

胃癌 D2 根治术后辅助化疗起始时间与预后的关系

唐建宁,张艳桥,李志伟,赵新月,张纯慧,唐淑丽
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: [目的] 探讨胃癌 D2 根治术后化疗起始时间与患者预后的关系。[方法] 对我院 2007~2011 年间 298 例胃癌 D2 根治术后接受辅助化疗的患者进行了随访及系统分析。根据手术距辅助化疗开始的时间 (≤ 45 d 和 >45 d) 分析化疗起始时间与预后间的关系。[结果] 298 例患者中化疗开始时间 ≤ 45 d, 233 例 (78%), 开始时间 >45 d 65 例 (22%)。全组患者 3 年生存率为 55.3%, 5 年生存率为 9.6%。多因素分析显示化疗起始时间是胃癌患者的独立预后因素。[结论] 胃癌 D2 根治术后最佳化疗开始时间应在 45d 内, 延迟辅助化疗开始时间 (>45 d) 可能与患者生存率降低有关。

关键词: 胃癌; 辅助化疗; 起始时间; 生存期

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2016)08-0663-04
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A016

Relationship Between Initiation Time of Adjuvant Chemotherapy and Survival in Gastric Cancer Patients with D2 Resectable

TANG Jian-ning, ZHANG Yan-qiao, LI Zhi-wei, et al.

(The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the association between initiation time to adjuvant chemotherapy and survival in patients with gastric cancer. [Methods] A total of 298 cases of gastric cancer with D2 resectable from The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University between 2008 and 2011 were enrolled in this study. The survival was estimated by Kaplan-Meier method and compared with Log-rank method. COX proportional hazards model was used for multivariate analysis. [Results] Of 298 patients, 233 (78%) cases started adjuvant chemotherapy within 45 days after surgery and 65 (22%) cases started adjuvant chemotherapy more than 45 days after surgery. The 3-year overall survival was 55.3%, and the 5-year OS was 9.6%. Multivariate analysis showed that early initiation of adjuvant chemotherapy was an independent prognostic factor of OS ($P < 0.05$). [Conclusions] It is supposed to conduct adjuvant chemotherapy within 45 days after surgery, adjuvant chemotherapy for longer than 45 days after surgery may be associated with poorer survival in patients with resectable gastric cancer.

Key words: gastric cancer; adjuvant chemotherapy; time to initiation; overall survival

在世界范围内,胃癌发病率居第4位,5年生存率 $<20\%$ ^[1]。尽管目前手术是胃癌惟一的根治性手段,但Ⅱ期以上胃癌患者术后复发率高,长期生存率仍然较低^[2,3]。胃癌术后辅助化疗的价值争议已久,10多年来,随着大样本随机对照试验的开展以及对研究结果的深入分析,胃癌术后辅助化疗的作用逐渐得到了肯定。2009年公布的一项纳入12项随机

临床研究的关于胃癌 D1 以上根治术后辅助化疗的荟萃分析结果显示,术后辅助化疗较单纯手术可降低 22% 的死亡风险^[4-6]。因此手术联合辅助化疗的综合治疗模式已成为胃癌治疗的公认模式。

胃癌根治术后患者广泛接受辅助化疗的同时也应重视最佳化疗时间,然而从手术到开始辅助化疗的最佳时间目前仍未确定。从生物学角度讲,化疗应该从手术切除原发肿瘤后即可开始。目前在一些肿瘤中关于辅助化疗开始的最佳时间的研究证实了化

收稿日期:2015-12-12;修回日期:2016-05-05
通讯作者:张艳桥, E-mail: yanqiaozhang@126.com

疗最佳开始时间对于患者预后的影响^[7-9],但也有研究未得到化疗开始时间与预后之间的关系^[10]。全文回顾性分析我院胃癌 D2 根治术后患者的临床资料,以试图找到最佳化疗开始时间并探讨其与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 患者资料

收集哈尔滨医科大学附属肿瘤医院 2007 年 12 月 1 日至 2011 年 2 月 1 日病理确诊的 I B~III C 期胃癌患者(根据第 7 版 AJCC TNM 分期^[12]),纳入标准如下:(1)年龄大于 18 岁,ECOG 评分 0~1 分;(2)临床资料完整,术前完善各项检查;(3)术前未接受任何抗肿瘤治疗,未接受过新辅助放化疗及术后放疗;(4)接受 D2 根治性手术;(5)接受至少 4 个周期以 5-Fu 类药物为基础的化疗;(6)术后有完整的随访资料,生存期大于 3 个月。最终符合要求的病例数共 298 例。患者平均年龄 54 岁(24~75 岁),其中男性 211 例,女性 87 例,54.4%患者为 III 期,61.4%患者为低分化,47.7%患者为 T₄,24.2%患者有多于 6 个淋巴结转移(N₃)。

临床资料收集包括性别、年龄、TNM 分期、Borrmann 分型、手术方式、术后并发症及淋巴结检出个数等。根据手术时间距离开始化疗的时间将患者分为两组:≤45d 开始化疗患者为早期化疗组,>45d 开始化疗患者为延迟化疗组。

1.2 统计学处理

主要分析包括评估两组与患者总生存期(OS)之间的关系,总生存期即是手术至患者死亡或末次随访日期(此研究末次随访日期为 2015 年 10 月 1 日)。中位随访日期 45 个月(3~120 月)。

采用 SPSS 21.0 统计学软件包建立数据库,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-rank 法进行检验。Cox 比例风险模型进行多因素分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

总共有 298 例纳入标准的患者,接受至少 4 个周期 5-Fu 类药物为基础的化疗,45%患者完成了至少 6 个周期化疗,化疗开始时间间隔从 21d 至

119d,中位时间 39.5d。298 例患者中 233 例(78%)患者≤45d 开始化疗,65 例(22%)患者>45d 开始化疗。两组人群在年龄、性别、TNM 分期、病理分级、浸润程度、淋巴结转移数之间差异无统计学意义(Table 1)。

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients by time to initiation of chemotherapy[n(%)]

Characteristics	≤45d (n=233)	>45d (n=65)	P
Age at diagnosis(years)			0.423
<54	101(33.4)	30(10.1)	
≥54	131(44.0)	36(12.5)	
Gender			0.197
Male	172(57.8)	39(13.0)	
Female	60(20.1)	27(9.1)	
AJCC stage			0.125
I	30(10.1)	7(2.3)	
II	76(25.5)	23(7.7)	
III	125(41.9)	37(12.5)	
Histology grade			0.410
G ₁ ~G ₂	134(44.9)	49(16.5)	
G ₃ ~G ₄	98(32.8)	17(5.8)	
Tumor stage			0.155
T ₁	33(11.0)	12(4.1)	
T ₂	21(7.0)	5(1.7)	
T ₃	71(23.8)	14(4.7)	
T ₄	107(35.9)	35(11.8)	
Nodal status			0.098
N ₀	58(19.4)	12(4.1)	
N ₁	55(18.5)	25(8.3)	
N ₂	61(20.5)	15(5.0)	
N ₃	58(19.4)	14(4.8)	

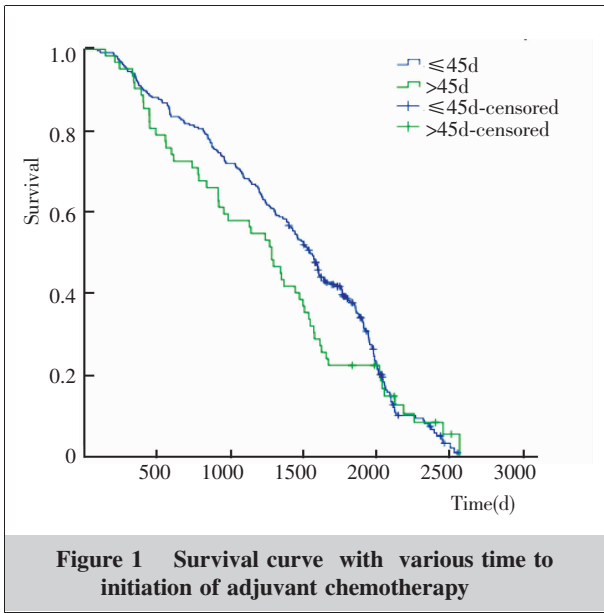
截止随访结束,298 例患者 3 年总生存(OS)率为 55.3%,5 年 OS 为 9.6%,中位生存时间 4.255 年,两组 3 年、5 年总生存率比较无统计学意义(Figure 1)。

多因素分析结果显示:肿瘤部位、Borrmann 分型、辅助化疗的情况(化疗开始时间及化疗周期)、肿瘤浸润深度、淋巴结转移数及 TNM 分期为预后因素(P 均<0.05)。性别、年龄、个人史、病理分化程度及术前血 CEA、CA199 水平等因素对总生存率的影响无统计学意义(Table 2)。化疗起始时间<45d 组比化疗起始时间>45d 组存在优势(Table 2)。

3 讨论

关于化疗起始时间与患者预后关系的研究在部分癌症中已有报道^[7-10]。一项关于结直肠癌辅助化

Table 2 Multivariate analysis for overall survival in all patients						
Factors	β	SE	Wald	P	OR	95%CI for OR
Gender	0.238	0.184	1.668	0.197	1.268	0.884~1.819
Age	-0.006	0.007	0.643	0.423	0.994	0.980~1.008
Cigarette smoke	-0.176	0.167	1.108	0.293	0.839	0.604~1.164
Drinking history	0.191	0.173	1.221	0.269	1.211	0.862~1.701
Family history	-0.178	0.180	0.973	0.324	0.837	0.588~1.192
Location	-0.680	0.323	4.420	0.036	0.507	0.269~0.955
Borrmann	-2.284	0.455	25.885	<0.001	0.102	0.042~0.248
CEA	-0.000	0.004	0.002	0.968	1.000	0.993~1.007
CA199	0.000	0.000	0.497	0.481	1.000	0.999~1.001
Histology grade	0.291	0.398	1.784	0.410	1.337	0.613~2.919
Tumor stage	-0.628	0.286	4.816	0.028	0.533	0.304~0.935
Nodal status	-0.721	0.305	5.598	0.018	0.486	0.268~0.884
AJCC stage	-0.476	0.254	4.156	0.048	0.621	0.378~0.922
Cycle of chemotherapy	-0.376	0.145	6.734	0.009	0.686	0.517~0.912
Time to initiation of chemotherapy	-0.484	0.234	4.288	0.032	0.616	0.380~0.964



疗开始时间的荟萃分析研究提示以化疗开始时间30d为界,时间增加4个周将导致总生存期下降^[7]。Biagi等对10项研究总共纳入15 410例患者的分析研究,结直肠癌术后延迟辅助化疗起始时间与患者不良预后明显相关。在乳腺癌一项研究中显示开始化疗时间小于44d组比大于44d组患者在总生存期上存在优势^[8]。在胰腺癌一项研究中同样显示开始化疗时间小于20d患者在5年OS上存在明显优势^[9]。但在胃癌中目前仍没有一项大型前瞻性或回顾性研究确定化疗的最佳开始时间以及其与预后的关系。近几年关于胃癌术后辅助化疗的两项大型临

床随机对照试验ACTS-GC研究^[11]和CLASSIC研究^[12]显示术后接受辅助化疗相较单纯手术患者明显获益,在此两项研究中化疗开始时间小于42d。而国内最新的一项关于化疗起始时间与患者预后影响的回顾性研究采用45d作为化疗早晚的分界点,结果显示大于45d开始化疗可能与患者的不良预后相关^[13]。根据

化疗起始时间分布情况(中位化疗起始时间40d)进行分组,统计学分析显示两组未出现差异,而以45d分组统计学差异较大,因此我们选择45d作为此次研究分组的临界点来比较早期化疗(45d以内)和延迟化疗(45d以后)患者预后情况,结果也显示出了统计学意义。多因素分析提示<45d开始化疗是患者长期生存的一个独立预后因素。基于以上结果,我们认为化疗开始的最佳时间应在45d以内。

术后患者体内残留的肿瘤细胞被认为是复发和转移的主要根源,术后辅助化疗目的即为清除这些细胞,降低复发延长生存。在动物实验中已经证实手术可增加血管生成以及刺激肿瘤生长因子而导致肿瘤生长^[14,15]。研究也发现在术后存在一时间窗,超过此时间窗开始化疗将无法根除微转移灶,因此更长的手术和化疗起始时间间隔将会增加肿瘤细胞迁移的风险,而化疗对于降低肿瘤负荷更有效^[7,16],因此化疗开始时间越早可能越有益于清除残留肿瘤细胞。

研究证实胃癌患者行D2根治术后辅助化疗开始时间应尽早,但确保早期开始化疗存在很多影响因素,影响患者化疗起始时间的因素包括:患者年龄大、术后并发症、长时间的术后恢复以及社会经济等因素^[17,18]。

胃癌具有预后不良,生存率低的特点。但关于影响胃癌患者预后的因素仍未统一。我们的研究分析显示胃癌大体类型(Borrmann分型)影响患者预后;其中IV型的预后最差;也发现随着分期的增加患者的累积生存率显著性降低,提示TNM分期是重要的

独立预后因素。在目前报道的化疗周期数与患者预后相关的研究中结果证实化疗持续时间与化疗间隔时间在对生存的影响上是一致的^[9,19-21]。我们也得到了这一研究结果。有研究报道胃癌术后Ⅱ期患者进行辅助化疗无法获益^[22]。因此术后早期患者行辅助化疗的有效性,仍需要更大型的临床试验去证实化疗的有效性以及最佳的辅助化疗时间。

综上所述,<45d开始化疗可能与患者生存率提高有关,也是独立的预后因素。因此术后化疗应尽早开始,在胃癌辅助化疗策略的选择上需要考虑化疗的最佳开始时间。但关于胃癌辅助化疗起始时间与患者预后关系仍需要更多的研究去证实。优化辅助治疗模式的探索将不断地提供更丰富的信息,从而为患者的合理个体化治疗提供更具有说服力的依据。

参考文献:

- [1] Nagini S. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2012, 4(7): 156-169.
- [2] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010 [J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(7): 61.
- [3] Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis [J]. *Cancer*, 2000, 88(4): 921-932.
- [4] Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Cancer Investigation*, 2008, 26: 317-325.
- [5] Liu TS, Wang Y, Chen SY, et al. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(11): 1208-1216.
- [6] Sun P, Xiang JB, Chen ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer [J]. *Br J Surg*, 2009, 96(1): 26-33.
- [7] Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305(22): 2335-2342.
- [8] Alkis N, Durnali AG, Arslan UY, et al. Optimal timing of adjuvant treatment in patients with early breast cancer [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(4): 1255-1259.
- [9] Murakami Y, Uemura K, Sudo T, et al. Early initiation of adjuvant chemotherapy improves survival of patients with pancreatic carcinoma after surgical resection [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(2): 419-429.
- [10] Booth CM, Shepherd FA, Peng Y, et al. Time to adjuvant chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer: a population-based study [J]. *Cancer*, 2013, 119(6): 1243-1250.
- [11] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral Fluoropyrimidine [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(18): 1810-1820.
- [12] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9813): 315-321.
- [13] Qu JL, Qu XJ, Li X, et al. Early initiation of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy improves survival in patients with resectable gastric cancer [J]. *JBUON*, 2015, 20(3): 800-807.
- [14] Ju NR, Jeffe DB, Keune J, et al. Patient and tumor characteristics associated with breast cancer recurrence after complete pathological response to neoadjuvant chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(1): 195-201.
- [15] Eggermont AM, Steller EP, Sugarbaker PH. Laparotomy enhances intraperitoneal tumor growth and abrogates the antitumor effects of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells [J]. *Surgery*, 1987, 102(1): 71-78.
- [16] Jesionek-Kupnicka D, Tenderenda M, Rutkowski P. Extent of spontaneous apoptosis in gastric cancer: relation to proliferative index, p53 expression, CD34 expression and histopathological features [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2002, 21(3): 371-375.
- [17] Des Guez G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? a meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(6): 1049-1055.
- [18] Kim IY, Kim BR, Kim YW. Factors affecting use and delay (≥ 8 weeks) of adjuvant chemotherapy after colorectal cancer surgery and the impact of chemotherapy-use and delay on oncologic outcomes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138720.
- [19] Ahmed S, Ahmad I, Zhu T, et al. Early discontinuation but not the timing of adjuvant therapy affects survival of patients with high-risk colorectal cancer: a population-based study [J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53(10): 1432-1438.
- [20] Qu JL, Li X, Qu XJ, et al. Optimal duration of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for patients with resectable gastric cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83196.
- [21] Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(6): 504-512.
- [22] Chen S, Chen YB, Zhou ZW, et al. No survival benefit from postoperative adjuvant chemotherapy after D2 radical resection for the patients with stage II gastric cancer [J]. *Am J Clin Oncol*, 2011, 34(3): 309-313.