·综述·

细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗在胃癌腹膜转移中的治疗策略的系统综述

计成浩[1] 周淋魄[1] 杨烨斌[1] 胡俊强[1] 魏浩然[1] 董凡赫[1] 单毓强[2] 孔文成[2]
[1]浙江中医药大学第四临床医学院，杭州 310053；[2]杭州市第一人民医院胃肠肛外科，杭州 310006
通信作者：孔文成，Email：wenchengkong@139.com

【摘要】 胃癌的腹膜转移与疾病迅速进展相关。细胞减灭术（CRS）后直接进行腹腔热灌注化疗（HIPEC）已成为治疗胃癌腹膜转移患者的重要手段。然而，HIPEC存在不同的治疗方案，如开腹或闭腹、灌注液、管数、温度、持续时间以及不同的药物方案，可影响患者的生存率和预后。本文旨在通过对不同的HIPEC药物技术方案进行系统综述，为HIPEC治疗方案和技术的标准化提供更多参考证据。本文纳入两项随机对照试验、3项Ⅰ和Ⅱ期前瞻性临床试验、两项前瞻性队列研究和34项回顾性队列研究，共1 511例患者。最常见的HIPEC方案为将顺铂50~75 mg/m^{2}和丝裂霉素C 30~40 mg/m^{2}溶解于3~4 L生理盐水中，在42℃~43℃的温度下，胃肠吻合后，于闭腹的HIPEC系统中，使用2~3根导管，灌注液流速为500 ml/min，持续时间为60~90 min。在胃肠吻合后进行HIPEC的研究中，吻合口漏发生率较低。采用开腹HIPEC以及两种药物治疗方案的研究显示总体生存率更高。目前HIPEC的治疗方案存在较大异质性，在临床试验中，需进一步比较技术方法和不同的药物方案，以明确最佳治疗方案，使得该技术合乎标准化。

【关键词】 腹膜转移； 胃肿瘤； 腹腔热灌注化疗； 细胞减灭术

基金项目：国家自然科学基金（82203708）；浙江省医药卫生科技计划青年创新项目（2023RC058）；杭州市农业与社会发展科研引导项目（20211231Y026）

Treatment strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: a systematic review

Ji Chenghao[1], Zhou Linpo[1], Yang Yebin[1], Hu Junqiang[1], Wei Haoran[1], Dong Fanhe[1], Shan Yuqiang[2], Kong Wencheng[2]
[1]The Fourth Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; [2]Department of Gastroenterological and Anorectal Surgery, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China
Corresponding author: Kong Wencheng, Email: wenchengkong@139.com

【Abstract】 Peritoneal metastasis in gastric cancer is associated with rapid disease progression. Hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy (HIPEC) done immediately after cytoreductive surgery (CRS) has become an important treatment for peritoneal metastasis in gastric cancer patients. However, different treatment options for HIPEC exist with potential influence on survival rates and prognosis in patients, exist. These treatment options include open or closed abdomen technique, perfusion solution, number of catheters, temperature, duration, and drug regimens. This paper aims to provide more evidence on standardization of HIPEC treatment options and technologies by systematically reviewing different drug regimens and technical approaches. The study included 2 randomized controlled trials, 3 phase I/II clinical trials, 2 prospective cohort studies, and 34 retrospective cohort studies, involving 1511 patients. The

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20230831-00076
收稿日期 2023-08-31 **本文编辑** 王静
引用本文：计成浩，周淋魄，杨烨斌，等. 细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗在胃癌腹膜转移中的治疗策略的系统综述[J]. 中华胃肠外科杂志，2024，27(7): 740-748. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230831-00076.

most common HIPEC option is to dissolve 50-75 mg/m^2 of Cisplatin and 30-40 mg/m^2 of Mitomycin C in 3-4 L saline solution at 42-43℃. After gastrointestinal anastomosis, 2-3 catheters are used in the HIPEC system with a perfusion flow rate of 500 ml/min. The duration is 60-90 minutes. Anastomotic leakage was low in studies where HIPEC was performed after gastrointestinal anastomosis. The utilization of open HIPEC and a two-drug regimen resulted in improved overall survival rates. The future development of HIPEC aims to enhance tumor-specific therapy by optimizing various aspects, such as identifying the safest and most effective chemotherapy regimens, refining patient selection criteria, and improving perioperative care.

【**Key words**】 Peritoneal metastasis; Stomach neoplasms; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Cytoreductive surgery

Fund programs: National Natural Science Foundation (82203708); Youth Innovation Project of Zhejiang Provincial Medical and Health Science and Technology Plan (2023RC058); Hangzhou Agricultural and Social Development Research Guidance Project (20211231Y026)

腹膜转移（peritoneal metastasis of gastric cancer，pmGC）是胃癌最常见的转移方式之一，也是导致患者死亡的重要原因之一。目前，对于 pmGC 的标准治疗方式仍是姑息性全身化疗，但该治疗方式效果较差，治疗后患者的中位生存期（overall survival，OS）仅为 6 个月[1]。近年来，肿瘤细胞减灭术（cytoreductive surgery，CRS）联合腹腔热灌注化疗（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy，HIPEC）在治疗 pmGC 方面取得了显著的疗效。通过 CRS 切除所有肉眼可见肿瘤，再应用 HIPEC 局部化疗，在腹腔化疗的基础之上，利用热疗来增强化疗药物的热动力效应和细胞毒性作用，可以达到有效清除腹腔内残留癌细胞的作用[2]；从而降低肿瘤复发的风险，延长 pmGC 患者的生存期。

目前，CRS 联合 HIPEC 的治疗方法已广泛应用于不同来源的腹膜转移瘤。然而，该治疗策略在临床上的技术标准尚未统一，因此，现有的随机对照研究和回顾性队列研究的结果仍然难以进行比较。Kusamura 等[3]发现，有 8 个参数可能会影响 HIPEC 的药代动力学和功效，分别是：药物类型、药物浓度、组合、灌注液、灌注液容量、温度、持续时间以及开腹或闭腹技术，改变任意参数都可能对疗效产生影响，这对进一步开展 HIPEC 的研究具有重要意义。HIPEC 的标准化对于寻找理想的治疗方案和技术途径至关重要，可为进一步探索腹腔化疗对 pmGC 患者的生存优势提供方向[4]。本文旨在对现有的研究进行系统性的回顾，收集影响 HIPEC 疗效的 8 个参数，并进行分析和比较，为 HIPEC 标准化发展提供更多证据，使 pmGC 患者最大限度地受益于该技术。

一、文献检索方法

1. 检索策略：参考 2020 年 PRISMA 指南进行检索。计算机检索英文数据库 PubMed，检索词为“intraperitoneal chemotherapy”和“ gastric cancer”及自动匹配的 Mesh 主题词。检索时限自建库至 2023 年 6 月。

2. 文献筛选标准：（1）语言为英语，研究对象为人类。（2）阅读标题、摘要、关键词，进一步筛选出在 CRS 后直接进行 HIPEC 的研究。（3）排除 pmGC 患者<8 例的研究（此类研究样本量较少，不具有代表性）。（4）排除药物方案等相关信息不完整的文献。（5）排除案例分析、对其他文献的评论、给编辑的信件以及未能获取全文的文献。

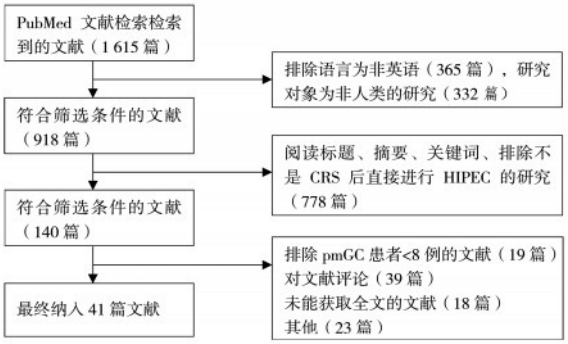

图 1　本研究的文献筛选流程图

二、数据收集

本研究分析 HIPEC 治疗 pmGC 患者的治疗方案和技术，以及各项研究的生存率和发病率。若有一项研究中使用了不同的技术或药物方案，则所有方案都包含在综合方案中。（1）收集研究类型、单一或多中心、患者数量、CRS 联合 HIPEC 的 pmGC 患者数量、中位生存期以及吻合口漏发生率。（2）收集吻合前后 HIPEC、开腹或闭腹技术、持续时间、温度、用药方案包括药物名称、用药顺序及剂量、灌洗液及容积、流速、进出管数以及同时使用双向静脉化疗的药物。

三、文献检索结果

依据检索策略，共有 1 615 篇文献进入初筛，按照筛选标准，共纳入了 1988—2023 年间发表的 41 篇文献，筛选流程见图 1[5-45]。包括两项随机对照试验[16,19]、3 项前瞻性临床试验 Ⅰ 或 Ⅱ 期[15,39,42]、2 项前瞻性队列研究[5,27]和 34 项回顾性研究[6-14,17-18,20-26,28-38,40-41,43-45]，共计 1 511 例接受 CRS 和 HIPEC 治疗的 pmGC 患者纳入研究分析。有 35 篇为单一中心研究[5-12,14-32,35,38-40,42-45]，6 篇为多中心研究[13,33-34,36-37,41]，纳入文献一般情况和 HIPEC 参数情况分别见表 1 和表 2。

表 1 本综述纳入研究的一般情况及预后情况

第一作者	发表年份	机构数	研究类型	患者数量（例）	pmGC+CRS+HIPEC 的患者数量（例）	中位生存期（月）	吻合口漏发生率（%）
Fujimoto[5]	1988	单中心	前瞻性队列研究	15	9	–	–
Fujimoto[6]	1997	单中心	回顾性队列研究	66	48	–	–
Glehen[7]	2004	单中心	回顾性队列研究	49	21	10.3	0
Yonemura[8]	2005	单中心	回顾性队列研究	107	42	11.5	6.5
Kusamura[9]	2006	单中心	回顾性队列研究	205	12	–	–
Scaringi[10]	2008	单中心	回顾性队列研究	37	26	15	–
Piso[11]	2009	单中心	回顾性队列研究	37	11	–	0
Yang[12]	2009	单中心	回顾性队列研究	21	12	–	–
Glehen[13]	2010	多中心	回顾性队列研究	159	147	9.2	–
Li[14]	2010	单中心	回顾性队列研究	128	10	11.8	0
Yang[15]	2010	单中心	前瞻性临床试验Ⅱ期	28	28	–	–
Yang[16]	2011	单中心	随机对照试验	68	34	11	0
Mizumoto[17]	2012	单中心	回顾性队列研究	250	16	–	–
Wu[18]	2013	单中心	回顾性队列研究	62	32	15.5	
Rudloff[19]	2014	单中心	随机对照试验	17	9	11.3	22
Tabrizian[20]	2014	单中心	回顾性队列研究	170	12	–	–
Yarema[21]	2014	单中心	回顾性队列研究	98	20	12	2
Magge[22]	2014	单中心	回顾性队列研究	23	23	9.5	13
Graziosi[23]	2014	单中心	回顾性队列研究	36	15	–	0
Levine[24]	2014	单中心	回顾性队列研究	1 000	46	6.1	–
Königsrainer[25]	2014	单中心	回顾性队列研究	18	13	8.9	0
Kim[26]	2014	单中心	回顾性队列研究	112	9	16	–
Polanco[27]	2015	单中心	前瞻性队列研究	370	24	–	–
Desantis[28]	2015	单中心	回顾性队列研究	356	14	8.1	–
Wu[29]	2016	单中心	回顾性队列研究	50	50	15	2
Montori[30]	2018	单中心	回顾性队列研究	150	26	–	–
Rihuete[31]	2018	单中心	回顾性队列研究	35	32	16	–
Hotopp[32]	2019	单中心	回顾性队列研究	26	26	17	7.7
Yarema[33]	2019	多中心	回顾性队列研究	117	70	PCI 0~6：15；PCI>6：8.2	6.5
Manzanedo[34]	2019	多中心	回顾性队列研究	88	84	21.2	–
Solomon[35]	2019	单中心	回顾性队列研究	268	18	12	–
Kimbrough[36]	2019	多中心	回顾性队列研究	28	28	10	7
Bonnot[37]	2019	多中心	回顾性队列研究	275	180	18.6	–
Rau[38]	2019	单中心	回顾性队列研究	88	58	9.8	–
Badgwell[39]	2020	单中心	前瞻性临床试验Ⅱ期	20	14	16.1	–
Braeuer[40]	2020	单中心	回顾性队列研究	109	37	33.8	–
Rau[41]	2020	多中心	回顾性队列研究	315	121	13	–
Koemans[42]	2021	单中心	前瞻性临床试验Ⅰ~Ⅱ期	25	23	15	–
Rosa[43]	2021	单中心	回顾性队列研究	85	23	–	4
Merboth[44]	2022	单中心	回顾性队列研究	58	15	12	6.7
Steinhoff[45]	2023	单中心	回顾性队列研究	73	73	60 min：12.86；90 min：27.30	–

注：pmGC 为胃癌腹膜转移；CRS 为肿瘤细胞减灭术；HIPEC 为腹腔热灌注；PCI 为腹膜癌指数；“–”表示无数据

表 2　本综述纳入研究的腹腔热灌注(HIPEC)参数情况

第一作者	吻合前后	持续时间(min)	开腹/闭腹	温度(℃)	首次静脉滴注(mg/m^2)	第二次静脉滴注(mg/m^2)	灌注液	流量(ml/min)	管数	双向药物静脉注射
Fujimoto[5]	–	120	–	44.7~48.7	丝裂霉素 C 10 μg/ml	–	3-5L EL-Reflac 1 号液	–	1|1	–
Fujimoto[6]	–	120	封闭	43~45	丝裂霉素 C 10 μg/ml	–	3~4L Maxwell solution-1	–	2	–
Glehen[7]	后	90	封闭	46~48	丝裂霉素 C 10 mg/ml	–	4~6L	500	2|1	–
Yonemura[8]	后	60	开放	42~43	丝裂霉素 C 30 mg(总剂量)	总剂量:顺铂 300 mg+依托泊苷 150 mg	8L 生理盐水	10 L/min	–	–
Kusamura[9]	后	60~90	封闭	42~43	顺铂 25 $mg\cdot m^{-2}\cdot L^{-1}$	丝裂霉素 C:3.3 $mg\cdot m^{-2}\cdot L^{-1}$	–	–	4	–
Scaringi[10]	前	90~120	封闭/开放	41~43	丝裂霉素 C 120	顺铂 200	12L 生理盐水	–	2	–
Piso[11]	后	60	封闭	42.5~43	顺铂 75	阿霉素 15	–	–	–	–
Yang[12]	后	60~90	开放	43±0.5	羟喜树碱 20 mg(总剂量)	丝裂霉素 C 30 mg(总剂量)	12L 生理盐水	200	1|1	
Glehen[13]	–	(1)60~120 (2)30	封闭/开放	40~43	(1)丝裂霉素 C 30~50;(2)奥沙利铂 360~460	(1)±顺铂 100~200;(2)±伊立替康 50~100	–	–	–	5-氟尿嘧啶+亚叶酸
Li[14]	后	60	封闭	43±1	顺铂 50 μg/ml	丝裂霉素 C 5 μg/ml	5~6 L	–	2|1	–
Yang[15]	后	90~120	开放	43±0.5	总剂量:羟喜树碱 20 mg,顺铂 120 mg	丝裂霉素 C 30 mg(总剂量)	12 L 生理盐水	200	1|1	–
Yang[16]	–	60~90	开放	43±0.5	顺铂 20 mg/L	丝裂霉素 C 5 mg/L	6 L 生理盐水	500	–	–
Mizumoto[17]	后	60	–	41~42	丝裂霉素 C 20 mg(总剂量)	顺铂 100 mg(总剂量)	生理盐水	–	2|1	–
Wu[18]		60	–	43±0.5	奥沙利铂 460	–	3~4 L 5% 葡萄糖	500~800	3	–
Rudloff[19]	前	30	封闭	41	奥沙利铂 460	–	3~4L 5% 葡萄糖	2 000	–	–
Tabrizian[20]	前	60+30	封闭	41~43	丝裂霉素 C 40 mg	–	–	–	–	–
Yarema[21]	后	90	开放	43±1.3	丝裂霉素 C 12.5	顺铂 75	–	–	–	5-氟尿嘧啶
Magge[22]	前	60+40	封闭	42	丝裂霉素 C 40 mg(总剂量)	–	生理盐水	>800	2|1	–
Graziosi[23]	后	60	封闭	42	顺铂 25 $mg\cdot m^{-2}\cdot L^{-1}$	丝裂霉素 C 3.3 $mg\cdot m^{-2}\cdot L^{-1}$	–	–	–	–
Levine[24]	后	60+60	封闭	43	丝裂霉素 C 40 mg(总剂量)	–	3L 林格氏液	1 000	2|2	–
Königsrainer[25]	后	90	开放	42	顺铂 50	–	–	–	–	–
Kim[26]	–	60+30		41	丝裂霉素 C 40 mg(总剂量)	–	–	–	–	–
Polanco[27]	–	–	封闭	42	丝裂霉素 C 40/顺铂 50	–	–	–	–	–
Desantis[28]	前	60	开放	43	顺铂 50	–	–	800	2|3	–
Wu[29]	前	60	开放	43±0.5	洛铂 50	多西他赛 60	6 L 生理盐水	400	–	–
Montori[30]	前	90	开放	42~43	顺铂 100	紫杉醇 175	–	–	1|4	–
Rihuete[31]	后	90	开放	42~43	顺铂 100	阿霉素 15	–	–	–	–
Hotopp[32]	–	–	开放		奥沙利铂 200	多西他赛 80	–	1 500	–	–
Yarema[33]	–	30~90	封闭	42.7±0.78	(1)丝裂霉素 C 10~15;(2)奥沙利铂 460;(3)顺铂 75	(1)+顺铂 75;(3)+阿霉素 15	–	–	–	5-氟尿嘧啶
Manzanedo[34]	–	–	开放	–	顺铂	阿霉素	–	–	–	–

续表2

第一作者	吻合前后	持续时间（min）	开腹/闭腹	温度（℃）	首次静脉滴注（mg/m²）	第二次静脉滴注（mg/m²）	灌注液	流量（ml/min）	管数	双向药物静脉注射
Solomon[35]	前	90	封闭	41~43	丝裂霉素C 40 mg（总剂量）	–	–	–	–	–
Kimbrough[36]	–		封闭/开放		丝裂霉素C	–	–	–	–	–
Bonnot[37]	–	30~120	封闭/开放	41~43	（1）丝裂霉素C 30~50；（2）顺铂 50~100；（3）奥沙利铂300~460	（1）or（3）±伊立替康200；（1）+顺铂 50~100；（2）±阿霉素15	–	500	–	5-氟尿嘧啶+亚叶酸
Rau[38]	后	60	封闭/开放	41	丝裂霉素C 15	顺铂75	–	–	–	–
Badgwell[39]	–	60		41~42	丝裂霉素C 30 mg（总剂量）	顺铂 200 mg（总剂量）	–	700~1 500	–	–
Braeuer[40]	–	45~60	封闭	42	奥沙利铂400	–	–	–	–	–
Rau[41]	–	30~90	封闭/开放	42	顺铂 75	阿霉素15或丝裂霉素30	–	–	–	–
Koemans[42]	前	30+90	开放	41~42（奥沙利铂）；37（多西他赛）	奥沙利铂 460	多西他赛 0、50、75	–	–	–	–
Rosa[43]	后	90	开放	41~42	丝裂霉素C 15	顺铂 75	2 L/m² 生理盐水		2|2	–
Merboth[44]	后	30		41.5±0.5	奥沙利铂 350	–	–	–	2|3	5-氟尿嘧啶+亚叶酸
Steinhoff[45]	–	60或90	封闭	42	顺铂 75	阿霉素 15	3~4 L等渗盐水	1 400~1 800	–	–

注："–"表示无数据

四、文献分析结果

（一）药物选择及效果

1.单药：HIPEC过程中使用的化疗药物根据药物的特异进行选择。HIPEC的持续时间一般在120 min之内，而细胞周期特异性化疗药物需要较长的暴露时间来诱导细胞死亡，因此，HIPEC最常用的药物一般选择丝裂霉素C（mitomycin C，MMC）和以铂为基础的细胞毒性药物，包括奥沙利铂、顺铂、卡铂，而较少使用阿霉素、伊立替康、多西他赛、紫杉醇和5-氟尿嘧啶（5-Fluorouracil，5-FU）等。

单药治疗较不常见，在9项研究[5-7,20,22,24,26,35-36]中为MMC的单用，在4项研究[18-19,40,44]中仅用了奥沙利铂单药化疗，在2项研究[25,28]中顺铂是唯一化疗药，在1项研究[27]中涉及了MMC或顺铂的单用。在12项研究[7,18-19,22,24-26,28,35-36,40,44]中提及单药HIPEC后的中位OS较低，范围为6.1~33.8（中位数10.8）个月。

2.联合用药：在将近60%的研究中，HIPEC使用了两种化疗药物，14项研究[9-10,13-14,16-17,21,23,33,37-39,41,43]中主要是MMC和顺铂的联合。其他药物组合包括顺铂和阿霉素（7项研究）[11,31,33-34,37,41,45]，奥沙利铂联合伊立替康或多西他赛（4项研究）[13,32,37,42]。在使用两种药物治疗的HIPEC研究中，有14项研究[10,13-14,16,21,29,31-32,34,37-39,41-42]患者的中位OS为9.2~21.2(中位数15)个月。在21项研究[8-11,13-17,21,23,30-31,33-34,37-39,41,43,45]中，顺铂是HIPEC方案的一部分，剂量为50 ~200 mg /m²，与其他药物联合使用，例如丝裂霉素C、阿霉素、紫杉醇以及羟喜树碱。近年来，奥沙利铂替代了最初的MMC以及顺铂，成为一个新的趋势。其中，有5项研究[13,21,33,37,44]同时应用5-FU静脉滴注或加亚叶酸用于增强奥沙利铂的细胞毒性[46]。

（二）腹腔开闭情况及效果

CRS后的HIPEC治疗可以通过开腹（14项研究）或闭腹方式进行（15项研究）。其中有7项研究[7,14,19,22,24,35,40]采用CRS联合闭腹HIPEC治疗pmGC患者的中位OS为11.3(范围：6.1~33.8)个月，低于10项研究[8,16,21,25,28-29,31-32,34,42]采用CRS联合开腹HIPEC治疗pmGC患者的中位OS 13.5（8.1~21.2）个月。提示，开腹HIPEC总体生存率更高。然而，这一趋势应谨慎解释，其中还包括患者选择、药物方案以及剂量等影响。

（三）肠道吻合情况及效果

有16项研究[7-9,11-12,14-15,17,21,23-25,31,38,43-44]是吻合胃肠道后进行的HIPEC。有9项研究[10,19-20,22,28-30,35,42]在胃肠道吻合完成前进行HIPEC，其中3项研究[19,22,29]在胃肠吻合前进行HIPEC，其吻合口漏发生率为2%~22%（中位数：13%），高于9项[7-8,11,14,21,23,25,43-44]胃肠吻合后HIPEC的研究，其吻合口漏发生率为0~6.7%（中位数：0）。

（四）灌注液及参数设定

灌注液类型影响了化疗的稳定性，对HIPEC的药代动力学研究尤为关键。其中，两个核心因素分别为溶液的张力及溶质的分子大小。溶质的分子大小会影响药物从腹膜

腔到细胞以及从细胞到血浆的清除。然而，26项研究并未能提到研究使用的灌注液类型和容量，只有15项研究[5-6,8,10,12,15-19,22,24,29,43,45]对此进行说明，其中生理盐水（共9项研究）是最常见的一种。在两项研究[18-19]中使用了5%葡萄糖溶液，是由于奥沙利铂在含氯介质中变得不稳定，在生理盐水中，30 min内降解10%左右，120 min后降解20%左右[47]。

在涉及灌注液的研究中，灌注液的体积在3~12 L。只有15项（36.6%）研究提及了HIPEC的灌注流速，最常用的流速为500 ml/min（4项研究[7,16,18,37]）。7项研究[8,19,22,24,32,39,45]采用了>800 ml/min的较高流速，但各项研究的参数均不相同，3项研究[12,15,29]应用了200~400 ml/min的较低流速。除了16项（39.0%）研究，其他研究并未描述HIPEC灌注的位置以及腹腔内流入和流出管的数量。其中在10项研究[5-7,10,12,14-15,17-18,22]中分别使用2~3根管子，6项研究[9,24,28,30,43-44]使用4~5根管子。

影响HIPEC疗效的另一个重要因素是灌注持续时间。在所纳入的研究中，HIPEC腹腔灌注持续时间为30~120 min。其中有9项研究[7,20-21,25-26,30-31,35,43]持续时间为90 min，10项研究[8,11,14,17-18,23,28-29,38-39]的持续时间为60 min。其中一项研究[45]分别使用了60 min和90 min的持续时间，研究显示，90 min组的患者中位生存期为27.30个月，高于对照组（中位生存期12.86个月）。

此外，温度的选择也有所不同，22项研究[8-9,11-12,14-16,18,21-25,27-31,33,40-41,45]温度在42℃~43℃，3项研究[5-7]提到的温度>43℃，最高温度达48.7℃，而在8项研究[17,19,26,38-39,42-44]中使用的温度低于42℃。

五、讨论

对于pmGC患者，姑息性全身化疗是目前主要的治疗方式，与转移到其他器官相比，其对正常全身化疗的敏感性较低，预后极差。CRS联合HIPEC已被证明可以改善腹膜恶性肿瘤患者的生存和预后。近年来，该技术在结直肠癌、腹膜假黏液瘤、卵巢癌及胃癌等多种肿瘤治疗中均取得良好疗效。Manzanedo等[48]回顾分析了3 980例进行CRS联合HIPEC治疗腹膜转移癌患者，包括结直肠癌腹膜转移（41.5%）、卵巢癌（32.4%）、胃癌（6.2%），其中位OS显著提高。此外，诸多证据已初步证明，CRS联合HIPEC治疗pmGC的有效性。Desiderio等[49]的研究显示，620例pmGC患者中，HIPEC组的中位OS为11.1个月，相比未进行HIPEC的对照组增加了4个月。另外，Zhang等[50]分析了691例pmGC患者的临床资料，结果显示，相比对照组，HIPEC组增加了4.67个月的中位OS。

关于开腹或闭腹的HIPEC技术，开腹HIPEC技术的优势在于使用热化疗药物期间，可以直接进入腹腔操纵液体和肠道，持续观察小肠以确定其穿透的可能性，并且在短时间内使热量和药物在腹部均匀分布。该技术存在的缺点：（1）热量会迅速散发，而整个治疗过程需要维持热疗；（2）增加了外科医生和手术人员直接接触化疗药物的风险[51]。相比之下，闭腹HIPEC技术在输注化疗药物之前就关闭腹壁，减少了腹膜表面热损失的问题，并且通过增加腹腔内压力加快化疗的组织渗透，同时降低了外科医生和手术人员接触化疗药物的风险。但其缺点是化疗药物在腹膜腔内的分布不均匀，导致在腹部某些区域聚集、积累热量和化疗药物，增加全身毒性和热相关损伤的风险。两种技术都有其操作上的优缺点，目前对于理想的技术尚未达成一致的共识。本文所纳入研究闭腹HIPEC较开腹多见，且多数研究在胃肠吻合后进行HIPEC，但仍需进一步的临床试验达成技术上的统一。

研究表明，细胞毒性药物和热疗之间的协同作用在39℃开始起效，在一定程度上随着温度的升高而增强[52]。适宜的温度（41℃~43℃）能增强细胞毒性药物的效果，高于43℃时会产生更强烈的影响，同时也会对正常细胞造成损伤。Löke等[2]进行的一项模拟顺铂在腹腔内化疗过程中的渗透的研究得出结论，与37℃相比，41℃、42℃和43℃时，穿透深度分别提高了34%、42%和69%。本研究所提到的HIPEC方案所采用的温度范围在40℃~49℃，且大部分为42℃~43℃。据此推测HIPEC的最佳温度范围为42℃~43℃。但由于测量位置的不同对温度产生影响，使得对结果的解释变得困难。

关于化疗药物的选择，腹膜内化疗药物应具有腹膜内浓度高、对癌结节的渗透深度高、向腹膜外扩散缓慢的特点，这将降低药物对全身的毒性作用。本文所纳入的研究中，HIPEC药物方案优先采用顺铂和丝裂霉素C，这是最常用的双药方案，且双药组患者的中位OS较高。但由于剂量差异较大，需谨慎地解释不同方案的治疗结果。

理想的HIPEC灌注液能够解决药物在腹膜表面暴露的问题，保持较高的腹膜容量，减缓药物在腹膜的清除，从而改善药物的分布和HIPEC的疗效。Furman等[53]发现，合适的灌注液流速有利于化疗药物在腹腔内的均匀分布。本文中常见灌注液流速为500 ml/min。此外，还需考虑导管的数量和位置，流速、导管的数量以及位置是化疗药物在腹腔内均匀分布的重要因素。

上述研究和结果的差异促使对不同HIPEC方案进行进一步的临床试验，以确定HIPEC的最佳治疗方案，使该技术趋于标准化。HIPEC未来的发展是在许多层面上优化肿瘤特异性治疗，包括最安全、最有效的化疗方案，患者的选择以及围手术期护理等方面。

综上所述，pmGC患者最常见的HIPEC治疗方案是将顺铂50~75 mg/m^{2}和丝裂霉素C 30~40 mg/m^{2}溶解于3~4 L生理盐水中，在42℃~43℃的温度下，胃肠吻合后，于闭腹的HIPEC系统中，使用2~3根导管（灌注液流速为500 ml/min），持续60~90 min。采用开腹HIPEC和两种药物联合治疗的方式，患者总体生存率更高；胃肠吻合术后的HIPEC，吻合口漏发生率更低。CRS和HIPEC联合治疗pmGC患者的中位OS范围为6.1~33.8个月，表明该治疗方式优于姑息性全身化疗，可为患者带来生存益处。HIPEC技术方面的标准

化，如开腹或闭腹、灌注液、管数、温度、持续时间以及不同的药物方案，对生存率和预后产生影响。在临床试验中，需要进一步比较技术方法和不同的药物方案以确定 pmGC 的最佳治疗方案，使得该技术趋于标准化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Löke DR, Helderman R, Franken N, et al. Simulating drug penetration during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Drug Deliv, 2021, 28(1): 145-161. DOI: 10.1080/10717544.2020.1862364.

[3] Kusamura S, Dominique E, Baratti D, et al. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. J Surg Oncol, 2008, 98(4): 247-252. DOI: 10.1002/jso.21051.

[4] Abdel Mageed H, Van Der Speeten K, Sugarbaker P. The many faces of intraperitoneal chemotherapy[J]. Surg Oncol, 2022, 40: 101676. DOI: 10.1016/j. suronc. 2021. 101676.

[5] Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding[J]. Ann Surg, 1988,208(1):36-41. DOI: 10.1097/00000658-198807000-00005.

[6] Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery [J]. Cancer, 1997, 79(5): 884-891. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142 (19970301)79:5<884::aid-cncr3>3.0.co;2-c.

[7] Glehen O, Schreiber V, Cotte E, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer[J]. Arch Surg, 2004,139(1):20-26. DOI: 10.1001/archsurg.139.1.20.

[8] Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion[J]. Br J Surg, 2005, 92(3): 370-375. DOI: 10. 1002/bjs.4695.

[9] Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique[J]. Cancer, 2006, 106(5): 1144-1153. DOI: 10.1002/cncr.21708.

[10] Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience[J]. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(11): 1246-1252. DOI: 10.1016/j. ejso. 2007. 12.003.

[11] Piso P, Slowik P, Popp F, et al. Safety of gastric resections during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(8): 2188-2194. DOI: 10.1245/s10434-009-0478-5.

[12] Yang XJ, Li Y, al-shammaa Hassan AH, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 cases[J]. Ann Surg Oncol, 2009, 16(2): 345-351. DOI: 10.1245/s10434-008-0226-2.

[13] 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.

[14] Li C, Yan M, Chen J, et al. Surgical resection with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination[J]. J Surg Oncol, 2010,102(5):361-365. DOI: 10.1002/jso.21628.

[15] 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.

[16] Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. 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[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(6): 1575-1581. DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5.

[17] Mizumoto A, Canbay E, Hirano M, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan[J]. Gastroenterol Res Pract, 2012, 2012:836425. DOI: 10.1155/2012/836425.

[18] Wu XJ, Yuan P, Li ZY, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves the survival of gastric cancer patients with ovarian metastasis and peritoneal dissemination[J]. Tumour Biol, 2013,34(1):463-469. DOI: 10.1007/s13277-012-0571-4.

[19] Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, et al. 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[J]. J Surg Oncol, 2014, 110(3): 275-284. DOI: 10.1002/jso.23633.

[20] Tabrizian P, Shrager B, Jibara G, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: outcomes from a single tertiary institution[J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(5): 1024-1031. DOI: 10.1007/s11605-014-2477-5.

[21] Yarema RR, Ohorchak MA, Zubarev GP, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study[J]. Int J Hyperthermia, 2014, 30(3): 159-165. DOI: 10.3109/02656736.2014.893451.

[22] Magge D, Zenati M, Mavanur A, et al. Aggressive locoregional surgical therapy for gastric peritoneal carcinomatosis[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(5): 1448-1455. DOI: 10.1245/s10434-013-3327-5.

[23] Graziosi L, Mingrone E, Marino E, et al. Analysis of operative morbidity in a single center initial experience with cy-

toreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Tumori, 2014, 100(1): 15-20. DOI: 10.1700/1430.15809.

[24] Levine EA, Stewart JH 4th, Shen P, et al. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 1,000 patients[J]. J Am Coll Surg, 2014, 218(4):573-585. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.12.013.

[25] Königsrainer I, Horvath P, Struller F, et al. Initial clinical experience with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in signet-ring cell gastric cancer with peritoneal metastases[J]. J Gastric Cancer, 2014,14(2):117-122. DOI: 10.5230/jgc.2014.14.2.117.

[26] Kim KW, Chow O, Parikh K, et al. Peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer, and the role for surgical resection, cytoreductive surgery, and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Am J Surg, 2014, 207(1): 78-83. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.04.010.

[27] Polanco PM, Ding Y, Knox JM, et al. Institutional learning curve of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal malignancies [J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22(5): 1673-1679. DOI: 10.1245/s10434-014-4111-x.

[28] Desantis M, Bernard JL, Casanova V, et al. Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) [J]. Langenbecks Arch Surg, 2015, 400(1):37-48. DOI: 10.1007/s00423-014-1253-z.

[29] Wu HT, Peng KW, Ji ZH, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: results from a Chinese center[J]. Eur J Surg Oncol, 2016,42(7):1024- 1034. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.04.053.

[30] Montori G, Coccolini F, Fugazzola P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian and gastrointestinal peritoneal carcinomatosis: results from a 7-year experience[J]. J Gastrointest Oncol, 2018,9(2):241-253. DOI: 10.21037/jgo.2017.12.04.

[31] Rihuete Caro C, Manzanedo I, Pereira F, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis[J]. Eur J Surg Oncol, 2018,44(11):1805-1810. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.06.036.

[32] Hotopp T. HIPEC and CRS in peritoneal metastatic gastric cancer - who really benefits? [J]. Surg Oncol, 2019, 28: 159-166. DOI: 10.1016/j.suronc.2019.01.005.

[33] 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.

[34] Manzanedo I, Pereira F, Rihuete Caro C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: multicenter study of Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (GECOP) [J]. Ann Surg Oncol, 2019,26(8):2615-2621. DOI: 10.1245/s10434-019-07450-4.

[35] Solomon D, DeNicola N, Feingold D, et al. Signet ring cell features with peritoneal carcinomatosis in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy are associated with poor overall survival[J]. J Surg Oncol, 2019, 119(6): 758-765. DOI: 10.1002/jso.25379.

[36] Kimbrough CW, Beal E, Abdel-Misih S, et al. Survival outcomes among patients with gastric adenocarcinoma who received hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery[J]. JAMA Surg, 2019, 154(8): 780-782. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1698.

[37] Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(23): 2028-2040. DOI: 10.1200/JCO.18.01688.

[38] Rau B, Brandl A, Thuss-Patience P, et al. The efficacy of treatment options for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(6): 1226-1237. DOI: 10.1007/s10120-019-00969-1.

[39] 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.

[40] Braeuer F, Fischer I, Brammen L, et al. Outcome in patients treated with cytoreductive surgery and hipec for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis[J]. Anticancer Res, 2020, 40(4): 2151-2156. DOI: 10.21873/anticanres.14174.

[41] 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.

[42] Koemans WJ, van der Kaaij RT, Wassenaar E, et al. Tumor characteristics and clinical outcome of peritoneal metastasis of gastric origin treated with a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy procedure in the PERISCOPE I trial[J]. J Surg Oncol, 2021,123(4):904-910. DOI: 10.1002/jso.26366.

[43] Rosa F, Galiandro F, Ricci R, et al. Survival advantage of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced gastric cancer: experience from a Western tertiary referral center[J]. Langenbecks Arch Surg, 2021, 406(6): 1847-1857. DOI: 10.1007/s00423-021-02102-2.

[44] Merboth F, Garcia S, V Renesse J, et al. Comparative analysis of postoperative complications after cytoreductive surgery and HIPEC in gastric cancer[J]. Oncol Res Treat, 2022,45(1-2):45-53. DOI: 10.1159/000520330.

[45] Steinhoff H, Acs M, Blaj S, et al. Prolonged hyperthermic intraperitoneal chemotherapy duration with 90 minutes cisplatin might increase overall survival in gastric cancer patients with peritoneal metastases[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(18): 2850-2863. DOI: 10.3748/wjg.v29.i18.2850.

[46] Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Drugs, doses, and durations of intraperitoneal chemotherapy: standardising HIPEC and EPIC for colorectal, appendiceal, gastric, ovarian peritoneal surface malignancies and

peritoneal mesothelioma[J]. Int J Hyperthermia, 2017, 33(5):582-592. DOI: 10.1080/02656736.2017.1291999.

[47] Mehta AM, Van den Hoven JM, Rosing H, et al. Stability of oxaliplatin in chloride-containing carrier solutions used in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. Int J Pharm, 2015,479(1):23-27. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.025.

[48] Manzanedo I, Pereira F, Cascales-Campos P, et al. Treatment of peritoneal surface malignancies by cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in Spain: results of the National Registry of the Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (REGECOP) [J]. J Clin Med, 2023,12(11):3774. DOI: 10.3390/jcm12113774.

[49] 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.

[50] Zhang JF, Lv L, Zhao S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (hipec) combined with surgery: a 12-year meta-analysis of this promising treatment strategy for advanced gastric cancer at different stages[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(5): 3170-3186. DOI: 10.1245/s10434-021-11316-z.

[51] Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy[J]. J Gastrointest Oncol, 2016, 7(1): 29-44. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.105.

[52] Gabano E, Colangelo D, Ghezzi AR, et al. The influence of temperature on antiproliferative effects, cellular uptake and DNA platination of the clinically employed Pt (II)-drugs[J]. J Inorg Biochem, 2008,102(4):629-635. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2007.10.006.

[53] Furman MJ, Picotte RJ, Wante MJ, et al. Higher flow rates improve heating during hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion[J]. J Surg Oncol, 2014, 110(8): 970-975. DOI: 10.1002/jso.23776.

·读者·作者·编者·

关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范

为了让更多的读者有效获得某些由政府机构和专业组织制定的指南和共识，或其他对临床实践有指导意义的学术论文，根据国际惯例和我国的实际情况，凡符合下列条件并提供相应材料，中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 责任机构或作者须征得相关期刊的同意，首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。二次发表的期刊需取得首次发表该论文期刊的同意书，首次发表的期刊向二次发表期刊提供论文首次发表的版本。

2. 尊重首次发表期刊的权益，二次发表至少在首次发表的 8 周之后，或相关期刊协商决定发表间隔。

3. 二次发表的论文宜面向不同的读者，建议节选或摘要刊登。

4. 二次发表的论文必须忠实于原文，忠实地反映首次发表的版本中的数据和解释，作者数量不能增减，顺序也不能改动。

5. 在二次发表的文题页脚注中，要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过，并标引首次发表的文献。如："本文首次发表在《中华内科杂志》，2015，54（1）：18-21"，英文为"This article is based on a study first reported in the Chin J Intern Med，2015，54（1）：18-21"。

6. 必要时，不同期刊的编辑可共同决定同时或联合发表某篇论文（含指南共识类文章），编辑应在文中告知读者该论文是同时发表。

7. 不同期刊的编辑可共同决定同时发表某个学术会议的新闻报道等消息，但如果附加图表等较多专业内容，宜在一种期刊首先发表，再次发表需遵循二次发表的相关规定。

8. 中华医学会系列杂志发表的文章授权其他杂志二次发表后，可用于学术交流目的，不得用于商业用途。

9. 图书拟收录中华医学会系列杂志发表的指南共识等学术论文，除征得中华医学会杂志社的同意外，需在首次发表的 6 个月之后收录。

10. 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表，如果文章首次发表在被 Medline 收录的杂志中，将不再标引翻译文章。如果同一期刊以多种语言同时发表某篇论文，Medline 在收录时标注该论文多种语言发表。

中华医学会杂志社