

胃癌根治术后生存状态的5年随访

马海波, 王爽, 魏克飞, 孙小梁

■背景资料

胃癌是消化系统高发恶性肿瘤,其死亡率居所有恶性肿瘤之首,根治性手术被认为是最有可能获得治愈的手段,但术后患者的远期生存状况不尽相同,即手术根治度并不是影响胃癌患者预后的唯一因素。探求影响胃癌术后患者生存的其他临床及病理学因素,不但可以为设立治疗方案和预后评估提供科学依据,也必将有利于患者的长期生存。

马海波, 王爽, 魏克飞, 孙小梁, 吉林中西医结合医院 吉林省吉林市 132012

作者贡献分布: 马海波与王爽对此文所作贡献均等; 此课题由马海波与王爽设计; 病例资料采集由马海波、王爽及魏克飞完成; 随访由马海波与孙小梁完成; 数据分析由马海波完成; 本论文写作由马海波、王爽、魏克飞及孙小梁完成。

通讯作者: 马海波, 副主任医师, 132032, 吉林省吉林市长春路9号, 吉林中西医结合医院普外科, jiccmhb@126.com

收稿日期: 2010-06-09 修回日期: 2010-08-03

接受日期: 2010-08-10 在线出版日期: 2010-09-28

Survival status of patients with gastric cancer after radical resection: a five-year follow-up study

Hai-Bo Ma, Shuang Wang, Ke-Fei Wei, Xiao-Liang Sun

Hai-Bo Ma, Shuang Wang, Ke-Fei Wei, Xiao-Liang Sun, Jilin Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Jilin 132012, Jilin Province, China

Correspondence to: Hai-Bo Ma, Department of Surgery, Jilin Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, 9 Changchun Road, Jilin 132032, Jilin Province, China. jiccmhb@126.com

Received: 2010-06-09 Revised: 2010-08-03

Accepted: 2010-08-10 Published online: 2010-09-28

Abstract

AIM: To survey the survival status of gastric cancer patients after radical resection and to evaluate prognostic factors in these patients.

METHODS: The clinical data for 298 patients with gastric cancer who underwent radical resection from August 2003 to August 2006 at Jilin Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine were followed up for 5 years were retrospectively reviewed. The life table, Kaplan-Meier and Cox proportional hazard analyses were used to evaluate the survival status of these patients.

RESULTS: (1) A total of 154 patients died within 5 years. The median survival time was 48. 225 mo, and the 1-, 3- and 5-year survival rates were 78%, 57% and 47%, respectively. Death hazard was highest between 9-11 mo after surgery. (2) Univariate analysis indicated that TNM stage, tumor size, differentiation, lymph node metastasis and distant metastasis, combined multiple

organ resection, therapy with Chinese medicine, and extent of tumor resection were significant predictors of the prognosis in these patients. (3) Multivariate analysis showed that TNM stage (RR = 1.497), lymph node metastasis (RR = 1.613), distant metastasis (RR = 1.458), and therapy with Chinese medicine (RR = 0.592) were independent prognostic factors in these patients.

CONCLUSION: The prognosis of patients with gastric cancer after radical resection is poor. TNM stage, lymph node metastasis and distant metastasis are independent factors affecting the prognosis of patients with gastric cancer after radical resection. Therapy with Chinese medicine can improve the survival of patients with gastric cancer after radical resection.

Key Words: Gastric cancer; Radical operation; Prognosis; Prognostic factor; Survival analysis

Ma HB, Wang S, Wei KF, Sun XL. Survival status of patients with gastric cancer after radical resection: a five-year follow-up study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(27): 2920-2924

摘要

目的: 了解胃癌根治术后生存情况, 探讨影响预后的相关因素。

方法: 回顾性采集2003-08/2006-08吉林中西医结合医院298例胃癌根治术后患者临床资料, 随访5年, Life Tables、Kaplan Meier、Cox比例风险回归进行生存分析。

结果: (1)5年内死亡154例, 中位生存时间48. 225 mo, 1、3和5年生存率分别是78%、57%和47%, 以术后9-11 mo死亡风险最高。(2)单因素分析: TNM分期、肿瘤大小、组织分化、淋巴结状态、远隔转移、联合脏器切除、中药治疗、根治度是影响预后的因素。(3)多因素分析: TNM分期(RR = 1.497)、淋巴结状态(RR = 1.613)、远隔转移(RR = 1.458)和中药治疗(RR = 0.592)是影响预后的独立因素。

结论: 胃癌根治术后预后不良, TNM分期、淋

■同行评议者

黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

巴结转移、远隔转移是预后的显著危险因素, 中药治疗是保护因素。

关键词: 胃癌; 根治术; 预后; 预后因素; 生存分析

马海波, 王爽, 魏克飞, 孙小梁. 胃癌根治术后生存状态的5年随访. 世界华人消化杂志 2010; 18(27): 2920-2924

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2920.asp>

0 引言

胃癌是消化系高发恶性肿瘤, 手术切除是治疗早期胃癌的首选方法, 然而术后复发死亡率仍然很高. 探讨影响胃癌术后生存的相关因素和对危险度分层必将有利于患者的长期生存. 虽然以往文献也有关于此方面的报道, 但多是单因素分析, 缺乏多因素作用下的综合评定. 本研究对298例根治性切除术的胃癌患者进行综合分析, 探讨影响其预后的有关因素。

1 材料和方法

1.1 材料 2003-08/2006-08在吉林省吉林中西医结合医院接受胃癌根治术的患者647例, 通过电话和信访, 最终有298例获得随访结果, 所有患者均病理诊断证实. 其中男224例, 女74例; 年龄33-79(中位年龄60.25)岁; 根据国际抗癌联盟(UICC)TNM标准^[1], I、II、III、IV期分别为42、74、101、81例; D0、D1、D2、D3、D4根治分别为21、32、187、45、3例。

1.2 方法 登录美国国家卫生图书馆网站(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)和中国知网(<http://www.cnki.net/>)网站, 查阅《Dig Surg》、《J Surg Oncol》、《中国癌症杂志》等高影响因子杂志. 参考文献[2-4]初步拟定纳入分析的因素是: 性别、年龄、肿瘤部位、TNM分期、肿瘤大小、病理类型、组织分化、浸润深度、淋巴结状态、远处转移、血管癌细胞侵犯、联合脏器切除、根治程度、肿瘤残留、术后化疗、胃切除范围、消化系重建方式、免疫治疗、中药治疗等。

统计学处理 Life Tables法、Kaplan-Meier法生存分析, Log Rank检验. Cox回归筛选影响预后的相关因素. 统计软件使用SPSS11.5.

2 结果

2.1 随访结果及生存描述 本研究观察终点为术后5年, 因胃癌复发死亡作为终点事件, 其他原因死亡和随访结束作为截尾处理, 生存时间从

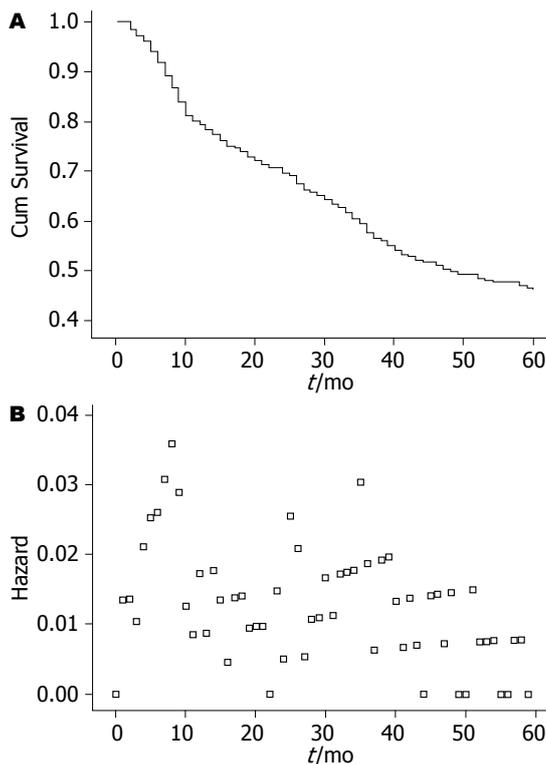


图1 Life Tables示298例胃癌患者根治术后生存曲线和死亡风险分布. A: 生存曲线; B: 死亡风险分布。

术日算起, 以月为测度单位, 在298例患者中, 死亡154例, 中位生存时间48.225 mo, Life Tables计算1、3和5年生存率分别是78%、57%和47%. 死亡分布以术后9-11 mo最高(图1)。

2.2 影响预后的单因素分析 变量数量化见表1. Cox回归显示: TNM分期、肿瘤大小、组织分化、淋巴结状态、远隔转移、联合脏器切除、中药治疗、根治度是影响预后的因素, 5年生存状态与性别、年龄、肿瘤部位、病理类型、浸润深度、血管癌细胞侵犯、胃肠道重建方式、胃切除范围、术后化疗和免疫治疗的相关性无统计学意义(表2)。

2.3 影响预后的多因素分析 逐步退出法Cox回归: 保留在模型的因素是: TNM分期(RR = 1.497)、淋巴结状态(RR = 1.613)、远隔转移(RR = 1.458)和中药治疗(RR = 0.424). TNM分期I期、II期、III期和IV期5年生存率分别是78.6%、51.4%、45.5%和33.3%, Log Rank(Mantel-Cox), $\chi^2 = 26.049$, $P = 0.000$. 无、第一站、第二站、第三站淋巴结转移者5年生存率分别是82.1%、58.1%、43.0%和26.0%($\chi^2 = 42.429$, $P = 0.000$). 有、无远隔转移者的5年生存率分别是17.0%和55.1%($\chi^2 = 48.585$, $P = 0.000$). 有、无中药治疗者的5年生存率分别是50.8%和36.5%(χ^2

■ 研发前沿

虽然现代医学诊疗技术在飞速发展, 但胃癌患者总体预后并没有得到显著改善, 究其原因在于影响胃癌患者预后的相关因素未有彻底明确. 因此, 探讨影响其预后的因素一直是学者们研究的热点和难点。

■创新盘点

本研究采用多因素Cox比例风险回归,探讨了影响胃癌根治术后患者预后的相关因素,这种高级数理统计方法可以排除混杂因素干扰,显示某一因素的独立作用强度.另外,本研究还分析了中医药治疗对胃癌术后预后的影响,相关文献鲜少涉及.

表 1 变量数量化

变量	赋值编码	变量	赋值编码
应变变量	生存 = 0, 死亡 = 1	远隔转移	无 = 0, 有 = 1
性别	男 = 0, 女 = 1	血管癌细胞侵犯	无 = 0, 有 = 1
年龄	<60岁 = 0, ≥60岁 = 1	联合脏器切除	无 = 0, 有 = 1
肿瘤部位*	胃上部 = 0, 胃中部 = 1, 胃下部 = 2	根治程度 ^a	D0、D1 = 0, D2 = 1, D3、D4 = 3
TNM分期	I = 0, II = 1, III = 2, IV = 3	切缘肿瘤残留	无 = 0, 有 = 1
肿瘤大小	<3 cm = 0, ≥3 cm = 1	术后化疗	无 = 0, 有 = 1
病理类型*	管状腺癌 = 0, 乳头状腺癌 = 1, 黏液腺癌 = 2, 印戒细胞癌 = 3, 未分化癌 = 4	消化系重建方式 ^a	Roux-en-Y = 0, 胃十二指肠吻合 = 1, 空肠代胃 = 2, 食管胃吻合 = 3
组织分化	差 = 0, 中 = 1, 好 = 2	胃切除范围	部分切除 = 0, 全部切除 = 1
浸润深度	黏膜层 = 0, 浅肌层 = 1, 深肌层 = 2, 全层 = 3	免疫治疗	否 = 0, 是 = 1
淋巴结转移	无 = 0, 第一站 = 1, 第二站 = 2, 第三站 = 3	中药治疗	无 = 0, 有 = 1

*设为哑变量.

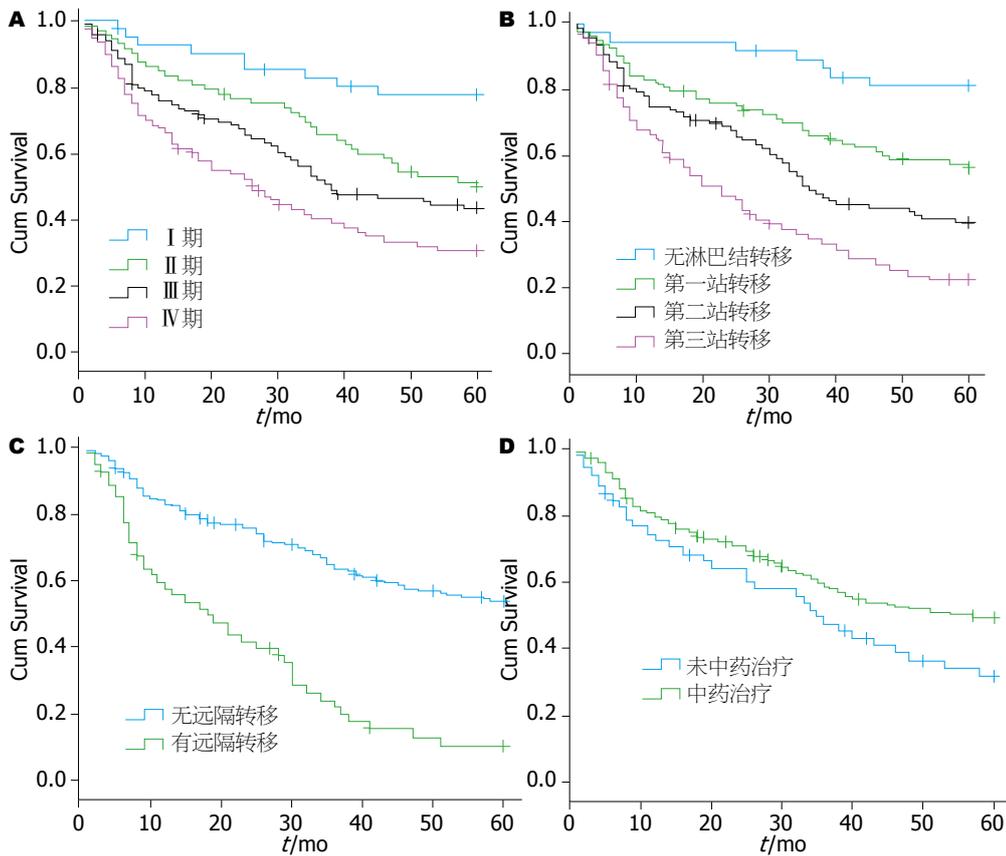


图 2 独立因素与生存状态. A: TNM分期; B: 淋巴结状态; C: 远隔转移; D: 中药治疗.

= 4.544, $P = 0.033$, 表3, 图2).

3 讨论

本资料胃癌术后患者中位生存时间48.23 mo, 5年累计生存率为47%, 高于福州1992-1999年24.29%的生存率^[5], 与文献[6]的结果接近. 吉林

中西医结合医院胃癌患者的治疗效果的提高, 得益于早期胃癌诊断率的提高以及包括规范化的胃癌根治手术、辅助化疗等综合治疗^[7], 虽然随着诊疗技术的提高, 胃癌的生存状况有所改善. 但总体生存状况不容乐观, 如何进一步提高远期生存率仍是今后医疗卫生工作的重点.

表 2 影响胃癌根治术后生存的单因素Cox回归

变量	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95%CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
远隔转移	1.194	0.183	42.763	0.000	3.301	2.308	4.721
TNM分期	0.403	0.085	22.579	0.000	1.496	1.267	1.766
肿瘤大小	0.455	0.180	6.392	0.011	1.576	1.108	2.243
组织分化	0.526	0.183	8.283	0.004	1.692	1.183	2.421
淋巴结状态	0.557	0.089	39.096	0.000	1.745	1.465	2.077
联合脏器切除	0.413	0.197	4.417	0.036	1.511	1.028	2.222
中药治疗	-0.529	0.166	10.229	0.001	0.589	0.426	0.815
根治度			11.186	0.004			
D2	0.751	0.225	11.186	0.001	2.120	1.365	3.292
D3、D4	0.604	0.269	5.042	0.025	1.830	1.080	3.100

■应用要点

本研究证实胃癌根治术后预后多为不良, 5年生存率仅47%, 因此, 应重视患者的远期生存状况, 治疗方案的确立应参考TNM分期、淋巴结转移和远隔转移情况, 术后应实行包括中医药治疗在内的综合干预。

表 3 影响胃癌术后预后的多因素Cox回归

变量	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95%CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
TNM分期	0.404	0.087	21.589	0.000	1.497	1.263	1.775
淋巴结状态	0.478	0.088	29.754	0.000	1.613	1.359	1.916
远隔转移	0.377	0.085	19.659	0.000	1.458	1.234	1.722
中药治疗	-0.524	0.170	9.497	0.002	0.592	0.424	0.827

肿瘤的TNM分期是以肿瘤的浸润深度和淋巴结转移度为依据, 可以反映肿瘤的生物学特性, 其他影响胃癌预后的因素也与肿瘤的浸润深度和淋巴结转移度相关。有研究认为随着肿瘤的浸润深度逐渐加深, 患者的5年生存率也逐渐降低, 从T1的97.6%逐渐下降到T4的10.2%; 淋巴结转移数越多, 患者的5年生存率也从N0的85.5%逐渐下降到N3的0.0%^[4]。本文TNM分期I期、II期、III期和IV期5年生存率分别是78.6%、51.4%、45.5%和33.3%。在均衡了其他影响因素后TNM分期每增加1级, 死亡的风险增加1.497倍(RR = 1.497, 95%CI: 1.263-1.775)。可见, 胃癌患者的预后在很大程度上取决于治疗时所处的病期, 其对预后的作用强度超过治疗的干预作用^[8]。因此, 在TNM早期阶段手术治疗可望改善预后, 但胃癌早期症状隐匿和非特异, 有47.6%早期胃癌患者无症状, 31.2%患者有不确定症状^[9]。因此, 临床上对有消化系统症状的人群应高度怀疑胃癌的可能, 并提倡行胃镜、CT等检测以尽早确诊。

相关文献报道^[10], 有42%的胃癌患者中发生了淋巴结转移, 淋巴结是否转移, 转移的部位、转移站数等均影响早期胃癌预后, 无淋巴结转移胃癌术后5年存活率64%, 高于淋巴结转移者

的54%($P < 0.05$)。在319例接受胃癌根治术的对比分析中, 淋巴结转移率0%、<30%、30%-60%及>60%各组2年生存率分别为84.4%、66.1%、35.0%、15.1%; 3年生存率分别为80.5%、45.0%、15.0%、5.5%; 4年生存率分别为71.4%、33.0%、5.0%、1.4%($P < 0.05$), 淋巴结转移率与预后有良好的一致性^[11]。本文在扣除了其他因素的影响后, 无、第一站、第二站、第三站淋巴结转移者的5年生存率分别是82.1%、58.1%、43.0%和26.0%($P = 0.000$), 提示淋巴结状态是影响预后的强相关因素。因此, 扩大淋巴结清扫范围能改善胃癌患者的预后, 如术中肉眼无法确定淋巴结转移状况时, 应对哨兵淋巴结进行活检^[12]。

一项纳入了160例术后胃癌患者随机对照显示, 接受中药治疗的复发转移灶大小抑制率为30.00%, 未接受中药治疗者为17.85%($P < 0.05$)^[13]。本资料部分患者术后接受了中药治疗, 单因素和多因素均证实中药治疗能改善生存率, 接受中药治疗者5年生存率高于未接受中药治疗者(50.8% vs 36.5%), 提示中药治疗可能改善患者状况。中药抗肿瘤效果可能是多靶点作用的结果, 胃癌术后中药干预可改善呕吐、减轻术后化疗不良反应、提高机体免疫力, 提

■同行评价

本文回顾性分析了多因素对胃癌根治术后5年生存率的影响,对临床工作有一定的参考价值。

高患者生活质量^[14],诱导细胞凋亡^[15,16],抑制肿瘤转移相关因子的表达^[17-19]。从而使其处于不利于肿瘤复发转移的状况,提高生存率。中医是中华民族的优秀文化遗产,如何发挥中西医结合抗肿瘤效果,是今后研究工作的重点。

单因素分析时肿瘤大小、组织分化、联合脏器切除和根治度也是影响预后的因素,多因素分析时与预后的相关性未得到统计学支持,但并不表明这些因素的作用不重要。另外,一些肿瘤相关因子、基因(如microRNA^[20]、P53-Altered FBXW7^[21]、RUNX3^[22]、Oct-4^[23]等)表达等也是预后因素。但本研究并未有涉及。随着医学诊疗水平的发展,肿瘤患者的预后也不断改善,同样对患者预后的评估需要纳入新的元素。

总之,胃癌根治术后远期生存不理想,TNM分期越高、淋巴结转移站数越多、远隔转移者预后多为不良,中药治疗可改善预后。胃癌的早期发现、早期诊断和治疗是提高生存率的关键。故对有消化系统症状的人群在积极对症治疗的同时,应尽早行胃镜检查,常规活检。

4 参考文献

- 徐光炜. 新编常见恶性肿瘤诊治规范(胃癌分册). 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999: 5-7
- Hu X, Tian DY, Cao L, Yu Y. Progression and prognosis of gastric stump cancer. *J Surg Oncol* 2009; 100: 472-476
- Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Carneiro F, Cardoso de Oliveira M, Pimenta A. Early onset gastric cancer no longer presents as an advanced disease with ominous prognosis. *Dig Surg* 2009; 26: 215-221
- 赵刚, 邱江锋, 吴志勇. 603例胃癌根治术的预后因素分析. *中国癌症杂志* 2007; 17: 556-559
- 罗仁夏, 吴彬, 田俊. 福州市胃癌患者的生存分析. *现代预防医学* 2006; 33: 1570-1572
- 赵力军, 赵燕萍, 赵迎新, 齐倩. 104例胃癌术后患者生存分析. *西南军医* 2009; 11: 705-706
- 蔡世荣, 陈创奇, 马晋平, 陈剑辉, 宋武, 何裕隆, 詹文华. 不同时期胃癌的临床病理特点及预后比较分析. *中华医学杂志* 2009; 89: 1264-1268
- 潘原, 薛强, 梁寒, 张汝鹏, 崔青皓, 刘宁. 320例胃癌根治术后预后因素的回溯性分析. *中国肿瘤临床* 2008; 35: 739-743
- 丸山雅一. 早期胃癌的临床基础. *中华腹部癌病杂志* 2003; 3: 79-81
- 陆立, 刘景坤. 影响无淋巴结转移胃癌病人预后的因素. *临床军医杂志* 2005; 33: 542-545
- 王晓娜, 倪姗姗, 梁寒. 淋巴结转移率对胃癌患者预后的影响. *中华普通外科杂志* 2008; 23: 411-415
- Song X, Wang L, Chen W, Pan T, Zhu H, Xu J, Jin M, Finley RK 3rd, Wu J. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gastric cancer. *Am J Surg* 2004; 187: 270-273
- 邓鑫, 梁健, 覃黎葵, 朱朝阳, 李龙华. 中药胃宁颗粒联合化疗防治胃癌复发转移的临床分析. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 175-1769
- 魏辉, 侯俊明, 张勇, 田博, 贾奇. 胃癌术后化疗联合中药治疗对患者生存质量的影响. *甘肃中医* 2009; 22: 41-42
- 刘永衡, 孙桂芝, 张培彤. 中药诱导人胃癌MGC-803细胞凋亡研究近况. *天津中医药* 2009; 26: 522-523
- 吴昊, 李薇, 葛红梅, 刘平. 芍药苷抑制NF- κ B的活性促进人胃癌细胞凋亡. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2008; 28: 161-165
- 邵佳, 骆殊, 沈洪, 朱学军, 刘丽, 李春婷, 刘亚军, 黄芪, 莪术配伍方对胃癌cox-2、ppary及转移相关因子表达的影响. *药学与临床研究* 2009; 17: 14-17
- 曹志群, 张维东, 姜娜娜, 孟庆坤. 昆参颗粒对诱导型胃癌模型大鼠血管内皮生成因子的影响. *中国中西医结合消化杂志* 2008; 16: 11-14
- 冯春霞, 李庆明. 胃康宁冲剂抑制胃癌生长与转移的实验研究. *中国中西医结合消化杂志* 2007; 15: 294-296
- Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, Alder H, Liu CG, Oue N, Yasui W, Yoshida K, Sasaki H, Nomura S, Seto Y, Kaminishi M, Calin GA, Croce CM. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. *Lancet Oncol* 2010; 11: 136-146
- Yokobori T, Mimori K, Iwatsuki M, Ishii H, Onoyama I, Fukagawa T, Kuwano H, Nakayama KI, Mori M. p53-Altered FBXW7 expression determines poor prognosis in gastric cancer cases. *Cancer Res* 2009; 69: 3788-3794
- Hsu PI, Hsieh HL, Lee J, Lin LF, Chen HC, Lu PJ, Hsiao M. Loss of RUNX3 expression correlates with differentiation, nodal metastasis, and poor prognosis of gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1686-1694
- 秦薇, 张晓伟, 章莉, 张凤春. Oct-4在胃癌组织中的表达及临床意义. *上海交通大学学报(医学版)* 2009; 29: 733-736

编辑 曹丽鸥 电编 何基才