



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.008
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract4018.shtml

· 胰腺外科专题研究 ·

进展期胰腺癌患者姑息性旁路手术后的预后因素分析

马湘, 曲林林, 张明进, 胡晓, 李坤

(青岛大学附属医院胆道外科, 山东 青岛 266003)

摘要

目的: 探讨进展期胰腺癌患者接受姑息性旁路手术后的预后影响因素。

方法: 回顾 2005 年 5 月—2013 年 6 月收治的 102 例接受旁路手术的进展期胰腺癌患者的临床资料, 分析患者术后的生存情况与预后影响因素。

结果: 全组患者的中位总生存时间 (OS) 为 8.7 个月, 生存分析显示, 疼痛程度轻微患者中位 OS 高于疼痛程度严重患者、ASA I/II 患者的中位 OS 高于 ASA III 级患者、C 反应蛋白 (CRP) 水平正常患者中位 OS 高于 CRP 升高患者、无转移患者中位 OS 高于肝/腹膜转移患者, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。单因素分析显示, 患者的中位 OS 与疼痛程度、ASA 分级、术中失血量、有无肝/腹膜转移、CRP 水平、CA19-9 水平、白蛋白 (ALB) 水平有关 (均 $P < 0.05$) ; COX 回归多因素分析显示, ASA III 级、重度疼痛、CRP ≥ 5 mg/L、肝/腹膜转移为影响患者术后生存的独立危险因素 (均 $P < 0.05$) 。

结论: ASA III 级、重度疼痛、高水平 CRP 及肝、腹膜转移是姑息性治疗的进展期胰腺癌预后不良的指标。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(9):1195-1199]

关键词

胰腺肿瘤; 姑息疗法; 预后; 因素分析, 统计学

中图分类号: R735.9

Prognostic factors in patients undergoing palliative bypass surgery for advanced pancreatic cancer

MA Xiang, QU Linlin, ZHANG Mingjin, HU Xiao, LI Kun

(Department of Biliary Surgery, the Affiliated Hospital, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266003, China)

Corresponding author: MA Xiang, Email: maxiang1717@163.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the factors affecting the prognosis of patients with advanced pancreatic cancer after bypass palliation.

Methods: The clinical data of 102 patients with advanced pancreatic cancer admitted from May 2005 to June 2013 who underwent palliative bypass surgery were reviewed. The postoperative survival status and prognostic factors were analyzed.

Results: The median overall survival (OS) for the entire group of patients was 8.7 months, and the results of survival analysis showed that the median OS in patients with milder pain was higher than in those with severe pain, in ASA I/II patients was higher than in ASA III ones, in patients with normal C-creative protein (CRP) level was higher than in those with high CRP level, and in patients without metastasis was higher than in those with liver/peritoneal metastases, and all the differences had statistical significance (all $P < 0.05$). Univariate analysis showed that the median OS of the patients was associated with the degree of pain, ASA classification,

收稿日期: 2014-05-12; 修订日期: 2014-08-06。

作者简介: 马湘, 青岛大学附属医院主治医师, 主要从事肝胆胰肿瘤方面的研究。

通信作者: 马湘, Email: maxiang1717@163.com

intraoperative blood loss, whether having liver/peritoneal metastases, and levels of CRP, CA19-9 and albumin (ALB) (all $P < 0.05$). Further, multivariate COX regression analysis identified that ASA class III, severe pain, CRP ≥ 5 mg/L and liver/peritoneal metastases were independent risk factors for prognosis of the patients.

Conclusion: ASA class III, severe pain, high CRP level and liver/peritoneal metastases are indicators for a poor prognosis in advanced pancreatic cancer patients after palliative surgery.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(9):1195-1199]

KEYWORDS Pancreatic Neoplasms; Palliative Care; Prognosis Factor Analysis, Statistical

CLC number: R735.9

胰腺癌仍然是主要的致命性恶性肿瘤之一，近年来发病率逐渐增高。手术切除是主要的治疗方法，术后 5 年生存率约 7%~25%。但手术切除率仅 10%~15%，大多数胰腺癌患者只能行姑息治疗^[1]。本研究回顾性分析 102 例旁路手术的进展期胰腺癌患者的预后影响因素，以期降低术后并发症发生率及围手术期病死率，提高患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性研究 2005 年 5 月—2013 年 6 月青岛大学附属医院收治的 102 例进展期胰腺癌患者临床资料。所有患者术前存在胆道和/或胃肠道梗阻，术中探查发现胰腺肿瘤侵犯血管或远处转移而不能切除，行胆肠吻合和/或胃空肠吻合术，术后病理诊断证实为胰腺癌。因高龄、较严重合并症或其他因素而行姑息性手术者除外。术前 CT、MRI、彩超、内镜超声等影像学检查证实血管侵犯或远处转移的（如肝转移、腹膜转移）不在本研究之列。感染可导致 C-反应蛋白（CRP）等变化而影响观察结果，故排除术前发热等伴有感染征象者。

1.2 旁路手术

所有患者均经上腹正中切口探查。存在胆道梗阻的胰腺癌患者常规切除胆囊，行胆肠吻合术；存在消化道梗阻者行胃空肠吻合术；同时存在胆道梗阻和十二指肠梗阻的，行胆肠、胃空肠吻合术。胆肠吻合均为胆管空肠 Roux-en-Y 吻合术，胆肠吻合口距离输入袢约 50 cm；胃空肠吻合为 Roux-en-Y 吻合或袢式吻合。术后常规留置鼻肠管，胃肠减压。术后 24 h 给予肠内营养。

1.3 研究方法

1.3.1 相关临床指标 包括术前患者年龄、性别、体质量减轻、疼痛程度、内分泌功能、ASA 分级、发病时间、黄疸、CRP。上述资料均为患者入院时

采集。围手术期临床资料：包括手术方式、手术时间、术中失血、围手术期死亡、再次手术、手术并发症（包括腹腔出血、吻合口瘘、腹腔脓肿、切口感染等）、一般并发症、肝或腹膜转移、住院时间等。

1.3.2 随访 出院后 1 年内每个月复查 1 次，以后每 3~6 个月门诊随访复查。随访患者生存、死亡情况。随访截止日期 2013 年 6 月 30 日，死亡 90 例，生存 12 例。

1.3.3 生存情况 根据随访结果，分析患者的术后生存情况。

1.3.4 预后危险因素分析 将临床资料指标，包括 CRP、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、白蛋白（ALB）、总胆红素（TBIL）、碱性磷酸酶（ALP）、糖类抗原 19-9（CA19-9）等相关参数纳入影响预后的危险因素进行预后分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件包对检测结果进行统计学分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验，将有统计学意义的因素进入 COX 比例风险回归模型分析，确定独立的预后影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 旁路手术的进展期胰腺癌患者临床资料及相关指标

102 例旁路手术患者的年龄（ 64.5 ± 1.8 ）岁；男 60 例，女 42 例；平均发病时间（ 25 ± 2.6 ）d；体质量减轻者 84 例（82.4%）；合并糖尿病的 25 例（24.5%）；局部浸润 49 例（48.0%）、肝或腹膜转移 53 例（52.0%）；平均术中失血（ 285 ± 146 ）mL；围手术期死亡 5 例（4.9%）；再次手术 6 例（5.9%）；发生手术并发症 24 例（23.5%）；一般并发症 17 例（16.7%）；出现黄疸 89 例（87.3%）；平均住院时间（ 12.3 ± 8.0 ）d。其他临床相关指标见表 1。

表 1 102 例旁路手术的进展期胰腺癌患者临床资料及相关临床指标

Table 1 The related clinical parameters in the 102 patients with advanced pancreatic cancer undergoing bypass surgery

指标	n (%)
疼痛程度	
无	38 (37.3)
轻微	34 (33.3)
中等	12 (11.8)
剧烈	18 (17.6)
ASA 分级	
I	14 (13.7)
II	51 (50.0)
III	37 (36.3)
CRP (mg/L)	
< 5	34 (33.3)
≥ 5	68 (66.7)
手术方式	
胆肠吻合	56 (54.9)
胃空肠吻合	17 (16.7)
胆肠 + 胃空肠吻合	29 (28.4)
手术时间 (h)	
< 3	71 (69.6)
≥ 3	31 (30.4)

2.2 生存分析

102 例患者的中位总生存时间 (OS) 为 8.7 个月。Kaplan-Meier 单因素分析显示 ASA I/II 和 ASA III 级患者中位 OS 分别为 8.2、4.7 个月 ($P=0.012$)。无疼痛、轻-中度疼痛、重度疼痛患者中位 OS 分别为 8.1、6.8、4.67 个月 ($P=0.038$)。CRP 水平正常患者与 CRP 升高患者的中位 OS 分别为 9.7、6.0 个月 ($P=0.007$)。无转移与有转移患者中位 OS 分别为 9.80、6.37 个月 ($P=0.030$) (图 1) (表 2)。

2.3 预后危险因素分析

单因素分析显示,患者的中位 OS 在疼痛程度、ASA 分级、术中失血量、有无肝或腹膜转移、CRP 水平、CA19-9 水平、ALB 水平分组间差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。年龄、性别、体质量减少与否、内分泌功能、发病时间、手术方式、手术时间、手术并发症、一般并发症、ALT 水平、TBIL 水平、ALP 水平分组间差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 2)。

COX 回归多因素分析显示,ASA III 级 ($P=0.007$)、重度疼痛 ($P=0.016$)、CRP ≥ 5 mg/L ($P=0.039$)、肝或腹膜转移 ($P=0.028$) 是影响患者中位 OS 的独立的预后因素 (表 2)。

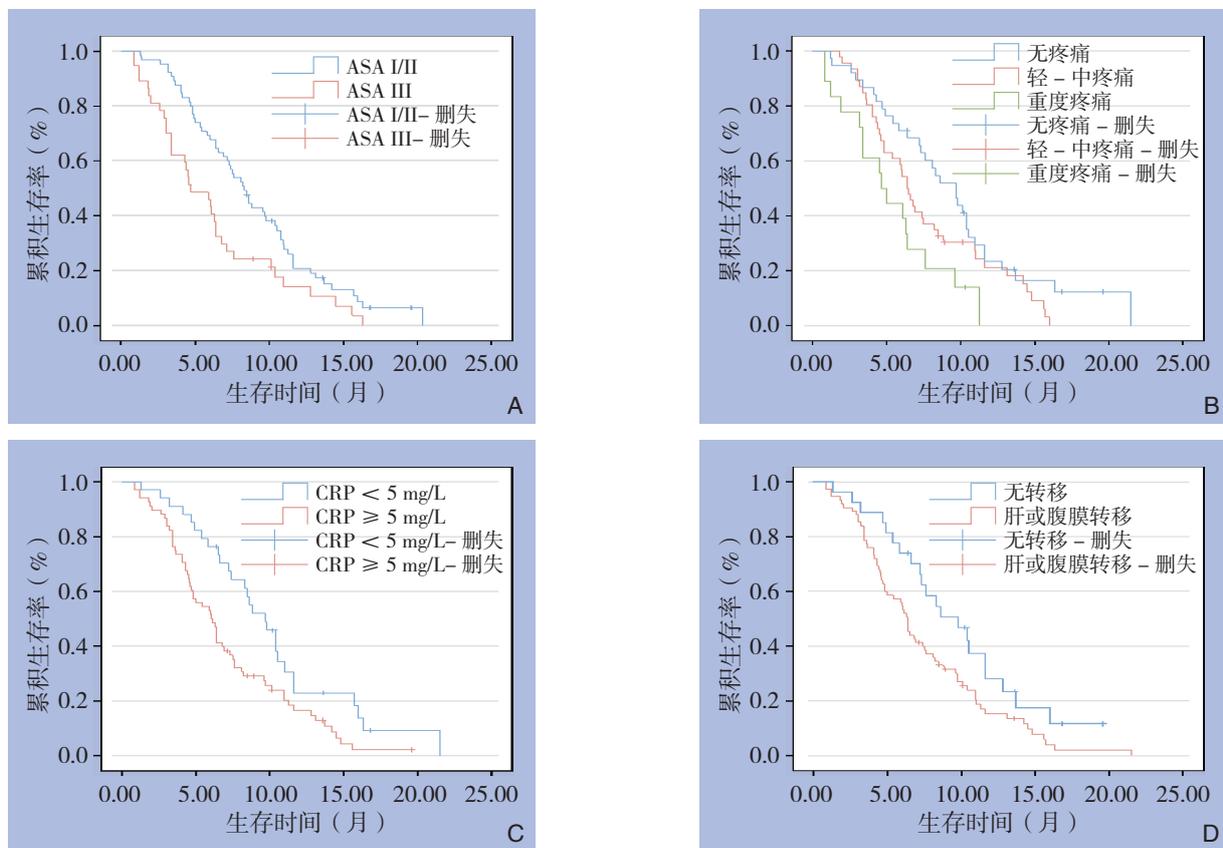


图 1 不同因素分组患者的生存曲线 A: ASA 分级; B: 疼痛程度; C: CRP 水平; D: 肝或腹膜转移与否

Figure 1 Survival curves of patients with different factor-stratification A: Different ASA scores; B: Different degrees of pain; C: Different CRP levels; D: Whether having liver/peritoneal metastases or not

表 2 预后影响因素的单因素与多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analysis of the prognostic factors

因素	n (%)	中位 OS (月)	单因素		多因素		因素	n (%)	中位 OS (月)	单因素		多因素	
			P	RR	95% CI	P				P	RR	95% CI	P
年龄 (岁)													
< 60	39 (38.2)	9.7					术中失血 (mL)						
≥ 60	63 (61.8)	6.7	0.512	—	—	—	< 300	66 (64.7)	7.03	0.040	0.980	0.871~1.058	0.376
性别							≥ 300	36 (35.3)	5.70				
男	60 (58.8)	5.7					手术并发症						
女	42 (41.2)	7.4	0.608	—	—	—	无	78 (76.5)	11.0	0.528	—	—	—
体质量减少							有	24 (23.5)	6.37				
无	18 (17.6)	11.0					一般并发症						
有	84 (82.4)	6.3	0.708	—	—	—	无	85 (83.3)	9.1	0.964	—	—	—
疼痛程度							有	17 (16.7)	8.7				
无	38 (37.3)	8.1					肝或腹膜转移						
轻微/中等	46 (45.1)	6.8	0.038	1.359	1.114~1.267	0.016	无	49 (48.0)	9.80	0.030	1.078	1.045~1.284	0.028
重度	18 (17.6)	4.67					有	53 (52.0)	6.37				
内分泌功能							CRP (mg/L)						
正常	77 (75.5)	4.83					< 5	34 (33.3)	9.7	0.007	1.143	0.992~1.132	0.039
糖尿病	25 (24.5)	5.37	0.704	—	—	—	≥ 5	68 (66.7)	6.0				
ASA 分级							ALT (U/L)						
Ⅱ	65 (63.7)	8.2					< 120	44 (43.1)	6.0	0.777	—	—	—
Ⅲ	37 (36.3)	4.7	0.012	1.655	1.110~1.334	0.007	≥ 120	58 (56.9)	3.6				
发病时间 (d)							ALB (g/L)						
< 15	41 (40.2)	6.63					≥ 35	41 (40.2)	7.8	0.049	1.002	0.895~1.013	0.106
≥ 15	61 (59.8)	5.37	0.572	—	—	—	< 35	61 (59.8)	6.1				
手术方式							TBIL (μmol/L)						
胆肠吻合	56 (54.9)	8.2					< 170	63 (61.8)	9.8	0.124	—	—	—
胃空肠吻合	17 (16.7)	4.8	0.254	—	—	—	≥ 170	39 (38.2)	4.7				
胆肠 + 胃空肠吻合	29 (28.4)	5.3					ALP (U/L)						
手术时间 (h)							< 250	33 (32.4)	10.3	0.556	—	—	—
< 3	71 (69.6)	13.1					≥ 250	69 (67.6)	5.7				
≥ 3	31 (30.4)	4.27	0.221	—	—	—	CA19-9 (U/L)						
							< 78	53 (52.0)	7.4	0.043	0.925	0.910~1.016	0.236
							≥ 78	49 (48.0)	5.4				

3 讨 论

TNM 分期决定可切除的胰腺肿瘤的预后^[2]。有报道^[3]无法手术切除的胰腺癌患者中, UICC 2 期(局部浸润)与 3 期(局部淋巴结转移)生存时间无差别。因此, 其他的预后指标可作为 TNM 分期的补充, 有助于选择合适的治疗方法。有研究显示在进展期胰腺癌患者中, 疼痛可能预示肿瘤不能切除^[4-5]。然而, 从理论上讲, 这可能与患者处于严重的术前疼痛综合症相关, 因为有经验的医疗单位已经证实大量轻-中度术前疼痛的患者可以手术切除肿瘤^[6]。本研究发现在旁路手术的患者中, 疼痛是另一个较好的预后指标, 可作为一种预后因素。

在对术后生存时间的分析中显示 39% 的患者生存时间不超过 6 个月。本研究证实 ASA III 是较好的预后指标之一。它不需要进行昂贵的有创检查, 只需对临床参数进行分析。若提示预后不良,

放弃旁路手术可能减少患者住院时间, 降低术后并发症发生率, 围手术期病死率, 以及短期内提高患者的生活质量。

当机体遭受急性细菌性感染时血清 CRP 在 8~12 h 内显著升高, 而癌症患者血清 CRP 水平则表现为持续轻度升高^[7]。Nozoe 等^[8]在进行免疫组化分析时发现, 肿瘤组织本身可表达 CRP。其作用机制: 炎症反应是机体对外来微生物侵入或新生物出现等所发生的正常防御机制。肿瘤组织可诱导炎症反应, 持续刺激肝组织产生 CRP, 从而促使 CRP 升高^[9]。CRP 水平升高与肿瘤的恶性程度、转移率、生存率相关^[10-11]。可能是由于肿瘤细胞通过诱导的炎症反应造成促炎细胞因子、侵袭因子、化学因子等肿瘤微环境增生, 从而促进了肿瘤组织生长、浸润、甚至转移^[12-13]。晚期癌症患者中过度的炎症反应将造成恶病质^[14], 可影响癌症患者的生存率。有学者^[15]对接受姑息治疗的晚期

胰腺癌患者进行多因素生存分析证实血清CRP是最佳的独立预后指标。本研究对102例姑息性治疗的进展期胰腺癌患者的预后因素进行分析,发现血清CRP水平是影响其预后的独立危险因素之一。

本研究选择对象为术前存在胆道和/或十二指肠梗阻的胰腺癌患者,术中探查发现胰腺肿瘤侵犯主要血管或远处转移而不能切除,行胆肠吻合和/或胃空肠吻合术。排除术前证实不能根治性切除的病例,这样最大程度的减少肿瘤进展对生存时间的影响。有助于对其他预后因素的分析。很多医院能够顺利完成旁路手术,已有报道即使严格控制旁路手术的适应证,仍有不少患者因肿瘤进展而术后短期内死亡^[16-17]。显然,这些患者并没有从旁路手术中获益^[16-18]。本研究发现,在接受旁路手术的进展期胰腺癌患者中,ASA III级、重度疼痛、CRP ≥ 5 mg/L、肝、腹膜转移,可作为独立的预后因素。因此,对此类患者,开腹手术前是否可考虑行腹腔镜探查,如发现肿瘤不能切除(肝或腹膜转移),则放弃开腹或旁路手术,其他治疗方法,比如内镜下支架置入可能是更好的选择。从而减少了术后并发症,提高了患者的生存质量。

参考文献

- [1] Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, et al. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience[J]. *World J Surg*, 2003, 27(3):324-329.
- [2] Yeo CJ, Cameron JL. Prognostic factors in ductal pancreatic cancer[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 1998, 383(2):129-133.
- [3] Falconer JS, Fearon KC, Ross JA, et al. Acute-phase protein response and survival duration of patients with pancreatic cancer[J]. *Cancer*, 1995, 75(8):2077-2082.
- [4] Trigui B, Barrier A, Flahault A, et al. Prognostic factors in advanced pancreatic cancer. Multivariate analysis of predictive survival score. University Surgery Association[J]. *Ann Chir*, 2000, 125(7):625-630.
- [5] Terwee CB, Nieveen Van Dijkum EJ, Gouma DJ, et al. Pooling of prognostic studies in cancer of the pancreatic head and periampullary region: the Triple-P study[J]. *Eur J Surg*, 2000, 166(9):706-712.
- [6] Okusaka T, Okada S, Ueno H, et al. Abdominal pain in patients with resectable pancreatic cancer with reference to clinicopathologic findings[J]. *Pancreas*, 2001, 22(3):279-284.
- [7] Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify?[J]. *Am J Med*, 2006, 119(2):166.
- [8] Nozoe T, Korenaga D, Futatsugi M, et al. Immunohistochemical expression of C-reactive protein in squamous cell carcinoma of the esophagus - significance as a tumor marker[J]. *Cancer Lett*, 2003, 192(1):89-95.
- [9] Yoshida N, Ikemoto S, Narita K, et al. Interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-1beta in patients with renal cell carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(9):1396-1400.
- [10] Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2005, 103(9):1856-1864.
- [11] Nozoe T, Saeki H, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma[J]. *Am J Surg*, 2001, 182(2):197-201.
- [12] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?[J]. *Lancet*, 2001, 357(9255):539-545.
- [13] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917):860-867.
- [14] Fearon KC, Barber MD, Falconer JS, et al. Pancreatic cancer as a model: inflammatory mediators, acute-phase response, and cancer cachexia[J]. *World J Surg*, 1999, 23(6):584-588.
- [15] Engelken FJ, Bettschart V, Rahman MQ, et al. Prognostic factors in the palliation of pancreatic cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2003, 29(4):368-373.
- [16] Andersen JR, Sørensen SM, Kruse A, et al. Randomised trial of endoscopic endoprosthesis versus operative bypass in malignant obstructive jaundice[J]. *Gut*, 1989, 30(8):1132-1135.
- [17] Taylor MC, McLeod RS, Langer B. Biliary stenting versus bypass surgery for the palliation of malignant distal bile duct obstruction: a meta-analysis[J]. *Liver Transpl*, 2000, 6(3):302-308.
- [18] Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bile duct obstruction[J]. *Lancet*, 1994, 344(8938):1655-1660.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 马湘, 曲林林, 张明进, 等. 进展期胰腺癌患者姑息性旁路手术后的预后因素分析 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(9):1195-1199. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.008
Cite this article as: MA X, QU LL, ZHANG MJ, et al. Prognostic factors in patients undergoing palliative bypass surgery for advanced pancreatic cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(9):1195-1199. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.09.008