·特别推荐论著·

腹腔热灌注化疗序贯腹腔-静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥转化治疗胃癌腹膜转移的前瞻性随机对照三期临床研究（HIPEC-02）——单中心数据初步分析

蔡明志　李斌　吴亮亮　丁学伟　王学军　柯彬　刘勇　王晓娜　王宝贵　邓靖宇　梁寒

天津医科大学肿瘤医院胃部肿瘤科　国家肿瘤临床医学研究中心　天津市肿瘤防治重点实验室　天津市恶性肿瘤临床医学研究中心，天津 300060

通信作者：梁寒，Email：tjlianghan@126.com

【摘要】　目的　初步评估腹腔热灌注化疗联合腹腔-静脉化疗作为转化治疗方案治疗胃癌腹膜转移的有效性及安全性。**方法**　本研究是一项前瞻性多中心随机对照三期临床研究（HIPEC-02研究，注册号：NCT05228743）的单中心初步结果分析。入组标准为Her-2阴性且伴有腹膜转移（P分期≤P1b或PCI≤10分）的胃腺癌，伴或不伴有腹水的初治患者。以中心随机的方式将符合入组标准的患者按试验组与对照组2∶1的比例进行随机分组，试验组为腹腔热灌注化疗序贯腹腔-静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥方案转化治疗，对照组仅行腹腔-静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥转化治疗。比较两组R_0手术转化率、1年生存情况以及不良事件。**结果**　截至2022年12月，研究共入组94例患者，脱落30例。2020年10月至2021年11月间天津医科大学肿瘤医院单中心前瞻性入组46例胃癌腹膜转移患者，其中试验组31例，对照组15例，两组临床病例特征差异无统计学意义（均P>0.05）。试验组与对照组的中位治疗周期数分别为5（3~9）次和7（4~12）次，两组疾病控制率差异无统计学意义［77.4%（24/31）比11/15，χ^2=1.638，P=0.083］。全组20例患者接受手术切除，均为R_0切除，试验组R_0手术转化率高于对照组，差异有统计学意义［48.4%（15/31）比5/15，χ^2=6.282，P=0.041］。中位随访14.2（4.1~24.2）个月。试验组1年生存率为76.7%，高于对照组（37.5%），差异有统计学意义（χ^2=0.500，P=0.025）。全组发生2例化疗港相关不良事件，其中试验组1例港体翻转（2级不良事件），对照组1例药物返渗致局部皮肤破溃港体脱出无法继续使用（4级不良事件）。无Clavien-Dindo Ⅲ级以上术后并发症发生。**结论**　单中心初步结果显示，腹腔热灌注化疗序贯腹腔-静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥作为胃癌腹膜转移的转化治疗方案，可获得更高的R_0手术转化率，且安全性良好。

【关键词】　胃肿瘤；　腹膜转移；　腹腔热灌注化疗；　腹腔化疗；　疗效；　安全性

基金项目：天津医科大学临床医学研究项目（2017yklc002）

胃癌作为常见的恶性肿瘤之一，其发生率和病死率在世界范围内仍处于较高水平[1-2]。由于我国胃镜筛查尚未广泛普及，大部分首诊患者在确诊时已属于进展期胃癌，导致中国胃癌患者5年生存率较低[3]。腹膜转移是晚期胃癌患者死亡的首要原因之一，患者预后极差，生存期很难超过1年[4-5]。

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20230129-00021

收稿日期　2023-01-29　　**本文编辑**　朱雯洁

引用本文：蔡明志, 李斌, 吴亮亮, 等. 腹腔热灌注化疗序贯腹腔-静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥转化治疗胃癌腹膜转移的前瞻性随机对照三期临床研究（HIPEC-02）——单中心数据初步分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2023, 26(5): 485-491. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230129-00021.

REGATTA 研究显示，对包括腹膜转移在内的伴有单一不可治愈因素的晚期胃癌患者，行姑息手术序贯化疗无法提高生存时间[6]。长久以来，腹膜转移的治疗参照晚期胃癌，以全身化疗为主，但由于存在血-腹膜屏障，单纯系统化疗很难充分作用于腹膜转移灶[7]。多数学者认为，通过腹腔化疗的方式，使化疗药物直接作用于腹腔病灶，可达到更高的药-时曲线比值，且药物经腹膜代谢，可有效降低不良反应[8-9]。近年来，日本学者通过 PHOENIX-GC 系列研究显示，相较单纯化疗组（替吉奥联合顺铂），腹腔化疗组 3 年生存率明显提高（21.9% 比 6%），尤其对于弥漫型胃癌、女性以及中等量腹水的患者[10]。此外，术中腹腔热灌注化疗（hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy，HIPEC）也被积极运用于治疗胃癌腹膜转移。HIPEC 可以通过化疗和温热治疗，更加直接地作用于腹腔转移灶[11]。但 HIPEC 治疗存在时限性及局限性，其腹腔引流管无法长期保留；且目前 HIPEC 对于胃癌腹膜转移的转化治疗优势尚缺乏高级别循证医学证据。

笔者中心从 2019 年起，开展 HIPEC 序贯腹腔-静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥用于治疗胃癌腹膜转移的前瞻性多中心随机对照三期临床研究（HIPEC-02）。本研究拟通过 HIPEC 序贯腹腔-静脉化疗，在短时间内发挥 HIPEC 腔内局部治疗的优势；同时进行序贯多次腹腔-静脉相结合的系统化疗，最大限度保证对腹膜转移灶以及原发灶的控制，以证明 HIPEC 联合腹腔-静脉化疗作为转化治疗方案在治疗胃癌腹膜转移的有效性。现对单中心数据进行初步分析。

资料与方法

一、研究对象

HIPEC-02 研究（NCT05228743）是一项由天津医科大学肿瘤医院发起的前瞻性多中心随机对照三期临床研究，分中心包括：北京大学肿瘤医院、北京友谊医院、北京长庚医院、吉林大学第一医院、天津市南开医院。本研究已经通过各中心伦理委员会审批（天津医科大学肿瘤医院伦理批件号：E2020170），所有入组患者均签署知情同意书。本研究于 2020 年 10 月 12 日开始入组。

纳入标准：（1）病理确诊为 Her-2 阴性的胃腺癌初治患者，临床试验开始前未行化疗、放疗或其他抗肿瘤治疗；（2）年龄在 18~70 岁，美国东部肿瘤协作组（Eastern Coorperative Oncology Group，ECOG）：0~1 分；（3）术中病理诊断为腹膜转移［≤P1b 或腹膜癌指数（peritoneal cancer index，PCI）≤10 分］，伴或不伴有腹水（超出盆腔但未达到全腹腹水）；（4）骨髓储备功能良好，血常规符合以下条件：白细胞计数 ≥3.5×10^9/L，中性粒细胞 ≥1.5×10^9/L，血小板计数 ≥100×10^9/L，血红蛋白 ≥90 g/L；（5）脏器功能良好，生化检查符合以下条件：谷丙转氨酶 ≤2.5× 正常值上限（upper limit of normal，ULN），谷草转氨酶 ≤2.5×ULN，血清总胆红素 ≤1.5×ULN，血肌酐 ≤1.5× ULN；（6）自愿签署知情同意书。

排除标准：（1）5 年内有其他恶性肿瘤病史；（2）同时具有严重或未控制的内科疾患及感染者（包括房颤，心绞痛，心功能不全，射血分数低于 50%，难控高血压等）；（3）癫痫发作需要进行处理的患者（例如类固醇类或抗癫痫治疗）或严重的或不能控制的精神疾病患者；（4）任何不稳定的状况或可能危及患者安全性以及依从性的情况。

剔除标准：（1）未能完成试验计划的患者；（2）违反试验方案要求的患者；（3）数据记录质量差、资料不完整、不准确的患者。

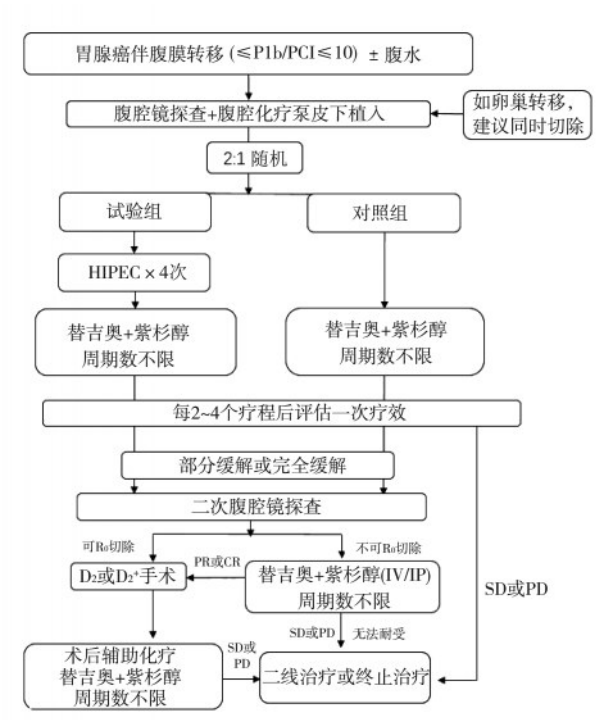
二、样本量计算

根据本中心及国外其他中心回顾性研究估计该人群 R_0 手术切除率约为 35%，我们预测 HIPEC+IP 组 R_0 手术转化率较单纯 IP 组提高 15%，最终为 50%。设定 α=0.05（单侧），β=0.20，两组比例为 2∶1，按照 90% 的把握度计算的试验组需要至少 110 例，对照组至少 55 例，每年脱落率 5%，试验组需要 120 例，对照组 60 例，3 年完成入组。

三、试验流程及治疗方法

试验流程见图 1，具体方法如下。

1. 首次腹腔镜探查和随机入组：患者在全身麻醉下进行腹腔镜探查，如伴有腹水，将腹水吸尽并进行计量。探查从右上腹开始，依次向左上腹、左中腹、盆腔、右中腹、前腹壁、小肠及系膜、胃原发灶及胃周淋巴结进行探查。对于胃后壁肿瘤，需要切开胃结肠韧带进行进一步探查。同时对可疑腹膜转移病灶进行至少 2 个点位以上切取并送病理，并对探查发现的所有腹膜转移病灶记录位置、最大径、是否融合，并进行 PCI 评分。如患者合并卵巢转移或幽门梗阻，建议在首次探查时，联合双附件切除或胃空肠吻合术。确认患者满足入组条件后，



注：PCI：腹膜癌指数；HIPEC：腹腔热灌注化疗；PR：部分缓解；CR：完全缓解；SD：疾病稳定；PD：疾病进展

图1　本研究试验流程图

以试验组与对照组2∶1比例进行中心随机，试验组为HIPEC序贯腹腔-静脉化疗组，对照组为腹腔-静脉化疗组。

2. 腹腔化疗港置入：采用腹腔化疗港（Celsite腹膜型植入式给药装置，德国贝朗公司），埋港位置选取髂前上棘内侧，以保证港体后方有骨性支撑，方便日后进针操作。化疗港埋置人员须完成相关操作培训，且具有独立完成20例以上经验，以保证埋置操作规范。

3. HIPEC治疗方案：试验组在首次腔镜探查完成随机后即刻进行第1次HIPEC治疗（紫杉醇40 mg/m^2，生理盐水3 000 ml，温度43℃，持续60 min），共完成4次。两次HIPEC治疗之间的时间间隔应<24 h。热灌注过程中，需监测各项生命体征，观察灌注管有无堵塞和流出液是否顺畅。

4. 腹腔-静脉化疗方案：试验组在完成最后一次HIPEC治疗后3周开始腹腔-静脉系统化疗，对照组在完成腔镜探查术后次日起到1周内开始。紫杉醇：腹腔滴注20 mg/ m^2，第1天和第8天；静脉滴注50 mg/m^2，第1天和第8天；替吉奥剂量根据体表面积（body surface area，BSA），BSA<1.25 m^2：80 mg·m^{-2}·d^{-1}；BSA 1.25~1.50 m^2：100 mg·m^{-2}·d^{-1}；BSA>1.50 m^{-2}：120 mg·m^{-2}·d^{-1}。转化治疗周期数不限，需每2~4周期进行影像学评估。经多学科团队疗效评估为可切除者，行再次腔镜探查，评估为稳定或疾病进展者，可终止治疗或二线治疗。

5. 再次腹腔镜探查：术中根据第二次腔镜探查进行评估：（1）可R_0切除者，行D_2或D_2+根治性切除术；（2）部分缓解但仍无法R_0切除者，结束探查，继续原方案转化治疗或二线治疗。手术后建议原方案化疗维持治疗，直至疾病进展。

四、研究终点和评价标准

首要研究终点为R_0手术转化率，即接受R_0切除手术例数占全部入组例数的比例。次要研究终点为1年生存率和安全性。研究涉及具体指标和评价标准如下。

1. 胃癌TNM分期：采用第七版国际抗癌联盟（Union for International Cancer Control，UICC）分期[12]。

2. 胃癌腹膜转移分级：根据第15版日本胃癌分期[13]。P1a：转移局限在胃、大网膜、小网膜、横结肠系膜前叶、胰腺被膜和脾脏等附近的腹膜；P1b：转移至上腹部的腹膜，即脐头侧的壁层腹膜和横结肠头侧的脏层腹膜；P1c：转移至中下腹的腹膜。

3. PCI评分：将整个腹腔分为13个区：中央区、右上腹区、上腹中部区、左上腹区、左侧腹区、左下腹区、盆腔区、右下腹区和右侧腹区等共9个区，以及回肠近侧区、回肠远侧区、空肠近侧区和空肠远侧区等4个区。对应的腹膜病灶大小评分（lesion size score，LS）分为4级[14]。LS 0：未见肿瘤；LS 1：肿瘤≤0.5 cm；LS 2：0.5 cm<肿瘤≤5 cm；LS 3：肿瘤>5 cm或融合成团。PCI评分即为每个区LS评分的总和[14]。

4. 腹水量分级：（1）少量腹水，即腹水量<0.5 L，或影像学评估腹水仅限于盆腔；（2）中等量腹水，腹水量0.5~2 L，或影像学评估腹水超出盆腔但未达到全腹腹水；（3）大量腹水，腹水量>2 L，或影像学评估全腹腹水。

5. 不良事件评估：手术及术后情况评价标准包括：手术时间、出血量和术后住院时间。外科相关不良事件评估参照Clavien-Dindo并发症分级标准[15]；化疗相关不良事件评估采用常见不良反应评估标准（common terminology criteria for adverse events，CTCAE）3.0版[16]。

6. 肿瘤退缩分级（tumor regression grade，

TRG）：采用美国癌症联合会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）第 8 版 TRG 评分系统[17]。TRG 0：完全退缩，无肿瘤细胞残留；TRG 1：中等退缩，仅见单个或小灶癌细胞残留；TRG 2：轻微退缩，肿瘤残留但少于纤维化间质；TRG 3：无退缩，广泛肿瘤残留，无或少量肿瘤细胞坏死。

五、随访方法

根据临床具体情况，于化疗前、化疗后每 2~4 个疗程进行一次以 CT 为主的影像学评价；转化手术后每 3 个疗程化疗后进行一次影像学评估。本研究随访截至 2022 年 11 月 30 日。

六、统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析，正态分布计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；非正态计量资料用 M（范围）表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；计数资料用例（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，log-rank 检验比较两组生存率。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结　果

一、研究对象

本研究从 2020 年 10 月 12 日开始入组，先后共 6 家中心开始入组，截至 2022 年 12 月，共 94 例患者入组，脱落 30 例。由于其他中心数据分析进度不同，本研究仅将自 2020 年 10 月至 2021 年 11 月入组的 46 例天津医科大学肿瘤医院单中心胃癌腹膜转移病例纳入分析，分析结果仅代表单中心结果。所有患者均进行了胃镜检查并由病理证实为 Her-2 阴性的胃腺癌，术前分期检查包括腹盆腔强化 CT 及胸部平扫 CT、颈部淋巴结彩超。

46 例入组患者中，试验组 31 例，对照组 15 例。革袋胃 15 例，占 32.6%；病理类型为低分化腺癌和（或）印戒细胞癌占 60.9%，26 例合并腹水，14 例合并卵巢转移；PCI 评分 6~10 分共 34 例（53.1%），见表 1。

二、转化治疗完成情况

试验组 31 例患者，29 例完成 4 次 HIPEC 治疗，1 例完成 3 次 HIPEC 治疗，1 例完成 2 次 HIPEC 治疗。未完成原因为术后高热伴白细胞升高。试验组完成腹腔-静脉化疗治疗中位周期数 5（3~9）次，对照组中位治疗周期数为 7（4~12）次。

三、疗效评估和手术及病理学肿瘤退缩情况

试验组 31 例患者中，部分缓解 15 例，疾病稳定 9 例，疾病进展 7 例，疾病控制率 77.4%（24/31）；对照组中部分缓解 5 例，疾病稳定 6 例，疾病进展 4 例，疾病控制率 11/15；两组疾病控制率差异无统计学意义（χ^2=1.638，P=0.083）。

两组共 22 例经评估可行手术治疗，其中 1 例自愿放弃手术，1 例二次探查时评估仍无法 R_0 切除，继续转化治疗。共 20 例接受手术切除，其中腹腔镜手术 12 例，开放手术 8 例。术后病理分期和 TRG 分级情况见表 2。20 例接受手术切除者均为 R_0 切除，R_0 手术转化率 43.5%（20/46）；其中试验组 R_0 切除 15 例（48.4%），对照组 5 例（5/15），差异有统计学意义（χ^2=6.282，P=0.041）。

四、生存情况

本研究中位随访 14.2（4.1~24.2）个月。试验组 1 年生存率 76.7%（95%CI：0.629~0.934），中位生存时间 18.4 个月；对照组 1 年生存率 37.5%（95%CI：0.199~0.706），中位生存时间 10.2 个月，两组差异有统计学意义（χ^2=0.500，P=0.025）。见图 2。

五、术后并发症和不良事件评价

全组无化疗及手术相关并发症所致死亡病例。（1）化疗相关不良事件：白细胞减少或中性粒细胞减少 30 例（试验组 21 例，对照组 9 例）、血小板减少

表 1 试验组与对照组胃癌腹膜转移患者临床病理特征的比较

组别	例数	女性［例（%）］	年龄［岁，M（范围）］	肿瘤位置［例（%）］				病理类型［例（%）］		首次探查 PCI［例（%）］		腹水［例（%）］	卵巢转移［例（%）］[a]
				上部	中部	下部	革袋胃	低分化/管状腺癌	印戒细胞癌	≥6 分	<6 分		
试验组	31	14（45.2）	49.5（27.0~70.0）	2（6.5）	9（29.0）	10（32.3）	10（32.3）	12（38.7）	19（61.3）	22（71.0）	9（29.0）	18（58.1）	10（10/14）
对照组	15	7（7/15）	51.5（31.0~70.0）	3（3/15）	3（3/15）	4（4/15）	5（5/15）	6（6/15）	9（9/15）	12（12/15）	3（3/15）	8（8/15）	4（4/7）
χ^2值		0.717	1.593	0.616				0.621		1.566		0.610	3.818
P值		0.321	0.185	0.411				0.578		0.215		0.511	0.061

注：试验组患者进行腹腔热灌注化疗序贯腹腔-静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥方案转化治疗；对照组患者进行腹腔-静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥转化治疗；[a]仅计算在女性中的百分比；PCI 为腹膜癌指数

表 2　20 例接受手术的胃癌腹膜转移患者的临床病理资料

临床病理因素	数据
手术方式(例)	
近端胃	2
远端胃	10
全胃	8
联合脏器切除(例)	12
脾	3
结肠	2
双侧附件	7
手术时间(min,$\bar{x}\pm s$)	215±72
术中出血量(ml,$\bar{x}\pm s$)	150±147
术后中位住院时间[d,M(范围)]	7(6~13)
肿瘤 pT 分期(例)	
T3	5
T4a	13
T4b	2
肿瘤 pN 分期(例)	
N1	1
N2	3
N3	16
肿瘤退缩分级(TRG)(例)	
1 级	2
2 级	14
3 级	4
软组织受累(例)	
阳性	13
阴性	7

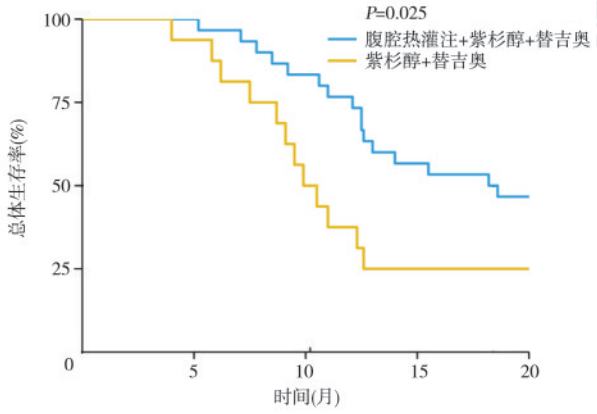


图 2　试验组(腹腔热灌注化疗序贯腹腔静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥转化治疗)与对照组(仅行腹腔-静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥转化治疗)胃癌腹膜转移患者的生存曲线的比较

3 例(试验组 2 例,对照组 1 例)、转氨酶升高 2 例(试验组和对照组各 1 例),均为 1~2 级不良事件,经对症治疗后恢复。(2)化疗港相关不良事件:2 例,其中试验组 1 例 2 级不良事件,为港体翻转;对照组 1 例 4 级不良事件,为药物返渗致局部皮肤破溃港体脱出无法继续使用。(3)术后并发症:20 例手术病例中,低蛋白血症 3 例(试验组 2 例,对照组 1 例),对照组术后肺炎 1 例,无 Clavien-Dindo Ⅲ级及以上术后并发症发生,经对症治疗后好转。

讨　论

近年来,晚期胃癌的转化治疗已成为研究热点,这种新的治疗模式提高了部分晚期胃癌患者的手术切除率,延长了生存时间。日本学者早在 2006 年开始对胃癌腹膜转移患者进行腹腔-静脉滴注紫杉醇的探索性研究[18-19]。该治疗模式又称为新辅助腹腔内联合全身化疗(neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy,NIPS),最终由 PHOENIX-GC 研究奠定了其在胃癌腹膜转移中的地位。一项多中心研究显示,HIPEC 联合细胞减灭术(cytoreductive surgery,CRS)可以显著提高胃癌腹膜转移患者的预后[20]。本研究拟探讨 HIPEC 联合腹腔-静脉化疗作为转化治疗方案在治疗胃癌腹膜转移中的有效性。

目前对于胃癌腹膜转移的转化治疗人群选择仍处于探索阶段,既往国内外研究显示,高 PCI 评分以及未行转化胃切除术是影响胃癌腹膜转移患者预后的关键因素[21-22];同时,基于 PHEONIX-GC 研究在中等量腹水亚组中得到的阳性结果,本研究纳入的标准是病理诊断为腹膜转移(≤P1b 或 PCI≤10 分),伴或不伴有腹水的病例[10]。

临床研究显示,口服替吉奥不仅可改善腹腔游离癌细胞(free cancer cell,FCC)阳性胃癌患者的预后,同时可显著降低Ⅱ或Ⅲ期胃癌术后腹膜转移率[23-24]。紫杉醇(paclitaxel,PTX)在腹腔内的最高药物浓度远高于静脉给药,提示 PTX 在腹腔内吸收缓慢,作用时间持久且不良反应低[25]。Gong 等[26]近期发表的一项包含 8 项临床研究的荟萃分析显示,相比单纯 NIPS 治疗,NIPS 联合手术切除更有助于改善胃癌腹膜转移患者的预后。Ishigami 等[27]对 100 例 P1 期或 FCC 阳性(CY1)胃癌腹膜转移患者应用替吉奥联合 PTX 的 NIPS 转化治疗后,有 64 例患者接受手术,R_0 手术转化率 44%。国内严超等[22]对胃癌腹膜转移患者应用 PS 方案的 NIPS 治疗,1 年生存率达 63.5%。近期该团队更新 3 年随访数据结果显示,67 例腹膜转移接受 NIPS 治疗的患者(97% 为 P2+P3,89.6% PCI≥10 分)中,42 例接受转

化手术，23 例 R_0 切除，19 例 R_2 切除，R_0 手术转化率为 34.3%（23/67），全组病例 1 年生存率达 67.2%，中位生存期 19.3 个月[28]。Yonemura 等[29]2017 年发表的一项纳入 105 例胃癌腹膜转移的研究中，有 52 例进行 HIPEC 联合腹腔-静脉化疗，53 例进行单纯 HIPEC 治疗，再次腔镜探查时发现，HIPEC 联合腹腔-静脉化疗对 PCI 评分的降低作用更加明显，HIPEC 联合腹腔-静脉化疗组中位生存期 19.2 个月，单纯 HIPEC 治疗组仅 14.4 个月。本研究中对照组 1 年生存率 37.5%，R_0 手术转化率为 30%，均低于严超等[22]报道结果，笔者分析可能存在以下两点原因：一方面，严超等[22]入组的病例中，病理组织类型为印戒细胞癌仅占 16.4%，而本研究中印戒细胞癌病例占 60%，进而在很大程度上影响了化疗有效率；另一方面，过去 3 年时间以来因为新冠疫情原因，严重影响了入组患者入院治疗的依从性，导致大量病例无法继续按照试验方案治疗并最终脱组，对最终结果产生较大偏移。但目前本研究数据的初步结果显示，无论是 R_0 手术转化率还是 1 年生存率，试验组均明显优于对照组，提示相较单纯腹腔-静脉化疗，HIPEC 序贯腹腔-静脉化疗作为转化治疗方案可获得更高的 R_0 手术转化率和 1 年生存率。

但值得注意的是，本组手术病例术后病理显示，pT4a 及 pT4b 以上达 75%，pN3 达 80%，无 pN0 病例，TRG 1 级仅 10%，全组无病理完全缓解病例。提示，HIPEC 序贯腹腔-静脉化疗对 P 分期有明显降期作用，但似乎对 T 分期和 N 分期的降期作用较弱。笔者分析，胃癌腹膜转移患者多合并区域淋巴结转移，且本组病例中 30% 以上为革袋胃，肿瘤负荷较重，双药方案很难同时对 T 分期、N 分期和 P 分期产生明显的降期作用。如联合靶向治疗或免疫治疗，相信会获得更好的疾病控制率。

值得一提的是，本研究中出现 2 例化疗港相关不良事件。国内研究发现，ECOG 评分较低或营养状态偏差的患者易发生化疗港相关并发症[30]。此外，操作人员的经验以及置入操作规范化同样值得注意。本研究中出现 1 例化疗港脱出致无法使用的病例，为置港医生操作不当所致，后课题组将入组病例全部集中由 1~2 个医生操作后，未再出现相关不良事件。

综上所述，单中心数据初步分析结果提示 HIPEC 序贯腹腔-静脉滴注紫杉醇联合口服替吉奥作为胃癌腹膜转移的转化治疗方案，可获得更高的 R_0 手术转化率，同时安全性良好。腹腔化疗港植入操作和护理应标准化，以保证患者能够更好的耐受腹腔化疗。本研究入组尚在进行中，此次纳入分析的病例样本量有限，无法进行亚组分析，期待入组完成后再进行进一步分析。

利益冲突 所有患者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 蔡明志负责酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析和解释数据、起草文章、统计分析和支持性贡献；李斌、吴亮亮、丁学伟、王学军、柯彬、刘勇、王晓娜和王宝贵实施研究；邓靖宇负责实施研究、对文章的知识性内容作批评性审阅和指导；梁寒负责酝酿和设计实验、实施研究、对文章的知识性内容作批评性审阅和指导

参 考 文 献

[1] China NHCOTPRO. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer 2018 (English version) [J]. Chin J Cancer Res, 2019,31(2):259-277. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2019.02.02.

[2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022 ,72(1):7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.

[3] Gao K, Wu J. National trend of gastric cancer mortality in China (2003-2015): a population-based study[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1):24. DOI: 10.1186/s40880-019-0372-x.

[4] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial[J]. Lancet Oncol, 2008,9(3):215-221. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70035-4.

[5] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial[J]. J Clin Oncol, 2010,28(9):1547-1553. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4706.

[6] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016,17(3):309-318. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.

[7] Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier[J]. Cancer Treat Res, 1996, 82:53-63. DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5_4.

[8] Hasovits C, Clarke S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraperitoneal cancer chemotherapeutics[J]. Clin Pharmacokinet, 2012,51(4):203-224. DOI: 10.2165/11598890-000000000-00000.

[9] 梁寒, 唐贺文, 郝希山, 等. 活性炭吸附丝裂霉素 C 腹腔化疗的药代动力学研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2005,(7):412-415.

[10] 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.

[11] 詹宏杰,梁寒,刘洪敏, 等.腹腔热灌注化疗对不同病理类型和Borrmann分型进展期胃癌患者的预后分析[J].中国肿瘤临床,2020,47(3):135-139. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.2020.03.631.

[12] Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach[J]. Ann Surg Oncol, 2010,17(12):3077-3079. DOI: 10.1245/s10434-010-1362-z.

[13] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1): 1-21. DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y.

[14] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis[J]. Cancer Treat Res, 1996, 82: 359-374. DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23.

[15] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. Ann Surg, 2004, 240(2):205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

[16] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00031-6.

[17] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer staging manual[M]. 8th ed. New York: Springer International Publishing, 2017.

[18] Ishigami H, Kitayama J, Otani K, et al. Phase I pharmacokinetic study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer [J]. Oncology, 2009, 76(5):311-314. DOI: 10.1159/000209277.

[19] Ishigami H, Kitayama J, Yamaguchi H, et al. Phase II study of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for gastric cancer with metastases to the distant peritoneum[J]. Ann Oncol, 2012, 23:ix233. DOI: 10.1016/S0923-7534(20)33275-0.

[20] 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.

[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] 严超,石红鹏,刘莹,等.胃癌腹膜转移的新辅助腹腔内联合全身化疗:初步研究[J].外科理论与实践,2017,22(1):32-39. DOI:10.16139/j.1007-9610.2017.01.008.

[23] Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. A phase II study of radical surgery followed by postoperative chemotherapy with S-1 for gastric carcinoma with free cancer cells in the peritoneal cavity (CCOG0301 study) [J]. Eur J Surg Oncol, 2009,35(11):1158-1163. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.03.003.

[24] Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(33): 4387-4393. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5908.

[25] Soma D, Kitayama J, Ishigami H, et al. Different tissue distribution of paclitaxel with intravenous and intraperitoneal administration[J]. J Surg Res, 2009, 155(1): 142-146. DOI: 10.1016/j.jss.2008.06.049.

[26] Gong Y, Wang P, Zhu Z, et al. Benefits of surgery after neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal metastasis: a meta-analysis[J]. J Surg Res, 2020, 245: 234-243. DOI: 10.1016/j.jss.2019.07.044.

[27] Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, et al. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings[J]. Gastric Cancer, 2017,20 Suppl 1:S128-S134. DOI: 10.1007/s10120-016-0684-3.

[28] Yang ZY, Yuan F, Lu S, et al. Efficacy and safety of conversion therapy by intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus oral S-1 in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: a prospective phase II study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 905922. DOI: 10.3389/fonc.2022.905922.

[29] Yonemura Y, Ishibashi H, Hirano M, et al. Effects of neoadjuvant laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy on peritoneal metastases from gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(2):478-485. DOI: 10.1245/s10434-016-5487-6.

[30] 杨中印,李琛,刘文韬,等.胃癌腹膜转移病人腹腔化疗港并发症发生及危险因素分析[J].外科理论与实践,2021,26(1):41-47. DOI:10.16139/j.1007-9610.2021.01.009.