

腹腔内常温联合全身治疗(NIPS)在胃癌腹膜转移治疗中的应用——日本经验

北山丈二¹ 石神浩德² 山口博纪¹

¹自治医科大学胃肠外科,日本栃木县 329-0498;²东京大学化疗科,日本东京 113-8654

通信作者:北山丈二,Email:kitayama@jichi.ac.jp

译者:陆晟(上海交通大学医学院附属瑞金医院普通外科)

审校:严超(上海交通大学医学院附属瑞金医院普通外科) 朱正纲(上海交通大学医学院附属瑞金医院普通外科)

【摘要】 尽管靶向治疗取得了进展,但由于“血浆-腹膜屏障”限制了全身治疗的药物向腹膜病灶的输送,胃癌腹膜转移患者的预后仍然较差。腹腔内注射紫杉醇(PTX)通过增强药物在腹膜病灶中的滞留和渗透,提供了药代动力学上的优势。腹腔内常温联合全身治疗(NIPS)是日本在20年前开发的一种治疗策略,通过腹腔化疗输液港反复输注PTX并结合全身治疗,目前被认为是管理胃癌腹膜转移的最有效治疗方法之一。本述评概述了该治疗策略的理论基础和临床结果。

【关键词】 胃肿瘤; 腹膜转移; 腹腔内化疗; 腹腔内常温联合全身治疗(NIPS); 紫杉醇

Normothermic intraperitoneal and systemic treatment (NIPS) for gastric cancer with peritoneal metastasis: Japanese experience

Kitayama Joji¹, Ishigami Hironori², Yamaguchi Hironori¹

¹Department of Gastrointestinal Surgery, Jichi Medical University, 329-0498 Japan; ²Department of Chemotherapy, University of Tokyo, 113-8654 Japan

Corresponding author: Joji Kitayama, Email: kitayama@jichi.ac.jp

【Abstract】 Despite advances in targeted therapies, the prognosis for patients with peritoneal metastases (PM) from gastric cancer remains poor, due to the "blood-peritoneal barrier," which limits delivery of systemically administered drugs to peritoneal lesions. Intraperitoneal (IP) administration of paclitaxel (PTX) offers pharmacokinetic advantages by enhancing drug retention and infiltration in peritoneal lesions. Normothermic intraperitoneal and systemic chemotherapy (NIPS), developed in Japan two decades ago, combines repeated IP infusion of PTX via an intraperitoneal access port with systemic chemotherapy, and is currently regarded as one of the most effective treatment modalities for managing PM from gastric cancer. This review provides an overview of the theoretical rationale and clinical outcomes associated with this treatment strategy.

【Key words】 Stomach neoplasms; Peritoneal metastasis; Intraperitoneal chemotherapy; Normothermic intraperitoneal and systemic treatment (NIPS); Paclitaxel

腹膜转移(peritoneal metastasis, PM)是胃癌患者中最常见的转移和复发类型,尤其在恶性程度较高的硬癌亚型中更为突出。胃癌PM被认为是影响患者预后的关键因素,临床指南目前建议其治疗使

用全身化疗^[1-3]。然而,由于“血浆-腹膜屏障”的存在,抗癌药物通过全身给药很难在腹膜内积聚,导致对腹膜病灶的治疗效果有限^[4]。即使引入了纳武利尤单抗等新药,PM患者的预后依然不理想,整

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250319-00109

收稿日期 2025-03-19 本文编辑 卜建红

引用本文:北山丈二,石神浩德,山口博纪. 腹腔内常温联合全身治疗(NIPS)在胃癌腹膜转移治疗中的应用——日本经验[J]. 中华胃肠外科杂志, 2025, 28(5): 487-492. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250319-00109.



体生存期也没有明显延长^[5]。此外,针对胃癌 PM 患者评估全身化疗效果的前瞻性临床试验非常少。总体来看,这类患者的中位生存期(median survival time, MST)大约只有 1 年^[6-13]。

为了解决这一问题,腹腔内(intraperitoneal, IP)输注抗癌药物成为一种新思路。这种方法旨在提高腹腔内肿瘤细胞的药物暴露量和作用时间,同时减少全身毒性。但它的效果会受到药物分子量、电荷和溶解度等生物物理因素的影响^[14-15]。研究发现,高温可以增强药物的细胞毒性,并帮助药物更好地渗透到组织中^[16]。基于此,西方国家常采用高温腹腔内化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)联合细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)治疗多种恶性肿瘤引起的 PM^[17]。这种方法在假黏液瘤、间皮瘤、卵巢癌和结直肠癌患者中效果显著。但临床研究表明,HIPEC 对胃癌 PM 患者的疗效相对有限,这可能与胃癌本身更高的恶性程度有关^[18-20]。

紫杉醇(paclitaxel, PTX)是一种特殊药物,它不溶于水,需通过特定配方(聚氧乙烯蓖麻油和乙醇, Taxol®)溶解,形成较大的颗粒(直径 10~12 nm)。因此,PTX 主要通过淋巴系统吸收,使得腹腔内给药后能维持较高的药物浓度^[15,21-22]。动物实验证实,PTX 能直接渗透到腹膜结节表面,针对性地破坏外围癌细胞^[23-24]。

考虑到 PTX 的这些独特药代动力学特点,即使在常温条件下,局部 IP 给药也能显著提高治疗效果。更重要的是,PTX 多次输注后很少引起腹膜粘连(粘连会严重阻碍药物扩散到 PM 病灶),而这一优势可能源于其强烈的抗增殖作用。因此,我们提出了一种新策略:通过 IP 化疗输液港反复输注 PTX,并结合全身化疗。本文将这一方法命名为腹腔内常温联合全身治疗(normothermic intraperitoneal and systemic treatment, NIPS)。需要说明的是,尽管“NIPS”这一缩写最初用于新辅助腹腔内(和全身)化疗,但在这里它代表了一种新的治疗方式^[25]。

一、NIPS 治疗胃癌 PM 的临床试验结果

近年来,临床研究表明,NIPS 在治疗胃癌 PM 方面显示出一定的疗效,相关研究也在持续进行,以进一步验证其有效性和安全性(附表 1)。以下将详细介绍相关临床试验的结果,特别是日本 Phoenix-GC 试验和中国 DRAGON-01 试验的发现,同时总结其疗效和安全性数据。

1. Phoenix - GC 试验^[26]: 一项代表性研究。Phoenix-GC 试验是一项在日本开展的多中心随机 III 期临床研究,旨在比较腹腔内紫杉醇(IP-PTX)与替吉奥(S-1)+顺铂(CDDP)治疗的效果。该试验由 20 家日本医疗机构参与,患者招募历时两年。最终,183 例患者被随机分配,其中 122 例进入 IP-PTX 组,61 例进入 S-1+CDDP 组。经过两年的随访观察,研究发现:(1)IP-PTX 组的 MST 比对照组延长了 2.5 个月,但全分析集(full analysis set, FAS)结果差异未达到统计学意义(分层 Log-rank 检验: $P=0.08$; Cox 回归分析风险比: 0.72)。(2)在 S-1+CDDP 组中,61 例患者中有 50 例纳入生存分析,其中 6 例患者因放弃标准治疗并转而接受 IP-PTX 治疗被排除。按研究方案(per-protocol, PP)分析后,IP-PTX 组的生存期显著延长(风险比: 0.64, $P=0.022$)。(3)IP-PTX 组入组时腹水患者比例较高,可能影响结果的公平性。通过敏感性分析调整腹水量后,IP-PTX 组生存率显著优于对照组(Cox 回归分析: $P=0.0079$; 风险比: 0.59)。此外,在 FAS 中,IP-PTX 组的 3 年生存率也显著更高(分层 Log-rank 检验: $P=0.034$, 风险比: 0.68)。这些结果表明,由于部分患者未严格遵守治疗方案以及基线特征(如腹水量)的差异,分析可能低估了 IP-PTX 的实际疗效。

2. DRAGON-01 试验与其他研究:除了 Phoenix-GC 试验,亚洲多个国家还开展了多项 II 期试验,评估 NIPS 在胃癌 PM 患者中的效果。尽管这些研究的 IP-PTX 剂量和全身化疗方案有所不同,但患者的 MST 普遍在 14.6~25.8 个月之间(附表 1)。

2025 年 1 月, ASCO-GI 会议上公布了中国 DRAGON-01 试验的最终结果,该试验比较了 S-1+PTX 全身给药与 S-1+PTX 全身联合 IP 给药的疗效,结果显示,包含 IP-PTX 的联合治疗组在生存期上显著优于对照组,进一步支持了 NIPS 的临床价值^[27]。

3. 安全性评估:多项研究对反复使用 IP-PTX 的安全性进行了评估,结果表明,其毒性总体可控:(1)血液学毒性:3~4 级中性粒细胞减少的发生率为 21%~50%^[26,28-32]。(2)非血液学毒性:相对少见,且无治疗相关死亡报告。腹痛(通常被认为是 IP 化疗的剂量限制性毒性)发生率低,可能与 IP-PTX 剂量较低有关。(3)与常规化疗的比较:两项 III 期试验(phoenix-GC 和 DRAGON-01)显示,NIPS 与常规全身化疗相比,系统毒性无显著增加^[26-27]。(4)并发

症:腹腔内通路端口放置可能导致感染或梗阻,发生率为 20.6%~22.9%^[33-34]。长期治疗中还可能出现肠道或阴道痿等罕见并发症,但这些问题通常可通过保守治疗控制,未见严重病例报告。

二、NIPS 的实施策略

在胃癌 PM 的患者中,IP-PTX 的给药途径通常在腹腔镜探查期间建立。手术时,医生会将化疗输液港植入皮下,导管尖端放置在 Douglas 窝(即女性患者的直肠子宫陷凹或男性患者的直肠膀胱陷凹),导管沿骨盆内的弧形路径布置,以确保药物均匀分布于腹腔内。为评估腹膜播散的程度,医生会使用腹膜癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)评分,这是一种标准化的量化工具,可帮助判断病情的严重程度及治疗的可行性。IP-PTX 通常与全身化疗联合使用,剂量范围为 20~100 mg/m²,具体剂量根据患者个体情况和研究方案确定。给药流程:先输注 1L 生理盐水以清洁并准备腹腔环境;随后输注 1L 含有 PTX 的生理盐水。该过程在每 3 周 1 个周期的第 1 天和第 8 天进行。

在完成多个疗程的 IP-PTX 治疗后,予以二次腹腔镜检查以评估治疗效果。如果腹膜播散得到有效控制,例如病变完全消退或腹腔细胞学检查结果转为阴性,患者可接受转化性胃切除术,即将治疗目标从姑息性转为根治性。术后,尽量沿用术前相同的化疗方案,以巩固疗效。研究表明,接受转化性胃切除术的患者预后较好,其 MST 可达 30.5~40.5 个月^[31,35]。

对于伴有大量腹水的患者,治疗流程有所不同:(1)使用抽吸套件进行腹腔穿刺,抽出腹水。(2)采用浓缩腹水过滤回输疗法(concentrated ascites reinfusion therapy, CART),将腹水过滤后,将其中的有用成分回输体内以减轻患者负担。(3)开始 IP-PTX 联合治疗。如果治疗成功控制了腹水,则适当的时机进行腹腔镜探查并植入腹腔化疗输液港,从而为这一严重病情带来更好的临床效果^[36]。

三、NIPS 的未来方向

全球范围内已开展多项 II 期临床研究,旨在评估 IP-PTX 对胃癌 PM 的治疗效果。这些研究显示,当 IP-PTX 的剂量在 20~60 mg/m² 之间时,可以安全地与多种全身化疗方案联合使用。不过,目前 IP-PTX 的最佳剂量尚未明确,这也是未来研究亟需解决的核心问题之一。近年来,胃癌治疗领域引入了多种新型分子靶向药物,例如针对 HER2、PD-

1 和 Claudin18.2 的疗法,这些药物已在临床中得到应用^[37-38]。未来研究应进一步探索 IP-PTX 与这些新型疗法结合的可能性,以期显著提升整体治疗效果。

目前,决定是否实施转化性胃切除术(即将治疗目标从姑息性转向根治性)的依据主要包括以下 3 点:(1)通过二次腹腔镜检查确认腹膜病变得得到有效控制;(2)腹膜细胞学检查结果反复阴性;(3)无腹膜外转移。然而,关于转化手术的理想对象、最佳手术时机以及具体手术方式的选择,仍需更多研究来进一步明确。已有研究表明,在二次腹腔镜检查时,通过检测腹膜灌洗液中的 CEA mRNA 水平,可以有效预测转化手术对患者生存期的潜在影响,这一指标具有重要参考价值^[39]。

NIPS 治疗策略不仅能显著缩小肉眼可见的肿瘤,还可能对腹腔内的微转移(如孤立肿瘤细胞)产生更强的抑制作用。研究发现,接受 IP-PTX 治疗后,腹膜细胞学检查转阴的比例高达 71%~97%,这一结果在以往的治疗方法中极为罕见;这表明,IP-PTX 在控制腹膜微转移方面展现出巨大潜力,或可作为 POCY1 胃癌患者(即无明显腹膜转移但腹腔细胞学阳性)的理想治疗选择^[40]。

除了治疗已有 PM 的患者外,IP-PTX 还可能用于预防高风险胃癌患者的腹膜复发,尤其是那些肿瘤侵及浆膜层的病例^[41]。目前,一项 III 期临床试验正在进行中,旨在评估 IP-PTX 在预防 Borrmann IV 型胃癌 PM 复发中的效果^[42]。这一研究有望为 IP-PTX 的预防性应用提供更多临床证据。

四、结语

长期以来,胃癌 PM 一直被视为终末期疾病,患者病情往往进展为癌性腹膜炎,仅限于姑息性治疗。然而,采用 PTX 的 NIPS 为这一难题提供了一种理论上合理且目前最为有效的管理策略。尽管如此,IP 化疗的疗效在很大程度上取决于药物能否均匀分布于整个腹腔,并有效渗透到腹膜病灶中。影响药物向实体肿瘤渗透的因素众多,但其具体机制尚不完全清楚^[43]。因此,未来在药物改良和递送系统方面的进一步研究,特别是那些旨在增强腹腔内药物渗透能力的技术,有望显著改善患者的生存结局。随着治疗策略的不断进步,胃癌 PM 的治疗正变得越来越可行,为患者带来新的希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

附表 1 使用腹腔内-紫杉醇(IP-PTX)的腹腔内常温联合全身治疗(NIPS)临床试验汇总

作者	国家	IP-PTX(mg)	全身方案	研究类型	例数	中位生存期(月)	1年OS(%)
Ishigami 等 ^[28]	日本	20	S-1+PTX	P2	40	22.5	78.0
Yamaguchi 等 ^[29]	日本	20	S-1+PTX	P2	40	17.6	77.1
Ishigami 等 ^[26]	日本	20	S-1+PTX	P3	114	17.7	71.9
Fujiwara 等 ^[30]	日本	40	S-1+L-OHP	P2	60	未确定	71.5
Saito 等 ^[31]	日本	40	S-1+L-OHP	P2	44	25.8	79.5
Chia 等 ^[44]	新加坡	80	卡培他滨+L-OHP	P2	44	14.6	67.8
Tu 等 ^[45]	中国	80	S-1+L-OHP	P2	49	16.9	81.6
Yang 等 ^[46]	中国	20	S-1+PTX	P2	67	19.3	67.2
Zhao 等 ^[47]	中国	80	mFOLFOX6	P2	20	11.0	未确定
Seo 等 ^[48]	韩国	80	S-1+L-OHP	P2	28	未确定	76.9
Kobayashi 等 ^[32]	日本	20	S-1+CDDP	P2	53	19.4	73.6
Badgwell 等 ^[49]	美国	100	S-1	P1/2	25	19.0	84.0
Yan 等 ^[27]	中国	20	S-1+PTX	P3	148	17.7	69.6
Senthil 等 ^[50]	美国	40	5-FU+亚叶酸+PTX	P2	35	进行中	
Dias(NCT05541146)	巴西	40	卡培他滨+CDDP	P2	30	进行中	
Blakely(NCT05185947)	美国	60~80	PTX+尼洛替尼	P2	70	进行中	

注:OS:总生存率;PTX:紫杉醇;S-1:替吉奥;L-OHP:奥沙利铂;CDDP:顺铂;mFOLFOX6:氟尿嘧啶+奥沙利铂+亚叶酸钙;5-FU:氟尿嘧啶

参 考 文 献

- Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry[J]. *Gastric Cancer*, 2013,16(1): 1-27. DOI: 10.1007/s10120-012-0163-4.
- 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.
- Rijken A, Pape M, Simkens GA, et al. Peritoneal metastases from gastric cancer in a nationwide cohort: Incidence, treatment and survival[J]. *Int J Cancer*, 2024,154(6):992-1002. DOI: 10.1002/ijc.34780.
- 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.
- Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10111): 2461-2471. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31827-5.
- Imazawa M, Kojima T, Boku N, et al. Efficacy of sequential methotrexate and 5-fluorouracil (MTX/5FU) in improving oral intake in patients with advanced gastric cancer with severe peritoneal dissemination[J]. *Gastric Cancer*, 2009, 12(3):153-157. DOI: 10.1007/s10120-009-0517-8.
- Oh SY, Kwon HC, Lee S, et al. A Phase II study of oxaliplatin with low-dose leucovorin and bolus and continuous infusion 5-fluorouracil (modified FOLFOX-4) for gastric cancer patients with malignant ascites[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2007,37(12):930-935. DOI: 10.1093/jjco/hym131.
- Iwasa S, Goto M, Yasui H, et al. Multicenter feasibility study of combination therapy with fluorouracil, leucovorin and paclitaxel (FLTAX) for peritoneal disseminated gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(9): 787-793. DOI: 10.1093/jjco/hys111.
- Shirao K, Boku N, Yamada Y, et al. Randomized Phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion vs. sequential methotrexate and 5-fluorouracil therapy in far advanced gastric cancer with peritoneal metastasis [JCOG0106] [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(10): 972-980. DOI: 10.1093/jjco/hyt114.
- Shigeyasu K, Kagawa S, Uno F, et al. Multicenter phase II study of S-1 and docetaxel combination chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer patients with peritoneal dissemination[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013,71(4):937-943. DOI: 10.1007/s00280-013-2086-0.
- Masuishi T, Kadowaki S, Kondo M, et al. FOLFOX as first-line therapy for gastric cancer with severe peritoneal metastasis[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(12): 7037-7042. DOI: 10.21873/anticancer.12174.
- Osumi H, Takahara D, Chin K, et al. Modified FOLFOX6 as a first-line treatment for patients with advanced gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 8301-8307. DOI: 10.2147/OTT.S184665.
- Nakajima TE, Yamaguchi K, Boku N, et al. Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil/l-leucovorin versus 5-fluorouracil/l-leucovorin plus paclitaxel administered to patients with severe peritoneal metastases of gastric cancer [JCOG1108/WJOG7312G] [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(4):677-688. DOI: 10.1007/s10120-020-01043-x.
- 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.
- [15] Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2001,1(1):142-148. DOI:10.1586/14737140.1.1.142.
- [16] Oleson JR, Calderwood SK, Coughlin CT, et al. Biological and clinical aspects of hyperthermia in cancer therapy[J]. *Am J Clin Oncol*, 1988, 11(3): 368 - 380. DOI: 10.1097/0000421-198806000-00013.
- [17] Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: Progress toward a new standard of care[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016,48:42-49. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.06.007.
- [18] Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Treatment of patients with peritoneal metastases from gastric cancer [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2018,2(2):116-123. DOI: 10.1002/ags3.12060.
- [19] Prabhu A, Mishra D, Brandl A, et al. Gastric cancer with peritoneal metastasis-a comprehensive review of current intraperitoneal treatment modalities[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:864647. DOI: 10.3389/fonc.2022.864647.
- [20] Torun BC, Sobutay E, Akbulut OE, et al. Important predictive factors for the prognosis of patients with peritoneal metastasis of gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2024, 31(9): 5975 - 5983. DOI: 10.1245/s10434 - 024 - 15499-z.
- [21] Mohamed F, Sugarbaker PH. Intraperitoneal taxanes[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2003, 12(3): 825 - 833. DOI: 10.1016/s1055-3207(03)00038-3.
- [22] 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.
- [23] Soma D, Kitayama J, Konno T, et al. Intraperitoneal administration of paclitaxel solubilized with poly(2 - methacryloxyethyl phosphorylcholine - co n - butyl methacrylate) for peritoneal dissemination of gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2009, 100(10): 1979 - 1985. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01265.x.
- [24] Kamei T, Kitayama J, Yamaguchi H, et al. Spatial distribution of intraperitoneally administrated paclitaxel nanoparticles solubilized with poly (2-methacryloxyethyl phosphorylcholine-co n-butyl methacrylate) in peritoneal metastatic nodules[J]. *Cancer Sci*, 2011,102(1):200 - 205. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01747.x.
- [25] Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, et al. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2006,32(6):661-665. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.007.
- [26] 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.
- [27] Yan C, Yang Z, Shi Z, et al. Intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus intravenous paclitaxel plus S-1 in gastric cancer patients with peritoneal metastasis: Results from the multicenter, randomized, phase 3 DRAGON-01 trial.[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43 suppl 4: S327. DOI:10.1200/jco.2025.43.4_suppl.327.
- [28] Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, et al. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S - 1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1): 67 - 70. DOI: 10.1093/annonc/mdp260.
- [29] Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis[J]. *Cancer*, 2013, 119(18): 3354 - 3358. DOI: 10.1002/cncr.28204.
- [30] Fujiwara Y, Ishigami H, Miwa H, et al. Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus S - 1/oxaliplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis: SOX+IP PTX trial. [J/OL]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(15_suppl): 4040-4040. DOI:10.1200/jco.2016.34.15_suppl.4040.
- [31] Saito S, Yamaguchi H, Ohzawa H, et al. Intraperitoneal administration of paclitaxel combined with S - 1 plus oxaliplatin as induction therapy for patients with advanced gastric cancer with peritoneal metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021,28(7):3863 - 3870. DOI: 10.1245/s10434-020-09388-4.
- [32] Kobayashi D, Kodera Y, Fukushima R, et al. Phase II study of intraperitoneal administration of paclitaxel combined with S-1 and cisplatin for gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2024,31(2):735 - 743. DOI: 10.1245/s10434-023-14240-6.
- [33] Emoto S, Ishigami H, Hidemura A, et al. Complications and management of an implanted intraperitoneal access port system for intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012,42(11):1013-1019. DOI: 10.1093/jjco/hys129.
- [34] Yang Z, Li C, Liu W, et al. Complications and risk factors for complications of implanted subcutaneous ports for intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(4): 497-507. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.04.07.
- [35] 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): 128-134. DOI: 10.1007/s10120-016-0684-3.
- [36] Yamaguchi H, Kitayama J, Emoto S, et al. Cell - free and concentrated ascites reinfusion therapy (CART) for management of massive malignant ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastasis treated with intravenous and intraperitoneal paclitaxel with oral S - 1[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015,41(7):875-880. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.04.013.
- [37] Panahizadeh R, Panahi P, Asghariazar V, et al. A literature review of recent advances in gastric cancer treatment: exploring the cross - talk between targeted therapies[J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 23. DOI: 10.1186/s12935 - 025-03655-8.
- [38] Ratti M, Orlandi E, Toscani I, et al. Emerging therapeutic targets and future directions in advanced gastric cancer: a comprehensive review[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(15): 2692. DOI: 10.3390/cancers16152692.
- [39] Yamaguchi H, Satoh Y, Ishigami H, et al. Peritoneal lavage

- CEA mRNA levels predict conversion gastrectomy outcomes after induction chemotherapy with intraperitoneal paclitaxel in gastric cancer patients with peritoneal metastasis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017,24(11):3345-3352. DOI: 10.1245/s10434-017-5997-x.
- [40] Aizawa M, Ishigami H, Yabusaki H, et al. Phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus S-1/paclitaxel for gastric cancer with positive peritoneal cytology: CY - PHOENIX trial. [J/OL]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(4_suppl): 96-96. DOI:10.1200/jco.2017.35.4_suppl.96.
- [41] Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Intraperitoneal Paclitaxel is useful as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer with serosal exposure[J]. *Case Rep Oncol*, 2014,7(1):58-64. DOI:10.1159/000358379.
- [42] Ishigami H, Tsuji Y, Shinohara H, et al. Intraperitoneal chemotherapy as adjuvant or perioperative chemotherapy for patients with type 4 scirrhous gastric cancer: PHOENIX - GC2 Trial[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(23): 5666. DOI: 10.3390/jcm10235666.
- [43] Minchinton AI, Tannock IF. Drug penetration in solid tumours[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(8): 583 - 592. DOI: 10.1038/nrc1893.
- [44] Chia D, Sundar R, Kim G, et al. Outcomes of a phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus systemic capecitabine and oxaliplatin (XELOX) for gastric cancer with peritoneal metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(13):8597-8605. DOI: 10.1245/s10434-022-11998-z.
- [45] Tu L, Zhang W, Ni L, et al. Study of SOX combined with intraperitoneal high-dose paclitaxel in gastric cancer with synchronous peritoneal metastasis: a phase II single-arm clinical trial[J]. *Cancer Med*, 2023,12(4):4161-4169. DOI: 10.1002/cam4.5277.
- [46] 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.
- [47] Zhao S, Su L, Chen Y, et al. Phase 2 randomized controlled trial of intravenous or intraperitoneal paclitaxel plus mFOLFOX6 vs. mFOLFOX6 as first - line treatment of advanced gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2022,12:850242. DOI: 10.3389/fonc.2022.850242.
- [48] Seo WJ, Kim DW, Lee CM, et al. Intraperitoneal paclitaxel with systemic S-1 plus oxaliplatin for advanced or recurrent gastric cancer with peritoneal metastasis: a single-arm, multicenter phase II clinical trial[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2025, 51(6): 109603. DOI: 10.1016/j.ejso.2025.109603.
- [49] Badgwell B, Ikoma N, Blum M, et al. Phase 1 trial of intraperitoneal paclitaxel in patients with gastric adenocarcinoma and carcinomatosis or positive cytology[J]. *Cancer*, 2025,131(1):e35566. DOI: 10.1002/cncr.35566.
- [50] Senthil M, Dayyani F. Phase II clinical trial of sequential treatment with systemic chemotherapy and intraperitoneal paclitaxel for gastric and gastroesophageal junction peritoneal carcinomatosis-STOPGAP trial[J]. *BMC Cancer*, 2023,23(1):209. DOI: 10.1186/s12885-023-10680-1.

·读者·作者·编者·

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和Email地址注册账号,这些账号的投稿IP地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离,涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端,我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部,杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理,相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,请广大读者和作者务必提高认识,规范行为,以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

中华医学会杂志社