。就诊断方式而言, EUS 仍然是评估胰胆管疾病的主要诊断工具。虽然 EUS 结合 FNA 或活检取样对胰胆管内肿瘤的诊断高度敏感, 但在特定的临床环境中存在局限性, 如慢性胰腺炎。辅助使用 CE-EUS 成像技术旨在帮助检测和诊断胰腺癌, 并提高确诊率和穿刺成功率, 以及减少穿刺带来的并发症。微生物疗法可与化疗和免疫疗法相结合, 这可能会给胰腺癌患者带来巨大的希望。然而, 这一领域仍存在许多争议, 因此需要研究者加大力度的去研究与探索, 以期治愈胰腺癌带来一线希望。目前, 我们对胰腺癌的病因知之甚少, 研究人员需要进一步开展大规模研究, 以便更好地了解与胰腺癌相关的危险因素, 找到新的胰腺癌诊断和治疗方法, 从而延长胰腺癌患者的生存期。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Zheng, R., Zhang, S., Zeng, H., *et al.* (2022) Cancer Incidence and Mortality in China, 2016. *Journal of the National Cancer Center*, **2**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2022.02.002>
- [3] Ferlay, J., Partensky, C. and Bray, F. (2016) More Deaths from Pancreatic Cancer than Breast Cancer in the EU by 2017. *Acta Oncologica*, **55**, 1158-1160. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1197419>
- [4] Li, N., Wu, P., Shen, Y., *et al.* (2021) Predictions of Mortality Related to Four Major Cancers in China, 2020 to 2030. *Cancer Communications*, **41**, 404-413. <https://doi.org/10.1002/cac2.12143>
- [5] Carioli, G., Malvezzi, M., Bertuccio, P., *et al.* (2021) European Cancer Mortality Predictions for the Year 2021 with Focus on Pancreatic and Female Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **32**, 478-487. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.01.006>
- [6] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中华医学会肿瘤学分会胰腺癌早诊早治专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(12): 2675-2680.
- [7] Zhao, Z. and Liu, W. (2020) Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **19**. <https://doi.org/10.1177/1533033820962117>
- [8] 郭臣, 刘文, 张园园. 多排螺旋 CT 与 MR 对胰腺癌的诊断意义探析[J]. 影像研究与医学应用, 2021, 5(24): 194-196.
- [9] 谢晓燕. 超声内镜和超声造影在胰腺局灶性病变诊断中的应用[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2011, 8(7): 1402-1407.
- [10] Gleeson, F.C., Kipp, B.R., Caudill, J.L., *et al.* (2010) False Positive Endoscopic Ultrasound Fine Needle Aspiration Cytology: Incidence and Risk Factors. *Gut*, **59**, 586-593. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.187765>
- [11] Krishnan, K., Bhutani, M.S., Aslanian, H.R., *et al.* (2021) Enhanced EUS Imaging (with Videos). *Gastrointestinal Endoscopy*, **93**, 323-333. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2020.06.075>
- [12] Sugimoto, M., Takagi, T., Suzuki, R., *et al.* (2017) Contrast-Enhanced Harmonic Endoscopic Ultrasonography in Gallbladder Cancer and Pancreatic Cancer. *Fukushima Journal of Medical Science*, **63**, 39-45. <https://doi.org/10.5387/fms.2017-04>

- [13] Tamagno, G., Scherer, V., Caimo, A., *et al.* (2018) Endoscopic Ultrasound Features of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Related versus Sporadic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Single-Center Retrospective Study. *Digestion*, **98**, 112-118. <https://doi.org/10.1159/000487939>
- [14] Kitano, M., Yoshida, T., Itonaga, M., *et al.* (2019) Impact of Endoscopic Ultrasonography on Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Journal of Gastroenterology*, **54**, 19-32. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1519-2>
- [15] Ge, L., Pan, B., Song, F., *et al.* (2017) Comparing the Diagnostic Accuracy of Five Common Tumour Biomarkers and CA19-9 for Pancreatic Cancer: A Protocol for a Network Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *BMJ Open*, **7**, e018175. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018175>
- [16] Gemmel, C., Eickhoff, A., Helmstädter, L., *et al.* (2009) Pancreatic Cancer Screening: State of the Art. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **3**, 89-96. <https://doi.org/10.1586/17474124.3.1.89>
- [17] Kamisawa, T., Wood, L.D., Itoi, T., *et al.* (2016) Pancreatic Cancer. *The Lancet*, **388**, 73-85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00141-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00141-0)
- [18] Lee, B. and Gibbs, P. (2019) Inflammation, Biomarkers and Immuno-Oncology Pathways in Pancreatic Cancer. *Journal of Personalized Medicine*, **9**, Article No. 20. <https://doi.org/10.3390/jpm9020020>
- [19] Daamen, L.A., Groot, V.P., Heerikens, H.D., *et al.* (2018) Systematic Review on the Role of Serum Tumor Markers in the Detection of Recurrent Pancreatic Cancer. *HPB*, **20**, 297-304. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.11.009>
- [20] He, J. (2014) Management of Borderline and Locally Advanced Pancreatic Cancer: Where Do We Stand? *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 2255-2266. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2255>
- [21] Dai, H.M., Hong, X.F., Pang, H.Y., Wu, W.M. and Zhao, Y.P. (2019) The Effect of Para-Aortic Lymph Node Metastasis on the Resectability of Pancreatic Cancer. *Chinese Journal of Surgery*, **57**, 68-71.
- [22] Shin, S.H., Kim, S.C., Song, K.B., *et al.* (2015) A Comparative Study of Laparoscopic vs. Open Distal Pancreatectomy for Left-Sided Ductal Adenocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Journal of the American College of Surgeons*, **220**, 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.10.014>
- [23] Strobel, O., Neoptolemos, J., Jager, D. and Buchler, M.W. (2019) Optimizing the Outcomes of Pancreatic Cancer Surgery. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 11-26. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0112-1>
- [24] Seufferlein, T., Hammel, P., Delpero, J.R., *et al.* (2019) Optimizing the Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer with a Focus on Induction Chemotherapy: Expert Opinion Based on a Review of Current Evidence. *Cancer Treatment Reviews*, **77**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.05.007>
- [25] Springfield, C., *et al.* (2019) Chemotherapy for Pancreatic Cancer. *La Presse Médicale*, **48**, e159-e174. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.02.025>
- [26] Raza, M.H., Raza, M.H., Arshad, A., *et al.* (2019) Microbiota in Cancer Development and Treatment. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **145**, 49-63. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2816-0>
- [27] Riquelme, E., Maitra, A. and McAllister, F. (2018) Immunotherapy for Pancreatic Cancer: More than Just a Gut Feeling. *Cancer Discovery*, **18**, 386-388. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0123>