·综　　述·

腹腔内化疗在胃癌腹膜转移中的应用

雷昊[1]，毕小刚[1]，方志强[1]，李宇[2]
1. 山西医科大学第五临床医学院胃肠外科，山西 太原 030012；2. 国药同煤总医院肿瘤外科，山西 大同 037003

［摘要］ 针对胃癌腹膜转移（peritoneal metastasis，PM）的治疗在不断发展。各种腹腔内化疗给药方式可通过血浆-腹膜屏障到达全身化疗无法覆盖的PM部位，其中细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗应用最广泛，仍是目前针对胃癌PM最有效的治疗手段。腹腔内化疗在预防性、新辅助、辅助和姑息性治疗4个模式中均显示出良好的临床疗效。根据对胃癌PM病人的一般情况和PM严重程度的评估，选择合理的腹腔内治疗与系统治疗结合方式可能为这些病人提供个体化治疗。此文对不同模式下腹腔内化疗的研究进展、临床适应证和发展前景进行了综述。

［关键词］ 胃癌；腹膜转移；腹腔内化疗；细胞减灭手术；腹腔热灌注化疗
［中图分类号］R656.6　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2024.06.010

Application of intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastasis of gastric cancer

Lei Hao[1], *Bi Xiaogang*[1], *Fang Zhiqiang*[1], *Li Yu*[2]
1. *Department of Gastrointestinal Surgery, College Ⅴ of Clinical Medicine, Shanxi Medical University, Shanxi Taiyuan* 030012, *China*; 2. *Department of Oncological Surgery, General Hospital of Sinopharm Tongmei, Shanxi Datong* 037003, *China*
Corresponding author: *Bi Xiaogang*, *Email*: *sybixiaogang*@163.*com*

［**Abstract**］ Targeted treatment of patients with peritoneal metastasis (PM) from gastric cancer (GC) has constantly evolved. Various delivery modes of intraperitoneal chemotherapy (IPC) may pass through plasma-peritoneal barrier to reach PM sites not accessible by systemic chemotherapy. And cytoreductive surgery plus hyperthermic IPC is currently the most effective treatment for PM. IPC has demonstrated some promising clinical efficacies in four different treatment modalities of prophylactic, neoadjuvant, adjuvant and palliative. It is now possible to select reasonable types of intraperitoneal and systemic treatments according to general conditions and peritoneal disease burden, thus providing individualized treatments. This reviews summarized the latest researches, clinical indications and development prospects of intraperitoneal IPC in different treatment modalities.

［**Key words**］ Gastric cancer; Peritoneal metastasis; Intraperitoneal chemotherapy; Cytoreductive surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

胃癌是全球第五大常见癌症，也是第三大癌症死亡原因[1]。腹膜转移（peritoneal metastasis，PM）是胃癌常见的转移形式之一，约17%的胃癌病人在确诊时存在PM，其中进展期胃癌病人约占这一比例的40%[2]。由于存在所谓的“血浆-腹膜屏障”，导致PM对全身化疗的反应性较差，所以胃癌PM病人存活时间低于6个月[3]。然而，在过去的20年中，越来越多的证据表明，随着细胞减灭术（cytoreductive surgery，CRS）和腹腔热灌注化疗（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy，HIPEC）的出现，提升了胃癌PM病人的生存率。除术中HIPEC外，新型的腹腔内化疗方式包括术后早期腹腔内化疗（early postoperative intraperitoneal chemotherapy，EPIC）、序贯腹腔化疗、新辅助全身和腹腔化疗（neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy，NIPS）、双向腹腔和全身诱导化疗（bidirectional intraperitoneal and systemic induction chemotherapy，BISIC）及加压腹腔雾化化疗（pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy，PIPAC）均可以更好地将药物递送到由于血液腹膜屏障的存在、系统化疗效果不理想的PM部位。

作者简介：雷昊，硕士，住院医师，主要从事胃肠道肿瘤治疗相关研究，Email：lh1553082268@163.com
通信作者：毕小刚，Email：Sybixiaogang@163.com

在过去的20年里，大量研究为腹腔内化疗在预防性、新辅助、辅助和姑息性治疗4个模式中提供了证据，如预防性治疗针对没有PM但具有高风险的病人，新辅助治疗针对暂不能耐受CRS病人，辅助治疗针对CRS术中或术后的病人以及姑息治疗。为了更多地阐明这些治疗不同的临床适应证，现将分别列出并进行讨论。

一、预防性治疗

据报道，在R0切除术后的晚期胃癌病人中，仍约有10%～20%病人出现PM，也是导致病人死亡的主要因素[4]。PM发生的危险因素包括$T_{3/4}$期肿瘤、淋巴结阳性、肿瘤分级较高（Ⅲ/Ⅳ级）、组织学为胃印戒细胞癌和肿瘤呈弥漫浸润性生长。预防性HIPEC往往要求病人一般情况良好且无肉眼可见的腹膜受累，因此，预防性HIPEC是预防胃癌术后PM的可靠措施之一。

最新的临床研究数据证实了预防性使用HIPEC是获益的。一项随机对照研究将80例局部晚期胃癌病人分为预防性HIPEC组（根治性D_2胃切除术联合术中HIPEC持续60 min）和对照组（单纯根治性D_2胃切除术），结果提示两组3年无病生存率分别为93%和65%、腹膜复发率分别为3%和23%[5]。该研究为预防性使用HIPEC提供了一级证据。一项包含9个随机对照试验和9个非随机对照试验的Meta分析进一步说明HIPEC在预防PM方面具有优势。该分析共纳入1 810例晚期胃癌病人（HIPEC组有731例行胃切除术＋预防性HIPEC病人，对照组有1 079例仅行标准胃切除术病人）。与对照相比，HIPEC组的3年（*RR*=0.71，*P*=0.03）和5年（*RR*=0.82，*P*=0.01）总生存期（overall survival，OS）差异有统计学意义，而且HIPEC组在预防PM方面具有优势（*RR*=0.63，*P*<0.01），但HIPEC与术后并发症风险增高显著相关（*RR*=2.17，*P*<0.01）[6]。最新一项Meta分析进一步评估了CRS＋HIPEC和CRS在预防胃癌PM的临床疗效。该分析包含10项临床研究（8项随机对照试验和2项非随机对照试验），共纳入1 367例病人，其中707例行CRS＋HIPEC治疗、660例仅行CRS治疗，3年生存率有统计学差异（*RR*=0.63，*P*<0.05）[7]。

临床T_4期胃癌病人尽管行根治性胃切除术＋D_2淋巴结清扫联合术后辅助化疗，但仍有较高的复发率和较低的5年生存率。Yarema等[8]研究了37例行根治性手术后预防性HIPEC治疗的病人，其中29例为pT_{4a}，8例为pT_{4b}，最终中位生存期（mOS）为34个月，1年OS为91.7%，无病生存期（disease-free survival，DFS）为82.3%。一项最新的临床回顾性研究纳入132例行胃切除术＋D_2淋巴结清扫的T_4期临床胃癌病人，发现预防性HIPEC可以降低术后腹膜复发风险，但不影响远处转移风险[9]。OS（*RR*=0.37，*P*=0.035）和DFS（*RR*=0.33，*P*=0.017）说明预防HIPEC组优于单纯胃切除组。这些研究证实胃癌根治术＋预防性HIPEC可减少临床T_4期胃癌病人的腹膜复发，提高OS和DFS。目前一项包含200例的多中心、随机对照研究正在进行，该研究旨在评价围手术期化疗（FLOT方案）联合术中预防性HIPEC治疗可切除的、局部晚期弥漫型或混合型胃腺癌和胃食管结合部（Ⅱ/Ⅲ型）腺癌病人的疗效、安全性和耐受性（NCT04447352）[10]。

PIPAC是一种新型的以加压气雾剂为载体的低剂量腹腔内化疗给药方式，主要用于原发性或继发性腹膜癌病人[11]。PIPAC是一种封闭式化疗方法即药物通过腹腔镜注射，在高压下由注射器雾化，使药物在腹腔内分布更均匀、渗透更深的组织。Graversen等[12]通过一项前瞻性对照临床研究证实腹腔镜D_2胃切除术后预防性PIPAC的安全性和可行性。该研究纳入21例腹腔镜D_2胃切除术后胃腺癌病人采用PIPAC（顺铂和阿霉素）进行预防性腹膜复发治疗，结果为2例病人出现3b级并发症分别为吻合口漏和十二指肠破裂，1例病人出现严重中性粒细胞减少，21例病人术后腹膜灌洗细胞学均阴性。但该研究样本量较少，需要大型随机对照试验来证明PIPAC能够降低胃腺癌病人的复发风险。

二、新辅助治疗

在过去的几年里，关于腹腔内化疗作为新辅助治疗的研究越来越多，包括腹腔镜下HIPEC（L-HIPEC）、常温腹腔内化疗或HIPEC以及PIPAC来进行化疗。Yonemura等[13]在2006年研究时提出了NIPS的概念。NIPS包括口服S1和将溶于盐水中的顺铂、多西他赛通过腹腔化疗港注入腹膜内。在至少行2周和最多6周的NIPS后行CRS。该研究所有病人的mOS为14.4个月，手术完全切除病人的mOS为20.4个月。因此，NIPS可降低胃癌PM的分期，增加手术完整切除的机会，进而延长病人的生存期。同一研究小组公布了采用上述NIPS方案治疗胃癌PM病人的长期生存率[14]。在接受NIPS新辅助治疗后的419例病人中，266例病人可行宏观肿瘤完全切除（CC-0），其10年生存率为8.3%，mOS为20.5个月，认为NIPS后腹膜癌指数（peritoneal carcinomatosis index，PCI）≤11、NIPS前PCI≤13、小肠PCI≤2、涉及腹膜区≤5、NIPS前后细胞学检查阴性均与预后的显著改善相关。

一项胃癌PM的Ⅱ期研究中，44例病人采用腹腔内紫杉醇联合卡培他滨、奥沙利铂（XELOX方案）全身化疗的新辅助治疗后行CRS和HIPEC治疗，mOS为14.6个月，1年OS占比67.8%，明显高于39例单纯行全身化疗病人[15]。Badgwell等[16]进行了一项新辅助腹腔镜下顺铂联合丝裂霉素HIPEC的随机对照Ⅱ期试验，纳入的20例病人中6例病人腹膜细胞学检查阳性、14例病人为PM，新辅助化疗后行CRS和HIPEC病人的mOS为16.1个月，自诊断为转移性疾病起mOS为24.2个月。这些研究结果的生存率是鼓舞人心的，但仍需要多中心试验来进一步确认生存和安全效果。

新辅助L-HIPEC、BISIC及CRS综合治疗胃癌PM的方法已经发展起来。一项回顾性研究评估了新辅助L-HIPEC联合BIPSC治疗53例胃癌PM病人后行CRS＋HIPEC治疗的安全性和有效性，结果显示所有L-HIPEC手术均无不良反应[17]。在新辅助化疗后，PCI从19.6±8.0降至13.6±9.8，29例腹水病人完全消除，27例病人腹水细胞

学阳性转为阴性。34 例行 CRS＋HIPEC，其中 CC0/1 切除 22 例，4 例发生术后并发症。该研究 mOS 为（18.9±13.4）个月，中位 DFS 为（15.6±12.9）个月，1 年、2 年和 5 年生存率分别为 82.4%、59%、17.6%。Yu 等[2]回顾性研究了 113 例病人，其中 25 例接受了综合治疗（BISIC 组），88 例直接行 CRS＋HIPEC（CRS 组），最终 BISIC 组 mOS 为 20 个月，CRS 组 mOS 为 8.6 个月。生存率增加与 BISIC、年龄和肿瘤清除程度有关，而且 BISIC 显著提高了 PCI（11～39）病人的生存率且未增加发病率。该团队建议对 PCI≥10 的胃癌 PM 病人使用该种新辅助治疗方案。

三、术中/术后的辅助治疗

CRS 清除宏观肿瘤与 HIPEC 清除微观残留肿瘤细胞，二者协同作用是该联合方法的主要优点。许多研究证实 CRS 联合术中 HIPEC 可以使胃癌 PM 病人获益。对 28 例胃癌 PM 病人进行 CRS 联合术中 HIPEC 后 6 个月、12 个月、18 个月和 24 个月的生存率分别为 75%、50%、43% 和 43%，其中 PCI＜20、PCI＞20 病人的 mOS 分别为 27.7 个月和 6.4 个月。除 1 例严重不良事件发生外，无围手术期死亡。因此，CRS＋HIPEC 可以为特定的胃癌 PM 病人提供生存优势，并具有可接受的安全性[18]。一项多中心回顾性研究对 159 例病人均行 CRS 联合术中和（或）术后 HIPEC，在以评估毒性和主要预后因素，以确定最佳适应证，中位随访时间为 20.4 个月，总体 mOS 为 9.2 个月。但对于完全 CRS 治疗的病人 mOS 为 15 个月，1 年、3 年和 5 年生存率分别为 61%、30% 和 23%，CRS 的完整性是唯一的独立预后指标[19]。

严格的适应证选择是确保病人从综合治疗中获益的重要方面，其中选择 CRS 联合 HIPEC 治疗的一个重要指标是 PCI 评分。对于胃癌 PM 病人，建议最大 PCI 评分为 10～12[20]。但以往一些研究建议 PCI≤6 可使病人获益最大[21]。除了 PCI 评分，术前血清中性粒细胞与淋巴细胞比值＞4.4 和 CT 风险指数＞2 是术后影响 OS 的独立指标，而且术中 PCI 评分与 CT 风险指数之间存在很强的相关性（r=0.534，P＜0.000 1）。所以这些结果将有助于 CRS＋HIPEC 手术前进一步优化选择胃癌 PM 病人，预测术后生存获益[22]。

关于 CRS 联合 HIPEC 对胃癌病人有效性的最新数据已经公布。Yarema 等[8]提供了中欧和东欧病人行 CRS 联合 HIPEC 的数据。研究共有 70 例胃癌 PM 病人，PCI 平均值为 5.6。71.4% 病人实现了完全 CRS，其中 44 例病人接受术后全身辅助化疗，mOS 为 12.6 个月。Rau 等[23]报道了 315 例胃癌 PM 病人行 CRS 和 HIPEC 的有效性。大多数病人（74%）在术前进行了化疗，121 例（71.6%）病人实现完全 CRS。整个研究的 mOS 为 13 个月，5 年 OS 为 6%。研究强调 PCI 显著影响 mOS：PCI0～6 的病人 mOS 为 18 个月，PCI7～15 的病人 mOS 为 12 个月，PCI16～39 的病人 mOS 为 5 个月。所以必要时需行术前腹腔镜探查进一步明确分期。一项 28 例经组织学证实为胃癌 PM 病人的多机构队列研究指出，CRS 联合 HIPEC 治疗后 mOS 为 11 年，其中 22 例病人 CC-0 且 PCI＜6[24]。

术后 EPIC 是消除 CRS 后残留腹膜微转移灶的有效策略。在术后粘连形成之前早期使用 EPIC 可以使腹腔内药物分布更均匀。EPIC 方案主要包括丝裂霉素 C、5-氟尿嘧啶和紫杉类药物[25]。Yu 等[26]比较了联合或不联合 EPIC 根治性胃切除术的预后。与单纯手术相比，术后增加 EPIC 可延长 5 年 OS（54% 比 38%），尤其在Ⅲ期和Ⅳ期病人中，EPIC 组的 5 年 OS 显著增加（Ⅲ期，57% 比 23%；Ⅳ期，28% 比 5%）。一项针对 245 例晚期胃癌病人的回顾性研究结果显示，胃切除术后行 EPIC 组比单纯手术组的 5 年 OS 提高了 20.7%（47.4% 比 26.7%），主要是因为 EPIC 减少了腹膜癌复发[27]。在临床经验丰富的研究中心，对于一般情况良好的病人，EPIC 可以加入到 CRS 和 HIPEC 中，但由于 EPIC 的使用会导致感染概率增加、管瘘等相关并发症，所以其应用不如 HIPEC 广泛[3]。

四、姑息治疗

对于不可切除的胃癌 PM 病人可发展为恶性腹水，表现为腹痛、呼吸困难、乏力、纳差等症状。一些研究发现将腹腔内化疗作为姑息性治疗的方式可能对这些病人生存有益。

（一）常温腹腔内化疗的作用

一项Ⅱ期研究的成功证明了腹腔内紫杉醇化疗的有效性和安全性后[28]。Ishigami 等[29]于 2018 年报道了随机对照Ⅲ期研究，比较了腹腔内紫杉醇联合全身化疗和全身化疗对胃癌 PM 病人的疗效，其中联合组 mOS 为 17.7 个月，而系统化疗组 mOS 为 15.2 个月，差异无统计学意义（P=0.080）。该研究发现 PM 的程度未进行合理的分层、腹水量不平衡等因素严重影响分析结果，但后期通过腹水敏感性分析等探索性分析表明联合组具有临床获益。

（二）HIPEC 的作用

HIPEC 可以控制恶性腹水的发生，其中在使用 L-HIPEC 的病人中 95% 的腹水得到控制。Facchiano 等[30]发表了一篇系统性综述，其中包括 76 例接受姑息性 L-HIPEC 治疗的病人。研究结果显示，腹水控制成功率为 95%，轻度并发症发生率为 7%，没有严重的并发症。最近，Yarema 等[31]报道了 10 例病人使用 HIPEC 控制恶性腹水。平均腹水量为 5.5 L，PCI 平均值为 30.6。虽然所有病人都消除了腹水，症状得到缓解，但这组病人的 mOS 仅为 3.5 个月。因此，与 PCI 指标相比，腹水可能也是评估病人预后的敏感指标。

一项来自中国的 Meta 分析发现中药联合 HIPEC 治疗恶性腹水具有显著临床疗效[32]。该分析共纳入 19 项研究，包括了 1 504 例病人的临床疗效，其中试验组 762 例，对照组 742 例，其结果显示，与单次使用 HIPEC 相比，中药联合 HIPEC 可显著提高临床疗效（RR=1.51，P＜0.000 01）和明显减少腹水体积（MD=－156.98，P＜0.000 01）。后期通过对是否联合静脉化疗、中医用药方式、HIPEC 药物、疗程的临床疗效进行评估发现试验组的临床疗效均优于对照组，因此 HIPEC 联合中药可能对治疗恶性腹水有所帮助。但是该研究并没有对单一肿瘤治疗恶性腹水临床疗效进行分析，所以未来需要多中心研究来进一步证实。

（三）PIPAC的作用

PIPAC是一种通过腹腔镜进行化疗的新给药技术，这种疗法可用于无法切除胃癌PM病人的姑息治疗。di Giorgio等[33]报道了单中心28例胃癌PM病人行PIPAC的有效性。该研究共进行了46次PIPAC，平均每例病人进行1.7次，61.5%的病人出现病理学消退（1例完全消退，7例部分消退），mOS为12.3个月，其中接受1次以上PIPAC病人的mOS为15个月。目前，有许多研究正在评估PIPAC对PM的使用，甚至考虑将其作为一种新辅助治疗，将不能切除的病人转化为有机会实现完全CRS的病人。

既往研究报道了PIPAC联合低剂量顺铂（7.5 mg/m²）、阿霉素（1.5 mg/m²）治疗不可切除胃癌PM病人的安全性、可行性和有效性。一项42例不可切除胃癌PM病人行低剂量PIPAC治疗的回顾性分析发现，42例病人中进行了163次PIPAC，发生并发症10次，OS为19.1个月。6例病人在治疗期间接受了CRS和HIPEC[34]。同样，2022年发表的针对144例不可切除胃癌PM病人的研究也证实了该治疗的可靠性，重要的是通过多因素分析显示是≥3次PIPAC是改善OS的独立预后因素（RR=0.36，P<0.000 1）[35]。Garg等[36]的一项系统综述得出结论：PIPAC是一种安全高、耐受性良好、并发症少的治疗方法，可能有效控制腹膜癌扩散，同时提高病人生活质量。

为了评估顺铂联合阿霉素作为PIPAC在PM病人中的剂量毒性，一项以低剂量顺铂7.5 mg/m²、阿霉素1.5 mg/m²为基础量进行的剂量递增试验，结果显示PIPAC联合高剂量顺铂10.5 mg/m²、阿霉素2.1 mg/m²可以安全使用[37]。该联合剂量的安全性在最新一项回顾性研究中得到证实[38]，该研究包括42例胃癌PM病人行74次PIPAC（低剂量29次，高剂量45次），4次发生并发症，其中25例病人至少行2次PIPAC，mOS为19.6个月，其中≥1次PIPAC的mOS为22个月。11例病人（26%）PIPAC治疗后行手术治疗，9例（82%）病人达到R0切除，3例（27%）病人得到完全的病理学缓解。

五、讨论

随着CRS联合HIPEC整合治疗新模式的出现，延长了胃癌PM病人的生存期，部分病人可实现临床治愈。根据《国际腹膜癌治疗指南：肿瘤细胞减灭术加腹腔化疗临床路径》推荐术前CT缺乏相关的影像学特征且腹腔镜探查PCI≤10的原发或复发性胃癌PM病人行CRS+HIPEC，否则先行新辅助化疗。一些国外学者认为生存期改善在选择良好的病人中施行更为明显，包括术前功能储备良好、无弥漫性腹膜累及（PCI≤12或PCI≤6）、无腹膜外转移以及可实现CC0/1切除。一项多机构队列研究中有28例病人的OS超过5年，总体mOS为11年，其中其中78.6%的病人PCI<6实现了CC-0切除[24]。国内学者研究发现卡氏功能状态（KPS）评分<80分、CC1～3及围手术期发生Ⅲ/Ⅳ级术后严重不良事件均是影响病人生存的独立危险因素[39]。术前符合血清中性粒细胞与淋巴细胞比值>4.4和CT风险指数>2的病人也可能获益[22]。因此，严格筛选的胃癌PM病人是CRS+HIPEC成功的关键。

在新辅助治疗中联合腹腔及系统化疗（HIPEC-IP-IV）模式可以提高CC0/1切除术率，这种治疗模式可降低弥漫性腹膜受累病人的分期，为后期的CRS和HIPEC做好准备。既往研究证实HIPEC-IP-IV联合治疗可显著降低PCI，促进腹水细胞学检查由阳性转为阴性[20]。李沈等[40]首次探索了HIPEC-IP-IV治疗模式的远期预后，该模式为在腹腔镜探查及腹腔热灌注化疗后2周行HIPEC-IP-IV，后期评估对达到完全或部分缓解且腹腔游离细胞学转阴者可行手术治疗。最终全组mOS为16.1个月，其中实现R0切除手术的9例病人的mOS为32.8个月。

局部晚期胃癌病人，包括$T_{3/4}$期肿瘤、$N_{1\text{-}3}$期淋巴结阳性，发生PM的可能性增加。重要的是，腹膜细胞学阳性也是发生腹膜播散的高危因素，与5年生存率缩短相关[6]。所以腹膜细胞学阳性可能是预防性HIPEC的重要指征，但多数研究并没有反映腹膜细胞学检查的重要性。既往多项研究报告指出预防性HIPEC可改善DFS和OS[5,7,9]。一项最新针对局部进展期老年胃癌病人的倾向性评分匹配分析表明预防性HIPEC组和对照组并发症发生率差异无统计学意义，但生存率却无明显改善[41]。这可能是由于老年胃癌病人往往属于特殊人群，导致针对该人群的研究偏少，所以仍需深入研究、进一步评估预防性HIPEC的疗效。

尽管国内外已有不少研究证实HIPEC的可行性和安全性，但其常见并发症仍是不容忽视的。最新版《胃肠肿瘤腹腔灌注化疗并发症防治中国专家共识（2022版）》从全身系统性并发症、局部并发症（胃肠道功能相关并发症和吻合口相关并发症）以及化疗药物相关并发症3个方面制定了预防和治疗措施，其中针对肺部感染、吻合口出血、吻合口漏防治和优先考虑洛铂和奥沙利铂药物推荐强度B级[42]。此外，HIPEC并发症的发生也与诊疗中心级别相关，高级别诊疗中心往往有更低的发生率[6]。总体来看HIPEC并发症是可控的，后期对于HIPEC并发症的防治仍需要高级别证据进一步支持。

关于PIPAC治疗胃癌PM病人的安全性、可行性和有效性的研究大量增加。对于诊断为不可切除胃癌PM的、通过筛选的病人，经过多次PIPAC治疗后可实现完全CRS和HIPEC[43]。无论是在新辅助治疗前还是在新辅助治疗后，无法达到CC0/1切除的病人都可以考虑进行PIPAC治疗。一项前瞻性、随机、多中心Ⅲ期临床试验正在进行，将进一步评估PIPAC联合全身化疗在伴有腹膜细胞学阳性和（或）PCI≤6胃癌病人中的有效性[44]。

总之，根据体质和疾病负担程度选择恰当的病人是疗效最大化的关键，同时提升术者技术水平、加强术后管理和减少术后并发症发生也与降低病人发病率和死亡率息息相关。虽然通过结合多模式多形式的腹腔内化疗，进一步改善了胃癌PM病人的生存率，但针对腹腔内化疗方案、疗效、选择标准和实现腹腔内化疗精准化仍需要多中心、多学科团队进一

步探究，为这些病人提供更加个体化治疗。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

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(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Yu HH, Yonemura Y, Ng HJ, et al. Benefit of neoadjuvant laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and bidirectional chemotherapy for patients with gastric cancer with peritoneal carcinomatosis considering cytoreductive surgery[J]. Cancers, 2023, 15(13): 3401. DOI: 10.3390/cancers15133401.

[3] Manzanedo I, Pereira F, Serrano Á, et al. Review of management and treatment of peritoneal metastases from gastric cancer origin[J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(Suppl 1): S20-S29. DOI: 10.21037/jgo-20-232.

[4] 朱正纲. 进展期胃癌围手术期治疗全程管理的若干要点[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(02): 115-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.004.

[5] Beeharry MK, Zhu ZL, Liu WT, et al. Correction to: Prophylactic HIPEC with radical D_2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1256. DOI: 10.1186/s12885-019-6411-9.

[6] 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.

[7] Zhuming Chen, Muhammad Ali, Zhe Kai, et al. HIPEC with CRS versus cytoreductive surgery (CRS) for the gastric cancer metastasis to peritoneum[J]. Clin Transl Oncol, 2023, 25(4): 1011-1016. DOI: 10.1007/s12094-022-03004-5.

[8] Yarema R, Mielko J, Fetsych T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitonealy disseminated gastric cancer: a retrospective cooperative Central-Eastern European study[J]. Cancer Med, 2019, 8(6): 2877-2885. DOI: 10.1002/cam4.2204.

[9] Lee TY, Hsu CH, Fan HL, et al. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with clinical T_4 gastric cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2022, 48(9): 1972-1979. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.04.018.

[10] Götze TO, Piso P, Lorenzen S, et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type Ⅱ/Ⅲ adenocarcinoma-the phase Ⅲ "PREVENT" -(FLOT9) trial of the AIO/CAOGI/ACO[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1158. DOI: 10.1186/s12885-021-08872-8.

[11] di Giorgio A, Macrì A, Ferracci F, et al. 10 years of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers, 2023, 15(4): 1125. DOI: 10.3390/cancers15041125.

[12] Graversen M, Rouvelas I, Ainsworth AP, et al. Feasibility and safety of laparoscopic D_2 gastrectomy in combination with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with gastric cancer at high risk of recurrence-the PIPAC-OPC4 study[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(7): 4433-4441. DOI: 10.1245/s10434-023-13278-w.

[13] Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, et al. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. Eur J Surg Oncol EJSO, 2006, 32(6): 661-665. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.007.

[14] Yonemura Y, Prabhu A, Sako S, et al. Long term survival after cytoreductive surgery combined with perioperative chemotherapy in gastric cancer patients with peritoneal metastasis[J]. Cancers, 2020, 12(1): 116. DOI: 10.3390/cancers12010116.

[15] Chia DKA, Sundar R, Kim G, et al. Outcomes of a phase Ⅱ study of intraperitoneal paclitaxel plus systemic capecitabine and oxaliplatin (XELOX) for gastric cancer with peritoneal metastases[J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(3): 1889-1890. DOI: 10.1245/s10434-022-12877-3.

[16] Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, et al. A phase Ⅱ trial of cytoreduction, gastrectomy, and hyperthermic intraperitoneal perfusion with chemotherapy for patients with gastric cancer and carcinomatosis or positive cytology[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(1): 258-264. DOI: 10.1245/s10434-020-08739-5.

[17] Canbay E, Canbay Torun B, Cosarcan K, et al. Surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after response to induction chemotherapy in patients with peritoneal metastasis of gastric cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(Suppl 1): S47-S56. DOI: 10.21037/jgo-20-121.

[18] Yang XJ, Li Y, Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: results from a Chinese center[J]. J Surg Oncol, 2010, 101(6): 457-464. DOI: 10.1002/jso.21519.

[19] Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(9): 2370-2377. DOI: 10.1245/s10434-010-1039-7.

[20] 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. DOI: 10.21037/jgo-2020-04.

[21] Chia CS, You B, Decullier E, et al. Patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is cure a possibility?[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(6): 1971-1979. DOI: 10.1245/s10434-015-5081-3.

[22] Hung HC, Hsu PJ, Lee CW, et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: additional information helps to optimize patient selection before surgery[J]. Cancers, 2023, 15(7): 2089. DOI: 10.3390/cancers15072089.

[23] Rau B, Brandl A, Piso P, et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(1): 11-22. DOI: 10.1007/s10120-019-00978-0.

[24] Brandl A, Yonemura Y, Glehen O, et al. Long term survival in

patients with peritoneal metastasised gastric cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC: a multi-institutional cohort from PSOGI[J]. Eur J Surg Oncol, 2021, 47(1): 172-180. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.10.006.

[25] Gronau F, Jara M, Feldbrügge L, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer [J]. Chirurg, 2021, 92(6): 522-527. DOI: 10.1007/s00104-021-01371-3.

[26] Yu W, Whang I, Chung HY, et al. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: results of a prospective randomized trial [J]. World J Surg, 2001, 25(8): 985-990. DOI: 10.1007/s00268-001-0067-7.

[27] Kwon OK, Chung HY, Yu W. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for macroscopically serosa-invading gastric cancer patients[J]. Cancer Res Treat, 2014, 46(3): 270-279. DOI: 10.4143/crt.2014.46.3.270.

[28] Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis [J]. Cancer, 2013, 119(18): 3354-3358. DOI: 10.1002/cncr.28204.

[29] Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase Ⅲ trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC trial [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19): 1922-1929. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8613.

[30] Facchiano E, Risio D, Kianmanesh R, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: indications, aims, and results: a systematic review of the literature [J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(9): 2946-2950. DOI: 10.1245/s10434-012-2360-0.

[31] Yarema R, Mielko J, Fetsych T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of localy advanced and intraperitoneally disseminated gaastric cancer: a retrospective cooperative Central-Eastern European study[J]. Cancer Med, 2019, 8(6): 2877-2885. DOI: 10.1002/cam4.2204.

[32] Lin ZX, Chen JF, Liu YX. The efficacy of traditional Chinese medicine combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant ascites: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 938472. DOI: 10.3389/fphar.2022.938472.

[33] di Giorgio A, Schena CA, El Halabieh MA, et al. Systemic chemotherapy and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): a bidirectional approach for gastric cancer peritoneal metastasis[J]. Surg Oncol, 2020, 34: 270-275. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.05.006.

[34] Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2021, 47(1): 123-127. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.05.021.

[35] Sindayigaya R, Dogan C, Demtröder CR, et al. Clinical outcome for patients managed with low-dose cisplatin and doxorubicin delivered as pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for unresectable peritoneal metastases of gastric cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(1): 112-123. DOI: 10.1245/s10434-021-10860-y.

[36] Garg PK, Jara M, Alberto M, et al. The role of Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy in the management of gastric cancer: a systematic review[J]. Pleura Peritoneum, 2019, 4(1): 20180127. DOI: 10.1515/pp-2018-0127.

[37] Tempfer CB, Giger-Pabst U, Seebacher V, et al. A phase I, single-arm, open-label, dose escalation study of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin in patients with recurrent ovarian cancer and peritoneal carcinomatosis[J]. Gynecol Oncol, 2018, 150(1): 23-30. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.05.001.

[38] Casella F, Bencivenga M, Brancato G, et al. Bidirectional approach with PIPAC and systemic chemotherapy for patients with synchronous gastric cancer peritoneal metastases (GCPM) [J]. Ann Surg Oncol, 2023, 30(9): 5733-5742. DOI: 10.1245/s10434-023-13572-7.

[39] 于洋,李鑫宝,林育林,等. 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗腹膜癌 1 384 例疗效分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(3): 230-239. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201110-00603.

[40] 李沈,薛侃,戴红梅,等. 腹腔镜热灌注化疗联合腹腔及系统化疗模式治疗胃癌腹膜转移的疗效[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(5): 442-447. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230302-00062.

[41] 余涛,马福海,安琦,等. 基于倾向性评分匹配分析腹腔热灌注化疗预防性应用于局部进展期老年胃癌患者的安全性和疗效[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(36): 2867-2873. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230319-00435.

[42] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会并发症管理委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 胃肠肿瘤腹腔灌注化疗并发症防治中国专家共识(2022 版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(11): 947-954. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220928-00396.

[43] Alyami M, Mercier F, Siebert M, et al. Unresectable peritoneal metastasis treated by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) leading to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. Eur J Surg Oncol, 2021, 47(1): 128-133. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.06.028.

[44] Casella F, Bencivenga M, Rosati R, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in multimodal therapy for patients with oligometastatic peritoneal gastric cancer: a randomized multicenter phase Ⅲ trial PIPAC VEROne [J]. Pleura Peritoneum, 2022, 7(3): 135-141. DOI: 10.1515/pp-2022-0111.

(收稿日期:2023-10-20)