

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.26.014

进展期胃癌术后化疗效果的 Meta 分析

谢 勇,傅仲学[△]

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400016)

摘要:目的 系统分析进展期胃癌根治术后辅助化疗对患者生存期的影响。方法 通过检索 CNKI、PubMed、Elsevier 电子期刊、Springer 电子期刊、Oxford 电子期刊获取 2003 年 1 月至 2013 年 12 月来国内外公开发表的相关文献,收集以术后辅助化疗与单纯手术比较的前瞻性随机对照研究共 11 篇,使用 Cochrane 协作网提供的统计软件 RevManager 5.2 对效应量进行合并,对总生存期、无病生存期、无复发生存期方面进行定量系统评价。结果 共纳入 11 篇前瞻性随机对照文献,Jadad 量表评分均 4 分及以上,共 4 433 例患者,其中手术加术后化疗为 2 203 例,单纯手术为 2 230 例,结果分析提示术后辅助化疗使患者生存期明显获益,差异有统计学意义。OS: HR = 0.80, 95% CI(0.73, 0.88), P < 0.01; DFS: HR = 0.78, 95% CI(0.63, 0.97), P = 0.02; RFS: HR = 0.67, 95% CI(0.53, 0.85), P = 0.001。结论 术后辅助化疗能使胃癌根治术后患者总生存期明显获益,D2 根治术后给予口服卡培他滨联合奥沙利铂或口服单药替吉奥辅助化疗可能是目前最佳方案。

关键词:胃肿瘤;化学疗法,辅助;生存期;Meta 分析

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)26-3445-04

Meta-analysis on effect of postoperative adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer

Xie Yong, Fu Zhongxue[△]

(Department of Gastrointestinal Surgery, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To systematically analyze the effect of adjuvant chemotherapy after radical operation in advanced gastric cancer. Methods The related literatures published at home and abroad were retrieved from the electronic databases including CNKI, PubMed, Elsevier, Springer, Oxford from January 2003 to December 2013, then 11 articles of the randomized controlled trial (RCT) of the comparison between the postoperative adjuvant chemotherapy and simple operation were collected. The effect merging and the quantitative systematic evaluation in the aspects of the total survival, disease free survival and relapse free survival were performed with RevMan5.2 provided by the Cochrane collaboration network. Results 11 articles of RCT were included with 4 points and more by the Jadad scale, involving 4 433 patients, among them 2 203 patients with operation plus postoperative chemotherapy and 2 230 patients with surgery alone. The results analysis indicated that the postoperative adjuvant chemotherapy made the patients to obtain the apparent benefit during survival period, the significant difference had statistical significance. OS: HR = 0.80, 95% CI(0.73, 0.88), P < 0.01; DFS: HR = 0.78, 95% CI(0.63, 0.97), P = 0.02; RFS: HR = 0.67, 95% CI(0.53, 0.85), P = 0.001. Conclusion The postoperative adjuvant chemotherapy can make the patients with radical operation to obtain the apparent benefit during the survival period. The adjuvant chemotherapy of oral capecitabine plus oxaliplatin or oral Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium after D2 radical operation may be the best scheme at present.

Key words:gastric carcinoma; chemotherapy, adjuvant; survival period; Meta-analysis

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤,其发病率、病死率颇高,而由于各种客观因素的限制,其早期诊断率仍不理想,预后较差^[1]。进展期胃癌指癌组织侵犯超出黏膜下层,若无手术禁忌证,目前仍以手术根治为主要治疗方式,再辅以其他治疗措施,其中术后化疗为常用并且得到临床医生认可的方式,但单个的对照研究往往提示术后辅助化疗并不能使患者生存期明显获益,近年来的 Meta 分析也指出其差异并不十分显著^[2-4],但借助新药的开发和临床的广泛应用,术后辅助化疗的疗效有所改善,近几年已报道多篇关于术后辅助化疗的前瞻性随机对照试验结果^[5-8],本系统评价对其纳入重新发表研究,对以往的同类中文研究予以更新。

1 资料与方法

1.1 文献的检索 根据研究目的,利用多种期刊收集文献:CNKI、PubMed、Elsevier 电子期刊、Springer 电子期刊、Oxford 电子期刊,英文检索关键词:gastric(stomach) cancer 或 gastric

(stomach) carcinoma、adjuvant chemotherapy、randomly 或 randomized,排除词汇 chemoradiotherapy、neoadjuvant chemotherapy,中文搜索关键词:胃癌、辅助化疗、术后、随机,排除词汇放疗、放化疗、新辅助化疗,以主题词和自由词结合的方法,在题目或摘要中进行检索,时间段限制在 2003 年 1 月至 2013 年 12 月,共得到 415 文献,其中国内期刊文献 42 篇。

1.2 文献的纳入标准 (1)为进展期胃癌患者,必须包含胃癌手术后化疗组与单纯手术两组,且均为镜下切缘阴性,即根治性切除(R0),多数为清除胃周第一站淋巴结的根治术(D1)及以上。(2)必须是前瞻性随机对照试验,试验组与对照组比例基本在 1:1。(3)对象不存在一般资料的特殊性,比如年龄、性别等。(4)化疗仅限于术后,给药途径为静脉给药(包括术中关腹前进行 1 次腹腔内化疗),化疗方案为非特殊性方案,如免疫化疗等。(5)有必需的数据或图示,可直接或间接得出组间生存率风险比 HR 的对数(LnHR)及风险比 HR 对数值

的标准误(SELnHR)。(6)主要脏器功能正常,无远处转移,无其他严重疾病。

1.3 文献的排除标准 (1)排除总样本量小于 150 的文献。(2)相同的文献材料,发表年限不同效应量不同,仅选取最近发表的文献。(3)术后放化疗或新辅助化疗与单纯手术组随机对照试验需排除。

1.4 文献的检索结果及质量评价 按上述纳入及排除标准得到 11 篇英文文献^[5-15],共 4 433 例患者,其中手术加术后化疗为 2 203 例,单纯手术为 2 230 例。对纳入的 11 篇文献进行 Jadad 量表评分,均为 4 分及以上:(1)均为前瞻性随机对照试验,随机方法合理(2 分)。(2)实施了随机化隐藏或不明确(1 分或 2 分)。(3)退出或失访有详细描述(1 分)。所有纳入文献对生存率的分析均采用了意向性分析方法。

1.5 主要分析指标 (1)提取各研究中试验组和对照组总生存期(OS)、无复发生存期(RFS)、无病生存期(DFS)的风险比(HR)及其 95%CI 值,计算 LnHR 及 SELnHR。

1.6 统计学处理 并使用 Cochrane 协作网提供的统计软件 RevManager 5.2 对其进行合并得出总效应量 HR 及 95%CI,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。文中若未具体给出相应数据,需通过统计学方法进行计算得出需要的数据^[16]。根据临床特点及改变统计方法进行敏感性分析。分亚组进行异质性检验。

2 结 果

2.1 生存期分析 有 10 篇分析以 5 年总生存率作为效应值发表,1 篇文献以 3 年总生存率发表,10 篇文献显示出术后化疗组总生存率较单纯手术组高,其中仅有 3 篇具有统计学意义($P < 0.05$)^[5,7,13],对象均在亚洲地区(日本 2 篓,韩国 1 篓)。1 篓研究得出术后辅助化疗不但不能提高生存期,反而会降低(5 年 OS: 47.6% vs. 48.7%)^[11],差异无统计学意义。DFS 及 RFS 分别有 5 篓及 4 篓研究获得数据。对相应文献选取试验组与对照组 OS、DFS、RFS 的 HR 及 95%CI 为效应量并进行合并。图 1 为 RevMan5.2 绘制的漏斗图,提示可能存在发表偏倚,需进行敏感性分析。图 2 为合并 OS 效应量 HR 及 95%CI 的得出总效应量的森林图,同质性较好($I^2 = 11\%$),采用固定效应模型,HR = 0.80,95%CI(0.73,0.88), $P < 0.01$ 。DFS 及 RFS 效应量以随机效应模型进行合并($I^2 > 25\%$),结果见图 3、4。结论示术后辅助化疗有利于提高患者 OS,差异具统计学意义。

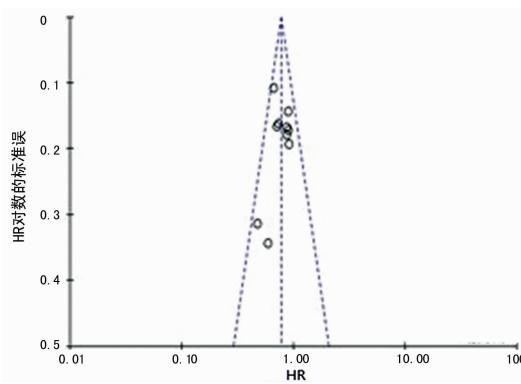


图 1 OS 效应量 HR 倒漏斗图

2.2 敏感性分析 11 篓文献中,有 1 篓研究在术后化疗组中施行了关腹前的 1 次腹腔化疗^[6],有 1 篓研究的 D₀ 术式比例相对较大(40.4%)^[14],有 2 篓相对总样本数较大^[5,7],分别对其进行剔除后对效应量进行敏感性分析,同时改变统计方法,以随

机效应模型进行合并,结果均未发生实质改变(异质性 $I^2 < 25\%$,效应量 $P < 0.05$)。以上提示效应量 OS 合并分析结果稳定性及强度较好。

2.3 亚组分析 根据地域、样本量间明显的差异、化疗药物及用法、肿瘤侵袭程度、术式临床特点将资料分为 5 类亚组对总生存率进行亚组异质性检验(表 1),未发现亚组分析会对结果产生实质影响($I^2 < 25\%$)。敏感性及亚组异质性分析结果证明 2.1 OS 结论可靠。

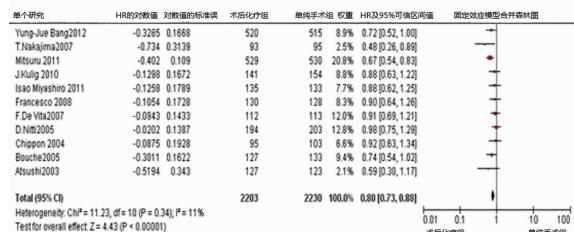


图 2 OS 效应量 HR(术后化疗 vs. 单纯手术)的合并

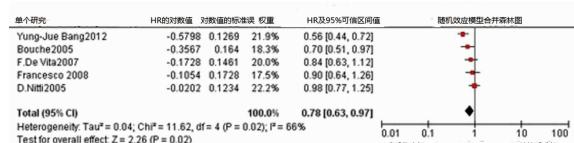


图 3 DFS 效应量 HR(术后化疗 vs. 单纯手术)的合并

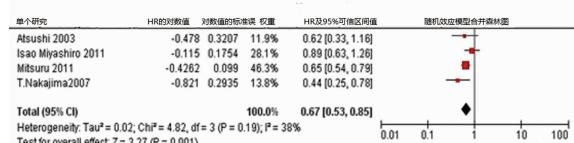


图 4 RFS 效应量 HR(术后化疗 vs. 单纯手术)的合并

表 1 亚组异质性检验

亚组分类	异质性 P 值	异质性 I^2 值	文献引用编号
地域			
亚洲	0.47	0%	5 6 7 12 13
非亚洲	0.87	0%	8 9 10 11 14 15
样本总量			
>1 000	0.71	0%	5 7
<1 000	0.50	0%	6 8 9 10 11 12 13 14 15
药物及用法			
口服氟尿嘧啶类为主	0.52	0%	5 7 13
静脉联合用药	0.87	0%	6 8 9 10 11 12 14 15
肿瘤侵袭程度			
T _{3~4} 大于 50%	0.91	0%	6 8 9 10 11 14 15
T _{3~4} 小于 50%	0.43	0%	5 7 12 13
术式			
D _{2~3} 术式大于 50%	0.37	3%	6 7 8 12 13 15
D _{2~3} 术式小于 50%	0.33	13%	5 9 10 11 14

2.4 资料的定性分析

2.4.1 具有统计学意义单个研究 所纳入的 11 篓文献中,仅

表 2 术后化疗组 vs. 单独手术组比较有统计学意义的分层研究

单个研究	肿瘤分期或其相关因素	复发和转移	其他
Sasako 等 ^[5] 2011	5 年 OS 及 RFS; II III A III B	转移率降低: 淋巴结及腹膜转移	无
Bang 等 ^[7] 2012	3 年 RFS; III A III B; N1 N2	无	3 年 DFS; 韩国人
Costanzo 等 ^[11] 2008	5 年 OS 及 DFS; 淋巴结检测个数大于 15 个	无	无
Kulig 等 ^[8] 2009	5 年 OS; T _{3~4} 、N2	无	无
Nashimoto 等 ^[12] 2003	5 年 OS; 未分化病理类型	无	无
Nakajima 等 ^[13] 2007	无	转移率降低: 淋巴结转移	无

3 篇总生存期比较有统计学意义, 研究对象均在亚洲地区, 其中日本 2 篇^[5,7](5 年 OS: 71.7% vs. 61.1%, $P=0.0002$; 85% vs. 78%, $P=0.0493$), 韩国 1 篇^[13](3 年 OS: 86% vs. 73%, $P=0.017$)。3 篇研究均采用口服氟尿嘧啶类药物(替吉奥、卡培他滨联合奥沙利铂、UFT), 且均为 T_{3~4}<50% 的单个研究, 采用 D₂ 术式, 较其他单个研究的生存期明显有优势, 提示进展期胃癌患者行 D₂ 根治术后予以口服替吉奥或卡培他滨是目前最佳方案。Bouche 等^[14]的研究成果示 FP 方案使 OS 有限获益, RFS 获益明显。其余 7 篇研究提示术后辅助化疗缺乏确切的生存优势。

2.4.2 具有统计学意义分层研究 其提示胃癌术后辅助化疗疗效可能受肿瘤分期及其相关因素影响(表 2)。

2.4.3 3/4 级化疗不良反应描述统计 骨髓抑制及胃肠道反应仍占大多数, 其中化疗相关死亡事件 12 例, 其中 7 例为严重感染。III/IV 级不良反应中胃肠道反应 370 人次、骨髓抑制 368 人次、脏器功能受损 139 人次、化疗相关死亡 8 人次、其他 173 人次, 总计 1 058 人次。值得关注的是, Mitsuru 等^[5]研究单独口服替吉奥化疗药物显示 III/IV 级不良反应只有 5% (除外食欲减退)。

3 讨 论

胃癌仍以根治性手术治疗为主要方式, 但并非达到临床根治就可以完全避免复发或转移, 因癌细胞可能存在于淋巴管或微血管, 加之术中对癌灶的触碰可能致癌细胞播散, 因此术后行辅助化疗是一个有效的降低复发或转移的方式。但单个研究对术后化疗疗效的判定常无法得到较为明确的结论, 甚至与预想的结果相反^[11], 这可能与有限的样本量有关, 基于此本研究纳入 11 篇前瞻性随机对照研究共 4 433 名患者, 其中 3 篇提示差异有统计学意义($P<0.05$)^[5,7,13], 研究以危险比 HR 为效应量进行合并, 其是一个 time-to-event(时间相关量), 对生存期的评价更为客观可靠。系统评价提示, 进展期胃癌根治术后行辅助化疗的 OS 和 RFS、DFS 较单纯手术组均有显著提高, 危险比分别降低 20% 及 30% 左右, 差异有统计学意义($P<0.05$), 与最近 2 篇的同类荟萃分析结论相同^[17~18]。单个研究提示辅助化疗疗效可能受肿瘤分期及其相关因素影响, 需要更多的临床试验来验证。值得引起注意的是, 在所纳入的研究当中, 化疗不良反应以胃肠道反应及骨髓抑制为主, 而口服氟尿嘧啶类化疗药物显示出良好的疗效的同时却表现出更温和不良反应^[5], 这得益于新药的开发及药物的合理应用。目前虽然尚无标准化的化疗方案, 但个体化治疗已取得临床医生的共识, 相信未来新药的开发及单药有效性的提高会使患者生存期获得最大提高。

胃癌术后辅助化疗并不是惟一的辅助治疗方式, 早在 2001 年就有研究指出术后予以放化疗较单纯手术能显著提高

中位生存期^[19], 最近国内一项多中心随机对照试验比较术后放化疗与单纯术后化疗的研究更显示出中位期的明显提高(54 个月 vs. 38 个月)^[20], 但因其耐受性较差, 国内尚未广泛开展。新辅助化疗作为术前的一种化疗方案, 可使肿瘤降期, 使临床手术切除有困难或不能切除的患者获得再次手术的可能, 已有 Meta 分析研究证实其可使患者生存期有限获益^[21]。随着医药科技的进步, 辅助治疗的疗效正在逐渐提高, 方案也多元化, 如动脉化疗, 需要更多的临床试验证实其益处。

总之, 本系统评价发现术后辅助化疗能使胃癌根治术后病人生存期明显获益, 且术后辅助化疗疗效受肿瘤分期及其相关因素影响; D₂ 根治术后给予口服卡培他滨联合奥沙利铂或口服单药替吉奥辅助化疗可能是目前最佳方案。该研究结果尚需要更多的国内更大样本的随机对照试验来加以证实。

参考文献:

- [1] Jackson C, Cunningham D, Oliveira J. ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2009, 20(14): 34-36.
- [2] Liu TS, Wang Y, Chen SY, et al. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(11): 1208-1216.
- [3] Zhao SL, Fang JY. The role of postoperative adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer: a meta-analysis [J]. Cancer Invest, 2008, 26(3): 317-325.
- [4] Oba K, Morita S, Tsuburaya A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy using oral fluorinated pyrimidines for curatively resected gastric cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials in Japan [J]. J Chemother, 2006, 18(3): 311-317.
- [5] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33): 4387-4393.
- [6] Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group trial JCOG9206-2 [J]. Gastric Cancer, 2011, 14

- (2):212-218.
- [7] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 379(1):315-321.
- [8] Kulig J, Kolodziejczyk P, Sierzega M, et al. Adjuvant chemotherapy with etoposide, adriamycin and cisplatin compared with surgery alone in the treatment of gastric cancer: a phase III randomized, multicenter, clinical trial [J]. Oncology, 2010, 78(3):54-61.
- [9] Chipponi J, Huguier M, Pezet D, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer[J]. Am J Surg, 2004, 187(3):440-445.
- [10] Vita FD, Giuliani F, Ordinata M, et al. Adjuvant chemotherapy with epirubicin, leucovorin, fluorouracil and etoposide regimen in resected gastric cancer patients: a randomized phase III trial by the Gruppo Oncologico Italia Meridionale(GOIM 9602 Study) [J]. Ann Oncol, 2007, 18(8):1354-1358.
- [11] Costanzo FD, Gasperoni S, Manzione L, et al. Adjuvant chemotherapy in completely resected gastric cancer: a randomized phase III trial conducted by GOIRC[J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100(6):388-398.
- [12] Nashimoto A, Nakajima T, Furukawa H, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy with mitomycin, fluorouracil, and cytosine arabinoside followed by oral fluorouracil in serosa-negative gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group 9206-1[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(12):2282-2287.
- [13] Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, et al. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer [J]. Br J Surg, 2007, 94(12):1468-1476.
- [14] Bouche O, Ychou M, Burtin P, et al. Adjuvant chemother-
- apy with 5-fluorouracil and cisplatin compared with surgery alone for gastric cancer: 7-year results of the FFCD randomized phase III trial(8 801) [J]. Ann Oncol, 2005, 16(9):1488-1497.
- [15] Nitti D, Wils J, Dos Santos JG, et al. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. a combined analysis of the EORTC GI Group and the ICCG[J]. Ann Oncol, 2006, 17(2):262-269.
- [16] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. Trials, 2007, 8(1):16.
- [17] Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis[J]. JAMA, 2010, 303(17):1729-1737.
- [18] 孙鹏,项建斌,陈宗祐.进展期胃癌患者术后辅助化疗疗效的荟萃分析[J].外科理论与实践,2011,16(3):275-281.
- [19] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. N Engl J Med, 2001, 345(10):725-730.
- [20] Zhu WG, Xua DF, Pu J, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection[J]. Radiother Oncol, 2012, 104(9):361-366.
- [21] Zhang CD, Zeng YJ, Li HW, et al. Neoadjuvant chemotherapy for nonmetastatic esophagogastric adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancer invest, 2013, 31(6):421-431.

(收稿日期:2014-04-11 修回日期:2014-06-03)

(上接第 3444 页)

- 谱[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2005:288.
- [5] Mah D, Miyake C, Clegg R, et al. Epicardial left atrial appendage and biatrial appendage accessory pathways[J]. Heart Rhythm, 2010, 7(12):1740-1745.
- [6] Köse S, Basarrel I, Kabul KH, et al. Successful percutaneous epicardial ablation of an accessory pathway located at the right atrial appendage[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2011, 39(7):579-583.
- [7] Külcüstan F, Uz O, Isllak Z, et al. Successful catheter ablation of accessory pathway from noncoronary cusp of aorta: an alternative approach [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2012, 40(6):540-543.
- [8] Huang H, Wang X, Ouyang F, et al. Catheter ablation of anteroseptal accessory pathway in the non-coronary aortic sinus[J]. Europace, 2006, 8(12):1041-1044.
- [9] Usui M, Tajima K, Terazawa S, et al. Successful surgical ablation of an epicardial accessory pathway on the right coronary artery[J]. Kyobu Geka, 2009, 62(9):796-798.
- [10] Sun Y, Arruda M, Otomo K, et al. Coronary sinus-ventricular accessory connections producing posteroseptal and left posterior accessory pathways: incidence and electrophysiological identification[J]. Circulation, 2002, 106(11):1362-1367.
- [11] Topaloglu S, Aras D, Ozek O, et al. Case images: Catheter ablation of an epicardial accessory pathway via the middle cardiac vein[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2014, 42(2):223.
- [12] Payami B, Shafiee A, Shahrzad M, et al. Posteroseptal accessory pathway in association with coronary sinus diverticulum: electrocardiographic description and result of catheter ablation[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2013, 38(1):43-49.

(收稿日期:2014-04-25 修回日期:2014-06-14)