

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.09.013

早期肿瘤退缩和肿瘤反应深度对 HER-2 阴性晚期胃癌患者疗效与预后的影响*

付卫争¹, 马 泰², 阚庆生¹

(1. 安徽医科大学附属宿州医院·安徽省宿州市立医院, 安徽 宿州 234000; 2. 安徽医科大学第一附属医院, 安徽 合肥 230000)

摘要:目的 探讨早期肿瘤退缩(ETS)和肿瘤反应深度(DpR)对阿帕替尼联合多西他赛治疗人表皮生长因子受体 2(HER-2)阴性晚期胃癌患者疗效与预后的影响。方法 回顾性分析安徽省宿州市立医院 2018 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 82 例 HER-2 阴性晚期胃癌患者的临床资料,依据患者的生存状况分为进展生存组(A 组,31 例)、无进展生存组(B 组,35 例)、死亡组(C 组,16 例),比较 3 组的人口学特征和临床资料。采用 Logistic 多因素回归分析 HER-2 阴性晚期胃癌患者疗效与预后的相关因素,采用 Pearson 相关性分析 ETS 和 DpR 与各危险因素的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估 ETS 和 DpR 对阿帕替尼联合多西他赛治疗 HER-2 阴性晚期胃癌患者疗效与预后的预测价值。结果 3 组患者人口学特征、临床资料比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。C 组患者年龄 ≥ 60 岁、饮酒史、家族史、TNM IV 期、胃体部和胃幽门部肿瘤、肿瘤直径 > 3.5 cm、阳性淋巴结比率(LNR) $< 0.16\%$ 、合并并发症、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为 1 分、疗效为病变进展、ETS $< 15\%$ 、DpR 缩小 $< 15\%$ 、化疗时长 ≤ 12 周、中性粒细胞减少分级为 G0(中性粒细胞 $< 1.5 \times 10^9/L$)的占比均显著高于 A 组和 B 组,且 A 组上述指标显著高于 B 组($P < 0.05$);与 A 组和 B 组比较,C 组患者术中出血量较多、术后血钾平均值较低、术后首次下床时间较长,且 A 组上述指标较 B 组差异显著($P < 0.05$)。Logistic 多因素回归分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁[OR = 2.94, 95%CI(2.492, 4.095), $P = 0.031$], TNM IV 期[OR = 3.673, 95%CI(2.017, 4.812), $P = 0.001$], 胃体部和胃幽门部肿瘤[OR = 3.012, 95%CI(2.684, 4.348), $P = 0.018$], 肿瘤直径 > 3.5 cm[OR = 2.301, 95%CI(2.485, 4.128), $P = 0.028$], LNR $< 0.16\%$ [OR = 2.012, 95%CI(2.783, 3.573), $P = 0.023$], ETS $< 15\%$ [OR = 1.793, 95%CI(2.846, 3.965), $P = 0.017$], DpR 缩小 $< 15\%$ [OR = 1.782, 95%CI(3.283, 4.174), $P = 0.004$], 化疗时长 ≤ 12 周[OR = 2.942, 95%CI(1.742, 4.970), $P = 0.000$]为 HER-2 阴性晚期胃癌患者疗效与预后不良的危险因素。Pearson 相关性分析结果显示,ETS 与年龄 ≥ 60 岁、TNM IV 期、胃体部和胃幽门部肿瘤、肿瘤直径 > 3.5 cm、LNR $< 0.16\%$ 呈负相关($r = -0.741, -0.324, -0.536, -0.974, -0.445, P < 0.05$),与 DpR 缩小 $< 15\%$ 、化疗时长 ≤ 12 周呈正相关($r = 0.791, 0.354, P < 0.05$);DpR 缩小与年龄 ≥ 60 岁、TNM IV 期、胃体部和胃幽门部肿瘤、肿瘤直径 > 3.5 cm 呈负相关($r = -0.837, -0.987, -0.044, -0.097, P < 0.05$);与 LNR $< 0.16\%$ 、ETS $< 15\%$ 、化疗时长 ≤ 12 周呈正相关($r = 0.512, 0.275, 0.791, P < 0.05$)。预测阿帕替尼联合多西他赛治疗 HER-2 阴性晚期胃癌患者疗效与预后中,ETS 的灵敏度、特异性和 ROC 曲线下与坐标轴围成的面积(AUC)分别为 90.74%, 87.03%, 0.83, DpR 分别为 96.29%, 94.44%, 0.87, ETS + DpR 分别为 98.14%, 96.29%, 0.93;ETS + DpR 的灵敏度、特异性和 AUC 均优于单用 ETS 或 DpR。结论 ETS 和 DpR 均为阿帕替尼联合多西他赛治疗 HER-2 阴性晚期胃癌患者疗效与预后的危险因素,且 ETS 和 DpR 水平与各危险因素均相关,二者单独及联合预测 HER-2 阴性晚期胃癌患者的疗效与预后均有较高价值。

关键词:人表皮生长因子受体 2; 阴性晚期胃癌; 早期肿瘤退缩; 肿瘤反应深度; 阿帕替尼; 多西他赛; 疗效; 预后

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)09-0055-06

Effects of Early Tumor Shrinkage and Depth of Response on the Efficacy and Prognosis of Patients with HER-2-Negative Advanced Gastric Cancer

FU Weizheng¹, MA Tai², KAN Qingsheng¹

(1. Suzhou Hospital Affiliated to Anhui Medical University · Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Anhui, China 234000; 2. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui, China 230000)

Abstract: Objective To investigate the effects of early tumor shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) on the efficacy and prognosis of apatinib combined with docetaxel in the treatment of patients with human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) negative advanced gastric cancer. **Methods** The clinical data of 82 patients with HER-2 negative advanced gastric cancer admitted to the Suzhou Municipal Hospital from January 2018 to January 2020 was analyzed retrospectively. The patients were divided into the progressive survival group (group A, 31 cases), progression-free survival group (group B, 35 cases) and death group (group C, 16 cases) according to the survival condition. The demographic characteristics and clinical data of the three groups were compared. The Logistic multivariate regression analysis was used to analyze the related factors of the efficacy and prognosis of patients with HER-2 negative advanced gastric cancer. The Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of ETS and DpR with various risk factors. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive

*基金项目:安徽省2018年度重点研究与开发计划项目[1804b06020351]。

第一作者:付卫争,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为胃肠道肿瘤学,(电子信箱)aydfwzh@163.com。

value of ETS and DpR on the efficacy and prognosis of apatinib combined with docetaxel in the treatment of patients with HER-2 negative advanced gastric cancer. **Results** There were significant differences in demographic characteristics and clinical data among the three groups ($P < 0.05$). The proportions of patients' age ≥ 60 years, history of alcohol intake, family history, TNM stage IV, tumors of gastric body and gastric pylorus, tumor diameter > 3.5 cm, positive lymph node ratio (LNR) $< 0.16\%$, with comorbidities, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score of 1 point, disease progression (PD) as the efficacy, ETS $< 15\%$, DpR reduction $< 15\%$, chemotherapy duration ≤ 12 weeks and neutropenia graded G0 (the number of neutrophils $< 1.5 \times 10^9/L$) in group C were significantly higher than those in group A and group B, and the above indexes in group A were significantly higher than those in group B ($P < 0.05$). Compared with the patients in group A and group B, those in group C had more intraoperative bleeding, lower average postoperative blood potassium and longer time to get out of bed for the first time after operation, and the above indexes in group A were significantly different from those in group B ($P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that age ≥ 60 years [$OR = 2.94, 95\%CI (2.492, 4.095), P = 0.031$], TNM stage IV [$OR = 3.673, 95\%CI (2.017, 4.812), P = 0.001$], tumors of gastric body and gastric pylorus [$OR = 3.012, 95\%CI (2.684, 4.348), P = 0.018$], tumor diameter > 3.5 cm [$OR = 2.301, 95\%CI (2.485, 4.128), P = 0.028$], LNR $< 0.16\%$ [$OR = 2.012, 95\%CI (2.783, 3.573), P = 0.023$], ETS $< 15\%$ [$OR = 1.793, 95\%CI (2.846, 3.965), P = 0.017$], DpR reduction $< 15\%$ [$OR = 1.782, 95\%CI (3.283, 4.174), P = 0.004$], chemotherapy duration ≤ 12 weeks [$OR = 2.942, 95\%CI (1.742, 4.970), P = 0.000$] were risk factors for the efficacy and poor prognosis of patients with HER-2 negative advanced gastric cancer. Pearson correlation analysis showed that ETS was negatively correlated with age ≥ 60 years, TNM stage IV, tumors of gastric body and gastric pylorus, tumor diameter > 3.5 cm and LNR $< 0.16\%$ ($r = -0.741, -0.324, -0.536, -0.974, -0.445, P < 0.05$), while ETS was positively correlated with DpR reduction $< 15\%$ and chemotherapy duration ≤ 12 weeks ($r = 0.791, 0.354, P < 0.05$). DpR reduction was negatively correlated with age ≥ 60 years, TNM stage IV, tumors of gastric body and gastric pylorus and tumor diameter > 3.5 cm ($r = -0.837, -0.987, -0.044, -0.097, P < 0.05$), while DpR reduction was positively correlated with LNR $< 0.16\%$, ETS $< 15\%$ and chemotherapy duration ≤ 12 weeks ($r = 0.512, 0.275, 0.791, P < 0.05$). In predicting the efficacy and prognosis of apatinib combined with docetaxel in the treatment of the patients with HER-2 negative advanced gastric cancer, the sensitivity, specificity and the area under the ROC curve (AUC) of ETS were 90.74%, 87.03%, 0.83, the above indexes of DpR were 96.29%, 94.44%, 0.87, and the above indexes of ETS + DpR were 98.14%, 96.29%, 0.93. The sensitivity, specificity and AUC of ETS + DpR were better than those of ETS or DpR alone. **Conclusion** ETS and DpR are risk factors for the efficacy and prognosis of apatinib combined with docetaxel in the treatment of patients with HER-2 negative advanced gastric cancer, and the levels of ETS and DpR are related to each risk factor. ETS and DpR alone and in combination have high value in predicting the efficacy and prognosis of patients with HER-2 negative advanced gastric cancer.

Key words: human epidermal growth factor receptor 2; negative advanced gastric cancer; early tumor shrinkage; depth of response; apatinib; docetaxel; efficacy; prognosis

目前,早期胃癌的临床诊断率较高,但多数胃癌诊断时已为晚期或转移性疾病,无法切除,仅能予姑息性治疗^[1-2]。临床尚无针对晚期胃癌患者的标准治疗方案,通常以氟尿嘧啶和铂类为基础的联合或不联合第三类药物为常见治疗方案^[3]。多西他赛是临床常用紫杉醇类抗肿瘤药物,可促进微管蛋白的稳定聚焦,抑制肿瘤细胞的分裂和再生;阿帕替尼是临床唯一治疗晚期胃癌的靶向药物的口服制剂,临床标准化疗失败后仍能抑制肿瘤组织生成新血管,进而延长生存期,二者联用临床疗效较佳^[4-5]。早期肿瘤退缩(ETS)为恶性肿瘤治疗后通过首次影像学评估而获得的肿瘤负荷降低情况,肿瘤反应深度(DpR)是与基线比较病灶退缩的最大百分比,二者能有效反映肿瘤对药物的早期和持续反映情况^[6]。既往对人表皮生长因子受体2(HER-2)阳性晚期胃癌患者的研究已较多。参考文献^[7],本研究中以HER-2阴性晚期胃癌患者为研究对象,对其疗效及预后相关危险因素进行分析,并探讨了ETS和DpR对阿帕替尼联合多西他赛治疗HER-2阴性晚期胃癌患

者疗效与预后的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准^[8]:经免疫组化法诊断,HER-2为0(无反应或不超过10%肿瘤细胞膜染色)、1+ ($\geq 10\%$ 肿瘤细胞隐约可见膜染色,且仅部分细胞膜染色)。

纳入标准:经组织学病理诊断为HER-2阴性晚期胃癌;年龄不低于18岁;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为0~1分;各重要脏器功能正常;初治HER-2阴性晚期胃癌;预计生存期不少于6个月。

排除标准:存在治疗药物禁忌证;合并其他肿瘤、心脑血管疾病、全身感染、消化系统相关并发症;复治或复发;合并免疫缺陷;妊娠期或哺乳期;中途转院或资料不完整;严重基础疾病。

病例选择:选取安徽省宿州市立医院肿瘤内科2018年1月至2020年1月收治的HER-2阴性晚期胃癌患者82例。其中,男71例,女11例;年龄38~76岁,平均 (59.15 ± 5.06) 岁。本研究已通过医院医学伦理委

员会批准(批件号为2019068)。

1.2 方法

采用电话、门诊等方式随访,随访时间截至2021年2月。回顾性分析的患者临床资料,按生存状况分为进展生存组(A组,31例)、无进展生存组(B组,35例)、死亡组(C组,16例)。收集3组患者的人口学特征和临床资料。其中,人口学特征包括年龄、性别、种族、婚姻状况、职业、文化程度、家庭月收入、医疗负担形式、吸烟史、饮酒史、外科手术史、家族史、糖尿病、高血压;临床资料包括病理类型、TNM分期、Yoshida分型、原发肿瘤部位、转移脏器数、转移部位、肿瘤直径、分化程度、术前白蛋白、术前血红蛋白、阳性淋巴结比率(LNR)、术中出血量、淋巴结清扫个数、术中补液量、手术方式、联合脏器切除、肿瘤切除程度、止痛剂使用次数、术后血钾平均值、术后首次下床时间、并发症、ECOG评分、CEA、CA199、疗效、ETS、DpR、化疗时长、中性粒细胞减少分级、KPS评分。采用Logistic多因素回归分析HER-2阴性晚期胃癌患者疗效与预后的相关因素,采用Pearson相关性分析ETS和DpR与各危险因素的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC)评估ETS和DpR对阿帕替尼联合多西他赛治疗HER-2阴性晚期胃癌患者疗效与预后的预测价值。所有患者均予阿帕替尼联合多西他赛治疗,早餐后0.5 h口服甲磺酸阿帕替尼片[江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20140103,规格为每片按阿帕替尼($C_{24}N_{23}N_5O$)计0.25 g]500 mg/d,每日1次;静脉滴注多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20020543,规格为每支0.5 mL:20 mg)75 mg/m²,每日1次,60 min内注射完成。每3周为1个治疗周期。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验,多组间比行 F 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;采用Logistic多因素回归分析、Pearson相关性分析、ROC曲线分析进行统计学分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学特征

C组患者年龄不低于60岁、饮酒史、家族史的占比均显著高于A组和B组,且A组显著高于B组($P < 0.05$)。详见表1。

2.2 临床资料

C组患者TNM IV期、胃体部和胃幽门部肿瘤、肿瘤直径 > 3.5 cm、LNR $< 0.16\%$ 、合并并发症、ECOG评分为1分、疗效为疾病进展、ETS $< 15\%$ 、DpR缩小 $< 15\%$ 、化疗时长 ≤ 12 周、中性粒细胞减少分级为G0(中性粒细胞 $< 1.5 \times 10^9/L$)的占比均显著高于A组和B组,且

表1 3组患者人口学特征比较[例(%)]

Tab. 1 Comparison of patients' demographic characteristics among the three groups[case(%)]

特征	A组($n=31$)	B组($n=35$)	C组($n=16$)	χ^2 值	P 值
年龄	<60岁	9(29.03)	17(48.57)*	6.791	0.023
	≥ 60 岁	22(70.97)	18(51.43)*		
饮酒史	是	20(64.52)	10(28.57)*	4.997	0.040
	否	11(35.48)	25(71.43)*		
家族史	是	4(12.90)	12(34.29)*	7.354	0.017
	否	27(87.10)	23(65.71)*		

注:与A组比较,* $P < 0.05$;与B组比较,* $P < 0.05$ 。表2同。

Note: Compared with those in group A, * $P < 0.05$; Compared with those in group B, * $P < 0.05$ (for Tab. 1-2).

B组显著高于A组。与A组和B组比较,C组的术中出血量较多、术后血钾平均值较低、术后首次下床时间较长,差异有统计学意义($P < 0.05$);与B组比较,A组的术中出血量较多、术后血钾平均值较低、术后首次下床时间较长,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表2。

2.3 疗效与预后相关因素的Logistic多因素回归分析

年龄 ≥ 60 岁、TNM IV期、胃体部和胃幽门部肿瘤、肿瘤直径 > 3.5 cm、LNR $< 0.16\%$ 、ETS $< 15\%$ 、DpR缩小 $< 15\%$ 、化疗时长 ≤ 12 周为HER-2阴性晚期胃癌患者疗效与预后不良的危险因素($P < 0.05$)。详见表3。

2.4 ETS与各危险因素Pearson相关性分析

ETS与年龄 ≥ 60 岁、TNM IV期、胃体部和胃幽门部肿瘤、肿瘤直径 > 3.5 cm、LNR $< 0.16\%$ 均呈显著负相关($P < 0.05$),与DpR缩小 $< 15\%$ 和化疗时长 ≤ 12 周呈显著正相关($P < 0.05$)。详见表4。

2.5 DpR缩小与各危险因素Pearson相关性分析

DpR缩小与年龄 ≥ 60 岁、TNM IV期、胃体部和胃幽门部肿瘤、肿瘤直径 > 3.5 cm均呈显著负相关($P < 0.05$),与ETS $< 15\%$ 和化疗时长 ≤ 12 周呈显著正相关($P < 0.05$)。详见表5。

2.6 ETS和DpR对阿帕替尼联合多西他赛治疗HER-2阴性晚期胃癌患者疗效与预后的预测价值

ROC曲线分析显示,预测阿帕替尼联合多西他赛治疗HER-2阴性晚期胃癌患者疗效与预后中,灵敏度、特异性和ROC曲线下与坐标轴围成的面积(AUC)分别为90.74%、87.03%、0.83,DpR的灵敏度、特异性和AUC分别为96.29%、94.44%、0.87;ETS+DpR的灵敏度、特异性和AUC分别为98.14%、96.29%、0.93。ETS+DpR的灵敏度、特异性和AUC均优于单用ETS或DpR。详见图1。

3 讨论

与最佳支持治疗相比,化疗能将晚期胃癌患者的中位生存期由2~4个月延长至1年左右^[9-10],还可明

表 2 3 组患者临床资料比较

Tab. 2 Comparison of patients' clinical data among the three groups						
临床资料	A 组(n = 31)	B 组(n = 35)	C 组(n = 16)	χ^2 / F 值	P 值	
TNM 分期	Ⅲb 期	7(22.58)	12(34.29)*	2(12.50)**		
[例(%)]	Ⅲc 期	11(35.48)	14(40.00)*	4(25.00)**	6.536	0.025
	Ⅳ 期	13(41.94)	9(25.71)*	10(62.50)**		
原发肿瘤部位	胃贲门部	10(32.26)	18(51.43)*	2(12.50)**		
[例(%)]	胃体部	9(29.03)	6(17.14)*	7(43.75)**	4.997	0.040
	胃幽门部	8(25.81)	6(17.14)*	7(43.75)**		
	不详	4(12.90)	5(14.29)*	0(0.00)**		
肿瘤直径[例(%)]	≤ 3.5 cm	19(61.29)	17(48.57)*	5(31.25)**	8.231	0.009
	> 3.5 cm	12(38.71)	18(51.43)*	11(68.75)**		
LNR[例(%)]	< 0.16%	10(32.26)	20(57.14)*	10(62.50)**	7.037	0.020
	≥ 0.16%	21(67.74)	15(42.86)*	6(37.50)**		
术中出血量($\bar{X} \pm s$, mL)		386.45 ± 36.48	354.78 ± 29.02*	418.22 ± 30.25**	2.580	0.010
手术方式	远端胃切除	8(25.81)	9(25.71)*	4(25.00)**	8.531	0.009
[例(%)]	全胃切除	23(74.19)	26(74.29)*	12(75.00)**		
术后血钾平均值($\bar{X} \pm s$, mmol/L)		4.02 ± 0.49	4.63 ± 0.52*	3.56 ± 0.56**	2.352	0.034
术后首次下床时间($\bar{X} \pm s$, d)		2.13 ± 0.22	1.56 ± 0.22*	2.76 ± 0.17**	3.098	0.002
并发症[例(%)]	是	17(54.84)	14(40.00)*	12(75.00)**	6.921	0.021
	否	14(45.16)	21(60.00)*	4(25.00)**		
ECOG 评分	0 分	19(61.29)	28(80.00)*	5(31.25)**	8.427	0.007
[例(%)]	1 分	12(38.71)	7(20.00)*	11(68.75)**		
疗效[例(%)]	部分缓解	9(29.03)	15(42.86)*	2(12.50)**		
	疾病稳定	9(29.03)	14(40.00)*	3(18.75)**	6.158	0.029
	疾病进展	13(41.94)	6(17.14)*	11(68.75)**		
ETS[例(%)]	< 15%	21(67.74)	19(54.29)*	14(87.50)**	5.921	0.031
	≥ 15%	10(32.26)	16(45.71)*	2(12.50)**		
DpR[例(%)]	缩小 < 15%	20(64.52)	16(45.71)*	13(81.25)**	8.427	0.007
	缩小 ≥ 15%	11(35.48)	19(54.29)*	3(18.75)**		
化疗时长	≤ 12 周	16(51.61)	12(34.29)*	12(75.00)**	7.354	0.017
[例(%)]	> 12 周	15(48.39)	23(65.71)*	4(25.00)**		
中性粒细胞减少	G0	8(25.81)	4(11.43)*	7(43.75)**		
分级[例(%)]	G1 - G2	10(32.26)	17(48.57)*	3(18.75)**	4.739	0.042
	G3	9(29.03)	10(28.57)*	3(18.75)**		
	G4	4(12.90)	4(11.43)*	3(18.75)**		

显改善其生活质量。同时,部分 HER - 2 阳性患者还可通过抗 HER - 2 治疗获益,但多数患者仍需化疗改善生存状况^[11]。本研究中对 HER - 2 阴性晚期胃癌患者的疗效及预后的影响因素进行了分析,并分析了其对阿帕替尼联合多西他赛治疗效果及预后的影响。

多西他赛是临床常用紫杉醇类抗肿瘤药物,可与微管蛋白亚单位相结合,促进其稳定、聚焦,达到抑制微管解聚、肿瘤细胞分裂和再生的目的。患者在使用中可能出现消化道反应、骨髓抑制、肝肾功能异常等不良反应,多数患者耐受性较佳^[12]。阿帕替尼为临床常用酪

表 3 HER - 2 阴性晚期胃癌患者疗效与预后相关因素的

Logistic 多因素回归分析

Tab. 3 Logistic multivariate analysis of related factors of efficacy and prognosis in patients with HER-2 negative advanced gastric cancer

因素	β 值	SE	Wald	OR	P 值	95%CI
年龄 ≥ 60 岁	1.079	0.501	4.630	2.942	0.031	(2.492, 4.095)
TNM Ⅳ 期	1.301	0.346	14.111	3.673	0.001	(2.017, 4.812)
胃体部和胃幽门部肿瘤	1.102	0.468	5.544	3.012	0.018	(2.684, 4.348)
肿瘤直径 > 3.5 cm	0.833	0.379	4.814	2.301	0.028	(2.485, 4.128)
LNR < 0.16%	0.699	0.307	5.165	2.012	0.023	(2.783, 3.573)
ETS < 15%	0.583	0.435	1.799	1.793	0.017	(2.846, 3.965)
DpR 缩小 < 15%	0.577	0.204	7.996	1.782	0.004	(3.283, 4.174)
化疗时长 ≤ 12 周	1.079	0.268	16.273	2.942	0.000	(1.742, 4.970)

表 4 ETS 与各危险因素 Pearson 相关性分析

Tab. 4 Pearson correlation analysis of ETS and various risk factors

相关性	r 值	P 值
年龄 ≥ 60 岁	- 0.741	0.021
TNM Ⅳ 期	- 0.324	0.008
胃体部和胃幽门部肿瘤	- 0.536	0.033
肿瘤直径 > 3.5 cm	- 0.974	0.004
LNR < 0.16%	- 0.445	0.043
DpR 缩小 < 15%	0.791	0.030
化疗时长 ≤ 12 周	0.354	0.049

表 5 DpR 缩小与各危险因素 Pearson 相关性分析

Tab. 5 Pearson correlation analysis of DpR reduction and various risk factors

相关性	r 值	P 值
年龄 ≥ 60 岁	- 0.837	0.043
TNM Ⅳ 期	- 0.987	0.015
胃体部和胃幽门部肿瘤	- 0.044	0.051
肿瘤直径 > 3.5 cm	- 0.097	0.022
LNR < 0.16%	0.512	0.024
EST < 15%	0.275	0.036
化疗时长 ≤ 12 周	0.791	0.030

氨酸激酶抑制剂,是胃癌靶向药物,能有效抑制肿瘤血管生成,使用中可能出现腹泻、血压升高、手足综合征、蛋白尿、骨髓抑制等不良反应,但患者总体耐受性较佳,可有效控制病情进展,延长生存期^[13]。既往已有较多关于阿帕替尼联合多西他赛治疗恶性肿瘤的研究,且结果均显示两者联用具有较佳的临床疗效^[14]。本研究表明,年龄 ≥ 60 岁、TNM Ⅳ 期、胃体部和胃幽门部肿瘤、肿瘤直径 > 3.5 cm、LNR < 0.16%、ETS < 15%、DpR 缩小 < 15%、化疗时长 ≤ 12 周为 HER - 2 阴性晚期胃癌患者疗效与预后不良的危险因素($P < 0.05$)。年龄 ≥ 60 岁患者的机体各项机能相对于青年人群明显衰

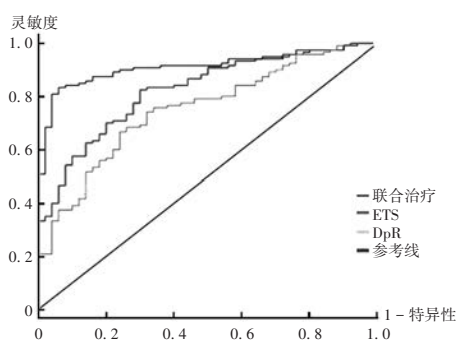


图1 ETS和DpR对阿帕替尼联合多西他赛治疗HER-2阴性晚期胃癌患者疗效与预后的预测价值

Fig. 1 Predictive value of ETS and DpR on the efficacy and prognosis of apatinib combined with docetaxel in the treatment of patients with HER-2 negative advanced gastric cancer

减,常合并多种基础疾病,同时对化疗所引起的不良反应耐受力较差,部分患者开展化疗后甚至因无法耐受而加重病情,导致生存率降低^[15]。TNM IV期的患者多数存在远处转移,临床治疗后复发率和转移率仍较高,且预后较差^[16]。胃体部肿瘤主要来源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,以腺癌为主,是胃恶性肿瘤的多发部位;胃幽门部肿瘤多为隆起溃疡型的低分化腺癌,通常直径超过2 cm,该处病变常与脾胃功能削弱相关,且临床诊断率较低,故确诊时多为晚期,且预后较差^[17]。肿瘤直径>3.5 cm者浸润程度较深,淋巴结转移阳性率升高,升高了临床治疗中的复发率,影响临床疗效和生存状况^[18]。LNR受淋巴结清扫的影响较低,无论在淋巴结转移数量相同还是被检淋巴结数量相同时均有较佳的评估效果^[19]。ETS临床常用于评估肿瘤放疗的疗效,多以分析退缩速度与预后的关系为主。SUZUKI等^[20]对567例伊立替康联合5-氟尿嘧啶及叶酸方案用于转移性结直肠癌患者的研究发现,首次ETS变化率超过15%患者的疗效为部分缓解,故ETS为15%可作为预测和判断疗效与预后的最佳分界点。DpR为肿瘤退缩的深浅程度,DpR缩小<15%表明药物对肿瘤的作用效果较弱,影响了预后^[21]。化疗时长≤12周的患者也可能因治疗时间短而无法达到最佳的药物作用浓度,无法彻底清除病灶而影响预后。

本研究结果显示,ETS与年龄、TNM分期、胃体部和胃幽门部肿瘤、肿瘤直径、LNR呈负相关,与DpR缩小、化疗时长呈正相关;DpR缩小与年龄、TNM分期、胃体部和胃幽门部肿瘤、肿瘤直径呈负相关,与LNR、ETS、化疗时长呈正相关。且ETS+DpR的灵敏度、特异性和AUC均优于单用ETS或DpR。进一步证实了ETS和DpR对阿帕替尼联合多西他赛治疗HER-2阴性晚期胃癌患者疗效与预后较佳的预测效果。

综上所述,ETS和DpR均为阿帕替尼联合多西他赛

治疗HER-2阴性晚期胃癌患者疗效与预后的危险因素,且ETS和DpR水平与各危险因素均呈相关性,二者单独及联合预测HER-2阴性晚期胃癌患者疗效与预后均有较佳的价值。

参考文献

- [1] LI QW, XU XJ, SU D, et al. Long-term survival of an elderly patient with advanced gastric cancer after combination therapy: A case report and literature review[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):459.
- [2] DI BARTOLOMEO M, NIGER M, MORANO F, et al. Assessment of Ramucirumab plus paclitaxel as switch maintenance versus continuation of first-line chemotherapy in patients with advanced HER-2 negative gastric or gastroesophageal junction cancers: The ARMANI phase III trial [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):283.
- [3] AHADI M, MORADI A, MUSAVINEJAD L, et al. The Expression of p53, CD44, Ki-67, and HER-2/neu Markers in Gastric Cancer and Its Association with Histopathological Indicators: A Retrospective Study [J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 2020, 21(6):1607-1614.
- [4] ZHANG ZD, YANG W, MA F, et al. Enhancing the chemotherapy effect of Apatinib on gastric cancer by co-treating with salidroside to reprogram the tumor hypoxia micro-environment and induce cell apoptosis [J]. Drug Delivery, 2020, 27(1):691-702.
- [5] SUN JG, SHEN DD, ZHENG YC, et al. USP8 Inhibitor Suppresses HER-2 Positive Gastric Cancer Cell Proliferation and Metastasis via the PI3K/AKT Signaling Pathway [J]. OncoTargets and Therapy, 2020, 13:9941-9952.
- [6] 徐杰. 诱导化疗后肿瘤退缩率作为预测局部晚期鼻咽癌患者预后的早期生物标志物的价值[D]. 泸州:西南医科大学, 2020.
- [7] 司海燕, 苟苗苗, 赵海清, 等. 白蛋白结合型紫杉醇用于HER2阴性晚期胃癌一线化疗中的疗效分析[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(10):976-982.
- [8] 雷玉莹. 胃癌患者HER2过表达与临床病理特征及预后的相关性研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2017.
- [9] CHANG JX, WANG Q, BHETUWAL A, et al. Metabolic pathways underlying GATA6 regulating Trastuzumab resistance in Gastric Cancer cells based on untargeted metabolomics [J]. International Journal of Medical Sciences, 2020, 17(18):3146-3164.
- [10] FENG LF, DU J, YAO CJ, et al. Ribosomal DNA copy number is associated with P53 status and levels of heavy metals in gastrectomy specimens from gastric cancer patients [J]. Environment International, 2020, 138:105593.
- [11] HUI Y, WANG JC, HAN JG, et al. Male mammary gland development after apatinib therapy in advanced gastric cancer: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(28):e20727.
- [12] DU YY, CAO QS, JIANG CQ, et al. Effectiveness and safety of low-dose apatinib in advanced gastric cancer: A real-world study [J]. Cancer Medicine, 2020, 9(14):5008-5014.