

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2020.05.011

· 临床研究 ·

胃癌患者根治术后腹腔灌洗液中CEA mRNA表达的临床意义

谭思怡, 禹丽霞, 魏嘉, 刘芹, 杜娟, 解佳奇, 刘宝瑞, 杨阳(南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤中心, 南京大学临床肿瘤研究所, 江苏 南京 210008)

[摘要] **目的:** 探讨胃癌患者根治术后腹腔冲洗液中CEA mRNA表达情况及其临床意义。**方法:** 回顾性分析了2013年1月至2017年12月在南京大学医学院附属鼓楼医院接受胃癌根治切除术后进行腹腔灌洗液CEA mRNA检测的139名患者的病历资料, 并进行术后常规随访。用RT-PCR检测139胃癌患者根治术后腹腔灌洗液中CEA mRNA表达情况。卡方检验分析腹腔灌洗液中CEA mRNA表达与临床基本特征、组织病理学资料、血液学指标及复发方式之间的关系。采用Logistic单因素及多因素回归分析筛查影响CEA mRNA表达水平的因素。**结果:** 139名患者中44名(31.7%)患者腹腔灌洗液CEA mRNA阳性。分析显示, 胃癌患者腹腔灌洗液CEA mRNA阳性表达与性别、年龄、病理分级、Lauren分型和HER2、EGFR、VEGFR等标记物间均没有明显的关联(均 $P>0.05$), 与病理类型、脉管是否侵犯、局部浸润深度、淋巴结转移程度和临床AJCC分期有明显的关联(均 $P<0.05$)。CEA mRNA阳性患者腹膜复发率明显高于阴性患者($P=0.012$)。Logistic单因素回归分析显示, 印戒细胞癌($P=0.04$, $HR=2.810$, 95% CI: 1.050~7.520)、T分期($P=0.016$, $HR=6.329$, 95% CI: 1.417~28.264)、N分期($P=0.022$, $HR=3.068$, 95% CI: 1.172~8.027)、AJCC分期($P=0.016$, $HR=3.971$, 95% CI: 1.295~12.173)、神经侵犯($P=0.002$, $HR=6.738$, 95% CI: 1.995~22.757)、脉管侵犯($P<0.001$, $HR=16.36$, 95% CI: 3.85~69.512)为胃癌患者腹腔灌洗液CEA mRNA阳性表达的危险因素。Logistic多因素回归分析显示, 经过对其他因素的校正, 脉管侵犯($P<0.001$, $HR=21.314$, 95% CI: 4.21~107.907)为胃癌患者腹腔灌洗液CEA mRNA阳性表达的独立危险因素。**结论:** 胃癌腹腔灌洗液CEA mRNA阳性的患者腹膜复发转移风险高且预后不良, 应考虑包括腹腔局部治疗在内的更加积极的抗肿瘤治疗。

[关键词] 胃癌; 腹腔灌洗液; CEA mRNA; 临床病理特征; 血清肿瘤标记物

[中图分类号] R735.2; R730.7 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2020)05-0541-06

Clinical significance of CEA mRNA expression in peritoneal lavage fluid for patients with gastric cancer after radical surgery

TAN Siyi, YU Lixia, WEI Jia, LIU Qin, DU Juan, XIE Jiaqi, LIU Baorui, YANG Yang (The Comprehensive Cancer Centre of Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University & Clinical Cancer Institute of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression and clinical significance of CEA mRNA in peritoneal lavage fluid for patients with gastric cancer after radical surgery. **Methods:** The clinical data of 139 gastric cancer patients, who underwent peritoneal lavage CEA mRNA detection after radical resection in the Comprehensive Cancer Centre of Drum Tower Hospital from January 2013 to December 2017 were retrospectively analyzed. Routine post-operative follow-up was conducted in all patients. The expression of CEA mRNA in peritoneal lavage fluid after radical resection of 139 gastric cancer patients was detected by RT-PCR. Chi-square test analysis was used to study the relationship between the expression of CEA mRNA in peritoneal lavage fluid and basic clinical features, histopathological data, hematological indicators and the recurrence pattern of GC patients. Logistic univariate and multivariate regression analyses were used to screen the influential factors affecting CEA mRNA expression. **Results:** CEA mRNA was positive in 44 (31.7%) of 139 patients. Analysis showed that there was no significant correlation between CEA mRNA expression and sex, age, pathological grade, Lauren type, HER2, EGFR, VEGFR and Ki67 (all $P>0.05$), but there was significant correlation between CEA mRNA expression and pathological type, vascular invasion, local invasion depth, lymph node metastasis and clinical AJCC stage (all $P<0.05$). The peritoneal recurrence rate of patients with positive CEA mRNA expression was significantly higher than that of patients with negative expression ($P=0.012$). Logistic univariate regression analysis showed that signet ring cell carcinoma ($P=0.04$, $HR=2.810$, 95% CI: 1.050-7.520), T

[基金项目] 南京市科技发展计划项目资助(No.YKK18078)。Project supported by the Science and Technology Development Program of Nanjing City(No.YKK18078)

[作者简介] 谭思怡(1992-),女,硕士生,主要从事肿瘤个体化治疗及精准放疗的研究,E-mail:tansiyinju@163.com

[通信作者] 杨阳(YANG Yang, corresponding author),博士,副主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事消化道肿瘤个体化综合治疗及精准局部治疗相关的基础与临床研究,E-mail: wing_young7@hotmail.com

stage ($P=0.016$, $HR=6.329$, 95% CI: 1.417-28.264), N stage ($P=0.022$, $HR=3.068$, 95% CI: 1.172-8.027), AJCC stage ($P=0.016$, $HR=3.971$, 95% CI: 1.295-12.173), nerve invasion ($P=0.002$, $HR=6.738$, 95% CI: 1.995-22.757) and vascular invasion ($P<0.001$, $HR=16.36$, 95% CI: 3.85-69.512) were risk factors for positive CEA mRNA expression in peritoneal lavage fluid of patients with gastric cancer. Logistic multivariate regression analysis showed that vascular invasion ($P<0.001$, $HR=21.314$, 95% CI: 4.21-107.907) was an independent risk factor for positive CEA expression in peritoneal lavage fluid of gastric cancer patients. **Conclusion:** Gastric cancer patients with positive CEA mRNA in peritoneal lavage fluid have higher risk of peritoneal recurrence or metastasis and poorer prognosis. So, more aggressive anti-tumor treatments including local abdominal cavity treatment should be considered.

[Key words] gastric cancer ; peritoneal lavage fluid; CEA mRNA; clinicopathological characteristics; serum tumor marker

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(5): 541-546. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.05.011]

胃癌是一个具有全球挑战性的健康问题。根据国际癌症研究机构发布的统计数据,胃癌在所有肿瘤中的发病率位于第5位、病死率位于第3位^[1]。目前胃癌的主要治疗方式包括手术、化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等综合治疗^[2],然而即使接受胃癌根治术R0切除的患者,仍有50%患者在术后2年内死亡^[3];其中腹膜转移是胃癌最常见的转移或复发模式,亦是胃癌死亡的主要原因之一^[4]。有研究^[5]认为,腹腔内游离的癌细胞是腹膜转移的先决条件,是影响胃癌预后的独立危险因素之一。腹水中找到脱落癌细胞是目前诊断腹膜转移的金标准,但常规的腹水中癌细胞检查的敏感性较低(5%~15%)^[6]。近年来随着分子生物学技术的迅速发展,使得腹腔灌洗液分子标记物检查成为可能^[7]。已有国内外学者^[8-10]认为腹腔灌洗液CEA mRNA表达与胃癌的复发和复发方式有一定相关性,但研究的样本量均较少。本研究探究胃癌患者根治术后腹腔冲洗液中CEA mRNA表达情况与胃癌患者的临床病理特征和复发方式的关系,为更好地推动胃癌腹膜转移的规范化诊治提供有价值的依据。

1 资料与方法

1.1 病例的选择和标本的收集

回顾性收集了2013年1月至2017年12月在北京大学医学院附属鼓楼医院接受胃癌根治切除术后进行腹腔灌洗液CEA mRNA检测的139名患者,收集临床基本信息、组织病理学资料及血液学指标,包括年龄、性别、组织学分类、组织学分级、临床分期、外周血消化道相关肿瘤标志物,并进行术后常规随访。共有139名术后病理为I-III期的胃癌患者最终纳入本研究。139名患者有完整的临床病理资料,并且腹腔灌洗液检测CEA mRNA前1周采用电化学发光免疫法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)和化学发光免疫法(chemiluminescence analysis, CLIA)进行血清肿瘤标志物检测,术后进行了常规随访。

术中标本收集:胃原发灶及淋巴清扫手术步骤完成后,若腹水多于500 ml则直接收取腹水,若腹

水少于500 ml或者无腹水则用2 000 ml生理盐水依次冲洗双侧膈顶、肝下区、大网膜、双侧结肠旁沟和道格拉斯腔,避免直接冲洗原发病灶,于双侧膈下区、肝下区和道格拉斯腔收集多于500 ml灌洗液。

术后早期标本收集:皮肤常规消毒,铺无菌巾,局部浸润麻醉后,反麦氏点处用套管针刺入腹腔,拔出针芯,接输液皮条腹腔灌注温生理盐水2 000~3 000 ml。患者适当活动后,经超声引导下于右上腹肝肾间隙穿刺进入腹腔,经套管针引流腹腔灌洗液送检。

1.2 RT-PCR法检测腹腔灌洗液CEA mRNA

将腹腔灌洗液以3 000×g离心10 min,去上清,用碱裂解法抽提取RNA,用适量ddH₂O溶解总RNA,用反转录试剂盒对RNA样品进行反转录,参照试剂盒说明书操作。RT-PCR检测CEA mRNA,前向引物为GCAGCAACACACACAAGTT,反向引物为TTCCAGATGCAGAGACTGTGATG, MGB探针为CCAAA TCACGCCAAATAATAACGGGACC。以β-actin作为内参基因。反应条件:加入前向引物、反向引物,各按50℃、2 min, 95℃、10 min, 60℃、1 min的条件扩增,共40个循环。结果分析:当扩增达到阈值时结果判读为CEA mRNA阳性。

1.3 以ECLIA法和CLIA法检测血清肿瘤标志物

于腹腔灌洗液CEA mRNA检测前1周内采集入组患者外周血样,采用ECLIA法检测CA19-9和CA72-4水平,采用CLIA法检测CEA、CA125、CA242、AFP水平。

1.4 随访

所有患者出院后均进行术后或者辅助治疗后随访。常规随访包括每3个月进行胸腹部增强CT检查、常规血液检查、血清肿瘤标志物检测。对于复发转移的患者,经过2位5年以上工作经验的影像科医生判读胸腹平扫+增强CT确诊并明确转移部位。中位随访时间为26个月(范围3~69个月)。

1.5 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行统计分析,患者的基线特征、临床病理特点、复发方式等比较采用卡方检验,采用Graph Pad Prism软件制作Logistic回归分析森林图,采用Logistic回归分析筛查CEA mRNA阳性的影响因

素。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 胃癌患者腹腔灌洗液 CEA mRNA 与临床病理资料的关系

经过筛选最终收集 139 名患者的相关资料(表 1),

其中有男性 101 名、女性 38 名, 中位年龄为 59 岁。139 名患者中 44 名患者(31.7%)腹腔灌洗液 CEA mRNA 检测结果为阳性。分析了患者腹腔灌洗液 CEA mRNA 的检测方法与临床基本特征、临床病理的关系, 结果(表 1)表明, 胃癌患者腹腔灌洗液 CEA mRNA 阳性表达与

表 1 胃癌患者根治术后腹腔灌洗液中 CEA mRNA 阳性与临床病理特征的关系[n(%)]

Tab.1 The correlation between CEA mRNA positivity in peritoneal lavage fluid and clinicopathological characteristics in patients with gastric cancer after radical surgery[n(%)]

Characteristic	N	CEA mRNA (+)	CEA mRNA (-)	P
Age(t/a)				0.300
≥60	69	19(27.5)	50(72.5)	
<60	70	25(35.7)	45(64.3)	
Gender				0.420
Male	101	30(29.7)	71(71.3)	
Female	38	14(36.8)	24(63.2)	
Pathology				0.034
Adenocarcinoma	120	34(28.3)	86(71.7)	
Signet-ring cell Carcinoma	19	10(52.6)	9(47.4)	
Differentiation				0.565
High	26	7(26.9)	19(73.1)	
Low	113	37(32.7)	76(67.3)	
Tumor location				0.142
Cardia	43	11(25.6)	32(74.4)	
Body	49	13(26.5)	36(73.5)	
Antrum	47	20(42.6)	27(57.4)	
Lauren type				0.267
Diffuse	48	19(39.6)	29(60.4)	
Intestinal	53	13(24.5)	40(75.5)	
Mixed	38	12(31.6)	26(68.4)	
Nerve invasion				0.087
+	104	37(35.6)	67(64.4)	
-	35	7(20.0)	28(80.0)	
Vascular invasion				0.020
+	88	34(38.6)	54(61.4)	
-	51	10(19.6)	41(80.4)	
T stage				0.024
1	15	1(6.7)	14(93.3)	
2	9	1(11.1)	8(88.9)	
3	70	22(31.4)	48(68.6)	
4	45	20(44.4)	25(55.6)	
N stage				0.021
0	15	2(13.3)	13(86.7)	
1	22	4(18.2)	18(81.8)	
2	28	6(21.4)	22(78.6)	
3	74	32(43.2)	42(56.8)	
AJCC stage				0.015
I-II	31	4(12.9)	27(87.1)	
III	108	40(37.0)	68(63.0)	
HER2 ⁺				0.064
0	48	21(43.7)	27(56.3)	
1+	46	9(19.6)	37(80.4)	
2+	24	6(25.0)	18(75.0)	
3+	21	8(38.1)	13(61.9)	
EGFR				0.157
0	79	20(25.3)	59(74.7)	
1+	46	17(36.0)	29(63.0)	
2+	11	5(45.5)	6(54.5)	
3+	3	2(66.7)	1(33.3)	
VEGFR				0.658
0	58	17(29.3)	41(70.7)	
1+	58	20(34.5)	38(65.5)	
2+	14	3(21.4)	11(78.6)	
3+	9	4(44.4)	5(55.6)	
Ki67				0.498
<30%	24	9(37.5)	15(62.5)	
≥30%	115	35(30.4)	80(69.6)	

性别、年龄、病理分级、Lauren 分型和 HER2、EGFR、VEGFR、ki67 等标记物均没有明显的关联(均 $P>0.05$), 而与病理类型、脉管是否侵犯、局部浸润深度、淋巴结转移程度和临床 AJCC 分期有明显的关联(均 $P<0.05$)。

2.2 腹腔灌洗液中 CEA mRNA 阳性表达的影响因素

Logistic 单因素回归分析(图 1)显示, 印戒细胞癌 ($P=0.04$, $HR=2.810$, $95\% CI: 1.050\sim7.520$)、T 分期 ($P=0.016$, $HR=6.329$, $95\% CI: 1.417\sim28.264$)、N 分期 ($P=0.022$, $HR=3.068$, $95\% CI: 1.172\sim8.027$)、AJCC 分

期 ($P=0.016$, $HR=3.971$, $95\% CI: 1.295\sim12.173$)、神经侵犯 ($P=0.002$, $HR=6.738$, $95\% CI: 1.995\sim22.757$) 和脉管侵犯 ($P<0.001$, $HR=16.36$, $95\% CI: 3.85\sim69.512$) 为胃癌患者腹腔灌洗液 CEA mRNA 阳性表达的危險影响因素。Logistic 多因素回归分析(图 2)显示, 经过对其他因素的校正, 脉管侵犯 ($P=<0.001$, $HR=21.314$, $95\% CI: 4.21\sim107.907$) 为胃癌患者腹腔灌洗液 CEA mRNA 阳性表达的独立影响因素。

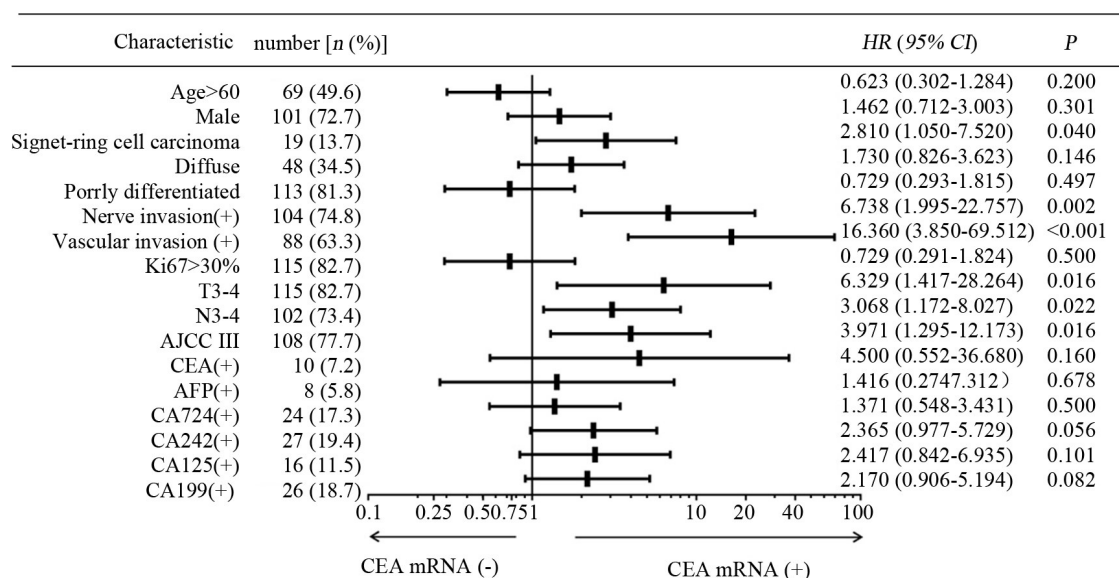


图 1 Logistic 单因素分析 CEA mRNA 表达的影响因素

Fig.1 Logistic univariate analysis of factors influencing CEA mRNA expression

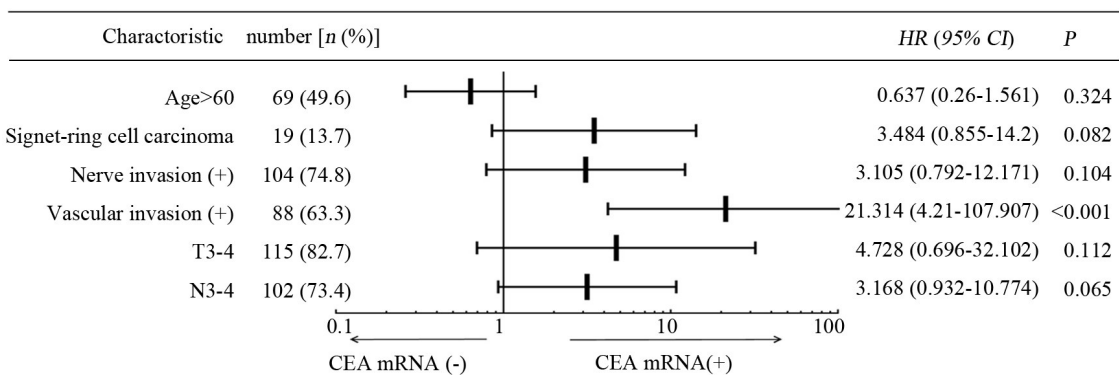


图 2 Logistic 多因素分析 CEA mRNA 表达的影响因素

Fig.2 Logistic multivariate analysis of factors influencing CEA mRNA expression

2.3 两组胃癌患者腹膜复发情况比较

139 名入组患者均进行胃癌 D2 根治术, 达 R0 切除, 术后接受辅助化疗。随访过程中发现, 44 例 CEA mRNA 阳性患者中有 29 例 (65.9%, 29/44) 复发, 阴性患者有 35 例 (36.8%, 35/95) 复发, CEA mRNA 阳性患者较阴性患者复发风险明显增高, 两者差异具有统计学意义 ($P=0.002$)。患者主要以腹膜转移、血行转

移、淋巴结转移方式复发, 其中腹膜转移中, CEA mRNA 阳性患者中 14 例 (48.3%, 14/29)、阴性患者中 13 例 (37.1%, 13/35), 阳性患者较阴性患者腹膜转移率明显增高, 两者差异具有统计学意义 ($P=0.012$)。然而, 胃癌患者腹腔灌洗液 CEA mRNA 阳性表达与淋巴结转移复发 (CEA mRNA 阳性 10 例 vs CEA mRNA 阴性 12 例) 和血行转移 (CEA mRNA 阳性 10

例 vs CEA mRNA 阴性 20 例) 两种术后复发转移方式没有明显关联。

3 讨论

胃癌腹膜转移是胃癌患者常见死亡原因, 确诊为胃癌腹膜转移患者的中位生存期只有 3.1 个月^[5]。目前大多数学者认为腹膜复发或转移的原因主要与腹腔游离癌细胞种植在腹膜上有关。腹膜内游离癌细胞已被证明是无复发生存(PFS)及总生存(OS)的独立预后因素, 胃癌患者腹腔游离癌细胞阳性可作为IV期胃癌的独立诊断指标^[6, 11]。因此寻找一种简单准确的生物分子标记物预测腹腔游离癌细胞是一个亟待解决的问题。CEA mRNA 几乎只存在于肿瘤细胞内, 在腹水中检测到 CEA mRNA 可提示腹水中存在能表达 CEA mRNA 的肿瘤细胞。一项荟萃分析^[12]显示, 胃癌根治术后腹腔灌洗液 CEA mRNA 检测的敏感性为 82%、特异性为 82%。KODERA 等^[13]采用了 RT-PCR 方法检测胃癌腹腔冲洗液中 CEA mRNA, 其敏感性和特异性分别为 77% 和 94%。因此本研究采用 RT-PCR 技术检测了 139 名中国胃癌根治术后患者。其中 44 名患者 (31.7%, 44/139) 腹腔灌洗液 CEA mRNA 检测结果为阳性。本研究发现腹腔灌洗液 CEA mRNA 阳性与病理类型、脉管是否侵犯、T 分期、N 分期和临床 AJCC 分期有明显的关联, 提示游离癌细胞可能参与胃癌的发生发展和转移的整个过程。

表 2 139 例胃癌腔灌洗液中 CEA mRNA 阳性表达与复发方式的关系 (n)

Tab. 2 The relationship between positive CEA mRNA expression in peritoneal lavage fluid and recurrence pattern in 139 GC patients (n)

Relapse pattern	CEA mRNA expression			P
	N	+	-	
peritoneum	+	27	14	0.012
	-	112	30	
lymphonodus	+	22	10	0.129
	-	117	34	
Blood type transfer	+	30	10	0.823
	-	109	34	

目前胃癌腹膜腔转移形成的机制尚未完全阐明, 较为广泛接受的理论是种子-土壤学说^[14], 其具体过程: (1) 肿瘤细胞从原发肿瘤位置脱离; (2) 游离肿瘤细胞附着于腹膜间皮细胞, 在转化生长因子- β (transforming growth factor- β TGF- β) 等作用下间皮细胞回缩暴露基底膜, 肿瘤细胞附着于基底膜; 游离肿瘤细胞亦可种植于腹膜特有的淋巴孔和乳斑区; (3) 血管的再生和间质组织形成使得肿瘤细胞在局

部增殖, 从而腹膜转移形成^[15-16]。本研究与 TAMURA 等^[17]的前瞻性研究、TOKUDA 等^[8]的回顾性研究及国内学者^[18]研究发现一致, 单因素发现印戒细胞癌、T 分期、N 分期、AJCC 分期、神经侵犯、脉管侵犯为胃癌患者腹腔灌洗液 CEA mRNA 阳性表达的危险影响因素。本研究多因素分析中对其他因素的校正, 发现脉管侵犯为胃癌患者腹腔灌洗液 CEA mRNA 阳性表达的独立影响因素, 提示脉管侵犯、淋巴结侵犯不仅促进游离肿瘤细胞种植于腹膜形成腹膜转移, 亦在发病初期促进游离肿瘤细胞的形成。

腹膜转移是胃癌复发或转移的最常见模式, 但目前尚无针对腹膜转移的有效治疗。考虑全身化疗对腹膜转移的作用有限, 腹腔局部化疗正在被人们探究。腹腔局部化疗的优点是提高了腹膜局部抗癌药物浓度, 使腹膜沉积物和游离癌细胞直接暴露于这些药物, 且减少了全身反应^[19-20]。鼓楼医院肿瘤中心随机对照研究 III 期胃癌根治术后接受化疗联合腹腔灌注化疗结果显示, 腹腔灌洗液中 CEA mRNA 阳性与阴性患者的 1 年 PFS 率分别为 53% 和 88% ($P < 0.01$), 腹腔灌洗液阳性的患者在接受包括腹腔灌注化疗在内的多途径治疗相比传统全身系统化疗能提高 1 年无复发生存率, 改善预后。本研究发现 CEA mRNA 阳性患者 44 人中有 29 人 (65.9%, 29/44) 复发, 较阴性患者复发风险明显增高。CEA mRNA 阳性患者中 14 人 (48.3%, 14/29)、阴性患者中 13 人 (37.1%, 13/35) 发生腹膜转移, 两者差异具有统计学意义 ($P = 0.012$)。然而, 胃癌患者腹腔灌洗液 CEA mRNA 阳性表达与淋巴结转移复发和血行转移两种术后复发转移方式没有明显关联。提示针对胃癌患者联合腹腔灌注化疗能明显改善患者预后可能主要在于局部灌注化疗降低了患者腹膜复发率, 从而改善患者预后。

目前腹腔灌洗液 CEA mRNA 的检测主要用于预测腹膜转移的筛查, 本研究探究了患者腹腔冲洗液中 CEA mRNA 表达情况与复发方式关系, 推荐 CEA mRNA 表达可作为全身化疗是否联合腹腔灌注化疗的一项新的诊疗指标, 且推荐病理为印戒细胞癌、有脉管侵犯、TNM 分期晚的患者常规行腹腔灌洗液 CEA mRNA 的检测。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA: A Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21332.
- [2] ORDITURA M, GALIZIA G, SFORZA V, et al. Treatment of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(7): 1635-1649. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1635.
- [3] RAJDEV L. Treatment options for surgically resectable gastric cancer

- [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2010, 11(1/2): 14-23. DOI:10.1007/s11864-010-0117-1.
- [4] 李正荣, 李道江, 揭志刚. 胃癌腹膜转移诊治的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(23): 3653-3662. DOI:10.11569/wcjd.v23.i23.3653.
- [5] WEI J, WU N D, LIU B R. Regional but fatal: Intraperitoneal metastasis in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(33): 7478-7485. DOI:10.3748/wjg.v22.i33.7478.
- [6] CHAE H D. Role of genetic detection in peritoneal washes with gastric carcinoma: The past, present and future[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(3): 289-296. DOI:10.4251/wjgo.v8.i3.289.
- [7] CHAE H D. Role of genetic detection in peritoneal washes with gastric carcinoma: The past, present and future[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(3): 289-296. DOI:10.4251/wjgo.v8.i3.289.
- [8] TOKUDA K, NATSUGOE S, NAKAJO A, et al. Clinical significance of CEA-mRNA expression in peritoneal lavage fluid from patients with gastric cancer[J]. *Int J Mol Med*, 2003, 11(1): 79-84.
- [9] WANG J Y, LIN S R, LU C Y, et al. Gastric cancer cell detection in peritoneal lavage: RT-PCR for carcinoembryonic antigen transcripts versus the combined cytology with peritoneal carcinoembryonic antigen levels[J]. *Cancer Lett*, 2005, 223(1): 129-135. DOI:10.1016/j.canlet.2004.09.031.
- [10] KATSURAGI K, YASHIRO M, SAWADA T, et al. Prognostic impact of PCR-based identification of isolated tumour cells in the peritoneal lavage fluid of gastric cancer patients who underwent a curative R0 resection[J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(4): 550-556. DOI:10.1038/sj.bjc.6603909.
- [11] LISIECKI R, KRUSZWICKA M, SPYCHAŁA A, et al. Prognostic significance, diagnosis and treatment in patients with gastric cancer and positive peritoneal washings. A review of the literature[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2017, 22(6): 434-440. DOI: 10.1016/j.rpor.2017.08.004.
- [12] XIAO Y, ZHANG J, HE X, et al. Diagnostic values of carcinoembryonic antigen in predicting peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Ir J Med Sci*, 2014, 183(4): 557-564. DOI:10.1007/s11845-013-1051-6.
- [13] KODERA Y, YAMAMURA Y, SHIMIZU Y, et al. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection[J]. *J Surg Oncol*, 1999, 72(2): 60-64; discussion 64-5. DOI:10.1002/(sici)1096-9098(199910)72:2<60::aid-jso3>3.0.co;2-1.
- [14] MIKUŁA-PIETRASIK J, URUSKI P, TYKARSKI A, et al. The peritoneal “soil” for a cancerous “seed”: a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(3): 509-525. DOI: 10.1007/s00018-017-2663-1.
- [15] 季加孚, 沈琳, 徐惠绵, 等. 胃癌腹膜转移防治中国专家共识[J]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2017, 11(5): 289-297. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2017.05.001.
- [16] LISIECKI R, KRUSZWICKA M, SPYCHAŁA A, et al. Prognostic significance, diagnosis and treatment in patients with gastric cancer and positive peritoneal washings. A review of the literature[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2017, 22(6): 434-440. DOI: 10.1016/j.rpor.2017.08.004.
- [17] TAMURA N, IINUMA H, TAKADA T. Prospective study of the quantitative carcinoembryonic antigen and cytokeratin 20 mRNA detection in peritoneal washes to predict peritoneal recurrence in gastric carcinoma patients[J]. *Oncol Rep*, 2007, 17(3): 667-672.
- [18] ZHANG Y S, XU J, LUO G H, et al. Detection of carcinoembryonic antigen mRNA in peritoneal washes from gastric cancer patients and its clinical significance[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(9): 1408-1411. DOI:10.3748/wjg.v12.i9.1408.
- [19] KOBAYASHI D, KODERA Y. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(Suppl 1): 111-121. DOI:10.1007/s10120-016-0662-9.
- [20] KONO K, YONG W P, OKAYAMA H, et al. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal disease: experience from Singapore and Japan[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(Suppl 1): 122-127. DOI:10.1007/s10120-016-0660-y.

[收稿日期] 2019-12-22

[修回日期] 2020-04-17

[本文编辑] 黄静怡