

胃癌腹膜转移的诊断和相关治疗

张景辉, 徐 袁, 印 慨

(海军军医大学附属长海医院胃肠外科, 上海 200433)

关键词: 胃癌; 腹膜转移; 转化治疗; 化疗

中图分类号: R735.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-9610(2021)01-0028-06

DOI: 10.16139/j.1007-9610.2021.01.006

胃癌是全球第 4 位常见癌症, 第 2 位癌症相关死亡原因。腹膜转移是导致胃癌病人生存期降低的首要因素。胃癌腹膜转移的初检率为 11%, 不接受任何治疗的中位生存(overall survival, OS)期 < 5 个月, 接受化疗的病人中位 OS 期约 10 个月。此外, 60% 的胃癌术后复发病病人伴有腹膜转移^[1-2]。随着全身化疗、分子靶向治疗、免疫治疗、腹腔灌注化疗等发展, 胃癌腹膜转移的综合治疗已取得重大进展。转化治疗作为一种胃癌腹膜转移的治疗策略, 因其显著的疗效被广泛研究和推广。其最终目的是通过围术期化疗(包括辅助化疗和新辅助化疗)、胃切除术、淋巴结清扫、腹膜局限性病灶切除等清除肉眼可见的病灶及腹膜微小转移灶。

本文将笔者的治疗经验结合最新文献, 阐述胃癌腹膜转移的诊断和相关治疗发展。

胃癌腹膜转移的诊断

胃癌腹膜转移的术前漏诊是根治性手术失败和预后较差的常见原因。早期及进展期胃癌可通过胃镜、肿瘤标志物及影像学检查明确, 并可实施胃癌根治术, 术后根据病理分期考虑是否采取化疗等治疗。然而胃癌伴腹膜转移病人, 为明确诊断需行除胃镜、肿瘤标志物及影像学之外的其他检查, 如诊断性腹腔镜探查、脱落细胞学检测等。一旦明确腹膜转移则需行包括全身化疗、腹腔灌注化疗、转化治疗等一系列综合治疗。考虑到两者在诊断、治疗方面的不同, 以及不同干预措施对预后的影响, 必须从治疗之初就明确腹膜转移。

一、影像学检查

胃癌腹膜转移往往表现为微小腹膜结节, 甚

至是微转移, 因此影像学诊断相对困难。其分类按日本胃癌分类(第 3 版)^[3], P_x 代表腹膜转移未知, P_0 代表无腹膜转移, P_1 代表腹膜转移。多层螺旋 CT (multi-slice CT, MSCT) 检查是诊断胃癌及其复发的常用方法, 但诊断胃癌腹膜转移的灵敏度欠佳^[4]。正电子发射计算机断层显像 CT (positron emission tomography CT, PET-CT) 检查能检出腹膜微小转移灶, 且灵敏度高于 MSCT。在 P_1 阶段, 由于肿瘤细胞在分裂前已发生代谢改变, 此时 PET-CT 检查敏感性优于腹腔脱落细胞学检查。但 PET-CT 检查对黏液细胞癌和印戒细胞癌的腹膜转移以及 < 6 mm 的淋巴结转移检出率较低。PET-MRI 检查开辟了胃癌诊断的新方式, 其在远处转移诊断方面优于 MSCT 检查^[5]。由于 PET-CT 检查和 PET-MRI 检查费用较高, 目前并不作为胃癌腹膜转移的常规检查和随访方法。

医学图像处理技术是一种非侵入性成像方式, 依据多种成像, 通过评估图像灰度的空间变化来定量肿瘤异质性^[6]。Kim 等^[7]发现医学图像处理技术在胃癌伴腹膜转移的图像特征方面截断值更高。在验证中, 以 7.141 作为截断值, 诊断腹膜转移的特异度为 90%, 灵敏度为 80%。这表明医学图像处理技术有望成为检测腹膜转移的有效工具。

二、诊断性腹腔镜探查

诊断性腹腔镜探查是推荐的胃癌分期方法, 为根治性手术提供手术指征, 是获得组织学、细胞学依据和确诊胃癌腹膜转移的有效手段, 有助于发现腹膜转移灶的大小、位置和分布, 然而其应用指征尚不十分明确^[8]。为评估腹腔镜探查的应用指征和诊断意义, Li 等^[9]对 249 例 cM_0 期的胃癌病人进行腹腔镜探查的前瞻性临床研究, 发现胃癌占位 (≥ 2 个部位) 和肿瘤浸润度 (≥ 21 mm) 是腹膜转移的高危因素。

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(17ZR1438400, 19ZR1456100)

通信作者: 印慨, E-mail: kyin67@126.com

三、血清标志物检测

血清肿瘤标志物癌胚抗原 (CEA)、胃癌抗原 (CA72-4)、甲胎蛋白 (AFP)、糖类抗原 199 (CA199) 等对诊断胃癌腹膜转移有一定的参考价值,意义有限,但血清肿瘤标志物 CA125 与胃癌腹膜转移显著相关。在术前预测中,CA125 的特异度为 81.8%,灵敏度为 73.3%,具有较高的临床应用价值^[10]。

四、脱落细胞学检测

胃癌亚临床转移的另一种常见表现是腹腔灌洗液脱落癌细胞检测呈阳性。但由于抽样误差的原因和脱落癌细胞缺乏特异的生物标志物,其灵敏度相对较低^[11]。Satoh 等^[12]发现,使用逆转录聚合酶链反应评估腹膜灌洗液黏蛋白 2 (MUC2)、重组人脂肪酸结合蛋白 1 (FABP1) 和细胞角蛋白 20 (CK20) 的表达,是识别腹膜转移高危病人的有效辅助手段。由于游离肿瘤细胞的遗传学、免疫学检测缺乏行之有效的标准方法和流程,成为常规检测方法有待时日。

胃癌腹膜转移亚临床阶段的治疗

腹腔脱落癌细胞阳性是胃癌腹膜转移的亚临床阶段。在腹膜转移前采取有效的措施尽可能减少或消除腹腔游离肿瘤细胞必要且可行。

一、术中腹腔灌洗和术后早期腹腔化疗

对 88 例腹腔脱落癌细胞阳性但无明显腹膜转移病灶的晚期胃癌病人的研究,将病人随机分为手术组、手术+腹腔灌注化疗组、手术+腹腔灌注化疗+术中腹腔灌洗组,术中腹腔灌洗组的中位 OS 期约为 35 个月,而另两组的中位 OS 期仅 15~16 个月,其原因可能是腹腔灌洗减少腹膜转移^[13]。此外,术后早期腹腔化疗有助于在腹腔粘连前消除腹腔脱落的癌细胞,进而改善预后^[14]。这表明腹腔灌洗和术后早期腹腔化疗可有效减少腹腔脱落的癌细胞,预防胃癌的腹膜转移。

二、腹腔热灌注化疗

腹腔热灌注化疗 (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) 是通过腹腔化疗途径的一种特定方法,是将含化疗药物的灌注液,进行恒温、循环充盈腹腔并维持一段时间,用来预防或治疗腹膜的种植转移和癌性腹水。尽管部分进展期胃癌病人术中并未发现腹膜转移灶,但术前可能存在腹腔肿瘤脱落细胞阳性,或由于手术的干预而导致肿瘤细胞脱落至腹腔,因此术中预防性应用腹腔灌注化

疗具有潜在的临床价值。

三、术后全身化疗

以替吉奥 (S-1) 为基础的化疗预防胃癌腹膜转移疗效显著。美国临床肿瘤协会在 2016 年年会上表示替吉奥 (S-1) 化疗可使腹膜转移的风险下降 31%^[15]。

胃癌腹膜转移阶段的治疗

一、全身治疗

全身治疗包括化疗、靶向治疗和免疫治疗。

以铂或氟尿嘧啶 (5-FU) 为基础的化疗被推荐为胃癌伴腹膜转移的一线方案,但 1 年 OS 率仅 16.0%~40.7%,中位 OS 期为 9 个月,表明单纯铂或 5-FU 的全身化疗对胃癌伴腹膜转移的效果有限^[16-17]。胃癌伴腹膜转移的治疗方案主要以全身化疗为基础,辅以其他治疗^[16-18]。单纯全身化疗失败使研究者开始反思其原因。有认为,血液-腹膜屏障使高浓度的静脉化疗药物不能以较高浓度穿透腹膜转移灶,因此全身化疗对胃癌腹膜转移效果有限^[19]。

人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 在约 15% 的胃癌中过表达,并有大量证据支持其在肿瘤发生中的促进作用^[20]。HER2 阳性的胃癌临床试验表明,将曲妥珠单抗加入标准化疗中,中位 OS 期延长 13.8 个月。然而,大多数靶向治疗的临床试验并不关注对腹膜转移的治疗效果。值得注意的是,在 RAINBOW 试验中,约 45% 的受试者伴腹膜转移。紫杉醇联合血管内皮生长因子受体 2 抑制剂雷莫芦单抗治疗的中位 OS 期显著高于紫杉醇联合安慰剂治疗 [中位 OS 期 9.6 个月 (95% CI: 8.5~10.8) 比 7.4 个月 (95% CI: 6.3~8.4), $P=0.017$]^[21]。

免疫治疗是晚期胃癌另一个研究热点。研究表明,约 40% 的胃癌和胃食管交界癌中程序性死亡配体 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 高表达^[22]。尽管仍缺乏关于免疫治疗在晚期胃癌疗效的随机试验结果,然而初步结果显示 PD-L1 阳性的胃癌病人应答率为 22%~27%^[23]。在 KEYNOTE-012 的临床研究中,帕博利珠单抗用于 PD-L1 阳性的进展期胃癌病人,中位 OS 期延长至 11 个月^[24]。遗憾的是,目前仍无胃癌伴腹膜转移免疫治疗的数据。

二、肿瘤细胞减灭术和 HIPEC

研究表明,HIPEC 可改变癌细胞的膜通透性,增加抗肿瘤药物的摄取,并使化疗药物的穿透能力

增强。此外,化疗药物结合高温治疗对肿瘤细胞有协同细胞毒性。研究表明,局部 HIPEC 联合多西紫杉醇(DTX)全身化疗,73.2%(30/41)的恶性腹水完全缓解或部分缓解^[25]。开放式 HIPEC 腹腔压力比封闭式 HIPEC 低,所以腹腔镜 HIPEC 化疗药物更易从腹膜表面穿透到腹壁转移灶中。因此,腹腔镜 HIPEC 更有优势。HIPEC 同时存在腹膜粘连的风险,可能严重影响持续腹腔灌注化疗的效果。

肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)可有效切除肉眼可见的肿瘤,联合 HIPEC 杀灭腹腔微小转移灶,使经过严格筛选的病人获益,并有效提高 OS^[26-27]。一项三期临床试验评估 CRS 辅助 HIPEC 对胃癌伴腹膜转移的效果,68 例胃癌伴腹膜转移病人随机分为 HIPEC+CRS 组和 CRS 组,在切除原发肿瘤的情况下尽可能实施 CRS。结果表明 HIPEC+CRS 组 3 年 OS 率为 5.9%,中位 OS 期为 11 个月。单纯 CRS 组 3 年 OS 率为 0,中位 OS 期为 6.5 个月^[28]。研究表明,对于完全减瘤及肿瘤残留 < 2.5 mm 的病人,HIPEC+CRS 可显著提高中位 OS 期。亚组分析表明腹膜癌病指数评分较低(≤6 分)的病人更易获益^[29]。尽管 HIPEC+CRS 可减少肿瘤负荷,消灭微小转移灶,但目前仍缺乏高级别的临床证据^[30]。最后需注意的是,HIPEC+CRS 并不适合年龄较大、手术耐受较差或存在远处脏器转移的病人。

三、腹腔化疗

鉴于全身化疗对腹膜转移效果有限,因此越来越重视腹腔灌注化疗。腹腔灌注化疗具有以下优点:①腹腔灌注药物对腹膜表面转移灶和腹腔游离肿瘤细胞均能起效;②与静脉化疗相比,腹腔灌注化疗时腹膜转移灶局部药物浓度高;③有些药物不易经腹膜吸收,进而延长药物代谢的半减期,降低全身毒性^[31]。紫杉醇、DTX 等相对分子质量较大的化疗药物,不仅可直接穿透腹膜转移病灶,而且腹腔灌注给药后可通过淋巴系统延迟吸收,控制全身肿瘤扩散。因此,腹腔灌注紫杉醇类药物被认为是消除胃癌腹膜转移的有效措施^[19,25,32]。Yamaguchi 等^[33]对 35 例胃癌伴腹膜转移的病人进行全身紫杉醇治疗和腹腔内紫杉醇辅助口服替吉奥(S-1)治疗,总有效率为 71%,1 年 OS 率为 77.1%,表明全身紫杉醇与腹腔灌注紫杉醇联合替吉奥(S-1)治疗对胃癌腹膜转移行之有效。Chan 等^[34]研究腹腔灌注紫杉醇联合卡培他滨、奥沙利铂(XELOX)治疗胃癌合并腹膜转移病人的疗效和可行性,结果表明

17 例腹膜转移病人中 11 例(64.7%)腹腔细胞学检查转为阴性。入组 22 例病人的中位 OS 期为 18.8 个月,1 年 OS 率为 72%(16/22),表明腹腔灌注紫杉醇联合 XELOX 方案治疗胃癌合并腹膜转移有效。然而,Ishigami 等^[34]将 164 例胃癌合并腹膜转移病人随机分为腹腔灌注和静脉滴注(以下简称静滴)紫杉醇+替吉奥(S-1)治疗组(IP 组)(3 周 1 个疗程,疗程第 1 天和第 8 天用紫杉醇 20 mg/m² 腹腔灌注和紫杉醇 50 mg/m² 静滴,第 1~14 天每天辅助口服替吉奥(S-1)80 mg/m²)和替吉奥(S-1)+顺铂静滴治疗组(SP 组)(5 周 1 个疗程,第 1~21 天每天口服替吉奥(S-1)80 mg/m²,第 8 天顺铂静滴 60 mg/m²)。IP 组和 SP 组的中位 OS 期分别为 17.7 个月和 15.2 个月(95% CI:0.49~1.04,P=0.080)。以腹水为基线的校正后敏感性分析,危险比为 0.59(95% CI:0.39~0.87,P=0.008)。IP 组 3 年 OS 率为 21.9%,SP 组为 6.0%。研究表明腹腔内紫杉醇联合全身化疗与顺铂联合替吉奥(S-1)全身化疗之间差异无统计学意义。综上所述,腹腔灌注化疗的临床益处还需更多的多中心、前瞻性临床研究来确定。

四、低剂量加压腹腔内气溶胶化疗

低剂量加压腹腔内气溶胶化疗(pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC)是针对难治型腹膜转移的新型治疗方法,已被证实安全、可行^[35]。通过采用标准高压注射器和专用喷雾器,将奥沙利铂或顺铂联合多柔比星,以气雾剂的形式进行腹腔化疗,在(6±2)周内进行 3 次 PIPAC,后续再根据病人的身体耐受情况用药^[36]。胃癌伴腹膜转移病人对 PIPAC 的反应率 50%~91%,不同研究的中位 OS 期 8.4~20.0 个月。Alyami 等^[37]研究表明,接受 PIPAC 中位 OS 期 19.1 个月,与仅接受全身化疗的病人(10.7 个月)相比,治疗效果明显改善。PIPAC 常见的不良反应包括肠道梗阻、出血、腹痛。疗效证实尚需前瞻性研究。

五、转化治疗和外科治疗

手术、化疗等治疗方法多学科协同,十分具有前景。与单纯化疗相比,胃癌根治术辅以术后化疗并不能提高胃癌腹膜转移病人的生存优势。这可能与术后化疗依从性受损和无法实现 R0 切除相关。因此,对胃癌伴腹膜转移病人,除非发生急腹症或化疗后缓解,一般不推荐单纯外科手术^[38]。对可部分切除或不可切除的胃癌伴腹膜转移病人,转化治疗是安全且能延长 OS 期的方式,在外科手术前先行化疗,旨在实现 R0 切除^[39]。

不做任何治疗的胃癌伴腹膜转移病人中位 OS 期 < 5 个月, 而转化治疗可明显延长病人的 OS 期 [3]。Okabe 等 [40] 采用替吉奥 (S-1) + 顺铂的化疗方案治疗 41 例胃癌伴腹膜转移的病人。化疗 2 个周期后 19 例腹膜转移完全缓解, 22 例可行 R0 切除术, 其 3 年 OS 率为 58.4%, 中位 OS 期 43.2 个月, 明显优于非根治性切除组 (12.6 个月) 和非手术组 (10.3 个月) ($P < 0.0001$)。许多研究对胃癌伴腹膜转移的转化治疗进行评价, 多数证实转化治疗的效果优于单纯全身化疗 [41]。新辅助化疗和转化治疗均是 CRS 前最大程度减轻肿瘤负荷。有研究者探索转化治疗胃癌的效果, 对 100 例符合研究标准受试者使用紫杉醇化疗, 加腹腔灌注紫杉醇和口服替吉奥 (S-1) 治疗, 在腹膜转移消除或腹腔肿瘤细胞学阴性后行胃癌切除术。最后有 64 例行 R0 切除。这些病人自腹腔灌注化疗开始后的中位 OS 期为 30.5 个月。其研究结果与我院正在开展的临床研究数据 [42] 相近。新辅助腹腔化疗联合全身系统治疗 (neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS) 方案以静脉、口服、腹腔灌注 3 种途径相结合。我院 NIPS 方案采用静脉和腹腔灌注紫杉醇, 辅以口服替吉奥 (S-1), 对 68 例胃癌伴腹膜转移病人实施转化治疗, 转化成功率从 30% 上升到 58%。

临床上并非所有胃癌伴腹膜转移的病人都适合转化治疗。对于大量癌性腹水病人, 进展极快且预后较差, 难以实现转化治疗。因此, 迫切需要胃癌腹膜转移的统一分类系统, 以消除不同研究的异质性, 增加临床研究的参考价值和准确性。

六、转化治疗后的手术指征和术后化疗

胃癌根治术是转化治疗的重要组成部分, 然而手术的时机、方法和适应证仍有待明确 [43]。通常, 对于能接受化疗并耐受手术的病人, 建议尽可能行胃癌根治术。手术适应证是影像学检查未见无法切除的转移灶、腹膜转移灶缩小或消失、腹膜肿瘤细胞学检查阴性。通常由第 2 次腹腔镜探查所决定, 而探查的时机根据化疗的效果和化疗前腹膜转移的程度而定。如第 2 次探查未见腹壁转移灶, 则可手术治疗。否则需继续化疗, 以再次寻求手术机会。

即使腹膜转移病人经过转化治疗, 成功实施 R0 切除, 但是否达到真正的根治性切除仍不确定。Ishigami 等 [44] 的研究表明, 接受转化治疗病人的中位 OS 期为 30.5 个月。术后接受腹腔灌注化疗, 有 91% 复发, 其中 50% 以上为腹膜复发。因此, 术后的

化疗十分关键, 仍是腹膜转移的基础治疗。

七、化疗剂量

化疗药物的疗效和安全性通常与药物剂量密切相关。因此, 应探索腹腔灌注化疗药物的最佳剂量。Cho 等 [45] 研究 3 种不同剂量的 DTX (100、80、60 mg/m²), 发现腹膜内灌注 DTX 100 mg/m², 治疗胃癌腹膜转移的效果最佳, 且不良反应可控。中位 OS 期为 20.8 个月, 6 个月的无进展 OS 率高达 69.0%。我院对腹膜转移的病人采用 NIPS 方案, 腹腔灌注化疗的常用剂量为 30 mg, 成功转化率可达 58%。肠穿孔是腹腔灌注后发生的最严重并发症, 而腹腔疼痛是腹腔灌注化疗最常见的不良反应。疼痛很可能与腹腔灌注化疗引起的肠道刺激有关。然而, 大多数病人可通过减少剂量或使用止痛剂来耐受其不良反应 [46]。

结 语

腹膜种植是胃癌最严重和最常见的转移形式, 诊断性腹腔镜探查是确诊腹膜转移的首选。手术与化疗相结合的转化治疗可使胃癌伴腹膜转移的病人显著获益。由于紫杉醇分子量大, 通过淋巴系统延迟, 既可作用于腹膜表面的转移病灶, 也可作用于腹腔内的游离肿瘤细胞, 所以以紫杉醇为基础的腹腔灌注化疗具有显著疗效。有待开展更多胃癌腹膜转移多中心、随机双盲的临床研究。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Montori G, Coccolini F, Ceresoli M, et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art[J]. *Int J Surg Oncol*, 2014, 2014:912418.
- [3] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):101-112.
- [4] Hasegawa H, Fujitani K, Nakazuru S, et al. Optimal treatment change criteria for advanced gastric cancer with non-measurable peritoneal metastasis: symptom/tumor marker-based versus CT-based[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(9):5169-5174.
- [5] Arslan H, Fatih Ozbay M, Calli I, et al. Contribution of diffusion weighted MRI to diagnosis and staging in gas-

- tric tumors and comparison with multi-detector computed tomography[J]. *Radiol Oncol*,2017,51(1):23-29.
- [6] Ytre-Hauge S, Dybvik JA, Lundervold A, et al. Preoperative tumor texture analysis on MRI predicts high-risk disease and reduced survival in endometrial cancer[J]. *J Magn Reson Imaging*,2018,48(6):1637-1647.
- [7] Kim HY, Kim YH, Yun G, et al. Could texture features from preoperative CT image be used for predicting occult peritoneal carcinomatosis in patients with advanced gastric cancer?[J]. *PLoS One*,2018,13(3):e0194755.
- [8] Benson AB 3rd, Venook AP, Bekaii-Saab T, et al. Colon cancer, version 3.2014[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,2014, 12(7):1028-1059.
- [9] Li Z, Li Z, Jia S, et al. Depth of tumor invasion and tumor-occupied portions of stomach are predictive factors of intra-abdominal metastasis[J]. *Chin J Cancer Res*,2017, 29(2):109-117.
- [10] Emoto S, Ishigami H, Yamashita H, et al. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. *Gastric Cancer*,2012,15(2): 154-161.
- [11] Takata A, Kurokawa Y, Fujiwara Y, et al. Prognostic value of CEA and CK20 mRNA in the peritoneal lavage fluid of patients undergoing curative surgery for gastric cancer[J]. *World J Surg*,2014,38(5):1107-1111.
- [12] Satoh Y, Mori K, Kitano K, et al. Analysis for the combination expression of CK20, FABP1 and MUC2 is sensitive for the prediction of peritoneal recurrence in gastric cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*,2012,42(2):148-152.
- [13] Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma[J]. *Ann Surg*,2009,250(2):242-246.
- [14] 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.
- [15] Ito S, Ohashi Y, Sasako M. Survival after recurrence in patients with gastric cancer who receive S-1 adjuvant chemotherapy: exploratory analysis of the ACTS-GC trial [J]. *BMC Cancer*,2018,18(1):449.
- [16] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)[J]. *Gastric Cancer*,2017, 20(1):1-19.
- [17] 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.
- [18] Nakayama I, Chin K, Matsushima T, et al. Retrospective comparison of S-1 plus cisplatin versus S-1 monotherapy for the treatment of advanced gastric cancer patients with positive peritoneal cytology but without gross peritoneal metastasis[J]. *Int J Clin Oncol*,2017,22(6):1060-1068.
- [19] Kobayashi D, Kodera Y. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Gastric Cancer*,2017,20(Suppl 1):111-121.
- [20] van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*,2016,388(10060):2654-2664.
- [21] Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(11):1224-1235.
- [22] Geng Y, Wang H, Lu C, et al. Expression of costimulatory molecules B7-H1, B7-H4 and Foxp3+ Tregs in gastric cancer and its clinical significance[J]. *Int J Clin Oncol*,2015,20(2):273-281.
- [23] Kelly RJ. Immunotherapy for esophageal and gastric cancer[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*,2017,37:292-300.
- [24] Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial[J]. *Lancet Oncol*,2016,17(6):717-726.
- [25] Ni X, Wu P, Wu J, et al. Hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy and response evaluation in patients with gastric cancer and malignant ascites[J]. *Oncol Lett*,2017;14(2):1691-1696.
- [26] 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.
- [27] Li Y, Zhou YF, Liang H, et al. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies[J]. *World J Gastroenterol*,2016,22(30):6906-6916.
- [28] 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.
- [29] 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.

- [30] Ji ZH, Peng KW, Yu Y, et al. Current status and future prospects of clinical trials on CRS+HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases[J]. *Int J Hyperthermia*,2017, 33(5):562-570.
- [31] Chan DY, Syn NL, Yap R, et al. Conversion surgery post-intraperitoneal paclitaxel and systemic chemotherapy for gastric cancer carcinomatosis peritonei. Are we ready?[J]. *J Gastrointest Surg*,2017,21(3):425-433.
- [32] Imano M, Peng YF, Itoh T, et al. A preliminary study of single intraperitoneal administration of paclitaxel followed by sequential systemic chemotherapy with S-1 plus paclitaxel for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Anticancer Res*,2012,32(9):4071-4075.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Alyami M, Hubner M, Grass F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications[J]. *Lancet Oncol*,2019,20(7): e368-e377.
- [36] Giger-Pabst U, Demtroder C, Falkenstein TA, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for the treatment of malignant mesothelioma[J]. *BMC Cancer*, 2018,18(1):442.
- [37] Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for nonresectable peritoneal metastasis from gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*,2019,45:592.
- [38] Wu P, Wang P, Ma B, et al. Palliative gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for incurable advanced gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*,2018,10:4759-4771.
- [39] 朱正纲. 晚期胃癌转化治疗的理念与临床意义[J]. *外科理论与实践*,2017,22(1):1-4.
- [40] Okabe H, Ueda S, Obama K, et al. Induction chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by surgery for treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. *Ann Surg Oncol*,2009,16(12):3227-3236.
- [41] Ramos M, Pereira MA, Charruf AZ, et al. Conversion therapy for gastric cancer: expanding the treatment possibilities[J]. *Arq Bras Cir Dig*,2019,32(2):e1435.
- [42] Koemans WJ, van der Kaaij RT, Boot H, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II)[J]. *BMC Cancer*,2019,19(1):420.
- [43] Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification [J]. *Gastric Cancer*,2016,19(2):329-338.
- [44] 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.
- [45] Cho H, Ryu MH, Kim KP, et al. Phase I/II study of a combination of capecitabine, cisplatin, and intraperitoneal docetaxel (XP ID) in advanced gastric cancer patients with peritoneal metastasis[J]. *Gastric Cancer*,2017, 20(6):970-977.
- [46] Fushida S, Kinoshita J, Yagi Y, et al. Dual anti-cancer effects of weekly intraperitoneal docetaxel in treatment of advanced gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis: a feasibility and pharmacokinetic study[J]. *Oncol Rep*,2008,19(5):1305-1310.

(收稿日期:2020-11-24)

(本文编辑:张建林)