

# 进展期远端胃癌根治术后腹膜转移危险因素和预后分析

王泽耀<sup>1</sup>, 李引<sup>2\*</sup>, 宋新明<sup>2</sup>, 陈创奇<sup>2</sup>, 蔡世荣<sup>2</sup>

1. 中山大学附属第一医院惠亚医院 外科一区, 广东 惠州 516000

2. 中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

**【摘要】** **目的** 探讨局部进展期远端胃癌根治术后发生腹膜转移的危险因素和预后。 **方法** 回顾性分析 2009 年 1 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日在中山大学附属第一医院胃肠外科中心接受根治性手术的 353 例进展期远端胃腺癌 (pT<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 和 pT<sub>x</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub>) 的病例资料, 根据术后是否发生腹膜转移分为腹膜转移组 (139 例) 和无腹膜转移组 (214 例)。收集研究病例的围手术期数据, 采用多因素 Logistic 回归模型分析影响根治性手术后腹膜转移的危险因素, 同时比较两组的围手术期资料和长期预后的差异。 **结果** 单因素分析结果发现腹膜转移组的 pT 分期、pN 分期、pTNM 分期均比无腹膜转移组更晚期 (均  $P < 0.001$ ), 腹膜转移组肿瘤直径更大 ( $P = 0.043$ ), 术前糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 水平更高 ( $P = 0.035$ )。多因素 Logistic 回归分析发现 pT 分期 ( $P < 0.001$ ) 和 pN 分期 ( $P = 0.007$ ) 是影响根治术后腹膜转移的独立危险因素。与腹膜转移组相比, 无腹膜转移组实施淋巴结络化清扫的比例更高 (55.1% 比 43.9%,  $P = 0.039$ ), 输血量更低 ( $P = 0.026$ )。两组在手术时间、术中出血量、获检淋巴结数目、术后住院时间的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。与无腹膜转移组比较, 腹膜转移组在 No.1、No.3、No.4、No.6、No.7、No.8、No.9 组淋巴结的转移率更高 (均  $P < 0.05$ )。本研究所有病例中位随访时间 65.0 个月。无腹膜转移组 3 年无疾病进展生存率 (92.5% 比 13.9%,  $P < 0.001$ ) 和 5 年总生存率 (92.9% 比 10.2%,  $P < 0.001$ ) 高于腹膜转移组。 **结论** pT 分期和 pN 分期是影响进展期远端胃癌根治术后腹膜转移的独立危险因素, 腹膜转移患者预后差。

**【关键词】** 胃癌; 腹膜转移; 危险因素; 预后

## Risk factors and prognosis analysis of peritoneal metastasis after radical gastrectomy for advanced distal gastric cancer

Wang Zeyao<sup>1</sup>, Li Yin<sup>2\*</sup>, Song Xinming<sup>2</sup>, Chen Chuangqi<sup>2</sup>, Cai Shirong<sup>2</sup>

1. Department of General Surgery, Huiya Hospital of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Huizhou 516000, Guangdong, China

2. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

\*Corresponding author: Li Yin, E-mail: liyin5@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** This study explores the risk factors and prognosis of peritoneal metastasis in patients with locally advanced distal gastric cancer after radical surgery. **Method** The data of 353 cases of advanced distal gastric adenocarcinoma (pT<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> and pT<sub>x</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub>) who underwent radical surgery at the Gastrointestinal Surgery Center of the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 1, 2009 to December 31, 2015 were retrospectively analyzed. According to whether peritoneal metastasis occurred after surgery, they were divided into peritoneal metastasis group (139 cases) and non peritoneal metastasis group (214 cases). This study collected perioperative data from included cases and used multivariate Logistic regression model to analyze the risk factors affecting peritoneal metastasis after radical surgery, while

基金项目: 中山大学临床医学研究 5010 计划项目 (2018004)

\* 通信作者: 李引, E-mail: liyin5@mail.sysu.edu.cn

comparing the differences in perioperative data and long-term prognosis between the two groups. **Result** The results of univariate analysis showed that the pT stage, pN stage, and pTNM stage in the peritoneal metastasis group were all later than those in the non peritoneal metastasis group (all  $P < 0.001$ ). The peritoneal metastasis group had a larger tumor diameter ( $P = 0.043$ ) and preoperative carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) levels were higher ( $P = 0.035$ ). Multivariate Logistic regression analysis revealed that pT staging ( $P < 0.001$ ) and pN staging ( $P = 0.007$ ) were independent risk factors for peritoneal metastasis after radical surgery. Compared with the peritoneal metastasis group, the non peritoneal metastasis group had a higher proportion of lymph node revascularization dissection (55.1% vs. 43.9%,  $P = 0.039$ ) and a lower blood transfusion volume ( $P = 0.026$ ). There were no statistically significant differences between the two groups in terms of surgical time, intraoperative bleeding volume, number of detected lymph nodes, and postoperative hospital stay (all  $P > 0.05$ ). The peritoneal metastasis group had a higher lymph node metastasis rate in No.1, No.3, No.4, No.6, No.7, No.8, and No.9 groups (all  $P < 0.05$ ). The median follow-up time for all cases in this study was 65.0 months. The 3-year progression-free survival rate (92.5% vs. 13.9%,  $P < 0.001$ ) and 5-year overall survival rate (92.9% vs. 10.2%,  $P < 0.001$ ) of the non peritoneal metastasis group were higher than those of the peritoneal metastasis group. **Conclusion** pT staging and pN staging are independent risk factors for peritoneal metastasis after radical resection of advanced distal gastric cancer, and patients with peritoneal metastasis have a poor prognosis.

**【Key words】** Gastric cancer; Peritoneal metastasis; Risk factors; Prognosis

胃癌是世界范围内常见消化道恶性肿瘤之一,2021年GLOBOCAN 2020报告显示胃癌位列全球癌症发病谱的第5位和死因谱的第4位<sup>[1]</sup>。我国每年胃癌新发病例约占全世界胃癌新发病例总数的一半,在我国常见癌症发病谱和死亡谱中均排在第3位<sup>[2]</sup>。绝大多数患者发现胃癌时已处于中晚期,整体5年生存率约35.9%,而实施根治性胃癌手术患者的5年生存率可以达到61.5%<sup>[2-3]</sup>。腹膜种植转移是影响根治性胃癌手术后患者长期生存的主要因素。虽然现阶段采取多学科联合诊治方案,辅助姑息性全身化疗,联合腹腔化疗等综合治疗模式,在一定程度上能够改善部分胃癌腹膜转移患者的长期生存,但是此类患者的预后仍然差强人意<sup>[4-8]</sup>。由此可见,探讨根治性胃癌手术后腹膜种植转移的危险因素,并且在实际工作中采取针对性的治疗措施,有利于改善患者的长期生存。本研究回顾性分析本中心进展期远端胃癌病例资料,对影响根治性手术后发生腹膜转移的危险因素和患者长期生存进行分析,旨在提高此类疾病的诊治水平。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料纳入与分组

本研究回顾性分析2009年1月1日至2015年12月31日在中山大学附属第一医院胃肠外科

中心接受根治性远端胃癌手术病例。病例纳入标准:①原发性进展期远端胃腺癌( $pT_{3-4}N_0M_0$ 和 $pT_xN_{1-3}M_0$ )并接受根治性胃癌手术,采用第8版美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的TNM分期标准进行分期。②年龄18~75岁;术前美国麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级0~2级。③术前未行新辅助化疗。④术前影像未见腹主动脉旁淋巴结肿大或其他远处转移。⑤实施标准D2或D2+手术,获检淋巴结数目 $\geq 16$ 枚。⑥未行腹主动脉旁淋巴结清扫术。⑦临床资料完整。排除标准:①非远端胃腺癌或其他类型癌、残胃癌病例;②同时性或异时性多原发癌;③姑息性手术病例,合并远处转移(如肝、肺、区域外淋巴结转移、腹膜种植)或术中腹腔灌洗液细胞学检查阳性;⑤临床资料不完整或者随访数据缺失。

腹膜转移主要为临床诊断,依据以下条件来综合判断<sup>[4,8]</sup>:①腹部增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)作为腹膜转移的主要影像学检查手段,典型征象包括腹膜不均匀增厚、高强度或伴结节;网膜饼或大网膜多发索条、结节;肠系膜结节状增厚;腹盆腔大量积液;腹膜转移粘连侵犯导致的肾盂输尿管扩张、肝内外胆管扩张及肠梗阻等间接征象;肝脾周围腹水提示早期腹膜转移。②癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类

抗原(carbohydrate antigen, CA)125、CA19-9、CA724指标的升高与腹膜转移呈正相关,尤其是CA125的阳性预测值显著高于其他标志物。③诊断性腹腔镜检查发现腹膜种植转移,病理诊断确诊,或者腹腔镜游离癌细胞检查阳性。④其他影像学检查例如正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)、腹部磁共振检查、腹部超声检查提示腹膜转移。

病例筛选入组流程图见图1,最终共计353例纳入本研究。根据胃癌根治术后随访期间观察到有无发生腹膜转移,分为腹膜转移组(共139例,占39.4%)和无腹膜转移组(共214例,占60.6%)。本研究涉及的过程均符合1964年《赫尔辛基宣言》及其后续修正案中的伦理声明。

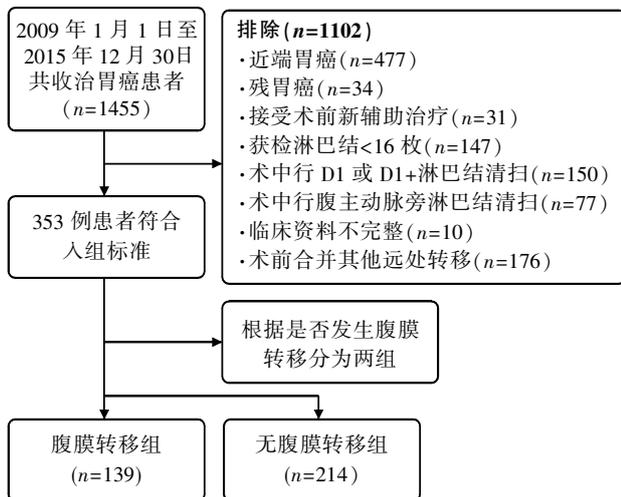


图1 病例筛选入组流程图

## 1.2 研究质量控制

所有患者接受了D2或D2+淋巴结清扫术,术中大体标本离体后由本院高年资医师完成淋巴结解剖送检,术后对于病理分期为II期或更晚期的病例进行辅助化疗,辅助化疗采用Capox(卡培他滨+奥沙利铂)、SOX(替吉奥+奥沙利铂)、替吉奥等方案进行,术后辅助化疗6~8个疗程。

## 1.3 两组围手术期数据和长期疗效比较

收集研究病例的围手术期数据,详细记录术后90d内的并发症、再次入院率、再次手术原因,术后并发症分级标准采用Clavien-Dindo并发症分级标准。比较两组3年无疾病进展生存(progression-free survival, PFS)和5年总生存(overall survival, OS)。

## 1.4 术后随访计划和方法

所有病例术后均由专科随访团队进行规律随访,随访方式包括电话、邮件、微信、信件、门诊等。术后前2年每3个月复查1次,随后每6个月复查1次,5年以上每年复查1次。复查内容包括病史、体格检查、肿瘤标志物、内镜、胸腹部CT等。随访截止日期至2021年3月31日。

## 1.5 数据库建立与核查

所有研究病例的临床资料均经本研究中心的电子病例系统进行收集,详细记录病例人口学特征、围手术期数据、术后并发症、术后病理、术后辅助治疗、生存复发状况等。由2名数据录入人员对所有数据进行初步核查并录入胃癌专病数据库中,课题组2名高年资医师对数据再次进行核查校对。

## 1.6 统计学方法

计数资料采用频数或率或构成比(%)描述,计量资料根据数据分布特征采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )或中位数( $M$ )描述。正态分布计量资料的比较采用成组 $t$ 检验或方差分析,非正态分布计量资料的比较采用Wilcoxon秩和检验或Kruskal-Wallis  $H$ 检验,计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。生存分析采用Kaplan-Meier法,绘制生存曲线,各组生存差异的比较采用Log-rank检验。采用多因素Logistic回归模型分析影响腹膜转移的临床因素。采用SPSS 17.0进行统计分析。所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 影响腹膜转移的单因素分析

腹膜转移组的pT分期、pN分期、pTNM分期均比无腹膜转移组更晚期(均 $P < 0.001$ ),腹膜转移组的肿瘤直径更大( $P = 0.043$ ),术前CA19-9水平更高( $P = 0.035$ )。两组的人口学特征和其他临床指标差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),见表1。

此外,研究中发现, $T_1$ 期合并淋巴结转移的病例中有3例(0.8%, 3/353)在行根治性手术后发生了腹膜转移。

### 2.2 影响腹膜转移的多因素Logistic回归分析

将上述可能影响进展期远端胃癌根治术后发生腹膜转移的因素作为自变量进行赋值,赋值如下:肿瘤直径(0=直径 $\leq 5$  cm, 1=直径 $> 5$  cm),术前

表1 影响进展期远端胃癌根治术后腹膜转移的单因素分析

临床因素	腹膜转移组(n=139)	无腹膜转移组(n=214)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别[例(%)]			0.463	0.496
男	84(60.4)	137(64.0)		
女	55(39.6)	77(36.0)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	56.54 $\pm$ 11.84	55.94 $\pm$ 10.83	-0.487	0.627
年龄[例(%)]			1.166	0.280
$\leq 65$ 岁	105(75.5)	172(80.4)		
$>65$ 岁	34(24.5)	42(19.6)		
肿瘤直径[例(%)]			4.105	0.043
$\leq 5$ cm	85(61.2)	153(71.5)		
$>5$ cm	54(38.8)	61(28.5)		
合并疾病[例(%)]				
糖尿病	11(7.9)	12(5.6)	0.736	0.391
高血压	20(14.4)	38(17.8)	0.696	0.404
心脏病	6(4.3)	10(4.7)	0.025	0.875
慢性阻塞性肺疾病	8(5.8)	12(5.6)	0.003	0.953
肿瘤分化程度[例(%)]			2.454	0.293
中分化	13(9.4)	31(14.5)		
中低分化	16(11.5)	28(13.1)		
低分化/未分化	110(79.1)	155(72.4)		
Borrmann分型[例(%)]			2.300	0.512
I型	2(1.4)	5(2.3)		
II型	21(15.1)	44(20.6)		
III型	103(74.1)	149(69.6)		
IV型/混合型	13(9.4)	16(7.5)		
pT分期[例(%)]			20.138	<0.001
T <sub>1</sub> 期	3(2.2)	18(8.4)		
T <sub>2</sub> 期	3(2.2)	26(12.1)		
T <sub>3</sub> 期	39(28.1)	62(29.0)		
T <sub>4</sub> 期	94(67.6)	108(50.5)		
pN分期[例(%)]			25.369	<0.001
N <sub>0</sub> 期	19(13.7)	49(22.9)		
N <sub>1</sub> 期	23(16.5)	68(31.8)		
N <sub>2</sub> 期	37(26.6)	52(24.3)		
N <sub>3</sub> 期	60(43.2)	45(21.0)		
pTNM分期[例(%)]			33.779	<0.001
I期	2(1.4)	13(6.1)		
II期	25(18.0)	94(43.9)		
III期	112(80.6)	107(50.0)		
手术方式[例(%)]			0.183	0.669
远端胃切除术	113(81.3)	170(79.4)		
全胃切除术	26(18.7)	44(20.6)		
联合脏器切除术[例(%)]			0.050	0.823
有	24(17.3)	35(16.4)		
无	115(82.7)	179(83.6)		
术前CEA水平[例(%)]			1.173	0.279
$\leq 5$ $\mu$ g/L	115(82.7)	186(86.9)		
$>5$ $\mu$ g/L	24(17.3)	28(13.1)		
术前CA19-9水平[例(%)]			4.463	0.035
$\leq 35$ U/ml	113(81.3)	191(89.3)		
$>35$ U/ml	26(18.7)	23(10.7)		

注:CEA,癌胚抗原;CA19-9,糖类抗原19-9。

CA19-9水平 (0=CA19-9 $\leq$ 35 U/ml, 1=CA19-9>35 U/ml), pT分期 (0=T<sub>1</sub>+T<sub>2</sub>期, 1=T<sub>3</sub>+T<sub>4</sub>期), pN分期 (0=N<sub>0</sub>期, 1=N<sub>1</sub>+N<sub>2</sub>+N<sub>3</sub>期)。pTNM分期是T分期和N分期两个因素共同组成, 会受到这两个因素的相互影响, 故不作为独立的自变量纳入模型分析。将腹膜转移作为因变量(0=腹膜转移, 1=无腹膜转移), 所有自变量采用进入法进入Logistic回归模型分析。结果发现pT分期 ( $P<0.001$ )和pN分期 ( $P=0.007$ )是影响进展期远端胃癌根治术后腹膜转移的独立危险因素(表2)。

### 2.3 两组围手术期数据比较

与腹膜转移组相比, 无腹膜转移组实施胃周淋巴结络化清扫的比例更高(55.1%比43.9%,

$P=0.039$ ), 输血量更低 ( $P=0.026$ ), 阳性淋巴结数目更少 ( $P<0.001$ )。两组在手术时间、术中出血量、获检淋巴结数目、术后住院时间、术后并发症分级的差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ) (表3), 两组围手术期无死亡病例。

### 2.4 两组获检各组淋巴结转移率比较

与无腹膜转移组比较, 腹膜转移组在No.1、No.3、No.4、No.6、No.7、No.8、No.9组淋巴结的转移率更高(均 $P<0.05$ ), 两组No.5、No.11、No.12组淋巴结的转移率差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ), 见表4。

### 2.5 两组患者的长期预后分析

本研究中所有病例中位随访时间为65.0个

表2 影响进展期远端胃癌根治术后腹膜转移的多因素Logistic回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald值	P值	OR	95%CI
肿瘤直径	0.245	0.241	1.036	0.309	1.278	0.797~2.050
pT分期	1.832	0.459	15.937	<0.001	6.246	2.541~15.353
pN分期	0.820	0.303	7.307	0.007	2.270	1.253~4.112
术前CA19-9水平	0.433	0.321	1.815	0.178	1.542	0.821~2.894
常量	-3.559	0.665	28.598	<0.001	0.028	-

注: CA19-9, 糖类抗原19-9。

表3 进展期远端胃癌根治术后腹膜转移组和无腹膜转移组围手术期资料比较

围手术期指标	腹膜转移组(n=139)	无腹膜转移组(n=214)	t/ $\chi^2$ /Z值	P值
手术时间( $\bar{x}\pm s$ , min)	277.60 $\pm$ 67.65	280.86 $\pm$ 65.14	0.451	0.652
淋巴结络化清扫[例(%)]	61(43.9)	118(55.1)	4.271	0.039
术中出血量(M, ml)	100	100	-0.930	0.353
输血量( $\bar{x}\pm s$ , ml)	161.15 $\pm$ 24.72	98.13 $\pm$ 15.80	-2.226	0.026
获检淋巴结数目( $\bar{x}\pm s$ , 枚)	35.26 $\pm$ 14.50	37.36 $\pm$ 15.05	1.303	0.194
阳性淋巴结数目(95%CI, 枚)	7.916~11.149	3.818~5.565	-5.302	<0.001
术后住院时间( $\bar{x}\pm s$ , d)	11.04 $\pm$ 7.03	10.44 $\pm$ 6.24	-0.851	0.395
并发症Clavien-Dindo分级1/2/3级(例)	0/7/13	1/10/12	2.469	0.461

表4 进展期远端胃癌根治术后腹膜转移组和无腹膜转移组各组淋巴结转移率比较[例(%)]

淋巴结分站	腹膜转移组(n=139)	无腹膜转移组(n=214)	$\chi^2$ 值	P值
No.1组淋巴结	29(20.9)	26(12.1)	4.864	0.027
No.3组淋巴结	78(56.1)	81(37.9)	11.356	0.001
No.4组淋巴结	48(34.5)	46(21.5)	7.331	0.007
No.5组淋巴结	48(34.5)	57(26.6)	2.515	0.113
No.6组淋巴结	84(60.4)	81(37.9)	17.261	<0.001
No.7组淋巴结	45(32.4)	44(20.6)	6.237	0.013
No.8组淋巴结	34(24.5)	22(10.3)	12.694	<0.001
No.9组淋巴结	19(8.2)	10(4.7)	9.044	0.003
No.11组淋巴结	9(6.5)	9(4.2)	0.897	0.344
No.12组淋巴结	12(8.6)	8(3.7)	3.777	0.052

月,腹膜转移组中位随访 25.0 个月,无腹膜转移组中位随访 83.5 个月。两组术后接受辅助化疗的比例差异无统计学意义(69.1%比 69.2%, $P=0.985$ )。无腹膜转移组 3 年 PFS 率为 92.5%,平均 PFS 时间为(34.3±0.4)个月;腹膜转移组 3 年 PFS 率为 13.9%,平均 PFS 时间为(17.4±1.0)个月,两组 3 年 PFS 率差异有统计学意义( $P<0.001$ ,图 2)。无腹膜转移组 5 年 OS 率为 92.9%,平均 OS 时间为(79.5±1.1)个月;腹膜转移组 5 年 OS 率为 10.2%,平均 OS 时间为(29.7±1.5)个月,两组 5 年 OS 率差异有统计学意义( $P<0.001$ ,图 3)。

### 3 讨论

腹膜种植转移是导致胃癌患者死亡的重要原因之一,研究表明将近 20%的胃癌患者在术前和术中就发现腹膜转移,异时性腹膜转移率高达 35%,而行根治性手术后有 10%~54%的患者可能发生腹膜种植<sup>[6,8]</sup>。文献报道,胃癌腹膜转移患者中位 OS 期为 15.6 个月,5 年 OS 率仅 2%,而无腹膜转移患者 5 年 OS 率达 75%<sup>[9]</sup>。因此探讨影响远端胃癌根治术后腹膜转移的危险因素,有利于采用针对性的措施来降低术后腹膜转移复发的风险,从而提高此类患者的长期生存率,具有重要的临床意义。

本研究中单因素分析发现 pT 分期、pN 分期、pTNM 分期、肿瘤直径>5 cm、术前 CA19-9 水平高是潜在影响远端胃癌根治性手术后腹膜转移的因素。多因素 Logistic 回归分析发现 pT 分期( $P<0.001$ )

和 pN 分期( $P=0.007$ )是影响进展期远端胃癌根治术后腹膜转移的独立危险因素。本研究中腹膜转移组中 T<sub>3-4</sub> 期的病例占 95.7%,N<sub>1-3</sub> 期的病例占 86.3%。根据“种子与土壤”学说,腹膜转移早期最关键的一步是肿瘤突破浆膜从表面脱落进入到腹腔,也就意味着 T 分期越晚的患者更容易发生腹膜种植转移<sup>[9-10]</sup>。文献报道,T<sub>4</sub> 期、淋巴结转移、肝转移、全胃癌、未分化癌、Borrmann IV 型、女性患者与胃癌腹膜转移有关<sup>[11]</sup>。国内一些回顾性研究发现胃印戒细胞癌、T<sub>3-4</sub> 期、TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移的患者更容易发生腹膜种植转移<sup>[12-13]</sup>。Kurita 等<sup>[14]</sup>研究发现肿瘤直径大于 5 cm、全胃癌、TNM 分期 IV 期、淋巴结侵犯数大于 3 枚、低分化癌的胃癌患者容易发生腹膜转移。本研究结果与上述结果基本一致,远端胃癌行根治术后发生腹膜转移的危险因素主要是肿瘤胃壁浸润深度和淋巴结转移严重程度。本研究发现 T<sub>1</sub> 期合并淋巴结转移的病例中有 3 例(0.8%,3/353)在行根治性手术后仍发生腹膜转移。有文献报道 1509 例早期胃癌中 0.3%(5/1509)病例确诊同时性腹膜转移,病理组织学显示这些发生腹膜转移的病例的原发病灶通过淋巴途径侵入到黏膜下层,并转移至局部淋巴结,这提示早期胃癌可能通过淋巴结途径发生腹膜种植转移<sup>[15]</sup>。此外,该研究还发现胃癌患者血液 CEA 阳性率为 21.1%,CA19-9 阳性率为 27.8%,这两个指标与更晚的胃癌分期和更差的预后呈正相关<sup>[15]</sup>。这些血浆肿瘤标志物对于监测术后复发和转移、评估预后是有价值的,它们可以在影像学

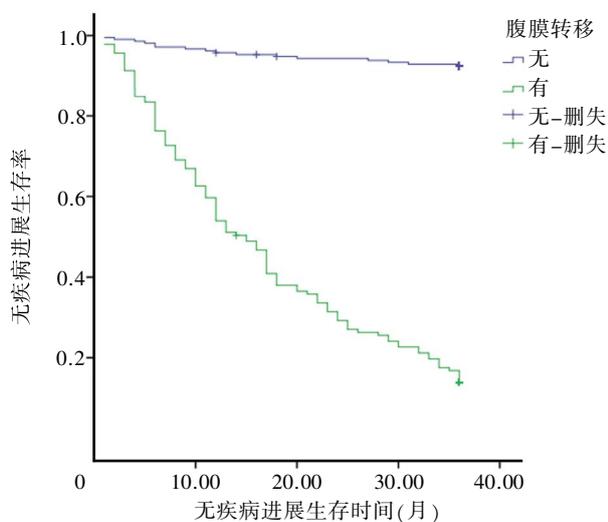


图 2 进展期远端胃癌根治术后腹膜转移组和无腹膜转移组 3 年无疾病进展生存曲线比较

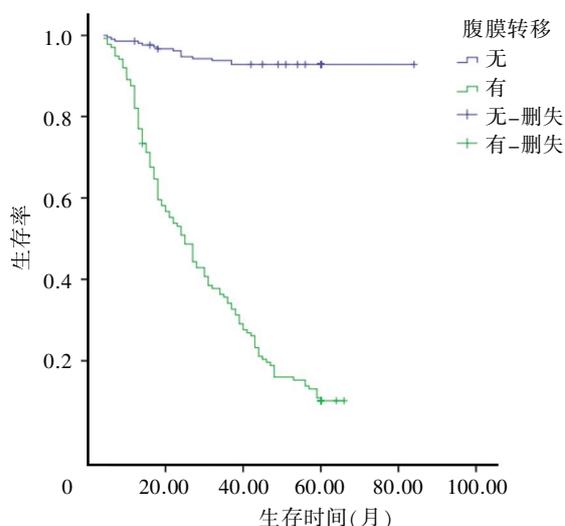


图 3 进展期远端胃癌根治术后腹膜转移组和无腹膜转移组 5 年总生存曲线比较

上发现肿瘤复发转移病灶前的2~3个月提示存在异常<sup>[16]</sup>。本研究中腹膜转移组术前CA19-9阳性率更高,也间接提示此类患者预后不佳。

本研究中无腹膜转移组与腹膜转移组比较,行淋巴结络化清扫的比例更高(55.1%比43.9%, $P=0.039$ ),输血量更低( $P=0.026$ )。我们前期的研究发现对于进展期远端1/3胃癌行D2+No.12组淋巴结清扫能够减少术后腹膜转移的概率,改善患者3年PFS率和5年OS率<sup>[17]</sup>。可见对于此类进展期远端胃癌患者区域淋巴结彻底的清扫可能有利于改善长期预后。本研究无腹膜转移组的输血量更低,提示输血对于术后腹膜转移存在一定的影响。目前多数研究认为围手术期输血不仅增加了术后并发症发生率,而且更为严重的是增加了术后肿瘤相关死亡率、肿瘤复发转移概率。输血影响肿瘤预后的最主要原因是输血诱导的宿主抗肿瘤免疫抑制作用。因此外科医生应该尽量减少术中出血,尽量减少围手术期输血的概率。

本研究中无腹膜转移组的阳性淋巴结数目更少( $P<0.001$ )。腹膜转移组在No.1、No.3、No.4、No.6、No.7、No.8、No.9组淋巴结的转移率更高(均 $P<0.05$ )。两组No.5、No.11、No.12组淋巴结的转移率差异无统计学意义(均 $P>0.05$ )。上述结果提示腹膜转移远端胃癌患者的胃周围第一站(No.3、No.4、No.6)和第二站淋巴结(No.1、No.7、No.8、No.9)转移率均明显高于无腹膜转移者,也符合远端胃癌淋巴结转移规律<sup>[18-19]</sup>。现已证实淋巴结转移与术后的腹膜转移密切相关,提示外科医生对于进展期胃癌患者应进行规范彻底的淋巴结清扫,以降低术后复发转移风险<sup>[18-19]</sup>。第6版日本胃癌治疗指南指出淋巴结阳性或T<sub>2</sub>期以上的肿瘤需要进行远端胃切除或者是全胃切除加上D2淋巴结清扫。当术中不能排除淋巴结转移时,都要进行D2清扫<sup>[20]</sup>。

本研究中两组根治术后接受辅助化疗的比例相似(69.1%比69.2%, $P=0.985$ )。腹膜转移组3年PFS率(13.9%比92.5%, $P<0.001$ )和5年OS率(10.2%比92.9%, $P<0.001$ )明显低于无腹膜转移组。胃癌一旦发生腹膜转移,治疗起来非常棘手,目前探索了一种新的胃癌腹膜转移治疗模式包括肿瘤减灭术+围手术期化疗+腹腔热灌注化疗及腹腔灌注化疗等综合治疗方法,可能治愈很小部分的腹膜转移胃癌<sup>[6,8]</sup>。研究表明肿瘤完全切除、新辅助腹腔

化疗联合系统化疗治疗的病理反应、腹膜癌指数和细胞学状态是胃癌腹膜转移患者的独立预后因素<sup>[21]</sup>。此外,抗血管生成治疗、靶向治疗、免疫治疗等也显示出一定的疗效<sup>[6-8]</sup>。目前针对存在腹膜转移和复发高风险的胃癌患者,如肿瘤侵犯浆膜、淋巴结转移阳性、术前病理提示浸润性或弥漫性、低分化腺癌、青年女性患者等,可以进行预防性腹腔热灌注化疗,起到杀灭腹腔游离癌细胞和淋巴结中残存的微小癌灶的作用。已有研究结果显示术中针对T<sub>3-4</sub>期患者进行术中腹腔热灌注化疗,能够改善患者长期生存,明显降低术后腹膜转移概率<sup>[22]</sup>。本研究中无腹膜转移组的患者生存率较高,主要与无腹膜转移组的病理分期较早,且接受淋巴结络化清扫的比例较高有关。本课题组的前期研究发现接受淋巴结络化清扫的进展期远端胃癌患者,预后明显优于单纯D2清扫患者,同时大大降低腹膜转移和局部复发、肝转移等风险<sup>[17]</sup>。

本研究对进展期远端胃癌根治术后的腹膜转移危险因素进行了探讨,结合既往研究结果,我们认为针对存在T<sub>3-4</sub>期和N<sup>+</sup>期等腹膜转移高风险的病例,外科医生实施规范彻底的淋巴结清扫术,加上术中或者术后的预防性的腹腔热灌注化疗,再辅助围手术期化疗,能够降低术后腹膜复发转移的概率,延长患者生存期。

本研究的局限性在于:作为一个回顾性的临床病例对照研究,受病例选择偏倚的影响,结果具有一定的局限性;本研究中腹膜转移的判读标准主要依靠影像学诊断,所以绝大多数病例没有腹腔镜或病理的确切诊断。

## 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71: 209-249.
- [2] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000—2019年中国胃癌流行病学趋势分析[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 102-109.
- [3] 蔡世荣, 陈创奇, 马晋平, 等. 不同时期胃癌的临床病理特点及预后比较分析[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(18): 1264-1268.
- [4] 中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会. 中国肿瘤整合诊治指南: 腹膜肿瘤(胃肠肿瘤部分) [J/CD]. 消化

- 肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(2): 100-108.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 张维汉, 胡建昆. 胃癌腹膜转移诊治现状[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(3): 204-207.
- [8] 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.
- [9] KANDA M, KODERA Y. Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(30): 6829-6840.
- [10] SUN F, FENG M, GUAN W. Mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer [J]. Oncol Lett, 2017, 14(6): 6991-6998.
- [11] 王昭, 詹文华, 何裕隆, 等. 胃癌患者 N2 淋巴结转移和腹膜扩散的相关因素和预后分析[J]. 中国普通外科杂志, 2006, 15(9): 645-649.
- [12] 罗登, 黄华, 路明亮, 等. 胃癌腹膜种植转移的危险因素及预后分析[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(10): 1191-1195.
- [13] 张林根, 董江楠, 李靖. 胃癌腹膜种植转移的危险因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(2): 194-195, 98.
- [14] KURITA N, SHIMADA M, UTSUNOMIYA T, et al. Predictive factors of peritoneal metastasis in gastric cancer [J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(101): 980-983.
- [15] YOSHIDA M, SUGINO T, KUSAFUKA K, et al. Peritoneal dissemination in early gastric cancer: importance of the lymphatic route [J]. Virchows Arch, 2016, 469(2): 155-161.
- [16] MASCI GM, CICCARELLI F, MATTEI FI, et al. Role of CT texture analysis for predicting peritoneal metastases in patients with gastric cancer [J]. Radiol Med, 2022, 127(3): 251-258.
- [17] DAI W, ZHAI E, CHEN J, et al. Extensive Dissection at No. 12 Station During D2 Lymphadenectomy Improves Survival for Advanced Lower-Third Gastric Cancer: A Retrospective Study From a Single Center in Southern China [J]. Front Oncol, 2022, 11: 760963.
- [18] WANG F, ZHANG X, LI Y, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021 [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(8): 747-795.
- [19] JAPANESE GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) [J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 1-21.
- [20] 胡祥. 第6版日本《胃癌治疗指南》拔萃 [J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(10): 1130-1141.
- [21] YONEMURA Y, CANBAY E, LI Y, et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent [J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(8): 1123-1131.
- [22] 朱正纲, 汤睿, 燕敏, 等. 术中腹腔内温热化疗对进展期胃癌的临床疗效研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2006, 9(1): 26-30.

收稿日期: 2024-06-28