

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

新辅助化疗后胃癌手术并发症的特点及影响因素研究进展

孙崇源, 赵东兵

引用本文:

孙崇源, 赵东兵. 新辅助化疗后胃癌手术并发症的特点及影响因素研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(11): 1046–1052.

SUN Chongyuan, ZHAO Dongbing. Characteristics and Risk Factors of Postoperative Complications in Gastric Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(11): 1046–1052.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.21.0508>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

三种方案治疗 I b2、II a2期宫颈癌患者生存状况及术后并发症的比较

Comparison of Survival and Postoperative Complication of Stage I b2–II a2 Cervical Cancer Patients Among Three Kinds of Therapeutic Regimens

肿瘤防治研究. 2019, 46(09): 825–828 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0605>

全腹腔镜与辅助腹腔镜下远端胃癌根治术的近期疗效和安全性研究

Short-term Efficacy and Safety of Total Laparoscopic and Laparoscopic-assisted Radical Gastrectomy on Distal Gastric Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(11): 900–904 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0427>

晚期上皮性卵巢癌不同治疗方案的预后影响因素分析

Prognostic Factors for Different Treatment Regimens in Advanced Epithelial Ovarian Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(10): 746–751 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.1278>

70岁以上老年浸润性乳腺癌患者的临床病理特点、治疗现状及预后分析

Clinicopathological Features, Treatment and Prognosis of Invasive Breast Cancer Patients over 70 Years Old

肿瘤防治研究. 2018, 45(04): 230–236 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0932>

达芬奇手术系统与胸腔镜在肺癌根治术中的对比分析

A Comparative Study of Da Vinci Robotic Surgery and Video-assisted Thoracoscopic Surgery in Radical Resection of Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(02): 91–95 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.16.1513>



杂志官网



微信公众号

新辅助化疗后胃癌手术并发症的特点及影响因素研究进展

孙崇源, 赵东兵

Characteristics and Risk Factors of Postoperative Complications in Gastric Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy

SUN Chongyuan, ZHAO Dongbing

Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Corresponding Author: ZHAO Dongbing, E-mail: dbzhao2003@sina.com

Abstract: Despite the continuous development of medical devices and the standardization of gastrectomy plus D2 lymph node dissection, advanced gastric cancer still has high distant metastasis rate and local recurrence rate, and the prognosis is poor. Neoadjuvant chemotherapy can improve the long-term survival of patients with advanced gastric cancer by reducing tumor stage, increasing R0 resection rate and eliminating potential micrometastasis. However, it is still the focus of concern that whether the adverse reactions of preoperative chemotherapy will increase the incidence of postoperative complications. Postoperative complications can affect the oncological outcomes by activating minimal residual lesions and promoting metastasis through related inflammatory changes or delaying adjuvant therapy, so the premise of wide application of neoadjuvant chemotherapy should be the guarantee of surgical safety. This article reviews the incidence, severity and prognosis of operative complications in gastric cancer patients after neoadjuvant chemotherapy and further explores its influencing factors.

Key words: Gastric cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Operative complication; Risk factors

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘 要: 尽管医疗器械在不断发展及胃切除+D2淋巴结清扫术式逐步标准化, 进展期胃癌仍有较高的远处转移率和局部复发率, 预后较差。新辅助化疗以降低肿瘤分期、提高手术R0切除率及消灭潜在微转移灶等优势显著改善进展期胃癌患者的长期生存, 但术前化疗的不良反应是否会提高术后并发症的发生率仍是人们所关心的重点, 术后并发症可通过其相关的炎症反应变化激活微小残留病变和促进转移或延迟辅助治疗而影响肿瘤学预后, 因此新辅助化疗广泛应用的前提应是对手术安全性的保证。本文就新辅助化疗后手术并发症的发生率、严重程度及预后等方面进行综述并进一步探讨其影响因素。

关键词: 胃癌; 新辅助化疗; 手术并发症; 影响因素

中图分类号: R735.2

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

胃癌是一个全球性的健康问题, 根据国际癌症研究机构GLOBOCAN项目统计^[1], 2020年胃癌在全球癌症发病率中排名第五, 占有所有癌症相关死亡人数的7.7%, 仅次于肺癌和肝癌, 是全球伤

残调整寿命年负担的主要承担者^[2]。值得注意的是, 全球每年大多数胃癌新发及死亡病例发生在中国, 占全球病例的42.5%和死亡人数的45.0%^[3]。

根治性手术是目前治疗胃癌的主要方式, 尽管医疗器械在不断发展及胃切除+D2淋巴结清扫术式逐步标准化, 进展期胃癌仍有较高的远处转移率和局部复发率, 其5年生存率约为25%~30%^[4], 提高手术根治性切除率及联合其他有效治疗是当前改善胃癌预后的主要途径。早期胃癌研究肯定了术后辅助化疗对延长患者生存期的重要价值, 但手术及并发症可能会降低患者对后续化疗的耐受性, 导致化疗推迟甚至无法进行。与术后化

收稿日期: 2021-04-30; 修回日期: 2021-07-25

作者单位: 100021 北京, 国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

通信作者: 赵东兵(1967-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事胃癌的外科治疗及基础研究相关工作, E-mail: dbzhao2003@sina.com

作者简介: 孙崇源(1996-), 男, 硕士在读, 主要从事胃癌的外科治疗相关工作

疗相比,新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)具有降低肿瘤分期、提高手术R0切除率及消灭潜在微转移等优势,不受手术相关因素影响。但也有学者担心术前化疗会加重肿瘤患者骨髓抑制及术后营养不良,导致免疫机能的降低,从而使手术并发症增加,因此本文就新辅助化疗在胃癌中的应用、术后并发症的特点和对预后的影响及相关危险因素进行综述。

1 新辅助化疗在胃癌中的应用

Wilke等^[5]于1989年首次报道了新辅助化疗在胃癌治疗中的应用,初步证实NAC可提高手术的切除率并延长中位生存期。MAGIC试验是围手术期化疗最受认可的里程碑式研究,表明Ⅱ期或更晚期胃癌患者在应用ECF方案后无进展生存期和总体生存期获得显著改善。随后,欧洲癌症研究40954^[6]表明NAC在提高晚期胃癌R0切除率(81.9% vs. 66.7%, $P=0.036$)和降低阳性淋巴结受累率(61.4% vs. 76.5%, $P=0.018$)方面具有显著作用。在FNCLCC-FFCD Ⅲ期临床试验^[7]中证明与单纯手术相比,围手术期化疗(FP方案)在提高5年无病生存率和总生存率方面具有优势。德国FLOT4-AIO Ⅱ/Ⅲ期多中心临床试验发现相较于ECF/ECX方案,FLOT方案病理完全缓解的患者比例更高^[8],总体生存期更长^[9]。我国开展的NEO-CLASSIC研究^[10]显示,XELOX 化疗方案R0切除率达83.3%,不良事件发生率明显低于FLOT4研究,显示出更好的化疗耐受性。

自2007年以来,NAC作为围手术期全身治疗的一部分已被列为NCCN指南中的Ⅰ类推荐,同样在我国2019年临床肿瘤学会指南中推荐cⅢ期(T3~4aN+)患者接受新辅助化疗^[11]。可见,NAC至少在晚期胃癌中被认为是标准治疗方式。

2 胃癌术后并发症对预后的影响及潜在机制

胃癌术后并发症(postoperative complication, POC)是严重影响患者术后康复、延长住院时间甚至导致患者围手术期死亡的重要因素,其发生率约为17.4%~24.5%^[12]。术后并发症会对胃癌患者的肿瘤学结果产生负面影响,特别是在患有重度(Clavien-Dindo Ⅲ、Ⅳ级)感染性并发症或疾病进展至Ⅱ期、Ⅲ期以及未接受辅助治疗的患者^[13-15]。Li等^[16]发现在术后进行辅助治疗的胃腺癌患者中,重度术后并发症患者完成所有预期治疗的可能性显著降低($HR=0.36$, $P=0.017$),而轻度术

后并发症(Clavien-Dindo Ⅰ、Ⅱ级)患者不受影响($HR=0.68$, $P=0.269$)。在中位随访37月后观察到无、轻度及重度术后并发症患者3年生存率分别为62.1%、56.9%、33.3%($P=0.023$),重度术后并发症对未完成多模式治疗患者的总体生存期有显著的不利影响($HR=2.76$, 95%CI: 1.26~6.06, $P=0.011$),在完成治疗患者中则未观察到此现象($HR=1.58$, 95%CI: 0.62~4.01, $P=0.336$)。此研究表明重度术后并发症降低了患者完成辅助治疗的可能性,并因此导致较差的长期存活率,对于POC风险较高的患者,NAC可能是更好的治疗策略。

其他研究者在术后并发症的影响机制上提出了不同的观点,Vicente等^[17]发现手术组患者无论有无并发症均接受了类似的辅助治疗方案(33% vs. 49%, $P=0.077$)且治疗没有明显延迟(52d vs. 59d, $P=0.084$),但与无并发症的患者相比,发生并发症患者的5年总体生存率(47% vs. 85%, $P=0.001$)和无病生存率(46% vs. 76%, $P=0.001$)显著降低。作者提出了与术后并发症相关的炎症反应变化可能通过激活微小残留病变和促进转移而影响肿瘤学预后的替代机制。POC可能会加重由手术创伤诱导的全身炎症反应(systemic inflammatory response, SIR),释放白介素(IL)-1b、IL-6、肿瘤坏死因子- α 、IL-10和转化生长因子- β 等炎症反应或抗炎细胞因子,有助于恶性细胞的增殖和生存并促进转移^[18]。同时,术后感染性并发症引发的炎症反应可通过激活Toll样受体促进有丝分裂和上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及抑制凋亡等机制造成肿瘤复发^[19]。Kubota等^[20]通过衡量每日体温、白细胞和C反应蛋白水平的变化证明胃切除术后出现并发症的患者处于长期的炎症反应状态,并且中性粒-淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、格拉斯哥预后评分(Glasgow prognostic score, GPS/mGPS)等炎症反应指标的升高均提示预后不良^[21]。因此有理由相信术后并发症相关炎症反应可能导致全身细胞因子的释放和免疫抑制,从而导致转移和复发。

3 新辅助化疗后胃癌手术并发症的特点

胃癌术后并发症对预后的不良影响已经得到诸多临床试验的证实,其潜在机制仍有待进一步探索。随着新辅助化疗在进展期胃癌患者中的应用,术前化疗带来的骨髓抑制、免疫功能下降及营养不良可能对术后恢复产生的消极作用日益成

为人们关注的焦点,即便使肿瘤降期、提高R0切除率,术后并发症风险的提高可能抵消其带来的生存获益,因此新辅助化疗在成为标准治疗模式之际,其对于手术安全性的保证应是前提条件。

虽然在MAGIC和FNCLCC-FFCD临床随机试验中,对照组和试验组术后并发症发生率差异无统计学意义,但是大多数患者没有进行D2淋巴结清扫而且许多患者应诊断为下段食道癌而不是胃癌。因此,仍然缺乏证据证明在新辅助化疗后可以安全地进行根治性手术,即:胃切除+D2淋巴结清扫。Wu等^[22]对2010—2017年间胃癌患者的前瞻性记录采用倾向性评分匹配进行回顾分析,发现新辅助化疗组及手术组出现一种或多种并发症的比例分别为10.5%和15.1%,差异无统计学意义($P=0.361$)。在另一项研究中,Yan等^[23]收集了2015—2019年中美两国194例进展期胃癌患者的数据,在评估新辅助化疗后接受微创根治性手术结果时发现新辅助化疗不是术后并发症的危险因素($OR=0.859$, 95%CI: 0.46~1.60, $P=0.633$),两组患者在总体并发症发生率和严重程度方面均没有差异。除此之外,Charruf等^[24]的研究表明,与直接行手术的患者相比,新辅助化疗组肿瘤较小(4.9 cm vs. 6.8 cm, $P=0.006$),淋巴侵袭率(40% vs. 73.3%, $P=0.001$)、静脉侵袭率(18% vs. 46.7%, $P=0.003$)和神经侵袭率(35% vs. 77.8%, $P<0.0001$)均较低,术后并发症发生率同样较低(6.7% vs. 24.4%, $P=0.02$)。Coccolini等^[25]在纳入15项随机临床试验的荟萃分析中证实NAC降低了胃癌及胃食管交界癌患者的围手术期死亡率,不影响其并发症发病率,但包含的大多数研究没有报道淋巴清扫范围,导致其可信度有所下降。

Téoule等^[26]于2015年发表的一项回顾性研究显示,新辅助化疗组和手术组总体并发症无显著性差异(46.7% vs. 41.9%, $P=0.680$),但在亚组分析时发现新辅助化疗组伤口感染率(23.3% vs. 3.8%, $P=0.002$)和十二指肠残端瘘(13.3% vs. 1.9%, $P=0.022$)明显高于手术组,伤口感染率的差异考虑为新辅助化疗导致的伤口愈合障碍,而十二指肠残端瘘则认为是由技术差异或相对较少的患者数量所导致的误差。在另一项队列研究中,Wei等^[27]招募了90例胃癌患者来检验新辅助化疗与术后感染性并发症的相关性,研究发现新辅助化疗组感染性并发症的发生率更高(43.3% vs. 13.3%, $P=0.002$),肠道黏膜超微结构受损、紧密连接蛋白表达降低以及与黏膜相关的菌群失调等屏障功

能障碍可能在这一过程中起关键作用。

综上,新辅助化疗后行胃癌根治术及D2淋巴结清扫并未增加术后总体并发症的发生率^[28],尽管有研究结果显示术后部分感染性并发症如切口感染等发生率增加,但总体应用是安全有效的。科学家们在证明术后短期安全性的基础上,进一步提出了新辅助化疗对胃癌术后并发症患者不良预后的保护作用。

Eto等^[29]发现新辅助化疗后有无并发症的胃癌患者3年及5年总生存率和无复发生存率相近,预后无显著性差异($P>0.05$),首次证实NAC在消除胃癌根治性切除术后并发症所致的不良预后方面的潜力。在此基础上,Vicente等^[17]依据有无术前辅助治疗将胃癌患者分为两组。与无并发症相比,有并发症的手术组患者5年总生存率(47% vs. 85%, $P=0.001$)和5年无病生存率(46% vs. 76%, $P=0.001$)更短,而有无并发症的术前治疗组患者在5年总生存率(57% vs. 63%, $P=0.77$)和5年无病生存率(52% vs. 52%, $P=0.52$)没有差别,并且多变量Cox回归模型表明在手术组患者中,POC对无病生存率有显著影响($HR=2.6$, 95%CI: 1.48~4.74),在术前治疗组患者中则没有影响($HR=0.9$, 95%CI: 0.70~1.33)。Hayashi等^[30]得出同样的结论,新辅助化疗术后感染性并发症对总生存率($HR=0.96$, 95%CI: 0.47~1.99, $P=0.920$)及无病生存率($HR=0.74$, 95%CI: 0.40~1.38, $P=0.342$)无明显影响,此效应不受肿瘤类型(如有无腹腔动脉周围淋巴结转移、不同Borrmann分型)及组织反应程度所左右。

针对术前化疗保护作用的机制,Yoshikawa等^[31]提出了如下可能:第一,术前化疗可以根除术前无法检测到的微转移;第二,术前化疗可以减少淋巴细胞释放细胞因子,从而抑制肿瘤生长;第三,术前化疗是一种潜在的免疫调节剂,可以调节自然杀伤细胞的激活和抑制性配体的表达,使肿瘤细胞具有更强的免疫原性。

4 新辅助化疗胃癌术后并发症的影响因素

虽然新辅助化疗不会增加术后并发症的发生率并且对并发症的不良预后有保护作用,但是术后并发症会延长患者住院时间、增加围手术期死亡率,如果并发症的危险因素被明确,就有可能考虑风险和益处之间的平衡来确定合适的适应证和手术方式。通过相关文献检索,我们确定了如下影响因素。

Hayashi等^[32]对COMPASS II期临床试验进行了探索性分析,其单因素和多因素分析结果显示肌酐清除率 ≤ 60 ml/min ($P=0.016$)是影响POC发生率的唯一独立危险因素,肌酐清除率低的患者胰瘘发生率明显升高。肾功能受损会导致免疫力、伤口愈合能力下降、化疗药物及液体滞留时间延长和贫血,长时间的液体滞留可能导致周围组织水肿、腹水和胸腔积液,增加并发症的发生率。

崔昊等^[33]通过Logistic回归分析分析术后并发症与临床病理及新辅助化疗相关因素的关系,发现体质量指数 ≥ 25 kg/m²和新辅助化疗次数 <4 是术后并发症的独立危险因素。对于肥胖的患者来说,术中操作困难、重要血管及解剖层次暴露不清及手术时间相对延长均可能造成术后并发症发生率升高。而新辅助化疗次数过少可能意味着化疗耐受性差、肿瘤进展或出现穿孔、肠梗阻等无法限期手术的严重合并症,可增加手术风险。

在局限性胃癌的治疗中,完全R0切除仍然是最重要的预后因素。对于毗邻、累及或侵犯邻近器官(如胰腺、肝脏或结肠)的胃癌患者,可能需要联合脏器切除(multivisceral resection, MVR)才能达到清除肿瘤的目的。尽管在肿瘤学上是合理的,但胃邻近器官的整体切除与较高的并发症发生率和死亡率相关^[34]。Ahn等^[35]在mFOLFOX6 II期临床试验中发现与单纯手术相比,新辅助化疗组并发症发生率并未上升($P=0.417$),MVR是新辅助化疗术后并发症的唯一危险因素(联合切除vs.不联合切除: $OR=2.88$, 95%CI: 1.13~7.38)。MVR理论上仅适用于病理T4期胃癌,但接受MVR患者中只有40%~53%经组织学检查证明存在临近器官侵犯^[36]。这种差异可以归结为:因医源性损伤而需要脾切除或者由于肿瘤侵入系膜而不是结肠本身需要切除结肠,更主要的是由于胃肠腺癌周围的纤维成形性反应(没有真正侵入邻近器官的解剖层)导致邻近器官受累,很容易被术中误认为直接侵犯导致MVR。因此,术前准确分期、术中精细操作可以避免不必要的联合脏器切除,同时也不应因盲目扩大淋巴结清扫范围而常规联合脾、胰腺切除^[37]。对于真正的T4期患者来说,为了充分切除所有肿瘤组织,增加并发症的风险是不可避免的。

肌肉减少症(Sarcopenia)以骨骼肌质量的减少和力量丧失为特征,是接受新辅助化疗的食管胃癌患者剂量限制性毒性(dose-limited toxicity, DLT)的重要预测指标^[38],与化疗不良反应密切

相关^[39]。Mirkin等^[40]对39例胃癌患者进行了分析,以第三腰椎横截面肌肉面积与身高平方的比值作为诊断依据。研究发现新辅助化疗后肌肉减少症患者比例由19%升至31%,其术后并发症发生率几乎是无肌肉减少症患者的两倍(58.3% vs. 25.0%, $P=0.05$)。此外,Zhang等^[41]发现新辅助治疗后第三腰椎平面内脏脂肪组织面积的升高(≥ 106 cm²)与术后并发症发生率增加相关($OR=4.261$, 95%CI: 1.332~13.632, $P=0.015$),可能的原因在于内脏脂肪含量高会导致慢性炎症反应及代谢紊乱。

由于化疗的骨髓毒性,部分患者可能会在白细胞减少的状态下接受手术。而白细胞减少症会引起机会性感染和发热等不良事件,可能被视为相关的危险因素。Reim等^[42]回顾分析214例进展期胃癌患者的数据,经Fisher's精确检验发现术前白细胞减少与术后总体并发症无明显相关性($OR=1.92$, 95%CI: 0.74~4.97, $P=0.191$)。由于此研究中所有中性粒细胞减少症患者的严重程度均为I级,因此轻度、临床上无症状的白细胞减少症不是术后全身并发症的重要危险因素。

5 结语

各项研究的纳入排除标准、样本量、新辅助化疗方案及消化道重建手段各不相同,其影响因素可能会有所差异。很难确切说明哪个因素起着主要作用,它们相互影响均会导致胃切除术后并发症的发展。随着化疗、靶向、免疫治疗药物不断涌现、医疗器械及手术方式推陈出新,术后并发症的特点和影响因素将不断变化,仍需多中心的随机临床试验进一步探索,目前仍在进行中的临床试验包括XELOX方案新辅助化疗后腹腔镜下远端胃切除+D2淋巴结清扫的安全性研究(NCT03468712)、新辅助化疗后D2与D2 plus淋巴结切除术的比较研究(NCT03961373)、围手术期化疗联合PD-1抗体治疗的疗效和安全性研究(NCT04367025)及针对老年胃癌新辅助化疗后手术与直接手术治疗的比较研究(NCT04677673)等。相信随着这些研究成果的产出,新辅助化疗后胃癌手术并发症的问题会得到进一步解决。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of Gastric Cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 534-542.
- [3] Nie Y, Wu K, Yu J, *et al.* A global burden of gastric cancer: the major impact of China[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(7): 651-661.
- [4] Allemani C, Weir HK, Carreira H, *et al.* Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. Lancet, 2015, 385(9972): 977-1010.
- [5] Wilke H, Preusser P, Fink U, *et al.* Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin[J]. J Clin Oncol, 1989, 7(9): 1318-1326.
- [6] 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 Clin Oncol, 2010, 28(35): 5210-5218.
- [7] 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.
- [8] 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): 1697-708.
- [9] 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.
- [10] Yu Y, Fang Y, Shen Z, *et al.* Oxaliplatin plus Capecitabine in the Perioperative Treatment of Locally Advanced Gastric Adenocarcinoma in Combination with D2 Gastrectomy: NEO-CLASSIC Study[J]. Oncologist, 2019, 24(10): 1311-e989.
- [11] Wang FH, Shen L, Li J, *et al.* The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 10.
- [12] Kurita N, Miyata H, Gotoh M, *et al.* Risk Model for Distal Gastrectomy When Treating Gastric Cancer on the Basis of Data From 33,917 Japanese Patients Collected Using a Nationwide Web-based Data Entry System[J]. Ann Surg, 2015, 262(2): 295-303.
- [13] Wang JB, Que SJ, Chen QY, *et al.* Prognostic analysis of patients with intra-abdominal infectious complications after laparoscopic-assisted and open radical gastrectomy for gastric cancer - A propensity score-matching analysis[J]. Surg Oncol, 2021, 37: 101583.
- [14] Obana A, Koyama M, Suwa T, *et al.* Impact of Postoperative Complications on Gastric Cancer Survival and Recurrence[J]. J Am Coll Surg, 2019, 229(4, Supplement 1): S265.
- [15] Han WH, Oh YJ, Eom BW, *et al.* Prognostic impact of infectious complications after curative gastric cancer surgery[J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(7): 1233-1238.
- [16] Li SS, Udelsman BV, Parikh A, *et al.* Impact of Postoperative Complication and Completion of Multimodality Therapy on Survival in Patients Undergoing Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer[J]. J Am Coll Surg, 2020, 230(6): 912-924.
- [17] Vicente D, Ikoma N, Chiang YJ, *et al.* Preoperative Therapy for Gastric Adenocarcinoma is Protective for Poor Oncologic Outcomes in Patients with Complications After Gastrectomy[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(9): 2720-2730.
- [18] Li J, Zhang Y, Hu DM, *et al.* Impact of postoperative complications on long-term outcomes of patients following surgery for gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of 64 follow-up studies[J]. Asian J Surg, 2020, 43(7): 719-29.
- [19] Gowing SD, Cool-Lartigue JJ, Spicer JD, *et al.* Toll-like receptors: exploring their potential connection with post-operative infectious complications and cancer recurrence[J]. Clin Exp Metastasis, 2020, 37(2): 225-239.
- [20] Kubota T, Hiki N, Sano T, *et al.* Prognostic significance of complications after curative surgery for gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(3): 891-898.
- [21] Kim MR, Kim AS, Choi HI, *et al.* Inflammatory markers for predicting overall survival in gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0236445.
- [22] 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.
- [23] Yan Y, Yang A, Lu L, *et al.* Impact of Neoadjuvant Therapy on Minimally Invasive Surgical Outcomes in Advanced Gastric Cancer: An International Propensity Score-Matched Study[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(3): 1428-1436.
- [24] Charruf AZ, Ramos MFKP, 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.
- [25] Cocolini F, Nardi M, Montori G, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials[J]. Int J Surg, 2018, 51: 120-7.
- [26] Téoule P, Trojan J, Bechstein W, *et al.* Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Postoperative Morbidity after Gastrectomy for Gastric Cancer[J]. Dig Surg, 2015, 32(4): 229-237.
- [27] Wei Z, Tan B, Cao S, *et al.* The influence of neoadjuvant chemotherapy on gastric cancer patients' postoperative infectious complications: What is the negative role played by the intestinal

- barrier dysfunction?[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 43376-43388.
- [28] Ganschow P, Hofmann L, Stintzing S, *et al*. Operative Results and Perioperative Morbidity After Intensified Neoadjuvant Chemotherapy with FLOT for Gastroesophageal Adenocarcinoma Impact of Intensified Neoadjuvant Treatment[J]. *J Gastrointest Surg*, 2021, 25(1): 58-66.
- [29] 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.
- [30] Hayashi M, Yoshikawa T, Yura M, *et al*. Does neoadjuvant chemotherapy cancel out the negative survival impact induced by surgical complications after gastrectomy?[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(6): 1274-1284.
- [31] Hayashi M, Yoshikawa T, Yura M, *et al*. Intraoperative blood loss as an independent prognostic factor for curative resection after neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: a single-center retrospective cohort study[J]. *Surg Today*, 2021, 51(2): 293-302.
- [32] Hayashi T, Aoyama T, Tanabe K, *et al*. Low creatinine clearance is a risk factor for D2 gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(9): 3015-3022.
- [33] 崔昊, 张珂诚, 曹博, 等. 进展期胃癌新辅助化疗患者全胃切除术后并发症影响因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(2): 153-159. [Cui H, Zhang K C, Cao B, *et al*. Risk factors of postoperative complication after total gastrectomy in advanced gastric cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy[J]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2021, 24(2): 153-159.
- [34] Dias AR, Pereira MA, Oliveira RJ, *et al*. Multivisceral resection vs standard gastrectomy for gastric adenocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2020, 121(5): 840-847.
- [35] Ahn HS, Jeong SH, Son YG, *et al*. Effect of neoadjuvant chemotherapy on postoperative morbidity and mortality in patients with locally advanced gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(12): 1560-1565.
- [36] Molina JC, Al-Hinai A, Gosseling-Tardif A, *et al*. Multivisceral Resection for Locally Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancers-11-Year Experience at a High-Volume North American Center[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(1): 43-50.
- [37] Claassen YHM, Hartgrink HH, Dikken JL, *et al*. Surgical morbidity and mortality after neoadjuvant chemotherapy in the CRITICS gastric cancer trial[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(5): 613-619.
- [38] Tan BH, Brammer K, Randhawa N, *et al*. Sarcopenia is associated with toxicity in patients undergoing neo-adjuvant chemotherapy for oesophago-gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(3): 333-338.
- [39] Matsuura N, Motoori M, Fujitani K, *et al*. Correlation between Skeletal Muscle Mass and Adverse Events of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Gastric Cancer[J]. *Oncology*, 2020, 98(1): 29-34.
- [40] Mirkin KA, Luke FE, Gangi A, *et al*. Sarcopenia related to neoadjuvant chemotherapy and perioperative outcomes in resected gastric cancer: a multi-institutional analysis[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(3): 589-595.
- [41] Zhang Y, Li Z, Jiang L, *et al*. Impact of body composition on clinical outcomes in people with gastric cancer undergoing radical gastrectomy after neoadjuvant treatment[J]. *Nutrition*, 2021, 85: 111135.
- [42] Reim D, Hüser N, Humberg D, *et al*. Preoperative clinically inapparent leucopenia in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer is not a risk factor for surgical or general postoperative complications[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 102(4): 321-324.

[编辑校对: 周永红]

作者贡献:

孙崇源: 检索文献并对相关素材进行归纳整理、论文撰写及初步修改

赵东兵: 论文审阅及最终修订