

微创外科在胰腺癌治疗中的应用

王成锋

(中国医学科学院肿瘤医院 中国协和医科大学肿瘤医院腹外科, 北京 100021)

中图分类号 R735.9

文献标识码 C

文章编号 1009-6604(2006)05-0328-03

1 胰腺癌现状

胰腺癌是恶性程度极高的肿瘤之一,发病率在国内外均呈上升趋势。全球每年有 20 万人死于胰腺癌,发达国家尤甚^[1]。我国胰腺癌发病率男 6/10 万、女 4/10 万,占恶性肿瘤总数的 2%,居第 13 位。近年来,我国中心城市胰腺癌发病率大幅度上升,已接近发达国家的水平^[2]。据上海统计,1970~1990 年胰腺癌发病率从 1.2/10 万上升至 6.1/10 万,居恶性肿瘤发病率的第 6 位^[3]。天津统计,1998~2000 年胰腺癌是增长最快的 5 种肿瘤之一,增长速度男性居第 5 位、增长速率达 98.4%,女性居第 1 位、增长速率达 165%。

胰腺癌预后很差,数十年来其疗效一直没有明显改善。在美国,每年新发现的胰腺癌约 31 860 例,确诊时只有 10% 的病例肿瘤局限于胰腺,40% 的病例肿瘤局部扩散,50% 的病例已有远处转移,5、10 年生存率为 4% 和 2%^[4]。

2 微创外科与胰腺癌

微创外科不仅仅指腹腔镜或内镜下的手术治疗,各种经典手术的微创化革新也应纳入微创外科的范畴。能够达到经典手术的治疗效果、手术创伤轻微的方式也应归为微创外科的范畴。微创外科分为直接微创外科(各种经典手术的微创化)和间接微创外科(借助各种内镜、仪器设备在非直视下实施的手术)^[5]。而目前所讨论的多局限于间接微创外科的范畴。

近年来,隶属于普通外科范围的手术均已在腹腔镜下得到尝试,包括一些难度很高的手术^[6]。胰腺因解剖位置深在、毗邻大血管和重要脏器,胰腺癌生物学行为特异,易于浸润周围脏器、血管和淋巴结,胰腺手术涉及的脏器和血管多,具有一定的风险。手术后消化道重建复杂(包括胰肠、胆肠和胃肠吻合等),术后可危及患者生命的并发症多(如胰漏、胆漏、出血、感染等),使胰腺手术是目前普外科中最复杂、并发症最多和风险最大的手术之一。

迄今为止,胰腺癌的腹腔镜切除病例不多,而且多为个案报道或样本量小,尚无大样本、前瞻性的随机对照研究结果,缺乏对胰腺癌治疗的根治性和安全性的证据。多数研究的重点仅仅关注在住院时间的长短、美容效果等替代性研究终点上,对癌症患者的长期生存来讲,这些替代性研究终点的意义是微乎其微的^[7]。因此,微创外科在胰腺癌治疗中的应用还处于摸索和探讨阶段。

3 常用微创外科技术在胰腺癌治疗中的应用现状

3.1 腹腔镜在胰腺癌分期和手术可切除性判断的价值

增强 CT 在发现 > 1 cm 的肝脏转移灶、侵及血管和后腹膜组织的较大肿瘤上相当有效,但对于较小转移灶的敏感性则低得多;B 超的敏感性低于 CT;MRI 在肿瘤分期上效果更差。因此,利用腹腔镜前瞻性评价胰腺肿瘤的分期及能否切除,就变得更为重要。

腹腔镜胰腺癌分期方法以 Conlon 等^[8]提出的四套管、六步法应用较多,包括系统地检查结肠、腹膜腔、原发灶、肝脏、肝门和门静脉周围组织,以及通过胃结肠韧带检查 Treitz 韧带起始部,进行胰腺癌分期,必要时还可进行穿刺活检。美国癌症研究所和癌症国际信息支持中心的胰腺癌分期:I 期,癌肿局限胰腺本身;II 期,癌肿已侵犯紧邻器官,如十二指肠或胆管,但尚未转移至淋巴结;III 期,癌肿已扩散至胰腺周围的淋巴结,癌肿已经或尚未侵及邻近器官;IV_a 期,癌肿已扩散至胰腺附近的器官,如胃、脾或结肠,但尚未转移至远处的器官,如肝脏和肺等;IV_b 期,癌肿已扩散至胰腺附近的器官,如胃、脾或结肠,且已转移至远处的器官,如肝脏和肺等。

支持者的观点^[9~13] 腹腔镜检查使 20% 的病人避免不必要的开腹探查。腹腔镜超声(laparoscopic ultrasonography, LUS)检查可使 27%~64% 的患者免受开腹探查,对经影像学诊断可以切除的肿瘤患者仍有一定的临床应用价值。有学者主张常规应用腹腔镜对胰腺癌进行分期,并将其作为采取外科治疗

措施的第 1 步。经开腹手术证实此项检查的失败率仅为 4.6% ~ 7.5%, 原因为: ①肝实质转移而超声未发现; ②易于遗漏的肠系膜血管癌栓和门静脉癌栓(经血管造影证实); ③盆腔腹膜转移。反对者的意见^[14] 现代影像技术可使胰腺癌术前判断可切除率的准确性达 75%, 腹腔镜检查使患者避免开腹的比例为 4% ~ 13%, 使腹腔镜检查与分期的应用范围受到限制, 而不列为常规使用。多数学者认为^[4, 8-12] 利用腹腔镜技术很容易看清肝脏表面和腹腔, 利用 LUS 技术能更好地发现肿瘤的局部浸润、胰周淋巴结转移和血管浸润, 是胰腺癌分期的重要手段。

3.2 腹腔镜胰腺癌切除术

腹腔镜下胰腺体尾部切除国内外均有成功的报道, 效果是肯定的。腹腔镜下胰十二指肠切除术是否达到微创的目的尚无定论。

腹腔镜检查符合以下一项以上即可认为无法切除: 肝、腹膜及网膜有转移灶; 肿瘤胰外浸润; 腹腔动脉或高位门静脉受侵; 超出根治范围的门静脉或腹腔淋巴结受侵和腹腔动脉、肝动脉或肠系膜上动脉受侵或被包裹^[4]。

Gagner 等^[15, 16]报道腹腔镜胰十二指肠切除术, 虽具有微创外科优势, 但争议颇多, 部分学者甚至持否定态度。原因是: 腹腔镜胰十二指肠切除术在游离胰颈后部胰腺与门静脉、肠系膜上静脉之间并非直视下进行, 存在胰头部肿瘤切除不全的危险; 此外, 腹腔镜胰十二指肠切除术不全部游离出胰腺钩突部, 而是用吻合器将其切断, 这样不可避免地残留部分胰腺组织于肠系膜上动、静脉表面, 使部分患者失去肿瘤根治性切除的机会。有限的临床资料表明, 腹腔镜胰十二指肠切除术平均手术时间 9 h, 术后平均住院 3 周, 并发症发生率在 50% 以上, 患者并没有从微创外科治疗中获益^[17]。

腹腔镜胰体尾切除术适用于胰体尾的良恶性肿瘤, 操作虽较繁琐, 但临床疗效较好。Park 等^[17]认为腹腔镜胰体尾切除术患者住院时间短、术后恢复快, 值得推广。Park 等^[18]报道 23 例胰体尾切除, 平均手术时间 3.7 h, 平均术中出血量 274 ml, 平均住院时间 4.1 d, 并发症 4 例, 出血 2 例须输血, 切口感染 1 例, 胰瘘 1 例。Kellogg 等^[19]认为腹腔镜胰体尾切除术与大量开腹手术组比较是可采用的, 但仍常做更多的研究。

3.3 腹腔镜胰腺癌姑息性手术

晚期胰腺癌病人常合并严重梗阻性黄疸或消化道梗阻等并发症。国外文献报道^[20, 21] 开放性姑息性手术常使患者的病情更加严重, 腹腔镜胆道空肠吻合和(或)腹腔镜胃空肠吻合的实施使患者在术后并发症的发生率和病死率、平均住院时间等方面均得到明显改善。Rothlin 等^[20]病例对照研究表明,

开腹与腹腔镜组的手术并发症的发生率分别为 43%、7%, 病死率分别为 29%、0, 平均住院时间分别为 21、9 d, 腹腔镜组手术时间随着手术器械的改进逐渐缩短, 表现出越来越明显的优势。

内镜下放置胆道内支架治疗恶性梗阻性黄疸创伤小、早期并发症少, 但胆管炎、引流管阻塞所致黄疸复发、十二指肠梗阻等是内镜治疗的远期并发症。外科旁路手术则能减少远期并发症, 但手术创伤大, 早期并发症多。理想的治疗是用腹腔镜完成外科旁路手术。内镜下放置内支架治疗恶性梗阻性黄疸的原则^[22] 生存期 ≤ 3 个月的患者, 内镜下放置内支架疗效较好; 生存期在 3 ~ 6 个月的患者, 两者在胆道减压成功率及生存期方面无明显差异, 但手术者住院时间较长, 而内镜下放置内支架组后期并发症较多; 生存期 > 6 个月的患者, 外科旁路手术能减少患者总的住院时间、降低术后并发症的发生率。

腹腔镜胆囊空肠吻合与胆总管空肠吻合的随机对照研究表明, 胆总管空肠吻合减黄、降低胆道压力疗效较好, 并发症较少, 且不受胆囊管粗细的限制^[23]。一般认为当胆管梗阻部位距离胆囊管汇入胆总管处 < 1.5 cm 时不适于腹腔镜胆囊空肠吻合。在胆道恶性梗阻患者中, 这种情况 $< 20\%$ ^[24]。

晚期胰腺癌约 20% 伴十二指肠梗阻, 须行胃空肠吻合术^[25]。对不能切除的胰腺癌, 常规行胃空肠吻合术是值得提倡的, 因为手术本身并不增加手术风险, 还有望延长生存期, 而且未来出现十二指肠梗阻的机会至少是 16%。腹腔镜胃空肠吻合方法同胆肠吻合术, 既可以采用内镜线性吻合器, 也可以采用小切口提至切口外吻合。

3.4 微创外科胰腺癌的其他治疗

区域性化疗包括经动静脉灌注化疗、间质化疗等。对不能切除的胰腺癌, 可采用区域性化疗, 因为转流仅解决梗阻的问题。郑树国等^[26]报道转流联合区域性化疗的生存期(9.5 ± 1.2)月, 较单纯转流手术组明显延长。Hanyu 等^[27]用包埋或穿刺丝裂霉素缓释剂的方法治疗 220 例包括胰腺癌在内的不可切除的晚期肿瘤, 70% 的患者疼痛减轻, 33.3% 的患者消化道症状缓解, 且无明显的毒副作用。我院采用间质化疗(5-FU 缓释剂)的方法治疗经组织细胞学证实的胰腺癌 28 例, 毒副作用轻微, 无严重的并发症发生, 近期疗效满意, 远期疗效正在观察中。

¹²⁵I 粒子连续低剂量率(0.07 ~ 0.09 Gy/h)照射具有放射生物学优势, 包括晚反应组织内的亚致死损伤修复和乏氧细胞氧合。由于物理剂量分布的改善, 正常组织的并发症发生率明显降低, 与外照射相比, 降低每个照射剂量单位的生物损伤效应^[28]。国内外初步研究已显示该技术有可能提高晚期胰腺癌的疗效。永久性粒子种植治疗肿瘤的优点: ①剂量分布更适形于肿瘤的形状和大小; ②随着同位素

的衰变,肿瘤照射时间延长,病灶接受较高剂量的照射,周围正常组织损伤较小。③减少患者和操作人员的治疗时间及核辐射损伤。永久性粒子种植治疗肿瘤的缺点:①需要住院;②部分患者需要手术;③仍有一定的盲目性。并发症:穿刺误入血管引起组织栓塞,放射性粒子移动入血管致组织栓塞,放射剂量过大致组织坏死,空腔脏器吻合口漏等^[29]。

顽固性疼痛几乎见于所有晚期胰腺癌,镇痛剂仍是最主要的止痛方法,但难以维持长效且易于成瘾。腹腔干神经阻断术,可经手术或 B 超、CT 引导下进行。此手术不仅有效镇痛,且明显提高生存率^[30-31]。金焰等^[32]报道腹腔镜胸内脏神经切断术治疗晚期胰腺癌 12 例,疗效确切,方法简单。

综上所述,胰腺癌的微创治疗尚处在萌芽阶段,其治疗的规范化和标准化模式仍需要进一步的探索和总结。

参考文献

- 1 Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir*, 2004, 9(2): 99-111.
- 2 赵平. 我国胰腺癌诊治策略的研究. *胰腺病学*. 2002, 2(4): 193-195.
- 3 金凡, 周淑贞, 陶蓉芳, 等. 上海市区恶性肿瘤发病趋势 1972-1994 年. *肿瘤*, 1999, 19: 401-413.
- 4 Espat NJ, Brennan MF, Conlon KC. Patients with laparoscopically staged unresectable pancreatic adenocarcinoma do not require subsequent surgical biliary or bypass. *Am Coll Surg*, 1999, 188(6): 649-655.
- 5 赵平, 王成锋. 微创外科与恶性肿瘤. *中国微创外科杂志*, 2002, 2(2): 73-74.
- 6 郑民华. 腹腔镜在腹部非胆囊手术中的应用. *中国实用外科杂志*, 2004, 24(1): 27-29.
- 7 赵平, 王成锋. 结直肠癌若干临床问题的探讨. *中华医学杂志*, 2006, 86(2): 73-75.
- 8 Conlon KC, Dougherty E, Klimstra DS, et al. The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. *Ann Surg*, 1996, 223(2): 134-140.
- 9 Jimenez RE, Warshaw AL, Fernandez-Del-Castillo C. Laparoscopy and peritoneal cytology in the staging of pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2000, 7(1): 15-20.
- 10 Foroutani A, Garland AM, Berber E, et al. Laparoscopic ultrasound vs triphasic computed tomography for detecting liver tumors. *Arch Surg*, 2000, 135(8): 933-938.
- 11 Pietrabissa A, Caramella D, Di Candio G, et al. Laparoscopy and laparoscopic ultrasonography for staging pancreatic cancer: critical appraisal. *World J Surg*, 1999, 23(10): 998-1002.
- 12 Velasco JM, Rossi H, Hieken TJ, et al. Laparoscopic ultrasound enhances diagnostic laparoscopy in the staging of intra-abdominal neoplasms. *Am Surg*, 2000, 66(4): 407-411.
- 13 李海, 李同仁, 王秋生. 腹腔镜外科的应用现状. *中国临床医学*, 2000, 7: 357-358.
- 14 Pisters PW, Lee JE, Vauthey JN, et al. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg*, 2001, 88(3): 325-337.
- 15 Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery*, 1996, 120(6): 1051-1054.
- 16 Milone L, Turner P, Gagner M. Laparoscopic surgery for pancreatic tumors: an uptake. *Minerva Chir*, 2004, 59(2): 165-173.
- 17 Park A, Schwartz R, Tandan V, et al. Laparoscopic pancreatic surgery. *Am J Surg*, 1999, 177(2): 158-163.
- 18 Park AE, Heniford BT. Therapeutic laparoscopy of the pancreas. *Ann Surg*, 2002, 236(2): 149-158.
- 19 Kellogg TA, Horvath KD. Minimal-access approaches to complications of acute pancreatitis and benign neoplasms of the pancreas. *Surg Endosc*, 2003, 17(11): 1692-1704.
- 20 Rothlin MA, Schob O, Weber M. Laparoscopic gastro-and hepaticojunostomy for palliation of pancreatic cancer: a case controlled study. *Surg Endosc*, 1999, 13(11): 1065-1069.
- 21 Rhodes M, Nathanson L, Fielding G. Laparoscopic biliary and gastric bypass: a useful adjunct in the treatment of carcinoma of the pancreas. *Gut*, 1995, 36(5): 778-780.
- 22 van-den-Bosch RP, van-der-Schelling GP, Klinkenbijn JH, et al. Guidelines for the application of surgery and endoprotheses in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas. *Ann Surg*, 1994, 219(1): 18-24.
- 23 Shimi S, Banting S, Cuschieri A. Laparoscopy in the management of pancreatic cancer: endoscopic cholecystojejunostomy for advanced disease. *Br J Surg*, 1992, 79(4): 317-319.
- 24 Tarnasky PR, England RE, Lail LM, et al. Cystic duct patency in malignant obstructive jaundice. *Ann Surg*, 1995, 221(3): 265-271.
- 25 Ettinghausen SE, Schwartzentruber DJ, Sindelar WF. Evolving strategies for the treatment of adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Gastroenterol*, 1995, 21(1): 48-60.
- 26 郑树国, 伍振平, 李智华. 不能切除的胰腺癌行胰周动脉结扎及区域性化疗的临床应用报告. *肝胆外科杂志*, 1999, 7(1): 23-25.
- 27 Hanyu F, Nakamura M. Clinical study of controlled-release preparation of mitomycin C in the treatment of inoperable cancer patients. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1988, 15(11): 3087-3093.
- 28 Taschereau R, Roy R, Pouliot J. Relative biological effectiveness enhancement of a ¹²⁵I brachytherapy seed with characteristic x rays from its constitutive materials. *Med P Hys*, 2002, 29: 1397-1402.
- 29 Gelblum DY, Potters L, Ashley R, et al. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 45: 57-67.
- 30 Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, et al. Chemical splanchicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg*, 1993, 217(5): 447-457.
- 31 Lillemoe KD, Pitt HA. Palliation. Surgical and otherwise. *Cancer*, 1996, 78: 605-614.
- 32 金焰, 付德庆, 莫一我, 等. 腹腔镜经胸内脏神经切断术治疗晚期胰腺癌疼痛的临床应用研究(附 12 例报告). *中国内镜杂志*, 2000, 6(5): 73-75.

(收稿日期 2006-03-22)

(修回日期 2006-04-11)