doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.08.016

腹腔热灌注化疗联合全身系统化疗对晚期胃癌腹膜转移患者细胞免疫功能、肿瘤标志物和肿瘤侵袭转移相关指标的影响 *

刘光世 李 涛 李 鹏 张 旺 魏苏艳 刘连伟

（新疆维吾尔自治区人民医院胃肠外科 新疆 乌鲁木齐 830011）

摘要 目的：探讨腹腔热灌注化疗（HIPEC）联合全身系统化疗（NIPS）对晚期胃癌腹膜转移患者细胞免疫功能、肿瘤标志物和肿瘤侵袭转移相关指标的影响。**方法：**选取 2019 年 6 月至 2022 年 1 月在新疆医科大学第一附属医院胃肠外科住院治疗的 116 例晚期胃癌腹膜转移患者，按照随机数字表法分为观察组和对照组，各 58 例。对照组患者接受 NIPS，观察组患者接受 HIPEC 联合 NIPS。观察两组疗效、生存率和不良反应情况，对比两组细胞免疫功能、肿瘤标志物和肿瘤侵袭转移相关指标变化情况。**结果：**观察组的临床总有效率（68.97%）高于对照组（50.00%）（$P<0.05$）。两组治疗后 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 下降，但观察组高于对照组（$P<0.05$）。$CD8^+$ 升高，但观察组低于对照组（$P<0.05$）。两组治疗后癌胚抗原（CEA）、糖类抗原 19-9（CA199）、糖类抗原 125（CA125）下降，但观察组低于对照组（$P<0.05$）。两组治疗后内皮生长因子（VEGF）、基质金属蛋白酶 -2（MMP-2）和基质金属蛋白酶 -9（MMP-9）下降，但观察组低于对照组（$P<0.05$）。观察组的 6 个月、9 个月、12 个月生存率均高于对照组（$P<0.05$）。两组不良反应发生率对比无差异（$P>0.05$）。**结论：**HIPEC 联合 NIPS 用于治疗晚期胃癌腹膜转移患者，可改善患者细胞免疫功能，调节肿瘤标志物和肿瘤侵袭转移相关指标水平，提高生存率。

关键词：晚期胃癌；腹膜转移；全身系统化疗；腹腔热灌注化疗；细胞免疫功能；肿瘤标志物；侵袭转移

中图分类号：R735.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2023)08-1482-05

Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Combined with Neoadjuvant Intraperitoneal-Systemic Chemotherapy on Cellular Immune Function, Tumor Markers and Tumor Invasion Metastasis Related Indicators in Patients with Peritoneal Metastasis of Advanced Gastric Cancer*

LIU Guang-shi, LI Tao, LI Peng, ZHANG Wang, WEI Su-yan, LIU Lian-wei

(Department of Gastrointestinal Surgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy (NIPS) on cellular immune function, tumor markers and tumor invasion metastasis related indicators in patients with peritoneal metastasis of advanced gastric cancer. **Methods:** 116 patients with peritoneal metastasis of advanced gastric cancer who were hospitalized in the gastrointestinal surgery department of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from June 2019 to January 2022 were selected, and they were divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 58 patients in each group. Patients in the control group received NIPS, and patients in the observation group received HIPEC combined with NIPS. The curative effect, survival rate and adverse reactions in the two groups were observed, and the changes of cellular immune function, tumor markers and tumor invasion metastasis related indicators in the two groups were compared. **Results:** The total clinical effective rate in the observation group (68.97%) was higher than (50.00%) in the control group ($P<0.05$). After treatment, the $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ in the two groups decreased, but the observation group was higher than the control group ($P<0.05$). $CD8^+$ increased, but the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). Carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA199) and carbohydrate antigen 125 (CA125) in the two groups after treatment decreased, but the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). Endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and matrix metalloproteinase-9(MMP-9) decreased in the two groups after treatment decreased, but the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). The 6-month, 9-month and 12-month survival rates in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions in the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** HIPEC combined with NIPS can improve the cellular immune function of patients with peritoneal metastasis of advanced gastric cancer, regulate the level of tumor markers and tumor invasion and metastasis related indicators, and improve the survival rate.

* 基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目（2021D01C185）

作者简介：刘光世（1990-），男，硕士，主治医师，主要从事胃肠肿瘤临床与分子基础研究，E-mail: ni1967829e@126.com

（收稿日期：2022-09-27 接受日期：2022-10-23）

Key words: Advanced gastric cancer; Peritoneal metastasis; Neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Cellular immune function; Tumor markers; Invasion metastasis

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)08-1482-05

前言

胃癌在全世界肿瘤发病率中居第 5 位(约 5.7%),病死率居第 3 位(约 8.2%),对人类的健康造成了严重的威胁[1]。随着医疗技术的进步,胃癌早期诊断率逐渐提高,且综合治疗的规范化,使得胃癌的预后得到了较好的改善,但进展期胃癌复发率仍较高,以腹膜转移为主,达 34.9%[2]。胃癌一旦发生腹膜转移,可出现顽固性腹腔积液、癌性肠梗阻、恶病质等并发症,研究指出[3],胃癌腹膜转移患者中位生存期较短,极易导致患者死亡。因此,积极有效地治疗胃癌腹膜转移对改善患者预后有重要意义。目前晚期胃癌腹膜转移的治疗尚无统一标准,其中全身系统化疗(NIPS)是胃癌腹膜转移患者治疗的基础,但疗效已陷入瓶颈期[4]。腹腔热灌注化疗(HIPEC)是将化疗液体快速灌入腹腔内,嘱患者变动体位使化疗液体均匀分布,也是肿瘤腹膜转移患者常用的治疗方式[5]。本次研究观察我院部分晚期胃癌腹膜转移患者经 HIPEC 联合 NIPS 治疗后的应用效果,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2019 年 6 月至 2022 年 1 月在新疆医科大学第一附属医院胃肠外科住院治疗的晚期胃癌腹膜转移患者 116 例,研究方案通过我院伦理学委员会批准进行。按照随机数字表法分为观察组和对照组,各 58 例。对照组患者接受 NIPS,观察组患者接受 HIPEC 联合 NIPS。其中对照组男 31 例,女 27 例,年龄 48~75 岁,平均(61.25± 4.38)岁;粘液腺癌 36 例,管状腺癌 22 例。观察组男 33 例,女 25 例,年龄 49~74 岁,平均(61.82± 3.97)岁;粘液腺癌 38 例,管状腺癌 20 例。两组一般资料对比无差异(P>0.05),基线资料具有可比性。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:(1)原发灶不可切除,并活检腹膜转移;(2)胃镜活检经组织病理学证实为胃癌,人表皮生长因子受体 2(HER-2)检测结果为阴性,肿瘤 TNM 分期为 IV 期;(3)家属患者知情并自愿签署同意书;(4) 术前影像学提示无远处脏器转移;(5)年龄≤75 岁;(6)心、肺、肝、肾等功能均正常;(7)能够耐受化疗。排除标准:(1)合并糖尿病、妊娠、充血性心力衰竭;(2)接受过化疗、放疗;(3)有其他器官恶性肿瘤者;(4)合并腹腔炎症、妇科疾病;(5)伴高血压且经单一降压药物治疗无法良好控制;(6)合并其他严重免疫抑制疾病;(7)存在本研究化疗用药禁忌症者。

1.3 方法

所有晚期胃癌患者行腹腔镜探查定义为不可切除的胃癌伴有腹膜转移后行肿瘤细胞减灭术(CRS),CRS 定义为尽可能切除肉眼所见的病灶及受累的脏器组织,根据情况要切除部分或全部腹膜、大网膜和小网膜,有时还需要合并切除部分小肠、结肠、子宫、胆囊、卵巢、脾脏、肝脏等脏器组织,并留置至少 3 根 28Fr 口径硅胶于腹腔引流管。留置部位分别为上腹腔、盆腔入口,充分排列小肠,尽量避免腹腔游离脏器压管,引流管口行双丝线固定勿留间隙。对照组进行 NIPS。术后 24 h 后行生理盐水灌注治疗,每间隔 24 h 进行 1 次,连续 3 天,而后直接进行 NIPS,1 个疗程为 3 周,治疗 6 个疗程。在每次化疗的第 1 天和第 8 天,经静脉输注海南紫杉园制药有限公司生产的紫杉醇注射液(国药准字 H20066558,规格:5 mL:30 mg)175 mg/m^2,溶于 500 mL 生理盐水,输注 1 h 以上。连续 14 d 在早、晚餐 30 min 后口服齐鲁制药有限公司生产的替吉奥片(国药准字 H20140138,规格:每片含:替加氟 25 mg 与吉美嘧啶 7.25 mg 与奥替拉西钾 24.5 mg)80 mg/m^2·d,停药 7 d,同时连续 21 d 口服江苏恒瑞医药股份有限公司生产的甲磺酸阿帕替尼片(国药准字 H20140103,规格:按阿帕替尼($C_{24}H_{23}N_5O$)计:0.25 g)500 mg/d。观察组进行 HIPEC+NIPS。具体如下:在腹腔镜探查术后次日开始 HIPEC 第 1 个疗程,每间隔 24 h 进行 1 次,连续行 3 次 HIPEC,d1 使用生理盐水热灌注治疗,观察患者耐受性,d2 腹腔注药选择紫杉醇 175 mg/m^2,d3 使用广东星昊药业有限公司生产的雷替曲塞(国药准字 H20223017,规格:2 mg)3 mg/m^2。HIPEC 治疗结束后休息 2 周进行 NIPS,每 3 周为 1 个疗程,共进行 6 个疗程的治疗。NIPS 参考对照组进行。

1.4 疗效判定标准[6]

治疗结束后进行疗效评估,分为疾病进展(PD):肿瘤最大直径和最大垂直直径乘积增大>25%。疾病稳定(SD):肿瘤最大直径和最大垂直直径乘积缩小<50%或增大≤25%。部分缓解(PR):肿瘤最大直径和最大垂直直径乘积缩小≥50%并持续≥1 个月。完全缓解(CR):肿瘤完全消失且无新病灶出现,持续≥1 个月。总有效率 =CR 率 +PR 率 +SD 率。

1.5 观察指标

(1)治疗前后采集患者清晨空腹静脉血 6 mL,分为 2 管。一管经贝克曼库尔特公司生产的 CytoFlex S 流式细胞仪检测细胞免疫功能指标:$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$,计算 $CD4^+/CD8^+$。另一管室温下静置半小时后,进行离心处理,离心转速 2800 r/min,离心时间 9 min,离心半径 7 cm。分离后的血清部分保存于 -30℃低温冰箱中待检测。采用酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA199)、糖类抗原 125(CA125)和血清肿瘤侵袭转移相关指标血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶 -2(MMP-2)和基质金属蛋白酶 -9(MMP-9)水平,CEA、CA199、VEGF 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,CA125、MMP-2、MMP-9 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。(2)统计两组患者从开始治疗起计算 6 个月、9 个月、12 个月的生存率。生存率 = 生存例数 / 总例数× 100%。(3)记录治疗期间两组不良反应。

1.6 统计学方法

数据导入 SPSS22.0 进行统计分析,经 K-V 检验符合正态

分布、方差齐性，细胞免疫功能指标、血清肿瘤标志物等计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，采用成组 t 检验或配对 t 检验。临床总有效率、性别比例等计数资料以 n(%)表示，采用 x^2 检验，检验水准为 α=0.05。

2 结果

2.1 疗效对比

与对照组(50.00%)比较，观察组临床总有效率(68.97%)更高(P<0.05)。见表 1。

表 1 疗效对比 [例(%)]

Table 1 Comparison of efficacy [n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	Total effective rate
Control group(n=58)	0(0.00)	10(17.24)	19(32.76)	29(50.00)	29(50.00)
Observation group(n=58)	0(0.00)	14(24.14)	26(44.83)	18(31.03)	40(68.97)
x^2					4.328
P					0.037

2.2 细胞免疫功能指标对比

两组治疗后 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$ 下降，观察组较对照组高(P<0.05)。$CD8^+$ 升高，观察组较对照组低(P<0.05)。见表2。

表 2 细胞免疫功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of cellular immune function indicators($\bar{x}\pm s$)

Groups	$CD3^+$(%)		$CD4^+$(%)		$CD8^+$(%)		$CD4^+/CD8^+$	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=58)	39.24± 3.27	32.72± 3.81[a]	35.91± 3.08	28.65± 3.52[a]	23.12± 2.32	28.26± 2.34[a]	1.55± 0.21	1.01± 0.29[a]
Observation group(n=58)	39.17± 4.14	36.39± 3.92[a]	35.23± 4.91	31.03± 3.84[a]	23.03± 2.79	25.54± 2.87[a]	1.53± 0.24	1.21± 0.19[a]
t	0.101	-5.113	0.893	-3.480	0.189	5.594	0.478	-4.393
P	0.920	0.000	0.373	0.001	0.851	0.000	0.634	0.000

Note: Comparison before and after treatment in the group, [a]P<0.05.

2.3 肿瘤标志物对比

两组治疗后 CEA、CA199、CA125 下降，但观察组低于对照组(P<0.05)。见表 3。

表 3 肿瘤标志物对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of tumor markers($\bar{x}\pm s$)

Groups	CEA(μg/L)		CA199(U/mL)		CA125(U/mL)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=58)	30.68± 2.39	7.27± 1.36[a]	41.36± 4.28	28.04± 4.25[a]	48.39± 5.27	36.98± 4.19[a]
Observation group(n=58)	30.84± 1.78	4.91± 1.21[a]	41.94± 5.31	20.79± 3.12[a]	48.72± 6.23	25.72± 3.56[a]
t	-0.409	9.873	-0.648	10.473	-0.308	15.597
P	0.683	0.000	0.519	0.000	0.759	0.000

Note: Comparison before and after treatment in the group, [a]P<0.05.

2.4 肿瘤侵袭转移相关指标对比

两组治疗后 VEGF、MMP-2、MMP-9 下降，但观察组低于对照组(P<0.05)。见表 4。

2.5 生存率对比

观察组的 6 个月、9 个月、12 个月生存率均高于对照组(P<0.05)。见表 5。

2.6 对比不良反应发生率

两组不良反应发生率对比无差异(P>0.05)。见表 6。

3 讨论

我国胃癌的标准化发病率为 3000/10 万人，发病人数约为 67.91 万 / 年，居第 2 位，仅次于肺癌；标准化病死率为 21.48/10

表 4 肿瘤侵袭转移相关指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Comparison of tumor invasion metastasis related indicators ($\bar{x}\pm s$)

Groups	VEGF(pg/mL)		MMP-2(ng/L)		MMP-9(ng/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=58)	145.36± 15.31	118.26± 13.27[a]	95.18± 8.21	73.93± 7.16[a]	98.54± 5.29	65.19± 4.63[a]
Observation group(n=58)	144.78± 14.28	72.69± 9.82[a]	94.57± 9.19	45.51± 6.59[a]	97.35± 4.97	44.20± 5.14[a]
t	0.211	21.023	0.377	22.242	1.249	23.108
P	0.833	0.000	0.707	0.000	0.219	0.000

Note: Comparison before and after treatment in the group, [a]$P<0.05$.

表 5 生存率对比 [例(%)]

Table 5 Comparison of survival rate [n(%)]

Groups	6-month	9-month	12-month
Control group(n=58)	21(36.21)	14(24.14)	6(10.34)
Observation group(n=58)	32(55.17)	24(41.38)	15(25.86)
x^2	4.204	3.914	4.710
P	0.040	0.048	0.030

表 6 对比不良反应发生率 [例(%)]

Table 6 Comparison of incidence of adverse reactions [n(%)]

Groups	Nausea and vomiting	Bone marrow suppression	Hair loss	Impairment of liver and kidney function	Total incidence rate
Control group(n=58)	6(10.34)	5(8.62)	7(12.08)	1(1.72)	19(32.76)
Observation group(n=58)	7(12.07)	5(8.62)	4(6.90)	1(1.72)	17(29.31)
x^2					0.161
P					0.688

万人,病死人数约为 49.80 万 / 年,居第 3 位,仅次于肺癌和肝癌 [7,8]。现如今我国临床收治的胃癌病例绝大多数为进展期,20%～25%的患者就诊时即为不可切除的晚期胃癌，易合并腹膜转移,预后极差[9]。晚期胃癌腹膜转移的治疗旨在通过化疗手段,使胃癌原发灶降期的同时有效控制腹膜转移灶,进而施行根治性胃癌切除术,以延长晚期胃癌患者的生存时间和改善患者生命质量[10]。以铂类或氟尿嘧啶(5-FU)类为基础的姑息性 NIPS 是常用的标准治疗方案，但存在化疗药物因分子较大而难以透过腹膜屏障在腹腔内微小转移病灶产生作用的问题[11]。2003 年，日本科学家 Yonemura Y 等率先提出 HIPEC 联合 NIPS 治疗,其原理是腹腔内联合全身进行化疗,以尽可能清除腹腔微小转移灶,同时使原发肿瘤降期,提高 R0 切除率,达到治疗目的,因综合了两者的优势,被认为是最具有前景的治疗方法[12]。因此,本研究采用随机对照实验,旨在探讨 HIPEC 联合 NIPS 对晚期胃癌腹膜转移患者生存率及免疫功能、疾病进展的影响,以改善患者预后。

本次研究结果显示,HIPEC 联合 NIPS 用于晚期胃癌腹膜转移患者,可有效降低肿瘤标志物水平,提高临床总有效率。其中 CEA[13]、CA125[14]、CA199[15]均是检测肿瘤进展和治疗效果的重要指标。HIPEC 联合 NIPS 治疗过程中将术后腹腔中残留的肿瘤细胞稀释或冲刷而使肿瘤细胞减少[16]。此外,HIPEC 联合 NIPS 治疗在治疗期间会产生热效应,提高化疗敏感性,利于化疗药物渗透进肿瘤细胞[17]。上述因素均可加强对癌细胞的杀伤作用。VEGF[18]、MMP-2[19]、MMP-9[20]等细胞因子参与生成肿瘤血管，与晚期胃癌腹膜转移的复发转移相关。本结果显示，HIPEC 联合 NIPS 治疗可有效降低晚期胃癌腹膜转移患者的肿瘤侵袭相关指标水平，可能与以下几点有关:HIPEC 联合 NIPS 治疗可以清除腹腔内残留的游离肿瘤细胞；另外,在 HIPEC 联合 NIPS 治疗过程中化疗药物还可经门静脉吸收,杀灭肿瘤细胞或癌栓[21,22]。以往的研究证实[23],机体的免疫功能与患者的预后状况有关。细胞免疫功能是机体免疫系统的重要组成部分,在机体抗肿瘤免疫过程中有重要作用[24]。本次研究发现,HIPEC 联合 NIPS 治疗可有效提高患者的细胞免疫功能。进行 NIPS 时，化疗药物会对患者机体免疫系统进行非选择性攻击，导致细胞免疫功能下降。而 HIPEC 中肿瘤细胞被加热后,刺激机体产生特异性免疫反应,进一步减轻了患者的肿瘤负荷,减轻免疫抑制[25,26]。此外,机体存在的 " 腹膜 - 血浆屏障 " 限制了腹膜吸收大分子化疗药物,因而 HIPEC 联合 NIPS 治疗对外周免疫细胞的影响较小[27,28]。观察生存率可知,HIPEC 联合 NIPS 治疗可有效延长晚期胃癌腹膜转移患者的生存时间,这

可能与 HIPEC 联合 NIPS 治疗具有良好的肿瘤细胞杀灭效果有关,同时还可减轻免疫抑制,加强机体抗病能力,从而延长生存时间[29,30]。本研究结果还发现,HIPEC 联合 NIPS 治疗用于晚期胃癌腹膜转移患者,不会增加不良反应发生率,具有较好的安全性。

综上所述,HIPEC 联合 NIPS 治疗用于晚期胃癌腹膜转移患者,可提高生存率,改善患者细胞免疫功能,调节肿瘤标志物和肿瘤侵袭转移相关指标水平,具有一定的临床应用价值。

参 考 文 献(References)

[1] 常敏, 张久聪, 周琴, 等. 胃癌流行病学研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(9): 966-969

[2] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58

[3] Dong D, Tang L, Li ZY, et al. Development and validation of an individualized nomogram to identify occult peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer [J]. Ann Oncol, 2019, 30(3): 431-438

[4] Kang X, Li W, Liu W, et al. LIMK1 promotes peritoneal metastasis of gastric cancer and is a therapeutic target [J]. Oncogene, 2021, 40(19): 3422-3433

[5] Morris MC, Cloyd JM, Hays J, et al. The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Non-colorectal Peritoneal Surface Malignancies[J]. J Gastrointest Surg, 2021, 25(1): 303-318

[6] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准 -RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111

[7] Yang L, Zheng R, Wang N, et al. Incidence and mortality of stomach cancer in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(3): 291-298

[8] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China[J]. Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132

[9] 柳万忠, 韩晓鹏, 苏琳, 等. 胃癌腹膜转移的细胞学及分子生物学检测进展[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(19): 3744-3747

[10] Xia X, Zhang Z, Zhu C, et al. Neutrophil extracellular traps promote metastasis in gastric cancer patients with postoperative abdominal infectious complications[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1017

[11] Kim M, Jeong WK, Lim S, et al. Gastric cancer: development and validation of a CT-based model to predict peritoneal metastasis[J]. Acta Radiol, 2020, 61(6): 732-742

[12] Yonemura Y, Bandou E, Kinoshita K, et al. Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2003, 12(3): 635-648

[13] Shibata C, Nakano T, Yasumoto A, et al. Comparison of CEA and CA19-9 as a predictive factor for recurrence after curative gastrectomy in gastric cancer[J]. BMC Surg, 2022, 22(1): 213

[14] Lauby A, Colomban O, Corbaux P, et al. The Increasing Prognostic and Predictive Roles of the Tumor Primary Chemosensitivity Assessed by CA-125 Elimination Rate Constant K (KELIM) in Ovarian Cancer: A Narrative Review[J]. Cancers (Basel), 2021, 14(1): 98

[15] Luo G, Jin K, Deng S, et al. Roles of CA19-9 in pancreatic cancer: Biomarker, predictor and promoter [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(2): 188409

[16] Yu P, Ye Z, Dai G, et al. Neoadjuvant systemic and hyperthermicintraperitoneal chemot herapy combined with cytoreductive surgery for gastric cancer patients with limited peritoneal metastasis: a prospective cohort study [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 1108

[17] Gronau F, Jara M, Feldbrü gge L, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer [J]. Chirurg, 2021, 92(6): 522-527

[18] 王青, 杨觅, 陈敏敏, 等. 人表皮生长因子 2、血管内皮生长因子和生长抑素受体在中老年进展期胃癌组织中的表达及意义[J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43(3): 299-303

[19] Wang HL, Zhou PY, Zhang Y, et al. Relationships between abnormal MMP2 expression and prognosis in gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies[J]. Cancer Biother R adiopharm, 2014, 29(4): 166-172

[20] Verma S, Kesh K, Gupta A, et al. An Overview of Matrix Metalloproteinase 9 Polymorphism and Gastric Cancer Risk[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(17): 7393-7400

[21] Ni X, Wu P, Wu J, et al. Hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy and response evaluation in patients with gastric cancer and malignant ascites[J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 1691-1696

[22] Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, et al. A Phase II Trial of Cytoreduction, Gastrectomy, and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion with Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer and Carcinomatosis or Positive Cytology [J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(1): 258-264

[23] 罗连响, 陈心铭, 郑羽诗, 等. 基于生物信息学分析胃癌铁死亡相关基因预后及免疫细胞浸润的临床和功能意义[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(10): 1237-1244

[24] 王美清, 彭大为, 程小珍, 等. 自体免疫细胞治疗前后胃癌患者外周血免疫功能测定及临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(35): 35-38

[25] Koemans WJ, van der Kaaij RT, Wassenaar ECE, et al. Systemic exposure of oxaliplatin and docetaxel in gastric cancer patients with peritonitis carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy[J]. Eur J Surg Oncol, 2021, 47(2): 486-489

[26] Newhook TE, Agnes A, Blum M, et al. 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(5): 1394-1400

[27] Lu C, Li L, Luo Z, et al. Clinical efficacy of type-B ultrasound-guided intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with systemic chemotherapy in advanced gastric cancer patients with malignant ascites[J]. Neoplasma, 2016, 63(2): 299-303

[28] 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

[29] van der Kaaij RT, Wassenaar ECE, Koemans WJ, et al. Treatment of PERItoneal disease in Stomach Cancer with cytOreductive surgery and hyperthermic intraPEritoneal chemotherapy: PERISCOPE I initial results[J]. Br J Surg, 2020, 107(11): 1520-1528

[30] 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