

影响晚期胃癌患者疗效和预后的相关因素分析

100071 北京 军事医学科学院附属医院消化肿瘤科

宗杰¹, 王岩, 徐建明², 葛飞娇, 林莉, 赵传华, 李珊珊

【摘要】 目的 分析影响晚期胃癌患者疗效和预后的相关因素。方法 回顾性分析临床病理特征、接受不同化疗方案的治疗情况及 HER-2 基因表达等因素对晚期胃癌患者疗效和预后的影响。结果 2008 年 12 月至 2011 年 8 月共纳入 192 例晚期胃癌患者, 182 例接受联合方案一线治疗, 其中 156 例可评价疗效, 有效率 (RR) 为 19.9%, 三药方案的有效率优于两药方案 (27.0% vs. 15.1%, $P=0.008$), 三药方案中含靶向药物优于不含靶向药物 (33.3% vs. 14.3%, $P=0.012$); 108 例接受二线治疗, 其中 69 例可评价疗效, RR 为 13.0%, 单药方案与多药方案的有效率、中位疾病进展时间差异均无统计学意义。接受二线治疗者较仅行一线治疗者的中位生存时间明显延长 (14.1 个月 vs. 7.3 个月, $P<0.001$)。HER-2 阳性患者接受含曲妥珠单抗方案治疗的有效率显著高于单纯化疗方案, 其中一线治疗的 RR 分别为 45.4% 和 11.0% ($P=0.008$), 二线治疗的 RR 分别为 50.0% 和 10.0% ($P=0.009$)。Cox 多因素回归分析显示, ECOG 评分、HER-2 表达、肿瘤负荷以及是否接受二线治疗是晚期胃癌患者的预后独立因素。Logistic 多元回归分析提示靶向治疗对疗效有显著影响。结论 一线治疗应用含靶向药物的三药联合方案可显著提高晚期胃癌的疗效, 二线治疗使晚期胃癌的预后明显改善。HER-2 表达情况将影响治疗的选择, 从而影响患者的预后。

【关键词】 胃癌; 人表皮生长因子受体-2; 化学治疗; 预后

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2012)08-0721-05

Relative factor analysis for prognosis and efficacy in patients with advanced gastric cancer

ZONG Jie, WANG Yan, XU Jian-ming, GE Fei-jiao, LIN Li, ZHAO Chuan-hua, LI Shan-shan. Department of Digestive System Oncology, the Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China
Corresponding author: XU Jian-ming, E-mail: jmxu2003@yahoo.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the prognosis and efficacy related factors in patients with advanced gastric cancer. **Methods** The efficacy and prognosis related factors of patients with advanced gastric cancer including clinical and pathological features, HER-2 gene expression, first-line and second-line regimen were analyzed. **Results** There were 192 patients with advanced gastric cancer enrolled from December 2008 to August 2011. One hundred and fifty-six patients receiving the first-line treatment of combined therapy were available for evaluation, and the response rate (RR) was 19.9%, and the RR of triple drug regimen was better than that of double drug regimen (27.0% vs. 15.1%, $P=0.008$). The RR of regimen containing targeted agent was much better than chemotherapy alone regimen (33.3% vs. 14.3%, $P=0.012$). There were 108 cases receiving the second-line treatment, and the RR of 69 evaluable patients was 13.0%. There were no significant difference in both RR and median time to progression (TTP) between the single-drug regimen and multi-drug regimen. Patients accepting the second-line treatment had significantly longer median overall survival (OS) compared with the first-line treatment (14.1 months vs. 7.3 months, $P<0.001$). HER-2 positive patients who received regimen containing trastuzumab obtained higher RR than chemotherapy alone regimen in the first-line treatment (45.4% and 11.0%, $P=0.008$). In the second-line treatment, the RR was 50.0% and 10.0% ($P=0.009$), respectively. COX regression analysis showed that performance status, HER-2 expression, tumor burden and the second-line treatment were independent prognostic factors in patients with advanced gastric cancer. Logistic multiple regression analysis indicated that targeted therapy had significant impact on RR. **Conclusion** The triple drug regimen containing targeted drug can significantly improve the efficacy of advanced gastric cancer in the first-line treatment. Application of the second-line treatment will improve the prognosis significantly. HER-2 expression will influence the treatment option, and lead to significant difference in patient's prognosis.

1 100853 解放军军医进修学院

2 通讯作者, E-mail: jmxu2003@yahoo.com

【Key Words】 Advanced gastric cancer; HER-2; Chemotherapy; Prognosis

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,发病率在恶性肿瘤中仅次于肺癌,死亡率也位居第二^[1]。胃癌恶性程度较高,在初诊时即有超过 30% 的患者已无法手术,中位生存期不足 1 年。关于胃癌患者预后因素的研究一直在进行,但由于地域、治疗手段、纳入人群等不同,对胃癌预后因素的分析也得出了不尽相同的结论。军事医学科学院附属医院消化肿瘤科对近 3 年收治的晚期胃癌患者进行了回顾性的预后因素分析,并纳入 HER-2 表达、靶向药应用及二线治疗等因素,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 12 月至 2011 年 8 月我科收治的 192 例经病理组织学检查证实的晚期胃癌患者。临床资料包括年龄、性别、ECOG 评分、肿瘤部位、病理分化程度、肿瘤负荷、HER-2 表达水平、化疗方案以及治疗情况。对有效率(RR)、疾病进展时间(TTP)和生存时间(OS)与上述因素的相关性进行分析。

1.2 肿瘤部位及肿瘤负荷 肿瘤部位采用日本胃癌分类规约第 14 版的分类法^[2],将胃小弯、胃大弯各分 3 等份,以对应点连线将胃分为上、中、下三部分,分别为近端胃癌、胃体部和胃窦部,其中近端胃癌包括了食管胃交界下方、贲门部位的肿瘤。肿瘤负荷按照转移累及的器官分为仅有淋巴结转移、1 个脏器伴或不伴淋巴结转移及多个脏器转移。

1.3 病理分化程度 采用世界卫生组织(WHO)分型标准,分为低、中、高分化腺癌。

1.4 HER-2 检测及阳性标准 采用荧光原位杂交(FISH)检测胃癌组织的 HER-2 基因扩增。HER-2 阳性判定标准为 17 号染色体着丝粒探针扩增比例 ≥ 2 。

1.5 化疗方案及疗效评价 根据患者接受联合方案的药物种类分为两药方案及三药方案。两药方案包括铂类联合氟尿嘧啶类药物和紫杉类联合氟尿嘧啶类药物。三药方案包括靶向药物与两种化疗药物联合方案和不含靶向药物的三种化疗药物联合方案。靶向药包括曲妥珠单抗、西妥昔单抗和贝伐珠单抗。疗效评价依据 RECIST 1.0 标准,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD)及疾病进展(PD)。以 CR + PR 计算 RR,以 CR + PR

+ SD 计算疾病控制率(DCR),TTP 定义为从开始治疗至首次出现影像学肿瘤进展的时间,OS 为从开始治疗至死亡的时间。

1.6 随访 采用病历档案、门诊复诊以及电话随访 3 种方式。随访时间自患者首次开始治疗至 2011 年 9 月。中位随访时间为 20.5 个月(95% CI: 18.4 ~ 22.0 个月)。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件进行分析。不同化疗方案的疗效比较采用卡方检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,多因素生存分析采用 Cox 比例风险模型,多因素对疗效的影响采用 Logistic 多元回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 192 例患者中男性 146 例,女性 46 例,男女比例约为 3:1。年龄范围在 20 ~ 85 岁之间,中位年龄为 57 岁。ECOG 0 ~ 1 分 168 例(87.5%),2 分及以上 24 例(12.5%)。肿瘤发生部位:近端胃癌 69 例(35.9%),胃窦癌 63 例(32.8%),胃体癌 43 例(22.4%),具体部位不详 17 例(8.9%)。HER-2 阳性表达者 48 例(25.0%),阴性者 144 例(75.0%)。见表 1。

2.2 一线治疗中不同联合方案的疗效和 TTP 比较

192 例患者均接受一线治疗,其中 182 例进行了至少 2 周期的联合方案治疗,其中 156 例可评价疗效,RR 为 19.9% (31/156),DCR 为 80.8% (126/156)。三药联合方案的 RR 明显高于两药方案,分别为 27.0% 和 15.1% ($P = 0.008$)。两药方案中铂类或紫杉类分别与氟尿嘧啶类药物联合的 RR 相似,分别为 15.7% 和 13.0% ($P = 0.323$)。三药联合方案中含靶向药方案的 RR 达 33.3%,不含靶向药方案为 14.3%,差异有统计学意义($P = 0.012$)。13 例患者采用曲妥珠单抗治疗,RR 为 46.2%。两药方案中铂类或紫杉类分别与氟尿嘧啶类药物联合 DCR 无显著差异,分别为 70.0% 和 73.9% ($P = 0.470$)。三药联合方案中含或不含靶向药的 DCR 无明显差异(87.8% vs. 81.0%, $P = 0.469$)。三药方案与两药方案的疗效相似,DCR 分别为 83.0% 和 73.6% ($P = 0.196$)。见表 2。

一线治疗患者的中位 TTP 为 4.7 个月(95% CI: 4.09 ~ 5.24 个月),其中三药方案为 5.1 个月(95%

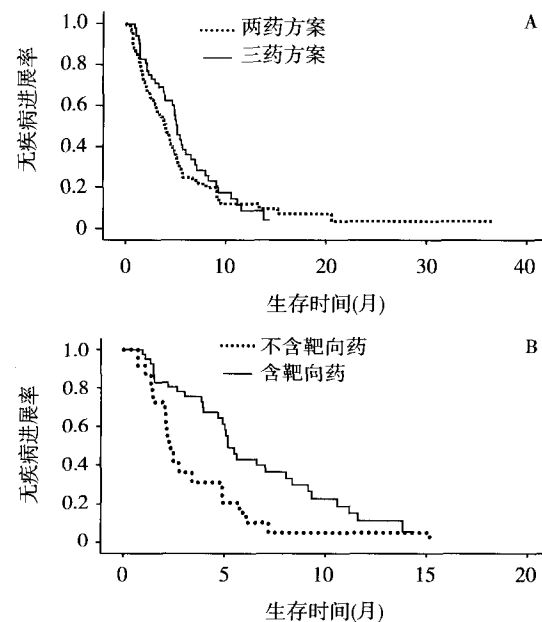
表 1 192 例晚期胃癌患者的一般情况

临床病理特征	n	百分比(%)
中位年龄(岁)	57(20~85)	
性别		
男	146	76.0
女	46	24.0
ECOG 评分		
0	41	21.4
1	127	66.1
≥2	24	12.5
HER-2 表达		
阴性	144	75.0
阳性	48	25.0
分化程度		
高	9	4.7
中	34	17.7
低	123	64.1
未	1	0.5
不详	25	13.0
肿瘤部位		
近端胃癌	69	35.9
胃体癌	43	22.4
胃窦癌	63	32.8
部位不详	17	8.9
治疗状态		
一线治疗	84	43.7
二线及以上治疗	108	56.3
肿瘤负荷		
仅累及淋巴结	70	36.5
累及一个脏器或不伴淋巴结转移	76	39.6
多个脏器广泛转移	46	23.9
一线治疗		
单药方案	10	5.2
两药方案	114	59.4
三药方案	68	35.4
含靶向药	43	63.2
不含靶向药	25	36.8

表 2 不同联合方案一线治疗晚期胃癌的疗效比较

治疗方案	n	可评价数	CR + PR	RR(%)
两药方案	114	93	14	15.0
铂类 + 氟尿嘧啶	82	70	11	15.7
紫杉类 + 氟尿嘧啶	32	23	3	13.0
三药方案	68	63	17	27.0
不含靶向药	25	21	3	14.3
含靶向药	43	42	14	33.3

CI:3.6~6.5 个月),两药方案为 4.3 个月(95% CI:3.7~4.9 个月),两者差异无统计学意义($P=0.258$)。两药方案中,铂类联合氟尿嘧啶类药物和紫杉类联合氟尿嘧啶类药物的中位 TTP 分别为 3.8 个月(95% CI:2.5~5.0 个月)和 5.0 个月(95% CI:3.7~6.2 个月),差异无统计学意义($P=0.809$)。三药联合方案中,含靶向药物方案的预后显著优于不含靶向药物者($P=0.007$),中位 TTP 分别为 5.2 个月(95% CI:4.5~5.9 个月)和 2.7 个月(95% CI:1.8~3.6 个月)。见图 1。



A:两药方案与三药方案;B:含靶向药物与不含靶向药物三药方案

图 1 不同联合方案一线治疗晚期胃癌的 TTP 比较

2.3 二线治疗中不同化疗方案的疗效和 TTP 比较

108 例患者接受了二线及以上治疗,69 例可评价疗效,RR 为 13.0% (9/69),DCR 为 62.3% (43/69)。其中单药紫杉类方案的 RR 为 10%,单药氟尿嘧啶类药物的 RR 为 0,两药或三药方案的 RR 为 19.5%,三者差异无统计学意义($P=0.117$)。单药紫杉类方案与单药氟尿嘧啶类药物的 DCR 分别为 41.3% 和 33.3%,两药或三药方案的 DCR 为 65.8%,三者差异无统计学意义($P=0.442$)。

接受二线及以上治疗患者的中位 TTP 为 3.8 个月(95% CI:2.5~5.0 个月),其中单药紫杉类方案为 4.2 个月(95% CI:1.4~7.8 个月),单药氟尿

嘧啶类药物为 4.0 个月 (95% CI: 1.0 ~ 7.0 个月), 两药或三药方案为 3.7 个月 (95% CI: 2.5 ~ 5.0 个月), 三者差异无统计学意义 ($P=0.382$)。

2.4 仅接受一线治疗与二线以上治疗的 OS 比较

仅接受一线治疗的 84 例患者的中位 OS 为 7.3 个月 (95% CI: 5.8 ~ 8.7 个月), 而接受了二线及以上治疗的患者中位 OS 明显延长, 达 14.1 个月 (95% CI: 12.2 ~ 16.1 个月), 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见图 2。

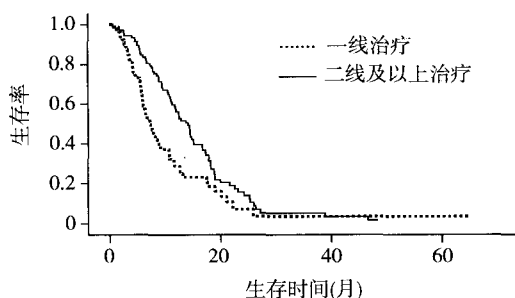


图 2 接受二线及以上治疗与仅接受一线治疗患者的 OS 比较

2.5 HER-2 表达与临床病理特征、疗效和预后的相关性分析 192 例患者均进行了 HER-2 检测, HER-2 阳性表达率为 25.0%, 且与分化程度相关, 中、高分化者较低分化者 HER-2 阳性率高, 分别为 23.3% 和 21.0% ($P=0.017$)。HER-2 表达与肿瘤部位、肿瘤负荷及性别无关。HER-2 阳性表达者中共 34 例接受了二线以上治疗, 其中 21 例 (61.8%) 接受含靶向药物治疗, 包括曲妥珠单抗 17 例和贝伐珠单抗 4 例。一线接受含曲妥珠单抗治疗者 11 例, RR 为 45.4%, 显著高于单纯化疗的 11.0% ($P=0.008$)。二线接受含曲妥珠单抗治疗者 6 例, 与单纯化疗者相比 RR 分别为 50.0% 和 10.0% ($P=0.009$)。

2.6 影响晚期胃癌预后和疗效的多因素分析 Cox 多因素回归分析显示, ECOG 评分、HER-2 表达、肿瘤负荷以及是否接受二线治疗是晚期胃癌患者的独立预后因素。体力状态较差与较短的 OS 有关 ($HR=1.884, P=0.024$), HER-2 阳性表达提示预后较差, 肿瘤负荷增加使死亡风险增加 54.3% ($P=0.001$)。接受二线治疗可使患者的死亡风险下降 56.5% ($HR=0.435, P<0.001$)。患者的年龄、性别、肿瘤部位、分化程度等因素与预后无关。Logistic 多元回归分析显示, 是否应用靶向治疗药物与晚期胃癌的疗效显著相关 ($OR=0.333, 95\% CI: 0.112 \sim 0.990, P=0.048$), 年龄、ECOG 评分、肿瘤负荷、

分化程度均与疗效无关。见表 3。

表 3 影响胃癌患者预后的 Cox 多因素分析

变量	HR	95% CI	P
年龄	0.802	0.44 ~ 1.45	0.465
性别	1.099	0.72 ~ 1.66	0.654
ECOG 评分	1.884	1.08 ~ 3.26	0.024
HER-2 表达	0.635	0.41 ~ 0.98	0.039
肿瘤部位	1.039	0.92 ~ 1.17	0.533
肿瘤负荷	1.543	1.21 ~ 1.96	0.001
分化程度	1.005	0.75 ~ 1.34	0.972
是否二线治疗	0.435	0.293 ~ 0.609	<0.001

3 讨论

有关胃癌预后因素的研究涉及不同国家、不同分期和不同治疗阶段的人群, 得出的结论也不尽一致^[3,4]。总体上, 影响胃癌预后包含 3 方面因素: (1) 肿瘤本身的特征, 如分化程度、肿瘤部位、转移部位、肿瘤标志物水平、分子标志物的表达情况; (2) 患者个体因素, 如年龄、体力状态、血红蛋白水平、血清白蛋白水平等; (3) 治疗带来的影响, 如治疗方案的选择、一线治疗的无进展生存期、是否进行了二线以上治疗等。本研究结果显示肿瘤负荷、体力状态、HER-2 表达以及是否进行了二线治疗是晚期胃癌的独立预后因素。肿瘤负荷以及体力状态反映了肿瘤发展的程度以及患者对治疗的耐受情况, 表明晚期胃癌的治疗越早开始受益越大。

HER-2 过表达通常被认为是肿瘤预后不良的因素。Cidon 等^[5]对胃癌根治术后患者的预后分析发现, HER-2 表达阳性与分期较晚提示预后较差。但本研究结果显示二线以上治疗 HER-2 表达阳性患者的预后较好, 可能与该部分患者中 61.8% 接受了靶向药物治疗有关。应用靶向药物治疗的患者的疗效接近 50%, 中位 TTP 达到 9.13 个月。正是由于针对性的靶向药物治疗改善了 HER-2 阳性这一生物学上的不良因素对预后的影响。另有研究显示, HER-2 过表达在胃癌的组织学类型中存在差异, 肠型胃癌 (75%) 比弥漫性胃癌 (9%) 更常见。但遗憾的是, 本资料中因多数患者未进行病理 Lauren 分型, 因此无法明确 HER-2 表达与其相关性^[6]。

胃癌的二线治疗近年来受到越来越多的关注, 欧美的研究报道多未显示出二线治疗能够改善晚

期胃癌的预后^[7],而来自亚洲的Ⅱ期研究大多数通过无进展生存期(PFS)、OS 等临床数据表明二线治疗有一定的获益,例如有报道二线治疗的中位 PFS 在 4~5 个月左右,中位 OS 为 6~9 个月。因此欧美和亚洲对二线治疗的接受程度有显著性差异。在 AVAGAST 研究中,亚洲晚期胃癌患者有 66% 接受二线及以上治疗,而欧洲和美国接受二线治疗的比例仅为 31% 和 21%^[8]。本研究中有 56.3% 的患者接受了二线以上治疗,中位 OS 明显延长至 14.1 个月,死亡风险下降 56.5% ($P < 0.001$)。在方案选择上,多药方案无论是在 DCR 还是 TTP 方面均未优于单药方案,这提示二线带来的生存受益并不依赖于多药联合方案,今后还需随机对照的Ⅲ期临床试验证明二线治疗的意义。

晚期胃癌治疗至今没有公认的标准方案,不同国家、地区选择的常用方案差异较大。在氟尿嘧啶和铂类药物的基础上,英国加用表阿霉素较多,而美国则更多应用多西他赛。亚洲则以两药联合方案更为常用,其中铂类以奥沙利铂应用较多,口服氟尿嘧啶类药物如卡培他滨、替吉奥亦得到广泛应用^[9]。本研究中两药联合的比例超过 60%,与文献报道相似。但一线治疗的 RR 并不高,仅为 19.9%。考虑原因包括:一方面国内紫杉类药物常用紫杉醇而非多西他赛,这可能会影响疗效;另一方面与临床实际应用的药物剂量强度不足可能有关。本研究的一线联合方案中以含靶向药物的三药联合方案的疗效最好。近年来,化疗联合分子靶向药物治疗晚期胃癌逐渐显现出疗效和生存的优势。ToGA 研究^[10]证实,HER-2 阳性者接受曲妥珠单抗联合化疗较单纯化疗中位 OS 显著延长。贝伐珠单抗^[11]在胃癌的治疗中虽然未实现 OS 的延长,但显著地改善了 RR 和 PFS。西妥昔单抗在多个Ⅱ期临床研究中也显示了较好的疗效^[10]。但由于贝伐单抗和西妥昔单抗还缺乏指导治疗的分子标志物,如能实现用药前的人群筛选,则有可能获得更好的效果。

以往我国胃癌以远端胃癌为主,本研究结果显示,近端胃癌的发生率已与远端胃癌相似。多个临床研究^[12]结果显示,胃癌的发生部位与预后相关,胃食管结合部肿瘤的预后较其他部位的胃癌预后差。因此,近年来食管胃结合部肿瘤的概念受到越来越多的重视^[13]。但本研究中未能准确统计食管胃结合部癌的发病情况,也未发现不同肿瘤部位在预后上的差异。以上提示我们今后应重视肿瘤部

位的严格定义以及对食管胃结合部肿瘤的研究。

参考文献

- [1] 张思维,雷正龙,李光琳,等.中国肿瘤登记地区 2006 年肿瘤发病和死亡资料分析[J].中国肿瘤,2010,19(6):356-365.
- [2] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition [J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2):101-112.
- [3] Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer-pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(12):2395-2403.
- [4] Kodera Y, Ito Y, Ohashi N, et al. Impact of clinical response to first-line chemotherapy on gastric cancer patients treated with second-line and third-line chemotherapy [J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(107-108):1041-1045.
- [5] Cidon EU, Centeno RG, Lagarto EG, et al. HER-2 evaluation in a specific gastric cancer population with the highest rate of mortality in Spain [J]. J Clin Oncol, 2011 [2012-3-5]. <http://www.hindawi.com/journals/jo/2011/391564/>.
- [6] Rose JS, Bekaii-Saab TS. New developments in the treatment of metastatic gastric cancer: focus on trastuzumab [J]. Onco Targets Ther, 2011, 4:21-26.
- [7] Ohtsu A, Yoshida S, Saijo N, et al. Disparities in gastric cancer chemotherapy between the East and West [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(14):2188-2196.
- [8] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(30):3968-3976.
- [9] Price TJ, Shapiro JD, Segelov E, et al. Management of advanced gastric cancer [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 6(2):199-209.
- [10] Bang YJ, Van Cutsem EV, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376(9742):687-697.
- [11] 刘慧龙,张小田,徐建明,等.西妥昔单抗联合卡培他滨和顺铂一线治疗晚期胃癌及相关预测因子的研究[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(5):15-18.
- [12] Liakakos T, Katsios C, Roukos DH, et al. Gastroesophageal junction carcinoma multimodal treatment: standards, debate and new therapeutic options [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 5(1):1-4.
- [13] 徐建明.重视对食管胃接合部肿瘤的认识[J].中华肿瘤杂志,2011,33(11):801-803.

收稿日期:2012-04-02; 修回日期:2012-05-08