

# 新辅助化疗对进展期胃癌手术的安全性分析

宋庆志<sup>1,2</sup>, 颜畅<sup>2</sup>, 李粤<sup>2</sup>, 马亚辉<sup>1,2</sup>, 李冠<sup>2</sup>, 敖胜<sup>2</sup>, 吕国庆<sup>1,2,\*</sup>

1. 安徽医科大学北京大学深圳医院临床学院, 广东 深圳 518036

2. 北京大学深圳医院 胃肠外科, 广东 深圳 518036

**【摘要】** 目的 比较进展期胃癌患者在术前接受新辅助化疗后对术后近期并发症的影响。方法 回顾性分析了北京大学深圳医院胃肠外科在2015–2020年接受胃癌根治术的进展期胃癌患者222例,根据患者接受治疗方式的不同分为直接手术组(159例),新辅助化疗患者为新辅助化疗组(63例)。手术组采用倾向评分匹配及多元回归模型方法控制混杂因素,匹配后比较两组的手术安全性,主要观察结果是术后近期并发症的发生率,包括术后并发症的Clavien–Dindo分级和分类;次要观察结果是手术时间、术中出血量、拔出引流管时间、排气时间、进食时间、排便时间、术后住院时间及总花费等。结果 经过倾向评分匹配后,新辅助化疗组和直接手术组各60例患者纳入最终的数据分析。与直接手术组相比,新辅助化疗组的术后近期并发症的发生率显著降低(13.33%比36.67%, $P=0.003$ ),且明显减少Ⅰ~Ⅱ级术后近期并发症(1.67%比11.67%, $P=0.028$ )。在单因素分析中,pT分期中的T<sub>4a</sub>期患者与T<sub>3</sub>期患者相比、临床病理分期中的C期患者与A期患者相比,都增加了术后并发症的风险( $OR=1.38, 95\%CI 1.19\sim 3.24, P=0.041$ 和 $OR=1.61, 95\%CI 1.14\sim 2.64, P=0.035$ )。在多因素分析中,不纳入任何协变量,纳入pN、纳入全部协变量后,患者术前予以新辅助化疗与术后发生近期并发症的风险分别为0.27(0.11~0.66,  $P=0.004$ )、0.25(0.10~0.65,  $P=0.004$ )、0.18(0.06~0.60,  $P=0.005$ )。在次要观察结果中,与直接手术组相比,新辅助化疗组患者在术后住院时间[(11.15±3.51)d比(13.78±6.57)d,  $P=0.007$ ]、排气时间[(3.12±0.76)d比(3.60±0.74)d,  $P<0.001$ ]、进食时间[(5.13±1.58)d比(6.10±2.22)d,  $P=0.007$ ]、排便时间[(5.18±1.40)d比(6.80±2.75)d,  $P<0.001$ ]、拔出引流管时间[(7.48±1.67)d比(9.63±5.98)d,  $P=0.008$ ]明显缩短,在术中出血量[(199.67±134.44)ml比(335.50±291.61)ml,  $P=0.001$ ]和总花费[(81 449.00±18471.07)元比(100 207.68±29 682.41)元,  $P<0.001$ ]明显减少,且差异有统计学意义。结论 与直接手术组患者相比,接受新辅助化疗后显著减少进展期胃癌术后近期并发症的发生率,可明显降低术后Ⅰ~Ⅱ级近期并发症的风险;且具有术中出血量少、术后恢复快、住院费用低、进食及排便时间短等短期疗效优势。

**【关键词】** 进展期胃癌; 新辅助化疗; 近期并发症; 倾向评分匹配

## Safety analysis of neoadjuvant chemotherapy in operation for advanced gastric cancer

Song Qingzhi<sup>1,2</sup>, Yan Chang<sup>2</sup>, Li Yue<sup>2</sup>, Ma Yahui<sup>1,2</sup>, Li Guan<sup>2</sup>, Ao Sheng<sup>2</sup>, Lyu Guoqing<sup>1,2\*</sup>

1. Peking University Shenzhen Hospital, Clinical College of Anhui Medical University, Shenzhen 518036, Guangdong, China

2. Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong, China

Corresponding author: Lyu Guoqing, E-mail: 0821@pkusz.com

**【Abstract】 Objective** The purpose of this study was to compare the effect of preoperative neoadjuvant chemotherapy on postoperative near-term complications in patients with advanced gastric cancer. **Method** A retrospective analysis was performed on 222 patients with advanced gastric cancer who received radical gastrectomy from January 2015 to December 2020 in the Department of Gastrointestinal Surgery of Peking University Shenzhen Hospital. Patients undergoing direct surgery were selected as the control group, and the confounding was controlled by the method of propensity score matching and multiple regression model. After

基金项目: 1. 国家自然科学基金(81903047); 2. 广东省医学科研基金(A2021152); 3. 深圳市医疗卫生三名工程(SZSM201612051)

\* 通信作者: 吕国庆, E-mail: 0821@pkusz.com

matching, the surgical safety of the two groups was compared. The main observation indicator was the incidence of short-term postoperative complications in the two groups, including the Clavien-Dindo grade and classification of postoperative complications. Secondary observation results were operation time, intraoperative blood loss, postoperative drainage tube removal time, exhaust time, feeding time, defecation time, postoperative hospital stay and total cost, etc. **Result** A total of 222 patients were enrolled in this study, including 159 patients in the direct surgery group and 63 patients in the neoadjuvant chemotherapy group. After propensity score matching, 60 patients in the neoadjuvant chemotherapy group and 60 in the direct surgery group were included in the final data analysis. Compared with the direct surgery group, the incidence of short-term postoperative complications was significantly reduced in the neoadjuvant chemotherapy group (13.33% vs 36.67%,  $P=0.003$ ), and the incidence of grade - postoperative complications was significantly reduced (1.67% vs 11.67%,  $P=0.028$ ). In univariate analysis,  $T_{4a}$  patients in pT stage compared with  $T_3$  patients and IIIc patients in clinicopathological stage compared with IIA patients had an increased risk of postoperative complications, with odds ratios (OR) (95% CI) of 1.38 (1.19-3.24,  $P=0.041$ ) and 1.61 (1.14-2.64,  $P=0.035$ ), respectively. In the multi-factor analysis, without including any covariable, including pN, including all covariables, The odds ratio (95% CI) between preoperative neoadjuvant chemotherapy and postoperative recent complications were 0.27 (0.11-0.66,  $P=0.004$ ), 0.25 (0.10-0.65,  $P=0.004$ ), 0.18(0.06-0.60,  $P=0.005$ ), respectively. Among the secondary observations, patients in the neoadjuvant chemotherapy group had longer postoperative hospital stay [(11.15±3.51)d vs (13.78 ± 6.57)d,  $P=0.007$ ] and exhaust time [(3.12± 0.76 )d vs (3.60±0.74)d,  $P<0.001$ ], feeding time [(5.13±1.58)d vs (6.10±2.22)d,  $P=0.007$ ], defecation time [(5.18±1.40)d vs (6.80±2.75)d,  $P<0.001$ ], drainage tube removal time/day [(7.48±1.67)d vs (9.63±5.98)d,  $P=0.008$ ], intraoperative blood loss [(199.67±134.44)ml vs (335.50±291.61)ml,  $P=0.001$ ] and total cost [(81 449.00±18 471.07)yuan vs (100 207.68±29 682.41),  $P<0.001$ ]yuan, and the difference was statistically significant. **Conclusion** Compared with the direct surgery group, neoadjuvant chemotherapy significantly reduced the incidence of postoperative near-term complications of advanced gastric cancer, and significantly reduced the risk of postoperative near-term complications of grade - . Moreover, it has the advantages of short term efficacy, such as less intraoperative blood loss, fast postoperative recovery, low hospitalization cost, fast feeding and defecation time.

**【Key words】** Advanced gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Near-term complications; Propensity score matching

国际癌症研究机构编制的全球 2020 年癌症发病率和死亡率估计值显示胃癌在全球发病率和死亡率中分别排名第五和第四<sup>[1]</sup>。在中国,2018 年新增癌症病例 430 万例,新增癌症死亡病例 290 万例,消化道肿瘤占癌症总死亡人数的 36.4%,其中胃癌占 13.6%<sup>[2]</sup>,50%的胃癌患者在确诊时已是进展期胃癌。

进展期胃癌也称中晚期胃癌,指癌组织浸润程度超过黏膜下层,进入肌层或已穿过肌层达浆膜层。在进展期胃癌的患者治疗中,目前已经建立了以手术为主的综合治疗模式,即胃癌根治性切除辅以术前和术后的化疗、放疗、免疫治疗<sup>[3]</sup>。新辅助化疗对于改善进展期胃癌总体疗效有重要作用,它可以通过降低肿瘤的分期、消除微转移、快速改善肿瘤相关症状来改善可切除的进展期胃癌患者的预后<sup>[4,5]</sup>。

虽然新辅助化疗对可切除的进展期胃癌患者有很多益处,但是化疗药物本身对机体也会产生如肝损伤、化疗相关的心血管疾病等毒副作用<sup>[6]</sup>。有学者提出术前化疗相关的毒性和较差的营养状况是否会恶化患者的总体健康状况,进而导致比直接手术的患者发生更高的术后并发症的风险,降低手术安全性<sup>[7]</sup>。新辅助化疗是否会增加可切除的进展期胃癌患者术后并发症的风险和较低的手术安全性尚不清楚。有研究发现,新辅助化疗不会增加术后并发症的发生率<sup>[8]</sup>,但是,在同一研究团队的另一项工作中,观察到新辅助化疗与早期发生较高术后并发症的风险之间存在相关性<sup>[9]</sup>。

因此,本研究目的是通过对比探讨新辅助化疗对可切除进展期胃癌患者的手术安全性的影响。选择直接手术的患者为对照组,采用倾向评分匹配及多元回归模型方法控制混杂因素,匹配后

比较两组的手术安全性,主要观察结果是两组的术后近期并发症的发生率,包括并发症的 Clavien-Dindo 分级和分类;次要观察结果是两组的手术时间、术中出血量、拔出引流管时间、排气时间、进食时间、排便时间、术后住院时间及总花费等。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用回顾性的研究方法进行分析,使用倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)的方法用于确定具有相似基线特征的患者队列。

收集 2015 年 1 月至 2020 年 12 月在北京大学深圳医院胃肠外科诊断为可切除的进展期胃癌并接受胃癌根治术以及 D<sub>2</sub> 淋巴结清扫术的患者。根据患者接受治疗方式的不同分为直接手术组(手术组),新辅助化疗联合手术组(新辅助化疗组),见图 1 的流程图。

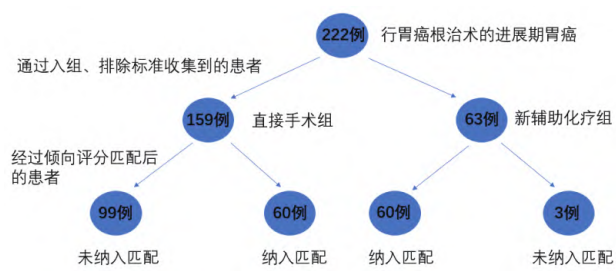


图 1 研究设计流程图

其中入组患者的病例标准:①年龄 18~80 岁;②在我院行胃癌根治术以及 D<sub>2</sub> 淋巴结清扫术;③经病理及影像学证实的可切除局部进展期胃癌患者(cT<sub>3-4a</sub>N+M<sub>0</sub>);④患者无严重肝、肾功能障碍;⑤临床信息完整。排除标准:①无法耐受手术[肺功能检查第一秒用力呼气量(forced expiratory volume in first second, FEV<sub>1</sub>)<预计值 50%,近 6 个月患有严重心脑血管疾病者,中重度肾功能损伤者];既往上腹部手术史(腹腔镜胆囊切除史除外);既往接受过胃部手术:包括诊断胃癌的内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)等;②严重未控制感染者,器官移植需要服用免疫抑制剂者,需要进行其他疾病的同期手术治疗;③因肿瘤急症(出血、穿孔、梗阻)需急诊手术;④有未控制的癫痫、中枢神经系统疾病或精神障碍史者;⑤妊娠或哺乳妇女;⑥新辅助化疗后临床评效为进展;⑦术中/术后证实的其他器官转移

来的胃癌病例;⑧术中/术后证实的 T<sub>4b</sub>,或侵犯十二指肠的肿瘤者;⑨入选后术前突发严重并发症(不能耐受手术或麻醉),不适合或不能按计划实施研究者;⑩患者由于其他病情变化,需行其他疾病治疗者。

## 1.2 研究方法

### 1.2.1 化疗组的化疗方案

SOX(奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注;第 1 天;替吉奥 40 mg/m<sup>2</sup> 口服;第 1~14 天)、X-ELOX(奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注;第 1 天;卡培他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> 口服;第 1~14 天)、紫杉醇(120~175 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注;第 1 天或分为第 1 天、第 8 天)联合卡培他滨(1000 mg/m<sup>2</sup> 口服;第 1 天至第 14 天)方案化疗,3 种方案均以 3 周为 1 个周期,每例患者接受 4~6 个周期的术前化疗<sup>[10-12]</sup>。所有患者于末次化疗结束后 2~4 周接受手术治疗。

### 1.2.2 围手术期处理

#### 1.2.2.1 术前准备

纠正贫血、低蛋白、水电解质、酸碱代谢紊乱,改善患者应激状态,使两组患者在术前血红蛋白在 90 g/L 以上、血清白蛋白在 35 g/L 以上;术前 1 晚口服 2 袋复方聚乙二醇电解质散[(商品名和爽)68.56 g/袋,配制成 2 L 的溶液以每小时 1 L 的速度口服]清洁胃肠道,手术前禁食 12 h,禁水 8 h。

#### 1.2.2.2 手术方式

全身麻醉插管后,术区消毒。手术方式根据肿瘤所在的部位选择不同的手术方式<sup>[13]</sup>。病变位于胃窦,属于远端胃癌,实行远端胃癌根治术,切除胃的 3/4~4/5,幽门下 3~4 cm 切断十二指肠,距癌灶边缘至少 5 cm 切断胃,同时淋巴结清扫达 D<sub>2</sub>,切除大小网膜、横结肠系膜前页与胰腺被膜;消化道重建可选择 Billroth Ⅰ 式胃十二指肠吻合、Billroth Ⅱ 式胃十二指肠吻合、Roux-en-Y 胃空肠吻合。病变位于贲门、胃体或胃上 1/3,属于近端胃癌,实行根治性全胃切除,同样淋巴结清扫达 D<sub>2</sub>,消化道重建行食管空肠 Roux-en-Y 吻合<sup>[14]</sup>。术者均为同一个手术团队。

#### 1.2.2.3 术后治疗

术后予以预防性使用抗生素、抑酸、营养、补液等对症支持治疗,术后第 1 天、3 天、5 天复查感染指标、电解质及白蛋白,术后常规定期换药,当天的腹腔引流液少于 30 ml 时,则拔出腹腔引流管。

#### 1.2.2.4 术后随访

术后住院时间超过 30 d 的以出院时间为随访终点。术后住院时间未超过 30 d

的以术后第30天为随访终点,通过反院复查、电话等方式进行,观察患者术后30d内是否有近期并发症的发生。

**1.3 资料收集及质量控制** 本研究搜集、整理了患者的以下资料:一般情况及生理特征,包括性别、年龄、年龄校正查尔森合并症指数(Age-adjusted Charlson Comorbidity Index,ACCI)<sup>[16-19]</sup>、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists,ASA)分级<sup>[20]</sup>、手术前体质量指数(body mass index, BMI)。手术因素,包括手术时间、手术方式、手术范围、消化道重建方式、根治度、术中出血量及是否输血及总住院时间、术后排气排便及进食时间、术后近期并发症。肿瘤特征(所有肿瘤的组织学分期均基于第6版国际抗癌联盟的TNM分类系统进行分期),肿瘤位置、Lauren分型、pT、pN及临床病理分期<sup>[21]</sup>。本研究的并发症定义为发生的任何偏离正常术后发展过程的不良事件。本文主要研究分析术后近期并发症的发生情况及严重程度,本研究中近期并发症的定义为术后30d内或住院期间(无论是否超过术后30d)发生的并发症,并将术后出现的近期并发症按照2009年改良版Clavien-Dindo分类系统进行分级,所有发生的并发症将被分为5级<sup>[22]</sup>。如果1例患者出现多种并发症,则记录较高级别的。

**1.4 统计学方法** 使用易侖软件(www.empowerstats.com, X&Y solutions, inc. Boston, Massachusetts; Version 2.0)和R(http://www.r-project.org; The R Foundation; version 3.4.3)软件用于数据分析。正态分布的计量资料用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;非正态分布的计量资料用中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较非参数检验。计数资料用卡方或者Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。为了探讨术前新辅助化疗和术后发生近期并发症的关系建立了单变量和多变量二元逻辑回归模型(Logistic回归模型),以及使用分层二元Logistic回归模型进行术前新辅助化疗与术后发生近期并发症之间关系的亚组分析。

## 2 结果

**2.1 人群特征** 通过纳入和排除标准进行筛选,共有222例患者纳入研究,直接手术组159例,新辅助化疗组63例;之后进行倾向评分匹配,其中有

3例新辅助化疗组的患者无法匹配,最后共有120例患者被纳入最终数据分析,新辅助化疗组和直接手术组各60例患者。如表1所示,未倾向评分匹配之前,两组不同性别患者术后近期并发症发生率差异有统计学意义( $P=0.021$ ),经过倾向评分匹配后,两组患者在性别、年龄、ACCI、BMI、ASA评分、肿瘤位置、Lauren分型、pT、pN、临床病理分期、手术方式、手术范围、消化道重建方式上均无差异( $P>0.05$ )。倾向评分匹配后,直接手术组和新辅助化疗组的术后近期并发症的发生率分别为36.67%、13.33%,差异有统计学意义( $P=0.003$ ),且明显减少~级术后并发症的风险(11.67%比1.67%, $P=0.028$ )。

**2.2 术后近期并发症的发生情况** 本研究未发生b级和级并发症。在级并发症中,最常发生的是切口渗液、液化,直接手术组4例(6.67%),新辅助化疗组2例(3.33%),其次是术后疼痛,直接手术组2例(3.33%),新辅助化疗组(5.00%)。在级并发症中,直接手术组9例(15.00%),其中消化道出血、腹水或脓肿形成、吻合口瘘各2例(3.33%),心律失常、肺部感染、胰瘘各1例(1.67%);新辅助化疗组2例(3.33%),尿路感染和肺部感染各1例(1.67%)。在级并发症中,直接手术组5例(8.33%),其中a级4例(6.67%),包括腹水或脓肿形成2例(3.33%),胃瘫和吻合口瘘各1例(1.67%),b级发生消化道出血1例(1.67%),腹水或脓肿形成、吻合口瘘,均在超声介入下行穿刺置管后得到治愈;1例胃瘫在行放置鼻空肠营养管1周后得到恢复;1例消化道出血患者再次在全身麻醉下行手术治疗,术后直接转到病房;新辅助化疗组1例,是a级中的胸腔积液,未发生b级并发症。胸腔积液在超声介入下行穿刺置管后治愈。在级并发症中,直接手术组2例(3.33%),均为a级并发症,严重肺部感染和吻合口出血、腹腔感染各1例(1.67%),无b级并发症,1例吻合口出血、腹腔感染的患者再次行手术治疗,术后转入外科重症监护病房(intensive care unit, ICU);1例因呼吸衰竭的患者转入外科ICU治疗;新辅助化疗组未发生级并发症。本研究数据显示,与直接手术相比,新辅助化疗可显著减少术后近期并发症的发生率( $P<0.05$ ),明显降低术后、级近期并发症的风险( $P<0.05$ )。

**2.3 术后近期并发症的单因素分析** 在单因素

表1 倾向评分匹配前后行胃癌根治术的进展期胃癌患者的基线特征

| 基线特征                                     | 匹配前         |             |       | 匹配后         |             |       |
|--|-------------|-------------|-------|-------------|-------------|-------|
|  | 直接手术组       | 新辅助化疗组      | P值    | 直接手术组       | 新辅助化疗组      | P值    |
| 例数(例)                                    | 159         | 63          |       | 60          | 60          |       |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)                   | 59.70±11.97 | 56.30±10.71 | 0.051 | 59.10±11.13 | 56.87±10.56 | 0.262 |
| BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> ) | 21.91±2.90  | 21.56±2.96  | 0.427 | 21.65±3.04  | 21.58±2.99  | 0.901 |
| ACCI( $\bar{x}\pm s$ ,分)                 | 4.03±1.36   | 3.70±1.70   | 0.128 | 3.93±1.29   | 3.73±1.71   | 0.509 |
| 肿瘤位置[例(%)]                               |             |             | 0.917 |             |             | 0.653 |
| 贲门                                       | 55(34.59)   | 21(33.33)   |       | 23(38.33)   | 20(33.33)   |       |
| 胃体                                       | 33(20.75)   | 12(19.05)   |       | 14(23.33)   | 12(20.00)   |       |
| 幽门                                       | 71(44.65)   | 30(47.62)   |       | 23(38.33)   | 28(46.67)   |       |
| 性别[例(%)]                                 |             |             | 0.021 |             |             | 0.453 |
| 男  | 114(71.70)  | 35(55.56)   |       | 39(65.00)   | 35(58.33)   |       |
| 女  | 45(28.30)   | 28(44.44)   |       | 21(35.00)   | 25(41.67)   |       |
| 手术方式[例(%)]                               |             |             | 0.283 |             |             | 0.849 |
| 腹腔镜                                      | 91(57.23)   | 41(65.08)   |       | 39(65.00)   | 38(63.33)   |       |
| 开腹                                       | 68(42.77)   | 22(34.92)   |       | 21(35.00)   | 22(36.67)   |       |
| 手术范围[例(%)]                               |             |             | 0.984 |             |             | 0.855 |
| 全胃                                       | 81(50.94)   | 32(50.79)   |       | 32(53.33)   | 31(51.67)   |       |
| 远端胃                                      | 78(49.06)   | 31(49.21)   |       | 28(46.67)   | 29(48.33)   |       |
| 消化道重建方式[例(%)]                            |             |             | 0.568 |             |             | 0.710 |
| Billroth                                 | 48(30.19)   | 23(36.51)   |       | 17(28.33)   | 21(35.00)   |       |
| Billroth                                 | 30(18.87)   | 9(14.29)    |       | 11(18.33)   | 9(15.00)    |       |
| Rou-en-Y                                 | 81(50.94)   | 31(49.21)   |       | 32(53.33)   | 30(50.00)   |       |
| ASA分级[例(%)]                              |             |             | 0.227 |             |             | 0.112 |
| I级                                       | 45(28.30)   | 20(31.75)   |       | 23(38.33)   | 18(30.00)   |       |
| II级                                      | 102(64.15)  | 42(66.67)   |       | 32(53.33)   | 41(68.33)   |       |
| III级                                     | 12(7.55)    | 1(1.59)     |       | 5(8.33)     | 1(1.67)     |       |
| pT分期[例(%)]                               |             |             | 0.581 |             |             | 0.356 |
| T <sub>3</sub> 期                         | 67(42.14)   | 24(38.10)   |       | 28(46.67)   | 23(38.33)   |       |
| T <sub>4a</sub> 期                        | 92(57.86)   | 39(61.90)   |       | 32(53.33)   | 37(61.67)   |       |
| pN分期[例(%)]                               |             |             | 0.257 |             |             | 0.273 |
| N <sub>0</sub> 期                         | 21(13.21)   | 15(23.81)   |       | 6(10.00)    | 13(21.67)   |       |
| N <sub>1</sub> 期                         | 28(17.61)   | 11(17.46)   |       | 15(25.00)   | 10(16.67)   |       |
| N <sub>2</sub> 期                         | 46(28.93)   | 14(22.22)   |       | 17(28.33)   | 14(23.33)   |       |
| N <sub>3</sub> 期                         | 64(40.25)   | 23(36.51)   |       | 22(36.67)   | 23(38.33)   |       |
| 临床病理分期[例(%)]                             |             |             | 0.054 |             |             | 0.214 |
| A期                                       | 17(10.69)   | 7(11.11)    |       | 6(10.00)    | 6(10.00)    |       |
| B期                                       | 13(8.18)    | 14(22.22)   |       | 5(8.33)     | 12(20.00)   |       |
| A期                                       | 40(25.16)   | 10(15.87)   |       | 19(31.67)   | 10(16.67)   |       |
| B期                                       | 44(27.67)   | 16(25.40)   |       | 16(26.67)   | 16(26.67)   |       |
| C期                                       | 45(28.30)   | 16(25.40)   |       | 14(23.33)   | 16(26.67)   |       |
| Lauren分型[例(%)]                           |             |             | 0.597 |             |             | 0.644 |
| 肠型                                       | 55(34.59)   | 24(38.10)   |       | 19(31.67)   | 23(38.33)   |       |
| 弥漫型                                      | 58(36.48)   | 25(39.68)   |       | 23(38.33)   | 23(38.33)   |       |
| 混合型                                      | 46(28.93)   | 14(22.22)   |       | 18(30.00)   | 14(23.33)   |       |
| 是否发生术后并发症[例(%)]                          |             |             | 0.003 |             |             | 0.003 |
| 否  | 108(67.92)  | 55(87.30)   |       | 38(63.33)   | 52(86.67)   |       |
| 是  | 51(32.08)   | 8(12.70)    |       | 22(36.67)   | 8(13.33)    |       |
| ~级并发症[例(%)]                              |             |             | 0.053 |             |             | 0.028 |
| 未发生                                      | 145(91.19)  | 62(98.41)   |       | 53(88.33)   | 59(98.33)   |       |
| 发生                                       | 14(8.81)    | 1(1.59)     |       | 7(11.67)    | 1(1.67)     |       |

分析时,调整了性别、年龄、BMI后,术前化疗是术后发生近期并发症的保护因素[OR(95%CI)为0.27(0.11~0.66), $P=0.004$ ]。pT分期中T<sub>4a</sub>期患者与T<sub>3</sub>期患者相比、临床病理分期中的C期患者与A期患者相比,术后并发症的风险增加[OR(95%CI)分别为1.38(1.19~3.24), $P=0.041$ 和1.61(1.14~2.64), $P=0.035$ ]。在本研究中,pT分期和临床病理分期均为术后近期并发症的危险因素。

2.4 术后近期并发症的多个回归分析 在本研究中,建立了3个模型来检验术前是否予以新辅助化疗与术后近期并发症的独立关系(多变量二元逻辑回归)。模型1不纳入任何协变量。模型2纳入:pN(根据给定协变量小于10.0%的标准化差异表明不平衡相对较小)。模型3纳入协变量:性别、年龄、ACCI、BMI、ASA评分、肿瘤位置、Lauren分型、pT、pN、临床病理分期、手术方式、手术范围、消化道重建方式,即全调整。在模型1、2、3中,患者术前予以新辅助化疗可明显降低术后近期并发症的发生率。

2.5 术后近期并发症的亚组分析 将性别、年龄、ACCI、BMI、ASA评分、肿瘤位置、Lauren分型、pT、pN、临床病理分期、手术方式、手术范围、消化

道重建方式等作为分层变量,观察到术前予以新辅助化疗与术后发生近期并发症的关系存在显

表3 进展期胃癌患者术后近期并发症的单因素分析(Logistic回归分析)

| 变量                | OR(95%CI)        | P值    |
|-------------------|------------------|-------|
| 术前化疗              |                  |       |
| 否                 | 1.0              |       |
| 是                 | 0.27(0.11~0.66)  | 0.004 |
| 性别                |                  |       |
| 男                 | 1.0              |       |
| 女                 | 0.91(0.39~2.14)  | 0.828 |
| 年龄                | 1.02(0.98~1.06)  | 0.327 |
| BMI               | 0.90(0.78~1.04)  | 0.151 |
| 肿瘤位置              |                  |       |
| 贲门                | 1.0              |       |
| 胃体                | 1.22(0.43~3.45)  | 0.705 |
| 幽门                | 0.43(0.16~1.16)  | 0.096 |
| ASA分级             |                  |       |
| I级                | 1.0              |       |
| II级               | 1.45(0.57~3.69)  | 0.434 |
| III级              | 4.12(0.70~24.39) | 0.118 |
| pT分期              |                  |       |
| T <sub>3</sub> 期  | 1.0              |       |
| T <sub>4a</sub> 期 | 1.38(1.19~3.24)  | 0.041 |
| pN分期              |                  |       |
| N <sub>0</sub> 期  | 1.0              |       |
| N <sub>1</sub> 期  | 1.32(0.35~4.94)  | 0.683 |
| N <sub>2</sub> 期  | 0.82(0.22~3.07)  | 0.764 |
| N <sub>3</sub> 期  | 0.80(0.23~2.76)  | 0.724 |
| 临床病理分期            |                  |       |
| A期                | 1.0              |       |
| B期                | 0.43(0.08~2.42)  | 0.337 |
| Lauren分型          |                  |       |
| A期                | 0.76(0.18~3.25)  | 0.713 |
| B期                | 0.67(0.16~2.82)  | 0.582 |
| C期                | 1.61(1.14~2.64)  | 0.035 |
| Lauren分型          |                  |       |
| 肠型                | 1.0              |       |
| 弥漫型               | 1.44(0.54~3.84)  | 0.461 |
| 混合型               | 1.22(0.41~3.63)  | 0.718 |
| 手术方式              |                  |       |
| 腹腔镜               | 1.0              |       |
| 开腹                | 1.27(0.54~2.97)  | 0.583 |
| 手术范围              |                  |       |
| 全胃                | 1.0              |       |
| 远端胃               | 0.55(0.24~1.30)  | 0.173 |
| 消化道重建方式           |                  |       |
| B1式               | 1.0              |       |
| B2式               | 1.11(0.28~4.35)  | 0.884 |
| Rou-en-Y          | 1.96(0.73~5.22)  | 0.180 |
| ACCI/分            | 1.15(0.89~1.50)  | 0.285 |

注:调整变量有性别、年龄、BMI。

表2 术后近期并发症的具体Clavien-Dindo分级[例(%)]

| 近期并发症      | 直接手术组   | 新辅助化疗组  |
|------------|---------|---------|
| I级         |         |         |
| 切口渗液、液化    | 4(6.67) | 2(3.33) |
| 术后疼痛       | 2(3.33) | 3(5.00) |
| II级        |         |         |
| 尿路感染       | 0(0)    | 1(1.67) |
| 消化道出血      | 2(2.33) | 0(0)    |
| 心律失常       | 1(1.67) | 0(0)    |
| 肺部感染       | 1(1.67) | 1(1.67) |
| 腹水或脓肿形成    | 2(3.33) | 0(0)    |
| 胰瘘         | 1(1.67) | 0(0)    |
| 吻合口瘘       | 2(3.33) | 0(0)    |
| III级       |         |         |
| a级         |         |         |
| 腹水或脓肿形成    | 2(3.33) | 0(0)    |
| 胸腔积液       | 0(0)    | 1(1.67) |
| 胃瘫         | 1(1.67) | 0(0)    |
| 吻合口漏       | 1(1.67) | 0(0)    |
| b级         |         |         |
| 消化道出血      | 1(1.67) | 0(0%)   |
| IV级        |         |         |
| 严重肺部感染     | 1(1.67) | 0(0)    |
| 吻合口出血、腹腔感染 | 1(1.67) | 0(0)    |

表4 术后近期并发症的多因素回归分析

| 项目 | 模型1              |       | 模型2              |       | 模型3              |       |
|----|------------------|-------|------------------|-------|------------------|-------|
|    | OR(95%CI)        | P值    | OR(95%CI)        | P值    | OR(95%CI)        | P值    |
| 化疗 |                  |       |                  |       |                  |       |
| 否  | 1.0              |       | 1.0              |       | 1.0              |       |
| 是  | 0.27(0.11, 0.66) | 0.004 | 0.25(0.10, 0.65) | 0.004 | 0.18(0.06, 0.60) | 0.005 |

说明:模型1不调整任何协变量;模型2调整变量:pN;模型3调整变量:性别、年龄、ACCI、BMI、ASA评分、肿瘤位置、Lauren分型、pT、pN、临床病理分期、手术方式、手术范围、消化道重建方式。

著差异( $P<0.05$ )(表5)。进一步在不同分层中研究术前新辅助化疗与术后发生近期并发症之间的关系,在性别、年龄、ACCI、BMI、ASA评分、Lauren分型、pT、pN、临床病理分期、手术方式、手术范围、消化道重建方式等变量中,各个分层中都显示新辅助化疗对术后并发症影响的方向是一致的,表明本研究的结果较稳定。

2.6 倾向评分匹配的次要观察结果研究 在本次研究中,我们也评估了一些次要结果,以分析和探讨术前新辅助化疗对手术安全性的潜在影响,具体观察的指标有:手术时间、术中出血量、术中是否输血、手术根治度、排气时间、进食时间、排便时间、拔出引流管时间、术后住院时间、总花费。与直接手术组相比,新辅助化疗组患者在术后住院时间、进食时间、排便时间、拔出引流管时间方面明显缩短,在术中出血量和总花费方面明显减少;在排便时间方面,两组有统计学意义,但是无现实临床意义;在手术时间、术中是否输血方面,两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

胃癌是最具异质性的肿瘤之一,具有较高的发病率和死亡率。新辅助化疗也称为术前化疗,是指在恶性肿瘤局部治疗、手术或放疗之前进行的全身或局部化疗。

为了降低选择性偏倚效应,减少先前研究设计中发现的混淆,本研究选择了与手术前未接受任何形式化疗的患者进行配对研究,表现出与新辅助化疗组的患者相同的临床和病理特征。本研究经过倾向性评分匹配后,与直接手术组相比,新辅助化疗组的术后近期并发症的发生率显著降低(13.33%比36.67%, $P=0.003$ ),且明显减少~级术后近期并发症(1.67%比11.67%, $P=0.028$ ),且两组均无术后死亡病例。据有关研究显示胃癌患者行单纯开腹手术治疗的术后近期并发症的发生率为8.1%~39%,~级并发症的发生率为

表5 术后近期并发症的分层分析

| 项目                            | 例数(例) | OR(95%CI)        | 交互作用的P值 |
|-------------------------------|-------|------------------|---------|
| 性别                            |       |                  | 0.314   |
| 男                             | 74    | 0.36(0.11~1.15)  |         |
| 女                             | 46    | 0.11(0.02~0.67)  |         |
| 年龄                            |       |                  | 0.847   |
| 25~59岁                        | 59    | 0.30(0.08~1.16)  |         |
| 60~79岁                        | 61    | 0.24(0.07~0.89)  |         |
| 肿瘤位置                          |       |                  | 0.159   |
| 贲门                            | 43    | 0.24(0.05~1.12)  |         |
| 胃体                            | 26    | 1.11(0.20~6.28)  |         |
| 幽门                            | 51    | 0.08(0.01~0.76)  |         |
| 手术范围                          |       |                  | 0.863   |
| 全胃                            | 63    | 0.24(0.07~0.81)  |         |
| 远端胃                           | 57    | 0.32(0.07~1.50)  |         |
| 消化道重建方式                       |       |                  | 0.955   |
| B1式                           | 38    | 0.26(0.04~1.72)  |         |
| B2式                           | 20    | 0.26(0.01~8.29)  |         |
| Rou-en-Y                      | 62    | 0.25(0.07~0.82)  |         |
| ASA分级                         |       |                  | 0.599   |
| 级                             | 41    | 0.40(0.07~2.49)  |         |
| 级                             | 73    | 0.24(0.08~0.75)  |         |
| 级                             | 6     | 0.00(0.00~Inf)   |         |
| BMI                           |       |                  | 0.586   |
| 15.60~21.30 kg/m <sup>2</sup> | 60    | 0.28(0.08~0.95)  |         |
| 21.40~32.90 kg/m <sup>2</sup> | 60    | 0.15(0.02~0.87)  |         |
| pT分期                          |       |                  | 0.739   |
| T <sub>3</sub> 期              | 51    | 0.20(0.03~1.20)  |         |
| T <sub>4a</sub> 期             | 69    | 0.28(0.09~0.89)  |         |
| pN分期                          |       |                  | 0.838   |
| N <sub>0</sub> 期              | 19    | 0.12(0.01~2.13)  |         |
| N <sub>1</sub> 期              | 25    | 0.59(0.08~4.59)  |         |
| N <sub>2</sub> 期              | 31    | 0.10(0.01~1.93)  |         |
| N <sub>3</sub> 期              | 45    | 0.32(0.07~1.53)  |         |
| 临床病理分期                        |       |                  | 0.540   |
| a期                            | 12    | 0.02(0.00~11.59) |         |
| b期                            | 17    | 0.55(0.03~11.73) |         |
| a期                            | 29    | 0.10(0.01~1.71)  |         |
| b期                            | 32    | 0.08(0.00~1.42)  |         |
| c期                            | 30    | 0.58(0.09~3.65)  |         |
| Lauren分型                      |       |                  | 0.315   |
| 肠型                            | 42    | 0.18(0.02~1.54)  |         |
| 弥漫型                           | 46    | 0.65(0.16~2.64)  |         |
| 混合型                           | 32    | 0.10(0.01~1.16)  |         |
| 手术方式                          |       |                  | 0.148   |
| 腹腔镜                           | 77    | 0.45(0.14~1.44)  |         |
| 开腹                            | 43    | 0.09(0.02~0.53)  |         |
| ACCI                          |       |                  | 0.784   |
| 2~3分                          | 51    | 0.25(0.05~1.15)  |         |
| 4~11分                         | 69    | 0.30(0.09~0.98)  |         |

表6 两组患者次要结局指标对比

| 项目                           | 直接手术组                | 化疗组                 | $t/\chi^2$ 值 | P 值    |
|------------------------------|----------------------|---------------------|--------------|--------|
| 术后住院时间( $\bar{x}\pm s$ , d)  | 13.78±6.57           | 11.15±3.51          | 2.739        | 0.007  |
| 总花费( $\bar{x}\pm s$ , 元)     | 100 207.68±29 682.41 | 814 49.00±18 471.07 | 4.156        | <0.001 |
| 排气时间( $\bar{x}\pm s$ , d)    | 3.60±0.74            | 3.12±0.76           | 3.524        | <0.001 |
| 进食时间( $\bar{x}\pm s$ , d)    | 6.10±2.22            | 5.13±1.58           | 2.747        | 0.007  |
| 排便时间( $\bar{x}\pm s$ , d)    | 6.80±2.75            | 5.18±1.40           | 4.055        | <0.001 |
| 手术时间( $\bar{x}\pm s$ , min)  | 288.87±68.15         | 268.32±62.01        | 1.728        | 0.087  |
| 术中出血量( $\bar{x}\pm s$ , ml)  | 335.50±291.61        | 199.67±134.44       | 3.277        | 0.001  |
| 拔出引流管时间( $\bar{x}\pm s$ , d) | 9.63±5.98            | 7.48±1.67           | 2.681        | 0.008  |
| 输血[例(%)]                     |                      |                     | 0.486        | 0.624  |
| 否                            | 49(81.67)            | 51(85.00)           |              |        |
| 是                            | 11(18.33)            | 9(15.00)            |              |        |

2.96%~11%<sup>[23]</sup>,可以看出本研究的术后近期并发症的发生率是可以接受的。在腹部手术中,性别是术后并发症的重要危险因素。国外一项研究结果显示女性患者的术后并发症明显较高,且女性患者术后住院时间明显更长,并发症更严重( $P=0.03$ ),由此可见患者的性别会影响胃癌术后的早期术后并发症<sup>[24]</sup>。另外,国外的一项研究中对在单一机构(第一转诊中心)进行腹腔镜结直肠癌手术的连续系列患者(1316例)进行前瞻性收集的数据库(1993-2006年)的单变量和多变量分析,发现男性患者术后并发症发生率显著增加<sup>[25]</sup>;国外另外一研究回顾了247例接受根治性胃切除的老年胃癌患者,基于术前危险因素的多变量分析,男性在预测严重术后并发症方面具有统计学意义<sup>[26]</sup>。

对于胃癌术后近期并发症的相关研究中,也有研究报道称术前营养状态被证实是其重要因素<sup>[27]</sup>。国内一项研究旨在探讨BMI对胃癌术中条件、术后并发症及预后的影响,结果显示对于术后并发症,低BMI与术后发热率降低相关( $P=0.025$ )<sup>[28]</sup>;国内另外一项研究旨在探讨高BMI对胃癌根治术预后的影响。高BMI增加了术后肠痿的风险,但没有降低医院死亡的风险<sup>[29]</sup>;又一项国内的研究称,超重是胃癌术后并发症的危险因素<sup>[30]</sup>;在本研究中,我们发现BMI在两组中并没有差异,在单因素分析中也没有统计学意义,同时本研究也对BMI进行分层分析,均未发现BMI对术后近期并发症的影响,有可能是我们样本量过少的原因。

本研究的优势在于利用倾向性评分匹配的方法对化疗组和直接手术组进行匹配;而且记录的术后近期并发症详细并对其进行了分级,同时进

行了术后 ~ 级并发症的比较,这在之前的研究中是很少有的。虽然这项研究的时间跨度从2015年1月至2020年12月,但在此期间,我们机构的手术技术是一致的。由于我们研究中的新辅助化疗方案随着时间的推移而略有不同,因此任何特定方案的风险都不太可能发生<sup>[31]</sup>。本研究的两组手术都是由同一个手术团队完成,他们在开腹和腹腔镜胃切除术方面经验丰富,因此由外科医生的偏差不太可能影响到手术近期并发症的发生。

本研究仍存在不足之处。第一,这是一项单中心的回顾性研究,选择偏倚可能会影响结果。第二,本研究未纳入患者手术前和手术后的实验室指标。第三,本次研究的样本量较少,对总体的代表性较局限,因此本研究结果仍需要进行大样本量的前瞻性研究来验证。

与直接手术组患者相比,接受新辅助化疗后显著减少进展期胃癌术后近期并发症的发生率,可明显降低术后 ~ 级近期并发症的风险;且具有术中出血量少、术后恢复快、住院费用低、进食及排便时间快等短期疗效优势。新辅助化疗对进展期胃癌手术安全性的影响还有待更多的研究进一步证实。

#### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, 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] ETO K, HIKI N, KUMAGAI K, et al. Prophylactic effect of



- neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer patients with postoperative complications [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(4): 703-709.
- [4] PAOLETTI X, OBA K, BURZYKOWSKI T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis [J]. *Jama*, 2010, 303(17): 1729-1737.
- [5] SUNG E Z, ARASARADNAM R P, JARVIE E M, et al. Effects of neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer on neuro-muscular gastric function [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(12): 9989-9994.
- [6] RAMADORI G, CAMERON S. Effects of systemic chemotherapy on the liver [J]. *Ann Hepatol*, 2010, 9(2): 133-143.
- [7] WU C, WANG N, ZHOU H, et al. Effects of Neoadjuvant Chemotherapy Toxicity and Postoperative Complications on Short-term and Long-term Outcomes After Curative Resection of Gastric Cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(6): 1278-1289.
- [8] ROBB W B, MESSEGER M, GOERE D, et al. Predictive factors of postoperative mortality after junctional and gastric adenocarcinoma resection [J]. *JAMA Surg*, 2013, 148(7): 624-631.
- [9] ROBB W B, MESSEGER M, GRONNIER C, et al. High-Grade Toxicity to Neoadjuvant Treatment for Upper Gastrointestinal Carcinomas: What is the Impact on Perioperative and Oncologic Outcomes? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(11): 3632-3639.
- [10] CHONGQING T, LIUBAO P, XIAOHUI Z, et al. Cost-utility analysis of the newly recommended adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer patients in the 2011 Chinese National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer [J]. *Pharmacoeconomics*, 2014, 32(3): 235-243.
- [11] 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.
- [12] 尤昊, 赵旭辉, 魏忠, 等. 新辅助化疗在进展期胃癌中的临床应用 [J]. *安徽医学*, 2015, 36(12): 1470-1472.
- [13] SANO T, AIKO T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 97-100.
- [14] Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1): 1-19.
- [15] Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1): 1-21.
- [16] CHARLSON M, SZATROWSKI T P, PETERSON J, et al. Validation of a combined comorbidity index [J]. *J Clin Epidemiol*, 1994, 47(11): 1245-1251.
- [17] CHANG C M, YIN W Y, WEI C K, et al. Adjusted Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index Score as a Risk Measure of Perioperative Mortality before Cancer Surgery [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148076.
- [18] LIN J X, HUANG Y Q, XIE J W, et al. Association of the age-adjusted Charlson Comorbidity Index and systemic inflammation with survival in gastric cancer patients after radical gastrectomy [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(12): 2465-2472.
- [19] LÜBKE T, MÖNIG S P, SCHNEIDER P M, et al. [Does Charlson-comorbidity index correlate with short-term outcome in patients with gastric cancer?] [J]. *Zentralbl Chir*, 2003, 128(11): 970-976.
- [20] HACKETT N J, DE OLIVEIRA G S, JAIN U K, et al. ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery [J]. *Int J Surg*, 2015, 18: 184-190.
- [21] WASHINGTON K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(12): 3077-3079.
- [22] CLAVIEN P A, BARKUN J, DE OLIVEIRA M L, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2): 187-196.
- [23] TOKUNAGA M, KONDO J, TANIZAWA Y, et al. Postoperative intra-abdominal complications assessed by the Clavien-Dindo classification following open and laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(10): 1854-1859.
- [24] SAH B K, ZHU Z G, WANG X Y, et al. Post-operative complications of gastric cancer surgery: female gender at high risk [J]. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2009, 18(2): 202-208.
- [25] KIRCHHOFF P, DINCLER S, BUCHMANN P. A multivariate analysis of potential risk factors for intra- and postoperative complications in 1316 elective laparoscopic colorectal procedures [J]. *Ann Surg*, 2008, 248(2): 259-265.
- [26] KANG S C, KIM H I, KIM M G. Low Serum Albumin Level, Male Sex, and Total Gastrectomy Are Risk Factors of Severe Postoperative Complications in Elderly Gastric Cancer Patients [J]. *J Gastric Cancer*, 2016, 16(1): 43-50.
- [27] CAI M, ZENG X Y, XIONG Z, et al. [Early postoperative complications and risk factors in laparoscopic D2 radical gastrectomy for gastric cancer] [J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2019, 22(8): 742-747.
- [28] FENG F, ZHENG G, GUO X, et al. Impact of body mass index on surgical outcomes of gastric cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 151.
- [29] ZHAO W, WANG P, SUN W, et al. Effects of a high body mass index on the short-term outcomes and prognosis after radical gastrectomy [J]. *Surg Today*, 2021, 51(7): 1169-1178.
- [30] 刘晓坤. 进展期胃癌新辅助化疗后的手术安全性分析 [J]. 浙江大学, 2013.
- [31] WU L, GE L, QIN Y, et al. Postoperative morbidity and mortality after neoadjuvant chemotherapy versus upfront surgery for locally advanced gastric cancer: a propensity score matching analysis [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6011-6018.