

·述评·

# 胃肠道癌腹膜转移的化疗策略

施敏 张俊

上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科, 癌基因与相关基因

国家重点实验室 200025

通信作者: 张俊, Email: junzhang10977@sjtu.edu.cn



扫码阅读电子版



张俊

**【摘要】** 腹膜转移是严重影响胃肠道癌患者预后的独立不良因素,“种子-土壤”学说被认为是解释腹膜转移的主要理论。由于腹膜转移结节初发时体积小,早期诊断尤为困难,因此,腹膜转移的风险评估就显得尤为重要。目前诊断方法已由临床病理因素逐渐向细胞学、乃至分子层面纵深发展,而包

括影像组学在内的多组学整合评估,也进一步丰富了腹膜转移的精准诊断。腹膜转移可导致癌性腹水、肠梗阻及恶液质等相关并发症,是胃肠道癌治疗的难点。以系统化疗为基础、手术和腹腔热灌注化疗(HIPEC)等多种方法相结合,是胃肠道癌腹膜转移的有效治疗手段。如何富集潜在获益的腹膜转移患者,如何判定转化手术的时机,如何进一步优化现有治疗方案,特别是转化手术后的患者如何制定治疗方案等,仍需通过完善研究设计和开展前瞻性随机对照研究来解决。切实延长胃肠道癌腹膜转移患者的生存期,是持续努力的目标。

**【关键词】** 胃肠肿瘤; 腹膜转移; 化疗; 评估; 预防; 诊断

**基金项目:** 国家自然科学基金(81972707、81672327);上海市青年科技启明星计划(20QA1406200);上海市卫生和计划生育委员会基金(20184Y0048)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201105-00591

## Strategies of chemotherapy for peritoneal metastasis of gastrointestinal cancer

Shi Min, Zhang Jun

Department of Oncology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhang Jun, Email: junzhang10977@sjtu.edu.cn

**【Abstract】** Peritoneal metastasis of gastrointestinal cancer is an independent factor that seriously affects the prognosis of patients. The "seed-soil" theory is considered to be the main theory to explain peritoneal metastasis. Because of the small size of peritoneal metastatic nodules at the initial stage, early diagnosis is particularly difficult, therefore, the risk assessment of peritoneal metastasis is very important. Recently, the diagnosis methods have gradually developed from clinicopathological factors to cytology and molecular level. In addition, the integrated assessment of multiple groups including radiomics further enriches the accurate diagnosis of peritoneal metastasis. Peritoneal metastasis is a big challenge in the treatment of gastrointestinal cancer which may also lead to refractory malignant ascites, intestinal obstruction, cachexia and other related complications. At present, the treatment is based on systemic chemotherapy. The combination of surgery, intraperitoneal chemotherapy and HIPEC is an effective treatment for peritoneal metastasis of gastrointestinal cancer. How to enrich peritoneal metastasis patients with potential benefits, how to determine the timing of conversion surgery, how to further optimize the existing treatment plan, especially how to formulate treatment plan for patients after conversion surgery, call for improved study design and prospective randomized controlled trials. The goal of continuous efforts is to effectively prolong the survival of gastrointestinal cancer trials patients with peritoneal metastasis.

**【Key words】** Gastrointestinal neoplasms; Peritoneal metastasis; Chemotherapy; Assessment; Prevention; Treatment

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81972707, 81672327); Shanghai Rising-Star Program (20QA1406200); Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (20184Y0048)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201105-00591

由于目前我国尚未形成完善的胃肠肿瘤筛查体系,故其早期诊断率有待提高,多数患者在确诊时

即处于进展期、甚至伴有远处转移<sup>[1]</sup>。日本 Yonemura 等<sup>[2]</sup>报道,接近 20% 的胃癌患者在术前或术中被诊断为腹膜转移,而超过 50% 的胃癌患者,即便接受了根治性切除,日后还会发生腹膜转移,因此,无论是可切除还是不可切除的胃癌患者,腹膜转移均是其首位死因<sup>[3]</sup>。结直肠癌亦然,7%~15% 在术前或术中被确诊为腹膜转移,而接受根治性手术后也有 4%~19% 会发生腹膜转移。在所有转移性结直肠癌中,腹膜转移占 25%~30%,相较于肝、肺转移,腹膜转移者预后更差<sup>[4-7]</sup>。基于此,有效提高胃肠道癌腹膜转移 (gastrointestinal cancer peritoneal metastasis, GICPM) 疗效,有助于改善胃肠道癌患者预后。本文拟围绕 GICPM 发生机制、风险因素、精准评估及防治,尤其是化学治疗的合理布局与策略做一简述。

### 一、腹膜转移的风险评估

“种子-土壤”学说是解释腹膜转移的主要理论。就种子的来源而言,随着胃肠道癌原发病灶穿透浆膜层向周围组织或脏器的浸润性生长,肿瘤细胞脱落形成腹腔游离癌细胞<sup>[8-9]</sup>。手术操作不当也可能增加医源性播散的风险,包括术者挤压肿瘤造成癌细胞脱落或经由切断的淋巴管、血管等进入腹腔;其次,手术剥离造成的粗糙分离面可形成“土壤”;伤口愈合过程中释放的大量细胞因子、促血管生成因子等可视为“养料”;三者共同构成适宜腹膜转移灶形成的微环境。腹膜转移临床诊疗中的热点科学问题包括:(1)“器官特异性转移”;(2)“种子-土壤”学说的深入研究;(3)基于多组学手段的各类预测、预后标志物研究;(4)种子细胞与肿瘤微环境的相互改造,包括肿瘤转移前 NICHE 及上皮细胞可塑性变化等。

Nashimoto 等<sup>[3]</sup>回顾了 2002—2009 年日本 208 家医院 13 626 例胃癌数据,5 年随访率为 83.3%,发现随 T 和 N 分期增加,腹膜转移风险也逐渐增加。腹膜转移风险因素包括:(1) $T_{3-4}$  和 N+;(2) Lauren 分型为弥漫型;(3) Borrmann 分型为 III/IV 型;(4) 淋巴结外浸润。亦有报道称,结直肠癌腹膜转移的风险因素包括:(1)结直肠癌原发灶穿孔或破溃;(2)伴有同时性卵巢转移;(3) $T_4$  期肿瘤;(4)原发灶非  $R_0$  切除;(5)腹腔游离癌细胞阳性;(6)黏液腺癌或印戒细胞癌;(7)淋巴结转移或淋巴结清扫不彻底等<sup>[10]</sup>。

在分子研究层面,随着外显子测序、全基因组测序和单细胞测序分析等研究手段的应用,一些

新的转移相关分子被陆续发现参与腹膜转移进程。上述工作有望进一步充实 GICPM 的临床预测体系。本课题组曾借助二代测序技术分析胃癌伴腹膜转移者的正常胃组织、胃原发灶及腹膜转移灶的基因表达差异,发现并报道了一组在胃癌原发灶及腹膜转移灶中共有的基因突变及表达异常<sup>[11]</sup>。笔者认为,尽管 GICPM 风险预测研究由临床病理因素向细胞学乃至分子层面纵深发展,但目前的多数相关研究仍停留于对病例数据的回顾性研究,对相关指标的现象性观察,以及两者之间的相关性分析上;所发现风险因素往往被孤立评价。鉴于此,期待借助于大数据手段的临床与分子标志物来建立预测模型,并在前瞻性队列中开展外部验证。

### 二、胃肠道癌腹膜转移的精准评估

准确判断腹膜转移,有助于全面评价肿瘤状况并做精准决策。一项纳入 33 项临床研究的 Meta 分析,比较了超声 (ultrasound, US)、EUS、CT 和 PET 四种影像学或功能影像学工具在腹膜转移诊断中的价值,结果显示,US、EUS、CT 及 PET 的敏感度分别为 0.09、0.34、0.33 和 0.28,特异度则分别为 0.99、0.96、0.99 和 0.97;诊断比值比分别为 10.63、13.07、66.18、12.49<sup>[12]</sup>。在评估腹膜转移的影像学中,EUS 敏感度略高,但 CT 的综合性更高 (高特异度及诊断比值比),基于此,CT 扫描被认为是目前诊断腹膜转移最重要的影像学手段。但该项研究也发现,上述 4 种影像学方法均未获得临床满意的敏感度,故研发敏感度高、特异性好、效价比合理的胃癌腹膜转移诊断工具,具有重要临床价值。

近期,影像组学用于肿瘤诊断的模型研究取得长足进步,已逐渐用于肿瘤分型、诊断、协助制定治疗方案、疗效预测及预后评估等诸多方面。北京肿瘤医院季加孚教授团队尝试将影像组学用于预测胃癌隐匿性腹膜转移,该研究同时对原发灶及腹膜的影像学特征进行分析,并对多部位不同组织影像的联合建模,不仅分析了形态学特征,还纳入临床病理等潜在危险因素,从多维角度进一步丰富了预测模型。基于 4 家医院收集 554 例术前 CT 诊断为腹膜转移阴性者的影像和临床数据,其中 122 例经腹腔镜探查后,病理证实为腹膜转移。结果显示,该模型的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 高于 0.92,特别是在隐匿性腹膜转移阳性者中,腹膜转移的平均检出率达

85%以上,显示出该模型潜在的临床应用及推广价值<sup>[13]</sup>。该领域的主要研究方向包括:(1)基于更大数据量的模型训练;(2)基于机器学习和人工智能在大数据的背景下验证不同模型的价值;(3)除敏感度、特异性等科学性指标外,从完善相关技术标准参数的角度开展临床转化研究,摸索同质化操作指标,并进一步提高应用效价比,使之能获得广泛应用。我们期待影像组学将与基因组学、蛋白质组学及其他各类组学整合,为个体化、精准化医疗的实现提供宝贵信息。

腹腔镜探查为有创性检查,对影像学怀疑腹膜转移的患者,可对腹腔内的转移情况进行评估,了解转移分布及大小,并获得明确病理证据<sup>[14]</sup>。目前应用较多的是美国 Sugarbaker<sup>[15]</sup>提出的腹膜癌症指数(peritoneal cancer index, PCI),其将腹腔分为13个区域,每一区域按腹膜病灶的瘤荷程度判为0~3分;最严重者总分为39分,该标准有助于量化评估腹膜病灶的瘤荷,但对评估腹腔各区域肿瘤可能导致的相关风险尚显不足,也难以区分原发病灶周围腹膜转移与远处腹膜转移的预后差异。笔者认为,由于腹腔内游离癌细胞是形成腹膜转移的基本条件,对于肉眼无法识别的微转移,推荐腹腔镜探查的同时行腹腔游离癌细胞检查。除常规苏木精-伊红染色外,也可通过免疫细胞学染色技术,提高游离癌细胞检出率。在分子层面,RT-PCR技术定性或定量检测CEA、CK20、ephrin B4等肿瘤相关标志物在腹水中的表达程度,同时结合腹腔游离癌细胞检测,有助提高检出率。

### 三、化学治疗在预防腹膜转移中的应用

对存在腹膜转移风险,但无肉眼可见病灶者,局部治疗被认为可有效降低腹膜转移发生率,主要包括腹腔化疗、腹腔温热化疗、大量低渗液腹腔灌注冲洗等方法。局部治疗的主要优势在于:(1)通过化疗药物与腹腔游离癌细胞直接接触,从而直接杀灭肿瘤细胞;(2)腹膜-血浆屏障能缓解化疗药物的吸收,使其在腹腔内能维持较长时间的药物浓度,同时因进入到体循环的药量有限,可减少全身毒副作用;(3)机械的灌注效应;(4)腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy, HIPEC)可通过热协同效应,增强化疗药物的活性<sup>[16]</sup>。

在胃癌研究领域,Meta分析结果显示,术中HIPEC单独(HR=0.60, 95% CI:0.43~0.83, P=0.002)

或合并术后早期腹腔内化疗(HR=0.45, 95% CI:0.29~0.68; P=0.000 2)能显著改善胃癌患者生存<sup>[17]</sup>。日本一项纳入141例浆膜浸润胃癌患者的临床研究结果显示,术中接受HIPEC(丝裂霉素C)的患者较对照组腹膜复发率显著降低(P=0.000 084 7),术后2、4、8年的生存率分别为88%比77%、76%比58%、62%比49%(P=0.036 2)<sup>[16]</sup>。此外,国内朱正纲教授领衔的临床研究结果显示,无腹膜转移的T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>胃癌手术患者,相较于单纯手术,接受HIPEC(顺铂联合丝裂霉素C)患者的术后1、2、4年的生存率分别为85.7%比77.3%、81.0%比61.0%、63.9%比50.8%(P<0.05),HIPEC组患者术后腹膜复发率明显低于单纯手术组(10.3%比34.7, P<0.05)<sup>[18]</sup>。

对于有高危腹膜复发风险的结直肠癌患者,行术中预防性HIPEC的相关报道较少。一项来自于荷兰的COLOPEC临床研究,将具有T<sub>4</sub>或穿孔的结直肠癌患者随机分为两组,试验组患者术中接受HIPEC(奥沙利铂)并进行术后辅助全身化疗,对照组只接受术后辅助化疗,结果显示,18个月后两组患者的无腹膜转移生存率差异无统计学意义(77%比81%),同时18个月DFS和OS差异也无统计学意义<sup>[19]</sup>。因此,还需进一步的长期随访结果来评估HIPEC在辅助治疗中的作用。

腹腔内局部治疗对控制腹膜复发及改善患者预后的价值仍存争议,尚缺乏大型随机对照临床研究数据支持。我国学者在2020年ASCO展示了一项目前正在开展的大型三期随机对照临床研究(PILGRIM),旨在评估局部进展期胃癌根治术联合D<sub>2</sub>淋巴结清扫术后HIPEC(紫杉醇)的作用,研究假设HIPEC对接受根治性手术的局部进展期胃癌患者有预防局部复发的作用,该研究结论目前认为,胃癌根治术+D<sub>2</sub>淋巴结清扫术后1周内给予HIPEC是安全的<sup>[20]</sup>。我们期待疗效分析的数据。

笔者认为,在治疗指征的把握上,如何选择潜在获益的合适患者,有赖于腹膜转移风险预测体系的研究,以避免对低转移风险患者的过度治疗。此外,腹腔内治疗的时机选择(术前、术中、术后)、药物选择、治疗所导致腹腔内并发症等也是值得进一步开展临床研究的领域。

### 四、化学治疗在控制腹膜转移中的应用

#### (一)胃癌领域

2020年腹膜转移芝加哥共识推荐,对胃癌腹膜转移患者,一线化疗可考虑为期6个月的铂类及氟

尿嘧啶类为基础方案,包括 FOLFOX(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)、XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)、FLOT(奥沙利铂+多西他赛+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)、ECF(表阿霉素+顺铂+氟尿嘧啶)和 SP[顺铂+替吉奥(S-1)]等<sup>[21]</sup>。此外,HER2 表达情况、微卫星不稳定状态以及 PD-L1 表达情况,也可为联合靶向或免疫治疗提供依据,但目前分子靶向药物及免疫治疗药物在 GICPM 中尚未有明确的循证医学证据。而由于血-腹膜屏障的存在,经静脉给予细胞毒药物在腹腔中往往难以达到有效治疗浓度,全身治疗对腹膜转移灶的疗效不佳;故自然会考虑腹腔内化疗。然而,药物渗透性不足及药物分布不均等因素,使肉眼可见的腹膜转移病灶对单纯腹腔给药反应率较低。因此,有学者提出腹腔联合静脉及口服化疗方案,通过结合局部及全身治疗优势,以期改善腹膜转移控制。

日本东京大学北山丈二团队开展的 PHOENIX-GC 研究,入组了 180 例伴腹膜转移的胃癌患者,试验组选用紫杉醇腹腔化疗联合紫杉醇静脉化疗的模式,配合口服 S-1(替吉奥),而对照组则为静脉输注顺铂配合口服 S-1<sup>[22]</sup>。尽管 PHOENIX-GC 研究未能显示 OS 的明显改善,但仍有可圈点之处,主要包括:(1)终点指标的设定:研究者基于 SPIRIT 研究结果,设定对照组 OS 为 11 个月,基于该研究组之前的二期临床研究所得到的 22 个月的 OS<sup>[23]</sup>。作为三期临床研究的预设指标,现在看来似乎有点过于乐观和野心勃勃,毕竟伴有腹膜转移的晚期胃癌,OS 达到 22 个月还是很难的。此外,从单中心到多中心研究,质控和运行同样也是挑战。(2)研究质控与运行:回顾分析数据显示,对照组中有数例患者违背方案,接受了腹腔内治疗,即该研究中发现的对照组(SP 化疗组)中存活超过 3 年的那 3 例患者,这样的数据显然影响了最终结果<sup>[23]</sup>。(3)分层因素:研究将无腹水、少量腹水和中等量腹水作为分层因素,但对照组和试验组之间,本身就不平衡,因此影响了最终结果;对照组少量腹水和中等量腹水例数分别为 14 例和 7 例,但试验组中则分别为 34 例和 38 例,明显不平衡<sup>[23]</sup>。笔者认为,如能以有无腹水作为分层因素,可能更好。

同样,笔者认为 PHOENIX-GC 研究也有不少亮点,主要为以下 3 点:(1)药物的选择:原先腹腔内化疗多采用亲水性药物,如顺铂和丝裂霉素 C 等,难以保留较高的腹腔内浓度,紫杉醇是脂溶性药物,就

是因为其水溶性差,所以各类紫杉类药物都在赋剂上下功夫;网膜、系膜等结构脂肪含量高,局部用药有利于药物分布且作为大分子量的药物,有利于维持较高的腹腔内药物浓度。但需要思考的问题,是紫杉类药物在 HIPEC 的温度中的稳定性,以及多西紫杉醇和紫杉醇的选择问题。(2)给药的途径:腹腔内局部给药,有利于保持局部腹腔内的高浓度,且紫杉类药物与其他亲水性化疗药物比较,造成腹腔内粘连、分隔等情况较少,故可以做到多次给药而不至于导致腹腔内粘连和分隔,影响药物的均匀分布。(3)给药器械:采用输液港的方式给药,避免反复多次穿刺带来的风险,腹腔镜下置管,更为直观。目前,朱正纲教授牵头进行的术前新辅助腹腔内联合全身性化疗(Dragon 系列临床研究)目前正在进行中,期待这一临床研究结果能提供中国数据。

学界对腹膜转移的认识正在逐渐转变,现在更多倾向于将其定义为局域性病变,积极而恰当的治疗可以使部分患者获得较长的生存。肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合 HIPEC 被认为在 GICPM 中,均可使一些经严格筛选的患者获益。对胃癌腹膜转移患者,一项来自于中国的三期临床研究结果显示,CRS 联合 HIPEC 组中位 OS 高于单纯 CRS 组(11.0 个月比 6.5 个月,  $P < 0.05$ ),提示 CRS 联合 HIPEC 可给患者带来显著的生存获益<sup>[24]</sup>。一般认为 PCI 值较低的以及对系统治疗反应较好的患者,是潜在的获益者,而 PCI 值低于多少才适合手术,在不同的研究中不等。Yonemura 等<sup>[25]</sup>进行了相关分析,结果显示,当  $PCI \leq 6$  分时,CRS 完成率为 91%,反之,  $PCI > 7$  分时,CRS 完成率仅为 42%。CYTO-CHIP 研究则利用倾向评分分析比较了 HIPEC 在 CRS 中的作用,发现对于完全减瘤(complete cytoreduction, CC-0)及肿瘤残留  $< 2.5$  mm(CC-1)者,CRS 后加用 HIPEC 可显著延长中位 OS(18.6 个月比 11.4 个月,  $P = 0.002$ ),亚组分析显示,  $PCI < 6$  分的患者更容易从 CRS 联合 HIPEC 治疗中获益<sup>[26]</sup>。

## (二)结直肠癌领域

在结直肠癌腹膜转移方面,目前尚未有类似 PHOENIX-GC 研究的腹腔联合静脉及口服化疗方案,更多的研究是关于 CRS+HIPEC 联合全身化疗的相关报道,用于结直肠癌的 HIPEC 药物主要包含奥沙利铂、丝裂霉素 C、伊立替康、雷替曲塞和 5-氟尿嘧啶等<sup>[27]</sup>。一项荷兰的前瞻性临床研究结果显示,

与单纯接受姑息性全身化疗相比,CRS+HIPEC 联合全身化疗可显著延长中位 OS(22.3 个月比 12.6 个月,  $P<0.05$ )<sup>[28]</sup>。另一项来自于瑞典的三期临床研究显示,对可切除的孤立性结直肠癌腹膜转移,CRS+HIPEC 较单纯的姑息性全身化疗,亦可延长中位 OS(25 个月比 18 个月,  $P<0.05$ )<sup>[29]</sup>。另一项来自法国的 PRODIGE7 研究,则比较了 CRS+HIPEC 联合全身化疗(试验组)对比 CRS 联合全身化疗(对照组)的差异,尽管两组的中位 OS 并未有显著差异(41.7 个月比 41.2 个月,  $P=0.995$ ),但亚组分析显示,PCI 11~15 分的亚组患者可以从 HIPEC 治疗中获益,试验组与对照组的中位 OS 分别为 41.6 个月比 32.9 个月( $P<0.05$ )<sup>[30]</sup>。因此,欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)指南推荐,对 PCI<12 分的结直肠癌腹膜转移患者可以采取 CRS+HIPEC 治疗<sup>[31]</sup>。结直肠癌腹膜转移预防和治疗腹腔用药中国专家共识认为,PCI<20 分可以考虑行 CRS+HIPEC;对于高 PCI 的患者,可考虑通过新辅助化疗降期后行 CRS+HIPEC 或对症姑息性治疗<sup>[32]</sup>。

笔者认为,目前 CRS+HIPEC 联合全身化疗在 GICPM 患者中的研究热点包括:(1)HIPEC 药物的治疗时机和药物合理选择;(2)CRS 如何进行术式规范;(3)经过 PHOENIX 模式,能否获得转化手术机会。

### 五、小结

腹膜转移是胃肠道癌防治的难点,也是临床与基础研究的热点之一,目前治疗以系统化疗为基础,手术、HIPEC 等多种方法相结合是 GICPM 的有效治疗手段。但包括腹膜转移风险预测、评估、预防及治疗领域中,仍有待突破性的研究成果。如何富集潜在获益的腹膜转移患者,如何判定转化手术的时机,如何进一步优化现有治疗方案,特别是转化手术后的患者如何制定治疗方案等,仍需通过完善研究设计,开展前瞻性随机对照研究来解决。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
- [2] Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, et al. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer [J]. Eur J Surg Oncol, 2006, 32(6):602-606. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.003.
- [3] 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.
- [4] Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(2):108-115. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.217.
- [5] Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies[J]. Ann Surg, 2006, 243(2):212-222. DOI: 10.1097/01.sla.0000197702.46394.16.
- [6] Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer[J]. Br J Surg, 2002, 89(12):1545-1550. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2002.02274.x.
- [7] Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(12):1709-1719. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30500-9.
- [8] Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. The natural history of free cancer cells in the peritoneal cavity [J]. Recent Results Cancer Res, 2007, 169:11-23. DOI: 10.1007/978-3-540-30760-0\_2.
- [9] Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(6):453-458. DOI: 10.1038/nrc1098.
- [10] Honoré C, Gelli M, Francoual J, et al. Ninety percent of the adverse outcomes occur in 10% of patients: can we identify the populations at high risk of developing peritoneal metastases after curative surgery for colorectal cancer? [J]. Int J Hyperthermia, 2017, 33(5):505-510. DOI: 10.1080/02656736.2017.1306119.
- [11] Zhang J, Huang JY, Chen YN, et al. Whole genome and transcriptome sequencing of matched primary and peritoneal metastatic gastric carcinoma[J]. Sci Rep, 2015, 5:13750. DOI: 10.1038/srep13750.
- [12] Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review [J]. BMC Gastroenterol, 2011, 11:19. DOI: 10.1186/1471-230X-11-19.
- [13] Dong D, Tang L, Li ZY, et al. Development and validation of an individualized nomogram to identify occult peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer [J]. Ann Oncol, 2019, 30(3):431-438. DOI: 10.1093/annonc/mdz001.
- [14] Li Z, Ji J. Application of laparoscopy in the diagnosis and treatment of gastric cancer [J]. Ann Transl Med, 2015, 3(9):126. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.29.
- [15] 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.
- [16] Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier[J]. *Cancer Treat Res*, 1996,82:53-63. DOI:10.1007/978-1-4613-1247-5\_4.
- [17] Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007,14(10):2702-2713. DOI:10.1245/s10434-007-9487-4.
- [18] 朱正纲,汤睿,燕敏,等.术中腹腔内温热化疗对进展期胃癌的临床疗效研究[J].*中华胃肠外科杂志*,2006,9(1):26-30. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2006.01.008.
- [19] Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019,4(10):761-770. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30239-0.
- [20] Cui SZ, Liang H, Li Y, et al. PILGRIM: Phase III clinical trial in evaluating the role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for locally advanced gastric cancer patients after radical gastrectomy with D2 lymphadenectomy (HIPEC-01)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, Suppl 38: abstr 4538. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4538.
- [21] Chicago Consensus working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of gastric metastases [J]. *Cancer*, 2020, 126 (11) : 2541 - 2546. DOI: 10.1002/cncr.32868.
- [22] 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.
- [23] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2008,9(3):215-221. DOI:10.1016/S1470-2045(08)70035-4.
- [24] 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.
- [25] Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Surgical results of patients with peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery using a new technique named aqua dissection [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2012, 2012: 521487. DOI: 10.1155/2012/521487.
- [26] 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.
- [27] Chicago Consensus working Group. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: management of colorectal metastases [J]. *Cancer*, 2020, 126 (11) : 2534 - 2540. DOI: 10.1002/cncr.32874.
- [28] Goéré D, Sourrouille I, Gelli M, et al. Peritoneal metastases from colorectal cancer: treatment principles and perspectives[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018,27(3):563-583. DOI:10.1016/j.soc.2018.02.011.
- [29] Cashin PH, Mahteme H, Spång N, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: a randomised trial[J]. *Eur J Cancer*, 2016,53:155-162. DOI:10.1016/j.ejca.2015.09.017.
- [30] Ceelen W. HIPEC with oxaliplatin for colorectal peritoneal metastasis: The end of the road?[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019,45(3):400-402. DOI:10.1016/j.ejso.2018.10.542.
- [31] Brücher BL, Piso P, Verwaal V, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics[J]. *Cancer Invest*, 2012,30(3):209-224. DOI:10.3109/07357907.2012.654871.
- [32] Goéré D, Souadka A, Faron M, et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015,22(9):2958-2964. DOI:10.1245/s10434-015-4387-5.

(收稿日期:2020-11-05)

(本文编辑:万晓梅)

#### 本文引用格式

施敏,张俊.胃肠道癌腹膜转移的化疗策略[J].*中华胃肠外科杂志*,2021,24(3):214-219. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20201105-00591.