

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.02.0177

局部进展期胃癌 D2 根治术后同步放化疗与单纯化疗的疗效比较

余嘉文^{1,2}, 郝吉庆^{1*}, 胡智刚³, 钱立庭³

1. 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科, 合肥 230022

2. 安庆市第一人民医院肿瘤内科, 安庆 246004

3. 安徽省立医院肿瘤放疗科, 合肥 230001

[摘要] **目的** 比较局部进展期胃癌 D2 根治术后同步放化疗与单纯化疗的疗效和不良反应。**方法** 选取接受根治术的局部进展期胃癌患者 79 例(R0 切除, D2 淋巴结清扫), 随机分为 2 组。试验组 40 例, 采用放疗同步卡培他滨化疗序贯 4 周期奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)方案化疗。对照组 39 例, 术后仅予以 6 周期奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)方案化疗。比较两组患者局部复发率、3 年无病生存率、3 年总生存率及不良反应。**结果** 与对照组比较, 试验组局部复发率降低 [64.1%(25/39) vs 40.0%(16/40), $P=0.032$], 3 年无病生存率和 3 年总生存率比较有所增高, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 试验组和对照组淋巴结阳性患者 3 年生存率分别为 45.2%(14/31)和 18.5%(5/27) ($P=0.049$), 中位无病生存期分别为 26 个月和 19 个月 ($P=0.024$)。试验组血液毒性和胃肠道反应发生率较高。**结论** 局部进展期胃癌根治术后同步放化疗序贯化疗较单纯化疗可以降低局部复发率, 对于淋巴结阳性患者有改善生存的趋势。主要不良反应为血液毒性及胃肠道反应。

[关键词] 胃肿瘤; 胃癌根治术; 放射疗法; 药物治疗

[中图分类号] R 735.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)02-0177-07

Chemoradiotherapy vs pure chemotherapy for local progressive gastric cancer following D2 lymph node dissection: a comparison of effectiveness

YU Jia-wen^{1,2}, HAO Ji-qing^{1*}, HU Zhi-gang³, QIAN Li-ting³

1. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

2. Department of Oncology, The First People's Hospital of Anqing, Anqing 246004, Anhui, China

3. Department of Radiation Oncology, The Provincial Hospital of Anhui, Hefei 230001, Anhui, China

[Abstract] **Objective** To compare the therapeutic effects and adverse reaction of concurrent chemoradiotherapy with pure chemotherapy for local progressive gastric cancer following D2 lymph node dissection. **Methods** Seventy-nine patients with progressive gastric cancer who underwent R0 gastric resection and D2 lymph node dissection were randomly divided into two groups. After radical gastrectomy, the experimental group ($n=40$) received radiotherapy concurrent with capecitabine chemotherapy, and then followed by 4 cycles of XELOX chemotherapy; however, the control group ($n=39$) only received 6 cycles of XELOX chemotherapy. The local recurrence rates, 3-year disease-free survival rates, 3-year overall survival rates and adverse reactions were evaluated after the treatment. **Results** The local recurrence rate in the experimental group was significantly lower than that of the control group (40.0% [16/40] vs 64.1% [25/39], $P=0.032$). The 3-year disease-free survival rates and 3-year overall survival rates of the experimental group were higher than those in the control group, but with no significant difference ($P>0.05$). The 3-year overall survival rate of patients with positive lymph node was significantly higher in the experimental group than in the control group (45.2% [14/31] vs 18.5% [5/27], $P=0.049$), with their median disease-free survival (mDFS) periods being 26 months and 19 months, respectively ($P=0.024$). The incidences of hematological and gastrointestinal toxicities in the experimental group were higher than those in the control group. **Conclusion** Concurrent chemoradiotherapy and chemotherapy can greatly reduce local recurrence after curative resection and D2 lymph node dissection in gastric cancer patients. In patients with lymph node-positive gastric cancer, postoperative concurrent chemoradiotherapy may improve their survival. The main adverse reactions of the concurrent treatment are hematological and gastrointestinal toxicities.

[收稿日期] 2015-01-08 **[接受日期]** 2015-05-17

[作者简介] 余嘉文, 硕士生, 副主任医师. E-mail: yjw960094@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0551-62923615, E-mail: ayfy_hjq@163.com

[Key words] stomach neoplasms; radical gastrectomy; radiotherapy; drug therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(2): 177-183]

手术是胃癌的主要治疗方式。临床研究证实,在局部进展期胃癌接受 D2 根治术后辅助化疗,能改善生存^[1-2]。放疗最初仅限于胃癌的姑息对症治疗,随着三维放疗的开展,越来越多的研究者将放疗应用于胃癌术后的辅助治疗中。其中 SWOG/INT0116 是一项具有里程碑意义的临床研究^[3]。该研究结果显示,术后放疗+化疗组较单纯化疗组有更好的 3 年总体生存率,但该方案中同步化疗方案为团注氟尿嘧啶,表现出了较高的血液毒性,且入组病例仅 10% 接受标准的 D2 淋巴结清扫,因此,不能准确评价 D2 术后同步放化疗能否带来生存获益。本研究收集 2010 年 4 月至 2011 年 12 月接受标准 D2 根治术的局部进展期胃癌患者,随机分为 2 组,分别采用三维适型调强放疗(IMRT)并同步给予卡培他滨单药化疗序贯奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)方案和单纯术后 XELOX 方案辅助化疗进行治疗,评价同步放化疗在局部进展期胃癌术后辅助治疗中的意义,为最大限度地减少正常组织放疗受量及化疗药物毒性提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 2010 年 4 月至 2011 年 12 月,安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科及安徽省立医院放疗科就诊的未接受术前治疗的局部进展期胃癌患者,采用随机数字表法将患者随机分为试验组(同步放化疗)和对照组(单纯化疗)。入组标准:(1)经标准胃癌根治术(R0, D2)后,病理证实的局部进展期胃癌患者,按 AJCC(第 7 版)分期为 T3~4 和(或)N⁺,且 M0 的患者;(2)未接受术前放疗或化疗;(3)ECOG 行为状况评分 0~2 分;(4)无重要脏器功能损伤,无严重消化道出血及梗阻;(5)血红蛋白 ≥ 110 g/L,白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9$ /L,血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /L;(6)经伦理委员会审核通过,并签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)对化疗药物过敏者;(3)精神病患者;(4)合并其他实体肿瘤的患者;(5)预计生存期 < 6 个月者。研究对象筛选流程如图 1 所示。

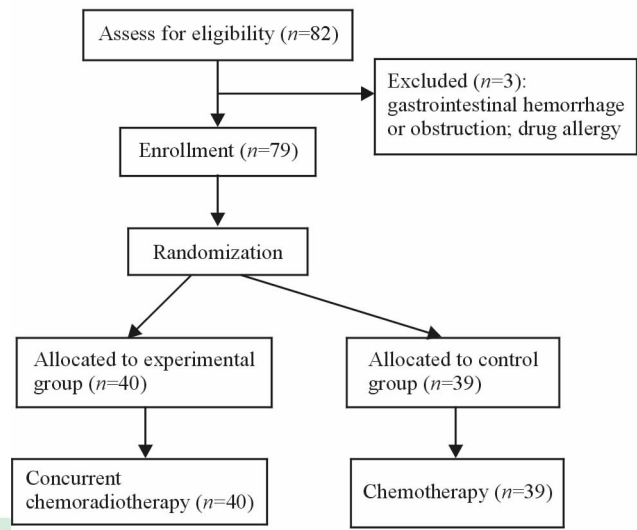


图 1 研究对象筛选流程图

Fig 1 Flow diagram of patients screening

1.2 治疗方法 两组患者均于术后第 4 周开始治疗。试验组:定位前禁食 4 h,取仰卧位 16 排螺旋 CT 模拟定位,定位前 10 min 常规口服 200 mL 水加 76% 泛影葡胺 20 mL,造影显示残胃和小肠。以层厚 2.5 mm 行 CT 扫描,图像传至 Pinnacle 三维计划系统(TPS)后,在扫描图像上逐层勾画靶区及危险器官。根据 CT 造影图像及术中银夹位置,勾画临床靶区(CTV),包括瘤床、吻合口或残端,以及相关淋巴结组。按原发肿瘤所在部位不同,临床靶区勾画范围相应调整:近端胃或胃食管结合部原发癌,照射野应该包括远端食管 3~5 cm、邻近的胰体部和左半横膈膜,高危淋巴结区包括邻近的食管周围、胰腺上、胃周、脾门淋巴结和腹腔干淋巴结;胃体癌应包括胰体部,高危淋巴结区包括邻近的胃周、胰腺上、脾门、腹腔干、肝门和胰十二指肠淋巴结;胃窦癌如果扩展到胃十二指肠结合部,放射野应包括胰头和十二指肠残端 3~5 cm,高危淋巴结区包括胃周、胰腺上、腹腔干、肝门和胰十二指肠淋巴结。临床靶区头脚方向外放 1.0 cm、左右胸腹方向外放 0.5 cm 为计划靶区(PTV),并根据毗邻情况适当调整。使用 TPS,计划给予处方剂量为 45 Gy(1.8 Gy/d)。正常组织的限量:肝脏,60% 肝脏 < 30 Gy;肾脏,至少一侧肾脏的 2/3 < 20 Gy;脊髓, < 45 Gy;

心脏,1/3 心脏 <40 Gy。每次放疗前 10 min,均饮用等量的水,以尽量保证治疗时胃形态的一致性。初始 3 次治疗前予锥形束 CT (cone beam CT, CBCT)采集治疗体位的 CT 图像与计划图像进行匹配比较,在线校正误差,以后每周进行 1 次 CBCT 扫描。放疗期间口服卡培他滨 825 mg/m^2 ,2 次/d,每周监测血常规。同步放化疗治疗(5 周)结束后,间歇 2~3 周,继续予以奥沙利铂联合卡培他滨 (XELOX)方案治疗 4 周期,给药方法:奥沙利铂 130 mg/m^2 ,静脉滴注 3 h,第 1 天;卡培他滨 $1\ 000\text{ mg/m}^2$,口服,2 次/d,第 1~14 天,休息 7 d;每 3 周重复。

对照组:术后仅予以 XELOX 方案化疗 6 周期,用药方法同试验组。

1.3 疗效及不良反应评估 随访截止时间为 2014 年 11 月,观察两组患者的复发和死亡情况。计算局部复发率,1、2、3 年无病生存率及总生存率。无疾病生存期定义为从随机化分组开始至疾病复发、转移或由于疾病进展导致死亡的时间。总生存期指从随机化分组至患者死亡的时间间隔。按照 RTOG 标准及 WHO 药物毒性分级标准评定放疗和化疗的不良反应^[4-5]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验,不良反应分级比较采用秩和检验。采用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析,Log-rank 法比较生存差异。与生存结局相关的单因素分析经 Log-rank 检验,有意义的指标引入 Cox 回归风险模型进行多因素分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 两组患者基本资料对比 共纳入未接受术前治疗的局部进展期胃癌患者 79 例,试验组 40 例,年龄 36~76 岁(中位年龄 62 岁),术后予以同步放化疗序贯化疗;对照组 39 例,年龄 38~79 岁(中位年龄 59 岁),术后仅予以化疗。两组患者年龄、性别、ECOG 评分、肿瘤分期、淋巴结转移率、肿瘤细胞分化程度及肿瘤发生部位比较,差异均无统计学意义,具有可比性(表 1)。

表 1 试验组与对照组临床资料对比

Tab 1 Comparison of clinical characteristics between the two groups

| | Experimental group | Control group | P |
|------------------------|--------------------|---------------|-------|
| | N=40, n | N=39, n | |
| Age (year) | | | 0.434 |
| <60 | 17 | 20 | |
| ≥ 60 | 23 | 19 | |
| Gender | | | 0.934 |
| Male | 26 | 25 | |
| Female | 14 | 14 | |
| ECOG score | | | 0.689 |
| 0-1 | 26 | 27 | |
| 2 | 14 | 12 | |
| Pathological TNM stage | | | 0.707 |
| II | 16 | 14 | |
| III | 24 | 25 | |
| Pathologic lymph node | | | 0.406 |
| Positive | 31 | 27 | |
| Negative | 9 | 12 | |
| Histological grade | | | 0.548 |
| G1-2 | 17 | 14 | |
| G3-4 | 23 | 25 | |
| Primary tumor site | | | 0.894 |
| Proximal | 11 | 9 | |
| Body | 7 | 8 | |
| Antrum | 20 | 21 | |
| Multiple/diffused | 2 | 1 | |

2.2 两组患者复发和生存分析 患者随访 8~52 个月,中位随访时间 34 个月。试验组、对照组各失访 1 例。随访截止时,试验组 11 例存活,对照组 8 例存活。局部复发范围包括吻合口、十二指肠残端、瘤床、残胃和照射野内的淋巴结区。远处转移范围包括照射野外的淋巴结区、腹膜种植、肝、肺等其他部位。随访截止时,试验组与对照组局部复发率分别为 40.0%(16/40)和 64.1%(25/39),两组差异有统计学意义($P=0.032$)。试验组与对照组 3 年无病生存率分别为 42.5%和 28.2%,中位无病生存期分别为 31 个月和 29 个月,3 年总生存率分别为 52.5%和 38.5%,试验组高于对照组,但差异均无统计学意义(表 2、图 2)。

表2 试验组与对照组患者局部复发率及生存状况比较

Tab 2 Comparison of local recurrence and survival between the two groups

| | Experimental group N=40, n(%) | Control group N=39, n(%) | P |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------------------|-------|
| Local recurrence | 16(40.0) | 25(64.1) | 0.032 |
| Disease-free survival | | | |
| 1-year | 34(85.0) | 31(79.5) | 0.547 |
| 2-year | 25(62.5) | 21(53.8) | 0.429 |
| 3-year | 17(42.5) | 11(28.2) | 0.238 |
| Overall survival | | | |
| 1-year | 35(87.5) | 32(82.1) | 0.524 |
| 2-year | 29(72.5) | 25(64.1) | 0.439 |
| 3-year | 21(52.5) | 15(38.5) | 0.235 |

有意义的指标进行多因素分析,肿瘤发生部位设置为哑变量,以胃窦癌为参照水平,结果显示淋巴结转移及 ECOG 评分为影响患者生存的重要预后因素,见表 3。

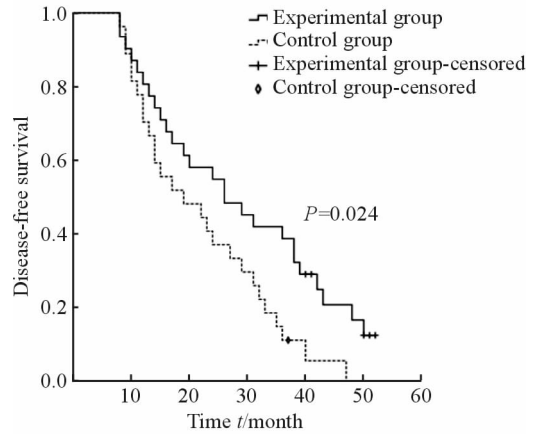


图3 试验组与对照组淋巴结阳性患者无病生存期比较
Fig 3 Comparison of disease-free survival between the lymph node-positive patients in the two groups

2.5 不良反应 两组患者主要不良反应为血液毒性、胃肠道反应及神经毒性(表 4)。试验组与对照组比较,白细胞减低和血小板减低发生率分别为 75.0%、15.0%和 61.5%、12.8%,两组差异无统计学意义;恶心、呕吐发生率分别为 87.5%和 66.7%,试验组恶心、呕吐发生率高于对照组(P=0.043),但多为 I、II 度,III 度以上的呕吐发生率差异无统计学意义(P=0.562);神经毒性发生率相似,且主要为 I、II 度神经毒性。试验组共 5 例患者因不良反应未按试验设计要求完成治疗,其中 3 例患者因腹泻及血液毒性暂时性中断放疗,2 例患者同步放化疗后出现白细胞减低,序贯化疗仅完成 2 周期。对照组无患者因不良反应出现治疗中断。

3 讨论

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,统计数据表明胃癌占我国恶性肿瘤发病率的第 2 位,占恶性肿瘤死亡率的第 3 位^[6]。近年来,虽然人们生活水平及卫生保健意识普遍提高,但我国仍未像日本和韩国那样在胃癌高危人群中开展普查,早期胃癌的诊断率仍较低,多数患者就诊时肿瘤已处于晚期,即便部分患者可行手术治疗,亦存在较高的术后复发率^[7]。研究表明,对于局部晚期胃癌,即使行根治性手术,其术后复发率仍可高达 50%^[8],术后 5 年生存率仅

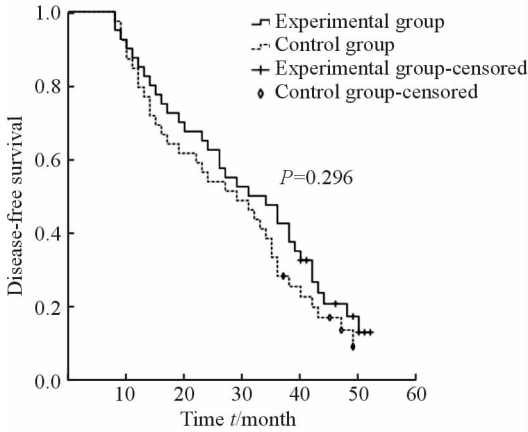


图2 试验组与对照组无病生存期比较
Fig 2 Comparison of disease-free survival between the two groups

2.3 两组病理淋巴结阳性患者生存分析 术后病理淋巴结阳性患者 58 例,其中试验组 31 例,对照组 27 例。试验组 3 年后存活 14 例(45.2%),对照组仅存活 5 例(18.5%),3 年生存率比较差异有统计学意义(P=0.049);试验组与对照组中位无病生存期分别为 26 个月和 19 个月,差异有统计学意义(P=0.024,图 3)。

2.4 临床病理特征与生存结局相关性分析 根据表 1 的资料,将与患者预后可能相关的临床病理特征包括年龄、性别、ECOG 评分、术后病理分期、淋巴结转移、肿瘤组织病理学分级、肿瘤发生部位,以及术后放疗与否进行单因素分析,提示 ECOG 评分、术后病理分期、淋巴结转移、肿瘤组织病理学分级及肿瘤发生部位与患者生存预后相关。将单因素分析

为10%~50%。R0 基础上的 D2 淋巴结清扫术,是否可作为局部进展期胃癌的标准手术方式,一直是东西方争论的焦点,但近年的研究表明,D2 淋巴结

清扫术作为可切除胃癌的标准手术渐已成为东西方的共识^[9]。

表3 全组患者临床病理因素与生存预后的单因素和多因素分析

Tab 3 Univariate and multivariate analysis of clinicopathological factors and survival of all patients

| Factor | Univariate analysis | | Multivariate analysis | | | | |
|---|---------------------|----------|-----------------------|-------|----|---------------------|----------|
| | χ^2 | <i>P</i> | B | Wald | df | HR(95%CI) | <i>P</i> |
| Age (<60 years vs \geq 60 years) | 0.700 | 0.791 | | | | | |
| Gender (Male vs female) | 0.011 | 0.915 | | | | | |
| ECOG score (0-1 vs 2) | 6.466 | 0.011 | 0.700 | 5.872 | 1 | 2.014(1.137,3.567) | 0.016 |
| Pathological TNM stage (II vs III) | 4.045 | 0.044 | 0.445 | 2.267 | 1 | 1.560(0.874,2.784) | 0.132 |
| Pathologic lymph node (N ⁺ /N ⁻) | 11.249 | 0.001 | 0.759 | 4.429 | 1 | 2.137(1.054,4.334) | 0.035 |
| Histological grade(G1-2 vs G3-4) | 9.205 | 0.002 | 0.556 | 3.322 | 1 | 1.743(0.959,3.168) | 0.068 |
| Primary tumor site | 8.025 | 0.046 | | | | | |
| Antrum | | | | 4.241 | 3 | | 0.237 |
| Multiple/diffused | | | 1.106 | 3.097 | 1 | 3.023(0.882,10.367) | 0.078 |
| Proximal | | | 0.433 | 1.865 | 1 | 1.541(0.828,2.867) | 0.172 |
| Body | | | 0.271 | 0.526 | 1 | 1.312(0.630,2.730) | 0.468 |
| Radiotherapy (Yes vs no) | 1.094 | 0.296 | | | | | |

B: Partial regression coefficient B; df: Degrees of freedom; HR: Harzard ratio; CI: Confidence intervals

表4 试验组与对照组主要不良反应比较

Tab 4 Comparison of main toxicities between the two groups

| Toxicity | Experimental group N=40 | | | | | | Control group N=39 | | | | | | <i>Z</i> | <i>P</i> |
|-------------------------|-------------------------|-----|------|-------|------|---------------|--------------------|-----|------|-------|------|---------------|----------|----------|
| | 0 n | I n | II n | III n | IV n | Incidence (%) | 0 n | I n | II n | III n | IV n | Incidence (%) | | |
| Leukopenia | 10 | 12 | 14 | 3 | 1 | 75.0 | 15 | 10 | 11 | 2 | 1 | 61.5 | -1.143 | 0.253 |
| Thrombocytopenia | 34 | 4 | 2 | 0 | 0 | 15.0 | 34 | 4 | 1 | 0 | 0 | 12.8 | -0.310 | 0.757 |
| Nausea and vomiting | 5 | 17 | 11 | 6 | 1 | 87.5 | 13 | 15 | 6 | 4 | 1 | 66.7 | -2.020 | 0.043 |
| Abnormal liver function | 36 | 3 | 1 | 0 | 0 | 10.0 | 36 | 2 | 1 | 0 | 0 | 7.7 | -0.348 | 0.728 |
| Abnormal renal function | 38 | 2 | 0 | 0 | 0 | 5.0 | 38 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2.7 | -0.563 | 0.574 |
| Sensory neuropathy | 15 | 17 | 8 | 0 | 0 | 62.5 | 12 | 18 | 8 | 1 | 0 | 69.2 | -0.643 | 0.520 |
| Diarrhoea | 31 | 6 | 2 | 1 | 0 | 22.5 | 34 | 4 | 1 | 0 | 0 | 12.8 | -1.167 | 0.243 |
| Hand-foot syndrome | 38 | 2 | 0 | 0 | 0 | 5.0 | 38 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2.6 | -0.563 | 0.574 |

多数研究证实,D1 淋巴结清扫术后,辅助放化疗能降低局部复发率,但对 D2 淋巴结清扫术后辅助放化疗的研究报道较少,且多是作为亚组分析的研究结果,研究结果也多有分歧^[10-11]。本研究选取 D2 淋巴结清扫术后的局部进展期胃癌患者为观察对象,病理满足 T3 以上和(或)淋巴结阳性,但没有外周转移。放疗方式采用 IMRT,疗程开始前 3 d 及治疗期间每周行 CBCT 扫描,充分保证照射野和靶区吻合的准确性,同时又较传统的二维放疗和三

维适型放疗(3DCRT)能最大限度地减少脊髓、肝、肾、心等周围重要脏器的受量^[12]。同步化疗方案选用口服单药卡培他滨,在保证化疗效果不减低的同时,起到放疗增敏的作用,与放疗同步应用能提高安全性^[13]。试验组序贯化疗方案和对照组术后辅助化疗同为 XELOX 方案,该方案为 NCCN 指南推荐胃癌首选化疗方案,已广泛用于胃癌的辅助化疗和姑息化疗,且较顺铂联合氟尿嘧啶(FLP)有更低的毒性^[14]。本研究结果显示,对于局部晚期胃癌 D2

淋巴结清扫术后患者,同步放化疗序贯化疗较术后单纯化疗降低了局部复发率,两组分别为40.0%和64.1%,差异有统计学意义($P=0.032$)。3年无病生存率分别为42.5%和28.2%,试验组高于对照组,但差异未见统计学意义($P=0.238$),中位无病生存期为31个月和29个月,差异亦无统计学意义($P=0.296$)。由于本研究样本量较少,且入组的患者年龄偏大,对同步放化疗的耐受性稍差,以致试验组中35例按计划完成治疗,而其余5例患者未能按试验设计要求治疗,其中3例患者因腹泻及血液毒性暂时性中断放疗,中断时间均小于7d,经对症处理后继续完成治疗;2例患者因同步放化疗后出现白细胞减低,仅序贯2周期XELOX方案。在后期的随访中,这5例患者均出现了复发或转移。即便如此,去除这5例患者后,试验组与对照组比较,亦未能得出3年无病生存率及3年总生存率在两组之间的差异有统计学意义。因此笔者认为,对于局部进展期胃癌患者,如果局部治疗达到D2淋巴结清扫,同步放化疗对控制远处转移的作用有限,下一步的临床研究可尝试同步化疗方案和后继序贯方案,选用新的疗效确切且不良反应小的新药组合。术后同步放化疗能否改善生存,还有待于大样本更长期的随访结果。值得一提的是,2015年1月5日《临床肿瘤学》杂志在线刊发了2014年ASCO会议上由韩国报道的胃癌辅助放化疗试验(ARTIST)Ⅲ期临床研究的最终研究报告^[15],458例接受D2根治术的ⅠB~Ⅳ期的胃癌患者,术后随机给予XP方案(卡培他滨+顺铂)6个周期或XP方案联合同步放化疗[XP化疗2个周期,序贯同步放化疗(总剂量为45 Gy/25次+卡培他滨,再序贯XP方案化疗2个周期)]。中位随访7年,结果显示,两组患者无疾病生存和总生存相似,但在接受D2根治术的“淋巴结阳性”和“肠型”的胃癌患者中,辅助放化疗能明显改善无病生存。然而该试验中60%为Ⅰ~Ⅱ期患者,而我国接受综合治疗的患者以Ⅲ期为多,与我国患者群体有差异;另外,入组较多的Ⅰ~Ⅱ期患者的复发危险度较Ⅲ期患者低,因此放化疗的作用因为“入组人群”的原因而被“冲淡”。本研究对于淋巴结阳性患者的亚组分析,结果同样表明D2术后同步放化疗提高了淋巴结阳性患者的3年生存率($P=0.049$)。中位无病生存期比较,试验组与对照组分

别为26个月和19个月,且差异有统计学意义($P=0.024$),显示出与ARTIST试验基本一致的结果。说明D2手术联合放疗,对于淋巴结阳性的患者确实有改善生存的趋势,而对于没有淋巴结转移的患者,D2手术已能取得较好的治疗效果。单因素及多因素分析结果也强烈提示淋巴结转移为影响生存的重要预后因素,与国内外多数报道^[16-17]一致。同时,本研究还发现ECOG行为状况评分对患者的预后亦有明显影响,ECOG评分为2分的患者死亡风险是0~1分患者的2.014倍,这一点国内外研究的资料却很少。单因素分析中有意义的指标术后病理分期、肿瘤组织病理学分级及肿瘤发生部位,对于生存预后亦有一定的参考价值,但多因素分析未显示统计学意义。考虑到入组患者中全胃癌及多中心癌患者仅3例,且术后病理分期与淋巴结阳性有一定相关性,评估前述指标是否具有独立预后的价值,尚有待于扩大样本量进一步深入研究。

综上所述,本项研究结果显示,局部晚期胃癌患者D2根治术后同步放化疗序贯化疗较单纯辅助化疗能降低局部复发率,对于淋巴结阳性的患者有改善总生存的趋势。但同步放化疗的不良反应如血液毒性和胃肠道反应等亦不容忽视。临床应用时,术后同步放化疗应尽量选择不良反应小的化疗方案联合,对于有淋巴结转移、行为状况好的患者,术后同步放化疗可能更适合。

[参考文献]

- [1] Bang Y J, Kim Y W, Yang H K, Chung H C, Park Y K, Lee K H, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379: 315-321.
- [2] Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 1810-1820.
- [3] Macdonald J S, Smalley S R, Benedetti J, Hundahl S A, Estes N C, Stemmermann G N, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345: 725-730.

- [4] 吴一龙. 循证医学、肿瘤学 GCP 原则及临床研究 [M]//孙 燕. 临床肿瘤学高级教程. 北京:人民军医出版社,2011:126-135.
- [5] 姚 阳. 恶性肿瘤的诊断与综合治疗[M]. 上海:复旦大学出版社,2005:562-570.
- [6] 赫 捷,陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京:军事医学科学出版社,2012:28-30.
- [7] 孙益红,章 真,印季良. 胃癌[M]//汤钊猷. 现代肿瘤学. 3 版. 上海:复旦大学出版社,2011:845-889.
- [8] Persiani R, D'Ugo D, Rauseri S, Sermoneta D, Barone C, Pozzo C, et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy[J]. *J Surg Oncol*,2005,89:227-236.
- [9] Songun I, Putter H, Kranenbarg E M, Sasako M, van de Velde C J. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomized nationwide Dutch D1D2 trial[J]. *Lancet Oncol*,2010,11:439-449.
- [10] Kim S, Lim D H, Lee J, Kang W K, MacDonald J S, Park C H, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2005,63:1279-1285.
- [11] Lee J, Lim do H, Kim S, Park S H, Park J O, Park Y S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection; the ARTIST trial[J]. *J Clin Oncol*,2012,30:268-273.
- [12] 漆利军,张红雁,罗文广,张洪波,刘 磊,周 进. 胃癌术后放疗方式对肾脏剂量学影响的比较研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2012,19:303-306.
- [13] Spigel D R, Greco F A, Meluch A A, Lane C M, Farley C, Gray J R, et al. Phase I/II trial of preoperative oxaliplatin, docetaxel, and capecitabine with concurrent radiation therapy in localized carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction[J]. *J Clin Oncol*,2010,28:2213-2219.
- [14] Al-Batran S E, Hartmann J T, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie[J]. *J Clin Oncol*,2008,26:1435-1442.
- [15] Park S H, Sohn T S, Lee J, Lim D H, Hong M E, Kim K M, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33:3130-3136.
- [16] 邵新宏,韩 渊. 胃癌外科治疗术后影响预后因素 COX 分析[J]. *中国老年学杂志*,2012,32:3918-3920.
- [17] Kwon S J, Kim G S. Prognostic significance of lymph node metastasis in advanced carcinoma of the stomach [J]. *Br J Surg*, 1996, 83:1600-1603.

[本文编辑] 孙 岩