

胃癌腹膜转移诊治中国专家共识(2023 版)

中国抗癌协会胃癌专业委员会

通信作者:梁寒,Email:tjlianghan@126.com;朱正纲,Email:zzg1954@hotmail.com;季加孚,Email:jijiafu@hsc.pku.edu.cn;崔书中,Email:cuishuzhong@gzhmu.edu.cn

【摘要】 我国是胃癌高发国家,且以中晚期患者为主。腹膜是晚期胃癌最常见的转移和复发部位。重视胃癌腹膜转移的规范化诊治,有望使部分患者的预后和生活质量得到显著改善。本共识基于循证医学证据和国际通行的 Delphi 法,对《胃癌腹膜转移防治中国专家共识(2017 版)》进行修订,在胃癌腹膜转移的定义、分类、高危因素、诊断和预测、程度评估、预防、治疗及并发症处理等方面达成初步共识,对临床工作提供指导。

【关键词】 胃肿瘤; 腹膜转移; 诊断; 治疗; 专家共识

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer (2023 edition)

Gastric Cancer Committee of China Anti Cancer Association

Corresponding authors: Liang Han, Email: tjlianghan@126.com; Zhu Zhenggang, Email: zzg1954@hotmail.com; Ji Jiafu, Email: jijiafu@hsc.pku.edu.cn; Cui Shuzhong, Email: cuishuzhong@gzhmu.edu.cn

【Abstract】 China is a country with a high incidence of gastric cancer, and the majority of patients are in the advanced stage. The peritoneum is the most common site of metastasis and recurrence in advanced gastric cancer. Attention to the standardized diagnosis and treatment of peritoneal metastases of gastric cancer is expected to significantly improve the prognosis and quality of life of some patients. Based on evidence-based medicine and the internationally accepted Delphi method, this consensus revises the Chinese expert consensus on the prevention and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer (2017 edition), reaches a preliminary consensus on the definition, classification, risk factors, diagnosis and prediction, grade assessment, prevention, treatment and management of complications of peritoneal metastasis of gastric cancer, and provides guidance for clinical work.

【Key words】 Stomach neoplasms; Peritoneal metastasis; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤,其发病率和死亡率均居恶性肿瘤第 3 位^[1]。我国早期胃癌仅占 20% 左右,以中晚期患者为主。腹膜是晚期胃癌最常见的复发、转移部位^[2-4];根据流行病学调查数据测算,2020 年,我国胃癌腹膜转移人数达 523 937 例^[5]。约有 20% 的患者在术前或术中诊断有腹膜转移,超过 50% 的 T3、T4 期患者根治术后发生腹膜转移,伴有腹膜转移的晚期患者中位生存

期只有 3~6 个月,5 年生存率低于 2%^[6-7]。腹膜转移具有不同于其他脏器转移的特点,会引起腹水、恶性肠梗阻等特有并发症。在 20 世纪 90 年代之前,胃癌腹膜转移被认为是治疗无效的终末期,通常仅需提供姑息性对症治疗,而全身系统治疗对于腹膜转移疗效极差^[8]。随着研究的深入,新型药物和治疗技术的创新和改进以及转化治疗理念的提出,部分患者的预后得到了显著改善,也引发了临床医生

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230608-00196

收稿日期 2023-06-08 本文编辑 卜建红

引用本文:中国抗癌协会胃癌专业委员会.胃癌腹膜转移诊治中国专家共识(2023 版)[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(8):717-728. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230608-00196.



对腹膜转移早期诊断以及完善相关治疗方案的关注。目前,通过腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)对胃癌腹膜转移程度进行评估,继之选择外科手术联合腹腔灌注化疗、腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、全身化疗、靶向治疗及免疫治疗等多种治疗手段的干预,有望改善部分胃癌腹膜转移患者的预后。

为了规范胃癌腹膜转移的诊治,中国抗癌协会胃癌专业委员会早在 2017 年,就组织国内胃癌领域权威专家编写《胃癌腹膜转移防治中国专家共识(2017)》版^[9]。鉴于 6 年来胃癌腹膜转移的研究进展,中国抗癌协会胃癌专业委员会组织国内多学科专家对 2017 版共识进行了更新,经过反复讨论和修改,编写了《胃癌腹膜转移诊治中国专家共识(2023 版)》,以下简称共识。本共识包括胃癌腹膜转移的定义、分类、高危影响因素、诊断和预测、腹膜转移程度的评估和记录、预防、治疗及并发症处理等方面,参考 GRADE 协作网推荐分级的评估、制定与评价系统,即 GRADE (Grade of Recommendation Assessment, Development and Evaluation) 分级标准,对证据进行分级,见表 1^[10];并采用国际通行的 Delphi 方法组织专家投票,修订达成相关推荐意见。投票表决分为 6 级:完全同意(100%)、基本同意(80%)、部分同意(60%)、部分反对(40%)、较多反对(20%)和完全反对(0),共形成 21 条推荐意见。推荐等级根据专家投票分为强推荐和弱推荐两个级别:投票表决为“完全同意”的票数超过 80%,为强推荐;“完全同意”+“基本同意”票数超过 80%,为弱推荐。

一、胃癌腹膜转移的定义

推荐意见 1:胃癌腹膜转移是指胃癌原发灶癌细胞经腹膜种植等途径所致的癌症转移形式。(证据质量:中;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:98.6%)

种子土壤学说最早在 1989 年由 Paget^[11]提出,被认为是腹膜转移最主要的假说理论。该理论认为,腹膜转移是一个多阶段、多因素参与的过程。主要包括:(1)癌细胞突破浆膜脱落到腹腔;(2)癌

细胞黏附于腹膜局部;(3)癌细胞在腹膜局部侵袭,促进周围新生血管形成,发展为转移灶。本质上,腹膜转移是细胞迁移、黏附、侵袭及血管生成的过程。腹腔游离癌细胞来源主要包括两个方面:(1)肿瘤侵袭生长过程突破浆膜自然脱落;(2)手术过程导致的医源性播散。术中对肿瘤的挤压、牵拉等操作,可造成医源性腹膜种植转移,临床外科医师应加以重视。游离癌细胞主要通过间皮细胞途径和淋巴孔途径形成腹膜转移癌^[12]。另外有学者推测,腹膜转移存在血行及淋巴转移的可能^[13]。

推荐意见 2:经规范的术前影像学检查未发现,而术中诊断的腹膜转移称为临床隐匿性腹膜转移。(证据质量:低;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:97.7%)

薄层增强 CT 是术前检查有无腹膜转移最常用的手段。虽然 CT 对于腹膜转移诊断的特异度高,但灵敏度只有 50% 左右,有 10%~30% 的术前 CT 检查诊断为无腹膜转移的进展期胃癌,在术中探查时发现腹膜转移^[14-15]。这部分影像学未发现、而术中探查明确腹膜转移,定义为临床隐匿性腹膜转移。影像学诊断腹膜转移,在一定程度上受诊断医师经验和识别能力的影响。国内外研究者尝试利用无创检测手段,联合临床指标、血液学检验指标以及分子标记物等,运用列线图或人工智能等手段,提高隐匿性腹膜转移的检出率^[16-18]。腹腔镜探查是腹膜转移的确诊手段^[19]。

推荐意见 3:腹腔灌洗细胞学阳性(POCY1)定义为远处转移(M1)。(证据质量:高;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:98.2%)

腹腔灌洗细胞学阳性 POCY1 患者的预后不佳,5 年生存率为 10%~26%^[20-21];无复发生存率为 21%,中位生存期为 16 个月^[22];外科手术后复发率高^[23];POCY1 被认为是转移性疾病的表现,需要全身化疗。美国癌症联合委员会(AJCC)胃癌分期将 POCY1 定义为远处转移(M1),CY1 和腹膜转移 P1 均为 IV 期胃癌^[24]。但 POCY1 作为一个特殊亚群,其预后优于广泛转移的 IV 期胃癌。POCY1 患者

表 1 GRADE 证据等级分级系统^[10]

等级	内容
高(A)	I 级:进一步研究几乎不可能改变对临床疗效评估结果的可信度,为高级别证据
中(B)	II 级:进一步研究有可能对疗效评估结果的可信度有重要影响,且有可能改变评估结果,为中级别证据
低(C)	III 级:进一步研究很有可能对疗效评估结果的可信度有重要影响,且极有可能改变评估结果,为低级别证据
极低(D)	IV 级:任何疗效评估结果都不确定,为极低级别证据

接受全身化疗,再次腹腔镜分期显示细胞学阴性(POCY0)的患者,无病生存率明显提高^[25]。因此,针对性地识别和治疗有助于提高POCY1患者的预后。

二、胃癌腹膜转移的分类

推荐意见 4:腹膜转移可分为 P0CY1、P1a、P1b 和 P1c,与 PCI 评分相结合来评估转移程度和部位。(证据质量:中;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:95.9%)

详细的分类有助于更加精准化治疗。参考日本胃癌学会分类:(1)PX,指无法确定是否腹膜转移。(2)P0,指无腹膜转移。(3)P1,指有腹膜转移,可进一步分为 P1a、P1b 和 P1c。P1a 为局限性腹膜转移(仅局限在胃、大网膜、小网膜、横结肠膜前叶、胰腺被膜和脾脏等附近的腹膜)。P1b 转移至上腹部,P1c 转移至中下腹部^[26-27]。值得强调的是,P1a、P1b 和 P1c 有可能同时存在,术中要仔细探查,如肿瘤位于胃后壁,探查是否侵透浆膜和累及邻近结构,需打开胃结肠韧带,探查横结肠系膜及胰腺被膜是否受侵。将左肝外叶抬起,暴露胃小弯侧,观察肿瘤是否侵透浆膜及小网膜受累等,需要结合 PCI 评分,评估转移程度和部位。另外,POCY1 需单独分类(参考推荐意见 3),以便更有针对性地进行治疗。

三、胃癌腹膜转移的高危因素

推荐意见 5:胃癌腹膜转移的高危因素包括 T3、T4 分期、淋巴结转移(N+)、淋巴结外浸润、Borrmann IV 型、Lauren 分型弥漫型、印戒细胞癌、肿瘤穿孔或破裂等。(证据质量:高;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:99.1%)

胃癌腹膜转移或复发与肿瘤分期和病理类型相关,高腹膜转移率与高 T 分期尤其是 T4 分期、淋巴结转移程度、Borrmann 分型及未分化癌的病理类型相关。Borrmann IV 型较其他分型转移风险升高了 2.06 倍^[28-29];Lauren 分型弥漫型的腹膜转移风险达 80% 以上^[30]。T3 或 T4 分期以及 N+ 患者的腹膜转移发生率为 25%^[31];术后病理显示,淋巴结阳性患者腹膜转移发生率为阴性患者的 3.84 倍,淋巴结外转移患者发生腹膜转移的风险更高^[32]。此外,肿瘤穿孔或破裂、印戒细胞癌、黏液腺癌和低分化病理类型等均为腹膜转移的高危因素。

四、胃癌腹膜转移的诊断和预测

推荐意见 6:腹部薄层增强 CT(腹腔+盆腔)作

为胃癌腹膜转移的首选影像学检查手段。(证据质量:高;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:97.7%)

薄层增强 CT 诊断胃癌腹膜转移的灵敏度为 50%,特异度为 95%~99%,优于超声和 PET-CT 检查,CT 多平面重建有助于明确腹膜转移的位置和分布。胃癌腹膜转移的典型征象包括腹膜不均匀增厚、高强度或伴结节;网膜饼或大网膜多发索条、结节;肠系膜结节状增厚;腹盆腔大量积液等直接征象以及胆管、输尿管和肠管扩张等间接征象。PET-CT 的检测效能取决于癌细胞对¹⁸F 氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F fluorodeoxyglucose, FDG)的摄取率,与葡萄糖转运体 1(glucose transporter-1, GLUT1)表达有关^[33]。GLUT1 在不同胃癌组织中的表达差异很大。印戒细胞癌、黏液腺癌或低分化腺癌,是最常见的腹膜转移组织学类型,而 GLUT1 在上述组织类型中表达阳性率极低^[34]。使用成纤维细胞激活蛋白抑制剂(fibroblast activating protein inhibitor, FAPI)作为 PET-CT 新型代谢造影剂,对于提高胃癌腹膜转移诊断率有帮助。MRI 可作为增强 CT 检查禁忌患者的备选手段^[35]。影像学检出腹水超过 50 ml,腹膜转移阳性率达 75%~100%。胃癌腹膜转移后,血清中肿瘤标志物癌胚抗原(CEA)、糖链蛋白(CA)125、CA19-9 和 CA724 等可升高,但用于诊断胃癌腹膜转移的灵敏度及阳性预测值均较差,多种标志物联合检测的灵敏度和特异度会有所提高^[36]。但是,单纯血清肿瘤标志物的检测,仍不能作为腹膜转移诊断的依据。临床指标与术前血清学检验指标 CA125 和 CA724 等联合预测,对于提高腹膜转移检出率有一定价值^[37]。国内季加孚团队开展多中心研究提取胃癌原发灶及临近腹膜 CT 图像纹理特征,结合临床病理指标等构建列线图预测临床隐匿性腹膜转移,结果显示,肿瘤及肿瘤附近腹膜 CT 影像特点、Lauren 分型与腹膜转移相关($P<0.05$),构建联合诊断模型灵敏度达 90% 以上,明显提高了隐匿性腹膜转移的检出率^[16]。

推荐意见 7:诊断性腹腔镜检查+腹腔细胞学检测+腹膜结节活检,是诊断可疑腹膜转移及评估腹膜转移程度的最可靠手段,有助于临床决策。(证据质量:高;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:100%)

腹膜转移发病率高,影像学检出率低,诊断性腹腔镜检查+腹腔细胞学检测+腹膜结节活检是腹膜分期的最可靠方式。尤其对临床隐匿性腹膜转移的检出,灵敏度和特异度均较高,能够较准确地

评估腹膜癌指数(PCI)评分以及新辅助治疗反应等。包含各期胃癌的队列研究显示,有14%~17%的患者可同时发现肉眼可见的腹膜转移灶,高达41%的患者细胞学检查阳性^[6]。文献报道,腹腔细胞学检测隐匿性腹膜转移的灵敏度为26%~70.8%,这些差别可能与不规范的细胞冲洗操作及细胞病理学检测方法的限制等有关^[38]。诊断性腹腔镜检查+腹腔细胞学检测+腹膜结节活检的结果有助于临床治疗决策^[39]。一项日本的前瞻性研究纳入组织学Borrmann III型或IV型,或影像学可见肿大淋巴结的无症状患者156例,应用腹腔镜探查+细胞学检测,结果有47%的患者因发现隐匿性腹膜转移而改变了初始治疗策略^[40]。

五、腹膜转移程度的评估和记录

推荐意见 8:对临床分期cT3或cT4、伴有腹膜转移高危因素者,行腹腔镜分期+腹腔游离癌细胞检查,必要时进行腹膜结节活检(证据质量:中;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:98.2%)

建议对临床分期cT3、cT4并伴有腹膜转移高危因素者,行腹腔镜分期。细胞学检查是腹腔镜探查分期的关键组成部分,有13%的腹腔镜探查无明显肉眼可见的腹膜转移者,细胞学检查呈阳性(CY1)^[41]。腹水或腹腔灌洗液细胞学检查,是目前诊断腹腔内游离癌细胞的金标准。在腹腔灌洗过程中,可将>250 ml的生理盐水注入腹腔,抽吸后送细胞病理学分析,确定是否存在游离癌细胞。值得注意的是,灌洗阴性(CY0)有假阴性的可能,也不能完全代表肿瘤生物学行为,在原发肿瘤R₀切除后,有29%的CY0患者会出现腹膜复发^[42]。对不确定的腹膜结节,可取病理活检辅助诊断。

推荐意见 9:规范腹腔游离癌细胞检查操作流程,包括冲洗的顺序、收集足够的腹水或冲洗液并及时送检染色,以提高检出率。(证据质量:中;推荐级别:强推荐;专家组赞同率:99.5%)

腹腔游离癌细胞检查难度大且检出率低,从外科操作到病理检测的多个环节都可能影响检测结果。腹腔细胞学冲洗建议遵循规范的操作^[43]:(1)灌洗液收集:建议用>250 ml的温生理盐水按一定顺序冲洗,避免直接冲洗原发病灶,注意保护浆膜面。冲洗顺序可从双侧膈顶、肝上、肝下、大网膜、双侧结肠旁沟到子宫-膀胱直肠陷凹;于双侧膈下区、肝下区和道格拉斯窝收集>100 ml的灌洗液送检。如果有足够量腹水(>200 ml),亦可直接取腹

水送检。(2)细胞学检测:收集完腹水或腹腔冲洗液后,尽快送病理科染色镜检,及时反馈结果给外科医生,以便进行临床决策^[44]。

推荐意见 10:腹膜癌指数(PCI)评分评估腹膜转移程度。(证据质量:中;推荐级别:强推荐;专家组赞成率:99.5%)

早在1996年,Jacquet和Sugarbaker^[45]就提出,使用PCI评估腹膜转移的程度,该评分把腹腔分为9个分区,小肠分为4个分区,共13个分区,每个分区根据术中所见的病灶大小(lesion size, LS)赋予0~3分,该评分广泛用于腹膜癌的评价。术中检查13个分区,确定每个分区的LS评分,总分39分,评估腹膜肿瘤分布情况。但实际操作中PCI评估难度较大,其准确性和可操作性有待研究。

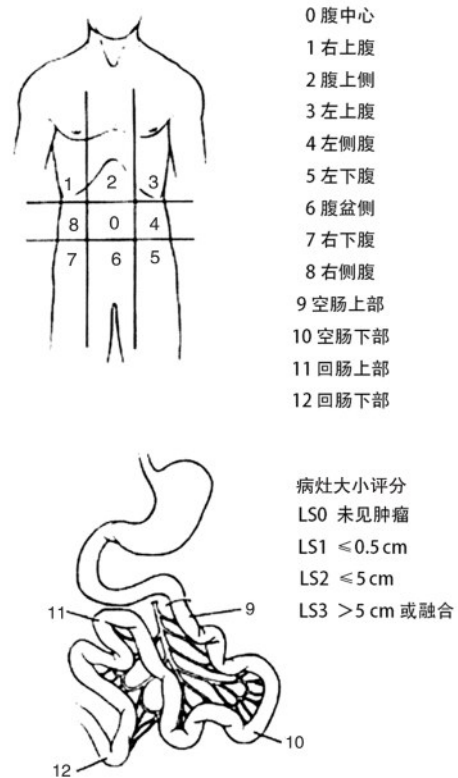


图1 腹膜癌指数(PCI)评分示意图^[45-46]

推荐意见 11:细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CC)评分评估肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)后肿瘤残余程度。(证据质量:中;推荐级别:强推荐;专家组赞成率:98.2%)

1996年,由Jacquet和Sugarbaker^[45]提出使用细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CC)评分对CRS后肿瘤残余程度进行评估。CC-0:CRS后无

可见腹膜结节;CC-1:残留肿瘤结节<2.5 mm;CC-2:残余肿瘤结节介于2.5 mm~2.5 cm间;CC-3:残余肿瘤结节>2.5 cm,或腹盆腔内残余不可切除肿瘤结节或融合病灶。CC-2和CC-3为不完全CRS。目前,虽然CC评分应用较广泛,但实际应用中,进行准确评估仍有很大难度,需要进一步细化,以提高其准确性和可靠性。建议对术中腹膜转移程度和CRS后残余肿瘤进行量化评估和详细登记,以便于精准治疗及开展临床研究和总结经验。

六、胃癌腹膜转移的预防

推荐意见 12:术中严格无瘤操作,防止医源性腹腔播散转移。(证据质量:高;推荐级别:强推荐,专家组赞同率:99.5%)

具体预防措施:(1)注意保护切口,建议使用切口保护套,防止切口污染或肿瘤种植等;(2)术中避免直接接触和挤压肿瘤,若肿瘤浸出浆膜层,注意使用纱布或手术薄膜等覆盖肿瘤防止播散;(3)术中及时更换被肿瘤污染的手套及手术器械;(4)及时更换拭血纱布,尽量不要反复使用,腹腔镜手术中污染的纱布勿从戳卡孔直接取出;(5)术毕可用温热蒸馏水或生理盐水彻底冲洗腹腔;(6)关腹前注意冲洗伤口;(7)注意腹腔镜手术适应证,肿瘤侵犯浆膜范围较大时,腹腔镜手术有可能导致腹膜转移风险增高,建议选择开放手术^[47];(8)腹腔镜手术结束注意排除气腹,防止戳卡孔或切口肿瘤种植;(9)建议选择开放手术进行CRS。

推荐意见 13:对于腹膜转移高危者,可考虑术中或术后早期预防性应用腹腔内灌注化疗[包括HIPEC和腹腔常温灌注化疗(normothermic intraperitoneal chemotherapy,NIPEC)等]。(证据质量:中;推荐级别:强推荐,专家组赞同率:98.2%)

近年来,多项研究显示,术中或(和)术后早期应用腹腔灌注化疗作为进展期胃癌患者的预防性治疗措施,可降低腹膜转移复发率,提高患者生存率^[48]。HIPEC是报道较早的腹腔灌注给药方式,NIPEC具有用药方便等优势,建议临床医师根据实际条件选择可行的治疗措施。国内梁寒教授团队报道,针对局部进展期胃癌D₂根治术后预防性给予HIPEC,可以显著提高Ⅲ期(第7版TNM分期)患者的5年生存率,其中对ⅢB期患者5年生存率的提高具有显著统计学意义(40.9%比27.3%, $P=0.046$)^[49];梁寒教授团队通过研究还发现,预防性HIPEC对BorrmannⅢ、Ⅳ型的局部进展期胃

癌,可以显著提高患者的5年生存率($P<0.05$)^[50]。预防性HIPEC安全可靠,可以预防腹膜复发、延长生存期,但是仍然需要设计严谨、符合现行治疗标准的临床研究,目前预防性HIPEC并未作为进展期胃癌术后的常规推荐治疗。GASTRICHIP(NCT01882933)^[51]和PREVENT(NCT04447352)等研究仍在进行中,但是据了解,来自法国的GASTRICHIP研究自2014年启动以来历时8年进展并不顺利,至今仍无研究结果报道。国内由崔书中教授主持的局部进展期胃癌D₂根治术后辅助HIPEC的前瞻、多中心、随机对照、三期研究(HIPEC-01研究:NCT02356276)于2019年完成648例入组,3年随访结果将于近期公布^[52]。

七、胃癌腹膜转移的治疗

(一)系统性治疗

推荐意见 14:系统性治疗参考转移性胃癌的治疗,包括化疗、免疫治疗和靶向治疗等方式。(证据质量:高;推荐级别:强推荐,专家组赞同率:96.8%)

1. 化疗一线主要化疗方案:包括XELOX(3周/疗程):奥沙利铂130 mg/m²静滴d1;卡培他滨1000 mg/m²bid口服,d1~14。FOLFOX(2周/疗程):奥沙利铂85 mg/m²静滴d1;亚叶酸钙400 mg/m²静滴d1;氟尿嘧啶(5-FU)400 mg/m²静滴d1,后续为2400~3600 mg/m²civ 46 h。SOX(3周/疗程):奥沙利铂130 mg/m²静滴d1;替吉奥40 mg/m²bid口服d1~14。

2. 靶向治疗:曲妥珠单抗联合化疗方案(如奥沙利铂/顺铂+5-FU/卡培他滨)是HER2阳性患者的一线治疗方案,雷莫芦单抗(抗VEGFR2单抗)单药或联合紫杉醇推荐为二线治疗方案,甲磺酸阿帕替尼(VEGFR-2小分子酪氨酸激酶抑制剂)被推荐为晚期胃癌或食管胃结合部腺癌三线或三线以上治疗方案。

3. 免疫治疗:免疫检查点抑制剂联合化疗获批为胃癌一线治疗药物。纳武利尤单抗和帕博利珠单抗等更多用于治疗PD-L1联合阳性评分(combined positive score, CPS)高的复发或转移性胃或食管胃结合部腺癌。对微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)及错配修复缺陷(mismatch repair deficiency, dMMR)的胃癌腹膜转移者,可用帕博利珠单抗、纳武利尤单抗行一线、二线或三线治疗。

(二)腹腔治疗

推荐意见 15:常用的腹腔治疗方式主要包括 HIPEC 和 NIPEC 等形式。(证据质量:中;推荐级别:强推荐,专家组赞同率:98.2%)

由于腹膜-血浆屏障的存在,腹腔内可以灌注较高浓度的化疗药物用于清除肿瘤细胞,而不会引起严重的系统性毒性,但腹腔内化疗的被动穿透只有 1~3 mm,因此,为了提高局部治疗的疗效,可以采取增加灌注液温度、增加灌注次数以及提高灌注压力等措施,发展为 HIPEC、NIPEC、腹腔加压雾化化疗(pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy, PIPAC)等形式。HIPEC 最早于 1980 年报道,通过增加灌注液温度提高药物渗透深度^[53]。一项国内多中心回顾性研究纳入 663 例伴有腹膜转移的胃癌患者,结果显示,HIPEC 联合化疗组与单纯化疗组相比,延长了中位生存期(15.9 个月比 10.8 个月)^[54]。NIPEC 治疗在腹壁植入化疗泵,以固定的频率分次灌入化疗药,具有创伤性小、作用时间长、灵活方便以及门诊即可用药等优势,但是腹腔化疗泵相关的不良反应发生率可达 22.9%^[55]。在临床实际应用中应注意重点管理维护。PIPAC 技术最早在 2012 年报道,通过加压的方式,提高腹腔内药物分布和渗透深度^[56]。PIPAC 技术的优势之一是灌注的化疗药物浓度仅为 HIPEC 治疗的 1/10,进一步降低了药物毒性,但 PIPAC 作为一种新技术用于临床尚需要更多研究,本共识暂不做推荐^[57]。

推荐意见 16:腹腔治疗常用的药物包括紫杉醇、多西他赛、顺铂和奥沙利铂等。(证据质量:中;推荐级别:强推荐,专家组赞同率:97.3%)

腹腔治疗将化疗药物直接输入腹腔,无需经过血-腹膜屏障,药物与病灶直接接触发挥抗肿瘤作用。腹腔用药选择的原则包括:对原发肿瘤敏感、穿透性高、分子量大、腹膜吸收率低、腹膜刺激性小及与热效应有协同作用等。HIPEC 原理是利用高温增加药物渗透深度,通过损害 DNA 修复、增加蛋白质变性和增加细胞凋亡对癌细胞产生直接毒性作用,还可与化疗产生协同抗癌作用。梁寒等^[58]就热疗对人类结肠癌细胞株细胞黏附因子表达的影响进行研究,结果显示,热疗可以上调肿瘤细胞 E-cad 和 γ -cat 的表达,下调 β -cat 的表达。对人类结肠癌细胞株裸鼠移植瘤采取热疗、化疗和放疗后发现。与单纯热疗、化疗或放疗比较,热疗联合化疗或(和)放疗可以最大限度下调癌基因 P53 和

Bcl-2 的表达,上调抑癌基因 Bax 基因的表达,从而发挥热疗的化疗或放疗增敏作用^[59-60]。腹腔常用化疗药包括紫杉醇、多西他赛、顺铂和奥沙利铂等,有报道显示,顺铂分子量小且具有水溶性,被腹膜间皮层快速吸收,腹腔用药缺乏药代动力学优势^[61-63]。紫杉醇分子量大,为脂溶性,经淋巴系统吸收缓慢,具有较强的抗增殖活性,用药后较少引起腹腔内粘连,可反复多次腹腔内给药,是相对理想的腹腔内化疗药物。各研究应用的腹腔药物剂量、种类及使用频次均不统一。此外,研究发现,铜绿假单胞菌等生物制剂腹腔灌注,或同步皮下注射,对预防或治疗腹膜转移有一定作用^[64]。

(三)腹腔联合全身系统性治疗

推荐意见 17:腹腔镜探查 P1CY0/1,可考虑行全身系统治疗+腹腔灌注化疗(包括 HIPEC 或 NIPEC);治疗后有效(PCI<6)者,可考虑切除原发灶并行 CRS+HIPEC 或 NIPEC;治疗进展者,建议更换治疗方案,或给予最佳支持治疗。(证据质量:中;推荐级别:强推荐,专家组赞同率:97.7%)

双路径(腹腔+静脉)联合化疗模式,在多项回顾性研究中显示了良好的效果,是有前景的治疗方向^[65-67]。1988 年, Fujimoto 等^[68]首次报道 CRS+HIPEC 用于治疗胃癌腹膜转移,该联合治疗模式的效果与肿瘤负荷直接相关。当 PCI<6 分升高到 PCI>13 分时,完全 CRS 的成功率由 86% 降到 7%^[69]。尽管许多研究指出,PCI 评分与预后直接相关,但适合行 CRS 的 PCI 临界值尚无定论,多项研究中采用 PCI<6 分时行 CRS+HIPEC/NIPEC。日本开展一项三期临床研究(PHOENIX-GC)却未能达到之前的二期研究预期,试验组中位生存期为 17.7 个月,对照组为 15.2 个月($P=0.08$)^[70]。该研究的失败可能与随机后基线不均衡、样本量较少有关^[71]。国内由梁寒教授作为 PI 的 HIPEC-02 研究(NCT05228743)于 2020 年 10 月启动,该研究也是全球首个针对胃癌腹膜转移采取紫杉醇双路径(腹腔+静脉)化疗联合 HIPEC 进行转化治疗的前瞻性、多中心、随机对照、三期临床研究,其研究结果有望改写现有的伴腹膜转移 IV 期胃癌患者的治疗模式。

新辅助腹腔内联合全身化疗(neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS)的概念由 Yonemura 等^[72]于 2006 年首次报道,NIPS 治疗方案为:从第 1 天到第 21 天,口服替吉奥(S1) 60 mg/m²,然后休息 1 周;口服 S1 后第 1、8、15 天,顺

铂 30 mg/m²、紫杉醇 30 mg/m²溶于 500 ml 生理盐水中,通过提前植入的腹腔化疗泵灌注到腹腔,治疗 5~6 周期后,停药 1 周,再行 CRS+HIPEC 治疗。不同研究 NIPS 腹腔灌注治疗方案不同^[73-76]。朱正纲教授团队开展多项 NIPS 研究进一步证明了该模式的安全性和有效性^[77-78]。

除了上述所描述的全身系统性治疗外,目前抗 HER2 的曲妥珠单抗、抗血管生成的小分子靶向药物阿帕替尼以及免疫治疗也逐渐运用于临床。国内赵群等开展的前瞻性研究(ChiCTR1800014817)发现,对于 HER2 阴性的 POCY1 患者,在实施 HIPEC 联合阿帕替尼和替吉奥转化治疗后,其转化治疗成功率为 42.11%,同时能够显著延长患者的无进展生存期,且化疗不良反应可控,是一种安全有效的转化治疗方案^[79]。另外一项 NIPS 联合阿帕替尼方案转化治疗成功率高达 77.78%^[80]。一项针对胃癌腹膜转移患者转化治疗的回顾性研究发现,进行 HIPEC 联合 NIPS 及阿帕替尼转化治疗,其 R₀ 切除率为 18.75%^[81]。这提示,在胃癌腹膜转移转化治疗中,多种治疗模式的联合给药,尤其是联合靶向或免疫治疗药物,有望获得更高的转化治疗成功率。

(四)转化手术

推荐意见 18:行转化治疗的 IV 期患者需关注手术指征、手术范围及术后化疗等相关问题。(证据质量:中;推荐级别:强推荐,专家组赞同率:97.7%)

在一项来自日本的针对胃癌腹膜转移患者行转化手术的研究发现,手术前的中位化疗周期数为 4(2~18)个,而 POCY1/P1、P2、P3 的病例转化手术前的化疗周期数分别为 3、6、9~18 个,提示肿瘤负荷越大的病例越需要更长周期的化疗^[75]。另外,免疫检查点抑制剂联合化疗已获批用于晚期胃癌的一线治疗,分子分型指导下的靶向和免疫治疗有望提高转化治疗成功率。

在手术指征方面,Yoshida 等^[82]所提出的晚期胃癌分型中,对治疗有效、细胞学转为阴性作为手术指征,这一点也被一些研究所采纳。在手术范围方面,回顾性研究发现,R₀ 手术的预后显著好于 R₁ 及 R₂ 手术^[83]。本共识倾向推荐的手术范围可考虑在 D₂ 手术的基础上联合转移灶的完整切除,力求达到 R₀。而对于肿瘤负荷量较大、不可切除、但治疗有效的病例,可考虑在多学科讨论下行减瘤手术^[84]。但无论是否行 R₀ 切除,手术代价应注意控

制,手术对系统治疗有一定的负面效应(中断系统治疗,降低免疫力和影响术后化疗的耐受性等)^[75]。

腹膜转移患者即便成功进行了转化手术,根治性仍较低。一项二期临床研究中,100 例患者中有 64 例接受了转化手术,中位生存期达 30.5 个月;而这些患者即便术后持续进行腹腔化疗,依旧有多达 58 例(91%)患者出现复发进展,且其中有 66% 的转移复发部位仍然为腹膜^[75]。这提示,胃癌腹膜转移患者,通过手术获得真正意义上的根治是极为困难的,术后的持续治疗与密切随访显得尤为重要^[85]。

八、胃癌腹膜转移相关并发症的处理

腹膜转移引起最常见的并发症包括腹水、肠梗阻和恶病质等,治疗包括对因和对症治疗两大方面。

推荐意见 19:评估患者化疗的耐受度,系统性化疗联合腹腔灌注化疗进行抗肿瘤治疗,同时根据腹水量多少来选择适宜的对症治疗措施以减轻症状。(证据质量:中;推荐级别:强推荐,专家组赞同率:99.1%)

根据 CT 检查进行评估。腹水量可分为:无腹水、少量腹水(腹水在盆腔以下)、中量腹水(腹水超过盆腔)和腹水(全腹并伴有症状)。系统性化疗联合腹腔灌注化疗是晚期胃癌腹膜转移伴有腹水的主要抗肿瘤治疗方式,全身化疗联合 HIPEC 治疗的平均住院时间仅需 2 d,难治性腹水在治疗后 2~4 周可得到有效控制,并且无严重并发症或围手术期死亡报告^[86-87]。Yarema 等^[88]报道了 10 例晚期胃癌患者使用 HIPEC 控制恶性腹水,腹水体积为(5.5±1.4) L,PCI 指数为(30.6±6.1)分;虽然所有患者都能消除腹水、缓解症状,但其预后依然很差,中位总体生存期和无病生存期仅为 3.5 个月和 2.5 个月。无局部灌注治疗条件时,可根据腹水量选择相应的对症治疗措施,少量腹水可选择利尿剂,中量或大量腹水可考虑腹腔穿刺引流或腹腔置管引流,注意维持水电解质平衡、补充白蛋白和防止功能障碍及腹腔感染等^[89-91]。

推荐意见 20:胃肠减压联合应用抗分泌、解痉、止痛、止吐及激素类药物,是治疗恶性肠梗阻的主要措施,手术和金属支架植入及肠梗阻导管等仅作为部分患者可选择的治疗手段。(证据质量:中;推荐级别:强推荐,专家组赞同率:99.1%)

恶性肠梗阻的治疗具有很多不确定性,其病因、梗阻程度和预后影响因素等复杂多样,难以开

展随机对照研究,现有的治疗证据质量较低^[92]。腹膜转移导致恶性肠梗阻时,肿瘤负荷往往较重,患者处于终末期,多数不能耐受化疗,临床治疗以对症治疗为主。胃酸分泌的减少有助于缓解恶性肠梗阻。抑制胃酸分泌药物主要包括受体H2拮抗剂(如法莫替丁)和质子泵抑制剂,H2受体拮抗剂对于减少胃酸液体量效果更显著^[93]。生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)包括短效SSA和长效SSA,短效SSA可减少胃酸分泌、减少呕吐次数和减轻恶心强度^[94];长效SSA应用有助于提高鼻胃管移除率^[95]。中枢类或抗胆碱能止吐药可减轻恶心、呕吐等症状,注意完全肠梗阻时避免使用促进肠蠕动类药物如甲氧氯普胺等,可能会加重梗阻甚至导致肠穿孔^[96]。皮质类固醇类药物(如地塞米松)可用作止吐剂、辅助镇痛药和肿瘤周围消炎药,从而有助于缓解梗阻症状,抗胆碱类药物可抑制消化道平滑肌蠕动解除痉挛。全胃肠外营养(total parenteral nutrition, TPN)应用指征具有争议,对于预计生存期>3个月、可接受化疗或其他治疗的患者,应用TPN可能有助于延长生存期^[97]。

恶性肠梗阻行手术治疗后,病死率和并发症发生率均较高,能否使患者获益尚没有定论。手术治疗的方式和指征包含很多不确定性,且易受接诊医生诊治能力的影响。对于肿瘤引起的单一部位梗阻或非肿瘤因素引起的机械性梗阻,可考虑手术治疗。对于胃幽门、十二指肠及结直肠梗阻者,可考虑置入自扩张金属支架作为姑息治疗手段,但对于多部位梗阻及腹腔广泛转移的患者,严禁使用支架治疗,肠梗阻导管的应用需要仔细评估。

推荐意见 21: 重视胃癌腹膜转移转化治疗期间营养评估及适当的营养干预,提高转化治疗成功率。(证据质量:中;推荐级别:强推荐,专家组赞同率:99.5%)

有研究报道,将68例POCY1患者进行NIPS转化治疗期间,按1:1随机分为试验组(全程营养干预治疗+NIPS转化治疗组)和对照组(NIPS转化治疗组),结果发现,试验组患者体质量、血清白蛋白、血清前白蛋白、血清总蛋白及患者主观整体评估(patient-generated subjective global assessment, PG-SGA)评分均明显优于对照组,同时,白细胞减少症和粒细胞减少症发生率明显低于对照组,而转化治疗完成率则明显高于对照组;试验组的疾病控制率(disease control rate, DCR)、客观缓解率

(objective response rate, ORR)和腹腔内游离细胞转移率均显著优于对照组^[98]。这些结果表明,在胃癌腹膜转移转化治疗期间,进行适当的全程营养治疗有利于改善患者的营养状况,提高治疗完成率和减少不良反应。

结语 我国胃癌以局部进展期为主,腹膜转移发生率高。为规范胃癌腹膜转移的诊治,本共识由中国抗癌协会胃癌专委会组织国内权威专家,对2017版共识进行修订和补充。本共识的制定结合了最新研究进展和循证医学证据,并采用国际通用的Delphi法经多学科专家投票和修改,最终形成简洁明了的推荐意见,力求提高适用性,为广大医师提供参考,以期规范和提高临床医师对胃癌腹膜转移诊断和防治水平,最终使患者获益。

中国抗癌协会胃癌专业委员会《胃癌腹膜转移诊治中国专家共识(2023版)》制定专家组

组长:梁寒(天津医科大学肿瘤医院)、朱正纲(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、季加孚(北京大学肿瘤医院)、崔书中(广州医科大学附属肿瘤医院)

执笔:金鹏(天津医科大学肿瘤医院)、雷子颖(广州医科大学附属肿瘤医院)、薛侃(北京大学肿瘤医院)、严超(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

专家组成员(排名不分先后,以姓氏拼音顺序排列):白莉(解放军总医院第一医学中心)、卜建红(中华胃肠外科杂志编辑部)、曹晖(上海交通大学医学院附属仁济医院)、崔书中(广州医科大学附属肿瘤医院)、陈凜(解放军总医院第一医学中心)、陈路川(福建省肿瘤医院)、陈环球(江苏省肿瘤医院)、程向东(浙江省肿瘤医院)、戴广海(解放军总医院第一医学中心)、管文贤(南京大学医学院附属鼓楼医院)、郇永顺(郑州大学第一附属医院)、何显力(空军军医大学唐都医院)、胡建昆(四川大学华西医院)、胡文庆(长治市人民医院)、黄昌明(福建医科大学附属协和医院)、黄华(复旦大学附属肿瘤医院)、季刚(空军军医大学附属西京医院)、季加孚(北京大学肿瘤医院)、姜可伟(北京大学人民医院)、金鹏(天津医科大学肿瘤医院)、靖昌庆(山东第一医科大学附属山东省立医院)、柯彬(天津医科大学肿瘤医院)、雷子颖(广州医科大学附属肿瘤医院)、李琛(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、李永翔(安徽医科大学第一附属医院)、李乐平(山东第一医科大学附属省立医院)、李子禹(北京大学肿瘤医院)、李勇(广东省人民医院)、李雁(首都医科大学附属北京世纪坛医院)、梁寒(天津医科大学肿瘤医院)、刘天舒(复旦大学附属中山医院)、刘云鹏(中国医科大学附属第一医院)、刘勇(天津医科大学肿瘤医院)、刘凤林(复旦大学附属中山医院)、马刚(天津医科大学肿瘤医院)、牛作兴(山东省肿瘤医院)、彭正(解放军总医院第一医学中心)、曲秀娟

(中国医科大学附属第一医院);孙益红(复旦大学附属中山医院);唐磊(北京大学肿瘤医院);陶凯雄(华中科技大学同济医学院附属协和医院);田艳涛(中国医学科学院肿瘤医院);汪学菲(复旦大学附属中山医院);王海江(新疆医科大学附属肿瘤医院);王桂华(华中科技大学同济医学院附属同济医院);王振宁(中国医科大学附属第一医院);吴亮亮(天津医科大学肿瘤医院);徐泽宽(江苏省人民医院);薛英威(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);薛侃(北京大学肿瘤医院);严超(上海交通大学医学院附属瑞金医院);应杰儿(浙江省肿瘤医院);赵群(河北医科大学第四医院);张小田(北京大学肿瘤医院);张艳桥(哈尔滨医科大学附属第三医院);郑志超(辽宁省肿瘤医院);周爱萍(中国医学科学院肿瘤医院);周岩冰(青岛大学医学院附属医院);周志伟(中山大学附属肿瘤医院);朱正纲(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 郑荣寿, 张思维, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(3): 212-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647.
- [2] 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.
- [3] Ikoma N, Chen HC, Wang X, et al. Patterns of initial recurrence in gastric adenocarcinoma in the era of preoperative therapy[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(9): 2679-2687. DOI: 10.1245/s10434-017-5838-y.
- [4] Chen D, Liu Z, Liu W, et al. Predicting postoperative peritoneal metastasis in gastric cancer with serosal invasion using a collagen nomogram[J]. Nat Commun, 2021,12(1):179. DOI: 10.1038/s41467-020-20429-0.
- [5] Li GZ, Doherty GM, Wang J. Surgical management of gastric cancer: a review[J]. JAMA Surg, 2022, 157(5): 446-454. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0182.
- [6] 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.
- [7] Kanda M, Kodera Y. Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2016,22(30):6829-6840. DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6829.
- [8] 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.
- [9] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌腹膜转移防治中国专家共识 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017,20(5):481-490. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.05.001.
- [10] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables[J]. J Clin Epidemiol, 2011,64(4): 383-394. DOI: 10.1016/j.jclinepi. 2010.04.026.
- [11] Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889[J]. Cancer Metastasis Rev, 1989,8(2): 98-101.
- [12] 马茹, 姬忠贺, 张颖, 等. 胃肠道癌腹膜转移的核心病理机制 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(3): 198-203. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20201101-00583.
- [13] Ge W, Chen G, Fan XS. Pathway of peritoneal carcinomatosis maybe hematogenous metastasis rather than peritoneal seeding[J]. Oncotarget, 2017,8(25):41549-41554. DOI: 10.18632/oncotarget.14607.
- [14] Kim SJ, Kim HH, Kim YH, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer[J]. Radiology, 2009, 253(2):407-415. DOI:10.1148/radiol.2532082272.
- [15] Burbidge S, Mahady K, Naik K. The role of CT and staging laparoscopy in the staging of gastric cancer[J]. Clin Radiol, 2013,68(3):251-255. DOI: 10.1016/j.crad.2012.07.015.
- [16] 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.
- [17] Jiang Y, Liang X, Wang W, et al. Noninvasive prediction of occult peritoneal metastasis in gastric cancer using deep learning[J]. JAMA Netw Open, 2021,4(1):e2032269. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.32269.
- [18] Yang C, Yang Y, Huang X, et al. A Nomogram based on clinicopathologic features and preoperative hematology parameters to predict occult peritoneal metastasis of gastric cancer: a single-center retrospective study[J]. Dis Markers, 2020, 2020: 1418978. DOI: 10.1155/2020/1418978.
- [19] 丁平安, 刘洋, 郭洪海, 等. 腹腔镜探查联合腹腔脱落细胞学检查在局部进展期胃癌诊治中的应用 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2020,23(2): 170-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.013.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Yago A, Haruta S, Ueno M, et al. Clinical significance of initial treatment for peritoneal lavage cytology-positive gastric cancer: outcomes according to treatment strategy [J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 35. DOI: 10.1186/s12957-022-02512-6.
- [23] Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, et al. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection[J]. Ann Surg Oncol, 2005, 12(5): 347-353. DOI: 10.1245/ASO.2005.03.065.
- [24] Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(12):3077-3079. DOI: 10.1245/s10434-010-1362-z.
- [25] Jamel S, Markar SR, Malietzis G, et al. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging

- gastric cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastric Cancer*, 2018,21(1):10-18. DOI: 10.1007/s10120-017-0749-y.
- [26] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2): 101-112. DOI: 10.1007/s10120-011-0041-5.
- [27] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)[J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(1): 1-21. DOI: 10.1007/s10120-020-01042-y.
- [28] Huang B, Sun Z, Wang Z, et al. Factors associated with peritoneal metastasis in non-serosa-invasive gastric cancer: a retrospective study of a prospectively-collected database[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 57. DOI: 10.1186/1471-2407-13-57.
- [29] 丁平安, 杨沛刚, 田园, 等. Borrmann IV 型胃癌的临床病理特征及预后分析[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(3): 261-267. DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0770.
- [30] Esaki Y, Hirayama R, Hirokawa K. A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age[J]. *Cancer*, 1990,65(9):2086-2090. DOI: 10.1002/1097-0142(19900501)65:9<2086::aid-cnrcr2820650933>3.0.co;2-b.
- [31] De Andrade JP, Mezhr JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review[J]. *J Surg Oncol*, 2014,110(3):291-297. DOI: 10.1002/jso.23632.
- [32] Zhou C, Wang Y, Ji MH, et al. Predicting peritoneal metastasis of gastric cancer patients based on machine learning[J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1): 1073274820968900. DOI: 10.1177/1073274820968900.
- [33] Yamada A, Oguchi K, Fukushima M, et al. Evaluation of 2-deoxy-2- [18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in gastric carcinoma: relation to histological subtypes, depth of tumor invasion, and glucose transporter-1 expression[J]. *Ann Nucl Med*, 2006, 20(9): 597-604. DOI: 10.1007/BF02984657.
- [34] Shimada H, Okazumi S, Koyama M, et al. Japanese gastric cancer association task force for research promotion: clinical utility of ¹⁸F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in gastric cancer. A systematic review of the literature[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(1): 13-21. DOI: 10.1007/s10120-011-0017-5.
- [35] Fehniger J, Thomas S, Lengyel E, et al. A prospective study evaluating diffusion weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) in the detection of peritoneal carcinomatosis in suspected gynecologic malignancies[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(1): 169-175. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.04.018.
- [36] Huang C, Liu Z, Xiao L, et al. Clinical significance of serum CA125, CA19-9, CA72-4, and fibrinogen-to-lymphocyte ratio in gastric cancer with peritoneal dissemination [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1159. DOI: 10.3389/fonc.2019.01159.
- [37] Bao D, Yang Z, Chen S, et al. Construction of a nomogram model for predicting peritoneal dissemination in gastric cancer based on clinicopathologic features and preoperative serum tumor markers[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:844786. DOI: 10.3389/fonc.2022.844786.
- [38] Machairas N, Charalampoudis P, Molmenti EP, et al. The value of staging laparoscopy in gastric cancer[J]. *Ann Gastroenterol*, 2017, 30(3):287-294. DOI: 10.20524/aog.2017.0133.
- [39] 丁平安, 郭洪海, 张志栋, 等. 腹腔镜探查联合腹腔脱落细胞学检测在IVb期胃癌诊治中的临床应用[J/CD]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2021, 15(2):86-90. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2021.02.002.
- [40] Irino T, Sano T, Hiki N, et al. Diagnostic staging laparoscopy in gastric cancer: a prospective cohort at a cancer institute in Japan[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(1): 268-275. DOI: 10.1007/s00464-017-5673-z.
- [41] 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.
- [42] D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2004,240(5):808-816. DOI: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15.
- [43] 丁平安, 郭洪海, 檀碧波, 等. 腹腔镜探查分期术在局部进展期胃癌规范化实施中的策略与经验[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(10): 792-796. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2021.10.14.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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. DOI: 10.1007/s10120-019-00978-0.
- [47] Huang ZN, Ma Y, Chen QY, et al. Potential survival benefits of open over laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer patients beyond three years after surgery: result from multicenter in-depth analysis based on propensity matching[J]. *Surg Endosc*, 2022, 36(2): 1456-1465. DOI: 10.1007/s00464-021-08430-0.
- [48] Dominic JL, Kannan A, Tara A, et al. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the prevention and control of peritoneal metastasis in patients with gastrointestinal malignancies: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *EXCLI J*, 2021, 20:1328-1345. DOI: 10.17179/excli2021-4108.
- [49] 詹宏杰, 梁寒, 王宝贵, 等. 进展期胃癌术中腹腔热灌注化疗的预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2012,39(22):1730-1733. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2012.22.011.
- [50] 詹宏杰, 梁寒, 刘洪敏, 等. 腹腔热灌注化疗对不同病理类型和 Borrmann 分型进展期胃癌患者的预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2020,47(3):135-139. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.2020.03.631.
- [51] Glehen O, Passot G, Villeneuve L, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study[J]. *BMC Cancer*, 2014,14: 183. DOI: 10.1186/1471-2407-14-183.
- [52] Lui S, 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, 38 Suppl 15: S4538-S4538. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.
- [53] Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 1980,40(2):256-260.
- [54] Lei Z, Wang J, Li Z, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: a multicenter propensity score-matched cohort study[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020,32(6): 794-803. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.12.
- [55] Kobayashi D, Koderu Y. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Gastric Cancer*, 2017,20 Suppl 1:S111-S121. DOI: 10.1007/s10120-016-0662-9.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] 梁寒, 李景武, 史玉荣, 等. 热疗对人类结肠癌细胞株细胞黏附因子表达的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(15): 1299-1303. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2004.15.017.
- [59] Liang H, Zhan HJ, Wang BG, et al. Change in expression of apoptosis genes after hyperthermia, chemotherapy and radiotherapy in human colon cancer transplanted into nude mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(32): 4365-4371. DOI: 10.3748/wjg.v13.i32.4365.
- [60] 梁寒, 詹宏杰, 王宝贵, 等. 人结肠癌裸鼠移植瘤热疗和化疗及放疗后凋亡相关基因的变化 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2008, 11(3): 270-275. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2008.03.018.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南 (2021 版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(16): 1169-1189. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-2022.0127-00197.
- [65] Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, et al. Metastatic spread in patients with gastric cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 52307-52316. DOI: 10.18632/oncotarget.10740.
- [66] 薛侃, 李子禹, 李双喜, 等. 腹腔镜热灌注化疗联合腹腔及系统化疗转化治疗胃癌腹膜转移 1 例报告 [J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(10): 1135-1138. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.10.17.
- [67] Yonemura Y, Ishibashi H, Hirano M, et al. Effects of neoadjuvant laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy on peritoneal metastases from gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(2): 478-485. DOI: 10.1245/s10434-016-5487-6.
- [68] Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding[J]. *Ann Surg*, 1988,208(1):36-41. DOI: 10.1097/0000658-198807000-00005.
- [69] Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2010, 2(2): 85-97. DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.85.
- [70] 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.
- [71] Li Z, Xue K, Ying X, et al. PHOENIX-GC Trial: underpowered for significant results? [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(2): 167. DOI: 10.1200/JCO.18.00364.
- [72] 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.
- [73] Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, et al. Intraperitoneal docetaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(1): 38-42. DOI: 10.1002/jso.22057.
- [74] Fushida S, Kinoshita J, Kaji M, et al. Phase I/II study of intraperitoneal docetaxel plus S-1 for the gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(5): 1265-1272. DOI: 10.1007/s00280-013-2122-0.
- [75] 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: S128-S134. DOI: 10.1007/s10120-016-0684-3.
- [76] Yonemura Y, Prabhu A, Sako S, et al. Long term survival after cytoreductive surgery combined with perioperative chemotherapy in gastric cancer patients with peritoneal metastasis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1). DOI: 10.3390/cancers12010116.
- [77] Shi M, Yang Z, Lu S, et al. Oxaliplatin plus S-1 with intraperitoneal paclitaxel for the treatment of Chinese advanced gastric cancer with peritoneal metastases[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1344. DOI: 10.1186/s12885-021-09027-5.
- [78] 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.
- [79] 丁平安, 杨沛刚, 田园, 等. 腹腔热灌注紫杉醇联合阿帕替尼、替吉奥化疗对单纯脱落细胞学阳性胃癌患者转化治疗效果[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(4): 486-492. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.04.014.
- [80] Ding P, Yang P, Tian Y, et al. Neoadjuvant intraperitoneal and systemic paclitaxel combined with apatinib and S-1 chemotherapy for conversion therapy in gastric cancer patients with positive exfoliative cytology: a prospective study[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12(4): 1416-1427. DOI: 10.21037/jgo-21-375.
- [81] 丁平安, 杨沛刚, 田园, 等. 腹腔热灌注化疗联合全身系统化疗及阿帕替尼转化治疗对胃癌腹膜转移的疗效[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(8): 409-414. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2021.08.306.
- [82] 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. DOI: 10.1007/s10120-015-0575-z.
- [83] Yoshida K, Yasufuku I, Terashima M, et al. International retrospective cohort study of conversion therapy for stage IV gastric cancer 1 (CONVO-GC-1) [J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2022, 6(2): 227-240. DOI: 10.1002/ags3.12515.
- [84] 李子禹, 薛侃, 季加孚. 晚期胃癌手术治疗价值及合理应用[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(10): 5-9. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.10.02.
- [85] 薛侃, 李子禹. 胃癌腹膜转移的外科诊治观[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(3): 114-117. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.03.645.
- [86] Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(2): 154-158. DOI: 10.1016/j.ejso.2007.05.015.
- [87] Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: a multi-institutional retrospective analysis in 52 patients[J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100(4): 331-334. DOI: 10.1002/jso.21321.
- [88] Yarema R, Mielko J, Fetsych T, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in combined treatment of locally advanced and intraperitoneally disseminated gastric cancer: a retrospective cooperative Central-Eastern European study[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(6): 2877-2885. DOI: 10.1002/cam4.2204.
- [89] Maeda H, Kobayashi M, Sakamoto J. Evaluation and treatment of malignant ascites secondary to gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(39): 10936-10947. DOI: 10.3748/wjg.v21.i39.10936.
- [90] 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. DOI: 10.3892/ol.2017.6342.
- [91] Matsumoto H, Kawazoe A, Shimada K, et al. A retrospective study of the safety and efficacy of paclitaxel plus ramucirumab in patients with advanced or recurrent gastric cancer with ascites[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 120. DOI: 10.1186/s12885-018-4057-7.
- [92] Shariff F, Bogach J, Guidolin K, et al. Malignant bowel obstruction management over time: Are we doing anything new? A current narrative review[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(3): 1995-2005. DOI: 10.1245/s10434-021-10922-1.
- [93] Clark K, Lam L, Currow D. Reducing gastric secretions--a role for histamine 2 antagonists or proton pump inhibitors in malignant bowel obstruction? [J]. *Support Care Cancer*, 2009, 17(12): 1463-1468. DOI: 10.1007/s00520-009-0609-3.
- [94] Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, et al. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2000, 19(1): 23-34. DOI: 10.1016/s0885-3924(99)00147-5.
- [95] Mariani P, Blumberg J, Landau A, et al. Symptomatic treatment with lanreotide microparticles in inoperable bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(35): 4337-4343. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.5712.
- [96] Franke AJ, Iqbal A, Starr JS, et al. Management of malignant bowel obstruction associated with GI cancers [J]. *J Oncol Pract*, 2017, 13(7): 426-434. DOI: 10.1200/JOP.2017.022210.
- [97] Aría Guerra E, Cortés-Salgado A, Mateo-Lobo R, et al. Role of parenteral nutrition in oncologic patients with intestinal occlusion and peritoneal carcinomatosis[J]. *Nutr Hosp*, 2015, 32(3): 1222-1227. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9184.
- [98] 丁平安, 杨沛刚, 谢琪, 等. 全程营养干预在腹腔脱落细胞学阳性胃癌病人转化治疗中的应用价值[J]. 肠外与肠内营养, 2021, 28(6): 332-337. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2021.06.003.