

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00376

## 十二指肠乳头肿瘤术前病变性质预测因子

李 婧,蔡全才,朱 伟,李兆申\*

第二军医大学长海医院消化内科,上海 200433

**[摘要]** **目的:**建立十二指肠乳头肿瘤术前病变性质预测模型,并筛选主要预测因子。**方法:**采用病例对照研究设计,以十二指肠乳头恶性肿瘤患者为病例组,十二指肠乳头良性肿瘤患者为对照组。研究对象均来自长海医院。通过查阅病历和面谈等方式调查其人口学特征、初诊时的主要临床表现、实验室检查结果和影像学检查结果。采用 $\chi^2$ 检验、*t*检验或方差分析等方法进行单因素分析。选择单因素分析中*P*值小于或等于0.25的因素进行多因素分析,建立病变性质 Logistic 回归预测模型。**结果:**共纳入199例经病理证实的十二指肠乳头肿瘤患者。其中,病例组166例,对照组33例。血红蛋白含量(Hb)、总胆红素(Tbil)、直接胆红素(Dbil)、门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)和癌胚抗原(CEA)是病变性质的独立预测因子,其OR值(95%可信限)分别为0.981(0.959~1.003)、0.867(0.794~0.948)、1.207(1.075~1.355)、1.028(1.008~1.048)、0.996(0.992~1.000)、1.002(1.000~1.004)和0.974(0.953~0.994)。**结论:**包含Hb、Tbil、Dbil、AST、AKP、GGT和CEA的Logistic回归模型可以在术前较为准确地预测十二指肠乳头肿瘤的病变性质,其临床应用价值有待于进一步验证。

**[关键词]** 十二指肠乳头肿瘤;预测模型;Logistic回归

**[中图分类号]** R 735.31 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)04-0376-04

### Preoperative predictors for nature of duodenal papillary tumors

LI Jing, CAI Quan-cai, ZHU Wei, LI Zhao-shen\*

Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[ABSTRACT]** **Objective:** To establish a preoperative forecasting model for the nature of duodenal papillary tumors and to discuss its main predictors. **Methods:** A case-control study was conducted; the case group included patients with malignant duodenal papillary tumors and the control group included patients with benign duodenal papillary tumors. All the patients were from Changhai Hospital. Data of patients, including the demographic characteristics, clinical symptoms during onset, laboratory findings, and radiological data, were collected by face-to-face interviews or by reviewing the medical history. Chi-square, *t*-test or ANOVA were employed to performed univariate analysis. All factors with *P* values less than or equal to 0.25 in the univariate analysis were used as independent variables for multivariate analysis, and a Logistic regression forecasting model for the nature of duodenal papillary tumors was established. **Results:** Totally 199 patients with pathologically-confirmed duodenal papillary tumors were included in the present study, with 166 in the case group and 33 in the control group. Multivariate analysis showed that hemoglobin(Hb), total bilirubin(Tbil), direct bilirubin(Dbil), aspartate transferase(AST), alkaline phosphatase(AKP), gamma glutamyl transpeptidase(GGT), and carcinoembryonic antigen(CEA) were independent predictors for nature of duodenal papillary tumors, with their odds ratios (95% confidence interval) being 0.981 (0.959, 1.003), 0.867(0.794, 0.948), 1.207(1.075, 1.355), 1.028(1.008, 1.048), 0.996(0.992, 1.000), 1.002(1.000, 1.004), and 0.974(0.953, 0.994), respectively. **Conclusion:** The Logistic regression model, which takes into consideration of Hb, Tbil, Dbil, AST, AKP, GGT, and CEA, can be used to predict the nature of duodenal papillary tumors, and its clinical value need to be further studied.

**[KEY WORDS]** duodenal papillary tumor; predictive model; Logistic regression

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(4): 376-379]

十二指肠乳头肿瘤是指发生在十二指肠乳头区域(包含乳头内胆管和胰管)的肿瘤,其发病率虽低,但近年来呈明显上升趋势<sup>[1-3]</sup>。十二指肠乳头肿瘤按其病变性质可分为良性和恶性<sup>[4-5]</sup>。良性肿瘤包括腺瘤、脂肪

瘤、纤维瘤、错构瘤、间质瘤等,以腺瘤最为常见。恶性肿瘤几乎都是腺癌,淋巴瘤和神经内分泌肿瘤等恶性肿瘤少见。临床上对于不同病变性质的肿瘤所采取的治疗方案存在很大差别<sup>[2,4,6]</sup>。对于良性肿瘤,通常采

**[收稿日期]** 2007-10-10 **[接受日期]** 2008-04-03

**[作者简介]** 李 婧, 硕士. E-mail: Leejing1006@163.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-25070552, E-mail: zhsl@81890.net

用局部切除术或内镜下十二指肠乳头切除术,创伤小,远期疗效与胰十二指肠切除术相近。对于恶性肿瘤,传统的方法是行胰十二指肠切除术。这是一种复杂且创伤很大的腹部手术,容易出现胰瘘、胆瘘、肝肾功能不全和大出血等并发症,其并发症的发生率为27%~50%,病死率为5%<sup>[6-7]</sup>。所以,术前准确判断肿瘤的病变更性质将有助于临床医生选择合理的治疗方案。然而,目前尚缺乏术前有效判断十二指肠乳头肿瘤病变性质的方法<sup>[4,7-10]</sup>。本研究拟采用病例对照研究设计,通过比较十二指肠乳头肿瘤不同病变性质的临床表现、实验室检查结果和影像学检查结果的差异,建立肿瘤术前病变性质预测模型。由于综合了临床多方面信息,本研究结果预期较现有单一诊断指标具有更高的鉴别诊断价值。这必将有助于十二指肠乳头肿瘤临床治疗方法的正确选择,在临床上具有重要的实际意义。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 收集第二军医大学长海医院1998年7月至2007年10月期间收治的十二指肠乳头肿瘤病例。所有病例均有明确的术后全瘤病理作为诊断依据,均为实验室检查指标存在异常变化和影像学及内镜检查证实为十二指肠乳头部或胆管系统存在异常征象。采用病例对照研究设计,病例组人群为十二指肠乳头恶性肿瘤患者,对照组人群为十二指肠乳头良性肿瘤患者。

1.2 调查内容及方法 采用自制的调查表,在知情同意情况下通过查阅病历和面谈等方式调查其年龄、性别等人口学特征、初诊时的主要临床表现、实验室检查结果和影像学检查结果。实验室检查结果包括血常规、肝功能、血淀粉酶、肿瘤标志物及凝血酶原时间等指标。影像学及内镜检查结果包括腹部B超、CT、MRCP、EUS、ERCP等。为保证调查质量,所有调查员都经过统一严格的培训,所有病例诊断都由临床专家进行最终审核。调查资料在输入时进行两次编码,两次录入计算机,并对每个变量做范围和逻辑校对,以确保数据质量。

1.3 统计学处理 应用SPSS 11.0软件进行统计处理。根据数据性质,分别采用 $\chi^2$ 检验、*t*检验或方差分析等方法进行单因素分析,比较上述各项调查因素在病例组和对照组中的暴露比例是否存在显著差异。选择单因素分析中*P*值小于或等于0.25的因素进行多因素Logistic回归分析,建立病变性质Logistic回归预测模型,并计算回归方程中各因素的OR值及其95%可信限。采用Hosmer-Lemeshow方法检验模型的拟合优度。所有统计学分析均采用双侧检验,*P*<

0.05被认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般情况 1998年7月至2007年10月期间共纳入199例十二指肠乳头肿瘤患者,其中男118例(59.3%),女81例(40.7%),年龄28~85岁,平均(59.5±11.8)岁。病例组(恶性肿瘤)166例(83.4%),包括十二指肠乳头腺癌164例和其他恶性肿瘤2例。对照组(良性肿瘤)33例(16.6%),包括十二指肠乳头腺瘤30例和其他良性肿瘤3例。

### 2.2 单因素分析

2.2.1 临床表现的比较 从表1可见,十二指肠乳头肿瘤患者常见症状包括黄疸(62.8%)、尿黄(56.3%)、上腹痛(46.7%)、食欲减退(45.2%)、消瘦(37.7%)、寒战发热(27.6%)、皮肤瘙痒(23.1%)和恶心(18.6%)。8例患者在诊断时无任何明显症状。恶性肿瘤患者比良性肿瘤患者在临床上更容易表现为黄疸、皮肤瘙痒、尿黄和白陶土样大便等症状(*P*<0.05)。

2.2.2 实验室检查结果的比较 从表2可见,白细胞、中性粒细胞、血清淀粉酶、癌胚抗原和凝血酶原时间等指标在良、恶性肿瘤之间差异不显著。恶性肿瘤组患者血红蛋白含量较良性肿瘤组低(*P*<0.05);总胆红素、直接胆红素、丙氨酸转氨酶、门冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶和CA19-9等指标恶性肿瘤组均显著高于良性肿瘤组(*P*<0.05)。

2.2.3 影像学及内镜检查结果的比较 影像学及内镜检查结果显示(表3),166例恶性肿瘤组中肝内胆管扩张110例,胆总管扩张133例;33例良性肿瘤组中肝内胆管扩张14例,胆总管扩张18例,两组数据差异显著(*P*<0.05)。

2.3 多因素分析 选择单因素分析中*P*≤0.25的因素作为多因素分析的候选变量,包括临床表现中的黄疸、皮肤瘙痒、白陶土样便和尿黄,实验室检查中的总胆红素、直接胆红素、丙氨酸转氨酶、门冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶、癌胚抗原、CA19-9、中性粒细胞和血红蛋白含量,以及影像学检查中的肝内胆管扩张和胆总管扩张。后退法逐步Logistic回归分析结果显示(表4),血红蛋白含量、总胆红素、直接胆红素、门冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶和癌胚抗原是十二指肠乳头肿瘤病变性质的独立预测因子,其OR值(95%可信限)分别为0.981(0.959~1.003)、0.867(0.794~0.948)、1.207(1.075~1.355)、1.028(1.008~1.048)、0.996(0.992~1.000)、1.002(1.000~1.004)和0.974(0.953~0.994)。模型拟合优度Hosmer-Lemeshow检验的统计量为4.419,自由度为8,*P*=

0.817,说明模型拟合良好。模型显著性检验 $P < 0.001$ , 模型诊断准确率为87.2%。

表1 良、恶性十二指肠乳头肿瘤患者临床症状比较

Tab 1 Comparison of clinical symptoms between benign and malignant tumors of the major duodenal papilla

(n)

Clinical Symptom	Benign(N=33)	Malignant(N=166)	$\chi^2$	P value
Jaundice	10	115	17.90	<0.001
Abdominal pain	18	75	0.97	0.325
Abdominal distention	7	22	0.83	0.361
Upper gastrointestinal bleeding	0	1	0.364	0.546
Melena	1	7	<0.01	1.000
Decreased food appetite	13	77	0.54	0.461
Weight loss	10	65	0.91	0.338
Itch	3	43	4.37	0.036
Fever	7	48	0.81	0.366
Kaolin stool	0	19	2.95	0.086
Nausea	6	31	<0.01	1.000
Emesia	5	25	<0.01	1.000
Debilitation	6	21	0.32	0.569
Urinary	10	102	10.85	0.001
Diarrhea	0	5	0.16	0.689
Symptomless	3	5	1.29	0.255

表2 良、恶性十二指肠乳头肿瘤患者实验室检查结果的比较

Tab 2 Comparison of laboratory data between benign and malignant tumors of the major duodenal papilla

( $\bar{x} \pm s$ )

Laboratory datum	Benign(N=33)	Malignant(N=166)	P value
White blood cell( $\times 10^9/L$ )	6.23 $\pm$ 2.74	6.58 $\pm$ 3.00	0.537
Neutrophil(%)	63.49 $\pm$ 16.22	66.75 $\pm$ 11.09	0.159
Hemoglobin $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	125.21 $\pm$ 24.78	114.40 $\pm$ 24.49	0.022
Total bilirubin $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$	49.13 $\pm$ 116.45	104.97 $\pm$ 104.97	0.008
Direct bilirubin $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$	33.08 $\pm$ 88.70	80.10 $\pm$ 83.75	0.004
Alanine aminotransferase $z_B/(U \cdot L^{-1})$	52.18 $\pm$ 64.77	133.59 $\pm$ 214.86	0.033
Aspartate aminotransferase $z_B/(U \cdot L^{-1})$	44.78 $\pm$ 46.40	92.05 $\pm$ 87.32	0.003
Alkaline phosphatase $z_B/(U \cdot L^{-1})$	220.75 $\pm$ 220.65	394.12 $\pm$ 328.70	0.004
$\gamma$ -glutamyltransferase $z_B/(U \cdot L^{-1})$	307.54 $\pm$ 393.61	643.53 $\pm$ 588.10	0.002
Carcino-embryonic antigen $\rho_B/(\mu g \cdot L^{-1})$	14.45 $\pm$ 62.46	5.01 $\pm$ 6.69	0.063
Carbohydrate antigen 19-9 $\rho_B/(\mu g \cdot L^{-1})$	44.03 $\pm$ 71.63	190.79 $\pm$ 303.48	0.010
Amylase $z_B/(U \cdot ml^{-1})$	141.61 $\pm$ 127.00	201.05 $\pm$ 284.36	0.332
Prothrombin time $t/s$	13.00 $\pm$ 2.04	12.71 $\pm$ 2.11	0.469

表3 良、恶性十二指肠乳头肿瘤患者影像学及内镜检查比较

Tab 3 Comparison of radiological and endoscopic data between benign and malignant tumors of the major duodenal papilla

(n)

Radiological and endoscopic datum	Benign(N=33)	Malignant(N=166)	$\chi^2$	P value
Dilatation of intrahepatic bile duct	14	110	5.20	0.022
Dilatation of bile common duct	18	133	8.28	0.004
Vessel wall thickening	1	4	<0.01	1.000
Dilatation of pancreatic duct	9	60	0.57	0.447
Abnormal echo on head of pancreas	4	19	<0.01	1.000
Cholecystitis	5	25	<0.01	1.000
Gallbladder enlargement	4	32	0.34	0.557
Cholelithiasis	5	14	0.98	0.320
Splenomegaly	5	19	0.17	0.672
Obstruction in inferior segment of bile common duct	3	39	0.99	0.319
Space occupying lesion of head of pancreas	0	9	0.28	0.596
Space occupying lesion of duodenum inferior segment	1	5	<0.01	1.000
Dilation above pars horizontalis duodeni	0	4	0.93	0.334
Space occupying lesion of papillae region	1	10	<0.01	1.000
Space occupying lesion of ampulla region	1	25	0.89	0.344

表4 多因素 Logistic 回归模型中的独立预测因子

Tab 4 Independent predictors in multivariate Logistic regression model

Predictor	OR	95% CI	P value
Hemoglobin	0.981	0.959,1.003	0.097
Total bilirubin	0.867	0.794,0.948	0.002
Direct bilirubin	1.207	1.075,1.355	0.001
Aspartate aminotransferase	1.028	1.008,1.048	0.005
Alkaline phosphatase	0.996	0.992,1.000	0.056
$\gamma$ -glutamyltransferase	1.002	1.000,1.004	0.085
Carcino-embryonic antigen	0.974	0.953,0.994	0.013

### 3 讨论

十二指肠乳头肿瘤具有良性和恶性之分<sup>[4-5]</sup>。由于不同病变性质肿瘤的临床表现、常规实验室检查和影像学检查结果类似,所以鉴别诊断十分困难。手术是十二指肠乳头肿瘤首选治疗方法,对于不同病变性质的肿瘤所采取的手术方式存在很大差别<sup>[2,4,6]</sup>。因此,术前准确判断其病变性质对于正确选用手术治疗方案具有重要临床价值。

目前,临床上诊断十二指肠乳头肿瘤的方法主要包括纤维十二指肠镜、B超和CT等<sup>[9]</sup>。由于病变部位特殊,十二指肠乳头肿瘤一般早期即可引起胆道梗阻症状。B超、CT能发现胆管末端梗阻以及梗阻以上的胆管扩张,但鉴别诊断价值不大。十二指肠镜可以直接观察到病变的部位、形态,并取材活检,对鉴别诊断具有重要价值。然而,无论是括约肌切开之前,还是切开之后,钳夹活检均不能排除深部组织的恶性诊断。文献报道内镜活检的假阴性率高达25%~85%<sup>[4,11-13]</sup>。所以,如果仅仅依靠内镜活检结果而决定是否采用肿瘤局部切除术,势必将扩大局部切除术的适用范围,而影响十二指肠乳头癌的疗效。

鉴于目前尚缺乏术前有效鉴别诊断的技术和方法,Kahaleh等<sup>[4]</sup>探讨了利用临床综合信息预测肿瘤恶性概率的可能。然而,研究结果未能发现特异性强的、有价值的预测因子。这可能与探讨的潜在预测因子多、而样本量过少有关。本研究采用病例对照研究设计,收集了199例十二指肠乳头肿瘤连续病例。研究发现血红蛋白含量、总胆红素、直接胆红素、门冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶和癌胚抗原为肿瘤病变性质的独立预测因子。在十二指肠乳头肿瘤病例中,恶性病例比良性病例更容易表现为高直接胆红素、门冬氨酸转氨酶、 $\gamma$ -谷

氨酰转氨酶和低血红蛋白含量、总胆红素、碱性磷酸酶、癌胚抗原。联合应用上述7个指标,在本研究人群中预测病变性质的准确率达到87.2%,术前鉴别诊断价值高于文献<sup>[4,11-13]</sup>报道的内镜活检价值。

本研究可能存在以下缺陷:(1)由于本研究属于单中心病例对照研究,所以可能存在选择偏倚;(2)由于条件限制,本研究收集到的良性病例数量少于恶性病例数量,导致对照组样本量过少;(3)本研究数据均是回顾性调查获得,所以可能存在信息偏倚。上述存在的缺陷可能导致研究结果难以外推。所以,本研究结果需要在外部人群中进行进一步验证。

### [参考文献]

- [1] Hung F C, Kuo C M, Chuah S K, Kuo C H, Chen Y S, Lu S N, et al. Clinical analysis of primary duodenal adenocarcinoma: an 11-year experience [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22: 724-728.
- [2] 赵守魁, 范正军, 王陆林. 十二指肠乳头肿瘤局部切除临床探讨 [J]. *医药论坛杂志*, 2007, 28: 1-2, 5.
- [3] 马瑞亮, 张 霆, 路 辉. 十二指肠乳头肿瘤的诊断和治疗 [J]. *中华普通外科杂志*, 2006, 21: 895.
- [4] Kahaleh M, Shami V M, Brock A, Conaway M R, Yoshida C, Moskaluk C A, et al. Factors predictive of malignancy and endoscopic resectability in ampullary neoplasia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 2335-2339.
- [5] 张 宁, 于 杰. 十二指肠乳头肿瘤诊治现状 [J]. *河北医药*, 2006, 28: 57-58.
- [6] Kobayashi A, Konishi M, Nakagohri T, Takahashi S, Kinoshita T. Therapeutic approach to tumors of the ampulla of Vater [J]. *Am J Surg*, 2006, 192: 161-164.
- [7] 刘允怡, 赖俊雄. 十二指肠乳头癌 [J]. *腹部外科*, 2005, 18: 134-135.
- [8] 施 骅, 施瑞文. 原发性十二指肠乳头癌的诊断 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16: 1102.
- [9] 李志伟, 周宁新, 冯玉泉, 顾万清, 张文智, 黄晓强. 十二指肠乳头肿瘤局部切除术的临床病理分析 [J]. *中华肝胆外科杂志*, 2003, 9: 470-472.
- [10] 杜晓辉, 李 荣, 蒋彦永, 陈 凛. 十二指肠乳头癌的诊断与外科治疗 [J]. *中国普通外科杂志*, 2006, 15: 134-136.
- [11] 李明杰, 郑英键, 何 涛. 局部切除术治疗十二指肠乳头肿瘤 [J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13: 435-437.
- [12] Lee S Y, Jang K T, Lee K T, Lee J K, Choi S H, Heo J S, et al. Can endoscopic resection be applied for early stage ampulla of Vater cancer [J]? *Gastrointest Endosc*, 2006, 63: 783-788.
- [13] Yoon S M, Kim M H, Kim M J, Jang S J, Lee T Y, Kwon S, et al. Focal early stage cancer in ampullary adenoma: surgery or endoscopic papillectomy [J]? *Gastrointest Endosc*, 2007, 66: 701-707.

[本文编辑] 贾泽军