·论著·

局部进展期胃腺癌患者接受根治性切除术联合紫杉醇腹腔热灌注化疗的安全性研究

梅嘉鑫　赵林勇　张维汉　刘凯　陈小龙　杨昆　胡建昆

四川大学华西医院普通外科　胃癌中心&胃癌研究室　生物治疗全国重点实验室，成都 610041

通信作者：胡建昆，Email：hujkwch@126.com

【摘要】　目的　探究局部进展期胃癌患者接受根治性切除术联合紫杉醇腹腔热灌注化疗（HIPEC）的安全性。**方法**　本研究为回顾性队列研究，收集2019年7月至2021年4月期间于四川大学华西医院胃肠外科收治的467例局部进展期胃腺癌患者的临床病理资料，其中根治切除术+紫杉醇HIPEC 151例（手术+HIPEC组），仅接受根治性切除术316例（单纯手术组）。按照美国卫生与公众服务部公布的常见不良事件评价标准（CTCAE 5.0）对纳入患者的围手术期不良反应事件的发生情况进行评价。根据腹腔热灌注化疗次数对HIPEC组患者进行亚组分析，通过χ^2检验对不同亚组的不良事件发生率进行差异分析。并通过logistic模型分析局部进展期胃腺癌患者接受根治性切除术联合紫杉醇HIPEC发生不良事件的独立危险因素。**结果**　手术+HIPEC组中，男性113例（74.8%），女性38例（25.2%）；中位年龄为64（55，68）岁；术后接受1次、2次和3次紫杉醇HIPEC的患者分别有18例（11.9%）、79例（52.3%）和54例（35.8%），中位肿瘤最大径为5.0（3.6，6.5）cm。单纯手术组中，男性244例（77.2%），女性72例（22.8%）；中位年龄为63（54，68）岁，中位肿瘤最大径为4.0（3.0，5.5）cm。手术+HIPEC组中，共有112例（74.2%）患者在围手术期内出现了198例次2级及以上不良事件，其中以术后低白蛋白血症的发生次数最多（85例，56.3%），其次是术后贫血（50例，33.1%）。与单纯手术组相比，手术+HIPEC组患者中术后低白蛋白血症［56.3%（85/151）比37.7%（119/316），χ^2=14.420，P<0.001］、贫血［33.1%（50/151）比22.5%（71/316），χ^2=6.030，P=0.014］、术后腹痛［7.3%（11/151）比1.6%（5/316），χ^2=10.042，P=0.002］和术后腹胀［5.3%（8/151）比1.3%（4/316），χ^2=5.123，P=0.024］的发生率均更高，差异均有统计学意义。HIPEC 1次、2次与3次组的术后低白蛋白血症［13/18比67.1%（53/79）比35.2%（19/54），χ^2=12.955，P<0.001）和肺部感染发生率［6/18比6.3%（5/79）比1.9%（1/54），χ^2=13.232，P<0.001］比较，差异均有统计学意义。单因素分析结果显示，体质指数、肿瘤Borrmann分型和HIPEC次数与手术+HIPEC组围手术期不良事件发生有关（均P<0.05）。但多因素logistic分析后，并未发现上述因素是手术+HIPEC组围手术期不良事件发生的独立危险因素（均P>0.05）。**结论**　根治性切除术后行紫杉醇HIPEC会增加局部进展期胃癌患者术后低白蛋白血症、贫血以及术后腹痛腹胀的发生风险，但增加HIPEC次数并未显著升高其相关不良事件的发生风险。本研究未发现紫杉醇HIPEC相关不良事件的独立危险因素。

【关键词】　胃肿瘤，局部进展期；　腹腔热灌注化疗；　紫杉醇；　安全性

基金项目：四川大学华西医院卓越发展1.3.5工程（ZYJC21006）

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20240104-00006

收稿日期　2024-01-04　　**本文编辑**　万晓梅

引用本文：梅嘉鑫，赵林勇，张维汉，等. 局部进展期胃腺癌患者接受根治性切除术联合紫杉醇腹腔热灌注化疗的安全性研究[J]. 中华胃肠外科杂志，2024，27(5): 471-477. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240104-00006.

Safety of patients undergoing radical resection combined with paclitaxel-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for locally advanced gastric cancer

Mei Jiaxin, Zhao Linyong, Zhang Weihan, Liu Kai, Chen Xiaolong, Yang Kun, Hu Jiankun
Department of General Surgery, Gastric Cancer Center & Gastric Cancer Research Laboratory, State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: Hu Jiankun, Email:hujkwch@126.com

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the safety of paclitaxel-based, hyperthermic, intraperitoneal perfusion chemotherapy (HIPEC) after radical resection of locally advanced gastric cancer. **Methods** This was a retrospective cohort study of clinicopathological data of 467 patients with locally advanced gastric adenocarcinoma who had been admitted to the Department of Gastrointestinal Surgery, West China Hospital, Sichuan University between July 2019 and April 2021. Among these patients, 151 had undergone radical resection combined with post-operative paclitaxel-based HIPEC (surgery+HIPEC group) and 316 radical resection alone (surgery group). The adverse perioperative events in study patients were evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE 5.0) published by the U.S. Department of Health and Human Services. Subgroup analysis was performed on patients in the surgery+HIPEC group according to the number of times HIPEC was administered and the incidence of adverse events was compared between subgroups using the χ^2 test. Independent risk factors for paclitaxel-based HIPEC-associated adverse events were identified by applying a logistic model. **Results** In the surgery+HIPEC group, there were 113 (74.8%) male and 38 (25.2%) female patients of median age 64 (55, 68) years, 18 (11.9%), 79 (52.3%), and 54 (35.8%) of whom had undergone one, two, and three paclitaxel-based HIPEC treatments, respectively, after surgery. The median maximum tumor diameter was 5.0 (3.6, 6.5) cm. In the surgery group, there were 244 (77.2%) male and 72 (22.8%) female patients of median age 63 (54, 68) and the median maximum tumor diameter was 4.0 (3.0, 5.5) cm. In the surgery+HIPEC group, 112 patients (74.2%) had 198 Grade 2 or higher adverse perioperative events, postoperative hypoalbuminemia being the commonest (85 cases, 56.3%), followed by postoperative anemia (50 cases, 33.1%). Compared with the surgery group, the incidences of postoperative hypoalbuminemia (56.3% [85/151] vs. 37.7% [119/316], χ^2=14.420, P<0.001), anemia (33.1% [50/151] vs. 22.5% [71/316], χ^2=6.030, P=0.014), abdominal pain [7.3% [11/151] vs. 1.6% [5/316], χ^2=10.042, P=0.002) and abdominal distension (5.3% [8/151] vs. 1.3% [4/316], χ^2=5.123, P=0.024) were all significantly higher in the surgery+HIPEC group. Analysis of the three HIPEC subgroups revealed significant differences in the incidences of postoperative hypoalbuminemia (13/18 vs. 67.1% [53/79] vs. 35.2% [19/54], χ^2=12.955, P<0.001) and pulmonary infection (6/18 vs. 6.3% [5/79] vs. 1.9% [1/54], χ^2=13.232, P<0.001) between them. Univariate analysis identified body mass index, Borrmann's type and number of HIPEC treatments as associated with perioperative adverse events in the surgery+HIPEC group (P<0.05). However, according to multifactorial logistic analysis, the above factors were not independent risk factors for perioperative adverse events in the surgery+HIPEC group (P>0.05). **Conclusions** Paclitaxel-based HIPEC after radical resection significantly increases the risk of postoperative hypoalbuminemia, anemia, abdominal pain, and abdominal distension in patients who have undergone excision of locally advanced gastric cancer. However, increasing the frequency of HIPEC treatments did not significantly increase the risk of paclitaxel-based HIPEC-related adverse events. Moreover, univariate and multivariate analysis did not identify any independent risk factors for paclitaxel HIPEC-related adverse events.

【**Key words**】 Stomach neoplasms, locally advanced; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Paclitaxel; Safety

Fund program: 1.3.5 project of discipline excellence development of West China Hospital of Sichuan University(ZYJC21006)

腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy,HIPEC)是腹部恶性肿瘤常见的一种辅助治疗手段,它是将含化疗药物的灌注液加热到治疗温度,灌注到患者的腹腔内维持一定的时间,以预防恶性肿瘤复发转移,实现治疗目的的一种技术。从传统角度上看,HIPEC被认为对于治疗腹膜假性黏液瘤、腹膜恶性间皮瘤以及其他恶性肿瘤的腹膜转移有较好的疗效[1-2]。早在20世纪90年代,

Hamazoe 等[3]就已开始采用根治性切除术联合术后 HIPEC 的方案治疗胃癌患者，他们通过研究发现这一治疗方案与单纯的手术相比，能够起到预防胃癌腹膜转移的作用。近年来，由于热灌注技术和相关设备的更新迭代，控温技术更加精确，在临床上应用逐渐推广，因此有必要对 HIPEC 的安全性进行相关评价。目前，国内已有相关研究证实了 D_2 根治性切除术联合 HIPEC 治疗（顺铂、紫杉醇及奥沙利铂等药物）并不会增加患者的围手术期并发症的发生率[4]。不仅如此，日本学者证实了 5-氟尿嘧啶联合顺铂和丝裂霉素的 HIPEC 用药方案在常规剂量下用于治疗晚期胃癌患者是安全有效的[5]。然而，现有研究很少针对性分析紫杉醇用于 HIPEC 时的安全性，而目前华西医院胃癌中心的 HIPEC 用药多为紫杉醇。鉴于此，本研究旨在基于四川大学华西医院电子病历系统中既往的临床数据，分析胃癌根治术联合紫杉醇 HIPEC 治疗局部进展期胃癌的安全性。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用回顾性队列研究的方法。

病例纳入标准：（1）术前内镜病理结果证实为胃腺癌；（2）术前影像学检查诊断为局部进展期胃癌者（癌组织侵犯固有肌层或更深处，无论是否有淋巴结转移）；（3）术前未发现远处转移病灶；（4）胃癌根治术后至少接受 1 次紫杉醇 HIPEC，或仅接受根治术后的常规支持治疗。排除标准：（1）术前接受过新辅助化疗者；（2）因合并症行其他脏器切除者；（3）术中发现远处转移；（4）术后病理结果表明癌组织浸润局限于黏膜或黏膜下层；（5）除胃癌外合并其他脏器的恶性肿瘤。

按照上述标准，2019 年 7 月至 2021 年 4 月期间于四川大学华西医院胃肠外科行根治性切除术后 467 例患者入组。其中，行根治切除术+紫杉醇 HIPEC 者 151 例（手术+HIPEC 组），单纯接受根治性切除术者 316 例（单纯手术组）。HIPEC 组中位年龄为 64（55，68）岁，中位肿瘤最大径为 5.0（3.6，6.5）cm。单纯手术组中位年龄为 63（54，68）岁，中位肿瘤最大径为 4.0（3.0，5.5）cm。两组临床病理特征的比较见表 1。

本研究已通过华西医院伦理委员会审查［伦理审批号：2023 年审（2337）号］。因本研究为回顾性研究，故免除知情同意。

二、数据收集

通过四川大学华西医院医院管理信息系统收集患者的临床病理资料，具体包括：性别、年龄、身高、体质量、入院诊断、美国麻醉医师协会（American Society of Anesthesiologists，ASA）分级、手术方式、手术时长、术中估计出血量、肿瘤部位、肿瘤最大径、肿瘤分化程度、神经侵犯、淋巴结转移、浸润深度、HIPEC 次数以及不良事件发生情况等。对淋巴转移及浸润深度采用美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）颁布的第 8 版 TNM 分期系统进行评价[8]。

三、紫杉醇腹腔热灌注化疗

患者接受根治性切除术后，经医师评估无 HIPEC 的明确禁忌证之后，综合患者的个人意愿决定术后是否行 HIPEC 治疗。具体治疗步骤如下：手术+HIPEC 组患者于全身麻醉条件下接受开腹或腹腔镜下根治性胃癌切除术，术后在患者盆腔两侧以及左、右侧膈下处各放置一根 HIPEC 专用引流管，于腹壁引出固定，术后 1~3 d 行第 1 次 HIPEC 治疗，具体用药为紫杉醇 100 mg/m^2[6-7]。将体外循环管道连接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，在灌注袋中加入 4 000 ml 生理盐水。进行 HIPEC 时，将循环管道以两进两出的方式连接置于患者腹壁的 4 根 HIPEC 专用引流管，使紫杉醇热灌注液循环式灌入腹腔。首次热灌注 48 h 后根据患者对 HIPEC 的耐受情况以及患者的个人意愿综合判断是否进行后续的热灌注治疗，一般术后行 1~3 次 HIPEC 治疗。

四、观察指标与评价标准

1. 观察指标包括：（1）本研究纳入的两组患者的基线情况；（2）两组患者围手术期不良事件的发生情况；（3）紫杉醇 HIPEC 次数对围手术期不良事件发生情况的影响；（4）可能影响紫杉醇 HIPEC 围手术期不良事件发生率的危险因素。

2. 不良事件的判定与记录：本研究采用美国卫生与公众服务部颁布的常见不良事件评价标准（common terminology criteria for adverse events，CTCAE 5.0）对患者在术后发生的 2 级及以上不良事件进行记录，具体包括低白蛋白血症、肝功能损伤、贫血、腹腔感染、肺部感染、术后出血、吻合口

表 1 手术+腹腔热灌注化疗(HIPEC)组与单纯手术组局部进展期胃腺癌患者的临床病理特征比较[例(%)]

组别	例数	性别		年龄(岁)			体质指数(kg/m²)			手术方式		
		男	女	<40	40~59	≥60	<18.5	18.5~<24	≥24	开腹	腹腔镜	胸腹联合
手术+HIPEC组	151	113(74.8)	38(25.2)	11(7.3)	48(31.8)	92(60.9)	13(8.6)	82(54.3)	56(37.1)	122(80.8)	28(18.5)	1(0.7)
单纯手术组	316	244(77.2)	72(22.8)	15(4.8)	109(34.5)	192(60.8)	29(9.2)	172(54.4)	115(36.4)	268(84.8)	47(14.9)	1(0.3)
χ^2值		0.322			−0.277			−0.415			1.733	
*P*值		0.571			0.782			0.679			0.384	

组别	例数	手术时间(h)		术中估计出血量(ml)		美国麻醉医师协会分级			HIPEC次数			
		<5	≥5	<100	≥100	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	0	1	2	3
手术+HIPEC组	151	135(89.4)	16(10.6)	99(65.6)	52(34.4)	1(0.7)	117(77.5)	33(21.9)	–	18(11.9)	79(52.3)	54(35.8)
单纯手术组	316	278(88.0)	38(12.0)	222(70.3)	94(29.7)	1(0.3)	244(77.2)	71(22.5)	316(100.0)	–	–	–
χ^2值		−3.373		2.350			−0.812			–		
*P*值		<0.001		0.019			0.832			–		

组别	例数	肿瘤最大径(cm)		肿瘤Borrmann分型				肿瘤纵向部位			
		<5	≥5	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	胃上部	胃体	胃下部	全胃
手术+HIPEC组	151	75(49.7)	76(50.3)	–	23(15.2)	104(68.9)	24(15.9)	22(14.6)	49(32.4)	78(51.7)	2(1.3)
单纯手术组	316	198(62.7)	118(37.3)	4(1.3)	56(17.7)	221(69.9)	35(11.1)	75(23.7)	61(19.3)	178(56.3)	2(0.6)
χ^2值		3.522			−1.605				−0.257		
*P*值		<0.001			0.108				0.797		

组别	例数	肿瘤横向部位					肿瘤分化程度				浸润深度			
		胃小弯	胃大弯	前壁	后壁	全周	低分化	中低分化	中分化	高分化	T2	T3	T4a	T4b
手术+HIPEC组	151	94(62.2)	19(12.6)	9(6.0)	9(6.0)	20(13.2)	85(56.3)	36(23.8)	30(19.9)	–	17(11.3)	61(40.4)	66(43.7)	7(4.6)
单纯手术组	316	188(59.5)	34(10.8)	30(9.5)	26(8.2)	38(12.0)	167(52.8)	69(21.8)	79(25.0)	1(0.3)	83(26.3)	141(44.6)	86(27.2)	6(1.9)
χ^2值		−0.557					−1.006				−4.721			
*P*值		0.578					0.315				<0.001			

组别	例数	淋巴转移					肿瘤TNM分期							神经侵犯	
		N0	N1	N2	N3a	N3b	ⅠB	ⅡA	ⅡB	ⅢA	ⅢB	ⅢC	Ⅳ	阴性	阳性
手术+HIPEC组	151	31(20.5)	29(19.2)	34(22.5)	38(25.2)	19(12.6)	7(4.6)	14(9.3)	37(24.5)	38(25.2)	31(20.5)	24(15.9)	–	3(2.0)	148(98.0)
单纯手术组	316	99(31.3)	61(19.3)	67(21.2)	64(20.2)	25(7.9)	45(14.2)	57(18.0)	45(14.2)	69(21.8)	74(23.4)	25(7.9)	1(0.3)	20(6.3)	296(93.7)
χ^2值		−2.722								−3.026				4.115	
*P*值		0.006								0.002				0.043	

注:“–”示无数值

漏、肠梗阻、胸腔积液、腹胀、腹痛、乳糜漏、术后胰腺炎以及其他类型的不良事件,并做后续的安全性评价,见表2[9]。

五、统计学方法

本研究采用SPSS Statistics v25.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示,同时采用独立样本t检验进行组间比较。符合偏态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示。计数资料采用[例(%)]表示,采用χ^2检验进行组间比较;有序等级计数资料则采用Mann-Whitney U检验进行组间比较。采用χ^2检验进行单因素分析,通过logistic模型进行多因素分析,将单因素分析中$P<0.15$的因素纳入多因素分析。此外,在处理缺失数据时,根据以下原则进行相关处理,对于缺失<40%的变量,采用随机森林填充法进行缺失数据的数值填补,而对于缺失≥40%的变量,尽管进行了填补,也不宜在后续分析使用,因此对于这一部分数据直接放弃。$P<0.05$视为该结果差异具有统计学意义。

结 果

一、两组围手术术期不良事件发生情况的比较

与单纯手术组比较,手术+HIPEC组患者术后低白蛋白血症、贫血以及术后腹痛腹胀的发生率更高,差异有统计学意义(均$P<0.05$),见表3。

表 2　不良事件分级标准[9]

分级	不良事件临床描述
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	严重或者具重要医学意义但不会立即危及生命；导致住院或者延长住院时间；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

表 3　手术+腹腔热灌注化疗（HIPEC）组与单纯手术组局部进展期胃腺癌患者围手术期不良事件发生情况的比较[例（%）]

组别	例数	低白蛋白血症	贫血	肝功能损伤	腹痛	腹胀	腹腔感染	肺部感染	吻合口漏	肠梗阻	胸腔积液	术后出血	HIPEC后发热	乳糜漏	胰腺炎
手术+HIPEC组	151	85(56.3)	50(33.1)	7(4.6)	11(7.3)	8(5.3)	0	12(7.9)	1(0.7)	4(2.6)	4(2.6)	4(2.6)	8(5.3)	3(2.0)	1(0.7)
单纯手术组	316	119(37.7)	71(22.5)	29(9.2)	5(1.6)	4(1.3)	9(2.8)	24(7.6)	9(2.8)	6(1.9)	7(2.2)	5(1.6)	-	1(0.3)	2(0.6)
χ^2值		14.420	6.030	2.962	10.042	5.123	3.008	0.018	1.403	0.033	<0.001	0.180	-	1.678	<0.001
*P*值		<0.001	0.014	0.085	0.002	0.024	0.083	0.894	0.236	0.855	>0.999	0.671	-	0.195	>0.999

注："-"示无数值

二、HIPEC次数对手术+HIPEC组患者围手术期不良事件发生情况的影响

手术+HIPEC组中，共有117例患者在围手术期内出现了198例次不同程度的不良事件，其中以术后低白蛋白血症的发生次数最多（85例，56.3%），其次是术后贫血（50例，33.1%）。HIPEC 1次、2次与3次组患者的低白蛋白血症和肺部感染发生率差异有统计学意义（均 $P<0.05$），见表4。HIPEC次数越多，低白蛋白血症和肺部感染的发生率反而更低（均 $P<0.05$）。

三、影响手术+HIPEC组患者围手术期不良事件发生率的因素分析

单因素分析结果显示，体质指数、肿瘤Borrmann分型和HIPEC次数与手术+HIPEC组患者的围手术期发生不良事件有关（均 $P<0.15$），见表5。但经logistic多因素回归分析后，并未发现手术+HIPEC组相关不良事件的独立危险因素（均 $P>0.05$）。见表6。

讨　论

胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤，一旦发生腹膜转移，患者的中位生存期往往仅有3~6个月，5年生存率更是低于2%[10]。目前，HIPEC是用于预防包括胃癌在内的多种恶性肿瘤的腹膜转移最常用的方法，它能明显改善患者的预后，延长患者的生存时间[11]。本研究通过收集2019年7月至2021年4月期间于四川大学华西医院胃肠外科行根治性切除术联合紫杉醇HIPEC治疗以及同时段仅接受了根治性手术的局部进展期胃癌患者的临床病理资料，统计分析后发现，胃癌患者在接受HIPEC后，低白蛋白血症、贫血、腹痛以及腹胀的发生风险可能更高。而通过对手术+HIPEC组的患者

表 4　手术+腹腔热灌注化疗（HIPEC）组不同亚组局部进展期胃腺癌患者围手术期不良事件发生情况的比较[例（%）]

组别	例数	低白蛋白血症	贫血	肝功能损伤	腹痛	腹胀	肺部感染	吻合口漏	肠梗阻	胸腔积液	术后出血	HIPEC后发热	乳糜漏	胰腺炎
HIPEC 1次组	18	13(13/18)	6(6/18)	2(2/18)	3(3/18)	1(1/18)	6(6/18)	1(1/18)	0	2(2/18)	1(1/18)	0	1(1/18)	0
HIPEC 2次组	79	53(67.1)	29(36.7)	4(5.1)	6(7.6)	5(6.3)	5(6.3)	0	4(5.1)	1(1.3)	3(3.8)	5(6.3)	0	1(1.3)
HIPEC 3次组	54	19(35.2)	15(27.8)	1(1.9)	2(3.7)	2(3.7)	1(1.9)	0	0	1(1.9)	0	3(5.6)	2(3.7)	0
χ^2值		12.955	0.603	2.756	3.043	0.593	13.232	4.394	2.665	4.333	2.773	0.668	4.137	1.436
*P*值		<0.001	0.437	0.221	0.081	0.879	<0.001	0.119	0.247	0.107	0.175	0.775	0.128	>0.999

表 5 影响本组 151 例局部进展期胃腺癌患者根治术联合紫杉醇腹腔热灌注化疗(HIPEC)围手术期不良事件发生率的单因素分析

临床病理特征	总例数(例)	不良事件发生情况[例(%)]	χ^2值	*P*值
性别			0.604	0.524
男	113	82(72.6)		
女	38	30(78.9)		
年龄(岁)			2.378	0.324
<40	11	10(10/11)		
40~59	48	33(68.8)		
≥60	92	69(75.0)		
体质指数(kg/m^2)			3.049	0.081
<24.0	95	75(78.9)		
≥24.0	56	37(66.1)		
手术方式			0.448	>0.999
开腹	122	90(73.8)		
腹腔镜	28	21(75.0)		
胸腹联合	1	1(1/1)		
手术时间(h)			0.468	0.566
<5	135	99(73.3)		
≥5	16	13(13/16)		
术中估计出血量(ml)			0.904	0.342
<100	99	71(71.7)		
≥100	52	41(78.8)		
HIPEC次数(次)			15.225	<0.001
1	18	15(15/18)		
2	79	67(84.8)		
3	54	30(55.6)		
美国麻醉医师协会分级			2.941	0.219
Ⅰ	1	1(1/1)		
Ⅱ	117	83(70.9)		
Ⅲ	33	28(84.8)		
肿瘤最大径(cm)			0.956	0.357
<5	75	53(70.7)		
≥5	76	59(77.6)		
肿瘤Borrmann分型			4.351	0.125
Ⅱ	23	14(60.9)		
Ⅲ	104	77(74.0)		
Ⅳ	24	21(87.5)		
肿瘤纵向部位			1.667	0.645
胃上部	22	15(68.2)		
胃体	49	37(75.5)		
胃下部	78	59(75.6)		
全胃	2	1(1/2)		
肿瘤横向部位			4.108	0.396
胃小弯	94	71(75.5)		
胃大弯	19	13(13/19)		

注:"-"示无数值

表 6 影响本组 151 例局部进展期胃腺癌患者根治术联合紫杉醇腹腔热灌注化疗(HIPEC)围手术期不良事件发生率的logistic回归多因素分析

影响因素	回归系数	标准误	比值比	95%CI	*P*值
体质指数(kg/m^2)					
<24.0	-	-	1.00	-	-
≥24.0	-0.56	0.40	0.57	0.26~1.26	0.167
HIPEC次数(次)					
1	-	-	1.00	-	-
2	-0.09	0.72	0.92	0.23~3.74	0.905
3	-1.31	0.70	0.27	0.07~1.07	0.062
肿瘤Borrmann分型					
Ⅱ	-	-	1.00	-	-
Ⅲ	0.54	0.51	1.72	0.63~4.68	0.287
Ⅳ	1.47	0.79	4.36	0.93~20.41	0.061

注:"-"示无数值

进行亚组分析,我们发现HIPEC次数越高,患者发生低白蛋白血症和肺部感染的风险反而出现了下降,且差异具有统计学意义,这一现象显然不符合常理,很显然是由于偏倚导致的。我们推测,可能是由于患者在接受HIPEC的过程中出现了相关的不良事件,因此医师终止了后续的治疗,导致发生低白蛋白血症和肺部感染的患者集中在HIPEC 1次组和HIPEC 2次组中。通过单因素分析,我们发现,在体质指数≥24.0 kg/m^{2}以及肿瘤Borrmann分型为Ⅳ型的情况下,患者在行根治性切除术后接受紫杉醇HIPEC治疗时发生围手术期不良事件的风险可能越高,然而将这两个因素纳入多因素分析后,我们发现这两者并不是紫杉醇HIPEC相关不良事件的独立危险因素(均P>0.05)。由于本研究仅为回顾性研究,无法充分说明两者之间是否存在因果关系,因此,我们期待后续能够有更高级别的临床证据提供相关支撑。本研究在进行二元logistic回顾分析之后,并未发现紫杉醇HIPEC相关不良事件的独立危险因素,也可能是由于本研究在进行数据收集的过程中某些变量由于缺失比例>40%,而未纳入研究所致。

由于紫杉醇分子量较大,且为脂溶性药物,腹腔内给药后吸收缓慢,导致该药物在腹腔内浓度较高,因此理论上紫杉醇预防腹膜转移的效果更佳,目前紫杉醇预防卵巢癌腹膜转移的效果已经得到了国外大样本临床试验的证实[12]。然而,紫杉醇预防胃癌腹膜播散方面的疗效和安全性的相关临床

试验并不多。2020年来自安德森癌症中心的一篇一期临床试验报道紫杉醇用于腹腔热灌注治疗时的最大安全剂量为60 mg/m^2，其主要不良反应为电解质异常，而全身毒性一般较低[13]。而值得注意的是，2014年发表于*JAMA Surg*上的一篇回顾性研究报道术后出血、脓毒性休克、肺部并发症以及器官间隙感染是HIPEC后的主要并发症[14]。本研究结果与前者较为一致，我们发现，紫杉醇HIPEC可能会增加胃癌患者术后低白蛋白血症、贫血以及腹痛腹胀的发生风险，而术后出血、脓毒性休克等严重并发症的发生率未见明显增加。导致这一现象的原因可能有多个方面。国内有文献报道，早期HIPEC的不良事件发生率之所以较高，可能是因为早期热灌注技术相对不够成熟、参数设置不够精准以及仪器设备不够完善，而近些年来由于热灌注技术的发展和相关仪器设备的更新换代，HIPEC的并发症发生率也逐渐下降至可接受范围内[15]。此外，由于目前HIPEC缺乏统一的实施标准，不同医疗单位的技术方法具有较大的差异，国内很多下级医院热灌注的操作不够规范，增加了HIPEC的安全隐患，并发症的发生风险也随之升高[15]。因此，当务之急是制定统一的热灌注规范化技术标准。

综上所述，目前局部进展期胃癌根治术后紫杉醇HIPEC的并发症主要为一些较为轻微的不良事件，如术后低白蛋白血症和贫血等，紫杉醇HIPEC治疗并不会增加脓毒性休克等严重不良事件的发生率。同时，增加HIPEC次数并不会增加相关围手术期不良事件的发生风险。

利益冲突　本文作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明　梅嘉鑫酝酿和设计本研究，收集纳入研究对象的各项临床病理资料，统计分析数据，撰写文章等；赵林勇：对文章的知识性内容作批评性审阅；张维汉、刘凯、陈小龙、杨昆：支持性贡献；胡建昆对文章的知识性内容作批评性审阅，获取研究经费，行政、技术或材料支持

参　考　文　献

[1] 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.

[2] 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家协作组. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(2): 121-125. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1671-0274.2016.02.001.

[3] 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-cncr 2820730806>3.0.co;2-q.

[4] 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切除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.

[5] Murata S, Yamamoto H, Naitoh H, et al. Feasibility and safety of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using 5-fluorouracil combined with cisplatin and mitomycin C in patients undergoing gastrectomy for advanced gastric cancer [J]. J Surg Oncol, 2017, 116(8): 1159-1165. DOI: 10.1002/jso.24771.

[6] 张蕾,王朝军,霍成. 白蛋白紫杉醇腹腔热灌注治疗胃癌的近远期疗效观察[J]. 实用药物与临床, 2016, 25(6): 525-528. DOI:10.14053/j.cnki.ppcr.202206011.

[7] 姜松耀,赵良超,严晓伟,等. 紫杉醇腹腔热灌注联合静脉化疗转化治疗晚期胃癌(附1例报告)[J]. 外科理论与实践, 2020, 25(2):152-154. DOI: 10.16139/j.1007-9610.2020.02.013.

[8] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2):93-99. DOI: 10.3322/caac.21388.

[9] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 [EB/OL]. (2017-9-27) [2024-3-20]. https://ctep. cancer. gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

[10] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌腹膜转移诊治中国专家共识(2023版)[J]. 中华胃肠外科杂志,2023,26(8):717-728. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230608-00196.

[11] 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.

[12] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2006,354(1):34-43. DOI: 10.1056/NEJMoa052985.

[13] Murphy MB, Ikoma N, Wang XM, et al. Phase I trial of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) with cisplatin, mitomycin, and paclitaxel in patients with gastric adenocarcinoma and associated carcinomatosis or positive cytology[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(8): 2806-2811. DOI: 10.1245/s10434-020-08226-x.

[14] 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.

[15] 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.