

· 临床研究 ·

新辅助化疗对胃癌 5 年生存率影响的 Meta 分析

田洪鹏, 王继见[△]

(重庆医科大学附属第二医院普外科 400010)

摘要:目的 应用 Meta 分析的方法探讨术前新辅助化疗对胃癌 5 年生存率的影响。方法 通过 Pubmed、Cochrane 图书馆、EMBASE、Ovid 检索系统、Google 搜索引擎及手工检索有关胃癌新辅助化疗的临床对照研究。按纳入排除标准进行筛选, 并对入选研究的文献进行质量评价, 提取资料进行 Meta 分析。结果 2000~2007 年共 8 项随机对照试验 1 510 例胃癌患者纳入分析, 其中新辅助化疗后手术治疗组 718 例, 直接手术组 792 例。Meta 分析结果显示新辅助化疗后手术与直接手术相比, 死亡风险优势比(OR)值为 0.67, 95% 可信区间为 0.53~0.83, $P=0.0003$, 差异有统计学意义。结论 与直接手术相比, 手术前行新辅助化疗与提高患者 5 年生存率有一定相关性。

关键词:胃肿瘤; 新辅助化疗; 5 年生存率; Meta 分析

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.02.016

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)02-0142-03

Meta analysis: The effects of neoadjuvant chemotherapy for 5-year survival rates of the patients with gastric cancer

Tian Hongpeng, Wang Jijian[△]

(General Surgery Department, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects of neoadjuvant chemotherapy for 5-year survival rates of the patients with gastric cancer by Meta-analysis. **Methods** Search all of clinical randomized trials on neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer in MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE, Ovid, CBM database and Google. A Meta-analysis was carried out by collecting information based on inclusion and exclusion criteria from all trails' information available. **Results** The Meta-analysis included 8 trials. A total of 1 510 patients were included in the analysis, of which 718 patients were in the study group (neoadjuvant chemotherapy plus surgery group) and 792 in the control group (immediate surgery group). According to the Meta analysis to the information available, There was statistical significant difference in 5-year survival rates between the study group and the control group, and the odds ratio (OR) was 0.67, with 95% CI 0.53 to 0.83, $P=0.0003$. **Conclusion** Compared with immediate operation, neoadjuvant chemotherapy followed by operation is in some distance related with increasing 5-year survival rates of patients with gastric cancer. Due to the limited sample and the potential publication bias, the final conclusion still needs further trials to be evidenced.

Key words: stomach neoplasms; neoadjuvant chemotherapy; 5-year survival rates; Meta analysis

胃癌是全世界最常见的恶性肿瘤之一, 在中国每年有近 20 万新发胃癌, 占全部恶性肿瘤的 17.2%, 仍居首位。2008 年美国国立综合癌症网络(NCCN)胃癌临床实践指南(中国版)显示中国胃癌人口调整死亡率为男性 40.8/10 万, 女性 18.6/10 万, 且多数患者就诊时已处于进展期, 早期胃癌比例不足 10%^[1]。手术切除仍是目前惟一可能根治胃癌的手段。尽管外科经验不断积累, 手术技术不断完善, 但分期偏晚及癌灶转移等使单纯手术的疗效局限到一个平台期, 术后 5 年生存率仅为 30%~60%。因此, 结合其它治疗手段如化疗等的综合治疗逐渐被探讨并试验性地应用于临床。

Frei^[2]于 1982 年首先提出了新辅助化疗的概念。新辅助化疗又称术前化疗, 指在恶性肿瘤手术或放疗前给予的全身或局部化疗。1989 年有学者首先报道了其在胃癌中的应用。新辅助化疗理论基础是通过术前化疗清除微转移灶、使肿瘤缩小、分期降低, 从而达到增强手术效果、提高患者长期生存率的目的。文献[3-4]分别就新辅助化疗对胃癌的作用进行了系统分析, 但均未发现新辅助化疗与改变胃癌预后的相关性。本文通过收集关于胃癌术前新辅助化疗的研究资料, 借助 Meta 分析的方法, 探讨术前新辅助化疗对胃癌 5 年生存率的影响。

1 资料与方法

1.1 研究问题

1.1.1 研究对象 已公开发表的有关术前新辅助化疗加胃癌根治术与直接行胃癌根治术对生存期影响的所有随访严密的随机对照研究。

1.1.2 预防措施或暴露因素 各研究中实验组的术前新辅助化疗。直接行胃癌根治术为对照组。

1.1.3 结局变量 实验组与对照组经严密随访后的 5 年生存率。

1.2 研究资料的纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 已公开发表的前瞻性随机对照试验或同期对照试验; (2) 研究对象为经细胞学或病理学确诊的可手术的胃癌患者; (3) 排除远处转移, 入组前未接受过化、放疗; (4) 实验组术前新辅助化疗, 对照组直接手术; (5) 原始文献中有明确的随访截止时的计数资料。研究开展的时间、地域或文献发表的年限、语种不限, 原始文献样本量大小及随访时间不限。

1.2.2 排除标准 (1) 非随机对照的临床试验; (2) 手术前接受过放疗、免疫治疗等其他治疗; (3) 原始文献中随访截止时计数资料不明确; (4) 合并有其他肿瘤或疾病影响预后。

1.3 文献检索

1.3.1 检索策略 以英文关键词“Gastric cancer; neoadjuvant chemotherapy; preoperative chemotherapy; prognosis; rando

[△] 通讯作者, Tel: 13908304080; E-mail: wangjj1963@163.com。

mized trial”在 Pubmed 进行搜索;以“Gastric cancer;neoadjuvant chemotherapy”在 Cochrane 图书馆中进行搜索;以“胃癌、新辅助化疗”在中国生物医学文献数据库(CBMdisc)中进行搜索。并用 Google 搜索引擎进一步扩大检索。

1.3.2 检索结果 初步获得文献 189 篇,阅读题目及摘要,严格按纳入、排除标准,筛得 29 篇,阅读全文后排除综述 4 篇,术后化疗 5 篇,术前放、化疗 3 篇,非对照试验 8 篇,缺少患者 5 年存活信息 1 篇。最终纳入 8 篇前瞻性随机或同期对照试验,基本信息见表 1。

1.3.3 质量评估 纳入文献的方法学质量依据 Cochrane 评价手册 5.013 随机对照试验的评价标准进行评估:(1)采用何种随机分配方法,方法是否正确;(2)是否进行分配隐藏,方法是否正确;(3)是否采用盲法;(4)有无失访和退出,是否采用意向性分析(ITT)。

1.4 资料提取 2 位研究者按照预先设计的资料提取表,一位研究者提取和录入资料,另一位核对,遇意见分歧由第 3 位研究者判断,缺乏的资料通过电话或信件与作者联系补充。提取资料包括:(1)试验的基本情况、两组患者的基线情况和疾病状况;(2)试验设计、研究时间和随访时间、干预措施、结局指标、失访人数和失访处理、反应研究质量的指标。8 项试验提取的 5 年生存数据见表 2。

1.5 统计学处理 应用 Meta 分析专用统计软件 RevMan4.2 进行统计分析,SPSSV13.0 统计软件计算各试验 P 值。

2 结 果

2.1 质量评价 根据 Cochrane 评价手册 5.0 提供的随机对照试验的质量评估标准,8 个纳入分析的试验中,Tao 及 Zhang 为前瞻性同期对照试验,相对随机对照试验,证据稍弱;NIO 分组时未采取双盲法,致 73 例实验组患者因主观因素改至对照组,分组随机性不严格,为 B 级试验证据;其余均为前瞻性临床随机对照试验,可信度高。

表 1 纳入分析的 8 项试验的基本信息

编号	作者	年代	国家	出处	样本量
1	Yoshinori ^[5]	2004	日本	Anticancer Research	295
2	Hartgrink ^[6]	2004	荷兰	EJSO	56
3	Cunningham ^[7]	2006	英国	N Engl J Med	503
4	Kobayashi ^[8]	2000	日本	Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy	171
5	Wang ^[9]	2000	中国	Oncology reports	60
6	Tao ^[10]	2002	中国	World J Gastroenterol	110
7	Boige ^[11]	2007	法国	Journal of Clinical Oncology	224
8	Zhang ^[12]	2004	中国	World J Gastroenterol	91

2.2 RevMan4.2 软件分析得到的 Meta 分析森林图 见图 1。

2.3 异质性分析 由图 1 可知,异质性检验 $P = 0.14 > (0.05)$,因此,认为纳入分析的各研究同质性较好,可用固定效应模型进行分析。同时也可以看出,对每一项研究,随着样本量增大,权重越大,95%可信区间的范围越小,精确度越高。

2.4 初步结果分析 图 1 显示,Kobayashi 组、Hartgrink 组优势比(OR)分别为 1.06、1.84,95%可信区间分别为 0.56~1.98、0.56~6.04,跨过无效线,可认为术前新辅助化疗对胃癌预后的影响与直接手术比较差异无统计学意义;Yoshinori 组 OR 为 1.00,95%可信区间为 0.59~1.70,可认为术前新辅助

化疗对胃癌预后的影响无统计学意义;Cunningham 组、Boige 组 OR 分别为 0.52、0.52,95%可信区间分别为 0.35~0.77、0.29~0.93,位于无效线左侧,说明化疗组的死亡优势分别是对照组的 52%、52%,即化疗组死亡风险低于对照组。总体分析结果显示,样本总量 1 510 例,其中新辅助化疗组 718 例,死亡 373 例;直接手术组 792 例,死亡 460 例;合并 OR 值为 0.67,95%可信区间为 0.53~0.83, $P = 0.000 3$,明显位于无效线左侧,说明术前新辅助化疗组与直接手术比较,5 年生存率存在明显差异,即术后死亡风险低 33%。

2.5 漏斗图 从图 2 可见,大样本试验相对集中的分布于图形中部,小样本试验散在分布于漏斗图底部。因纳入分析的样本量有限,且原始文献可能存在发表偏倚,使局部分布稍欠规则,但总体分布基本对称。

表 2 纳入分析的 8 项试验的 5 年生存资料

编号	作者	随访时间(月)	试验组(n)		对照组(n)		化疗方案
			死亡数	存活数	死亡数	存活数	
1	Yoshinori	83	29	73	55	138	UFT
2	Hartgrink	83	21	6	19	10	FAMTX
3	Cunningham	48	159	91	195	58	ECF
4	Kobayashi	—	33	58	28	52	5'-FU
5	Wang	>60	18	12	23	7	FPLC
6	Tao	>60	25	43	24	18	FAP
7	Boige	68	70	43	84	27	FP
8	Zhang	57.1±23.8	18	19	32	22	FAP

—:表示无此项。

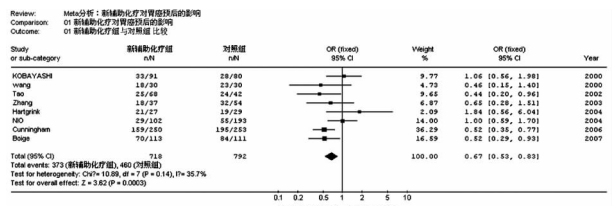


图 1 森林图

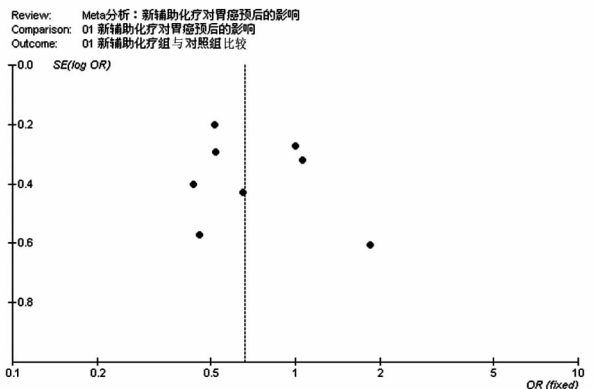


图 2 漏斗图

2.6 敏感性分析 因纳入分析的各研究样本量不同,权重亦有差异,改变设计方案或舍去某一研究可能会影响分析的结论:(1)Cunningham 组样本量大,权重为 36.29%,对结果影响较大。舍弃该组数据后重新分析,结果见图 3,OR 为 0.73,95%可信区间为 0.56~0.95, $P = 0.02$,与原分析结论相同。(2)NIO 组随机分配不严格,试验证据可信度降低,可能影响总体分析结论。剔除后重新分析,结果见图 4,OR 为 0.61,95%可信区间为 0.48~0.78, $P < 0.000 1$,支持原分析结论。说明

本文结论具有较好的可靠性。

2.7 失效安全数 (fail-safe number, Nfs) 用统计软件 SPSS13.0 计算各试验数据的 P 值,按标准正态分布表,查得各试验 Z 值。P=0.05 时, Nfs_{0.05} = (Σz/1.64)² - K, K 为试验个数(8), Σz=12.32。代入公式 Nfs_{0.05} = 48.43。即可认为,在假设 P=0.05 时,需要至少 49 个阴性结果才能使本研究结果逆转。

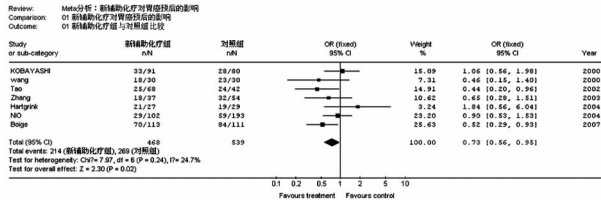


图 3 敏感性分析之一

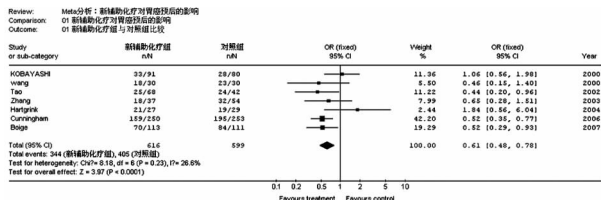


图 4 敏感性分析之二

3 讨论

胃癌为世界最常见恶性肿瘤,每年约有 64 万人因胃癌死亡,居癌症第 2 位。而中国胃癌早期诊断率仍较低,据上海市资料统计,胃癌确诊时分期: I 期占 4.1%、II 期占 21.8%、III 期占 31.7%、IV 期占 42.4%,晚期病例比例较大,单纯手术后局部复发或远处转移影响患者预后。新辅助化疗也称诱导化疗或术前化疗,是在局部治疗前的化疗,是在最早时间应用药物治疗的特殊策略,目前,已成为许多实体肿瘤多学科治疗体系中的一个重要组成部分。

Meta 分析是通过综合多个研究结果,将其纳入同一平台重新分析,提供一个量化的平均效果或联系,从而回答研究问题。它最大的优点在于通过增大样本量来增加结论的把握度,解决研究结果的不一致性。入选各试验同质性应相当,是 Meta 分析的前提和基础。随机对照试验就是保证除目标变量外其余因素尽量同质的一种试验设计,因而被认为是使研究结果免于偏倚的最佳研究设计方案,如果能正确运用,可控制混杂和偏倚因素,使结论尽量接近客观。

纳入本文的 8 项对照试验,其中 6 项为前瞻性随机对照试验,2 项为前瞻性同期对照试验。按 Cochrane 评价手册 5.0 对 8 篇文献进行质量评价,提示国内的研究与国外比较存在一定的差异。其中 Yoshinori、Hartgrink、Boige、Cunningham 在研究中详细描述了随机分组方法、是否采用盲法、研究基线、暴露因素的实施、诊断标准、随访时间、失访或退出的原因及记录、混杂因素的控制等,文献质量较高,可靠性好。国内的 Zhang 和 Tao 虽提到随机分组,但无具体描述,无研究基线及是否盲法的描述,且试验设计非前瞻性随机研究,规范性及严谨程度较国外研究有一定差距。8 篇文献总体上异质性检验 P=0.14(>0.05),提示同质性较好,可以固定效应模型进行分析。纳入分析的样本总量 1 510 例,合并 OR 值为 0.67, 95% 可信区间 0.53~0.83, P=0.000 3,森林图结果明显位于无效线左侧,术前新辅助化疗与直接手术的预后差别显著,施行新辅助化疗后术后死亡风险降低 33%。去除最大样本量的 Cunnin-

gham 组及可能影响结局的 Yoshinori 组后重新分析,结果与原结论较一致,证实了本文分析结论的可靠性。

新辅助化疗主要基于以下理论:(1)通过化疗使肿瘤缩小、降低临床分期,提高手术切除率,尤其是 R0 切除率;(2)早期用药可能清除隐匿的微转移灶,减少术后转移复发;(3)肿瘤血管尚未被手术破坏,可增强化疗效果;(4)根据临床和病理疗效可了解肿瘤是否对化疗敏感,以指导术后合理治疗,避免无效化疗。

有研究对 20 例胃癌患者新辅助化疗前、后临床分期进行比较,以组织病理检查结果为标准,显示化疗前 TIS、T₁、T₂ 期患者总数为 3 例, T₃ 期患者为 17 例;化疗后手术的患者 19 例中 T₃ 期患者仅 2 例,而 TIS、T₁、T₂ 增加到 17 例,说明术前化疗对进展期胃癌可以起到一定的降期作用。另有研究对 42 例经腹腔镜确诊为 III a 期和 III a 期以上的进展期胃癌以 EAP 方案行术前化疗 3~4 个周期,其后进行手术的 36 例患者中 86% 获得 R0 切除,术后病理检查示 T₁ 期 1 例, T₂ 期 15 例,仅 15 例分期达到或超过 III a 期,降期率大于 50%。在纳入本文的 8 项随机对照试验中, Hartgrink 组、Cunningham 组及 Boige 组同时也进行了化疗后手术 R0 切除率的比较,化疗组与对照组的结果分别为 67.7% vs 65.5%、69.3% vs 66.4%、84% vs 73%,说明新辅助化疗能在一定程度上提高手术 R0 切除率。Cunningham 组对术后患者的复发情况进行了分析,局部复发:14.4% (化疗组) vs 20.6% (对照组),远处转移:24.4% (化疗组) vs 36.8% (对照组),可以看出新辅助化疗能降低术后复发、转移率。总之,新辅助化疗在提高 R0 切除率的同时,清除微转移灶,降低复发、转移率,从而降低了术后患者的死亡风险。

现在国内广泛应用的化疗多为术后辅助化疗,对患者预后的影响也得到一致认可。日本 The Gastric Group^[13] 于 2010 年收集总样本量为 3 781 例的试验证据并进行系统分析,结果显示,胃癌根治术后行化疗与单纯手术比较,完全生存风险比 (HR)=0.82, 95% 可信区间为 0.76~0.90, P<0.01,证实了术后辅助化疗可以改善患者总存活率及无病存活率。对于分期较晚的病例,结合新辅助化疗、根治性手术及术后化疗的三联序贯疗法或许能更有效改善患者预后。国内邹寿椿^[14] 曾对手术前、后化疗与单纯手术进行比较,5 年生存率分别为实验组 68.1%、对照组 49.1%, P<0.05,对患者预后的改善有统计学意义;然而 Biffi^[15] 于 2010 年在 WJG 发表的关于胃癌手术前、后化疗与单纯手术比较的随机对照试验结果提示,围手术期化疗可以提高 R0 切除率,但 5 年生存率相当。这为改善胃癌预后的综合治疗提供了一个研究方向,但进一步的严谨的相关临床研究是很有必要的。

参考文献:

- [1] 陈凇,李涛. 进展期胃癌外科治疗的相关问题与思考[J]. 中华胃肠外科杂志, 2007, 10(5): 413-415.
- [2] Frei. Clinical cancer research: an embattled species[J]. Cancer, 1982, 50(10): 1979-1992.
- [3] 贺岭风,杨克虎. 胃癌新辅助化疗疗效的系统评价——Meta 分析[J]. 癌症, 2008, 27(4): 407-412.
- [4] Wu AW, Xu GW. Neoadjuvant chemotherapy versus none for resectable gastric cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 17(1): 42-47.
- [5] Yoshinori NIO. A randomized consent design(下转第 147 页)

含有其它成分信号时,二者鉴别有一定困难,还是应考虑畸胎瘤的可能。(3)血管母细胞瘤:表现为典型“大囊小结节”影像特点,易与囊性畸胎瘤混淆,但因其血供极丰富,结节病灶强化明显有助鉴别。(4)脊膜瘤:多位于髓外硬膜下,中年女性居多,好发于胸段,可出现钙化, T_1WI 呈等或稍低信号, T_2WI 呈稍高信号;增强扫描肿瘤显著强化,可见硬膜尾征。

3.5 治疗 IT 以手术切除为主,对于肿瘤和脊髓粘连较紧密者,根治性手术容易造成脊髓损伤,引起严重后遗症,一般采用次全切除。成熟型畸胎瘤 2 种术式的复发率无明显差异^[6]。如果是恶性畸胎瘤,全切除术后仍需放疗。IT 切除术后复发率较高,但因为肿瘤生长缓慢,复发往往需要数年时间。

参考文献:

- [1] 谢京城,王振宇,刘彬,等.椎管内畸胎瘤的诊断和治疗[J].中国脊柱脊髓杂志,2009,19(2):90-93.
- [2] Poeze M,Helpers M,Tjandra B,et al. Intramedullary spina teratoma presenting with urinary retention; case report and review of the literature[J]. Neurosurgery,1999,45(2):379-385.
- [3] Nicoletti CF,Passanisi M,Platania N,et al. Intramedullary spinal cystic teratoma of the conus medullaris with caudal exophytic development: case report[J]. Surg Neurol,1994,41(2):106-107.
- [4] Danzer E,Hubbard AM,Hedrick HL,et al. Diagnosis and characterization of fetal sacrococcygeal teratoma with prenatal MRI[J]. AJR,2006,187:350-356.
- [5] 沈天真,张玉林,陈星荣.世界卫生组织肿瘤分类的进展[J].中国医学计算机成像杂志,2006,6(3):219-231.
- [6] 王为民.椎管内畸胎瘤 6 例报道[J].滨州医学院学报,1999,22(3):292-294.
- [7] Ak H,Ulu MO,Sar M,et al. Adult intramedullary mature teratoma of the spinal cord; review of the literature illus-

trated with an unusual example [J]. Acta Neurochir (Wien),2006,148(6):663-669.

- [8] Tanizaki Y,Oka H,Utsuki S,et al. Atypical temtoid/rhabdoid tumor arising from the spinal cord-cage report and review of the literature[J]. Clin Neuropathol,2006,25(2):81-85.
- [9] Nonomura Y,Miyamoto K,Wada E,et al. Intramedullary teratoma of the spine; report of two adult cases[J]. Spinal Cord,2002,40(1):40-43.
- [10] Fan XM,Turner JE,Turner TM,et al. Carcinoid Tumor Development in an Intramedullary Spinal Cord Mature Teratoma[J]. AJNR,2001,22:1778-1781.
- [11] 舒婷,肖新兰,尹建华,等.肿瘤内成分构成比对骶尾部畸胎瘤成熟度分型的价值[J].放射学实践,2010,25(6):677-680.
- [12] Kocaoglu M,Frush DP. Pediatric presacral masses[J]. Radiographics,2006,26(5/6):833-857.
- [13] 王晓刚,魏学忠,薛洪利.脊髓髓内畸胎瘤的诊断及手术治疗[J].中华神经外科疾病研究杂志,2008,7(2):154-156.
- [14] Makary R,Wolfson D,Dasilva V,et al. Intramedullary nurture teratoma of the cervical spinal cord at C1-2 associated with occult spinal dysraphism in an adult. Case report and review of the literature[J]. J Neumsurg Spine,2007,6(6):579-584.
- [15] 谷艳英,周宏伟,孙淑霞,等.椎管内畸胎瘤的 MRI 诊断[J].中风与神经疾病杂志,2005,22(1):57-58.
- [16] Paterakis KN,Karantanas AH,Barbanis S,et al. Cercical spinal cord intramedully teratoma[J]. Clin Neurol Neurosurg,2006,108(5):514-517.

(收稿日期:2011-09-09 修回日期:2011-10-20)

(上接第 144 页)

- trial of neoadjuvant chemotherapy with tegafur plus uracil (UFT) for gastric cancer-A single institute study[J]. Anticancer Research,2004,24(16):1879-1888.
- [6] Hartgrink HH. Neo-adjuvant chemotherapy for operable gastric cancer; long term results of the Dutch randomized FAMTX trial[J]. EJSO,2004,30(5):643-649.
- [7] Cunningham D. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer[J]. N Engl J Med,2006,35(1):11-20.
- [8] Kobayashi T. Long-term outcome of preoperative chemotherapy with 5'-Deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) for gastric cancer[J]. Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy,2000,27(13):1521-1526.
- [9] Wang F. A favorable impact of preoperative FPLC chemotherapy on patients with gastric cardia cancer[J]. Oncology Reports,2000,7(19):241-244.
- [10] Tao HQ,Zou SC. Effect of preoperative regional artery chemotherapy on proliferation and apoptosis of gastric carcinoma cells[J]. World J Gastroenterol,2002,8(3):

451-454.

- [11] Boige B. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil(F)/cisplatin(P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE):Fnlec Accord07-Ffcd 9703 trial[J]. Journal of Clinical Oncology,2007,25(1):18-21.
- [12] Zhang Y. Clinical significance of preoperative regional intra-arterial infusion chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. World J Gastroenterol,2004,10(20):3070-3072.
- [13] The Gastric Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer[J]. JAMA,2010,303(17):1729-1737.
- [14] 邹寿椿.胃癌围手术期三联序贯疗法的临床研究和随访[J].中华消化杂志,1999,19(3):210-211.
- [15] Biffi R. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer[J]. World J Gastroenterol,2010,16(7):868-874.

(收稿日期:2011-07-09 修回日期:2011-09-22)