

胃癌腹膜转移的临床治疗进展与未来展望

徐岩 王振宁

中国医科大学附属第一医院胃肠肿瘤外科 胃肠肿瘤精准诊疗教育部重点实验室,
沈阳 110001

通信作者:王振宁,Email:znwang@cmu.edu.cn

【摘要】 腹膜转移是胃癌最常见的转移形式之一,也是临床诊治的难点。当前,胃癌腹膜转移的治疗仍以全身系统化疗为主。对于经过筛选的患者,肿瘤细胞减灭术、腹腔热灌注化疗和新辅助腹腔内联合全身化疗等新疗法的合理组合应用,将给患者带来显著的生存获益。对于尚无明确腹膜转移、但存在高危因素的患者,进行预防性治疗,可降低腹膜复发的风险,进而提高生存率。但具体方案的选择还需高质量的随机对照试验来验证。术中广泛腹腔灌洗作为预防性措施的效用并没有得到临床研究的证实,术中腹腔热灌注化疗的安全性也需要进一步评估。腹腔热灌注化疗与新辅助腹腔内联合全身化疗在转化治疗中取得了较好的效果,需要寻找更高效低毒的转化治疗模式、筛选出潜在获益的人群。肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗对胃癌腹膜转移的效用已得到了初步的验证,随着 PERISCOPE II 等临床研究的完成,将带来更多的证据。

【关键词】 胃肿瘤; 腹膜转移; 腹腔热灌注化疗; 细胞减灭术

基金项目:国家自然科学基金(82072733)

Recent progress and future prospects of treatment for peritoneal metastasis in gastric cancer

Xu Yan, Wang Zhenning

Department of Surgical Oncology and General Surgery, Key Laboratory of Precision Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Tumors, Ministry of Education, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Wang Zhenning, Email: znwang@cmu.edu.cn

【Abstract】 Peritoneal metastasis is one of the most frequent patterns of metastasis in gastric cancer, and remains a major unmet clinical problem. Thus, systemic chemotherapy remains the mainstay of treatment for gastric cancer with peritoneal metastasis. In well-selected patients, the reasonable combination of cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), and neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with systemic chemotherapy will bring significant survival benefits to patients with gastric cancer peritoneal metastasis. In patients with high-risk factors, prophylactic therapy may reduce the risk of peritoneal recurrence, and improves survival after radical gastrectomy. However, high-quality randomized controlled trials will be needed to determine which modality is better. The safety and efficacy of intraoperative extensive intraperitoneal lavage as a preventive measure has not been proven. The safety of HIPEC also requires further evaluation. HIPEC and neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy have achieved good results in conversion therapy, and it is necessary to find more efficient and low-toxicity therapeutic modalities and screen out the potential benefit population. The efficacy of CRS combined with HIPEC on peritoneal metastasis in gastric cancer has been preliminarily validated, and with the completion of clinical studies such as PERISCOPE II, more evidence will be available.

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230301-00059

收稿日期 2023-03-01 本文编辑 万晓梅

引用本文:徐岩,王振宁.胃癌腹膜转移的临床治疗进展与未来展望[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(5):414-418. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230301-00059.



【Key words】 Stomach neoplasms; Peritoneal metastasis; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Cytoreductive surgery

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82072733)

胃癌腹膜转移是临床诊治的难点,如何改善腹膜转移的治疗效果是进一步提高胃癌整体生存率的关键^[1-2]。NCCN 指南^[3]、日本胃癌治疗指南^[4]和我国的 CSCO 胃癌诊疗指南^[5]对于腹膜转移的治疗推荐略有差异。NCCN 指南推荐以全身化疗为主,日本及我国指南则将腹腔化疗也作为重要的治疗手段。但总体上,应以全身系统治疗为主,根据腹膜转移的具体情况来制定个体化的治疗方案。近年来,随着腹膜转移灶切除的细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)、腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)和新辅助腹腔内联合全身化疗(neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy, NIPS)等新方法的引入,改变了以往胃癌腹膜转移仅有姑息化疗的单一治疗模式,使部分患者得到了较好的生存获益。

目前,对于胃癌腹膜转移的治疗策略已有较多论述^[6-8]。本文从近年来国内外开展的临床研究着手,对胃癌腹膜转移治疗的相关进展和未来展望进行阐述。

一、降低腹膜复发风险的预防性措施

对于存在术后腹膜复发高风险的胃癌患者,积极采取有效的预防性措施来降低腹膜复发风险,是进一步改善进展期胃癌患者预后的关键所在。除了在术中遵守无瘤原则,尽量减少出血与副损伤,减少医源性播散之外,术中广泛腹腔灌洗(extensive intraoperative peritoneal lavage, EIPL)、术中 HIPEC 和术后早期腹腔化疗等措施,被认为可能会降低腹膜复发的风险。

1. EIPL 的预防作用暂无有力证据支持:2009 年日本 Kuramoto 等^[9]首次报道,术中广泛腹腔灌洗可显著降低腹腔脱落细胞学检查阳性而腹膜无转移(CY1, P0)胃癌术后腹膜复发风险,并提高患者生存率。但近年的两个前瞻性多中心 RCT 研究——EXPEL 研究和 SEIPLUS 均未得到阳性的结果。EXPEL 研究(NCT02140034)是一项大规模的前瞻性多中心随机对照研究,于 2012 年 9 月至 2018 年 8 月在亚洲的 22 个中心登记入组共 800 例 cT3 或 cT4 期胃癌患者,随机分配至 EIPL 组(398 例)与标准手术组(402 例);但在 2019 年 8 月进行的第 3 次中期分析发现,最终获得阳性结果的概率<0.5%。因此,试

验被提前终止^[10]。另一项是国内的 SEIPLUS 研究(NCT02745509),共入组了 662 例 T3~4NxM0 期患者,3 年生存分析结果显示,单纯手术与手术联合 EIPL 组间的总生存期(OS)、无病生存期(DFS)和腹膜无复发生存期差异无统计学意义^[11]。值得注意的是,与 Kuramoto 等^[9]的研究不同,EXPEL 研究和 SEIPLUS 研究的病例均不是根据细胞学结果来选择的,EXPEL 研究入组病例中仅有约 5% 的细胞学检查呈阳性。这可能是导致 EXPEL 研究失败的原因。EIPL 研究是否只对细胞学阳性的患者有益,亟待进一步研究来证实。

2. 术中 HIPEC 的安全性需进一步评估:截至目前,一些回顾性研究提示,在手术后的常规辅助化疗基础上,增加术中 HIPEC 可明显降低腹膜复发的风险^[12-14]。一项荟萃分析评估了对于无腹膜转移的进展期胃癌,胃切除术联合 HIPEC 预防腹膜复发的作用,结果显示,与单纯胃切除术相比,HIPEC 显著降低了腹膜复发率(RR=0.63)^[15]。但与此同时,HIPEC 与术后并发症(包括呼吸衰竭和肾功能障碍)的风险显著增加也密切相关。正在进行的前瞻性 RCT 研究,将进一步评估 HIPEC 的安全性和生存获益。比如,三期多中心研究 GASTRICHIP(NCT01882933),其目标是评估 HIPEC 对于接受了围手术期化疗及胃癌 D₂根治术的局部进展期胃癌的疗效,研究结果预期在 2024 年公布^[16]。而 PREVENT(FLOT9)研究(NCT04447352)则旨在评价 HIPEC 与 FLOT 方案(氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂和多西他赛)联合对于弥漫型胃癌的治疗效果^[17]。

目前,关于术后早期腹腔化疗预防腹膜复发的相关研究比较少,且存在争议^[18-19]。正在进行的 PHOENIX-GC2 研究(JPRN-jRCT2031200087),旨在评估对于弥漫性胃癌,在胃切除术和全身化疗的基础上,腹腔化疗预防腹膜转移的作用^[20]。

二、腹膜转移的转化治疗

转化治疗的理念在胃癌腹膜转移治疗中展示了较好的前景。对于细胞学阳性(CY1, P0)或肿瘤负荷较低[腹膜有转移(P1),腹膜癌指数<6]的患者,经转化治疗后,可能使这部分患者获得 R₀ 手术切除机会,进而延长生存时间。如何找到更高效低毒的转化治疗模式、筛选出潜在获益的人群,正成

为当前的研究热点。

尽管 PHOENIX-GC 研究中总体人群的 OS 未延长,仅在中度腹水患者中显示了生存获益,但在一定程度上证明了 NIPS 这一模式对胃癌腹膜转移的临床疗效^[21]。荟萃分析的研究结果显示,经 NIPS 治疗后,若可联合胃切除术,则可显著地改善胃癌腹膜转移患者的预后^[22]。在治疗方案上,S-1 联合静脉注射紫杉醇和腹腔注射紫杉醇的转化成功率更高,接受 R₀ 手术的比例也更高。

近年来,一些研究也探讨了 HIPEC 在转化治疗中的作用。美国外科医生 Badgwell 完成的一项二期临床研究中,对 19 例接受了全身化疗(丝裂霉素联合顺铂)的腹膜转移(CY1P0 或 P1)的胃癌患者,施行多次的腹腔镜下 HIPEC 治疗,进而评估转化效果,结果显示,腹腔镜 HIPEC 不仅有较好的可耐受性(不良反应率为 11%),而且超 1/3(7/19)的病例细胞学转阴,5 例接受了 R₀ 手术;第一次 HIPEC 治疗后的中位生存期接近 20 个月^[23]。随后,进一步扩大病例数(44 例)后,依然能得到同样的结果^[24]。这不仅证明了多次 HIPEC 的临床安全性,还为转化治疗提供了新的手段。

日本的一项前瞻性研究则将 HIPEC 与 NIPS 结合起来,观察了 HIPEC 联合 NIPS 对胃癌腹膜转移的治疗效果,结果显示,与单纯的 HIPEC 治疗相比,HIPEC 序贯 3 周期 NIPS 治疗,患者的腹膜癌指数降低得更为显著,而且近 50% 的患者获得了完整的 CRS 手术^[25]。

三、CRS 联合 HIPEC 的作用的效果

现有的全身化疗虽然可提高腹膜转移胃癌患者的生存期,但仅能延长约 4 个月的中位生存期^[26]。腹腔化疗,尤其是 HIPEC,由于克服了血-腹膜屏障对药物的影响,已逐渐成为腹膜转移整体治疗中的重要环节。但现有的研究多以非随机队列研究或回顾性研究为主,而随机对照、前瞻性的高水平临床证据还很少。目前认为,对于那些体能较好、对化疗较敏感、腹膜癌指数较低、无腹膜外的转移并且最终能够接受完全 CRS 手术的患者,CRS 联合 HIPEC 可以给患者带来较明显的获益^[27]。

在 CRS 的基础上,增加 HIPEC,能否改善生存?李雁教授团队完成的一项 RCT 研究(NCT00454519)初步回答了这个问题^[28]。68 例患者被随机分成 CRS 联合 HIPEC 组与单纯 CRS 组,结果显示:CRS 联合 HIPEC 组的 OS 为 11 个月,显著高于 CRS 组的

6.5 个月。CRS 联合 HIPEC 组的 1 年、2 年和 3 年生存率分别为 41.2%、14.7% 和 5.9%,也高于 CRS 组的 29.4%、5.9% 和 0;本研究中严重不良事件的发生率仅为 14.7% 和 11.7%^[27]。另外,法国的 CYTO-CHIP 研究(NCT03253939),回顾性分析了 15 个中心的 277 例患者,比较了 CRS 与 CRS 联合 HIPEC 对胃癌腹膜转移患者的治疗效果,结果显示:CRS 联合 HIPEC 显著提高了患者的 OS 和无复发生存时间,同时未增加并发症的发生率;由于两组病例的腹膜癌指数评分均低于 6 分,此研究的生存时间有较明显的提高,CRS 联合 HIPEC 组的中位 OS 为 18 个月,而 CRS 组为 12 个月;与 OS 获益相关的预后因素包括完全的 CRS,以及较低的腹膜癌指数评分^[29]。这些发现也说明,对于相对局限的腹膜转移,在 CRS 的基础上,增加 HIPEC 可以使患者受益。

GYMSSA 研究(NCT00941655)是一项对比单纯化疗(FOLFOXIRI)与 CRS+HIPEC 联合化疗的 RCT 研究,结果显示,与单纯化疗组相比,CRS+HIPEC 联合化疗组显著提高了总生存(11.3 个月对比 4.3 个月);完全的 CRS 手术和较低的腹膜癌指数评分是获得更高生存获益的重要因素^[30]。这个研究也有明显的不足,首先是入组病例太少,仅有 17 例,且 CRS+HIPEC 治疗组的严重不良事件发生率较高,9 例患者中,有 2 例术后发生腹腔出血,需要二次手术,其中 1 例在二次手术后死于感染性休克,还有 1 例吻合口漏,3 例胸腔积液。这可能也与联合治疗组的手术范围较大有关,9 例患者均为全胃切除,大部分患者还同时接受了联合脏器切除(如部分肝、结肠、小肠、脾的切除)^[29]。这些研究结果提示,筛选合适的患者可能也是判断是否能从 HIPEC 获益的重要因素。外科医生必须在扩大手术的术后风险与患者生存获益及生活质量之间仔细权衡,来选择治疗方案。

正在进行的 PERISCOPE II (NCT03348150)是一项多中心、随机对照的三期临床研究,拟入组 182 例患者(PCI 评分<7),对比 CRS 联合 HIPEC 与单纯系统化疗对腹膜转移胃癌的疗效^[31]。这个研究的完成将有望为 CRS 联合 HIPEC 提供更高水平的证据。

四、未来展望

近年来,以腹腔内加压气雾化化疗(pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy, PIPAC)为代表的给药新途径和新方法,为胃癌腹膜转移带来新

的曙光。PIPAC 是一种新型腹腔化疗给药技术,用高浓度的化疗药物气雾剂消灭肿瘤细胞,雾化可将药物更深入地渗透到肿瘤组织中,因此只需要更小的剂量就可以达到足够的治疗效果^[32]。PIPAC 和系统化疗的疗效已得到初步的证实^[33]。PIPAC 与 CRS 或 HIPEC 等联合治疗的相关研究,正在进行^[34-35]。

由于药物在腹腔内的吸收和分布动力学是非常复杂的,而且不同药物之间也存在很大的差异。寻找能在腹腔环境内,更好发挥药理作用的药物,是目前腹腔化疗的潜在突破口之一。目前,还缺乏对腹腔化疗(或 HIPEC)单独或联合静脉化疗的药物疗效的研究^[36]。

分子检测的进展及其在临床中的逐步应用,使癌症治疗迅速向精准和个性化治疗模式发展。积极研究循环肿瘤细胞和基因组血清检测在治疗应答和早期检测复发方面的效用具有重要意义,其可能成为临床可用的工具,有望改变腹膜转移患者的全程管理模式。利用单细胞测序技术,王振宁教授团队全景式地解析了胃癌腹膜转移过程中腹腔微环境的免疫细胞和肿瘤细胞图谱,发现了多个与胃癌腹膜转移相关的免疫细胞亚型^[37]。肿瘤类器官作为新一代精准医学的模型系统,在保留原发肿瘤的内在特征,如表型、遗传多样性和突变等方面,具有更大的优势^[38]。但上述技术距离成为临床决策的预测工具还有很长的路要走。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 朱志,王振宁. 胃癌腹膜转移的诊治研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2018,33(3):204-208. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2018.03.003.
- [2] 朱正纲. 预防与治疗胃癌腹膜转移的若干关键问题[J]. 外科理论与实践, 2021,26(1):1-6. DOI:10.16139/j.1007-9610.2021.01.001.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Gastric Cancer Version 2. 2022 [EB/OL] (2022-02-01) [2023-03-01]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
- [4] 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン[M]. 6版. 東京:金原出版社, 2021.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2022.
- [6] 韦青,张小田. 胃癌腹膜转移的诊治策略及进展[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(11): 1273-1276. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.11.005.
- [7] 薛侃,李子禹. 胃癌腹膜转移的外科诊治观[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(3): 114-117. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2020.03.645.
- [8] 季加孚,沈琳,徐惠绵,等. 胃癌腹膜转移防治中国专家共识[J/CD]. 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.
- [9] Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma[J]. Ann Surg, 2009, 250(2): 242-246. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b0c80e.
- [10] Yang HK, Ji J, Han SU, et al. Extensive peritoneal lavage with saline after curative gastrectomy for gastric cancer (EXPET): a multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(2): 120-127. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30315-0.
- [11] Guo J, Xu A, Sun X, et al. Three-year outcomes of the randomized phase III SEIPLUS trial of extensive intraoperative peritoneal lavage for locally advanced gastric cancer[J]. Nat Commun, 2021,12(1):6598. DOI: 10.1038/s41467-021-26778-8.
- [12] Yarema RR, Ohorchak MA, Zubarev GP, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study[J]. Int J Hyperthermia, 2014, 30(3): 159-165. DOI: 10.3109/02656736.2014.893451.
- [13] Kang LY, Mok KT, Liu SI, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion [J]. J Chin Med Assoc, 2013,76(8):425-431. DOI: 10.1016/j.jcma.2013.04.004.
- [14] Hultman B, Lundkvist J, Glimelius B, et al. Costs and clinical outcome of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer[J]. Acta Oncol, 2012, 51(1): 112-121. DOI: 10.3109/0284186X.2011.594809.
- [15] Desiderio J, Chao J, Melstrom L, et al. The 30-year experience-a meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer[J]. Eur J Cancer, 2017,79:1-14. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.03.030.
- [16] Glehen O, Passot G, Villeneuve L, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter phase III study[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 183. DOI: 10.1186/1471-2407-14-183.
- [17] Götze TO, Piso P, Lorenzen S, et al. Preventive HIPEC in combination with perioperative FLOT versus FLOT alone for resectable diffuse type gastric and gastroesophageal junction type II/III adenocarcinoma - the phase III "PREVENT" - (FLOT9) trial of the AIO/CAOGI/ACO [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1158. DOI: 10.1186/s12885-021-08872-8.
- [18] Kwon OK, Chung HY, Yu W. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy for macroscopically serosa-invading gastric cancer patients[J]. Cancer Res Treat, 2014, 46(3): 270-279. DOI: 10.4143/crt.2014.46.3.270.
- [19] Takahashi N, Kanda M, Yoshikawa T, et al. A randomized phase II multicenter trial to explore efficacy of weekly intraperitoneal in comparison with intravenous paclitaxel

- administered immediately after gastrectomy to the patients with high risk of peritoneal recurrence: final results of the INPACT trial[J]. *Gastric Cancer*, 2018,21(6): 1014-1023. DOI: 10.1007/s10120-018-0817-y.
- [20] Ishigami H, Tsuji Y, Shinohara H, et al. Intraperitoneal chemotherapy as adjuvant or perioperative chemotherapy for patients with type 4 scirrhous gastric cancer: PHOENIX-GC2 trial[J]. *J Clin Med*, 2021,10(23). DOI: 10.3390/jcm10235666.
- [21] 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): 1922-1929. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8613.
- [22] Gong Y, Wang P, Zhu Z, et al. Benefits of surgery after neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal metastasis: a meta-analysis[J]. *J Surg Res*, 2020,245: 234-243. DOI: 10.1016/j.jss.2019.07.044.
- [23] Badgwell B, Blum M, Das P, et al. Phase II trial of laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal carcinomatosis or positive peritoneal cytology in patients with gastric adenocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(11): 3338-3344. DOI: 10.1245/s10434-017-6047-4.
- [24] Newhook TE, Badgwell BD. Reply to the letter to the editor regarding "laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is safe for patients with peritoneal metastases from gastric cancer and may lead to gastrectomy"[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(9): 3011-3012. DOI: 10.1245/s10434-019-07606-2.
- [25] Yonemura Y, Ishibashi H, Hirano M, et al. Effects of neoadjuvant laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy on peritoneal metastases from gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017,24(2): 478-485. DOI: 10.1245/s10434-016-5487-6.
- [26] Thomassen I, Bernards N, van Gestel YR, et al. Chemotherapy as palliative treatment for peritoneal carcinomatosis of gastric origin[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(3):429-432. DOI: 10.3109/0284186X.2013.850740.
- [27] 李少卿, 张珂诚, 陈凛. 胃癌腹腔热灌注化疗的现状与进展[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2020,27(8):922-926. DOI:10.7507/1007-9424.202007025.
- [28] 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. DOI: 10.1245/s10434-011-1631-5.
- [29] Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2019,37(23):2028-2040. DOI: 10.1200/JCO.18.01688.
- [30] 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. DOI: 10.1002/jso.23633.
- [31] Koemans WJ, van der Kaaij RT, Boot H, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II) [J]. *BMC Cancer*, 2019,19(1):420. DOI: 10.1186/s12885-019-5640-2.
- [32] Alyami M, Hübner M, Grass F, et al. Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications[J]. *Lancet Oncol*, 2019,20(7):368-377. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30318-3.
- [33] Alyami M, Bonnot PE, Mercier F, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(1): 123-127. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.05.021.
- [34] Casella F, Bencivenga M, Rosati R, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in multimodal therapy for patients with oligometastatic peritoneal gastric cancer: a randomized multicenter phase III trial PIPAC VEROne[J]. *Pleura Peritoneum*, 2022, 7(3):135-141. DOI: 10.1515/pp-2022-0111.
- [35] Reid JL, Kanhere HA, Hewett PJ, et al. Can pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxaliplatin (PIPAC-O+) be added to standard treatment for resectable high-risk gastric cancer patients? A study protocol[J]. *Pleura Peritoneum*, 2021,6(4): 151-154. DOI: 10.1515/pp-2021-0132.
- [36] 杨飞, 张亚铭, 周潮平, 等. 局部进展期胃癌根治性手术联合腹腔热灌注化疗的安全性及近期疗效[J]. *中国普通外科杂志*, 2021,30(4): 412-420. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.04.006.
- [37] Huang XZ, Pang MJ, Li JY, et al. Single-cell sequencing of ascites fluid illustrates heterogeneity and therapy-induced evolution during gastric cancer peritoneal metastasis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 822. DOI: 10.1038/s41467-023-36310-9.
- [38] Pang MJ, Burclaff JR, Jin R, et al. Gastric organoids: progress and remaining challenges[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022,13(1): 19-33. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.09.005.