



研究选题和研究设计执行

原作者：张科宏¹ 文章整理：王晓庆²

¹长青藤医学编辑创始人

²武汉美捷登生物科技有限公司

选题往往决定一个研究可能到达的高度，而研究完成之后写出来的论文实际能达到什么样的高度则取决于具体的执行。这里，以 2021 年 12 月发表在美国医学会杂志外科学子刊——*JAMA Surgery* 上的一篇文章作为素材 (www.doi.org/10.1001/jama-surg.2021.4566)，与大家一起探讨和学习研究的选题和执行。

论文标题：Association of Delayed Surgery with Oncologic Long-term Outcomes in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Not Responding to Preoperative Chemoradiation

研究背景：局部进展直肠癌的标准治疗是先做放化疗，然后全系膜切除。

大量研究证据显示：(1) 长期生存很大程度上取决于患者对新辅助放化疗的应答。病理学完全应答的患者，长期预后更好；(2) 病理学完全应答与否，一定程度上取决于放化疗结束到手术间隔时间。时间越长，完全应答比例越高。

从这个角度出发，新辅助治疗结束后应当等待更长时间再手术。换个角度，等待时间越长，肿瘤进一步播散的可能性就越大。这两个方面该如何平衡，具体等多长时间合适呢？以此作为研究的选题无疑具有重大价值，*JAMA Surgery* 发表的这篇论文试图解决的就是这个问题，这是选题的学问。

DOI: 10.14218/MRP.2022.504

通讯作者：张科宏 Email: kz@theivyconsulting.com

下面，我们再来看看具体的执行。

这是一项回顾性分析，研究对象是意大利 12 家研究中心 2000 年 1 月到 2014 年 12 月接受新辅助放化疗然后手术切除的局部进展直肠癌患者，共 1701 名。

重要看点解读：论文发表时间是 2021 年 12 月，估计投稿是在 2021 年上半年；数据采集的截止时间，也就是最后一次随访，估计在 2020 年。研究对象接受治疗的时间，最早的病人是 2000 年 1 月，最晚的病人是 2014 年 12 月，随访时间最短也有 5 年。2014 年 12 月以后，这 12 家医院正常情况下接受治疗的患者数量只会越来越多，但没有纳入分析，目的是保证足够长的、至少 5 年的随访。如果纳入近几年的病例，样本量更大，但研究质量反而受到影响。所以说，单纯地追求样本量是错误的，我们需要更多地看重研究的意义。

论文本身研究对象的起点是 1701 名患者，最终纳入分析是 1064 名。排除在分析以外的有如下几种情况：(1) 放化疗结束到手术时间不明，11 人；(2) 临床关键数据不全，223 人；(3) 原本准备根治，但实际上只接受了局部切除，16 人；(4) 放化疗后病理学完全或者显著缓解，387 人。

重要看点解读：研究流程中纳入分析的病例来源非常清晰。12 家医院 15 年内，总共有 1701 位局部进展直肠癌患者接受了新辅助放化疗然后手术，其中因为具体哪些原因，排除掉具体多少病人，最



后纳入分析 1064 位病人，这些从筛选到最后纳入分析病例的过程是研究的一个组成部分。通过这样“一五一十”地展现在读者面前，使得研究具备充分的可信度。如果没有这样的描述，直接告诉读者纳入分析的有 1064 位什么样的病人，研究的可信度就不高。

放化疗后病理学完全或者显著缓解的 387 人被排除在分析之外，这与研究的核心问题相匹配，引用原文如下：

The aim of this study was to assess the association of shorter or longer wait times between CRT and surgery with short-and long-term outcomes in a large series of patients who had minor or no tumor response.

研究的问题是无病理学缓解的患者的等待时长，数据分析如果把病理学完全或者显著缓解的患者纳入进来就不合适。看似非常简单的逻辑，但很多人的研究就错在这里。

下面我们来分析论文摘要对研究结果的描述。

第一句话：Of a total of 1064 patients, 654 (61.5%) were male, and the median (IQR) age was 64 (55-71) years. 对研究对象的基本特征进行交代。第二句话：A total of 579 patients (54.4%) had a shorter wait time (8 weeks or less), 484 patients (45.6%) had a longer wait

time (greater than 8 weeks). 其中 579 人，等待手术时间 8 周或者更短，剩下的 484 人等待手术时间超过 8 周。

重要看点解读：8 周或以下人数更多一些，8 周以上的人少一点，相对比例为 54:46。作者没有为了追求 50:50 的平衡，把界值选定为中位等待时间——估计是 8 周零几天，而是选在了 8 周这个整数。这么做，科学性似乎差一点，统计学效率不是最高，但符合外科医生日常工作中考虑问题的方式：你告诉他 8 周或以下更好，他可以执行；你告诉他 8 周零 2 天或者以下更好，他可能接受但很难执行。

第三句话：A longer waiting time before surgery was associated with worse 5- and 10-year overall survival rates (67.6% [95% CI, 63.1%-71.7%] vs 80.3% [95% CI, 76.5%-83.6%] at 5 years; 40.1% [95% CI, 33.5%-46.5%] vs 57.8% [95% CI, 52.1%-63.0%] at 10 years; $P < .001$).

第四句话：Also, delayed surgery was associated with worse 5- and 10-year disease-free survival (59.6% [95% CI, 54.9%-63.9%] vs 72.0% [95% CI, 67.9%-75.7%] at 5 years; 36.2% [95% CI, 29.9%-42.4%] vs 53.9% [95% CI, 48.5%-59.1%] at 10 years; $P < .001$).

第五句话：At multivariate analysis, a longer waiting time was associated with an augmented risk of death (hazard ratio, 1.84; 95% CI, 1.50-2.26; $P <$

【论文实例解读】

.001) and death/recurrence (hazard ratio, 1.69; 95% CI, 1.39-2.04; $P < .001$).

根据这样的结果，作者得出的结论是：A longer interval before surgery after completing neoadjuvant CRT was associated with worse overall and disease-free survival in tumors with a poor pathological response to preoperative CRT.

重要看点解读：对新辅助放化疗病理学应答不良的肿瘤，等待手术时间更长、总体生存和无病生存更差。这是一个有科学价值、但没有实际用途的结果，因为无法在手术之前判断某个患者对新辅助放化疗的病理学应答如何。

对此，作者心知肚明，但无能为力，所以论文

摘要最后一句话：Based on these findings, patients who do not respond well to CRT should be identified early after the end of CRT and undergo surgery without delay. 对新辅助放化疗应答如何，需要在早期做出判断。预计能看到病理学完全或者显著缓解，那就等；预计看不到，那就别等。

如何预测病理学应答，成了问题链条的最后一节。如果找到了办法，就有了一个可以具体在每一个患者上执行的方案。

这样的研究命题（哪些因素决定新辅助放化疗后病理学应答，能不能做出一个数学模型准确预测），不需要长期随访，但可能需要更大的样本量。我们中国医生做这样的研究，是扬长避短，建议大家尝试。

「白话医学研究」公众号是前哈佛大学医学院助理教授张科宏博士创办的微信公众号，累计阅读已达 25 万余次。张科宏博士在国内外都有丰富的科研经验，于每周二在「白话医学研究」公众号发布微视频解读论文，用论文实例从理论 - 心理 - 流程将智慧融入实战，帮助非英语母语的学者将其科研成果展示于国内外科研平台。「白话医学研究」不仅适合入门级医学研究者关注学习，对资深医学研究者也同样有益，对非研究型的医生提高思辨能力也有很大的帮助。