

• 综述 •

胰头区恶性肿瘤术后预后因素的研究进展



冉东辉, 娄子彦, 耿诚, 徐新建

新疆医科大学第一附属医院胰腺外科(乌鲁木齐 830054)

【摘要】目的 探讨包含壶腹部、胆管下段、胰头部、钩突部和胰颈部5个部位在内的胰头区恶性肿瘤术后的预后影响因素。**方法** 对近年国内外有关该区域恶性肿瘤研究的文献结果进行归纳综述。**结果** 壶腹部、胆管下段、胰头部、钩突部和胰颈部恶性肿瘤的预后与其病变部位、肿瘤直径、神经侵犯、血管侵犯、淋巴转移、病理学及组织学分型和切缘状态存在相关性。肿瘤位置及病理学分型的不同使其神经血管侵犯率、淋巴转移率和R0切除率存在差异。**结论** 通过对肿瘤病变部位、肿瘤直径、神经侵犯、血管侵犯、淋巴转移、病理及组织学分型和切缘状态的总结分析,可提高对该区域肿瘤的临床预判准确性,有利于术前选择恰当的手术方式,术后制定更为合理的辅助治疗方案,提高人们对该区域肿瘤治疗的针对性,改善预后,以便更好地服务于临床工作。

【关键词】 胰头癌; 壶腹癌; 胆管下段癌; 胰十二指肠切除术; 预后; 综述

Prognostic factors of malignant tumors in the head of pancreas after operation

RAN Donghui, LOU Ziyang, GENG Cheng, XU Xinjian

Department of Pancreatic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, P. R. China

Corresponding author: XU Xinjian, Email: xxj0991@163.com

【Abstract】Objective To explore the prognostic factors of malignant tumors in ampulla, lower bile duct, head of pancreas, uncinata process, and neck of pancreas after operation. **Method** The recent literatures on malignant tumors in this region at home and abroad were summarized. **Results** The prognosis of five groups of malignant tumors in ampulla, lower bile duct, head of pancreas, uncinata process, and neck of pancreas was correlated with their origin, growth site, tumor diameter, nerve invasion, vascular invasion, lymphatic metastasis, pathological and histological classification, and cutting edge status. The different location and pathological classification of tumors made the different neurovascular invasion rate, lymphatic metastasis rate, and R0 resection rate. **Conclusions** By summarizing and analyzing the origin, growth site, diameter, nerve invasion, vascular invasion, lymphatic metastasis, pathological and histological classification, and cutting edge status of tumors, we can improve the clinical prediction of tumors in this region, select appropriate surgical methods before operation, and formulate more reasonable adjuvant treatment plan after operation, in order to improve the pertinence of the treatment of tumors in this region, improve the prediction, and finally better serve the clinical work.

【Keywords】 pancreatic head cancer; ampullary cancer; lower bile duct cancer; pancreaticoduodenectomy; prognosis; review

在临床中,壶腹部、胆管下段、胰头部、钩突部以及胰颈部的恶性肿瘤的临床表现及解剖部位相近、预后差并且区分较为困难,唯一可能根治的治疗方法仍是胰十二指肠切除术(pancreaticoduodenectomy, PD),因此将此区域的肿瘤统称为胰头区肿瘤。胰头区肿瘤早期多无特异性的临床症状,肿瘤恶性程度高,进展快,多数患者就诊时已经发

展至局部晚期或者发生远处转移,从而使肿瘤无法进行根治性手术切除。临床上以胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)最为常见,其次是壶腹癌以及远端胆管癌^[1-2]。近年,胰头区肿瘤的发病率呈逐步上升趋势,虽然其术后并发症发生率及围手术期死亡率较前明显改善,但是肿瘤长期生存率却无显著改善,特别是胰腺区恶性肿瘤。那么,影响患者预后的因素有哪些?如何提高患者的长期生存率?解决这些问题对我们当今外科医生来说刻不容缓。因此,笔者现就胰头区肿瘤

DOI: 10.7507/1007-9424.201909055

通信作者: 徐新建, Email: xxj0991@163.com

行 PD 后相关预后因素的研究进展作如下综述。

1 肿瘤病变部位

由于肿瘤病变部位的不同(图 1),胰头区肿瘤的预后也往往不同。研究^[3-4]表明,胰腺肿瘤的预后最差,壶腹部及胆管下段肿瘤的预后相对较好。其中胰头部恶性肿瘤又可根椐位置分为 3 类:胰头近壶腹部、胰腺钩突部和胰头颈部。胰腺钩突部肿瘤易侵犯肠系膜上动脉(superior mesenteric artery, SMA),并沿 SMA 后方侵犯至肠系膜根部左侧,预后也较差^[5];El Nakeeb 等^[6]通过对 157 例胰头癌患者的研究发现,钩突组[单纯钩突癌(pure uncinat process carcinoma, PUPC)]显微镜下局部残留肿瘤的患者例数明显多于胰头合并钩突组[胰头钩突联合癌(combined head and uncinat process carcinoma, CPHUC)]与胰头组[单纯胰头癌(pure pancreatic head carcinoma, PPHC)],差异有统计学意义($P<0.001$);PUPC 组的复发率为 54.2%,CPHUC 组为 34.8%,PPHC 组为 22.7%($P=0.007$);PPHC 组的中位生存期为 19 个月,CPHUC 组为 16 个月,PUPC 组为 14 个月($P=0.02$)。Liu 等^[7]的研究同样发现,钩突部癌与非钩突胰头癌患者相比,钩突部癌患者的血管受侵率及 R1 切除率明显较高,术后的局部复发率更高($P=0.002$),局部复发发生时间更早。而胰颈癌多发生在由肝总动脉(common hepatic artery, CHA)、胃十二指肠动脉(gastroduodenal artery, GDA)和门静脉(portal vein, PV)包围的小区域中,易沿此区域侵犯血管及淋巴组织。Hirono 等^[8]在对 63 例胰颈癌患者的调查研究中证实了这一说法,他们发现:胰颈癌患者影像学 and 病理学提示的 PV 和(或)肠系膜上静脉(Superior mesenteric vein, SMV)受侵率显著高于胰头癌患者($P=0.005$),是患者术后独立的不良预后因素。由于腹主动脉表面腹腔干(celiac artery, CA)和 SMA 根部有腹腔神经节及粗大的神经纤维行走,导致胰颈和钩突部癌容易沿此处神经侵犯 CA 及 SMA 根部^[9],使其手术机会降低,手术难度加大。因此,目前学者普遍认为:由于钩突部

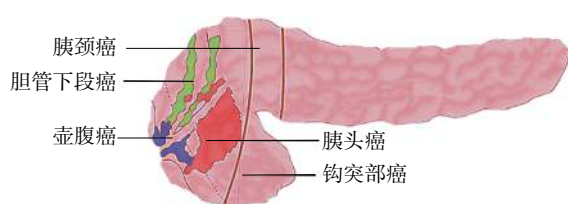


图 1 示胰头区肿瘤的病变部位

及胰颈部的解剖部位特殊,彻底清扫困难,从而导致该区域肿瘤术后局部复发更为常见,生存率更低,预后更差^[6,8]。

2 肿瘤直径

大量研究指出,肿瘤直径与临床治疗、病理分期以及患者的预后密切相关^[10-12]。El Nakeeb 等^[10]通过对 228 例因壶腹周围腺癌接受 PD 治疗的患者的随访得出:较小的肿瘤以及 R0 切除是存活 ≥ 5 年的独立因素。由于肿瘤生长部位及其生物学特性的不同,使得胰腺肿瘤的直径常大于胆管下段及腹部的肿瘤^[13]。多项研究表明,在 PDAC 的预后因素中,肿瘤直径是预测胰腺癌临床预后的重要参数之一^[14]。在发表的论文中,PDAC 直径的界点从 2、2.5、3、4 到 5 cm 不等,通常将最大直径 ≤ 2 cm 的肿瘤定义为小 PDAC^[11]。大量研究表明,肿瘤 > 2 cm 具有预后意义^[10]。有学者^[11]指出,肿瘤直径 > 2 cm 的 PDAC 患者,其生存率较低,推测肿瘤直径可预测肿瘤的进展情况,与疾病确诊早晚呈正比。但是也有一些学者未能证实这一发现^[15-16]。meta 分析提供了一种增加统计功效和解决结论不一致的方法。Li 等^[12]在纳入了 28 项观察性研究、共涉及 23 945 例 PDAC 患者的 meta 分析中发现,PDAC 直径 > 2 cm 是手术切除后预后不良的独立预测因素,且与更具侵袭性的肿瘤生物学行为也有关。这些发现证实了目前美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)分期中 T 分期的有效性,其中 2 cm 的界值是决定胰腺肿瘤分为 T1 或 T2 期的唯一因素^[17]。因此,可利用肿瘤直径来指导临床工作者对患者的预后评估。

3 淋巴结转移

淋巴转移是大多数恶性肿瘤常见的转移方式。多项研究提示,局部淋巴结转移是胰头区肿瘤术后的主要预后因素^[10,18]。淋巴结转移阳性患者的 5 年整体存活率为 0~41%,而无淋巴结转移的病例则为 67%~81%,淋巴结侵犯是导致患者长期存活率较低的主要因素^[19]。Hatzaras 等^[18]发现,淋巴结侵犯在胰头癌中最常见,大约占 68%;其次是胆管癌(33%)和壶腹部肿瘤(45%)。近年来,大量文献^[20-24]报道,淋巴结数目、淋巴结比率(lymph node ratio, LNR)、淋巴结转移部位以及阳性淋巴结的对数概率(log odds of positive lymph nodes, LODDS)均是衡量患者淋巴转移术后生存预后的主要方法。然而,哪一种方法最能反映阳性淋巴结与胰头

区肿瘤患者预后的关系?目前临床研究中尚无定论。有学者^[20]通过对65例壶腹周围癌术后患者的临床资料进行单因素分析发现:4枚以上阳性淋巴结患者的术后预后较差,阳性淋巴结数目比阳性淋巴结位置更具实用性,是重要的预后相关因素。而更多的学者得出,LNR是壶腹周围癌术后显著的预后因素^[21-22]。Malleo团队^[23]的研究发现,阳性淋巴结的数量比LNR更能预测肿瘤患者的生存率;SMA近端淋巴结转移具有显著的预后价值,淋巴结转移部位越多生存率越低。最近,Agalar等^[24]的研究发现,LODDS是一种新的淋巴结状态预测指标。该研究纳入的壶腹癌患者的平均存活时间为72.7个月;1、3和5年存活率分别为93%、65%和45%;平均LODDS值为 -1.0466 ± 0.51 ;该研究团队认为,LODDS与总生存率(overall survival rate, OS)具有很强的相关性。还有学者^[25]的研究表明,淋巴结中存在孤立或微转移的肿瘤细胞,他们通过免疫组织化学的方法在淋巴结转移阴性的病理切块组织中发现了“淋巴结微转移瘤”的存在,并证实其为患者术后复发及预后的独立危险因素。该研究通过对44例患者的随访发现,淋巴结微转移患者的中位生存期仅为11个月,5年存活率为0;而无淋巴结微转移的患者,其中位生存期为63个月,5年存活率达59%;这些患者的生存曲线与病理学检查中N1期患者的生存曲线相似;在淋巴结微转移的病例中,患者术后更易出现肿瘤复发的情况,且术后生存率更差^[26]。

以上研究表明,阳性淋巴结转移是影响胰头区肿瘤患者预后的主要危险因素,与预后密切相关。曾有部分学者^[27-28]发现,仅有第1站淋巴结转移患者的预后显著优于淋巴结转移至第2站和第3站的患者,适当的淋巴结清扫可以改善胰腺癌患者的预后。然而,目前研究中关于术中淋巴结的清扫方式和程度并无系统的报道。国际胰腺外科研究小组(international study group of pancreatic surgery ISGPS)的一项共识声明:胰头区肿瘤的标准淋巴结切除术包括5、6、8a、12b、12c、13a、13b、14a、b(沿SMA右侧)、17a和17b组^[29]。但是,7、9、10和11组不是标准淋巴结切除术的一部分,包括主动脉旁淋巴结在内的切除术仍有争议。有研究者^[30]认为,16组淋巴结阳性与患者的低生存率有关,患者从手术切除中并无显著获益;也有学者^[31]认为,16组淋巴结阳性患者接受手术切除可能受益,因此建议切除。截至目前,有几个著名医疗中心开展了关于标准和扩大淋巴结清扫范围的随机对照

试验研究(RCT)。Pedrazzoli等^[32]的研究表明:在不增加并发症发生率和死亡率的情况下可以进行扩大淋巴结切除术,2组之间的总生存率相似;但是,在淋巴结阳性患者中,扩大清扫有提高生存率的趋势。然而,约翰·霍普金斯医院^[33]的另一项RCT研究结果表明,扩大淋巴结切除术与并发症发生率和手术时间增加相关,但5年总生存率没有改善。来自梅奥诊所^[34]的试验报道称,随着淋巴结清扫范围的扩大,患者的生活质量下降,但生存预后并无显著改善。包括日本在内的多中心试验研究^[35]也显示:扩大淋巴结清扫区域对患者生存预后的影响不大。因以上研究尚缺乏强有力的循证医学证据,目前并未得到国际上的统一认可。笔者认为,具体切除范围应结合患者的合并症、年龄、肿瘤对血管的侵犯程度和CA19-9水平来综合评价。因此,我们期待今后能够有更高质量的RCT研究,以便提供更高的循证医学证据,以客观地评价扩大淋巴结清扫的价值及意义。然而,就目前情况而言,此项提议仍有困难。这需要研究者长期、不断的坚持和探索,以便制定出更加合理的淋巴结清扫范围。

4 血管侵犯

血管侵犯尤其是静脉侵犯对该区域肿瘤术后的预后影响最为重要。有文献^[36]报道:与远端胆管癌相比,静脉受侵是壶腹周围癌术后复发更为重要的危险因素。Kawaguchi等^[37]也指出:血管侵犯是影响患者生存率的主要预测指标($P=0.046$, $RR=4.40$),肝转移是影响患者生存期长短的重要因素。当然,肿瘤与周围血管系统之间的解剖关系是决定术中是否切除的关键因素。PD期间静脉切除的目的是获得更为准确的阴性切除边缘。早在1950年就有学者报道了SMV和PV的静脉切除和重建^[38]。Al-Haddad等^[39]的研究发现:对于接受伴或不伴有SMV和(或)PV切除的患者,其长期存活率是相似的。然而日本的一项研究^[40]发现,接受静脉切除的肿瘤患者的生存率显著高于未切除的患者,即使在老年患者中也是如此。值得注意的是,随着多模式治疗与血管切除相结合在临床中的广泛应用,更多的研究结果提示:联合静脉切除的手术治疗可显著改善胰腺癌患者的长期生存率^[41]。多个研究中心以及美国临床肿瘤学会均建议,对于交界性肿瘤行静脉切除术前进行新辅助治疗^[42-43]。然而,与静脉切除术相比,由于术后并发症发生率显著增加,动脉切除和重建仍存在争议。Mollberg

等^[44]的一项大型荟萃分析结果提示：任何类型的胰腺切除术联合动脉切除，与胰腺切除术中的标准切除或静脉切除相比，其围手术期死亡率和长期预后不良发生率显著增加，1 年和 3 年的生存率显著降低。因此，目前认为，SMA 或 CA 的侵犯仍是手术切除术的主要禁忌证。但随着医疗技术的发展，近年也有学者^[45-46]研究发现，在一些患者中联合动脉切除似乎是安全可行的，虽然预期寿命结果不理想，但与局部晚期胰腺癌患者相比、与姑息治疗相比仍具有生存优势。时至今日（2019 年），合并血管切除的胰腺癌手术越来越多地被用于治疗局部晚期疾病的患者。然而，要注意的是，血管切除的建议主要来自高容量中心，可能无法推广。此外，由于新辅助治疗使用的增加以及新化疗方案的出现，例如 FOLFIRINOX 和吉西他滨联合白蛋白紫杉醇，使得手术结果可能会继续改善，这些不同治疗的效果需要进一步评估。因此，我们必须保持多学科和多模式的治疗方法，特别是那些因治疗水平的发展而使其可能进一步改变手术的疾病领域。

5 神经侵犯

周围神经浸润长期以来都被认为是许多恶性肿瘤的预后危险因素。神经侵犯的程度与术后存活率密切相关。研究^[47]指出，在壶腹周围癌患者中，神经周围侵犯阳性的患者术后 5 年存活率仅为 0~29.2%，而神经侵犯阴性患者的 5 年存活率则高达 78.8%。Chandrasegaram 等^[3]对 142 例 PD 后患者的回顾性调查发现：神经侵犯以胰腺癌患者最为常见，发生率为 74%；壶腹癌神经侵犯率最低（34%）；胆管下段癌为 59%。1 项进行了多变量分析的研究^[18]结果指出，神经侵袭与壶腹癌患者的淋巴结转移及术后存活率显著相关（ $P < 0.001$ ），是患者预后的一个强预测因子。同样，Luchini 等^[48]的研究发现，神经周围浸润与壶腹癌的生存率和复发密切相关，可使患者的死亡风险增加 2 倍以上，并指出神经侵犯是重要的预后危险因素。但这些参数在 PDAC 中的价值方面，发表的相关研究很少。多项研究的单因素生存分析研究结果表明，无神经侵犯组的术后中位生存期明显优于神经侵犯组，而多因素分析却未能得出神经侵犯是影响预后的独立危险因素^[49-50]。

6 病理学及组织学分型

由于该区域存在明显的解剖和组织重叠，使得 PD 的标本十分复杂。因此，在临床诊治和病理学

诊断中，如何精确区分胰腺远端胆总管癌（distal pancreatic cholangiocarcinoma, DCBDC）与 PDAC 和壶腹腺癌（ampullary adenocarcinoma, AC）变得极具挑战性。而且，病理学家如何准确地报告其实际情况也存在争议。肿瘤在行病理学检查时，经常发现 DCBDC 可继发累及主胰管和（或）壶腹部，而在 PDAC 中继发性胆总管受累最为常见。因此，究竟是胰腺癌侵及胆管还是低位胆管癌侵及胰腺或者壶腹部，使我们难以准确地辨认肿瘤起源，这使得这 3 种癌症在诊治的过程中可能被错误分类^[14]。据统计，病理学检查结果表明，高达 39% 的胰头腺癌的肿瘤起源的分类是错误的^[51]。此外，病理学分型与壶腹部癌本身的生物学特性密切相关，壶腹部癌的病理学类型以腺癌多见，根据组织学的不同，壶腹部癌可分为肠型、胰胆管型和混合型 3 种^[52]。虽然壶腹部癌的组织学亚型在形态学、免疫组织化学及分子生物学上的差异已经被阐明，但是不同亚型在预后、对化疗的反应等方面是否存在差异尚不清楚^[53]。目前，大量研究认为，肠型壶腹部癌在组织学上与胃肠腺癌类似，其预后也与胃肠腺癌相似，且明显优于胰胆管型壶腹部癌；胰胆管型壶腹部癌的浸润性强，恶性程度与胰腺癌和胆管癌相似，预后往往较差^[53-54]。由于组织学亚型的不同使得壶腹部癌在化疗方案的选择上也有所不同。当然，也有部分学者希望能找到与预后有关的免疫组织化学标志物，但至今（2019 年）仍然没有得出统一结论。他们通过研究蛋白标志物，包括细胞角蛋白（cytokeratin, CK）7、CK20、CK17、CDX2、黏蛋白（mucin, MUC）1 和 MUC2 在原发壶腹部癌中的表达，以及分析它们在壶腹部癌病理亚型中的作用后发现：CK7、CK17 和 MUC1 是胰胆管亚型的主要标志物，而 CK20、CDX2 和 MUC2 是肠亚型的有用标志物；肠道亚型患者的预后优于胰胆管亚型和混合亚型；准确的壶腹部癌分型对患者的治疗和预后评估具有重要的临床意义^[55]。但是 Perysinakis 等^[56]通过对 47 例壶腹腺癌的研究发现：CK20 和 MUC1 只是在组织学检查以及确定组织学类型中起鉴别作用，这些免疫组织化学标志物均不具有预后意义。

7 切缘状态

肿瘤根治性切除最基本的要求是切缘阴性。然而，由于胰头区肿瘤周围解剖关系复杂且肿瘤生物学性质的不同，使得它的 R0 切除率较其他部位低。而且，目前对于微观边缘的定义缺乏共识，使

得研究报道中的 R1 切除率存在明显的差异。就以 0 mm 和 1 mm 定义 R0 切除而言,使用 0 mm 为边距时的 R0 切除率为 70%~74%,使用 1 mm 为边距时则降至 29%~49%^[57]。可见,准确了解切缘阳性的定义与提高 R0 切除率密切相关。国际抗癌同盟^[58]将 R1 定义为:手术标本的横断或游离边缘处存在微观肿瘤,即手术标本边缘镜下肿瘤残留。而 ISGPS 和英国皇家病理学家学会认为,手术标本边缘≤1 mm 范围内的肿瘤残留,不管是直接侵犯还是淋巴结转移阳性均作为 R1 切除^[59]。但是如果对于只有肿瘤压迫而无血管侵犯的肿瘤,按照英国皇家病理学家学会的定义则为 R1 切除,而实际上此种情况定义为 R0 切除更为准确;并且由于胰腺癌具有跳跃性转移等特点,因此即使 R0 切缘也很难保证达到实际的根治性切除。随着手术水平的提高,这一区域肿瘤的 R0 切除率较之前均有所提升,Chandrasegaram 等^[3]通过对 2010 前及 2010 年以后的 PD 后患者进行对比分析,测得胰腺恶性肿瘤的 R0 切除率由 46% 提高至 67%;而壶腹癌和胆管下段癌的 R0 切除率分别由 90% 和 82% 提高至 100%;不同癌症组之间的 R1 发生率有着显著差异。目前,多认为胰腺癌的 R1 切除率高于远端胆管癌和壶腹癌。与胆管癌和壶腹癌相比,胰腺癌的局部复发率也更高,预后更差,切缘状态与生存结果密切相关^[60-61]。虽然边缘阴性看似十分重要,但并非所有阳性边缘对生存率都有类似的影响。Delpero 等^[61]的报道称,尽管门静脉-肠系膜上静脉切缘(PV-SMVm)和肠系膜上动脉边缘(SMAm)阳性对无进展生存率的影响显著,但是胰头标本后缘阳性(SMA 近端的右侧腹膜后软组织)对无进展生存率没有影响。Strobel 等^[62]对纳入的 561 例患者的研究发现,在 R0、R1 (<1 mm) 和 R1 (直接侵犯)状态下,中位生存时间分别为 41.6、27.5 和 23.4 个月($P<0.000 1$),5 年生存率分别为 37.7%、30.1% 和 20.3%($P<0.000 1$);通过多变量分析得出:在新辅助治疗的情况下,肿瘤切除的边缘状态仍是肿瘤切除后生存率的重要独立危险因素。由于修订后的 R0 切除缺乏相关临床证据的支持,目前多使用于欧美地区。因此,迫切需要制定相关的国际共识,以便在今后的研究中实现其可比性。

8 小结与展望

综上所述,壶腹部、胆管下段、胰头部、钩突部和胰颈部恶性肿瘤的预后与其病变部位、肿瘤直径、神经侵犯、血管侵犯、淋巴结转移、病理学及组

织学分型、切缘状态等相关因素密切相关;肿瘤病变位置以及病理学分型的不同使其在神经血管侵犯率、淋巴结转移率和 R0 切除率上也存在差异。本综述通过对该类型肿瘤以上相关预后因素的研究、分析和归纳,使人们对该疾病的预后影响因素有了更充分的认识。同时,也在今后该区域肿瘤术前手术方式的选择(姑息性手术、根治性切除术、扩大切除术等)和术后辅助治疗方案(免疫疗法、化疗法、放疗法等)的制定领域为医务人员提供可靠的科学论据,使术前、术中以及术后的处理更具针对性。然而,经查阅文献发现,关于淋巴结清扫范围、动脉切除重建以及 R0 切除标准目前尚存在一定的争议。因此,期待在今后的科研中,有更多且更有价值的多中心、前瞻性研究对这些内容进行客观、系统和科学的评价,以为今后的临床工作中提供可靠的诊疗依据。与此同时,随着国家医疗条件的改善,全民体检工作的开展,此区域疾病的早期发现和早期治疗成为可能;此外,分子生物学的发展以及纳米技术的兴起,也使分子靶向治疗成为了可能,有望进一步提高该区域肿瘤患者术后的整体存活率。

重要声明

利益冲突声明:本文全体作者阅读并理解了《中国普外基础与临床杂志》的政策声明,我们没有相互竞争的利益。

作者贡献声明:冉东辉负责研究设计、数据收集、结果分析及论文撰写;娄子彦负责数据收集;耿诚负责论文指导及修改;徐新建指导论文设计、修改及审阅。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- 2 Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, *et al*. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*, 2006, 140(5): 764-772.
- 3 Chandrasegaram MD, Chiam SC, Chen JW, *et al*. Distribution and pathological features of pancreatic, ampullary, biliary and duodenal cancers resected with pancreaticoduodenectomy. *World J Surg Oncol*, 2015, 13(1): 85.
- 4 Bourguoin S, Ewald J, Mancini J, *et al*. Predictors of survival in ampullary, bile duct and duodenal cancers following pancreaticoduodenectomy: a 10-year multicentre analysis. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(7): 1247-1255.
- 5 高文涛,李海峰,奚春华,等.腹腔镜下动脉优先、钩突优先入路:一种提高胰头癌动脉周围廓清率的简易安全方法. *腹腔镜外科杂志*, 2017, 22(8): 568-573.
- 6 El Nakeeb A, Roshdy S, Ask W, *et al*. Comparative study between uncinate process carcinoma and pancreatic head carcinoma after pancreaticoduodenectomy (clinicopathological features and surgical outcomes). *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(134): 1748-1755.

- 7 Liu C, Tian X, Xie X, *et al.* Comparison of uncinate process cancer and non-uncinate process pancreatic head cancer. *J Cancer*, 2016, 7(10): 1242-1249.
- 8 Hirono S, Kawai M, Okada K, *et al.* Pancreatic neck cancer has specific and oncologic characteristics regarding portal vein invasion and lymph node metastasis. *Surgery*, 2016, 159(2): 426-440.
- 9 Zheng Z, Tan C, Chen Y, *et al.* Impact of different surgical procedures on survival outcomes of patients with adenocarcinoma of pancreatic neck. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0217427.
- 10 El Nakeeb A, El Sorogy M, Ezzat H, *et al.* Predictors of long-term survival after pancreaticoduodenectomy for peri-ampullary adenocarcinoma: a retrospective study of 5-year survivors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(5): 443-449.
- 11 Marchegiani G, Andrianello S, Malleo G, *et al.* Does size matter in pancreatic cancer?: reappraisal of tumour dimension as a predictor of outcome beyond the TNM. *Ann Surg*, 2017, 266(1): 142-148.
- 12 Li D, Hu B, Zhou Y, *et al.* Impact of tumor size on survival of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 985.
- 13 Gonzalez RS, Bagci P, Basturk O, *et al.* Intrapancreatic distal common bile duct carcinoma: analysis, staging considerations, and comparison with pancreatic ductal and ampullary adenocarcinomas. *Mod Pathol*, 2016, 29(11): 1358-1369.
- 14 Kurata M, Honda G, Murakami Y, *et al.* Retrospective study of the correlation between pathological tumor size and survival after curative resection of T3 pancreatic adenocarcinoma: proposal for reclassification of the tumor extending beyond the pancreas based on tumor size. *World J Surg*, 2017, 41(11): 2867-2875.
- 15 de Jong MC, Li F, Cameron JL, *et al.* Re-evaluating the impact of tumor size on survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *J Surg Oncol*, 2011, 103(7): 656-662.
- 16 Kim J, Reber HA, Dry SM, *et al.* Unfavourable prognosis associated with K-ras gene mutation in pancreatic cancer surgical margins. *Gut*, 2006, 55(11): 1598-1605.
- 17 Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, *et al.* Multi-institutional validation study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) changes for T and N staging in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*, 2017, 265(1): 185-191.
- 18 Hatzaras I, George N, Muscarella P, *et al.* Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(4): 991-997.
- 19 Sakata E, Shirai Y, Yokoyama N, *et al.* Clinical significance of lymph node micrometastasis in ampullary carcinoma. *World J Surg*, 2006, 30(6): 985-991.
- 20 刘宁, 梁寒, 张汝鹏, 等. 淋巴结转移数目是 Vater 壶腹癌术后显著的预后指标. *中华胃肠外科杂志*, 2007, 10(4): 350-352.
- 21 Kim H, Kwon W, Kim JR, *et al.* Recurrence patterns after pancreaticoduodenectomy for ampullary cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2019, 26(5): 179-186.
- 22 Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, Segales-Rojas P, *et al.* Comparison of 3 ways of dissecting the pancreatoduodenectomy specimen and their impact in the lymph node count and the lymph node metastatic ratio. *Int J Surg Pathol*, 2018, 26(8): 707-713.
- 23 Malleo G, Maggino L, Capelli P, *et al.* Reappraisal of nodal staging and study of lymph node station involvement in pancreaticoduodenectomy with the Standard International Study Group of Pancreatic Surgery definition of lymphadenectomy for cancer. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(2): 367-379.e4.
- 24 Agalar C, Aysal A, Unek T, *et al.* The role of log odds of positive lymph nodes in predicting the survival after resection for ampullary adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res*, 2019, [Epub ahead of print].
- 25 Kafuchová J, Bober J, Kafuch V, *et al.* Significance of lymph node micrometastasis in pancreatic cancer patients. *Eur Surg Res*, 2012, 48(1): 10-15.
- 26 Choi SB, Han HJ, Park P, *et al.* Systematic review of the clinical significance of lymph node micrometastases of pancreatic adenocarcinoma following surgical resection. *Pancreatol*, 2017, 17(3): 342-349.
- 27 Wentz SC, Zhao ZG, Shyr Y, *et al.* Lymph node ratio and preoperative CA 19-9 levels predict overall survival and recurrence-free survival in patients with resected pancreatic adenocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*, 2012, 4(10): 207-215.
- 28 方向, 麦刚, 刘忠亮, 等. 胰腺癌淋巴结转移情况对预后的影响. *肝胆胰外科杂志*, 2017, 29(1): 27-31.
- 29 Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, *et al.* Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 2014, 156(3): 591-600.
- 30 马继春, 姚继彬, 杨健, 等. 胰腺癌患者胰腺切除术后腹主动脉旁淋巴结状态与其预后及临床病理特征的关系. *肿瘤防治研究*, 2017, 44(10): 665-671.
- 31 Yamada S, Nakao A, Fujii T, *et al.* Pancreatic cancer with paraaortic lymph node metastasis: a contraindication for radical surgery? *Pancreas*, 2009, 38(1): e13-e17.
- 32 Pedrazzoli S, DiCarlo V, Dionigi R, *et al.* Standard versus extended lymphadenectomy associated with pancreatoduodenectomy in the surgical treatment of adenocarcinoma of the head of the pancreas: a multicenter, prospective, randomized study. Lymphadenectomy Study Group. *Ann Surg*, 1998, 228(4): 508-517.
- 33 Yeo CJ, Cameron JL, Sohn TA, *et al.* Pancreaticoduodenectomy with or without extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma: comparison of morbidity and mortality and short-term outcome. *Ann Surg*, 1999, 229(5): 613-624.
- 34 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. *Surgery*, 2005, 138(4): 618-628.
- 35 Nimura Y, Nagino M, Takao S, *et al.* Standard versus extended lymphadenectomy in radical pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: long-term results of a Japanese multicenter randomized controlled trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(3): 230-241.
- 36 Woo SM, Ryu JK, Lee SH, *et al.* Recurrence and prognostic factors of ampullary carcinoma after radical resection: comparison with distal extrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(11): 3195-3201.
- 37 Kawaguchi T, Ochiai T, Ikoma H, *et al.* Prognostic impact of histological blood vessel invasion in patients with ampullary adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology*, 2010, 57(104): 1347-1350.

- 38 Asada S, Itaya H, Nakamura K, *et al.* Radical pancreatoduodenectomy and portal vein resection. Report of two successful cases with transplantation of portal vein. *Arch Surg*, 1963, 87: 609-613.
- 39 Al-Haddad M, Martin JK, Nguyen J, *et al.* Vascular resection and reconstruction for pancreatic malignancy: a single center survival study. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(9): 1168-1174.
- 40 Kanda M, Fujii T, Suenaga M, *et al.* Pancreatoduodenectomy with portal vein resection is feasible and potentially beneficial for elderly patients with pancreatic cancer. *Pancreas*, 2014, 43(6): 951-958.
- 41 Katz MH, Wang H, Fleming JB, *et al.* Long-term survival after multidisciplinary management of resected pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(4): 836-847.
- 42 Tang K, Lu W, Qin W, *et al.* Neoadjuvant therapy for patients with borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of response and resection percentages. *Pancreatol*, 2016, 16(1): 28-37.
- 43 Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, *et al.* Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2541-2556.
- 44 Mollberg N, Rahbari NN, Koch M, *et al.* Arterial resection during pancreatotomy for pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*, 2011, 254(6): 882-893.
- 45 Sonohara F, Yamada S, Takami H, *et al.* Novel implications of combined arterial resection for locally advanced pancreatic cancer in the era of newer chemo-regimens. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(10): 1895-1900.
- 46 Del Chiaro M, Rangelova E, Halimi A, *et al.* Pancreatotomy with arterial resection is superior to palliation in patients with borderline resectable or locally advanced pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*, 2019, 21(2): 219-225.
- 47 方圆, 许雪峰, 纪元, 等. 壶腹周围癌预后相关危险因素分析. *中国实用外科杂志*, 2012, 32(8): 652-654, 666.
- 48 Luchini C, Veronese N, Nottegar A, *et al.* Perineural invasion is a strong prognostic moderator in ampulla of Vater carcinoma: a meta-analysis. *Pancreas*, 2019, 48(1): 70-76.
- 49 Schnelldorfer T, Ware AL, Sarr MG, *et al.* Long-term survival after pancreatoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg*, 2008, 247(3): 456-462.
- 50 Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, *et al.* Total pancreatotomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival. *Ann Surg*, 2009, 250(2): 282-287.
- 51 Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, *et al.* Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? *Ann Surg*, 1995, 221(1): 59-66.
- 52 Soer E, Brosens L, van de Vijver M, *et al.* Dilemmas for the pathologist in the oncologic assessment of pancreatoduodenectomy specimens: an overview of different grossing approaches and the relevance of the histopathological characteristics in the oncologic assessment of pancreatoduodenectomy specimens. *Virchows Arch*, 2018, 472(4): 533-543.
- 53 Leo JM, Kalloger SE, Peixoto RD, *et al.* Immunophenotyping of ampullary carcinomata allows for stratification of treatment specific subgroups. *J Clin Pathol*, 2016, 69(5): 431-439.
- 54 Fernández Moro C, Fernandez-Woodbridge A, Alistair D'souza M, *et al.* Correction: immunohistochemical typing of adenocarcinomas of the pancreatobiliary system improves diagnosis and prognostic stratification. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0171283.
- 55 刘芳芳, 沈丹华, 王汉林, 等. 联合应用蛋白标志物鉴定壶腹癌病理亚型及其临床意义. *中华病理学杂志*, 2019, 48(2): 92-97.
- 56 Perysinakis I, Minaidou E, Leontara V, *et al.* Differential expression of β -Catenin, EGFR, CK7, CK20, MUC1, MUC2, and CDX2 in intestinal and pancreatobiliary-type ampullary carcinomas. *Int J Surg Pathol*, 2017, 25(1): 31-40.
- 57 Ansari D, Tingstedt B, Andersson B, *et al.* Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. *Future Oncol*, 2016, 12(16): 1929-1946.
- 58 Adsay NV, Bagci P, Tajiri T, *et al.* Pathologic staging of pancreatic, ampullary, biliary, and gallbladder cancers: pitfalls and practical limitations of the current AJCC/UICC TNM staging system and opportunities for improvement. *Semin Diagn Pathol*, 2012, 29(3): 127-141.
- 59 Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, *et al.* Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery*, 2014, 155(6): 977-988.
- 60 Tummers WS, Groen JV, Sibinga Mulder BG, *et al.* Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. *Br J Surg*, 2019, 106(8): 1055-1065.
- 61 Delpero JR, Bachellier P, Regenet N, *et al.* Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford)*, 2014, 16(1): 20-33.
- 62 Strobel O, Hank T, Hinz U, *et al.* Pancreatic cancer surgery: the new r-status counts. *Ann Surg*, 2017, 265(3): 565-573.

收稿日期: 2019-09-14 修回日期: 2019-12-15
 本文编辑: 罗云梅