

加压腹腔气溶胶化疗在胃肠道肿瘤腹膜转移中的应用

杨梓锋¹ 陈锐建^{1,2} 黎人杰¹ 李勇¹

¹南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)胃肠外科,广州 510080;²汕头大学医学院临床医学,汕头 515041

杨梓锋和陈锐建对本文有同等贡献

通信作者:黎人杰,Email:lirenjie@gdph.org.cn;李勇,Email:liyong@gdph.org.cn

【摘要】 加压腹腔气溶胶化疗(PIPAC)是一种新兴的腹膜转移癌治疗技术。现有证据提示,PIPAC 治疗晚期腹膜转移性胃肠道肿瘤具有一定的可行性、安全性和初步疗效。本文阐述了 PIPAC 的技术原理、发展历程、操作流程、常用药物及给药方案;分析了 PIPAC 技术目前临床应用现状,探讨了 PIPAC 技术面临的挑战及未来发展方向;提出 PIPAC 技术尚需更多高质量、大样本临床试验的开展,以进一步验证其安全性和疗效,优化其适应证,并制定标准化的操作规范。未来多中心合作、多学科协作、精准医学策略及新药的研发,将推动 PIPAC 技术的临床转化和规范化应用。

【关键词】 胃肠肿瘤; 腹膜转移; 加压腹腔气溶胶化疗

基金项目:国家自然科学基金(32370836);“广东特支计划”省卫生健康委(卫生健康人才)项目-领军人才项目(0720240119);广东省人民医院 2022 年度国家自然科学基金培育项目(KY0120220049)

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in the treatment of peritoneal metastases from gastrointestinal cancers

Yang Zifeng¹, Chen Ruijian^{1,2}, Li Renjie¹, Li Yong¹

¹Department of Gastrointestinal Surgery, Department of General Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510080, China; ²Shantou University Medical College, Shantou 515041, China

Yang Zifeng and Chen Ruijian contributed equally to the article

Corresponding authors: Li Renjie, Email: lirenjie@gdph.org.cn; Li Yong, Email: liyong@gdph.org.cn

【Abstract】 Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is an emerging therapeutic modality for peritoneal carcinomatosis. This review aims to evaluate the safety, efficacy, and current clinical application of PIPAC in the treatment of peritoneal metastases originating from gastrointestinal malignancies. This review outlines the technical principles, historical development, procedural steps, commonly used drugs, and administration protocols of PIPAC; analyses the current clinical application status of PIPAC technology; discusses the current challenges and future directions of PIPAC; suggests that PIPAC technology still needs to conduct more high-quality and large-sample clinical trials to further establish the safety and efficacy of PIPAC, optimize its indications and formulate standardized operation specifications. In the future, multi-centre cooperation, multi-disciplinary cooperation, precision medicine strategies and new drug research

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250311-00096

收稿日期 2025-03-11 本文编辑 卜建红

引用本文:杨梓锋,陈锐建,黎人杰,等.加压腹腔气溶胶化疗在胃肠道肿瘤腹膜转移中的应用[J].中华胃肠外科杂志,2025,28(5):497-507. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250311-00096.



and development will promote the clinical transformation and standardized application of PIPAC technology.

【 Key words 】 Gastrointestinal neoplasms; Peritoneal metastases; Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (32370836); Leading Innovation Specialist Support Program of Guangdong Province (0720240119); NSFC Incubation Project of Guangdong Provincial People's Hospital (KY0120220049)

胃癌和结直肠癌是全球高发的消化系统恶性肿瘤,严重威胁人类健康。2022年,中国结直肠癌新发病例 51.71 万例,位居全国恶性肿瘤发病率第 3 位;胃癌新发病例 35.87 万例,位居第 5 位^[1]。全球范围内,结直肠癌和胃癌分别是癌症死亡的第二和第三大原因^[2]。随着社会经济发展和生活方式的改变,我国胃肠道恶性肿瘤发病率呈现逐年上升和年轻化趋势。

腹膜转移是胃癌和结直肠癌晚期常见的转移方式,预后差,诊治难度高。截至 2020 年,中国腹膜癌患者总数约 76.7 万人,其中胃癌和结直肠癌腹膜转移患者分别约 52.4 万人和 6.6 万人^[3]。胃肠道肿瘤腹膜播散的机制主要包括:原发肿瘤细胞脱落并种植于腹膜;癌细胞经血液和淋巴系统循环播散至腹膜^[4]。胃癌患者初诊时腹膜转移的发生率为 10%~40%,中位生存期仅为 3~7 个月^[5-6]。结直肠癌患者初诊时,腹膜转移的发生率为 5%~15%,中位生存期为 6~8 个月^[7-8]。腹膜转移常伴有腹水、腹胀、恶心和呕吐等症状,严重影响患者的生活质量^[9]。

全身化疗是晚期胃癌和结直肠癌腹膜转移的标准治疗方案之一,通常采用静脉给药的方式^[10]。然而,由于腹膜转移灶血流灌注不足以及血浆-腹膜屏障的存在,化疗药物难以有效渗透至靶部位,从而限制了其疗效。此外,长期全身化疗常导致耐药及显著的不良反应,进一步降低了治疗效果^[11-14]。近年来,免疫治疗的应用改善了腹膜转移性胃癌患者的预后和生活质量,但局部病灶控制仍有待提高^[15]。

细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)的综合治疗方案始于 20 世纪 80 年代^[16-18]。近年来,HIPEC 已逐渐应用于胃肠道肿瘤腹膜转移的治疗,并取得了一定的疗效^[19-20]。然而,HIPEC 的疗效依赖于彻底的 CRS,并非适用于所有腹膜转移患者,尤其是晚期不可切除的腹膜转移患者,其疗效受限。此外,HIPEC 还面临药代动力学方面的挑战,例如药物肿瘤渗透性有限和腹

腔内药物分布不均匀等^[21]。

为了克服目前晚期胃肠道肿瘤腹膜转移治疗的局限性,加压腹腔气溶胶化疗(pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC)技术应运而生。PIPAC 治疗过程中,化疗药物经由雾化冲洗导管装置在高压条件下被转化为微米级气溶胶,随后在预设压力的 CO₂ 气腹环境下输送至腹腔。气溶胶微粒在稳定气腹压力梯度下,结合布朗运动及气体动力学特性,在密闭腹腔内进行持续性多向扩散。此种遍及腹腔的动态弥散分布过程构成独特的“气溶胶内循环”机制,可实现最大化的表面覆盖。此循环机制(区别于液体灌注的主动循环)确保药物微粒均匀分布并沉积于腹膜及脏器表面。本文旨在对 PIPAC 技术治疗胃肠道肿瘤腹膜转移的应用现状进行系统评价。

一、加压腹腔气溶胶化疗(PIPAC)技术介绍

(一)技术原理

PIPAC 技术是指在腹腔镜引导下,维持 12 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 气腹压,使用特制雾化器以 200~300 psi 的压力将液体化疗药物以 0.5~0.7 ml/s 的流量雾化成中位粒径<30 μm 的气溶胶微粒,并以约 70° 喷射角度输送至腹腔内。与传统的腹腔灌注化疗相比,PIPAC 技术以气溶胶形式输送药物,可在腹腔内实现更均匀的药物分布,并提高药物利用效率。维持 12 mmHg 的气腹压能够克服肿瘤组织的间质内压,使药物气溶胶广泛且深入地渗透到腹膜组织中,尤其是腹膜表面的病灶,组织药物渗透深度介于 0.1~2.0 mm^[22-26]。这足以穿透整个腹膜层并进入腹膜外的脂肪组织层。同时,PIPAC 治疗时,腹膜组织药物浓度较高[(1.70±1.45) μg/g],但血浆药物浓度低,一般在雾化结束时达到峰值(4.0~6.2 μg/L)^[25]。此外,由于 PIPAC 技术的用药剂量仅为全身化疗(或 HIPEC)的 10%~30%,因此,其药物应用安全性相对较高^[10]。

(二)PIPAC 起源与发展

2000 年,Reymond 等^[27]首次提出“治疗性气腹”

的概念,并通过猪模型初步验证了腹腔镜下雾化给药的可能性。2012年,Solass等^[28-29]进一步提出,将腹腔镜与腹腔内气溶胶给药相结合的技术概念。该技术通过在腹腔镜检查过程中引入特制雾化器输送雾化的化疗药物,主要用于治疗腹膜转移癌。由于药物雾化是在建立气腹后进行的,因此,该技术被称为“加压腹腔气溶胶化疗”,并于2013年首次应用于临床^[23]。PIPAC技术的发展遵循IDEAL框架(Idea, Development, Exploration, Assessment, Long-term study),经历了技术开发、探索性研究和多中心验证等阶段。临床研究显示,PIPAC技术在卵巢癌、胃癌、结直肠癌和腹膜间皮瘤等恶性肿瘤的治疗中展现出一定的疗效,2015年后,欧洲多个中心通过标准化培训课程推广PIPAC技术,并建立了国际前瞻性注册研究(NCT03210298),旨在评估其安全性和长期疗效^[30]。

(三)操作流程

PIPAC手术在全身麻醉下进行,在配备层流净化系统的手术室中开展。麻醉诱导完成后,进行常规术野消毒和铺巾。使用二氧化碳气腹机建立12 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、37°C的气腹,并放置两个带气囊的腹腔镜穿刺套管。在腹腔镜探查过程中,根据Sugarbaker标准评估肿瘤大小和分布,计算腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)。记录腹水量,并留取腹水样本送检细胞学检查;同时采集可疑转移灶组织标本进行病理学分析。为评估肿瘤对治疗的反应,建议在首次及后续PIPAC手术中均进行活检,以明确腹膜癌的组织学特征。确认气腹保持密闭状态后,将特制雾化器连接至高压驱动器并置入腹腔内。使用该装置将化疗药物雾化成气溶胶,具体药物选择取决于肿瘤类型及临床研究方案设定。雾化完成后,维持12 mmHg的治疗性压力30 min,使药物充分作用。随后释放气腹,并通过密闭系统排出残留的气溶胶。最后,移除穿刺套管,完成手术。PIPAC手术具体操作流程见图1。

(四)药物选择及疗程

目前,PIPAC治疗胃癌伴腹膜转移的常用药物方案为:1.5 mg/m²阿霉素溶于50 ml的0.9%氯化钠溶液中,7.5 mg/m²顺铂溶于150 ml的0.9%氯化钠溶液;结直肠癌伴腹膜转移主要使用92 mg/m²奥沙利铂溶于150 ml的0.9%葡萄糖溶液^[31]。进一步梳理在ClinicalTrials.gov注册的研究发现,研究者正在探索不同剂量或类型的抗肿瘤药物用于

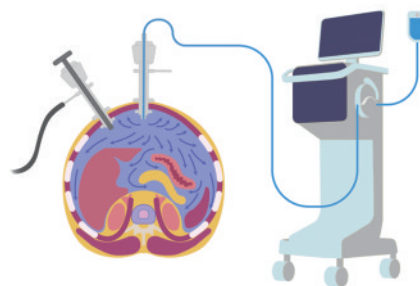


图1 将10~12 mm穿刺套管和5 mm带气囊穿刺套管置入腹腔后,使用连接至雾化器的标准注射器将化疗药物加压雾化成气溶胶(笔者团队绘制)

PIPAC治疗腹膜转移性胃癌及结直肠癌。PIPAC治疗通常每4~8周进行1次,建议至少完成3个治疗周期。全身治疗可与PIPAC联合应用(例如,临床试验NCT04065139和NCT05303714),但大多数中心建议,在PIPAC手术前2周和手术后1周内不进行全身治疗^[32]。

二、PIPAC治疗腹膜转移性胃肠肿瘤的研究进展

根据国际胸膜和腹膜研究学会(International Society for the Study of the Pleura and Peritoneum, ISSPP)的PIPAC数据库第2份年度报告,12个中心在2020年6月至2023年3月期间,共对809例患者进行了2 456次PIPAC治疗,其中,胃癌287例(35%),结直肠癌165例(20%)^[33]。本文总结了目前已发表的关于PIPAC治疗胃癌和结直肠癌伴腹膜转移的临床研究现状^[34-60]。

(一)腹膜转移性胃癌姑息性PIPAC治疗

1. PIPAC单独治疗:2013年,Struller等^[37]启动一项针对腹膜转移性胃癌患者的单中心、单臂、Ⅱ期ICH-GCP临床试验(NCT01854255),旨在评估PIPAC在至少接受过一线全身姑息性化疗后的复发性胃癌腹膜转移患者中的疗效和安全性,为避免全身化疗对PIPAC治疗评估的影响,2例在入组前4周内接受过化疗的患者被排除,最终,该研究纳入25例患者,共进行43次PIPAC治疗;其中,仅6例患者完成了3个PIPAC治疗周期的完整方案,10例(40%)达到影像学完全缓解、部分缓解或病情稳定,9例(36%)观察到组织学完全缓解或显著消退,其中完成3个PIPAC治疗周期的6例患者均达到组织学完全缓解或显著消退;3级不良事件的发生率为12%,且未观察到4级毒性和治疗相关死

亡;PIPAC 治疗前后患者的平均 PCI 和腹水量变化相对稳定,中位总生存期为 6.7 个月。这项研究首次提供了 PIPAC 治疗复发性胃癌伴腹膜转移患者的安全性和疗效数据。对于接受二线及以上治疗的复发性胃癌腹膜转移患者,PIPAC 可能是一种有前景的治疗选择。

2. PIPAC 联合全身化疗: Khomyakov 等^[35]于 2013 年启动一项开放标签、单臂、前瞻性、II 期临床试验,旨在评估 PIPAC 联合全身化疗治疗腹膜转移性胃癌的疗效。该研究共纳入 31 例腹膜转移性胃癌患者,共进行 56 次 PIPAC 手术,所有患者在首次 PIPAC 治疗前接受 4 个疗程的 XELOX 方案治疗,随后每 6 周进 1 次 PIPAC 治疗,两次 PIPAC 治疗之间接受 2 个疗程的 XELOX 方案治疗,其中 8 例(25.8%)接受至少 3 次 PIPAC 手术,平均 PCI 为 16(范围 6~34);在 56 次 PIPAC 手术中,共报告 4 例不良事件,其中 1 例为严重不良事件,即腹膜活检并发膈肌穿孔,进而发展为需要引流治疗的肺气肿;全组中位生存期为 13 个月,1 年生存率为 49.8%^[35]。该研究首次评估了 PIPAC 联合全身化疗治疗晚期胃癌腹膜转移患者的疗效。作为一线治疗方案,PIPAC 联合 XELOX 方案化疗的客观组织学消退率为 60%^[35];略高于一项回顾性病例系列研究中报道的仅接受 PIPAC 治疗的 24 例腹膜转移性胃癌患者的组织学消退率(50%)^[28]。对于预期寿命较短的患者,PIPAC 联合全身化疗是一种简单、安全、微创的姑息治疗方法。由于并发症发生率低,且全身毒性可控,该疗法尤其适用于体能状态较差的患者。

2015 年, Gockel 等^[39]对 24 例腹膜转移性胃癌患者开展 PIPAC 联合全身化疗的治疗研究,共实施 46 次 PIPAC 手术,其中 11 例接受 2 次及以上 PIPAC 手术的患者腹水体积减少并保持稳定,仅 1 例出现轻微术后并发症(I 级:恶心和呕吐),首次 PIPAC 手术后的中位总生存期为 121 d,而接受 3 次及以上 PIPAC 手术的 8 例患者的中位生存期为 450 d;研究结果表明,PIPAC 是一种具有前景的姑息治疗方法,可控制症状并可能改善生活质量。Nadiradze 等^[36]对 24 例胃癌腹膜转移患者进行 PIPAC 治疗研究,其中 79% 的患者先前接受过铂类全身化疗,患者平均 PCI 为 16,中位生存时间为 15.4 个月,其中 9 例(37.5%)出现术后不良事件(美国国家癌症研究所“不良事件通用术语标准, common terminology

criteria for adverse events, CTCAE”>2 级)。作者认为,对于复发性耐铂胃癌患者,PIPAC 联合低剂量顺铂和阿霉素的治疗方案安全有效,可诱导肿瘤客观消退。

3. PIPAC 联合免疫治疗: 2024 年, Sundar 等^[61]发表首个评估 PIPAC 联合全身免疫疗法安全性和有效性的研究。该研究前瞻性地纳入 18 例胃癌腹膜转移患者,每 6 周接受 90 mg/m² 的 PIPAC-OX 治疗,每 2 周静脉注射 240 mg 纳武利尤单抗,研究结果显示,18 例患者共接受 32 个周期的 PIPAC-OX 治疗,其中 2 例(11.0%)出现 5 级不良反应,3 例(16.7%)出现 4 级不良反应,9 例(50.0%)出现 3 级不良反应;2 例 5 级不良反应(小肠穿孔和败血症)导致患者死亡;第 2 次和第 3 次 PIPAC-OX 治疗后,PCI 中位数分别下降了 5 和 7。根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST),14 例患者至少进行了两次 CT 扫描以评估影像学反应,其中 1 例(7%)达到客观缓解,8 例(57%)达到疾病控制;该队列的中位无进展生存期和中位总生存期分别为 1.8 个月和 6.0 个月,对 43 个转移瘤样本分析显示,PIPAC-OX 联合纳武利尤单抗治疗后,腹膜肿瘤中免疫(间质浸润)和炎症特征富集;PIPAC-OX 联合纳武利尤单抗的首次人体试验表明,该疗法安全且耐受性良好,并可增强腹膜肿瘤内 T 细胞浸润^[61]。该试验为未来全身免疫治疗与局部腹膜内治疗的联合应用奠定了基础。

4. PIPAC 联合 CRS+HIPEC: 对于晚期广泛腹膜转移、无法切除的胃癌患者,CRS 联合 HIPEC 治疗并不适用。因此,PIPAC 可作为此类患者的挽救性治疗选择。在接受多次姑息性 PIPAC 治疗后,患者可能符合二期 CRS 联合 HIPEC 的治疗条件。2016 年, Girshally 等^[62]进行了一项回顾性分析,旨在明确新辅助 PIPAC 治疗后接受 CRS 联合 HIPEC 治疗患者的临床特征、肿瘤组织学特征和疾病程度,406 例患者共接受了 961 次 PIPAC 治疗,其中 21 例(5.2%)接受 CRS 联合 HIPEC 治疗,12 例患者的 PCI 较低(平均值为 5.8),其余 9 例患者在腹腔镜检查时表现为晚期腹膜疾病(平均 PCI 为 14.3),多次 PIPAC 治疗后,影像学评估显示 7 例患者病情部分缓解,8 例患者主要病理缓解,进而使二期 CRS 联合 HIPEC 成为可能。2018 年, Nowacki 等^[63]报道 1 例在姑息性 D₂ 胃切除术前接受 PIPAC 治疗的胃癌腹膜转移患者,PIPAC 治疗 8 周后,患者接受剖腹

探查手术,术中未发现弥漫性腹膜转移(CC-0分期),遂行胃癌根治术,患者术后恢复良好。此外,Alyami等^[64]的研究表明,14.4%的患者经过姑息 PIPAC 治疗,随后符合二期 CRS 联合 HIPEC 的标准。PIPAC 既往用于晚期腹膜转移性胃癌的姑息治疗,旨在控制局部病灶,改善患者生活质量。随着对该技术的不断探索,PIPAC 有望成为 CRS 联合 HIPEC 的新辅助治疗手段。

(二) 高危腹膜转移复发风险胃癌预防性 PIPAC 治疗

2023 年,Graversen 等^[50]开展了 PIPAC-OPC4 研究,旨在评估腹腔镜 D₂ 胃切除术后预防性 PIPAC 在治疗高腹膜转移复发风险胃癌患者中的可行性和安全性。患者纳入标准包括印戒细胞癌类型、淋巴结阳性、T3 期以上,或术前腹腔灌洗细胞学阳性。此项前瞻性、随机对照的双中心研究纳入 21 例患者,其中 20 例患者在术前接受了新辅助化疗,15 例患者接受了术后辅助化疗;1 例患者术前腹腔灌洗细胞学检查阳性,PIPAC 术后所有患者腹腔灌洗细胞学检查均为阴性^[50]。因此,PIPAC 可能有助于清除胃切除术中操作导致的脱落癌细胞或初始灌洗残留的癌细胞。该研究认为,腹腔镜 D₂ 胃切除术联合 PIPAC 治疗是可行且安全的。目前,预防性 PIPAC 的疗效仍在探索中,有待进一步的临床研究证实。

(三) 腹膜转移性结直肠癌姑息性 PIPAC 治疗

1. PIPAC 单独治疗: Ellebæk 等^[56]于 2015—2019 年期间开展了两项前瞻性、单臂临床试验(NCT02320448 和 NCT03287375),评估 PIPAC 治疗晚期结直肠癌伴腹膜转移的疗效。这两项研究共纳入 24 例患者,并进行 74 次 PIPAC 手术,所有患者均接受 92 mg/m² 奥沙利铂进行 PIPAC 治疗,15 例患者完成了 3 次及以上的 PIPAC 手术;根据组织学腹膜消退评分(peritoneal regression grading scale, PRGS),10 例(67%)达到客观缓解,4 例(21%)病情稳定,另有 4 例(21%)达到完全缓解;自腹膜转移诊断之日起,患者中位生存期为 37.6 个月;自首次 PIPAC 治疗起,中位生存期为 20.5 个月;术后并发症总体轻微,且大多与 PIPAC 治疗无明确因果关系,2 例严重术后并发症分别为尿脓毒症和医源性肠穿孔^[56]。作者认为,低剂量奥沙利铂联合 PIPAC 治疗可使大多数晚期结直肠癌伴腹膜转移患者达到客观缓解。

2018 年,荷兰 Rovers 等^[57]启动一项多中心、单臂、II 期临床试验(NCT03246321),旨在评估 PIPAC-Ox 单药治疗不可切除的结直肠癌腹膜转移患者的安全性、可行性和抗肿瘤活性。该研究共纳入 20 例患者,接受了 59 次 PIPAC 治疗,其中 13 例(65%)完成了 3 次或更多次的 PIPAC 手术;97% 的患者出现了术后轻微治疗相关不良事件,以腹痛和恶心为主,共观察到 5 例(8%)严重治疗相关不良事件(腹痛、腹腔内出血、医源性气胸和一过性肝毒性),包括 1 例可能与治疗相关的死亡(不明原因的败血症);影像学评估的客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病进展率(progressive disease, PD)分别为 0 和 37%,肿瘤标志物评估为 50% 和 26%,病理学评估为 56% 和 19%,细胞学评估为 67% 和 13%,腹水评估为 56% 和 19%,肉眼可见评估均为 0;中位无进展生存期和总生存期分别为 3.5 个月和 8.0 个月^[57]。作者最终认为,对于接受 PIPAC-Ox 单药治疗的不可切除结直肠癌腹膜转移患者,轻微不良事件的发生较为常见,且可能出现严重不良事件,术后管理应重点关注腹痛、恶心和呕吐等症状。

2. PIPAC 联合全身化疗: 2016 年,Demtröder 等^[51]发表一项回顾性分析,探讨 PIPAC 联合全身化疗治疗结直肠癌腹膜转移的疗效。该研究纳入 17 例接受 PIPAC 治疗的患者,共进行 46 次 PIPAC 手术,其中 16 例患者既往接受过全身化疗,中位 PCI 为 16,术后观察到 4 例 CTCAE 3 级不良事件,未报告 CTCAE 4 级不良事件,无医院死亡;17 例患者中,有 12 例达到客观缓解,首次 PIPAC 手术后的平均生存期为 15.7 个月,认为重复 PIPAC 联合奥沙利铂可能诱导结直肠癌腹膜转移病灶消退,且毒性较低^[51]。该研究初步结果令人鼓舞,并支持开展前瞻性临床研究。

2022 年,Taibi 等^[58]发表一项回顾性多中心队列研究,旨在比较基于奥沙利铂的 PIPAC-Ox 方案联合或不联合术中静脉注射氟尿嘧啶(5-FU)和亚叶酸钙(L)的有效性和安全性。研究分为两组: PIPAC-Ox 组 101 例患者(共进行 263 次 PIPAC 治疗),PIPAC-Ox+5-FU+L 组 30 例患者(共进行 80 次 PIPAC 治疗);在安全性方面,PIPAC-Ox 组有 48 例(47.5%)出现不良反应,PIPAC-Ox+5-FU+L 组则有 13 例(43.3%)出现不良反应;在有效性方面,PIPAC-Ox+5-FU+L 组的完全组织学反应率为 27%,高于 PIPAC-Ox 组的 18%;两组患者的总生存期和

无进展生存期差异无统计学意义^[58]。作者认为, PIPAC-Ox+5-FU+L 方案在治疗不可切除的结直肠癌腹膜转移患者中的安全性和可行性, 与单用 PIPAC-Ox 方案相似。

3. PIPAC 联合靶向治疗: Siebert 等^[65]于 2021 年开展一项研究, 旨在评估 PIPAC 联合贝伐珠单抗治疗结直肠癌腹膜转移的安全性及疗效。该研究纳入 134 例腹膜转移患者, 分为 PIPAC 联合贝伐珠单抗组 (26 例, 其中 18 例原发肿瘤为结直肠癌) 和 PIPAC 单药组 (108 例), 联合贝伐珠单抗组患者的中位 PCI 评分更高 (20 比 16); 两组间术后 30 d 并发症发生率以及 III~IV 级并发症发生率差异均无统计学意义, 联合贝伐珠单抗组的主要并发症包括肠梗阻 (2 例)、血肿 (1 例) 和铂类药物严重超敏反应 (1 例), 无 30 d 内死亡病例; PIPAC 单药组则发生 6 例死亡 (5.5%)^[65]。鉴于贝伐珠单抗可能导致出血和伤口愈合延迟等不良反应, 通常在大型手术前 6~8 周停药。该研究结果提示, 贝伐珠单抗联合 PIPAC 治疗安全可行, 且耐受性良好。贝伐珠单抗联合 PIPAC 的潜在抗肿瘤益处有待进一步研究。

4. PIPAC 联合 CRS+HIPEC: 2020 年 8 月, Nissan 团队启动一项开放标签、单臂、单中心 II 期临床试验 (NCT03868228), 旨在评估 PIPAC 联合全身治疗用于结直肠癌腹膜转移患者 CRS 联合 HIPEC“术前新辅助治疗”的疗效。纳入标准包括: 年龄 ≥ 18 岁, 经组织病理学、细胞学或影像学确诊为结直肠癌腹膜转移, 体能状态良好 (ECOG 评分 < 2), 符合 CRS 和 HIPEC 的指征, 实验室指标正常, 预期生存期 > 6 个月。计划纳入 50 例患者。患者在 CRS 联合 HIPEC 前接受两次 PIPAC 治疗 (具体药物不详) 联合新辅助全身治疗。主要终点为最佳总体缓解率, 包括 PCI 变化、PIPAC 术后 RECIST v1.1 肿瘤缓解评估以及组织学退化程度。次要终点为无复发生存期。该研究目前仍在进行中。目前, 回顾性分析数据显示, 在结直肠癌伴腹膜转移患者中, PIPAC 治疗后 CRS 联合 HIPEC 的转化率为 5%~17%^[54-55, 58]。PIPAC 作为腹膜转移性结直肠癌患者潜在的新辅助治疗策略, 其促进 CRS 或 HIPEC 转化并改善预后的作用值得进一步深入研究。

(四) 高危腹膜转移复发风险结直肠癌预防性 PIPAC 治疗

2017 年 12 月, Graversen 等^[66]启动一项前瞻性、非随机、非盲、II 期队列研究 (NCT03280511), 旨在

评估 PIPAC 用于高危结肠癌患者根治性切除术后预防腹腔复发转移的疗效。纳入标准: 经根治性切除术治疗的高危结肠腺癌或印戒细胞癌患者, 包括穿孔、pT4NanyM0、pTanyNanyM1 伴根治性切除腹膜转移 (包括卵巢转移), 体能状态 0~1, 年龄 ≥ 18 岁; 患者接受两次 PIPAC 治疗, 每次间隔 4~6 周, 药物为奥沙利铂 (92 mg/m²); 主要终点为根治性切除术后 36 个月腹膜复发率, 通过胸腹部增强 CT 扫描评估; 次要终点包括: 单次 PIPAC 治疗后腹腔灌洗细胞学由阳性转为阴性的例数, 两次辅助 PIPAC 治疗的完成率, 治疗相关毒性和并发症发生率以及 1、3 和 5 年的无复发生存率及总生存率^[66]。该研究目前仍在进行中, 预计于 2027 年结束。研究者预期 PIPAC 辅助治疗可使高危结肠癌患者腹膜转移的绝对风险降低 15%, 并可能提高生存率。此外, 对于腹腔灌洗液中检测到腹腔游离癌细胞的患者, PIPAC 可能使腹腔游离癌细胞状态由阳性转为阴性。

三、未来发展方向与展望

(一) 新技术与新药物的探索

1. 静电沉淀加压腹腔气溶胶化疗 (electrostatic precipitation PIPAC, ePIPAC): 与 HIPEC 相比, PIPAC 将化疗药物雾化成气溶胶, 但由于颗粒大小和肿瘤组织的异质性, 药物在腹腔内并非完全均匀分布。为进一步优化 PIPAC 药物分布, 2016 年引入了静电沉积技术, 即 ePIPAC。ePIPAC 通过施加外部静电场, 产生额外作用力以克服重力和气流阻力, 从而优化药物在腹腔内的分布。ePIPAC 的可行性和安全性已在动物实验中得到初步验证。2016 年, ePIPAC 首次应用于人体临床试验, 后续研究进一步证实了其安全性和可行性^[67-69]。

2. 热疗加压腹腔内气溶胶化疗 (hyperthermic PIPAC, hPIPAC): HIPEC 已被广泛应用于腹膜转移癌的腹腔内治疗。热疗可通过影响细胞膜和细胞核、改变细胞代谢等多种机制诱导肿瘤细胞毒性^[70]。2016 年, Jung 等^[71]提出将 PIPAC 与热疗结合, 即 hPIPAC。hPIPAC 已在离体动物模型中展现出了良好的安全性和可行性^[72-73]。2024 年, Kockelmann 等^[74]公布了全身热加压腹腔气溶胶化疗 (whole-body hyperthermia PIPAC, WBH-PIPAC) 的临床研究数据, 该研究纳入 28 例患者, 其中 27 例共接受 50 次 WBH-PIPAC 治疗, 术后未发生 III~V 级并发症, 提示该疗法具有良好的安全性和可行性。

3. 旋转加压腹腔气溶胶化疗 (rotational intraperitoneal aerosol chemotherapy, RIPAC): 如前所述, 药物分布不均匀是 PIPAC 的主要局限性之一, 这可能与喷嘴位置 (通常位于肿瘤组织外周) 及药物穿透深度不足有关。为克服这一局限性, Bachmann 等^[72] 开发了旋转 PIPAC 给药系统 (RIPAC), 通过旋转喷嘴和改变喷雾方向以优化药物分布。一项在模拟人体的猪模型中开展的研究比较了 PIPAC 和 RIPAC 的药物分布情况, 结果显示, RIPAC 喷洒亚甲蓝后, 肉眼可见腹腔内染色范围更广, 在腹腔的大部分区域, RIPAC 的组织药物浓度和药物渗透深度均高于 PIPAC^[75]。进一步的安全性研究表明, 使用顺铂和紫杉醇进行 RIPAC 治疗未观察到明显的肝肾毒性^[76]。

4. 纳米颗粒递药系统: 纳米颗粒治疗腹膜转移癌的基本原理在于利用其在腹膜腔内实现更长效的抗肿瘤治疗^[77]。Van de Sande 等^[78] 探讨了纳米颗粒白蛋白结合紫杉醇 (Nab-PTX) 在 ePIPAC 给药中的应用, 研究显示, 高压雾化不会引起纳米颗粒的聚集或解体, 且 ePIPAC 可提升腹腔雾化纳米颗粒的空间分布和组织摄取。纳米颗粒作为新型药物递送系统及其在癌症诊疗中的应用已成为当前研究热点^[79-81]。

鉴于传统高压注射泵系统存在工作压力起效缓慢和药物泄漏等风险, 本中心联合高校及企业研发了一种新型加压气溶胶给药系统^[82]。该系统由一体化雾化器 (JL-WP 10-2.2) 和高压蠕动泵 (专利号: ZL202310085133.2) 组成, 并经体外及体内测试验证, 结果显示, 其具有工作压力起效快、安全压力范围广、理想的粒径分布、广泛的喷雾覆盖范围以及良好的药物渗透和分布等特性。目前, 一项由本中心作为主要研究者发起的多中心、前瞻性、单臂临床研究正在进行中 (NCT06743867)。该研究旨在验证该新型系统开展 PIPAC 治疗腹膜转移癌的安全性和有效性^[83]。

(二) 多学科综合治疗模式

对于 PIPAC 的实施, 多学科诊疗 (multidisciplinary team, MDT) 至关重要。外科专家负责评估手术可行性及安全性, 肿瘤内科专家负责化疗药物的选择和剂量调整, 影像科专家通过影像学检查评估转移癌的大小、位置和转移, 病理科医生提供病理诊断, 护理团队负责患者的全程护理。MDT 协作模式可充分发挥各学科的专业优势, 为患者制定更全面和个

体化的治疗方案, 提高治疗的精准度和疗效, 并降低药物不良反应, 改善患者的预后和生活质量。未来研究应进一步优化 MDT 协作流程及各学科职责, 并加强团队培训与交流。

(三) 高质量临床试验

PIPAC 作为一种新型腹腔内治疗技术, 其安全性和有效性需经严格的临床试验验证。高质量的临床试验可确保数据的准确性和可靠性, 为 PIPAC 的临床应用提供强有力的证据支持。目前, PIPAC 的临床研究主要为单中心或小样本的 I、II 期试验, 缺乏大规模、随机对照试验的数据支持。此外, 不同研究中 PIPAC 的治疗方案 (包括药物选择、剂量、治疗频率、给药压力和雾化时间等) 存在差异, 其长期疗效和安全性数据仍较为有限。标准化的治疗方案和疗效评估指标, 对于比较不同研究的结果和指导临床实践至关重要。因此, 未来需开展多中心、大样本的随机对照试验, 制定标准化的 PIPAC 治疗方案, 以提供更高级别的循证医学证据, 明确 PIPAC 在不同肿瘤类型中的疗效和安全性, 并探索潜在的预测疗效的生物标志物, 从而推动 PIPAC 的个体化治疗。

结论 现有临床研究数据表明, PIPAC 在晚期腹膜转移性胃肠道肿瘤患者的治疗中展现出了良好的可行性、安全性及有效性, 并具备低全身毒性的优势, 有助于维持或改善患者的生活质量。此外, PIPAC 可能有助于部分晚期腹膜癌患者获得 CRS 联合 HIPEC 的根治性治疗机会。然而, PIPAC 的广泛临床应用仍面临诸多挑战, 包括技术标准、适应证的优化、疗效评估方法的创新以及高质量循证医学证据的获取。未来, 需加强多中心合作, 并结合精准医学策略, 进一步推动 PIPAC 技术的发展与应用。鉴于我国腹膜转移癌患者基数较大, 合理引进和应用 PIPAC 技术, 并基于中国人群特征制定相应的诊疗规范, 是未来临床研究的重要方向; 同时, 加强与国外成熟的 PIPAC 治疗中心交流, 学习先进经验, 拓展前沿视野, 并积极参与国际合作研究, 对推动我国 PIPAC 技术的发展和临床应用至关重要。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI:10.1016/j.jncc.2024.01.006.

- [2] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024,74(3):229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [3] Yang R, Su YD, Ma R, et al. Clinical epidemiology of peritoneal metastases in China: the construction of professional peritoneal metastases treatment centers based on the prevalence rate[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2023, 49(1):173-178. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.08.023.
- [4] Mikuła-Pietrasik J, Uruski P, Tykarski A, et al. The peritoneal "soil" for a cancerous "seed": a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018,75(3):509-525. DOI: 10.1007/s00018-017-2663-1.
- [5] Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors[J]. *Int J Cancer*, 2014,134(3):622-628. DOI: 10.1002/ijc.28373.
- [6] Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, et al. Rates and patterns of recurrence after curative intent resection for gastric cancer: a United States multi-institutional analysis[J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 219(4): 664-675. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.03.062.
- [7] Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study[J]. *Int J Cancer*, 2011,128(11):2717-2725. DOI: 10.1002/ijc.25596.
- [8] Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2012,99(5):699-705. DOI: 10.1002/bjs.8679.
- [9] Foster JM, Zhang C, Rehman S, et al. The contemporary management of peritoneal metastasis: a journey from the cold past of treatment futility to a warm present and a bright future[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 49-71. DOI: 10.3322/caac.21749.
- [10] Sgarbura O, Eveno C, Alyami M, et al. Consensus statement for treatment protocols in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) [J]. *Pleura Peritoneum*, 2022,7(1):1-7. DOI: 10.1515/pp-2022-0102.
- [11] Folprecht G, Köhne CH, Lutz MP. Systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. *Cancer Treat Res*, 2007,134:425-440. DOI: 10.1007/978-0-387-48993-3_28.
- [12] Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(3):263-267. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.1039.
- [13] 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.
- [14] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FL0T3 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(9): 1237-1244. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.
- [15] Ruiz Hispán E, Pedregal M, Cristobal I, et al. Immunotherapy for peritoneal metastases from gastric cancer: rationale, current practice and ongoing trials [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(20): 4649. DOI: 10.3390/jcm10204649.
- [16] Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia [J]. *Lancet Oncol*, 2004, 5(4): 219-228. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01425-1.
- [17] Esquis P, Consolo D, Magnin G, et al. High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis[J]. *Ann Surg*, 2006,244(1):106-112. DOI: 10.1097/01.sla.0000218089.61635.5f.
- [18] Dodson RM, Kuncewitch M, Votanopoulos KI, et al. Techniques for cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(8):2152-2158. DOI: 10.1245/s10434-018-6336-6.
- [19] Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016,22(3):1114-1130. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1114.
- [20] Eng OS, Turaga KK. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in metastatic colorectal cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2019, 119(5): 613-615. DOI: 10.1002/jso.25438.
- [21] Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(7): 480-487. DOI: 10.1093/jnci/89.7.480.
- [22] Park SJ, Lee EJ, Lee HS, et al. Development of rotational intraperitoneal pressurized aerosol chemotherapy to enhance drug delivery into the peritoneum[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1179-1187. DOI: 10.1080/10717544.2021.1937382.
- [23] Khosrawipour V, Khosrawipour T, Kern AJ, et al. Distribution pattern and penetration depth of doxorubicin after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in a postmortem swine model[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(11): 2275-2280. DOI: 10.1007/s00432-016-2234-0.
- [24] Khosrawipour V, Khosrawipour T, Diaz-Carballo D, et al. Exploring the Spatial Drug Distribution Pattern of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016,23(4):1220-1224. DOI: 10.1245/s10434-015-4954-9.
- [25] Solass W, Kerb R, Mürdter T, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014,21(2): 553-559. DOI: 10.1245/s10434-013-3213-1.
- [26] Tan HL, Kim G, Charles CJ, et al. Safety, pharmacokinetics and tissue penetration of PIPAC paclitaxel in a swine model[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021,47(5):1124-1131. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.06.031.
- [27] Reymond MA, Hu B, Garcia A, et al. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator[J]. *Surg Endosc*, 2000, 14(1): 51-55. DOI: 10.1007/s004649900010.

- [28] Solass W, Hetzel A, Nadiradze G, et al. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device[J]. *Surg Endosc*, 2012, 26(7): 1849-1855. DOI: 10.1007/s00464-012-2148-0.
- [29] Solass W, Herbette A, Schwarz T, et al. Therapeutic approach of human peritoneal carcinomatosis with Dbait in combination with capnoperitoneum: proof of concept [J]. *Surg Endosc*, 2012, 26(3): 847-852. DOI: 10.1007/s00464-011-1964-y.
- [30] Kurtz F, Struller F, Horvath P, et al. Feasibility, safety, and efficacy of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal metastasis: a registry study[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2018, 2018: 2743985. DOI: 10.1155/2018/2743985.
- [31] Raoof M, Malhotra G, Kohut A, et al. PIPAC for the treatment of gynecologic and gastrointestinal peritoneal metastases: technical and logistic considerations of a phase 1 trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(1): 175-185. DOI: 10.1245/s10434-021-10505-0.
- [32] Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(7): e368-e377. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30318-3.
- [33] Mortensen MB, Casella F, Düzgün Ö, et al. Second annual report from the ISSPP PIPAC database[J]. *Pleura Peritoneum*, 2023, 8(4): 141-146. DOI: 10.1515/pp-2023-0047.
- [34] 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.
- [35] Khomyakov V, Ryabov A, Ivanov A, et al. Bidirectional chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis combining intravenous XELOX with intraperitoneal chemotherapy with low-dose cisplatin and Doxorubicin administered as a pressurized aerosol: an open-label, Phase-2 study (PIPAC-GA2) [J]. *Pleura Peritoneum*, 2016, 1(3): 159-166. DOI: 10.1515/pp-2016-0017.
- [36] Nadiradze G, Giger-Pabst U, Zieren J, et al. Pressurized Intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) with low-dose cisplatin and doxorubicin in gastric peritoneal metastasis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2016, 20(2): 367-373. DOI: 10.1007/s11605-015-2995-9.
- [37] Struller F, Horvath P, Solass W, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with low-dose cisplatin and doxorubicin (PIPAC C/D) in patients with gastric cancer and peritoneal metastasis: a phase II study [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919846402. DOI: 10.1177/1758835919846402.
- [38] Ellebæk SB, Graversen M, Detlefsen S, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) of peritoneal metastasis from gastric cancer: a descriptive cohort study[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2020, 37(2): 325-332. DOI: 10.1007/s10585-020-10023-5.
- [39] Gockel I, Jansen-Winkel B, Haase L, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in gastric cancer patients with peritoneal metastasis (PM): results of a single-center experience and register study[J]. *J Gastric Cancer*, 2018, 18(4): 379-391. DOI: 10.5230/jgc.2018.18.e37.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Feldbrügge L, Gronau F, Brandl A, et al. Systemic chemotherapy including ramucirumab in combination with pressurized intra-peritoneal aerosol chemotherapy is a safe treatment option for peritoneal metastasis of gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 610572. DOI: 10.3389/fonc.2020.610572.
- [44] Horvath P, Yurttas C, Baur I, et al. Current medical care situation of patients in germany undergoing pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(6): 1443. DOI: 10.3390/cancers14061443.
- [45] Khomyakov V, Ryabov A, Utkina A, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) combining with standard systemic chemotherapy in primary and recurrent gastric cancer (GC) with peritoneal carcinomatosis (PC): results of 214 procedures in 94 patients from case-control study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019, 45(2): e77-e78. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.10.281.
- [46] Reymond MA, Giger-Pabst U, Solass W, et al. First clinical experience with pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in patients with gastric cancer and peritoneal carcinomatosis[J]. *Surg Endosc*. 2014, 28: S36. DOI: 10.1007/s00464-014-3483-0.
- [47] Tidadini F, Abba J, Quesada JL, et al. Effect of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy on the survival rate of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2022, 53(4): 971-979. DOI: 10.1007/s12029-021-00698-8.
- [48] Santullo F, Ferracci F, Abatini C, et al. Gastric cancer with peritoneal metastases: a single center outline and comparison of different surgical and intraperitoneal treatments[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2023, 408(1): 437. DOI: 10.1007/s00423-023-03163-1.
- [49] Kryh-Jensen CG, Frstrup CW, Ainsworth AP, et al. What is long-term survival in patients with peritoneal metastasis from gastric, pancreatic, or colorectal cancer? A study of patients treated with systemic chemotherapy and pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) [J]. *Pleura Peritoneum*, 2023, 8(4): 147-155. DOI: 10.1515/pp-2023-0038.
- [50] Graversen M, Rouvelas I, Ainsworth AP, et al. Feasibility and safety of laparoscopic D2 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.
- [51] Demtröder C, Solass W, Zieren J, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin in colorectal peritoneal metastasis[J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18(4):364-371. DOI: 10.1111/codi.13130.
- [52] Hübner M, Somashekhar SP, Teixeira Farinha H, et al. treatment response after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal metastases of colorectal origin[J]. *Ann Surg Open*, 2022, 3(4): e203. DOI: 10.1097/AS9.000000000000203.
- [53] Gockel I, Jansen-Winkeln B, Haase L, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with peritoneal metastasized colorectal, appendiceal and small bowel cancer[J]. *Tumori*, 2020, 106(1): 70-78. DOI: 10.1177/0300891619868013.
- [54] Tabchouri N, Buggisch J, Demtröder CR, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for colorectal peritoneal metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(9): 5275-5286. DOI: 10.1245/s10434-020-09508-0.
- [55] Raoof M, Whelan RL, Sullivan KM, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy (PIPAC) in colorectal and appendiceal cancer with peritoneal metastases: results of a multicenter phase I trial in the USA[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(12): 7814-7824. DOI: 10.1245/s10434-023-13941-2.
- [56] Ellebæk SB, Graversen M, Detlefsen S, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) -directed treatment of peritoneal metastasis in end-stage colorectal cancer patients[J]. *Pleura Peritoneum*, 2020, 5(2): 20200109. DOI: 10.1515/pp-2020-0109.
- [57] Rovers KP, Wassenaar E, Lurvink RJ, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (Oxaliplatin) for unresectable colorectal peritoneal metastases: a multicenter, single-arm, phase II trial (CRC-PIPAC)[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(9):5311-5326. DOI: 10.1245/s10434-020-09558-4.
- [58] Taibi A, Sgarbura O, Hübner M, et al. Feasibility and safety of oxaliplatin-based pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with or without intraoperative intravenous 5-fluorouracil and leucovorin for colorectal peritoneal metastases: a multicenter comparative cohort study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(8): 5243-5251. DOI: 10.1245/s10434-022-11577-2.
- [59] Ramos Arias G, Sindayigaya R, Ouaisi M, et al. Safety and feasibility of high-pressure/high-dose pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (HP/HD-PIPAC) for primary and metastatic peritoneal surface malignancies [J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(4): 2497-2505. DOI: 10.1245/s10434-022-12698-4.
- [60] Kyle P, Perry K, Moutadjer A, et al. UK trial of pressurised intraperitoneal aerosolised chemotherapy (PIPAC) with oxaliplatin for colorectal cancer peritoneal metastases (NCT03868228) [J]. *Pleura Peritoneum*, 2023, 8(4): 157-165. DOI: 10.1515/pp-2023-0008.
- [61] Sundar R, Chia D, Zhao JJ, et al. Phase I PIANO trial-PIPAC-oxaliplatin and systemic nivolumab combination for gastric cancer peritoneal metastases: clinical and translational outcomes[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(9):103681. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103681.
- [62] Girshally R, Demtröder C, Albayrak N, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1): 253. DOI: 10.1186/s12957-016-1008-0.
- [63] Nowacki M, Grzanka D, Zegarski W. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy after misdiagnosed gastric cancer: Case report and review of the literature[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(19): 2130-2136. DOI: 10.3748/wjg.v24.i19.2130.
- [64] 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.
- [65] Siebert M, Alyami M, Mercier F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in association with systemic chemotherapy and bevacizumab, evaluation of safety and feasibility. A single center comparative study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(1): 139-142. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.03.021.
- [66] Graversen M, Detlefsen S, Fristrup C, et al. Adjuvant pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in resected high-risk colon cancer patients - study protocol for the PIPAC-OPC3 Trial. A prospective, controlled phase 2 Study[J]. *Pleura Peritoneum*, 2018, 3(2):20180107. DOI: 10.1515/pp-2018-0107.
- [67] Kakchekeeva T, Demtröder C, Herath NI, et al. In vivo feasibility of electrostatic precipitation as an adjunct to pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (ePIPAC) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(Suppl 5): 592-598. DOI: 10.1245/s10434-016-5108-4.
- [68] Reymond M, Demtroeder C, Solass W, et al. Electrostatic precipitation pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (ePIPAC): first in-human application[J]. *Pleura Peritoneum*, 2016, 1(2): 109-116. DOI: 10.1515/pp-2016-0005.
- [69] Taibi A, Teixeira Farinha H, Durand Fontanier S, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy enhanced by electrostatic precipitation (ePIPAC) for patients with peritoneal metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(7):3852-3860. DOI: 10.1245/s10434-020-09332-6.
- [70] Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2002, 43(1): 33-56. DOI: 10.1016/s1040-8428(01)00179-2.
- [71] Jung do H, Son SY, Oo AM, et al. Feasibility of hyperthermic pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy in a porcine model[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(10): 4258-4264. DOI: 10.1007/s00464-015-4738-0.
- [72] Bachmann C, Sautkin I, Nadiradze G, et al. Technology development of hyperthermic pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (hPIPAC) [J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(11):6358-6365. DOI: 10.1007/s00464-021-08567-y.
- [73] Min SH, Yoo M, Hwang D, et al. Hyperthermic pressurized intraperitoneal aerosol drug delivery system in a large animal model: a feasibility and safety study[J]. *Surg Endosc*, 2024, 38(4): 2062-2069. DOI: 10.1007/s00464-024-10702-4.
- [74] Kockelmann F, Giger-Pabst U, Ouaisi M, et al. First

- clinical safety and feasibility data of whole-body hyperthermia pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (WBH-PIPAC) for peritoneal surface malignancies[J]. *Anticancer Res*, 2024, 44(7): 3043-3050. DOI: 10.21873/anticancer.17117.
- [75] Mun J, Park SJ, Kim HS. Rotational intraperitoneal pressurized aerosol chemotherapy in a porcine model[J]. *Gland Surg*, 2021, 10(3): 1271-1275. DOI: 10.21037/gs-2019-ursoc-11.
- [76] Park SJ, Lee EJ, Seol A, et al. Rotational intraperitoneal pressurized aerosol chemotherapy with paclitaxel and cisplatin: pharmacokinetics, tissue concentrations, and toxicities in a pig model[J]. *J Gynecol Oncol*, 2022, 33(5): e56. DOI: 10.3802/jgo.2022.33.e56.
- [77] Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle delivery of cancer drugs[J]. *Annu Rev Med*, 2012, 63: 185-198. DOI: 10.1146/annurev-med-040210-162544.
- [78] Van de Sande L, Rahimi-Gorji M, Giordano S, et al. Electrostatic intraperitoneal aerosol delivery of nanoparticles: proof of concept and preclinical validation [J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(16): e2000655. DOI: 10.1002/adhm.202000655.
- [79] Fleten KG, Hyldbakk A, Einen C, et al. Alginate microsphere encapsulation of drug-loaded nanoparticles: a novel strategy for intraperitoneal drug delivery[J]. *Mar Drugs*, 2022, 20(12): 744. DOI: 10.3390/md20120744.
- [80] Robella M, Vaira M, Argenziano M, et al. Exploring the use of pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx®) as pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 669. DOI: 10.3389/fphar.2019.00669.
- [81] Shariati M, Willaert W, Ceelen W, et al. Aerosolization of nanotherapeutics as a newly emerging treatment regimen for peritoneal carcinomatosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): 906. DOI: 10.3390/cancers11070906.
- [82] Li R, Fan Q, Lin X, et al. A novel nebulized drug delivery system based on an innovative high-pressure peristaltic pump available applied to pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy[J]. *J Gastrointestinal Oncology*, 2025, 16(1): 234-248. DOI: 10.21037/jgo-2024-1009.
- [83] Gu W, Xu Y, Chen X, et al. Characteristics of clinical trials for non-small cell lung cancer therapeutic vaccines registered on ClinicalTrials.gov[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 936667. DOI: 10.3389/fimmu.2022.936667.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

在本刊发表的论文中可直接使用的英文缩写名词

- | | |
|-------------------|-------------------|
| AEG(食管胃结合部腺癌) | NOTES(经自然腔道内镜手术) |
| AJCC(美国癌症联合委员会) | MRI(磁共振成像) |
| ASA(美国麻醉医师协会) | MDT(多学科综合治疗协作组) |
| ASCO(美国临床肿瘤协会) | NCCN(美国国立综合癌症网络) |
| BMI(体质指数) | NIH(美国国立卫生院) |
| CEA(癌胚抗原) | NK细胞(自然杀伤细胞) |
| CI(置信区间) | OS(总体生存率) |
| CSCO(中国临床肿瘤学会) | OR(比值比) |
| DFS(无病生存率) | PET(正电子发射断层显像术) |
| DNA(脱氧核糖核酸) | PFS(无进展生存率) |
| EMR(内镜黏膜切除术) | PPH(吻合器痔上黏膜环切钉合术) |
| ERAS(加速康复外科) | RCT(随机对照试验) |
| ESD(内镜黏膜下剥离术) | RNA(核糖核酸) |
| ESMO(欧洲肿瘤内科学会) | ROC曲线(受试者工作特征曲线) |
| EUS(内镜超声检查术) | RR(相对危险度) |
| FDA(美国食品药品监督管理局) | PCR(聚合酶链反应) |
| GIST(胃肠间质瘤) | taTME(经肛全直肠系膜切除术) |
| HR(风险比) | TME(全直肠系膜切除术) |
| ICU(重症监护病房) | TNF(肿瘤坏死因子) |
| Ig(免疫球蛋白) | UICC(国际抗癌联盟) |
| IL(白细胞介素) | VEGF(血管内皮生长因子) |
| ISR(经括约肌间切除术) | WHO(世界卫生组织) |
| NOSES(经自然腔道取标本手术) | |