

早期诊断是提高胰腺癌整体疗效的关键

王成锋

(国家癌症中心 中国医学科学院肿瘤医院腹部外科,北京 100021)

中图分类号:R735.9

文献标识:C

文章编号:1009-6604(2011)01-0024-03

胰腺癌是严重危及人类健康的重大疾患,迄今为止尚无有效的早期诊断和治疗方法,早期发现率极低,预后极差^[1]。

1 早期胰腺癌的定义

早期胰腺癌:T₁N₀M₀。小胰腺癌:直径 < 2 cm;微小胰腺癌:直径 < 1 cm。国际抗癌联盟(UICC)/美国癌症联合委员会(AJCC)的 TNM 分期(2002 年第 6 版):胰腺癌局限在胰腺内、直径 < 2 cm 者为 I 期,> 2 cm 未侵出胰腺为 II 期。I、II 期行根治性手术,5 年生存率可达 67%^[2]。早期诊断是改善预后的关键;但不幸的是,目前早期胰腺癌多是“偶然”发现的,且发现率极低。

2 胰腺癌早期诊断困难

我国临床诊断的胰腺癌仅约 20% 可行切除(包括姑息性切除),40% 为局部进展期,40% 为有远隔脏器转移的晚期。综合国际和国内文献资料,胰腺癌的早期诊断率 < 5%。文献报道临床确诊早期胰腺癌的比率见表 1^[3-5]。

表 1 文献报道早期胰腺癌的比例

作者	统计胰腺癌例数	早期胰腺癌	比例
斋藤 ^[3]	3238	74	2.3%
郑树森 ^[4]	321	17	5.3%
张群华 ^[5]	2340(I + II 期)	43	1.84%
医科院肿瘤医院	365	24	6.6%

胰腺癌早期诊断困难的原因:

(1)胰腺解剖位置深在,被覆和毗邻胃、肝脏、胆囊、脾脏、小肠、结肠等,其早期临床症状易与上述脏器的疾患相混淆。

(2)胰腺癌早期症状不明显,而且就诊时间滞后于早期症状出现的时间。Jemal 等^[6]的研究表明,25% 的胰腺癌早期有消化系统症状,46% 的胰腺癌在确诊前 3 个月表现为厌食,61% 有上腹痛的表

现,33% 在确诊前 2 个月表现有背痛,76% 的病人近 4 个月来体重下降 5 kg 以上;对有症状人群行早期筛查可使胰腺癌的诊断时间提前 3 个月。

(3)胰腺癌临床表现不典型,其早期的非特异性表现如上腹胀满不适、腹痛、食欲下降等与慢性胃炎、胆囊炎及胃肠道功能紊乱基本一致,给患者、家属和接诊医师极大的迷惑,况且在早期出现上述症状后给予相应的对症处理,患者的临床表现往往出现短期的缓解,更加重了误诊的几率。

(4)胰腺癌缺乏高特异性和敏感性的肿瘤标志物,目前临床上应用的 CA₁₉₋₉、CA₂₄₂、癌胚抗原(CEA)等特异性和敏感性均不满意;而相关的基因诊断也仅仅停留在实验室阶段,尚不能为临床所采用。韩国 Kim 等^[7]采用 CA₁₉₋₉ 筛查 70 940 例无症状人群,尽管 CA₁₉₋₉ 显示出较好的敏感性和特异性,但在其筛查出的 1068 例可疑患者中,仅 4 例最终确诊为胰腺癌,阳性预测值仅 0.9%,效率十分低下,不具有实际筛查意义。日本 27 家单位对 2522 例慢性胰腺炎、641 例胰腺癌肿瘤标志物的检测结果见表 2^[8]。

表 2 胰腺癌肿瘤标志物的临床价值

肿瘤标志物	CA ₁₉₋₉	CA ₅₀	CA ₁₂₅	CA ₇₂₋₄	TPA	CEA
敏感性(%)	83	82	46	45	48	56
特异性(%)	82	89	91	96	80	75

CA:癌抗原;TPA:组织多肽抗原;CEA:癌胚抗原

(5)影像学检查敏感性和特异性差,在胰腺癌的早期诊断方面仍难以满足临床的需要^[9-11]。B 超由于受肠腔积气等的影响,敏感性低。CT 是敏感性最高的技术,但对直径 < 1 cm 的肿瘤敏感性较低。MRI 对主胰管成像时分辨率高,但对中小胰管病变的分辨率低。MRCP 可以显示肝内外胆管和胰管,不用造影剂,也没有其他血管影的重叠就可以达到与 ERCP 相同的影像效果。内镜超声(endoscopic ultrasonography, EUS)优于 CT,胰腺癌的检出率可高

达 95% ,直径 < 2 cm 的胰腺癌检出率为 88% ,结合螺旋 CT 和 MRI 或单独应用都可用于胰腺癌的早期诊断^[10]。胰管内超声 (pancreatoscopic ultrasound, PDUS) 的探头可逆行插入主胰管内,可检出胰腺癌微小结节。经口胰管镜 (peroral pancreatoscope, POPS): 胰管内插入内镜观察胰管内腔并取胰液和活检,第三代胰管镜的直径只有 1 mm,可进入副胰管和主胰管的分支。PET 或 PET-CT 可检出 2 cm 以下的胰腺癌。

(6) 医患重视不够。医生尤其是非肿瘤专业的医生对胰腺癌的重视不足,家属和患者的大意等均可以贻误诊断;具有明显症状才去就诊的患者,临床分期多已为中晚期。

3 胰腺癌早期诊断的意义

Desiree 等^[12]报道总的切除率 10% ,根治术后 5 年生生存率 17% ~ 35% ;切除率与肿瘤大小有关,直径 < 2 cm 者切除率 97% ~ 99% ,5 年生生存率可达 19% ~ 41% 。 Shimizu 等^[13]报道,无淋巴结转移和局部侵犯的小胰腺癌 3、5 年生生存率达 88. 9% 、59. 3% 。局限于胰腺内的、无淋巴结转移的小胰腺癌 (直径 < 3 cm 者),根治性切除后 5 年生生存率可达 40% ,中位生存时间可延长至 32 个月;肿瘤直径 ≤ 1 cm 者,术后 5 年生生存率可达 100% 。医科院肿瘤医院小胰腺癌的平均生存时间为 56. 5 月,3、5 年生生存率为 42. 8% 、31. 7%^[14]。由此可见,胰腺癌的早期诊断是提高胰腺癌治疗效果的关键措施之一。

Sener 等^[15]总结 100 313 例胰腺癌患者的预后,也证明早期诊断和合理治疗的重要性,见表 3。

表 3 100 313 例胰腺癌患者的生存率^[15] (%)

分期	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
I 期	69.6	47.6	39.7	35.2	32.8
II 期	57.1	34.7	25	22	20.3
III 期	56.1	29.8	2.19	18.6	15
IV 期	30.5	15.2	13.9	13	11.9
不明	53.3	36.5	29.9	25.6	23

4 胰腺癌的早期发现

4.1 胰腺癌的普查

在胰腺癌危险因素集中的地区 (胰腺癌高发区) 进行普查、分级预警。胰腺癌的高危人群: ①慢性胰腺炎 (尤其是慢性家族性胰腺炎和慢性钙化性胰腺炎); ②糖尿病 (尤其是短期内突然出现的、不典型性、短时间形成胰岛素抵抗型糖尿病); ③肿瘤家族史 (特别是胰腺癌家族史); ④短期内不明原因的消瘦、无法解释的上腹和 (或) 腰背部疼痛; ⑤长

期吸烟和酗酒者; ⑥胰腺良性肿瘤 (导管内乳头状黏液瘤、胰腺囊肿等) 等。

由于胰腺癌的年发病率低于 10/10 万^[16], 从经济效益比出发, 不适于在普通人群中开展大规模的普查。在庞大的人群中首先要把高危人群的范围缩到最小, 才有可能重点监测, 年龄是重要的指标。依据我国 1991 ~ 2000 年人口及死亡资料^[17], 55 岁以下人群胰腺癌死亡仅占 7. 27/10 万, 高发年龄组 ≥ 65 岁。将高危人群年龄范围选在 55 岁以上, 约占人口总数的 35% , 65 岁以上者约 25% 左右。依据高发区人口和死亡资料, 可以将总人口减少 2/3。由此可以大大减少普查人口的压力, 降低普查费用。再根据胰腺癌的评分标准筛选出胰腺癌高危人群。胰腺癌与正常人鉴别诊断的高危评分见表 4。

表 4 胰腺癌与正常人鉴别诊断的高危评分模型^[16]

危险因素	评分
男性	2 分
年龄 > 60 岁	7 分
饮酒 > 20 杯/年	4 分
吸烟 > 22. 25 包/年	5 分
糖尿病史	17 分
饮食肉食为主	7 分
胰腺癌家族史	25 分
慢性胰腺炎	12 分
胆结石病史	8 分
胆囊炎病史	1 分
厌食	20 分
上腹痛	20 分
体重下降	37 分
黄疸	30 分
最高总分	195 分

依据表 4, 协和医院对 119 名胰腺癌与正常对照组 238 人的分析结果表明: 胰腺癌组 (80. 6 ± 30. 0) 分、正常人组 (7. 4 ± 11. 9) 分 ($P < 0. 001$), 取评分 ≥ 33 为阳性, 敏感性 88. 9%、特异性 97. 6%^[16]。

普查方法: 定期 (3 ~ 6 个月) 检查、询问或病人报告风险模型中的指标有无明显变化。B 超每 6 个月重复一次。对于数值升高、胰腺癌的危险系数增加者, 可改为重点监测。

多种现代影像学技术可用于胰腺癌的早期发现。美国 John Hopkin 等多家医疗机构对胰腺癌的高危人群开展了胰腺癌早期诊断的研究, 结果认为: CT 和超声内镜在诊断无症状胰腺癌方面具有优势; 在胰腺癌和慢性胰腺炎的鉴别方面, 超声内镜和 ERCP 则具有更高的敏感性。

Washington 大学^[18]应用 EUS、ERCP、CT 进行普查, EUS、ERCP 的敏感性和特异性较高。用 EUS 作

为基础检查,无异常者每年检查 1 次。异常者(实质回声不均、点状回声增强和高回声结节),进一步行 ERCP 检查。如 ERCP 检查正常,则每年行 EUS 检查 1 次;如 ERCP 检查异常,则应进一步检查,必要时行组织细胞学检查。

4.2 胰腺癌高危人群“网络社区”的建立

通过对普通人群进行胰腺癌高危因素的知识普及,人们可以对照自身所具备的危险因素进行“自我诊断”,然后借助于网络平台上传自己的信息,建立广覆盖、高效率、经济便捷的普通人群胰腺癌高危人群检测“网络社区”,为公众提供胰腺癌防治知识和相关咨询;同时筛查出胰腺癌高危人群,进行分级预警检测,发现早期胰腺癌。

4.3 防癌门诊对自发普查人群的检测

随着经济的高度发展,人类对高生活质量的追求和生命周期的期待愈来愈高,人们会自发地要求防癌普查。防癌门诊通过上述的分级预警检测,可以早期发现胰腺癌。

4.4 首诊医师的警惕性

对患者上腹部不典型症状的描述如上腹胀满不适、腹疼、食欲下降、乏力、体重下降等,首诊医生不能单单满足于常见良性疾病的诊断,尤其是在针对良性疾病对症处理后短暂缓解的患者。对出现上述症状者,首诊医师应想到胰腺癌的可能,给予相应的检查,排除胰腺癌,尤其是具有胰腺癌高危因素的患者。

4.5 患者及家属的警惕性

对大众进行胰腺癌防治知识的宣教,当患者出现不典型的症状后,到专业肿瘤机构或胰腺癌防治的“网络社区”进行咨询,在专业医师的指导下进行分级预警,以期发现早期胰腺癌。

对经上述方法检测出的胰腺癌高危人群,为了更有效地监测早期胰腺癌、节约医疗资源,应进行分级监测。

(1)常规监测(棕色):定时查体,院方负责信息收集与处理,定期提醒监测对象进行相关检查。

(2)重点监测(橙色):监测对象评分有明显上升的趋势、肿瘤标志物有增高趋势或影像学有可疑的征象,应主动告诉对象并指导接受专门的检查,如仍不能确诊,则改为重点监测,缩短检查间期,增加检查项目。

(3)专门检查(红色):当评分系统明显高于正常或影像学检查、肿瘤标志物检查提示胰腺癌的诊断可疑时,应建议病人接受胰腺癌的全面检查。

综上所述,由于胰腺癌特有的解剖特点和生物学特性,早期诊断困难,预后差。加强对胰腺癌的预防和高危人群的检测,及时发现早期病例,是提高胰

腺癌整体治疗水平的关键。

参考文献

- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistic, 2004. CA Cancer J Clin, 2004, 54(1): 8 - 29.
- 张思维,陈万青,孔灵芝,等. 中国部分市县 1998 - 2002 恶性肿瘤发病与死亡. 中国肿瘤, 2006, 15(7): 430 - 448.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin, 2000, 50: 7 - 33.
- 郑树森,黄东胜,李启勇,等. 胰腺癌的早期诊断是提高疗效的关键. 中华外科杂志, 2003, 41(5): 322 - 323.
- 张群华,倪全兴,代表中国抗癌协会胰腺癌专业委员会. 胰腺癌 2340 例临床病例分析. 中华医学杂志, 2004, 84(3): 214 - 218.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin, 2007, 57: 43 - 66.
- Kim JE, Lee KT, Lee JK, et al. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. J Gastroenterol Hepatol, 2004, 19(2): 182 - 186.
- Takami H, Hishinuma S, Shintoku J, et al. Tumor markers of pancreatic cancer. Gan To Kagaku Ryoho, 1985, 12(2): 212 - 219.
- Amin Z, Theis B, Russel RC, et al. Diagnosing pancreatic cancer: the role of percutaneous biopsy and CT. Clin Radiol, 2006, 61(12): 996 - 1002.
- Varadarajulu S, Tamhane A, Eloubeidi MA. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis. Gastrointest Endos, 2005, 62(5): 728 - 736.
- Pungpapong S, Wallace MB, Woodward TA, et al. Accuracy of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis: a prospective comparison study. J Clin Gastroenterol, 2007, 41(1): 88 - 93.
- Desiree P, Ilaria R, Gabriella N. Improved survival in small pancreatic cancer. Dig Surg, 2001, 18: 41 - 46.
- Shimizu Y, Yasui K, Matsueda K, et al. Small carcinoma of the pancreas is curable; New computed tomography finding, pathological study and postoperative results from a single institute. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20: 1591 - 1594.
- 张建伟,孙跃民,边志民,等. 小胰腺癌的诊断和预后. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(5): 375 - 379.
- Sener SF, Fremgen A, Menck HR, et al. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985 - 1995, using the National Cancer Database. J Am Coll Surg, 1999, 189(1): 1 - 7.
- 陆星华,王丽,杨爱明,等. 胰腺癌流行病学调查及高危评分模型研究. 医学研究通讯, 2005, 34(7): 11 - 14, 61.
- Wang L, Yang GH, Lu XH, et al. Pancreatic cancer mortality in China (1991 - 2000). World J Gastroenterol, 2003, 9(8): 1819 - 1823.
- Rulyak SJ, Brentnall TA. Inherited pancreatic cancer: surveillance and treatment strategies for affected families. Pancreatolgy, 2001, 1(5): 477 - 485.

(收稿日期:2010 - 09 - 09)

(修回日期:2010 - 09 - 27)

(责任编辑:王惠群)