

胃癌肝转移患者预后影响因素分析

姚强, 金俊, 邓建良, 周炎, 许春妮, 张云雷, 钱章君
(江苏大学附属宜兴医院, 江苏 宜兴 214200)

摘要: [目的] 探讨影响胃癌肝转移患者的预后因素。[方法] 回顾性分析收治的 82 例胃癌肝转移患者的临床病理资料, 对患者的生存时间进行随访, 计算患者的 1、2 年生存率, 及中位生存时间 (median survival time, MST)。采用 Log-rank 检验及 Cox 比例风险模型对可能影响胃癌肝转移患者生存的影响因素进行单因素及多因素分析。[结果] 82 例胃癌肝转移患者 1、2 年生存率分别为 46.3%、13.4%, MST 为 10.9 个月。单因素分析结果显示, 病理类型、分化程度、肝转移灶数目、化疗、介入治疗、甲胎蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 与胃癌肝转移患者的预后相关; 多因素分析结果显示, 病理类型 ($HR=0.470, 95\%CI: 0.256\sim0.861, P=0.015$)、肝转移灶数目 ($HR=0.413, 95\%CI: 0.233\sim0.732, P=0.002$) 是影响胃癌肝转移患者预后的独立危险因素, 化疗 ($HR=2.193, 95\%CI: 1.354\sim3.551, P=0.001$) 是胃癌肝转移患者的独立保护因素。[结论] 胃癌肝转移患者预后较差, 尤其是病理恶性程度较高及肝转移数目较多的患者, 化疗可改善患者的预后。

关键词: 胃肿瘤; 肝转移; 影响因素; 预后

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)02-0104-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.02.B005

An Analysis of the Prognostic Factors of Gastric Cancer Patients with Liver Metastasis

YAO Qiang, JIN Jun, DENG Jian-liang, et al.

(The Yixing Hospital Affiliated to Jiangsu University, Yixing 214200, China)

Abstract: [Objective] To investigate the prognostic factors of gastric cancer patients with liver metastasis. [Methods] The clinical data of 82 gastric cancer patients with hepatic metastasis were analyzed retrospectively. The patients were followed for survival time and calculated 1-, 2-year survival rate and median survival time (MST). The factors influencing the survival of gastric cancer patients with liver metastasis were analyzed by Log-rank test and Cox proportional hazard model. [Results] The 1-, 2-year survival rate was 46.3%, 13.4%, MST was 10.9 months in all 82 gastric cancer patients with liver metastases. Univariate analysis showed that pathological type, differentiation degree, number of liver metastases, chemotherapy, interventional therapy, and alpha-fetoprotein (AFP) were significant factors for prognosis ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that the pathological types ($HR=0.470, 95\%CI: 0.256\sim0.861, P=0.015$), and the number of liver metastases ($HR=0.413, 95\%CI: 0.233\sim0.732, P=0.002$) were the independent risk factors, while chemotherapy ($HR=2.193, 95\%CI: 1.354\sim3.551, P=0.001$) were the independent protective factor. [Conclusion] The prognosis of gastric cancer patients with liver metastasis is poor, especially in patients with high malignancy pathological types and numbers of liver metastases, chemotherapy can improve the prognosis of those patients.

Subject words: gastric cancer; liver metastasis; influence factors; prognosis

肝脏是胃癌常见的血行转移器官, 国外报道胃癌肝转移的发生率为 4%~14%^[1,2], 胃癌肝转移患者预后极差, 5 年生存率不足 10%^[3]。有研究显示, 胃癌肝转移的高危因素主要有原发灶的浆膜浸润、淋巴结转移 ($N_3\sim N_4$)、低分化腺癌和脉管侵袭以及 VEGF、p53、c-erbB-2 等的过表达等^[4]。本研究回顾性

分析我院 82 例胃癌肝转移患者的临床病理资料, 探讨影响胃癌肝转移患者预后的因素, 以期为临床治疗及预后判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料

本研究回顾性分析江苏大学附属宜兴医院

通讯作者: 钱章君, 主治医师, 本科; 江苏大学附属宜兴医院肿瘤科, 江苏省宜兴市通贞观路 75 号 (214200); E-mail: staff@1107yxph.com

收稿日期: 2016-11-21; **修回日期:** 2017-05-13

2010年1月至2014年6月收治的82例胃癌肝转移患者的临床病理资料,患者年龄35~80岁之间,平均年龄60.5岁,所有患者均在本院手术或者行胃镜检查,明确胃癌病理诊断,患者定期在我院进行检查与治疗,所有患者化疗周期数为0~12个周期,平均化疗3.6个周期,患者详细资料见Table 1。

1.2 入组及排除标准

入组标准:(1)有明确胃癌病理诊断,(2)B超、CT、磁共振或PET-CT等至少两项检查明确诊断为胃癌肝脏转移,(3)无其他恶性肿瘤病史,(4)无其他严重内科疾病。排除标准:(1)失访病例,(2)病程中因非肿瘤原因引起意外死亡,(3)不能明确全部治疗过程的。

1.3 随访

所有患者均通过门诊或电话进行随访,对死亡患者经政府相关部门进行死亡查验,随访截止日2016年6月30日。主要终点为总生存时间(overall survival, OS)。胃癌肝转移患者OS定义为:从确诊胃癌肝转移开始,至患者因胃癌或者胃癌相关并发症导致死亡的时间间隔。

1.4 统计学处理

所有数据采用SPSS17.0进行数据统计,采用Log-rank检验及Cox比例风险模型进行单因素及多因素分析,Kaplan-Meier法绘制生存曲线, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌肝转移患者总生存情况

截止至最后随访日,82例患者中有3例存活,中位生存时间为10.9个月,患者的1年生存率为46.3%,2年生存率为13.4%,总生存情况见图1。

Table 1 Univariate analysis of survival rate in gastric cancer patients with liver metastasis

Clinical features	n	Survival time [median time(95%CI)]	χ^2	P
Gender			0.135	0.713
Male	44	9.7(6.6~12.8)		
Female	38	11.6(9.6~13.6)		
Age(years)			0.124	0.725
<61	39	9.6(7.4~11.8)		
≥61	43	11.8(9.1~14.5)		
Primary tumor site			5.238	0.073
Cardia	34	9.5(7.8~11.2)		
Gastric corpus	14	9.6(11.6~14.0)		
Gastric antrum	34	12.8(12.1~14.7)		
Primary tumor resection			0.016	0.901
Yes	63	11.6(8.7~14.5)		
No	19	9.4(6.1~12.7)		
Pathological type			29.690	<0.001
Papillary+tubular adenocarcinoma	40	13.5(11.5~15.5)		
Other types ¹	42	8.6(7.6~9.6)		
Differentiation degree			9.818	0.002
High and middle	42	12.8(11.3~14.3)		
Low and undifferentiated	40	9.4(8.3~10.5)		
Number of liver metastases			27.558	<0.001
1	48	13.5(12.3~14.7)		
≥2	34	8.4(7.8~9.0)		
Liver metastasis resection			3.188	0.074
Yes	6	14.6(13.2~16.0)		
No	76	9.8(7.7~11.9)		
Extrahepatic metastasis			1.381	0.240
Yes	36	9.7(7.0~12.4)		
No	46	11.5(9.0~14.0)		
Chemotherapy			13.963	<0.001
≤3 cycles	39	8.4(7.1~9.7)		
>3 cycles	43	13.4(12.0~14.8)		
Interventional therapy			11.043	0.001
Yes ²	17	14.5(12.4~16.7)		
No	65	9.6(9.0~10.2)		
AFP(IU/ml)			5.693	0.017
≤7	70	11.8(9.9~13.7)		
>7	12	8.6(7.0~10.2)		
CEA(ng/ml)			2.791	0.095
≤6.5	18	10.6(4.6~16.6)		
>6.5	64	10.9(8.5~13.3)		
Her-2			0.183	0.669
Negative + unknown	73	10.5(8.5~12.5)		
Positive ³	9	12.8(12.5~13.1)		

Note:1;Other types:mucinous adenocarcinoma 23 cases,signet ring cell carcinoma 17 cases,undifferentiated carcinoma 2 cases

2;Interventional treatment including 10 cases of TACE and 7 cases of radiofrequency ablation

3;6 cases with Herceptin targeted therapy in 9 Her-2 positive patients

2.2 影响胃癌肝转移患者预后单因素分析

单因素分析结果显示,病理类型、分化程度、肝转移灶数目、化疗、介入治疗、AFP 与患者的预后相关 ($P<0.05$);性别、年龄、原发肿瘤部位、原发灶切除、肝转移灶切除、合并肝外转移、CEA、Her-2 与患者的预后无关 ($P>0.05$),见 Table 1。

2.3 影响胃癌肝转移患者预后多因素分析

COX 回归分析结果显示,化疗是胃癌肝转移患者独立保护因素 ($P=0.001$) (见 Figure 2),病理类型 ($P=0.015$)、肝转移灶数目 ($P=0.002$)是影响胃癌肝转移患者预后的独立危险因素(见 Figure 3、4);分化

程度、介入治疗及 AFP 均不是胃癌肝转移的独立影响因素 ($P>0.05$),见 Table 2。

3 讨论

胃癌是中国高发肿瘤,发病率仅次于肺癌^[5],在中国,由于胃镜等检查普及程度较低,早期胃癌诊断率低,许多胃癌诊断时多已至中晚期,失去了最佳手术机会^[6]。

胃癌的病理类型主要有乳头状腺癌、管状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌等,其他如未分化癌、鳞癌等

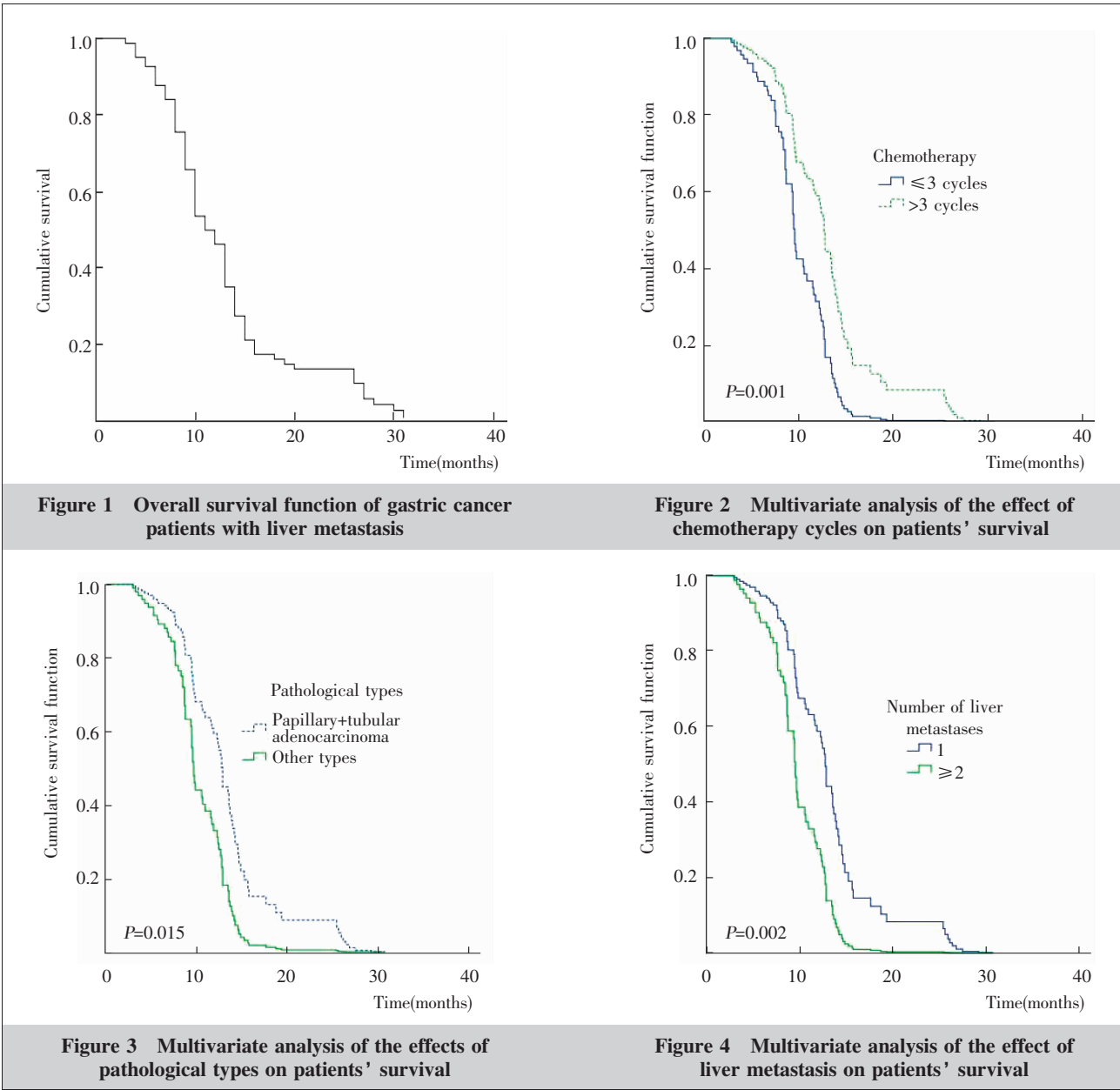


Table 2 Multivariate analysis of survival rate in gastric cancer patients with liver metastasis

Factors	B	SE	Wald	P	HR(95%CI)
Pathological type	-0.756	0.309	5.970	0.015	0.470(0.256~0.861)
Differentiation degree	-0.534	0.272	3.853	0.050	0.586(0.344~0.999)
Number of liver metastases	-0.884	0.292	9.168	0.002	0.413(0.233~0.732)
Chemotherapy	0.785	0.246	10.194	0.001	2.193(1.354~3.551)
Interventional therapy	0.374	0.349	1.144	0.285	1.453(0.733~2.882)
AFP	-0.540	0.360	2.243	0.134	0.583(0.288~1.181)

类型较少见。本研究显示病理类型为黏液腺癌、印戒细胞癌、未分化癌的中位生存期为 8.6 个月,明显低于病理类型为乳头状腺癌、管状腺癌患者的 13.5 个月。单因素分析提示病理类型与胃癌肝转移患者的预后明显相关,多因素分析提示病理类型是胃癌肝转移患者的独立危险因素。

胃癌主要通过淋巴管、血行、种植等三种途径转移,肝脏是胃癌血行转移的主要脏器,肝转移早期并无明显临床症状,多由定期检查发现。化疗是晚期胃癌患者的主要治疗方法,化疗可有效延长晚期胃癌患者的生存时间^[7]。本研究多因素分析显示,化疗是胃癌肝转移患者的独立保护性因素。对于肝转移灶局限于一叶肝脏且血供较好的胃癌患者,肝动脉化疗栓塞术(TACE)可较好控制肝脏肿瘤病灶的生长^[8,9]。本研究中有 10 例患者在治疗过程中联合了 TACE 术,治疗后均对肝脏肿瘤起到了一定的控制作用。射频消融术是近年来兴起的一项介入技术,射频消融术可对肿块直径较小的肝脏病灶进行瞬间凝固坏死,取得与外科手术类似的效果,且对复发或再发病例可以反复治疗,延长生存期^[10,11]。本研究中,有 7 例患者实行了 B 超引导下肝脏肿瘤射频消融术。结果显示,射频消融术对较小的肝脏病灶起到很好的毁损效果,其中 1 例无其他脏器转移的胃癌单个肝转移患者,在进行射频消融术后获得了 32 个多月的无病生存期。本研究单因素结果分析,胃癌肝转移患者接受介入治疗较未接受介入治疗中位生存期提高了近 5 个月,达到 14.5 个月。但多因素分析显示,介入治疗不是胃癌肝转移患者的独立保护性因素,可能原因为对于接受介入治疗的患者多为临床谨慎筛选的结果,或病例数较少且与其他因素存在相互作用。张雯等^[12]研究显示,胃癌肝转移灶数目是患者的独立预后因素,本研究结果与之相仿,可能原因为胃癌单个肝转移的患者病理类型、分化程度等往往较好,且接受化疗、局部治疗的机会更多。

有研究显示,胃癌肝转移灶手术切除可改善患者的预后,但仅限于部分有选择患者^[13-16],本研究只有 6 例患者在治疗过程进行了胃癌肝转移灶的外科切除,结果未能证实。可能原因为胃癌的生物学行为与肠癌不同,异质性更加明显,且外科手术

切除对患者创伤较大,影响了患者化疗的正常进行,手术后往往短时间内再次发生转移。

AFP 属于胚胎性血清蛋白,主要由卵黄囊上皮和胚胎肝脏产生,是诊断肝细胞性肝癌及生殖系统恶性肿瘤的特异性标志物。血清 AFP 升高也见于来源于内胚层器官的其他恶性肿瘤中,如胃癌、胰腺癌、胆囊癌等^[17-19]。研究显示,AFP 阳性胃癌患者更容易发生肝转移,且预后相对更差^[18,19]。本研究单因素分析提示,AFP 阳性胃癌肝转移患者预后较 AFP 阴性者预后差,可能因 AFP 阳性胃癌往往肿瘤恶性程度更高、分化程度更低,但多因素分析提示 AFP 非胃癌肝转移患者独立预后因素,可能原因为本研究病例数不足。

人类表皮生长因子受体 2,简称 Her-2,人类成年后只在少数组织内有低表达。转移性胃癌 Her-2 的阳性约为 16%,Her-2 状态与胃癌的发生、发展及转移密切相关^[20],还可能与晚期胃癌患者化疗敏感性相关,并可指导胃癌术后辅助治疗获益人群的筛选^[21]。本研究中,检测为 Her-2 阳性的 9 例患者中位生存时间较 Her-2 阴性及未知者略长,可能原因为 9 例 Her-2 阳性胃癌肝转移患者中,有 6 例进行了化疗联合赫赛汀靶向治疗,且此类患者经济条件更好,更容易接受多线化疗,更能从化疗中获益。

综上所述,胃癌肝转移患者中位生存时间短,AFP 阳性胃癌肝转移患者预后较 AFP 阴性者预后差,但 AFP 不是影响胃癌肝转移患者的独立预后因素。早期发现胃癌肝转移可通过化疗、介入等综合治疗来获得更长的生存时间,胃癌肝转移外科手术切除价值尚无定论,病理类型、肝转移灶数目、化疗是胃癌肝转移患者的独立预后因素。

参考文献:

- [1] Qiu JL,Deng MG,Li W,et al. Hepatic resection for syn-

- chronous hepatic metastasis from gastric cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(7):694-700.
- [2] Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(6):1146-1153.
- [3] Tiberio GA, Coniglio A, Marchet A, et al. Metachronous hepatic metastases from gastric carcinoma: a multicentric survey [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2009, 35(5):486-491.
- [4] Hu X. Risk factors and prognosis of liver metastasis from gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014, 17 (2): 108-111. [胡祥. 胃癌肝转移的高危因素和预后[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(2):108-111.]
- [5] Chen WQ, Zhang SW, Zheng RS, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2009 [J]. *China Cancer*, 2013, 22 (1):2-12. [陈万青, 张思维, 郑荣寿, 等. 中国 2009 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(1):2-12.]
- [6] Ji JF. Review of thirty years of research on prevention and treatment of gastric cancer in China [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2013, (22):1345-1351. [季加孚. 我国胃癌防治研究三十年回顾[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, (22):1345-1351.]
- [7] Li KC, Cheng SY, Du J, et al. Second-line treatment for metastatic or locally advanced gastric cancer [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2016, 38(10):721-724.
- [8] He S, Zeng WZ. Value of interventional therapy in the treatment of liver metastasis with gastric cancer and gastric cancer [J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2015, 20 (2):127-129. [何胜, 曾维政. 介入治疗应用于胃癌及胃癌肝转移治疗价值分析 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2015, 20(2):127-129.]
- [9] Yao W, Zhang JR, Chen LS, et al. Interventional perfusion chemoembolization with raltitrexed for postoperative hepatic metastasis from gastric cancer: analysis of short-term effect [J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2016, 25 (2):125-128. [姚玮, 张君儒, 陈连锁, 等. 雷替曲塞 TACE 治疗胃癌术后肝转移的近期疗效观察 [J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25(2):125-128.]
- [10] Jin ZT, Peng JR, Zhu WH, et al. Clinical analysis of therapeutic effects of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for hepatic metastases [J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2010, 17 (3): 229-232. [金仲田, 彭吉润, 朱卫华, 等. 超声引导经皮微波消融治疗肝转移癌的临床疗效分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2010, 17(3):229-232.]
- [11] Qin H, Ge YS, Xu GL, et al. Clinical efficacy of microwave ablation for the treatment of hepatic metastases [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2016, 51(6):841-845. [秦辉, 葛勇胜, 许戈良, 等. 微波消融治疗肝转移癌的临床疗效[J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(6):841-845.]
- [12] Zhang W, Yu YW, Wang Y, et al. Prognostic analysis of 133 gastric cancer patients with liver metastases [J]. *Fudan University Journal of Medical Sciences*, 2015, 42(3):355-361. [张雯, 余一祎, 王妍, 等. 133 例胃癌肝转移患者的预后分析[J]. *复旦学报(医学版)*, 2015, 42(3):355-361.]
- [13] He YL. Role of surgery in the treatment of liver metastases from gastric cancer [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2014, 17 (2):105-107. [何裕隆. 胃癌肝转移的外科治疗 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(2):105-107.]
- [14] Guo Y, Luo JH, Yang XH, et al. Analysis of post-resection prognosis of 40 patients with liver metastases from gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2015, 7(5):343-347. [郭仪, 罗吉辉, 杨熙华, 等. 40 例胃癌肝转移的手术治疗及预后[J]. *中国癌症防治杂志*, 2015, 7(5):343-347.]
- [15] Mastoraki A, Benetou C, Mastoraki S, et al. The role of surgery in the therapeutic approach of gastric cancer liver metastases [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2016, 35(5):331-336.
- [16] Zhu T, Wang Q, Wu XR, et al. Long-term efficacy and prognostic factors of surgical treatment for gastric carcinoma with liver metastases: a Meta analysis [J]. *Chin J Dig Surg*, 2016, 15(3):257-265. [朱婷, 王琦, 武希润, 等. 胃癌肝转移手术治疗远期疗效及预后因素的 Meta 分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(3):257-265.]
- [17] El-Bahrawy M. Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumours of the female genital tract [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(8):1317-1322.
- [18] Shen RC, Jin CN, Lin JJ, et al. Diagnosis and treatment of human gastric carcinoma with alpha fetoprotein [J]. *Hainan Medical Journal*, 2016, 27(4):624-626. [沈锐潮, 金昌男, 林建军, 等. 产甲胎蛋白胃癌的诊治分析[J]. *海南医学*, 2016, 27(4):624-626.]
- [19] Wen SJ, Liu Z, Hu X. Clinical features and prognostic analysis of α -fetoprotein positive gastric cancer [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2016, 19 (1):67-70. [温世军, 刘忠, 胡祥. 血清甲胎蛋白阳性胃癌患者的临床特点及预后分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(1):67-70.]
- [20] Dai C, Xia JG, Ding YB, et al. Expressions and clinical significance of HER-2/neu and COX-2 in gastric carcinoma [J]. *Jiangsu Medical Journal*, 2016, 42(8):893-895. [戴春, 夏建国, 丁永斌, 等. HER-2/neu 和 COX-2 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. *江苏医药*, 2016, 42(8):893-895.]
- [21] Kou MY, Wang ZY. Progress in diagnosis and treatment of Her-2 in gastric cancer [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2015, 23(8):1139-1141. [寇梦瑛, 王朝阳. Her-2 和胃癌诊疗进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(8):1139-1141.]