

单纯腹腔游离癌细胞阳性胃癌的研究进展

李百隆 苗儒林 李子禹

北京大学肿瘤医院胃肠肿瘤中心 北京市肿瘤防治研究所 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142

通信作者:李子禹,Email:ziyu_li@hsc.pku.edu.cn

【摘要】 单纯腹腔游离癌细胞阳性胃癌是目前胃癌研究的热点,其预后较差。腹腔游离癌细胞可能是在癌细胞迁移、侵袭和转移过程中形成的。研究显示,胃癌T分期、腹膜转移、淋巴结转移、组织学低分化、革囊胃、食管胃结合部癌以及手术操作等是腹腔游离癌细胞阳性胃癌的临床病理危险因素。目前,腹腔游离癌细胞的获取主要通过诊断性腹腔镜联合腹腔灌洗,细胞病理学检测被认为是其诊断的金标准。其治疗策略国内外目前尚不完全一致,包括术前化疗联合胃癌根治性切除、手术后化疗、腹腔内局部治疗等,均可延长患者生存期。现阶段我国多采用手术后化疗的治疗策略,最佳治疗方案有待进一步研究。

【关键词】 胃肿瘤; 单纯腹腔游离癌细胞阳性胃癌; 机制; 检测; 治疗

Progress in gastric cancer with positive peritoneal cytology

Li Bailong, Miao Rulin, Li Ziyu

Center of Gastrointestinal Tumors, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Li Ziyu, Email: ziyu_li@hsc.pku.edu.cn

【Abstract】 Gastric cancer with positive peritoneal cytology is a hotspot in the study of gastric cancer, and its prognosis is poor. Intraperitoneal free cancer cells may be associated with cancer cells migration, invasion and metastasis. Tumor T stage, peritoneal metastasis, lymph node metastasis, low histological differentiation, linitis plastica, adenocarcinoma of esophagogastric junction, and operation are the clinicopathological risk factors of gastric cancer with positive peritoneal cytology. Currently, the acquisition of free cancer cells is mainly through diagnostic laparoscopy combined with peritoneal lavage, and cytopathological examination is gold standard for diagnosis. Its treatment strategies are not in consensus, including preoperative chemotherapy combined with radical resection, postoperative chemotherapy and peritoneal local treatment, which can prolong the survival of patients. At present, postoperative chemotherapy is often used in China, and the best treatment strategies remain to be further studied.

【Key words】 Stomach neoplasms; Positive peritoneal cytology; Pathogenesis; Detection; Therapy

胃癌是全球发病率排名第6、死亡率排名第2的恶性肿瘤^[1]。进展期胃癌治疗后复发最常见的原因是腹膜转移^[2-3]。腹腔游离癌细胞阳性胃癌是指腹腔内可检测出游离胃癌细胞,但尚未有腹膜种植或远处转移的胃癌^[4]。1998年,第2版日本胃癌治疗指南将腹腔内游离癌细胞阳性定义为CY1; 2010年,AJCC第7版TNM分期系统将CY1作为胃癌远处转

移(M₁)的独立诊断标准^[4]。目前认为,腹腔游离癌细胞阳性胃癌是胃癌腹膜定植的前期阶段,称之为CY1胃癌,这类患者预后差且单纯的手术治疗效果不佳,中位生存期为12个月^[5-6]。本文主要阐述单纯腹腔游离癌细胞阳性胃癌的形成机制、检测和治疗策略等具有重要研究价值和临床意义的方面。

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200305-00122

收稿日期 2020-03-05 本文编辑 王静

引用本文:李百隆,苗儒林,李子禹.单纯腹腔游离癌细胞阳性胃癌的研究进展[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(5):458-462. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200305-00122.



一、腹腔游离胃癌细胞形成和种植性转移的机制

胃癌是由胃黏膜上皮和腺上皮发生的恶性肿瘤,随着肿瘤向胃壁深层浸润,当癌细胞突破胃壁达到浆膜层表面时,一方面,癌细胞有可能因为体位和重力的作用,脱落至体腔或体腔器官的表面、但尚未生长成转移瘤,而只是形成腹腔游离癌细胞;一方面,癌细胞也可能像种子播种一样种植在腹腔、盆腔、腹膜及其他浆膜表面,形成种植性转移性肿瘤;也可能以上两方面同时存在。

1. 腹腔游离癌细胞形成过程及机制:腹腔游离癌细胞形成过程及机制比较复杂,尚不十分清楚。一般来讲,腹腔游离癌细胞形成是在癌细胞迁移、侵袭和转移过程中形成的,与癌细胞本身的特征、形成高侵袭性亚克隆癌细胞、细胞外基质、细胞黏附分子、上皮间质转化以及肿瘤血管生成等因素密切相关。其形成过程及机制至少包括^[7-8]:(1)癌细胞表面黏附分子减少,使得癌细胞从原发癌细胞团彼此分离;(2)癌细胞表面有关受体增加,如细胞外蛋白和蛋白多糖等受体,有利于癌细胞与基底膜黏着;(3)癌细胞分泌或诱导间质细胞产生基质金属蛋白酶、胶原酶等,溶解细胞外基质,损伤基底膜,有助于癌细胞通过;最近有报道称,癌相关成纤维细胞可通过旁分泌信号通路促进癌细胞迁移和侵袭;(4)癌细胞以阿米巴样运动方式迁移而脱落,形成腹腔游离癌细胞。

2. 腹膜种植性转移:“种子与土壤”学说阐述了癌细胞腹膜种植转移的基本原理,胃癌细胞如同种子,腹膜如同土壤,为癌细胞的种植提供了适宜的微环境^[9]。该微环境的形成一方面因为腹膜自身结构缺乏连续的间皮层,另一方面可能由于手术创伤导致创面释放某些生长因子等^[10]。有报道称,肿瘤微环境中的物理和化学浓度梯度可以影响肿瘤细胞的迁移、侵袭和转移,这些梯度是通过肿瘤细胞与成纤维细胞、脂肪细胞、神经、内皮细胞、浸润免疫细胞和间充质干细胞之间的动态相互作用形成的^[11]。有学者认为,血管生成拟态在微环境中也起到重要的作用,血管生成拟态是一种由非内皮细胞组成的微血管通道,由于恶性肿瘤细胞具有形成血管样网络的特异能力,为肿瘤的生长提供了充足的血液供应^[12]。

二、腹腔游离癌细胞阳性胃癌的临床病理危险因素

Kano 等^[13]研究发现, T₃₋₄期和(或)淋巴结存在转移的胃癌患者,腹腔游离细胞学的阳性率为 10%,而 T₁₋₂期且淋巴结无转移的患者为 0.4%,说明胃癌分期越晚或转移,腹腔游离癌细胞阳性率越高。Shiozaki 等^[14]报道,影像学上可见明显腹膜转移以及诊断性腹腔镜可见大体腹膜转移的胃癌患者,其死亡风险分别是 CY1 胃癌患者的 4 倍和 2 倍,提示腹膜转移癌的预后较 CY1 胃癌更差。Ikoma 等^[15]研究提出,组织学低分化以及革囊胃与腹膜游离癌细胞阳性相关。Badgwell 等^[16]研究发现,食管胃结合部癌和革囊胃是腹腔游离癌细胞阳性的预测因素。然而,一些无浆膜浸润的胃癌患者手术后也出现了腹膜复发。Takebayashi 等^[3]研究提示,手术可导致癌细胞播散至腹腔,可能与手术损伤了血管或淋巴管有关。

由此可见,胃癌 T 分期、腹膜转移、淋巴结转移、组织学

低分化、革囊胃、食管胃结合部癌以及手术操作等,可能是腹腔游离癌细胞阳性胃癌的临床病理危险因素,对于此类患者,临床上应予以高度重视,积极检测腹腔游离癌细胞。

三、腹腔游离癌细胞的检测

目前,腹腔游离癌细胞的获取主要通过诊断性腹腔镜及腹腔灌洗。NCCN 指南推荐, T₃及以上分期或 N₁的胃癌患者常规行腹腔镜探查和检测^[17]。在我国,根据《胃癌腹膜转移防治中国专家共识》,腹腔镜检查主要用于进展期胃癌(cT₂₋₄、任何 N 和 M 期)的治疗前诊断、术前治疗后的疗效评价,并同时行腹腔游离癌细胞检查^[18]。

1. 腹腔灌洗:目前,关于腹腔灌洗的方法尚缺乏统一标准。Kano 等^[13]研究显示,116 例 CY1 胃癌患者中有 17 例(15%)于 Douglas 窝获取腹腔灌洗液未发现肿瘤细胞,而双侧膈下区细胞学为阳性,提示腹腔内游离癌细胞数量过少时,癌细胞可在腹腔中任何间隙积累。李子禹等^[19]研究报道,对于有足够腹水的患者,应于 Douglas 窝直接收集腹水送检;对于无腹水或腹水量 < 200 ml 患者,应进行腹腔灌洗:用 500 ml 温生理盐水依次冲洗双侧膈顶、肝下区、大网膜及双侧结肠旁沟,避免直接冲洗原发灶,于双侧膈下区、肝下区和 Douglas 窝收集 ≥ 100 ml 灌洗液送检,可以获取较好的效果。该灌洗方法已成为《胃癌腹膜转移防治中国专家共识》中腹腔游离癌细胞检查的操作规范^[18]。

2. 细胞病理学检测和分子生物学检测:腹腔灌洗液中游离癌细胞的检测包括细胞病理学检测和分子生物学检测。目前,细胞病理学检测被认为是诊断 CY1 胃癌的金标准,但其存在敏感度低、主观性强且不能对结果进行定量分析等问题。

分子生物学检测方法包括腹腔灌洗液癌胚抗原测定、定量或非定量逆转录(quantitative reverse transcription /reverse transcription, QRT/RT) PCR、逆转录环节等温扩增(RT-LAMP)、转录-逆转录协同反应法以及流式细胞术定量法等^[20]。目前最常用的分子生物学方法是使用 RT-PCR 检测腹腔灌洗液癌胚抗原 mRNA。分子生物学方法检测具有高敏感性优点,但因其假阳性率高,且存在费时、昂贵、不易普及等缺点,现在的指南并不推荐在诊疗时常规使用上述方法^[2]。

Virgilio 等^[21]系统综述纳入了 51 篇采用细胞病理学检测和分子生物学两种方法检测腹腔游离癌细胞的文献,提出腹腔灌洗液细胞病理学检测灵敏度为 12.3%~67%,特异度为 94%~100%,而分子生物学方法检测癌胚抗原 mRNA 的敏感度和特异度分别是 38%~100% 及 7.3%~100%。Higaki 等^[22]研究发现,腹腔灌洗液中出现 1 个印戒细胞或 5 个细胞簇或 50 个孤立癌细胞时,患者的预后很差,即使施行 R₁手术,其总生存期也等同于施行 R₂手术的患者,该类患者被认为是高危组(CY-high),而其他不具有上述结果的低危患者(CY-low)的生存曲线与腹腔游离癌细胞阴性患者相似,由此提示,细胞病理学检测的腹腔游离癌细胞数量与患者预后密切相关,因此,应加强定量诊断与分析。

四、单纯腹腔游离癌细胞阳性胃癌的治疗

目前,国际上对于单纯腹腔游离癌细胞阳性胃癌的治疗策略存在分歧。2018年修订的第5版日本胃癌学会胃癌治疗指南提出,若无腹腔游离癌细胞阳性以外的其他非治愈性因素,患者可接受手术,术后化疗以进一步延长生存期^[23]。该推荐是基于CCOG0301研究的结果^[24]。美国NCCN胃癌诊疗指南推荐该类患者按照晚期胃癌的原则进行治疗,先行化疗,化疗后可再次探查,腹腔游离癌细胞转阴的患者接受手术治疗可能获益,而持续阳性的患者则建议继续化疗^[2,25]。此外,有报道显示,术中腹腔内治疗,包括腹腔内化疗、腹腔内大量灌洗以及腹腔内热灌注化疗等,均有助于患者生存期的延长^[26-28]。

1. 术前化疗联合胃癌根治性切除:目前为止,国内外大量研究证实,腹腔游离癌细胞阳性胃癌患者经过术前化疗后细胞学转阴,可明显延长患者生存期^[2,16,25,29-30];细胞学转阴后可施行根治性手术。Badgwell等^[16]分析了39例CY1胃癌患者的临床资料,其中24例给予术前化疗,15例仅予姑息治疗;结果显示,化疗组与姑息治疗组中位生存期分别为16.2个月和7.2个月,3年总生存率分别为12%和0($P=0.005$);3例患者化疗后施行根治性手术,获得了明显延长的生存期(分别为28、65、89个月),可见术前化疗联合胃癌根治性切除效果良好。Lorenzen等^[29]报道了61例术前化疗、两次行腹腔镜探查和腹腔灌洗患者的临床资料,全组患者均予以至少6周的顺铂加氟尿嘧啶的术前化疗;其中,第1次腹腔镜探查时腹腔游离癌细胞阳性的患者共19例,术前化疗后,有7例腹腔游离癌细胞转阴,其中位生存期较游离癌细胞持续阳性患者显著提升,转阴的7例患者和细胞学持续阳性的患者中位生存期分别为36.1个月和9.2个月($P=0.002$),2年生存率分别为71.4%和25.0%($P=0.002$)。另外,第一次腹腔灌洗游离癌细胞阴性患者42例,经过术前化疗,有10例(24%)在第2次细胞灌洗时发现游离癌细胞转阳,其中位生存期为18.5个月,而腹腔游离癌细胞持续阴性患者的中位生存期为49.2个月。可见,术前化疗后癌细胞转阴患者的生存期较游离癌细胞阳性患者明显延长,生存率明显提高。

Yasufuku等^[30]研究发现,术前化疗后行胃癌根治术可提高患者的生存率。研究包括39例CY1胃癌患者:7例患者因梗阻或其他原因直接行姑息手术;另32例行术前化疗,这部分患者中有13例影像学提示临床缓解,并且第2次腹腔镜探查腹腔游离癌细胞转阴,对这些患者施行胃癌D₂根治术,术后口服替吉奥(S-1)单药化疗;其余19例患者行姑息化疗。结果显示,术前化疗联合胃癌根治术、姑息化疗和姑息手术3组患者的3年生存率分别为76.9%、10.5%及0($P=0.0005$)。Nakamura等^[31]最近的研究也得出了相似的结果,提示术前化疗的有效性和必要性,该研究对26例CY1胃癌患者临床资料进行总结,其中12例患者术前化疗后第2次探查发现腹腔游离癌细胞转阴,施行胃癌根治术,术后患者的中位生存期较非手术组明显延长(41个月比11个月, $P<0.001$),与第一次探查时腹腔游离癌细胞阴性患者的总生存期差异无统计学意义(41个月比42个月, $P=0.913$)。因此,该研究认为,

超过5个周期的术前化疗可能对腹腔游离癌细胞转阴有所帮助。我们认为,术前化疗的精准周期数、最佳化疗方案以及化疗效果的预测因素等仍需进一步研究。

2. 术后化疗:Kodera等^[24]对47例CY1胃癌进行了一项二期临床试验研究,全组患者直接施行D₂根治手术,术后S-1单药化疗,结果显示,患者中位无复发生存期及中位总生存期分别是376 d和705 d,5年无复发生存率和总生存率分别为21%和26%。该研究提示,CY1胃癌无肉眼可见的转移灶,可直接施行根治性手术,切除原发灶,术后行辅助化疗可清除可能存在的游离癌细胞。该研究结果也成为《日本胃癌学会胃癌诊疗指南》中有关CY1胃癌治疗策略的基础。

Kano等^[32]选用36例CY1胃癌患者直接施行根治性手术,术后予S-1单药化疗,该36例患者中位总生存期为22.3个月,明显优于9例仅行根治术术后未予化疗的患者(中位总生存期11.8个月, $P<0.001$),5年总生存率分别为17.8%和0。该研究还显示,淋巴结转移程度是总生存期和无复发生存期的独立危险因素。pN_{1a}及更低级别N分期的患者中位总生存期为31.0个月,pN_{1b}患者中位总生存期为18.2个月($P=0.002$),pN₂患者对手术后行S-1化疗效果欠佳。

Komatsu等^[33]研究发现,施行D₂或D₂₊根治手术CY1胃癌患者与姑息手术患者相比(两者术后均予化疗),中位总生存期明显提高,分别为22.6个月和11.8个月($P=0.044$),行根治手术患者的2年和5年生存率分别为48.2%和18.2%。最近,日本的一项多中心研究结果显示,胃癌术后S-1单药与顺铂联合S-1的双药化疗方案(CS方案)CY1胃癌患者的总生存期分别为29.5个月和24.7个月($P=0.275$),提示CY1胃癌根治术后也可考虑CS辅助化疗方案^[34]。

3. 腹腔内局部治疗:腹腔内局部治疗包括腹腔内大量灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage, EIPL)、腹腔内化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)以及腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)等。

Kuramoto等^[26]的一项前瞻性多中心随机对照试验研究纳入了88例CY1胃癌患者,将其分为3组:单纯手术组(对照组)、手术+IPC组(IPC组)、手术+IPC+EIPL组(IPC+EIPL组)。所有患者均施行D₂根治性手术;IPC组及IPC+EIPL组腹腔内化疗均为顺铂灌注化疗1 h;IPC+EIPL组腹腔内大量灌洗用1 L生理盐水冲洗腹腔,共10次。结果显示,IPC+EIPL组患者5年生存率为43.8%,明显优于对照组和IPC组(分别为0和4.6%),且IPC+EIPL组腹膜复发率明显减低($P<0.0001$)。可见CY1胃癌患者术后予以大量灌洗可有益于患者远期生存,作者并由此提出“极限稀释理论”,认为大量腹腔灌洗可使腹腔内的肿瘤细胞呈指数式减少。有研究纳入37例CY1胃癌患者和23例ⅢB+C胃癌患者,均行D₂根治术及EIPL,对部分患者行腹腔内化疗;结果显示,CY1胃癌虽为Ⅳ期胃癌,其与ⅢB+C期患者5年生存率分别是46.5%和33.9%,差异无统计学意义($P=0.93$)^[34-35]。因而,该研究认为,腹腔游离癌细胞可以不被认作是影响患者预后的不良因素,通过根治手术以及有效的辅助治疗,如EIPL,可使CY1

胃癌达到临床降期效果。国内的一项多中心随机对照研究结果显示,在进展期胃癌患者中,术后应用 EIPL 者(共 10 L 生理盐水冲洗腹腔)较单纯手术者(<3 L 生理盐水冲洗腹腔),在术后短期并发症、术后腹痛以及病死率方面均有明显改善,并认为这与腹腔内炎症反应减轻有关^[36-38]。由此可见,EIPL 对于胃癌患者术后短期并发症及 CY1 胃癌远期生存率均有获益,是一项方便施行且有治疗潜力的治疗手段。

Coccolini 等^[27]提出,IPC 与患者生存率的改善以及腹膜复发的降低相关。日本的三期多中心随机对照试验(PHOENIX-GC 研究)发现,紫杉醇 IPC 联合紫杉醇及 S-1 全身化组与顺铂联合 S-1 的全身化疗组比较,腹腔游离癌细胞转阴率明显提高(分别为 76% 和 33%)^[39]。提示 IPC 联合全身化疗可作为 CY1 胃癌治疗选择之一,但 IPC 目前仍不是 CY1 患者的标准治疗,有待进一步探索。

HIPEC 是在腹腔内化疗的基础上,将化疗药物以恒温灌注至腹腔,通过热疗的协同作用更有效地杀灭腹腔内游离癌细胞和微小转移的治疗方式。研究表明,正常组织细胞能耐受 47℃ 高温持续 1 h,肿瘤细胞组织在 43℃ 持续 1 h 即出现不可逆损害^[40]。在 Badgwell 等^[28]的单臂二期试验中,对 6 例 CY1 胃癌患者及 13 例轻度腹膜转移癌患者术前行系统化疗和多次 HIPEC(HIPEC 方案为丝裂霉素 C 30 mg+顺铂 200 mg);对于 5 例腹腔游离癌细胞转阴或腹腔镜下未见癌的患者施行根治手术,其中位生存期为 29 个月。该研究首次提出,增加 HIPEC 次数,可使转移性胃癌患者的中位生存期达到 30.2 个月。

五、总结与展望

单纯腹腔游离癌细胞阳性胃癌是一种特殊类型的胃癌。诊断性腹腔镜联合细胞病理学检测是诊断 CY1 胃癌的金标准,但敏感性较低,我国尚未在所有中心开展,因此存在大量漏诊情况,而分子生物学方法的检测尚需探讨。其最佳治疗方案尚无定论,西方研究表明,经术前化疗腹腔游离癌细胞转阴患者的生存期可显著延长,一般情况良好者可考虑行手术治疗,但转化治疗的最佳化疗周期数、最佳的化疗方案仍需高证据级别的研究以明确;日本的指南则推荐患者直接手术,术后化疗;我国多采用手术+术后化疗的治疗模式,但该方案较转化治疗现有的研究更少,缺乏高级别研究。目前研究显示,EIPL、IPC 及 HIPEC 可延长 CY1 患者的总生存期,肿瘤细胞减灭术联合 HIPEC 已开始应用于腹膜转移癌患者^[41]。但其在 CY1 胃癌患者治疗中的作用,尚有待研究证实。

综上,CY1 胃癌的发病机制尚需要积极探索,其检测与诊断尚需普及,其治疗已从姑息及支持治疗转变为多种手段的联合治疗,但最佳治疗方案还需进一步研究。

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] Yepuri N, Bahary N, Jain A, et al. Review and update on the role of peritoneal cytology in the treatment of gastric cancer[J]. J Surg Res, 2019, 235:606-614. DOI: 10.1016/j.jss.2018.10.049.

[3] Takebayashi K, Murata S, Yamamoto H, et al. Surgery-induced peritoneal cancer cells in patients who have undergone curative gastrectomy for gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(6): 1991-1997. DOI: 10.1245/s10434-014-3525-9.

[4] 严超,陆晟,燕敏,等.单纯腹腔内游离癌细胞阳性胃癌的诊疗策略[J]. 外科理论与实践, 2019, 24(1):15-17. DOI: 10.16139/j.1007-9610.2019.01.004.

[5] 胡祥. 胃癌分期的变迁——转化医学的重要成果[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(1):31-35.

[6] Li Z, Li Z, Zhang L, et al. Staging laparoscopy for locally advanced gastric cancer in Chinese patients: a multicenter prospective registry study[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 63. DOI: 10.1186/s12885-017-3791-6.

[7] Eble JA, Niland S. The extracellular matrix in tumor progression and metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2019, 36(3): 171-198. DOI: 10.1007/s10585-019-09966-1.

[8] Erdogan B, Webb DJ. Cancer-associated fibroblasts modulate growth factor signaling and extracellular matrix remodeling to regulate tumor metastasis[J]. Biochem Soc Trans, 2017, 45(1): 229-236. DOI: 10.1042/BSI20160387.

[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] 梁寒. 腹腔热灌注化疗技术临床应用专家共识(2016版)解读——胃癌腹膜转移的防治[J]. 临床外科杂志, 2017, 25(1), 20-23. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2017.01.004.

[11] Oudin MJ, Weaver VM. Physical and chemical gradients in the tumor microenvironment regulate tumor cell invasion, migration, and metastasis[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 2016, 81: 189-205. DOI: 10.1101/sqb.2016.81.030817.

[12] Zhang J, Qiao L, Liang N, et al. Vasculogenic mimicry and tumor metastasis[J]. J BUON, 2016, 21(3):533-541.

[13] Kano Y, Kosugi S, Ishikawa T, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology at three cavities in patients with gastric cancer[J]. Surgery, 2015, 158(6): 1581-1589. DOI: 10.1016/j.surg.2015.04.004.

[14] Shiozaki H, Elimova E, Slack RS, et al. Prognosis of gastric adenocarcinoma patients with various burdens of peritoneal metastases[J]. J Surg Oncol, 2016, 113(1): 29-35. DOI: 10.1002/jso.24087.

[15] Ikoma N, Blum M, Chiang YJ, et al. Yield of staging laparoscopy and lavage cytology for radiologically occult peritoneal carcinomatosis of gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23(13):4332-4337. DOI: 10.1245/s10434-016-5409-7.

[16] Badgwell B, Cormier JN, Krishnan S, et al. Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival?[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(10): 2684-2691. DOI: 10.1245/s10434-008-0055-3.

[17] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Gastric Cancer Version 4[EB/OL]. (2019-12-20)[2020-03-05]. <https://www.nccn.org>.

- [18] 季加孚, 沈琳, 徐惠绵, 等. 胃癌腹膜转移防治中国专家共识 [J/CD]. 中国普通外科学文献(电子版), 2017, 11(5):289-297. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2017.05.001.
- [19] 李子禹, 苗儒林, 季加孚. 胃癌术中腹腔灌洗脱落癌细胞检测及临床意义[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(10):1049-1052. DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.10.05.
- [20] Kagawa S, Shigeyasu K, Ishida M, et al. Molecular diagnosis and therapy for occult peritoneal metastasis in gastric cancer patients[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(47):17796-17803. DOI:10.3748/wjg.v20.i47.17796.
- [21] Virgilio E, Giarnieri E, Giovagnoli MR, et al. Gastric cancer cells in peritoneal lavage fluid: a systematic review comparing cytological molecular detection for diagnosis of peritoneal metastases and prediction of peritoneal recurrences [J]. Anticancer Res, 2018, 38(3):1255-1262. DOI:10.21873/anticancer.12347.
- [22] Higaki E, Yanagi S, Gotohda N, et al. Intraoperative peritoneal lavage cytology offers prognostic significance for gastric cancer patients with curative resection[J]. Cancer Sci, 2017, 108(5):978-986. DOI:10.1111/cas.13219.
- [23] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018(5th edition)[J]. Gastric Cancer, 2020, In press. DOI:10.1007/s10120-020-01042-y.
- [24] Kodera Y, Ito S, Mochizuki Y, et al. Long-term follow up of patients who were positive for peritoneal lavage cytology: final report from the CCOG0301 study [J]. Gastric Cancer, 2012, 15(3):335-337. DOI:10.1007/s10120-012-0156-3.
- [25] Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12):3173-3180. DOI:10.1245/s10434-010-1183-0.
- [26] 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. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181b0c80e.
- [27] Coccolini F, Catena F, Glehen O, et al. Effect of intraperitoneal chemotherapy and peritoneal lavage in positive peritoneal cytology in gastric cancer. Systematic review and meta-analysis [J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(9):1261-1267. DOI:10.1016/j.ejso.2016.03.035.
- [28] Badgwell B, Blum M, Das P, et al. Phase II trial of laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal carcinomatosis or positive peritoneal cytology in patients with gastric adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(11):3338-3344. DOI:10.1245/s10434-017-6047-4.
- [29] Lorenzen S, Panzram B, Rosenberg R, et al. Prognostic significance of free peritoneal tumor cells in the peritoneal cavity before and after neoadjuvant chemotherapy in patients with gastric carcinoma undergoing potentially curative resection [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(10):2733-2739. DOI:10.1245/s10434-010-1090-4.
- [30] Yasufuku I, Nunobe S, Ida S, et al. Conversion therapy for peritoneal lavage cytology-positive type 4 and large type 3 gastric cancer patients selected as candidates for R0 resection by diagnostic staging laparoscopy[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(2):319-327. DOI:10.1007/s10120-019-00994-0.
- [31] Nakamura M, Ojima T, Nakamori M, et al. Conversion surgery for gastric cancer with peritoneal metastasis based on the diagnosis of second-look staging laparoscopy [J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23(9):1758-1766. DOI:10.1007/s11605-018-3983-7.
- [32] Kano K, Aoyama T, Maezawa Y, et al. The survival and prognosticators of peritoneal cytology - positive gastric cancer patients who received upfront gastrectomy and subsequent S-1 chemotherapy[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(5):887-896. DOI:10.1007/s10147-017-1128-8.
- [33] Komatsu S, Shioaki Y, Furuke H, et al. Is curative gastrectomy justified for gastric cancer with cytology positive as the only stage IV factor? [J]. Langenbecks Arch Surg, 2019, 404(5):599-604. DOI:10.1007/s00423-019-01791-0.
- [34] Yamaguchi T, Takashima A, Nagashima K, et al. Efficacy of postoperative chemotherapy after resection that leaves no macroscopically visible disease of gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology (CY1) or localized peritoneum metastasis (P1a): a multicenter retrospective study [J]. Ann Surg Oncol, 2020, 27(1):284-292. DOI:10.1245/s10434-019-07697-x.
- [35] Masuda T, Kuramoto M, Shimada S, et al. The effect of extensive intraoperative peritoneal lavage therapy (EIPL) on stage III B + C and cytology-positive gastric cancer patients [J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(2):289-294. DOI:10.1007/s10147-015-0892-6.
- [36] Ilhan E, Alemdar A, Ureyen O, et al. The importance of extensive intraoperative peritoneal lavage as a promising method in patients with gastric cancer showing positive peritoneal cytology without overt peritoneal metastasis and other therapeutic approaches [J]. J Invest Surg, 2017, 30(5):318-324. DOI:10.1080/08941939.2016.1247930.
- [37] Guo J, Xu A, Sun X, et al. Combined surgery and extensive intraoperative peritoneal lavage vs surgery alone for treatment of locally advanced gastric cancer: the SEIPLUS randomized clinical trial [J]. JAMA Surg, 2019, 154(7):610-616. DOI:10.1001/jamasurg.2019.0153.
- [38] Levine EA. Extensive intraoperative peritoneal lavage to prevent metastases from gastric cancer: the elegance of simplicity [J]. JAMA Surg, 2019, 154(7):616-617. DOI:10.1001/jamasurg.2019.0154.
- [39] 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.
- [40] 吴晓江, 贾永宁, 季加孚. 腹腔热灌注化疗在胃癌腹腔转移治疗中的价值[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(10):1071-1074. DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.10.12.
- [41] 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. DOI:10.1186/s12885-019-5640-2.