

- with acute pancreatitis and their clinical significances[J]. Chin J Clin Hepatol, 2007, 23(6): 448.
- [9] 武曼群, 杨少奇, 赵进, 等. 红细胞压积对急性胰腺炎患者预后的评估价值[J]. 宁夏医学杂志, 2008, 30(7): 593.
- [10] Whitcomb DC. Acute pancreatitis[J]. N Engl J Med, 2006, 354(20): 2142.
- [11] Hilal MA, Ung CT, Westlake S, et al. Carboxypeptidase-B activation peptide, a marker of pancreatic acinar injury, but not L-selectin, a marker of neutrophil activation, predicts severity of acute pancreatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(3): 349.
- [12] 樊景云, 黄宗文, 郭佳. 4 项评分系统对重症急性胰腺炎预后评估的受试者工作特征曲线分析[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(1): 34.
- [13] Yeung YP, Lam BY, Yip AW. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5(2): 294.
- [14] 刘续宝. 重症急性胰腺炎的诊治进展[J]. 现代临床医学, 2007, 33(1): 48.
- [15] 刘岩, 路箬, 李兆申, 等. APACHE II, Ranson 和 CT 评分系统对重症急性胰腺炎预后评价的比较[J]. 胰腺病学, 2006, 6(4): 196.
- [16] 乐星华, 谢会忠. 急性胰腺炎评分标准的评价[J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 12(3): 195.
- [17] Wang Q, Xu RT, Wang X, et al. The primal investigation of multislice spiral computed tomography perfusion imaging for acute pancreatitis[J]. J Chin Med Univ, 2006, 35(2): 185.
- [18] Chen Y, Song B, Xu J, et al. The manifestation of multi-detector row spiral computed tomography; the relationship between pancreatic glandular necrosis and retroperitoneal inflammatory spreading and the clinical severity of acute necrotizing pancreatitis[J]. Chin J Bases Clin General Surg, 2006, 13(1): 110.

(收稿日期: 2009-07-23 修回日期: 2009-08-23)

· 综 述 ·

## 扩大胰十二指肠切除术治疗胰腺癌的研究进展

白 鍊<sup>1</sup>, 慎华平<sup>2</sup>综述, 龚建平<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属永川医院普外科 402160; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科 400010)

关键词: 胰腺癌; 胰十二指肠切除术; 扩大的胰十二指肠切除术

中图分类号: R735.9; R730.56

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)06-0692-03

胰腺癌作为一种恶性程度很高的消化道肿瘤, 近年来其发病率有明显增加的趋势, 外科手术是目前惟一可能治愈胰腺癌的治疗手段。自 1935 年 Whipple 成功施行胰十二指肠切除术(pancreatoduodenectomy, PD)以来, PD 一直是胰腺癌的经典术式。但胰腺癌起病隐匿, 发现时大多为中晚期, 常伴周围淋巴结转移或邻近血管侵犯, 因此胰腺癌手术切除率低, 手术后复发率高, 5 年生存率低。随着人们在手术方式改进上进行的探索, 目前在传统的 Whipple 手术的基础上出现了各种扩大的胰十二指肠切除术。本文结合文献资料, 从对胰腺肿瘤生物学行为的认识上来综述扩大的胰十二指肠切除术的利弊。

### 1 扩大胰十二指肠切除术的理论依据

从肿瘤生物学行为看, 胰腺癌主要来源于连接中心腺泡细胞的间质导管, 多为导管细胞腺癌, 恶性程度高, 侵袭性强, 有多中心病灶, 早期侵犯胰管并沿其蔓延, 胰内胆管早期围管浸润并沿神经血管束膜转移, 淋巴转移早。由于胰腺癌有早期淋巴转移和沿神经纤维束扩散的特点, 因此行胰头周围清扫就显得特别重要, 尤其是胰头上前、后组和胰头下前、后组, 肝门和肝动脉旁及肠系膜根部和腹主动脉旁淋巴结, 以及肠系膜上动脉旁的软组织, 这些淋巴结和区域是肿瘤最早和最常见的转移和直接浸润部位, 即使直径小于 2 cm 的肿瘤, 这些淋巴结的肿瘤转移率也高达 30% 以上。

目前胰腺癌扩大切除的方法及名称很多, 主要分为全胰十

二指肠切除术(total pancretoduodenectomy)和区域性胰切除术(regional pancreatectomy), 所有扩大切除术都是在 Whipple 手术的基础上逐渐发展起来的, 目的是清除受侵犯胰腺组织、胰周的淋巴、脂肪、神经和血管, 以达到肿瘤切除的彻底性。

全胰十二指肠切除术于 1954 年由 Ross 提出, 理由是胰腺癌多数为多中心发生, 需行全胰切除方可根治, 该术式支持者认为不存在残胰就不会遗留癌灶, 也不会发生胰痿, 且对胰腺周围的淋巴结清除较为彻底。但是手术后完全失去胰腺内、外分泌功能, 患者常发生腹泻、消化不良以及难以控制的糖尿病, 而且当肿瘤累及肠系膜血管、门静脉时, 同样不能实行根治术。Howard 于 1960 年收集世界文献发现全胰切除死亡率达 37%, 随后全胰切除治疗胰头癌几乎被废弃。近年各医院回顾手术死亡率为 1%~2%, 5 年生存率为 5% 左右, 因而并无优点。

区域性胰腺切除术于 1973 年由 Fortner 首先提出, 即将胰腺癌连同胰周软组织、区域性淋巴结、门静脉、肝动脉、肠系膜上动脉一起切除。这种术式基于传统的 Whipple 手术切除范围, 忽略了对肝门、腹腔干周围和腹主动脉旁邻近部位淋巴结和胰周软组织的处理, 造成对胰腺癌病例的治疗手术疗效低。在胰腺癌尚缺乏更有效的治疗措施的情况下, 人们又期望通过扩大的淋巴结清扫和积极的血管切除来进一步提高生存率, 故在该项术式的基础上, 目前又出现了更大范围淋巴结、神

△ 通讯作者, 电话: 13062310837; E-mail: gongjianping11@126.com.

经丛软组织切除和门腔血管/肠系膜血管切除<sup>[1]</sup>。

目前多数学者认为,扩大胰十二指肠切除的范围应包括肝总管以下的胆囊、胆道及周围淋巴结,肝总动脉右下方的软组织及淋巴结,腹腔动脉干周围淋巴结,远端 1/3~1/2 胃及 10 cm 空肠上段及周围淋巴结,胰腺切缘在腹腔动脉或腹主动脉左缘,腹膜后广泛淋巴结廓清,胰头神经丛、肠系膜上动脉周围神经丛,腹膜神经丛完全廓清以及积极的合并门静脉切除<sup>[2]</sup>。

## 2 手术切除率

胰腺癌解剖位置的特殊性和其生物学特征,极易侵犯其周围的重要组织和血管,尤其以门静脉(PV)和(或)肠系膜上静脉(SMV)多见。肿瘤对 PV 和(或)SMV 的侵犯成为胰腺癌“无法切除”的关键因素之一,多数学者也一直将肿瘤是否侵犯 PV 和(或)SMV 作为判断肿瘤能否切除的标志<sup>[3]</sup>,这导致作为胰腺癌标准治疗方式的传统胰十二指肠切除的肿瘤切除率不高,约占 20%。

然而,Fuhrman 首先提出 PV 受胰腺肿瘤的侵犯是肿瘤局部蔓延的表现,并不是肿瘤侵袭行为的标志。这一观点提出,肿瘤侵犯 PV 并不代表肿瘤具有很差的生物学行为,不属于肿瘤侵袭的禁忌证,不应因此放弃肿瘤切除治疗。目前认为,术中发现肿瘤与 PV 和(或)SMV 无法分离即为血管受侵,但这种情况下尚有 37% 左右的患者血管本身未受侵犯,而呈受压、粘连、移位。PV 受到侵犯可能是肿瘤局部蔓延或因周围组织慢性炎症所致,不一定是肿瘤侵袭的结果,也不一定是预后不良的指标,这些病例手术效果往往较好,而放弃切除则失去治愈机会<sup>[4]</sup>。

因此,对肿瘤侵犯 PV 和(或)SMV 而无其他手术禁忌者,联合 PV 和(或)SMV 将会使更多的胰腺癌患者得到根治性切除,可能获得与肿瘤未侵犯血管病例相同的疗效<sup>[5]</sup>。有报道称,联合血管切除术的切除率达 40%,手术死亡率小于 5%,这无疑提高了侵犯 PV 的胰头癌的切除率,对改善胰头癌的预后有着重要的意义<sup>[6]</sup>。如肿瘤的侵犯深度局限在血管外膜和中层,积极的手术可以使患者受益,使胰头癌的切除率从 20% 提高至 46%。同时,扩大的胰十二指肠切除针对胰腺癌的淋巴、神经和血管侵犯的特征,在手术方式上比传统的胰十二指肠切除手术增加了扩大范围的淋巴结清扫和腹膜后神经丛的切除,以及联合胰腺周围重要血管的切除重建,以达到切缘阴性的根治性切除。扩大的胰十二指肠切除手术的施行使过去认为不能或不适合切除的胰腺癌得以切除,从而提高了手术切除率,减轻了患者的肿瘤负荷,可改善患者的生存质量。

## 3 手术并发症发生率及手术死亡率

胰腺周围结构解剖复杂,血管丰富,同时胰腺和胆管具有特殊的生理功能,这导致胰十二指肠切除手术术后并发症的发生率较高,直接影响到术后恢复,甚至危及生命。其术后并发症包括胃肠吻合口排空障碍、胰瘘、胆瘘、术后腹腔感染、术后消化道大出血等。刘续宝和严律南<sup>[7]</sup>通过对 93 例行胰十二指肠切除的胰头癌患者研究后认为,扩大的胰十二指肠切除手术组手术并发症发生率为 16.67%,与传统胰十二指肠切除手术组(23.53%)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。由于增加的手术部分并不涉及消化道,因此最常见的局部并发症(胰瘘、胆瘘等)并不会随手术范围的扩大而增加。王伟群等<sup>[8]</sup>进行的 20 余例 PV 和(或)SMV 切除吻合或人造血管重建中,也未观察到并发症的增加。目前,在关于扩大的胰十二指肠切除的随机对照研究(RCT)中,最有影响力的是 Winter 等<sup>[9]</sup>发表的系列文献,他于 1996~2001 年进行了多中心的大样本 RCT,

分别在研究的早、中、远期陆续发表了相关数据和结果,在总样本量为 299 例的壶腹周围癌中,162 例胰腺癌随机分为标准 PD 组 80 例,根治 PD 组 82 例,结果发现两组在手术并发症、死亡率和术后生活质量方面没有显著差异,从技术上证明扩大切除术是安全可行的。可见,扩大胰十二指肠切除术并未增加手术并发症的发生率和手术死亡率。

另外,扩大胰十二指肠切除术由专业组实施会明显减少术后各种并发症发生的概率。同时,做到术中细致操作,避免损伤肾血管和肠系膜上血管,也可以避免增加并发症的发生及由此导致的手术死亡。

## 4 术后近期和远期生存率

在进行 Whipple 术时,胰头周围的淋巴结与软组织易于一并切除,但廓清肝门处及后腹膜血管周围神经丛和淋巴结是手术的难点,并且在目前已经成为引起高度重视的热点问题之一,也是绝大多数扩大手术切除的重点。术后肿瘤的残留是影响远期预后的最主要因素。

扩大胰十二指肠切除的根本目的是期望提高肿瘤手术治疗的远期生存率。据一组 4 005 例胰腺癌患者的临床资料显示,传统胰十二指肠切除术后患者平均生存时间仅 13 个月,术后 5 年生存率仅 6.8%<sup>[10]</sup>。国内近年逐步开展扩大胰十二指肠切除术,认为扩大切除术可显著提高胰腺癌的切除率而并未增加手术并发症及死亡率,但均未提及 5 年生存率。

Farnell 等<sup>[11]</sup>于 1997~2003 年对 74 例胰腺癌患者进行 RCT,病例分为标准 PD 组(39)和根治性 PD 组(35),经过 3 年的随访,发现两组的生存率没有统计学差异。而日本学者根据其推崇的腹膜后廓清术标准,认为欧美开展的扩大切除术没有广泛地进行腹膜后及腹主动脉周围淋巴结清扫,没有进行胰头神经丛、肠系膜上动脉周围神经丛及腹主动脉周围神经丛的完全清除,其切除范围不够,在其进行的回顾性研究资料分析中,认为扩大的胰十二指肠切除术可以改善胰头癌的远期生存率。Nimura 等进行了一项多中心随机对照研究,2000 年 9 月至 2003 年 5 月期间在日本 14 个胰腺癌中心将 101 例胰头癌随机分组,51 例行标准胰十二指肠切除术,50 例行扩大的腹膜后廓清术,结果显示两组在平均手术时间、术中失血量、切除的淋巴结数目和术后腹泻发生率上有差异,但两组的死亡率、术后生活质量以及 1、3 年生存率没有统计学差异,继而推论,腹主动脉旁淋巴结清扫对可切除的胰腺癌的预后改善无明显益处,建议手术范围特别是淋巴结清扫要适可而止。Kennedy 和 Yeo<sup>[12]</sup>通过总结分析在 Johns Hopkins 医院进行的 280 例胰十二指肠切除术的 RCT 后得出结论,扩大的胰十二指肠切除手术并没有显著改善远期生存。Farnell 等<sup>[13]</sup>对 424 例患者的 4 项 RCT 结果分析后认为,扩大的胰十二指肠切除术组与标准胰十二指肠切除术组相比,两组的并发症发生率和死亡率无统计学差异,在 3 年和 5 年生存率上也无统计学差异,分别为 41% 和 16%,且扩大胰十二指肠切除术组中术后早期的腹泻明显。最近的一篇关于扩大胰十二指肠切除的荟萃分析,通过严格的筛选,选取 8 篇关于 RCT 的文献,对 400 余例扩大胰十二指肠切除术分析,提示扩大胰十二指肠切除术与标准胰十二指肠切除术相比,没有显著改善患者生存情况<sup>[14]</sup>。对胰腺癌而言,推荐的手术方式是标准的胰十二指肠切除术,扩大的胰十二指肠切除术仅用于进行手术方式的临床随机对照中作为研究用途而选用<sup>[15]</sup>。

在国内,蔣奎荣和苗毅<sup>[16]</sup>根据 Sacker 提出的循证医学研究方法对每项研究进行分级,根据异质性检验结果采用固定或

随机效应模型进行荟萃分析(meta),结果显示,扩大的胰十二指肠切除术并不能明显延长胰腺癌生存时间,但对有淋巴结转移的患者可显著提高其生存率,故认为扩大的胰十二指肠切除术与标准胰十二指肠切除术相比不能明显提高患者 5 年生存率,Whipple 手术仍应作为胰头癌治疗的首选。而对于淋巴结阳性患者,可选用扩大的胰十二指肠切除术。而张怡杰等<sup>[17]</sup>进行了一项关于扩大胰十二指肠切除的前瞻性对照研究,发现进行广泛淋巴廓清组的 1、3、5 年生存率分别为 70.8%、31.4%、20.9%,显著高于标准胰十二指肠切除组。其他的回顾性研究则在扩大胰十二指肠切除术能提高近期生存率以及未增加手术并发症发生率和手术死亡率上达成共识。

## 5 总 结

从近期发表的相关文献资料来看,胰十二指肠切除术正在不断提高、完善,许多过去认为无法切除的病例,通过扩大的胰十二指肠切除术已可顺利进行,与传统的胰十二指肠切除术相比,其手术切除率明显提高,而手术并发症的发生率及死亡率并没有因手术范围的扩大而上升,这方面目前已达成共识,从而证明扩大的胰十二指肠切除术在一定的条件下是安全可行的。尽管扩大的胰十二指肠切除术在理论上可以提高胰腺癌的生存率,但经过多年的临床研究和实践,各个单位的研究结果在认同该术式可提高近期生存率的同时,其 5 年生存率能否提高仍存在很大差异,这可能与手术方式、术后综合治疗等未统一有关,样本量小、随访时间短或非前瞻性随机对照研究等问题也影响着研究结果,因此,扩大的胰十二指肠切除术是否可提高远期生存率尚需继续研究。

## 参考文献:

- [1] 余子建. 胰腺癌扩大根治手术与血管骨骼化问题探讨[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(5): 490.
- [2] 严律南. 胰头癌扩大切除利弊的探讨[J]. 中华肝胆外科杂志, 2002, 9(8): 533.
- [3] 李强. 胰头癌联合门静脉区域切除的临床价值[J]. 中华普通外科杂志, 2007, 12(22): 902.
- [4] 李滨, 陈福真, 戈小虎, 等. 联合血管重建胰十二指肠切除术治疗胰头恶性肿瘤[J]. 肝胆胰外科杂志, 2005, 17(1): 23.
- [5] Huguier M, Barrier A, Gouillat C, et al. Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas[J]. J Chir (Paris), 2008, 145(1): 9.
- [6] Matsuno S, Egawa S, Fukuyama S, et al. Pancreatic cancer registry in Japan: 20 years of experience[J]. Pancreas, 2004, 28(3): 219.
- [7] 刘续宝, 严律南. 胰头癌扩大切除术和传统切除术的临床比较[J]. 中国医学科学院学报, 2005, 27(5): 575.
- [8] 王群伟. 扩大的胰头十二指肠切除术[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(5): 485.
- [9] Winter JM, Cameron JL, Campbell KA, et al. 1423 pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: A single-institution experience[J]. J Gastrointest Surg, 2006, 10(9): 1199.
- [10] Slidell MB, Chang DC, Cameron JL, et al. Impact of total lymph node count and lymph node ratio on staging and survival after pancreatotomy for pancreatic adenocarcinoma: a large, population-based analysis[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(1): 165.
- [11] Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG, et al. A Prospective randomized trial comparing standard Pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma[J]. Surgery, 2005, 138(4): 618.
- [12] Kennedy EP, Yeo CJ. Pancreaticoduodenectomy with extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2007, 16(1): 157.
- [13] Farnell MB, Aranha GV, Nimura Y, et al. The role of extended lymphadenectomy for adenocarcinoma of the head of the pancreas: strength of the evidence[J]. J Gastrointest Surg, 2008, 12(4): 651.
- [14] Michalski CW, Kleeff J, Wente MN, et al. Systematic review and meta-analysis of standard and extended lymphadenectomy in pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer[J]. Br J Surg, 2007, 94(3): 265.
- [15] Reddy SK, Tyler DS, Pappas TN, et al. Extended resection for pancreatic adenocarcinoma[J]. Oncologist, 2007, 12(6): 654.
- [16] 蒋奎荣, 苗毅. 胰头癌扩大根治术的利与弊: 循证分析结果[J]. 中华外科杂志, 2007, 45(1): 9.
- [17] 张怡杰, 胡先贵, 唐岩, 等. 区域淋巴结廓清在胰十二指肠切除术中的临床意义[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(5): 324.

(收稿日期: 2009-07-23 修回日期: 2009-08-23)

(上接第 689 页)

Preoperative endoscopic pancreatic stenting for prophylaxis of pancreatic fistula development after distal pancreatectomy[J]. Am J Surg, 2006, 191(2): 198.

- [25] Lee BW, Kang HW, Heo JS, et al. Insulin secretory defect plays a major role in the development of diabetes in patients with distal pancreatectomy[J]. Metab Clin Exp, 2006, 55(1): 135.
- [26] Rocha Lima CM, Centeno B. Update on pancreatic cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2002, 14(4): 424.
- [27] 赵向前, 周宁新, 冯玉泉, 等. 62 例胰腺尾部癌的外科

治疗体会[J]. 中国综合临床, 2006, 22(1): 4.

- [28] Wang RS, Liu LX, Lin QF, et al. The effect of endostatin and gemcitabine combined with HIFU on the animal xenograft model of human pancreatic cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2009, 5(Epub ahead of print).
- [29] Michael B, Wallace L, Sabbagh LC, et al. EUS 2008 Working Group document: evaluation of EUS-guided tumor ablation[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69(2): 59.

(收稿日期: 2009-07-23 修回日期: 2009-08-23)