

· 论 著 ·

# 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗胃癌腹膜转移的远期疗效

彭茜<sup>1,2</sup>, 李仕卿<sup>1,2</sup>, 武海涛<sup>1,2</sup>, 王舒艺<sup>1</sup>, 杨肖军<sup>1</sup>, 黄超群<sup>1</sup>, 熊斌<sup>1,2</sup>

1. 武汉大学中南医院胃肠外科, 湖北 武汉 430071;

2. 肿瘤生物学行为湖北省重点实验室 湖北省肿瘤临床研究中心, 湖北 武汉 430071

**摘要:** **目的** 分析肿瘤细胞减灭术(CRS)联合腹腔热灌注化疗(HIPEC)对比单纯系统化疗(SC)治疗胃癌腹膜转移(PCGC)的远期疗效,以找到治疗 PCGC 效果更佳的方法及其受益对象。**方法** 回顾性分析 2014 年 1 月至 2017 年 12 月至武汉大学中南医院就诊的 PCGC 患者 96 例的临床资料,根据治疗方法分为 CRS + HIPEC + SC 组和单纯 SC 组。2 年内每 3 个月随访 1 次,2 年后每 6 个月随访 1 次,最近 1 次随访时间为 2019 年 5 月 31 日,观察并比较两组患者的总生存期(OS)。**结果** CRS + HIPEC + SC 组患者 56 例,单纯 SC 组患者 40 例。Kaplan-Meier 分析显示,CRS + HIPEC + SC 组患者中位 OS 是 19.7(95% CI:15.8 ~ 23.6)个月,单纯 SC 组患者中位 OS 为 8.0(95% CI:5.9 ~ 10.1)个月,组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。Cox 多因素分析显示,腹膜转移癌指数(PCI)评分  $> 20$  分、未实现完全性 CRS、化疗周期数  $< 6$  个周期为影响 CRS 联合 HIPEC 治疗患者预后的独立危险因素( $P < 0.05, P < 0.01$ )。在 CRS + HIPEC + SC 组中,未实现完全性 CRS 或 PCI 评分  $> 20$  分的患者与单纯 SC 组患者比较中位 OS 差异无统计学意义( $P > 0.05$ );CRS + HIPEC 联合  $< 6$  周期 SC 的患者中位 OS(10.0 个月)较单纯 SC 组患者仍有生存优势( $P < 0.01$ )。**结论** 与单纯 SC 相比,CRS + HIPEC 能显著延长 PCGC 患者的生存期,其受益患者群为 PCI 评分  $\leq 20$  分,能实现完全性 CRS 的患者,联合  $\geq 6$  周期的 SC 能增加生存受益。

**关键词:** 胃癌; 腹膜转移癌; 肿瘤细胞减灭术; 腹腔热灌注化疗; 系统化疗; 腹膜转移癌指数; 生存

**中图分类号:** R 735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)11-1449-05

## Long-term efficacy of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer

PENG Qian\*, LI Shi-qing, WU Hai-tao, WANG Shu-yi, YANG Xiao-jun, HUANG Chao-qun, XIONG Bin

\* Department of Gastrointestinal Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China

Corresponding author: XIONG Bin, E-mail: binxiong1961@whu.edu.cn

**Abstract: Objective** To analyze the long-term clinical efficacy of tumor cytoreductive surgery (CRS) combined hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) versus alone systemic chemotherapy (SC) for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer (PCGC) to find a better treatment regimen for patients who were suitable for it.

**Methods** A retrospective study was conducted on 96 patients diagnosed with PCGC in Zhongnan Hospital of Wuhan University between January 2014 and December 2017. The patients were divided into CRS + HIPEC + SC group ( $n = 56$ ) and SC alone group ( $n = 40$ ) according to the treatment regimens and were followed up every 3 months within two years and every 6 months after two years. The latest follow-up was on May 31, 2019. The overall survival time (OS) was observed and compared between two groups. **Results** Kaplan-Meier analysis showed that the median OS in CRS + HIPEC + SC group was significant higher than that in SC alone group [19.7 (95% CI:15.8 - 23.6) months vs 8.0 (95% CI:5.9 - 10.1) months,  $P < 0.01$ ]. Multivariate Cox regression analysis indicated that peritoneal carcinomatosis index (PCI)  $> 20$ , incomplete CRS and of systemic chemotherapy  $< 6$  cycles were the independent risk factors affecting the prognosis of patients treated with CRS combined with HIPEC ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). There was no significant difference in the median OS between the patients without complete CRS or PCI  $> 20$  in CRS + HIPEC + SC group and the patients in SC alone group ( $P > 0.05$ ). The median OS of patients with less than 6 cycles of SC in CRS + HIPEC + SC group was 10.0 months, which

was significantly higher than that in SC alone group ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Compared with SC alone, CRS + HIPEC could significantly prolong the survival of PCGC patients and the benefit group is patients with  $PCI \leq 20$  points and CRS completed; while combined with  $\geq 6$  cycles of SC can increase the survival benefit.

**Key words:** Gastric cancer; Peritoneal metastatic carcinomatosis; Cytoreductive surgery; Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; Systemic chemotherapy; Peritoneal carcinomatosis index; Survival

**Fund program:** Scientific Research Project of Hubei Provincial Health Commission (WJ2019H012)

胃癌是常见的消化道肿瘤之一,发病率居全球第五位,癌症相关死亡率位于第三位<sup>[1]</sup>。胃癌腹膜转移(peritoneal carcinomatosis from gastric cancer, PCGC)是其常见的转移方式,也是导致患者死亡的重要原因<sup>[2]</sup>,腹膜转移患者常伴有腹水、梗阻、恶病质的表现,患者预后差,中位生存时间约 7 个月<sup>[3]</sup>。传统观念将其视为疾病终末期,NCCN 指南推荐对 PCGC 患者行姑息化疗和/或最佳支持疗法<sup>[4]</sup>。随着腹膜癌研究的深入,部分腹膜癌被认为是一种局部的病变而非全身性疾病<sup>[5]</sup>,肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)、腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、腹腔化疗等局部治疗方法在腹膜癌治疗中得到广泛应用,但目前对于 PCGC 的治疗仍无统一结论,全身治疗联合局部治疗的多模式治疗有望提高 PCGC 患者的生存时间<sup>[6-8]</sup>。CRS 联合 HIPEC 治疗方式的受益患者也存在争议,本研究通过回顾性分析 CRS 联合 HIPEC 对比单纯全身化疗治疗 PCGC 的远期疗效,找出 CRS + HIPEC 的受益患者,为 PCGC 治疗提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 研究对象为 2014 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日至武汉大学中南医院接受治疗的 PCGC 患者。纳入标准:(1)年龄 20 ~ 75 岁;(2)功能状态评分(KPS 评分)  $\geq 50$  分;(3)治疗方法为 CRS + HIPEC 联合系统化疗或者单纯系统化疗(SC)患者;(4)腹膜癌诊断通过 CT/PET-CT 或腹水细胞学检查或者剖腹探查。排除标准:(1)确诊时有肝转移、肺转移、脑转移或其他腹腔外转移;(2)既往有其他恶性肿瘤病史。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均签署同意书。

**1.2 分组及治疗方法** 根据治疗方案分为 CRS + HIPEC + SC 组 56 例和单纯 SC 组 40 例。CRS + HIPEC + SC 组:患者均在全麻下行开腹或腹腔镜手术,行最大程度的减瘤,并行肿瘤细胞减灭完整度(completeness of cytoreduction, CCR)评分<sup>[9]</sup>。于左右两侧膈肌下方各放置 1 根 HIPEC 管的进水管,左右髂窝分别放置出水管。逐层关腹后采用广州保瑞医

疗技术有限公司生产的 BR-TRG-II 型体腔热灌注化疗系统行 HIPEC 治疗,热灌注药物选择 80 mg 多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20020543) + 2 000 mg 氟尿嘧啶(天津金耀药业有限公司,国药准字 H12020959),与 3 000 ml 0.9% NaCl 溶液配制置入化疗仪中加热,人体温度设置为  $(43.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,持续 60 min。患者手术恢复后行常规辅助化疗,化疗方案包括 SOX 方案、FOLFOX 方案或者 FOLFIRI 方案,一般化疗 6 周期。单纯 SC 组:化疗方案同 CRS + HIPEC + SC 组辅助化疗。

**1.3 临床资料及随访** 收集患者的年龄、性别、肿瘤的病理类型、化疗情况;治疗前的 KPS 评分、腹水情况、血清糖类抗原(CA)125 及 CA199 值。所有行 HIPEC 患者需按 Jacquet 等<sup>[10]</sup>介绍的腹膜转移癌指数(PCI)标准记录 PCI 评分,按 CCR 评分<sup>[9]</sup>记录 CRS 完全程度。CCR 0 ~ 1 分记为实现完全性 CRS,CCR 2 ~ 3 记为未实现完全性 CRS。患者出院后均进行电话或者门诊规律随访,2 年内每 3 个月随访 1 次,2 年后每 6 个月随访 1 次,最近 1 次随访时间为 2019 年 5 月 31 日。患者总生存期(OS)定义为从诊断至死亡的时间。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 软件进行分析。计数资料以频数表示,采用  $\chi^2$  检验及校正  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,比较采用 Log-rank 检验;采用多因素 Cox 比例风险模型分析影响患者生存的独立因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 主要临床资料** 共纳入 96 例 PCGC 患者,年龄为  $(52.3 \pm 12.6)$  岁,KPS 评分为  $(62.3 \pm 7.7)$  分。CRS + HIPEC + SC 组患者 56 例,PCI 评分为  $(12.0 \pm 8.8)$  分,其中 8 例患者截至随访日期仍生存。单纯 SC 组患者 40 例,其中 15 例行剖腹探查确诊 PCGC。两组患者一般资料和临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 生存分析** CRS + HIPEC + SC 组患者中位 OS 为 19.7(95% CI:15.8 ~ 23.6)个月,单纯 SC 组患者

中位 OS 为 8.0(95% CI:5.9 ~ 10.1) 个月, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见图 1。

2.2.1 亚组分析 单因素分析显示, CRS + HIPEC + SC 组患者中位 OS 与患者年龄、性别、胃癌病理类型、是否合并腹水、肿瘤标志物 CA125 及 CA199 值高低无关( $P > 0.05$ ); 与 PCI 评分、CRS 完全程度、系统化疗周期有关( $P < 0.01$ )。见表 2。

Cox 比例风险模型分析显示, PCI > 20 分、未实现完全性 CRS、系统化疗周期数 < 6 周期为影响患者 OS 的独立危险因素( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 3。在进行 CRS + HIPEC 后,  $\geq 6$  周期的系统化疗能增加患者的生存受益。本组患者中 PCI  $\leq 20$  分、实现完全性 CRS、化疗周期  $\geq 6$  周期患者中位 OS 可达到 25.9 (95% CI:18.3 ~ 33.5) 个月。

2.2.2 组间分析 CRS + HIPEC + SC 组中, PCI  $\leq 20$  分患者较单纯 SC 组患者生存期显著延长( $P < 0.01$ )。但 HIPEC 组中 PCI > 20 分患者, 较单纯 SC 未能使患者获得生存受益( $P > 0.05$ )。见图 2a。CRS + HIPEC + SC 组中, 实现完全性 CRS 患者的中位 OS 为 21.9 个月, 较单纯 SC 组患者中位 OS 显著延长( $P < 0.01$ ); 未实现完全性 CRS 患者的中位 OS 为 10.0(95% CI:3.4 ~ 16.6) 个月, 略长于单纯 SC 组患者[8.0(95% CI:5.9 ~ 10.1) 个月], 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 2b。CRS + HIPEC 联合 SC < 6 周对比单纯 SC 组所有患者仍可获得生存受益, 前者的中位 OS 为 10.0(95% CI:5.3 ~ 14.7) 个月, 两组差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见图 2c。

表 1 两组患者一般资料和临床资料比较 (例)

项目	CRS + HIPEC + SC 组 (n=56)	单纯 SC 组 (n=40)	$\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	51.9 $\pm$ 13.0	52.9 $\pm$ 12.1	0.409	0.684
KPS 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )	62.7 $\pm$ 7.7	61.8 $\pm$ 7.8	0.577	0.565
性别				
女	29	20	0.030	0.863
男	27	20		
病理类型				
腺癌	41	34	1.896	0.168
印戒细胞癌	15	6		
合并腹水				
无	32	17	2.002	0.157
有	24	23		
CA125				
正常	32	18	1.379	0.240
升高	24	22		
CA199				
正常	34	18	2.321	0.128
升高	22	22		
系统化疗				
$\geq 6$ 周期	33	20	0.752	0.386
< 6 周期	23	20		

表 2 CRS + HIPEC + SC 组患者总生存期单因素分析

因素	例数	中位 OS(月)	95% CI	P 值
年龄				
< 60 岁	39	18.4	13.5 ~ 23.3	0.923
$\geq 60$ 岁	17	20.4	19.4 ~ 21.4	
性别				
女	29	16.6	13.1 ~ 20.1	0.165
男	27	22.0	19.7 ~ 24.3	
PCI 评分				
$\leq 20$ 分	41	20.6	17.7 ~ 23.5	0.000
> 20 分	15	9.0	5.2 ~ 12.8	
病理类型				
腺癌	41	20.0	15.4 ~ 24.6	0.891
印戒细胞癌	15	19.2	12.9 ~ 25.5	
合并腹水				
无	32	20.4	19.2 ~ 21.6	0.131
有	24	16.6	10.6 ~ 19.4	
CA125				
正常	32	20.5	15.8 ~ 25.2	0.117
升高	24	17.0	13.9 ~ 20.1	
CA199				
正常	34	19.7	17.6 ~ 21.8	0.491
升高	22	14.2	2.0 ~ 26.4	
CRS 完全程度				
完全	41	21.9	16.9 ~ 26.9	0.000
不完全	15	10.0	3.4 ~ 16.6	
系统化疗				
$\geq 6$ 周期	33	22.0	17.6 ~ 26.4	0.001
< 6 周期	23	10.0	5.3 ~ 14.7	

表 3 CRS + HIPEC + SC 组患者总生存期多因素分析

因素	B	SE	Wald	P 值	HR	95% CI
PCI 评分( $\leq 20$ 分 vs > 20 分)	1.071	0.473	5.119	0.024	2.919	1.154 ~ 7.383
合并腹水(无 vs 有)	-0.259	0.367	0.646	0.422	0.744	0.362 ~ 1.530
CRS 完全程度(完全 vs 不完全)	1.110	0.477	5.419	0.020	3.035	1.192 ~ 7.729
CA125(正常 vs 升高)	0.422	0.380	1.231	0.267	1.525	0.724 ~ 3.213
系统化疗( $\geq 6$ 周期 vs < 6 周期)	1.206	0.324	13.818	0.000	3.339	1.768 ~ 6.305

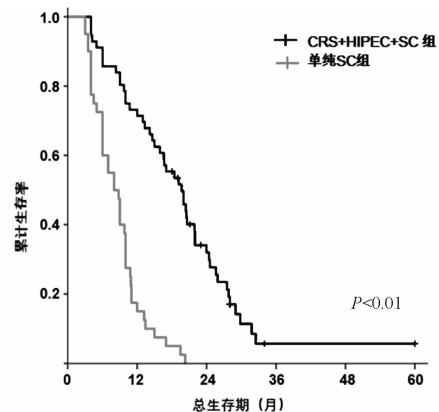
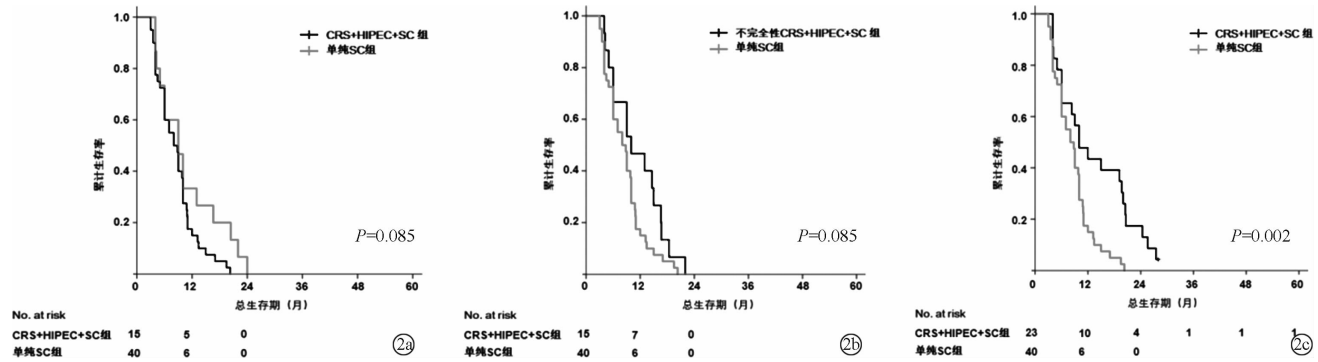


图 1 两组患者的生存曲线



注:2a 为 PCI > 20 分的 CRS + HIPEC + SC 患者与所有单纯 SC 组患者的生存比较;2b 为 CRS + HIPEC + SC 组不完全性 CRS 患者与所有单纯 SC 组患者的生存比较;2c 为 CRS + HIPEC + SC 组未达 6 周期 SC 的患者与所有单纯 SC 组患者的生存比较。

图 2 不同因素对 OS 患者的影响

**2.3 术后并发症** CRS + HIPEC + SC 组中有 2 例患者出现肠梗阻,经对症治疗好转。1 例患者出现腹腔假丝酵母菌感染,经对症治疗后好转出院。1 例患者出现吻合口瘘,行食管空肠吻合口支架植入术,出院后 3 个月死亡。

### 3 讨论

胃癌的患病率呈逐年下降,治愈率呈逐年上升的趋势<sup>[11]</sup>。胃癌患者一旦出现腹膜转移,其生存期将大幅下降。有研究显示,PCGC 需要多种方式的综合性治疗<sup>[12]</sup>。CRS 联合 HIPEC 是目前治疗腹膜癌最有效的方法,但并非对所有患者都适用。以往研究通常比较 CRS + HIPEC + SC 与 CRS + SC 的疗效,却忽略 SC 的疗效。针对以上两个问题,本课题组开展了 CRS 联合 HIPEC 对比 SC 的回顾性研究,结果显示,CRS 联合 HIPEC 中位 OS 可达 19.7 个月,单纯全身化疗中位 OS 仅为 8.0 个月。多模式治疗使得患者的 1 年及 2 年生存率也明显改善。多因素分析及组间分析显示,PCI > 20 分、未能实现完全性 CRS 的患者并不能从 CRS + HIPEC 中获得生存受益。

PCI 评分对于患者预后及治疗方案选择有重要的指导作用。一项来自德国数据库的研究显示,PCI 评分在 0 ~ 6 分、7 ~ 15 分、16 ~ 39 分的 PCGC 患者通过 CRS 联合 HIPEC 治疗的中位 OS 分别为 18、12、5 个月 ( $P=0.002$ )<sup>[13]</sup>。Manzanedo 等<sup>[14]</sup>及 Desiderio 等<sup>[15]</sup>的研究中推荐 PCI < 6 分作为受益对象。Rau 等<sup>[7]</sup>推荐 PCI < 12 分为最适合的患者群。本研究显示 PCI ≤ 20 分患者可通过 CRS 联合 HIPEC 显著延长生存,与本中心前期发表的临床研究一致<sup>[16-18]</sup>。临界值与国外研究的不同可能与患者种族不同、选择偏差、治疗中心的偏差有关。

本课题再次证实,完全性 CRS 是改善患者预后的独立因素。CRS 联合 HIPEC 综合利用手术切除、

局部化疗、热化疗协同作用清除术后残留的脱落癌细胞和微小癌灶,达到较好的 PCGC 治疗效果。Rau 等<sup>[7]</sup>的研究显示不完全性 CRS 联合 HIPEC 及 SC 的中位 OS 为 7.9 个月,HIPEC 联合 SC 中位 OS 为 6.3 个月,单纯 SC 中位 OS 为 4.9 个月,三组中位 OS 差异无统计学意义 ( $P=0.080$ )。该研究不推荐未实现完全性 CRS 患者行 HIPEC 治疗,本研究与其及 Tu 等<sup>[19]</sup>的研究结论一致。在保证手术安全的情况下,行最大程度的 CRS 才能使 HIPEC 疗效达到最大,术前新辅助 SC 联合腹腔内化疗可提高完全性 CRS 可能<sup>[20]</sup>。

SC 能增加 CRS + HIPEC 治疗后 PCGC 患者的生存受益,尤其是 ≥ 6 周期的化疗。本研究中有 44.8% (43/96) SC 未达 6 周期,包括营养状态差、严重的化疗副作用、患者未依从等因素影响。有研究显示,合理的营养支持能增加患者化疗的耐受性从而改善患者的生存<sup>[21]</sup>。本课题组间比较显示,尽管部分患者行 CRS + HIPEC 后 SC 未达 6 周期,但其生存仍较单纯行 SC 患者有改善。由于“腹膜 - 血浆屏障”限制了腹膜对大分子药物的吸收,使腹腔能够维持高药物浓度,而外周血药浓度较低。因此 HIPEC 可增加药物对腹膜癌的直接细胞毒作用,又可减轻全身毒副作用。单纯静脉化疗腹腔药物浓度低,限制了化疗药物的作用。目前,PCGC 的一线化疗方案为铂类联合氟尿嘧啶类药物,二线化疗方案为紫杉醇类联合雷莫芦单抗<sup>[22]</sup>。Shitara 等<sup>[23]</sup>进行的来自日本的回顾性研究显示单纯铂类联合氟尿嘧啶的化疗方案治疗 PCGC 的中位 OS 为 15.9 个月。本研究中单纯 SC 的中位 OS 为 8.0 个月,较日本的短,可能与患者化疗周期不足、患者的肿瘤负荷不同有关。对于不适合行 CRS 及 HIPEC 的患者,需要效果更佳、副作用更小的化疗方案来改善患者的生存。

综上所述,CRS + HIPEC 适合 PCI ≤ 20 分、能实

现完全 CRS 的 PCGC 患者。治疗前评估患者肿瘤能否完全切除、评估 PCI 评分对患者治疗方案的选择至关重要。本课题针对 PCGC 患者,对比了 CRS 联合 HIPEC 与 SC 的疗效,为 PCGC 的临床治疗提供了依据。今后仍需临床长期大样本,多中心的研究提供更有力的证据。

## 参考文献

- [1] Torre LA, Sauer AMG, Chen Jr MS, et al. Cancer statistics for Asian Americans, Native Hawaiians, and Pacific Islanders, 2016; converging incidence in males and females[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(3):182-202.
- [2] Maehara Y, Hasuda S, Koga T, et al. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2000, 87(3):353-357.
- [3] Chu DZJ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors[J]. *Cancer*, 1989, 63(2):364-367.
- [4] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric cancer, version 3. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2016, 14(10):1286-1312.
- [5] 杨肖军,熊斌. 腹腔热灌注化疗在胃肠道恶性肿瘤腹膜转移中的应用[J]. *临床外科杂志*, 2019, 27(5):443-446.
- [6] Kobayashi D, Koderu Y. Intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1):111-121.
- [7] Rau B, Brandl A, Thuss-Patience P, et al. The efficacy of treatment options for patients with gastric cancer and peritoneal metastasis[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(6):1226-1237.
- [8] Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy[J]. *Cancer*, 2010, 116(24):5608-5618.
- [9] Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 1996, 15(1):49-58.
- [10] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis[J]. *Cancer Treat Res*, 1996, 82:359-374.
- [11] Takahashi T, Saikawa Y, Kitagawa Y. Gastric cancer; current status of diagnosis and treatment[J]. *Cancers*, 2013, 5(1):48-63.
- [12] Yonemura Y, Cambay E, Li Y, et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(8):1123-1131.
- [13] Rau B, Brandl A, Piso P, et al. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database[J]. *Gastric Cancer*, 2020, 23(1):11-22.
- [14] Manzanedo I, Pereira F, Rihuete Caro C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: multicenter study of Spanish group of peritoneal oncologic surgery (GECOP) [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(8):2615-2621.
- [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.
- [16] 李雁,周云峰,谢丛华,等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗胃癌腹膜转移癌的临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(22):1734-1740.
- [17] Yang XJ, Li Y, Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to treat gastric cancer with ascites and/or peritoneal carcinomatosis: results from a Chinese center[J]. *J Surg Oncol*, 2010, 101(6):457-464.
- [18] 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.
- [19] Tu YN, Tian YH, Fang ZY, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for the treatment of gastric cancer: a single-centre retrospective study[J]. *Int J Hypertherm*, 2016, 32(6):587-594.
- [20] 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.
- [21] Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer [J]. *Gut*, 2011, 60(11):1449-1472.
- [22] Association JGC. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) [J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(1):1-19.
- [23] Shitara K, Mizota A, Matsuo K, et al. Fluoropyrimidine plus cisplatin for patients with advanced or recurrent gastric cancer with peritoneal metastasis[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(1):48-55.

收稿日期:2020-03-20 修回日期:2020-04-24 编辑:李方