

• 综述 •

进展期胃癌新辅助化疗周期和手术时机的选择 *

张树泽, 李凡, 杨含腾, 焦作义[△]

730030 兰州, 兰州大学第二医院 普外科

[摘要] 胃癌是我国最常见的一种恶性肿瘤, 其中进展期胃癌 (advanced gastric cancer, AGC) 占 80%。新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC) 在 AGC 的治疗中起着非常重要的作用。NAC 可显著缓解进展期胃癌的进展, 提高 AGC 的 R0 根治率, 改善患者的临床结局。目前进展期胃癌的 NAC 周期尚不统一, 手术时机的选择也各不相同。本文回顾了进展期胃癌 NAC 周期和手术时机的研究进展, 以期帮助医生控制化疗周期, 选择手术时机。

[关键词] 进展期胃癌; 新辅助化疗; 化疗周期; 手术时机

[中图分类号] R730.56; R735.2 **[文献标志码]** A **[doi]**:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.06.016

引文格式: Zhang SZ, Li F, Yang HT, et al. Choices in neoadjuvant chemotherapy cycles and surgical timing for advanced gastric cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(6): 581-586. [张树泽, 李凡, 杨含腾, 等. 进展期胃癌新辅助化疗周期和手术时机的选择 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(6): 581-586.]

Choices in Neoadjuvant Chemotherapy Cycles and Surgical Timing for Advanced Gastric Cancer

Zhang Shuze, Li Fan, Yang Hanteng, Jiao Zuoyi

Department of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China

Corresponding author: Jiao Zuoyi, E-mail: jzyldey@163.com

This study was supported by grants from Education Department of Gansu Province (No. 2020B-046) and Lanzhou Science and Technology Bureau (No. 2020-2-11-8), and by Cuiying Scientific and Technological Innovation Program of Lanzhou University Second Hospital (No. CY2019-BJ03).

[Abstract] Gastric cancer, including 80% of advanced gastric cancer (AGC), is one of the most common malignant tumors in China. Neoadjuvant chemotherapy plays an important role in the treatment of AGC. Neoadjuvant chemotherapy can significantly alleviate the progress of AGC, increase R0 resection rate, and improve the clinical outcome of AGC patients. However, choices neoadjuvant chemotherapy cycles and surgical timing vary. This paper reviews progress in research on neoadjuvant chemotherapy cycles and surgical timing for AGC, which aims to help doctors select chemotherapy cycles and surgical timing for AGC patients.

[Key words] Advanced gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Chemotherapy cycle; Surgical timing

胃癌是全球范围内最常见的一种恶性肿瘤, 2018 年世界癌症统计数据发现胃癌居世界恶性肿瘤发病率第 5 位, 死亡率第 3 位^[1]。全球大约 50% 的胃癌病例在中国, 2018 年中国癌症统计数据发现

[收稿日期] 2020-07-29 [修回日期] 2021-03-11

[基金项目] * 甘肃省高等学校创新基金项目(编号: 2020B-046); 兰州市城关区人才创新创业项目(编号: 2020-2-11-8); 兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划项目(编号: CY2019-BJ03)

[通讯作者] [△]焦作义, E-mail: jzyldey@163.com

胃癌居我国恶性肿瘤发病率第 3 位, 死亡率第 2 位^[2]。近年来, 随着全世界内镜、病理和放射诊断技术的进步, 以及外科手术、放化疗、靶向药物及免疫治疗手段的进展, 胃癌患者的生存预后得到明显改善, 5 年生存率显著提升^[3]。我国进展期胃癌 (advanced gastric cancer, AGC) 占所有胃癌患者的 80% 以上, 这与日韩欧美以早期胃癌为主有明显的差异^[4]。目前 AGC 的治疗为手术为主、放化疗及靶向药物为辅的多学科综合治疗。对于 AGC 患者, 我们应积极寻求多种手段使潜在可切除肿瘤降期, 从而提高根治性手术切除率, 降低术后复发率和提高

患者 5 年生存率。故对于 III 期和 IVA 期的 AGC 患者,应首先考虑新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)^[5-7]。近年来,NAC 在进展胃癌降期治疗中逐渐发挥着重要作用^[8-9]。目前 AGC 的 NAC 周期尚不统一,手术时机的选择也各不相同,对 AGC 患者的新辅助治疗产生了一定的困扰。本文就 AGC 患者术前 NAC 周期与手术时机的选择进行回顾,以期帮助医生控制化疗周期,判断手术时机。

1 NAC 用于 AGC 的意义

AGC 的定义主要依据肿瘤侵犯胃壁的程度(即 T 分期),AGC 侵犯胃壁的深度 $\geq T2$,其淋巴结转移率高达 70%。对于 III 期和 IVA 期胃癌患者,直接行 D2 胃癌根治术效果可能欠佳,因为直接手术对微转移灶的根治效果并不理想。而 NAC 可弥补直接手术的微观缺陷^[10-11],NAC 主要影响 AGC 患者的手术根治度、并发症、副作用及临床预后。由于局部晚期胃癌的高 T 和 N 分期,直接手术完整彻底切除肿瘤的难度大,难以达到 R0 根治。T 和 N 分期的程度,严重影响 AGC 患者的 R0 根治度及临床预后。NAC 主要目的是通过围手术期使用化疗药物使肿瘤体积缩小和区域阳性淋巴结体积缩小或数目减少,从而提高 AGC 手术根治率,改善 AGC 患者的临床预后^[12-13]。不仅如此,有研究证明 NAC 使用XELOX 方案(卡培他滨+奥沙利铂)对 AGC 患者新辅助组与直接手术组相比,不仅可提高其 R0 根治率(91. 94% vs 66. 13%),而且可缩短手术时间($139. 27 \pm 16. 60$ vs $151. 86 \pm 18. 04$) min 和减少术中失血量($259. 74 \pm 52. 69$ vs $291. 31 \pm 61$) mL;术后观察到胃动素 1、多肿瘤抑制蛋白、肾母细胞瘤基因(WTX 基因)和 10 号染色体磷酸及张力同源性缺失基因(PTEN 基因)的 mRNA 表达明显增高,结果显示术前 NAC 对肿瘤抑制基因的影响比单纯根治术更为显著^[14]。近年关于 FLOT(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂、多西他赛)研究中发现 NAC 可获得较理想的病理完全缓解(pathological complete regression, pCR) 率,并显著延长患者的生存期^[15-17]。Eom 等^[18]研究中发现东亚局部 AGC 患者术前使用多西他赛联合 S-1(替吉奥)NAC 较直接手术患者可显著延长 5 年总生存率(73. 3% vs 51. 1%, $P = 0. 005$),且对术后并发症无显著影响。围手术期 NAC 对局部 AGC 的影响可概括为 3 点:1)对于潜在可切除的 AGC,使其瘤体缩小或区域阳性淋巴结较少或缩小,争取达到 R0 根治的标准;2)对于可手术切除的

AGC,围手术期 NAC 使其获得更长总生存期和较低的复发率;3)术前 NAC 对 AGC 的降期作用可为术中操作降低难度和风险。

2 NAC 的演进

MAGIC 研究^[19]在 AGC NAC 领域具有里程碑意义,该研究中 503 例 AGC 患者随机分为 NAC(ECF 方案)联合手术组和单纯手术组,ECFNAC 方案每 3 周为 1 周期:第 1 天表柔比星 50 mg/m^2 ,顺铂 60 mg/m^2 和第 1 天到第 21 天持续口服氟尿嘧啶 200 mg/m^2 或卡培他滨 1250 mg/m^2 。NAC 联合手术组接受术前 3 周期的 ECF 方案化疗,化疗结束后 3~6 周 AGC 患者接受手术治疗。研究结果显表明 NAC 联合手术组 AGC 患者 5 年总生存率显著优于单纯手术组($36\% \text{ vs } 23\%$, $HR = 0. 75$; 95% CI = 0. 60~0. 93, $P = 0. 009$)。此外,NAC 联合手术可以显著延长患者的无进展生存期($HR = 0. 66$, 95% CI = 0. 53~0. 81, $P < 0. 001$),首次证实了 NAC 对于 AGC 的确切疗效。

EORTC 研究^[20]推动了 AGC NAC 的发展。该研究中 144 例 AGC 患者随机分为 NAC 联合手术组(NAC 方案为氟尿嘧啶、亚叶酸和顺铂组)和单纯手术组。化疗方案每 48 天为 1 周期:第 1、15 和 29 天顺铂 50 mg/m^2 ,第 1、8、15、22、29 和 36 天左亚叶酸 200 mg/m^2 和氟尿嘧啶 2000 mg/m^2 。NAC 联合手术组接受术前两周期氟尿嘧啶、亚叶酸和顺铂方案的 NAC,化疗结束后 4 周患者接受手术治疗。研究结果发现 NAC 联合手术组手术 R0 切除率明显高于单纯手术组($82. 0\% \text{ vs } 66. 7\%$, $P = 0. 036$),术后病理结果提示 NAC 联合手术组淋巴结转移率显著低于对照组($61. 4\% \text{ vs } 76. 5\%$, $P = 0. 018$),但该研究证并未显示生存获益($HR = 0. 84$, 95% CI = 0. 52~0. 89, $P = 0. 446$),可能归因于死亡病例数较少导致统计学分析时受限。

FFCD 研究^[21]进一步推动了局部晚期胃癌 NAC 的发展。该研究中 224 例 AGC 患者随机分为 NAC 联合手术组(NAC 方案为氟尿嘧啶联合顺铂)和单纯手术组。化疗方案每 4 周为 1 周期:第 1 天顺铂 100 mg/m^2 ,第 1 天到第 5 天氟尿嘧啶 800 mg/m^2 。NAC 联合手术组接受术前 2 周期或者 3 周期氟尿嘧啶和顺铂方案的 NAC,化疗结束后 4~6 周患者接受手术治疗。研究结果提示 NAC 联合手术组的 5 年生存率显著优于单纯手术组($38\% \text{ vs } 24\%$)。JCOG 研究^[22]中 151 例 AGC 患者接受 NAC

后手术治疗,149 例患者直接接受手术治疗。该研究采用替吉奥 + 顺铂 NAC 方案:第 1 天到第 21 天替吉奥 80 mg/m^2 , 第 8 天顺铂 60 mg/m^2 , 每 4 周为 1 周期。第 2 周期化疗结束后 14~20 天评估 AGC 的可切除性, 符合相关标准的患者在化疗结束后 21~34 天接受手术治疗。研究结果显示 NAC 组手术和单纯手术组患者肿瘤深度 (pT)、淋巴结转移 (pN) 和病理分期 (pTNM) 均存在显著差异 ($P < 0.001$), 且 NAC 组 R0 切除率显著高于单纯手术组 (80.6% vs 66.6%, $P = 0.0045$)。

FLOT 研究^[15] 中术前 4 周 24 小时内静脉注射多西他赛 50 mg/m^2 、奥沙利铂 85 mg/m^2 、静脉注射亚叶酸 200 mg/m^2 和氟尿嘧啶 2600 mg/m^2 , FLOT 组 128 例患者中 20 例获得 pCR, 显著高于 ECF 组 137 例患者中 8 例获得 pCR (16% vs 6%)。与 ECF 组相比, FLOT 组中位总生存期显著增加 (50 个月 vs 35 个月, $P = 0.012$)^[16]。随着 NAC 方案的改进与实践, 将为更多 AGC 患者获得良好的预后打下坚实的基础。

虽然 MAGIC 研究、EORTC 研究和 FFCD 研究奠定了 NAC 在 AGC 综合治疗中的里程碑式的地位, 但是这些方案仍然存在缺乏精准的临床分期, 无法精准评估局部 NAC 患者等不足之处。目前欧洲肿瘤内科学会仍然推荐 ECF 方案或者改良 ECF 方案作为 AGC NAC 的首选方案。既往研究发现: FLOT 方案作为 AGC NAC 的方法与 ECF 方案及改良 ECF 方案相比, 存在较高的术后并发症和药物不良反应发生率^[23]。虽然这些化疗方案对于推广 AGC NAC 起到了举足轻重的作用, 但是上述 AGC 方案的研究人群都是欧美患者, 基于人群遗传差异, 这些 NAC 方案在我国患者甚至在亚洲患者中的应用及推广可能受到一些限制。通过里程碑式的 MAGIC 研究、EORTC 研究、FFCD 研究和 FLOT 研究, 我们发现随着科学技术的探索, NAC 方案与时俱进, 通过术前使用化疗药物使肿瘤体积缩小和区域阳性淋巴结体积缩小或数目减少, 从而提高 AGC 手术根治率, 显著延长患者的无进展生存期和总生存期, 明显改善 AGC 患者的临床预后。虽然通过以往研究发现 NAC 让更多 AGC 患者获益, 但是我们外科医生如何控制 NAC 周期, 选择合适手术时机显得非常重要。

3 NAC 与手术

3.1 化疗周期

MAGIC 研究 NAC 周期选择 3 个周期, 而 FFCD

研究 NAC 周期选择 4 个周期。不同研究纳入化疗周期亦不相同, 将不同研究的化疗周期归纳见表 1。NAC 的周期选择主要取决于不同 NAC 化疗方案对 AGC 疗效。对疗效的评价主要包括影像学评估、肿瘤标记物检测、症状、体征及体重^[24]。AGC 需要超声内镜和 CT、MRI 和 PET 等放射诊断技术来明确临床分期^[25]。Yardimci 等^[26] 研究中证明 PET-CT 能较为可靠的检测出对 NAC 无应答的患者, 以便及时手术和调整 NAC 方案。多层螺旋 CT 根据影像学特征采用线性判别分析, 对 T 期、N 期和肿瘤分级的判别能力分别为 90.4%、81.6% 和 64.5%, 可用于 NAC 前后术前评估^[27]。Schneider 等^[28] 研究表明可利用 CT 容量分析的减容率值的高低可靠地判断 AGC 对 NAC 的反应程度。NCCN 指南推荐必要时可行腹腔镜探查和腹腔脱落细胞学等有创检查明确 AGC 有无腹膜转移^[29], 从而减少患者接受不必要的开腹探查。超声内镜和 CT 常用来评估局部晚期胃癌 NAC 的疗效与反应程度, 肿瘤标志物、临床表现和体力评分也可用来评估其疗效。NAC1-2 周期后使用影像学手段评估化疗药物对 AGC 的疗效, 以便医生可以随时调整治疗方案, 判断和选择合适的 NAC 周期。如果 NAC 无效者应提前中止化疗然后进行手术治疗, 有效者依据临床分期和不良反应综合判断和选择合适的 NAC 周期, 如果条件允许应在病变完全缓解状态下进行手术, 也就是 NAC 周期可以适当延长^[24]。AGC NAC 的周期选择应考虑化疗方案、疗效、不良反应和药物疗效等多种因素。不同的化疗方案产生的不良反应和药物疗效也不同, 这些因素都决定 NAC 周期的选择, 进而影响患者的治疗效果和临床结局。

但对于特殊病理类型的 AGC, 如胃印戒细胞癌, 是否应行 NAC 或是 NAC 的周期如何判定仍有待考量。Li 等^[30] 对 144 例进展期胃印戒细胞癌 (cT3/4 和 cN0-3) 研究中, 36 例接受了 NAC, 108 例在确诊后立即手术根治。经倾向性评分匹配调整后, 共产生 36 对患者, 两组患者的年龄、性别、肿瘤部位、cTNM 分期等基本特征相似。直接手术优先组和 NAC 组 R0 切除率分别为 88.9% 和 86.1% ($P = 1.000$), 术后 5 年总生存率分别为 64.7% 和 50% ($P = 0.192$)。不管从 R0 切除率还是术后 5 年总生存率而言, NAC 对胃印戒细胞癌患者益处并不显著。法国 ESO 胃肿瘤工作组公布了一项法国全国回顾性调查研究的结果, 其中包括 1997 年至 2010 年 924 例局部进展期胃印戒细胞癌患者, 其中

18.5% 的患者接受了 NAC 治疗。研究发现, NAC 对胃印戒细胞癌患者无生存益处, 且 NAC 组与手术优先组的 R0 肿瘤切除率相似。此外, 在 pT、pN、平均淋巴结数目、平均浸润淋巴结数目和病理性肿瘤淋巴结转移(pTNM)分期上均无显著性差异^[31]。由此可见, 对于进展期胃印戒细胞癌术前 NAC 并未提高潜在可切除 AGC 的 R0 根治率和改善其临床预后。对于特殊病理类型的印戒细胞癌我们应首先考虑手术治疗, 而不能盲目对进展期印戒细胞癌患者进行 NAC 周期的划分和定义。AGC NAC 周期的选择因人而异, 根据临床具体情况选择适合 AGC 患者的 NAC 周期。

3.2 手术时机

NAC 的效果与手术时机的权衡, 尚无统一标准。在中国人民解放军总医院开展的一项研究中, 176 例 AGC 患者接受 SOX(替吉奥 + 奥沙利铂)方案(第 1 天到第 14 天替吉奥 80 mg/m^2 , 第 1 天奥沙利铂 130 mg/m^2 , 每 3 周为 1 周期), 9 例患者接受 XELOX 方案(第 1 天到第 14 天卡培他滨 1000 mg/m^2 , 第 1 天奥沙利铂 130 mg/m^2 , 每 3 周为 1 周期)。2 周期后使用超声胃镜和 CT 评估疗效, 如果发现肿瘤增大或者消失立即选择手术治疗, 肿瘤缩小则继续 NAC 1~2 周期^[32]。将手术时机分为接受 NAC 后到手术治疗间隔 <4 周、4~6 周和 >6 周三个时间段。该研究结果发现 AGC NAC 后手术时机与术后 pCR 有关, 然而与总生存率无关, NAC 后间隔 >6 周进行手术治疗的患者获得 pCR 的比率高于 <4 周和 4~6 周的患者。NAC 与手术间隔时间对卵巢癌患者的影响与上述观点基本一致^[33]。Kumazu 等^[34]对 801 例胃癌患者从确诊到手术的时间间隔分为 ≤ 31 天组, $32 \sim 44$ 天组、 $43 \sim 62$ 天组和 ≥ 63 天组, 其研究结果证明胃癌患者手术等待时间(100 天

表 1 AGC NAC 周期和手术时机的相关研究

Table 1. Research on NAC Cycles and Surgical Timing for Advanced Gastric Cancer

Research (year)	Nation	Number of cases	NAC	Chemotherapy cycle	Surgical timing
MAGIC (2006)	England	503	ECF	3	3~6 weeks
EORTC (2010)	France	144	FOLFOX	2	4 weeks
FFCD (2011)	France	224	XELOX	2~3	4~6 weeks
Liu Y (2018)	China	176	SOX/XELOX	2~4	4~6 weeks
JCOG (2019)	Japan	300	SOX	2	21~34 days

NAC: Neoadjuvant chemotherapy.

作者声明: 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉

及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

以内)与生存率无显著负相关。上述研究表明术前 NAC 与手术间隔时间在一定时间范围内, 与 OS 相关性并不显著, 而与 pCR 有一定相关性。根据以往国内外开展 NAC 研究的经验, 我们课题组设计了一项观察性研究, 予对照组 AGC 患者 FLOT 方案: 多西他赛(60 mg/m^2), 奥沙利铂(85 mg/m^2), 亚叶酸(200 mg/m^2), 和 5-氟尿嘧啶(2600 mg/m^2), 2 周为 1 个周期, 使用 2~4 个化疗周期, NAC 结束后 3~6 周后选择手术。共有 47 例 AGC 患者接受 NAC 后手术, 其余患者直接手术治疗, 研究结果发现: NAC 组的 3 年生存率显著高于直接手术组^[17]。本研究 NAC 后手术时机的选择主要依据两个方面: 1) NAC 结束后 3~6 周患者各器官功能功能状态基本恢复良好, 无明显骨髓抑制; 2) 此时间段内术前影像学表现化疗药效果较明显。对于 AGC 患者, 临床医生应该选择合适的化疗方案, 控制化疗周期, 判断手术时机, 为患者的健康保健护航。

4 总结

随着胃癌多学科综合治疗模式的开展, NAC 联合 D2 胃癌根治术逐渐成为 AGC 的主要治疗方式。根据以往相关研究局部晚期胃癌 NAC 的化疗周期常规为 2~4 周期, 如果在化疗过程中患者出现难以耐受的不良反应, 或者 NAC 评估无效者应提前中止术前 NAC, 选择手术根治。有效者继续完成 1~2 周期 NAC 然后进行 D2 胃癌根治术。手术时机一般选择 NAC 结束后 3~6 周(表 1)。因人制宜和因时制宜地选择合适的 NAC 方案对于 AGC 患者影响显著, 局部晚期胃癌 NAC 周期和手术时机的选择需要继续探索研究, 旨在实现 AGC 个体化和精准化治疗, 延长患者生存时间, 提高患者生活质量。

及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6) :394-424.
- [2] Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: Good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1) :22.
- [3] 李国新, 张镇展, 刘浩, 等. 中国腹腔镜胃癌外科的发展与启示 [J]. 中华普通外科杂志, 2018, 33(1) :1-3.
- [4] Jeong O, Park YK. Clinicopathological features and surgical treatment of gastric cancer in South Korea: The results of 2009 nationwide survey on surgically treated gastric cancer patients [J]. J Gastric cancer, 2011, 11(2) :69-77.
- [5] 王玮, 周志伟. 进展期胃癌围术期治疗进展 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4(2) :68-72.
- [6] Beeharry MK, Zhang TQ, Liu WT, et al. Optimization of perioperative approaches for advanced and late stages of gastric cancer: Clinical proposal based on literature evidence, personal experience, and ongoing trials and research [J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1) :51.
- [7] 朱正纲. 进展期胃癌围手术期治疗全程管理的若干要点 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(2) :115-122.
- [8] 季加孚, 季鑫. 胃癌新辅助化疗的现状与展望 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(20) :1458-1461.
- [9] Khan U, Shah MA. Optimizing Therapies in the Perioperative Management of Gastric Cancer [J]. Curr Treat Options Oncol, 2019, 20(7) :57.
- [10] 赵璐璐, 赵东兵, 陈应泰. 局部进展期胃癌的新辅助治疗 [J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(11) :907-911.
- [11] Van Cutsem E, Sogaert X, Topal B, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2016, 388(10060) :2654-2664.
- [12] 季加孚, 武爱文. 进展期胃癌新辅助化疗的研究进展 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2007, 10(4) :394-395.
- [13] Charruf AZ, Ramos M, Pereira MA, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on surgical and pathological results of gastric cancer patients: A case-control study [J]. J Surg Oncol, 2020, 121(5) :833-839.
- [14] Sun G, Wang S, Liu G. Preoperative neoadjuvant chemotherapy on surgical condition and oncogene expression in advanced gastric cancer [J]. Pak J Med Sci, 2020, 36(3) :485-489.
- [15] Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): Results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12) :1697-1708.
- [16] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): A randomised, phase 2/3 trial [J]. Lancet, 2019, 393(10184) :1948-1957.
- [17] Wang K, Ren Y, Ma Z, et al. Docetaxel, oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FLOT) as preoperative and postoperative chemotherapy compared with surgery followed by chemotherapy for patients with locally advanced gastric cancer: A propensity score-based analysis [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11 :3009-3020.
- [18] Eom BW, Kim S, Kim JY, et al. Survival benefit of perioperative chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer: A propensity score matched analysis [J]. J Gastric Cancer, 2018, 18(1) :69-81.
- [19] 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.
- [20] Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954 [J]. J Clinical Oncol, 2010, 28(35) :5210-5218.
- [21] Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13) :1715-1721.
- [22] Terashima M, Iwasaki Y, Mizusawa J, et al. Randomized phase III trial of gastrectomy with or without neoadjuvant S-1 plus cisplatin for type 4 or large type 3 gastric cancer, the short-term safety and surgical results: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0501) [J]. Gastric cancer, 2019, 22(5) :1044-1052.
- [23] Van Den Ende T, Abe Nijenhuis FA, Van Den Boorn HG, et al. COMplot, a graphical presentation of complication profiles and adverse effects for the curative treatment of gastric cancer: A systematic review and meta-Analysis [J]. Front Oncol, 2019, 9 :684.
- [24] 胡祥. 进展期胃癌新辅助化疗后手术时机的选择 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(06) :509-512.
- [25] 杨凤娇, 郑玄中, 杨晓棠. 进展期胃癌新辅助化疗疗效评价的影像学方法研究进展 [J]. 实用医学影像杂志, 2012, 13 (2) :134-136.
- [26] Yardimci AH, Sel I, Bektas CT, et al. Computed tomography texture analysis in patients with gastric cancer: A quantitative imaging biomarker for preoperative evaluation before neoadjuvant chemotherapy treatment [J]. Jpn J Radiol, 2020, 38(6) :553-560.
- [27] Chen C, Dong H, Shou C, et al. The correlation between computed tomography volumetry and prognosis of advanced gastric cancer

- treated with neoadjuvant chemotherapy [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 759-768.
- [28] Schneider PM, Eshmuminov D, Rordorf T, et al. (18) FDG-PET-CT identifies histopathological non-responders after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric and cardia cancer: cohort study [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 548.
- [29] 李豪杰, 张启, 陈凌, 等. 诊断性腹腔镜对于胃癌治疗策略选择的意义 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(2): 195-199.
- [30] Li Y, Ma FH, Xue LY, et al. Neoadjuvant chemotherapy vs upfront surgery for gastric signet ring cell carcinoma: A retrospective, propensity score-matched study [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(8): 818-827.
- [31] Messager M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, et al. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: A multicenter comparative study [J]. *Ann Surg*, 2011, 254(5): 684-693.
- [32] Liu Y, Zhang KC, Huang XH, et al. Timing of surgery after neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: Impact on outcomes [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(2): 257-265.
- [33] Chen M, Chen Z, Xu M, et al. Impact of the time interval from neoadjuvant chemotherapy to surgery in primary ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients [J]. *J Cancer*, 2018, 9(21): 4087-4091.
- [34] Kumazu Y, Oba K, Hayashi T, et al. Relationship between the waiting times for surgery and survival in patients with gastric cancer [J]. *World J Surg*, 2020, 44(4): 1209-1215.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对统计学处理的有关要求

1. 科研设计:应交代科研方法的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横表目(三线表),并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 *t* 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单线性回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 *t* 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 *q* 检验等),应尽可能给出统计量的具体值(如 $t = 3.454$, $\chi^2 = 4.682$, $F = 6.791$ 等)和具体的 *P* 值(如 $P = 0.023$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 置信区间。