

## 论 著

(临床研究)

## 腹腔化疗联合全身化疗对进展期胃癌患者术后复发转移及预后的影响

鲍双振, 王晓喜, 王志超, 康政捷, 刘防震

**[摘要]** **目的** 探讨腹腔化疗联合全身化疗对进展期胃癌患者术后复发转移及预后的影响。**方法** 纳入 2020 年 1 月至 2021 年 3 月在哈励逊国际和平医院收治的 200 例行胃癌根治手术的 III 期(进展期)胃癌患者。将所有患者分为对照组(给予奥沙利铂联合替吉奥的全身化疗方案)和腹腔化疗组(在对照组患者治疗方法基础上联合腹腔化疗:腹腔灌注紫杉醇), 每组 100 例。所有患者治疗 6~8 周, 每个周期 21 d。收集对比两组患者一般临床资料, 围手术期不良反应, 术后肿瘤标志物表达水平及病灶转移情况。最后, 随访分析患者 1 年和 3 年患者生存率。**结果** 腹腔化疗组患者腹痛和腹泻发生率明显高于对照组( $P<0.05$ )。腹腔化疗组 1 年和 3 年的腹膜复发转移发生率较对照组明显降低( $P<0.05$ )。术后两组患者肿瘤标志物 CEA、CA125 与 CA19-9 表达水平较术前明显降低( $P<0.05$ ), 且腹腔化疗组患者指标水平下降程度更明显( $P<0.05$ )。腹腔化疗组患者随访 1 年和 3 年生存率较对照组明显升高( $P<0.05$ )。**结论** 腹腔化疗联合全身化疗可有效降低进展期胃癌患者 1 年和 3 年的术后腹膜复发转移发生率, 提高患者的预后。同时, 该治疗方案安全性良好, 无严重的治疗相关不良事件。这一治疗策略有望成为进展期胃癌患者术后综合治疗的重要组成部分。

**[关键词]** 胃癌; 腹腔化疗; 复发转移; 预后**[中图分类号]** R735.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 2097-2768(2025)01-0050-06**[DOI]** 10.16571/j.cnki.2097-2768.2025.01.008

## Effect of combined intraperitoneal chemotherapy and systemic chemotherapy on postoperative recurrence, metastasis, and prognosis in patients with advanced gastric cancer

BAO Shuangzhen<sup>1</sup>, WANG Xiaoxi<sup>1</sup>, WANG Zhichao<sup>2</sup>, KANG Zhengjie<sup>1</sup>, LIU Fangzhen<sup>1</sup>

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, Hebei, China; 2. Department of Tumor Radiotherapy, the Second People's Hospital of Hengshui, Hengshui 053000, Hebei, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of combined intraperitoneal chemotherapy (IPC) and systemic chemotherapy on postoperative recurrence, metastasis, and prognosis in patients with advanced gastric cancer. **Methods** A total of 200 patients with advanced gastric cancer who underwent radical surgery at the Harrison International Peace Hospital from January 2020 to March 2021 were selected. Among them, 100 patients in the control group received oxaliplatin combined with tegafur for systemic chemotherapy only, while the other 100 in the IPC group received IPC in addition to the treatment received by the control group (intraperitoneal infusion of paclitaxel). All patients were treated for 6-8 weeks with a cycle of 21 days. General clinical data, perioperative adverse reactions,

postoperative tumor marker expression levels, and metastatic lesions were collected and compared between the two groups. Finally, the survival rates of patients were followed up at 1 year and 3 years.

**Results** The incidence of abdominal pain and diarrhea in the IPC group was significantly higher than that in the control group ( $P<0.05$ ). The incidence of peritoneal recurrence and metastasis at 1 and 3 years in the IPC group was significantly lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). After surgery, the expression levels of tumor

基金项目: 衡水市科技计划项目(2023014025Z)

作者单位: 053000 衡水, 衡水市人民医院(哈励逊国际和平医院)胃肠外科(鲍双振、王晓喜、康政捷、刘防震); 053000 衡水, 衡水市第二人民医院肿瘤放疗科(王志超)

markers CEA, CA125 and CA19-9 in 2 groups were significantly decreased compared with those before surgery ( $P<0.05$ ), and the level of indexes in the IPC group was more significantly decreased ( $P<0.05$ ). The 1-year and 3-year survival rates in the IPC group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Combined IPC and systemic chemotherapy can effectively reduce the rates of postoperative peritoneal recurrence and metastasis in patients with advanced gastric cancer at 1 year and 3 years, thereby improving patient prognosis. Moreover, this treatment regimen is safe and associated with no severe treatment-related adverse events. This therapeutic strategy is expected to become an important component of comprehensive postoperative treatment for patients with advanced gastric cancer.

**[Key words]** gastric cancer; intraperitoneal chemotherapy; recurrence and metastasis; prognosis

## 0 引言

胃癌是全球第五大常见恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第三大原因,在东亚地区具有较高的发病率<sup>[1-2]</sup>。我国胃癌的早期诊断率较低,仅为 10% 左右,这意味着大部分胃癌患者在确诊时已经处于进展期阶段<sup>[3-4]</sup>。即使这部分进展期患者进行了肿瘤根治手术,其术后腹膜复发转移发生率仍相对较高且预后极差,大约 10%~20% 的患者在初次手术时会出现腹膜转移,且发生腹膜转移的胃癌患者中位总生存期仅为 3~7 个月<sup>[5]</sup>。腹膜复发转移通常无法通过手术治疗,并且常规的化疗手段疗效十分有限<sup>[6]</sup>。因此,对于进展期胃癌患者而言,如何有效地预防和治疗术后腹膜复发转移,提高患者的生存率,成为当前胃癌治疗领域急需解决的重要问题之一。近年来,术后腹腔化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)作为一种重要治疗手段,逐渐受到临床医师的重视。IPC 是指将化疗药物直接注入腹腔中,通过提高药物在肿瘤局部的浓度,达到更好的治疗效果。IPC 的实际目的是增加腹腔内肿瘤细胞接触抗癌药物的剂量和时间,同时将全身毒性作用降至最低。事实上,与静脉内给药相比,IPC 给药已被证明可以在腹腔内产生更高的药物浓度和更长的半衰期<sup>[7-8]</sup>。基于这一理论基础,IPC 联合细胞减灭术已在西方国家被广泛应用于治疗由各种恶性肿瘤引起的腹膜转移。然而,目前国内针对 IPC 应用于进展期胃癌患者术后复发转移的临床研究较少。本研究旨在探讨 IPC 联合全身化疗对比单一全身化疗对进展期胃癌患者术后复发转移及预后的影响,期望为进展期胃癌患者的术后治疗提供更加全面和科学的指导,为进一步完善胃癌治疗方案,探索新的治疗策略提供重要的临床数据支持。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性收集 2020 年 1 月至 2021 年 3 月在哈励逊国际和平医院行胃癌根治手术的Ⅲ期

(进展期)胃癌患者。纳入标准:①患者病理学诊断符合《胃癌诊疗指南(2022 年版)》相关诊断标准<sup>[9]</sup>;T 分期为 T3~T4a 期,参考《胃癌 AJCC/UICC 第 8 版 TNM 分期》<sup>[10]</sup>标准;②年龄 18~75 岁且病例资料完整;③美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况评分 $\leq 2$ 分;④患者检查指标均在正常范围内,无心、脑、肺、肝等重要器官功能衰竭表现能耐受手术;⑤R0 切除手术过程中经检查患者均无腹膜复发转移;⑥生存周期预计 $\geq 6$ 个月。排除标准:①合并其他恶性肿瘤病史或有严重内科疾患;②病期较晚且治疗前发现腹膜转移、腹腔细胞学阳性及远处转移的Ⅳ期胃癌患者;③未进行过胃癌根治术;④术后出现严重并发症并影响后续治疗的患者。剔除标准:因任何原因拒绝或放弃实验的患者。最终纳入 200 例行胃癌根治术的患者。将所有患者分为对照组(给予奥沙利铂联合替吉奥的全身化疗方案)和腹腔化疗组(在对照组患者治疗基础上联合 IPC 治疗:腹腔灌注紫杉醇),每组 100 例。本研究获得哈励逊国际和平医院医学伦理委员会审核批准(批准号:2023117),患者均签署知情同意书。

**1.2 方法** 所有胃癌患者均成功达到 R0 手术切除。其中于胃癌根治术后行 IPC 治疗的患者作为腹腔化疗组,未行 IPC 治疗的患者作为对照组。腹腔化疗组患者在行根治术时植入腹腔化疗港(ZS2 系列植入式给药装置;执行标准:YZB/国 1554-2014《ZS2 系列植入式给药装置》;批准文号:国食药监械(准)字 2014 第 3540677 号;生产厂家:苏州林华医疗器械股份有限公司)。在使用植入腹腔化疗港时,医务人员应严格遵守无菌操作规范,避免感染的发生。手术及术后的操作应在无菌条件下进行。在手术结束前,在腹腔内选择合适的位置,在腹壁肌肉层内穿刺开口。将腹腔化疗港植入穿刺开口,确保港口固定在腹壁肌肉层,避免移位或脱出。植入过程中需要确保操作无菌、准确、迅速。在化疗开始前,通过腹腔港口进行抽吸,确认是否有腹腔积液或异物存在,以确保腹腔内环境清洁。随后根据化疗方案,将化疗药物稀释

后注入腹腔港口。注射过程中需要控制注射速度,避免过快注射导致药物外渗或不适感。在注入化疗药物后,使用 200 mL 等渗盐水进行冲洗,确保药物完全进入腹腔,并避免港口堵塞。具体化疗方案如下:对照组患者第 1 天静脉滴注奥沙利铂注射液(规格:50 mg/瓶;批准文号:国药准字 J20150117;生产厂家:赛诺菲杭州制药有限公司)130 mg/m<sup>2</sup>,联合口服替吉奥胶囊(规格:20 mg/粒;批准文号:国药准字 H20100150;生产厂家:齐鲁制药有限公司)60 mg,每日 2 次,替吉奥胶囊口服 14 d 停 7 d,每 21 天为 1 个周期。腹腔化疗组患者第 1 天腹腔灌注紫杉醇注射液(规格:30 mg/瓶;批准文号:国药准字 H20203702;生产厂家:四川汇宇制药股份有限公司)20 mg/m<sup>2</sup>(紫杉醇 20 mg/m<sup>2</sup>加入 500 mL 等渗盐水后经化疗港由腹腔灌注,灌注后患者需保持不同体位以确保药液均匀分布,通常为每个体位保持 15~20 min,总灌注时间为 2 h),联合静脉滴注奥沙利铂注射液 130 mg/m<sup>2</sup>,联合口服替吉奥胶囊 60 mg,每日 2 次,替吉奥胶囊口服 14 d 停 7 d,每 21 天为 1 个周期。所有患者术后均完成 6~8 个化疗周期。

**1.3 分析指标** 收集两组患者的基础临床资料,包括年龄、性别、BMI、饮酒史、吸烟史、血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平、病理分型、临床 T 分期及淋巴结是否转移;记录两组患者围手术期的不良反应;检测两组患者手术前和手术后 1 周的血清肿瘤标志物癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)的表达情况;随访时间为 2021 年 3 月至 2024 年 3 月,平均随访 26 个月(6~36 个月)。采用胃肠镜及胸部 CT 监测两组患者 1 年和 3 年的腹膜转移及远处转移情况;通过电话随访跟踪对比两组患者化疗后 1 年和 3 年的生存率,随访终点为死亡时间或末次随访。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料行正态性检验和方差齐性检验,正态分布计量资料用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间均值比较采用 *t* 检验及配对 *t* 检验。计数资料以例(%)表示,两组间均值比较采用  $\chi^2$  检验。生存率采用 Kaplan-Meier 生存曲线评估生存预后。以  $P\leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结 果

**2.1 化疗完成情况** 两组患者均完成了化疗。对照组患者均接受了 8 个周期的全身静脉化疗;腹

腔化疗组患者共有 72 例完成了 6 个周期的 IPC 治疗,12 例完成了 7 个周期的 IPC 治疗,16 例完成了 8 个周期的 IPC 治疗。共 200 例患者可评估围手术期不良反应。

**2.2 一般临床资料比较** 两组患者年龄、性别、BMI、饮酒史、吸烟史、Hb 水平、FPG 水平、病理分型、临床 T 分期及淋巴结转移情况比较差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 胃癌患者组间一般临床资料的比较  
Table 1 Comparison of general clinical data between gastric cancer patient groups

指标	对照组(n=100)	腹腔化疗组(n=100)	$\chi^2$ 值	P值
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	65.23±9.29	66.17±10.04	0.731	0.713
男性[n(%)]	65(65.00)	58(58.00)	4.124	0.225
BMI( $\bar{x}\pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	22.14±2.19	22.85±3.03	0.802	0.468
饮酒史[n(%)]	72(72.00)	67(67.00)	3.792	0.293
吸烟史[n(%)]	82(82.00)	77(77.00)	2.631	0.184
Hb( $\bar{x}\pm s$ ,g/L)	126.21±21.78	122.65±22.98	3.214	0.822
FPG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	6.47±2.19	6.71±1.98	0.422	0.792
病理分型[n(%)]				
中分化腺癌	12(12.00)	15(15.00)	1.453	0.712
低分化腺癌	21(21.00)	19(19.00)	1.213	0.693
印戒细胞癌	67(63.00)	66(59.00)	1.124	0.524
临床 T 分期[n(%)]				
T3	42(42.00)	40(40.00)	0.512	0.417
T4a	58(58.00)	60(60.00)	0.921	0.721
淋巴结转移[n(%)]				
有	61(61.00)	55(55.00)	1.092	0.312
无	39(39.00)	45(45.00)	1.213	0.441

**2.3 围手术期不良反应的比较** 两组患者围手术期总体不良反应以 1~2 级为主,无 4 级不良反应发生。腹腔化疗组患者腹痛(43.00%)和腹泻(40.00%)发生率均明显高于对照组(19.00%, 12.00%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。在一般性体征指标、骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾毒性及感染方面两组患者不良反应发生率比较差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

**2.4 腹腔内转移及远处转移情况比较** 两组患者 1 年和 3 年的腹膜复发转移发生率比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组患者 1 年远处转移发生 6 例(6.00%),分别为肝转移 2 例,肺转移 2 例,骨转移 2 例;腹腔化疗组患者 1 年远处转移发生 5 例(5.00%),分别为肝转移 3 例,肺转移 1 例,骨转移 1 例。对照组患者 3 年远处转移发生 14 例(14.00%),分别为肝转移 5 例,肺转移 4 例,骨转移 4 例,脑转移 1 例;腹腔化疗组患者 3 年远处转移发生 10 例(10.00%),分别为肝转移 4 例,肺转移 3 例,骨转移 3 例。两组患者 1 年和 3 年的远处转移发生率比较差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。



**2.5 组间患者治疗后随访 1 年和 3 年生存率比较**  
对照组患者随访 1 年和 3 年生存率比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

**2.6 术后血清肿瘤标志物表达水平比较** 两组患者肿瘤标志物 CEA、CA125 与 CA19-9 表达水平在术前均明显高于正常值,各项指标经比较差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。术后两组患者肿瘤标志物 CEA、CA125 与 CA19-9 表达水平较术前明显降低( $P<0.05$ ),且腹腔化疗组患者指标水平下降程度更明显( $P<0.05$ )。见表 5。

表 2 胃癌患者围手术期并发症及不良反应比较[n(%)]  
Table 2 Comparison of perioperative complications and adverse reactions between 2 group n (%)

不良反应	对照组 (n=100)			腹腔化疗组 (n=100)		
	1~2 级	3 级	总计	1~2 级	3 级	总计
血小板减少	11 (11.00)	0	11 (11.00)	14 (14.00)	0	14 (14.00)
白细胞减少	64 (64.00)	7 (7.00)	71 (71.00)	78 (78.00)	9 (9.00)	87 (87.00)
血肌酐升高	9 (9.00)	0	9 (9.00)	11 (11.00)	0	11 (11.00)
恶心	32 (32.00)	0	32 (32.00)	41	0	41 (41.00)
贫血	13 (13.00)	0	13 (13.00)	19	1	20 (20.00)
呕吐	34 (34.00)	0	34 (34.00)	38	0	38 (38.00)
腹泻	12 (12.00)	0	12 (12.00)	35 (35.00)*	5 (5.00)*	40 (40.00)*
腹痛	18 (18.00)	1	19 (19.00)	37 (37.00)*	6 (6.00)*	43 (43.00)*
便秘	9 (9.00)	1 (1.00)	10 (10.00)	12 (12.00)	0	12 (12.00)
牙疼	6 (6.00)	0	6 (6.00)	4 (4.00)	0	4 (4.00)
头痛	21 (21.00)	0	21 (21.00)	19 (19.00)	0	19 (19.00)
感染	7 (7.00)	0	7 (7.00)	9 (9.00)	0	9 (9.00)
肝功能损伤	7 (7.00)	0	7 (7.00)	9 (9.00)	0	9 (9.00)
肾功能损伤	3 (3.00)	0	3 (3.00)	5 (5.00)	0	5 (5.00)
肠梗阻	1 (1.00)	1 (1.00)	1 (1.00)	0	0	0

与对照组同级比较,\* $P<0.05$

表 3 胃癌患者腹腔内转移及远处转移情的况比较[n(%)]  
Table 3 Comparison of intraperitoneal and distant metastasis in gastric cancer patients n (%)

组别	腹腔复发转移		远处转移	
	1 年	3 年	1 年	3 年
对照组 (n=100)	9 (9.00)	29 (29.00)	6 (6.00)	14 (14.00)
腹腔化疗组 (n=100)	2 (2.00)	5 (5.00)	5 (5.00)	10 (10.00)
$\chi^2$ 值	2.412	4.152	8.322	6.219
P 值	0.041	0.021	0.824	0.524

表 4 胃癌患者治疗后随访 1 年和 3 年生存率比较[n(%)]  
Table 4 Comparison of 1-year and 3-year survival rates after treatment between 2 groups n (%)

组别	1 年	3 年
对照组 (n=100)	78 (78.00)	38 (38.00)
腹腔化疗组 (n=100)	91 (91.00)	69 (69.00)
$\chi^2$ 值	4.124	10.824
P 值	0.022	0.017

表 5 胃癌患者术后血清肿瘤标志物表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of postoperative serum tumor marker expression levels between 2 groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	术前			术后		
	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CA19-9 (U/mL)	CEA (ng/mL)	CA125 (U/mL)	CA19-9 (U/mL)
对照组 (n=100)	30.23 $\pm$ 9.18	61.35 $\pm$ 14.72	95.24 $\pm$ 20.72	12.24 $\pm$ 3.98*	19.14 $\pm$ 8.24*	25.67 $\pm$ 12.62*
腹腔化疗组 (n=100)	31.78 $\pm$ 10.21	60.97 $\pm$ 15.03	96.87 $\pm$ 21.33	8.14 $\pm$ 2.45**	14.22 $\pm$ 6.19**	18.41 $\pm$ 10.03**

与术前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

### 3 讨 论

胃癌细胞脱落至腹膜腔通常会发展成为腹膜转移,这是进展期胃癌患者手术治疗后的最常见复发模式。腹膜转移后进一步的疾病发展将会导致胃肠道梗阻、肾积水和大量腹水,其中任何一种症状都会导致患者生存质量产生显著恶化<sup>[11]</sup>。因此,预防腹膜转移对治疗胃癌至关重要。但是,目前尚未开发专门针对腹膜转移的化疗方案,部分原因是因为患有腹膜转移的患者很少有可测量的病灶,而临床试验通常需要这些可测量的病灶来测试新药物。此外,全身化疗对腹膜转移的影响有限,可能原因是由于腹膜-血浆屏障阻止了有效药物从全身循环输送到腹腔内<sup>[12]</sup>。截至目前,根据 NCCN 指南建议,已有包括腹腔内化疗在内的多模式治疗方法,用以提高这类胃癌患者的总体生存率。治疗方案及化疗药物的选择在全球各地差异很大,并且在许多地区缺乏标准化。在西方国家,以铂类衍生物或丝裂霉素 C 联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)通常作为腹膜表面恶性肿瘤治疗的核心。相比之下,亚洲国家使用的是通过腹腔内端口系统内重复给药的常温腹腔内化疗,或是 HIPEC 和常温腹 IPC 的联合应用。IPC 治疗的主要好处之一是抗癌药物在腹腔内应用时机体吸收减少,进而导致局部浓度更高,且对腹膜转移和游离癌细胞的直接暴露时间延长。由于存在腹膜-血浆屏障,相比于血浆清除,腹腔内药物的清除速度要慢得多<sup>[13]</sup>。几项随机对照试验的系统综述表明,对于晚期胃癌合并腹膜转移或阳性细胞学的高危患者,辅助性 IPC 治疗具有明显益处<sup>[11,14-15]</sup>。尽管腹腔化疗在治疗胃癌方面已经显示出一定的潜力,但关于其联合全身化疗在术后治疗中的实际效果和安全性研究还相对较少。因此,本研究旨在探讨 IPC 联合全身化疗对进展期胃癌患者术后复发转移及预后的影响。通过比较腹腔化疗组与对照组患者围手术期不良反应、术后肿瘤标志物水平以及随访结果,得出了一些重要的结论,这些结论对于指导临床实践具有一定的意义。

IPC 治疗在临床实践中的安全性问题首先备受关注。一些研究指出,在腹腔化疗治疗过程中,患者可能出现腹部不适、堵塞、感染等不良反应,且局部刺激可能导致术后并发症的发生率增加<sup>[16]</sup>。薛侃等<sup>[17]</sup>研究报道胃癌患者植入腹腔化疗港后的不良反应主要表现为堵塞、严重疼痛和周围感染,但并未发现与并发症相关的高危因素,整体安全性良好可控。另一项研究表明针对于紫杉醇 IPC 治疗晚期胃癌患者,主要不良反应是为白细胞减少和贫血,但与静脉注射治疗患者相比无显著性差异<sup>[18]</sup>。近期一项研究报道了奥沙利铂联合 HIPEC 治疗可能增加进展期胃癌患者术后骨髓抑制的风险,但不良事件级别较低,症状可自行缓解<sup>[19]</sup>。总之,除了腹腔化疗港的安置操作本身可能会对患者的腹部组织造成一定程度的损伤外,不同患者对化疗药物和手术操作的反应差异也是造成各个研究不同不良反应的重要因素。此外,本研究观察到紫杉醇腹腔给药可能具有一定的腹膜刺激作用,容易引起腹膜粘连,从而增加患者术后腹痛的发生概率,这一现象可能与紫杉醇的局部高浓度暴露有关。为减少腹痛的发生,我们建议在腹腔化疗中适当降低紫杉醇的浓度和剂量,以减少对腹膜的刺激。此外,加强术后护理,及时处理腹膜炎反应,使用抗炎药物和镇痛药物也能有效缓解腹痛症状。而对于有腹膜粘连高风险的患者,则应慎重选择腹腔化疗。总之,本研究纳入的腹腔化疗组与对照组患者在基线特征上的相似性表明,两组患者在接受治疗前具有可比性,这有助于排除其他因素对结果的影响。本研究对腹腔化疗联合全身化疗治疗进展期胃癌患者的安全性进行了初步评估,结果显示,腹腔化疗组患者在围手术期腹泻和腹痛的发生率显著高于对照组,这可能是由于化疗药物在腹腔内的长时间滞留,对腹腔内组织的刺激或损伤引起的,但大部分都是 1-2 级,并不影响患者持续治疗;在其他不良反应方面,两组患者并无显著差异,包括骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾毒性及感染等。这表明腹腔化疗联合全身化疗的安全性整体上与单纯全身化疗相似。

血清肿瘤标志物的检测在各种肿瘤患者中常规使用,因为它可能提示恶性肿瘤的肿瘤负担和潜在的转移。因此,在本研究中检测了胃癌患者术前与术后检测了胃癌肿瘤标志物 CEA、CA125 和 CA19-9。CEA 是一种非特异性肿瘤标志物,通常存在于胚胎和某些成人组织中,但在正常成人中的水平较低,但在胃癌患者血清中的表达普遍升高,现已用于胃癌患者术后疾病进展监测以及复发的

筛查<sup>[20-21]</sup>。CA125 和 CA19-9 是消化系统肿瘤的特异性标志物,也被应用于胃癌患者的术后疗效评估和进展监测<sup>[22]</sup>。国内一项研究已初步证实了 HIPEC 治疗能显著降低进展期胃癌患者术后 CEA 等各项胃癌标志物的表达,比单一静脉注射化疗的疗效更优<sup>[23]</sup>。在本研究中,腹腔化疗组患者术后 CEA、CA125 和 CA19-9 水平均显著低于术前水平,并且明显低于对照组,这提示 IPC 治疗联合全身化疗可能对胃癌细胞的生长和转移具有更好的抑制作用。然而,需要注意的是,单独依靠这些肿瘤标志物可能存在一定的局限性,因为它们的水平受到多种因素的影响,包括非肿瘤性疾病和其他因素。因此,在临床实践中,应该综合考虑患者的临床表现、影像学检查结果以及肿瘤标志物的变化,进行综合评估,以指导临床决策。

最后,在 1 年和 3 年的随访中,腹腔化疗组患者的远处转移发生率与对照组无显著差异,但腹腔化疗组患者的腹膜转移发生率明显低于对照组,而 1 年和 3 年的生存率均明显高于对照组,这表明腹腔化疗联合全身化疗能够显著改善进展期胃癌患者的预后。这一结果与国内几项研究保持一致。例如,蔡高平和余阳<sup>[19]</sup>研究报道了相比较全身化疗,联合 HIPEC 治疗能显著降低进展期胃癌患者术后 1 年和 3 年的腹膜复发转移发生率。另一项研究也证实了联合 HIPEC 治疗相比较单一全身化疗可显著降低局部和远处转移发生率,且 1 年和 3 年的生存率也明显更优<sup>[21]</sup>。此外,Desiderio 等<sup>[24]</sup>纳入了 9 项随机对照研究和 9 项非随机对照研究结果进行荟萃分析,分析对象为术后开展 HIPEC 治疗的 1810 例晚期胃癌患者,结果表明相比较单一全身化疗,1 年生存率无显著性差异,但 3 年和 5 年生存率显著升高。此外,HIPEC 治疗在预防胃癌患者术后腹膜复发方面也体现出明显优势。总之,IPC 治疗在改善这类患者的 3 年生存率上基本表现出了显著改善,这也为进一步探索胃癌治疗中的新策略提供了有益的参考。

然而,本研究也存在诸多局限性,如干预因素影响不可排除、样本量较小及选择性偏倚,未来需通过大规模多中心试验和更细致的生存质量评估来验证结果并探讨治疗机制。在本研究中采用了 IPC,其目的是在术后增强患者局部药物浓度,从而抑制肿瘤的复发和转移。当前相关文献中关于腹腔化疗的研究多以 HIPEC 为主,单纯的 IPC 研究较少,这导致在讨论中参考了部分 HIPEC 的相关文献。我们认识到这两种方法在临床应用中具有不同的优点和适应证,但 HIPEC 作为 IPC 的一种特殊形式,

在技术上和机制上仍具有很高的相似性,可以作为对照参考。

综上所述,本研究结果表明腹腔化疗联合全身化疗在术后改善进展期胃癌患者腹腔转移方面具有潜在的临床益处,且能够改善患者生存率,同时在耐受性方面与单纯全身化疗相似。虽然本研究为腹腔化疗联合全身化疗在进展期胃癌治疗中的潜在价值提供了初步证据,但仍需要进一步的研究来验证和完善这一治疗方案,并探索其在临床实践中的最佳应用策略。

#### 【参考文献】

- [1] Han B, Zheng R, Zeng H, *et al.* Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 46(3): 221-231.
- [2] Zeng L, Huang X, Tian Y, *et al.* Tumor mutational burden associated with response to hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 796263.
- [3] 朱正纲. 预防与治疗胃癌腹膜转移的若干关键问题[J]. *外科理论与实践*, 2021, 26(1): 1-6.
- [4] 张芮毫, 张明. 进展期胃癌抗 HER2 治疗研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(2): 218-224.
- [5] Brandl A, Prabhu A. Intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer peritoneal metastases: an overview of common therapeutic regimens[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12 (Suppl 1): S32-S44.
- [6] Roviello F, Marrelli D, De Manzoni G, *et al.* Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2003, 90(9): 1113-1119.
- [7] Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, *et al.* Treatment of patients with peritoneal metastases from gastric cancer[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2018, 2(2): 116-123.
- [8] Yarema R, Mielko J, Fetsych T, *et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: a retrospective cooperative Central-Eastern European study[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(6): 2877-2885.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 胃癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(9): 1137-1164.
- [10] 陕飞, 李子禹, 张连海, 等. 国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌 TNM 分期系统简介及解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(1): 15-17.
- [11] Kobayashi D, Kodera Y. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20 (Suppl 1): 111-121.
- [12] Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier[J]. *Cancer Treat Res*, 1996, 82: 53-63.
- [13] Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, *et al.* Gastric cancer, version 2.2013[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(5): 531-546.
- [14] Feingold PL, Kwong MLM, Davis JL, *et al.* Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for the treatment of gastric cancer at risk for peritoneal carcinomatosis: a systematic review[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(2): 192-201.
- [15] Mi DH, Li Z, Yang KH, *et al.* Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (IHIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Int J Hyperthermia*, 2013, 29(2): 156-167.
- [16] Emoto S, Ishigami H, Hidemura A, *et al.* Complications and management of an implanted intraperitoneal access port system for intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(11): 1013-1019.
- [17] 薛侃, 李子禹, 闫国军, 等. 腹腔化疗港在胃癌腹膜转移中应用的安全性分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(1): 34-38.
- [18] 张利, 林莉, 徐敏. 多西紫杉醇腹腔灌注治疗晚期胃癌疗效及其护理[J]. *中国医药科学*, 2011, 1(17): 17-18.
- [19] 蔡高平, 余阳. 奥沙利铂联合腹腔热灌注化疗在进展期胃癌根治术后早期应用的安全性和疗效评估[J]. *江汉大学学报(自然科学版)*, 2024, 52(1): 55-65.
- [20] Deng K, Yang L, Hu B, *et al.* The prognostic significance of pre-treatment serum CEA levels in gastric cancer: a meta-analysis including 14651 patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124151.
- [21] 朱敏, 崔德军, 叶丽敏, 等. 血清 miRNA-182 联合癌胚抗原对胃癌的诊断效能及临床意义[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(1): 68-73.
- [22] Wang W, Chen XL, Zhao SY, *et al.* Prognostic significance of pre-operative serum CA125, CA19-9 and CEA in gastric carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 35423-35436.
- [23] 张国胜. 围手术期腹腔热灌注对进展期胃癌的疗效分析[J]. *中国现代普通外科进展*, 2013, 16(11): 896-898.
- [24] 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.

(收稿日期: 2024-05-28; 修回日期: 2024-08-02)

(责任编辑: 杨建鑫; 英文编辑: 李麒)