

## 打好晚期胃癌诊疗“组合拳”

练磊<sup>1,2,3</sup> 殷实<sup>1,2,3</sup> 肖健<sup>4</sup> 彭俊生<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>中山大学附属第六医院普通外科(胃外科),广州 510655; <sup>2</sup>广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室,广州 510655; <sup>3</sup>广州市黄埔区中六生物医学创新研究院,广州 510799;

<sup>4</sup>南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)肿瘤内科,广州 510100

通信作者:彭俊生,Email: pengjsh@mail.sysu.edu.cn; 肖健,Email: xiaojian@gdph.org.cn

**【摘要】** 胃癌发病率位居世界恶性肿瘤榜第 5 位,死亡率为第 4 位,其在我国的突出特点是中晚期患者占比较高,其中又有约 40% 的患者处于晚期阶段。晚期胃癌预后较差,平均生存时间约 1 年。对于晚期胃癌,其诊断方式(腹腔镜探查、分子图谱、人工智能)仍在不断完善,而治疗仍以化疗为主。随着医学日新月异的发展,外科手术在晚期胃癌中的作用日益凸显。因此,作为胃肿瘤外科医生,应思考如何根据不同的病理分期和肿瘤的异质性,采用手术、化疗、靶向治疗、免疫治疗、介入治疗等“组合拳”进行“打击”,多学科的专家一起,共同提高晚期患者的生存率和生活质量。本文主要从外科医生角度,探讨晚期胃癌诊疗策略的制定。

**【关键词】** 胃肿瘤;晚期; 远处转移; 诊断; 腹腔镜探查; 转化治疗; 异质性

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(82070684);广东省杰出青年基金(2020B151502005);广东省消化系统疾病临床医学研究中心项目(2020B1111170004)

### Play the "combo fist" in the diagnosis and treatment of advanced gastric cancer

Lian Lei<sup>1,2,3</sup>, Yin Shi<sup>1,2,3</sup>, Xiao Jian<sup>4</sup>, Peng Junsheng<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Department of General Surgery (Department of Gastrointestinal Surgery), The Affiliated Sixth Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China; <sup>2</sup>Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China; <sup>3</sup>Biomedical Innovation Center, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510799, China; <sup>4</sup>Department of Medical Oncology, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510100, China

Corresponding author: Peng Junsheng, Email: pengjsh@mail.sysu.edu.cn; Xiao Jian, Email: xiaojian@gdph.org.cn

**【Abstract】** The incidence of gastric cancer ranks fifth among malignant tumors worldwide, with the fourth highest mortality rate. A noteworthy characteristic of our country is the high prevalence of advanced-stage patients of approximately 40%. Advanced-stage gastric cancer carries an unfavorable prognosis with median survival of around one year. Diagnosis methods for advanced-stage gastric cancer (such as laparoscopic exploration, molecular profiling, and artificial intelligence) are still being continuously improved, while chemotherapy remains the primary treatment. With the rapid development of medical science, the role of surgical intervention in advanced-stage gastric cancer is becoming increasingly prominent. Therefore, as gastric tumor surgeons, we should consider how to use a combination of treatments, including surgery, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, and interventional therapy, based on different pathological stages and the heterogeneity of tumors. With a multidisciplinary approach involving experts from various fields, we can collectively improve the survival rate and quality of life for

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231215-00221

收稿日期 2023-12-15 本文编辑 卜建红

引用本文:练磊,殷实,肖健,等.打好晚期胃癌诊疗“组合拳”[J].中华胃肠外科杂志,2024,27(2):196-204.

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231215-00221.



advanced-stage patients. This article provides a brief overview of the current advances in the diagnosis and treatment of advanced-stage gastric cancer, and discusses therapeutic decision primarily from the perspective of surgeons.

**【Key words】** Stomach neoplasms, advanced; Distant metastasis; Diagnosis; Laparoscopic exploration; Conversion therapy; Heterogeneity

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (General Program, 82070684); Guangdong Natural Science Fund for Outstanding Youth Scholars (2020B151502005); Program of Guangdong Provincial Clinical Research Center for Digestive Diseases (2020B1111170004)

胃癌是一个全球性的健康问题,也是癌症相关死亡的主要原因。最新的数据显示,截至 2016 年,我国胃癌新发病例约为 47.9 万/年,死亡病例约为 37.4 万/年,均居我国恶性肿瘤第 3 位<sup>[1]</sup>。尽管统计结果显示,我国胃癌年龄标化发病率和死亡率呈下降趋势,但我国胃癌的总体负担仍较重,约占东亚国家患病人数的一半,且预后较差,5 年总体生存率不足 40%<sup>[2]</sup>。这与我国晚期胃癌病患比重大、肿瘤生物学和临床异质性强密切相关。

目前,对于晚期胃癌,采用美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 分期第 8 版指南定义,将初始已伴有无法切除的局部进展期胃癌也归为晚期胃癌<sup>[3]</sup>。新标准在很大程度上为胃癌临床诊治的实施提供了指引,但其作为最难治愈的疾病之一,除了在人群筛查和早诊早治上加大力度,避免其发展到晚期阶段之外,对于已经处于晚期阶段的胃癌患者,则需要通过不同的诊断技术手段与方式,提供更加全面的疾病进展信息,为进行综合转化治疗和手术治疗时机的选择提供指导,最终达到进一步缓解疾病相关症状,提高患者生活质量和肿瘤反应率,在延长无进展生存期 (disease-free survival, DFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 的同时,平衡药物治疗的不良反应。由此,笔者主要从晚期胃癌的诊断和治疗两个方面,归纳综述国内外的研究进展。

### 一、晚期胃癌的诊断

1. 影像学诊断:目前,电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 仍然是临床首选的诊断胃癌检查方法。但是,其在识别淋巴结转移和局部区域分期 (T 和 N 分期) 诊断中表现欠佳<sup>[4-6]</sup>。超声内镜可较清晰地展现胃壁的组织结构,因而对于肿瘤 T 分期的诊断准确度较高,但是在识别淋巴结转移的能力方面存在局限性<sup>[7]</sup>。胃癌肝转移的诊断主要依靠腹部增强磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 和超声造影<sup>[8-9]</sup>。其中, MRI 能够明确转移灶的大小、数量、位置以及与周围结构的关系。普美显 (钆塞酸二钠) 作为一种肝细胞特异性造影剂,在发现微小转移灶方面表现出极高的敏感性<sup>[10]</sup>;通过超声造影也可发现术前隐匿的转移灶。此外,正电子发射计算机断层成像 (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT) 对于发现肝外转移灶、胃癌术前分期以及在监测肿瘤复发和新辅助治疗反应的评估中至关重要<sup>[11]</sup>。对于胃癌卵巢转移,增强 CT 能够很好地显示卵巢转移灶的大小和范围,但增强 MRI 在软组织成像方面具有优越性,所以其对于盆腔内肿瘤来源和性

质的识别要强于增强 CT<sup>[12-13]</sup>。因此,我国专家共识推荐首选增强 MRI 或 CT 作为诊断手段,并可辅以阴道超声判断肿瘤囊性结构<sup>[14]</sup>。

在腹膜转移的诊断中,CT、MRI、PET-CT 和内镜超声 (endoscopic ultrasonography, EUS) 表现出的敏感性非常低,均 < 35%<sup>[15-16]</sup>。因此,对于晚期胃癌患者而言,这些手段在准确分期和定量评估方面提供的信息不足,导致胃癌的病理分期与临床分期有较大差别。因此,基于腹膜癌诊断方面的困境,有研究发现,成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activating protein, FAP) 在肿瘤微环境中的表达特异增加,使得多种 FAP 抑制剂 (FAP inhibitor, FAPI) 开发出来并应用于靶向诊断,其中 <sup>68</sup>Ga-FAPI PET-CT 被证实在原发灶和转移灶的准确定位方面,具有良好的高活性保留和高肿瘤背景对比,尤其是在识别腹膜癌转移方面优于传统 PET-CT<sup>[17]</sup>。

2. 腹腔镜探查:腹腔镜探查与影像学检查相比,无论是在敏感度 (84.6%)、还是特异度 (100%) 方面均更加准确<sup>[18-20]</sup>。腹腔镜探查也被 AJCC 第 8 版指南推荐为影像学怀疑腹膜转移的进一步检查手段。笔者提倡,对于进展期胃癌 (胃镜病理证实为癌) 经影像学检查提示存在或可疑存在腹膜转移的患者,术前均应行腹腔镜探查,以便获取明确的组织学及细胞学证据,用于指导制订临床治疗策略以及评估治疗疗效及监测疾病进展。

3. 人工智能辅助诊断:在大数据背景下,人工智能 (artificial intelligence, AI) 在胃癌诊治中也将获得广泛应用。一项多中心回顾性研究显示,通过深度学习 2 320 例胃癌患者术前影像学图像构建的 AI 模型,能够非常准确地预测患者腹膜复发 (灵敏度为 88%~98%; 阴性预测值为 95%~99%)<sup>[21]</sup>。此外,基于 AI 的临床决策支持系统可凭借大数据特征算法采集患者疾病信息,并模拟医学专家决策过程,提供精准的诊疗方案<sup>[22]</sup>。

### 二、晚期胃癌的治疗

既往对于晚期胃癌的治疗多为姑息化疗或姑息手术治疗。而随着时代的发展,根据患者个体差异和肿瘤异质性,多学科诊疗模式 (multidisciplinary-team, MDT) 已经成为贯穿于整个晚期胃癌治疗全程的基石。通过疗效评估不断调整治疗方案,在原发灶降期和转移灶受控的前提下施行 R<sub>0</sub> 手术,助力治疗收益最大化的同时,努力提高患者生存率<sup>[23]</sup>。

#### (一) 外科手术

从外科角度来看,在过去的几十年里,晚期胃癌治疗主

要围绕以下几个方向不断探索:(1)可手术切除肿瘤的晚期胃癌采用新辅助治疗,随后进行局部肿瘤联合转移灶切除等。(2)潜在可切除的晚期胃癌应积极进行转化治疗,使肿瘤局限并达到R<sub>0</sub>切除的目的。(3)不可切除的胃癌主要是努力围绕如何通过综合的转化治疗(化疗、靶向治疗、免疫治疗、介入治疗)手段减轻肿瘤负担。(4)最佳手术时机理论上应在药物治疗效果达到极限时(也是接近耐药的时刻),即肿瘤对药物反应最佳的时候进行,同时需要在综合评估肿瘤侵犯程度、转移部位及范围的基础上,还要考虑患者对手术的耐受性以及术后生存质量<sup>[24]</sup>。

## (二)转化治疗

1. 转化治疗对象的选择:术前转化治疗作为关键一环,其转化治疗人群的选择极为重要。国内外多个指南和共识(CSCO胃癌诊疗指南、胃癌中国专家共识以及日本胃癌指南等)在这方面给出了指导性意见,包括初始不可切除、但不伴有远处转移的局部进展期胃癌,且腹膜指数(peritoneal index, PS)=0~1的患者;仅有腹腔细胞学阳性或仅有肉眼腹膜转移的患者;对于寡转移(腹主动脉旁淋巴结转移、肝转移及卵巢转移)可考虑在接受转化治疗后进行手术切除;对于其他IV期胃癌患者,如果化疗反应好,能够达到R<sub>0</sub>切除的,也可以考虑接受转化治疗<sup>[25-27]</sup>。

2. 转化治疗方案的选择:采取何种治疗方案以及如何优化药物组合方式能够提高转化率和R<sub>0</sub>切除率,成为推动临床不断探索的动力。有研究表明,以多西他赛、顺铂和替吉奥为主的DCS三药联用方案的转化成功率为33%<sup>[28]</sup>。而采取多西紫杉醇、卡培他滨和顺铂联用的DXP方案开展的前瞻性二期临床研究结果显示,在49例晚期胃癌患者中,36例进行了外科手术,其中31例(63%)达到了R<sub>0</sub>切除<sup>[29]</sup>。此外,FLOT3研究显示,对于晚期胃癌患者,使用4个周期的FLOT方案(氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和多西他赛)后,其客观缓解率(objective remission rate, ORR)为60%,能够进行手术治疗患者的R<sub>0</sub>切除率达到80.6%,并将患者中位生存期提高到了22.9个月<sup>[30]</sup>。

3. 化疗联合免疫治疗:免疫联合化疗的异军突起,在晚期胃癌转化治疗中具有重要意义,以Checkmate-649、ORIENT-16为代表的临床研究,确立了综合阳性评分(combined positive score, CPS)≥5的晚期胃癌患者免疫联合化疗的一线治疗地位,ORR分别为58.0%和58.2%<sup>[31-32]</sup>。我国开展的CO-STAR研究结果显示,化疗联合抗血管TKI和PD-1抗体在晚期胃癌患者中的ORR为61.7%,R<sub>0</sub>切除率达59.6%<sup>[33]</sup>。值得注意的是,针对于转化成功并进行R<sub>0</sub>切除的患者,我国相关胃癌诊治的专家共识指出,术后辅助治疗推荐原治疗方案<sup>[34]</sup>。

因此,对于晚期胃癌患者,相较于三药联合化疗,化疗联合免疫治疗转化率较高,不良反应较小,R<sub>0</sub>切除率也较高。不过,对获益人群的选择及安全性和可行性,仍需进一步探索。

4. 基于外科手术的晚期胃癌分型:基于外科手术的晚

期胃癌分型将有助于让外科医生更多参与临床治疗决策<sup>[35]</sup>。如今,中外学者在结合手术技术和临床经验的基础上,已经提出了多种手术可切除胃癌的分型。日本学者根据晚期胃癌的高度异质性将其分为4种新亚型,其中I型作为技术上可切除分型,指仅有单发性肝转移、局限性淋巴结转移(No.16)和腹腔肿瘤细胞检测(+)而无肉眼腹膜转移的病例<sup>[36-37]</sup>。与此类似,国内学者着重于外科手术特点及治疗共性,提出包括胃癌伴肝脏寡转移、T<sub>4</sub>期侵犯结肠、胰腺尾部和脾脏、局限性腹主动脉旁淋巴结转移以及CY1(腹腔细胞学检查癌细胞阳性)在内的患者,可以行R<sub>0</sub>手术切除<sup>[38]</sup>。结合上述观点,无远处转移的IVa期胃癌患者,可采取在新辅助治疗后以手术为主(D<sub>2</sub>根治术或联合脏器切除)的治疗策略。而对于有远处转移的IVb期可切除胃癌(腹膜转移、肝转移、卵巢转移、腹主动脉旁淋巴结转移),先行胃切除手术并辅以术后化疗的疗效并不优于单纯化疗,故对于此类患者,先行手术不是合适的治疗选项<sup>[39]</sup>。对于接受转化治疗的患者,应争取R<sub>0</sub>切除术,尽可能避免施行R<sub>1</sub>或R<sub>2</sub>姑息性切除<sup>[40]</sup>。

## 三、不同类型晚期胃癌的治疗

### (一)胃癌腹膜转移

腹膜转移是进展期胃癌最常见的转移方式,近20%的胃癌患者在术前或术中确诊有腹膜转移,约有40%的III期胃癌患者在根治切除术后发生腹膜转移<sup>[41]</sup>。全身系统化疗仍然是已确诊胃癌腹膜转移患者的主要治疗方式;同时联合腹腔灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy, HIPEC)、肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)和免疫治疗等多种治疗手段,可改善胃癌腹膜转移患者的预后。《CACA胃癌整合诊治指南》建议,P0(无腹膜转移)CY1的患者可在行NIPS或HIPEC治疗后,CY1转阴即行R<sub>0</sub>切除,对于P1CY0或P1CY1以及腹腔镜探查腹膜癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)≤12分的患者,应积极采取NIPS治疗,治疗后PCI<6分可行胃切除术+腹膜切除术+HIPEC,对转化治疗后进展者行姑息性支持治疗<sup>[42]</sup>。

1. 全身系统化疗+HIPEC:目前,全身系统化疗仍然是胃癌腹膜转移患者治疗的基础。临床上通常使用铂类药物联合氟尿嘧啶以及紫杉醇进行全身化疗,不可耐受患者可使用替吉奥或紫杉醇单药治疗。全身化疗给胃癌腹膜转移患者带来了一定疗效,但大多数化疗药物无法通过血-腹膜屏障而在局部肿瘤组织中形成有效的杀伤浓度。考虑到静脉化疗的局限性,以HIPEC为主的多个腹腔治疗系列研究,初步证实了其在腹膜转移治疗中的有效性。其中最具代表性的PHOENIX-GC临床试验结果表明,相较于单纯静脉注射化疗组(替吉奥+顺铂)的中位生存时间15.2个月,替吉奥联合紫杉醇腹腔灌注治疗组则有效延长了患者的生存期(17.7个月)<sup>[43]</sup>。同期另一研究发现,全身化疗联合HIPEC可显著降低腹腔游离细胞检出率,患者预后亦优于单纯静脉化疗组<sup>[44]</sup>。



2. 靶向和免疫治疗:此外,随着靶向和免疫治疗在晚期胃癌中的应用,已有研究表明,原发肿瘤与转移灶之间的细胞特征、基因表达模式或其他特征相似性可达95%~98%<sup>[45]</sup>。从这个角度看,对于HER2阳性的腹膜转移患者,使用曲妥珠单抗应该是有效的。美国发起的一项一期研究正在使用放射性元素,通过放置腹膜导管并将同位素与曲妥珠单抗(212Pb-TCMC-曲妥珠单抗)结合的药物静脉注射,在腹腔释放足够的能量来破坏腹腔内的肿瘤细胞(NCT01384253)。Berretta等<sup>[46]</sup>的一项病例报告中,对HER2过表达的腹膜转移患者同样采取了腹腔内给予曲妥珠单抗进行治疗。对于错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)的胃癌腹膜转移患者,我国肿瘤整合诊治指南建议,采用帕博利珠单抗和纳武利尤单抗行一线、二线或三线治疗<sup>[42]</sup>。而鉴于EBV阳性胃癌中存在显著的淋巴细胞浸润和PD-L1表达水平的升高,治疗策略上与dMMR患者相同,首选免疫治疗。ATTRACTION-2研究的日本亚组分析提示,胃癌腹膜转移患者可从纳武利尤单抗中获益,KEYNOTE-059研究提示,帕博利珠单抗可以给PD-L1联合CPS $\geq$ 1的晚期胃癌患者带来生存获益<sup>[47-48]</sup>。笔者认为,在现有研究显示免疫治疗给晚期胃癌患者带来了新的曙光的同时,应针对胃癌腹膜转移患者的研究数据不足,积极开展相关临床研究。

3. 肿瘤细胞减灭术(CRS)+腹腔灌注化疗(HIPEC):CRS是指针对晚期肿瘤的患者,以最大限度地切除肿瘤为目的进行手术治疗,以减轻肿瘤负荷、缓解症状。通常CRS与术后HIPEC联合使用以改善胃癌腹膜转移患者的预后。腹膜表面肿瘤协作组国际联盟(Peritoneal Surface Oncology Group International, PSOGI)指南中建议,术前影像学无腹膜转移指征或PCI $<$ 6分的患者可行胃切除术+腹膜切除术+HIPEC。此外,PHOENIX-GC研究中从HIPEC中获益的患者通过施行减瘤手术,中位生存时间可延长至26.4个月,1年存活率为82%<sup>[43]</sup>。另一项法国外科协会发起的多中心回顾性研究表明,使用CRS+HIPEC治疗策略的胃癌患者可以实现长期生存,5年生存率可以达到23%<sup>[49]</sup>。Chia等<sup>[50]</sup>回顾性分析了81例接受CRS和HIPEC联合治疗且至少随访5年的胃癌患者,结果发现5年OS为18%,其中9例患者在5年时仍为无疾病状态,治愈率为11%。因此,笔者认为,对于胃癌腹膜转移采取CRS+HIPEC的治疗模式可给患者带来显著的生存获益。但需要注意的是,CRS+HIPEC模式流程复杂,对医生的操作技术和患者的身体条件的要求均较高。早期相关研究显示,Ⅲ、Ⅳ级并发症发生率为9.5%~25.0%,且目前国内外缺乏相应的高级别循证医学证据,故应仔细甄选合适病例谨慎开展<sup>[51-52]</sup>。

此外,约有40%的腹膜转移患者伴有恶性肠梗阻的发生。针对此类患者,我国专家共识指出应采取对症治疗为主,同时根据患者自身耐受情况进行个体化抗肿瘤治疗的策略<sup>[38]</sup>。随着对该领域关注度的增加,近期已经有多个团队发起了相关的随机对照试验(randomized controlled trial,

RCT),在保证安全性的前提下,进一步探索最佳治疗方案<sup>[53-54]</sup>。

## (二)胃癌肝转移

胃癌肝转移的总体发病率为9.9%~18.7%<sup>[55]</sup>。相较于同时性肝转移3%~14%的发病率,异时性肝转移发病率更高,为26.7%<sup>[56]</sup>。而且,异时性肝转移患者中位生存时间不足1年,5年存活率 $<$ 20%<sup>[57]</sup>。我国胃癌肝转移诊断与综合治疗专家共识根据原发灶及转移灶的可切除性,将胃癌肝转移分为可切除型(I型)、潜在可切除型(Ⅱ型)和不可切除型(Ⅲ型),对于指导治疗有重要参考意义<sup>[58]</sup>。胃癌肝转移以全身系统化疗为主,但对于可切除肝转移灶同时无其他脏器转移的胃癌患者,术前化疗联合手术治疗仍是目前首选的方案<sup>[59]</sup>。

1. 术前化疗联合手术治疗:手术切除是唯一可能实现胃癌肝转移根治的治疗手段,而合适的病例筛选是实现患者生存获益的关键。REGATTA研究显示,对于具有单一不可切除转移灶的晚期胃癌患者,单纯切除原发灶联合术后化疗并不能使患者生存获益<sup>[39]</sup>。因此,拟对胃癌肝转移进行手术切除的前提是,原发灶和转移灶均有R<sub>0</sub>切除的机会。R<sub>0</sub>切除原发灶和转移灶的患者5年生存率可达23.8%<sup>[60]</sup>。一篇纳入39项胃癌肝转移行原发灶、转移灶根治性切除研究的系统综述指出,肝转移瘤切除术后1、3、5年生存率分别为68%、31%、27%,中位生存期可达21个月;切除组患者的生存期较非切除组明显延长<sup>[61]</sup>。同时,日本的研究数据显示,新辅助化疗有利于消除微转移灶并延长生存期<sup>[62]</sup>。2017年,欧洲癌症研究与治疗组织和日本临床肿瘤协作组在欧洲17个国家和日本55个中心的问卷调查显示,对于原发灶和转移灶均可切除的胃癌肝转移患者,术前化疗联合原发灶和转移灶根治性切除为首选的治疗方案<sup>[59]</sup>。

2. 同期行原发灶或转移灶切除,术后行辅助化疗:对于I型患者,同期行原发灶或转移灶切除,术后行辅助化疗,可提高患者的远期生存率,尤其对于孤立性肝转移患者。Oki等<sup>[56]</sup>发现,胃癌孤立性肝转移患者行同期切除原发灶和转移灶,其中位生存期可达41个月。值得注意的是,胃癌肝转移患者常伴随有腹膜播散、淋巴结转移以及其他转移,实施同期切除手术应注意把握手术切除的最佳适应证。

3. 转化治疗后R<sub>0</sub>切除:对于Ⅱ型患者,可通过转化治疗提高R<sub>0</sub>切除的机会。CONVO-GC-1研究通过回顾性分析发现,对于潜在可切除胃癌肝转移患者,转化治疗后行手术治疗的中位生存期可达46.6个月,转化治疗后能够实现R<sub>0</sub>切除的患者生存期高于R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>切除的患者<sup>[40]</sup>。《中国肿瘤整合诊治指南:腹膜肿瘤(胃肠肿瘤部分)》建议,术前给予系统化疗(以氟尿嘧啶类联合铂类为主)并经肝动脉灌注化疗、射频消融或肝动脉栓塞等多种途径整合治疗后,R<sub>0</sub>切除是延长生存的最佳方式,同时术后应继续采取全身性治疗<sup>[42]</sup>。

4. 靶向治疗及免疫治疗:对于Ⅲ型患者,应以包含靶向治疗和免疫治疗的全身系统治疗为主。靶向治疗方面,以HER2阳性为代表的晚期肝转移患者应采取循证医学证据充

分的化疗+曲妥珠单抗的一线治疗方案[曲妥珠单抗联合奥沙利铂、或顺铂+氟尿嘧啶(或)卡培他滨治疗]<sup>[63-64]</sup>。而免疫治疗方面,以抗PD-1或PD-L1为主的免疫检查点抑制剂成为晚期胃癌治疗的一种新策略。包括ATTRACTION-04和CheckMate-649在内的多个研究显示,Nivolumab和Pembrolizumab联合化疗可以达到改善患者OS或无病生存率(disease free survival,DFS)的同时,也将免疫治疗从原本的三线治疗推到现在的二线治疗,从Ⅲ级推荐上升到Ⅰ级推荐<sup>[32,64-65]</sup>。因此,对于免疫治疗敏感的dMMR和EB病毒(Epstein-Barr virus,EBV)的患者,KEYNOTE-062研究dMMR亚组分析显示,免疫单抗(帕博利珠单抗)及免疫联合化疗优于单纯化疗,ORR和1年OS分别为57.1%和71%、36.8%和26%以及64.7%和65%<sup>[66]</sup>。同时,我国EBV阳性患者一线治疗失败,接受免疫治疗的观察性研究显示,免疫检查点抑制剂的有效率为33.3%<sup>[67-68]</sup>。

### (三)胃癌卵巢转移

与肝转移类似,胃癌卵巢转移也包括同时性和异时性,其总体转移率为0.3%~6.7%,中位生存时间约为1年,预后不佳<sup>[69-70]</sup>。胃癌卵巢转移患者的预后与原发灶特征、转移灶肿瘤体积、癌结节生物学特性以及是否伴有多脏器侵犯及腹膜播散等密切相关。由于异质性明显,单纯化疗并不能使多数患者获益。一项韩国的大样本回顾性研究表明,系统化疗对Krukenberg瘤患者的整体有效率较低,以铂类为基础方案化疗的有效率为26%,以伊立替康为基础方案化疗的有效率为25%,以紫杉醇为基础方案化疗的有效率仅有12%,而胃癌同时性卵巢转移接受转移灶切除患者的中位生存时间较未行转移灶切除患者可延长10个月<sup>[71]</sup>。国内两项单中心的回顾性研究证明,联合转移灶切除可显著延长患者的生存时间<sup>[72-73]</sup>。此外,对于异时性的卵巢转移患者,与姑息化疗相比,转移灶切除带来的生存获益更明显<sup>[74]</sup>。因此,在临床实践中如何评估患者能否从手术切除中获益,至关重要。

我国相关的专家共识建议,符合下列指征的患者可以采取系统治疗联合原发灶和转移灶手术切除:胃壁浸润深度≤T4a;区域淋巴结可切除;转移灶不合并腹腔积液、腹膜转移或脱落细胞学阳性,不伴有其他脏器转移;对于潜在可切除的患者,建议先进行转化治疗,根据患者的体力和耐受性选择两药或三药的联合化疗方案,不宜进行单药化疗<sup>[75]</sup>。然而,胃癌卵巢转移的靶向治疗和免疫治疗尚缺乏相应的循证医学依据,其转化治疗可参考晚期胃癌的系统治疗方案。

此外,阿帕替尼联合化疗对于不可切除的转移性胃癌,具有较高的手术转化率和R<sub>0</sub>切除率<sup>[76]</sup>。对于HER2阳性的晚期胃癌患者,KEYNOTE-811中期分析数据显示,在曲妥珠单抗联合化疗的基础上,帕博利珠单抗组患者的客观缓解率提升了22%<sup>[77]</sup>。而针对晚期EBV阳性患者时,有研究发现,丁酸盐作为一种诱导剂联合放疗,可促进肿瘤细胞破坏并增加病毒蛋白的表达,进而激活免疫杀伤作用<sup>[78-80]</sup>。

罗米地辛是FDA批准的一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor,HDACI),能够在体内外诱导感染EBV的胃癌肿瘤细胞裂解,并可联合蛋白酶体抑制剂增强对肿瘤细胞的协同致死效果<sup>[81-82]</sup>。另有个案报道显示,Avelumab治疗EBV阳性合并错配修复完整的胃癌效果较好<sup>[83]</sup>。一项纳入6例晚期EBV阳性胃癌患者的小样本研究发现,使用免疫检查点抑制剂治疗其ORR可达100%<sup>[84]</sup>。此外,根据KEYNOTE-035-006研究结果,免疫治疗对于dMMR晚期胃癌患者的ORR为44.4%,1年OS为83.3%;CSCO指南推荐采用恩沃利单抗治疗晚期dMMR胃癌患者<sup>[85]</sup>。因此,化疗联合靶向或免疫治疗,对胃癌合并卵巢转移患者的转化治疗可能具有良好的前景。手术时机应选择化疗有效、且尚未出现耐药时进行,建议转化治疗开始后的3~6个月进行手术<sup>[86]</sup>。对于直径≥5 cm的卵巢转移瘤、或合并有中大量腹腔积液或症状明显者,在转化治疗前可先行附件切除<sup>[87]</sup>。随着临床研究数据的不断完善以及更多分子靶向药物的获批使用,更多组合的联合治疗方案将在临床中得到推广和应用。

### (四)胃癌腹主动脉旁淋巴结转移

在进展期胃癌中,腹主动脉旁淋巴结(para-aortic lymph node,PALN)转移的发生率为17%~40%,5年OS约为10%<sup>[88-89]</sup>。PALN曾一度被视为胃癌局部淋巴结转移,D<sub>2</sub>根治术联合PALN清扫(PALN dissection,PAND)曾是进展期胃癌的标准术式。但日本的JCOG 9501研究证实,对于术前无PALN转移证据的胃癌患者,预防性PAND不能使患者生存获益,且随着PALN转移与患者预后关系的证实,其被归为远处转移<sup>[90]</sup>。

根据解剖学位置关系,PALN分为16a1、16a2、16b1和16b2。根据REGATTA研究,16a1和16b2淋巴结转移属于不可切除型远处转移。对于此类转移,应以包含靶向治疗的全身系统治疗为主。

对于16a1和16b2淋巴结转移的患者,PAND可以使患者生存获益<sup>[91-92]</sup>。CONVO-GC-1研究通过回顾性分析发现,16a1和16b2淋巴结转移患者经新辅助化疗后,ORR率达65.3%,中位OS可达33.5个月。如果新辅助治疗后行R<sub>0</sub>切除,中位OS可达44.7个月<sup>[40]</sup>。对于新辅助化疗的方案,日本临床肿瘤学会(Japan Clinical Oncology Group, JCOG)进行了一系列探索。JCOG 0001尝试采用伊立替康联合顺铂的新辅助化疗,随后行D<sub>2</sub>+PAND,当该研究纳入55例受试者后,因有3例发生治疗相关性死亡(病死率>5%)而终止试验<sup>[92]</sup>。JCOG 0405采用替吉奥+顺铂(CS方案)的新辅助化疗,经2~3个疗程后进行D<sub>2</sub>+PAND,其5年OS为57%<sup>[93]</sup>。在JCOG 1002研究中,多西他赛+顺铂+替吉奥(DCS方案)被用于发生PALN转移的胃癌患者,两个疗程后进行D<sub>2</sub>+PAND,术后口服替吉奥维持1年,其5年OS为35.7%<sup>[94]</sup>。有研究则采用了DOS方案(多西紫杉醇、奥沙利铂和替吉奥)对具有广泛淋巴结转移的晚期胃癌患者进行术前新辅助化疗后再手术,纳入的47例患者中,45例接受了转化治



疗,随后 43 例进行了 D<sub>2</sub>+PAND 手术,结果显示,42 例为 R<sub>0</sub>切除,1 例为 R<sub>1</sub>切除,病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR)为 24%<sup>[95]</sup>。多项临床研究共同证实了术前新辅助化疗联合 D<sub>2</sub>+PAND 是治疗胃癌合并腹主动脉旁淋巴结转移的有效方案,具有较好的转化效果。

#### (五)胃癌的特殊转移

1. 左锁骨上淋巴结转移:对于晚期高度侵袭性胃癌而言,其可经胸导管转移至左锁骨上淋巴结,发生率为 2.62%,一旦合并左锁骨上淋巴结转移,此类患者的临床分期已属于 IV 期,中位生存期 13.7 个月<sup>[96]</sup>。一项纳入 277 例胃癌左锁骨上淋巴结转移的单中心回顾性研究显示,经转化治疗后,全组患者行手术治疗者 31 例(11.19%),其中行 R<sub>0</sub>切除者 10 例(3.61%),R<sub>1</sub>切除者 11 例(3.97%),R<sub>2</sub>切除者 10 例(3.61%)<sup>[96]</sup>。因此,对于合并锁骨上淋巴结转移患者的治疗,目前临床上需要根据影像学检查明确是否合并其他部位转移,结合 HER2、PD-L1 和 MSI 等分子标记物的检测结果,应在全身化疗的基础上联合靶向及免疫治疗进行积极的转化并进行手术治疗,同时酌情实施颈部淋巴结放射治疗。

2. 骨髓转移合并弥散性血管内凝血:临床上有 2%~3% 的晚期胃癌患者在初始阶段就出现广泛的骨髓转移,同时合并弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。这类高度侵袭性胃癌由于生长迅速,增殖活跃,因而肿瘤负荷也更高,同时也更快地出现耐药。治疗上可采取抗 DIC+姑息化疗。本中心开展的一项针对此类胃癌的二期临床研究初步结果显示,通过采取多西他赛联合氟尿嘧啶的化疗方案,使已经入组的 8 例患者中的 7 例在 60 d 内解除了 DIC 状态并达到血液学缓解。对于出现消化系统梗阻等胃肠并发症的患者还可行介入、内镜及姑息性手术治疗缓解症状。由于放射治疗在晚期胃癌中很少应用,目前只建议采取放疗辅助化疗用于改善患者的不适症状<sup>[97-99]</sup>。

#### 四、结语

胃癌,尤其是晚期胃癌,一直是肿瘤学中最难管理的疾病之一。近年来,由于对疾病生物学认识的提高,晚期胃癌也被发现在分子水平上具有明显的异质性。随着我们进入胃癌靶向治疗时代,使得诊断的精确度变得越来越重要。免疫治疗为晚期胃癌带来曙光,新药研发是改善晚期胃癌预后的一大挑战。在全世界范围内,围绕晚期胃癌诊疗开展的大型多中心随机试验,为日后临床实践提供了可靠的依据。但面对晚期胃癌,我们还有很多工作要做。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- Zhang S, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 1(1): 2-11. DOI:10.1016/j.jncc.2020.12.001.
- 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.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):93-99. DOI:10.3322/caac.21388.
- Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis[J]. *Gastric Cancer*, 2012, 15 (Suppl 1):S3-S18. DOI: 10.1007/s10120-011-0069-6.
- Hur J, Park MS, Lee JH, et al. Diagnostic accuracy of multidetector row computed tomography in T- and N staging of gastric cancer with histopathologic correlation [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2006, 30(3): 372-377. DOI: 10.1097/00004728-200605000-00005.
- Kumano S, Murakami T, Kim T, et al. T staging of gastric cancer: role of multi-detector row CT[J]. *Radiology*, 2005, 237(3):961-966. DOI: 10.1148/radiol.2373041380.
- Ikoma N, Lee JH, Bhutani MS, et al. Preoperative accuracy of gastric cancer staging in patient selection for preoperative therapy: race may affect accuracy of endoscopic ultrasonography[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(6):1009-1017. DOI:10.21037/jgo.2017.04.04.
- Kim YK, Lee MW, Lee WJ, et al. Diagnostic accuracy and sensitivity of diffusion-weighted and gadolinium acid-enhanced 3-T MR imaging alone or in combination in the detection of small liver metastasis(≤1.5cm in diameter) [J]. *Invest Radiol*, 2012, 47(3): 159-166. DOI: 10.1097/rli.0b013e31823a1495.
- Taichi T, Yutaka T, Yuichiro M, et al. Treatment outcomes of hepatectomy for liver metastases of gastric cancer diagnosed using contrast-enhanced magnetic resonance imaging[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(2): 387-393. DOI: 10.1007/s10120-016-0611-7.
- 宋彬,曾蒙苏,饶圣祥.肝胆特异性 MRI 对比剂钆塞酸二钠临床应用专家共识[J]. *中华放射学杂志*, 2016, 32(12): 2236-2241. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.12.003.
- Wang C, Guo W, Zhou M, et al. The predictive and prognostic value of early metabolic response assessed by positron emission tomography in advanced gastric cancer treated with chemotherapy[J]. *Clin Cancer Res*. 2016, 22(7): 1603-1610. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3235.
- Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the "gold standard" in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review[J]. *Gynecol Oncol*. 2014, 132(3): 661-668. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.10.022.
- Karaosmanoglu AD, Onur MR, Salman MC, et al. Imaging in secondary tumors of the ovary[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(4):1493-1505. DOI:10.1007/s00261-018-1809-4.
- 程向东,季加孚,朱正纲,等.胃癌卵巢转移诊断和治疗中国专家共识(2021版)[J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(02):81-87. DOI: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.02.A001.
- Wang Z, Chen J Q. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review[J]. *BMC Gastroenterol*, 2011, 11(1):11-19. DOI: 10.1186/1471-230X-11-19.
- Soussan M, Des Guetz G, Barrau V, et al. Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy[J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(7): 1479-1487. DOI: 10.1007/s00330-012-2397-2.
- Umut E, Ertan S, Tulay K, et al. Comparison of 68Ga-FAPI PET/CT and 18FDG PET/CT modalities in gastrointestinal

- system malignancies with peritoneal involvement[J]. *Mol Imaging Biol*, 2022,24(5):789-797. DOI:10.1007/s11307-022-01729-x.
- [18] Ramos RF, Scaloni FM, Scaloni MM, et al. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(9): 1315-1321. DOI:10.1016/j.ejso.2016.06.401.
- [19] Cesana BM. Prospective comparison of laparoscopy, ultrasonography and computed tomography in the staging of gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 1997,84(8): 1170. DOI:10.1002/bjs.1800840840.
- [20] Fukagawa T. Role of staging laparoscopy for gastric cancer patients[J]. *Ann Gastroenterol Surg*, 2019, 3(5): 496-505. DOI:10.1002/ags3.12283.
- [21] Jiang Y, Zhang Z, Yuan Q, et al. Predicting peritoneal recurrence and disease-free survival from CT images in gastric cancer with multitask deep learning: a retrospective study[J]. *Lancet Digit Health*, 2022, 4(5): e340-e350. DOI:10.1016/S2589-7500(22)00040-1.
- [22] Knop M, Weber S, Mueller M, et al. Human factors and technological characteristics influencing the interaction with ai-enabled clinical decision support systems: a literature review[J]. *JMIR Hum Factors*, 2022, 9(1): e28639. DOI:10.2196/preprints.28639.
- [23] 刘静,刘云鹏. 国际胃癌药物临床研究进展与展望[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020,23(2): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.018.
- [24] 张维汉,杨昆,陈心足,等. 规范化外科手术与多学科综合治疗对胃癌患者预后的影响: 一项单中心队列研究报告[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020,23(4):396-404 DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200224-00086.
- [25] 中国抗癌协会胃癌专业委员会,中华医学会外科学分会胃肠外科学组,中国医师协会外科医师分会消化专业委员会,等. 腹腔镜胃癌根治术消化道重建相关并发症防治中国专家共识(2022版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022,25(8):659-668. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20220712-00302.
- [26] Diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer working group CSOCOC. Chinese society of clinical oncology (CSCO) diagnosis and treatment guidelines for colorectal cancer 2018 (english version)[J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1): 117-134. DOI: 10.21147/j. issn.1000-9604.2019.01.07.
- [27] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition) [J]. *Gastric Cancer*, 2023, 26(1):1-25. DOI: 10.1007/s10120-022-01331-8.
- [28] Sato Y, Ohnuma H, Nobuoka T, et al. Conversion therapy for inoperable advanced gastric cancer patients by docetaxel, cisplatin, and S-1 (DCS) chemotherapy: a multi-institutional retrospective study[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(3): 517-526. DOI: 10.1007/s10120-016-0633-1.
- [29] Sym SJ, Chang HM, Ryu MH, et al. Neoadjuvant docetaxel, capecitabine and cisplatin (DXP) in patients with unresectable locally advanced or metastatic gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(4):1024-1032. DOI: 10.1245/s10434-009-0838-1.
- [30] Albatran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: the AIO-FLOT3 trial[J]. *Jama Oncol*, 2017, 3(9): 1237-1244. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0515.
- [31] Xu J, Jiang H, Pan Y, et al. LBA53 sintilimab plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma (ORIENT-16): first results of a randomized, double-blind, phase III study[J]. *Ann Oncol*, 2021,32:S1331. DOI:10.1016/j.annonc.2021.08.2133.
- [32] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294):27-40. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- [33] Xue Q, Wang B, Wang X, et al. CO-STAR: Surgical conversion feasibility trial of sintilimab (PD-1 inhibitor) combined with Nab-PTX, S-1 and apatinib for the first-line treatment of stage IV gastric cancer (GC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021,39(15\_suppl):e1604. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.e16041.
- [34] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 局部进展期胃癌围手术期治疗中国专家共识(2021版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(9): 741-748. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210831-00351.
- [35] 李国新. 胃癌外科 2021 年研究进展及学科展望[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022,25(1):15-21. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20211216-00503.
- [36] 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.
- [37] Yamaguchi K, Yoshida K, Tanaka Y, et al. Conversion therapy for stage IV gastric cancer-the present and future [J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(4):50-50. DOI: 10.21037/tgh.2016.05.12.
- [38] 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.
- [39] Fujitani K, Yang HK, Mizusawa J, et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 309-318. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7.
- [40] 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*, 6(2): 227-240. DOI: 10.1002/ags3.12515.
- [41] 王哲方,陈力. 胃癌腹膜转移治疗现状[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 18(2): 194-197. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.02.025.
- [42] 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):111-120.DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20221221-00533.
- [43] Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2): 539-546. DOI:10.1245/s10434-013-3208-y.
- [44] Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Effects of neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (bidirectional chemotherapy) for the treatment of patients with peritoneal metastasis from gastric cancer [J]. *Int J Surg Oncol*, 2012, 2012:148420. DOI: 10.1155/2012/148420.
- [45] Bozzetti C, Negri FV, Lagrasta CA, et al. Comparison of

- HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(12): 1372-1376. DOI:10.1038/bjc.2011.208.
- [46] Berretta M, Fisichella R, Borsatti E, et al. Feasibility of intraperitoneal Trastuzumab treatment in a patient with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(5):689-692.
- [47] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018,4(5):e180013. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0013.
- [48] Kato K, Satoh T, Muro K, et al. A subanalysis of Japanese patients in a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of nivolumab for patients with advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2) [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(2): 344-354. DOI: 10.1007/s10120-018-0899-6.
- [49] Glehen O, Gilly N, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(9): 2370-2377. DOI: 10.1245/s10434-010-1039-7.
- [50] 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.
- [51] Hsieh MC, Lu CY, Chang WW, et al. Experiences with cytoreduction surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in Taiwan[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(26):e7306. DOI:10.1097/MD.00000000000007306.
- [52] 张珂诚,卢灿荣,张奔龙,等. 胃癌术前评估与术后并发症高危因素[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2023, 26(2): 144-147. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20221021-00423.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(6): 1146-1153. DOI: 10.1093/annonc/mdn026.
- [56] Oki E, Tokunaga S, Emi Y, et al. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302) [J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(3): 968-976. DOI:10.1007/s10120-015-0530-z.
- [57] Yibin X, Bo Z, Yulian W. Prognostic analysis and liver metastases relevant factors after gastric and hepatic surgical treatment in gastric cancer patients with metachronous liver metastases: a population-based study [J]. *Irish J Med sci*, 2019, 188(2) :415-424. DOI:10.1007/s11845-018-1864-4.
- [58] Cagdas Y, Guler Y, Esin C, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, l-glutamine, and l-arginine supplementation improves radiation-induced acute intestinal toxicity[J]. *J Diet Suppl*, 2019,16(5):576-591. DOI:10.1080/19390211.2018.1472709.
- [59] Kataoka K, Kinoshita T, Moehler M, et al. Current management of liver metastases from gastric cancer: what is common practice? New challenge of EORTC and JCOG[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(5): 904-912. DOI: 10.1007/s10120-017-0696-7.
- [60] Petrelli F, Coiu A, Cabiddu M, et al. Hepatic resection for gastric cancer liver metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(8): 1021-1027. DOI: 10.1002/jso.23920.
- [61] Markar, SR, Mikhail S, Malietzis G, et al. Influence of surgical resection of hepatic metastases from gastric adenocarcinoma on long-term survival: systematic review and pooled analysis[J]. *Ann Surg*, 2016, 263(6): 1092-1101. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001542.
- [62] Kodera Y. Neoadjuvant chemotherapy for gastric adenocarcinoma in Japan[J]. *Surg Today*, 2017, 47(8):899-907. DOI: 10.1007/s00595-017-1473-2.
- [63] 冯睿,张小田,杨升. 胃癌靶向治疗的研究现状与进展[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(10): 1191-1196. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.10.027.
- [64] Boku N, Ryu MH, Kato K, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase II trial (ATTRACTION-4) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 250-258. DOI: 10.1093/annonc/mdy540.
- [65] Wang FH, Zhang XT, Li YF, et al. The chinese society of clinical oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2021[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(8): 747-795. DOI:10.1002/cac2.12193.
- [66] Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(10): 1571-1580. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.
- [67] Xie T, Liu Y, Zhang Z, et al. Positive status of Epstein-Barr virus as a biomarker for gastric cancer immunotherapy: a prospective observational study[J]. *J Immunotherapy*, 2020, 43(4): 139-144. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000316.
- [68] Qiu MZ, He CY, Yang DJ, et al. Observational cohort study of clinical outcome in Epstein-Barr virus associated gastric cancer patients[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 175883592093743. DOI:10.1177/1758835920937434.
- [69] Cheong JH, Hyung WJ, Chen J, et al. Survival benefit of metastasectomy for Krukenberg tumors from gastric cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 94(2): 477-482. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.05.007.
- [70] Wang J, Shi Y K, Wu LY, et al. Prognostic factors for ovarian metastases from primary gastric cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(4):825-832. DOI:10.1111/j.1525-1438.2007.01078.x.
- [71] Cho JH, Lim JY, Choi AR, et al. Comparison of surgery plus chemotherapy and palliative chemotherapy alone for advanced gastric cancer with Krukenberg tumor[J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4): 697-705. DOI: 10.4143/crt.2013.175.



- [72] Ma F, Li Y, Li W, et al. Metastasectomy improves the survival of gastric cancer patients with krukenberg tumors: a retrospective analysis of 182 patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:10573-10580. DOI: 10.2147/CMAR.S227684.
- [73] Yu P, Huang L, Du Y, et al. Management of synchronous Krukenberg tumors from gastric cancer: a single-center experience. [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl 15): e15563. DOI:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.e15563.
- [74] 田艳涛,马福海. 胃癌卵巢转移的诊治策略[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(3): 178-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.03.004.
- [75] 程向东,季加孚,朱正纲,等. 胃癌卵巢转移诊断和治疗中国专家共识(2021版)[J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(2):81-85. DOI: 10.11735.j.issn.1004-0242.2022.02.A001.
- [76] Xu Z, Hu C, Yu J, et al. Efficacy of conversion surgery following apatinib plus paclitaxel/S1 for advanced gastric cancer with unresectable factors: a multicenter, single-arm, phase II trial[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:642511. DOI:10.3389/fphar.2021.642511.
- [77] Janjigian YY, Kawazoe A, Yaez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. *Nature*, 2021, 600(7890):727-730. DOI: 10.1038/s41586-021-04161-3.
- [78] Doolittle JM, Webster-Cyriaque J. Polymicrobial infection and bacterium-mediated epigenetic modification of DNA tumor viruses contribute to pathogenesis[J]. *Mbio*, 2014, 5(3):e01015-14. DOI:10.1128/mBio.01015-14.
- [79] Westphal EM, Blackstock W, Feng W, et al. Activation of lytic Epstein-Barr virus (EBV) infection by radiation and sodium butyrate in vitro and in vivo: a potential method for treating EBV-positive malignancies[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(20): 5781-5788. DOI: 10.1016/S0165-4608(00)00289-2.
- [80] Kenney SC, Mertz JE. Regulation of the latent-lytic switch in Epstein - Barr virus[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 26: 60-68. DOI:10.1016/j.semcancer.2014.01.002.
- [81] Gressette M, Vérylaud B, Jimenez-Pailhès AS, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma cells with the histone-deacetylase inhibitor abexinostat: cooperative effects with cis-platin and radiotherapy on patient-derived xenografts[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91325. DOI: 10.1371/journal.pone.0091325.
- [82] Fu DX, Tanhehco Y, Chen J, et al. Bortezomib-induced enzyme-targeted radiation therapy in herpesvirus-associated tumors[J]. *Nat Med*, 2008, 14(10): 1118-1122. DOI:10.1038/nm.1864.
- [83] Anshuman P, Mehnert JM, Hirshfield KM, et al. Immune activation and benefit from avelumab in EBV-positive gastric cancer[J]. *J Nat Cancer Inst*, 2017, 110(3):316-320. DOI:10.1093/jnci/djx213.
- [84] Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer[J]. *Nature Med*, 2018, 24(9):1449-1458. DOI:10.1038/s41591-018-0101-z.
- [85] Li J, Deng Y, Zhang W, et al. Subcutaneous enavfolimab monotherapy in patients with advanced defective mismatch repair/microsatellite instability high solid tumors[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 95. DOI:10.1186/s13045-021-01095-1.
- [86] Chen GM, Yuan SQ, Nie RC, et al. Surgical outcome and long-term survival of conversion surgery for advanced gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(11): 4250-4260. DOI:10.1245/s10434-020-08559-7.
- [87] Dong YP, Deng JY. Advances in para-aortic nodal dissection in gastric cancer surgery: A review of research progress over the last decade[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(13):2703-2716. DOI:10.12998/wjcc.v8.i13.2703.
- [88] Guner A, Yildirim R. Surgical management of metastatic gastric cancer: moving beyond the guidelines[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4: 58. DOI: 10.21037/tgh.2019.08.03.
- [89] Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5): 453-462. DOI: 10.1056/NEJMoa.0707035.
- [90] Tokunaga M, Ohyama S, Hiki N, et al. Can superextended lymph node dissection be justified for gastric cancer with pathologically positive para-aortic lymph nodes? [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8):2031-2036. DOI:10.1245/s10434-010-0969-4.
- [91] Fujimura T, Nakamura K, Oyama K, et al. Selective lymphadenectomy of para-aortic lymph nodes for advanced gastric cancer [J]. *Oncol Rep*, 2009, 22(3): 509-514. DOI: 10.3892/or\_00000464.
- [92] Yoshikawa T. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and extended surgery for locally advanced gastric cancer [J]. *Br J Surg*, 2010, 96(9): 1015-1022. DOI: 10.1002/bjs.6665.
- [93] Tsuburaya A, Mizusawa J, Tanaka Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by D2 gastrectomy with para -aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(6): 653-660. DOI:10.1002/bjs.9484.
- [94] Takahari D, Ito S, Mizusawa J, et al. Long-term outcomes of preoperative docetaxel with cisplatin plus S-1 therapy for gastric cancer with extensive nodal metastasis (JCOG1002) [J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(2):293-299. DOI: 10.1007/s10120-019-01007-w.
- [95] Sato Y, Kurokawa Y, Doki Y, et al. A Phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin and S-1 in gastric cancer with extensive lymph node metastasis (JCOG1704) [J]. *Future Oncol*, 2020, 16(4):31-38. DOI: 10.2217/fon-2019-0528.
- [96] 丁平安,杨沛刚,田园,等. 胃癌伴左锁骨上淋巴结转移患者的临床病理特征及预后[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(13): 1695-1700. DOI:10.3969/j.issn.1006.
- [97] Trip AK, Poppema BJ, van Berge Henegouwen MI, et al. Preoperative chemoradiotherapy in locally advanced gastric cancer, a phase I/II feasibility and efficacy study [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 112(2):284-288. DOI:10.1016/j.radonc.2014.05.003.
- [98] Ratoso I, Oblak I, Anderluh F, et al. Preoperative treatment with radiochemotherapy for locally advanced gastroesophageal junction cancer and unresectable locally advanced gastric cancer[J]. *Radiol Oncol*, 2015, 49(2):163-172. DOI:10.2478/raon-2014-0027.
- [99] Leong T, Smithers BM, Michael M, et al. TOPGEAR: a randomised phase III trial of perioperative ECF chemotherapy versus preoperative chemoradiation plus perioperative ECF chemotherapy for resectable gastric cancer (an international, intergroup trial of the AGITG/TROG/EORTC/NCIC CTG) [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1):532. DOI:10.1186/s12885-015-1529-x.