

· 论著 · 二次研究 ·

# 基于多西他赛的围手术期化疗方案在局部晚期胃癌和胃食管交界处癌不同周期效果与安全性的网状 Meta 分析



李延秋<sup>1, 2, 3, 4, 5#</sup>, 徐新清<sup>6#</sup>, 毕桢干<sup>2, 3, 4, 5</sup>, 邹银水<sup>2, 3, 4, 5</sup>, 王永博<sup>7</sup>, 黄 桥<sup>7</sup>, 孙 巍<sup>1</sup>, 陈伊宁<sup>8</sup>

1. 湖北中医药大学第一临床学院 (武汉 430060)
2. 湖北省中医院肿瘤科 (武汉 430061)
3. 湖北中医药大学附属医院肿瘤科 (武汉 430061)
4. 湖北省中医药研究院 (武汉 430061)
5. 中医肝肾研究及应用湖北省重点实验室 (武汉 430061)
6. 大冶市中医医院骨科 (湖北黄石 435100)
7. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
8. 福建中医药大学骨伤学院 (福州 350108)

**【摘要】目的** 采用网状 Meta 分析法比较基于不同周期多西他赛为基础的围手术期化疗方案对局部晚期胃癌 (LAGC) 和胃食管交界处癌 (GEJC) 的疗效与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 和 Web of Science 数据库, 搜集以多西他赛为基础的围手术期方案治疗 LAGC 和 GEJC 的随机对照试验 (RCT), 检索时限均从建库至 2025 年 2 月 28 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 R 4.5.0 软件进行网状 Meta 分析。**结果** 最终纳入 10 个 RCT, 包括 2 064 例患者。网状 Meta 分析结果显示, 与 3 个周期的表柔比星、环磷酰胺和氟尿嘧啶 (ECF 方案) 和 4 个周期的铂类和氟尿嘧啶 (PF 方案) 相比, 3 个周期的多西他赛、铂类和氟尿嘧啶 (TPF 方案) 和 4 个周期 TPF 方案可提高肿瘤完全切除率 (R0 切除率); 与单纯手术相比, 3 个周期 TPF 方案可显著提高 R0 切除率。与 2 个周期 PF 方案相比, 4 个周期 TPF 方案可显著改善 3 年、5 年的无进展生存期 (PFS)。与 3 个周期 ECF 方案相比, 4 个周期 TPF 方案可显著改善 3 年、5 年的总生存期 (OS)。与单纯手术相比, 3 个周期 TPF 方案可显著改善病理完全缓解率 (pCR 率)。与 2 个周期 TPF 方案、3 个周期 ECF 方案相比, 4 个周期 TPF 和 PF 方案能明显降低手术并发症发生率; 与单纯手术相比, 2 个周期 TPF 方案、3 个周期 ECF 方案会明显增加手术并发症的发生风险。在 3~4 级不良事件发生率方面, 每种治疗方案间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。累积排序概率曲线下面积 (SUCRA) 及配对比较显示, 3 个周期 PF 方案可能是与最佳的 R0 切除率相关的围手术期化疗方案; 3 个周期 TPF 方案可能是与最佳的 pCR 率相关的围手术期化疗方案; 4 个周期 TPF 方案可能是与最佳的 3 年 PFS、3 年 OS、5 年 PFS 和 5 年 OS 相关的围手术期化疗方案。**结论** 4 个周期 TPF 方案可能是与最佳的 PFS 和 OS 相关的围手术期化疗方案, 而 4 个周期 TPF 方案与 3 个周期 PF 方案在 R0 切除率方面、与 3 个周期 TPF 方案在 pCR 率方面、与纳入研究的其他 7 个方案在安全评估方面差异均无统计学意义。4 个周期 TPF 方案可能是 LAGC 和 GEJC 患者的最优围手术期化疗方案。

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202505114

# 共同第一作者

通信作者: 毕桢干, 硕士, Email: m15327871969@163.com

【关键词】多西他赛；胃癌；围手术期化疗方案；食管胃接合处癌；网状 Meta 分析；随机对照试验

【中图分类号】R 979.1 【文献标识码】A

# Efficacy and safety of perioperative docetaxel-based chemotherapy regimens with different cycles for locally advanced gastric cancer and gastroesophageal junction cancers: a network Meta-analysis

LI Yanqiu<sup>1,2,3,4,5#</sup>, XU Xinqing<sup>6#</sup>, BI Zhengan<sup>2,3,4,5</sup>, ZOU Yinshui<sup>2,3,4,5</sup>, WANG Yongbo<sup>7</sup>, HUANG Qiao<sup>7</sup>, SUN Wei<sup>1</sup>, CHEN Yining<sup>8</sup>

1. The First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430060, China

2. Department of Oncology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

3. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

4. Hubei Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China

5. Hubei Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Liver and Kidney Research and Application, Wuhan 430061, China

6. Department of Orthopedics, DAYE Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huangshi 435100, Hubei Province, China

7. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

8. College of Orthopedics, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China

#Co-first authors: LI Yanqiu and XU Xinqing

Corresponding author: BI Zhengan, Email: m15327871969@163.com

【Abstract】**Objective** To compare the efficacy and safety of perioperative chemotherapy regimens based on docetaxel administered in different cycles for locally advanced gastric cancer (LAGC) and gastroesophageal junction cancer (GEJC) through a network Meta-analysis. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, and Web of Science databases were electronically searched to collect randomized controlled trials (RCTs) evaluating docetaxel-based perioperative regimens for the treatment of LAGC and GEJC from inception to February 28, 2025. Two researchers independently screened the literature, extracted relevant data, and assessed the risk of bias in the included studies. Subsequently, a network Meta-analysis was performed using R 4.5.0 software. **Results** A total of 10 RCTs involving 2,064 patients were included. The results of the network Meta-analysis showed that, compared with three cycles of epirubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil (ECF regimen) and four cycles of platinum and fluorouracil (PF regimen), both three-cycle and four-cycle docetaxel, platinum, and fluorouracil (TPF regimen) significantly increased the complete tumor resection rate (R0 resection rate). Compared with surgery alone, the three-cycle TPF regimen significantly improved the R0 resection rate. Additionally, the four-cycle TPF regimen significantly improved 3-year and 5-year progression-free survival (PFS) compared with the two-cycle PF regimen, and significantly improved overall survival (OS) at 3 and 5 years compared with the three-cycle ECF regimen. Compared with surgery alone, the three-cycle TPF regimen also significantly increased the pathological complete response rate (pCR rate). Furthermore, compared with the two-cycle TPF and three-cycle ECF regimens, the four-cycle TPF and PF regimens were associated with a lower risk of surgical complications. Conversely, the two-cycle TPF and three-cycle ECF regimens significantly increased the risk of surgical complications compared with surgery alone. No statistically significant differences

were observed in the incidence of grade 3 to 4 adverse events among the treatment regimens ( $P>0.05$ ). Based on the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) plot and pairwise comparisons, the three-cycle PF regimen appeared to be the most effective in achieving the highest R0 resection rate, the three-cycle TPF regimen appeared to be the most effective in achieving the highest pCR rate, while the four-cycle TPF regimen was associated with the best outcomes in terms of 3-year and 5-year PFS and OS. **Conclusion** The four-cycle TPF regimen may be associated with the optimal PFS and OS among perioperative chemotherapy regimens. No statistically significant differences were observed between the four-cycle TPF and the three-cycle PF in terms of R0 resection rate, between the four-cycle TPF and the three-cycle TPF in terms of pCR rate, or between the four-cycle TPF and the other seven regimens included in the study in terms of safety assessment. The four-cycle TPF regimen may represent the optimal perioperative chemotherapy regimen for patients with LAGC and GEJC.

**【Keywords】** Docetaxel; Gastric cancer; Perioperative chemotherapy regimen; Esophagogastric junction cancer; Network Meta-analysis; Randomized controlled trial

尽管近年来癌症总体发病率和死亡率呈下降趋势，但胃癌（gastric cancer, GC）仍是全球范围内第五大常见恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。其中，中国、日本和韩国是早期GC发病率最高的3个国家，其病例数占全球总数的50%以上<sup>[2]</sup>。多数GC确诊时已发展至晚期，未接受手术治疗的晚期GC患者预后普遍较差。晚期GC患者的5年生存率约为30%<sup>[3]</sup>，即使进行肿瘤完全切除（以下简称“R0切除”），仍有近60%的患者会出现局部复发或远处转移<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>证实，通过优化术后化疗方案，仅能有限提升进展期胃癌（advanced gastric cancer, AGC）患者的生存率。因此，当前GC治疗领域的研究重点已转向术前化疗方案的改进。目前的临床研究中，多西他赛联合铂类与氟尿嘧啶类药物的三药新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy, NAC）方案被统称为TPF（taxane-platinum-fluoropyrimidine）方案。尽管不同研究中该方案所用的具体药物名称略有差异，但其药理机制与治疗逻辑一致，TPF方案在NAC中展现出协同增强的抗肿瘤效应<sup>[6-7]</sup>。

FLOT-AIO 4 试验<sup>[8]</sup>结果显示，对于可切除的局部晚期胃癌（locally advanced gastric cancer, LAGC）或胃食管交界处癌（gastroesophageal junction cancer, GEJC）患者，采用4个周期的多西他赛、奥沙利铂加氟尿嘧啶、亚叶酸钙（fluorouracil+leucovorin+oxaliplatin+docetaxel, FLOT）方案进行围手术期化疗，与表柔比星、环磷酰胺和氟尿嘧啶（epirubicin+cisplatin+fluorouracil/capecitabine, ECF/ECX）方案相比，能显著延长患者的总生存期（overall survival,

OS）。基于此，欧美地区已将以多西他赛为基础的4个周期FLOT方案确立为该患者围手术期化疗的首选方案<sup>[9]</sup>。然而，关于多西他赛相关围手术期化疗的最佳周期数，目前仍存在争议。Monti等<sup>[10]</sup>对比了4个周期与2个周期的多西他赛、奥沙利铂加卡培他滨（docetaxel+oxaliplatin+capecitabine, DOC）围手术期化疗方案，结果显示2者在患者生存率与治疗安全性方面均无显著差异。目前，尚无直接比较多西他赛围手术期化疗不同周期数的大规模随机对照试验（randomized controlled trial, RCT），使得该方案最佳周期数的确定缺乏证据支撑。此外，Pedro等<sup>[11]</sup>对16篇文献进行分析，结果显示基于多西他赛的围手术期化疗方案疗效相近，但纳入的研究中部分为回顾性分析，且多数为单臂临床试验，研究设计的局限性导致其无法提供足够的证据以明确不同周期数的多西他赛围手术期化疗方案在疗效上的真实差异。为此，本研究拟通过网状Meta分析，系统整合既往相关RCT证据，首次针对不同周期数的多西他赛围手术期化疗方案在LAGC与GEJC患者中的疗效及安全性进行系统评价与比较，以期探讨该方案的最佳化疗周期数，为临床制定治疗策略提供循证医学支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

RCT。

#### 1.1.2 研究对象

可与转移性癌症相区别的局部晚期癌症，且

经组织病理学检查证实为 LAGC 和 GEJC 的患者。

### 1.1.3 干预措施

试验组和对照组使用基于多西他赛的围手术期化疗方案，包括多西他赛、铂类药物、氟尿嘧啶类药物之间互相组合的 NAC 方案，药物剂量不限。或对照组仅予以手术治疗。

### 1.1.4 结局指标

主要结局指标：① R0 切除率；② OS。次要结局指标：①病理完全缓解（pathological complete response rate, pCR）率；②无进展生存期（progression free survival, PFS）；③手术并发症发生率；④ 3~4 级白细胞或中性粒细胞减少症、胃肠道反应、贫血、血小板减少症、乏力等不良事件发生率。

### 1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除：①重复发表的文献；②无法获得全文的文献；③在任何组中涉及除化疗外的其他干预措施的文献；④围手术期化疗的周期未提及的文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 和 Web of Science 数据库，搜集以多西他赛为基础的围手术期方案治疗 LAGC 和 GEJC 的 RCT，检索时限均从建库至 2025 年 2 月 28 日。检索采用主题词与自由词相结合的方式。检索词包括：docetaxel、stomach neoplasms、esophagogastric junction、randomized clinical trial 等。以 Web of Science 为例，具体检索步骤见附件框 1。

## 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究员独立完成筛选文献、提取资料并交叉核对。如遇分歧，则通过讨论决定或由第 3 名研究员裁决。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括：①纳入研究的基本信息，包括第一作者和发表年份等；②研究对象的基线特征，包括各组的试验时期、样本来源地、TNM（tumor node metastasis）分期、肿瘤类型等；③干预措施的具体细节，包括药物、频次及周期；④所关注的结局指标及结果测量数据；⑤偏倚风险评估的关键要素。

## 1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究员使用修订版的 Cochrane 随机

试验偏倚风险评价工具 2.0（risk of bias 2.0, ROB 2.0）<sup>[12]</sup> 评估纳入研究的偏倚风险。评价内容包括随机化过程、偏离预期干预、结果缺失、结局测量、选择性报告及整体偏倚风险，每个项目的评价结果按低风险、高风险及风险不清楚进行判断。如遇分歧，则与第 3 位研究员讨论解决。

## 1.5 统计学分析

采用 R 4.5.0 软件进行  $Q$  检验和  $I^2$  检验分析总体异质性对于直接比较分析，二分类结局采用 Mantel-Haenszel 方法计算相对危险度（relative risk, RR）及其 95% 置信区间（confidence interval, CI），生存结局采用 Cox 比例风险模型计算风险比（hazard ratio, HR）及其 95%CI。模型选择基于异质性检验结果。采用 BUGSnet 程序包进行网状 Meta 分析<sup>[13]</sup>。通过构建贝叶斯框架进行数据分析及处理。采用 gemtc 程序包评估直接和间接证据的一致性，使用设计-治疗交互模型进行全局不一致性检验，使用节点分割方法进行局部不一致性。当  $P > 0.05$  时，使用一致性模型；当  $P < 0.05$  时，使用不一致性模型。使用 net.plot() 命令绘制每个结局指标的网络关系，以构建证据网络。采用联赛表展示网状 Meta 分析的具体结果。采用 rank() 函数根据累积排序概率曲线下面积（surface under the cumulative ranking, SUCRA）对每种干预措施的有效性进行排序，并绘制有效性排名的累积概率曲线。曲线下的面积越大，干预措施的效果越好。使用 netmeta 程序包绘制漏斗图以评估发表偏倚。以 3 年 PFS 为例，R 语言代码见附件框 2。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初步检索得到相关文献 735 篇，经逐层筛选后，最终纳入 15 篇文献<sup>[8, 10, 14-26]</sup>，文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

15 篇文献报道了 10 个 RCT，涉及 2 064 例患者，包括 8 种治疗方案：4 个周期 TPF 方案，3 个周期 TPF 方案，2 个周期 TPF 方案，4 个周期 PF 方案，3 个周期 PF 方案，2 个周期 PF 方案，3 个周期 ECF 方案和单纯手术。纳入研究的基本特征见表 1。

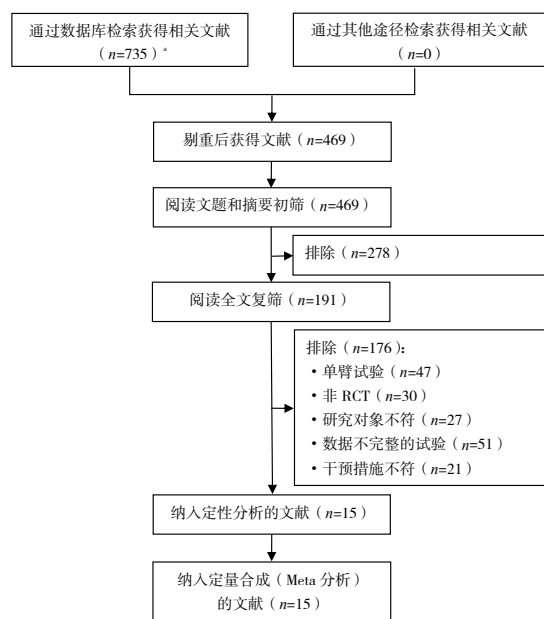


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：\*所检索的数据库及检出文献数具体如下，PubMed ( $n=133$ )、Embase ( $n=85$ )、Cochrane Library ( $n=438$ )、Web of Science ( $n=79$ )。

## 2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入的 10 个 RCT 中，2 项研究提到“随机双盲”<sup>[8, 15, 18]</sup>，3 项研究提到“交互式网络随机分配”<sup>[21, 24-26]</sup>，1 项研究提到“集中动态随机分配”<sup>[19-20]</sup>，其余 4 项研究仅提到“随机”，未说明具体方法<sup>[10, 14, 16-17, 22-23]</sup>。偏倚风险评价结果见附件图 1，没有严重的偏倚风险，以 Basi 2013 文献<sup>[15]</sup>为例，具体的 RoB 偏倚风险评价依据详见附件图 2。

## 2.4 网状Meta分析结果

### 2.4.1 网络证据图及一致性检验

以临床 R0 切除率为例，各干预措施之间的网状关系见图 2-A，其他结局指标的网状关系见附件图 3~9。使用设计-治疗交互模型对纳入研究进行全局不一致性检验，使用节点分割方法进行局部不一致性。结果示，一致性模型适用于分析 R0 切除率 ( $Q=8.45$ ,  $P=0.207$ )、3 年 OS ( $Q=1.82$ ,  $P=0.769$ )、5 年 OS ( $Q=0.27$ ,

表1 纳入研究的基本特征

Table 1. Basic characteristics of included studies

| 纳入研究                           | 国家/地区 | 试验时期              | TNM分期             | 肿瘤类型       | 围手术期化疗方案及周期                                   | 例数                | 术后辅助治疗                  | 淋巴结清扫术 | 结局指标        |
|--------------------------------|-------|-------------------|-------------------|------------|-----------------------------------------------|-------------------|-------------------------|--------|-------------|
| Lorenzen 2013 <sup>[14]</sup>  | 德国    | 2007年2月—2008年10月  | T1N1~T4N1         | EC/GEJC/GC | FLOT/4cycle/2w<br>FLO/4cycle/2w               | 21<br>22          | FLOT<br>FLO             | D2     | ①⑦⑧⑨        |
| Basi 2013 <sup>[15]</sup>      | 伊朗    | 2011—2012年        | T1~4<br>N0~2      | EC/GEJC/GC | DCF/3cycle/3w<br>单纯手术                         | 32<br>27          | 5-FU+R<br>5-FU+R        | N      | ①           |
| Biff 2010 <sup>[16]</sup>      | 意大利   | 1999年11月—2005年11月 | I B~III           | GEJC/GC    | DCF/3w<br>单纯手术                                | 34<br>35          | TCF<br>TCF              | D2~D3  | ①②⑤⑥⑦       |
| Al-Batran 2019 <sup>[8]</sup>  | 德国    | 2010年8月—2015年2月   | T2+N+             | GEJC/GC    | FLOT/4cycle/2w                                | 356               | FLOT1-<br>4cycle/2w     | D2~D3  | ①②⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪   |
| Al-Batran 2016 <sup>[18]</sup> |       |                   |                   |            | ECF/3cycle/3w                                 | 360               | ECF1-<br>3cycle/3w      |        |             |
| Aoyama 2017 <sup>[19]</sup>    | 日本    | 2011—2014年        | T1~4N+            | GEJC/GC    | DCF/4cycle/3w                                 | 33                | S-1                     | D2     | ①②③④⑤⑥⑦     |
| Hayashi 2020 <sup>[20]</sup>   |       |                   |                   |            | DCF/2cycle/3w<br>CF/4cycle/3w<br>CF/2cycle/3w | 33<br>33<br>33    | S-1<br>S-1<br>S-1       |        |             |
| Monti 2020 <sup>[10]</sup>     | 意大利   | 2010年9月—2016年8月   | T1~4N+            | GC         | DOC/4cycle/3w<br>DOC/2cycle/3w                | 55<br>51          | N<br>DOC2               | D2     | ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑫ |
| Sah 2020 <sup>[21]</sup>       | 中国    | 2018年8月—2020年3月   | IIB~IVA           | GC         | FLOT4cycle/2w<br>SOX/3cycle/3w                | 40<br>34          | N<br>N                  | N      | ①②⑦⑧⑨⑩⑪     |
| Tian 2021 <sup>[22]</sup>      | 中国    | 2014年9月—2018年6月   | cT3~4N+           | GEJC/GC    | DOX/4cycle/3w<br>XELOX/4cycle/3w<br>单纯手术      | 100<br>100<br>100 | XELOX<br>XELOX<br>XELOX | D2~D3  | ①②⑤⑦⑧⑨⑩⑪⑫   |
| Kang 2021 <sup>[24]</sup>      | 韩国    | 2012年1月—2017年1月   | cT2~4N+           | GEJC/GC    | DOS/3cycle/3w<br>单纯手术                         | 266<br>264        | S-1<br>S-1              | D2~D3  | ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑫  |
| Kang 2024 <sup>[25]</sup>      |       |                   |                   |            |                                               |                   |                         |        |             |
| Jiang 2024 <sup>[26]</sup>     | 中国    | 2014年11月—2018年6月  | cT3~4 N any<br>M0 | GC/GEJC    | DOS/4cycle/3w                                 | 76                | S-1                     | D2     | ①②③⑤⑧⑨⑩⑪⑫   |

注：EC. 食管癌；GEJC. 胃食管交界处癌；GC. 胃癌。FLOT. 多西他赛+奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶；FLO. 奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶；DCF. 多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶/替吉奥；ECF. 表柔比星+环磷酰胺+氟尿嘧啶；CF. 顺铂+替吉奥；DOC/DOX. 多西他赛+奥沙利铂+卡培他滨；SOX. 奥沙利铂+替吉奥；XELOX. 奥沙利铂+卡培他滨；DOS. 多西他赛+奥沙利铂+替吉奥；5-FU+R. 氟尿嘧啶+放疗；TCF. 多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶；S-1. 替吉奥；N. 无治疗；cycle. 周期，如4cycle为4个周期；w. 周；①R0切除率；②pCR率；③3年PFS；④5年PFS；⑤3年OS；⑥5年OS；⑦手术并发症；⑧3~4级白细胞或中性粒细胞减少症；⑨3~4级胃肠道反应；⑩3~4级贫血；⑪3~4级血小板减少症；⑫3~4级乏力。

$P=0.60$ ) 和 3 年 PFS ( $Q=2.93, P=0.403$ )、5 年 PFS ( $Q=0.71, P=0.40$ )、不良事件中的手术并发症 ( $Q=1.467, P=0.832$ )、胃肠道反应 ( $Q=3.81, P=0.149$ )、贫血 ( $Q=2.86, P=0.091$ )、乏力 ( $Q=0.67, P=0.413$ ) 发生率; 不一致性模型适用于分析 pCR 率 ( $Q=25.360, P=0.001$ )、不良事件中的白细胞/粒细胞减少 ( $Q=26.309, P=0.001$ )、血小板减少 ( $Q=7.91, P=0.005$ ) 发生率。

2.4.2 R0切除率

10 项研究均报告了 R0 切除率<sup>[8, 10, 14-26]</sup>。从高到低列出的每种干预措施的 R0 切除率见图 2-B, 3 个周期 PF 方案可能是具有最高 R0 切除率的最佳周期和方案。纳入文献中干预治疗之间的两两对比 Meta 分析结果见图 2-C。在 R0

切除率方面, 4 周期的 TPF 方案与 4 周期的 PF 方案 [RR=1.89, 95%CI (1.12, 3.23)]、3 周期的 ECF 方案 [RR=1.59, 95%CI (1.09, 2.33)] 相比有显著改善; 3 周期的 TPF 方案与 4 周期的 PF 方案 [RR=4.55, 95%CI (1.39, 16.67)]、3 周期的 ECF 方案 [RR=3.85, 95%CI (1.11, 14.29)]、单纯手术 [RR=4.00, 95%CI (2.13, 7.69)] 相比有显著改善, 而其余方案之间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见图 2-D。

2.4.3 PFS

4 项研究报告了 3 年 PFS<sup>[10, 19-20, 24-26]</sup>, 3 项研究报告了 5 年 PFS<sup>[10, 19-20, 24-25]</sup>。概率排序结果显示, 4 个周期 TPF 围手术期化疗方案是与最佳 3 年 PFS 和 5 年 PFS 相关的方案。

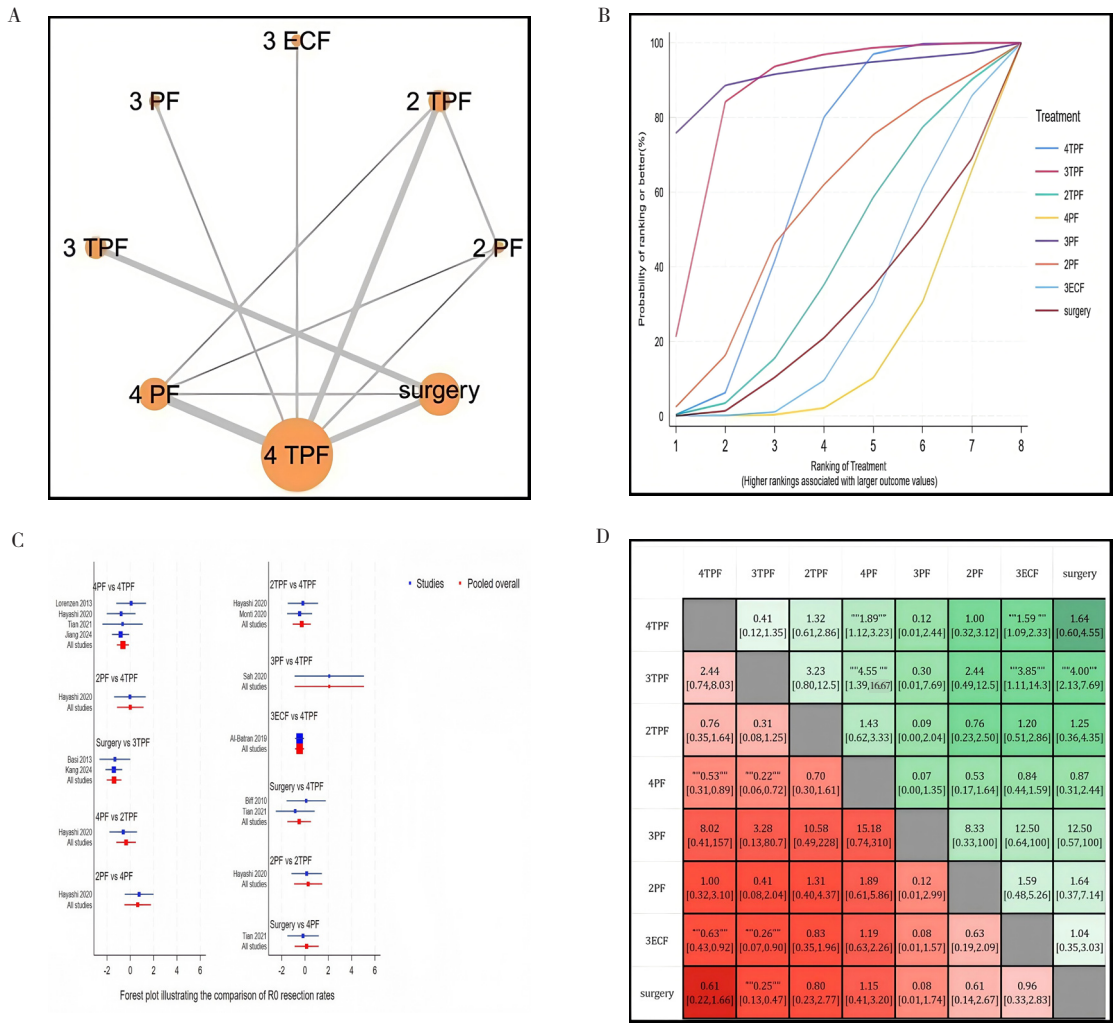


图2 R0切除率的网状Meta分析

Figure 2. Network Meta-analysis of R0 resection rate

注: A. R0切除率的网络关系图; B. R0切除率的SUCRA图; C. 所有纳入文献中涉及的干预治疗之间的对比Meta分析图; D. 治疗比较的联赛表; TPF. 多西他赛+铂类+氟尿嘧啶类; PF. 铂类+氟尿嘧啶类; ECF. 表柔比星+环磷酰胺+氟尿嘧啶; surgery. 直接手术 (2、3、4为化疗的周期数); “\*”表示差异有统计学意义。

配对比较表明, 在3年PFS方面, 4个周期 TPF 方案与2个周期 PF 方案相比有显著改善 [HR=0.38, 95%CI (0.17, 0.84)]; 在5年PFS方面, 4个周期 TPF 方案与2个周期 PF 方案相比也有显著改善 [HR=0.40, 95%CI (0.18, 0.86)]。而其余方案在 PFS 方面两两之间均没有明显优势 (图3-A, 图 3-B)。

#### 2.4.4 OS

7项研究报告了3年OS<sup>[8, 10, 16-20, 22-26]</sup>, 5项研究报告了5年OS<sup>[8, 10, 16-20, 24-25]</sup>。概率排序结果提示, 4个周期 TPF 围手术期化疗方案是与最佳3年OS和5年OS相关的方案。

配对比较表明, 4个周期 TPF 方案与3个周期 TPF 方案 [HR=0.46, 95%CI (0.26, 0.81)]、3个周期 ECF 方案 [HR=0.77, 95%CI (0.63, 0.95)]、

单纯手术 [HR=0.45, 95%CI (0.29, 0.70)] 相比显著改善了3年OS; 2个周期 PF 方案与单纯手术 [HR=0.64, 95%CI (0.43, 0.96)]、3个周期 ECF 方案与单纯手术 [HR=0.65, 95%CI (0.49, 0.85)] 相比均显著改善了3年OS; 4个周期 PF 方案与3个周期 TPF 方案相比在3年OS方面具有显著的益处 [HR=0.66, 95%CI (0.44, 0.99)] (图3-C)。

关于5年OS, 配对比较表明, 4个周期 TPF 方案与3个周期 ECF 方案相比具有显著的益处 [HR=0.79, 95%CI (0.65, 0.96)], 而其余方案之间没有优势 (图 3-D)。

#### 2.4.5 pCR率

8项研究报告了pCR率<sup>[8, 10, 16-26]</sup>。网络图显示在附件图3中。使用3个周期 TPF 围手术期化疗方案与最佳的pCR率相关 (附件图10)。

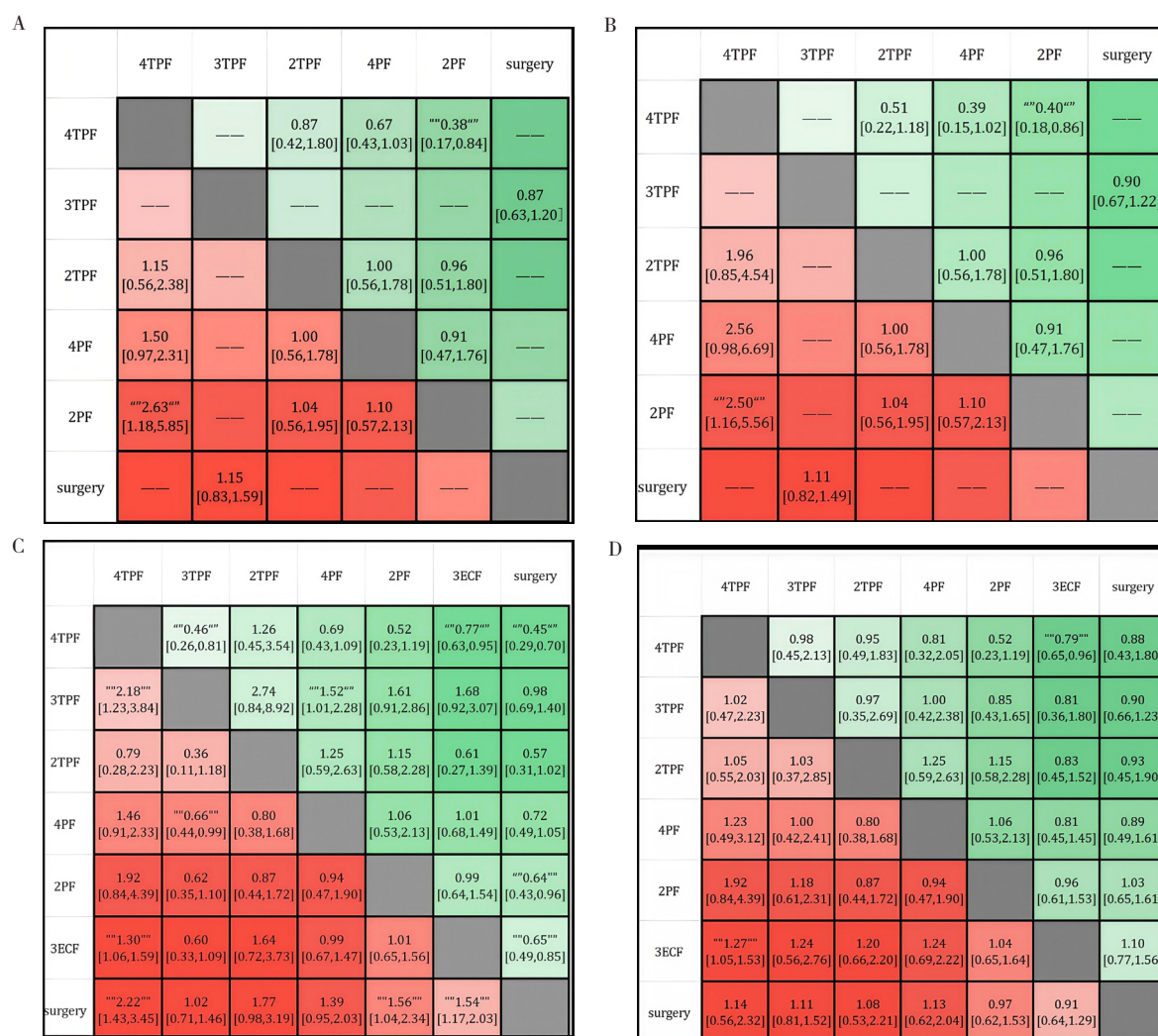


图3 OS和PFS的网状Meta分析

Figure 3. Network Meta-analysis of OS and PFS

注: A. 3年PFS比较的联赛表; B. 5年PFS比较的联赛表; C. 3年OS比较的联赛表; D. 5年OS比较的联赛表。

配对比较表明, 3 个周期 TPF 方案与单纯手术相比, 具有显著的益处 [RR=50.00, 95%CI (2.78, 100.00)] (附件图 11)。

#### 2.4.6 安全性分析

8 项研究报告了手术并发症发生率<sup>[8, 10, 14, 16-25]</sup>。与所有其他术前方案相比, 2 个周期 TPF 方案与最高的手术并发症发生率相关 (附件图 12)。配对比较表明, 4 个周期 TPF 方案与 2 个周期 TPF 方案 [RR=0.22, 95%CI (0.09, 0.53)]、与 3 个周期 ECF 方案 [RR=0.51, 95%CI (0.29, 0.90)] 相比均能降低手术并发症发生率; 4 个周期 PF 方案与 2 个周期 TPF 方案 [RR=0.14, 95%CI (0.05, 0.39)]、与 3 个周期 ECF 方案 [RR=0.33, 95%CI (0.15, 0.72)] 相比均能降低手术并发症发生率; 2 个周期 TPF 方案与单纯手术 [RR=7.69, 95%CI (2.70, 20.00)]、3 个周期 ECF 方案与单纯手术 [RR=3.23, 95%CI (1.47, 7.14)] 相比均会明显增加手术并发症发生率 (附件图 13)。

7 项研究报告了 3~4 级白细胞或中性粒细胞减少症发生率<sup>[8, 10, 14, 18, 21-26]</sup>, 3 个周期 ECF 围手术期化疗方案与最高的 3~4 级白细胞或中性粒细胞减少症发生率相关; 7 项研究报告了 3~4 级胃肠道反应发生率<sup>[8, 10, 14, 18, 21-26]</sup>。4 个周期 TPF 围手术期化疗方案与最高的 3~4 级胃肠道不良事件发生率相关; 5 项研究报告了 3~4 级贫血发生率<sup>[8, 10, 18, 21-23, 26]</sup>, 3 个周期 ECF 围手术期化疗方案与最高贫血发生率相关; 4 项研究报告了 3~4 级血小板减少症发生率<sup>[8, 18, 21-23, 26]</sup>, 4 个周期 PF 围手术期化疗方案与最高血小板减少发生率相关; 4 项研究报告了 3~4 级乏力发生率<sup>[10, 22-26]</sup>, 3 个周期 TPF 围手术期化疗方案与最高的 3~4 级乏力发生率相关 (附件图 14~18)。配对比较表明, 在 3~4 级白细胞或中性粒细胞减少、胃肠道反应、贫血、血小板减少、乏力的不良事件发生率中, 各组干预措施两两对比, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (附件图 19~23)。

#### 2.5 发表偏倚

针对 R0 切除率结局指标绘制比较-校正漏斗图进行发表偏倚检验, 结果显示没有显著的不对称性, 提示无发表偏倚 (附件图 24)。

### 3 讨论

本研究旨在通过使用基于不同周期多西他赛

方案 RCT 的网状 Meta 分析, 调查围手术期化疗方案在 LAGC 与 GEJC 患者中的疗效和安全性。根据 SUCRA 结果, 3 个周期 PF 方案可能是 R0 切除率最高的围手术期化疗方案, 但与其他治疗方案的差异无统计学意义。4 个周期 TPF 方案与 3 个周期 ECF 方案、4 个周期 PF 方案相比可显著提高 R0 切除率。3 个周期 TPF 方案可能是与最佳 pCR 率相关的围手术期化疗方案。相关研究<sup>[27]</sup>表明, 在 NAC 后, R0 切除率和 pCR 率呈相同方向增加, 而本研究中 R0 切除率的最佳治疗方案与 pCR 率的方案并不一致, 可能与原始研究中药物多西他赛总剂量的差异有关。

本次网状 Meta 分析的目的是评估对于 LAGC 和 GEJC 的患者, 几个周期的多西他赛为基础的围手术期化疗方案最为适宜。本研究结果显示, 与单纯手术相比, 4 个周期 TPF 方案、2 个周期 PF 方案、3 个周期 ECF 方案在 3 年 OS 方面均有显著的生存获益, 与 Wang 等<sup>[28]</sup>的研究结果一致。

本研究结果显示, 与 2 个周期 PF 方案相比, 4 个周期 TPF 方案在 3 年和 5 年的 PFS 上具有显著的益处。与 3 个周期 ECF 方案相比, 4 个周期 TPF 方案在 3 年和 5 年的 OS 上具有显著的益处。与 3 个周期 TPF 方案相比, 4 个周期 TPF 方案在 3 年的 OS 上具有显著的益处。而与 3 个周期 TPF 方案相比, 4 个周期 TPF 方案在 pCR 率上差异并无统计学意义; 与 3 个周期 PF 方案相比, 4 个周期 TPF 方案在 R0 切除率上差异并无统计学意义。同时, 安全性评估表明, 与 2 个周期 TPF 方案、3 个周期 ECF 方案相比, 4 个周期 TPF 方案能明显降低手术并发症的发生率; 在 3~4 级不良事件发生率方面, 与其他治疗方案相比, 4 个周期 TPF 方案并没有产生更高的 3~4 级不良事件发生率。

综上表明, 4 个周期 TPF 方案可能是 LAGC 患者的最优围手术期化疗方案, 随着 TPF 方案周期数的增加, 生存益处将更加明显。该结论也需要后续的 III 期临床试验予以验证。

目前围手术期化疗方案的优化可能已达到瓶颈。需要进一步的临床试验来探索基于多西他赛的三药联合方案与免疫治疗、靶向治疗及其他治疗方式的结合, 以实现更好的疗效。目前, 有关免疫疗法结合 FLOT 方案作为新辅助治疗的相关研究正在进行中, 随访的生存结果为 AGC 患者带

来了更好的生存益处<sup>[29]</sup>。

本研究存在一定局限性：①由于纳入文献不足，需要将 FLOT 和 TPF 方案结合起来，因此无法比较 TPF 和标准 FLOT 方案之间的差异；②尽管在纳入的文献中报告了化疗周期，但每项研究的化疗完成率不同，且在基于多西他赛的化疗方案中，多西他赛的总剂量也不同，可能会影响疗效和不良事件。

综上，此研究发现 4 个周期 TPF 方案在改善 R0 切除率、pCR 率、生存结局及安全性方面展现综合优势，4 个周期的三联方案可能是治疗 LAGC 的最佳围手术期化疗方案。近期 An 等<sup>[7]</sup>研究评估了新辅助度伐利尤单抗联合多西他赛、奥沙利铂和替吉奥在亚洲可切除 LAGC 患者中的 pCR 率为 30%，安全性可控，前景广阔。但仍需要进一步的临床试验来确定基于多西他赛的三联方案结合免疫治疗、靶向治疗和其他治疗方式的最佳疗效。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录  
( <https://ywlbxb.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202505114.pdf> )

**利益冲突声明：**作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

## 参考文献

- 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. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- Zhong Q, Chen QY, Parisi A, et al. Modified ypTNM staging classification for gastric cancer after neoadjuvant therapy: a multi-institutional study[J]. *Oncologist*, 2021, 26(1): e99–e110. DOI: [10.1634/theoncologist.2020-0022](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0022).
- Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555–e567. DOI: [10.1016/S2214-109X\(18\)30127-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30127-X).
- GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2010, 303(17): 1729–1737. DOI: [10.1001/jama.2010.534](https://doi.org/10.1001/jama.2010.534).
- Choi M, Ishizawa S, Kraemer D, et al. Perioperative chemotherapy versus adjuvant chemotherapy strategies in resectable gastric and gastroesophageal cancer: a Markov decision analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022, 48(2): 403–410. DOI: [10.1016/j.ejso.2021.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.08.012).
- Uson Junior PLS, Santos VM, Bugano DDG, et al. Systematic review and Meta-analysis of docetaxel perioperative chemotherapy regimens in gastric and esophagogastric tumors[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15806. DOI: [10.1038/s41598-019-52334-y](https://doi.org/10.1038/s41598-019-52334-y).
- An S, Liu FT, Wang C. Comment on "Phase 2 study of neoadjuvant durvalumab plus docetaxel, oxaliplatin, and S-1 with surgery and adjuvant durvalumab plus S-1 for resectable locally advanced gastric cancer"[J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(4): e012221. DOI: [10.1136/jitc-2025-012221](https://doi.org/10.1136/jitc-2025-012221).
- 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 gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10184):1948–1957. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1).
- Adenis A, Samalin E, Mazard T, et al. Does the FLOT regimen a new standard of perioperative chemotherapy for localized gastric cancer?[J]. *Bull Cancer*, 2020, 107(1): 54–60. DOI: [10.1016/j.bulcan.2019.12.005](https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2019.12.005).
- Monti M, Morgagni P, Nanni O, et al. Preoperative or perioperative docetaxel, oxaliplatin, and capecitabine (GASTRODOC Regimen) in patients with locally-advanced resectable gastric cancer: a randomized phase-II trial[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(10): 2790. DOI: [10.3390/cancers12102790](https://doi.org/10.3390/cancers12102790).
- Wang T, Li C, Li X, et al. The optimal neoadjuvant chemotherapy regimen for locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and Bayesian network Meta-analysis[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 239. DOI: [10.1186/s40001-022-00878-7](https://doi.org/10.1186/s40001-022-00878-7).
- Sterne J, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2019, 366: l4898. DOI: [10.1136/bmj.l4898](https://doi.org/10.1136/bmj.l4898).
- Béliveau A, Boyne DJ, Slater J, et al. BUGSnet: an R package to facilitate the conduct and reporting of Bayesian network Meta-analyses[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2019, 19(1): 196. DOI: [10.1186/s12874-019-0829-2](https://doi.org/10.1186/s12874-019-0829-2).
- Lorenzen S, Pauligk C, Homann N, et al. Feasibility of perioperative chemotherapy with infusional 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin with (FLOT) or without (FLO) docetaxel in elderly patients with locally advanced esophagogastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(3): 519–526. DOI: [10.1038/bjc.2012.588](https://doi.org/10.1038/bjc.2012.588).
- Basi A, Sohrabkhani S, Zamani F, et al. Comparing efficacy of preoperative neo-adjuvant chemotherapy and surgery versus surgery alone in patients with resectable gastroesophageal cancer[J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2013, 7(4): 24–28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24505539/>.
- Biffi R, Fazio N, Luca F, et al. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(7): 868–874. DOI:

- 10.3748/wjg.v16.i7.868.
- 17 Fazio N, Biffi R, Maibach R, et al. Preoperative versus postoperative docetaxel-cisplatin-fluorouracil (TCF) chemotherapy in locally advanced resectable gastric carcinoma: 10-year follow-up of the SAKK 43/99 phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 668–673. DOI: [10.1093/annonc/mdv620](#).
- 18 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. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30531-9](#).
- 19 Aoyama T, Nishikawa K, Fujitani K, et al. Early 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 locally advanced gastric cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(8): 1876–1881. DOI: [10.1093/annonc/mdx236](#).
- 20 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](#).
- 21 Sah BK, Zhang B, Zhang H, et al. Neoadjuvant FLOT versus SOX phase II randomized clinical trial for patients with locally advanced gastric cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6093. DOI: [10.1038/s41467-020-19965-6](#).
- 22 Tian Y, Zhao Q, Li Y, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy DOX and XELOX regimens for patients with resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2021, 2021: 5590626. DOI: [10.1155/2021/5590626](#).
- 23 Tian Y, Yang P, Guo H, et al. Neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin plus capecitabine versus oxaliplatin plus capecitabine for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: long-term results of a phase III randomized controlled trial[J]. *Int J Surg*, 2023, 109(12): 4000–4008. DOI: [10.1097/JS9.0000000000000692](#).
- 24 Kang YK, Yook JH, Park YK, et al. PRODIGY: a phase III study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 versus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(26): 2903–2913. DOI: [10.1200/JCO.20.02914](#).
- 25 Kang YK, Kim HD, Yook JH, et al. Neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 plus surgery and adjuvant S-1 for resectable advanced gastric cancer: updated overall survival outcomes from phase III PRODIGY[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(25): 2961–2965. DOI: [10.1200/JCO.23.02167](#).
- 26 Jiang Z, Xie Y, Zhang W, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel plus oxaliplatin and S-1 (DOS) versus oxaliplatin plus S-1 (SOX) for the treatment of locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (MATCH): an open-label, randomized, phase 2 clinical trial[J]. *Gastric Cancer*, 2024, 27(3): 571–579. DOI: [10.1007/s10120-024-01471-z](#).
- 27 Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. Tumor regression grade and survival after neoadjuvant treatment in gastro-esophageal cancer: a Meta-analysis of 17 published studies[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(9): 1607–1616. DOI: [10.1016/j.ejso.2017.03.001](#).
- 28 Wang T, Li C, Li X, et al. The optimal neoadjuvant chemotherapy regimen for locally advanced gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and Bayesian network Meta-analysis[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 239. DOI: [10.1186/s40001-022-00878-7](#).
- 29 Janjigian YY, Van Cutsem E, Muro K, et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(20): 2465–2473. DOI: [10.2217/fon-2022-0093](#).

收稿日期: 2025 年 05 月 28 日 修回日期: 2025 年 09 月 12 日  
 本文编辑: 杨 燕 沈静怡