

全身性与腹腔内联合双向化疗在进展期胃癌患者根治术后腹膜复发转移中的应用效果及生存获益分析

梁松, 江频*, 王传军, 梁永康, 张同方, 鲁修明, 李小祺

安徽医科大学附属六安医院(六安市人民医院) 普通外科, 安徽 六安 237000

【摘要】 目的 分析全身性与腹腔内联合双向化疗在进展期胃癌患者根治术后腹膜复发转移中的应用效果及生存获益情况。方法 回顾性选取2018年1月至2020年12月安徽医科大学附属六安医院收治的106例进展期胃癌根治术后腹膜复发转移患者的临床资料,根据化疗方式的不同进行分组,接受腹腔内联合双向化疗的57例患者纳入观察组,接受全身性化疗的49例患者纳入对照组。比较两组患者腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)评分、毒副反应、生活质量及生存获益情况。结果 化疗后,观察组PCI评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者毒副反应差异无统计学意义($P>0.05$);观察组化疗后症状、躯体和情绪功能、整体生活质量和单项测量项目评分均高于对照组($P<0.05$);观察组2年生存率(38.60%)高于对照组(18.37%),差异有统计学意义($P<0.05$);观察组中位无复发生存时间为15个月,对照组为8个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 相比于全身性化疗,将腹腔内联合双向化疗应用于进展期胃癌患者根治术后腹膜复发转移的治疗中,可提高生存率和生活质量,延长无复发生存时间,未明显增加毒副反应。

【关键词】 腹腔; 双向化疗; 进展期胃癌; 腹膜复发转移; 生存情况

Application effect and survival benefit of systemic and intraperitoneal combined bidirectional chemotherapy in peritoneal recurrence and metastasis in patients with advanced gastric cancer after radical operation

Liang Song, Jiang Pin*, Wang Chuanjun, Liang Yongkang, Zhang Tongfang, Lu Xiuming, Li Xiaoqi

Department of General Surgery, Lu'an Hospital of Anhui Medical University (Lu'an People's Hospital), Lu'an 237000, Anhui, China

*Corresponding author: Jiang Pin, E-mail: jiangpin2013@163.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the application effect and survival benefit of systemic and intraperitoneal combined bidirectional chemotherapy in peritoneal recurrence and metastasis in patients with advanced gastric cancer after radical operation. **Method** The clinical data of 106 patients who had peritoneal recurrence and metastasis after radical gastrectomy for advanced gastric cancer and were admitted to the Lu'an Hospital of Anhui Medical University from January 2018 to December 2020 were analyzed retrospectively. Among the patients enrolled, 57 patients underwent intraperitoneal combined bidirectional chemotherapy (observation group) and 49 patients underwent systemic chemotherapy (control group). The peritoneal cancer index (PCI) score, toxicities, quality of life and survival benefit were compared between the 2 groups. **Result** After treatment, PCI score of the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$). There was no statistical difference in toxicities between the 2 groups ($P>0.05$). After treatment, the scores for symptoms, physical and emotional function, overall quality of life and each

基金项目:2021年安徽医科大学校科研基金立项资助项目(2021xkj101)

*通信作者:江频, E-mail: jiangpin2013@163.com

measurement score of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). The 2-year survival rate in the observation group (38.60%) was higher than that in the control group (18.37%) ($P<0.05$). The median recurrence-free survival time of the observation group and the control group was 15 months and 8 months, respectively, with a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with systemic chemotherapy, intraperitoneal combined bidirectional chemotherapy can improve survival rate and quality of life, and prolong recurrence-free survival time of patients with peritoneal recurrence and metastasis after radical operation for advanced gastric cancer, without significantly increasing toxicities.

【Key words】 Abdominal cavity; Bidirectional chemotherapy; Advanced gastric cancer; Peritoneal recurrence and metastasis; Survival status

胃癌是消化道常见的恶性肿瘤之一。世界范围内,胃癌发病率及死亡率均居于前5位^[1]。在中国,胃癌发病率和死亡率均居恶性肿瘤前3位^[2],严重威胁公众生命健康。胃癌早期症状不明显,具有一定隐匿性,当患者自觉不适而就诊时,大多已处于进展期。进展期胃癌患者大多伴有食欲缺乏、腹痛、消化不良等症状,部分患者还出现吞咽困难。进展期胃癌患者在接受根治术后,其腹膜复发转移率仍较高,导致患者死亡率上升^[3-4]。因此,针对进展期胃癌患者根治术后腹膜复发转移采取积极有效的治疗措施,有利于改善患者预后,提升生存质量。以往临床上,对于胃癌复发转移患者主要采用姑息性全身化疗方式,尚未达到理想效果,2年生存率偏低且不良反应较多^[5-6]。Martin等^[7]提出,将双向化疗应用于胃癌腹膜转移患者可取得较好疗效。但在进展期胃癌患者根治术后腹膜复发转移的治疗中,腹腔内联合双向化疗的应用效果及对生存情况的影响尚不确定。本研究旨在分析全身性与腹腔内联合双向化疗在进展期胃癌患者根治术后腹膜复发转移中的应用效果及生存获益情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取2018年1月至2020年12月安徽医科大学附属六安医院收治的106例进展期胃癌根治术后腹膜复发转移患者的临床资料,根据化疗方式的不同进行分组,接受腹腔内联合双向化疗的57例患者纳入观察组,接受全身性化疗的49例患者纳入对照组。研究经本院医学伦理委员会批准(伦审批号:L2017-032)。纳入标准:①曾接受胃癌D2根治术,术前未发现远处转移病灶;②术后经计算机断层扫描(computed tomography, CT)/正电子发射断层扫描(positron emission tomography,

PET)-CT或剖腹探查或腹腔镜探查,确诊存在腹膜转移;③年龄18~80岁;④美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)活动状态评分 ≤ 2 分;⑤心、肝、肾及骨髓功能良好,可耐受化疗;⑥至少完成6个化疗周期。排除标准:①同时合并有其他恶性肿瘤或严重免疫系统疾病;②除腹膜转移外,出现其他远处转移灶,如肺转移、肝转移及腹膜后淋巴结转移等;③对研究中使用药物过敏;④未完成6个化疗周期;⑤病历资料缺失。

1.2 化疗方法

1.2.1 对照组

患者行全身性化疗方案,具体如下:使用紫杉醇(paclitaxel, PTX)联合替吉奥(S-1)进行化疗,第1天和第8天,予以PTX静脉滴注,使用剂量为 135 mg/m^2 ;第1~14天,分别于早、晚餐30 min后予以S-1口服,S-1使用剂量为 80 mg/m^2 ;停药7 d,连续21 d为1个化疗周期。共完成6个化疗周期。

1.2.2 观察组

患者行腹腔内联合双向化疗方案,具体如下:将腹腔化疗泵置于下腹部皮下,通常优先选择右下腹,将导管置于盆底。在腹腔镜探查后次日开始第1次化疗,若患者出现肠梗阻则需先行肠切除及肠造口手术,并于术后1个月再开始化疗。分别于化疗第1天和第8天,先常规使用西咪替丁、地塞米松等药物进行预处理,然后通过腹腔化疗泵将PTX输注至腹腔内(使用剂量为 20 mg/m^2 ,将其溶于1000 ml的0.9%氯化钠溶液中,输注时间在1 h以上),同时予以PTX静脉滴注(使用剂量为 50 mg/m^2 ,将其溶于500 ml的0.9%氯化钠溶液中,输注时间在1 h以上)。另外,第1~14天予以S-1口服,S-1使用剂量、服药方法及时间与对照组相同;停药7 d,连续21 d为1个化疗周期。共完成6个化疗周期。

1.3 观察指标

(1)临床效果:分别于化疗前和6个化疗周期后,参考腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)评分对两组患者进行临床效果评估,具体如下。PCI评分将全腹部分为13个解剖区域,若每个区域均无种植病灶,则记为0分;若种植病灶直径 <0.5 cm,则记为1分;若种植病灶直径为 $0.5\sim 5.0$ cm,则记为2分;若种植病灶直径 >5.0 cm,则记为3分;若出现肿瘤结节融合呈片状分布,或直接与脏器融合,则记为3分。将各区域评分相加得到PCI总分,总分范围0~39分。

(2)毒副反应:记录患者在6个化疗周期后出现的毒副反应,主要包括白细胞(white blood cell, WBC)计数减少、恶心呕吐、腹泻及口腔溃疡等,根据抗癌药物毒性反应标准(WHO版)分为0~IV级,按照患者毒副反应程度进行分级^[8]。

(3)生活质量:在化疗前及6个化疗周期后,对两组患者生活质量进行评估,使用工具为欧洲癌症研究治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)制定的生活质量测定量表(quality of life questionnaire-core 30, QLQ-C30)^[9]。QLQ-C30主要包括4个维度,分别是症状、躯体和情绪功能、整体生活质量和单项测量项目,共30个条目。其中29、30条目按1~7分进行评分,其他条目均按1~4分进行评分。分数与生活质量成正比,即分数越高,生活质量越好。

1.4 随访

通过电话、门诊复查及再次住院等多种方式进行随访,随访始于化疗开始至随访截止日期,或至患者死亡时间。化疗前、每3个化疗周期后均予以CT为主的影像学检查,同时结合患者临床情况进行评估。随访时间为2年,截至2023年5月31日,或患者死亡时间,统计患者总生存率和无复发生存时间。

1.5 统计学方法

使用SPSS 21.0统计学软件对所得数据进行分析,使用Shapiro-Wilk检验进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用频数或率或百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料的组间比较采用秩和检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间比较采用Log-rank卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

治疗前,两组患者性别、年龄、Borrmann分型、组织学类型、根治术后出现疾病进展(progression disease, PD)时间及术后辅助化疗构成比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 接受腹腔内联合双向化疗和接受全身性化疗的进展期胃癌根治术后腹膜复发转移患者的一般资料比较

临床资料	观察组 (n=57)	对照组 (n=49)	χ^2/t 值	P值
性别[例(%)]			0.042	0.838
男	36(63.16)	30(61.22)		
女	21(36.84)	19(38.78)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	59.72 \pm 8.64	61.35 \pm 9.47	0.926	0.356
Borrmann分型[例(%)]			0.100	0.752
I~II期	25(43.86)	20(40.82)		
III~IV期	32(56.14)	29(59.18)		
组织学类型[例(%)]			0.145	0.703
低-未分化	34(59.65)	31(63.27)		
中-高分化	23(40.35)	18(36.73)		
根治术后出现PD时间[例(%)]			0.349	0.554
≤ 6 个月	30(52.63)	17(34.69)		
>6 个月	27(47.37)	32(65.31)		
术后辅助化疗[例(%)]			0.053	0.818
是	36(63.16)	32(65.31)		
否	21(36.84)	17(34.69)		

注:PD,疾病进展。

2.2 两组患者临床效果比较

化疗前,两组患者PCI评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);6个化疗周期后,两组患者PCI评分较化疗前均下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 接受腹腔内联合双向化疗和接受全身性化疗的进展期胃癌根治术后腹膜复发转移患者的PCI评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

时间	观察组 (n=57)	对照组 (n=49)	t 值	P值
化疗前	15.49 \pm 2.36	16.18 \pm 2.57	1.440	0.153
6个化疗周期后	10.76 \pm 3.15*	13.29 \pm 4.68*	3.304	0.001

注:PCI,腹膜癌指数。与同组化疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组患者毒副反应比较

6个化疗周期后,两组患者发生不同程度的毒副反应,WBC计数减少、恶心呕吐、腹泻及脱发程度差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 接受腹腔内联合双向化疗和接受全身性化疗的进展期胃癌根治术后腹膜复发转移患者的毒副反应比较(例)

毒副反应	观察组 (n=57)	对照组 (n=49)	Z 值	P 值
白细胞计数减少 (0级/I~II级/ III级~IV级)	31/26/0	27/22/0	0.013	0.941
恶心呕吐 (0级/I~II级/ III级~IV级)	48/9/0	37/11/1	1.337	0.248
腹泻 (0级/I~II级/ III级~IV级)	50/6/1	41/8/0	0.306	0.582
脱发 (0级/I~II级/ III级~IV级)	52/5/0	42/7/0	0.792	0.374

2.4 两组患者 QLQ-C30 评分比较

化疗前,两组患者症状、躯体和情绪功能、整体生活质量和单项测量项目评分差异无统计学意义($P>0.05$);6个化疗周期后,观察组症状、躯体和情绪功能、整体生活质量和单项测量项目评分均高于对照组($P<0.05$)。见表4。

表4 接受腹腔内联合双向化疗和接受全身性化疗的进展期胃癌根治术后腹膜复发转移患者的 QLQ-C30 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

项目	观察组 (n=57)	对照组 (n=49)	t 值	P 值
症状评分				
化疗前	13.96±4.58	14.25±4.73	0.320	0.750
6个化疗周期后	21.74±5.38*	18.23±4.95*	3.474	0.001
躯体和情绪功能评分				
化疗前	30.77±5.49	31.28±5.64	0.471	0.639
6个化疗周期后	42.35±6.19*	38.76±5.42*	3.152	0.002
整体生活质量评分				
化疗前	5.13±1.16	5.06±1.12	0.315	0.754
6个化疗周期后	10.16±2.35*	8.73±1.94*	3.382	0.001
单项测量项目评分				
化疗前	12.85±3.47	13.06±3.59	0.306	0.760
6个化疗周期后	19.26±4.53*	16.75±3.82*	3.055	0.003

注:QLQ-C30,生活质量测定量表。与同组化疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 两组患者生存情况比较

截至2023年5月31日,比较两组患者生存情况。观察组存活22例,死亡35例,总生存率38.60%;对照组存活9例,死亡40例,总生存率

18.37%。观察组2年总生存率(38.60%)高于对照组(18.37%),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=5.211, P=0.022$),见图1A。观察组中位无复发生存时间为15个月,对照组为8个月,差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=4.916, P=0.027$),见图1B。

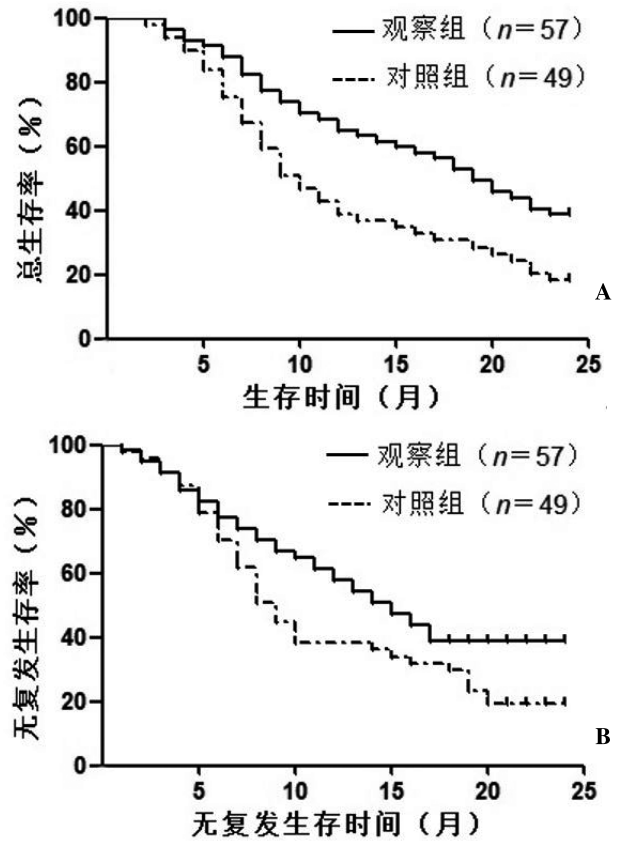


图1 接受腹腔内联合双向化疗和接受全身性化疗的进展期胃癌根治术后腹膜复发转移患者的生存曲线比较
注:A,2年总生存曲线;B,无复发生存曲线。

3 讨论

胃癌发病机制目前尚未完全阐明,大多认为与遗传、环境、饮食等因素密切相关^[10]。Smyth等^[11]指出,幽门螺杆菌感染引起的炎症也可导致胃癌。目前中国对胃癌的手术治疗方式以D2根治术为主,但行D2根治术后出现腹膜转移的复发患者高达45%,而腹膜转移可增加死亡风险^[12]。对于合并有腹膜转移的胃癌患者,治疗目的在于减轻痛苦、改善生活质量及延长生存时间^[13]。姬忠贺等^[14]提出使用肿瘤细胞减灭术与腹腔热灌注化疗结合的治疗方式,可延长部分患者生存时间,但仅限于筛选后患者,尚未达到理想效果。且由于人体本身存在血浆-腹膜屏障,采取全身性化疗方案时化疗药物

难以进入腹膜组织中并作用于转移病灶,故化疗效果欠佳。宋庆志等^[15]认为,进展期胃癌患者在D2根治术前行新辅助化疗可有效降低术后近期并发症发生风险,但是否有助于抑制癌细胞腹膜转移仍待进一步证实。因此,需针对腹膜转移病灶采取有效的治疗方式以改善患者预后。

腹腔内联合双向化疗通过腹腔镜可将化疗药物直接注入腹腔内,腹膜及转移灶均可浸泡于药液中,药物可直接作用于腹膜及转移灶。另外,由于血浆-腹膜屏障的作用,药物可长时间停留于腹腔内,减缓进入血液的速度,避免增加毒副反应。腹腔内联合双向化疗可使腹腔内化疗药物保持较高浓度,同时直接与转移灶接触,尽可能杀灭肿瘤细胞,因此,化疗效果良好。本研究结果发现,治疗后,两组患者PCI评分较治疗前均下降,且观察组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明与全身性化疗相比,腹腔内联合双向化疗在进展期胃癌患者根治术后腹膜复发转移中的效果更好。与之类似,侯绍亮等^[16]将洛铂腹腔灌注化疗与肿瘤细胞杀灭术联合应用于ⅢC期上皮性卵巢癌患者的治疗中,不仅可显著提高生存率,还没有增加毒副反应,疗效显著。本研究结果显示,治疗后,两组患者毒副反应中WBC计数减少、恶心呕吐、腹泻及脱发程度差异无统计学意义($P>0.05$),提示在进展期胃癌根治术后腹膜复发转移患者的治疗中,腹腔内联合双向化疗并未明显增加毒副反应。刘新德等^[17]指出,结肠癌术中通过腹腔灌注使用雷替曲塞进行化疗不仅无明显毒副反应,还可有效预防术后复发,降低术后18个月复发转移率。另外,本研究观察组治疗后症状、躯体和情绪功能、整体生活质量和单项测量项目评分均高于对照组($P<0.05$),表明使用腹腔内联合双向化疗方案有利于改善患者生活质量,与王东琴等^[18]的研究结论类似。

在本研究中,随访2年,观察组存活22例,死亡35例,总生存率38.60%;对照组存活9例,死亡40例,总生存率18.37%,观察组2年总生存率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。另外,观察组中位无复发生存时间为15个月,对照组为8个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。上述结果说明将腹腔内联合双向化疗应用于进展期胃癌患者根治术后腹膜复发转移的治疗中,可提高其存活率、延长无复发生存时间。与之类似,严超等^[19]将

腹腔内联合全身双向化疗应用于胃癌术后腹膜复发转移患者后发现,该治疗方案不仅可有效提高临床疗效、延长患者生存时间,还能明显减少毒副反应。

综上所述,与全身性化疗相比,将腹腔内联合双向化疗应用于进展期胃癌患者根治术后腹膜复发转移的治疗中,可提高生存率和生活质量,延长无复发生存时间,未明显增加毒副反应。但本研究随访期仅2年,两组除了化疗方式以外,具体化疗用药有一定区别,可能导致结果偏倚,相关结论有待进一步证实。

参考文献

- [1] THRIFT AP, WENKER TN, EI-SERAG HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023,20(5):338-349.
- [2] 李扬,年媛媛,孟宪梅.胃癌前病变的诊断和治疗现状[J/CD].*消化肿瘤杂志(电子版)*,2022,14(2):113-118.
- [3] 蔡剑峰,戈伟,郑永法,等.腹腔镜辅助胃癌D2根治术联合胃背侧系膜近胃端完整系膜切除术对进展期胃癌患者肠黏膜屏障功能和腹腔微转移的影响[J].*现代生物医学进展*,2020,20(20):3840-3844,3814.
- [4] YANG H, JI J, HAN S, et al. Extensive peritoneal lavage with saline after curative gastrectomy for gastric cancer (EXPTEL): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2021,6(2):120-127.
- [5] 黄前堂,林武华,周琦,等.卡培他滨维持化疗在晚期或术后复发转移胃癌患者中的效果观察[J].*癌症进展*, 2021,19(9):939-941.
- [6] 李红羽,夏英,韦四喜,等.Ⅲ期胃癌患者根治术后复发转移特征及预后影响因素 [J]. *贵阳医学院学报*, 2021, 46(12):1438-1444,1457.
- [7] MARTIN SP, DRAKE JA, HERNANDEZ JM, et al. Bidirectional chemotherapy in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2020, 11(1):108-111.
- [8] 艾超,冀召帅,唐蕾,等.抗肿瘤药物毒性分级及防护标准的建立与实施 [J]. *医药导报*,2019,38 (9):1238-1240.
- [9] 孟琼,万崇华,罗家洪.癌症患者生命质量测量量表EORTC QLQ-C30的应用 [J]. *中国行为医学科学*, 2005, 14(3):273-274.
- [10] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification,

- Genomic Characteristics and Treatment Strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):4012.
- [11] SMYTH EC, NILSSON M, GRABSCH HI, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020, 396(10251):635-648.
- [12] 丁平安,杨沛刚,田园,等.腹腔热灌注化疗联合全身系统化疗及阿帕替尼转化治疗对胃癌腹膜转移的疗效[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(8):409-414.
- [13] 唐鸿生,阮强,崔书中.《中国肿瘤整合诊治指南:腹膜肿瘤》解读[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15(2):109-113.
- [14] 姬忠贺,刘刚,安松林,等.完全肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗胃癌腹膜转移的病例筛选策略[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(3):128-134.
- [15] 宋庆志,颜畅,李粤,等.新辅助化疗对进展期胃癌手术的安全性分析[J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(1):71-79.
- [16] 侯绍亮,唐丽娟,付乐.肿瘤细胞减灭术联合洛铂腹腔灌注化疗治疗ⅢC期上皮性卵巢癌的疗效及对患者血清肿瘤标志物的影响[J]. *癌症进展*, 2021, 19(20):2126-2128, 2140.
- [17] 刘新德,乔雷,黄哲,等.结肠癌术中使用雷替曲塞腹腔灌注化疗的近期疗效及安全性分析[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2020, 47(8):501-504.
- [18] 王东琴,霍浩然,张欣,等.腹腔镜消化道肿瘤根治性术及腔内热灌注化疗联合术后生物免疫治疗对消化道肿瘤患者安全性和生活质量的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(12):1283-1287.
- [19] 严超,杨中印,施敏,等.胃癌术后腹膜复发转移的腹腔镜诊断和腹腔内联合全身双向化疗的临床疗效[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(5):492-498.

收稿日期:2023-09-06