

目的：目的评价胰腺癌（PC）静脉壁肿瘤浸润静脉切除术的效果。

材料与方法该研究包括 74 例胰腺癌和门静脉-肠系膜系统壁肿瘤侵袭患者（T3 N0-1 M0）。与接受姑息性化疗的患者（n=53）进行比较。手术治疗组患者的平均年龄为 61.8±9.8 岁，对照组患者的平均年龄为 63.2±10.1 岁（p>0.05），肿瘤平均直径分别为 39 mm 和 43 mm（p>0.05）。手术治疗组 62 例肿瘤定位于胰头，行胰十二指肠切除术伴静脉切除术。其他病例（n=12），肿瘤位于胰腺体部，行胰腺癌胰体尾部切除术伴静脉切除。

结果。术后早期有 2.7% 的患者出现重建区血栓形成，有 1.4% 的患者出现出血。术后 30 天死亡率为 4.1%。胰腺癌静脉切除手术治疗的中位生存率高于姑息性化疗：19 个月比 13 个月，p<0.05。在静脉切除组中，边缘静脉切除患者的年生存率最低（46.2%）。直接静脉吻合术和静脉修复术的生存率差异无统计学意义（66.7%比 63.2%，p>0.05）。

结论。与姑息性化疗相比，允许在显微镜下完整切除胰腺癌肿瘤并伴有门静脉-肠系膜系统肿瘤浸润的血管成形术干预可以提高患者的生存率。

关键字：胰腺癌；静脉浸润；静脉切除

Aim. To evaluate results of venous resections in tumor infiltration of venous wall in pancreatic cancer (PC).

Materials and Methods. The study included 74 patients with PC and tumor invasion of the wall of the mesenteric-portal system (T3 N0-1 M0). The control group included patients (n=53), receiving palliative chemotherapy. The average age of patients in the group of surgical treatment was 61.8±9.8 years, in the control group – 63.2±10.1 years (p>0.05), the average diameter of the tumor was 39 mm and 43 mm, respectively (p>0.05). In 62 cases of the group of surgical treatment the tumor was located in the head of pancreas (P), the patients were conducted pancreaticoduodenal resection with venous resection. In the rest of cases (n=12) the tumor was located in the body of P, corporocaudal resection of P was conducted with venous resection.

Results. In the early postoperative period 2.7% of patients developed thrombosis of the reconstruction zone, 1.4% developed bleeding. 30-Day postoperative lethality was 4.1%. Median survival in surgical treatment of PC with venous resection was higher in comparison with palliative chemotherapy: 19 months vs 13 months, p<0.05. In the group of venous resection the lowest annual survival (46.2%) was noted in patients with marginal resection of the vein. No significant differences were found in the parameters of survival with use of direct venous anastomose and venous prosthetics (66.7% vs 63.2%, p>0.05).

Conclusions. Angioplastic interventions permitting to achieve microscopically complete resection of the tumor in PC with tumor infiltration of mesenteric-portal system, permit to improve survival of patients in comparison with palliative chemotherapy.

Keywords: pancreatic cancer; venous infiltration; venous resection.

胰腺癌（PC）在恶性肿瘤死亡率结构中处于领先地位，患者诊断之日起一年内的死亡率达到 66.9%[1]。此外，在过去 5 年中，胰腺癌的发病率有增加的趋势（从每 10 万人 10.5 人增加到 13.5 人）。由于本病症状起病晚，胰腺癌的延迟诊断率最高，恶性肿瘤患者积累的最低指标之一为 1.3，因此，只有一小部分病人适合根治性手术。同时，18.3% 的患者诊断为局部进展（边缘可切除的），并向主要血管及附近器官扩散[2,3]。

目前，在胰腺癌情况下，静脉壁肿瘤浸润并不是不能切除的状态。根据主要血管的位置和损伤程度，静脉切除和重建有多种技术选择[4,5]。在胰腺癌情况下，血管成形术干预是重要的方面，因为它们确保维持足够的肝脏灌注和小肠静脉流出。完整切除（R0）是提高胰腺癌患者生存率的唯一治疗选择。主要血管的肿瘤浸润，切除和重建后者的可能性是胰腺癌手术中最大的问题之一，其定义了根治性手术和姑息性手术的界限。

评估胰腺癌可切除性的金标准是腹部对比增强的计算机断层扫描（CT）[6]。同时，Porembka M.R.（2011 年）认为，标准 CT 不是诊断肿瘤侵犯静脉壁的高精度方法，其低灵敏

度为 60%[7]。在对比增强 CT 中，该方法的灵敏度提高。例如，Kim M.（2018 年）的一项研究评估了预测静脉壁侵犯的术前的 CT 参数。肿瘤浸润的预测因子包括肿瘤大小和肿瘤与静脉的接触情况，敏感性可达 87%。当肿瘤与静脉在 0 度到 90 度接触时，肿瘤侵袭的风险增加了近 4 倍，从 90 度到 180 度增加了 20 倍，当静脉被肿瘤覆盖时（大于 180 度）增加了 47 倍[8]。

根据美国肿瘤学临床实践指南（NCCN，1.2020 版），根据国际胰腺外科研究小组（ISGPS），可切除的胰腺癌被认为是与主静脉或动脉血管没有接触的；边缘可切除的胰腺癌被认为是如怀疑肠系膜上静脉（SMV）和/或门静脉（PV）壁浸润，并有重建的可能。位于胃十二指肠动脉部位的肝总动脉（CHA）的有限病变，有可能进行血管成形术，这也是一种可边缘性切除的过程[4,9]。

如果怀疑有肿瘤浸润静脉壁，大多数肿瘤学家建议第一步进行手术。如果预期有限动脉的肿瘤浸润，治疗应该从新辅助治疗开始，然后评估肿瘤的可切除性，但决定可以由个人做出。肿瘤覆盖肠系膜上动脉或腹干 180 度以上或扩散至主动脉壁的常见病变被认为是不可切除的情况。

静脉重建的可能性取决于肿瘤壁浸润的发生率，根据 ISGPS 分类可分为四种类型[4]：

- I 型—静脉呈半圆形的肿瘤浸润可以进行边缘切除术伴静脉的初级缝合；
- II 型—静脉呈半圆形的肿瘤浸润，有可能用补片修补缺陷；
- III 型—肿瘤循环覆盖静脉，需圆形切除伴端到端吻合；
- IV 型—在切除长度大于 4—5cm 的静脉段时必要修复术，并使用自体或人工修复[10]。

因此，目前对于怀疑有静脉壁侵犯的胰腺癌，静脉切除术并不是手术治疗的障碍。本研究的目的是分析静脉切除胰腺癌的近期和远期效果。

材料与方法

本研究纳入 74 例胰腺癌的患者，根据 CT 静脉给药对比的数据，伴有疑肠系膜上静脉/门静脉壁的肿瘤浸润（T3 N0-1 M0），其于 2015-2019 年在联邦国家预算机构的 National Medical Research Center of Oncology 接受外科治疗。对照组（53 例胰腺癌及肠系膜上静脉/门静脉壁肿瘤浸润的患者）为回顾性研究。对照组患者接受姑息性化疗（PC）的治疗（吉西他滨、卡培他滨）。

手术治疗组 62 例肿瘤定位于胰头，行胰十二指肠切除术伴静脉切除术。其他病例（n=12），肿瘤位于胰腺体部，行胰腺癌胰体尾部切除术伴静脉切除。研究患者组的临床和人口学特征见表 1。

最常见的是胰腺中分化导管腺癌；25.6% 的患者在术前进行了胆道引流。所有患者均未接受新辅助化疗。

根据 TNM 分型（2015 年第 8 版[11]），26.8% 的患者诊断为 IIA 期（手术组为 25.7%，姑息性化疗组为 28.3%， $p > 0.05$ ），73.2% 的患者诊断为 IIB 期（分别为 74.3% 和 71.7%， $p > 0.05$ ）。

静脉切除包括门静脉的切除、肠系膜上静脉的切除和肠系膜上静脉/门静脉的汇合。肿瘤浸润区多向肠系膜上静脉及肠系膜上静脉/门静脉的汇合转移（68 例患者，91.9%）。由于肠系膜上静脉/门静脉的汇合侵袭，并肿瘤定位于胰头，在没有恢复脾静脉血流的情况下，无论如何都不能行脾静脉结扎术。脾肾搭桥术（端侧吻合）用于恢复脾静脉血流。静脉段修复采用膨体聚四氟乙烯假体。在大多数手术干预中（61 例，82.4%），静脉重建手术计划在术前期间。

术中，血管期前静脉注射 5000 单位未分离肝素（UFH）。术后继续使用抗凝药物预防静脉血栓形成。根据凝血图参数选择 UFH 和低分子肝素的剂量（活化部分凝血酶时间，纤维蛋白原，可溶性纤维蛋白单体复合物，D-二聚体，抗凝血酶）。

20 例患者（27.0%）行门静脉-肠系膜修复术。8 例（10.8%）患者行肠系膜上静脉/门静脉的汇合切除术，12 例（16.2%）行肠系膜上静脉的切除术。静脉段重建最常用的方法是端端直接吻合，占 55.4%。36 例（48.6%）行肠系膜上静脉环形切除并吻合，2 例需要结扎空肠静脉。5 例（6.8%）有必要门静脉环形切除与吻合。静脉壁边缘切除术很少进行—13 例（17.6%），主要是在我们诊所胰腺癌时引入静脉切除术期间。由于正缘切除的频率较高，目前临床上已不再使用这类静脉切除术。

术后患者接受辅助化疗（吉西他滨、卡培他滨）。所有患者均有随访和生存数据。在术后期间，评估血管成形术区通畅性和术后并发症。

在病理检查中，评估了药物切除的边缘。预先，药物切除的边缘是用染料标记的。R0 切除被认为肿瘤细胞到切除边缘的距离 $\geq 1\text{mm}$ ，R1 - $< 1\text{mm}$ 。宏观阳性切除边缘被分配到R2。

计算是在 R 程序中执行的（3.2 版本，R Foundation for Statistical Computing，维也纳，奥地利）。组中的中位数采用 Mann-Whitney U 检验进行比较，频率采用 Fisher 精确检验进行比较。使用共轭度表计算质量指标的机会和风险比率。使用 Fisher 精度检验来评估统计学显著性。通过构建逻辑回归，计算了定量指标的优势比（OR）和风险比率及其统计显著性。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结果与讨论

2 例患者（2.7%）术后早期出现重建区血栓形成，1 例（1.4%）—出血。术后 30 天死亡率为 4.1%（n=3）。死亡原因为出血、肠系膜血栓形成和腹膜炎。

2 例患者诊断为宏观不完全切除（2.7%，表 2）。在最后的病理解剖检查后，10.8% 的患者发现镜下不完全切除（静脉壁边缘切除为 5 例，直接吻合为 2 例，肠系膜上静脉修复为 1 例）。38.5% 的静脉边缘切除及静脉缝术患者行不完全切除。因此，这种静脉切除术不完全切除肿瘤的风险增加了 12 倍（95% 置信区间的比值比为 12.19（1.99-74.30））。在直接吻合和修复的情况下，切除的阳性边缘不超过 5%（分别为 4.9% 和 5.0%），不同重建方法的差异无统计学意义（比值比为 95% CI 1.03（0.09—12.04））。R1 切除术的最高频率出现在腹膜后缘（6 例，75%）。

胰腺癌静脉切除手术治疗的中位生存率高于姑息性化疗（19 个月比 13 个月，p < 0.05 ）。在胰腺癌手术治疗组中，边缘切除组的年生存率最低（46.2%）。直接静脉吻合术和静脉修复术的生存率差异无统计学意义（分别为 66.7% 和 63.2%，p > 0.05 ）。在显微镜下完整切除 R0 肿瘤可提高患者生存率（危险比（RR）3.66；95% 可信区间 2.09—6.38）。与姑息性化疗组相比，手术治疗组生存率提高 2 倍（HR 2.16；95% CI 1.05-4.47，表 3）。

因此，这些结果证明了在具有可接受水平的术后并发症、发病率和死亡率的胰腺癌中进行静脉切除和重建的可能性。

在 Mohammed S.（2018 年）的研究中，他分析了 51 例胰腺癌静脉切除的病例，发现了血管期并不会增加发病率，但往往合并重建区血栓形成。静脉切除和未切除的血栓栓塞并发症患者的发生率具有可比性（4.0% 比 3.2%，p=0.678），重建区血栓发生率为 8.3%。虽然肠系膜上静脉/门静脉的血栓的发生没有统计学上显著的影响因素，其在静脉修复时出现较高的频率[12]。根据这些数据，可以推测肠系膜上静脉/门静脉的血栓形成与静脉段重建技术特点有关，而不是止血系统的紊乱。该研究还表明，不完全切除可导致总生存率降低 2 倍。

在我们的研究中，我们获得了类似的关于胰腺癌静脉切除术患者生存率的数据：在这类患者中，完全切除术影响生存率。然而，在我们的研究中，重建区血栓形成的频率较低。

根据 Hoshimoto S.（2017 年），有静脉感染和没有静脉感染的患者的总生存率没有差异。多变量分析显示了，影响生存的独立因素是动脉壁侵袭、淋巴结转移、组织学证实的静脉壁侵袭和辅助化疗。然而，肿瘤侵袭静脉壁的深度并不影响静脉切除患者的生存[15]。

在 Bell R. 一项突出的分析中（2017 年），他评估了切除边缘状态对患者生存的影响。静脉切除术患者 R1 发生率、嗜神经侵袭较高，并肿瘤大小较大。然而，术后发病率和 1 年和 3 年生存率与标准干预无差异[16]。

M. Podda（2017 年）在其工作中展示了 10 年胰腺癌血管切除手术治疗的结果：静脉切除和标准手术的术后并发症发生率和中位生存率与相当[17]。

根据 Song W. 的一项突出的分析中（2017 年），与其他类型的重建相比，在术后并发症和死亡率方面没有差异。同时，作者指出在使用自体静脉时，静脉重建区的血栓发生率明显高于[18]。

在 Kleive D.（2017 年）的一项研究中，他对胰腺癌患者伴有静脉壁肿瘤浸润情况做了比较，其接受端端静脉吻合术和异体静脉修复术。结果，当使用异源移植物时，严重狭窄的发生率（超过 70%）达到 61.9%。静脉狭窄的主要原因是局部复发（73.1%）和血栓形成（11.5%）。在我们的研究中，由于采用自体静脉技术困难，手术范围扩大，重建区狭窄和血栓形成的风险较高，我们没有使用自体静脉。

2018年, Zhang X. 发表了一项研究, 报告了静脉切除重建的结果, 令人满意的年总生存率为62.9%, 无复发率为43.9%[20]。我们在胰腺癌情况下进行静脉切除后的1年生存率上获得了相似的结果。考虑到手术组和姑息化疗组这个参数的不正确的比较, 无法进行无复发生存率的评估。

在Nigri G. (2018年) 的意大利一项研究中, 提供了胰腺癌静脉切除患者25年的数据, 显示主要的预后因素是局部淋巴结损伤和经组织学证实的静脉壁侵犯[21]。

根据Kantor O. (2018年) 的研究, 其包括胰腺癌977例静脉切除, 当手术量因血管期而扩大时, 术后并发症(出血和血栓形成)和死亡率显著增高。在静脉段假体时并发症发生率最高的[22]。这可能与静脉修复相对于端端吻合的技术复杂性有关。

结论

尽管肿瘤中血管成形术干预的频率有所增加, 但仍有必要改进血管切除术的技术, 研究延长手术干预对生存率的影响, 以及患者术后管理的特点。静脉切除和胰腺癌的重建是安全的, 结果令人满意。

在我们的观察中, 胰腺癌静脉切除术后的术后并发症率和30天死亡率与大多数早期研究相当。我们认为, 重建区血栓发生率低的原因是充分的抗凝治疗和血管重建技术。总体存活率与大多数研究者的观察结果一致。

与姑息性化疗相比, 局部胰腺癌的手术治疗伴有肿瘤扩散到静脉壁可以提高患者的存活率。

表 1

胰腺癌静脉壁肿瘤浸润患者的特点

变数	手术治疗	姑息性化疗	p
n	74	53	-
病人年龄, 岁	61.8±9.8	63.2±10.1	0.4
男性, 绝对 (% n)	43 (58.1%)	31 (58.5%)	1
肿瘤定位:			0.8
头部, 绝对 (% n)	62 (83.8%)	42 (79.2%)	
体部, 绝对 (% n)	12 (16.2%)	11 (20.8%)	
肿瘤大小*, mm	39 (24-53)	43 (31-57)	0.3
肿瘤分化程度:			0.5
高分化, 绝对 (% n)	18 (24.3%)	10 (18.9%)	
中分化, 绝对 (% n)	41 (55.4%)	27 (50.9%)	
低分化, 绝对 (% n)	15 (20.3%)	16 (30.2%)	
区域淋巴结的病变:			0.8
N0, 绝对 (% n)	19 (25.7%)	15 (28.3%)	
N1, 绝对 (% n)	55 (74.3%)	38 (71.7%)	
术前胆道引流, 绝对 (% n)	19 (25.7%)	-	-

注: *—数据以中值、最小值和最大值表示

表 2

手术治疗结果

手术时间*, 分钟	450 (360-700)
重建手术类型:	
- 静脉缝术, n (%)	13 (17.6%)
- 端端吻合术, n (%)	41 (55.4%)
- 修复术, n (%)	20 (27%)
重建手术时间*, 分钟	19 (11- 45)
术中失血*, ml	450 (350-1500)
静脉切除长度*, mm	30 (20-55)
完整切除:	
R0, n (%)	63 (85.1%)
R1, n (%)	9 (10.8%)
R2, n (%)	3 (4.1%)

摘除淋巴结数目*	18 (7-36)
术后并发症：	
- 胰瘘，n (%)	9 (12.2%)
- 胃潴留出血	11 (14.9%)
- 出血，n (%)	1 (1.35%)
- 重建区的血栓形成，n (%)	2 (2.7%)
- 腹膜炎，n (%)	2 (2.7%)

注：*—数据以中值、最小值和最大值表示

表 3

取决于治疗类型的病人生存期

变数	手术治疗	姑息性化疗	p
生存期：			
一年，n (%)	44 (62.0%)	26 (49.1%)	<0.05
两年，n (%)	17 (23.9%)	5 (9.4%)	<0.05