

胃癌腹膜转移临床诊疗的新进展

倪震天, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲

倪震天, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科 上海消化外科研究所 上海市200025

杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 主要从事胃肠恶性肿瘤综合治疗的研究。

作者贡献分布: 本文题目由杨秋蒙制定; 资料收集与整理由杨秋蒙、刘文韬及倪震天共同完成; 本论文撰写于朱正纲、燕敏、杨秋蒙及刘文韬指导下由倪震天完成。

通讯作者: 杨秋蒙, 副教授, 硕士生导师, 200025, 上海市黄浦区瑞金二路197号, 上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科, 上海消化外科研究所。1228562411@qq.com

电话: 021-64370045

收稿日期: 2015-03-31 修回日期: 2015-04-17

接受日期: 2015-04-24 在线出版日期: 2015-06-28

State-of-the-art methods in clinical diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer

Zhen-Tian Ni, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu

Zhen-Tian Ni, Wen-Tao Liu, Qiu-Meng Yang, Min Yan, Zheng-Gang Zhu, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai 200025, China

Correspondence to: Qiu-Meng Yang, Associate Professor, Department of General Surgery, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Institute of Digestive Surgery, 197 Ruijin 2nd Road, Huangpu District, Shanghai 200025, China. 1228562411@qq.com

Received: 2015-03-31 Revised: 2015-04-17

Accepted: 2015-04-24 Published online: 2015-06-28

Abstract

Gastric cancer is one of the most common malignant tumors and presents a very high mortality. The main reason for this situation is metastasis after curative resection, with the most common type being peritoneal metastasis,

which accounts for more than 50% of all cases. Once peritoneal carcinomatosis (PC) happens, the pathological stage is stage IV and there is a grim prognosis. Accordingly, early effective prevention and treatment of PC have extremely important clinical significance for the improvement of the prognosis of patients with gastric cancer. This article describes the pathogenesis, clinical diagnosis using serum biomarkers and image examinations, as well as multimodality treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer by neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy (NIPS), cytoreductive surgery + hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS + HIPEC), early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC), extensive intraoperative peritoneal lavage (EIPL), molecular targeting therapy, and usage of drug delivery systems.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Peritoneal metastasis; Intraperitoneal chemotherapy

Ni ZT, Liu WT, Yang QM, Yan M, Zhu ZG. State-of-the-art methods in clinical diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(18): 2843-2853 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2843.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i18.2843>

摘要

胃癌是我国最常见且高病死率的恶性肿瘤之一。造成其病死率高的原因主要是胃癌转移, 其中腹膜转移是胃癌最常见转移方式, 占50%以上。胃癌一旦出现腹膜转移则临床病理已属IV期, 提示预后极差。因而, 胃癌腹膜

背景资料

胃癌是全球致死率第二高的恶性肿瘤, 而胃癌发生腹膜转移复发是导致死亡的最重要原因之一。尽管胃癌治疗在近30年取得飞速发展, 而一旦出现腹膜转移则临床病理已属IV期, 通常中位生存期仅为3-4 mo, 5年生存率仍低于5%。因此如何早期诊断并做有效治疗腹膜转移对胃癌患者预后的改善有着极重要的临床价值。

同行评议者

张小晋, 主任医师, 北京积水潭医院

■ 研发前沿

借助各种生物学标志物、放射影像学及腹腔镜探查等手段早期发现并诊断腹膜转移。但在保证治疗安全性的情况下如何将这治疗手段有效的结合亟待更多临床试验提供依据及指导。

转移的早期预防及发生转移后的有效治疗对胃癌患者预后改善有着极其重要的临床价值。本文阐述关于胃癌伴腹膜转移的形成机制、生物标志物及影像学诊断方法以及包括新辅助腹腔内与全身联合化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy, NIPS)、肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗(cytoreductive surgery+hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, CRS+HIPEC)、术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC)、广泛的术中腹腔灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage, EIPL)、分子靶向治疗及新型药物输送系统等在内的多种治疗方式的临床研究新进展。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃癌; 腹膜转移; 腹腔内化疗

核心提示: 胃癌腹膜转移作为胃癌最常见复发转移方式是最终导致患者死亡的主要原因, 目前通过生物标志物诊断、放射影像学检测、腹腔镜探查及腹腔游离癌细胞检测大大提高了腹膜转移的早期诊断率。新辅助腹腔内与全身联合化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy)、肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗(cytoreductive surgery+hyperthermic intraperitoneal chemotherapy)、术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy)、广泛的术中腹腔灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage)、联合分子靶向治疗及新药物输送系统的运用已使得部分患者从中获益, 将降低了腹膜复发率并延长了生存期。

倪震天, 刘文韬, 杨秋蒙, 燕敏, 朱正纲. 胃癌腹膜转移临床诊疗的新进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2843-2853
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2843.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2843>

0 引言

近年一些流行病学研究表明胃癌的发病率有所下降, 但其依旧是全球最常见且致死率位居第二的恶性肿瘤^[1]。由于D2胃癌根治术已逐渐成为临床标准术式, 胃癌术后的淋巴结复发已被较好控制。目前最常见复发方式为腹膜转移, 比例超过50%, 胃癌腹膜转移患者生活质量较差且生存期短, 通常中位生存期仅为3-4 mo, 即使切除原发肿瘤也仅能将中位生存期提高

至9-10 mo^[2]。因此如何早期诊断并行有效治疗腹膜转移成为研究热点。借助影像学技术、分子生物标志物及腹腔镜探查技术腹膜转移的早期诊断率得到了显著提高, 而随着腹腔内治疗、分子靶向药物及新型药物输送系统的飞速发展, 胃癌腹膜转移的综合治疗也日趋成熟。

1 胃癌腹膜转移形成机制进展

胃癌腹膜转移形成的机制目前仍未完全阐明, 目前为大家所广泛接受的理论为“种子-土壤”学说。“种子”即自侵犯至浆膜外的肿瘤脱落及术中经淋巴管道及血管溢至腹腔的肿瘤细胞。“土壤”为腹膜及手术后裸露的间皮下组织。肿瘤细胞自原发灶脱落后, 移动并黏附至腹膜进而侵袭至间皮下组织, 随着新生血管形成完成种植^[3]。近年胃癌腹膜转移的研究深入到分子生物层面, 其形成机制亦有了新的进展。Li等^[4]发现促肝细胞再生磷酸酶-3(phosphate of regenerating liver-3, PRL-3)的高表达与胃癌腹膜转移形成有着直接关系, 内源性miR-495的调低在胃癌腹膜转移PRL-3过表达中起着重要作用。miR-495能抑制肿瘤细胞迁移与侵袭是PRL-3癌基因的靶向抑制物, 他们通过DNA转甲基酶抑制剂[5-氮-2'-脱氧胞苷(5-aza-2'-deoxycytidine, 5-Aza-dc)]降低了miR-495甲基化水平进而导致PRL-3的表达水平下降最终抑制了胃癌肿瘤细胞的转移侵袭。此研究结果为胃癌腹膜转移的预防与治疗提供了新的思路与指导。Tang等^[5]报道的一项研究发现间隙连接蛋白43(connexin 43, Cx43)的表达及Cx43介导的间隙连接细胞间通讯(gap-junctional intercellular communication, GJIC)与胃癌腹膜转移有着密切关系, 胃癌肿瘤细胞与间皮细胞间异型细胞GJIC的抑制能有效减少肿瘤细胞的转移播散。胃癌腹膜转移机制的日益完善为临床治疗的进展提供了坚实的基础和后盾, 通过基础研究搜寻一些腹膜转移靶向治疗的靶点, 验证并应用到临床研究中, 是转化医学研究的热点之一。希望这些研究能带来更多安全而有效的治疗药物使患者从中获益。

2 胃癌腹膜转移的诊断

2.1 生物标志物诊断

2.1.1 肿瘤标志物检测: 在众多肿瘤标志物中, 尚未出现一种国内外公认能准确诊断胃癌腹

膜转移的标志物. 有研究报告了一些有意义的结果, 但都由于缺乏多中心大样本的临床试验而至今未能正在应用于临床. 目前糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)在预测胃癌腹膜转移方面的价值逐渐为大家所认识, 瑞金医院曾报道一项单中心大宗病例研究^[6], 入组共1348例胃癌患者, 检测术前血清CA125、CA19-9、CA72-4及CEA, 将结果与术后病理结果对比, 使用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)分析, 发现术前预测胃癌腹膜转移血清CA125有着最高ROC曲线下面积为0.85(CA19-9、CA72-4及CEA分别为0.61、0.71及0.43), 表明CA125预测准确率最高. 若将35 U/mL作为CA125临界值, 其预测胃癌腹膜转移的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值及准确率分别为43.6%(41/94)、96.5%(1210/1254)、48.2%(41/85)、95.8%(1210/1263)及92.8%(1215/1348). CA125预测胃癌腹膜转移有着较高的临床应用前景. Emoto等^[7]也报道过类似的研究, 共入组102例胃癌伴腹膜转移患者, 检测其CEA、CA19-9、CA125及CA72-4水平, 胃癌腹膜转移的诊断灵敏度分别为19%、36%、46%、45%, CA125敏感度最高. 同时他们发现CA125检测值的高低与腹膜转移程度呈正相关. 其他的一些血清肿瘤标志物如CEA、CA72-4虽然也有文献报道其和胃癌腹膜转移的相关性, 但特异性和敏感性都不及CA125. CA125能有效预测胃癌腹膜转移, 临床值得推广应用.

2.1.2 基质金属蛋白酶: 细胞间黏附力的降低以及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解是肿瘤细胞侵袭转移最终造成复发的主要机制. 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)使一种锌依赖内源性蛋白酶, 能降解ECM. MMP-9是MMPs中数目最大的一种类型, 过去的一些研究发现MMP-9能够降解ECM的主要组成部分包括IV、V型胶原和明胶等^[8]. 因而MMP-9和肿瘤的侵袭和转移有着密切的关系. Chen等^[9]报告的一项研究, 共收集了45例胃癌黏膜组织及10例正常胃黏膜组织, 组织中MMP-9含量通过RT-PCR、免疫组织化学和HE染色测定, 组织所属患者术前血清样品中MMP-9的含量则通过酶联免疫吸附实验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法测定. 结果显

示胃癌组织中的MMP-9表达率明显高于正常组织(86.67% vs 10.00%), 且MMP-9蛋白表达水平和肿瘤侵袭深度存在正相关($P<0.05$). 术前血清中MMP-9蛋白表达水平和肿瘤转移程度及淋巴结转移存在正相关($P<0.01$). MMPs中其他的种类如MMP-2、MMP-7等也在一些研究中被证实与胃癌浸润、淋巴转移等明显相关^[10]. 但MMPs转化到临床应用, 仍需进一步研究.

2.1.3 血管生成相关因子: 与胃癌腹膜转移相关的血管生成相关因子包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、趋化因子受体等. VEGF是一种多功能细胞因子, 能促进新生血管形成并增加毛细血管通透性, 因此与胃癌腹膜转移的形成并引起恶性腹水有关^[11]. Fushida等^[12]收集了40例胃癌伴腹膜转移患者原发灶及腹膜转移灶的组织学标本以及其中35例伴腹水患者的腹水标本. 结果发现, 70%腹膜转移样本中VEGF表达, 大量腹水组(腹水水平高于盆腔, 15例)腹水VEGF水平明显高于少量腹水组(腹水水平低于盆腔, 20例)($P<0.001$), 因而腹水VEGF水平可作为胃癌腹膜转移的一项预测指标. 趋化因子的主要作用是趋化细胞的迁移, 趋化因子受体如CXCR1、CXCR2等在肿瘤细胞的转移中起到重要作用. 姜磊^[13]报告一项研究, 入组137例胃癌患者, 其中37例伴腹膜转移. 通过免疫组织化学法发现CXCR1及CXCR2在胃癌腹膜转移组中表达明显高于无腹膜转移组($P<0.05$), CXCR2在腹膜转移与无腹膜转移的原发灶间差异有统计学意义($P<0.05$). 趋化因子存在早期诊断胃癌腹膜转移的潜力.

2.1.4 黏附分子: 黏附分子(cell adhesion molecules, CAM)是众多介导细胞间或细胞与ECM间相互接触和结合分子的统称, 多种黏附分子参与肿瘤腹膜转移的形成. 其中E-钙黏素、整合素及CD44H在胃癌腹膜转移中发挥重要作用. Hiraki等^[14]纳入80例胃癌患者, 根据肿瘤进展程度将其分为A组: 局限于肌层组、B组: 侵犯肌层外组及C组: 腹膜转移组, 收集其腹水, 检测E-钙黏素表达率, 结果显示腹膜转移组表达率(50%)高于另外两组(A组: 20%, B组: 45%), 差异有统计学意义($P<0.05$), 这提示了E-钙黏素作为临床上预测胃癌腹膜转移标志物的可行性. Fukuda等^[15]从胃癌腹膜转移灶中分离出胃癌肿瘤细胞, 检测其整合素表达, 发现 $\alpha1\beta1$

■ 相关报道

Yonemura对于胃癌腹膜转移建立了最为综合的治疗方案, 联合了新辅助腹腔内与全身联合化疗, 肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗及术后早期腹腔内化疗, 但其疗效及安全性亟待进一步临床试验研究评估. Heiss等报道了腹腔内使用靶向药物治疗胃癌腹膜转移的研究, 得出结论卡妥索单抗腹腔内注射能有效延长患者生存时间. Wong等收集经腹腔镜探查获得的腹腔冲洗液标本, 运用巴氏染色和RT-PCR方法检测, 有效提高腹膜转移诊断的准确性并避免晚期患者接受不必要的剖腹手术.

■ 创新盘点

该文章于分子水平上介绍了胃癌腹膜转移形成的新进展, 较为系统全面地从生物学标志物、放射影像学检查及腹腔镜探查联合腹腔镜游离癌细胞检测3个方面介绍了腹膜转移的诊断方式。除了一些目前常见腹腔内治疗方式外, 本文还介绍了联合分子靶向药物的治疗以及新型药物输送系统的运用的治疗研究进展。

整合素在腹膜转移肿瘤细胞中表达率最高, 同时抗 $\alpha 1$ 整合素抗体能有效抑制细胞黏附, 表明整合素与胃癌腹膜转移明显相关。其他的一些黏附分子如CD44H也参与腹膜转移形成的过程, 研究发现抗CD44H抗体亦能抑制胃癌肿瘤细胞与腹膜间皮细胞黏附, 体现了其预测胃癌腹膜转移的价值^[10]。

2.2 放射影像学检查

2.2.1 电子计算机断层扫描及正电子发射计算机断层显像检查: 近年来随着计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术的发展, 多排CT(multidetector-row, MDCT)已在术前胃癌的T、N分期广泛应用并有较高的准确率。最新美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中, CT检查被认为是胃癌术前分期的常规检查方式^[16]。MDCT预测胃癌腹膜转移敏感性较低仅50%, 但其有着较高的准确率及特异性, 往往超过90%, 目前已逐渐成为预测胃癌腹膜转移复发首选方法^[17]。上海瑞金医院严超等^[18]曾报道过一项有关术前MDCT预测胃癌腹膜转移的研究, 入组640例胃癌患者, 将术前MDCT结果与术后病理结果相对照, 最终特异度、敏感度及准确率分别为99.3%(587/591)、51%(25/49)及95.6%(612/640)。Kim等^[17]也有类似的报道, MDCT预测胃癌腹膜转移特异度为96.2%(428/445), 敏感性为50.9%(27/53)。MDCT能较准确预测胃癌腹膜转移, 肯定了其临床应用价值, 可作为术前分期常规检查手段, 且值得推广。Kim等^[19]入组139例患者, 正电子发射计算机断层显像(positron emission CT, PET-CT)诊断除腹膜转移外的远处转移复发的敏感性、特异性及准确率与增强CT无明显差异, 预测腹膜转移复发的敏感性远低于增强CT(18.2% vs 63.6%, $P<0.021$), 同时其检查费用高昂, 因而, 在最新的德国S3指南中PET-CT并未被推荐为胃癌术前分期的常规检查手段^[16]。

2.2.2 核磁共振成像及超声内镜检查: 核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)在软组织显像方面优于CT, 但由于其检查时间较长且易出现运动伪影造成了其在胃肠肿瘤检查上的局限。但随着MRI技术的进步, MRI已被越来越多得运用于消化系肿瘤的检查。许静等^[20]报道MRI在中晚期胃癌术前分期中的应用价值, 他们发现MRI T、N、M分期诊断与

术后病理结果呈正相关($P<0.05$), 其中M1分期准确率为86.7%, 对M分期总正确率为86.0%。Zhong等^[21]也报告运用MRI进行胃癌术前TMN分期的研究, 其总准确率可达64.3%。因而, 在SIGN最新指南中指出, 对于无法接受增强CT检查的患者(如肾功能不全), MRI可作为胃癌术前分期的替代检查方式^[16]。超声内镜在胃癌的术前分期上有着较高的准确性, 然而在腹膜转移预测有其局限性, 包括超声内镜不能有效诊断较远处的转移病灶、预测结果受操作者技术水平影响较大及其作为一种有创操作存在相关风险。近期的一篇荟萃分析显示^[22], 超声内镜预测胃癌腹膜转移的诊断比值比(diagnostic odds ratio, DOR)仅为13.07(95%CI: 6.42-26.62), 而CT则高达66.18(95%CI: 27.28-160.53), 因而运用超声内镜诊断胃癌腹膜转移并未在临床广泛运用。

2.3 腹腔镜探查 腹腔镜探查是诊断胃癌伴腹膜转移最为可靠地方法。这项技术的应用将胃癌腹膜转移的诊断敏感性提高30%-40%, 传统检查方法如CT、MRI等有着13%-37%误诊率^[23]。Leake等^[24]在其报道的一篇综述中收集了21项有关诊断性腹腔镜探查的研究, 经过数据分析后发现对于胃癌远处转移, 诊断性腹腔镜探查的准确率、敏感性及特异性分别为85%-98.9%、64.3%-94%及80%-100%, 能够有效避免不必要的剖腹手术。Shelat等^[25]报道1项研究, 对入组的27例进展期胃癌患者进行腹腔镜探查, 与CT术前分期进行比较, 结果发现一半以上出现误判[13例低判(downstaged), 1例高判(upstaged)]。近年一些新技术的出现, 有望进一步提高腹腔镜探查诊断胃癌腹膜转移的检出率。近期, Kishi等^[26]报道了5-氨基乙酰丙酸(5-aminolevulinic acid, 5-ALA)介导的光动力学在胃癌腹腔镜探查中应用的研究, 5-ALA是一种内源性物质, 在体内经一系列酶促作用后能产生有光敏作用的原卟啉IX(PPIX), PPIX能在肿瘤细胞线粒体中聚集, 13例肿瘤侵犯浆膜外的胃癌患者入组这项试验, 运用5-ALA介导光动力学诊断方法的肿瘤检出率远高于运用传统白光腹腔镜探查(72% vs 39%, $P<0.001$), 且无不良反应出现。此技术对进一步提高腹腔镜探查的准确性有着一定临床价值及应用前景。

2.4 腹腔游离癌细胞检测 日本胃癌学会(Japanese Gastric Cancer Association, JGCA)及美国癌

症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的第七版胃癌分期将腹腔细胞学检测阳性的胃癌患者归为IV期, 因而腹腔镜探查同时进行腹水或腹腔冲洗液细胞学检测可能有效提高诊断及分期的准确性。但传统细胞学检测由于取样误差等原因敏感性常低于60%, RT-PCR技术的运用改善了这一结果^[27]。Wong等^[28]收集156例胃癌患者经腹腔镜探查获得的腹腔冲洗液标本, 同时运用巴氏染色和RT-PCR方法检测, 结果在118例腹腔镜探查未见腹膜转移的患者中, 运用PCR方法癌细胞检出率大大高于传统细胞学检测(24% vs 7%)。腹腔镜探查不仅能准确诊断胃癌腹膜转移避免一些晚期患者接受不必要的剖腹手术, 还能作为B类证据(2014年NCCN胃癌指南)为胃癌临床治疗提供依据。但是由于采集检测技术的缺陷, 如何提高腹腔游离癌细胞检测的准确性, 仍是临床医师面临的难题。

3 胃癌腹膜转移的治疗

对于胃癌腹膜转移, 至今未有标准治疗模式。近年, 随着腹腔内治疗及分子靶向药物治疗的兴起, 胃癌腹膜转移的治疗模式发生了从单纯姑息性治疗到综合治疗的转变, 包括有新辅助腹腔镜内与全身联合化疗(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy, NIPS)、肿瘤减负荷手术联合腹腔内温热化疗(cytoreductive surgery+hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, CRS+HIPEC)、术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC)、广泛的术中腹腔灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage, EIPL)、联合分子靶向治疗及新药物输送系统(drug delivery systems, DDS)等。

3.1 NIPS NIPS是一种多药多途径联合化疗, 其给药途径包括口服、静脉及腹腔内用药。目的在于同时治疗腹腔原发肿瘤、腹腔转移灶、腹腔游离癌细胞(peritoneal free cancer cells, PFCCs)及转移淋巴结等, 达到肿瘤降期从而提高手术切除率的目的^[29]。由于血浆-腹膜屏障(peritoneal-plasma barrier, PPB)的存在, 单纯口服或者口服联合静脉化疗, 仅有一小部分化疗药物能最终穿过PPB到达腹腔, 大部分的药物作用于骨髓及其他重要脏器产生不良作用^[2]。腹腔内化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)作为一种区域性治疗, 有着增加腹腔内

药物浓度及作用时间同时减少不良反应的优点。临床上IPC药物的选择主要根据腹腔内药物浓度与外周血药物浓度曲线下面积的比值(area under the curve ratios, AUC), 即(AUCip/AUCplasma)。比值越大说明药物腹腔内清除率较低, 能在腹腔内持久地保持较高浓度。同时水溶性、大分子量、易离子化及易溶解都是理想药物的特性^[3]。腹腔内常用化疗药物与外周血AUC比值如表1。通过表1不难发现, 临床上常用的一些传统腹腔内化疗药物如5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-Fu)、丝裂霉素C及顺铂等, 其AUCip/AUCplasma为250.0、23.5、7.8, 相较于紫杉醇(paclitaxel, PTX)、多西他赛等药物并无明显药代动力学优势^[29]。PTX及多西他赛作为新一代的IPC药物, 有着大分子量, 高AUCip/AUCplasma及对肿瘤产生直接细胞毒作用等特点, 逐渐为越来越多临床医生选择使用^[30,31]。当然药物对腹腔内脏器的化学性刺激作用也不容忽视, 一些对脏器浆膜造成明显破坏的药物如阿霉素应被避免使用, 此类药物会引起化学性腹膜炎造成腹腔内广泛黏联导致肠梗阻、腹痛等不良反应最终影响治疗效果^[2]。

近年越来越多的临床试验证实了NIPS的疗效及安全性。Ishigami等^[32]纳入了40例P1或P0/Cy1(P0/Cy1: 无肉眼可见腹膜转移灶, 腹腔冲洗液细胞学检测阴性; P0/Cy1: 无肉眼可见腹膜转移灶, 腹腔冲洗液细胞学检测阳性; P1: 肉眼可见明确腹膜转移灶)胃癌患者, 具体NIPS治疗方案为: 第1、8天通过静脉给予50 mg/m² PTX, 通过置于盆腔的引流管腹腔灌注20 mg/m² PTX; 连续口服替吉奥(S-1)80 mg/m² 14 d, 休息7 d。最终中位治疗周期为7次, 1年总生存率(overall survival, OS)为78%(95%CI: 65%-90%), 18例有明确可测量腹膜转移灶患者的总有效率(overall response rate, ORR)为56%, 2年OS为46%(95%CI: 24%-65%), 中位生存时间(median survival time, MST)22.5 mo, 62%(13/21)患者恶性腹水消失或减少。出现包括嗜中性粒细胞减少症(38%), 白细胞降低(18%), 厌食(5%), 呕吐(8%), 贫血(10%)在内的3/4级不良反应。表明NIPS对于胃癌伴腹膜转移的患者有着良好的疗效及安全性。Yonemura等^[33]报告了类似的临床试验结果, 给予96例胃癌伴腹膜转移患者NIPS治疗, 具体方案为: 第1、8及15天将30 mg/m² 泰素蒂

应用要点

该文为胃癌腹膜转移的早期诊断方式的选择提供了临床指导, 为临床医师对于胃癌腹膜转移预防及治疗手段的选择提供了依据和建议。胃癌腹膜转移机制的日益完善为临床治疗的进展提供了坚实的基础和后盾。通过基础研究搜寻一些腹膜转移靶向治疗的靶点, 验证并应用到临床研究中, 是转化医学研究的热点之一。

■名词解释

腹腔游离癌细胞: 大多来源于原发灶, 为原发肿瘤浸润发展穿透浆膜层后肿瘤细胞脱落于腹腔所致, 亦可于术中经淋巴管道及癌周血管溢出至腹腔, 是腹膜转移的早期状态; 腹腔内化疗: 将化疗药物注入腹腔以起到治疗肿瘤作用, 是一种区域性化疗, 借助血浆-腹膜屏障化疗药物在腹腔内得以保持较高浓度并维持较长时间, 同时避免化疗药物被吸收收入血对骨髓及其他重要脏器造成不良作用。

表 1 常用化疗药物分子量及其腹腔内与外周血药物浓度的AUC比值

化疗药物	分子量(daltons)	AUCip/AUCplasma
多西他赛(docetaxal)	861.9	550
5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)	130.8	250
卡铂(carboplatin)	371.20	10
顺铂(cisplatin)	300.1	7.8
阿霉素(doxorubicin)	579.99	230
依托泊苷(etoposide)	588.58	65
氟尿苷(floxuridine)	246.2	75
吉西他滨(gemcitabin)	299.5	500
奥沙利铂(oxaliplatin)	397.9	16
丝裂霉素C(mitomycin C)	334.3	23.5
米托蒽醌(mitoxantrone)	517.41	115-255
紫杉醇(paclitaxel)	853.9	1000
培美曲赛(pemetrexed)	597.49	40.8

(Taxotere)及30 mg/m²顺铂溶于500 mL生理盐水通过植入皮下的port管注入腹腔, 连续口服S-1(60 mg/m²)21 d, 休息1 wk后, 重复上述方案。结果显示, 治疗2个疗程后, PFFCs阳性率由70.8%降至22.9%; 82例患者经过评估后接受CRS, 其MST相比于未手术组明显延长(14.4 mo vs 9.0 mo, $P<0.05$); 70.7%(61/82)患者接受了CC-0[肿瘤去负荷程度(completeness of cytoreduction, CC)]级CRS, 较CC-1, CC-2, CC-3级CRS患者有着明显MST延长(21.1 mo vs 8.4 mo, $P<0.001$), 由Sugarbaker关于CRS减负荷程度制定的一项评价标准: CC-0为无肉眼可见肿瘤细胞; CC-1为无肉眼可见肿瘤细胞但存在直径<5 mm可以转移结节或切缘阳性; CC-2为存在肉眼可见直径>5 mm但<5 cm腹膜转移病灶; CC-3为存在直径>5 cm腹膜转移灶。NIPS后所带来的肿瘤转移灶的减少使得外科医生能够更彻底地实施CRS, 直接影响患者了预后。NIPS后的3、4、5级不良反应发生率分别为7.3%、2.1%、1%。虽然接受NIPS后部分患者出现了严重不良反应, 但治疗结束后多能恢复, 且唯一1例死亡患者死于肠梗阻造成的吸入性肺炎而非NIPS本身。上述研究再次表明NIPS能够有效而安全地清除PFFCs及腹膜转移灶进而降低肿瘤分期增加手术切除率最终延长患者生存时间。

3.2 CRS+HIPEC 目前对于胃癌伴腹膜转移并无标准治疗模式, CRS+HIPEC是其中一种较为有效的治疗方式。其优势在于通过CRS降低肉眼可见肿瘤负荷, 同时联合HIPEC进一步杀

灭微小转移灶最终最大限度地减少肿瘤细胞数量, 改善患者预后^[3]。CRS手术范围除原发肿瘤外还包括腹腔内较明显的腹膜转移灶, 若肿瘤侵犯如肠段、卵巢、大网膜等组织, 受累组织也应一并切除。目前存在大量证据表明在41℃-43℃温度下肿瘤细胞能被选择性地杀灭。温热效应不但能干扰DNA修复, 促使蛋白质变性, 还能抑制肿瘤细胞所在微环境的氧化代谢进而造成细胞的死亡^[34]。但由于高温下热休克蛋白的产生, 单纯的温热效应不能完全有效杀灭肿瘤细胞, 因而温热效应与化疗药物相结合的治疗方式随之产生即HIPEC。化疗药物如丝裂霉素C, 多西他赛及顺铂等在温热环境下细胞毒性得到增强, 两者联合使得治疗效果出现明显改善。上海瑞金医院朱正纲等^[35]曾报道过一项研究, 纳入118例胃癌伴单纯腹膜转移的患者, 在接受CRS的54例患者中有10例同时接受HIPEC(顺铂50 μg/mL+丝裂霉素C 5 μg/mL), 结果显示CRS+HIPEC组患者5年生生存率明显高于单纯CRS组($P<0.05$), 同时经过多因素分析表明HIPEC是影响预后的独立因素($RR = 2.261$, $P = 0.012$)。虽然术后并发症发生率CRS+HIPEC组患者较对照组高(20.0% vs 13.2%), 但差异无明显统计学意义($P = 0.34$)。最终我们得出结论CRS+HIPEC对于胃癌伴单纯腹膜转移患者是一种安全有效的治疗方式。Rudloff等^[36]报道了一组胃癌伴腹膜转移的前瞻性研究, 一组患者接受CRS+HIPEC(奥沙利铂460 mg/m²+全身化疗(FOLFOXIRI), 对照组则单纯接受全身化疗(FOLFOXIRI),

最终两组MST分别为11.3 mo和4.3 mo, 接受CRS+HIPEC+全身化疗的患者生存期得到了明显延长. 近期的Yang等^[37]1篇荟萃分析也认为CRS+HIPEC能有效改善胃癌伴腹膜转移的患者的预后. 研究评估了CRS+HIPEC的疗效及安全性, 共64例胃癌伴腹膜转移患者被随机分为两组, 对照组(仅接受CRS, 34例)和治疗组(接受CRS+HIPEC, 34例). 治疗组HIPEC具体方案: 120 mg顺铂和30 mg丝裂霉素C分别溶于6000 mL 43 °C ± 0.5 °C生理盐水中, 通过置于道格拉斯窝的引流管腹腔热化疗60-90 min. 结果显示治疗组MST为11.0 mo(95%CI: 10.0-11.9 mo)而对照组MST仅为6.5 mo(95%CI: 4.8-8.2 mo), 治疗组MST明显延长($P = 0.046$), 同时不良反应发生率无明显差异($P = 0.839$). 故我们认为CRS联合HIPEC对于治疗胃癌伴腹膜转移患者是安全有效的. Yonemura等^[29]曾报道过一项有关CRS实施程度与预后关系的研究, 211例胃癌伴腹膜转移患者接受CRS+HIPEC, 结果显示, 接受了CC-0级或CC-1级CRS患者的生存期明显高于接受CC-2级或CC-3级CRS患者($P < 0.0001$), 说明肿瘤减负荷程度和患者预后正相关. 因而在接受HIPEC前, 手术医生应尽可能地切除除原发灶之外的腹膜转移灶. 值得注意的是, 并非所有胃癌伴腹膜转移患者适合CRS+HIPEC治疗, 若患者年龄过大, 一般状况较差不能耐受手术, 或存在除腹膜转移外的其他远处转移(如肝、肺等), 则暂不考虑CRS+HIPEC治疗^[38].

3.3 EPIC 由于术后早期(一般术后第1-5天)手术造成的腹腔内黏连尚未形成, 且术中自肿瘤浆膜面脱离落、随淋巴管道及血管溢入腹腔的FCC尚未形成种植, 在肿瘤负荷最小的这一时期经由术中放置的引流管将化疗药物灌注入腹腔, 利用“血浆-腹膜屏障”原理, 化疗药物能够以较高药物浓度较长作用时间杀灭术后腹腔残余癌细胞及腹膜微小转移灶, 起到降低复发率延长生存期的作用^[39,40]. 马国安^[41]入组了共256例进展期胃癌患者, 分为早期腹腔化疗(治疗组)和早期静脉化疗(对照组)各128例, 治疗组于术后第3-5天通过术中留置引流管给予5-Fu 1.0 g+300 mL生理盐水滴入, 1次/d, 持续3 d. 对照组于术后第3-5天予以5-Fu 750 mg+500 mL 5%葡萄糖静脉滴注, 1次/d, 持续3 d, 两组后续治疗方案均相同. 最终术后1、

2、3年生存率治疗组明显高于对照组(88.3% vs 68.8%、72.7% vs 57.0%、51.6% vs 37.5, $P < 0.01$ 和0.05); 第3年时复发率治疗组25.8%(17例)也显著低于对照组47.9%(23例)($P < 0.05$). 常见不良作用如骨髓抑制、恶心呕吐及肝肾功能损害等两组差异无明显统计学意义. 因此EPIC能安全有效防止进展期胃癌术后复发同时延长患者生存时间. Kwon等^[42]报告一项有关EPIC的疗效结果, 共纳入245例累及浆膜的进展期胃癌患者, 分为EPIC组(65例)和对照组(180例), 结果EPIC组5年生存率显著高于对照组(47.4% vs 26.7%, $P = 0.012$), 术后腹膜复发率EPIC组为18.5%而对照组为32.4%($P = 0.038$); I-IV级不良反应两组间差异无明显统计学意义($P = 0.804$). EPIC作为进展期胃癌的一种辅助治疗方式能够显著降低腹膜转移复发率增加生存获益, 同时不增加术后并发症发生率, 值得被推广应用.

3.4 EIPL 预防腹膜转移的关键在于PFCCs种植之前将其清除, EIPL是一种能够杀灭PFCCs降低腹膜转移率的有效方法. EIPL的实施简便而有效, 通过在术中往腹腔中注入1 L生理盐水并且重复10次, 理论上PFCCs数量会因此降低至原先的 $1/10^{10}$, 当然腹腔并不是一个单纯的容器, 10次的腹腔灌洗并不能完全达到所预期的效果, 但即使还残留极少部分的癌细胞, 这些游离癌细胞也很难存活并最终造成腹膜播散^[34]. Shimada等^[43]纳入了663例接受根治手术的进展期胃癌患者中存在PFCCs的22例患者, 将其分为3组(第1组8例: 未接受任何腹腔内治疗; 第2组7例: 仅接受腹腔内化疗; 第3组7例: 接受腹腔内化疗及术中的EIPL), 最终第1、2、3组的腹膜复发率分别为100%、85.7%、42.9%, 2年生存率分别为0%、14.3%、57.1%. 第3组的2年生存率明显高于第1组($P = 0.017$)和第2组($P = 0.025$), 接受EIPL的患者生存时间得到明显延长. Kuramoto等^[44]的一项RCT入组了1522例进展期胃癌患者中的88例患者, 入组条件为存在PFCCs但无明显腹膜转移. 这88例患者同样被随机分为3组(第1组: 仅接受手术; 第2组: 接受手术+腹腔内化疗; 第3组: 接受手术+腹腔内化疗+EIPL). 结果显示第3组5年生存率为43.8%远高于第2组4.6%($P < 0.0001$)和第1组0%($P < 0.0001$); 同时腹膜转移的发生率第3组也低于另外两组($P < 0.0001$). 通过单因素及多

同行评价

该文对胃癌腹膜转移临床的进展进行了较全面的阐述. 腹膜转移的发生机制, 腹膜转移的诊断, 腹膜转移的治疗进展及预后均做了详细的介绍. 文章立意好, 内容丰富, 表达清晰, 参考文献新, 临床指导性强, 有很好的临床可操作性.

因素分析表明EIPL是影响预后最为重要的因素。EIPL便于实施且安全廉价, 其作为一种能够有效预防胃癌术后腹膜转移复发的治疗方式值得被推广应用。

3.5 联合分子靶向药物 近年来, 随着胃癌腹膜转移形成的机制深入到分子生物层面, 运用新型分子靶向药物治疗胃癌成为了研究的热点。曲妥珠单抗联合顺铂及卡培他滨或5-Fu已经被认为在进展期胃癌的治疗上是十分有前途的, 其中位总生存期达到了14 mo(95%CI: 12-16 mo)^[11]。Shah等^[45]报道一项临床试验中, 给予有远处转移的进展期胃癌患者贝伐单抗联合多西他赛、顺铂及5-Fu方案, 最终的中位总生存时间达到了17 mo(95%CI: 12.1-26.1 mo)。另外Heiss等^[46]报道了有关靶向药物联合腹腔内治疗的研究, 其研究靶点及靶向药物为EpCAM和卡妥索单抗。卡妥索单抗能分别与EpCAM分子、T细胞(CD3⁺)及Fcγ受体特异性结合, 是一种三功能抗体, 其通过刺激免疫细胞释放穿孔素、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用及吞噬作用杀伤肿瘤细胞, 导致靶细胞死亡。66例EpCAM(+)胃癌腹膜转移患者, 治疗组(46例)分别在第1、3、7、10天给予腹腔内卡妥索单抗治疗+腹腔穿刺引流, 结果治疗组MST明显长于对照组(71 d vs 44 d, $P = 0.0313$), 说明卡妥索单抗腹腔内注射能有效延长患者生存时间。虽然上述研究表明通过静脉或腹腔给予分子靶向药物治疗进展期胃癌能延长患者生存时间, 但由于缺乏大样本, 多中心随机对照研究, 分子靶向治疗需要更多地临床证据证明其有效性及安全性^[47]。相信在不久的将来, 分子靶向药物在胃癌的治疗上会越来越重要的作用。

3.6 DDS的应用 近年新型药物输送系统在肿瘤治疗中的运用成为热点, 其意义在于新型药物载体能有效增加肿瘤细胞对药物敏感性及药物作用时间, 从而达到提高疗效的目的^[48]。Bae等^[49]近期报道一项有关新型药物载体的研究, 他们将一种温敏水凝胶(主要成分为共轭亚油酸-聚醚F-127, Plu-CLA)作为多西他赛的载体注入动物模型小鼠(已被注射TMK1人胃癌细胞一周的Balb/c小鼠)腹腔内, 与单纯腹腔内注入多西他赛相对照。结果发现多西他赛与Plu-CLA的联合能显著抑制肿瘤细胞的存活, 表现出了出色的抗肿瘤活性, 相比于单纯注射多

西他赛, 多西他赛-Plu-CLA能更有效地减少动物模型腹腔内的转移结节数目(多西他赛-Plu-CLA组 18.6 ± 4.67 vs 多西他赛组 26.8 ± 5.99 , $P < 0.05$)并延长生存时间($P < 0.05$)。Wu等^[50]运用新型纳米载体(gelatinases-stimuli nanoparticles, NPs)将5-Fu与5-Aza-dc包裹作用于胃癌肿瘤细胞, 结果发现纳米载体的使用显著增加了肿瘤细胞对于5-Fu及5-Aza-dc的敏感性, 抑制肿瘤细胞增殖最终导致其凋亡。虽然上述研究提示新型药物载体的使用能够有效增加化疗药物疗效, 但由于目前研究多局限于细胞及动物模型层面, 亟待更多临床试验证实其安全及有效性。

4 结论

胃癌腹膜转移最终导致患者死亡的主要原因, 患者一旦出现腹膜转移往往提示预后极差, 如何能够有效预防腹膜转移的发生以及发生后如何做到早期诊断并进行有效治疗, 这些都是临床亟待解决的难题。通过生物标志物诊断、放射影像学检测及腹腔镜探查等手段已大大提高了腹膜转移的早期诊断率, 目前包括NIPS、CRS+HIPEC、EPIC、EIPL、分子靶向治疗及新型药物输送系统等在内的综合治疗模式也已陆续开展并取得一定成果, 降低复发率的同时延长了生存时间使患者从中获益, 同时胃癌腹膜转移机制基础研究的发展也为将来新型治疗手段的出现打下了坚实的基础。尽管胃癌腹膜转移的早期诊断及综合治疗日趋完善, 新的高效的诊断手段及治疗方式依旧为人们所期待。

5 参考文献

- 1 Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-713 [PMID: 24618998 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057]
- 2 Sachio Fushida KO, Jun Kinoshita. Intraperitoneal chemotherapy as a multimodal treatment for gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *Journal of Cancer Therapy* 2013; 4: 6-15 [DOI: 10.4236/jct.2013.49A1002]
- 3 Yonemura Y, Canbay E, Endou Y, Ishibashi H, Mizumoto A, Miura M, Li Y, Liu Y, Takeshita K, Ichinose M, Takao N, Hirano M, Sako S, Tsukiyama G. Peritoneal cancer treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 623-636 [PMID: 24617975 DOI: 10.1517/14656566.2014.879571]
- 4 Li Z, Zhang G, Li D, Jie Z, Chen H, Xiong J, Liu

- Y, Cao Y, Jiang M, Le Z, Tan S. Methylation-associated silencing of miR-495 inhibit the migration and invasion of human gastric cancer cells by directly targeting PRL-3. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 344-350 [PMID: 25475733 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.083]
- 5 Tang B, Peng ZH, Yu PW, Yu G, Qian F, Zeng DZ, Zhao YL, Shi Y, Hao YX, Luo HX. Aberrant expression of Cx43 is associated with the peritoneal metastasis of gastric cancer and Cx43-mediated gap junction enhances gastric cancer cell diapedesis from peritoneal mesothelium. *PLoS One* 2013; 8: e74527 [PMID: 24040271 DOI: 10.1371/journal.pone.0074527]
- 6 严超, 朱正纲, 燕敏, 陈军, 项明, 陈明敏, 刘炳亚, 林言箴. 术前血清CA125预测胃癌腹膜转移的单中心大样本临床研究. *外科理论与实践* 2014; 19: 26-29
- 7 Emoto S, Ishigami H, Yamashita H, Yamaguchi H, Kaisaki S, Kitayama J. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Gastric Cancer* 2012; 15: 154-161 [PMID: 21892754 DOI: 10.1007/s10120-011-0091-8]
- 8 Liu L, Liu H, Luo X, Deng J, Pan Y, Liang H. Overexpression of SMYD3 and matrix metalloproteinase-9 are associated with poor prognosis of patients with gastric cancer. *Tumour Biol* 2015 Jan 28. [Epub ahead of print] [PMID: 25627005 DOI: 10.1007/s13277-015-3077-z]
- 9 Chen SZ, Yao HQ, Zhu SZ, Li QY, Guo GH, Yu J. Expression levels of matrix metalloproteinase-9 in human gastric carcinoma. *Oncol Lett* 2015; 9: 915-919 [PMID: 25621068 DOI: 10.3892/ol.2014.2768]
- 10 田永立, 夏宁俊. 胃癌腹膜转移的诊断及治疗. *国际肿瘤学杂志* 2012; 39: 765-769
- 11 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697 [PMID: 20728210 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X]
- 12 Fushida S, Oyama K, Kinoshita J, Yagi Y, Okamoto K, Tajima H, Ninomiya I, Fujimura T, Ohta T. VEGF is a target molecule for peritoneal metastasis and malignant ascites in gastric cancer: prognostic significance of VEGF in ascites and efficacy of anti-VEGF monoclonal antibody. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1445-1451 [PMID: 24204159 DOI: 10.2147/OTT.S51916]
- 13 姜磊. 趋化因子受体CXCR1、CXCR2、CCR7在胃癌腹膜转移中的表达及意义. 大连: 大连医科大学, 2011
- 14 Hiraki M, Kitajima Y, Sato S, Nakamura J, Hashiguchi K, Noshiro H, Miyazaki K. Aberrant gene methylation in the peritoneal fluid is a risk factor predicting peritoneal recurrence in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 330-338 [PMID: 20082478]
- 15 Fukuda K, Saikawa Y, Yagi H, Wada N, Takahashi T, Kitagawa Y. Role of integrin $\alpha 1$ subunits in gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Mol Med Rep* 2012; 5: 336-340 [PMID: 22021051 DOI: 10.3892/mmr.2011.642]
- 16 Moehler M, Baltin CT, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, Hölscher AH, Lordick F, Malfertheiner P, Messmann H, Meyer HJ, Palmqvist A, Röcken C, Schuhmacher C, Stahl M, Stuschke M, Vieth M, Wittekind C, Wagner D, Mönig SP. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 2014 Sep 7. [Epub ahead of print] [PMID: 25192931 DOI: 10.1007/s10120-014-0403-x]
- 17 Kim SJ, Kim HH, Kim YH, Hwang SH, Lee HS, Park do J, Kim SY, Lee KH. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology* 2009; 253: 407-415 [PMID: 19789243 DOI: 10.1148/radiol.2532082272]
- 18 严超, 朱正纲, 燕敏, 陈克敏, 陈军, 项明, 陈明敏, 刘炳亚, 尹浩然, 林言箴. 多排CT对胃癌腹膜转移术前预测的单中心大宗病例研究. *中华胃肠外科杂志* 2010; 13: 106-110
- 19 Kim DW, Park SA, Kim CG. Detecting the recurrence of gastric cancer after curative resection: comparison of FDG PET/CT and contrast-enhanced abdominal CT. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 875-880 [PMID: 21738339 DOI: 10.3346/jkms.2011.26.7.875]
- 20 许静, 裴莉敏, 唐平. 磁共振成像对中晚期胃癌术前TNM分期的临床应用价值. *中国实验诊断学* 2013; 17: 1699-1701
- 21 Zhong L, Li L, Sun JH, Xu JR. Preoperative diagnosis of gastric cancer using 2-D magnetic resonance imaging with 3-D reconstruction techniques. *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 159-164 [PMID: 16246223 DOI: 10.1111/j.1443-9573.2005.00224.x]
- 22 Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 19 [PMID: 21385469 DOI: 10.1186/1471-230X-11-19]
- 23 Nakagawa S, Nashimoto A, Yabusaki H. Role of staging laparoscopy with peritoneal lavage cytology in the treatment of locally advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 29-34 [PMID: 17334715 DOI: 10.1007/s10120-006-0406-3]
- 24 Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, Law C, Coburn NG. A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S38-S47 [PMID: 21667136 DOI: 10.1007/s10120-011-0047-z]
- 25 Shelat VG, Thong JF, Seah M, Lim KH. Role of staging laparoscopy in gastric malignancies - our institutional experience. *World J Gastrointest Surg* 2012; 4: 214-219 [PMID: 23293736 DOI: 10.4240/wjgs.v4.i9.214]
- 26 Kishi K, Fujiwara Y, Yano M, Inoue M, Miyashiro I, Motoori M, Shingai T, Gotoh K, Takahashi H, Noura S, Yamada T, Ohue M, Ohigashi H, Ishikawa O. Staging laparoscopy using ALA-mediated photodynamic diagnosis improves the detection of peritoneal metastases in advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2012; 106: 294-298

- [PMID: 22389064 DOI: 10.1002/jso.23075]
- 27 Tourani SS, Cabalag C, Link E, Chan ST, Duong CP. Laparoscopy and peritoneal cytology: important prognostic tools to guide treatment selection in gastric adenocarcinoma. *ANZ J Surg* 2015; 85: 69-73 [PMID: 23647832 DOI: 10.1111/ans.12197]
 - 28 Wong J, Kelly KJ, Mittra A, Gonen M, Allen P, Fong Y, Coit D. Rt-PCR increases detection of submicroscopic peritoneal metastases in gastric cancer and has prognostic significance. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 889-896; discussion 896 [PMID: 22362071 DOI: 10.1007/s11605-012-1845-2]
 - 29 Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Hirano M, Mizumoto A, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 85-97 [PMID: 21160926 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i2.85]
 - 30 Kitayama J. Intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis: current status and future perspective. *Surg Oncol* 2014; 23: 99-106 [PMID: 24721661 DOI: 10.1016/j.suronc.2014.03.004]
 - 31 Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Okada K, Mori M, Doki Y. Neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal dissemination. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 3726-3731 [PMID: 21584835 DOI: 10.1245/s10434-011-1770-8]
 - 32 Ishigami H, Kitayama J, Kaisaki S, Hidemura A, Kato M, Otani K, Kamei T, Soma D, Miyato H, Yamashita H, Nagawa H. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol* 2010; 21: 67-70 [PMID: 19605503 DOI: 10.1093/annonc/mdp260]
 - 33 Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, Ishibashi H, Mizumoto A, Miura M, Li Y. Effects of neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (bidirectional chemotherapy) for the treatment of patients with peritoneal metastasis from gastric cancer. *Int J Surg Oncol* 2012; 2012: 148420 [PMID: 22900159 DOI: 10.1155/2012/148420]
 - 34 Yonemura Y, Canbay E, Ishibashi H, Fushida S. Multidisciplinary approach for the treatment of gastric cancer. *Translational Gastrointestinal Cancer* 2012; 1: 178-180 [DOI: 10.3978/j.issn.2224-4778.2012.07.06]
 - 35 朱正纲, 汤睿, 燕敏, 陈军, 杨秋蒙, 李琛, 姚学新, 张俊, 尹浩然, 林言箴. 术中腹腔内温热化疗对进展期胃癌的临床疗效研究. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 26-30
 - 36 Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, Webb CC, Walker M, Toomey MA, Schrupp D, Pandalai P, Stojadinovic A, Avital I. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014; 110: 275-284 [PMID: 25042700 DOI: 10.1002/jso.23633]
 - 37 Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. 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. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-1581 [PMID: 21431408 DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5]
 - 38 Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, Yoshimitsu Y, Endou Y, Sasaki T, Sugarbaker PH. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 661-665 [PMID: 16621433 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.007]
 - 39 Sugarbaker PH, Graves T, DeBuijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, Oliff L, Schlag P. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies. *Cancer Res* 1990; 50: 5790-5794 [PMID: 2118420]
 - 40 Jeung HC, Rha SY, Jang WI, Noh SH, Chung HC. Treatment of advanced gastric cancer by palliative gastrectomy, cytoreductive therapy and postoperative intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg* 2002; 89: 460-466 [PMID: 11952588 DOI: 10.1046/j.0007-1323.2001.02048.x]
 - 41 马国安. 5-氟尿嘧啶腹腔化疗在进展期胃癌术后的早期应用价值. *世界最新医学信息文摘* 2013; 13: 7-8
 - 42 Kwon OK, Chung HY, Yu W. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for macroscopically serosa-invading gastric cancer patients. *Cancer Res Treat* 2014; 46: 270-279 [PMID: 25038762 DOI: 10.4143/crt.2014.46.3.270]
 - 43 Shimada S, Tanaka E, Marutsuka T, Honmyo U, Tokunaga H, Yagi Y, Aoki N, Ogawa M. Extensive intraoperative peritoneal lavage and chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal free cancer cells. *Gastric Cancer* 2002; 5: 168-172 [PMID: 12378344 DOI: 10.1007/s101200200029]
 - 44 Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, Yonemura Y, Baba H. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250: 242-246 [PMID: 19638909 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b0c80e]
 - 45 Shah MA, Jhawer M, Ilson DH, Lefkowitz RA, Robinson E, Capanu M, Kelsen DP. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 868-874 [PMID: 21189380 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.0770]
 - 46 Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Dudnichenko AS, Aleknaviene B, Razbadauskas A, Gore M, Ganea-Motan E, Ciuleanu T, Wimberger P, Schmittle A, Schmalfeldt B, Burges A, Bokemeyer C, Lindhofer H, Lahr A, Parsons SL. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 2010; 127: 2209-2221 [PMID: 20473913 DOI: 10.1002/ijc.25423]
 - 47 Kagawa S, Shigeyasu K, Ishida M, Watanabe M, Tazawa H, Nagasaka T, Shirakawa Y, Fujiwara T. Molecular diagnosis and therapy for occult peritoneal metastasis in gastric cancer patients.

- World J Gastroenterol* 2014; 20: 17796-17803 [PMID: 25548478 DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.17796]
- 48 Hallaj-Nezhadi S, Dass CR, Lotfipour F. Intraperitoneal delivery of nanoparticles for cancer gene therapy. *Future Oncol* 2013; 9: 59-68 [PMID: 23252564 DOI: 10.2217/fon.12.171]
- 49 Bae WK, Park MS, Lee JH, Hwang JE, Shim HJ, Cho SH, Kim DE, Ko HM, Cho CS, Park IK, Chung IJ. Docetaxel-loaded thermoresponsive conjugated linoleic acid-incorporated poloxamer hydrogel for the suppression of peritoneal metastasis of gastric cancer. *Biomaterials* 2013; 34: 1433-1441 [PMID: 23174142 DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.10.077]
- 50 Wu FL, Li RT, Yang M, Yue GF, Wang HY, Liu Q, Cui FB, Wu PY, Ding H, Yu LX, Qian XP, Liu BR. Gelatinases-stimuli nanoparticles encapsulating 5-fluorouridine and 5-aza-2'-deoxycytidine enhance the sensitivity of gastric cancer cells to chemical therapeutics. *Cancer Lett* 2015; 363: 7-16 [PMID: 25592042 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.01.006]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》于 2012-12-26 获得 RCCSE 中国权威学术期刊 (A+) 称号

本刊讯 《世界华人消化杂志》在第三届中国学术期刊评价中被武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)评为“RCCSE中国权威学术期刊(A+)”。本次共有6 448种中文学术期刊参与评价,计算出各刊的最终得分,并将期刊最终得分按照从高到低依次排列,按照期刊在学科领域中的得分划分到A+、A、A-、B+、B、C级6个排名等级范围。其中A+(权威期刊)取前5%; A(核心期刊)取前5%-20%; A-(扩展核心期刊)取前20%-30%; B+(准核心期刊)取前30%-50%; B(一般期刊)取前50%-80%; C(较差期刊)为80%-100%。