

# 从胰腺癌患者的长期生存看预后因素及治疗模式

何振平

**Prognostic factors and patterns of treatment for pancreatic cancer patients with a long-term survival** HE Zhen-ping.  
Institute of Hepatobiliary Surgery & Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China  
Corresponding author: HE Zhen-ping, Email: raoxiancai@126.com

**【Abstract】** Pancreatic cancer has the characteristics of high malignancy, early dissemination within the pancreas, extrapancreatic nerve plexus invasion, lymph node metastasis and vascular invasion. The 5-year survival rate of pancreatic cancer patients was under 5% even for those who had undergone surgical resection. Based on the review of the literatures including 42 pancreatic cancer patients who survived for 5-20 years after the operation, we concluded that curative resection of pancreatic cancer was still a reliable means in achieving long-term survival; factors influencing the results of resection of pancreatic cancer were lymph nodes involvement, poor differentiated tumor, extrapancreatic nerve plexus invasion, tumor size, residual tumor, curative resection and adjuvant chemotherapy; early diagnosis, aggressive surgery for patients with indications of resection, appropriate surgical procedure and postoperative adjuvant chemotherapy are essential factors to ensure a long term survival of patients with pancreatic cancer.

**【Key words】** Pancreatic neoplasms; Prognostic factors; Therapy

**【关键词】** 胰腺肿瘤; 预后因素; 治疗

胰腺癌恶性程度高,具有早期胰腺内播散,胰腺外神经丛侵犯,淋巴结转移与血管侵犯的特点。即使外科切除,大部分患者 5 年生存率仍 <5%。

## 1 长期生存的特征

Adham 等<sup>[1]</sup>分析了 30 例生存 5~20 年的胰腺癌患者的情况。该组患者的肿瘤直径平均约 3 cm, T<sub>2</sub> 期 1 例、T<sub>3</sub> 期 24 例、T<sub>4</sub> 期 5 例,淋巴结转移 12 例、远处转移 1 例;所有患者经 R<sub>0</sub> 切除(肉眼与镜下切缘阴性),包括胰十二指肠切除 25 例,其中 6 例保留幽门,5 例全胰切除,3 例联合门静脉切除,1 例联合

肝动脉切除、重建,1 例联合肝段转移癌切除;术后 20 例患者接受辅助治疗,其中 18 例行化疗。接受辅助治疗的患者中,1 例复发。其结论为:R<sub>0</sub> 切除是患者获得长期生存的可靠手段,不一定满足理想的预后标准,甚至可处于进展期。

Conlon 等<sup>[2]</sup>报道了 12 例行 R<sub>0</sub> 切除后生存 5 年的胰腺癌患者的临床病理特征。该组患者肿瘤直径平均为 3.3 cm;其中 3 例为高分化,5 例为中分化,4 例为低分化;9 例有胰腺外侵犯,10 例有神经周围侵犯,5 例有十二指肠侵犯,包括壶腹和(或)胆管,5 例有门静脉侵犯,5 例有淋巴结转移;7 例行胰十二指肠切除术,3 例行远段胰腺切除术,2 例行全胰切除术。平均随访 60 个月,6 例患者生存,无复发征象;5 例患者于 60~64 个月死于肿瘤转移和复发;1 例死于转移性肺癌,但无胰腺癌局部复发。他们认为,达到 5 年生存不等于治愈。R<sub>0</sub> 切除才有长期生存的机会,并需要配合辅助治疗。

## 2 影响预后的因素

### 2.1 淋巴结转移

从前文可见,生存时间 >5 年者,各种分化程度均有且伴有淋巴结转移。尽管 83% 的患者有胰腺外侵犯,40%~42% 有淋巴结转移,33% 为低分化肿瘤,但常规手术或适当扩大切除范围也可达到 R<sub>0</sub>~R<sub>1</sub> 切除,肿瘤直径 <3 cm 者效果好。Naseef 等<sup>[3]</sup>报道了 2 例胰腺癌患者分别生存 21 年 6 个月与 22 年 9 个月的个案。2 例患者均采用胰十二指肠切除术,肿瘤分期分别为 T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 和 T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>。这说明无淋巴结转移与远处转移者可长期生存。这也提示淋巴结转移是影响预后极为重要的因素。

Riediger 等<sup>[4]</sup>认为,对可切除胰腺癌,淋巴结转移是影响预后的因素。他们分析了 182 例胰腺癌患者的临床资料,70% 有淋巴结转移,肿瘤直径平均为 3 cm,平均检出淋巴结 16 枚。如受累淋巴结占 10%,5 年生存率为 15%;如受累淋巴结 ≥20%,5 年生存率为 6%;如受累淋巴结 ≥30%,5 年生存率为 0。进一步分析发现,受累淋巴结 ≥20%、切缘

为阳性、肿瘤为低分化者预后差。Fujita 等<sup>[5]</sup>的研究结果也表明,淋巴结转移是影响预后的独立因素,并认为黏附于胰腺的淋巴结是最常见的转移部位,这些淋巴结转移的数目与生存率密切相关。有淋巴结转移者采用常规术式(非扩大术式),术后仍然可以长期生存。这说明非扩大切除也能接近 R<sub>0</sub> 切除的范围。阳性淋巴结常伴淋巴管侵犯,即使在 N<sub>0</sub> 期,淋巴管侵犯若达 64%,即意味着已有淋巴结转移。

### 2.2 门静脉切除

门静脉切除无疑降低了肿瘤切缘阳性率,并适当延长了患者生存时间。但要达到这种效果,必须切除肿瘤的其他部位转移。

门静脉切除长度 < 3 cm 的 R<sub>0</sub> 切除者,5 年生存率达 39% ~ 40%。当需切除长度 > 3cm 的门静脉或肠系膜上静脉时,可能因其他部位的转移导致常规手术不能达到 R<sub>0</sub> 切除。N<sub>0</sub> 期或 N<sub>1</sub> 期的胰腺癌患者切除门静脉或肝动脉可以提高生存率。但要强调的是,门静脉与肝动脉切除指征需考虑淋巴结转移的情况。淋巴结转移 > N<sub>1</sub> 期者,常规手术联合血管切除已不能提高患者生存率。Stitzenberg 等<sup>[6]</sup>则认为肝动脉或腹腔动脉切除不利于患者的长期生存,合并动脉切除者的效果差于单纯门静脉切除。虽然,血管侵犯对生存率有不利影响,但与淋巴结转移、肝转移比较,并不是导致死亡的主要原因。

### 2.3 神经周围侵犯

胰腺癌有沿神经束膜侵袭、扩散的特征,神经周围侵犯率为 45% ~ 100%。这是难以达到 R<sub>0</sub> 切除与术后腹膜后复发率高的主要原因。Hirai 等<sup>[7]</sup>的研究认为,神经周围侵犯是影响胰腺癌患者预后重要因素。在 24 例接受切除的胰腺癌患者中,ne0 级 7 例,ne1 级 6 例,ne2 级 9 例,ne3 级 2 例,其中 17 例有神经周围侵犯。12/14 的中分化胰腺癌患者有神经周围侵犯,ne0 级生存率高于 ne1 ~ 3 级,3 年生存率为 57.1%。神经周围侵犯的几率随肿瘤分化程度降低而增加,即使胰腺切缘无癌细胞残留,癌细胞仍可扩散到非癌组织或腹膜后,甚至直径为 2 mm 的微小胰腺癌已存在神经周围侵犯。这说明神经周围侵犯是胰腺癌发生中的早期事件,充分清扫神经丛很重要。Kayahara 等<sup>[8]</sup>的研究结果发现,胰体尾部癌患者的淋巴结转移与神经丛侵犯明显相关,而胰头癌患者随着淋巴结转移率增加,胰腺外神经丛受侵犯率也相应增加。胰腺外神经丛侵犯占腹膜后组织受侵犯者的 72%。无神经周围侵犯者 5 年生存率为 75%,而有神经周围侵犯者 5 年生存率仅为 29%。

由于胰腺外神经丛侵犯用常规技术尚不能诊断。临床上是在术中广泛解剖腹膜后组织并切取神经丛标本,冷冻切片行免疫组织化学染色,结合术后的 K-ras 基因分析进行诊断。也有采用超声技术检测胰十二指肠下动脉周围胰腺外神经丛的,若胰十二指肠下动脉周围间隙完整则可排除胰腺外神经丛侵犯。现在也可采用多排螺旋 CT 进行检测。胰腺外神经丛侵犯与扩散是腹膜后癌复发的主要因素,约 20% ~ 40% 根治性切除的胰腺癌患者,组织学上则是非治愈性的。Nakao 等<sup>[9]</sup>则观察到 90% 的胰腺癌患者胰腺内神经丛受侵犯,其中 89% 表现为胰腺外神经丛受侵犯。胰腺外神经丛受侵犯随胰腺内神经丛侵犯的增加而增加,要想彻底清除,甚为困难。因此,胰头癌根治术应将胰周腹膜后软组织广泛切除,包括固定胰腺的致密结缔组织、腹腔神经丛、肝总动脉丛、脾丛、胃左动脉神经丛、胰头神经丛 I、胰头神经丛 II 及肠系膜上动脉周围神经丛的整块切除,方能获得阴性切缘。腹腔动脉周围神经丛可以完全切除而无严重不良后果,但肠系膜上动脉周围神经丛,只能清除右半侧,否则会发生顽固性腹泻、继发性营养不良等<sup>[10]</sup>。

### 2.4 全胰切除

与胰十二指肠切除比较,全胰切除更适用于直径 > 4 cm 的肿瘤,能切除更多的淋巴结,降低切缘阳性率,但血管侵犯、神经周围侵犯、淋巴结转移率,两种术式比较无差异,也不能提高切缘阴性率。全胰切除术患者 1 个月内病死率与并发症发生率更高,而 5 年生存率则无差异<sup>[11]</sup>。全胰切除完全废弃胰腺内、外分泌功能,尽管可用胰酶与胰岛素替代,但常引起不可控制的糖尿病,持续腹泻与脂肪泻,损害了患者的营养状态,因此,在掌握指征上不宜扩大运用。

### 2.5 切缘阳性

肿瘤切缘阳性是非根治性切除的标志。Kato 等<sup>[12]</sup>的研究结果表明,行扩大胰十二指肠切除术的患者,R<sub>0</sub> 切除者占 65.3%,平均生存时间为 15.2 个月;R<sub>1</sub> 切除(镜下切缘阳性)者占 21.6%,平均生存时间为 9.4 个月;R<sub>2</sub> 切除(大体阳性)者占 13.1%,平均生存时间为 6.2 个月。故认为 R<sub>2</sub> 切除会影响生存率,而 R<sub>1</sub> 切除则不会。排除肿瘤分级与淋巴结转移的影响后,切缘阳性是惟一影响生存率的危险因素。

切缘阳性影响生存率主要是通过肿瘤生物学的侵袭性,而非外科医生的技术因素,神经周围与微血管受侵犯作为重要的预后因素也可以反映肿瘤的分化程度与侵袭性。Helm 等<sup>[13]</sup>对 137 例胰腺癌患者

施行手术,平均生存时间为 21.2 个月,3 年生存率为 36%。有局部胰腺外侵犯、低分化肿瘤、肿瘤内淋巴管侵犯者,生存率较低;有淋巴结转移、镜下切缘阳性、神经周围或静脉侵犯者生存率比前者高。进一步分析发现,高分化肿瘤、无淋巴结转移、肿瘤局限于胰腺内者,平均生存时间为 9.9 年;高或中分化肿瘤,或有淋巴结侵犯或局部侵犯超出胰腺者,平均生存时间为 21.2 个月;低分化肿瘤,伴肿瘤内淋巴管侵犯,局部扩散超过胰腺者,平均生存时间为 8.5 个月。

### 3 治疗模式

#### 3.1 手术方式

对胰腺癌患者, $R_0$  切除是获得长期生存的可靠手段,但很难真正做到。患者行姑息性切除也比不切除生存时间长。

常规胰十二指肠切除术和胰体尾部切除术,达到  $R_0$  切除者可以获得长期生存。这与肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移、神经周围侵犯程度、TNM 分期有关,因此,早期诊断很重要<sup>[14]</sup>。Ishikawa 等<sup>[15]</sup> 收集日本小胰腺癌(直径 < 1 cm) 患者的临床资料。该组患者中 33 例无临床症状,术前有黄疸或术前超声联合 CT 检查发现肿瘤者占 34%。通过胰酶异常、糖耐量试验异常、ERCP 检查示胆管扩张等进行早期的诊断。36 例患者行胰腺切除,生存时间为 5~20 年,5 年生存率为 57%。

肿瘤直径 < 2 cm,无淋巴结转移和神经周围侵犯,高分化肿瘤患者的手术效果最好。肿瘤直径 > 2 cm 者,常伴有淋巴管、神经周围及疏松结缔组织的侵犯。对于有淋巴结转移的患者,彻底清扫淋巴结可以获得长期生存,甚至达到  $R_0$  切除目的。

肿瘤直径  $\geq 3$  cm,有淋巴结转移,且转移淋巴结  $\geq 20\%$ ,伴有神经周围侵犯的低分化肿瘤患者,应实行扩大的胰周腹膜后组织清除术。尤其是胰头癌患者可行胰头神经丛 II 及胰体尾部的脾丛清除,手术范围较大应注意并发症的发生。

肿瘤直径  $\geq 4$  cm 者,胰腺内转移或有神经周围侵犯,常规术式切缘已不能达到肉眼阴性。大肿瘤本身具有较强的侵袭性,在疾病的早期即发生转移,有条件者行全胰切除术,可适当延长生存时间。

对于门静脉侵犯长度 < 3 cm 的患者,门静脉切除效果好。但必须保证在其他转移瘤完全切除的前提下才有意义。合并动脉切除者,术后并发症较多,目前无长期生存者。

多数患者难以达到真正的  $R_0$  切除,尤其是低分化肿瘤、广泛淋巴结转移、胰腺外神经周围侵犯的患

者。伴有腹、背部疼痛,  $PLT > 300 \times 10^9/L$  或 CA19-9 值较高的患者生存率也较低。对这类患者而言,行扩大切除手术也无济于事,则应限制手术范围。

#### 3.2 化疗

获得长期生存的患者中,60% 接受过化疗。对于胰腺癌伴淋巴结转移及神经周围侵犯的患者,多数难以达到  $R_0$  切除。对于肿瘤残留的患者,采用化疗有较好的效果。Okamotoy 等<sup>[16]</sup> 的研究结果表明,未行手术切除的胰腺癌患者应用吉西他滨 1000 mg/周,3 周后发生不良反应,改为 1000 mg/4 周,持续 7 周后,改为 1000 mg/8 周,已生存 4 年,肿瘤消失。

Murakami 等<sup>[17]</sup> 对 27 例胰腺癌患者采用第 1 天口服吉西他滨 700 mg/m<sup>2</sup>,口服 S-1 50 mg/m<sup>2</sup> 连续 7 d,休息 1 周,连续 10 周的化疗方案治疗,其中 TNM I A 期 4 例, TNM I B 期 2 例, TNM II A 期 6 例, TNM II B 期 15 例。结果表明,其 1、2、3 年生存率分别为 86%、66%、33%;1、2、3 年无瘤生存率分别为 60%、45%、4.5%。

采用吉西他滨 + S-1,要密切监测,一旦发生并发症,应立即减量,延长给药间期,以保证化疗疗程,充分发挥化疗的辅助作用。

综上所述,影响胰腺癌手术切除预后的因素依次是:淋巴结转移范围、肿瘤低分化、胰腺外神经丛侵犯、肿瘤直径、切缘阳性、根治性切除与化疗等。对于胰腺癌患者力争早期诊断,符合手术切除指征应积极手术,选择合适的手术方式,术后适当化疗。

#### 参考文献

- [1] Adham M, Jaeck D, Le Borgne J, et al. Long-term survival (5-20 years) after pancreatotomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a series of 30 patients collected from 3 institutions. *Pancreas*, 2008, 37(4):352-357.
- [2] Conlon KC, Klimstra DS, Brennan MF. Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg*, 1996, 223(3):273-279.
- [3] Naseef O, Adham M, Hervieu V, et al. Long-term survival (superior to 20 years) after pancreaticoduodenectomy for pancreatic duct adenocarcinoma: report of two cases. *Hepatogastroenterology*, 2008, 55(84):1110-1111.
- [4] Riediger H, Keck T, Wellner U, et al. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(7):1337-1344.
- [5] Fujita T, Nakagohri T, Gotohda N, et al. Evaluation of the prognostic factors and significance of lymph node status in invasive ductal carcinoma of the body or tail of the pancreas. *Pancreas*, 2010, 39(1):e48-e54.
- [6] Stitzenberg KB, Watson JC, Roberts A, et al. Survival after pancreatotomy with major arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(5):1399-1406.
- [7] Hirai I, Kimura W, Ozawa K, et al. Perineural invasion in pancreatic cancer. *Pancreas*, 2002, 24(1):15-25.

[8] Kayahara M, Nakagawara H, Kitagawa H, et al. The nature of neural invasion by pancreatic cancer. *Pancreas*, 2007, 35 (3): 218 - 223.

[9] Nakao A, Takeda S, Inoue S, et al. Indications and techniques of extended resection for pancreatic cancer. *World J Surg*, 2006, 30 (6): 976 - 984.

[10] 郑树国, 曾永毅. 胰周淋巴结和神经丛的解剖学分类与胰头癌扩大切除术. *中华消化外科杂志*, 2007, 6(2): 142 - 146.

[11] Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, et al. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg*, 2009, 250(2): 282 - 287.

[12] Kato K, Yamada S, Sugimoto H, et al. Prognostic factors for survival after extended pancreatectomy for pancreatic head cancer; influence of resection margin status on survival. *Pancreas*, 2009, 38 (6): 605 - 612.

[13] Helm J, Centeno BA, Coppola D, et al. Histologic characteristics enhance predictive value of American Joint Committee on Cancer

staging in resectable pancreas cancer. *Cancer*, 2009, 115 (18): 4080 - 4089.

[14] 张太平, 展翰翔, 赵玉沛. 如何提高胰腺癌的早期诊断率. *中华消化外科杂志*, 2009, 8(4): 251 - 253.

[15] Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Minute carcinoma of the pancreas measuring 1 cm or less in diameter—collective review of Japanese case reports. *Hepatogastroenterology*, 1999, 46 (25): 8 - 15.

[16] Okamoto Y, Maeba T, Kakinoki K, et al. A patient with unresectable advanced pancreatic cancer achieving long-term survival with gemcitabine chemotherapy. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (44): 6876 - 6880.

[17] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg*, 2008, 195(6): 757 - 762.

(收稿日期: 2010-05-26)  
(本文编辑: 张玉琳)

· 经验交流 ·

## 56 例肝外伤的诊断和治疗体会

徐肇斌 王国举 魏军

肝外伤发生率近年有明显增高趋势,是腹部外伤患者最常见的死亡原因之一。1998 年 6 月至 2009 年 6 月我科收治外伤性肝破裂患者 56 例。现将其治疗情况报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

本组外伤性肝破裂患者 56 例,男 37 例,女 19 例;年龄 14 ~ 72 岁,平均年龄 41 岁。其中车祸伤 45 例,坠落伤 4 例,挤压伤 4 例,刀刺伤 3 例。合并肋骨骨折 25 例,伴血气胸 18 例;脾破裂 16 例;颅脑外伤 10 例;胆囊破裂 1 例;小肠破裂 3 例;结肠破裂 2 例;肾挫裂伤 3 例;肝后下腔静脉破裂 2 例;门静脉破裂 1 例;腹膜后血肿 10 例;四肢、脊柱、骨盆骨折 19 例;胰腺挫伤 1 例。肝外伤的分级按照美国创伤外科协会(AAST)制定的 6 级分类法<sup>[1]</sup>。其中 I 级 6 例, II 级 25 例, III 级 15 例, IV 级 8 例, V 级 2 例。

#### 1.2 治疗

56 例患者中,5 例行保守治疗,51 例行手术治疗。行单纯缝合修补术 21 例,行清创性肝切除术 30 例。2 例肝破裂合并下腔静脉撕裂,其中 1 例行纱布填塞,1 例行下腔静脉修补。

### 2 结果

56 例肝外伤患者中,52 例治愈,4 例死亡。行单纯缝合修补术 21 例,全部治愈,其中 2 例术后并发胆道出血,经介入治疗痊愈。行清创性肝切除术 30 例,治愈 26 例,死亡 4 例。

其中 2 例剖腹探查过程中发现肝破裂合并下腔静脉撕裂,术中死亡;1 例合并严重的颅脑外伤,术后 12 d 死于 MODS;1 例合并严重胸外伤,术后 3 d 继发 ARDS,因弥漫性血管内凝血死亡。51 例行手术治疗,47 例治愈。

### 3 讨论

I ~ III 级循环稳定的肝损伤可采取保守治疗。但部分学者认为只要血流动力学稳定,在密切监护下,IV ~ V 级的肝损伤也可以采取保守治疗<sup>[1-2]</sup>。但需密切观察,同时做好手术准备。

对于严重肝外伤,手术治疗是控制出血、挽救生命的关键措施。能否迅速控制出血是决定严重肝外伤患者存亡的最关键因素<sup>[3]</sup>。术中常采用 Pringle 法阻断入肝血流来控制肝实质出血,直视下进行探查。

肝外伤常见并发症有肝脓肿、再出血、胆汁漏、胆道出血、膈下脓肿、MODS 等。减少并发症的发生,需要术中彻底止血,仔细探查,充分引流,同时还要注意保护重要器官的功能;术后加强监护,注意水电解质平衡,加强营养及抗感染治疗。

### 参考文献

[1] Velmahos GC, Toutouzas K, Radin R, et al. High success with nonoperative management of blunt hepatic trauma: the liver is a sturdy organ. *Arch Surg*, 2003, 138(5): 475 - 481.

[2] 王高雄, 李新丰, 林拥华, 等. 80 例肝外伤的非手术治疗. *中华消化外科杂志*, 2007, 6(4): 257, 260.

[3] 朱泽卫. 外伤性肝破裂合并肝后下腔静脉撕裂 36 例诊治体会. *中华消化外科杂志*, 2007, 6(2): 136 - 137.

(收稿日期: 2010-06-29)  
(本文编辑: 毛蜀)