

中医药辨证治疗对老年晚期胃癌预后影响的同期对照研究

段连香, 郑 坚, 赵爱光, 朱晓虹, 高 峰, 曹妮达, 徐 燕

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

摘 要: [目的] 评价中医药辨证治疗对年龄 ≥ 65 岁老年晚期胃癌患者预后的影响。[方法] 采用非随机同期对照研究, 以老年晚期胃癌病例总生存期(OS)为主要疗效观察指标, 并预设分层, 化疗亚组(中医药辨证治疗+化疗组、化疗组)和非化疗亚组(单纯中药组、最佳支持治疗组), 运用Cox比例风险回归模型分析影响各组老年晚期胃癌生存期的因素, 在基线均衡的条件下应用Kaplan-Meier法估算中位生存期, 组间差异采用Log-rank进行显著性检验。两组的毒副反应发生率采用 χ^2 检验进行比较。[结果] 共有255例老年晚期胃癌病例纳入本项研究, 全组分析: 中药组中位OS较非中药组延长(14.60个月 vs 8.68个月, $P < 0.001$); Cox多因素分析显示腹膜转移($P = 0.016$)、放疗($P = 0.031$)、中医药辨证治疗($P < 0.001$)是老年晚期胃癌总生存期的独立影响因素。以化疗因素分层分析, 化疗亚组中中医药辨证治疗+化疗组93例, 化疗组81例, 中医药辨证治疗+化疗组中位OS较化疗组延长(14.79个月 vs 9.01个月, $P < 0.001$); Cox多因素分析显示, 转移部位数目($P = 0.031$)、中医药辨证治疗($P = 0.001$)是化疗亚组老年晚期胃癌总生存期的独立影响因素。中医药辨证治疗+化疗组白细胞减少($P = 0.006$)、中性粒细胞减少($P = 0.010$)、血小板减少($P = 0.030$)、出血($P = 0.021$)、恶心呕吐($P = 0.036$)、发热($P = 0.020$)的发生率均低于化疗组。非化疗亚组中单纯中药组32例, 最佳支持治疗组36例, 单纯中药组中位OS较最佳支持治疗组延长(11.11个月 vs 6.05个月, $P = 0.003$)。Cox多因素分析显示, 中医药辨证治疗($P = 0.003$)是非化疗亚组老年晚期胃癌总生存期的独立影响因素。[结论] 中医药辨证治疗、放疗、腹膜转移、转移部位数目是影响老年晚期胃癌总生存期的独立预后因素。中医药辨证治疗可延长老年晚期胃癌患者的生存期, 降低白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、恶心呕吐等毒副反应的发生率。

主题词: 老年; 晚期胃癌; 中医药; 化疗; 生存期; 毒副反应

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)08-0800-08

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.08.B010

Efficacy of Traditional Chinese Medicine Dialectical Therapy in Treatment of Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer

DUAN Lian-xiang, ZHENG Jian, ZHAO Ai-guang, ZHU Xiao-hong, GAO Feng, CAO Ni-da, XU Yan

(Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: [Objective] To assess the efficacy of traditional Chinese medicine dialectical therapy in treatment of elderly patients with advanced gastric cancer. [Methods] Two hundred and fifty five patients aged ≥ 65 with advanced gastric cancer were enrolled in this non-randomized concurrent controlled trial. The patients were stratified in subgroups; there were 128 cases in TCM group and 127 in non-TCM group; there were 174 in chemotherapy group (93 in TCM+chemotherapy subgroup, 81 in chemotherapy subgroup) and 81 in non-chemotherapy group (32 in pure TCM subgroup, 36 in best support subgroup and 13 cases were excluded). The primary endpoint was overall survival(OS). Survival trends adjusted for clinical and demographic factors was determined by multivariate Cox-regression analysis; the difference in survival time was assessed by Kaplan-Meier curves and Log-rank test; the incidence of toxicity and adverse events was compared by χ^2 test. [Results] The median OS was 14.60 months in the TCM group compared with 8.68 months in the non-TCM group ($P < 0.001$). Cox regression analysis suggested that peritoneal metastasis ($P = 0.016$), radiotherapy ($P = 0.031$) and the TCM treatment ($P < 0.001$) were independent prognostic factors. The median OS was 14.79 months in the TCM+chemotherapy subgroup compared with 9.01 months in the chemotherapy subgroup ($P < 0.001$). Cox regression analysis suggested that the number of metastatic sites ($P = 0.031$) and the TCM treatment ($P = 0.001$) were independent prognostic factors respectively. The incidence of leucopenia ($P = 0.006$), neutropenia ($P = 0.010$), thrombocyte-

基金项目: 上海市中医药事业发展三年行动计划项目(ZY3-CCCX-3-2003)

通讯作者: 赵爱光, 主任医师, 博士生导师, 博士; 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科, 上海市徐汇区宛平南路725号(200032); E-mail: 2538312201@qq.com

收稿日期: 2017-04-28; **修回日期:** 2017-10-09

nia($P=0.030$),bleeding($P=0.021$),nausea and vomiting($P=0.036$) and fever($P=0.020$) in the TCM+chemotherapy subgroup were lower than those in the chemotherapy subgroup. The median OS of pure TCM subgroup was longer than that in the best support subgroup (11.11 months vs 6.05 months, $P=0.003$). Cox multivariate analysis showed that TCM treatment was independent prognostic factor($P=0.030$). [Conclusion] TCM compound syndrome differentiation treatment,radiotherapy,peritoneal metastasis and the number of metastatic sites are the independent prognostic factors of elderly patients with advanced gastric cancer. Chinese medicine syndrome differentiation treatment can prolong survival and reduce adverse events of patients.

Subject words:elderly;advanced gastric cancer;traditional Chinese medicine(TCM);chemotherapy;overall survival;toxicity and adverse events

胃癌在世界范围内发病率居第5位,死亡率居第3位^[1,2],近年来老年人群发病率快速增加^[3,4]。2008年上海市胃癌病例的年龄分布显示,62.4%的病例大于65岁,高峰年龄段在80~84岁^[5]。中医药治疗在中国老年胃癌的临床治疗中被广泛采用,具有低经济成本,低毒性等特点,但尚未见到有较大样本的临床对照研究对其确切疗效作客观评价。本研究采用非随机同期对照研究(non-randomized concurrent control trial),以生存期(OS)为主要疗效指标,采用分层分析、Cox多因素回归分析方法,以期评价中医药辨证治疗对老年晚期胃癌预后的影响,为相关临床研究提供部分循证医学方面的依据。

1 资料与方法

1.1 病例资料及标准

收集2005年1月1日至2015年11月30日期间就诊于上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科、复旦大学附属肿瘤医院化疗科、上海交通大学医学院附属仁济医院普外科的老年晚期胃癌病例。

1.1.1 诊断标准

疾病诊断标准:参照中华人民共和国卫生部医政司《中国常见恶性肿瘤诊治规范》的诊断,依据胃镜或手术病理学分型诊断明确。依据国际抗癌联盟(UICC,2010年)胃癌TNM分期法进行临床病理分期。

中医诊断标准:按《胃癌临床症状记录表》录入相关症状和体征,采用2011年国家中医药管理局医政司公布的《胃癌中医诊疗方案》中的辨证标准。

1.1.2 纳入排除标准

纳入标准:①病理组织学(胃镜或手术)诊断为

胃或胃食管连接部腺癌;②按2010年UICC胃癌TNM分期为Ⅳ期或胃镜病理证实为复发或原发癌灶不能切除的晚期胃癌;③发病年龄 ≥ 65 岁,男女性均可;④Karnofsky(KPS)评分 ≥ 60 分;⑤预计生存期3个月及以上;⑥实验室检验与检查标准需满足:血红蛋白 $\geq 80\text{g/L}$,白细胞 $\geq 4.0 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞 $\geq 2.0 \times 10^9/\text{L}$,血小板 $\geq 80 \times 10^9/\text{L}$,心、肝、肾功能基本正常;⑦患者知情同意签署知情同意书,并能够配合长期随访。

排除标准:①病理组织学诊断为腺鳞癌、鳞状细胞癌、小细胞癌、类癌、胃恶性淋巴瘤、胃间质瘤及病理组织学诊断不明确者;②两重癌或多重癌(过去5年内同时诊断患有其它恶性肿瘤,转移癌除外);③参加未在中国上市的新药临床试验,尚未揭盲的病例;④合并有严重的其他可能严重影响治疗和预后的慢性疾病,如心肌梗塞、脑梗塞、严重肝肾功能不全、术后严重并发症等;⑤患有精神疾病,不具备自主能力的患者。

1.2 方法

1.2.1 分组方法

采用非随机同期对照研究的方法,接受中医药辨证治疗3个月及以上者为中药组(共计127例);同期未服上述中药的病例则纳入非中药组(共计128例)。同时预设分层,以是否完成至少一个周期化疗分为化疗亚组(共计174例:其中中医药辨证治疗+化疗组共计93例、单纯化疗组共计81例)和非化疗亚组(共计81例,其中单纯中药组共计32例、最佳支持治疗组共计36例,剔除13例行介入和/或放疗的病例)。

1.2.2 治疗

中药治疗:按国家中医药管理局医政司公布的《胃癌中医诊疗方案》进行辨证治疗,复合证型,以基本证型用药有机组合。住院患者每周辨证一次,门诊患者每2~4周辨证一次,修正中药处方,持续至少3个月。

化疗:化疗亚组(中医药辨证治疗+化疗组和化疗组)依据患者肿瘤负荷、进展情况和脏器功能、KPS评分结合肿瘤病理类型、分子病理特征等具体情况选择合适的化疗方案,21~28d为1个周期。所有化疗亚组病例入组均须接受至少1个周期的化疗(其中有4例2015年7月1日之前的病例,根据病情首次姑息化疗采用紫杉醇类及伊立替康方案)。(1)单药化疗:氟尿嘧啶类的药物;(2)两药联合化疗:以氟尿嘧啶类药物为基础,联合铂类或紫杉醇类或伊立替康等药物的化疗方案;(3)三药联合化疗:以氟尿嘧啶类药物为基础,联合铂类+蒽环类或紫杉醇类药物为基础的化疗方案等。

其他治疗及合并用药:受试者符合纳入标准,而针对病因进行放疗、靶向治疗等其他治疗,或合并其它疾病需要继续相关服药,或因病情需要用其它药物或治疗手段者,应在病例报告表中进行详细记录服用药物或治疗次数、时间等。

1.2.3 观察项目

①一般项目:晚期确诊年龄(确诊胃癌晚期的年龄)、身高、体重、血压、心率、呼吸及体温等。②安全性项目:血常规、尿常规、粪常规+OB、肝肾功能、电解质、心电图等。③肿瘤状况观察:每3~6个月腹部CT/MRI、胸部X线片;每6~12个月胃镜检查;CEA、CA199等术前有异常升高者,每3个月检查。④治疗情况:记录手术时间、方式,晚期确诊时间,初治方案及周期,后续化疗与否、放疗与否,中药治疗与否及持续时间,是否出现与中药有关的毒副反应等等。

1.2.4 资料随访

随访方式主要采用门诊随访、电话随访的方式,直至观察截止日期2016年2月29日或出现终点事件(死亡)的时间。失访的病例观察截止日期为最后一次接触时间。

1.3 数据汇总

共有255例老年晚期胃癌病例资料,其中中药组127例(中药组共有4例口服靶向药物-阿帕替

尼,均为三线化疗后服用,1例服用时间为晚期确诊3年后,且服用时间不足2个月;1例服用1个月;另2例为晚期后近2年服用,服用时间4月余,考虑阿帕替尼上市时间,且为三线用药,服用时间较短,并未为总生存期做主要贡献,故未予以剔除),出现终点事件100例(占78.7%);非中药组128例(非中药组中无靶向治疗病例,故在下述分析中未行该因素分析),出现终点事件113例(占88.3%)。随访时间最长为108.07个月,最短随访时间3.02个月,共失访6例,总失访率2.4%。男性186例,女性69例,男女比例为2.7:1,年龄在65~87岁之间。

1.4 数据管理

将所收集病例的基本资料、诊疗及检查相关信息等填写入病例报告表(CRF)中,同时录入Excel表格形成一览表,对其中的关键变量赋值。

1.5 统计学处理

使用SPSS 20.0软件进行统计学分析,计量资料采用 t 检验或秩和检验,计数资料采用构成比的 χ^2 检验。单因素分析:应用Kaplan-Meier法估算中位OS,各因素组间生存分布差异采用Log-rank进行显著性检验。多因素分析:应用Cox模型分析影响预后的因素,并对其进行评价。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 全组老年晚期胃癌的同期对照研究结果

两组间各因素构成比比较,结果显示:性别、原发病灶部位、组织学类型、腹膜转移、转移部位数目、化疗、放疗两组间差异无统计学意义($P>0.05$),晚期确诊年龄组间差异有统计学意义($P<0.05$)(见Table 1)。

2.1.1 生存分析

单因素分析:组织学类型($P=0.032$)、腹膜转移($P=0.008$)、放疗($P=0.023$)、中医药辨证治疗($P<0.001$)是老年晚期胃癌病例生存期的影响因素。而性别($P=0.736$)、原发病灶部位($P=0.132$)、转移部位数目($P=0.269$)、化疗($P=0.064$)则不具有统计学意义。

多因素分析:将性别、晚期确诊年龄、原发病灶部位、组织学类型、腹膜转移、转移部位数目、化疗、放疗、中医药辨证治疗9个变量纳入Cox回归模型,选用Enter法进行变量筛选,其中晚期确诊年龄以连续变量资料进入模型,根据Cox回归模型的结果

Table 1 Characteristics of patients with gastric cancer

Characteristics	TCM group (%)	Non-TCM group (%)	χ^2	P
Gender				
Male	96(75.6)	90(70.3)	0.900	0.343 ^a
Female	31(24.4)	38(29.7)		
Age at diagnosis(years)	73(65~87)	71(65~87)	/	0.016 ^b
Tumor location				
GastroesophagealLjunction	33(26.0)	26(20.3)	1.153	0.283 ^a
Stomach	94(74.0)	102(79.7)		
Tumor histology				
Intestinal	45(35.4)	49(38.3)	1.409	0.703 ^a
Diffuse	42(33.1)	38(29.7)		
Mixed	24(18.9)	29(22.7)		
Uncertain	16(12.5)	12(9.5)		
Peritoneal metastasis				
No	68(53.5)	68(53.1)	0.004	0.947 ^a
Yes	59(46.5)	60(46.9)		
The number of metastasis sites				
1~2	108(85.0)	114(89.1)	0.916	0.339 ^a
>2	19(15.0)	14(10.9)		
Chemotherapy				
No	34(26.8)	47(36.7)	2.910	0.088 ^a
Yes	93(73.2)	81(63.3)		
Radiotherapy				
No	118(92.9)	116(90.6)	0.442	0.506 ^a
Yes	9(7.1)	12(9.4)		

Note:a;TCM group vs non-TCM group,Chi-square test;b.Rank and test,the age of diagnosis was the median(the maximum value-the minimum value)

Table 2 Multivariate analysis of factors influencing survival of overall group

Factors	Regression coefficient (β)	Standard error	Wald test	P	Hazard ratio(95%CI)
Gender	-0.248	0.163	2.301	0.129	0.781(0.567~1.075)
Age at diagnosis	0.016	0.014	1.334	0.248	1.016(0.989~1.044)
Tumor location	0.179	0.179	1.000	0.317	1.196(0.842~1.697)
Tumor histology	-	-	6.347	0.096	-(-)
Peritoneal metastasis	0.382	0.158	5.814	0.016	1.464(1.074~1.997)
The number of metastasis sites	0.015	0.227	0.004	0.948	1.015(0.651~1.582)
Chemotherapy	-0.289	0.152	3.601	0.058	0.749(0.556~1.010)
Radiotherapy	-0.580	0.269	4.636	0.031	0.560(0.331~0.949)
TCM therapy	-0.588	0.148	15.686	<0.001	0.556(0.415~0.743)

分析影响预后的因素,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。定 $\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$,结果显示腹膜转移($P=0.016$)、放疗($P=0.031$)、中医药辨证治疗($P<0.001$)是影响老年晚期胃癌总生存期的独立预后因素。其中腹膜转移的相对危险度为 1.464 (95%CI:1.074~1.997),放疗的相对危险度为 0.560 (95%CI:0.331~0.949),中医药辨证治疗的相对危险度为 0.556 (95%CI:

0.415~0.743)。见 Table 2。

运用Kaplan-Meier 法及寿命表法对老年晚期胃癌中药组与非中药组的中位 OS 及 1、2、3、5 年生存率进行分析,结果显示中药组中位 OS 较非中药组延长(14.60 个月 vs 8.68 个月, $P<0.001$)(Figure 1)。中药组 1、2、3、5 年生存率分别为 61%、24%、11%、7%,非中药组分别为 36%、11%、5%、0。

2.1.2 分层分析

老年晚期胃癌全组病例资料中共有 81 例未行化疗,占 31.8%。依据是否完成至少一个周期化疗进一步分为中医药辨证治疗+化疗组与化疗组(化疗亚组),单纯中药组与最佳营养支持组(非化疗亚组)进行分层分析。

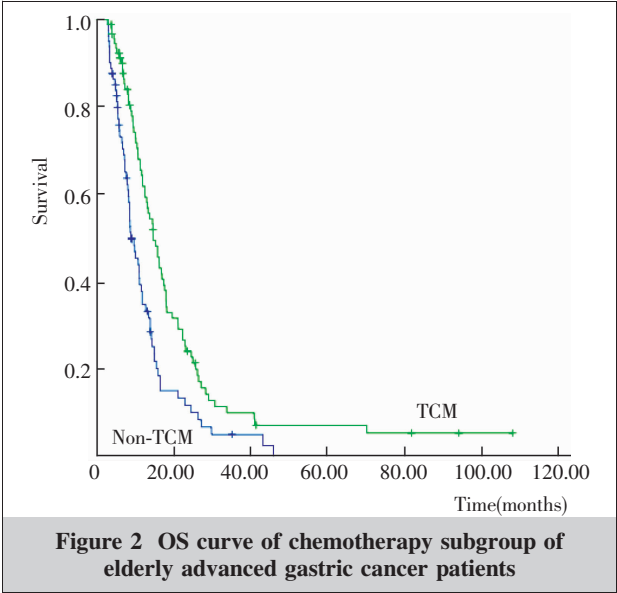
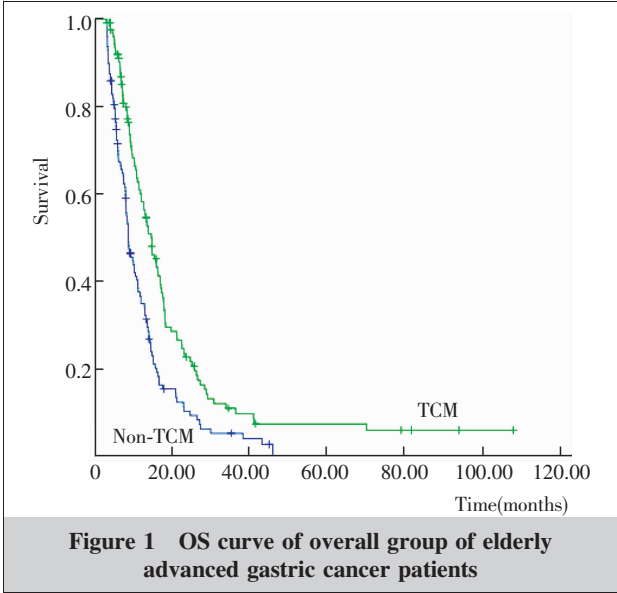
2.1.2.1 化疗亚组(中医药辨证治疗+化疗组与单纯化疗组)

中医药辨证治疗+化疗组 93 例,出现终点事件 75 例(占 80.6%);单纯化疗组 81 例,出现终点事件 68 例(占 84.0%)。随访时间最长 108.07 个月,最短 3.02 个月。共失访 3 例,总失访率 1.7%。男性 128 例,女性 46 例,男女比例为 2.78:1,年龄 65~86 岁。

单因素分析:原发病灶部位($P=0.048$)、中医药辨证治疗($P<0.001$)是老年晚期胃癌病例生存期的影响因素。而性别($P=0.706$)、组织学类型($P=0.056$)、腹膜转移($P=0.062$)、转移部位数目($P=0.147$)、首次姑息化疗方案($P=0.922$)、放疗($P=0.068$)则不具有统计学

意义。

多因素分析:将性别、晚期确诊年龄、原发病灶部位、组织学类型、腹膜转移、转移部位数目、首次姑息化疗方案、放疗、中医药辨证治疗 9 个变量纳入 Cox 回归模型,选用 Enter 法进行变量筛选,根据 Cox 回归模型的结果分析影响预后的因素,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。定 $\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$,结果



显示转移部位数目($P=0.031$)、中医药辨证治疗($P=0.001$)是化疗亚组老年晚期胃癌总生存期的独立预后因素,其中转移部位数目相对危险度为1.633(95%CI:1.047~2.548),服用中药的相对危险度为0.520(95%CI:0.359~0.753)。见Table 3。

运用Kaplan-Meier法及寿命表法对老年晚期胃癌中医药辨证治疗+化疗组与单纯化疗组的中位OS及1、2、3、5年生存率进行分析。结果显示中医药辨证治疗+化疗组中位OS较单纯化疗组延长(14.79个月 vs 9.01个月, $P<0.001$)(Figure 2)。中医药辨证治疗+化疗组1、2、3、5年生存率分别为65%、25%、11%、7%,单纯化疗组分别为37%、13%、5%、0。

毒副反应:中医药辨证治疗+化疗组有54例发生毒副反应,占58.1%;单纯化疗组有51例发生毒副反应,占63.0%。未发现与中医药辨证治疗相关的毒副反应。结果显示:中医药辨证治疗+化疗组与单纯化疗组两组的白细胞减少(31.2% vs 51.9%, $P=$

0.006)、中性粒细胞减少(11.8% vs 27.2%, $P=0.010$)、血小板减少(4.3% vs 13.6%, $P=0.030$)、出血(5.4% vs 16.0%, $P=0.021$)、恶心呕吐(20.4% vs 34.6%, $P=0.036$)、发热(0 vs 6.2%, $P=0.048$)的发生率差异均有统计学意义,中医药辨证治疗+化疗组均低于化疗组(Table 4)。

化疗亚组中两组累积化疗次数差异有统计学意义($P<0.001$),其中中医药辨证治疗+化疗组化疗累积次数最小值1.0,最大值38.0,中位累积化疗次数6.0;化疗组累积次数最小值1.0,最大值17.0,中位累积化疗次数5.0。其中接受二线化疗者,中医药辨证治疗+化疗组47例(占50.5%),单纯化疗组26例(占32.1%)。中医药辨证治疗+化疗组中接受二线化疗与未接受二线化疗的中位OS分别为16.90个月、11.80个月($P=0.415$);化疗组中接受二线化疗与未接受二线化疗的中位OS分别为14.01个月、8.19个月($P=0.024$)。

Table 3 Multivariate analysis of factors influencing survival of chemotherapy group

Factors	Regression coefficient(β)	Standard error	Wald test	P	Hazard ratio(95%CI)
Gender	-0.206	0.205	1.006	0.316	0.814(0.544~1.217)
Age at diagnosis	0.028	0.020	2.081	0.149	1.029(0.990~1.069)
Tumor location	0.396	0.225	3.109	0.078	1.486(0.957~2.307)
Tumor histology	-	-	8.255	0.080	-(-)
Peritoneal metastasis	0.242	0.193	1.570	0.210	1.274(0.872~1.860)
The number of metastasis sites	0.490	0.227	4.668	0.031	1.633(1.047~2.548)
Palliative chemotherapy for the first time	-	-	0.446	0.931	-(-)
Radiotherapy	-0.518	0.345	2.255	0.133	0.596(0.303~1.171)
TCM therapy	-0.654	0.189	11.942	0.001	0.520(0.359~0.753)

Table 4 Toxicity and adverse events of between the groups

Factors	TCM+chemotherapy group(%)	Chemotherapy group(%)	χ^2	P
WBC	29(31.2)	42(51.9)	7.657	0.006
N	11(11.8)	22(27.2)	6.622	0.010
HB	42(45.2)	38(46.9)	0.054	0.817
PLT	4(4.3)	11(13.6)	4.732	0.030
AST/ALT	6(6.5)	8(9.9)	0.686	0.407
AKP	5(5.4)	5(6.2)	0.051	0.822
Cr	0(0)	1(1.2)	0.005	0.945
Bleeding	5(5.4)	13(16.0)	5.317	0.021
Oral mucositis	3(3.2)	6(7.4)	0.809	0.369
Nausea and vomiting	19(20.4)	28(34.6)	4.389	0.036
Diarrhea	8(8.6)	12(14.8)	1.643	0.200
Esthesioneurosis	10(10.8)	14(17.3)	1.553	0.213
Alopecia	1(1.1)	1(1.2)	0.010	0.716
Hand-foot syndrome	9(9.7)	11(13.6)	0.648	0.421
Fever	0(0)	5(6.2)	3.906	0.048

2.1.2.2 非化疗亚组(单纯中药组与最佳支持治疗组)

全组病例中共有 81 例未行/未完成至少一个周期化疗的老年晚期胃癌病例资料,剔除了 13 例行介入和(或)放疗的病例,共有 32 例进入单纯中药组,出现终点事件 23 例(71.9%)。36 例进入最佳支持治疗组,出现终点事件 36 例(100%)。随访时间最长为 79.17 个月,最短 3.12 个月。失访 1 例,总失访率 1.5%。男性 48 例,女性 20 例,男女比例为 2.4:1,年龄 65~87 岁。

单因素分析:中医药辨证治疗($P=0.003$)、腹膜转移($P=0.012$)是非化疗亚组老年晚期胃癌病例生存期的影响因素,转移部位数目($P=0.944$)则不具有统计学意义。

多因素分析:将腹膜转移、转移部位数目、中医药辨证治疗 3 个变量纳入 Cox 回归模型,选用 Enter 法进行变量筛选,根据 Cox 回归模型的结果分析影响预后的因素,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。定 $\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=0.10$,结果显示中医药辨证治疗($P=0.030$)是非化疗亚组老年晚期胃癌总生存期的独立预后因素,服用中药的相对危险度为 0.537 (95.0%CI: 0.306~0.942)。见 Table 5。

Table 5 Multivariate analysis of factors influencing survival of non-chemotherapy group

Factors	Regression coefficient(β)	Standard error	Wald test	P	Hazard ratio(95%CI)
Peritoneal metastasis	0.655	0.325	4.057	0.044	1.924(1.018~3.638)
The number of metastasis sites	-0.590	0.482	1.498	0.221	0.554(0.215~1.426)
TCM therapy	-0.622	0.287	4.701	0.030	0.537(0.306~0.942)

运用寿命表法及 Kaplan-Meier 法对老年晚期胃癌单纯中药组与最佳支持治疗组的中位 OS 及 1、2、3、5 年生存率进行分析。结果显示单纯中药组中位 OS 较最佳支持治疗组延长(11.11 个月 vs 6.05 个月, $P=0.003$)(Figure 3)。单纯中药组 1、2、3、5 年生存率分别为 50%、24%、17%、9%,最佳支持治疗组分别为 28%、6%、3%、0。

3 讨论

胃癌是最常见的消化道肿瘤之一,其发病率随年龄的增加而明显提高,老年胃癌病例正迅速增加^[6]。有报道就诊时约有 1/3 的胃癌患者年龄 ≥ 65 岁^[7]。老年胃癌患者常常伴有全身多器官功能的减退,特别是消化道特异性症状不明显,反应性较年轻人降低,故就诊时多为晚期。目前临床上治疗晚期胃癌,常用的治疗手段包括手术、化疗、放疗等。中医药治疗按照“三因治宜”辨证施治,在提高疗效、改善生活质量、延长生

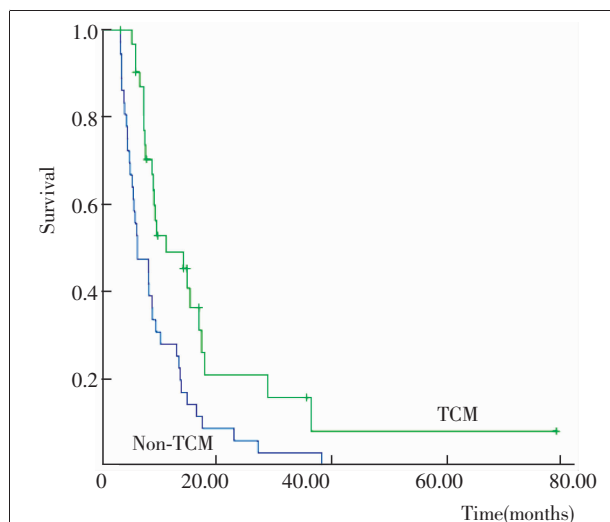


Figure 3 OS curve of non-chemotherapy subgroup of elderly advanced gastric cancer patients

存期等方面优势明显。

放疗是一个有效的,非侵入性的治疗方式,放射治疗是晚期胃癌综合治疗的重要组成部分^[8]。早在20世纪,胃肠肿瘤研究表明,局部进展期胃癌相对于单独化疗,联合放疗可显著降低死亡率^[9]。付禄等^[10]研究证实放疗联合替吉奥治疗老年局部晚期胃癌有效率为78.6%,1~2年生存率治疗组vs对照组为71.4%vs57.1%,治疗组不良反应较对照组少,耐受性较好。Spencer等^[11]随机对照研究发现晚期贲门癌患者的吞咽困难症状明显,近距离放疗联合局部激光治疗能明显改善症状、提高生活质量。本研究多因素分析显示放疗($P=0.031$)是老年晚期胃癌总生存期的独立预后因素,行放疗的死亡风险是未行放疗的0.560倍(95.0%CI:0.331~0.949),是独立保护因素。本研究显示在老年晚期胃癌病例(255例)中,放疗和中医药辨证治疗均为影响老年晚期胃癌患者OS的独立保护性因素($P<0.05$)。老年晚期胃癌患者对综合治疗的耐受能力下降,结合老年患者的实际身体状况行局部放疗,可改善患者的生活质量,延长生存期。

晚期胃癌患者姑息化疗可以延长生存期这一疗效得到普遍认可,然而老年胃癌患者在临床试验中常常被剔除,研究化疗对老年晚期胃癌患者生存期及生活质量影响的循证医学较少,特别是高龄老年人^[12]。绝大多数表明老年晚期胃癌可从化疗中获益的临床研究方案多为单药化疗^[13,14]。有研究表明76岁以上晚期胃癌患者中单药化疗虽可取得一定疗效,但毒副反应明显高于年轻患者^[15]。两药联合较单药化疗毒副反应明显增加^[16]。近些年提出了“除瘤勿尽”的治疗原则,在老年晚期胃癌的治疗中节拍化疗可以起到高效低毒的作用。彭若飞^[17]探讨了卡培他滨节拍化疗与XELOX方案治疗老年晚期胃癌的疗效对比,结果显示卡培他滨单药节拍化疗不良反应少,且疗效不差于两药联合化疗组。而本研究并未显示出化疗是老年晚期胃癌预后的影响因素,考虑本研究化疗亚组中,仅有21.8%患者行单药化疗,78.2%患者行两药及以上化疗方案,两组毒副反应发生率分别为58.1%和63.0%,考虑化疗方案较强烈,老年患者耐受差,毒副作用较为明显。且本研究化疗亚组入组化疗周期为 ≥ 1 ,化疗亚组中首次姑息化疗周期 < 3 次者,中医药辨证治疗+化疗组占

23.7%,化疗组占23.4%,考虑化疗疗程较短,并未凸显化疗对生存期的影响。本研究显示无论是否同时接受化疗(化疗亚组和非化疗亚组)中医药辨证治疗组的中位OS均较对照组有延长(化疗亚组:14.79个月vs9.01个月, $P<0.001$;非化疗亚组:11.11个月vs6.05个月, $P=0.003$),表明本研究所采用的中医药辨证治疗可使老年晚期胃癌的生存OS获益,值得进一步进行随机对照研究。

腹膜转移是胃癌最主要的复发转移方式之一,约50%的患者出现腹膜转移^[18]。本研究Cox多因素分析显示腹膜转移($P=0.016$)是老年晚期胃癌总生存期的独立预后因素,相对危险度为1.464(95.0%CI:1.074~1.997)。有研究表明伴有腹膜转移的晚期胃癌患者生存率明显低于无腹膜转移者^[19]。临床研究显示胃癌伴腹膜转移的患者预后极差,中位生存时间约为4~6个月^[20]。本研究结果与之相符。本研究化疗亚组多因素分析显示转移部位数目($P=0.031$)是化疗亚组老年晚期胃癌总生存期的影响因素,转移部位数目的相对危险度为1.633(95.0%CI:1.047~2.548)。有回顾性分析表明肿瘤的负荷是影响晚期胃癌患者预后的独立因素,相对危险度为1.543^[21]。肿瘤转移部位数目反应了肿瘤发展的程度,本研究结果另一方面也表明晚期胃癌的治疗越早开始生存获益越大。

采用中医药、中西医结合治疗胃癌是我国的特色。中医药辨证治疗胃癌强调整体平衡,强调扶正祛邪为治则,在中药的使用上重视“君臣佐使”配伍,同时也十分注重“三因治宜”的辨证用药,体现了个性化治疗思想。中医药为祖国传统医学,仅需门诊口服,无需住院静脉治疗,减少了住院次数,从而使得患者的依从性更好,心理接受度更高,同时还可以降低化疗所引起的毒副反应,增加耐受次数。本研究化疗亚组中,中医药辨证治疗+化疗组与化疗组两组的白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、出血、恶心呕吐、发热的发生率差异均有统计学意义,中医药辨证治疗+化疗组均低于化疗组。综合治疗在老年晚期胃癌治疗中的意义日益显著,整体疗效逐渐提高,中医药作为一种重要的治疗措施得到了广泛认可。

综上所述,中医药辨证治疗是老年晚期胃癌预后的独立保护性因素,可延长老年晚期胃癌的生存

期。同时,研究未发现与中医药辨证治疗相关的毒副反应,可用于肝肾功能不全,骨髓抑制的患者。然而,在肯定中医药对老年晚期胃癌生存期延长的同时,更希望中医药在直接针对瘤体本身上的疗效更加显著。同时希望出台老年人胃癌专用指南,为老年晚期胃癌患者提供更多的循证医学证据。中医药治疗在改善老年晚期胃癌预后方面的作用值得进一步作随机对照研究评价,为今后的中医药抗肿瘤等基础研究提供临床资料。

参考文献:

- [1] GLOBOCAN 2012; Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012[OL]. Accessed November 4th, 2014.
- [2] Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(7):1330–1344.
- [3] DePinho RA. The age of cancer. [J]. *Nature*, 2000, 408: 248–254.
- [4] Monaon K, Litvak DA, Bold RJ. Surgery in the aged population; surgical oncology [J]. *Arch Surg*, 2003, 138 (10): 1061–1067.
- [5] Liu LL, Zheng Y, Zhang ZY, et al. Clinical observation on treatment of advanced gastric cancer by S-1[J]. *Journal of Practical Cancer*, 2011, 26(3):294–296.[刘莉, 郑盈, 张智勇, 等.替吉奥单药口服治疗老年晚期胃癌的临床观察[J].实用癌症杂志, 2011, 26(3):294–296.]
- [6] Lee SR, Kim HO, Yoo CH. Impact of chronologic age in the elderly with gastric cancer [J]. *J Korean Surg Soc*, 2012, 82(4):211–218.
- [7] Xu Z, Zhu H, Luk JM, et al. Clinical significance of SOD2 and GSTP1 gene polymorphisms in Chinese patients with gastric cancer[J]. *Cancer*, 2012, 118(22):5489–5496.
- [8] Wang X, Jin J. Advantages and disadvantages of postoperative radiotherapy in locally advanced gastric cancer [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2015, 18(10): 986–989.[王鑫, 金晶.胃癌术后辅助放疗的利与弊[J].中华胃肠外科杂志, 2015, 18(10):986–989.]
- [9] Schein PS. A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced gastric carcinoma. *Gastrointestinal Tumor Study Group*[J]. *Cancer*, 1982, 49(9):1771–1777.
- [10] Fu L, Liao QP, Long XB, et al. Efficacy of precise radiotherapy combined with S-1 oral chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Modern Drugs*, 2013, 7(13):54–55.[付禄, 廖清平, 龙晓彬, 等.精确放疗联合替吉奥口服化疗在老年局部晚期胃癌的疗效观察[J].中国现代药物应用, 2013, 7(13):54–55.]
- [11] Spencer GM, Thorpe SM, Blackman GM, et al. Laser augmented by brachytherapy versus laser alone in the palliation of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia: a randomised study[J]. *Gut*, 2002, 50(2):224–227.
- [12] Li KC, Wang JW, Tang X. Selection of first-line chemotherapy for elderly patients with advanced gastric cancer from evidence-based medicine [J]. *Chinese cancer*, 2015, 24(4):314–318.[李开春, 王静文, 唐曦.从循证医学看老年晚期胃癌一线化疗的选择[J].中国肿瘤, 2015, 24(4):314–318.]
- [13] Wu J, Shen F, Cao YH, et al. Clinical observation of S-1 capsule in treating elderly advanced gastric cancer [J]. *Journal of Practical Cancer*, 2013, 28 (2):163–165.[吴军, 沈丰, 曹银辉, 等.替吉奥胶囊治疗老年晚期胃癌的临床疗效观察[J].实用癌症杂志, 2013, 28(2):163–165.]
- [14] Wang N, Guo J. Treatment of 126 cases of elderly gastric carcinoma with capecitabine[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2013, 33(16):3981–3982.[王娜, 郭军.卡培他滨治疗老年晚期胃癌 126 例 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(16):3981–3982.]
- [15] Tsushima T, Hironaka S, Boku N, et al. Safety and efficacy of S-1 monotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2010, 13(4):245–250.
- [16] Terazawa T, Iwasa S, Takashima A, et al. Impact of adding cisplatin to S-1 in elderly patients with advanced gastric cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(12):2111–2116.
- [17] Peng RF. Curative effect observation of 21 cases of elderly gastric carcinoma treated by Capecitabine[J]. *Cancer Pharmacy*, 2011, 1(6):514–517.[彭若飞.卡培他滨单药节拍化治疗老年晚期胃癌 21 例疗效观察[J].肿瘤药学, 2011, 1(6):514–517.]
- [18] Tanaka T, Kumagai K, Shimizu K, et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer with particular reference to lymphatic advancement; extranodal invasion is a significant risk factor for peritoneal metastasis [J]. *J Surg Oncol*, 2000, 75(3): 165–171.
- [19] Luo D, Huang H, Lu ML, et al. Risk factors and prognosis of peritoneal implantation and metastasis of gastric[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2012, 21(10):1191–1194.[罗登, 黄华, 路明亮, 等.胃癌腹膜种植转移的危险因素及预后分析[J].中国普通外科杂志, 2012, 21(10):1191–1194.]
- [20] Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, et al. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36(12):1131–1138.
- [21] Zong J, Wang Y, Xu JM, et al. Analysis of related factors influencing the curative effect and prognosis of patients with advanced gastric cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 17(8):721–725.[宗杰, 王岩, 徐建明, 等.影响晚期胃癌患者疗效和预后的相关因素分析[J].临床肿瘤学杂志, 2012, 17(8):721–725.]