

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.18.028

应用 COX 模型分析Ⅳ期胃癌的预后因素*

孙晓卫^{1,2}, 李威^{1,2}, 刘学超^{1,2}, 詹友庆^{1,2}, 周志伟^{1,2}

(1. 华南肿瘤学国家重点实验室, 广州 510060; 2. 中山大学肿瘤防治中心胃胰科, 广州 510060)

[摘要] **目的** 探讨影响Ⅳ期胃癌预后的相关因素。**方法** 回顾性总结中山大学肿瘤防治中心 2000—2010 年收治的有完整随访资料的Ⅳ期胃癌患者 248 例。选择年龄、性别、体质量减轻、血红蛋白、癌胚抗原(CEA)、糖蛋白抗原(CA19-9)、Borrmann 分型、肿瘤部位、肿瘤大小、病理类型、转移部位、治疗模式共 12 项临床病理参数作为观察指标。用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 计算中位生存时间(MST), 用 Log-rank 检验行单因素分析, Cox 回归风险比例模型行预后的多因素分析。**结果** 全组患者 MST 为 254 d, 单因素分析表明, 性别、Borrmann 分型、治疗模式是影响Ⅳ期胃癌预后的相关因素, 而 Cox 回归模型显示, 上述 3 个指标也是影响本组Ⅳ期胃癌预后的独立因素($P < 0.05$)。**结论** 治疗模式是影响Ⅳ期胃癌生存的重要独立因素, 姑息化疗联合姑息手术的转化医学模式有助于改善Ⅳ期胃癌患者的预后。

[关键词] 胃肿瘤; Ⅳ期; 姑息疗法方法

[中图分类号] R735.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)18-2532-03

Application of Cox model for analyzing prognosis factors of stage IV gastric cancer*

Sun Xiaowei^{1,2}, Li Wei^{1,2}, Liu Xuechao^{1,2}, Zhan Youqing^{1,2}, Zhou Zhiwei^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Oncology in Southern China, Guangzhou, Guangdong 510060, China;

2. Department of Gastric and Pancreatic Surgery, Tumor Prevention and Treatment Center, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510060, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the related prognostic factors of stage IV gastric cancer. **Methods** The clinical data of 248 patients with stage IV gastric cancer and intact follow up data in the Tumor Prevention and Treatment Center of Sun Yat-Sen University from 2000 to 2010 were retrospectively summarized. The twelve clinicopathological parameters served as the observation indicators, including age, sex, body mass reduction, Hb, CEA, CA19-9, Borrmann type, tumor location, tumor size, pathological pattern, operative mode, metastatic sites and therapeutic model. The survival curve was drawn by using the Kaplan-Meier method. The median survival time was calculated. The univariate analysis was conducted with Log-rank test. The prognosis multivariate analysis was conducted by the Cox's proportional hazards regression analysis. **Results** MST in the patients of whole group was 254 d. The univariate analysis showed that sex, Borrmann type and therapeutic mode were the related factors affecting gastric cancer prognosis, while the Cox regression model revealed that above 3 indicators were also independent factors affecting the prognosis of the patients with stage IV gastric cancer in this group ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment mode is an important independent factor affecting the survival of stage IV gastric cancer, the translational medicine model of palliative chemotherapy combined with palliative operation conduces to improve the prognosis in the patients with stage IV gastric cancer.

[Key words] stomach neoplasms; stage IV; palliative therapy

胃癌是当今世界范围最常见的恶性肿瘤之一^[1]。全球胃癌大约 1/3 病例发生在中国, 据 2012 年我国恶性肿瘤登记资料显示, 胃癌占新发病例第二位, 居恶性肿瘤死因第三位^[2]。由于社会经济及个人健康意识等原因, 目前, 我国的Ⅳ期胃癌仍占相当比例(40%~75%), 5 年生存率不到 10%^[3]。如何改善Ⅳ期胃癌患者的预后, 对不同转移部位或部位相同但程度不同, 或同时多个不同部位的转移, 选择何种合理的综合治疗手段, 以及各治疗手段运用的先后顺序等问题, 是临床工作中尚存争议也是颇感棘手的问题^[4-5]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集中山大学肿瘤防治中心胃胰科 2000—2010 年收治的有完整随访资料的Ⅳ期胃癌患者 248 例, 其中男 144 例, 女 104 例, 男女之比为 1.38 : 1.00。年龄 18~76

岁, 中位 56 岁。体质量减轻 158 例, 贫血 150 例, 糖蛋白抗原(CA19-9)升高 75 例, 癌胚抗原(CEA)升高 72 例。患者均有胃镜病理诊断, 分期诊断依据体检(左锁骨上淋巴结、肛门指检等)、影像学检查、术中所见及术后病理, 分期标准按国际抗癌联盟/美国癌症联合会(UICC/AJCC)第七版(2010)。远处转移(M₁)分为单纯腹膜转移 169 例, 单纯肝转移 35 例, 其他远隔部位转移(肺、锁上、腋窝及脐周等)6 例及两处以上部位转移 38 例。肿瘤主体位于胃上部、中部、下部及全胃分别为 26、54、115、53 例。90% 以上的肿瘤直径超过 4 cm。病理类型中, 中-高分化 75 例, 低分化 164 例, 未分化 9 例。按 Borrmann 分型, II 型 19 例, III 型 162 例, IV 型 67 例。按不同的治疗方式分为 I、II、III、IV 4 组, I 组(55 例): 无化疗、无手术或肿瘤未能切除; II 组(39 例): 只接受肿瘤姑息切除; III 组(45 例): 只行姑

* 基金项目: 广东省科技计划项目(2014A020209023)。

作者简介: 孙晓卫(1967—), 主任医师, 硕士研究生, 主要从事胃癌的基础与临床

息化疗;Ⅳ组(109 例):姑息手术联合围术期姑息化疗。采用 5-氟脲嘧啶(5-FU)为基础的联合化疗方案。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 选择年龄(X1)、性别(X2)、体质量减轻(X3)、血红蛋白(X4)、CEA(X5)、CA19-9(X6)、Borrmann 分型(X7)、肿瘤部位(X8)、肿瘤大小(X9)、病理类型(X10)、转移部位(X11)、治疗模式(X12)共 12 项可能影响Ⅳ期胃癌预后的临床病理因素为观察指标,并予以赋值。以生存情况为结局变量,死亡=1,生存=0;二相分类计数指标赋值 0 和 1;多个分类的计数等级指标,按其次序分别赋值 1~5。

1.2.2 随访 随访方式包括电话随访、信访、门诊复查。随访截止日期为 2015 年 12 月,随访时间为 1 个月至 12 年,中位 2.42 年,纳入本研究的病例均获得随访。

1.3 统计学处理 应用 SPSS21 软件进行统计描述和假设检验,用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,计算中位生存时间(MST),用 Log-rank 检验行单因素分析,然后对初筛的显著性因素进行 Cox 回归多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 总生存情况 自手术之日至 2015 年 12 月为随访时间,明确死于胃癌 220 例,全组患者 MST 为 254 d(95% CI: 194.86~313.14),1、3、5 年生存率分别为 39.70%、8.30%、4.30%。

2.2 单因素及多因素分析 单因素分析显示,性别、Borrmann 分型、治疗模式是影响Ⅳ期胃癌预后的相关因素($P < 0.05$)。而年龄、体质量减轻、血红蛋白、CEA、CA19-9、肿瘤部位、肿瘤大小、病理类型、转移部位等因素对预后无明显影响($P > 0.05$),见表 1。将单因素分析有意义的变量引入 COX 回归模型行多因素分析,发现性别、Borrmann 分型、治疗模式也是影响本组Ⅳ期胃癌预后的独立因素($P < 0.05$),见表 2。

表 1 Ⅳ期胃癌预后因素的单变量分析

因素	赋值	MST(d)	95%CI	P
年龄(X1)				0.144
≤30 岁	1	226	115.948~336.052	
>30~40 岁	2	194	106.217~281.783	
>40~50 岁	3	232	75.118~388.882	
>50~60 岁	4	309	166.642~451.358	
>60 岁	5	244	168.120~319.880	
性别(X2)				0.011
男	1	310	232.522~387.478	
女	2	232	181.369~282.631	
体质量减轻(X3)				0.239
无	0	318	184.597~279.403	
有	1	232	239.880~396.120	
血红蛋白(X4)				0.251
≤60 g/L	1	141	65.173~335.030	
61~90 g/L	2	334	191.035~476.965	
91~120 g/L	3	216	172.052~259.948	
>120 g/L	4	326	219.755~432.245	

续表 1 Ⅳ期胃癌预后因素的单变量分析

因素	赋值	MST(d)	95%CI	P
CEA(X5)				0.789
正常	0	308	246.326~369.674	
异常	1	209	137.346~280.654	
CA19-9(X6)				0.464
正常	0	285	205.639~364.361	
异常	1	201	137.676~264.324	
Borrmann(X7)				0.001
Ⅱ型	2	356	103.160~608.840	
Ⅲ型	3	310	224.845~395.155	
Ⅳ型	4	124	30.452~217.548	
肿瘤部位(X8)				0.121
胃下部	1	310	243.436~376.564	
胃中部	2	213	61.179~364.821	
胃上部	3	381	279.811~482.189	
全胃	4	162	81.032~242.968	
肿瘤大小(X9)				0.692
≤4.0 cm	1	326	120.190~531.810	
>4.0~6.0 cm	2	342	215.885~468.115	
>6.0~8.0 cm	3	310	184.227~435.773	
>8.0 cm	4	219	179.606~258.394	
病理类型(X10)				0.448
中-高分化	1	378	106.655~649.345	
低-未分化	2	288	233.684~342.316	
转移部位(X11)				0.125
单纯腹膜	1	260	194.802~325.198	
单纯肝脏	2	283	117.235~448.765	
其他部位	3	183	86.419~279.581	
两个部位	4	142	64.835~238.612	
治疗模式(X12)				0.000
未做治疗(Ⅰ组)	0	123	34.762~211.238	
姑息手术(Ⅱ组)	1	142	65.076~218.924	
姑息化疗(Ⅲ组)	2	382	308.522~455.478	
手术+化疗(Ⅳ组)	3	471	248.302~693.698	

表 2 Ⅳ期胃癌预后多因素 COX 模型分析

协变量	回归系数 B	Exp(B)	Wald	P
性别(X2)	0.323	1.381	5.832	0.016
Borrmann 分型(X7)	0.439	1.551	11.837	0.001
治疗模式(X12)	-0.112	0.894	4.134	0.038

3 讨 论

2010 年胃癌第七版 UICC/AJCC 分期中,Ⅳ期定义为出现远处转移(M₁),摒弃了既往将淋巴结转移大于 15 枚(PN₅)亦

归入Ⅳ期的做法。2010 年日本胃癌处理规约将远处转移分为四类:腹膜转移(P_1)、肝转移(H_1)、腹腔冲洗细胞学阳性(CY_1)及其他部位转移(M_1),包括胃周以外的淋巴结、肺、胸膜、骨髓、骨、脑、脑脊膜、皮肤等)。日本胃癌协会(JGCA)亦推荐 5 种疗法用于Ⅳ期胃癌患者的临床实践:手术(扩大或姑息)、化疗、放疗、支持治疗及参加临床试验。

庄志祥等^[6]研究显示,体力状况(ECOG)评分、体质量减轻、浸润深度、腹膜转移、转移灶数目、血清总胆红素、淋巴结转移、脉管瘤栓是影响Ⅳ期胃癌患者预后的独立因素。本研究提示,性别是影响Ⅳ期胃癌预后的独立因素,男性患者预后好于女性。临床中亦发现女性患者印戒细胞癌、黏液腺癌等分化差的组织学类型的比例高于同期男性,导致女性患者较男性更多见脏器侵犯及腹腔种植;造成上述现象的原因可能由于肿瘤自身分化程度及女性特殊的内分泌因素。本组资料还显示,Borrmann 分型也是影响Ⅳ期胃癌预后的重要因素。这可能缘于 Borrmann Ⅳ型胃癌分化差、早期诊断困难、淋巴转移、腹膜转移多见、周围脏器侵犯严重,常无法切除,且手术多非根治性等生物学行为。

本研究发现,对于Ⅳ期胃癌患者,不同的治疗模式,对患者生存期的影响截然不同,而这也就是本研究 3 个影响Ⅳ期胃癌预后因素中惟一可以人为干预的因素。本组资料表明,姑息手术联合围术期姑息化疗显示出令人满意的效果。此也与多位国外学者的研究结论相似^[7-10]。本研究进一步分析显示,I 组与 II 组 MST 相近,而 III 组与 IV 组疗效相似,这是否提示,对Ⅳ期胃癌患者,单纯姑息切除意义不大,而手术、化疗的综合治疗中,化疗的作用更大?但国内外的研究表明,对Ⅳ期胃癌治疗策略或模式的选择并非千篇一律,类似的临床试验,结论也常会大相径庭^[11-13]。究其原因可能与潜在可切除的病例少、多为单中心回顾性研究、存在选择偏倚等有关。

一项旨在探讨姑息手术价值的 III 期非盲随机对照(RE-GATTA)^[14]研究显示,单纯化疗与手术+化疗的 MST 分别为 16.6 个月与 14.3 个月,手术+化疗未能显示生存获益,故提前终止了试验。结合本研究结果,作者认为,对于Ⅳ期胃癌的治疗应根据转移的不同部位或数目、对前期治疗的反应及患者的一般情况等采取相应的策略。首先考虑全身姑息化疗,力争通过转化治疗,使患者重新获得手术切除的机会。对身体条件好,转移灶可同期完整切除的病例,治疗可激进一些,即使姑息切除,也应鼓励。而对化疗反应不佳的病例,应及时更换方案,不建议手术,因为即使切除病灶,由于对化疗的不敏感,术后也极易在较短时间内出现复发或转移。基于Ⅳ期胃癌分类的复杂性及处理手段的多样性,本文未能就某一具体转移方式如肝转移、腹膜转移、肺转移等的治疗模式一一详尽讨论。至于具体的手术方式(D_2 or D_1)、根治程度($R_0/R_1/R_2$)、化疗反应率与手术疗效的关系及哪些部位或数目的转移,可能从姑息化疗联合手术的转化治疗中获益,尚有待今后的分层分析进一步补充和完善。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):359-386.
- [2] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2016, 25(1):1-8.
- [3] 薛英威, 魏玉哲. 无远处转移的Ⅳ期胃癌手术、病理特征与预后的关系[J]. *癌症*, 2010, 29(4):388-392.
- [4] He MM, Zhang DS, Wang F, et al. The role of non-curative surgery in incurable, asymptomatic advanced gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e83921.
- [5] 焦志凯, 李勇, 赵群, 等. 姑息手术在晚期胃癌治疗中应用价值的探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(21):1764-1767.
- [6] 庄志祥, 陆玉峰, 沈丽琴. 138 例Ⅳ期胃癌患者预后因素分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(23):1336-1339.
- [7] Baba H, Kuwabara K, Ishiguro T, et al. Prognostic factors for stage IV gastric cancer[J]. *Int Surg*, 2013, 98(2):181-187.
- [8] Ito S, Oki E, Nakashima Y, et al. Clinical significance of adjuvant surgery following chemotherapy for patients with initially unresectable stage IV gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(1):401-406.
- [9] Kinoshita J, Fushida S, Tsukada T, et al. Efficacy of conversion gastrectomy following docetaxel, cisplatin, and S-1 therapy in potentially resectable stage IV gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(10):1354-1360.
- [10] Saito M, Kiyozaki H, Takata O, et al. Treatment of stage IV gastric cancer with induction chemotherapy using S-1 and cisplatin followed by curative resection in selected patients[J]. *World J Surg Oncol*, 2014, 12(1):406-410.
- [11] 陈凜, 鄒洪庆, 李佶阳. 胃癌肝转移规范化治疗[J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(7):619-621.
- [12] 夏翔, 李琛, 姚学新, 等. 非根治性肿瘤切除术在胃癌伴单纯腹膜转移中的作用[J]. *外科理论与实践*, 2013, 18(1):31-36.
- [13] Cabalag CS, Chan ST, Kaneko Y, et al. A systematic review and meta-analysis of gastric cancer treatment in patients with positive peritoneal cytology[J]. *Gastric Cancer*, 2015, 18(1):11-22.
- [14] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3):309-318.