

# 腹腔镜胃癌术后彩超引导下床旁腹腔热灌注化疗对腹腔灌洗液细胞学阳性患者预后影响的研究

童林燕<sup>1</sup> 陆俊<sup>2</sup> 吕陈彬<sup>3</sup> 蔡丽生<sup>3</sup> 吴永和<sup>4</sup>

<sup>1</sup>福建医科大学附属漳州市医院超声医学科,漳州 363000;<sup>2</sup>复旦大学附属肿瘤医院胃外二科,上海 200032;<sup>3</sup>福建医科大学附属漳州市医院胃外科,漳州 363000;<sup>4</sup>福建医科大学附属漳州市医院病理科,漳州 363000

通信作者:吕陈彬,Email:1032356893@qq.com

**【摘要】** 目的 探讨腹腔镜胃癌术后彩超引导下床旁腹腔热灌注化疗(HIPEC)对仅腹腔灌洗液细胞学阳性(CY+)、无其他远处转移患者预后的影响。方法 回顾性分析2017年12月至2022年12月期间,49例仅腹腔灌洗液细胞学阳性并行腹腔镜胃切除和D<sub>2</sub>淋巴结清扫术患者的临床病理资料。根据患者是否接受术后彩超引导下床旁HIPEC分为HIPEC组(27例)和非HIPEC组(22例),对比两组患者术后的复发转移模式及3年生存率差异。采用Cox比例风险模型进行单因素和多因素分析,以确定影响预后的因素。结果 两组患者临床病理基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ );全组患者中位随访时间为31(13~73个月),总体复发率为55.1%(27/49),其中12例(24.5%)腹膜转移,7例(14.3%)血行复发,5例(10.2%)远处淋巴结转移和3例(6.1%)局部复发。HIPEC组和非HIPEC组患者的总体复发率分别为51.8%(14/27)和59.1%(13/22),差异无统计学意义( $\chi^2=0.26$ ,  $P=0.612$ )。HIPEC组患者的腹膜转移率为18.5%(5/27),低于非HIPEC组的31.8%(7/22),但差异无统计学意义( $\chi^2=1.16$ ,  $P=0.282$ )。两组的局部复发、血行转移和远处淋巴结转移的比例相当(均 $P>0.05$ )。两组3年累计复发率相当(70.7%比71.3%, $P=0.266$ )。HIPEC组3年总体生存率为61.1%,显著高于非HIPEC组的31.5%,差异有统计学意义( $P=0.014$ );两组无疾病进展生存率分别为29.3%和28.7%,差异无统计学意义( $P=0.266$ )。Cox多因素分析显示,术后未行HIPEC( $HR=5.21$ , 95%CI: 1.90~14.31,  $P=0.001$ )、肿瘤分化差( $HR=3.78$ , 95%CI: 1.07~13.26,  $P=0.038$ )和更晚的N分期( $HR=6.18$ , 95%CI: 1.39~27.59,  $P=0.017$ )是患者术后总体生存率的独立危险因素;而更晚的N分期( $HR=3.67$ , 95%CI: 1.07~12.55,  $P=0.038$ )是患者术后无疾病进展生存率的独立危险因素。结论 腹腔镜胃切除和D<sub>2</sub>淋巴结清扫术后进行彩超引导下床旁HIPEC可改善CY+胃癌患者的总体生存。

**【关键词】** 胃肿瘤; 腹腔灌洗液细胞学,阳性; 腹腔热灌注化疗; 预后

基金项目:福建省自然科学基金(2024J011567)

## Study on the impact of ultrasound-guided bedside hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after laparoscopic gastric cancer surgery on the prognosis of patients with positive peritoneal lavage fluid cytology

Tong Linyan<sup>1</sup>, Lu Jun<sup>2</sup>, Lv Chenbin<sup>3</sup>, Cai Lisheng<sup>3</sup>, Wu Yonghe<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Ultrasound, Fujian Medical University Affiliated Zhangzhou Hospital, Zhangzhou 363000, China; <sup>2</sup>the Second Department of Gastric Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China; <sup>3</sup>Department of Gastric Surgery, Fujian Medical University Affiliated

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240920-00324

收稿日期 2024-09-20 本文编辑 朱雯洁

引用本文:童林燕,陆俊,吕陈彬,等.腹腔镜胃癌术后彩超引导下床旁腹腔热灌注化疗对腹腔灌洗液细胞学阳性患者预后影响的研究[J].中华胃肠外科杂志,2025,28(5):528-535. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240920-00324.



Zhangzhou Hospital, Zhangzhou 363000, China;<sup>4</sup>Department of Pathology, Fujian Medical University Affiliated Zhangzhou Hospital, Zhangzhou 363000, China

Corresponding author: Lv Chenbin, Email:1032356893@qq.com

**【 Abstract 】 Objective** To investigate the impact of bedside ultrasound-guided hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after laparoscopic gastric cancer surgery on the prognosis of patients with only positive peritoneal lavage cytology (CY+) and no other distant metastases. **Methods** The clinicopathological data of 49 patients with only positive peritoneal lavage cytology who underwent laparoscopic gastrectomy and D2 lymph node dissection from December 2017 to December 2022 were retrospectively analyzed. The patients were divided into the HIPEC group (27 cases) and the non-HIPEC group (22 cases) based on whether they received postoperative bedside ultrasound-guided HIPEC. The patterns of postoperative recurrence and metastasis and the 3-year survival rates were compared between the two groups. Univariate and multivariate analyses using the Cox proportional hazards model were conducted to determine the prognostic factors. **Results** There was no statistically significant difference in all baseline clinicopathological data between the two groups ( $P>0.05$ ); the median follow-up time for all patients was 31 months (ranging from 13 to 73 months), and the overall recurrence rate for all patients was 55.1% (27/49). Among them, 12 cases (24.5%) had peritoneal metastasis, 7 cases (14.3%) had hematogenous recurrence, 5 cases (10.2%) had distant lymph node metastasis, and 3 cases (6.1%) had local recurrence. The overall recurrence rates of patients in the HIPEC group and the non-HIPEC group were 51.8% (14/27) and 59.1% (13/22), respectively. There was no statistically significant difference ( $\chi^2=0.26$ ,  $P=0.612$ ). The peritoneal metastasis rate of patients in the HIPEC group was 18.5% (5/27), which was lower than that of the non-HIPEC group at 31.8% (7/22). However, there was no statistically significant difference ( $\chi^2=1.16$ ,  $P=0.282$ ). The proportions of local recurrence, hematogenous metastasis, and distant lymph node metastasis were comparable between the two groups (all  $P>0.05$ ). The cumulative 3-year recurrence rates of the two groups were similar (70.7% vs. 71.3%,  $P=0.266$ ). In the HIPEC group, the 3-year overall survival rate was 61.1%, which was significantly higher than that of the non-HIPEC group (31.5%). The difference was statistically significant ( $P=0.014$ ). The disease-free progression survival rates of the two groups were 29.3% and 28.7% respectively, and there was no statistically significant difference between them ( $P=0.266$ ). Cox multivariate analysis showed that no postoperative HIPEC (HR=5.21, 95%CI: 1.90–14.31,  $P=0.001$ ), poor tumor differentiation (HR=3.78, 95%CI: 1.07–13.26,  $P=0.038$ ), and later N stage (HR=6.18, 95%CI: 1.39–7.59,  $P=0.017$ ) were independent risk factors for the overall survival rate after surgery ( $P<0.05$ ). Later N stage (HR=3.67, 95%CI: 1.07–12.55,  $P=0.038$ ) was an independent risk factor for the disease-free progression survival rate after surgery ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Bedside ultrasound-guided HIPEC after laparoscopic gastrectomy and D2 lymph node dissection can improve the overall survival of CY+ gastric cancer patients.

**【 Key words 】** Stomach neoplasms; Positive peritoneal lavage cytology; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Prognosis

**Fund program:** Natural Science Foundation of Fujian Province (2024J011567)

胃癌腹膜转移是一个常见且具有挑战性的临床问题<sup>[1-2]</sup>。虽然腹腔灌洗液细胞学(CY)阳性者被归为IV期肿瘤,但与肉眼可见腹膜转移的患者相比,该类患者的预后相对更好<sup>[3]</sup>。然而,目前对于CY阳性胃癌患者的最佳治疗策略尚未达成共识。已有研究表明,根治性手术为主的治疗策略可以有效改善CY阳性患者的预后<sup>[4-6]</sup>。随着微创器械的发展以及腹腔镜手术的普及,一些研究已证实了CY阳性胃癌的腹腔镜胃切除术具有微创性和安全性<sup>[7-9]</sup>。另一方面,腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)联合肿瘤细胞减灭术治疗胃癌腹膜转移患者的重要价值也已被

广泛认识<sup>[10]</sup>。在有限腹膜转移患者中实施腹腔镜D<sub>2</sub>淋巴结清扫+胃切除术+HIPEC治疗,可延长患者生存期<sup>[11]</sup>。然而,胃癌术后HIPEC的疗效仍存在争议和挑战。梁寒团队的研究表明,术后预防性HIPEC治疗能使IIIb期胃癌患者的5年生存率提高13.6%<sup>[12]</sup>;而Diniz等<sup>[13]</sup>对269例胃癌术后患者的研究发现,HIPEC并未提高患者的5年生存率。由此可见,腹腔镜胃切除联合D<sub>2</sub>淋巴结清扫术后HIPEC对单纯CY阳性患者的预后影响尚不明确,在国内罕见相关报道。因此,本研究旨在探讨这种联合治疗对提高单纯CY阳性患者远期生存的价值,并确定影响CY阳性患者预后的关键因素。

## 资料与方法

### 一、研究对象

本研究采用回顾性队列研究方法。

纳入标准:(1)术前临床分期为cT1~4aN0~3M0;(2)年龄在18~80岁之间;(3)接受腹腔镜下胃切除术和D<sub>2</sub>淋巴结清扫;(4)术后病理为胃腺癌;(5)腹腔灌洗液细胞学(CY)阳性。排除标准:(1)存在腹水;(2)可见的腹膜和其他远处转移;(3)联合脏器切除;(4)切缘阳性;(5)化疗药物禁忌;(6)临床或随访资料不全。

根据上述标准,收集在2017年12月至2022年12月期间,于福建医科大学附属漳州医院胃外科行腹腔灌洗细胞学检查,并实施腹腔镜下胃切除术和D<sub>2</sub>淋巴结清扫,且符合纳入和排除标准的49例患者进行分析。根据患者是否自愿接受术后彩超引导下床旁HIPEC,分为HIPEC组(27例)和非HIPEC组(22例)。两组一般资料的比较见表1,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。胃癌分期参照美

国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版分期系统<sup>[14]</sup>。本研究已获得福建医科大学附属漳州医院伦理委员会的批准(审批号:2024LWB345)。

### 二、腹腔灌洗及脱落细胞学检查标准

腹腔灌洗在腹腔镜探查后即开始时进行。将200~300 ml生理盐水注入腹腔,包括盆腔和膈下,避免直接冲洗肿瘤区域,至少从Douglas腔收集100 ml液体。由经验丰富的病理科专家进行脱落肿瘤细胞的检测。腹腔细胞学检查结果阴性的患者定义为CY阴性,而阳性结果的患者定义为CY阳性。

### 三、手术方法

所有手术均由同一组外科医生完成,对于位于胃窦或胃体下部的肿瘤,进行腹腔镜远端胃切除术和毕Ⅱ式+Braun吻合;位于胃体上部、胃底和贲门的肿瘤,进行腹腔镜全胃切除术和Roux-en-Y食管空肠吻合术。并参照2010年第3版日本胃癌治疗指南进行D<sub>2</sub>淋巴结清扫术<sup>[16]</sup>。

表1 腹腔热灌注化疗(HIPEC)组与非HIPEC组腹腔灌洗液细胞学(CY)阳性胃癌患者一般资料的比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄[例(%)]		体质指数[例(%)]		查尔森合并症指数[例(%)]		
		男	女	<60岁	≥60岁	<25 kg/m <sup>2</sup>	≥25 kg/m <sup>2</sup>	<3	≥3	
HIPEC组	27	18(66.7)	9(33.3)	8(29.6)	19(70.4)	22(81.5)	5(18.5)	8(29.6)	19(70.4)	
非HIPEC组	22	17(77.3)	5(22.7)	3(13.6)	19(86.4)	18(81.8)	4(18.2)	2(9.1)	20(90.9)	
统计值		$\chi^2=0.67$		$\chi^2=0.98$		$\chi^2<0.01$		$\chi^2=2.01$		
P值		0.414		0.322		<0.999		0.156		
组别	例数	ECOG评分[例(%)]		ASA分级[例(%)]		切除范围[例(%)]		神经管浸润[例(%)]		
		0	1	1	2	远端	全胃	无	有	
HIPEC组	27	23(85.2)	4(14.8)	7(25.9)	20(74.1)	7(25.9)	20(74.1)	7(25.9)	20(74.1)	
非HIPEC组	22	17(77.3)	5(22.7)	3(13.6)	19(86.4)	6(27.3)	16(72.7)	4(18.2)	18(81.8)	
统计值		$\chi^2=0.12$		$\chi^2=0.50$		$\chi^2=0.67$		$\chi^2=0.09$		
P值		0.733		0.481		0.414		0.763		
组别	例数	肿瘤长径[例(%)]		肿瘤部位[例(%)]			肿瘤分化分级[例(%)]		手术时间(min, $\bar{x}\pm s$ )	
		<50 mm	≥50 mm	上部	中部	下部	G1~2	G3~4		
HIPEC组	27	9(33.3)	18(66.7)	7(25.9)	9(33.3)	11(40.7)	9(33.3)	18(66.7)	242.0±48.3	
非HIPEC组	22	9(40.9)	13(59.1)	7(31.8)	8(36.4)	7(31.8)	9(40.9)	13(59.1)	227.3±39.2	
统计值		$\chi^2=0.30$		$\chi^2=0.44$			$\chi^2=0.30$		$t=0.30$	
P值		0.584		0.802			0.584		0.584	
组别	例数	术中出血(ml, $\bar{x}\pm s$ )	淋巴结清扫数目(枚, $\bar{x}\pm s$ )	pT分期[例(%)]			pN分期[例(%)]			
				T2	T3	T4	N0	N1	N2	N3
HIPEC组	27	67.2±38.9	39.5±11.4	-	6(22.2)	21(77.8)	3(11.1)	4(14.8)	4(14.8)	16(59.3)
非HIPEC组	22	62.5±48.8	42.7±23.9	1(4.6)	3(13.6)	18(81.8)	2(9.1)	7(31.8)	2(9.1)	11(50.0)
统计值		$t=1.74$	$t=22.16$	$\chi^2=1.74$			$\chi^2=2.16$			
P值		0.467	0.581	0.467			0.581			

注:查尔森合并症指数参考文献[15];ECOG评分为美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group)体能状态评分;ASA分级为美国麻醉医师协会分级

#### 四、HIPEC 及两组术后治疗情况

HIPEC 组患者在术后 3 周左右于治疗室病床旁,于彩超引导下为患者行左上腹及右下腹腔穿刺置管术,位于左上腹的 1 条引流管作为灌注管,右下腹的 1 条引流管作为流出管,灌注管和流出管通过连接管精准连接腹腔热灌注治疗机,恒温、恒速、恒量地将治疗液注入和排出腹腔。HIPEC 灌注液、温度、时间、循环流速等参数设定如下:(1)灌注液为生理盐水和化疗药物混合液,生理盐水用量为 3000~5 000 ml,灌注液的量以腹腔充盈和循环畅通为原则,化疗药物选择多西他赛,剂量为 80 mg;(2)治疗温度设定为 43℃;(3)治疗时间为 60 min,根据患者耐受情况共进行 1~3 次 HIPEC 治疗,每次间隔时间为 48 h;(4)循环流速为 300~500 ml/min。灌注过程中根据彩超检查腹腔灌洗液分布情况,嘱患者适当左右侧卧翻身,让药物充分与腹膜接触,以增强治疗效果。

两组患者术后均采用奥沙利铂联合替吉奥(SOX)或奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)方案进行化疗。其中,HIPEC 组腹腔热灌注治疗完成后 48 h 开始标准方案化疗,非 HIPEC 组术后 3 周即开始首次化疗。

#### 五、观察指标和评价标准

主要观察指标是两组患者的复发和生存结局。

总体复发率:从手术日至末次随访期间经影像学 and 病理学确认的复发病例占该组总病例数的比例,即总体复发率=观察期间复发例数/该组纳入病例总数 $\times 100\%$ 。

累计复发率:指基于时间-事件分析,反映患者在特定时间段内复发的累计概率,统计时考虑删失数据(如失访、非复发死亡等竞争风险),以手术日为起始时间,复发事件为终点事件,计算两组随时间变化的累计复发概率曲线。

总体生存时间:自手术时间至末次随访时间、或死亡时间、或随访数据库截止的时间(如失访、死于其他疾病等)。无疾病进展生存期为从手术日至肿瘤第一次进展或死亡时间。

肿瘤复发:经影像学或病理学证实的局部复发或远处转移均判定为肿瘤复发,复发部位以最早发现为准。复发形式包括:(1)局部复发:指胃床内肿瘤、上腹部腹膜后转移性淋巴结或吻合口复发等;(2)血行复发:指在肝脏、肺、骨骼、卵巢、脾脏或睾丸等远处器官中检测到的任何转移性病

变;(3)远处淋巴结转移:指盆腔、脐周、腹膜后或锁骨上等局部以外发现的转移性肿大淋巴结;(4)腹膜转移:指由于腹腔内种植播散而导致的癌症复发,包括腹膜结节、输尿管及胆总管周围的浸润等<sup>[17]</sup>。

#### 六、随访方法

术后 2 年内每 3 个月进行随访 1 次,3~5 年内每 6 个月进行 1 次,必要时增加随访次数。随访内容包括常规体格检查、实验室检验[包括糖类蛋白(CA)19-9、癌胚抗原(CEA)水平]和胸腹 CT;每年进行 1 次胃镜检查,必要时行腹部 MRI 或者 PET-CT 检查。随访截止日期为 2024 年 1 月 31 日。

#### 七、统计学方法

采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组比较则使用独立样本 *t* 检验。偏态分布的计量资料采用 *M*(范围)表示。分类变量的数据以例(%)表示,采用卡方检验或 Fisher 精确检验进行组间比较。通过 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线并计算累计复发率,采用 log-rank 检验比较生存差异。采用 Cox 比例风险回归模型进行预后单因素分析,并将  $P<0.10$  的影响因素进一步纳入 Cox 多因素分析。统计学显著性差异以  $P<0.05$  为标准。

## 结 果

#### 一、术后并发症情况的比较

两组患者术后的总体并发症发生率为 24.5% (12/49),其中 HIPEC 组 27 例患者中有 7 例(25.9%),分别为 3 例骨髓抑制,2 例肝功能损害,1 例腹腔感染和 1 例肺部感染,未发生腹腔出血、肠穿孔和肠梗阻;非 HIPEC 组 22 例患者中有 5 例(22.7%),分别为 2 例化疗后骨髓抑制,1 例肝功能损害,1 例切口感染和 1 例肺部感染;两组比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.07, P=0.796$ )。

#### 二、术后复发转移模式的比较

全组患者中位随访时间为 31(13~73)个月,总体复发率为 55.1% (27/49),其中腹膜转移 12 例(24.5%),血行复发 7 例(14.3%),远处淋巴结转移 5 例(10.2%),局部复发 3 例(6.1%)。HIPEC 组和非 HIPEC 组患者的总体复发率分别为 51.8% (14/27) 和 59.1% (13/22),两组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.26, P=0.612$ )。

两组的局部复发、血行转移和远处淋巴结转移的比较见图 1;HIPEC 组 5 例(5/27, 18.5%)腹膜转

移,非 HIPEC 组 7 例(31.8%),HIPEC 组明显低于非 HIPEC 组,但差异无统计学意义( $\chi^2=1.16, P=0.282$ ) (图 1)。两组 3 年累计复发率相当(70.7%比 71.3%,  $P=0.266$ )。两组患者 3 年累计发生率的比较见图 2。

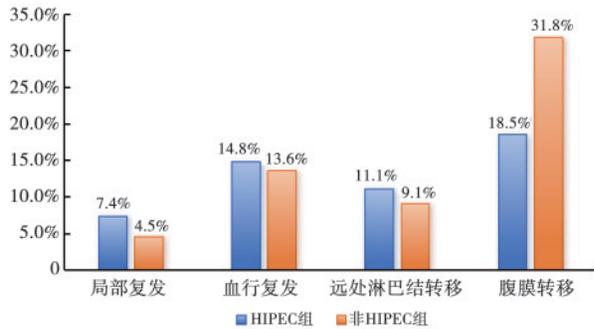


图 1 腹腔热灌注化疗(HIPEC)组与非 HIPEC 组腹腔灌洗液细胞学阳性胃癌患者术后复发模式情况

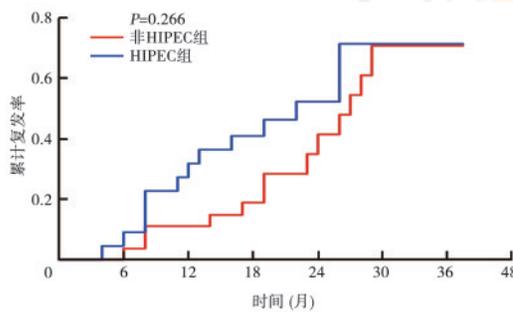


图 2 腹腔热灌注化疗(HIPEC)组与非 HIPEC 组腹腔灌洗液细胞学阳性胃癌患者累计复发率的比较

### 三、术后生存情况的比较

HIPEC 组患者的 3 年总体生存率为 61.1%,显著高于非 HIPEC 组的 31.5%,差异具有统计学意义( $P=0.014$ )。而 HIPEC 组患者的 3 年无疾病进展生存率为 29.3%,与非 HIPEC 组的 28.7%相当( $P=0.266$ )。两组患者术后生存情况见图 3。

### 四、影响术后生存的因素分析

影响本组患者术后总体生存的单因素分析结果显示,肿瘤分化分级、有无进行 HIPEC 和肿瘤 N 分期是影响本组患者术后总体生存的因素;影响本组腹腔灌洗液 CY 阳性胃癌患者术后总体生存的单因素分析见表 2。多因素分析结果显示,术后未行 HIPEC ( $HR=5.21, 95\%CI: 1.90\sim 14.31, P=0.001$ )、肿瘤分化差 ( $HR=3.78, 95\%CI: 1.07\sim 13.26, P=0.038$ ) 和更晚的 N 分期 ( $HR=6.18, 95\%CI: 1.39\sim 27.59, P=0.017$ ) 均是本组胃癌患者术后总体生存的独立危险因素。

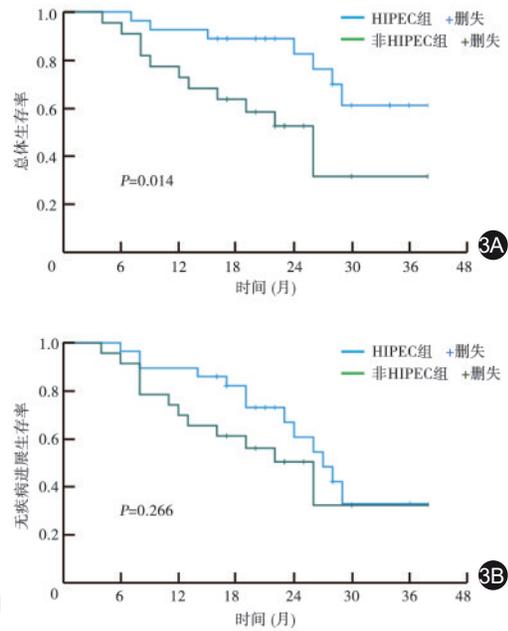


图 3 腹腔热灌注化疗(HIPEC)组与非 HIPEC 组腹腔灌洗液细胞学阳性胃癌患者生存曲线的比较 3A. 总体生存;3B. 无疾病进展生存

影响本组患者术后无疾病进展生存的单因素分析结果显示,查尔森合并症指数、肿瘤部位、肿瘤 pT 分期和 N 分期是影响本组患者术后无疾病进展生存的因素;影响本组腹腔灌洗液 CY 阳性胃癌患者术后无疾病进展生存的单因素分析见表 3。多因素分析结果显示,仅肿瘤 N 分期 ( $HR=3.67, 95\%CI: 1.07\sim 12.55, P=0.038$ ) 是患者术后无疾病进展生存的独立危险因素。

## 讨 论

随着腹腔镜探查和腹腔灌洗液细胞学检测的广泛应用,胃癌隐匿性腹膜转移的发现比例显著增加<sup>[18]</sup>。研究表明,CY 阳性患者的预后显著劣于 CY 阴性患者<sup>[4,6]</sup>。因此,CY 阳性患者的有效治疗极其重要。一些研究提出,根治性胃切除术可提高 CY 阳性胃癌患者的预后<sup>[6,19]</sup>;其 5 年总体生存率可达 26%<sup>[20]</sup>。然而,另一些研究发现,CY 阳性患者并没有从胃切除术中得到生存获益<sup>[21-22]</sup>。可见,单纯手术对 CY 阳性患者的预后影响有限。Kobayashi 等<sup>[22]</sup>的研究显示,手术联合术后化疗组的 5 年总体生存率为 24.6%,显著高于单纯手术(7.3%)或单纯化疗(8.7%)组。Yamaguchi 等<sup>[5]</sup>亦报道,CY 阳性患者接受胃切除术和术后辅助化疗的 5 年生存率可超过 30%。故而,多种治疗方式相结合以改善 CY 阳性患者预后的相关研究值得进一步深入开展。

**表 2** 影响 49 例腹腔灌洗液细胞学阳性的胃癌患者术后总体生存的单因素分析

影响因素	单因素分析				
	$\beta$ 值	标准误	Z值	P值	HR(95%CI)
性别					
女					1.00
男	0.32	0.50	0.65	0.516	1.38(0.52~3.64)
年龄(岁)					
<60					1.00
≥60	0.63	0.63	1.00	0.315	1.89(0.55~6.50)
ECOG 评分					
0					1.00
1	0.05	0.57	0.09	0.926	1.05(0.35~3.20)
美国麻醉医师协会分级					
1					1.00
2	0.57	0.63	0.90	0.371	1.76(0.51~6.09)
查尔森合并症指数					
<3					1.00
≥3	1.10	0.75	1.46	0.143	3.00(0.69~13.03)
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )					
<25					1.00
≥25	-0.13	0.57	-0.23	0.820	0.88(0.29~2.68)
肿瘤部位					
下部					1.00
中部	0.37	0.56	0.67	0.505	1.45(0.49~4.33)
上部	0.63	0.57	1.12	0.263	1.88(0.62~5.71)
肿瘤长径(mm)					
<50					1.00
≥50	0.28	0.49	0.57	0.567	1.32(0.51~3.45)
切除范围					
远端					1.00
全胃	0.38	0.52	0.73	0.466	1.46(0.53~4.08)
肿瘤分化分级					
G1~2					1.00
G3~4	1.17	0.63	1.85	0.064	3.21(0.93~11.03)
神经脉管浸润					
无					1.00
有	0.13	0.53	0.25	0.804	1.14(0.40~3.23)
腹腔热灌注化疗					
有					1.00
无	1.12	0.48	2.32	0.020	3.06(1.19~7.86)
pT分期					
T2~3					1.00
T4	1.47	1.03	1.43	0.152	4.36(0.58~32.70)
N分期					
N0~1					1.00
N2~3	1.46	0.75	1.96	0.050	4.33(1.00~18.74)

注:ECOG 评分为美国东部肿瘤协作组体能状态评分;查尔森合并症指数参考文献[15]

HIPEC 联合肿瘤细胞减灭术已在胃癌伴腹膜转移患者中广泛应用,并取得了良好的效果<sup>[10]</sup>。然而,术后 HIPEC 对 CY 阳性患者的疗效仍不明确。一项纳入 2 520 例患者的 Meta 分析提示,根治手术联合 HIPEC 可有效降低术后腹膜转移(HR=0.63,

**表 3** 影响 49 例腹腔灌洗液细胞学阳性的胃癌患者术后无疾病进展生存的单因素分析

影响因素	单因素分析				
	$\beta$ 值	标准误	Z值	P值	HR(95%CI)
性别					
女					1.00
男	0.03	0.42	0.08	0.937	1.03(0.46~2.34)
年龄(岁)					
<60					1.00
≥60	0.82	0.55	1.49	0.135	2.27(0.77~6.68)
ECOG 评分					
0					1.00
1	-0.45	0.55	-0.81	0.416	0.64(0.22~1.88)
美国麻醉医师协会分级					
1					1.00
2	0.76	0.55	1.38	0.167	2.14(0.73~6.32)
查尔森合并症指数					
<3					1.00
≥3	1.16	0.62	1.87	0.062	3.18(0.94~10.71)
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )					
<25					1.00
≥25	0.08	0.47	0.17	0.861	1.09(0.43~2.71)
肿瘤部位					
下部					1.00
中部	0.18	0.50	0.36	0.720	1.20(0.45~3.21)
上部	0.87	0.49	1.78	0.075	2.38(0.91~6.20)
肿瘤长径(mm)					
<50					1.00
≥50	0.50	0.44	1.14	0.255	1.66(0.69~3.95)
切除范围					
远端					1.00
全胃	0.64	0.47	1.35	0.177	1.90(0.75~4.81)
肿瘤分化分级					
G1~2					1.00
G3~4	0.68	0.47	1.45	0.147	1.97(0.79~4.91)
神经脉管浸润					
无					1.00
有	0.65	0.51	1.29	0.198	1.92(0.71~5.17)
腹腔热灌注化疗					
有					1.00
无	0.42	0.39	1.08	0.281	1.53(0.71~3.31)
pT分期					
T2~3					1.00
T4	1.95	1.02	1.91	0.056	7.06(0.95~52.13)
N分期					
N0~1					1.00
N2~3	1.53	0.62	2.48	0.013	4.60(1.38~15.36)

注:ECOG 评分为美国东部肿瘤协作组体能状态评分;查尔森合并症指数参考文献[15]

95% CI: 0.45~0.88,  $P < 0.01$ )<sup>[23]</sup>。Lee 等<sup>[24]</sup>通过分析 132 例胃癌患者的临床病理资料,发现胃癌根治术联合术后 HIPEC 可以降低患者的腹膜转移率,但不能降低远处转移率。国内一项研究亦发现,术后 HIPEC 降低了卵巢(7.0% 比 0)和腹膜转移(21.1%

比 10.5%,  $P=0.198$ ) 的风险, 但两组之间的其他部位转移(包括肺、骨、脑、肝和腹部淋巴结)没有差异<sup>[25]</sup>。本研究同样发现, HIPEC 组患者的腹膜转移率为 18.5%, 显著低于非 HIPEC 组(31.8%), 但在局部复发、血行转移和远处淋巴结转移等方面未见优势。

在生存方面, 一项 II 期临床试验结果表明, 腹腔镜 HIPEC 可使转移性胃癌患者中位生存期达到 30.2 个月<sup>[26]</sup>。而 Methasate 等<sup>[27]</sup>指出, HIPEC 可能适度提高 CY 阳性患者的短期生存率, 但未能改善长期预后。随着腹腔镜技术的广泛应用, 腹腔镜胃切除术可安全地应用于 CY 阳性胃癌患者<sup>[9]</sup>。在本研究中, 我们旨在通过腹腔镜根治性胃切除术联合术后 HIPEC 及辅助化疗来改善 CY 阳性患者的预后。我们发现, 与非 HIPEC 组相比, HIPEC 组的 3 年总体生存率更高, 但在无疾病进展生存率方面, HIPEC 组并未显示出优势。可能原因是, HIPEC 有效地控制了可见的腹膜转移并延缓了疾病进展, 从而延长了总体生存期。HIPEC 可通过使癌组织微血管形成栓塞和破坏细胞自身稳定机制, 激活溶酶体, 损害胞质和胞核, 从而杀伤腹腔内癌细胞, 也可通过热效应引发腹腔内游离肿瘤细胞缺血性坏死<sup>[28]</sup>。但由于“腹膜-血浆屏障”的存在, 使得而外周血药浓度低, 并且无法发挥 HIPEC 在外周的热效应。因此, 正如本研究中所观察到的, HIPEC 无法降低复发或转移到其他部位的风险, 从而导致无疾病进展生存率无显著改善<sup>[25]</sup>。另一个需要考虑的原因是 HIPEC 的作用机制可能不仅直接杀死肿瘤细胞, 还调节肿瘤微环境和免疫反应, 这可能对总体生存率和无疾病进展生存率产生不同的影响<sup>[29]</sup>。此外, 本研究中的随访时间可能不足以捕捉到晚期复发或长期并发症。需要长期随访来评估 HIPEC 观察到的效果的持久性。

本研究存在一些不足之处。首先, 样本量相对较小, 可能限制了我们的研究结果的统计效力和普遍性。其次, 该研究在单一中心进行, 可能会影响外部有效性。此外, 我们的研究未探索 HIPEC 与其他新兴治疗方法(如免疫治疗或靶向治疗)的潜在组合。尽管存在这些局限性, 但研究 CY 阳性患者采用联合治疗方法预后的相关研究在国内仍罕见报道。我们的研究为腹腔镜胃切除术后 HIPEC 在 CY 阳性胃癌治疗中的作用提供了有参考价值的观点, 并强调需要进一步研究以克服这些

不足。目前包括 NCT02356276 和 NCT01882933 等多个国内外前瞻性 RCT 研究正在探索胃癌术后 HIPEC 的疗效, 前期成果令人振奋, 值得期待。

总之, 腹腔镜胃切除术和 D<sub>2</sub> 淋巴结清扫术后进行彩超引导下床旁 HIPEC 降低了肉眼可见的腹膜转移发生率, 提高了 CY 阳性胃癌患者的总体生存率, 然而, 仍需要前瞻性多中心研究来验证这一结论。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 童林燕负责酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析解释数据和起草文章和统计分析; 陆俊负责酝酿和设计实验、统计分析、分析解释数据和对文章的知识性内容作批评性审阅; 吕陈彬负责实施研究、采集数据、分析解释数据、对文章的知识性内容作批评性审阅和指导; 蔡丽生负责对文章的知识性内容作批评性审阅、行政、技术或材料支持; 吴永和负责采集数据

## 参 考 文 献

- [1] 徐岩, 王振宇. 胃癌腹膜转移的临床治疗进展与未来展望[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(5): 414-418. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230301-00059.
- [2] Yang JY, Park JH, Choi SJ, et al. Role of recurrence pattern multiplicity in predicting post-recurrence survival in patients who underwent curative gastrectomy for gastric cancer[J]. J Gastric Cancer, 2024, 24(2): 231-242. DOI: 10.5230/jgc.2024.24.e18.
- [3] Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12): 3173-3180. DOI: 10.1245/s10434-010-1183-0.
- [4] Huang B, Rampulla V, Ri M, et al. Staging laparoscopy with peritoneal lavage to identify peritoneal metastases and free intraperitoneal cancer cells in the management of locally advanced gastric cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2024, 50(6): 108059. DOI: 10.1016/j.ejso.2024.108059.
- [5] Yamaguchi T, Takashima A, Nagashima K, et al. Efficacy of postoperative chemotherapy after resection that leaves no macroscopically visible disease of gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology (CY1) or localized peritoneum metastasis (P1a): a multicenter retrospective study[J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(1): 284-292. DOI: 10.1245/s10434-019-07697-x.
- [6] Kang WZ, Zhong YX, Ma FH, et al. Survival outcomes and prognostic indicators for gastric cancer patients with positive peritoneal wash cytology but no peritoneal metastasis after radical gastrectomy[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(1): 24-36. DOI: 10.4251/wjgo.v13.i1.24.
- [7] 陈豪, 余佩武, 黄昌明, 等. 腹腔镜远端胃癌 D2 根治术治疗局部进展期胃癌 10 年预后及影响因素分析: 基于 CLASS 队列的全国多中心研究[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(3): 362-374. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220221-00100.
- [8] Wang Y, Lei X, Shan F, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open total gastrectomy in patients with advanced gastric cancer after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective cohort study[J]. BMC

- Cancer, 2024, 24(1): 1074. DOI: 10.1186/s12885-024-12669-w.
- [9] Yamanaka N, Nagai E, Ohuchida K, et al. Feasibility of laparoscopic gastrectomy for advanced gastric cancer with positive peritoneal cytology[J]. Surg Today, 2013, 43(8):859-864. DOI: 10.1007/s00595-012-0338-y.
- [10] Brandl A, van Sandick JW. Treatment of gastric cancer peritoneal metastases: role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Br J Surg, 2024, 111(7):znae149. DOI: 10.1093/bjs/znae149.
- [11] Lin T, Chen X, Xu Z, et al. Laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with intraoperative detection of limited peritoneal metastasis: a Phase II study of CLASS-05 trial [J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2024, 12: goae001. DOI: 10.1093/gastro/goae001.
- [12] 詹宏杰, 梁寒, 王宝贵, 等. 进展期胃癌术中腹腔热灌注化疗的预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(22):1730-1733. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.22.011.
- [13] Diniz TP, da Costa WL, Fonseca de Jesus VH, et al. Does HIPEC improve outcomes in gastric cancer patients treated with perioperative chemotherapy and radical surgery? A propensity-score matched analysis[J]. J Surg Oncol, 2020, 121(5):823-832. DOI: 10.1002/jso.25823.
- [14] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474. DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4.
- [15] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation [J]. J Chronic Dis, 1987, 40(5): 373-383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- [16] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3) [J]. Gastric Cancer, 2011, 14(2):113-123. DOI: 10.1007/s10120-011-0042-4.
- [17] Li JH, Zhang SW, Liu J, et al. Review of clinical investigation on recurrence of gastric cancer following curative resection[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(8): 1479-1495.
- [18] Gertsen EC, Brenkman H, van Hillegersberg R, et al. 18F-fludeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and laparoscopy for staging of locally advanced gastric cancer: a multicenter prospective Dutch cohort study (PLASTIC) [J]. JAMA Surg, 2021, 156(12):e215340. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.5340.
- [19] Shen Y, Yu S, Zhang Y, et al. The exploration of surgery and survival prediction in patients with peritoneal metastasis from gastric adenocarcinoma based on the SEER database [J]. J Gastrointest Oncol, 2024, 15(2): 597-611. DOI: 10.21037/jgo-23-886.
- [20] Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology: final report from the CCOG0301 study[J]. Gastric Cancer, 2012, 15(3):335-337. DOI: 10.1007/s10120-012-0156-3.
- [21] Li B, Miao R, Shan F, et al. Efficacy of chemotherapy versus surgery as initial treatment for gastric cancer with positive peritoneal cytology[J]. World J Surg Oncol, 2023, 21(1):204. DOI: 10.1186/s12957-023-03085-8.
- [22] Kobayashi H, Honda M, Kawamura H, et al. Clinical impact of gastrectomy for gastric cancer patients with positive lavage cytology without gross peritoneal dissemination [J]. J Surg Oncol, 2022, 125(4):615-620. DOI: 10.1002/jso.26770.
- [23] Desiderio J, Chao J, Melstrom L, et al. The 30-year experience-a meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer[J]. Eur J Cancer, 2017, 79: 1-14. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.030.
- [24] Lee TY, Hsu CH, Fan HL, et al. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with clinical T4 gastric cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2022, 48(9): 1972-1979. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.04.018.
- [25] Liu L, Sun L, Zhang N, et al. A novel method of bedside hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as adjuvant therapy for stage-III gastric cancer[J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39(1): 239-245. DOI: 10.1080/02656736.2022.2028018.
- [26] Badgwell B, Blum M, Das P, et al. Phase II trial of laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal carcinomatosis or positive peritoneal cytology in patients with gastric adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(11): 3338-3344. DOI: 10.1245/s10434-017-6047-4.
- [27] Methasate A, Parakonthon T, Intralawan T, et al. Impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on gastric cancer survival: peritoneal metastasis and cytology perspectives[J]. World J Clin Oncol, 2024, 15(7):840-847. DOI: 10.5306/wjco.v15.i7.840.
- [28] 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.
- [29] Aronson SL, Walker C, Thijssen B, et al. Tumour microenvironment characterisation to stratify patients for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in high-grade serous ovarian cancer (OVHIPEC-1) [J]. Br J Cancer, 2024, 131(3):565-576. DOI: 10.1038/s41416-024-02731-6.