

胃癌卵巢转移诊断和治疗中国专家共识 (2021 版)

程向东, 季加孚, 朱正纲, 徐惠绵, 梁 寒, 陈 凜, 孙益红, 胡 祥, 曹 晖,
薛英威, 徐泽宽, 叶颖江, 白春梅, 田艳涛, 徐大志, 蔡世荣, 韩方海, 郑志超,
陈路川, 李国立, 党诚学, 陶凯雄, 周岩冰

中国抗癌协会胃癌专业委员会

《胃癌卵巢转移诊断和治疗中国专家共识(2021 版)》编写委员会

摘 要: 胃癌卵巢转移预后差, 是女性胃癌患者治疗失败的重要原因。但目前胃癌卵巢转移机制尚不明确, 病情复杂, 单一治疗方式往往难以获得理想的效果。本指南由中国抗癌协会胃癌专业委员会发起, 联合多学科专家, 对胃癌卵巢转移进行分类管理, 制定个体化、精准化治疗策略, 进而指导临床实践, 改善患者生存。

关键词: 胃癌; 卵巢转移; 分型; 多学科综合治疗

中图分类号: R735.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2022)02-0081-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.02.A001

The Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ovarian Metastasis from Gastric Cancer, 2021

CHENG Xiang-dong, JI Jia-fu, ZHU Zheng-gang, XU Hui-mian, LIANG Han,
CHEN Lin, SUN Yi-hong, HU Xiang, CAO Hui, XUE Ying-wei, XU Ze-kuan,
YE Ying-jiang, BAI Chun-mei, TIAN Yan-tao, XU Da-zhi, CAI Shi-rong,
HAN Fang-hai, ZHENG Zhi-chao, CHEN Lu-chuan, LI Guo-li, DANG Cheng-xue,
TAO Kai-xiong, ZHOU Yan-bing

China Anti-Cancer Association Experts Committee on Gastric Cancer

Writing Committee of the Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ovarian Metastasis from Gastric Cancer(2021)

Abstract: The prognosis of ovarian metastasis from gastric cancer is poor and also an important reason for the treatment failure of female patients. However, the mechanism of ovarian metastasis from gastric cancer is not clear, and the disease is complex. In 2021, under the leadership of the China Anti-Cancer Association Experts Committee on Gastric Cancer, a multidisciplinary expert consensus was established. The consensus will classify and manage ovarian metastasis from gastric cancer and develop individualized and precise treatment strategies to guide clinical practice and improve the survival.

Key words: stomach neoplasms; ovarian metastasis; classification; multiple disciplinary treatment

卵巢转移性肿瘤约占卵巢恶性肿瘤的 10%~25%^[1-2], 其中胃是最常见的原发部位, 包括胃癌同时性卵巢转移及胃癌术后的异时性卵巢转移。文献报道胃癌卵巢转移的发生率为 0.3%~6.7%, 部分尸检研究报道的发生率高达 33.0%~43.6%^[3-6]。胃癌卵巢转移的预后较其他消化道来源的卵巢转移性肿瘤要差, 中位生存时间仅 7~14 个月^[7], 是导致女性胃

癌治疗失败的主要原因之一。然而, 胃癌卵巢转移目前尚无可以遵循的共识或指南。

胃癌卵巢转移病情复杂, 单一治疗方式往往难以获得理想的效果, 系统的综合治疗需要多个学科之间的密切配合, 以制定最适合的个体化治疗方案, 从而获得最佳的治疗效果。为进一步提高我国胃癌卵巢转移的诊断和治疗水平, 中国抗癌协会胃癌专业委员会组织国内相关领域专家进行讨论, 制定本专家共识。

收稿日期: 2021-10-18

通信作者: 程向东, E-mail: abdsurg@163.com

本共识适用于胃癌同时性卵巢转移的患者。

本文推荐度评定：高， $\geq 90\%$ ；中， $75\% \sim 90\%$ ；低， $50\% \sim 75\%$ 。

1 胃癌卵巢转移机制

胃癌卵巢转移可能机制包括胃癌经逆行性淋巴途径转移、血行转移以及种植性转移^[8-9]。胃癌细胞通过腹膜后淋巴结逆行性淋巴途径转移，目前被认为是胃癌卵巢转移性肿瘤形成的主要机制。卵巢是一个盆腔内富含淋巴管网的器官，胃正常的淋巴回流受阻时，胃癌细胞可通过淋巴逆流进入腹膜后淋巴结和盆腔淋巴结转移入卵巢内^[10]。胃癌卵巢转移好发于绝经前妇女，部分学者认为具有 ER/PR 活性的胃癌细胞通过“胃-卵巢轴”对具有较高雌孕激素水平的卵巢具有一定的趋向性^[11-12]。另外，继发于胃癌的卵巢肿瘤多为双侧卵巢转移，肿瘤主要侵及卵巢间质的特性都支持胃癌细胞通过血行转移形成卵巢转移瘤。腹腔种植性转移既往被认为是主要的转移方式^[13]，然而卵巢转移瘤表面是光滑完整的，且存在一部分不伴腹腔种植病灶及胃癌仅累及黏膜层和黏膜下层的胃癌卵巢转移患者，腹腔种植转移学说难以解释。目前认为，三种转移途径并非孤立存在，可能是多种转移途径的结合，尤其对于进展期胃癌，可能是多种转移机制共同作用形成卵巢转移。

2 胃癌卵巢转移的诊断

2.1 血清学诊断

目前临床常用的监测胃癌卵巢转移肿瘤的标志物有癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 724(CA724)、糖类抗原 125(CA125)等^[14]。有报道发现联合检测 CEA、CA199 和 CA125 在胃癌卵巢转移的诊断中显示良好的临床价值(表 1)^[15]。如果胃癌患者在短期内出现 CA125 快速升高 (>35 U/mL)，

表 1 癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)及 CA125/CEA 诊断胃癌卵巢转移的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和准确率(%)

血清标志物	灵敏度	特异度	准确率	阳性预测值	阴性预测值
CEA	73.1	78.3	73.7	96.2	27.7
CA125	35.7	82.6	41.2	94.0	14.4
CA125/CEA	82.3	60.9	79.8	94.1	31.1

则应该高度怀疑卵巢转移，并进行更加完善的相关检查^[16]。此外 CA125/CEA 比值也有助于辅助诊断胃癌卵巢转移^[2]。

2.2 影像学诊断

增强 CT 能较清晰地显示卵巢病变的大小和范围，结合胃部肿瘤的评估，是首选的影像学检查方法。增强 MRI 软组织分辨率高，对于判断盆腔肿块的起源和性质要优于增强 CT。经阴道超声(含多普勒超声)可较准确地判断生理性卵泡结构以及肿瘤囊性结构，可辅助明确卵巢转移灶^[17-22]。由于 PET/CT 显示胃癌卵巢转移存在较高的假阴性率和假阳性率(特别是绝经前妇女)，且卵巢转移瘤与原发卵巢肿瘤表现有重叠，不推荐将 PET/CT 作为疑似胃癌卵巢转移的常规检查^[22-24]。PET/CT 主要用于评估全身转移情况，发现其他部位的转移病灶，监测术后复发及转移等^[25]。

推荐意见：诊断胃癌卵巢转移推荐的影像检查手段是增强 CT 和增强 MRI。PET/CT 可以评估全身转移情况，使临床分期更加准确。

推荐度：高

2.3 诊断性腹腔镜探查

影像学诊断胃癌合并卵巢转移的患者，出现腹膜转移的概率高达 $78\% \sim 83\%$ ^[26-27]，对于有转化治疗可能的患者，建议常规进行腹腔镜探查^[28]。其意义在于不仅可以明确卵巢转移的情况，又可同时评估腹膜种植转移的范围。对于肿瘤过大，严重腹腔粘连，有明显出血倾向或心肺功能不能耐受 CO₂ 气腹等腹腔镜操作禁忌证者，则不建议进行诊断性腹腔镜检查。

推荐意见：推荐腹腔镜探查，联合脱落细胞检测，评估腹膜转移情况。

推荐度：高

2.4 胃癌卵巢转移的病理诊断

胃癌卵巢转移灶病理类型常与胃原发癌相同，主要为低分化腺癌和印戒细胞癌，还可以出现其他各种形态结构，包括腺样、小管状、小梁状、巢状、片状细胞和肠型腺体。卵巢转移瘤术后病理中，印戒细胞癌所占比例较胃癌原发灶中所占比例高，提示胃癌卵巢转移后恶性程度有所提高^[29]。鉴别卵巢原发或转移性肿瘤对分期、治疗及预后评估有重大意义。需结合临床、组织学特点并借助相关免疫组化检测。目前，病理常用的免疫组化标记包括 CK7、CK20、

Villin、MUC5A、MUC1、MUC2、MUC6、PAX8 等。原发性卵巢癌中 CK7、PAX8 几乎都是阳性 (90%~100%), 而 CK20 通常是阴性的; 而胃癌卵巢转移时 CK7 和 CK20 均为阳性^[8,30]。同时推荐胃癌治疗相关的免疫组化或分子检测等项目, 如 HER2、MSI/MMR 和 PD-1/PD-L1 等。

3 胃癌卵巢转移临床分型

影响胃癌卵巢转移预后的因素除胃癌原发灶特征外, 是否合并腹膜转移、卵巢转移灶大小、腹腔积液量以及其他脏器转移情况同样重要^[14,31-33]。综合现有的一些研究和专家推荐意见, 以原发灶及转移灶的可切除性为基础, 本共识提出一种新的胃癌卵巢转移临床分型体系: C-GCOM 分型 (Chinese classification of gastric cancer with ovarian metastasis)。

I 型(可切除型):

卵巢转移同时符合以下条件:

原发灶: 胃壁浸润深度 $\leq T_4$, 区域淋巴结可切除 (D_2 或 D_{2+} , 不包括 Bulky N_2)。

转移灶: 不合并腹腔积液、腹膜转移或脱落细胞学阳性, 不伴有其他脏器转移。

I a 型: 胃原发灶局限于黏膜层或黏膜下层 (T_1), 卵巢转移瘤任意大小。

I b 型: 胃原发灶侵犯肌层及以上 ($\geq T_2$), 卵巢转移瘤最大径 < 5 cm。

I c 型: 胃原发灶侵犯肌层及以上 ($\geq T_2$), 卵巢转移瘤最大径 ≥ 5 cm。

II 型(潜在可切除型):

卵巢转移至少合并以下一项:

原发灶: 胃壁浸润深度 T_{4b} , 和/或淋巴结 Bulky N_2 。

转移灶: 脱落细胞学阳性 (CY+), 和/或局限腹膜转移 (PCI 评分 ≤ 6), 和/或其他单个脏器局限转移 (包括局限的 16a2/b1 区淋巴结)。

II a 型: 卵巢转移瘤最大径 < 5 cm, 不伴有合并中大量腹腔积液及卵巢转移瘤所致症状。

II b 型: 卵巢转移瘤最大径 ≥ 5 cm, 或者合并中大量腹腔积液或卵巢转移瘤所致症状。

III 型(不可切除型):

卵巢转移至少合并以下一项:

原发灶: 肿瘤外侵严重, 与周围正常组织无法分

离或包绕大血管; 区域淋巴结转移固定、融合成团, 或转移淋巴结不在手术可清扫范围内。

转移灶: 局限腹膜转移 (PCI 评分 ≤ 6), 伴其他脏器广泛转移, 或弥漫性腹膜转移 (PCI 评分 > 6), 伴或不伴其他脏器转移。

III a 型: 卵巢转移瘤最大径 < 5 cm, 不伴有合并中大量腹腔积液及卵巢转移瘤所致症状。

III b 型: 卵巢转移瘤最大径 ≥ 5 cm, 或者合并中大量腹腔积液或卵巢转移瘤所致症状。

4 胃癌卵巢转移初次诊治流程图

胃癌卵巢转移初次诊治患者, 经 MDT 评估, 分为 I 型(可切除型)、II 型(潜在可切除型)和 III 型(不可切除型), 从而制定个体化、精准化治疗策略(图 1)。

5 不同临床分型胃癌卵巢转移综合治疗

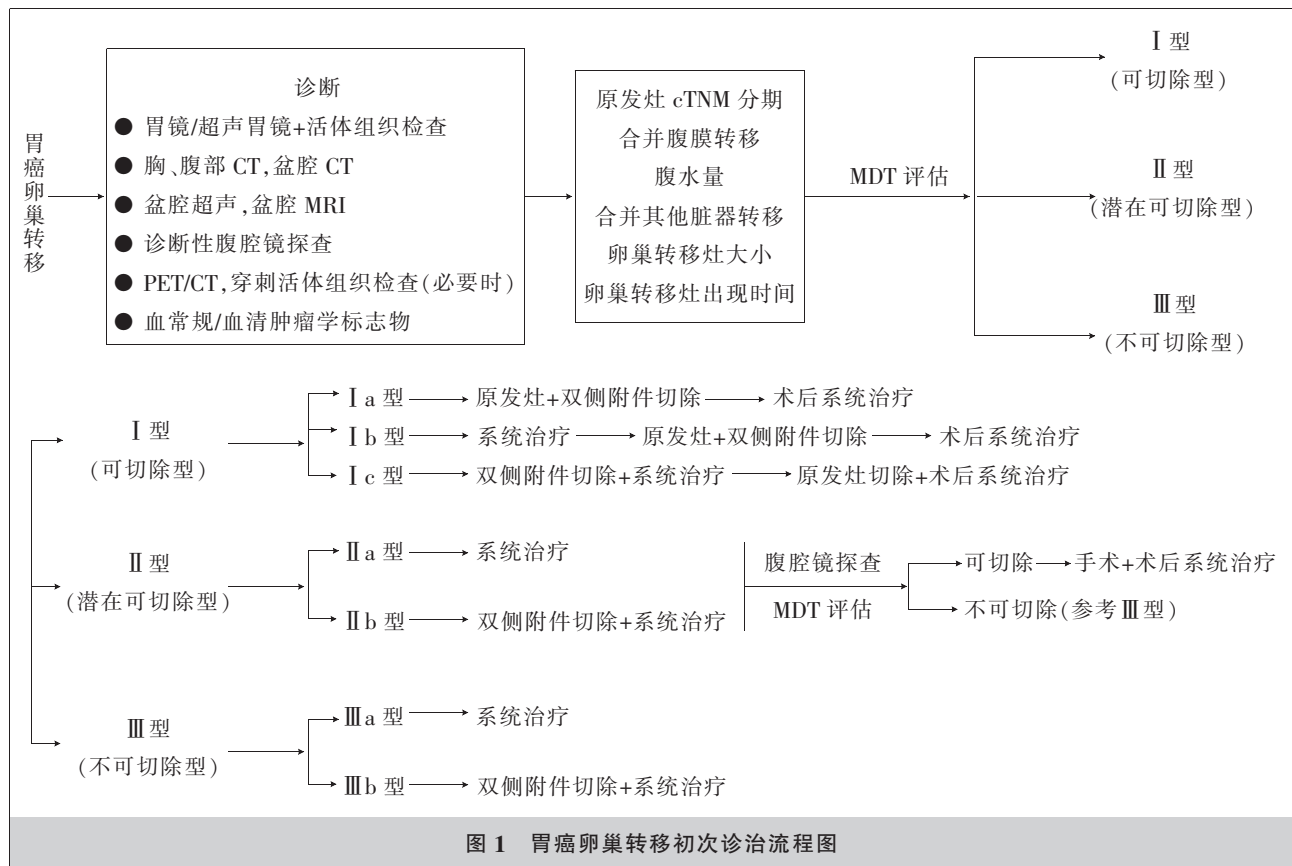
I 型(可切除型): 对于胃癌合并单纯的卵巢转移发生的概率约为 17%~25%, 经过充分的影像学检查及诊断性腹腔镜探查, 以及 MDT 综合评估, 若胃原发灶局限于黏膜层或黏膜下层 (T_1), 卵巢转移瘤任意大小, 可选择胃原发灶和附件切除, 术后予系统治疗。若胃原发灶侵犯肌层及以上 ($\geq T_2$), 当卵巢转移瘤最大径 < 5 cm 时, 可选择系统治疗后行胃原发灶和附件切除; 当卵巢转移瘤最大径 ≥ 5 cm 时, 在系统治疗前可考虑先行附件切除。胃原发灶手术切除标准: 胃癌根治术+ D_2 淋巴结清扫。卵巢转移瘤手术切除范围: 双侧附件, 对于单侧卵巢转移的患者, 由于胃癌多为双侧卵巢转移, 对于年轻患者, 建议行对侧卵巢活检, 若无明显肿瘤依据, 可考虑保留对侧卵巢; 其他情况则建议行预防性切除对侧卵巢。

来源于胃的卵巢转移瘤, 系统治疗方案可参照晚期胃癌方案^[34-40]。研究表明^[27], 腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 联合术后化疗能改善胃癌卵巢转移患者的生存, 因此 HIPEC 也是可供选择的方案之一。

推荐意见: 胃癌卵巢转移 I 型患者, 可采用系统治疗联合原发灶和转移灶切除的治疗模式。

推荐度: 高

II 型(潜在可切除型): 胃癌同时性卵巢转移腹膜播散率达到 83.2%, 而异时性卵巢转移的腹膜播



散率达 78%。经过充分的影像学检查,诊断性腹腔镜探查以及 MDT 综合评估,对于卵巢转移合并脱落细胞学阳性(CY+)或局限腹膜转移(PCI 评分 ≤ 6),和/或其他单个脏器局限转移(包括局限的 16a2/b1 区淋巴结),可考虑行转化治疗。转化治疗的方案选择以联合化疗为主,不宜选用单药治疗。参考晚期胃癌的经验,三药或两药联合化疗均可选择。但是目前尚无证据支持通过增加化疗药物及强度来提高疗效,三药或两药需要结合患者体力状态及耐受性进行选择。随着分子靶向药物和免疫检查点抑制剂的进展,化疗联合抗 HER2 治疗具有较高的病理缓解率;化疗联合抗血管靶向药具有较高的手术转化率和 R0 切除率;化疗联合免疫检查点抑制剂使得疾病缓解率得到提升,这些均提示联合治疗具备应用于转化治疗的前景,值得进一步探索^[41-45]。联合化疗建议 3~6 个月,在肿瘤充分控制的前提下再进行手术^[43,46-47],每 2~3 个周期可进行 1 次综合评估,包括治疗疗效、患者体力状态以及手术达到 R0 切除的可能性。手术介入的时机应选择在化疗有效、且尚未出现耐药时进行。对于伴有腹膜转移、中大量腹腔积

液的患者,腹腔化疗或 HIPEC 存在一定的优势^[27,48-49]。对于较大的卵巢转移瘤(≥ 5 cm),或者合并有中大量腹腔积液或明显症状的,在系统治疗前可考虑先行附件切除。

经过全身和局部治疗后,MDT 综合讨论,对原发灶和转移灶控制良好的,建议行第二次诊断性腹腔镜探查,若胃原发灶可切除,腹膜转移病灶局限的,可考虑行手术切除。手术范围及标准:对于腹膜转移病灶局限瘢痕化的,建议行多点活检或腹膜病灶切除。胃原发灶手术切除标准:胃癌根治术+D₂ 淋巴结清扫。其他单个脏器局限转移病灶的手术切除:如肝转移瘤切除或射频,腹膜后淋巴结(16a2/b1)切除等。

即使达到完全的减瘤手术,术后仍有较高的复发转移风险。因此,对于可手术的胃癌卵巢转移患者,术后的系统治疗应当借鉴晚期胃癌的治疗模式。

推荐意见:胃癌卵巢转移 II 型患者,通过 MDT 综合评估,有 R0 手术切除可能性的,建议行转化治疗。

推荐度:高

III 型(不可切除型):胃癌卵巢转移合并弥漫性

腹膜转移或其他脏器广泛转移,预后较差。该类患者治疗重点为姑息化疗改善症状延长生命,按照晚期胃癌患者的标准治疗。靶向治疗方面,若患者 HER2 阳性,可联合抗 HER2 靶向治疗。目前免疫治疗在晚期胃癌中获得显著进展,如免疫检查点抑制剂 PD-1/PD-L1 抗体等,生物学标志物的检测有助于正确筛选合适的患者^[44-45,50-54]。对于一般情况较好的患者,如卵巢转移瘤较大(≥ 5 cm),或者合并有中大量腹腔积液或明显症状的,卵巢转移瘤非融合固定的情况下,在系统治疗前可考虑先行附件切除。当出现穿孔、梗阻、出血等急诊情况时,可行姑息性手术以缓解症状。

推荐意见:胃癌卵巢转移Ⅲ型患者,以姑息性治疗为主,鼓励参加相关的临床研究。

推荐度:高

6 胃癌卵巢转移随访

胃癌卵巢转移患者治疗期结束后,需按时随访,2年内每3个月1次,2~5年每半年1次,5年后每年1次(表2)。

表2 胃癌卵巢转移随访方法

检查项目	间隔时间
病史、体格检查、营养状况评估;血常规、血生化、肿瘤标志物;胸部CT、腹盆腔增强CT等	2年内每3个月1次,2~5年每半年1次,5年后每年1次
胃镜	每年1次
PET/CT、腹盆腔增强MRI	必要时

《胃癌卵巢转移诊断和治疗中国专家共识(2021版)》编写委员会

顾问:季加孚、徐惠绵、朱正纲、梁寒

主任委员:程向东

编审秘书:俞鹏飞

成员(按姓氏汉语拼音为序):

蔡世荣、曹崑、曹晖、柴杰、陈健、陈凇、陈路川、陈平、陈笑雷、党诚学、丁志、杜灵彬、杜义安、郭庆渠、韩方海、胡祥、黄丹、蒋海萍、李刚、李国立、练磊、林榕波、凌志强、刘鲁迎、牟一平、牛作兴、彭智、邱江锋、沈贤、孙益红、陶锋、陶凯雄、滕理送、田艳涛、汪学非、王刚成、王伟、王先法、王鑫鑫、王运根、魏云海、吴丹、郗洪庆、肖秀英、徐大志、徐宏涛、徐泽宽、徐志远、薛芳沁、薛英威、严志龙、杨建伟、杨立涛、姚宏亮、

叶颖江、应杰儿、尤俊、俞鹏飞、俞雄飞、张凌男、张英丽、赵刚、赵平、赵群、郑祥武、郑志超、钟宇新、周进、周丽红、周岩冰、朱晓东

执笔:俞鹏飞、张延强、徐琦、韩哲、张雷、吴伟、朱秀、黄灵、陈勇毅、韦青、胡灿

参考文献:

- [1] Bruls J, Simons M, Overbeek LI, et al. A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary[J]. Virchows Arch, 2015, 467(1): 79-86.
- [2] Kubeček O, Laco J, Špaček J, et al. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review[J]. Clin Exp Metastasis, 2017, 4(5): 295-307.
- [3] Antila R, Jalkanen J, Heikinheimo O. Comparison of secondary and primary ovarian malignancies reveals differences in their pre- and perioperative characteristics [J]. Gynecol Oncol, 2006, 101(1): 97-101.
- [4] Moore RG, Chung M, Granai CO, et al. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors [J]. Gynecol Oncol, 2004, 93(1): 87-91.
- [5] Wang J, Shi YK, Wu LY, et al. Prognostic factors for ovarian metastases from primary gastric cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(4): 825-832.
- [6] 全国胃癌病理协作组. 360例胃癌尸检材料病理学研究[J]. 中华病理学杂志, 1983, 2: 124-129. National Cooperative Group of Pathology of Gastric Cancer. Study on autopsy material pathology of 360 gastric cancer cases[J]. Chinese Journal of Pathology, 1983, 2: 124-129.
- [7] Cheong JH, Hyung WJ, Chen J, et al. Survival benefit of metastasectomy for Krukenberg tumors from gastric cancer [J]. Gynecol Oncol, 2004, 94(2): 477-482.
- [8] Kubeček O, Laco J, Špaček J, et al. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review[J]. Clin Exp Metastasis, 2017, 34(5): 295-307.
- [9] Jin X, Zhu Z, Shi Y. Metastasis mechanism and gene/protein expression in gastric cancer with distant organs metastasis[J]. Bull Cancer, 2014, 101(1): E1-E12.
- [10] Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary: part I. Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the Krukenberg tumor[J]. Adv Anat Pathol, 2006, 13(5): 205-227.
- [11] Yan D, Du Y, Dai G, et al. Management of synchronous Krukenberg tumors from gastric cancer: a single-center ex-

- perience[J]. *J Cancer*, 2018, 9(22):4197–4203.
- [12] 王莹, 吴俊伟, 谢锴, 等. 胃癌卵巢转移亲和性的临床病理研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2005, 21(7):408–410.
Wang Y, Wu JW, Xie E, et al. Clinicopathological study of ovarian metastatic affinity in gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2005, 21(7):408–410.
- [13] Agnes A, Biondi A, Ricci R, et al. Krukenberg tumors: seed, route and soil[J]. *Surg Oncol*, 2017, 26(4):438–445.
- [14] Zhang C, Hou W, Huang J, et al. Effects of metastasectomy and other factors on survival of patients with ovarian metastases from gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(9):14486–14498.
- [15] Moro F, Pasciuto T, Djokovic D, et al. Role of CA125/CEA ratio and ultrasound parameters in identifying metastases to the ovaries in patients with multilocular and multilocular-solid ovarian masses[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 53(1):116–123.
- [16] Lionetti R, De Luca M, Travaglino A, et al. Prognostic factors in Krukenberg tumor[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(5):1155–1165.
- [17] 金征宇, 龚启勇. 医学影像学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015:458–460.
Jin ZY, Gong QY. *Medical image*[M]. 3rd ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2015:458–460.
- [18] Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis—report of the Radiology Diagnostic Oncology Group[J]. *Radiology*, 1999, 212(1):19–27.
- [19] Kim SH, Kim WH, Park KJ, et al. CT and MR findings of Krukenberg tumors: comparison with primary ovarian tumors[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 1996, 20(3):393–398.
- [20] Frates MC, Zou KH, McNeil BJ, et al. Primary versus secondary ovarian malignancy: imaging findings of adnexal masses in the Radiology Diagnostic Oncology Group Study[J]. *Radiology*, 2001, 219(1):213–218.
- [21] Karaosmanoglu AD, Onur MR, Salman MC, et al. Imaging in secondary tumors of the ovary[J]. *Abdom Radiol(NY)*, 2019, 44(4):1493–1505.
- [22] Anthoulakis C, Nikoloudis N. Pelvic MRI as the “gold standard” in the subsequent evaluation of ultrasound-in-determinate adnexal lesions: a systematic review [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3):661–668.
- [23] Hye LP, Ie RY, Joo HO, et al. F-18 FDG PET/CT findings of metastatic ovarian tumors from gastrointestinal tract origin[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(10):1871–1878.
- [24] Khiewvan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, et al. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(6):1079–1091.
- [25] Ho L, Wassef H, Nakla A, et al. Bilateral ovarian metastases from gastric carcinoma on FDG PET/CT [J]. *Clin Nucl Med*, 2012, 37(5):524–527.
- [26] 马振敕, 张汝鹏, 薛强, 等. 110例胃癌卵巢转移瘤的预后因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(3):287–291.
Ma ZC, Zhang RP, Xue Q, et al. Prognostic factor analysis of 110 ovarian metastases of gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Gastroenteric Surgery*, 2016, 19(3):287–291.
- [27] Rosa F, Marrelli D, Morgagni P, et al. Krukenberg tumors of gastric origin: the rationale of surgical resection and perioperative treatments in a multicenter western experience[J]. *World J Surg*, 2016, 40(4):921–928.
- [28] Yoshida K, Yamaguchi K, Okumura N, et al. Is conversion therapy possible in stage IV gastric cancer: the proposal of new biological categories of classification[J]. *Gastric Cancer*, 2016, 19(2):329–338.
- [29] Chidang CY, Huang KH, Fang WL, et al. Factors associated with recurrence within 2 years after curative surgery for gastric adenocarcinoma[J]. *World J Surg*, 2011, 35(11):2472–2478.
- [30] Crăciun MI, Domșa I. Immunohistochemical diagnosis of Krukenberg tumors [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(3):845–849.
- [31] Yu P, Huang L, Cheng G, et al. Treatment strategy and prognostic factors for Krukenberg tumors of gastric origin: report of a 10-year single-center experience from China[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(47):82558–82570.
- [32] Jun SY, Park JK. Metachronous ovarian metastases following resection of the primary gastric cancer[J]. *J Gastric Cancer*, 2011, 11(1):31–73.
- [33] Wang J, Shi YK, Wu LY, et al. Prognostic factors for ovarian metastases from primary gastric cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2008, 18(4):825–832.
- [34] Yoshiaki N, Takeharu Y, Keisho C, et al. Survival outcomes of two phase 2 studies of adjuvant chemotherapy with S-1 plus oxaliplatin or capecitabine plus oxaliplatin for patients with gastric cancer after D2 gastrectomy [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(2):465–472.
- [35] Xu RH, Wang ZQ, Lin S, et al. S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line treatment for advanced diffuse-type or mixed-type gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: a randomized, phase 3 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15):4017.

- [36] Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1(CS) with cisplatin/5-FU(CF) as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer(FLAGS): secondary and subset analyses[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(Suppl_15):4511.
- [37] Koizumi W, Kurihara M, Nakano S, et al. Phase II study of S-1, a novel oral derivative of 5-fluorouracil, in advanced gastric cancer. For the S-1 Cooperative Gastric Cancer Study Group[J]. *Oncology*, 2000, 58(3):191-197.
- [38] Yamada Y, Yamamoto S, Ohtsu A, et al. Impact of dihydropyrimidine dehydrogenase status of biopsy specimens on efficacy of irinotecan plus cisplatin, S-1, or 5-FU as first-line treatment of advanced gastric cancer patients in JCOG9912[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15_Suppl):4535.
- [39] Pernot S, Mitry E, Samalin E, et al. Biweekly docetaxel, fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin(TEF) as first-line treatment for advanced gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: safety and efficacy in a multicenter cohort[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17:341-347.
- [40] Pernot S, Dubreuil O, Tougeron D, et al. Docetaxel, 5FU, oxaliplatin(TEFOX) in 1st line treatment of signet ring cell and/or poorly differentiated gastric adenocarcinoma: a retrospective study of AGEO [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(Suppl_15):E15048.
- [41] Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: final results of the PETRAR-CA multicenter randomized phase II trial of the AIO[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl_15):4502.
- [42] Al-Batran SE, Hofheinz RD, Schmalenberg H, et al. Perioperative ramucirumab in combination with FLOT versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma(RAMSES/FLOT7): results of the phase II-portion—a multicenter, randomized phase II/III trial of the German AIO and Italian GOIM[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl_15):4501.
- [43] Xu Z, Hu C, Yu J, et al. Efficacy of conversion surgery following apatinib plus paclitaxel/S1 for advanced gastric cancer with unresectable factors: a multicenter, single-arm, phase II trial[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 19(12):642511.
- [44] Moehler M, Shitara K, Garrido M. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy(chemo) versus chemo as first-line(1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer(GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma(EAC): first results of the CheckMate 649 study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl_4):S1191.
- [45] Boku N, Ryu MH, Oh D. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4(ONO-4538-37) study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(Suppl_4):S1242.
- [46] 王鹏亮, 徐惠绵. 晚期胃癌转化治疗的若干问题[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(3):163-167.
- Wang PL, Xu HM. Some problems in the transformation treatment of advanced gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2019, 41(3):163-167.
- [47] Chen GM, Yuan SQ, Nie RC, et al. Surgical outcome and long-term survival of conversion surgery for advanced gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(11):4250-4260.
- [48] Ishigami H, Fujiwara Y, Fukushima R, et al. Phase III trial comparing intraperitoneal and intravenous paclitaxel plus S-1 versus cisplatin plus S-1 in patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: PHOENIX-GC Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19):778613.
- [49] Yu P, Ye Z, Cheng X, et al. Neoadjuvant systemic and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combined with cytoreductive surgery for gastric cancer patients with limited peritoneal metastasis: a prospective cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):1108.
- [50] Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4:e180013.
- [51] Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer [J]. *Nat Med*, 2018, 24:1449-1458.
- [52] Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36:2836-2844.
- [53] Wang F, Wei XL, Wang FH, et al. Safety, efficacy and tumor mutational burden as a biomarker of overall survival benefit in chemo-refractory gastric cancer treated with toripalimab, a PD-1 antibody in phase I b/II clinical trial NCT02915432[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30:1479-1486.
- [54] Tai H, Yang Q, Wu Z, et al. PD-L1 Expression predicts a distinct prognosis in Krukenberg tumor with corresponding origins[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:9485285.