

·论著·

基于多中心真实世界数据的胃癌围手术期化疗患者生存分析

丁学伟¹ 郑志超² 赵群³ 翟刚⁴ 梁寒¹ 吴欣⁵ 朱正纲⁶ 王海江⁷ 何庆泗⁸
何显力⁹ 杜义安¹⁰ 陈路川¹¹ 花亚伟¹² 黄昌明¹³ 薛英威¹⁴ 周焯¹⁵ 周岩冰¹⁶
吴丹¹⁷ 房学东¹⁸ 代佑果¹⁹ 张洪伟²⁰ 曹家庆²¹ 李乐平²² 柴杰²³ 陶凯雄²⁴
李国立²⁵ 揭志刚²⁶ 葛杰²⁷ 徐忠法²⁸ 张文斌²⁹ 李其云³⁰ 赵平³¹ 马志强³²
严志龙³³ 郑国良² 晏阳⁵ 汤小龙⁸ 周祥³¹

¹天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 300060; ²辽宁省肿瘤医院胃外科, 沈阳 110042; ³河北医科大学第四医院外三科, 石家庄 050011; ⁴山西省肿瘤医院普通外一科, 太原 030013; ⁵解放军总医院第一医学中心普通外科医学部, 北京 100853; ⁶上海交通大学医学院附属瑞金医院普通外科 上海消化外科研究所 上海市胃肿瘤重点实验室 200025; ⁷新疆医科大学附属肿瘤医院胃肠外科, 乌鲁木齐 830011; ⁸山东大学齐鲁医院胃肠外科, 济南 250012; ⁹空军军医大学唐都医院普通外科, 西安 710038; ¹⁰浙江省肿瘤医院胃外科, 杭州 310022; ¹¹福建省肿瘤医院胃肠肿瘤外科, 福州 350014; ¹²河南省肿瘤医院普通外科, 郑州 450008; ¹³福建医科大学附属协和医院胃外科, 福州 350004; ¹⁴哈尔滨医科大学附属肿瘤医院胃肠外科 150081; ¹⁵复旦大学附属肿瘤医院胃外科, 上海 200032; ¹⁶青岛大学附属医院胃肠外科 266003; ¹⁷浙江大学医学院附属第二医院外科, 杭州 310009; ¹⁸吉林大学中日联谊医院胃肠结直肠肛门外科, 长春 130033; ¹⁹云南省肿瘤医院胃与小肠外科, 昆明 650118; ²⁰江苏省无锡明慈心血管病医院消化病诊疗中心 214101; ²¹南昌大学第二附属医院胃肠外科 330006; ²²山东第一医科大学附属省立医院胃肠外科, 济南 250021; ²³山东大学附属山东省肿瘤医院胃外科, 济南 250117; ²⁴华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科, 武汉 430022; ²⁵东部战区总医院普通外科, 南京 210002; ²⁶南昌大学第一附属医院胃肠外科 330006; ²⁷中南大学湘雅医院胃肠外科, 长沙 410008; ²⁸山东第一医科大学第三附属医院普通外科, 济南 250031; ²⁹新疆医科大学第一附属医院普通外科, 乌鲁木齐 830000; ³⁰江西省肿瘤医院腹部肿瘤外一科, 南昌 330029; ³¹四川省肿瘤医院胃肠外科, 成都 610041; ³²中国医学科学院北京协和医院基本外科 100730; ³³浙江省宁波市第一医院胃肠、疝外科 315000

通信作者: 梁寒, Email: tjlianghan@126.com; 朱正纲, Email: zzg1954@hotmail.com

【摘要】目的 探索真实世界中, 围手术期化疗对胃癌患者预后的影响。**方法** 采用回顾性队列研究方法, 收集 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 1 月 31 日期间辽宁省肿瘤医院、天津医科大学肿瘤医院等全国 33 家医院胃癌围手术期化疗及手术+辅助化疗病例的真实世界资料。病例纳入标准: (1) 经病理组织学确诊的胃腺癌, 临床分期 cT₂₋₄aN₀₋₃M₀ (AJCC 第 8 版); (2) 行 D₂ 胃癌根治手术; (3) 至少完成 1 周期的新辅助化疗; (4) 至少完成 4 周期辅助化疗 [SOX (替吉奥+奥沙利铂) 或 CapeOX (卡培他

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200111-00014

收稿日期 2021-01-11 本文编辑 万晓梅 卜建红

引用本文: 丁学伟, 郑志超, 赵群, 等. 基于多中心真实世界数据的胃癌围手术期化疗患者生存分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(5): 403-412. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200111-00014.



滨+奥沙利铂〕。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)接受过放疗;(3)资料数据不全者。将入组患者中接受了新辅助化疗和辅助化疗者纳入围手术期化疗组,将单纯接受术后辅助化疗的患者纳入手术+辅助化疗组。采用倾向性评分匹配法控制和减小选择性偏倚。结局指标为两组患者倾向评分匹配后的总生存时间(OS)和肿瘤无进展生存时间(PFS),OS定义为第1次新辅助化疗时间(手术+辅助化疗组自手术时间)至末次有效随访时间或患者死亡时间;PFS定义为第1次新辅助化疗时间(手术+辅助化疗组自手术时间)至患者首次影像学诊断进展时间或死亡时间。采用Kaplan-Meier法估计生存率,使用Cox比例风险回归模型比较两组患者的OS和PFS。**结果** 纳入病例2 045例,其中手术+辅助化疗组1 293例,围手术期化疗组752例。倾向评分匹配后,围手术期化疗组和手术+辅助化疗组各492例患者资料纳入研究,两组患者性别、年龄、体质指数、治疗前肿瘤分期、肿瘤部位的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。与手术+辅助化疗组相比,围手术期化疗组患者的全胃切除术比例更高($\chi^2=40.526, P<0.001$),切除肿瘤最大直径更小($t=3.969, P<0.001$),转移淋巴结数目少($t=1.343, P<0.001$),侵犯脉管($\chi^2=11.897, P=0.001$)和神经($\chi^2=12.338, P<0.001$)的比例更低。围手术期化疗组和手术+辅助化疗组胃癌D₂根治术后分别有24例(4.9%)和17例(3.4%)出现并发症,组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.815, P=0.367$)。围手术期化疗组中位OS长于手术+辅助化疗组(65个月比45个月,HR:0.74, 95% CI:0.62~0.89, $P=0.001$);围手术期化疗组的中位PFS也长于手术+辅助化疗组(56个月比36个月,HR=0.72, 95% CI:0.61~0.85, $P<0.001$)。亚组OS和PFS森林图分析结果显示,无论男、女都能从围手术期新辅助化疗中获益(均 $P<0.05$);45岁以上年龄($P<0.05$)和正常体质量($P<0.01$)患者获益明显,cTNM II期和III期患者有获益趋势或者显著获益($P<0.05$);印戒细胞癌患者获益不明显($P>0.05$);胃体、胃窦部位肿瘤获益更明显($P<0.05$)。**结论** 新辅助化疗能够改善胃癌患者的预后。

【关键词】 胃肿瘤; 真实世界研究; 倾向性得分匹配; 新辅助治疗

基金项目:国家重点研发计划资助(2016YFC1303200)

A multi-center retrospective study of perioperative chemotherapy for gastric cancer based on real-world data

Ding Xuewei¹, Zheng Zhichao², Zhao Qun³, Zhai Gang⁴, Liang Han¹, Wu Xin⁵, Zhu Zhenggang⁶, Wang Haijiang⁷, He Qingsi⁸, He Xianli⁹, Du Yi'an¹⁰, Chen Luchuan¹¹, Hua Yawei¹², Huang Changming¹³, Xue Yingwei¹⁴, Zhou Ye¹⁵, Zhou Yanbing¹⁶, Wu Dan¹⁷, Fang Xuedong¹⁸, Dai Youguo¹⁹, Zhang Hongwei²⁰, Cao Jiaqing²¹, Li Leping²², Chai Jie²³, Tao Kaixiong²⁴, Li Guoli²⁵, Jie Zhigang²⁶, Ge Jie²⁷, Xu Zhongfa²⁸, Zhang Wenbin²⁹, Li Qiyun³⁰, Zhao Ping³¹, Ma Zhiqiang³², Yan Zhilong³³, Zheng Guoliang¹, Yan Yang⁵, Tang Xiaolong⁸, Zhou Xiang³¹

¹Department of Gastric surgery, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, National Clinical Research Center for Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China; ²Department of Gastric Surgery, Cancer Hospital of China Medical University (Liaoning Cancer Hospital and Institute), Shenyang 110042, China; ³The Third Department of Surgery, The Fourth Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China; ⁴Department of General Surgery, Shanxi Provincial Tumor Hospital, Taiyuan 030013, China; ⁵Department of General Surgery, The First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ⁶Department of Surgery, Ruijin Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai Key Laboratory of Gastric Neoplasms, Shanghai 200025, China; ⁷Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China; ⁸Department of General Surgery, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China; ⁹Department of General Surgery, Tangdu Hospital, The Air Force Medical University, Xi'an 710038, China; ¹⁰Department of Gastric Surgery, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China; ¹¹Department of Gastrointestinal Surgery, Fujian Provincial Cancer Hospital, Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China; ¹²Department of General Surgery, The Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China; ¹³Department of Gastric Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350004, China; ¹⁴Department of Gastrointestinal Surgery, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China; ¹⁵Department of Gastric Surgery, Affiliated Cancer

Hospital, Fudan University, Shanghai 200030, China; ¹⁶Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China; ¹⁷Department of Gastrointestinal Surgery, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China; ¹⁸Department of Gastrointestinal Colorectal And Anal Surgery, China - Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China; ¹⁹Department of Gastrointestinal Surgery, Yunnan Cancer Hospital, Kunming 650118, China; ²⁰Diagnosis and Treatment Center of Digestive Disease, Wuxi Mingci cardiovascular Hospital, Wuxi 214101, China; ²¹Department of Gastrointestinal Surgery, Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China; ²²Department of Gastrointestinal Surgery, The Affiliated Provincial Hospital, Shandong First Medical University, Jinan 250021, China; ²³Department of Gastric Surgery, The Affiliated Shandong Tumor Hospital, Shandong University, Jinan 250117, China; ²⁴Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ²⁵Department of General Surgery, Jinling Hospital / General Hospital of Eastern Theater Command, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210002, China; ²⁶Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ²⁷Department of Gastrointestinal Surgery Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, China; ²⁸Department of General Surgery, The Affiliated Hospital, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250031, China; ²⁹Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; ³⁰Department of Abdominal Surgery, Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang 330029, China; ³¹Department of Gastrointestinal Surgery, Sichuan Tumor Hospital, Chengdu 610041, China; ³²Department of General Surgery, Peking Union Medical College (PUMC) Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) and PUMC, Beijing 100730, China; ³³Department of Gastrointestinal Surgery, Ningbo First Hospital, Ningbo 315000, China

Corresponding authors: Liang Han, Email: tjlianghan@126.com; Zhu Zhenggang, Email: zzg1954@hotmail.com

[Abstract] Objective To explore the effect of perioperative chemotherapy on the prognosis of gastric cancer patients under real-world condition. **Methods** A retrospective cohort study was carried out. Real world data of gastric cancer patients receiving perioperative chemotherapy and surgery + adjuvant chemotherapy in 33 domestic hospitals from January 1, 2014 to January 31, 2016 were collected. Inclusion criteria: (1) gastric adenocarcinoma was confirmed by histopathology, and clinical stage was cT2-4aN0-3M0 (AJCC 8th edition); (2) D2 radical gastric cancer surgery was performed; (3) at least one cycle of neoadjuvant chemotherapy (NAC) was completed; (4) at least 4 cycles of adjuvant chemotherapy (AC) [SOX (S - 1 + oxaliplatin) or CapeOX (capecitabine + oxaliplatin)] were completed. Exclusion criteria: (1) complicated with other malignant tumors; (2) radiotherapy received; (3) patients with incomplete data. The enrolled patients who received neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy were included in the perioperative chemotherapy group, and those who received only postoperative adjuvant chemotherapy were included in the surgery + adjuvant chemotherapy group. Propensity score matching (PSM) method was used to control selection bias. The primary outcome were overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) after PSM. OS was defined as the time from the first neoadjuvant chemotherapy (operation + adjuvant chemotherapy group: from the date of operation) to the last effective follow-up or death. PFS was defined as the time from the first neoadjuvant chemotherapy (operation + adjuvant chemotherapy group: from the date of operation) to the first imaging diagnosis of tumor progression or death. The Kaplan-Meier method was used to estimate the survival rate, and the Cox proportional hazards model was used to evaluate the independent effect of perioperative chemotherapy on OS and PFS. **Results** 2 045 cases were included, including 1 293 cases in the surgery + adjuvant chemotherapy group and 752 cases in the perioperative chemotherapy group. After PSM, 492 pairs were included in the analysis. There were no statistically significant differences in gender, age, body mass index, tumor stage before treatment, and tumor location between the two groups (all $P > 0.05$). Compared with the surgery + adjuvant chemotherapy group, patients in the perioperative chemotherapy group had higher proportion of total gastrectomy ($\chi^2 = 40.526$, $P < 0.001$), smaller maximum tumor diameter ($t = 3.969$, $P < 0.001$), less number of metastatic lymph nodes ($t = 1.343$,

$P<0.001$), lower ratio of vessel invasion ($\chi^2=11.897$, $P=0.001$) and nerve invasion ($\chi^2=12.338$, $P<0.001$). In the perioperative chemotherapy group and surgery + adjuvant chemotherapy group, 24 cases (4.9%) and 17 cases (3.4%) developed postoperative complications, respectively, and no significant difference was found between two groups ($\chi^2=0.815$, $P=0.367$). The median OS of the perioperative chemotherapy group was longer than that of the surgery + adjuvant chemotherapy group (65 months vs. 45 months, HR: 0.74, 95% CI: 0.62-0.89, $P=0.001$); the median PFS of the perioperative chemotherapy group was also longer than that of the surgery+adjuvant chemotherapy group (56 months vs. 36 months, HR=0.72, 95% CI:0.61-0.85, $P<0.001$). The forest plot results of subgroup analysis showed that both men and women could benefit from perioperative chemotherapy (all $P<0.05$); patients over 45 years of age ($P<0.05$) and with normal body mass ($P<0.01$) could benefit significantly; patients with cTNM stage II and III presented a trend of benefit or could benefit significantly ($P<0.05$); patients with signet ring cell carcinoma benefited little ($P>0.05$); tumors in the gastric body and gastric antrum benefited more significantly ($P<0.05$). **Conclusion** Perioperative chemotherapy can improve the prognosis of gastric cancer patients.

【Key words】 Stomach neoplasms; Real world study; Propensity score matched (PSM); Neoadjuvant chemotherapy; Overall survival; Progression free survival

Fund program: National Key R&D Program (2016YFC1303200)

胃癌是世界范围内第 5 位常见的恶性肿瘤,第 3 位癌症死因^[1]。我国是胃癌的高发国家,2015 年胃癌的发病率和死亡率位居所有恶性肿瘤的第 2 位,仅次于肺癌^[2]。目前,胃癌的治疗方法主要包括手术、化疗、放疗、靶向药物治疗和免疫治疗。对于局部进展期胃癌,胃癌 D₂根治术为标准手术^[3-5];D₂手术+辅助化疗为标准治疗方案^[6]。而 MAGIC 研究的结果,使得围手术期化疗(术前新辅助化疗和术后辅助化疗)成为了胃癌的规范治疗策略之一^[7]。新辅助化疗可以清除术前播散在术野外微小转移的癌细胞,使原发肿瘤降期缩小,甚至能达到病理完全缓解,使手术达到更高的 R₀切除率。

中国新辅助化疗自 2010 年逐渐起步。为更好地探索胃癌围手术期的治疗方案,比较围手术期化疗与单纯术后辅助化疗的疗效,本研究收集国内 33 家医疗中心产生的胃癌围手术期化疗的真实世界数据,系统分析了围手术期的安全性,以及其对患者总体生存(overall survival, OS)和无进展生存(progression-free survival, PFS)的影响。

资料与方法

一、研究对象

本研究为多中心真实世界回顾性研究。本研究的开展通过天津医科大学肿瘤医院医学伦理委员会审批(审批号:E2020216)。

病例纳入标准:(1)组织学确诊胃腺癌,临床分期 cT₂₋₄aN₀₋₃M₀(美国癌症联合会指南第 8 版^[5]);(2)

行 D₂胃癌根治手术(日本胃癌治疗指南第 5 版^[3]);(3)至少完成 1 周期的新辅助化疗(不限化疗方案);(4)至少完成 4 周期辅助化疗,化疗方案为 SOX(替吉奥+奥沙利铂)或 CapeOX(卡培他滨+奥沙利铂)。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)接受过放疗。剔除 2014 年以前和 2016 年 1 月 31 日以后的局部进展期胃癌病例。

按照上述标准,回顾性收集了辽宁省肿瘤医院、天津医科大学肿瘤医院等全国 33 家医院 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 1 月 31 日期间,接受围手术期化疗或单纯接受辅助化疗的 3 074 例局部进展期胃癌患者临床病理资料,病例来源单位见表 1。在统计过程中,发现有 129 例不符合入组条件,进一步予以排除,最终共计 2 945 例患者入组,其中 1 293 例为仅术后接受辅助化疗者(手术+辅助化疗组),752 例接受了术前新辅助化疗+手术+辅助化疗(围手术期化疗组)。本研究的开展通过天津医科大学肿瘤医院医学伦理委员会审批(审批号:E2020216);所有患者均获知情同意。

二、观察指标与评价标准

主要观察指标为 OS 和 PFS。OS 定义为第 1 次新辅助化疗时间(手术+辅助化疗组自手术时间)至末次有效随访时间或患者死亡时间;PFS 定义为第 1 次新辅助化疗时间(手术+辅助化疗组自手术时间)至患者首次影像学诊断进展时间或死亡时间。次要观察指标为手术情况及术后并发症发生情况,包括手术范围、手术方式、手术根治度以及淋

表1 3 074例胃癌病例来源单位分布情况(例)

来源单位	病例数
辽宁省肿瘤医院	421
河北医科大学第四医院	300
山西省肿瘤医院	291
天津医科大学肿瘤医院	270
解放军总医院	238
上海交通大学医学院附属瑞金医院	218
新疆医科大学附属肿瘤医院	149
山东大学齐鲁医院	130
空军军医大学唐都医院	129
浙江省肿瘤医院	100
福建省肿瘤医院	84
河南省肿瘤医院	74
福建医科大学附属协和医院	70
哈尔滨医科大学附属肿瘤医院	63
复旦大学附属肿瘤医院	61
青岛大学附属医院	54
浙江大学医学院附属第二医院	48
吉林大学中日联谊医院	42
云南省肿瘤医院	38
无锡明慈心血管病医院	33
南昌大学第二附属医院	30
山东省立医院	30
山东省肿瘤医院	30
华中科技大学同济医学院附属协和医院	24
东部战区总医院	22
南昌大学第一附属医院	21
中南大学湘雅医院	21
山东第一医科大学第三附属医院	20
新疆医科大学第一附属医院	17
江西省肿瘤医院	16
四川省肿瘤医院	13
北京协和医院	11
宁波市第一医院	6

巴结清扫、切除肿瘤最大径、病理分化类型、累犯血管淋巴管和神经等手术情况及术后并发症(包括腹腔感染、吻合口漏、肠梗阻等)。同时对OS和PFS进行亚组分析。

三、随访方法

采用门诊、电话方式和社交网络平台进行随访,了解患者术后生存情况。随访截至2020年9月。

四、统计学方法

采用SPSS 26与R 4.03软件包进行统计学分析。

对围手术期化疗组和手术+辅助化疗组采用倾向性评分匹配法(propensity score matching, PSM)进行OS和PFS以及手术安全性的分析比较。平衡因素包括年龄、性别、体质指数(body mass index,

BMI)、病理分化类型和肿瘤部位,完全匹配因素包括病例来源单位和治疗前肿瘤临床TNM分期(cTNM)。PSM以1:1比例匹配(卡钳值为0.1)进行分析,匹配后的组间均衡性比较采用标准化差异,小样本临床研究中,标准化差异<0.1表示该因素在两组有较好的均衡性;若需平衡的因素过多,标准化差异>0.1的因素应尽量优化至0.1。

服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 M (范围)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料采用[例(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。采用Kaplan-Meier法估计生存率,采用Cox比例风险回归模型比较两组生存状况,同时估计风险比(HR)及95% CI;对于平衡因素进行亚组分析,且以森林图的形式呈现。以上检验均为双侧检验,设定 $\alpha=0.05$,即 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

结 果

一、倾向性评分匹配结果

倾向性评分匹配后,手术+辅助化疗组和围手术期化疗组各得到492例共计984例患者纳入生存分析,入组流程见图1。

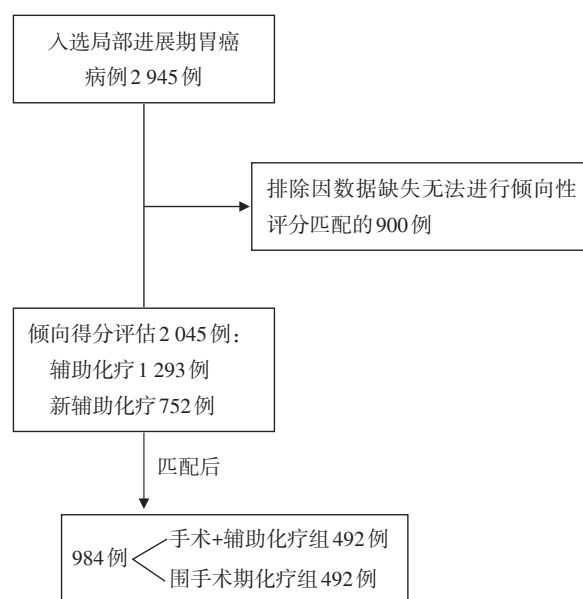


图1 本研究984例胃癌患者入组流程图

匹配前,与手术+辅助化疗组相比,围手术期化疗组患者的年龄偏大、BMI偏低、肿瘤临床分期较

晚、肿瘤多位于胃中部(均 $P<0.05$);匹配后,两组间标准化差异均接近0.1,表明两组间控制因素均衡性较好,具有可比性。匹配前后两组患者基本资料见表2。

二、倾向性评分匹配后两组患者手术治疗情况

比较

与手术+辅助化疗组治疗情况相比,围手术期化疗组行全胃切除术比例更高、切除肿瘤最大直径小、转移淋巴结的数目少、侵犯脉管和神经的比例更低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表3。

表2 倾向评分匹配前后手术+辅助化疗组与围手术期化疗组胃癌患者的基本资料比较

临床资料	匹配前(2 045例)				匹配后(984例)			
	手术+辅助化疗组(1 293例)	围手术期化疗组(752例)	统计值	P值	手术+辅助化疗组(492例)	围手术期化疗组(492例)	统计值	P值
性别[例(%)]			$\chi^2=0.003$	0.958			$\chi^2=2.670$	0.102
男	977(75.6)	569(75.7)			343(69.7)	366(74.4)		
女	316(24.4)	183(24.3)			149(30.3)	126(25.6)		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	57.4 $\pm$ 9.7	58.4 $\pm$ 9.5	$t=-2.296$	0.022	59.0 $\pm$ 10.6	58.2 $\pm$ 9.5	$t=1.261$	0.208
体质指数(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.4 $\pm$ 3.4	22.8 $\pm$ 3.2	$t=3.745$	<0.001	22.9 $\pm$ 2.8	23.0 $\pm$ 3.1	$t=-0.429$	0.668
治疗前cTNM[例(%)]			$\chi^2=68.040$	<0.001			$\chi^2=0.000$	1.000
I	56(4.3)	14(1.9)			5(1.0)	5(1.0)		
II A	98(7.6)	50(6.6)			18(3.7)	18(3.7)		
II B	248(19.2)	137(18.2)			87(17.7)	87(17.7)		
III	863(66.7)	481(64.0)			366(74.4)	366(74.4)		
IV A	27(2.1)	48(6.4)			16(3.2)	16(3.2)		
IV B	1(0.1)	22(2.9)						
肿瘤部位[例(%)]			$\chi^2=9.426$	0.009			$\chi^2=3.834$	0.147
食管胃结合部	289(22.4)	140(18.6)			83(16.9)	106(21.5)		
胃体	564(43.6)	380(50.5)			242(49.2)	232(47.2)		
胃窦	440(34.0)	232(30.9)			167(33.9)	154(31.3)		

表3 倾向评分匹配后手术+辅助化疗组与围手术期化疗组胃癌患者的手术治疗情况比较[例(%)]

临床资料	手术+辅助化疗组(492例)	围手术期化疗组(492例)	统计值	P值
手术范围 ^a			$\chi^2=40.526$	<0.001
全胃切除	173(35.4)	273(55.7)		
近端胃次全切除	28(5.7)	18(3.7)		
远端次全切除	287(58.8)	199(40.6)		
手术方式 ^a			$\chi^2=8.603$	0.014
开腹	410(88.4)	447(92.4)		
腹腔镜	48(10.3)	37(7.6)		
机器人	6(1.3)	0		
转移淋巴结数目[M(范围)]	6(2~13)	2(0~6)	$Z=-8.914$	<0.001
清扫淋巴结数目[枚, $\bar{x}\pm s$]	32.9 $\pm$ 15.0	31.6 $\pm$ 13.7	$t=1.343$	0.180
切除肿瘤最大直径[cm, $\bar{x}\pm s$]	5.2 $\pm$ 2.4	4.5 $\pm$ 2.8	$t=3.969$	<0.001
病理分化类型[例(%)]			$\chi^2=0.790$	0.674
未分化及低分化腺癌	442(89.8)	450(91.5)		
中-高分化腺癌	35(7.1)	30(6.1)		
印戒细胞癌	15(3.0)	12(2.4)		
累犯血管淋巴管[例(%)] ^a			$\chi^2=11.897$	0.001
无	266(65.0)	300(76.1)		
有	143(35.0)	94(23.9)		
累犯神经[例(%)] ^a			$\chi^2=12.338$	<0.001
无	246(61.5)	294(73.1)		
有	154(38.5)	108(26.9)		
肿瘤根治度[例(%)] ^a			$\chi^2=1.625$	0.444
R ₀	424(91.6)	435(93.8)		
R ₁	14(3.0)	10(2.2)		
R ₂	25(5.4)	19(4.1)		

注:^a部分数据缺失

三、倾向性评分匹配后两组患者术后并发症的比较

围手术期化疗组和手术+辅助化疗组胃癌 D₂根治术后各有 24 例(4.9%)和 17 例(3.4%)发生并发症,组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.815$, $P=0.367$)。见表 4。

表 4 手术+辅助化疗组与围手术期化疗组胃癌 D₂根治术后主要并发症发生率的比较[例(%)]

常见术后并发症	手术+辅助化疗组(492例)	围手术期化疗组(492例)	χ^2 值	P值
腹腔感染	9(1.8)	10(2.0)	0.054	0.817
出血	6(1.2)	3(0.6)	-	0.506 ^a
肠梗阻	0	2(0.4)	-	0.499 ^a
吻合口漏	2(0.4)	4(0.8)	-	0.687 ^a
淋巴漏	0	2(0.4)	-	0.499 ^a
十二指肠残端漏	0	2(0.4)	-	0.499 ^a
胰漏	0	1(0.2)	-	1.000

注:^a采用 Fisher 精确概率法;“-”示无数值

四、倾向性评分匹配后两组患者生存情况的比较

1. 整体生存情况:手术+辅助化疗组和围手术期化疗组中位 OS 分别为 45 个月和 65 个月,组间比较,差异有统计学意义($HR=0.74$, 95% CI: 0.62~0.89, $P=0.001$),见图 2。手术+辅助化疗组和围手术期化疗组中位 PFS 分别为 36 个月和 56 个月,组间比较,差异也有统计学意义($HR=0.72$, 95% CI: 0.61~0.85, $P<0.001$),见图 3。

2. 亚组生存情况:(1)总体生存:匹配后,不同性别、年龄、体质指数、cTNM 分期、病理分化类型和肿瘤部位各亚组的 OS 比较,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。森林图结果显示,无论男、女患者都能从新辅助化疗中获益;45 岁以上年龄和体质指数正常患者获益明显,cTNM II A 期患者显著获益,III 期患者有获益趋势;印戒细胞癌患者获益不明显;各部位肿瘤都有获益的趋势。见图 4。(2)无进展生存:匹配后不同性别、年龄、体质指数、cTNM 分期、病理分化和肿瘤部位各亚组的 PFS 比较,差异也均有统计学意义(均 $P<0.05$)。森林图结果显示,无论男、女患者都能从新辅助化疗中获益;45 岁以上年龄和正常体质量患者获益明显;cTNM II 期和 III 期患者有获益趋势或者显著获益;印戒细胞癌患者获益不明显;胃体、胃窦部位肿瘤获益更明显。见图 5。

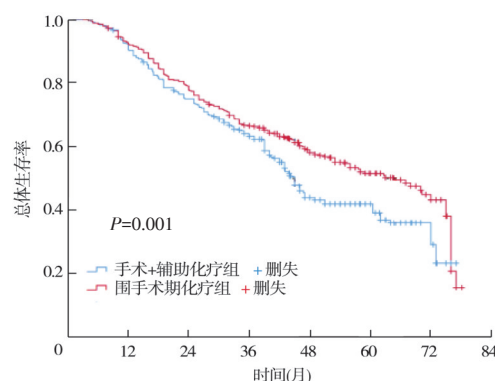


图 2 倾向评分匹配后手术+辅助化疗组与围手术期化疗组胃癌患者总体生存比较

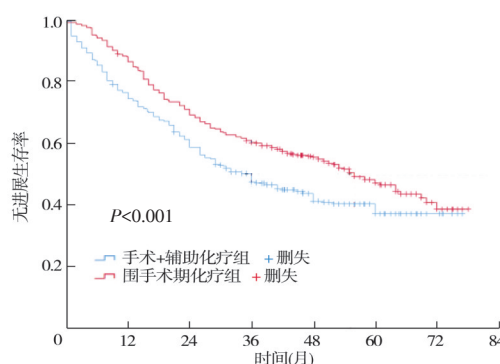
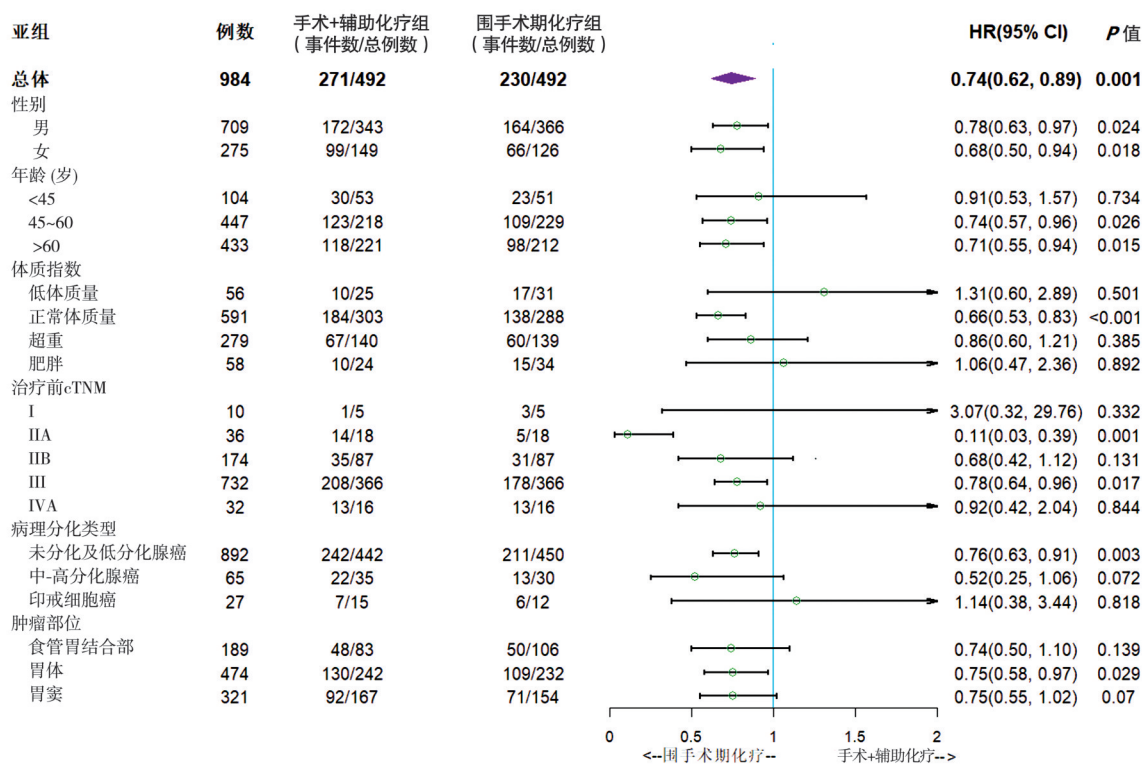


图 3 倾向评分匹配后手术+辅助化疗组与围手术期化疗组胃癌患者疾病无进展生存比较

讨 论

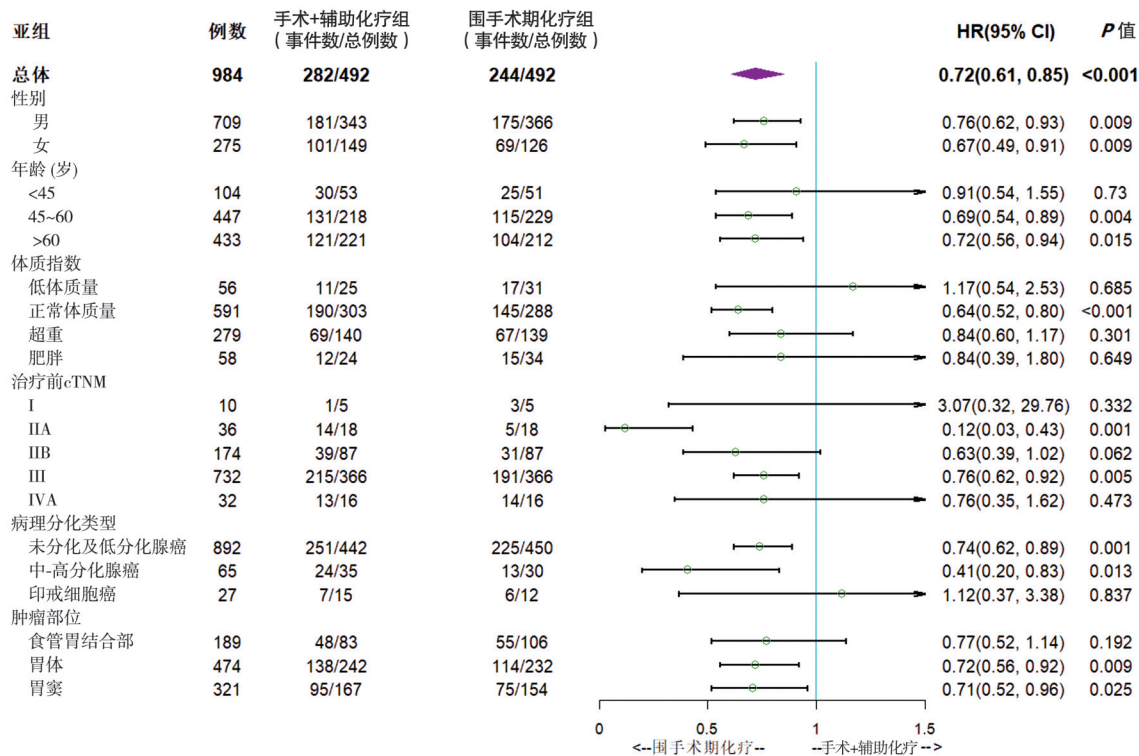
2019 年,美国国立综合癌症网络胃癌治疗指南对于无远处转移、潜在可切除的 cT₂ 以上病例,推荐进行围手术期化疗或手术^[8]。日本胃癌治疗指南(2018 年,第 5 版)推荐,对 cT₂₋₄、具有融合淋巴结的病例进行新辅助化疗^[3]。FLOT4 研究中,T₃₋₄ 期患者比例超过 70%^[9]。我国的胃癌人群有别于日本、韩国,存在以进展期胃癌为主和 5 年 OS 低等特点。早些年,我国胃癌治疗以手术+辅助化疗为主,围手术期化疗正处于起步阶段,多选择分期相对较晚、手术难度相对较大的患者实施围手术期化疗。所以,本研究中国手术期化疗组患者的肿瘤分期相对较晚,匹配前围手术期化疗组 III 和 IV 期胃癌患者占 73.3%,手术+辅助化疗组为 68.9%($\chi^2=68.040$, $P<0.001$);本研究除了平衡年龄、性别、BMI、病理分化类型与肿瘤部位因素外,将 cTNM 作为完全匹配因素,其目的是为了地更好地评估围手术期化疗对治疗和预后的影响。

RESONANCE 研究结果显示,新辅助化疗可以显著提高 R₀ 切除率(94.8% 比 83.8%, $P<0.001$)^[10]。



注:事件数为死亡病例数

图4 倾向评分匹配后手术+辅助化疗组与围手术期化疗组胃癌患者亚组总体生存分析



注:事件数为疾病发生进展病例数

图5 倾向评分匹配后手术+辅助化疗组与围手术期化疗组胃癌患者亚组无进展生存分析

与上述研究相比,本研究倾向评分匹配后,两组间 R₀切除率的差异虽然没有统计学意义,但围手术期化疗组为 93.8%,与手术+辅助化疗组的 91.6% 相比 ($\chi^2=1.625, P=0.444$),有增高的趋势。

有研究显示,清扫的淋巴结数目 ≥ 15 枚,才能够保证胃癌根治手术的质量,而且肿瘤大小、N 分期、清扫淋巴结数目是影响胃癌预后的因素^[9,11-12]。本研究倾向评分匹配后,手术+辅助化疗组清扫淋巴结数目为 (32.9 $\pm$ 15.0) 枚,围手术期化疗组为 (31.6 $\pm$ 13.7) 枚 ($t=1.343, P=0.180$),两组间清扫淋巴结数目相当,说明新辅助化疗对手术的质量没有影响。在胃癌的 TNM 分期中,淋巴结转移数目的多少决定 N 分期,围手术期化疗组的中位转移淋巴结数目 (2 枚) 少于手术+辅助化疗组 (6 枚),差异有统计学意义 ($P<0.001$);说明新辅助化疗达到了使肿瘤分期降低的效果,可能是本研究中围手术期化疗组预后较好的原因之一。

围手术期化疗组切除肿瘤最大直径小于手术+辅助化疗组,虽然胃癌的大小并不影响 TNM 分期,但是肿瘤缩小,有可能减少肿瘤向周围的浸润,有利于降低手术难度,更容易达到 R₀切除。有研究表明,累及脉管(血管和淋巴管)、神经是影响胃癌预后的危险因素^[13-14]。本研究中,手术+辅助化疗组累犯血管和淋巴管及累犯神经的比例均高于围手术期化疗组,猜测新辅助化疗可以减少血管和淋巴管的浸润,这也可能是本研究围手术期化疗组预后较好的原因之一。

英国的 MAGIC 研究显示,围手术期化疗组 5 年 OS 为 36%,单纯手术组为 23% ($P=0.009$)^[7,9]。RESOLVE 研究入组患者为临床 T_{4a}/N+M₀ 或 T_{4b}/N_xM₀ 胃癌患者,比较 SOX (S-1+奥沙利铂) 新辅助化疗组 (364 例)、SOX 辅助化疗组 (365 例) 和 XELOX (卡培他滨+奥沙利铂) 辅助化疗组 (365 例) 治疗的效果;与辅助化疗方案 XELOX 相比,SOX 新辅助化疗组的 3 年 DFS 有显著优势 (62.0% 比 54.8%)^[15]。另一项韩国的 PRODIGY 研究,入组了临床分期为 T₂₋₃/N+M₀ 或 T₄/NanyM₀ 的局部进展期胃癌或食管胃结合部腺癌患者,新辅助治疗组 (238 例) 术前接受 DOS 方案 (多西他赛+奥沙利铂+替吉奥) 新辅助化疗 3 周期,之后行手术治疗,术后继续替吉奥辅助化疗;辅助治疗组 (245 例) 为直接手术后行替吉奥辅助化疗;结果提示,新辅助治疗组 3 年 PFS 明显优于辅助治疗组 (66.3% 和 60.2%, HR=0.70, $P=0.023$)^[16]。

本研究病例倾向评分匹配后的结果显示,围手术期化疗组的 PFS (56 个月比 36 个月) 和 OS (65 个月比 45 个月) 均优于手术+辅助化疗组。与已发表的前瞻性随机对照研究结果相似。因此,本研究结果表明,围手术期化疗能够改善患者的 PFS 和 OS。

目前,国内外关于围手术期化疗的大样本研究很少。在 FLOT4 研究的生存亚组分析中,男性患者生存获益明显,女性具有获益趋势;不同年龄的患者都有从围手术期化疗中获益趋势;食管胃结合部和胃部肿瘤都有生存获益的趋势;T₃₋₄ 期患者获益显著;无论淋巴结是否有转移都有从围手术期化疗获益的趋势^[9]。与 FLOT4 研究的结果相似,本研究 OS 的亚组分析结果显示,匹配后,不同性别、年龄、体质指数、cTNM、病理分化和肿瘤部位各亚组的 OS 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$),无论男、女都能从新辅助化疗中获益;45 岁以上年龄和 BMI 正常患者获益明显;cTNM II A 期和 III 期患者有获益趋势或者显著获益;印戒细胞癌患者获益不明显;各部位肿瘤都有获益的趋势。PFS 的亚组分析结果显示,匹配后不同性别、年龄、BMI、cTNM 分期、病理分化和肿瘤部位各亚组的 PFS 比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。无论男、女都能从围手术期化疗中获益;45 岁以上年龄和正常 BMI 患者获益明显,cTNM II 期和 III 期患者有获益趋势或者显著获益;印戒细胞癌患者获益不明显;胃体、胃窦部位肿瘤获益更明显。所以围手术期化疗可能是改善胃癌患者预后的有效方法。

目前,对胃癌新辅助化疗的药物选择和周期数还没有达成共识。Wang 等^[17]回顾了 162 例胃癌新辅助化疗病例,其中 74 例为双药方案 (氟尿嘧啶和铂类),88 例为三药方案 (氟尿嘧啶、铂类和紫杉醇),中位 DFS 为 38.0 个月和 34.0 个月 ($P=0.377$),中位 OS 为 59.0 个月和 56.5 个月,两组间差异没有统计学意义 ($P=0.256$)。Hayashi 等^[18]研究显示,术前 4 周期 DCS (多西他赛/替吉奥/顺铂) 组的 3 年 OS 为 71.9%,优于 2 周期 DCS 组的 48.5%、2 周期 CS (替吉奥/顺铂) 组和 4 周期 CS (替吉奥/顺铂) 组的 58.1%。与 FLOT4 和 RESOLVE 等前瞻性研究不同,本研究围手术期化疗组包括不同的用药方案,说明围手术期化疗中不同的用药方案都可能改善患者的预后。Ramachandra 等^[19]研究显示,新辅助化疗并没有增加胃癌化疗的出血、吻合口漏等并发症。与上述的研究结果相似,本研究围手术期化疗组与手术+辅

助化疗组总并发症发生率、肺感染、腹腔感染、出血、吻合口漏、十二指肠残端漏等常见的术后并发症差异没有统计学意义(均 $P>0.05$)。

由于本研究为回顾性分析,存在一定的不足之处:(1)由于病例选择偏倚、围手术期化疗的方案和周期不是统一的标准。(2)由于数据获取限制,未对不同的围手术期化疗方案和周期数、肿瘤退缩分级等亚组患者进行分析。期待今后有更高级别证据的研究,以得出更为可靠的结论。

综上,基于国内多中心的真实世界的的数据,胃癌围手术期化疗是安全可行的,能够改善胃癌患者的 OS 和 PFS。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

致谢 顾永恩、宋丰举在本文统计学方面的贡献

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [3] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) [J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 1-21. DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y.
- [4] Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, et al. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(5): 531-546. DOI: 10.6004/jnccn.2013.0070.
- [5] American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual (8th Edition). 2018.
- [6] Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an openlabel, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): 1389-1396. DOI: 10.1016/S1473-2045(14)70473-5.
- [7] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(1): 11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
- [8] National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology-gastric cancer: Gastric Cancer (2019.V1) [EB/OL]. (2019-03-14) [2021-01-11]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- [9] Götze T, Homann N, Schmalenberg H, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil / leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF / ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial [J]. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2017, 55(8). DOI: 10.1055/s-0037-1604771.
- [10] Wang XX, Li S, Xie TX, et al. Early results of the randomized, multicenter, controlled evaluation of S - 1 and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy for Chinese advanced gastric cancer patients (RESONANCE Trial) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38 Suppl 4: abstr S280. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.280.
- [11] 胡祥. 日本第 15 版《胃癌处理规约》及第 5 版《胃癌治疗指南》更新内容解读 [J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(4): 394-398. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.04.19.
- [12] 王玮, 孙哲, 邓靖宇, 等. 基于多中心大样本数据库的胃癌外科治疗相关数据的整合与分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(2): 179-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.02.014.
- [13] 陈路川, 魏晟宏, 叶再生, 等. 神经浸润对 1801 例胃癌术后预后的影响 [J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(3): 262-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.03.009.
- [14] 鄧重阳, 杨巍, 李宁, 等. 倾向评分匹配法探讨癌结节在淋巴结阴性胃癌中的预后价值 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(2): 172-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.02.011.
- [15] Ji J, Shen L, Li Z, et al. Perioperative chemotherapy of oxaliplatin combined with S - 1 (SOX) versus postoperative chemotherapy of SOX or oxaliplatin with capecitabine (XELOX) in locally advanced gastric adenocarcinoma with D2 gastrectomy: A randomized phase III trial (RESOLVE trial) [J]. Ann Oncol, 2019, 30 Suppl 5: v877. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.033.
- [16] Noh SH, Yook JH, Kang YK, et al. Phase III randomized study of neoadjuvant chemotherapy (CT) with docetaxel (D), oxaliplatin (O) and S - 1 (S) (DOS) followed by surgery and adjuvant S - 1, vs surgery and adjuvant S - 1, for resectable advanced gastric cancer (GC) (PRODIGY) [J]. Ann Oncol, 2019, 30 Suppl 5: S62.
- [17] Wang Y, He K, Zhou Z, et al. A retrospective study of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 8491-8496. DOI: 10.2147/CMAR.S267330.
- [18] Hayashi T, Yoshikawa T, Sakamaki K, et al. Primary results of a randomized two - by - two factorial phase II trial comparing neoadjuvant chemotherapy with two and four courses of cisplatin/ S-1 and docetaxel/cisplatin/S-1 as neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer [J]. Ann Gastroenterol Surg, 2020, 4(5): 540-548. DOI: 10.1002/ags3.12352.
- [19] Ramachandra, Goel V, Raju K, et al. Prospective randomized controlled study comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in gastric carcinoma [J]. Indian J Surg Oncol, 2019, 10(2): 245-250. DOI: 10.1007/s13193-019-00908-7.