

胃癌腹膜转移综合治疗日本实践

刘洋¹ 米村豊¹ 鍛利幸¹ 李雁²

¹岸和田德州会病院腹膜种植中心,日本大阪 596-0042;²清华大学附属北京清华长庚医院肿瘤外科,北京 102218

通信作者:刘洋,Email:lymikeleo@hotmail.com

【摘要】 胃癌腹膜转移患者预后极差,单纯手术治疗和系统化疗的疗效甚微。一种联合肿瘤细胞减灭术和腹腔内热灌注化疗的综合治疗方式被用于治疗胃癌腹膜转移患者。21 世纪初期开始,岸和田德州会病院腹膜种植中心一直致力于发展和改进针对胃癌腹膜转移的综合治疗。合适的胃癌腹膜转移患者接受腹腔镜下腹腔内热灌注化疗、腹腔内化疗、静脉化疗和口服化疗等新辅助化疗。然后进行肿瘤细胞减灭术联合腹腔内热灌注化疗,尽量达到完全肿瘤细胞减灭。手术治疗后进行术后腹腔内化疗和系统化疗等综合辅助治疗。对于胃癌腹膜转移患者实施合适的综合治疗(包括新辅助化疗、肿瘤细胞减灭术联合腹腔内热灌注化疗)能明显改善胃癌腹膜转移患者的预后和总体生存。

【关键词】 胃肿瘤; 腹膜转移; 综合治疗

Japanese practice of comprehensive treatment for peritoneal metastasis of gastric cancer

Liu Yang¹, Yonemura Yutaka¹, Kitai Toshiyuki¹, Li Yan²

¹Peritoneal Dissemination Center, Kishiwada Tokushukai Hospital, Osaka 596-0042, Japan; ²Department of Surgical Oncology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Corresponding author: Liu Yang, Email: lymikeleo@hotmail.com

【Abstract】 Patients with peritoneal metastasis (PM) from gastric cancer (GC) have a poor prognosis. Surgery or systemic treatment alone hardly improves the prognosis and overall survival (OS). A newly developed comprehensive treatment involving a combination of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has been used to treat patients with PM from GC. The Peritoneal Dissemination Center of Kishiwada Tokushukai Hospital in Japan has been committed to treating patients with PM from GC. Selected patients undergo laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (LHIPEC), preoperative intraperitoneal (IP) chemotherapy, and systemic chemotherapy that includes intravenous and oral chemotherapy prior to surgery. CRS plus HIPEC is then performed to achieve complete cytoreduction. Postoperative IP chemotherapy or systemic chemotherapy is also administered to nearly all patients. The results demonstrate that comprehensive treatment, including neoadjuvant chemotherapy and CRS plus HIPEC, can significantly improve the prognosis and OS of selected patients with PM from GC.

【Key words】 Stomach neoplasms; Peritoneal metastasis; Comprehensive treatment

腹膜转移是胃癌、特别是低分化腺癌或者印戒细胞癌最常见的复发和转移形式。有 14% 的胃癌患者在初诊时即并发腹膜转移,胃癌腹膜转移患者预后极差,总体中位生存期(overall survival, OS)为 3~6 个月^[1-2]。单纯手术治疗或全

身化疗对于改善生存疗效甚微。根治性肿瘤切除和淋巴结清扫后常发生早期复发和肿瘤进展,且全身静脉化疗到达腹腔内的药物浓度极低,无法改善患者预后。

自 20 世纪 90 年代开始,一种新的综合治疗——肿瘤细

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230706-00238

收稿日期 2023-07-06 本文编辑 万晓梅

引用本文:刘洋,米村豊,鍛利幸,等.胃癌腹膜转移综合治疗日本实践[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(10):992-996. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230706-00238.



胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)逐渐被认可,并应用于不同肿瘤腹膜转移的治疗。CRS联合HIPEC还被推荐为腹膜假性黏液瘤和腹膜恶性间皮瘤等肿瘤的标准治疗^[3-9]。CRS需要最大程度完全切除所有肉眼可见的肿瘤,达到完全细胞减灭(completeness of cytoreduction, CC-0)。HIPEC旨在尽量消除残存的微病灶和腹腔内游离肿瘤细胞。胃癌腹膜转移的综合治疗也随着治疗理念和技术的革新发生演变。岸和田德州会病院腹膜种植中心自21世纪初开始应用CRS联合HIPEC治疗各种肿瘤腹膜转移患者。本文旨在介绍本中心治疗胃癌腹膜转移患者的结果和经验。

一、术前综合治疗

胃癌腹膜转移患者常有大量癌性腹水和大小不一的腹腔内种植转移,初诊时仅30%患者能达到CC-0完全细胞减灭^[10]。系统化疗对腹膜转移疗效甚微,为了提高术中肿瘤完全切除率并改善患者预后,术前综合治疗尤为必要。术前综合治疗的主要目的为:(1)降低腹腔内肿瘤负荷;(2)消除腹腔内微转移灶和游离肿瘤细胞;(3)尽量完整保存更多未被肿瘤侵犯的腹膜。

1. 腹腔镜下腹腔热灌注化疗(laparoscopic HIPEC, LHIPEC):随着腹腔镜手术治疗的普及,其低侵袭性的优点被广泛接受。利用其低侵袭并能准确详尽了解腹腔内肿瘤分布的优点,本中心亦开展LHIPEC治疗胃癌腹膜转移患者。术前行腹部增强CT检查确定无明显肠梗阻的前提下,经患者知情同意进行LHIPEC。

全身麻醉下于脐部切开1.5 cm作为观察孔,同时于左侧上腹部和下腹部分别切开1.5 cm作为操作孔。观察腹腔,有腹水时吸引腹水进行腹水细胞学检查并记录腹水量。无明显腹水时,注入约200 ml生理盐水冲洗腹腔,并吸引20 ml行腹腔内游离细胞学检查。按Sugarbaker等^[11]提出的腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)评分细则对腹膜转移肿瘤行PCI评分。然后取腹膜转移标本进行组织学病理检查。接下来用10 L生理盐水冲洗腹腔后,将HIPEC循环通路的流出通路和温度计置于右横膈下,将流入通路置于盆腔底部进行LHIPEC。LHIPEC灌注液为4 L生理盐水,化疗药物为40 mg顺铂和40 mg多西紫杉醇。LHIPEC腹腔内温度为43.0℃~43.5℃,持续60 min。LHIPEC后用6 L生理盐水冲洗腹腔。必要时在下腹部留置腹腔内输液港用于后续的腹腔内化疗(intraperitoneal, IP)。部分患者可进行第2次或多次LHIPEC。

我们的研究表明,LHIPEC安全性良好,术后并发症发生率为4%,无术中并发症或术后死亡;术后平均住院时间为5(4~17) d;进行第2次LHIPEC患者中,第2次LHIPEC时腹水量显著少于第1次[(840±1 695) ml比(303±804) ml, $P=0.038$];约68%第1次细胞学阳性患者在第2次LHIPEC时细胞学转为阴性^[10,12]。此外,第2次LHIPEC时PCI[(11.8±11.0)分比(14.2±10.7)分, $P=0.023$]和小肠PCI

($P=0.034$)较第1次LHIPEC时显著下降,其中有15%患者在第2次LHIPEC时腹膜转移肿瘤完全消失^[10,12]。Badgwell等^[13]报道,其中心也采用LHIPEC作为术前综合治疗的一部分,化疗药物为200 mg顺铂和30 mg丝裂霉素。

LHIPEC能显著降低腹腔整体和小肠肿瘤负荷,有助于达到CC-0完全细胞减灭,并消除腹腔内游离的肿瘤细胞。此外,LHIPEC治疗能直接获取肿瘤标本行组织学诊断并针对不同化疗药物进行化疗敏感性试验,有利于选择合适的全身化疗和腹腔内化疗药物。同时,通过重复的LHIPEC能准确评价术前综合治疗的疗效,合理选择适合CRS联合HIPEC治疗的胃癌腹膜转移患者。

2. 术前静脉化疗和腹腔内化疗:本中心于2006年首次报道了IP化疗联合口服替吉奥(S1)的新辅助化疗(neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy, NIPS)治疗胃癌腹膜转移患者^[14]。其后,本中心又首次报道了IP化疗联合静脉化疗和口服S1的双向新辅助化疗(bidirectional intraperitoneal and systemic induction chemotherapy, BISIC)^[15-16]。每个NIPS的疗程为3周,按60 mg/m²剂量连续口服S1,14 d后停药1周。每个疗程第1天将40 mg顺铂和40 mg多西紫杉醇溶于500 ml生理盐水经腹腔内输液港行IP化疗,化疗之前行腹腔内细胞学检查。BISIC新辅助化疗在NIPS的基础上于每周第8天用40 mg顺铂和40 mg多西紫杉醇进行静脉化疗。NIPS和BISIC每个治疗周期为3周,需至少进行3个周期以上的治疗。

本中心研究报道,NIPS和BISIC新辅助化疗安全性良好,Ⅲ级和Ⅳ级并发症发生率分别为6.7%~11.7%和1%~5%;主要并发症包括白细胞减少症、血小板减少症、疲倦、恶心、呕吐、腹泻、肾功能障碍和腹腔输液港感染等;上述并发症均为轻度到中度,经保守治疗恢复良好^[15-16]。经新辅助化疗后,约有70%的患者细胞学结果从阳性转为阴性^[15-16]。此外,胃癌原发肿瘤和淋巴结转移对NIPS和BISIC新辅助化疗反应良好,其中淋巴结转移对新辅助化疗反应优于原发肿瘤。Hao等^[17]报道,NIPS和BISIC新辅助化疗后有42.5%阳性淋巴结化疗后未见残留的肿瘤细胞,且NIPS和BISIC新辅助化疗后淋巴转移状态为术后生存的独立预后因素。Chia等^[18]报道,其中心44例胃癌腹膜转移患者接受奥沙利铂(100 mg/m²,第1天)静脉化疗,口服卡培他滨(1 000 mg/m²,第1~14天),紫杉醇IP化疗(40 mg/m²,第1天和第8天)的研究;其结果显示:同时接受IP化疗患者的OS明显优于仅接受系统化疗的患者(14.6个月比10.6个月, $P=0.002$),且同时接受IP化疗患者1年总体生存为67.8%。因此,术前IP化疗联合全身化疗有助于同时改善胃癌原发肿瘤和淋巴结转移降级,并同时消除腹腔内肿瘤细胞而进一步改善患者总体生存。

3. 术前LHIPEC联合NIPS/BISIC治疗疗效:术前LHIPEC联合NIPS/BISIC治疗后腹水量约为(236±406) ml,明显少于仅接受术前LHIPEC治疗的患者的腹水量,但差异未达到统计学意义。有71%的患者接受LHIPEC联合

NIPS/BISIC 治疗后腹腔细胞学由阳性转为阴性;经 LHIPEC 联合 NIPS/BISIC 治疗后行 CRS 治疗患者术中 PCI 明显低于 LIHPEC 治疗后 PCI[(9.9±11.3)比(14.8±11.4), $P<0.0001$],其中有 11.5% 患者腹膜转移肿瘤完全消失;双侧横膈下腹膜、双侧结肠旁沟腹膜、盆腔腹膜、小肠和小肠系膜表面的腹膜在 LHIPEC 联合 NIPS/BISIC 治疗后肿瘤负荷明显减少^[10,16-17]。

二、CRS 联合 HIPEC 治疗

对于适合 CRS 联合 HIPEC 治疗的患者,最后一疗程术前新辅助化疗治疗后 4~6 周后行 CRS 联合 HIPEC 治疗。经剑突至耻骨联合开腹,行腹水或腹腔内游离细胞学检查。用 1 L 生理盐水冲洗腹腔 10 次后,行 PCI 评分同时记录小肠 PCI。接下来行 CRS 尽量切除所有肉眼可见的肿瘤,同时行腹膜切除以达到 CC-0 完全细胞减灭^[15,19-21]。CRS 后,将 40 mg 多西紫杉醇和 40 mg 顺铂溶于 4 L 生理盐水行 HIPEC; HIPEC 中位温度为 43.0(42.8~43.5)°C,时间约为 40 min; HIPEC 后再次用 6 L 生理盐水冲洗腹腔;术后手术标本送病理检查,肿瘤和淋巴结等病理变化依据日本胃癌规约规则进行分级^[22]。

CRS 联合 HIPEC 能明显改善胃癌腹膜转移患者的预后,CC-0 完全细胞减灭是与患者 OS 显著相关的独立预后因素。术前 PCI 是合理选择适合 CRS 联合 HIPEC 治疗患者的重要因素。Coccolini 等^[23]报道,接受 CRS 联合 HIPEC 治疗的胃癌腹膜转移患者中,PCI≤12 的患者预后显著优于 PCI>12 的患者。Chia 等^[24]报道,有 73% 的 PCI≤6 的胃癌腹膜转移患者接受 CRS 联合 HIPEC 治疗时实现 CC-0 完全细胞减灭,5 年生存率达到 18%。笔者也赞同 PCI≤12 可作为选择合适患者的一个参考指标。此外,小肠 PCI 也具有重要的参考意义。因为小肠和小肠系膜上的种植转移肿瘤是实现 CC-0 完全细胞减灭的一个重要障碍。笔者团队相关研究报道小肠 PCI≤2 也是选择适合 CRS 联合 HIPEC 治疗患者的另一重要参考因素。同样 Rau 等^[6]也建议 LHIPEC 可以作为术前综合治疗的一个重要组成,对准确了解和判断术前 PCI 和小肠 PCI 具有重要的意义。

HIPEC 是另一个影响胃癌腹膜转移患者术后生存的独立因素。Yang 等^[4]和 Bonnot 等^[25]报道证实,相较于单独 CRS,CRS 联合 HIPEC 能明显改善患者预后。Bonnot 等^[25]报道的一个法国多中心研究表明,接受 CRS 联合 HIPEC 治疗患者 OS(18.8 个月)显著优于仅接受 CRS 治疗患者(12.1 个月),而且 3 年和 5 年的整体生存和无复发生存也明显优于仅接受 CRS 治疗的患者。HIPEC 治疗温度是决定 HIPEC 疗效的重要因素之一。其他研究报道中 HIPEC 温度设定多为 40~42°C,笔者中心 HIPEC 治疗过程中保持平均温度为 43°C。根据 Arrhenius plot 理论,43°C 是大多数人体细胞的突破点温度^[26]。Dewhirst 等^[27]报道,持续 500 min、41.8°C HIPEC 对肿瘤细胞的损伤与 85 min、43°C HIPEC,和 12 min、46°C HIPEC 相同。由此可见,HIPEC 温度为 41.8°C 和 43°C 时,持续 60 min HIPEC 效果截然不同。因此,HIPEC 的温度

设定极为重要。我们推荐 43°C 作为术中 HIPEC 治疗的平均温度。

三、术后治疗和随访

经 CRS 联合 HIPEC 治疗,患者出院后 3 年内每 2 个月进行一次门诊随访,3 年后每 6 个月随访 1 次。大多数患者都需要接受术后系统化疗。尽管接受术前综合化疗,CRS 联合 HIPEC 治疗并实现 CC-0 完全细胞减灭,但对胃癌腹膜转移患者的治疗仍没结束。几乎所有患者都会发生复发和转移。术后 IP 化疗和系统化疗也应作为综合治疗的一部分,具有重要价值。但目前针对术后的辅助综合治疗尚未达成统一的共识。本中心有多种术后全身化疗和腹腔内化疗的经验,但因患者具体情况各异,化疗药物种类繁多,且治疗持续时间长短不一,本文未作详尽阐述。我们相信,随着更多新治疗药物的开发,更多胃癌腹膜转移患者将从各种术后化疗中受益。

四、综合治疗后胃癌腹膜转移患者 OS

本中心之前报道了 419 例接受了前述综合治疗胃癌腹膜转移患者的 5 年和 10 年 OS 分别为 9.6% 和 5.0%。约 64% 患者实现 CC-0 完全细胞减灭,其 OS 为 20.5 个月,5 年和 10 年 OS 分别为 14.3% 和 8.3%^[28]。CC-0 完全细胞减灭,新辅助化疗后 PCI、小肠 PCI、术前化疗疗效分级、术前化疗后淋巴转移情况、原发肿瘤组织学分类和腹膜转移分区数等与患者 OS 有关^[28-29]。其他研究报道,CRS 联合 HIPEC 治疗胃癌腹膜转移患者中位 OS 为 6.6~33.0 个月,CC-0 完全细胞减灭的患者预后最好^[30]。少数患者甚至能达到术后 10 年生存。Chia 等^[24]研究结果显示,59 例中位 PCI 为 6 的胃癌腹膜转移患者接受 CC-0 完全细胞减灭后,5 年 OS 为 18%,其中 9 例术后 5 年仍保持无病生存。此外,Brandl 等^[31]在一项多中心研究中报道 28 例患者中位 OS 为 11 年。因此,对合适的胃癌腹膜转移患者,进行合理的综合治疗能够达到较好的预后和长期生存。

不可否认,尽管通过各种综合治疗,大多数胃癌腹膜转移患者中位 OS 仍少于 24 个月。因此,在胃癌腹膜转移患者的治疗上仍需努力。

对于合适的胃癌腹膜转移患者,进行 LHIPEC 联合包括 IP 化疗、静脉化疗和口服化疗在内的新辅助化疗,然后进行 CRS 联合 HIPEC 和术后综合化疗,能显著改善患者预后和 OS。我们一直致力于发展和改进针对胃癌腹膜转移患者的综合治疗方式,争取让更多患者从各种综合治疗中获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study [J]. *Cancer*, 2000,88(2):358-363. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cncr16>3.0.co;2-o.
- [2] Wang Z, Chen JQ, Liu JL, et al. Issues on peritoneal metastasis of gastric cancer: an update[J]. *World J Surg*

- Oncol, 2019,17(1):215. DOI: 10.1186/s12957-019-1761-y.
- [3] Yonemura Y, Canbay E, Endou Y, et al. Peritoneal cancer treatment[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014,15(5):623-636. DOI: 10.1517/14656566.2014.879571.
- [4] 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.
- [5] Yonemura Y, Canbay E, Endou Y, et al. Comprehensive treatment for the peritoneal metastasis from gastric cancer[J]. *World J Surg Proced*, 2015,5(2):187-197. DOI: 10.5412/wjssp.v5.i2.187.
- [6] 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.
- [7] Kusamura S, Barretta F, Yonemura Y, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei after cytoreductive surgery[J]. *JAMA Surg*, 2021,156(3):e206363. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.6363.
- [8] Liu Y, Yonemura Y, Levine EA, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases from a small bowel adenocarcinoma: multi-institutional experience[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018,25(5):1184-1192. DOI: 10.1245/s10434-018-6369-x.
- [9] Kusamura S, Kepenekian V, Villeneuve L, et al. Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021,47(1):36-59. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.02.011.
- [10] Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures[J]. *Cancer Treat Res*, 1996,82:235-253. DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5_15.
- [11] 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.
- [12] Takeshita K, Liu Y, Ishibashi H, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: its beneficial effects on reduction and exact evaluation of the peritoneal cancer index[J]. *Am Surg*, 2017,83(11):1315-1320.
- [13] Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, et al. A phase II trial of cytoreduction, gastrectomy, and hyperthermic intraperitoneal perfusion with chemotherapy for patients with gastric cancer and carcinomatosis or positive cytology[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021,28(1):258-264. DOI: 10.1245/s10434-020-08739-5.
- [14] 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.
- [15] Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, et al. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer; Selection for cytoreductive surgery[J]. *J Surg Oncol*, 2009,100(4):311-316. DOI: 10.1002/jso.21324.
- [16] Yonemura Y, Canbay E, Endou Y, et al. A new bidirectional intraperitoneal and systemic induction chemotherapy (BISIC) for the peritoneal metastasis from gastric cancer in neoadjuvant setting[J]. *Integr Cancer Sci Ther* Vol, 2014,1(2):26-29. DOI:10.15761/ICST.1000106.
- [17] Hao Y, Liu Y, Ishibashi H, et al. Downstaging of lymph node metastasis after neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy in gastric carcinoma with peritoneal metastasis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2019,45(8):1493-1497. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.03.011.
- [18] Chia D, Sundar R, Kim G, et al. Outcomes of a phase II study of intraperitoneal paclitaxel plus systemic capecitabine and oxaliplatin (xelox) for gastric cancer with peritoneal metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023,30(3):1889-1890. DOI: 10.1245/s10434-022-12877-3.
- [19] 中国抗癌协会腹膜肿瘤专业委员会.中国肿瘤整合诊治指南:腹膜肿瘤(胃肠肿瘤部分)[J].*中华胃肠外科杂志*, 2023,26(2):10. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20221221-00533
- [20] Hong SH, Shin YR, Roh SY, et al. Treatment outcomes of systemic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer with no measurable disease: retrospective analysis from a single center[J]. *Gastric Cancer*, 2013,16(3):290-300. DOI: 10.1007/s10120-012-0182-1.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Coccolini F, Catena F, Glehen O, et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015,41(7):911-919. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.231.
- [24] Chia CS, You B, Decullier E, et al. Patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Is cure a possibility? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016,23(6):1971-1979. DOI: 10.1245/s10434-015-5081-3.
- [25] 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.
- [26] Dewey WC. Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic[J]. *Int J Hyperthermia*, 1994,10(4):457-483. DOI: 10.3109/02656739409009351.
- [27] Dewhurst MW, Viglianti BL, Lora-Michiels M, et al. Thermal dose requirement for tissue effect: experimental and clinical findings[J]. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 2003,4954:37. DOI: 10.1117/12.476637.
- [28] 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.

- [29] Canbay E, Mizumoto A, Ichinose M, et al. Outcome data of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric origin treated by a strategy of bidirectional chemotherapy prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a single specialized center in Japan[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014,21(4):1147-1152. DOI: 10.1245/s10434-013-3443-2.
- [30] 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.
- [31] Brandl A, Yonemura Y, Glehen O, et al. Long term survival in patients with peritoneal metastasised gastric cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC: a multi-institutional cohort from PSOGI[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021,47(1):172-180. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.10.006.

·读者·作者·编者·

本刊对参考文献撰写的要求

执行 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》，依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的观察资料和个人通讯一般不用作参考文献，确需引用时，可将其在正文相应处注明。有条件时，2 次文献亦不宜引为参考文献，尽量避免引用摘要作为参考文献。

文献作者在 3 位以内者，姓名均列出；3 位以上者，只列前 3 位，后加“等”或“et al”（西文）或“他”（日文）或“ИДР”（俄文）。作者姓名一律姓氏在前、名字在后，外国人的名字采用首字母缩写形式，缩写名后不加缩写点；日文汉字请按日文规定书写，勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“，”隔开，不用“和”或“and”等连词。

文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB/T 7714—2015 附录 B《文献类型与文献载体标识代码》。中文期刊用全称；外文期刊名称用缩写，以美国国立医学图书馆编辑出版的医学索引（Index Medicus）中的格式为准；Index Medicus 未收录者，依次选用文献自身对刊名的缩写、期刊全称。**每条参考文献均须著录具体的卷期号以及起止页。文献 DOI 号著录在该条文献最后。**书写格式举例如下：

例 1: 王胤奎, 李子禹, 陕飞, 等. 我国早期胃癌的诊治现状——来自中国胃肠肿瘤外科联盟数据的启示[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, **21(2)**: 168-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.010.

例 2: Kulu Y, Tarantino I, Billeter AT, et al. Comparative outcomes of neoadjuvant treatment prior to total mesorectal excision and total mesorectal excision alone in selected stage II/III low and mid rectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, **23(1)**: 106-113. DOI: 10.1245/s10434-015-4832-5.

例 3: Jablonski S. Online multiple congenital anomaly/mental retardation (MCA/MR) syndromes [DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 1999 (2001-11-20) [2002-12-12]. http://www.nlm.nih.gov/mesh/jablonski/syndrome_title.html.

例 4: 刘小银, 刘广健, 文艳玲, 等. 经直肠超声检查在直肠癌新辅助化疗后术前评估中的应用价值[J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2017, **14(6)**: 411-416. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2017.06.004.

例 5: 张晓鹏. 胃肠道 CT 诊断学图集[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2001: 339.

例 6: Amin MB, Edge S, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual* [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 185-202.