

腹腔热灌注化疗预防局部进展期胃癌患者根治术切除后腹膜转移的安全性评价

林曜 沈楚 郭熙恺 李源 王点石 陈鑫 王征 吴轲 陶凯雄 吴川清

华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科, 武汉 430022

通信作者: 吴川清, Email: wucq2014@hust.edu.cn

【摘要】目的 局部进展期胃癌患者即使接受根治性手术, 预后依然欠佳且易发生腹膜转移。腹腔热灌注化疗(HIPEC)可有效地清除或杀灭腹腔内游离的癌细胞或微小病灶, 但当前预防性 HIPEC 在局部进展期胃癌患者中仍缺乏安全性评价。故本研究旨在探讨胃癌 D₂根治术联合 HIPEC 在预防局部进展期胃癌腹膜转移中的安全性。**方法** 采用描述性病例系列研究方法, 回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 2 月于华中科技大学同济医学院附属协和医院胃肠外科 130 例行标准胃癌 D₂根治术+HIPEC 治疗的局部进展期胃癌患者资料。病例纳入标准: (1) 经术后病理证实为局部进展期胃癌; (2) 术前未发现远处转移病灶; (3) 根治性切除; (4) 至少接受 1 次 HIPEC 治疗。排除标准: (1) 围手术期临床病理资料不全; (2) 术中发现肿瘤转移; (3) 伴发其他肿瘤。HIPEC 治疗方法: 所有患者 D₂根治术后均立即行首次 HIPEC 治疗, 麻醉清醒后返回病房; 第 2 次及第 3 次 HIPEC 则根据患者术后恢复情况及耐受程度开展, 每 2 次 HIPEC 治疗间隔为 48 h。本研究观察指标: (1) 患者基本资料, 包括性别、年龄、体质指数等; (2) 治疗情况; (3) 围手术期不良事件情况: 采用美国卫生及公共卫生部公布的常见不良事件评价标准(CTCAE 5.0)记录患者治疗观察期间出现的 2 级及以上不良事件, 包括低白蛋白血症、骨髓细胞减少、创口并发症、腹腔感染、肺感染、胃肌软瘫、贫血、术后出血、吻合口漏、肠梗阻、胸腔积液、腹胀、肝功能受损, 最终由一名高级职称主任医师对上述不良事件进行审核, 并对患者做出安全性评价; (4) HIPEC 治疗次数与围手术期不良事件的关系; (5) 围手术期发生不良事件的危险因素分析。**结果** (1) 基本资料: 130 例患者中男性 79 例(60.8%), 中位年龄 59(54, 66)岁, 体质指数(23.9±7.4) kg/m², 肿瘤大小为(5.4±3.0)cm, 100 例(76.9%)患者神经受侵犯。(2) 治疗情况: 130 例患者均行根治术+HIPEC 治疗, 125 例(96.2%)患者行腹腔镜手术; 全部患者手术时间为(345.6±52.3) min, 术中失血量为(82.0±36.5) ml。行 1 次 HIPEC 者 54 例(41.5%)、2 次 HIPEC 者 57 例(43.8%)、3 次 HIPEC 者 19 例(14.6%)。患者术后住院时间为(13.1±7.5)d。(3) 围手术期不良事件情况: 共有 57 例(43.8%)患者在 HIPEC 治疗后发生 71 例次不同程度的不良事件, 以术后低白蛋白血症(29/130, 22.3%)、中度及以上贫血(20/130, 15.4%)为主, 其余包括肺部感染 5 例(3.8%)、骨髓细胞减少 4 例(3.1%)、腹腔感染 3 例(2.3%)、肝功能受损 3 例(2.3%)、创口并发症 2 例(1.5%)、腹胀 2 例(1.5%)、吻合口漏 1 例(0.8%)、胃肌软瘫 1 例(0.8%)、肠道梗阻 1 例(0.8%), 无术后出血不良事件发生; 不良反应症状经保守治疗后均获得缓解。(4) HIPEC 治疗次数与围手术期不良事件的关系: 接受 1 次、2 次和 3 次 HIPEC 治疗的局部进展期胃癌患者围手术期各项不良事件发生率差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。(5) 围手术期发生不良事件的危险因素分析: 年龄 >60 岁(OR: 2.346, 95%CI: 1.069~5.150, $P=0.034$)及神经侵犯(OR: 2.992, 95%CI: 1.050~8.523, $P=0.040$)是局部进展期胃癌患者行根治术+HIPEC 治疗发生不良事件的独立危险因素(均 $P<0.05$)。**结论** D₂根治术+HIPEC 的治疗策略并不会显著增加局部进展期胃癌患者围手术期并发症的发生率, 但年龄 >60 岁和神经受侵犯者不良事件发生率较高, 应给予重视。

【关键词】 腹腔热灌注化疗; 预防; 胃癌; 进展期; 安全性

基金项目: 国家自然科学基金(81600401、81874184)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210514-00206

收稿日期 2021-05-14 本文编辑 万晓梅

引用本文: 林曜, 沈楚, 郭熙恺, 等. 腹腔热灌注化疗预防局部进展期胃癌患者根治术后腹膜转移的安全性评价[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(1): 48-55. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210514-00206.



Safety evaluation of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with local advanced gastric cancer after radical resection for prevention of peritoneal metastasis

Lin Yao, Shen Chu, Guo Xikai, Li Yuan, Wang Dianshi, Chen Xin, Wang Zheng, Wu Ke, Tao Kaixiong, Wu Chuanqing

Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Wu Chuanqing, Email: wucq2014@hust.edu.cn

【Abstract】 Objective Patients with advanced gastric cancer have a poor prognosis and a possibility of peritoneal metastasis even if receiving gastrectomy. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) can effectively kill free cancer cells or small lesions in the abdominal cavity. At present, preventive HIPEC still lacks safety evaluation in patients with locally advanced gastric cancer. This study aims to explore the safety of radical resection combined with HIPEC in patients with locally advanced gastric cancer. **Methods** A descriptive case series study was carried out. Clinicopathological data of 130 patients with locally advanced gastric cancer who underwent radical resection + HIPEC at the Department of Gastrointestinal Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from January 2020 to February 2021 were retrospectively analyzed. Inclusion criteria: (1) locally advanced gastric adenocarcinoma confirmed by postoperative pathology; (2) no distant metastasis was found before surgery; (3) radical resection; (4) at least one HIPEC treatment was performed. Exclusion criteria: (1) incomplete clinicopathological data; (2) tumor metastasis was found during operation; (3) concomitant with other tumors. HIPEC method: all the patients received the first HIPEC immediately after D2 radical resection, and returned to the ward after waking up from anesthesia; the second and the third HIPEC were carried out according to the patient's postoperative recovery and tolerance; interval between two HIPEC treatments was 48 h. Observation indicators: (1) basic information, including gender, age, body mass index, etc.; (2) treatment status; (3) perioperative adverse events: based on the standard of common adverse events published by the US Department of Health and Public Health (CTCAE 5.0), the adverse events of grade 2 and above during the treatment period were recorded, including hypoalbuminemia, bone marrow cell reduction, wound complications, abdominal infection, lung infection, gastroparesis, anemia, postoperative bleeding, anastomotic leakage, intestinal obstruction, pleural effusion, abdominal distension, impaired liver function, and finally a senior professional title chief physician reviewed the above adverse events and made a safety evaluation of the patient; (4) association between times of HIPEC treatment and adverse events in perioperative period; (5) analysis of risk factors for adverse events in perioperative period. **Results** Among the 130 patients, 79 were males and 51 were females with a median age of 59 (54, 66) years and an average body mass index of (23.9 ± 7.4) kg/m². The tumor size was (5.4 ± 3.0) cm and 100 patients (76.9%) had nerve invasion. All the 130 patients received radical resection + HIPEC and 125 (96.2%) patients underwent laparoscopic surgery. The mean operative time was (345.6 ± 52.3) min and intraoperative blood loss was (82.0 ± 36.5) ml. One HIPEC treatment was performed in 54 patients (41.5%), 2 HIPEC treatments were in 57 (43.8%), and 3 HIPEC treatments were in 19 (14.6%). The average postoperative hospital stay was (13.1 ± 7.5) d. A total of 57 patients (43.8%) had 71 cases of postoperative complications of different degrees. Among them, the incidence of hypoalbuminemia was 22.3% (29/130), and the grade 2 and above anemia was 15.4% (20/130), lung infection was 3.8% (5/130), bone marrow cell suppression was 3.7% (4/130), abdominal cavity infection was 2.3% (3/130), and liver damage was 2.3% (3/130), wound complications was 1.5% (2/130), abdominal distension was 1.5% (2/130), anastomotic leakage was 0.8% (1/130), gastroparesis was 0.8% (1/130) and intestinal obstruction was 0.8% (1/130), etc. These adverse events were all improved by conservative treatments. There were no statistically significant differences in the incidence of adverse events during the perioperative period among patients undergoing 1, 2, and 3 times of HIPEC treatments (all $P > 0.05$). Univariate and multivariate logistic analyses showed that age > 60 years (OR: 2.346, 95%CI: 1.069-5.150, $P = 0.034$) and neurological invasion (OR: 2.992, 95%CI: 1.050-8.523, $P = 0.040$) were independent risk factors for adverse events in locally advanced gastric cancer patients undergoing radical resection + HIPEC (both $P < 0.05$). **Conclusions**

Radical surgery + HIPEC does not significantly increase the incidence of perioperative complications in patients with advanced gastric cancer. The age >60 years and nerve invasion are independent risk factors for adverse events in these patients.

【Key words】 Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Prevention; Gastric cancer; Advanced; Safety

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81600401, 81874184)

尽管胃癌的患病率和死亡率有逐渐下降的趋势,但胃癌死亡率仍居第2位^[1]。由于症状不典型,缺乏有效且廉价的筛检工具,大部分患者就诊时已发展为进展期胃癌。目前,国内外指南均推荐标准D₂根治术联合辅助化疗为进展期胃癌患者的首选方案^[2-3]。但即便进展期胃癌患者接受了D₂根治术联合辅助化疗方案,其术后腹膜转移率及5年死亡率仍然较高^[4]。因此,除了标准的R₀切除,D₂淋巴结清扫和继续改进辅助治疗,有必要发展其他有效的治疗措施,以期进一步降低进展期胃癌的复发率和癌症相关的死亡率。

腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)可有效地清除或杀灭腹腔内游离的癌细胞或微小病灶^[5]。HIPEC传统上用于治疗腹膜癌,并与肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)配合使用,CRS和HIPEC最初被用作阑尾恶性肿瘤和恶性腹膜间皮瘤的治疗^[6-7]。在胃癌治疗领域,CYTO-CHIP研究最新结果表明,HIPEC在治疗腹膜种植转移的胃癌患者中有独特的疗效且安全性良好^[8]。同时,早在20世纪80年代至90年代末,国外部分学者就已开展小样本临床研究来探索预防性HIPEC在局部进展期胃癌患者的安全性及有效性^[9-10]。但鉴于当时的研究设计缺陷及HIPEC技术的不成熟,预防性HIPEC的安全性并未得到充分认可。如今随着HIPEC理论、技术以及设备仪器的不断完善与成熟,我们有必要对预防性HIPEC在局部进展期胃癌患者的安全性进行新的评价。为此,本研究旨在探讨D₂根治术联合HIPEC在预防局部进展期胃癌患者腹膜转移的安全性,为进一步精准化开展HIPEC提供治疗经验。

资料与方法

一、研究对象

采用描述性病例系列研究方法,回顾性收集2020年1月至2021年2月期间华中科技大学同济医

学院附属协和医院行D₂根治术+HIPEC治疗的130例局部进展期胃癌患者临床病理资料。本研究的开展符合《赫尔辛基宣言》中有关伦理的要求,并获得医院伦理委员会审批通过,审批号:[2021]伦审字(0677)号。

二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)经术后病理证实为局部进展期胃癌;(2)术前未发现远处转移病灶;(3)根治性切除;(4)至少接受1次HIPEC治疗。

排除标准:(1)围手术期临床病理资料不全;(2)术中发现肿瘤转移;(3)伴发其他肿瘤。

三、腹腔热灌注化疗方法

患者均在全身麻醉下行腹腔镜或剖腹探查+根治性切除术。术毕在其盆腔两侧及脾窝、肝脏膈面各置一根有多个侧孔的引流管,分别于右下腹、左下腹、右上腹及左上腹壁引出固定。将体外循环管道连接“BR-TRG-I型体腔热灌注治疗系统”,设定灌注温度为43℃,灌注流量为400 ml/min,灌注时间为60 min,灌注袋中加入生理盐水4 000 ml,灌注温度为(43.0±0.5)℃。术后即行首次HIPEC,48 h后根据患者术后恢复情况行第2次治疗,第3次治疗则应充分考虑患者耐受情况及接受治疗意愿,每次治疗间隔48 h。HIPEC抗肿瘤药物按《中国腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2019版)》推荐选用顺铂、紫杉醇、奥沙利铂等药物并按体表面积用量(参考全身化疗静脉)^[11]。

四、观察指标和评价标准

观察指标:(1)患者基本资料及治疗情况,包括性别、年龄、身高、体质指数、既往史、美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级、手术方式、肿瘤部位、肿瘤最大径、肿瘤分化程度、手术切缘、神经侵犯、脉管侵犯、淋巴转移、浸润深度及HIPEC次数;(2)围手术期不良事件情况;(3)HIPEC治疗次数与围手术期不良事件的关系;(4)围手术期发生不良事件的因素分析。

评价标准:(1)采用查尔森并症指数(Charlson

comorbidity index, CCI)^[12]对患者术前基础病史进行评价;(2)采用第 8 版美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)TNM 分期系统^[13]对淋巴转移及浸润深度进行评价;(3)不良事件资料记录:由两名中级职称医师采用美国卫生及公共卫生部公布的常见不良事件评价标准^[14](common terminology criteria for adverse events, CTCAE 5.0)记录患者治疗观察期间出现的 2 级及以上不良事件,包括低白蛋白血症、骨髓细胞减少、创口并发症、腹腔感染、肺感染、胃肌软瘫、贫血、术后出血、吻合口漏、肠梗阻、胸腔积液、腹胀、肝功能受损,最终由一名高级职称主任医师对上述不良事件进行审核,并对患者做出安全性评价。见表 1。

表 1 不良事件评价(CTCAE v5.0)分级标准^[14]

分级	描述
1	轻度;无症状或轻微;仅为临床或诊断所见;无需治疗
2	中度;需要较小、局部或非侵入性治疗;与年龄相当的工具性日常生活活动受限 ^a
3	严重或具重要医学意义但不会立即危及生命;导致住院或延长住院时间;致残;自理性日常生活活动受限 ^b
4	危及生命;需要紧急治疗
5	与不良事件相关的死亡

注:^a工具性日常生活活动指做饭、购买衣物、使用电话、理财等;^b自理性日常生活活动指洗澡、穿脱衣、吃饭、盥洗、服药等,并未卧床不起

五、统计学方法

采用 IBM SPSS Statistics v24.0 软件进行统计学处理,Prism v8.0 软件进行作图。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比采用 *t* 检验;偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 或者 $M(Q_R)$ 表示。组间对比采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料采用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验。采用 Logistic 模型对局部进展期胃癌患者的不良事件单因素及多因素分析,将单因素分析 $P < 0.20$ 的因素纳入多因素分析,并将多因素分析中 $P < 0.05$ 的因素纳入独立影响因素。双侧 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、临床病理特征

130 例患者中男性 79 例(60.8%);中位年龄 59(54,66)岁;体质指数为 (23.9 ± 7.4) kg/m²;肿瘤大小为 (5.4 ± 3.0) cm;100 例(76.9%)患者神经受侵犯,见表 2。

表 2 130 例接受胃癌 D₂根治术+腹腔热灌注化疗的局部进展期胃癌患者临床病理特征

临床病理特征	数据
年龄[例(%)]	
≤60 岁	71(54.6)
>60 岁	59(45.4)
性别[例(%)]	
男	79(60.8)
女	51(39.2)
体质指数[例(%)]	
<18.5 kg/m ²	34(26.2)
18.5~<24 kg/m ²	36(27.7)
≥24 kg/m ²	60(46.2)
查尔森并发症指数[例(%)]	
0	92(70.8)
1	25(19.2)
2	10(7.7)
≥3	3(2.3)
美国麻醉医师协会分级[例(%)]	
1	38(29.2)
2	75(57.7)
3	11(8.5)
4	6(4.6)
肿瘤部位[例(%)]	
胃上部 1/3	46(35.4)
胃中部 1/3	28(21.5)
胃下部 1/3	36(27.7)
胃 2/3	15(11.6)
全胃	5(3.8)
肿瘤最大径[例(%)]	
≤5 cm	74(56.9)
>5 cm	56(43.1)
肿瘤分化程度[例(%)]	
未分化(或低分化)	95(73.1)
中分化(或高分化)	29(22.3)
印戒细胞	6(4.6)
神经侵犯[例(%)]	
否	30(22.2)
是	100(76.9)
脉管侵犯[例(%)]	
否	49(37.7)
是	81(62.3)
淋巴转移[例(%)]	
N ₀	21(16.2)
N ₁	20(15.4)
N ₂	34(26.2)
N _{3a}	29(22.3)
N _{3b}	26(20.0)
浸润程度[例(%)]	
T ₃	49(37.7)
T _{4a}	66(50.8)
T _{4b}	15(11.5)
Her2 阳性[例(%)]	
否	77(59.2)
是	53(40.8)
术前白蛋白水平(g/L, $\bar{x} \pm s$)	36.7±3.8
术前血红蛋白水平(g/L, $\bar{x} \pm s$)	108.0±9.5
术前 AST 水平(U/L, $\bar{x} \pm s$)	23.4±12.4
术前 ALT 水平(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	18.6±14.7

注:AST 天门冬氨酸氨基转移酶;ALT 谷氨酸-丙酮酸转氨酶

二、治疗情况

130 例局部进展期胃癌患者均接受 D₂ 根治术, 其中 125 例 (96.2%) 患者采用腹腔镜手术, 手术耗时 (345.6±52.3) min, 术中失血 (82.0±36.5) ml。在全部患者中, 行 1 次 HIPEC 者 54 例 (41.5%)、2 次 HIPEC 者 57 例 (43.8%)、3 次 HIPEC 者 19 例 (14.6%)。患者术后住院时间为 (13.1±7.5) d。

三、围手术期不良事件情况

共有 57 例 (43.8%) 患者围手术期内发生 71 例次不同程度的不良反应事件, 以术后低蛋白血症 (29/130, 22.3%)、中度及以上贫血 (20/130, 15.4%) 为主, 肺部感染 5 例 (3.8%)、骨髓细胞减少 4 例 (3.1%)、腹腔感染 3 例 (2.3%)、肝功能受损 3 例 (2.3%)、创口并发症 2 例 (1.5%)、腹胀 2 例 (1.5%)、吻合口漏 1 例 (0.8%)、胃肌软瘫 1 例 (0.8%)、肠道梗阻发生率 1 例 (0.8%), 无术后出血不良事件发生。57 例患者不良反应症状经保守治疗后均获得缓解。

四、HIPEC 治疗次数与围手术期不良事件的关系

对行 3 次 HIPEC 治疗患者与 1 次、2 次患者的不良事件发生率进行差异分析, 结果表明: 接受不同次数 HIPEC 治疗的局部进展期胃癌患者的围手术期各项不良事件发生率差异无统计学意义 (均 $P>0.05$), 见表 3。

五、围手术期发生不良事件的因素分析

单因素分析结果显示, 年龄、ASA 分级、有无神经侵犯、有无脉管侵犯、浸润深度及 Her2 阳性与局部进展期胃癌患者行 D₂ 根治术+HIPEC 围手术期发

生不良反应有关 (均 $P<0.20$)。多因素分析结果表明, 年龄 >60 岁及神经侵犯是局部进展期胃癌患者行根治术+HIPEC 治疗发生不良事件的独立危险因素 (均 $P<0.05$), 见表 4。

讨 论

传统上, HIPEC 用于治疗腹膜癌, 并与 CRS 配合使用^[15]。在胃癌治疗方面, 近年来, HIPEC 在晚期胃癌患者治疗中的安全性与疗效已得到众多随机对照研究证实^[16-18], 但仍缺乏 D₂ 根治术+HIPEC 治疗局部进展期胃癌患者的相关研究, 及对 HIPEC 安全性评价的研究。本文通过单中心回顾性分析 130 例行 D₂ 根治术+HIPEC 的局部进展期胃癌患者, 旨在探究治疗期间不良事件发生情况及相关危险因素。

尽管 HIPEC 在晚期胃癌患者治疗的安全性及有效性得到了证实, 但对于局部进展期胃癌患者, 目前相关临床研究纳入病例数较少。左云等^[19] 纳入 82 例 II~IV 期胃癌患者并随机分为 HIPEC 组及常规化疗组, 结果表明, HIPEC 组 3 年总生存率优于常规化疗组。同时, HIPEC 组 2 级以上胃肠道反应发生率低于常规化疗组; Beeharry 等^[20] 纳入 80 例局部进展期胃癌患者, 并分成根治术+HIPEC 组 (40 例) 及单纯根治术组 (40 例), 结果表明, HIPEC 组无病生存显著优于单纯根治术组, 但该研究由于纳入人数过少, 对围手术期不良事件发生率并未进行对比分析。本研究结果表明, 行根治术+HIPEC 治疗的局部进展期胃癌患者的术后出血、吻合口漏、肠梗

表 3 腹腔热灌注化疗次数与局部进展期胃癌患者围手术期不良事件的关系 [例 (%)]

围手术期不良事件	1 次 HIPEC (54 例)	2 次 HIPEC (57 例)	3 次 HIPEC (19 例)	χ^2 值	P 值
低蛋白血症	11 (20.4)	14 (24.6)	4 (4/19)	0.860	0.883
骨髓抑制	4 (7.4)	0	0	-	0.083
创口并发症	0	2 (3.5)	0	-	0.633
腹腔感染	0	3 (5.3)	0	-	0.283
肺感染	3 (5.6)	1 (1.8)	1 (1/19)	-	0.459
胃肌软瘫	1 (1.9)	0	0	-	0.562
贫血	6 (11.1)	8 (14.0)	6 (6/19)	4.665	0.103
术后出血	0	0	0	-	1.000
吻合口漏	0	0	1 (1/19)	-	0.146
肠梗阻	0	0	1 (1/19)	-	0.146
胸腔积液	2 (3.7)	1 (1.8)	0	-	0.759
腹胀	1 (1.9)	1 (1.8)	0	-	1.000
肝功能受损	1 (1.9)	2 (3.5)	0	-	1.000

表 4 130 例局部进展期胃癌患者围手术期不良事件的单因素和多因素 Logistic 分析

临床病理特征	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
年龄(岁)		0.012		0.034
≤60	1		1	
>60	2.486(1.220~5.062)		2.346(1.069~5.150)	
性别		0.340		
男	1			
女	1.412(0.695~2.871)			
体质指数(kg/m ²)		0.262		
<18.5	1			
18.5~24	0.502(0.194~1.302)			
≥24	0.526(0.225~1.233)			
查尔森并症指数		0.714		
0	1			
1	0.977(0.401~2.381)			
2	0.533(0.130~2.191)			
≥3	2.488(0.218~28.412)			
手术方式		0.860		
腹腔镜	1			
开腹	0.921(0.370~2.293)			
美国麻醉医师协会分级		0.127		0.462
1	1		1	
2	2.083(0.928~4.678)		1.720(0.726~4.076)	
3	0.721(0.163~3.189)		0.661(0.135~3.227)	
4	0.962(0.155~5.964)		1.129(0.156~8.156)	
肿瘤部位		0.623		
胃上部 1/3	1			
胃中部 1/3	1.640(0.636~4.225)			
胃下部 1/3	0.633(0.327~1.972)			
胃 2/3	1.624(0.503~5.243)			
全胃	0.955(0.144~6.227)			
肿瘤最大径(cm)		0.932		
≤5	1			
>5	0.932(0.463~1.877)			
肿瘤分化程度		0.914		
未分化(或低分化/印戒细胞)	1			
中分化(或高分化)	1.058(0.283~4.986)			
腹腔热灌注化疗次数		0.937		
1	1			
2	1.053(0.497~2.232)			
3	1.213(0.435~3.465)			
神经侵犯		0.085		0.040
否	1		1	
是	2.154(0.899~5.161)		2.992(1.050~8.523)	
脉管侵犯		0.046		0.117
否	1		1	
是	0.479(0.233~0.986)		0.514(0.211~1.201)	
淋巴转移		0.723		
N ₀	1			
N ₁	2.000(0.566~7.062)			
N ₂	2.000(0.647~6.186)			
N _{3a}	1.625(0.507~5.213)			
N _{3b}	1.250(0.375~4.163)			
浸润程度		0.128		0.382
T ₃	1		1	
T _{4a}	1.333(0.634~2.805)		1.426(0.632~3.215)	
T _{4b}	0.333(0.083~1.333)		0.537(0.116~2.480)	
Her2 阳性		0.245		
否	1			
是	0.655(0.321~1.337)			

阻及创口并发症等不良事件发生率低于相关临床研究报道中单纯手术胃癌患者组的发生率^[21]。这提示, HIPEC 并不会增加局部进展期胃癌患者的围手术期不良事件发生率。当然, 我们期待崔书中等开展的 HIPEC-01 (ClinicalTrials.gov NCT02356276) 研究能够带来更多高级别证据。

随着时间的推移, HIPEC 理论、技术和设备不断完善和成熟, 其相关并发症发生率和病死率逐渐降低^[22]。Jafari 等^[23]纳入 694 例术后行 HIPEC 治疗的患者并对其安全性评价, 结果显示: 术后出血、肺部感染、呼吸衰竭及感染性休克是术后最主要的并发症, 而吻合口漏、肠粘连、肠梗阻等肠道相关并发症与对照组无显著差异。Berger 等^[24]研究同样表明, HIPEC 组消化道相关并发症均与对照组无显著差异。本研究结果显示, 术后行 HIPEC 治疗局部进展期胃癌患者吻合口漏、肠梗阻、创口并发症、术后出血等不良事件的发生率均在可接受范围内。同时, 本研究结果提示, 在充分考虑患者的耐受情况下, 术后适当增加 HIPEC 次数并不会显著增加局部进展期胃癌患者围手术期内不良事件的发生风险。

目前进展期胃癌 HIPEC 治疗的获益人群相关研究较少, 至今尚无指南或共识对胃癌 HIPEC 适应人群进行规定。就治疗性 HIPEC 而言, 何种患者适合行 CRS+HIPEC 暂无明确报道, 根据腹膜转移指数评分进行分层是目前临床常用的方法^[25]。而预防性 HIPEC 目前争议较大, 针对 T₃ 期、年龄、淋巴转移、神经侵犯等的患者术后行 HIPEC 治疗的安全性是否在可接受范围内, 尚无相关研究深入探讨。本研究通过对局部进展期胃癌患者围手术期发生 2 级及其以上不良事件发生风险行多因素分析, 结果表明, 年龄 >60 岁或神经侵犯的局部进展期胃癌患者术后行 HIPEC 治疗, 其围手术期不良事件发生风险较高。

本研究结果表明, D₂ 根治术+HIPEC 并不会增加局部进展期胃癌患者围手术期不良事件率。此外, 对于年龄 >60 岁或神经侵犯的局部进展期胃癌患者, 手术医师需密切关注其行 HIPEC 治疗的不良事件风险。目前 HIPEC 在灌注人群选择、灌注次数、化疗药物选择、灌注时间及温度控制等方面尚无统一规范, 我们期待更多随机对照研究的开展能够为局部进展期胃癌患者 HIPEC 治疗精准化提供更多的临床证据支撑和理论指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 吴川清负责提出研究选题, 设计研究方案及论文审阅; 陶凯雄负责研究指导和论文审阅; 林曜负责研究实施, 包括数据收集整理、数据分析以及论文起草; 沈楚、郭熙恺、李源、王点石及陈鑫参与数据收集整理; 王征及吴轲负责修订论文并提供指导支持

参 考 文 献

- [1] Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. *CA Cancer J Clin*, 2010, 60(5):277-300. DOI: 10.3322/caac.20073.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃癌诊疗指南(2020.V1)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [3] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Gastric Cancer (version 2.2020) [EB/OL]. Fort Washington: NCCN, 2020 [2021-10-21]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
- [4] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa055531.
- [5] Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003, 12(3):689-701. DOI: 10.1016/s1055-3207(03)00029-2.
- [6] Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies [J]. *Cancer Res*, 1990, 50(18):5790-5794.
- [7] Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24):4560-4567. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.150.
- [8] Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(23):2028-2040. DOI: 10.1200/JCO.18.01688.
- [9] Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study [J]. *Cancer*, 1994, 73(8):2048-2052. DOI: 10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2048::aid-cnrc2820730806>3.0.co;2-q.
- [10] Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma [J]. *Cancer*, 1999, 85(3):529-534.
- [11] 中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会, 广东省抗癌协会肿瘤热疗专业委员会. 中国腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2019 版) [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(2):89-96. DOI: 10.

- 3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.02.003.
- [12] Bannay A, Chaignot C, Blotière PO, et al. The best use of the charlson comorbidity index with electronic health care database to predict mortality[J]. *Med Care*, 2016, 54(2):188-194. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000471.
- [13] In H, Solsky I, Palis B, et al. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(12):3683-3691. DOI: 10.1245/s10434-017-6078-x.
- [14] NIH Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [R/OL]. (2017.11)[2021-05-14].https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [15] Sugarbaker PH, Graves T, DeBrujin EA, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies [J]. *Cancer Res*, 1990, 50(18):5790-5794.
- [16] Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(6):1575-1581. DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5.
- [17] Manzanedo I, Pereira F, Rihuete Caro C, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: Multicenter Study of Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (GECOP) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(8):2615-2621. DOI:10.1245/s10434-019-07450-4.
- [18] Reutovich MY, Krasko OV, Sukonko OG. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(12):2405-2411. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.07.030.
- [19] 左云,徐敏,沈冬,等. 82例进展期胃癌术后腹腔持续温热灌注联合静脉双途径化疗的临床疗效观察[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(4):247-249. DOI:10.3760/j.issn.0253-3766.2004.04.016.
- [20] Beeharry MK, Zhu ZL, Liu WT, et al. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):932. DOI:10.1186/s12885-019-6125-z.
- [21] Zhu ZG, Tang R, Yan M, et al. Efficacy and safety of intraoperative peritoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion. A long-term follow-up study [J]. *Dig Surg*, 2006, 23(1-2):93-102. DOI: 10.1159/000093778.
- [22] 陈新华,罗俊,刘浩,等. 腹腔热灌注化疗预防局部进展期胃癌根治术后腹膜复发的研究进展[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(5):593-599. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.05.022.
- [23] Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, et al. Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: analysis of the american college of surgeons national surgical quality improvement program [J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(2):170-175. DOI:10.1001/jamasurg.2013.3640.
- [24] Berger Y, Aycart S, Mandeli JP, et al. Extreme cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Outcomes from a single tertiary center [J]. *Surg Oncol*, 2015, 24(3):264-269. DOI: 10.1016/j.suronc.2015.06.013.
- [25] Brandl A, Yonemura Y, Glehen O, et al. Long term survival in patients with peritoneal metastasised gastric cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC: A multi-institutional cohort from PSOGI [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(1):172-180. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.10.006.