

## 胃癌腹膜转移诊治的研究进展

李正荣, 李道江, 揭志刚

李正荣, 李道江, 揭志刚, 南昌大学第一附属医院胃肠外科  
江西省南昌市 330006  
李正荣, 副教授, 主要从事胃肠肿瘤的基础及临床研究。  
国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360362, 30901429, 81160304

江西省教育厅科学技术研究基金资助项目, No. CJJ13126  
江西省青年科学家培养计划基金资助项目,  
No. 20133BCB23028

作者贡献分布: 本文综述由李道江与李正荣完成; 揭志刚审校。  
通讯作者: 李正荣, 副教授, 330006, 江西省南昌市永外正街  
17号, 南昌大学第一附属医院胃肠外科。lzh13@foxmail.com  
电话: 0791-88692522

收稿日期: 2015-04-07 修回日期: 2015-06-26

接受日期: 2015-07-06 在线出版日期: 2015-08-18

### Diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer

Zheng-Rong Li, Dao-Jiang Li, Zhi-Gang Jie

Zheng-Rong Li, Dao-Jiang Li, Zhi-Gang Jie, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81360362, 30901429 and 81160304; the Science and Technology Research Project of Education Department of Jiangxi Province, No. CJJ13126; Training Program for Young Scientists of Jiangxi Province, No. 20133BCB23028

Correspondence to: Zheng-Rong Li, Associate Professor, Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, 17 Yongwaizheng Street, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. lzh13@foxmail.com

Received: 2015-04-07 Revised: 2015-06-26

Accepted: 2015-07-06 Published online: 2015-08-18

### Abstract

As the main reason of death in patients with gastric cancer, peritoneal metastasis is still a major problem to be solved. As we all know,

peritoneal metastasis is the main form of advanced gastric cancer and gastric cancer recurrence, which involves a complex, multi-stage, multifactorial pathological process. The diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer are particularly difficult. The good news is that through active exploration and clinical research, several important achievements have been made and gradually bring the gospel to clinical patients. This paper will review the recent progress in the diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastric cancer; Peritoneal metastasis; Laparoscopic staging; Bi-chemotherapy; Cytoreductive surgery

Li ZR, Li DJ, Jie ZG. Diagnosis and treatment of peritoneal metastasis of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(23): 3653-3662 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3653.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i23.3653>

### 摘要

作为胃癌患者死亡的主要原因, 腹膜转移依旧是一个亟待解决的重大难题。众所周知, 胃癌腹膜转移是进展期胃癌以及胃癌根治术后复发的主要形式, 他涉及多阶段、多因素的复杂病理过程, 诊断尤为困难、无标准的治疗策略。欣慰的是, 通过积极的探索和临床研究, 取得了一系列的研究成果, 并开始逐步为临床患者带来福音, 本文就近年来相关的研究成果作一综述。

### 背景资料

我国是胃癌大国, 80%的患者确诊时已经属于进展期。其中腹膜转移占相当比例。胃癌腹膜转移诊断和治疗方法有限, 相当多的患者放弃了治疗, 一些新的腹膜癌治疗的研究进展给这些患者带来了一定的希望。

### 同行评议者

赵青川, 主任医师, 教授, 西京医院消化外科; 肖秀英, 副主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院; 吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科; 南京医科大学第一附属医院

## ■ 研发前沿

总体上转移性胃癌患者可以从腹腔内-全身新辅助化疗方案+肿瘤细胞减灭术治疗中获益, 贝伐单抗、卡妥索单抗、曲妥珠单抗等在临床的应用预示着分子靶向治疗巨大的潜力。

© 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; 腹腔镜分期; 双向化疗; 肿瘤细胞减灭术

**核心提示:** 诊断新技术逐步取代传统检查方式还需要大量的研究验证。肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)+腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、腹腔内-全身新辅助化疗方案(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy protocol, NIPS)+HIPEC、NIPS联合CRS+HIPEC及其他治疗方法的多模式治疗策略的开展、完善和成熟依旧值得我们期待; 而诸如Catumaxomab等分子靶向治疗药物进入临床, 个体化治疗的前景变得越来越明朗。

李正荣, 李道江, 揭志刚. 胃癌腹膜转移诊治的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(23): 3653-3662 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3653.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i23.3653>

## 0 引言

在世界范围内, 胃癌仍是发病率、病死率较高的消化系恶性肿瘤, 对人类的健康造成严重的危害<sup>[1]</sup>. 由于症状的不典型和隐匿性, 临床上患者就诊时多已是进展期, 15%已经发生了腹膜转移, 对于可切除局部进展期胃癌患者, 即使予以根治性手术治疗, 术后复发病例中也有高达50%的为腹膜种植转移<sup>[2]</sup>, 而腹膜转移是导致患者死亡的主要原因, 因此更深入的转移机制研究、有效地预防、诊断和治疗策略在提高胃癌腹膜转移患者的疗效中都扮演着重要角色。

## 1 胃癌腹膜转移机制研究现状

**1.1 跨细胞转移** 无论是在分子水平或是细胞水平, 胃癌的腹膜转移都是一个复杂的多步骤级联反应过程, 包括若干阶段: 肿瘤细胞从原发肿瘤位置脱离; 脱离的癌细胞黏附在腹膜表面; 癌细胞侵袭入腹膜间皮下组织; 伴随血管的再生和间质组织的诱发, 肿瘤细胞在局部增殖. 此过程被称之为跨细胞转移<sup>[3,4]</sup>. 胃癌的腹膜转移主要涉及此过程, 原因在于胃癌腹膜转移过程中产生了众多的肿瘤转移相关基因, 而这正是此过程所必须的<sup>[3]</sup>.

**1.2 跨淋巴转移** 最近, Yonemura等<sup>[3]</sup>研究发

现腹膜下的淋巴管在腹膜癌的形成中扮演着重要角色, 对其他他们称之为跨淋巴转移(translymphatic metastasis). 此过程中腹腔游离癌细胞通过腹膜间皮细胞裂孔转移至其下层的淋巴管, 先前研究<sup>[4-6]</sup>发现的大网膜乳斑参与胃癌腹膜微转移就是典型的跨淋巴转移. 正常的腹膜间皮细胞排列紧密, 能够防止癌细胞的侵入, 而网膜乳斑处则缺乏连续的间皮细胞并表达黏附相关的媒介分子, 其作为肿瘤特异的选择点, 有助于脱落的胃癌细胞种植<sup>[6]</sup>. 然而相对于大网膜, 膈腹膜、骨盆、结肠旁沟及环肝韧带则缺少这种乳斑, 此处游离癌细胞的转移依赖于一种类似乳斑的三重结构, 这种结构通过双酶染色法(double-enzyme staining method)验证. 这种三重结构所包含的间皮细胞裂孔、筛板的孔道及初始淋巴管是腹腔游离癌细胞定植转移必不可少的. 腹腔游离肿瘤细胞通过裂孔及筛板孔道转移至下层的初始淋巴管, 这些呈盲祥状的淋巴管道紧贴于筛板孔道下有助于游离癌细胞转移至下层的淋巴腔隙中增殖<sup>[3]</sup>. 同时这些平均大小约1.2  $\mu\text{m}$ 的间皮裂孔会随着细胞的回缩而扩大, 进而导致下层筛板裂孔的裸露, 其诱因正是腹腔游离的肿瘤细胞和某些炎性细胞<sup>[7]</sup>. 除了参与胃癌、结直肠癌等高级别肿瘤的腹膜转移外, 跨淋巴转移是某些不能通过经典跨细胞转移的低级别肿瘤的主要腹膜转移途径<sup>[7-9]</sup>.

## 2 胃癌腹膜转移诊断研究现状

**2.1 临床表现** 在多数情况下, 早期的腹膜癌在临床上是没有特殊的症状表现的, 很多的病例是在手术过程中诊断, 恶性腹水的出现可能是渐进性腹膜播散的第一个特异症状; 另外, 腹膜癌患者可进展出现腹痛、麻痹性或机械性肠梗阻、腹部肿块等症状, 同时诸如全身体质衰退、体质量减轻、恶病质体征会伴随这些并发症出现<sup>[10]</sup>. 虽然后阶段腹膜癌确诊较易, 但此时患者的生活质量已减低, 治疗困难, 预后极差<sup>[11]</sup>. 因此早期及时的准确诊断胃癌腹膜转移显得尤其重要。

**2.2 诊断方法** 术前腹膜癌的诊断主要的影像学手段是超声(ultrasound, US)、计算机断层扫描(computed tomography, CT)、核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)和<sup>18</sup>F-FDG

PET-CT显像<sup>[12]</sup>. 这些影像学共同的限制性在于低体积密度的腹膜癌结节, CT和MRI在评估不可切除的疾病和癌症分期上依旧扮演着重要角色, 相比来说, PET-CT仍是最佳的选择, 而弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)则可成为次要选择<sup>[13,14]</sup>. 在一项恶性肿瘤腹膜播散影像诊断的回顾性研究<sup>[14]</sup>中, 107例患者进行了PET-CT, 130例患者进行了MRI和增强CT, 结果显示无DWI的MRI有最低的敏感性(56%)相比其他方式(增强CT, 76%; MRI DWI, 84%; PET-CT, 89%). PET-CT病变的阳性检测率(93%)明显高于其他影像学手段(增强多排螺旋CT, 73%; MRI无DWI, 70%; MRI有DWI, 72%)<sup>[14]</sup>. 但PET-CT价格昂贵, 5 mm以下的癌结节也难以识别<sup>[15,16]</sup>. 总体上目前的影像学技术对直径 $\leq 5-8$  mm的腹膜癌的检测率欠缺稳定, CT对直接 $< 5$  mm检测率的敏感性仅为11%, 而病变最难检测的部位就是小肠系膜上的转移结节, 只有低达8%的检测率<sup>[13,17]</sup>.

考虑到影像学对腹膜癌的低精度诊断, 目前最主要用来评估腹膜癌的诊断手段是诊断性腹腔镜、剖腹探查及腹腔细胞学检查<sup>[15,18]</sup>, 美国国立癌症综合网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)的胃癌治疗指南已经建议对影像学提示为T3或者N+患者行诊断性腹腔镜分期, 对接受过术前治疗的患者, 推荐行腹腔镜加腹膜灌洗细胞学检查<sup>[19]</sup>. 诊断性腹腔镜分期可以观察评估原发肿瘤部位、范围大小、淋巴结和腹膜转移的情况以及腹水和邻近组织的受累情况, 尤其对影像学难以诊断的小肠系膜微转移结节有比较精确的诊断<sup>[20]</sup>. 同时他能加速病检组织的获取和用于细胞学分析的腹腔液回收<sup>[21]</sup>. 除了进行准确的诊断和分期, 其有助于手术决策制定、化疗及估计治疗结果与预后, 避免不必要的剖腹探查. 其极低的并发症主要集中在腹腔内脏器的医源性损伤、出血和感染<sup>[20,21]</sup>. 但不争的事实是腹腔镜探查结合多种影像学检查可以增强分期的准确性, 研究<sup>[22]</sup>报道为89%-100%. 腹腔脱落癌细胞形成微转移灶是胃癌术后腹腔复发转移及降低预后的主要危险因素之一, 浆膜侵犯及腹腔淋巴结转移与腹腔脱落癌细胞呈正相关. 因此1998年日本学者将腹膜细胞学分析作为一项分期指标, 但因传统细胞学分析的

低敏感性, 一直以来备受争议, 近来主要通过免疫染色、RT-PCR等分子学手段来修正这一具有临床实用性的检测方法, 从而提高其精确性<sup>[23-25]</sup>. 一项研究<sup>[26]</sup>发现, 在118例腹腔镜探查下无直视病变的腹膜癌变患者中, 腹腔冲洗液的PCR阳性结果显然高于传统的巴式(Papanicolaou staining)细胞学分析(24% vs 7%).

除上述诊断方式外, 也有学者在致力研究光动力学在腹膜癌诊断中的运用, 所谓光动力学即一种光敏化作用, 是一种特殊的物质经光照射后引起所含这种物质增多的细胞内的反应过程, 在医学上, 光动力学可用于光动力学治疗(photodynamic therapy, PDT)和光动力学诊断(photodynamic diagnosis, PDD)<sup>[27]</sup>. Almerie等<sup>[28]</sup>对2014-11前主要英文数据库中关于PDD检测腹膜癌文章进行了系统性评价, 其中临床研究发现PDD可成为一种安全无不良反应的诊断方式. 相比单纯的白光, PDD提高了21%-34%的腹膜癌结节检出率, 敏感性和特异性分别83%-100%和95%-100%. 相似的动物性研究也支持了这一结论.

2.3 量化标准 对发生腹膜转移的患者进行仔细的评估和选择合适的治疗方案, 对患者的预后显得尤为重要<sup>[11]</sup>, 为使患者的选择具有量化的标准, 国外的研究者对腹腔内原发或转移的肿瘤制定了多种评分系统<sup>[29]</sup>, 主要为下列3种方式.

2.3.1 日本胃癌研究协会对胃癌腹膜癌病的P分期: 该分期的主要依据是是否有恶性肿瘤的种植和腹腔冲洗液癌细胞, 没有考虑癌结节的大小, 分P0/Cy0、P0/Cy1、P1三期, P0/Cy0表示没有肉眼病变及阳性的癌细胞冲洗液, P0/Cy1则出现了阳性的癌细胞冲洗液, P1则是有肉眼可见的腹膜癌病(peritoneal carcinomatosis, PC)<sup>[3,30]</sup>.

2.3.2 Gilly癌病分期: 该方法也被称为里昂得分(Lyon score), 分期根据是癌结节的大小和其分布情况. 0期为无肉眼腹膜转移, 1期为转移结节直径 $< 5$  mm, 局限于腹膜1处, 2期为全腹广泛播散, 直径 $< 0.5$  cm的癌结节, 3期为局限或播散的转移癌结节直径5-20 mm, 4期为局限或播散的转移癌结节直径 $> 20$  mm. 该分期方式操作简单, 对评估实施完全(R0-R1)或者不完全(R2)减瘤术(cytoreduction, CC)是适

#### ■ 相关报道

研究表明双向化疗方案即全身新辅助化疗方案, 可利用静脉和腹腔双向扩散梯度来降低腹膜癌病的指数.



### 同行评价

腹膜转移是胃癌相当晚期的表现, 治疗有难度与存在争议。文章以胃癌腹膜转移的诊断与治疗为题, 涉及比较多的近期刊文献, 对于其诊断问题, 如何定性定量, 治疗的探索, 涉及温热腹膜腔化疗, 综合化疗, 腹膜切除手术等等, 为胃癌腹膜转移的研究者提供了有意义的信息, 为临床医生对晚期胃癌的诊治提供重要的参考。

用的, 但对彻底的R0切除的评估有困难。同时其应用结果显示1、2期患者较3、4期患者的预后具有显著性差异。Gilly分级方法的一个不足点是没有通过分级来表示出转移结节可切除性的大小<sup>[31]</sup>。

2.3.3 Jacquet和Sugarbaker腹膜癌病指数: 腹膜癌病指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)分腹部为13个区, 对各个区域内的病症大小(lesion size, LS)分别进行评分, LS-0表示未发现种植病灶, LS-1表示种植病灶 $<0.5$  cm, LS-2表示种植病灶 $<5.0$  cm, LS-3表示种植病灶 $>5.0$  cm。各个区域的LS分值累计所加为PCI值, 范围为0-39分。相比其他分类, 此法更显详细和精确。PCI在预测生存率、并发症、病死率及指导治疗方式方面极具价值。目前国际上PCI已作为首选的量化标准<sup>[11,32,33]</sup>。

## 3 胃癌腹膜转移治疗研究现状

目前就胃癌腹膜转移没有标准、规范化的治疗方案, 其极差的预后一直是临床肿瘤治疗中的重大难题。以往由于欠缺对腹膜癌发生发展的生物学认识, 一直视其为广泛的癌转移、肿瘤终末期, 这类患者往往只能选择疗效非常有限的保守治疗或姑息性治疗。近20年间, 已经逐步将腹膜癌定义为区域性疾病而非广泛性转移癌, 并由提出一种新型的多模式治疗策略, 包括双向化疗[腹腔内-全身新辅助化疗方案(neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy protocol, NIPS)]、腹膜切除、腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、术后早期腹腔内化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EP-IC)<sup>[15,34]</sup>。

### 3.1 胃癌腹膜转移的综合治疗

3.1.1 肿瘤细胞减灭术: 为了改善PC的预后, Sugarbaker<sup>[35]</sup>于1989年首次提倡行腹膜切除术, 但是, 直到1995年作者详细描述了此手术方法, 才引起更多学者的重视。现采用腹膜切除技术进行肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS), 临床研究发现通过腹膜切除术, 能获得较高的完全减瘤率<sup>[36]</sup>, CRS的最终目的就是清除所有肉眼可见的癌结节、包括原发肿瘤和区域性淋巴结。胃癌中, 全胃切除并D2淋巴结清扫是这一技术中的必要环节<sup>[3]</sup>。无论是联合NIPS、HIPEC或其他的治疗方式, CRS依旧以

其显著的减瘤率在腹膜癌的治疗中占据重要位置。但考虑到该手术的复杂性、激进性, 患者的仔细评估、操作者规范化的培训显得尤为重要<sup>[15,37,38]</sup>。

3.1.2 HIPEC: HIPEC是应用腹腔内机械灌洗、温热效应及联合化疗药物的一种综合疗法, 1980年Spratt等<sup>[39]</sup>初次介绍HIPEC, 而后30余年的发展, 该技术经历了一系列发展演变。其具体的抗癌机制是多方面的<sup>[3]</sup>, 现CRS+HIPEC已成为腹膜黏液瘤和阑尾肿瘤、部分的腹膜间皮瘤及结直肠癌腹膜转移患者的标准疗法, 卵巢癌患者也可以从该治疗策略中获益<sup>[37]</sup>。另外因腹腔镜结合LHIPEC能改善腹腔的压力发挥更好的化疗效果、控制腹水、降低PCI等优势, 现已被推荐作为胃癌CRS前的新辅助化疗方案策略<sup>[40]</sup>。

在胃癌中, CRS+HIPEC已成为近年来腹膜癌治疗的研究趋势<sup>[41]</sup>, 在一项临床三期随机实验中, 多变量分析发现对胃癌腹膜转移患者, CCR 0-1、CRS+HIPEC、 $\geq 6$ 次的系统化疗(丝裂霉素C 30 mg, 顺铂120 mg)、无严重的并发症是改善预后的独立指标。CRS+HIPEC的中位生存期(11.0 mo)优于CRS(6.5 mo)( $P = 0.046$ )<sup>[38]</sup>。另外一项前瞻性随机临床实验也得到了相似的结果, 对CCR 0及最初PCI $\leq 15$ 的患者更受益<sup>[42]</sup>。

3.1.3 广泛的术中腹腔灌洗: 采用该治疗方法是消除减瘤术前、术后腹腔游离癌细胞。反复向腹腔灌注1 L的生理盐水并抽洗10次, 可导致腹腔游离癌细胞降低为之前的 $1/10^{10}$ [稀释理论(limiting dilution theory)], 研究<sup>[43]</sup>发现, 采用CRS加广泛的术中腹腔灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage, EIPL)治疗的P0/Cy1期的患者的生存率明显高于未进行EIPL的患者, 同时患者的复发率也减低, 因此针对P0/Cy1期的胃癌及胰腺癌患者, EIPL建议作为标准的预防性治疗策略。在这项Kuramoto的前瞻性随机控制实验中, 有腹腔游离癌细胞但无明显腹膜转移(CY<sup>+</sup>/P<sup>-</sup>)的进展期胃癌患者被随机分成3个组, 结果显示, 广泛术中腹腔灌洗加腹腔内化疗(EIPL-IPC)的5年生存率(43.8%)显著高于IPC组(4.6%)和单纯的手术组(0%)。除了CY<sup>+</sup>/P<sup>-</sup>患者外, 一项三期随机实验正在探究EIPL在浆膜阳性根治性切除胃癌患者中的作用<sup>[44]</sup>。

3.1.4 围手术期化疗: 围手术期化疗(perioperative chemotherapy, POC)是一个广泛的概率, 现包括新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)、前述讨论的HIPEC和EP-IC<sup>[38]</sup>, NAC可在术前降低肿瘤负荷, 提高手术切除率, 而POC则最大程度清除腹腔内的游离癌细胞和微转移灶, 结合手术的优势改善了胃癌腹膜癌患者的生存率<sup>[12,38]</sup>. 全身化疗通常用于NAC, 由于存在腹膜-血液屏障, 血液内仅有少量的药物能穿透这层屏障进入腹膜腔, 临床中, 单纯的静脉全身化疗对胃癌合并腹膜转移患者的疗效是欠佳的, 近来研究<sup>[45,46]</sup>表明替吉奥(S-1)联合多西他赛(Docetaxel)可改善该类患者的预后. 在日本S-1单药疗法依旧被建议作为局部晚期胃癌的标准治疗方式之一, 一项针对T4a/b胃癌的多中心的三期随机控制实验研究显示序贯紫杉醇、尿嘧啶替加氟(UFT)或者紫杉醇后S-1并没有改善无病生存期, UFT也并不优于单一的S-1疗法<sup>[47]</sup>. 相比全身化疗, 腹腔内化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPC)则显示了一定优势<sup>[48]</sup>, 但总体上IPC的组织穿透力有限, 即使HIPEC, 其药物的有效深度也不过为2-3 mm, 因此近来有学者探索配合全身系统化疗可有效针对腹腔灌注化疗无法触及的微转移灶, 并有效控制腹腔内游离癌细胞, 即双向化疗方案NIPS, 可利用静脉和腹腔双向扩散梯度来降低PC腹膜癌的指数<sup>[41,49,50]</sup>. 但目前并没有统一的化疗方案, 包括紫杉醇联合S-1<sup>[51]</sup>, 多西他赛和顺铂联合S-1<sup>[49]</sup>, 静脉注射三联化疗(多西他赛、顺铂、5-氟尿嘧啶)联合丝裂霉素C和顺铂<sup>[50]</sup>等都显示了治疗胃癌腹膜癌的优势. 基于这些研究结果, 也有正在进行治疗胃癌腹膜转移患者的III期研究(PHOENIX-GC研究)来对比其中的化疗方案<sup>[32]</sup>. 但总体上转移性胃癌患者可以从NIPS+CRS治疗中获益<sup>[32,49,51]</sup>. 鉴于残余癌细胞术后早期增殖活跃及腹膜, 表面尚未发生黏连纤维化, Kwon等<sup>[52]</sup>的研究显示EP-IC同样也能改善预后.

3.1.5 靶向治疗: 作为个体化治疗的重点, 基因分子靶向治疗现在也是胃癌腹膜转移治疗的研究热点, 其作为一种新颖的治疗手段在临床上扮演的角色越来越重要, 目前发现与之相关的治疗靶点有血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 抗人表

皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2), 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR), 肝细胞生长因子受体原癌基因, 聚ADP核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PAPER), 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), 胰岛素样生长因子1受体(insulin like growth factor 1 receptor, IGF-1R)等<sup>[53,54]</sup>, 其中一些已经取得了重要的临床研究结果, 如VEGF与胃癌腹膜转移密切相关, Bilgic等<sup>[55]</sup>研究发现血清中VEGF的水平是侵袭性胃癌预后和术前评估的一项重要指标, 治疗中已经发现贝伐单抗能干预这一过程<sup>[56,57]</sup>. 雷莫芦单抗(Ramucirumab)特异性阻断VEGF受体2(VEGF receptor-2, VEGFR2)及下游血管生成相关通路的人源化单克隆抗体, 目前已经受美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市, 其作为一种新的抗体药物, 为癌症患者的治疗带来了巨大的希望<sup>[58]</sup>; 卡妥索单抗(Catumaxomab), 一种抗CD3和上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EPCAM)的小鼠双特异性抗体, 在欧盟获得批准用于治疗EPCAM阳性肿瘤的恶性腹水患者<sup>[12,25]</sup>; 曲妥单抗(Trastuzumab)用于治疗HER2阳性的胃癌患者<sup>[59]</sup>; 近来同样也发现miRNAs参与胃癌腹膜转移的微环境调控, 其众多的调控网络提供了更多的治疗靶点<sup>[60]</sup>. 在胃癌肿瘤的治疗中, 依据肿瘤的分子标志物选择与其相应的靶向药物是重要的研究方向之一, 个体化的合理用药, 才有可能延长患者的生存期, 使其真正受益.

### 3.2 涉及治疗的两个重要评分

3.2.1 以往手术评分: 在腹膜癌的治疗过程中, 除上述讨论的量化标准外, 还必须要考虑到治疗史, 这些以往操作可能破坏了无瘤腹膜的完整性, 增加了后期治疗的难度, 因此在行CRS和IPCH之前, 需评估既往干预的次数和手术的程度, Sugarbaker的团队创建了以往手术评分(previous surgical score, PSS)这一评分体系<sup>[61]</sup>, PSS-0为未行手术治疗或仅作过活检者, PSS-1表示原手术只累及1个区, PSS-2表示以往曾清扫过2-5个区, PSS-3表示以往清扫区域超过5个.

3.2.2 肿瘤细胞减灭完整度评分: 为了对CRS描述的更精确, Sugarbaker报道了肿瘤细胞减灭完整度评分(completeness of cytoreduction score, CCR score), 以此来评定残留肿瘤量, 对胃癌所伴的腹膜肿瘤而言, CCR评分为预测术后生存率的主要指标. CCR-0为术后整个手术视野无肉眼可见的癌瘤结节, CCR-1为术后残留结节<2.5 mm(这种癌结节通常认为能被腹腔化疗穿透), CCR-2为残留癌结节直径2.5 mm-2.5 cm, CCR-3为>2.5 cm的癌结节或腹部及盆腔任何位置不可切除的融合性癌瘤。

3.3 胃癌腹膜转移治疗现状的总结 需要再次强调的是目前针对胃癌并腹膜转移的患者仍没有标准的治疗措施, 近年来虽然在治疗方面有很多新的尝试, 如前述的CRS加POC的新型多模式治疗方式、术中广泛的腹腔灌洗等, 但整体上对胃癌腹膜转移治疗的临床疗效差。在一份Li等<sup>[37]</sup>关于第9届国际腹膜癌大会(2014-10)的报道中, 我们清晰地看到了以下信息: CRS+HIPEC虽然在部分胃癌并腹膜癌的临床实验中展示了一定的优势, 但就晚期胃癌腹膜转移患者还需要开展更多的研究以获得更多的证据, 而对是否开展NIPS联合CRS+HIPEC治疗, 更多的证据也是必须的。不能实施该治疗方式的患者为肿瘤不能完全切除或接近完全切除, 或者由于共存疾病而不可能完全恢复。另外一个不容忽视的问题是, 尽管越来越多的学者注意CRS+HIPEC的优势, 但鉴于该治疗策略的技术复杂性、治疗难度以及患者的特殊性, 其实施仍须遵从学习曲线和经过严格的技术培训, 对PC认识不足或治疗技术有限而不能实施CRS和安全实施POC的机构, 不能开展CRS+HIPEC治疗<sup>[10,15,37]</sup>。Bhagwandin等<sup>[62]</sup>关于CRC+HIPEC治疗后延迟并发症(delayed major complications)的研究中呈现了5.7%(8/136)的发生率, 该文章同时指出目前关于这方面的研究较少, 而进行CRS+HIPEC的患者多远离其居住地, 其术后的治疗同样应引人重视。

#### 4 胃癌腹膜播散的预后及研究展望

相比结直肠癌、胃癌腹膜转移患者在接受CRS和POC治疗后的整体生存率并不乐观, CRS+HIPEC之后的5年生存率为12%-18%<sup>[3,9]</sup>, 对CRS+HIPEC治疗胃癌并腹膜转移的英文

电子数据库进行系统评估发现全面的生存期为7.9 mo(6.1-11.5 mo)。CCR-0/1的患者为15 mo(9.5-43.4 mo), 1年生存率为43%(22%-68%), 5年生存率为13%, 治疗相关的死亡率为4.8%(19/467), 全面的死亡率为21.5%<sup>[63]</sup>。低于阈值的PCI、CCR、PSS评分、术前无腹水、NAC后的病理反应都是决定预后的独立因素。在这些预后因素中, CCR被认为是最重要的<sup>[11]</sup>, 研究<sup>[64]</sup>发现相比单一的化疗, 那些减瘤术不彻底的患者生存率没有显著差别。PCI作为术前最重要量化标准, 目前在各个临床研究中并没有确切的阈值指标, 被报道的有6<sup>[49]</sup>、12<sup>[65]</sup>、13<sup>[11]</sup>、15<sup>[42]</sup>、20<sup>[66]</sup>。

目前国内PC治疗较欧美国家和日本仍有一定的差距, 但众多的病案数提供了强有力的研究潜力, 在充分认识腹膜癌的情况下接受全面的培训来实施CRS, 地区乃至全国数家科研单位及医院的强强联合, 集思广益, 运用循征医学, 制定标准化的临床研究方案, 扩大研究的样本量都显得尤为重要; 通过CRS结合POC的新型综合治疗策略仍需前瞻性、多中心、大样本、标准化的临床研究; NAC、HIPEC、LHIPEC、NIPS、EIPL、EP-IC等需要更有效的化疗药物、更合理的联合化疗方案及更合适的适用条件; 同时更深入的腹膜癌转移的基础及临床研究, 发展和完善新的个体化治疗诊断策略对PC患者来说都是大有裨益的。

#### 5 结论

目前, 乳斑等跨淋巴转移途径的研究深入可为腹膜癌患者提供新的治疗契机; 胃癌腹膜转移的诊断及分期没有单一的金标准, 传统影像学、腹腔镜探查、腹腔灌洗细胞学分析及新技术互相弥补, 综合评判可能会提高诊断的精确性, 新技术逐步取代传统检查方式还需要大量的研究验证。CRS+HIPEC、NIPS+HIPEC、NIPS联合CRS+HIPEC及其他治疗方法的多模式治疗策略的开展、完善和成熟依旧值得我们期待; 而诸如Catumaxomab等分子靶向治疗药物进入临床, 个体化治疗的前景变得越来越明朗。单从胃癌腹膜转移来说, 任何检查手段以及治疗方式改进对提高这类患者的整体生活质量和生存率都是欠缺满意的, 因此胃癌的预防、早期筛检及治疗、更深入的



癌症起病和癌细胞转移机制研究仍旧显得很重要。

## 6 参考文献

- 1 Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29 [PMID: 24399786 DOI: 10.3322/caac.21208]
- 2 Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 353-357 [PMID: 10718807 DOI: 10.1046/j.1365-2168.2000.01358.x]
- 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 Kusamura S, Baratti D, Zaffaroni N, Villa R, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 12-18 [PMID: 21160812 DOI: 10.4251/wjgo.v2.i1.12]
- 5 Yonemura Y, Endo Y, Yamaguchi T, Fujimura T, Obata T, Kawamura T, Nojima N, Miyazaki I, Sasaki T. Mechanisms of the formation of the peritoneal dissemination in gastric cancer. *Int J Oncol* 1996; 8: 795-802 [PMID: 21544429 DOI: 10.3892/ijo.8.4.795]
- 6 Miao ZF, Wang ZN, Zhao TT, Xu YY, Gao J, Miao F, Xu HM. Peritoneal milky spots serve as a hypoxic niche and favor gastric cancer stem/progenitor cell peritoneal dissemination through hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ . *Stem Cells* 2014; 32: 3062-3074 [PMID: 25142304 DOI: 10.1002/stem.1816]
- 7 Bettendorf U. Lymph flow mechanism of the subperitoneal diaphragmatic lymphatics. *Lymphology* 1978; 11: 111-116 [PMID: 745460]
- 8 Yonemura Y, Endou Y, Nojima M, Kawamura T, Fujita H, Kaji M, Ajisaka H, Bandou E, Sasaki T, Yamaguchi T, Harada S, Yamamoto H. A possible role of cytokines in the formation of peritoneal dissemination. *Int J Oncol* 1997; 11: 349-358 [PMID: 21528221 DOI: 10.3892/ijo.11.2.349]
- 9 Yonemura Y, Li Y, Sugarbaker PH, Piso P. Peritoneal metastases. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 695351 [PMID: 23008700 DOI: 10.1155/2012/695351]
- 10 Glockzin G, Piso P. Current status and future directions in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21: 625-633 [PMID: 23021720 DOI: 10.1016/j.soc.2012.07.002]
- 11 Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, Endou Y, Sasaki T. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 602-606 [PMID: 16617004 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.003]
- 12 Montori G, Coccolini F, Ceresoli M, Catena F, Colaizzi N, Poletti E, Ansaloni L. The treatment of peritoneal carcinomatosis in advanced gastric cancer: state of the art. *Int J Surg Oncol* 2014; 2014: 912418 [PMID: 24693422 DOI: 10.1155/2014/912418]
- 13 Yang QM, Bando E, Kawamura T, Tsukiyama G, Nemoto M, Yonemura Y, Furukawa H. The diagnostic value of PET-CT for peritoneal dissemination of abdominal malignancies. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006; 33: 1817-1821 [PMID: 17212117]
- 14 Satoh Y, Ichikawa T, Motosugi U, Kimura K, Sou H, Sano K, Araki T. Diagnosis of peritoneal dissemination: comparison of 18F-FDG PET/CT, diffusion-weighted MRI, and contrast-enhanced MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 447-453 [PMID: 21257899 DOI: 10.2214/ajr.10.4687]
- 15 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]
- 16 Brucher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, Gonzalez-Moreno S, Pelz J, Königsrainer A, Ströhlein M, Levine EA, Morris D, Bartlett D, Glehen O, Garofalo A, Nissan A. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest* 2012; 30: 209-224 [PMID: 22360361 DOI: 10.3109/07357907.2012.654871]
- 17 Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 327-333 [PMID: 19050972 DOI: 10.1245/s10434-008-0234-2]
- 18 Yoon H, Lee DH. New approaches to gastric cancer staging: beyond endoscopic ultrasound, computed tomography and positron emission tomography. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13783-13790 [PMID: 25320516 DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13783]
- 19 Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D'Amico TA, Das P, Denlinger C, Fakih MG, Fuchs CS, Gerdes H, Glasgow RE, Hayman JA, Hofstetter WL, Ilson DH, Keswani RN, Kleinberg LR, Korn WM, Lockhart AC, Meredith K, Mulcahy MF, Orringer MB, Posey JA, Sasson AR, Scott WJ, Strong VE, Varghese TK, Warren G, Washington MK, Willett C, Wright CD, McMillian NR, Sundar H. Gastric cancer, version 2.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 531-546 [PMID: 23667204]
- 20 Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 625-627 [PMID: 16822641 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.015]
- 21 Rausei S, Ruspi L, Mangano A, Lianos GD, Galli F, Boni L, Roukos DH, Dionigi G. Advantages of staging laparoscopy in gastric cancer: they are so obvious that they are not evident. *Future Oncol* 2015; 11: 369-372 [PMID: 25675119 DOI: 10.2217/fon.14.283]
- 22 Chang L, Stefanidis D, Richardson WS, Earle DB, Fanelli RD. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review.

- Surg Endosc* 2009; 23: 231-241 [PMID: 18813972 DOI: 10.1007/s00464-008-0099-2]
- 23 De Andrade JP, Mezhrir JJ. The critical role of peritoneal cytology in the staging of gastric cancer: an evidence-based review. *J Surg Oncol* 2014; 110: 291-297 [PMID: 24850538 DOI: 10.1002/jso.23632]
  - 24 La Torre M, Rossi Del Monte S, Ferri M, Cosenza G, Mercantini P, Ziparo V. Peritoneal washing cytology in gastric cancer. How, when and who will get a benefit? A review. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 43-51 [PMID: 21372769]
  - 25 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]
  - 26 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]
  - 27 Diamond I, Granelli SG, McDonagh AF, Nielsen S, Wilson CB, Jaenicke R. Photodynamic therapy of malignant tumours. *Lancet* 1972; 2: 1175-1177 [PMID: 4117595 DOI: 10.1016/S0140-6736(72)92596-2]
  - 28 Almerie MQ, Gossedge G, Wright KE, Jayne DG. Photodynamic diagnosis for detection of peritoneal carcinomatosis. *J Surg Res* 2015; 195: 175-187 [PMID: 25682189 DOI: 10.1016/j.jss.2015.01.009]
  - 29 Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, Glehen O. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 597-601 [PMID: 16617003 DOI: 10.1016/j.ejso.2006.03.002]
  - 30 Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981; 11: 127-139 [PMID: 7300058 DOI: 10.1007/BF02468883]
  - 31 Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004; 5: 219-228 [PMID: 15050953 DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01425-1]
  - 32 Ishigami H, Kitayama J, Yamaguchi H, Emoto S, Watanabe T. [Multidisciplinary treatment strategy for gastric cancer with peritoneal metastasis]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2013; 40: 1269-1273 [PMID: 24105049]
  - 33 Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2005; 2: 3 [PMID: 15701175 DOI: 10.1186/1477-7800-2-3]
  - 34 Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Miura M, Li Y. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 1131-1138 [PMID: 20933363 DOI: 10.1016/j.ejso.2010.09.006]
  - 35 Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221: 29-42 [PMID: 7826158 DOI: 10.1097/0000658-199501000-00004]
  - 36 Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology* 2000; 58: 96-107 [PMID: 10705236]
  - 37 Li Y, Yu Y, Liu Y. Report on the 9(th) International Congress on Peritoneal Surface Malignancies. *Cancer Biol Med* 2014; 11: 281-284 [PMID: 25610715 DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.04.008]
  - 38 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]
  - 39 Spratt JS, Adcock RA, Muskovich M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256-260 [PMID: 6766084]
  - 40 Hirano M, Yonemura Y, Canbay E, Ichinose M, Togawa T, Matsuda T, Takao N, Mizumoto A. Laparoscopic Diagnosis and Laparoscopic Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei Detected by CT Examination. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 741202 [PMID: 22956941 DOI: 10.1155/2012/741202]
  - 41 Canbay E, Yonemura Y, Brucher B, Baik SH, Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and its evolving role in management of gastric cancer with peritoneal metastases. *Chin J Cancer Res* 2014; 26: 1-3 [PMID: 24653620 DOI: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.06]
  - 42 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]
  - 43 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]
  - 44 Misawa K, Mochizuki Y, Ohashi N, Matsui T, Nakayama H, Tsuboi K, Sakai M, Ito S, Morita S, Kodera Y. A randomized phase III trial exploring the prognostic value of extensive intraoperative peritoneal lavage in addition to standard treatment for resectable advanced gastric cancer: CCOG 1102 study. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 101-103 [PMID: 24287077 DOI: 10.1093/jjco/hyt157]



- 45 Koizumi W, Kim YH, Fujii M, Kim HK, Imamura H, Lee KH, Hara T, Chung HC, Satoh T, Cho JY, Hosaka H, Tsuji A, Takagane A, Inokuchi M, Tanabe K, Okuno T, Ogura M, Yoshida K, Takeuchi M, Nakajima T. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer: a randomized study (START). *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140: 319-328 [PMID: 24366758 DOI: 10.1007/s00432-013-1563-5]
- 46 Oki E, Emi Y, Kusumoto T, Sakaguchi Y, Yamamoto M, Sadanaga N, Shimokawa M, Yamanaka T, Saeki H, Morita M, Takahashi I, Hirabayashi N, Sakai K, Orita H, Aishima S, Kakeji Y, Yamaguchi K, Yoshida K, Baba H, Maehara Y. Phase II study of docetaxel and S-1 (DS) as neoadjuvant chemotherapy for clinical stage III resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2340-2346 [PMID: 24604583 DOI: 10.1245/s10434-014-3594-9]
- 47 Tsuburaya A, Yoshida K, Kobayashi M, Yoshino S, Takahashi M, Takiguchi N, Tanabe K, Takahashi N, Imamura H, Tatsumoto N, Hara A, Nishikawa K, Fukushima R, Nozaki I, Kojima H, Miyashita Y, Oba K, Buyse M, Morita S, Sakamoto J. Sequential paclitaxel followed by tegafur and uracil (UFT) or S-1 versus UFT or S-1 monotherapy as adjuvant chemotherapy for T4a/b gastric cancer (SAMIT): a phase 3 factorial randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 886-893 [PMID: 24954805 DOI: 10.1016/s1470-2045(14)70025-7]
- 48 de Bree E, Tsiatis DD. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: from laboratory bench to bedside. *Recent Results Cancer Res* 2007; 169: 53-73 [PMID: 17506249 DOI: 10.1007/978-3-540-30760-0\_5]
- 49 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]
- 50 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]
- 51 Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, Emoto S, Yamashita H, Watanabe T. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis. *Cancer* 2013; 119: 3354-3358 [PMID: 23798046 DOI: 10.1002/cncr.28204]
- 52 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]
- 53 Schinzari G, Cassano A, Orlandi A, Basso M, Barone C. Targeted therapy in advanced gastric carcinoma: the future is beginning. *Curr Med Chem* 2014; 21: 1026-1038 [PMID: 24304282 DOI: 10.2174/0929867321666131129124054]
- 54 Ngeow J, Tan IB, Choo SP. Targeted therapies in the treatment of gastric cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2011; 7: 224-235 [PMID: 21884434 DOI: 10.1111/j.1743-7563.2011.01407.x]
- 55 Bilgiç CI, Tez M. Serum VEGF levels in gastric cancer patients: correlation with clinicopathological parameters. *Turk J Med Sci* 2015; 45: 112-117 [PMID: 25790539 DOI: 10.3906/sag-1401-154]
- 56 Aoyagi K, Kouhiji K, Miyagi M, Kizaki J, Isobe T, Hashimoto K, Shirouzu K. Molecular targeting therapy using bevacizumab for peritoneal metastasis from gastric cancer. *World J Crit Care Med* 2013; 2: 48-55 [PMID: 24701416 DOI: 10.5492/wjccm.v2.i4.48]
- 57 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]
- 58 Javle M, Smyth EC, Chau I. Ramucirumab: successfully targeting angiogenesis in gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20: 5875-5881 [PMID: 25281695 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-14-1071]
- 59 Imano M, Okuno K. Treatment strategies for gastric cancer patients with peritoneal metastasis. *Surg Today* 2014; 44: 399-404 [PMID: 23677598 DOI: 10.1007/s00595-013-0603-8]
- 60 Zhang Y, Yang P, Wang XF. Microenvironmental regulation of cancer metastasis by miRNAs. *Trends Cell Biol* 2014; 24: 153-160 [PMID: 24125906 DOI: 10.1016/j.tcb.2013.09.007]
- 61 Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 359-374 [PMID: 8849962 DOI: 10.1007/978-1-4613-1247-5\_23]
- 62 Bhagwandin SB, Naffouje S, Salti G. Delayed presentation of major complications in patients undergoing cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy following hospital discharge. *J Surg Oncol* 2015; 111: 324-327 [PMID: 25557653 DOI: 10.1002/jso.23834]
- 63 Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, Schiller D. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011; 104: 692-698 [PMID: 21713780 DOI: 10.1002/jso.22017]
- 64 Yonemura Y, Endo Y, Obata T, Sasaki T. Recent advances in the treatment of peritoneal dissemination of gastrointestinal cancers by nucleoside antimetabolites. *Cancer Sci* 2007; 98: 11-18 [PMID: 17052255 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00350.x]
- 65 Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, François Y, Vignal J, Gilly FN. Cytoreductive surgery and intraperitoneal

- chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004; 139: 20-26 [PMID: 14718269 DOI: 10.1001/archsurg.139.1.20]
- 66 Huang CQ, Yang XJ, Yu Y, Wu HT, Liu Y, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery plus

hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a phase II study from a Chinese center. *PLoS One* 2014; 9: e108509 [PMID: 25259574 DOI: 10.1371/journal.pone.0108509]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



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》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的506位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。