

胃癌腹膜转移发病机制及治疗的研究进展

宾业鸿 胡晓桦

(广西医科大学第一附属医院肿瘤内科,南宁市 530021, E-mail: binyehong717@126.com)

【提要】 胃癌腹膜转移是一类具有特殊生物学行为的肿瘤疾病,该类患者预后差,目前尚缺乏明确有效的治疗模式和方案,全身系统化疗是其主要治疗方法。本文主要就其发病机制以及近年来治疗的研究进展作一综述,以期为该病的治疗提供参考。

【关键词】 胃癌;腹膜转移;发病机制;治疗;综述

【中图分类号】 R 735.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2016)10-1422-05

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2016.10.23

胃癌是一类高度恶性及异质性的肿瘤,在全世界恶性肿瘤中,其发病率居第四位,死亡率居第二位^[1]。腹膜是胃癌常见的转移部位,研究表明,8.0%~13.5%新诊断胃癌患者伴发癌性腹水,而晚期胃癌患者腹膜转移发生率更高达39.0%~43.0%^[2-3]。病情进展到晚期的胃癌患者,尤其腹膜转移致恶性腹水形成者,预后更差。胃癌伴腹膜转移的患者中位生存期仅4~6个月^[2-3],同时恶性腹水可导致肠梗阻、感染、营养不良、肾功能不全等并发症,严重影响患者的生活质量。目前全身化疗仍是国内外指南中治疗胃癌伴腹膜转移的推荐方案,其他方法有手术、腹腔灌注化疗、靶向治疗等,尚缺乏疗效显著的标准治疗方案。针对这一特殊类型胃癌的治疗规范及其治疗策略的优化是当前亟待解决的问题。

1 胃癌腹膜转移的发病机制

胃癌腹膜转移形成机制目前仍未明确,广为接受的理论为“种子-土壤”假说^[4]。其主要机制有:(1)浸润浆膜的胃癌细胞特别是弥漫型胃癌细胞,相互之间黏附能力减弱,更易穿透浆膜层脱落入腹腔;(2)手术过程中不可避免在切缘或者在淋巴管损伤、癌周血管外渗等因素作用下致使肿瘤细胞脱落入腹腔形成复发的“种子”;(3)手术等机械性操作使得腹膜间皮下结缔组织暴露,形成肿瘤细胞种植的“土壤”;(4)脱落进入腹腔的肿瘤细胞移动并黏附至腹膜进而侵袭至皮下结缔组织,随着新生血管形成完成“种植”;(5)创伤后炎性渗出的纤维素在切除部位及受损腹膜表面形成一层基质,捕获脱落的游离肿瘤细胞,从而使之逃脱机体免疫防御机制。大量的种植癌细胞引起腹膜毛细血管通透性增高以及淋巴管阻塞、回流障碍是癌性腹水形成最主要的原因,同时不断脱落游离的癌细胞随着腹水播散也进一步扩大

了转移的范围和加重转移程度。复杂的肿瘤环境及恶性循环的生长模式决定了恶性腹水的难控难治。

2 胃癌腹膜转移的治疗

2.1 全身化疗 全身系统化疗是胃癌腹膜转移的主要治疗方法,通过循环系统可将化疗药物作用于全身各处,并通过血液循环深入肿瘤内部。紫杉、氟尿嘧啶及铂类是目前用于进展期胃癌化疗的3种主要药物。含紫杉类药物如多西紫杉醇、顺铂和亚叶酸钙/5-氟尿嘧啶是美国国家综合癌症网癌症诊疗指南的I类推荐方案,比顺铂联合5-氟尿嘧啶方案具有更高的有效率(分别为37%、25%)可获得更长的生存期(分别为9.2个月、8.6个月)^[5]。替吉奥作为新一代氟尿嘧啶类口服药物,其联合顺铂治疗晚期胃癌的客观有效率为54%,中位总生存期达13个月^[6],已成为东亚人群进展期胃癌新的一线化疗标准药物。奥沙利铂是第三代铂类抗癌药物,与顺铂无交叉耐药,与5-氟尿嘧啶有协同作用,同时血液学毒性反应较顺铂明显减轻,在临床应用较广。Yamagata等^[7]证实癌性腹水中转移灶及癌旁纤维结缔组织富含二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase,DPD),与5-氟尿嘧啶相比,含有DPD酶抑制剂吉美嘧啶的替吉奥在腹腔中具有更高的药物浓度。另两项大型III期研究^[8-9]结果显示,多西他赛联合替吉奥方案或奥沙利铂联合替吉奥方案使组织学弥漫型胃癌患者有最佳的生存获益。因此,多西他赛(docetaxel,DOC)、替吉奥及奥沙利铂作为弥漫型胃癌伴腹膜转移的优选药物,值得进一步深入研究。

2.2 腹腔灌注化疗 由于腹膜-血浆屏障^[10-11]的存在以及腹膜癌素乱的血供状态,系统化疗药物在腹腔内

作者简介:宾业鸿(1979~),男,硕士,主治医师,研究方向:胃肠肿瘤。

通信作者:胡晓桦(1962~),男,硕士,主任医师,研究方向:实体肿瘤, E-mail: gxykdhx@sina.com。

浓度往往较低,无法达到产生有效细胞毒作用的浓度,成为制约传统系统化疗疗效的因素。腹腔灌注化疗作为一种辅助治疗手段,是一种高选择性的区域化疗,可通过提高腹腔内细胞毒药物的浓度,与腹腔散在肿瘤组织和细胞充分接触,从而杀灭微小转移结节。同时,化疗药物不容易通过腹膜-血浆屏障,药物清除速度减慢,不但延长了药物的作用时间,也降低药物的血浆暴露量,减少全身性毒副反应。与全身化疗相比,腹腔灌注化疗用于治疗体能较差且难以耐受强化疗的患者更有优势^[12]。此外,大部分腹腔化疗药物都经门静脉吸收入肝脏,因而能加强对门脉系统中的癌细胞及肝实质的微小转移灶的作用,从而改善治疗效果。

大分子量、水溶性、易溶性及易离子化是影响腹腔灌注疗效的4个重要药物特性^[13-16]。腹腔灌注化疗药物应具备以下特点:(1)药物必须有直接的抗肿瘤活性;(2)有较强的渗透肿瘤组织能力;(3)较低的腹腔通透性及较小的腹膜刺激性;(4)有较好的水溶性及较大的分子量。较慢的腹膜弥散清除速度和持久的抗肿瘤作用,反映了较好的抗癌效果和较低的毒副作用。目前临床上常用的腹腔灌注药物有丝裂霉素、羟基喜树碱类、铂类、氟尿嘧啶类、紫杉类等。

2.2.1 丝裂霉素:丝裂霉素属烷化类抗肿瘤药物,较早应用于肿瘤局部灌注治疗。在胃癌治疗中主要联合其他化疗药物应用于胃癌手术中的热灌洗。其分子量为334,药-时曲线下面积-腹膜/曲线下面积-血浆(area under intraperitoneal concentration-time curve/area under plasma concentration-time curve, AUC-IP/AUC-Plasma)比值约为30,灌洗90 min后约90%的丝裂霉素可被腹膜弥散清除^[17]。一项Meta分析结果显示^[18],局部进展期胃癌患者接受术中腹腔热灌洗治疗有生存获益(OR=0.51,95% CI:0.40,0.65),其中11项临床研究中有8项联合应用了丝裂霉素。但值得注意的是,丝裂霉素对术后伤口恢复的抑制作用可能会增加发生肠穿孔及肠痿的风险^[19]。

2.2.2 羟基喜树碱:羟基喜树碱(hydroxycamptothecine, HCPT)是从植物喜树碱提取出来的生物碱,其抗肿瘤机制主要是抑制拓扑异构酶从而干扰肿瘤细胞DNA复制并引起DNA单链断裂,与其他抗肿瘤药物无交叉耐药,不良反应较轻,对腹水型消化系统恶性肿瘤的疗效显著。周筱秋等^[20]采用单药HCPT腹腔灌注治疗36例卡氏行为状态评分较低的晚期消化肿瘤患者,有效率为39%,平均腹水控制时间为52.8 d,平均生存期为6.3个月。对于老年人等化疗耐受性不佳的患者HCPT不失为一种好的选择。

2.2.3 铂类:铂类是细胞周期非特异性药物,抗癌活性强,抗癌谱较广,仍然是目前胃肠道肿瘤的王牌药物。顺铂是第一代铂类,分子量为300,AUC-IP/AUC-Plasma比值约为10。作为腹灌药物虽然铂类药物药代特点与其他化疗药物相比并无优势,但它与其他药物有较好的协同作用,并且在达41.5℃的环境下用于热灌注其抗癌活性可增长3倍^[21],故适用于腹腔热灌注的联合用药。卡铂为第二代铂类,主要作用机制与顺铂相同,但胃肠道反应较顺铂小,同时不经肾小管分泌,肾毒性明显减小。Miyagi等^[22]通过腹腔灌注和静脉注射两种不同方式对胃癌患者进行卡铂化疗,腹腔灌注患者24 h内腹水中的药物曲线下面积比静脉给药者高17倍,提示卡铂用于腹腔灌注化疗具有可行性。而动物实验结果表明,腹腔灌注顺铂比卡铂能获得更高的肿瘤内药物浓度,但两者的毒性反应相当^[23]。奥沙利铂是第三代铂类,与顺铂无交叉耐药,与DNA的结合速度及稳定性高于顺铂,抑制DNA的作用更强,同时无需水化治疗,心、肾及消化道反应明显减轻,不良反应主要是神经毒性及腹膜刺激症状。张纯等^[24]报告奥沙利铂单药腹腔热灌注(热化)治疗癌性腹水的有效率可达76.9%,单药腹腔化疗(单化)有效率达50%,但热化组中发生急性腹痛高达53.8%,而单化组仅为16.7%,需注意在热环境下药物可能的毒副反应。

2.2.4 5-氟尿嘧啶:5-氟尿嘧啶是胃肠道肿瘤治疗的基石类药物,其作为细胞周期性的代谢类化疗药物,主要针对S期,能阻断核酸代谢,干扰DNA和RNA的合成,同时组织间隙及细胞膜穿透性良好,容易穿透肿瘤表面组织。它的分子量为130,AUC-IP/AUC-Plasma比值可达250,仅通过肝脏代谢,因此其系统毒性不大。有学者报告利用高渗或高分子量的溶剂如3%高渗盐水可显著减缓腹腔灌注5-氟尿嘧啶从腹膜弥散消除的速度,进一步延长药物的作用时间,提高抗癌效率^[25]。

2.2.5 紫杉类:紫杉类药物主要包括紫杉醇(paclitaxel, PTX)及DOC两类,均为抗微管类抗癌药物,通过促进微管蛋白聚合抑制解聚,保持微管蛋白稳定,抑制细胞有丝分裂。它们具有满足腹腔灌注化疗药物基本要素的一些特点:(1)具有较大的分子量(PTX为853.9,DOC为861.9)以及复杂的结构,不易通过腹膜-血浆屏障弥散而被清除,能在腹腔保持较高的药物浓度(AUC-IP/AUC-Plasma:550~1 000)^[11],药力维持达72 h,甚至有研究表明1周内仍可检测到有效的药物浓度^[26]。(2)两药对肿瘤细胞具有直接杀伤作用,该杀伤作用与药物的浓度呈正相关。(3)无静脉给药所引起的肝脏首过效应^[27]。因此,作为晚期胃癌腹腔灌注化疗最有前景的药物,在灌注化疗中紫杉

类药物比5-氟尿嘧啶、顺铂等更具有药代学优势。腹腔灌注紫杉类药物联合替吉奥化疗是目前胃癌伴单纯腹膜转移患者围术期化疗的研究热点,多项II期临床研究^[28-32]结果显示,其有效率为52.0%~71.4%,腹膜细胞学转阴率为62.9%~81.0%,1年生存率为68.0%~70.0%,中位生存期大于20个月,其中转化治疗后可行根治手术患者的中位生存时间达30个月,因而具有良好的治疗前景,尤其联合术中细胞减灭术、术中腹腔热灌注或术后早期腹腔灌注等治疗单纯腹膜转移的胃癌患者时,可进一步改善患者的总生存期^[15,33-36]。朱小鹏等^[37]应用DOC腹腔热灌注治疗老年胃癌伴恶性腹水,总有效率为70%,高于顺铂的47.5% ($P < 0.05$),提示DOC疗效良好,可改善了患者的生活质量。王彬等^[38]观察并比较DOC腹腔灌注联合静脉化疗与单纯静脉化疗两种模式治疗晚期胃癌腹膜转移的效果,结果显示联合化疗组总有效率达66.7%,总生存期为15.2个月,单纯静脉组总有效率为40.0%,总生存期为14.6个月,但两组的治疗效果比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),两组3~4度中性粒细胞减低均不超过33.0%。两种模式均为安全有效的治疗手段。亦有学者尝试DOC联合顺铂腹腔灌注治疗方案,但腹膜灌注相关不良反应如腹痛等的发生率明显升高^[39]。紫杉类药物的患者耐受性及其安全性值得深入探索和研究。

2.3 靶向治疗 胃癌腹膜转移所致腹水除了与肿瘤细胞阻塞淋巴管以及直接破坏内皮细胞造成血管通透性增高有关外,还与各种细胞因子(如血管生成因子、表皮生长因子、白介素、肿瘤坏死因子等)对腹膜肿瘤微环境的影响有关。针对上述细胞因子的靶向治疗是治疗顽固性腹水的新方法。

2.3.1 贝伐单抗:贝伐单抗是一种重组的人源化单克隆抗体,能与血管生成因子特异性结合,阻断其与内皮细胞表面受体fms样酪氨酸激酶和含激酶插入区受体结合,从而抑制肿瘤血管生成的生物学活性。康欢荣等^[40]报告采用热灌注化疗联合贝伐单抗治疗恶性胸腹腔积液的有效率达85.0%,高于单纯热化疗组的57.5% ($P < 0.05$),提示贝伐单抗在腹膜转移瘤治疗中的积极作用。Ninomiya等^[41]将腹腔灌注贝伐单抗应用于胃癌腹膜转移的动物模型中,发现该方法可明显抑制腹膜转移的发生发展,减少恶性腹水的产生,这为胃癌腹膜转移提供了一条新的治疗思路。虽然有关贝伐单抗在胃癌中的应用研究没能确立贝伐单抗在晚期胃癌治疗中的一线地位^[42],但其所获得的较好总有效率及无进展生存期提示应进一步开展有关其适应证的研究。

2.3.2 重组人血管内皮抑制素(恩度):恩度是一种人

源化广谱抗血管生成的分子靶向药物,其抗癌机制主要是抑制肿瘤血管内皮细胞生长,阻止肿瘤新生血管形成,阻断肿瘤的血供。苏安等^[43]观察了恩度联合PTX和卡培他滨方案治疗胃癌腹膜转移的初步疗效,均为静脉给药,结果显示联合恩度组总有效率为58.5%,总生存时间为16.5个月,PTX联合卡培他滨方案分别为41.7%和12.5个月,两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示联合恩度组获得更好的疗效及更长的生存期。陈磊等^[44]报告27例患者腹腔灌注恩度联合DOC治疗胃癌恶性腹水的疗效,其中完全缓解2例,部分缓解15例,疾病控制率达77.8%,中位生存期达7.6个月,患者毒副反应不大,耐受性良好。恩度静脉或腹腔灌注联合化疗治疗胃癌腹水的确切疗效再一次证实了血管靶向药物在癌性腹水治疗中的可行性。

2.3.3 曲妥珠单抗:一项大型多中心III期临床试验证实,人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2,HER-2)阳性的晚期胃癌患者可从联用靶向药物曲妥珠单抗的治疗中得到生存获益^[45]。然而胃癌腹膜转移的病理表现主要以弥漫型为主,其中弥漫型胃癌患者HER-2的阳性率远低于肠型患者,仅为2.9%~6.0%^[46],极大限制了曲妥珠单抗的应用。曲妥珠单抗治疗HER-2阳性的胃癌恶性腹水患者是否具有优势仍需进一步的研究证实。

2.3.4 卡妥素单抗:卡妥素单抗是一种抗上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule,EpCAM)和分化簇3的鼠源化双特异性抗体,通过相应位点特异性地结合EpCAM阳性的上皮细胞、T淋巴细胞以及抗原呈递细胞,最终导致EpCAM阳性细胞的程序死亡。EpCAM分子主要表达于上皮样癌,胃癌腹膜转移患者中EpCAM的阳性率可高达100%,有研究结果显示胃癌腹膜转移灶的EpCAM表达明显强于原发灶^[47]。2009年,欧洲批准了腹腔灌注卡妥素单抗治疗EpCAM阳性上皮源性转移瘤的治疗方案^[48]。

3 小结

晚期胃癌伴腹膜转移是一类预后不良、疗效欠佳的恶性疾病,目前在世界范围内尚缺乏疗效显著的标准治疗,腹膜-血浆屏障是制约其系统化疗疗效的因素。全身系统化疗联合局部腹腔灌注的治疗模式以及不同化疗药物的选择与配伍是目前治疗优化的方向,值得进一步探索。我们期待更多治疗模式的应用以及更多新药的开发,为胃癌腹膜转移治疗带来新的希望。

参 考 文 献

- [1] Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(3): 354-362.
- [2] Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin; a population-based study on incidence, survival and risk factors[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(3): 622-628.
- [3] Maeda H, Kobayashi M, Sakamoto J. Evaluation and treatment of malignant ascites secondary to gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(39): 10 936-10 947.
- [4] Yamamoto M, Baba H, Kakeji Y, et al. Prognostic significance of tumor markers in peritoneal lavage in advanced gastric cancer[J]. *Oncology*, 2004, 67(1): 19-26.
- [5] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer; a report of the V325 Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(31): 4 991-4 997.
- [6] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(3): 215-221.
- [7] Yamagata S, Nakata B, Hirakawa K. Dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine S-1 may be effective against peritoneal dissemination in gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2004, 12(5): 973-978.
- [8] Koizumi W, Kim YH, Fujii M, et al. Addition of docetaxel to S-1 without platinum prolongs survival of patients with advanced gastric cancer; a randomized study (START)[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(2): 319-328.
- [9] Higuchi K, Koizumi W, Yamada YA, et al. Randomized phase III study of S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin for first-line treatment of advanced gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(4-S): 60.
- [10] Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier[J]. *Cancer Treat Res*, 1996, 82: 53-63.
- [11] Hasovits C, Clarke S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intraperitoneal cancer chemotherapeutics[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(4): 203-224.
- [12] Lu Z, Wang J, Wientjes MG, et al. Intraperitoneal therapy for peritoneal cancer[J]. *Future Oncol*, 2010, 6(10): 1 625-1 641.
- [13] Morgan RJ, Doroshow JH, Synold T, et al. Phase I trial of intraperitoneal docetaxel in the treatment of advanced malignancies primarily confined to the peritoneal cavity: dose-limiting toxicity and pharmacokinetics[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(16 Pt 1): 5 896-5 901.
- [14] Kobayashi M, Sakamoto J, Namikawa T, et al. Pharmacokinetic study of paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(9): 1 412-1 415.
- [15] Yonemura Y, Canbay E, Endou Y, et al. Peritoneal cancer treatment[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(5): 623-636.
- [16] Fushida S, Kinoshita J, Yagi Y, et al. Dual anti-cancer effects of weekly intraperitoneal docetaxel in treatment of advanced gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis: a feasibility and pharmacokinetic study[J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(5): 1 305-1 310.
- [17] Fernández-Trigo V, Stuart OA, Stephens AD, et al. Surgically directed chemotherapy: heated intraperitoneal lavage with mitomycin C[J]. *Cancer Treat Res*, 1996, 81: 51-61.
- [18] Xu DZ, Zhan YQ, Sun XW, et al. Meta-analysis of intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(18): 2 727-2 730.
- [19] Glehen O, Osinsky D, Cotte E, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures[J]. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10(8): 863-869.
- [20] 周筱秋, 李慧, 任素蓉, 等. 腹腔灌注羟基喜树碱治疗恶性腹水[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2005, 10(4): 419-420.
- [21] Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures[J]. *Int J Hyperthermia*, 1999, 15(2): 79-107.
- [22] Miyagi Y, Fujiwara K, Kigawa J, et al. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. A comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin--a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study[J]. *Gynecol Oncol*, 2005, 99(3): 591-596.
- [23] Jandial DD, Messer K, Farshchi-Heydari S, et al. Tumor platinum concentration following intraperitoneal administration of cisplatin versus carboplatin in an ovarian cancer model[J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 115(3): 362-366.
- [24] 张纯, 莫汉文, 周建平, 等. 奥沙利铂持续腹腔热灌注治疗癌性腹水的临床研究[J]. *医师进修杂志*, 2005, 28(11): 15-16, 22.
- [25] Pestieau SR, Schnake KJ, Stuart OA, et al. Impact of carrier solutions on pharmacokinetics of intraperitoneal chemotherapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2001, 47(3): 269-276.
- [26] Francis P, Rowinsky E, Schneider J, et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot Study[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(12): 2 961-2 967.

- [27] de Bree E, Theodoropoulos PA, Rosing H, et al. Treatment of ovarian cancer using intraperitoneal chemotherapy with taxanes; from laboratory bench to bedside [J]. *Cancer Treat Rev*, 2006, 32(6): 471-482.
- [28] Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis [J]. *Cancer*, 2013, 119(18): 3354-3358.
- [29] Imano M, Yasuda A, Itoh T, et al. Phase II study of single intraperitoneal chemotherapy followed by systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(12): 2190-2196.
- [30] Fushida S, Kinoshita J, Kaji M, et al. Phase I/II study of intraperitoneal docetaxel plus S-1 for the gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(5): 1265-1272.
- [31] Fujiwara Y, Takiguchi S, Nakajima K, et al. Intraperitoneal docetaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal dissemination [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(1): 38-42.
- [32] Peng YF, Imano M, Itoh T, et al. A phase II trial of perioperative chemotherapy involving a single intraperitoneal administration of paclitaxel followed by sequential S-1 plus intravenous paclitaxel for serosa-positive gastric cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2015, 111(8): 1041-1046.
- [33] Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, et al. 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]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(3): 275-284.
- [34] Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(6): 1575-1581.
- [35] Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies [J]. *Cancer Res*, 1990, 50(18): 5790-5794.
- [36] 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.
- [37] 朱小鹏, 唐 昊, 杨利华. 多西紫杉醇腹腔热灌注化疗治疗老年胃癌并恶性腹水的临床效果 [J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(5): 487-490.
- [38] 王 彬, 聂国庆, 张 超, 等. 经腹腔和静脉应用多西紫杉醇治疗胃癌恶性腹腔积液 [J]. *现代肿瘤医学*, 2012, 20(2): 345-347.
- [39] Feng ZL, Chen LB, Liu ZY, et al. DCF intraperitoneal and intravenous dual chemotherapy regimen for advanced gastric cancer: A feasibility study [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(1): 491-497.
- [40] 康欢荣, 蒋 建, 杜 楠. 腔内热灌注联合贝伐珠单抗治疗恶性胸腹腔积液的疗效观察 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(4): 350-353.
- [41] Ninomiya S, Inomata M, Tajima M, et al. Effect of bevacizumab, a humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor, on peritoneal metastasis of MNK-45P human gastric cancer in mice [J]. *J Surg Res*, 2009, 154(2): 196-202.
- [42] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30): 3968-3976.
- [43] 苏 安, 潘战和, 王 馨, 等. 紫杉醇和卡培他滨联合恩度治疗晚期胃癌腹膜转移的临床观察 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(4): 301-303.
- [44] 陈 磊, 丁德权, 何昌霞. 重组人血管内皮抑素联合多西紫杉醇治疗胃癌恶性腹腔积液的疗效 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2015, 22(10): 1215-1217.
- [45] Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. 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 [J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 687-697.
- [46] Imano M, Satou T, Itoh T, et al. Peritoneal metastatic lesions of gastric cancer exhibit low expression of human epidermal growth factor receptor 2 [J]. *Target Oncol*, 2012, 7(4): 213-216.
- [47] Imano M, Itoh T, Satou T, et al. High expression of epithelial cellular adhesion molecule in peritoneal metastasis of gastric cancer [J]. *Target Oncol*, 2013, 8(4): 231-235.
- [48] Bokemeyer C. Catumaxomab--trifunctional anti-EpCAM antibody used to treat malignant ascites [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2010, 10(8): 1259-1269.

(收稿日期: 2016-05-15 修回日期: 2016-08-16)

● 本刊对关键词标引的要求

为方便读者查找文献, 利于文献检索特别是计算机自动检索, 本刊要求每篇论文需标引 2~5 个关键词。关键词请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表 (MeSH) 内所列的词。如果最新版 MeSH 中尚无相应的词, 处理办法有: (1) 可选用直接相关的几个主题词进行组配。(2) 可根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3) 必要时, 可采用习用的自由词并排列于最后。