

# 可切除胰腺癌术前减黄的共识与争议

王 冲, 程 石

(首都医科大学附属北京天坛医院普外科, 北京 100050)

关键词: 胰腺癌; 术前减黄; 适应证

中图分类号: R735.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-9610(2022)01-0030-04

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2022.01.008

胰腺癌是消化道常见的恶性肿瘤之一, 恶性程度高, 预后较差。胰腺癌多发生于胰头, 易形成梗阻性黄疸。目前根治性手术切除仍是治疗胰腺癌的首选治疗方式。近年来胰腺外科手术技术及术前评估水平不断提高, 但胰腺癌死亡率仍居高不下, 使可切除胰腺癌术前评估面临巨大挑战。术前减黄(preoperative biliary drainage, PBD) 就是其中备受争议的话题之一。随着可切除胰腺癌临床研究的不断进展, 对 PBD 适应证、减黄方式以及减黄时间等的认识发生很大变化。既达成一定共识, 又有尚未统一的争议。

## 可切除胰腺癌 PBD 的共识与争议之历史变迁

胰腺癌 PBD 最早于 1935 年由 Whipple 等<sup>[1]</sup>提出, 认为术前梗阻性黄疸明显影响恢复, 早期研究也证实这一观点<sup>[2-3]</sup>。因此, 胰腺癌 PBD 逐渐被临床医师认可。但随着胰腺癌 PBD 临床研究的开展, 业界发现 PBD 并未降低胰腺癌病死率, 同时还增加术后并发症的发生率<sup>[4-5]</sup>。PBD 本身也可能引起相关并发症, 并影响术后并发症发生率及病死率。因此, PBD 的价值受到部分医师的质疑。目前 PBD 研究焦点集中于其对术后相关并发症发生率、死亡率及生存率的影响, 即病人是否从 PBD 中获益。

## 可切除胰腺癌 PBD 适应证

目前, 国内、外多个指南对胰腺癌 PBD 适应证给出明确指导意见。中国抗癌协会胰腺癌专业委员会制定的《胰腺癌综合诊治指南(2018 版)》<sup>[6]</sup>、欧洲肿瘤内科学会制定的《胰腺癌诊治随访临床实践指南(2015 版)》<sup>[7]</sup> 以及美国国立综合癌症网络(Na-

tional Comprehensive Cancer Network, NCCN) 发布的 2019 年第 1 版《胰腺癌诊治指南》<sup>[8]</sup>指出, 胰腺癌合并梗阻性黄疸不常规推荐行 PBD。但黄疸引起发热、胆管炎等症状以及需延迟手术或拟行新辅助治疗时, 建议行 PBD。尽管以上指南对于胰腺癌 PBD 指征给出指导意见, 但均提出术前解除梗阻性黄疸的必要性仍存在争议, 且参考文献大部分为 10 年前甚至更早。近 10 年来, 可切除胰腺癌是否常规行 PBD 的争论已基本达成一致。

笔者将近 10 年的主要研究结论总结如下: ①胰腺癌合并梗阻性黄疸病人行 PBD 对预后无明显影响, 反而会增加术后并发症发生<sup>[9-10]</sup>; ②即使合并重度黄疸(血清胆红素  $\geq 250 \mu\text{mol/L}$ ), 也不建议常规行 PBD 治疗<sup>[11]</sup>; ③与 PBD 组相比, 非 PBD 组病人住院时间短、术后主要并发症发生率低<sup>[12]</sup>; ④对于需延迟手术的胰腺癌病人, PBD 作为术前桥接准备安全可行<sup>[13]</sup>。从近 10 年的临床研究来看, 可切除胰腺癌不常规推荐 PBD 治疗。

各指南建议和近 10 年临床研究表明, 目前可切除胰腺癌 PBD 的研究结论与肝门部胆管癌合并梗阻性黄疸需常规 PBD 的研究结果大相径庭。笔者认为与肿瘤生物学特性及原发部位相关。肝门部胆管癌原发于胆管, 往往沿胆管壁浸润性生长, 常导致高位胆道梗阻, 引起重度梗阻性黄疸, 治疗上常需联合肝脏切除, 术后易引发肝功能衰竭。所以, PBD 是伴有重度黄疸病人的术前必要步骤。胰腺癌常导致胆道低位梗阻, 其黄疸程度及其对机体的影响没有肝门部胆管癌影响大, 治疗上也多不需行肝切除。因此, 即使合并重度梗阻性黄疸, 胰十二指肠切除术前也不必常规行 PBD。对于更高胆红素水平的病人是否从 PBD 受益, 尚缺乏足够循证医学证据。Sauvanet 等<sup>[14]</sup>研究认为, 血清胆红素  $\geq 300 \mu\text{mol/L}$ , 尤其合并肾功能异常, 会增加胰十二指肠术后并发症发生, 此时行 PBD 是必要的。

基于以上结论,合并梗阻性黄疸的可切除胰腺癌病人不建议常规行 PBD。尽早手术能提高手术切除率,避免 PBD 相关并发症。但需延迟手术(如梗阻性黄疸引起严重肝、肾功能不全或合并胆管炎)、拟行新辅助治疗、伴严重营养不良等,PBD 仍是最佳的桥接手段,安全可行。

### 可切除胰腺癌 PBD 方式的选择

常用 PBD 方式包括如下:经皮经肝选择性胆管引流(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD);内镜胆道支架引流术(endoscopic biliary stent, EBS),EBS 又分为内镜逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)及超声内镜引导胆道引流术(endoscopic ultrasound-guided biliary drainage, EUS-BD);内镜鼻胆管引流术(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)。4 种减黄方式都可能引起胆管炎、胰腺炎、出血、胆漏等相关并发症,进而延缓手术、延长住院时间,甚至危及生命。胆管炎是最常见且严重的并发症,其与胆道狭窄、多发性肝内胆管梗阻、肿瘤性侵犯或压迫十二指肠、细菌感染以及引流穿刺部位皮肤金黄色葡萄球菌的存在有关<sup>[15]</sup>。相关研究表明,PTBD 发生胆管炎的风险低于 EBS,而胰腺炎的发生率两者相差不大<sup>[16]</sup>。出血和胆漏多见于 PTBD。出血常来源于肋间动脉、肝动脉及门静脉等损伤,也可能与穿刺通道上形成的假性动脉瘤、动脉痉挛及动静脉瘘等相关。胆漏包括引流管周围漏或腹腔内胆漏,常与肝脏解剖结构以及穿刺部位相关<sup>[17]</sup>。PBD 方式的选择不仅考虑其本身带来的并发症,还要考虑其对术后相关并发症发生率、死亡率及生存率的影响,并结合病人自身情况。

目前对于胰腺癌引起梗阻性黄疸常用的 PBD 方式为经 ERCP 胆道支架植入。胆道支架分为塑料支架以及自膨胀金属支架(self-expandable metallic stent, SEMS)。SEMS 又分为覆膜金属支架以及非覆膜金属支架,两者胆道引流效果无明显差异<sup>[18-19]</sup>。金属支架和塑料支架都存在堵塞管道而引起黄疸复发、胆管炎以及再介入治疗的可能。支架的通畅程度与支架的管径密切相关。相比于塑料支架,金属支架可预防细菌的滋生,持久通畅率更高。相关研究也证实金属支架的再介入率、胆管炎发生率以及手术相关并发症发生率低于塑料支架<sup>[20-21]</sup>。同时,金属支架介入不会增加术中胆肠吻合的难度<sup>[22]</sup>。尽管金属支

架优势明显,其使用仍有较大争议。一方面因金属支架价格昂贵,使用塑料支架也能达到满意的减黄效果且成本较低<sup>[23]</sup>;另一方面金属支架导致的相关问题,如移位、正常胆道组织的浸润生长、支架膨胀对胆道压迫等不容忽视。因此,应由各胰腺外科团队根据个体情况,选择合适类型、长度以及管径的支架。

PTBD 为外引流,操作简便,可放置多根引流管,减黄效果较好。但是,PTBD 术后并发症发生率(出血、胆漏、脓肿等)较高,不仅是可切除胰腺癌行胰十二指肠切除术后腹膜转移的独立危险因素<sup>[24]</sup>,术后播散转移的发生率也明显高于 EBS<sup>[25]</sup>。与 EBS 相比,行 PTBD 病人胰十二指肠切除术后预后更差<sup>[24, 26]</sup>。故 PTBD 仅可作为 EBS 失败后或有 EBS 明显禁忌证的替代减黄方式。

ENBD 操作简单,但管道易滑脱,病人耐受性较差。虽已有研究表明 ENBD 用于恶性梗阻性黄疸安全可行<sup>[27]</sup>,但用于可切除胰腺癌 PBD 的相关研究甚少,临床疗效尚待进一步证实。近几年 EUS-BD 逐渐兴起,但其操作难度大,推广困难,因此并不常规推荐。

### 可切除胰腺癌 PBD 持续时间

目前对于恶性肿瘤引起的梗阻性黄疸,临床公认 PBD 时间为 4~6 周,但实际上缺乏高级别的循证医学证据。PBD 时间过短,可能无法达到预期效果。PBD 时间过长,可能会使肿瘤进一步进展,失去可切除的机会。

目前可切除胰腺癌 PBD 时间尚无统一结论。van der Gagg 等<sup>[5]</sup>的研究发现,胰头癌行胰十二指肠切除术前接受 4~6 周 PBD 治疗,术前、术后并发症发生率均明显高于直接手术组,但死亡率无明显差异。Shin 等<sup>[12]</sup>研究发现,PBD 的主要并发症发生在 PBD 后的第 3、4 周,早期手术明显改善病人预后。Yang 等<sup>[13]</sup>研究认为 PBD>4 周,对短期预后无影响。Sandini 等<sup>[28]</sup>研究认为,对于需 PBD 的病人减黄时间 $\geq 1$  个月降低术后死亡率、术后相关并发症发生率及住院时间。由于黄疸程度不同,达到手术标准前的 PBD 时间也因人而异,单纯以引流时间来评估是否可行手术并不客观,个体化的临床评估更重要。

### 胰腺癌转化治疗的 PBD

对于交界可切除胰腺癌(borderline resectable

pancreatic cancer, RPC) 及局部进展期不可切除胰腺癌(locally advanced pancreatic cancer, LAPC), 通过新辅助治疗的方式可转化为可切除胰腺癌。PBD 一方面是缓解症状的主要方法, 另一方面可作为桥接根治性切除的准备。因此, 积极的胆道引流是必要的。Tsuboi 等<sup>[29]</sup>研究表明 RPC 病人接受新辅助治疗时, 金属支架较塑料支架优势明显。对于 LAPC, 指南推荐首选金属支架<sup>[6]</sup>, 因此, 对于 RPC 和 LAPC, 首选内镜金属支架植入。由于新辅助治疗周期较长, PBD 时间应根据黄疸下降程度、病人身体状况以及重新评估经新辅助治疗后是否转化为可切除胰腺癌等方面综合判断。

胰腺癌是恶性程度极高的消化道肿瘤, 外科手术切除是唯一可能获得根治的治疗方式。随着胰腺癌术前评估手段及多学科诊疗模式的不断完善, PBD 的相关争议正逐步解决并形成一定共识, 但仍存在分歧。基于近年来的研究结论以及指南建议, 伴有梗阻性黄疸的可切除胰腺癌病人, 不常规推荐 PBD, 而对于无法避免延迟手术者, PBD 是安全可行的, 但应严格把握适应证, 以免错过最佳手术时机。PBD 方式以及时间, 应由专业的胰腺外科团队针对病人情况, 制定个体化治疗方案。

### [参考文献]

- [1] Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater[J]. Ann Surg, 1935, 102(4):763-779.
- [2] Denning DA, Ellison EC, Carey LC. Preoperative percutaneous transhepatic biliary decompression lowers operative morbidity in patients with obstructive jaundice [J]. Am J Surg, 1981, 141(1):61-65.
- [3] Lygidakis NJ, van der Heyde MN, Lubbers MJ. Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma[J]. Acta Chir Scand, 1987, 153(11-12):665-668.
- [4] Povoski SP, Karpeh MS Jr, Conlon KC, et al. Association of preoperative biliary drainage with postoperative outcome following pancreaticoduodenectomy[J]. Ann Surg, 1999, 230(2):131-142.
- [5] van der Gaag NA, Rauws EA, van Eijck CH, et al. Preoperative biliary drainage for cancer of the head of the pancreas[J]. N Engl J Med, 2010, 362(2):129-137.
- [6] 虞先濬, 刘亮, 徐华祥, 等. 胰腺癌综合诊治指南(2018版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10):2109-2120.
- [7] Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2015, 26 Suppl 5:v56-v68.
- [8] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma, Version 1.2019. (2018-11-08) [2010-10-09]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf)
- [9] Scheufele F, Schorn S, Demir IE, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: a meta-analysis of current literature[J]. Surgery, 2017, 161(4):939-950.
- [10] Strom TJ, Klapman JB, Springett GM, et al. Comparative long-term outcomes of upfront resected pancreatic cancer after preoperative biliary drainage[J]. Surg Endosc, 2015, 29(11):3273-3281.
- [11] Arkadopoulos N, Kyriazi MA, Papanikolaou IS, et al. Preoperative biliary drainage of severely jaundiced patients increases morbidity of pancreaticoduodenectomy: results of a case-control study[J]. World J Surg, 2014, 38(11):2967-2972.
- [12] Shin SH, Han IW, Ryu Y, et al. Optimal timing of pancreaticoduodenectomy following preoperative biliary drainage considering major morbidity and postoperative survival[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2019, 26(10):449-458.
- [13] Yang F, Jin C, Zou C, et al. Delaying surgery after preoperative biliary drainage does not increase surgical morbidity after pancreaticoduodenectomy [J]. Surgery, 2019, 166(6):1004-1010.
- [14] Sauvanet A, Boher JM, Paye F, et al. Severe jaundice increases early severe morbidity and decreases long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma[J]. J Am Coll Surg, 2015, 221(2):380-389.
- [15] Audisio RA, Bozzetti F, Severini A, et al. The occurrence of cholangitis after percutaneous biliary drainage: evaluation of some risk factors[J]. Surgery, 1988, 103(5):507-512.
- [16] Zhao XQ, Dong JH, Jiang K, et al. Comparison of percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic biliary drainage in the management of malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis[J]. Dig Endosc, 2015, 27(1):137-145.
- [17] 金龙, 邹英华. 梗阻性黄疸经皮肝穿刺胆道引流及支架植入术专家共识(2018)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(3):504-508.
- [18] Seo DW, Sherman S, Dua KS, et al. Covered and uncovered biliary metal stents provide similar relief of biliary obstruction during neoadjuvant therapy in pancreatic

- cancer: a randomized trial[J]. *Gastrointest Endosc*,2019, 90(4):602-612.e4.
- [19] Tringali A, Hassan C, Rota M, et al. Covered *vs.* uncovered self-expandable metal stents for malignant distal biliary strictures: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endoscopy*,2018,50(6):631-641.
- [20] Liu P, Lin H, Chen Y, et al. Comparison of metal and plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable and borderline resectable perianchillary cancer: a meta-analysis and system review[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*,2018,28(9):1074-1082.
- [21] Tol JA, van Hooft JE, Timmer R, et al. Metal or plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer[J]. *Gut*,2016,65(12):1981-1987.
- [22] Togawa O, Isayama H, Kawakami H, et al. Preoperative biliary drainage using a fully covered self-expandable metallic stent for pancreatic head cancer: a prospective feasibility study[J]. *Saudi J Gastroenterol*,2018,24(3):151-156.
- [23] Song TJ, Lee JH, Lee SS, et al. Metal *versus* plastic stents for drainage of malignant biliary obstruction before primary surgical resection[J]. *Gastrointest Endosc*,2016, 84(5):814-821.
- [24] Uemura K, Murakami Y, Satoi S, et al. Impact of preoperative biliary drainage on long-term survival in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a multicenter observational study[J]. *Ann Surg Oncol*,2015,22 Suppl 3:S1238-S1246.
- [25] Wang L, Lin N, Xin F, et al. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction[J]. *World J Surg Oncol*,2019,17(1):116.
- [26] Lee PJ, Podugu A, Wu D, et al. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *HPB (Oxford)*,2018, 20(6):477-486.
- [27] Zhang W, Che X. Comparison of effect between nasobiliary drainage and biliary stenting in malignant biliary obstruction: a systematic review and updated meta-analysis [J]. *World J Surg Oncol*,2020,18(1):71.
- [28] Sandini M, Honselmann KC, Birnbaum DJ, et al. Preoperative biliary stenting and major morbidity after pancreatoduodenectomy: does elapsed time matter?: The FRAGERITA Study Group[J]. *Ann Surg*,2018,268(5):808-814.
- [29] Tsuboi T, Sasaki T, Serikawa M, et al. Preoperative biliary drainage in cases of borderline resectable pancreatic cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and surgery[J]. *Gastroenterol Res Pract*,2016;2016:7968201.
- (收稿日期:2020-10-09)  
(本文编辑:许华芳)

## · 简讯 ·

### 《外科理论与实践》杂志投稿声明

鉴于近期编辑部接到读者、作者反映,一些网站冒用本刊或本刊编辑的名义,打出“绿色通道”、“加急收稿”、“内部通道”、“在线投稿”等诸如此类的违反学术操守的虚假投稿宣传,且已有少数作者投稿给冒名网站或邮箱,因此被骗数额不等的“审稿费用”或“版面费”。现本刊郑重声明,本刊严

格按照国家有关规定,实行三审制,无“绿色通道”、“内部通道”等涉嫌学术不端的通道。请广大读者、投稿者留意。投稿请发邮箱:surgj@163.com;surgj@rjh.com.cn。如有疑问,请致电联系(021-64374749)。

(本刊编辑部)