

腹腔热灌注化疗在胃癌腹膜转移治疗中的作用

杨立涛 综述,杜义安 审校
(浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022)

摘要:胃癌发生腹膜转移预后极差,中位生存期小于6个月。全身化疗并没有明显增加这些患者的生存期。腹腔热灌注化疗是目前常用的治疗腹膜转移的方法。全文系统回顾了腹腔热灌注化疗在胃癌腹膜转移治疗、进展期胃癌术后辅助治疗以及术前新辅助治疗的疗效。

关键词:胃癌;腹膜转移;腹腔热灌注化疗

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2016)05-0380-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.05.A012

Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment of Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis

YANG Li-tao, DU Yi-an

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Gastric cancer with peritoneal carcinomatosis has an extremely poor prognosis, with a median survival of less than 6 months. Systemic chemotherapy has not been found to significantly increase the survival in these patients. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) can be performed in patients with peritoneal carcinomatosis. We systematically reviewed the literature regarding the efficacy of HIPEC in both the treatment of established peritoneal carcinomatosis and adjuvant or neoadjuvant treatment for patients with high risk of gastric peritoneal carcinomatosis.

Key words: gastric cancer; peritoneal carcinomatosis; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

胃癌发病率在全世界范围内男性中占恶性肿瘤的第4位,女性中占第5位。虽然胃癌发病率有降低趋势,但它仍然是致死率较高的肿瘤之一^[1]。由于缺乏特异性表现,大约5%~20%的患者在就诊时就已发现腹膜转移^[2]。胃癌腹膜转移传统治疗预后差,中位生存期一般不超过6个月^[3]。但不同于淋巴结转移和其他部位远处转移,出现腹膜转移时,转移部位常只限于腹腔,可以看作是一种局限性疾病,所以可以考虑采用局部治疗改善生存期。

大量文献报道采用腹腔化疗(intraperitoneal chemotherapy, IPEC)来治疗或预防腹膜种植转移。腹腔化疗现已发展为多种形式,如常温腹腔化疗(normothermic intraperitoneal chemotherapy, NIPEC)、

腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)、术后早期腹腔化疗(early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC)和术后延迟腹腔化疗(delayed postoperative intraperitoneal chemotherapy, DIPEC)^[4]。HIPEC或HIPEC加细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)是目前胃癌腹膜转移最常用的治疗方法。

1 腹腔热灌注化疗的发展和理论基础

Hoffman^[5]于1955年首次报道了热疗可以抑制小鼠肿瘤细胞生长。同年,Weiberger等^[6]首次提出腹腔化疗方法,将氮芥注入腹腔用于治疗癌性腹水。1978年,Dedrick等^[7]报道腹腔化疗药物渗透组织的深度不超过3mm,所以对于严重的腹膜转移疗效不

收稿日期:2016-02-16;修回日期:2016-03-20

通讯作者:杜义安, E-mail: duyajim@126.com

佳,只有存在微小转移灶或残留病灶的患者才能从腹腔化疗中获益^[8]。因此,在进行腹腔化疗之前,应尽量切除所有腹腔内转移灶。1988年Fujimoto等^[9]首次报道采用细胞减灭术(CRS)加腹腔热灌注化疗(HIPEC)治疗胃癌腹膜转移或癌性腹水,该方法耐受性和安全性良好,随后这种治疗方法被广泛重视和应用。

胃癌伴腹膜转移的常规化疗效果差,可能是由于存在“血浆—腹膜屏障”,只有一小部分化疗药物能够穿透这个屏障进入腹膜腔,难以达到有效的药物浓度。相反,大部分药物进入其他重要器官产生副作用^[10]。而腹腔化疗与静脉化疗明显不同。因为“血浆—腹膜屏障”的存在,大分子化疗药物通过血浆—腹膜屏障进入血液循环减慢,导致药物的清除率降低,从而使化疗药物在腹腔内保持较长时间的高药物浓度,腹腔内局部高浓度药物可抑制腹膜转移癌的生长。

热疗可能的抗肿瘤机制主要包括诱导细胞凋亡,增加细胞膜通透性,改变细胞内蛋白组成及合成功能,抑制DNA损伤修复等^[11]。当温度达到41℃或以上时,热疗才能发挥抗肿瘤作用。最近的研究发现,由热疗诱导的热休克蛋白可保护肿瘤细胞免受热损伤,在弥漫型和粘液样癌中较常见,而肠型胃癌中往往缺乏这种微小蛋白,预后较好^[12]。此外,热疗可以增加腹腔化疗药物渗透到肿瘤组织内的深度,还可以通过提高肿瘤细胞的药物摄取量和增加肿瘤内的血液流量来提高细胞内药物浓度,增强化疗药物的抗肿瘤作用^[11]。

2 腹膜转移肿瘤分期系统和手术细胞减灭程度的判断

为了对腹膜肿瘤负荷进行客观和定量的评估,需要建立一种腹膜肿瘤分期系统。由Jacquet和Sugarbaker建立的腹膜癌指数(peritoneal cancer index,PCI)是目前最常用的分期系统^[13]。该方法将腹膜分为13个区(壁腹膜9个区,小肠4个区),然后记录每个分区的肿瘤大小(lesion size score,LS),每个分区LS评分总和就是PCI指数。PCI分期系统可以准确记录腹膜肿瘤的位置和大小,能够为治疗后再评估提供可靠的参考^[14],被广泛采用。

细胞减灭程度(completeness of cytoreduction, CCR)与HIPEC的治疗效果和生存期密切相关。Sugarbaker评分^[15]是临床上常用的评分方法,根据细胞减灭术后腹膜残留病灶的大小评分如下:0:无腹膜残余瘤;1:残余瘤小于2.5mm;2:残余瘤2.5mm~2.5cm;3:残余瘤大于2.5cm。达到CCR-0和CCR-1,HIPEC的预期治疗效果较好。Yonemura等^[10]对90例腹膜转移患者进行多因素生存分析发现,CCR评分是一项独立的预后因素,PCI小于6的腹膜转移患者有望到达CCR-0或CCR-1,最适合HIPEC治疗。所以,该评分已成为是否适合行HIPEC治疗的依据。

3 HIPEC对胃癌腹膜转移的治疗

总体上,胃癌伴腹膜转移预后较差,5年生存率几乎为0。常规放化疗治疗效果也较差。鉴于腹膜转移的局限性以及细胞减灭术对卵巢癌转移有较好的疗效,故考虑采用细胞减灭术治疗胃癌腹膜转移。但和卵巢癌不同,胃癌腹膜转移进行减瘤术时,脱落的肿瘤细胞会附着于损伤的腹膜表面迅速生长,肿瘤会在腹腔内迅速复发^[16]。

有学者尝试进行细胞减灭术时,术中用蒸馏水或生理盐水冲洗瘤床来清除一些游离的肿瘤细胞,预防局部复发^[17]。Brundell等^[18]报道经过三次腹腔灌洗后可以清除大部分的游离细胞,但仅仅靠腹腔灌洗难以有效地预防腹膜复发。腹腔灌注化疗(IPEC)不仅可以起到机械地清除作用,而且可以使腹腔内癌细胞直接暴露于高浓度的细胞毒药物中。HIPEC在IPEC的基础上又增加了热疗的抗肿瘤作用以及同化疗药物的协同作用。一些研究证实CRS联合HIPEC治疗胃癌腹膜转移,可以明显改善患者的生存期,可能会是最好的治疗方法^[3]。

1990年,Fujimoto等^[19]率先报道了采用手术加HIPEC治疗胃癌腹膜转移患者的临床试验结果。6例胃癌根治术后腹膜复发患者接受了手术加HIPEC治疗(HIPEC组),同期5例患者接受了手术加IPEC治疗(对照组)。11例患者术前均有癌性腹水。两组均应用丝裂霉素进行腹腔化疗,HIPEC组为10μg/ml,灌注液温度为46.5±1.1℃;而对照组为10mg。结果HIPEC组平均生存期为13.6±6个月,而

对照组只有 3.0 ± 2.1 个月。而且,HIPEC 组治疗后未再发生癌性腹水,而对照组中 3 例患者腹水很快复发。Fujimoto 等^[16]随后进行了另一项非随机对照研究,比较手术加 HIPEC 方法同单独手术治疗胃癌腹膜转移的效果。接受手术加 HIPEC 治疗的 48 例患者,1 年、3 年和 5 年生存率分别为 54.0%、41.5% 和 31.0%;而单独手术组 18 例患者生存期明显降低,最长只有 16 个月。而且作者指出,腹膜转移数目与 HIPEC 的治疗效果相关,对于弥漫性腹膜转移患者,无论是否进行 HIPEC 治疗,预后都非常差,没有患者生存期超过 2 年。

此后这种新的治疗方法逐渐被其他学者接受并采用。Yonemura 等^[20]报道,107 例患者接受 CRS 联合 HIPEC (化疗药物为丝裂霉素,依托泊甙和顺铂),中位生存期 11.5 个月,5 年生存率为 6.7%。其中达到完全细胞减灭切除 (CCR-0) 的患者分别为 15.5 个月和 13%,明显长于仍有残留的患者 (7.9 个月和 2%)。而且作者同时指出 CCR 是独立的预后因素。Chia 等^[14]报道,81 例胃癌腹膜转移患者行 CRS 加 IPEC 治疗,59 例达到 CCR-0,中位 PCI 指数为 6,5 年总生存率达到 18%。作者也指出 PCI 指数和 CCR 与预后相关。

最近,一项法国的多中心回顾性研究中^[4],159 例患者接受 CRS 联合 HIPEC 或 IPEC,结果证实,这种方法在局限的、可切除的腹膜转移患者中,获得 CCR 后,5 年生存率可达 23%。

然而,也有一些学者得到了不十分令人满意的结果^[21]。为了进一步确定这种方法的疗效,Yang 等^[22]进行了一项 III 期随机对照研究,将 68 例胃癌腹膜转移患者随机分配到单独 CRS 组和 CRS 联合 HIPEC 组,结果联合治疗组中位生存期 11.0 个月,而对照组只有 6.5 个月,从而证实联合 CRS 和 HIPEC 相对于单独 CRS 可以明显改善生存期。而且作者通过多因素分析得出,CCR 是独立的预后因素之一。

由于腹腔化疗药物渗透腹膜下层组织有限,对于较深的浸润转移灶没有效果,所以对于 CRS 难以达到 CCR-0 或 CCR-1 的腹膜转移患者,CRS 联合 HIPEC 治疗效果较差。因此,需要通过 CRS 使腹膜转移 PCI 指数转化为 0,HIPEC 才能有较好的疗效。对于 CCR-2 或以上的患者,不推荐应用 HIPEC 治疗。

4 胃癌术后辅助 HIPEC

进展期胃癌即使进行了根治性手术,有报道术后中位生存期也只有 30.3 个月^[23]。腹膜转移是胃癌术后最常见的复发部位和死亡原因^[24]。20%~50% 的胃癌根治术后患者和 80% 的腹水细胞学阳性患者会出现腹膜转移^[21,25]。腹水肿瘤细胞学检查阳性患者,发生腹腔复发转移的几率明显升高,无病生存期和总生存期降低^[26]。对于这些存在胃癌腹膜转移高危风险的患者,传统的辅助放化疗并没有明显改善生存期。然而腹腔化疗在肿瘤细胞移植动物模型中被证实可以预防发生腹腔转移^[27]。而且热疗与化疗药物具有协同作用,并可以增加化疗药物穿透组织的深度^[28]。

20 世纪 80 年代以来,国内外学者陆续开展了多项关于胃癌术后行辅助性 HIPEC 预防腹膜转移的临床研究,其中不乏很多随机对照临床试验 (RCT)。Koga 等^[29]首先进行了小规模 RCT 研究,对有浆膜浸润的胃癌手术后行辅助 HIPEC 来预防腹膜复发。结果显示,HIPEC 联合手术组 30 个月生存率 83%,而单独手术对照组为 67.3%。Hamazoe 等^[30]同样进行了胃癌术后辅助 HIPEC 预防腹膜转移的 RCT 研究。82 例有浆膜浸润但无腹膜转移胃癌行根治性切除术后被随机分为 HIPEC 组 (42 例) 和对照组 (40 例)。结果显示,HIPEC 组腹膜转移发生率较对照组明显降低,5 年生存率 (64.2%) 则明显高于对照组 (52.5%)。Fujimoto 等^[25]将 141 例有浆膜浸润胃癌患者随机为 HIPEC 联合手术组 (71 例) 和单独手术对照组 (70 例)。结果证实,联合治疗组术后腹膜转移发生率明显降低,2 年、4 年和 8 年生存率分别为 88%、76% 和 62%,而对照组分别为 77%、58% 和 49%。

Fujimura 等^[31]于 20 世纪 90 年代进行了胃癌术后辅助 HIPEC 和辅助正常温度腹腔灌注化疗 (NIPEC) 的前瞻性研究,将胃癌术后患者随机分为手术加辅助 HIPEC 组 (22 例),手术加辅助正常温度腹腔灌注化疗 (NIPEC) 组 (18 例),单独手术组 (18 例)。腹腔化疗药物为顺铂 (CDDP, 300 mg/kg) 和丝裂霉素 (MMC, 30 mg/kg)。灌注液的温度为 $41^{\circ}\text{C} \sim 42^{\circ}\text{C}$ 。HIPEC 组 1 年、2 年和 3 年生存率分别为 95%、89% 和 68%,明显高于 NIPEC 组 (81%、75% 和

51%) 和单独手术组 (43%, 23% 和 23%)。尽管这是一个小规模 RCT 研究, 但作者提出了热疗的独立的以及同化疗药物协同的抗肿瘤作用。热疗的温度在不同的研究中有所不同, 大部分调节在 41℃~43℃, 研究表明这样的温度既安全, 又可以起到与化疗药的协同作用^[32]。Yonemura 等^[33]在同一时期进行了与 Fujimura 相似的更大规模的 RCT 研究。160 例进展期胃癌患者被随机分组, 手术联合 HIPEC 组 79 例, 单独手术对照组 81 例, HIPEC 化疗药物为丝裂霉素 30mg 和顺铂 300mg, 灌注液温度为 43.5℃。结果表明, 在有浆膜侵犯的患者中, HIPEC 组生存期明显高于对照组, 而对于没有浆膜浸润的患者, 两组没有明显差异, 而且两组治疗并发症和死亡率无明显差异。

总之, 多数的研究都证实了辅助 HIPEC 可以降低胃癌术后腹膜转移发生率, 改善生存期。然而, 也有研究得出了相反的结论。Kunisaki 等^[34]报道, 124 例有浆膜浸润而无腹膜转移的进展期胃癌患者中, 45 例进行了辅助 HIPEC, 79 例只进行了根治性手术, 结果两组 5 年生存率和腹膜复发率无明显差异, 而 HIPEC 组的呼吸衰竭和肾功能衰竭的发生率却明显增加。

为了明确辅助 HIPEC 的有效性和安全性, 近年有 2 项 meta 分析对此进行了分析。Xu 等^[23]回顾了 11 项有关局部进展期胃癌行根治性手术后进行辅助腹腔化疗的 RCT 研究。其中, 7 项为辅助 HIPEC 研究。结果证明, 根治性术后辅助 HIPEC 同单独手术相比可以改善生存期, 而且可能由于热疗本身抗肿瘤作用以及化疗增敏效应, 辅助 HIPEC 优于其它形式的 IPEC。另一项 meta 分析中, Yan 等^[35]回顾了 13 项有关存在浆膜浸润但无腹膜转移的局部进展期胃癌进行辅助 IPEC 的 RCT 研究。其中 4 项为关于 HIPEC 疗效研究, 5 项为 NIPEC, 2 项为 EPIC, 2 项为 HIPEC 联合 EPIC, 2 项为 DIPEC。结果表明, 辅助 HIPEC 或 HIPEC 联合 EPIC 可以明显改善生存期。

5 新辅助腹腔—全身化疗和综合治疗

一些学者建议对于胃癌腹膜转移采用术前新辅助化疗降期, 杀灭微转移灶, 从而提高切除率。Ajani^[36]

报道, 采用 DCF 方案 (多西紫杉醇 75mg/m², d₁, 顺铂 75mg/m², d₁, 氟尿嘧啶 75mg/m², d₁₋₅, 每 3 周 1 次) 的新辅助化疗反应率达 55.7%。然而, 由于 DCF 化疗方案会产生较大的毒性反应, 很多患者难以耐受。近年来, 在日本常用口服化疗药 S-1 治疗胃癌腹膜转移, 在反应率和生存期改善方面也有所改善。因此, S-1 或者 S-1 联合一些其他药物如顺铂、紫杉醇或伊立替康, 已经成为胃癌伴腹膜转移患者的标准治疗方案^[37]。然而, 由于“血浆—腹膜屏障”的影响, 全身化疗对腹膜转移的效果还是欠佳。

为了克服“血浆—腹膜屏障”对全身化疗的限制作用, 一些学者创建了一种由 CRS 和新辅助腹腔—全身化疗 (neoadjuvant intraperitoneal-systemic chemotherapy, NIPS) 组成的新的联合治疗方案。NIPS 是在传统的术前新辅助化疗基础上, 加用术前腹腔灌注化疗 (包括 HIPEC), 可以从腹膜的两面即腹膜腔和腹膜下血管来杀灭腹膜转移, 减少肿瘤负荷和腹膜转移的 PCI 值。所以, NIPS 被称为“双向化疗”。Yonemura 等^[38]通过一项前瞻性队列研究评估了 NIPS 的安全性和有效性。79 例胃癌伴腹膜转移患者, 口服 S-1 每日 2 次, 共 21d, 然后休息 1 周。距口服化疗开始第 1d、第 8d、第 15d 腹腔灌注多西紫杉醇 30mg/m², 顺铂 30mg/m² 以及生理盐水 500ml。在 NIPS 治疗前后分别进行腹水细胞学检查, 结果治疗前 65 例患者腹水游离癌细胞检查阳性, 而治疗后有 41 例患者 (63%) 细胞学检查转为阴性。NIPS 治疗后, 在 52 例腹水细胞学检查阴性患者中, 有 27 例患者 (51.9%) 达到腹膜转移灶完全消失, 而在细胞学检查阳性的患者中, 只有 4 例 (14.8%)。NIPS 后腹水细胞学阴性患者相对细胞学阳性患者生存期明显延长。该作者同时指出, NIPS 后腹水细胞学检查结果是选择患者进行 CRS 的一个重要指标。

近年来, 还有学者对于胃癌腹膜转移建立了联合新辅助化疗或 NIPS、CRS、HIPEC 和 EPIC 一起的综合治疗方案。Yonemura 等^[10]报道, 这种综合治疗方法对于 PCI≤6 的胃癌患者可以改善生存期。而 Hultman 等^[17]采用相似的综合治疗方法并没有延长胃癌腹膜转移患者的总生存期, 而治疗相关的并发症和死亡率却有所增加。所以, 这种复杂的综合治疗方法还不能常规用作胃癌伴腹膜转移患者的治疗, 还有待于进一步的前瞻性研究来验证。

目前已经证实当完全或几乎完全切除腹膜转移时,HIPEC 是一种有效治疗胃癌腹膜转移的方法。对于那些进展期胃癌根治术后存在高危腹膜复发风险,特别是弥漫型,浆膜浸润或腹水细胞学阳性的患者,HIPEC 作为辅助治疗有潜在的生存获益。而且,最近在应用于新辅助治疗的研究中,HIPEC 还可以改善癌性腹水患者的生存期。然而,由于各项研究中,HIPEC 技术、灌注时间、化疗方案不同,很难推荐一个具体的实施方案。希望将来能够有更多适合这种治疗方法的患者进入 RCT 研究,来验证这种治疗技术的疗效,解决目前存在的问题,同时也得到更好治疗机会。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Di Vita M, Cappellani A, Piccolo G, et al. The role of HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer; between lights and shadows [J]. Anticancer Drugs, 2015, 26(2): 123-138.
- [3] Mi DH, Li Z, Yang KH, et al. Surgery combined with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (I-HIC) for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Int J Hyperthermia, 2013, 29(2): 156-167.
- [4] Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(9): 2370-2377.
- [5] Hoffmann M. Inhibition of tumor growth in various tumors in mice by hyperthermic baths[J]. Arch Geschwulstforsch, 1955, 8(1): 20-26.
- [6] Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin[J]. J Am Med Assoc, 1955, 159(18): 1704-1707.
- [7] Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer[J]. Cancer Treat Rep, 1978, 62(1): 1-11.
- [8] Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. Breakthrough therapy for peritoneal carcinomatosis of gastric cancer: Intraperitoneal chemotherapy with taxanes[J]. World J Gastrointest Oncol, 2015, 7(11): 285-291.
- [9] Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding [J]. Ann Surg, 1988, 208(1): 36-41.
- [10] Yonemura Y, Elnemr A, Endou Y, et al. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer [J]. World J Gastrointest Oncol, 2010, 2(2): 85-97.
- [11] Cui ZG, Piao JL, Kondo T, et al. Molecular mechanisms of hyperthermia-induced apoptosis enhanced by docosahexaenoic acid: implication for cancer therapy [J]. Chem Biol Interact, 2014, 215: 46-53.
- [12] Nakajima H, Ishigaki Y, Xia QS, et al. Induction of HITS, a newly identified family with sequence similarity 107 protein (FAM107B), in cancer cells by heat shock stimulation [J]. Int J Oncol, 2010, 37(3): 583-593.
- [13] Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis [A]. Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: principles of management[M]. Boston, MA: Kluwer Academic Publishers, 1996. 82: 359-374.
- [14] Chia CS, You B, Decullier E, et al. Patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is cure a possibility? [J]. Ann Surg Oncol, 2016, Jan 11. [Epub ahead of print]
- [15] Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer [J]. Int Semin Surg Oncol, 2005, 2(1): 3.
- [16] Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery [J]. Cancer, 1997, 79(5): 884-891.
- [17] Hultman B, Lind P, Glimelius B, et al. Phase II study of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with preoperative systemic chemotherapy followed by peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy [J]. Acta Oncol, 2013, 52(4): 824-830.
- [18] Brundell SM, Tucker K, Chatterton B, et al. Influence of lavage timing on tumor cell burden during colonic resection [J]. Dis Colon Rectum, 2003, 46(4): 460-466.
- [19] Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Clinical results of intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery in patients with peritoneal recurrence from gastric cancer [J]. Nihon Geka Gakkai Zasshi, 1990, 91(2):

- 201–205.
- [20] Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion[J]. *Br J Surg*, 2005, 92(3): 370–375.
 - [21] Shen P, Stewart 4th JH, Levine EA. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: overview and rationale[J]. *Curr Probl Cancer*, 2009, 33(3): 125–141.
 - [22] 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.
 - [23] Du Y, Cheng X, Yu P, et al. PCF chemotherapy combined with surgical treatment of late gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(132): 1159–1164.
 - [24] Zhang WH, Chen XZ, Liu K, et al. Outcomes of surgical treatment for gastric cancer patients: 11-year experience of a Chinese high-volume hospital [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(9): 150.
 - [25] Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma[J]. *Cancer*, 1999, 85(3): 529–534.
 - [26] Yamashita K, Ushiku H, Katada N, et al. Reduced preoperative serum albumin and absence of peritoneal dissemination may be predictive factors for long-term survival with advanced gastric cancer with positive cytology test [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2015, 41(10): 1324–1332.
 - [27] Katano K, Tsujitani S, Oka S, et al. Pharmacokinetics of hypotonic cisplatin chemotherapy administered into the peritoneal and the pleural cavities in experimental model [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(3A): 1603–1607.
 - [28] Michalakis J, Georgatos SD, de Bree E, et al. Short-term exposure of cancer cells to micromolar doses of paclitaxel, with or without hyperthermia, induces long-term inhibition of cell proliferation and cell death in vitro [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(3): 1220–1228.
 - [29] Koga S, Hamazoe R, Maeta M, et al. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with Mitomycin C [J]. *Cancer*, 1988, 61(2): 232–237.
 - [30] Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study[J]. *Cancer*, 1994, 73(8): 2048–2052.
 - [31] Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study[J]. *World J Surg*, 1994, 18(1): 150–155.
 - [32] Roviello F, Caruso S, Marrelli D, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments[J]. *Surg Oncol*, 2011, 20(1): e38–e54.
 - [33] Yonemura Y, Ninomiya I, Kaji M, et al. Prophylaxis with intraoperative chemohyperthermia against peritoneal recurrence of serosal invasion-positive gastric cancer [J]. *World J Surg*, 1995, 19(3): 450–454.
 - [34] Kunisaki C, Shimada H, Nomura M, et al. Lack of efficacy of prophylactic continuous hyperthermic peritoneal perfusion on subsequent peritoneal recurrence and survival in patients with advanced gastric cancer [J]. *Surgery*, 2002, 131(5): 521–528.
 - [35] Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(10): 2702–2713.
 - [36] Ajani JA. Optimizing docetaxel chemotherapy in patients with cancer of the gastric and gastroesophageal junction: evolution of the docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil regimen[J]. *Cancer*, 2008, 113(5): 945–955.
 - [37] Yamaguchi H, Kitayama J, Ishigami H, et al. A phase 2 trial of intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for treatment of gastric cancer with macroscopic peritoneal metastasis [J]. *Cancer*, 2013, 119(18): 3354–3358.
 - [38] Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, et al. Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: selection for cytoreductive surgery [J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100(4): 311–316.