

腹腔热灌注化疗在胃癌腹膜转移防治的研究进展与临床应用

赵文政^{1*}, 苏岚岚^{2*}, 刘 昆¹, 刘光艺¹, 夏泊宁¹, 李 洋^{1#}

¹重庆医科大学第二附属医院胃肠肛肠外科, 重庆

²贵州医科大学贵阳妇幼保健院妇科肿瘤科, 贵州 贵阳

收稿日期: 2024年4月21日; 录用日期: 2024年5月14日; 发布日期: 2024年5月23日

摘 要

胃癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 同时也是死亡率最高的恶性肿瘤之一, 胃癌在我国的患病率和致死率都名列前茅, 疾病负担沉重。由于早期诊断困难, 国人早癌筛查率较低等因素影响, 晚期胃癌占比较高。胃癌综合治疗效果欠佳的主要原因是腹膜种植转移, 如何有效预防进展期胃癌的腹膜复发和转移, 改善胃癌患者的预后, 延长患者生存期, 是胃肿瘤外科研究的焦点和难题。近年来, 随着对腹部肿瘤的热化学疗法——即腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)的深入探讨和应用实践, 这种辅助治疗手段已经成为胃肠道肿瘤患者防治腹膜转移的一种重要的补充医疗措施并得到了广泛认可。大量的临床证据表明: 该技术可有效防止消化道恶性瘤细胞向胃肠道周围组织扩散、降低淋巴结及远处器官发生浸润转移的可能性; 同时还可显著提高一部分已存在于腹膜有明显病灶进展的患者生活品质 and 总生存时间。因其具有较高安全性、可重复性等优点而备受关注, 成为国内外学者广泛研究和探索的课题之一。本文就HIPEC在胃癌腹膜转移预防和治疗方面的最新研究进展进行全面的综述。

关键词

胃癌, 腹腔热灌注化疗, 腹膜种植转移, 精准治疗, 综述

Research Progress and Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Prevention and Treatment of Gastric Cancer Peritoneal Metastasis

*并列第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赵文政, 苏岚岚, 刘昆, 刘光艺, 夏泊宁, 李洋. 腹腔热灌注化疗在胃癌腹膜转移防治的研究进展与临床应用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1433-1443. DOI: 10.12677/acm.2024.1451570

Wenzheng Zhao^{1*}, Lanlan Su^{2*}, Kun Liu¹, Guangyi Liu¹, Boning Xia¹, Yang Li^{1#}

¹Department of Gastrointestinal and Anorectal Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Gynecological Oncology, Guiyang Maternal and Child Health Hospital, Guizhou Medical University, Guiyang Guizhou

Received: Apr. 21st, 2024; accepted: May 14th, 2024; published: May 23rd, 2024

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors in the digestive system, and also one of the malignant tumors with the highest mortality rate. Gastric cancer ranks among the top in terms of morbidity and mortality in China, with a heavy disease burden. Due to difficulties in early diagnosis and low screening rates for early cancer among Chinese people, advanced gastric cancer accounts for a relatively high proportion. The main reason for the poor comprehensive treatment effect of gastric cancer is peritoneal implantation metastasis. How to effectively prevent peritoneal recurrence and metastasis of advanced gastric cancer, improve the prognosis of gastric cancer patients, and prolong patient survival is a focus and challenge in gastric cancer surgery research. In recent years, with the in-depth exploration and practical application of thermochemical therapy for abdominal tumors, namely hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), this adjuvant therapy has become an important supplementary medical measure for the prevention and treatment of peritoneal metastasis in gastrointestinal tumor patients and has been widely recognized. A large amount of clinical evidence indicates that this technology can effectively prevent the spread of malignant tumor cells in the gastrointestinal tract to surrounding tissues, and reduce the possibility of infiltration and metastasis in lymph nodes and distant organs; at the same time, it can significantly improve the quality of life and overall survival time of some patients who have obvious disease progression in the peritoneum. Due to its advantages such as high security and repeatability, it has attracted much attention and has become one of the widely studied and explored topics by scholars at home and abroad. This article provides a comprehensive review of the latest research progress on HIPEC in the prevention and treatment of gastric cancer peritoneal metastasis.

Keywords

Gastric Cancer, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, Peritoneal Implantation Metastasis, Precision Treatment, Summarize

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

胃癌作为一种严重的恶性疾病,对全球公众健康造成了沉重的负担。据2020年来自世界卫生组织的国际癌症研究所的数据显示,2020年度全球新增胃癌患者达到了大约108.9万人次,占全部恶性肿瘤的5.6%,死亡病例约76.9万例,占有癌症相关死亡的7.7% [1]。胃癌的发病率存在地域相关性,在2020

年诊断出的胃癌中, 近三分之二的患者是在东亚和东南亚诊断[2]。作为全球胃癌高发的地区之一, 我国的国家癌症中心的数据显示, 2016年我国新增胃癌患者达到了39.7万人次, 男女比例分别为27.6和12.1万。全年的胃癌发生率(粗率)约为28.7人每十万人, 而世界标准值则为17.6人每十万人。其中男性和女性发病率(粗率)分别为39.0/10万和17.8/10万, 严重威胁着我国人民的生命健康[3][4]。肿瘤的复发转移是影响胃癌患者死亡的主要原因, 腹膜是胃癌转移的第二常见部位, 在临床诊断的胃癌患者中, 腹膜转移(PM)发生率约为14%~43% [5][6]。在近10%的胃癌患者中, 腹膜可能是同步转移的唯一部位[6], 而在12%~40%的患者中, 腹膜可能是根治性手术后肿瘤复发的第一个/唯一部位[6][7][8][9]。胃癌腹膜转移的患者的中位生存期非常低, 平均生存期仅为4~6个月[6], 比其他部位转移患者的中位生存期更差[10][11]。因此如何有效预防和治疗胃癌的复发和转移, 改善胃癌患者预后, 延长患者生存期, 是胃癌外科研究的热点和难点。虽然局部或系统性的全身化学疗法是胃癌腹膜扩散的主要治疗方式, 但其对腹膜透过效果有限, 因此无法显著提升这类患者的生活质量[6]。2019年一项回顾性的临床研究进一步证实了对于存在腹膜转移的晚期胃癌患者, 单独行全身静脉化疗无法有效改善患者远期预后结局, 该纳入88例同步腹膜转移的胃癌患者, 三种治疗方法如下: (1) 细胞减灭手术(CRS)和腹腔热灌注化疗(HIPEC)联合术前和术后全身化疗($n = 58$), (2) 开腹手术/腹腔镜手术, 不进行CRS, 但联合HIPEC术前和术后全身化疗($n = 11$), 以及(3) 仅全身化疗($n = 19$), 第1组的中位总生存期为 9.8 ± 0.7 月, 第2组为 6.3 ± 3.0 月, 第3组为 4.9 ± 1.9 个月($P < 0.001$) [12]。腹腔热灌注化疗(HIPEC)是一种新型的医疗技术, 该技术利用含有化学药品的灌注液精确控制温度并在体内持续流动一段时间, 同时结合化学药剂与热能的作用以实现消除体内的游离癌细胞(free cancer cells, FCCs)及小于三毫米的小型癌症结节的目的, 从而防止和治疗恶性肿瘤向腹腔内部及其他器官的播散。其主要应用于腹膜的原发、继发肿瘤, 临床应用已有近30年的历史。近年来, 随着对热疗生物学机制研究的深入以及精准控温热灌注设备的开发应用, 使得这种技术得到了广泛地开展。腹腔热灌注化疗(HIPEC)在处理胃结直肠肿瘤的腹腔多发转移, 以及妇科卵巢等恶性肿瘤的腹腔转移导致的腹膜癌(PC)和其导致的恶性腹水方面, 展现出了其独到的治疗优势[13][14][15][16]。此外部分临床研究显示, 胃癌根治术后联用预防性HEPIC可减少腹膜复发, 提高无病生存率, 可作为腹膜转移高危患者的一种辅助治疗策略[17][18]。本文章旨在全面回顾腹腔热灌注化疗在胃癌腹膜转移预防和治疗方面的最新研究进展, 对热灌注化疗领域的现状及未来的发展方向进行综述。

2. HIPEC 概述

HIPEC 是作为一种新型辅助疗法被提出的, 其主要原理是在大量灌洗液中加入化学药剂后对其加热到特定值, 利用热化疗的增敏效果及大流量灌流对腹腔内游离癌细胞、潜在病变点(如小于3毫米的小型癌症结节)以及微小癌结节的消除能力来实现预防或治疗腹部器官包括肠系膜、腹膜等部位的恶性肿瘤种植转移的方法。首次使用此种疗法的是Spratt等人[19]于1980年为一位患有腹膜假黏液瘤的患者实施了这一疗法, 其结果表明该疗法有着良好的耐受性且未产生严重副作用。1988年, Fujimoto等[20]利用肿瘤细胞与正常细胞热敏性差异原理, 正式提出了腹腔热灌注化疗(HIPEC)这一概念。此后, 国内外学者为提高这一治疗方法临床应用的效果及安全性, 积极探索腹腔热灌注化疗的技术方法, 经过三十多年的临床研究和实践, 目前以中国腹腔热灌注化疗技术为代表的高精度、大容量、持续循环、恒温灌注法, 达到国际领先水平[21], 其相关治疗设备及腹腔热灌注化疗药物也不断得以更新和改进[22]。现如今, HIPEC已经成为成熟的临床应用技术[23][24]。目前, 在我国的临床实践中, 高精度持续循环热灌注疗法是主流的治疗方式。此种疗法主要是通过专业的、高精度控温腹部热灌注化疗仪器来完成治疗任务, 计算机系统会自动调控包含化学药品的灌注液体在腹腔和灌注包间持续流转, 同时确保腹腔内的温度维持在设定的治疗温度上。这一技术现已被认为是这个领域的最前沿技术解决方案[25][26]。

3. HIPEC 理念及作用机制

HIPEC 是指将包含化疗药物的灌注液加热至治疗温度, 持续、恒定地灌注并充满患者的腹腔, 保持一段时间, 以预防和治疗由腹膜继发肿瘤及其引发的恶性腹水的一种医疗方法。目前该领域主要包括术中精确控温及术后灌注药物选择两大关键技术环节, 目前 HIPEC 设备具备精确的温度控制功能, 并配备了全面的腹腔灌注系统, 从技术角度看, 已经满足了预期的理论标准, 但进一步的优化空间仍然有限。伴随着现代生物技术的不断进步和 HIPEC 在临床上的广泛应用, 为了确保 HIPEC 的操作更为规范, 并提高 HIPEC 在临床治疗中的效果, 我国的专家学者提出了较为详细的国内 HIPEC 规范标准, 其中融合了三大创新理念: 精准控温、精准定位和精准清除[25] [27], 确保 HIPEC 技术临床应用的安全性和有效性得到最大化的体现。

HIPEC 结合了将化疗药物直接输送到腹膜的概念, 能够在低全身毒性的情况下应用较高的局部剂量, 并通过热疗增强其细胞毒性效应, 以达到更好地清除游离癌细胞和亚临床病灶的结局[28] [29] [30]。与正常组织细胞相比, 肿瘤细胞对热疗的反应更为敏感[31]。当肿瘤细胞在 43℃ 的温度下持续工作 1 小时, 它们可能会遭受不可逆转的伤害, 但正常组织能够承受 47℃ 的持续作用 1 小时[32]。因两者对温度耐受性的差异, 维持 HIPEC 的稳定腹腔温度在(43.0 ± 0.2)℃ 1 h 或更长时间, 不仅可以对腹腔内的癌细胞造成不可逆转的伤害, 还能降低对正常细胞的伤害, 这也是其具有良好抗肿瘤疗效的原因之一[33]。除了热效应对肿瘤细胞的影响外(如: 激发溶酶体的活性并破裂其内部成分; 影响正常生物能耗过程), HIPEC 还能够调整瘤细胞表面的稳定状态以提高渗透率从而让更多的化疗药物得以深入到这些病变组织中去[34] [35] [36] [37]。同时, 由于“血液-腹膜屏障”这一因素使得我们可以在特定部位使用更高剂量的化疗药物来实现高效杀死和清除腹腔游离癌细胞和残留的微小病灶。这种药代动力学优势大大提高了该种方式下的用药效率并且降低了患者因接受大剂量化疗药物注射带来如消化道反应、骨髓抑制等不良反应的发生概率[38] [39]。此外, 大量的循环灌注液能够迅速地消灭或冲洗掉脱落的肿瘤细胞, 使其通过灌注管道从体内排出[40] [41]。

4. 腹膜转移的相关机制

腹膜是附在腹盆腔内面和腹盆腔器官表面一层薄膜, 其主要成分包括间皮细胞与纤维结缔组织, 它们共同构成了这个能够包裹大部分腹腔器官的屏障。腹膜转移是指癌细胞穿透脏器的浆膜后脱落种植于腹膜及其他脏器的浆膜面, 是肿瘤细胞扩散和转移的途径之一。胃癌、结直肠癌、卵巢癌、胰腺癌、胆管癌以及肝癌等腹腔内的恶性肿瘤, 都是导致继发性 PC 的主要原因。目前防治腹膜转移仍然是胃肠道肿瘤外科临床诊治的难题。因此, 如能充分了解腹膜转移的发生发展机制, 做到防治并举, 可改善胃肠道肿瘤腹膜转移诊治困境。腹膜转移的具体机制尚未被完全阐明, “种子土壤”学说是目前被广泛接受的较为准确的发生机制理论[42]。腹腔游离癌细胞被视为腹膜转移的“种子”, 它们在腹膜的“土壤”中快速增长, 最后可能引发 PC 的形成。肿瘤的侵袭过程中导致原发肿瘤细胞的脱落, 或手术操作过程中造成的医源性扩散, 如腹腔转移的淋巴结破裂、淋巴管癌栓的损伤以及血管癌栓的破裂出血等情况, 都可能导致腹腔内的游离癌细胞和微小的癌灶随着淋巴液和血液的外渗进入腹腔, 进而产生腹腔种植转移的“种子”[43]。除癌细胞的侵袭能力、转移活性外, “土壤”条件也是决定转移灶能否形成的关键因素。因此研究腹腔游离癌细胞定植于腹膜的关键病理过程具有重要意义。TGF- β 1 是一种由癌细胞分泌的生长因子, 对细胞外基质的形成和成熟过程至关重要, 而 ECM 为 β 1-整联蛋白和 CD44H 提供了一个配合物, 这进一步促进了游离癌细胞的渗透和附着[44] [45]; 腹腔 FCC 能够随着腹腔内液体而自由移动, 受到如趋化因子、黏附因子等炎症物质的影响, 其更易于贴合并固定在腹膜上皮层。在腹膜与肿瘤细胞间的相

互作用过程中, 皮下结缔组织显露及外科手术对腹膜表面的破坏为腹膜种植转移提供了重要的平台, 这也就构成了有利于 FCC 种植转移的“土壤”[46]。另外, 腹膜的独特结构, 如淋巴孔和乳斑区, 也为癌细胞提供了一个容易“播散”的环境。腹膜乳斑是一种独特淋巴样组织, 由多种类型的免疫细胞构成, 包括巨噬细胞和不同种类的淋巴细胞, 其中巨噬细胞对癌细胞入侵起着关键作用[47] [48]。同时, 腹腔游离癌细胞往往聚集于连通乳斑部位及腹膜下淋巴管道的淋巴孔处, 因为这些淋巴孔位于横膈膜、肠系膜、网膜以及盆腔腹膜的浆膜层上有着特殊的分布, 所以当腹膜发生早期转移时, 这些特定区域很容易遭受侵犯[49]。

5. HIPEC 在胃癌中的相关应用

HIPEC 在腹膜间皮瘤[50]、假性黏液瘤腹膜[51]、卵巢癌[52]等多种肿瘤中均有良好的生存效果。HIPEC 作为治疗 PC 的核心技术手段, 经常与其他治疗策略融合, 旨在增加其疗效, 延长 PC 患者的生存期。随着 HIPEC 在临床应用的增加及对其不良反应认识的加深, 越来越多的学者认为联合治疗可以明显提高其疗效并降低毒副作用。现阶段, 主流的联合治疗手段主要可以划分为三个主要类别: (1) 围手术期预防性 HIPEC, 这是一种将胃癌根治手术与手术中或手术后的预防性 HIPEC 治疗相结合的方法, 特别是针对那些尚未被确诊腹膜转移的高风险胃癌患者。(2) 胃癌的根治性手术、细胞减灭术(cytoreductive surgery CRS)以及 HIPEC, 主要是治疗那些需要进行手术治疗的、同时存在腹膜转移的进展期胃癌患者。(3) 姑息性 HIPEC 是一种针对晚期胃癌患者, 特别是伴随腹膜转移和恶性腹水问题的治疗手段。该方法能有效地缓解由大量腹水导致的腹胀症状, 进而提升一部分患者的生活质量。

5.1. 围手术期预防性 HIPEC

尽管近年来胃癌的诊断和治疗有了显著的进步, 但由于胃癌在早期阶段缺乏典型症状, 再加上国民对这一疾病的认识不足, 早癌筛查人数较少, 导致大部分患者在首次就医时病情已发展至中后期阶段[53]。有相关文献报道, 综合治疗失败最重要的原因是腹膜复发, 超过 50% 的 T3、T4 期胃癌患者根治术后发生腹膜转移, 伴有腹膜转移的晚期患者中位生存期仅有 3~6 月, 5 年生存率低于 2% [49]。有作者分析了 2328 例接受根治手术的胃癌患者数据后发现, 术后平均复发时间为 21.8 个月, 而腹膜复发是最常见的复发类型, 占 45.9% [54]。腹膜种植转移的最关键因素是腹腔游离癌细胞(free cancer cells, FCCs)。肿瘤的 T 分期, 特别是浆膜浸润和淋巴结转移是产生的 FCCs 决定因素。此外, 年轻患者、浸润或弥漫型癌、未分化肿瘤以及全胃切除均是腹膜复发的高危因素[55]。Sugarbake 等[43]的“肿瘤细胞包埋学说”认为, 切除肿瘤组织、切断淋巴管以及肿瘤标本的出血可产生腹腔游离癌细胞(free cancer cells, FCCs)。另外, 如果肿瘤已经侵入浆膜, 那么肿瘤细胞很可能会脱落到腹腔, 从而导致腹膜种植转移。这个理论为 HIPEC 在预防胃癌异时性腹膜转移方面提供了理论支持。

1988 年, Koga 等人[56]首次在全球范围内报道了腹腔热灌注化疗在预防胃癌手术后腹膜复发方面的效果。在这项研究中, 38 例伴有浆膜侵出(T4a)的局部进展期胃癌患者接受了根治性手术, 并在手术后腹腔内植入丝裂霉素(MMC)进行 HIPEC 治疗, 55 例仅采取根治性手术而未进行 HIPEC。结果发现, 采取 HIPEC 的患者 3 年生存率显著优于对照组(74%和 53%, $P < 0.05$), 同时腹膜复发率也低于对照组(36%和 50%); 同时, 在手术后出现的并发症, 如吻合口瘘、化学性腹膜炎、腹腔脓肿形成、肠麻痹和粘连性肠梗阻等方面, 并没有显著的差异, 因此其安全性是可以接受的。这是首次向公众展示预防性 HEPIC 的实际应用价值。朱鲁程等人[18]纳入了 43 例接受胃癌根治性手术的患者, 22 例胃癌根治术后接受 HEPIC 和术后化疗, 21 例仅接受根治术及术后单纯化疗。单纯化疗组和热灌注组的中位 DFS 时间分别为 24.5 个月和 36.5 个月($P = 0.044$)。单纯化疗组的中位 OS 时间为 33.1 个月, 热灌注组的中位 DFS 未达到($P =$

0.037)。热灌注组复发或转移的患者占 63.6% (14/22), 化疗组复发或转移的患者占 90.5% (19/21) ($P = 0.037$)。腹膜转移(4.5% vs. 33.3%)在热灌注组出现的频率较低($P = 0.015$), 这项回顾性的临床研究表明了预防性的腹腔热灌注化疗在减少胃癌腹膜转移中的应用前景。

综上, HIPEC 有助于延长进展期胃癌患者的总体生存时间, 并降低其发生腹膜转移的概率。对于进展期胃癌患者, 术中或术后预防性使用 HIPEC 可以有效地降低肿瘤复发和腹膜转移的风险。对于存在如浆膜浸润、淋巴结受损或腹膜细胞学呈阳性等高风险腹膜转移因素的患者, 在手术过程中, 除了严格遵循无瘤原则、最大限度地减少出血和其他伤害、降低医源性扩散外, 手术中的 HIPEC 以及术后早期的腹腔热灌注化疗等方法被视为可能降低腹膜复发风险的重要手段。

5.2. 进展期胃癌腹膜转移的 HIPEC 治疗

既往传统的观念都将进展期胃癌伴腹膜转移视作癌症进入晚期或终末期的表现, 其中位生存期约为 7~15 个月, 五年生存率则低至 2% [57], 倾向于采取非手术疗法如姑息性的全身化疗和支持性治疗等手段。然而, 目前全球肿瘤领域的研究学者对这一问题已有了重大改观, 腹膜癌不再广泛被视为癌症广泛转移的一种表现形式, 而是一种局部性、区域性的癌症转移。通过积极的 CRS 和 HIPEC 治疗, 患者的预后可以得到明显的改善, 有些患者甚至有可能实现临床治愈。目前认为, 对于那些体能较好、对化疗较敏感、腹膜癌指数较低、无腹膜外的转移并且最终能够接受完全 CRS 手术的患者, CRS 联合 HIPEC 可以给患者带来较明显的获益[58]。Fujimoto 等[20]报道了 CRS + HIPEC 治疗晚期腹膜转移胃癌的患者: 一共对 15 例伴有腹腔肿瘤的胃癌患者采取了肿瘤的广泛切除, 随后采用 MMC (10 ug/mL) + HIPEC 2 小时, 其中伴有腹水的 9 例在随后的腹腔灌洗液检查 FCCs 转阴。初步展示了 CRS 联合腹腔热灌注化疗是治疗腹膜播散性胃癌的安全可耐受的抗肿瘤治疗方法。Yonemura 等人[59]调了 CRS 手术技术的重要性, 他们比较了 65 例接受常规手术后进行 HIPEC 治疗的胃癌患者和 42 例接受腹膜切除术后进行 HIPEC 治疗的患者, 所有患者的 5 年生存率为 6.7%, 而接受腹膜切除术和 HIPEC 的患者的 5 年生存率为 27%, 细胞减灭术和腹膜切除术的完整性是独立的预后因素。这表明完全的 CRS 也是获得良好预后结局的一个重要因素。2011 年, Yang 等人[60]进行了一项前瞻性的 III 期随机对照试验, 目的是评估 CRS + HIPEC 治疗晚期胃癌腹膜转移患者的有效性和安全性。这项研究涵盖了 68 名胃癌腹膜转移患者, 其中 68 名患者被随机分为 CRS + HIPEC 组和 CRS 单药组。所有入选病例均经手术切除病理证实。两组的中位腹膜癌指数(PCI)都是 15。在 CRS 和 HIPEC 组中, 3 年生存率达到了 5.9%, 而在仅有 CRS 组的情况下, 3 年生存率仅为 0%。相较于仅接受 CRS 治疗的病人, 那些同时接受 CRS 和 HIPEC 治疗的病人的中位生存期明显延长(11 个月与 6.5 个月 $P = 0.04$)。在生存质量方面, 两组间差异无统计学意义。研究结果显示, 在胃癌的同时性腹膜转移情况下, CRS 与 HIPEC 的联合应用能够延长患者的生存期, 并且其安全性是可接受的。在一项随机试验的 Meta 分析中, Coccolini 等[61]报道, 与对照组比较, 采取 CRS + HIPEC 后, 胃癌患者的 1 年, 2 年, 3 年死亡率明显下降, 但是 5 年死亡率下降不明显。腹膜复发率在 CRS + HIPEC 组明显低于对照组($P < 0.01$)。有研究数据显示, 与仅使用 CRS 相比, CRS 与 HIPEC 的联合应用能在不增加并发症和死亡率的前提下, 显著提高胃癌腹膜转移患者的无病生存期和总生存期, 特别是对于那些腹膜转移病灶范围较小、减瘤效果良好的患者[62]。GYMSSA 研究(NCT00941655)是一项对比单纯化疗(FOLFOXIRI)与 CRS + HIPEC 联合化疗的 RCT 研究, 结果显示, 与单纯化疗组相比, CRS + HIPEC 联合化疗组显著提高了总生存(11.3 个月对比 4.3 个月); 完全的 CRS 手术和较低的腹膜癌指数评分是获得更高生存获益的重要因素[63]。综上所述, 对于出现胃癌腹膜转移的胃癌患者, 胃癌的根治性手术结合 CRS 和 HIPEC 的治疗策略, 确实展现出了一定的治疗效果。但与此同时, 该手术可能与相当高的不良反应发生率和死亡率相关。一项系统性综述报告 10 项研究的平均不良反应发生率为 21.5%, 死

亡率为 4.8% [64]。CRS 和 HIPEC 术后最常见的并发症是吻合口瘘、肠梗阻、腹腔内脓肿和血液毒性[59] [60] [64] [65]。因此, 严格筛选合适的患者也是判断其是否能从该种治疗模式下获益的重要因素, 外科医生必须在扩大手术的术后风险与患者生存获益及生活质量之间仔细权衡, 综合选择合适的治疗方案。

5.3. 姑息性 HIPEC

胃癌在进展期的根治手术中失败的核心原因是腹膜的转移, 这也是胃癌中最常见的转移方式之一。虽然在国内已经形成了一个基于腹腔温热灌洗和术后早期腹腔化疗为核心的预防胃癌腹膜转移的综合治疗策略, 如胃癌腹膜转移诊治中国专家共识中指出[66], 胃癌根治性手术术中应严格遵循无瘤操作原则, 防止医源性腹腔播散转移, 除此之外, 针对存在腹膜转移高危因素的进展期胃癌患者如: T3、T4 分期、淋巴结转移(N+)、淋巴结外浸润、Borrmann IV 型、Lauren 分型弥漫型、印戒细胞癌、肿瘤穿孔或破裂等, 可考虑术中或术后早期预防性应用腹腔内灌注化疗包括 HIPEC 和腹腔常温灌注化疗。这个方案已经在实际应用中展现了一定的效果, 但仍有大约 35% 的进展期胃癌患者出现异时性腹膜转移的情况[42]。胃源性腹膜癌(PC)患者的生活预后较差, 平均生存期为 1~3 个月。全身化疗提高了胃癌转移癌患者 7~10 个月的生存率。然而, 这种益处 PC 患者中无法重现。对前瞻性数据库的分析表明, 在严格选择的局灶性腹膜转移癌患者中, HIPEC + CRS 对生存有益。对于不能切除的胃癌腹膜转移, 常伴有恶性腹水, 腹膜转移引起的恶性腹水不仅提示预后不良, 而且对生活质量有负面影响[67]。所有的治疗方案, 包括重复穿刺, 利尿剂和全身化疗, 都不能导致腹水的永久有效解决。此前有报道称, 部分病例在接受 HIPEC 治疗后, 癌性腹水完全消失, 这表明 HIPEC 对晚期胃癌腹膜转移所致的恶性腹水病人存在一定的临床应用价值[20]。

腹腔镜下 HIPEC (LHIPEC) 已被用于缓解需要反复穿刺的难治性腹水患者[68]。在一项系统的回顾中, 包括了八项研究, 总共涉及 183 名患者。腹腔镜 HIPEC 的适应症为新辅助治疗 5 名患者、辅助治疗 102 名患者、姑息治疗 76 名患者。共出现 13 例不需要重复手术的轻微并发症, 并且没有与手术相关的死亡记录。当用于治疗难治性恶性腹水时, 该手术对 95% 的病例有效[69]。LHIPEC 可减少手术时间和住院时间, 可作为姑息性 HIPEC 的技术选择。采用细胞减灭术和 HIPEC 来缓解腹水并不是一个好的选择, 因为完全的细胞减灭术仅仅在小部分患者中是可行的, 但与此同时并发症发生率很高, 生存期并没有得到很大的改善[70]。近年来, 针对首诊时已经合并大量腹水或者腹腔广泛转移的患者, 以 Yonemura 等[71] 为代表的日本学者采取腹腔化疗 + 静脉系统化疗这种双途径治疗(neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS)的转化模式, 这种转化模式有潜力清除或缩小 PC 结节, 并且能够阻止恶性腹水的产生, 从而改善患者的生活质量和提高长期存活率[72]。一项回顾性的临床研究共纳入 127 例晚期胃癌伴腹膜转移的患者[73], 排除 32 名不符合条件的患者后, 转化组包括 34 名患者, 接受 LHIPEC + NIPS 作为转化手术, 然后接受 CRS + HIPEC。CRS + HIPEC 组包括 15 名仅接受 CRS 联合 HIPEC 的患者。此外, C/T 组包括 23 名接受全身化疗的患者, 姑息治疗组包括 23 名仅接受保守治疗或姑息性胃切除术的患者。研究结果显示: 与 CRS + HIPEC、C/T 和姑息治疗组相比, 转化组表现出显著更好的平均总生存期($P < 0.001$)。接受 LHIPEC + NIPS 的转化组患者的腹膜癌指数(PCI)评分($P < 0.001$)和腹水($P = 0.003$)显著降低。LHIPEC + NIPS 组治疗后恶性腹水量也显著减少($P < 0.001$)。LHIPEC + NIPS 可显著改善腹膜细胞学阳性 PC 且初始 PCI 评分较高的胃癌患者的总生存率、PCI 评分和恶性腹水量。因此, 对于患有腹膜转移的晚期胃癌患者来说, 这可能是一种可行的转化策略。

6. 结语与展望

随着国际肿瘤学界的探索, HIPEC 在理论研究和技術层面上不断突破, HIPEC 作为一种区域治疗手

段, 已被广泛应用于腹膜转移性疾病的防治中, 在胃肿瘤外科研究领域, HIPEC 对于腹膜高转移风险的胃癌患者以及胃癌同时性腹膜转移患者(PCI < 7)的疗效是肯定的。即使针对胃癌异时性腹膜转移、腹膜肿瘤负荷较高以及不可手术的晚期腹膜转移患者, HIPEC 的综合治疗模式也显示出了一定的临床应用价值, 随着越来越多精密 HIPEC 设备的普及和 HIPEC 在胃癌治疗领域中的深入研究, 未来 HIPEC 的临床应用将越来越广泛和规范。但与此同时, 在基础研究方面, HIPEC 治疗 PC 的分子机制尚未完全阐明, 目前不仅缺乏有效靶点提高 HIPEC 疗效, 还缺乏较为准确的预测性生物标记物。因此探讨研究 HIPEC 的分子机制、寻求相关的预后生物标记物以及如何筛选合适的患者等都是目前亟待解决的问题。同时, 如何根据 PC 患者原发癌症种类的不同和他们的具体情况来制定最佳的个性化 HIPEC 治疗方案, 尚需要更全面深入的临床研究成果及更为权威的循证医学证据作为支撑。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Lopez, M.J., Carbajal, J., Alfaro, A.L., et al. (2023) Characteristics of Gastric Cancer around the World. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **181**, Article ID: 103841. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103841>
- [3] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [4] 张思维, 郑荣寿, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤分地区发病和死亡估计: 基于人群的肿瘤登记数据分析[J]. *中国肿瘤*, 2023, 32(5): 321-332.
- [5] Abbasi, S.Y., Taani, H.E., Saad, A., et al. (2011) Advanced Gastric Cancer in Jordan from 2004 to 2008: A Study of Epidemiology and Outcomes. *Gastrointestinal Cancer Research Program*, **4**, 122-127.
- [6] Thomassen, I., Van Gestel, Y.R., Van Ramshorst, B., et al. (2014) Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin: A Population-Based Study on Incidence, Survival and Risk Factors. *International Journal of Cancer*, **134**, 622-628. <https://doi.org/10.1002/ijc.28373>
- [7] Wu, C.W., Lo, S.S., Shen, K.H., et al. (2003) Incidence and Factors Associated with Recurrence Patterns after Intended Curative Surgery for Gastric Cancer. *World Journal of Surgery*, **27**, 153-158. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6279-7>
- [8] Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., et al. (2008) D2 Lymphadenectomy Alone or with Para-Aortic Nodal Dissection for Gastric Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 453-462. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707035>
- [9] Spolverato, G., Ejaz, A., Kim, Y., et al. (2014) Rates and Patterns of Recurrence after Curative Intent Resection for Gastric Cancer: A United States Multi-Institutional Analysis. *Journal of the American College of Surgeons*, **219**, 664-675. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.062>
- [10] Chau, I., Norman, A.R., Cunningham, D., et al. (2004) Multivariate Prognostic Factor Analysis in Locally Advanced and Metastatic Esophago-Gastric Cancer—Pooled Analysis from Three Multicenter, Randomized, Controlled Trials Using Individual Patient Data. *Journal of Clinical Oncology*, **22**, 2395-2403. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.154>
- [11] Kim, J.G., Ryoo, B.Y., Park, Y.H., et al. (2008) Prognostic Factors for Survival of Patients with Advanced Gastric Cancer Treated with Cisplatin-Based Chemotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **61**, 301-307. <https://doi.org/10.1007/s00280-007-0476-x>
- [12] Rau, B., Brandl, A., Thuss-Patience, P., et al. (2019) the Efficacy of Treatment Options for Patients with Gastric Cancer and Peritoneal Metastasis. *Gastric Cancer*, **22**, 1226-1237. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00969-1>
- [13] Yarema, R., Mielko, J., Fetsych, T., et al. (2019) Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Combined Treatment of Locally Advanced and Intraperitoneally Disseminated Gastric Cancer: A Retrospective Cooperative Central-Eastern European Study. *Cancer Medicine*, **8**, 2877-2885. <https://doi.org/10.1002/cam4.2204>
- [14] Brenkman, H.J.F., Pæeva, M., Van, Hillegersberg, R., et al. (2019) Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer—A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 1685. <https://doi.org/10.3390/jcm8101685>
- [15] Diniz, T.P., Da Costa Jr., W.L., Fonseca De Jesus, V.H., et al. (2020) Does Hipep Improve Outcomes in Gastric Cancer Patients Treated with Perioperative Chemotherapy and Radical Surgery? A Propensity-Score Matched Analysis. *Journal of Surgical Oncology*, **121**, 823-832. <https://doi.org/10.1002/jso.25823>

- [16] Xie, T.Y., Wu, D., Li, S., *et al.* (2020) Role of Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, 782-790. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v12.i7.782>
- [17] Roviello, F., Caruso, S., Neri, A., *et al.* (2013) Treatment and Prevention of Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Overview and Rationale. *European Journal of Surgical Oncology*, **39**, 1309-1316. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.10.010>
- [18] Zhu, L., Xu, Z., Wu, Y., *et al.* (2020) Prophylactic Chemotherapeutic Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Reduces Peritoneal Metastasis in Gastric Cancer: A Retrospective Clinical Study. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 827. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07339-6>
- [19] Spratt, J.S., Adcock, R.A., Muskovin, M., *et al.* (1980) Clinical Delivery System for Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy. *Cancer Research*, **40**, 256-260.
- [20] Fujimoto, S., Shrestha, R.D., Kokubun, M., *et al.* (1988) Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion Combined with Surgery Effective for Gastric Cancer Patients with Peritoneal Seeding. *Annals of Surgery*, **208**, 36-41. <https://doi.org/10.1097/00000658-198807000-00005>
- [21] 崔书中, 巴明臣, 唐鸿生. 腹腔热灌注化疗技术方法变迁及展望[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(7): 2039-2042.
- [22] Glehen, O., Cotte, E., Kusamura, S., *et al.* (2008) Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Nomenclature and Modalities of Perfusion. *Journal of Surgical Oncology*, **98**, 242-246. <https://doi.org/10.1002/jso.21061>
- [23] Ba, M., Long, H., Zhang, X., *et al.* (2014) Different Sequential Approaches of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Treating Ovarian Cancer with Malignant Ascites. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **140**, 1497-1506. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1692-5>
- [24] Cravioto-Villanueva, A., Cavazos, M., Luna-Perez, P., *et al.* (2016) Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Delivered via a Modified Perfusion System for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *Surgery Today*, **46**, 979-984. <https://doi.org/10.1007/s00595-016-1335-3>
- [25] 崔书中, 巴明臣, 黄迪文, 等. BR-TRG-I 型体腔热灌注治疗系统的研制与开发[J]. 中国医疗设备, 2009, 24(9): 7-9.
- [26] 张楠, 陈凛, 张勇. 高精度热灌注系统治疗腹腔恶性肿瘤的应用研究[J]. 医疗卫生装备, 2012, 33(5): 74-75.
- [27] 崔书中, 巴明臣, 黄狄文, 等. BR-TRG-I 型体腔热灌注治疗系统安全性评估的动物实验[J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(10): 27-31, 79.
- [28] Kok, H.P., Beck, M., Löke, D.R., *et al.* (2020) Locoregional Peritoneal Hyperthermia to Enhance the Effectiveness of Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: A Simulation Study Comparing Different Locoregional Heating Systems. *International Journal of Hyperthermia*, **37**, 76-88. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1710270>
- [29] Helderman, R., Löke, D.R., Verhoeff, J., *et al.* (2020) the Temperature-Dependent Effectiveness of Platinum-Based Drugs Mitomycin-C and 5-FU During Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Colorectal Cancer Cell Lines. *Cells*, **9**, Article 1775. <https://doi.org/10.3390/cells9081775>
- [30] Löke, D.R., Helderman, R., Franken, N.A.P., *et al.* (2021) Simulating Drug Penetration during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Drug Delivery*, **28**, 145-161. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1862364>
- [31] Repasky, E.A., Evans, S.S. and Dewhirst, M.W. (2013) Temperature Matters! And Why It Should Matter to Tumor Immunologists. *Cancer Immunology Research*, **1**, 210-216. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-13-0118>
- [32] Nigg, E.A., Čajánek, L. and Arquint, C. (2014) The Centrosome Duplication Cycle in Health and Disease. *FEBS Letters*, **588**, 2366-2372. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.06.030>
- [33] Dyson, J.E., Simmons, D.M., Daniel, J., *et al.* (1986) Kinetic and Physical Studies of Cell Death Induced by Chemotherapeutic Agents Or Hyperthermia. *Cell Proliferation*, **19**, 311-324. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1986.tb00683.x>
- [34] Pelz, J.O., Vetterlein, M., Grimmig, T., *et al.* (2013) Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Peritoneal Carcinomatosis: Role of Heat Shock Proteins and Dissecting Effects of Hyperthermia. *Annals of Surgical Oncology*, **20**, 1105-1113. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2784-6>
- [35] Kusamura, S., Dominique, E., Baratti, D., *et al.* (2008) Drugs, Carrier Solutions and Temperature in Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Journal of Surgical Oncology*, **98**, 247-252. <https://doi.org/10.1002/jso.21051>
- [36] Ruan, Q., Fang, Z.Y., Cui, S.Z., *et al.* (2015) Thermo-Chemotherapy Induced MiR-218 Upregulation Inhibits the Invasion of Gastric Cancer via Targeting Gli2 and E-Cadherin. *Tumor Biology*, **36**, 5807-5814. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3250-4>
- [37] Van Stein, R.M., Aalbers, A.G.J., Sonke, G.S., *et al.* (2021) Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian and Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Oncology*, **7**, 1231-1238. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0580>

- [38] Bhatt, A., DeHingh, I., Van Der Speeten, K., *et al.* (2021) HIPEC Methodology and Regimens: The Need for an Expert Consensus. *Annals of Surgical Oncology*, **28**, 9098-9113. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10193-w>
- [39] Lu, Z., Wang, J., Wientjes, M.G., *et al.* (2010) Intraperitoneal Therapy for Peritoneal Cancer. *Future Oncology*, **6**, 1625-1641. <https://doi.org/10.2217/fon.10.100>
- [40] 杨肖军, 熊斌. 腹腔热灌注化疗在胃肠道恶性肿瘤腹膜转移中的应用[J]. 临床外科杂志, 2019, 27(5): 443-446.
- [41] 梁寒. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016 版)解读——胃癌腹膜转移的防治[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(1): 20-23.
- [42] Fidler, I.J. (2003) The Pathogenesis of Cancer Metastasis: The 'Seed and Soil' Hypothesis Revisited. *Nature Reviews Cancer*, **3**, 453-458. <https://doi.org/10.1038/nrc1098>
- [43] Sugarbaker, P.H., Yu, W. and Yonemura, Y. (2003) Gastrectomy, Peritonectomy, and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: The Evolution of Treatment Strategies for Advanced Gastric Cancer. *Seminars in Surgical Oncology*, **21**, 233-248. <https://doi.org/10.1002/ssu.10042>
- [44] Ahmed, N., Riley, C., Rice, G., *et al.* (2005) Role of Integrin Receptors for Fibronectin, Collagen and Laminin in the Regulation of Ovarian Carcinoma Functions in Response to a Matrix Microenvironment. *Clinical & Experimental Metastasis*, **22**, 391-402. <https://doi.org/10.1007/s10585-005-1262-y>
- [45] Miyazono, K., Suzuki, H. and Imamura, T. (2003) Regulation of TGF- β Signaling and Its Roles in Progression of Tumors. *Cancer Science*, **94**, 230-234. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2003.tb01425.x>
- [46] Sugarbaker, P.H. (1996) Peritoneal Carcinomatosis: Natural History and Rational Therapeutic Interventions Using Intraperitoneal Chemotherapy. *Cancer Treatment and Research*, **81**, 149-168. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1245-1_13
- [47] Al-Shammaa, H.A., Li, Y. and Yonemura, Y. (2008) Current Status and Future Strategies of Cytoreductive Surgery plus Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis. *World Journal of Gastroenterology*, **14**, 1159-1166. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.1159>
- [48] 徐惠绵, 武建华. 胃癌腹膜转移机理及其临床应用的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(22): 1687-1690.
- [49] Yonemura, Y., Bandou, E., Kawamura, T., *et al.* (2006) Quantitative Prognostic Indicators of Peritoneal Dissemination of Gastric Cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, **32**, 602-606. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.03.003>
- [50] Kusamura, S., Kepenekian, V., Villeneuve, L., *et al.* (2021) Peritoneal Mesothelioma: PSOGI/EURACAN Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *European Journal of Surgical Oncology*, **47**, 36-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.02.011>
- [51] Govaerts, K., Lurvink, R.J., De Hingh, I., *et al.* (2021) Appendiceal Tumours and Pseudomyxoma Peritonei: Literature Review with PSOGI/EURACAN Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Treatment. *European Journal of Surgical Oncology*, **47**, 11-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.02.012>
- [52] Van Driel, W.J., Koole, S.N., Sikorska, K., *et al.* (2018) Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 230-240. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708618>
- [53] 解亦斌, 田艳涛. 我国晚期胃癌临床特点及诊治策略[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(24): 1897-1898.
- [54] D'angelica, M., Gonen, M., Brennan, M.F., *et al.* (2004) Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Gastric Adenocarcinoma. *Annals of Surgery*, **240**, 808-816. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000143245.28656.15>
- [55] Seyfried, F., Von Rahden, B.H., Miras, A.D., *et al.* (2015) Incidence, Time Course and Independent Risk Factors for Metachronous Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin—A Longitudinal Experience from a Prospectively Collected Database of 1108 Patients. *BMC Cancer*, **15**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1081-8>
- [56] Koga, S., Hamazoe, R., Maeta, M., *et al.* (1988) Prophylactic Therapy for Peritoneal Recurrence of Gastric Cancer by Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion with Mitomycin C. *Cancer*, **61**, 232-237. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19880115\)61:2<232::AID-CNCR2820610205>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19880115)61:2<232::AID-CNCR2820610205>3.0.CO;2-U)
- [57] Kerkar, S.P., Kemp, C.D., Duffy, A., *et al.* (2009) The GYMSSA Trial: A Prospective Randomized Trial Comparing Gastrectomy, Metastasectomy plus Systemic Therapy Versus Systemic Therapy Alone. *Trials*, **10**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-121>
- [58] 李少卿, 张珂诚, 陈凇. 胃癌腹腔热灌注化疗的现状与进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(8): 922-926.
- [59] Yonemura, Y., Kawamura, T., Bandou, E., *et al.* (2005) Treatment of Peritoneal Dissemination from Gastric Cancer by Peritonectomy and Chemohyperthermic Peritoneal Perfusion. *British Journal of Surgery*, **92**, 370-375. <https://doi.org/10.1002/bjs.4695>
- [60] Yang, X.J., Huang, C.Q., Suo, T., *et al.* (2011) Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Annals of Surgical Oncology*, **18**, 1575-1581. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1631-5>

- [61] Coccolini, F., Cotte, E., Glehen, O., *et al.* (2014) Intraperitoneal Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer. Meta-Analysis of Randomized Trials. *European Journal of Surgical Oncology*, **40**, 12-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.10.019>
- [62] Bonnot, P.E., Piessen, G., Kepenekian, V., *et al.* (2019) Cytoreductive Surgery with or without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer with Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP Study): A Propensity Score Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2028-2040. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01688>
- [63] Rudloff, U., Langan, R.C., Mullinax, J.E., *et al.* (2014) Impact of Maximal Cytoreductive Surgery plus Regional Heated Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) on Outcome of Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin: Results of the GYMSSA Trial. *Journal of Surgical Oncology*, **110**, 275-284. <https://doi.org/10.1002/jso.23633>
- [64] Gill, R.S., Al-Adra, D.P., Nagendran, J., *et al.* (2011) Treatment of Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis by Cytoreductive Surgery and HIPEC: A Systematic Review of Survival, Mortality, and Morbidity. *Journal of Surgical Oncology*, **104**, 692-698. <https://doi.org/10.1002/jso.22017>
- [65] Glehen, O., Gilly, F.N., Arvieux, C., *et al.* (2010) Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: A Multi-Institutional Study of 159 Patients Treated by Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*, **17**, 2370-2377. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1039-7>
- [66] 季加孚, 沈琳, 徐惠绵, 等. 胃癌腹膜转移防治中国专家共识[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2017, 11(5): 289-297.
- [67] Husain, A., Bejjak, A. and Eason, A. (2010) Malignant Ascites Symptom Cluster in Patients Referred for Paracentesis. *Annals of Surgical Oncology*, **17**, 461-469. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0774-0>
- [68] Facchiano, E., Scaringi, S., Kianmanesh, R., *et al.* (2008) Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for the Treatment of Malignant Ascites Secondary to Unresectable Peritoneal Carcinomatosis from Advanced Gastric Cancer. *European Journal of Surgical Oncology*, **34**, 154-158. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.05.015>
- [69] Facchiano, E., Risio, D., Kianmanesh, R., *et al.* (2012) Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Indications, Aims, and Results: A Systematic Review of the Literature. *Annals of Surgical Oncology*, **19**, 2946-2950. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2360-0>
- [70] Randle, R.W., Swett, K.R., Swords, D.S., *et al.* (2014) Efficacy of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Malignant Ascites. *Annals of Surgical Oncology*, **21**, 1474-1479. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3224-y>
- [71] Yonemura, Y., Elnemr, A., Endou, Y., *et al.* (2010) Multidisciplinary Therapy for Treatment of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **2**, 85-97. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i2.85>
- [72] Gao, T., Huang, X.X., Wang, W.Y., *et al.* (2019) Feasibility and Safety of Neoadjuvant Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Advanced Stage Ovarian Cancer: A Single-Center Experience. *Cancer Management and Research*, **11**, 6931-6940. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S213882>
- [73] Lee, T.Y., Liao, G.S., Fan, H.L., *et al.* (2021) Conversion Surgery for Patients with Advanced Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Journal of Oncology*, **2021**, Article ID: 5459432. <https://doi.org/10.1155/2021/5459432>