·论 著·

进展期胃癌患者行新辅助化疗的临床疗效及影响因素分析

谢丽丽 林浩

[摘要] **目的** 观察进展期胃癌新辅助化疗临床疗效并分析其影响因素。**方法** 回顾146例接受新辅助化疗的进展期胃癌患者的临床病理资料,采用多因素*logistic*回归分析影响其临床疗效的相关因素。**结果** 进展期胃癌患者新辅助化疗总有效率为65.07%。有效组的肿瘤直径≤5 cm、管状腺癌、T_3分期和淋巴结无转移的比例明显高于无效组,差异均有统计学意义(χ^2分别=5.40、7.92、4.45、4.42,P均<0.05)。两组患者之间的性别比、年龄、肿瘤部位、分化程度和化疗方案比较,差异均无统计学意义(χ^2分别=0.28、0.05、2.25、1.76、1.28,P均>0.05)。多因素分析结果显示,肿瘤直径≤5 cm和T_3分期是进展期胃癌新辅助化疗疗效的保护因素(OR分别=0.42、0.50,P均<0.05),而淋巴结转移是新辅助化疗疗效的危险因素(OR=3.27,P<0.05)。新辅助化疗主要不良反应为白细胞减少和口腔黏膜炎等,并且以1~2级为主。**结论** 新辅助化疗治疗进展期胃癌疗效明显且不良反应较轻,影响其疗效的主要因素为肿瘤直径、T分期及淋巴结转移情况。

[关键词] 进展期胃癌; 新辅助化疗; 危险因素

Clinical efficacy and risk factors of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced gastric cancer XIE Li-li, LIN Hao.Department of Hematology and Oncology,Wenling First People's Hospital, Wenling 317500, China.

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy and risk factors of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.**Methods** The clinical data of 146 patients with advanced gastric cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy were retrospectively analyzed.The influence factors for clinical efficacy were analyzed by multivariate logistic regression.**Results** The total effective rate of neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced gastric cancer was 65.07%.The proportions of tumor diameter ≤5 cm, tubular adenocarcinoma, T_3 stage and lymph node non-metastasis in the effective group were significantly higher than those in the invalid group (χ^2=5.40,7.92,4.45,4.42,P<0.05).There was no significant difference in sex, age, tumor location, differentiation degree and chemotherapy regimen between the two groups (χ^2=0.28,0.05,2.25,1.76,1.28,P>0.05).Multivariate logistic analysis showed that tumor diameter ≤5 cm and T_3 stage were protective factors for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer (OR=0.42, 0.50,P<0.05), while lymph node metastasis was risk factor(OR=3.27,P<0.05).The main adverse reactions of neoadjuvant chemotherapy were leukopenia and oral mucositis, mainly grade 1 or grade 2.**Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer is effective and has less adverse reaction.The main influencing factors for the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer are tumor diameter, T stage and lymph node metastasis.

[Key words] advanced gastric cancer; neoadjuvant chemotherapy; risk factors

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤,我国每年新发胃癌患者约占全世界范围内新发病例的40%[1]。手术切除是胃癌的主要治疗方法,但约有1/3的患者术后会复发[2]。并且由于胃癌起病隐匿,多数患者就诊时已发展为进展期胃癌,常伴有淋巴、血行转移或浸润扩散,单纯采取根治性手术治疗,疗效往

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.07.006
基金项目:温岭市科技项目(2015C311032)
作者单位:317500 浙江温岭,温岭市第一人民医院血液肿瘤内科

往不佳。近年来，有研究表明新辅助化疗能起到缩小肿瘤体积、提高根治性切除率的作用，并且不会导致手术并发症发生率增加，有助于延长患者生存期[3]。本次研究旨在观察进展期胃癌患者接受新辅助化疗的疗效，同时对其影响因素进行分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2015年1月至2018年12月温岭市第一人民医院接受新辅助化疗的进展期胃癌患者146例，其中男性 99例、女性 47例；年龄28~74岁，平均年龄(62.42±5.13)岁；肿瘤位置：贲门胃底者 48例、胃体 20例、胃窦67例、全胃11例；T_3期患者54例、T_4分期92例；有淋巴结转移者86例、无淋巴结转移者60例。入选标准：①经组织病理学证实为胃腺癌；②通过术前胃镜、影像学检查等证实为进展期胃癌，且无远处转移者，临床 TNM 分期为 $T_{3\sim4}N_{0\sim3}M_0$；③未接受其他治疗的初治患者；④入院后接受了新辅助化疗的患者；⑤无严重的肝肾功能障碍者。排除标准：①合并其他恶性肿瘤或有其他恶性肿瘤病史者；②存在远处转移，无法手术切除者；③临床资料不完善者；④合并局部或全身感染、消化道大出血、穿孔等严重并发症者。

1.2 方法 146例患者术前均接受2～4周期的新辅助化疗，化疗方案包括替吉奥胶囊+奥沙利铂方案(SOX)、卡培他滨+奥沙利铂方案(XELOX)、表柔比星+顺铂+氟尿嘧啶方案(ECF)和奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙方案(FOLFOX)。其中42例(28.77%)接受了 SOX 化疗方案，20例(13.70%)使用了 XELOX 化疗，采取 ECF 和 FOLFOX 方案的分别有26例(17.81%)和58例(39.72%)。所有患者在化疗结束后进行手术治疗，并根据术中情况决定手术方式。参照美国癌症联合委员会发布的胃癌TNM分期(第8版)[4]对患者进行治疗前分期和术后病理分期，评估患者原发病灶治疗情况，判定新辅助化疗效果。化疗完全缓解：术后病理为 $ypT_0N_0M_0$；部分缓解：术后病理分期与术前临床分期相比有所下降；稳定：化疗后保持原来分期；进展：患者分期提高。按照新辅助化疗效果将患者分为治疗有效组(完全缓解+部分缓解)和无效组(稳定+进展)，总有效率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%。并根据 NCI-CTC3.0 不良反应分级标准[5]对化疗毒性反应进行判定。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计处理分析，计数资料采用频数或率表示，比较采用 χ^2 检验或 *Fisher* 精确检验。将单因素分析显示有显著性差异的因素纳入多因素 *logistic* 回归分析，以确定影响新辅助化疗疗效的危险因素。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析 按照接受新辅助化疗是否有效分为两组：有效组95例和无效组51例，总体有效率为65.07%。两组患者的基线资料比较见表1。

表1 两组患者基线资料的比较

因素		有效组(n=95)	无效组(n=51)
性别	男	63(66.32)	36(70.59)
	女	32(33.68)	15(29.41)
年龄	≤60岁	41(43.16)	21(41.18)
	>60岁	54(56.84)	30(58.82)
肿瘤部位	贲门胃底	31(32.64)	17(33.33)
	胃体	13(13.68)	7(13.73)
	胃窦	46(48.42)	21(41.18)
	全胃	5(5.26)	6(11.76)
肿瘤直径	≤5 cm	60(63.16)	22(43.14)
	>5 cm	35(36.84)	29(56.86)
组织学类型	管状腺癌	78(82.11)	32(62.74)
	低分化腺癌	8(8.42)	10(19.61)
	印戒细胞癌	5(5.26)	7(13.73)
	混合型	4(4.21)	2(3.92)
分化程度	高分化	4(4.21)	1(1.96)
	中分化	28(29.47)	11(21.57)
	低-未分化	63(66.32)	39(76.47)
T分期	T_3	41(43.16)	13(25.49)
	T_4	54(56.84)	38(74.51)
淋巴结转移	无	45(47.37)	15(29.41)
	有	50(52.63)	36(70.59)
化疗方案	SOX	28(29.47)	14(27.45)
	XELOX	12(12.63)	8(15.69)
	ECF	15(15.79)	11(21.57)
	FOLFOX	40(42.11)	18(35.29)

由表1可见，有效组的肿瘤直径≤5 cm、管状腺癌、T_3分期和淋巴结无转移的比例明显高于无效组，差异均有统计学意义(χ^2分别=5.40、7.92、4.45、4.42，P均<0.05)。两组患者之间的性别比、年龄、肿瘤

部位、分化程度和化疗方案比较，差异均无统计学意义（χ^2分别=0.28、0.05、2.25、1.76、1.28，P均＞0.05）。

2.2 多因素*logistic*回归分析见表2

表2 进展期胃癌新辅助化疗疗效影响因素的*logistic*回归分析

因素	*B*	*SE*	*Wald*	*P*	*OR*	95%*CI*
肿瘤直径≤5 cm	–0.62	0.69	8.74	＜0.05	0.42	0.15~0.87
T_3分期	–0.44	0.55	6.11	＜0.05	0.50	0.19~0.92
淋巴结转移	0.75	0.81	9.22	＜0.05	3.27	1.71~5.14

由表2可见，肿瘤直径≤5 cm和T_3分期是进展期胃癌新辅助化疗疗效的保护因素（*OR*分别=0.42、0.50，*P*均＜0.05），而淋巴结转移是新辅助化疗疗效的危险因素（*OR*=3.27，*P*＜0.05）。

2.3 不良反应见表3

表3 进展期胃癌患者新辅助化疗的不良反应/例（%）

不良反应	1级	2级	3级	4级
白细胞减少	21（14.38）	17（11.64）	9（6.16）	1（0.68）
贫血	12（ 8.22）	11（ 7.53）	4（2.74）	0
血小板减少	9（ 6.16）	6（ 4.11）	0	0
口腔黏膜炎	19（13.01）	15（10.27）	3（2.05）	0
恶心、呕吐	15（10.27）	9（ 6.16）	1（0.68）	0
腹泻	10（ 6.85）	7（ 4.79）	0	0
肝肾功能异常	8（ 5.48）	5（ 3.42）	0	0

由表3可见，新辅助化疗期间患者出现的主要血液学毒性反应包括白细胞减少、贫血和血小板减少，而非血液学毒性反应主要表现为口腔黏膜炎、恶心呕吐、腹泻和肝肾功能异常，并且以1~2级为主。所有症状经对症治疗后均有所好转，患者可耐受化疗并行手术治疗。

3 讨论

新辅助化疗是指在术前进行的局部或全身性化疗，具有降期、提高手术切除率的作用。研究也显示，新辅助化疗是进展期胃癌患者术后复发的保护因素[6]。但由于个体差异，新辅助化疗并非对每位患者均有效。刘怡等[7]对176例进展期胃癌患者采用SOX或XELOXE方案行新辅助化疗，其治疗总体有效率为59.7%，同时主要的不良反应为1~2级的血液毒性反应或口腔黏膜炎、恶性呕吐等，多数患者经治疗后好转。在本次研究中，新辅助化疗的总体有效率为65.07%，与文献[7,8]报道大致相同，不良反应主要为1~2级的白细胞减少和口腔黏膜炎，证实了新辅助化疗治疗进展期胃癌患者是一种有效且安全的治疗措施。

为了便于临床上早期甄别对新辅助化疗敏感的进展期胃癌患者，以便临床医生可以更好地制定个体化治疗方案，本次研究对众多相关因素进行了分析。多因素分析结果显示，肿瘤直径≤5 cm、T_3分期是影响新辅助化疗疗效的保护因素，而淋巴结转移是影响新辅助化疗疗效的危险因素（*P*均＜0.05）。淋巴结转移往往预示着患者病情较晚，同时淋巴结转移也与肿瘤生物学行为相关，可能预示着肿瘤恶性程度更高、侵袭性强等。彭良群等[9]发现无淋巴结转移的进展期胃癌患者更易在实现完全缓解，相关因素分析结果显示淋巴结转移被认为是进展期胃癌患者新辅助化疗后进行D2根治术并达到完全缓解的危险因素。新辅助化疗有助于缩小进展期胃癌患者肿瘤体积，提高其治疗有效性，但同时，肿瘤大小也是影响新辅助化疗疗效的重要因素。相对于直径≥6 cm的肿瘤，直径＜6 cm的肿瘤有更高的治疗有效率[10]。T分期反映了肿瘤浸润的深度，一定程度上也反映了肿瘤的侵袭力，T分期越高，肿瘤越容易出现血行或淋巴转移，造成预后不良。本次研究显示T分期越高，新辅助化疗的疗效也愈差。另外，进展期胃癌患者的肿瘤组织学类型可能会影响新辅助治疗疗效，一般情况下，管状、乳头状腺癌的新辅助化疗效果较好，而印戒细胞癌及低分化腺癌的疗效则相对较差。本次研究单因素分析结果显示不同组织类型患者的新辅助化疗疗效有差异，但是多因素分析结果并未肯定组织学分型与化疗疗效的关系，可能与本次研究的纳入样本量较少和选择偏倚有关，待进一步研究。

综上所述，新辅助化疗治疗进展期胃癌疗效明显且不良反应较轻，其疗效主要与肿瘤直径、T分期及淋巴结转移有关。对于肿瘤直径＞5 cm、T_4分期或合并有淋巴结转移的患者，临床医师应考虑结合靶向治疗等其他综合治疗方式，以便进一步改善患者预后。由于本次研究是回顾性的病例调查，且纳入样本量不大，因此结果可能会造成一定的偏差。

参考文献

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al.Global cancer statistics, 2012[J].CA Cancer J Clin, 2015, 65(2):87–108.

（下转第601页）

2018,22(1):79-84.
5 Usluo ullari B, Usluogullari CA, Balkan F, et al. Role of serum levels of irisin and oxidative stress markers in pregnant women with and without gestational diabetes[J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33(5):1-3.
6 刘眉,王兴和,张铭承,等.妊娠期糖尿病的复发率、复发的危险因素及复发性妊娠期糖尿病母婴预后的分析[J].医学临床研究,2018,35(5):845-848.
7 徐静,滕玉翠,张静,等.妊娠合并糖尿病治疗对母婴预后的影响探究[J].中国妇幼健康研究,2017,28(S1):41-42.
8 Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1840(9):2709-2729.
9 Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes[J]. Biochem J, 2016, 473(24):4527-4550.
10 马骋,阮清伟,俞卓伟.氧化应激与免疫衰老[J].中华老年医学杂志,2017,36(2):224-228.
11 范敏,周敏,董世庆,等.芒果苷对妊娠期糖尿病大鼠抗氧化能力的影响[J].临床和实验医学杂志,2017,16(10):942-946.
12 张雪,邢宝恒,曹亚磊,等.白藜芦醇对妊娠期糖尿病大鼠肾脏组织抗氧化和抗炎的作用[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(2):131-137.
13 陈龙,汪秋伟,孙金华,等.维生素E对妊娠期糖尿病小鼠氧化应激及炎症因子的影响[J].卫生研究,2017,46(3):488-489.
14 王海蓉.核因子-κB与氧化应激[J].心血管病学进展,2002,23(3):166-170.
15 杨静,赵亚宁,杨永康.不同来源胰岛素治疗对妊娠期糖尿病孕妇TLR4乙酰化及NF-κB p65表达的影响[J].中国妇幼保健,2017,32(19):4646-4648.
16 胡丽梅,秦淑芬,姜保慧,等.葛根素联合门冬胰岛素对妊娠期糖尿病患者 TLR4/NF-κB 炎症信号通路及脂肪因子的影响[J].河北医药,2016,38(16):2443-2446.

（收稿日期 2018-12-12）
（本文编辑 蔡华波）

（上接第597页）

2 Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis[J]. J Am Coll Surg, 2014, 219(4):664-675.
3 Xiong BH, Cheng Y, Ma L, et al. An updated meta-analysis of randomized controlled trial assessing the effect of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer[J]. Cancer Invest, 2014, 32(6):272-284.
4 郗洪庆，张珂诚，卫勃，等.胃癌TNM分期第八版更新在临床诊断治疗中的意义和思考[J].中华胃肠外科杂志，2017，20(2):166-170
5 Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3):176-181.
6 朱立宁，陈晓云，张力，等.进展期胃癌根治术后早期复发的影响因素分析[J].现代生物医学进展，2014,14(16):3138-3141.
7 刘怡,张珂诚,郗洪庆,等.胃癌新辅助化疗疗效及影响因素分析[J].解放军医学院学报，2018，39(02):117-121.
8 张勇，彭正，陈凛.胃癌新辅助化疗后病理完全缓解病例生存分析[J].中华医学杂志，2016，96(20):1582-1584.
9 彭良群，杨巍，张占东，等.进展期胃癌患者新辅助化疗后病理完全缓解的影响因素[J].中华实用诊断与治疗杂志，2017，31(7):697-699.
10 杨娟，燕速.影响进展期胃癌新辅助化疗患者临床疗效的危险因素[J].实用癌症杂志，2017，32(5):770-772.

（收稿日期 2019-05-16）
（本文编辑 蔡华波）