

# 进展期胃癌腹腔热灌注化疗研究进展

张再博, 王冰雨, 刘文博, 檀碧波

(河北医科大学第四医院, 河北 石家庄 050011)

**摘要:**胃癌是典型的消化道恶性肿瘤,病理特征方面以远处转移与腹膜种植最为突出,腹腔内游离癌细胞是腹膜转移的主要原因。因此,腹腔内游离癌细胞清除是局部进展期胃癌治疗的重要目标。近年,腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)由于其有效的治疗效果以及可靠的操作性得到医疗界广泛认可与普及,其在进展期胃癌治疗中也发挥着关键作用。全文主要就 HIPEC 的起源发展、理论基础、应用标准、治疗流程,以及临床应用实况等进行分析。

**关键词:**进展期胃癌;腹腔热灌注化疗;临床价值;适应症

**中图分类号:**R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2022)12-1036-06

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2022.12.B011

## Research Progress on Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Patients with Advanced Gastric Cancer

ZHANG Zai-bo, WANG Bing-yu, LIU Wen-bo, TAN Bi-bo

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China)

**Abstract:** Peritoneal implantation is common in gastric cancer, and the free cancer cells in the abdominal cavity are the main cause of peritoneal metastasis. Therefore, intraperitoneal free cancer cell clearance has become an important treatment for locally advanced gastric cancer. In recent years, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy(HIPEC) has been widely used due to its effective therapeutic effect and reliable operability, and also plays a key role in the treatment of advanced gastric cancer. This article reviews the origin and development, theoretical basis, application standards, treatment process, and clinical application of HIPEC.

**Subject words:** advanced gastric cancer; hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; clinical value; indications

胃癌患者术后,进展期胃癌的腹腔内种植及转移是影响术后患者生存率的关键因素<sup>[1-2]</sup>。所以,对于进展期胃癌,腹腔内部恶性肿瘤细胞残余病灶的消除也是术后治疗工作的重中之重。结合现下应用较为广泛的临床治疗技术分析,大多数胃癌治疗都更加倾向于手术切除,以及较为普遍的放疗、化疗、生物学治疗等<sup>[3-4]</sup>。然而进入进展期或者有腹膜种植转移的胃癌患者,很难通过化疗药物实现对腹腔内部癌细胞的消除。腹腔热灌注化疗<sup>[5]</sup>(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)是目前临床诊疗中新兴的治疗方法,在治疗形式上,该方法借助腹腔灌洗,温热效应,还有化疗药物实施综合治疗,可以达到腹腔内部游离癌细胞的有效消除,同时癌细

胞在温热疗法与化疗药物的共同作用下会丧失生存环境<sup>[6-7]</sup>。这种特殊的治疗方式使静脉化疗在腹腔癌细胞消除方面的问题得到合理解决。本文结合相关研究,对 HIPEC 治疗进展进行分析。

## 1 HIPEC 定义及演进

HIPEC 作为腹腔肿瘤治疗的特效方法,主要方法就是将化疗药物调整至温热状态,然后直接注射至腹腔内部,让高热高浓度的化疗药物直接接触肿瘤细胞,并对其进行破坏,最终实现良好的治疗效果<sup>[8]</sup>。HIPEC 诞生并应用至今,已经有 30 余年的发展历史,当下也仍然在持续进行优化。早期,直接灌注法是最为常见的治疗方式,通过开腹手术将带有化疗药物的温热灌注液直接灌入患者腹腔内部,在药物

通信作者:檀碧波, E-mail: tanbibbo\_2011@126.com

收稿日期:2022-10-02;修回日期:2022-12-13

停留一段时间后再将其取出,留置对应的灌注管,以便于后续完成化疗药物的灌注与使用,在药物与癌细胞进行有效接触以后再将其吸出。该方法操作难度不高,且不需要其他关键设备的支撑,在疗效方面也具备一定的应用价值,但另一方面,因为患者个体的体温调节功能,所以药物热量会快速降低,在治疗温度方面的要求难以得到满足<sup>[9]</sup>。因此,后续也出现了一些新方法,包括恒温水浴箱,以及微波持续升温灌注法,这些灌注方法在液体温度方面更加稳定,但是可控性和操作性却受到影响,极易容易出现灌注液在患者腹腔内底部堆积的问题<sup>[10]</sup>,化疗药物无法与残留肿瘤细胞进行有效接触,治疗效果受到影响。目前,高精度持续循环热灌注疗法已经能够有效解决这些问题,在应用过程中同时采用数字化加热技术,保障药液温度的同时,不会影响治疗效果或者操作性的问题<sup>[11]</sup>(附图1)。

## 2 HIPEC 原理及作用机制

### 2.1 HIPEC 原理

在一般正常细胞的温度承受极限下,只需要保持1h的47℃高温细胞就会被完全杀灭。而对于恶性肿瘤细胞,保持1h的43℃温度就能够将其彻底杀灭,因此常将43℃视为治疗中的最佳温度条件。参考研究数据显示<sup>[12]</sup>,高温热疗不但可以影响DNA、RNA和蛋白质,且对DNA合成期的杀伤效果最为突出,肿瘤细胞骨架在被热疗之后会出现分散,且结构完整性遭到破坏,引发大量细胞机体死亡,而且通过热灌注治疗,细胞壁渗透性得到充分强化,也让更多的能量化学物质以及酶的功能开始出现恶化,细胞功能与信号传导能力因此大幅下降。根据HIPEC治疗原理,需要将特定浓度和用量的化学治疗药物灌注液输送至游离腹腔,并且在外界调控其温度状态,确保灌注液体能够在患者腹腔内部实现高效利用,最终完成消灭恶性肿瘤细胞的任务<sup>[13]</sup>。在实际治疗过程中,HIPEC能够弥补静脉化疗药物无法透过屏障这一缺陷,大部分药物在穿透腹膜以及血浆障碍方面的能力都有所缺失,再加上药物进入血液循环以后,挥发速度慢慢降低,也就必然会造成药物清除效率的损失,HIPEC使治疗药物能够在腹腔内部保留更长时间,以确保对恶性肿瘤细胞的杀

伤力发挥到最大水平。由于HIPEC在治疗过程中的各项优势,一致被医学界认为是进展期胃癌患者预防腹膜复发的有效治疗方法<sup>[14]</sup>。

### 2.2 HIPEC 治疗胃癌的作用机制

在灌注过程中,由于热效能作用,DNA复制、转录都可能出现受损,因此会给恶性肿瘤细胞造成严重损伤,尤其是处于43℃高温下,HIPEC对恶性肿瘤细胞的杀伤力会大幅增加,且同时不会对患者机体造成损害<sup>[14]</sup>。将特定浓度的化疗药物注射至患者腹腔内部,可以有效增强化疗药物与癌细胞的接触时间以及覆盖面,对最终的化疗效果能够起到强化作用<sup>[15]</sup>;而灌注工作开始以后,灌注液在腹腔内部流动,能够有效冲刷癌细胞,防止其在腹腔内粘连并借此繁殖,而且通过流动作用也能够有效地将癌细胞冲出体外。高温环境中,细胞膜通透性提升,机体能够更有效利用化疗药物的药效<sup>[14-15]</sup>,再加上化疗药物活性与热力条件的匹配,使其拥有更加强的治疗效果。

## 3 HIPEC 治疗胃癌的临床纳入标准及禁忌证

### 3.1 纳入标准

①实施腹腔镜探查,对肉眼能够观测的单个或多发转移灶进行记录;②经过冲洗腹腔后的数据检测,判断脱落细胞中游离癌细胞存在与否及其含量;③通过临床检测分析是否属于局部进展期胃癌,然后采取预防性治疗和手术相结合的模式进行处理。

### 3.2 禁忌证

①存在严重并发症,无法耐受HIPEC治疗;②出现过腹腔广泛粘连的患者,无法采取HIPEC治疗;③存在重度骨髓抑制症状的患者无法应用HIPEC;④完成手术后伤口出现水肿,张力大,缺血坏死等并发症的患者;⑤患者腹腔存在感染风险;⑥凝血障碍。

## 4 治疗方法

### 4.1 临床常用放置方法比较

正常状态下,腹腔镜可以作为放置腹腔热灌注管的辅助工具,或者在开腹状态下或使用超声引导

完成。多数开腹手术的创口偏大,不过在应用超声引导下,安置灌注口的伤口大小能够得到有效控制,同时手术费用也大幅下降,然而这种制管方式也存在诸多风险,尤其是患者存在腹腔粘连等问题时更加突出<sup>[16]</sup>,因此,目前临床实践中暂不推荐超声引导下放置腹腔热灌注管,而腹腔镜辅助下放置临床运用较多,其具有创伤小、操作成熟等优点<sup>[17]</sup>。

#### 4.2 操作方法

当前的临床诊疗过程中,正常情况下会放置4根灌注管,并且保障进水管以及出水管位置的安全性<sup>[15]</sup>。在放置过程中,要注意大网膜及脂肪组织等部位的状态,防止灌注后出现液体流动,导致大网膜或脂肪组织堵塞灌注管,降低化疗效果;另要关注后续稳定工作的调节,需标准放置灌注管,并保持15~20 cm的体外长度,身体外部的放置管可以通过不可吸收线固定,而本中心则更多通过交叉间断固定方式进行操作,主要目的是为了增强腹壁外固定效果。

#### 4.3 HIPEC 操作流程

在手术完成后,通常在24 h内开展首次治疗,每次治疗时间维持在1 h左右,2次,且要保证24 h的间隔时间。对灌注液的恒定温度、速度以及流量也要严格把控<sup>[18]</sup>。具体流程:①将生理盐水与化疗药物进行混合,从而调制出灌注液,其中选择大约4 000 mL的生理盐水,实际用量可以根据治疗方案进行调整,而在化疗药物选择方面,当前应用最为普遍的是顺铂、洛铂,以及紫杉类药物等。②温度设定:一般灌注温度设定为43℃。③灌注时间多数维持在1 h左右,而在要进行多次治疗的前提下,必须保证每次治疗间隔时间大于24 h<sup>[19]</sup>。④保持流速300~600 mL/min。⑤在治疗过程中,可以适当加入地塞米松等辅助药物,并且在灌注前为患者通过肌肉注射使用哌替啶和地西泮,随时保持密切监护,对患者的生命体征进行及时反应。⑥采取60 min温度控制系统,并且逐步将温度调节至41~43℃,逐渐维持在43℃,且灌注速度同上述流动速度一致<sup>[20]</sup>。⑦完成灌注工作以后,可以借助引流管将剩余的灌注液排出,患者腹腔内部保留800~1 000 mL液体即可,之后可进行夹闭工作,时间维持在3 h或4 h即可,并及时将剩余液体导出,对液体的颜色、通畅性及流量进行记录分析,判断患者是否出现腹膜炎。

针对治疗工作,首先护理人员及操作医师要保

障整个治疗环境的无菌条件,并且时刻关注患者生命体征,对灌注过程的顺畅性进行实时观察,以免出现意外状况<sup>[13]</sup>:①患者在行HIPEC治疗流程中是否存在排异反应和并发症问题。②手术后患者的胃肠道功能与饮食状况是否良好。③对患者术后的肿瘤标志物进行检测,并分析其状态。④HIPEC后有关炎性因素改变情况。⑤术后密切随访患者相关症状改变情况及定期复查腹部增强CT结果,判断变化情况。

#### 4.4 临床研究现状

目前HIPEC临床研究和治疗方案还没有统一标准,一系列研究无法科学评价其安全性及有效性。自Spratt等<sup>[21]</sup>第一次报道HIPEC后,许多学者对其进行了相关探索,并从最简单的加热后直接注入腹腔冲洗液发展到临床诊疗中相对精确的腹腔热灌注疗法,HIPEC已经被广泛接受且用于肝癌<sup>[22]</sup>、直肠癌<sup>[23]</sup>等多种肿瘤治疗,在胃癌诊疗中也有大量研究。Yonemura等<sup>[24]</sup>实验发现,术中腹腔热化疗的方法对浆膜面受侵或有淋巴结转移的胃癌具有一定的预防术后复发的作用,5年生存率达61%。Cheong等<sup>[25]</sup>报道早期腹腔灌注化疗为晚期胃癌预后的独立影响因素。目前,HIPEC在抗癌机制、药效学和药代动力学方面已显示出显著优势,并逐渐被越来越多的医疗机构认可和推广,在临床研究领域,需要进一步开展多中心、大样本的研究,采用前瞻性的方法进一步探讨和分析。

### 5 HIPEC 存在的问题

目前,HIPEC成为推荐治疗方法,虽然推荐级别并不高(Ⅲ级),但基于大量临床治疗实践,肯定了其在胃癌预防及治疗中的作用。

#### 5.1 加速康复外科应用

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)主要是借助对围手术期措施的改善强化康复效果<sup>[26-27]</sup>,在实际操作中会涉及术前教育与镇痛等内容,同时会针对术后并发症的环节与消除进行研究。而目前涉及术后早期开展HIPEC治疗是否影响术后的短期恢复速度的相关研究较少。有研究表明<sup>[13]</sup>,胃癌患者接受HIPEC治疗的过程中,要将41~43℃的高温液体循环注入患者腹腔内部,对于

患者机体而言,灌注流程中对恢复效果产生影响的因素主要倾向于温度,再加上 ERAS 理念中较为重视术中温度的保持,且温度与胃肠蠕动密切相关,因此使用温热液体进行灌洗能够有效提升腹腔内肠管温度,为灌注量增加创造条件<sup>[28]</sup>。ERAS 理念对手术早期腹腔内部温度的条件把控极为严苛,合适的温度能够有效降低术后伤口感染率,并且能够有效缓解手术应激,防止出现术后并发症等问题。结合我们的实际临床工作分析,大多数医生都会根据术后排气或者首次排气的时间判断患者胃肠道功能是否恢复正常,然后结合排气时胃肠道胀气的具体状况分析是否出现梗阻。ERAS 的患者接受治疗后的恢复速度大多数都偏快,且治疗费用也不高,术后并发症的发生率也明显偏低,HIPEC 并不会造成患者术后住院时间或总时间的变化,而且 HIPEC 会安置特定的过滤网,可以帮助患者对液体内部的杂质进行有效过滤,从而有效防止细菌问题引发的腹腔感染。

## 5.2 效果及监测

虽然当下有许多研究证实 HIPEC 在肿瘤转移预防和患者寿命延长方面的积极作用<sup>[29]</sup>,不过也有一些专家对其治疗效果存在质疑,这也是我们必须考虑的内容。再加上治疗过程中的相关应用规则,能否保障炎症等指标的合理监测,以及肿瘤标志物或者高热灌注对患者机体免疫力存在的损伤问题都需要更加精确的数据支撑。不过随着研究方法的优化和改良,针对胃癌治疗的相关措施改善水平会越来越强,而医院对胃癌患者的术后管理工作也需要进行强化,其中就涉及了拔管时间、用药选择等问题。如何实现术后快速恢复,降低并发症发生率也是必须考虑的问题。

## 5.3 安全性

HIPEC 已经展现出了较为良好的疗效和临床效果,也有许多国际医疗机构开始应用这种治疗方法,然而考虑到拥有精准温度控制和安全系数的设备仪器相对稀少,因此在无法保障治疗安全性,以及完全排除并发症的前提下,HIPEC 只能在局部化疗程序中应用,而且由于屏障作用的影响,大多数化疗药物在进入静脉血管后会被稀释,如果出现并发症,不仅会导致患者的住院天数延长,也给后续治疗工作产生不良影响,甚至可能导致患者死亡。相关数据表明,当前治疗过程中最常见的并发症包括呕

吐、感染、出血、伤口恶化以及恶心等,而最危险的是腹腔出血、吻合口瘘<sup>[19-30]</sup>。所以,治疗工作极度依赖高精度的设备仪器,并且需要操作经验丰富、能力较强的医务人员进行操作。

## 5.4 灌注选择及联合应用

HIPEC 在进展期胃癌治疗方面已经取得了一定成效,不过考虑到高热灌注药物使用选择、灌注时间、灌注周期及具体剂量的标准并不完善,仍然需要进行持续研究和改良。结合进展期胃癌的药物使用可以显现出鲜明的差异性,特别是静脉选择处于优势地位,如何选择合适的剂量保障最终疗效,还有静脉化疗与静脉联合灌注化疗对进展期胃癌治疗是否能够发挥有效促进作用,相关结果仍不明确。

# 6 讨论与展望

考虑到进展期胃癌异时性和肿瘤异质性的影响,想要取得良好的治疗效果并不容易。同时,HIPEC 的疗效提升有难度,同时缺少对应的生物标志物作为支持。所以,能否找到有效靶点就成了增强治疗效果的重中之重,未来对生物标志物等研究工作的重视程度也会持续提升。当前对腹腔热灌注的临床实践数据正在更新,且完善的治疗体系正在逐渐成形,但医疗界对低温灌注的关注度仍不足,人们对低温灌注是否能够有效消灭肿瘤细胞缺乏认知与了解,同时高热灌注以及低温灌注能否实现综合应用也是未来研究工作的方向之一。由于一部分患者存在腹腔种植转移或者腹腔积液等问题,所以很难进行根治手术,这就加强了精准腹腔热灌注治疗还有联合术后全身静脉化疗在治疗效果方面的作用,并且为患者后续的生活质量提供了保障<sup>[31]</sup>。随着 HIPEC 在临床中的应用频率不断增加,其所导致的并发症也应引起重视,例如高热灌注液在机械冲刷的过程中可能引发血管夹以及线结滑脱<sup>[5,32]</sup>,另外也要关注高压对伤口的冲击影响,确保临床治疗效果能够达到预期。

综上,HIPEC 在进展期胃癌中已被广泛应用,但仍然有一部分安全问题和系统化要求未能解决,而且基于靶点、预测性生物标志物以及药物剂量和种类等选择,其在胃癌治疗中仍有较大的发展空间。

## 参考文献:

- [1] Xie Y, Song X, Dong W, et al. Anatomic subsites and prognosis of gastric signet ring cell carcinoma: a SEER population-based 1:1 propensity-matched study[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1565207.
- [2] Zaidi A, Khan A, Duval C, et al. Comparison of perioperative chemotherapy versus postoperative chemoradiotherapy for operable stomach cancer: a western Canadian province experience[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(2): 1262–1273.
- [3] Lee S, Choi KD, Han M, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer meeting expanded indication including undifferentiated-type tumors: a criteria-based analysis [J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(3): 490–499.
- [4] Kim SJ, Choi CW, Kang DH, et al. Preoperative predictors of beyond endoscopic submucosal dissection indication or lymphovascular invasion in endoscopic resection for early gastric cancer[J]. *Surg Endosc*, 2018, 32(6): 2948–2957.
- [5] Lange KN, McKay D, Gentry BG, et al. Antimicrobial properties of perfusate fluid after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CS-HIPEC) with mitomycin C [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(13): 3837–3841.
- [6] Ceelen W, Demuytere J, de Hingh I. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a critical review [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13).
- [7] Brandl A, Yonemura Y, Glehen O, et al. Long term survival in patients with peritoneal metastasised gastric cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC: a multi-institutional cohort from PSOGI [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2021, 47(1): 172–180.
- [8] Roviello F, Caruso S, Neri A, et al. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: overview and rationale[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2013, 39(12): 1309–1316.
- [9] 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, 23(6): 1971–1979.
- [10] Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry[J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(1): 1–27.
- [11] Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, et al. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(Suppl 1): 128–134.
- [12] 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.
- [13] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [14] Gamboa AC, Winer JH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1–19.
- [15] Kok HP, Cressman ENK, Ceelen W, et al. Heating technology for malignant tumors: a review[J]. *Int J Hyperthermia*, 2020, 37(1): 711–741.
- [16] Li P, Jing J, Li R, et al. Upper gastrointestinal cancer in China: Spatial epidemiological evidence from screening areas[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2020, 13(11): 935–946.
- [17] Macrì A, Morabito F. The use of intraperitoneal chemotherapy for gastric malignancies [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(10): 879–888.
- [18] 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.
- [19] Shinkai M, Imano M, Chiba Y, et al. Intraperitoneal and systemic chemotherapy for patients with gastric cancer with peritoneal metastasis: a phase II trial[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(10): 5975–5981.
- [20] 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.
- [21] Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 1980, 40(2): 256–260.
- [22] Mehta S, Schwarz L, Spiliotis J, et al. Is there an oncological interest in the combination of CRS/HIPEC for peritoneal carcinomatosis of HCC? Results of a multicenter international study[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(11): 1786–1792.
- [23] Yonemura Y, Canbay 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.
- [24] Yonemura Y, De Aretxabala X, Fujimura T, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study[J]. Hepato-gastroenterol, 2001, 48(42): 1776-1782.
- [25] Cheong JH, Shen JY, Song CS, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery in patients with very advanced gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(1): 61-68.
- [26] Boku N, Satoh T, Ryu MH, et al. Nivolumab in previously treated advanced gastric cancer(ATTRACTION-2): 3-year update and outcome of treatment beyond progression with nivolumab[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(4): 946-958.
- [27] Albertini DF. What we have here is a failure to fertilize: back to basics [J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32(6): 851-852.
- [28] Reutovich MY, Krasko OV, Sukonko OG. Efficacy of adjuvant systemic chemotherapy combined with radical surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer treatment[J]. Indian J Surg Oncol, 2020, 11(3): 337-343.
- [29] Gao K, Wu J. National trend of gastric cancer mortality in China(2003-2015): a population-based study[J]. Cancer Commun(Lond), 2019, 39(1): 24.
- [30] Hu Y, Pan X, Nie M, et al. A clinical study of Yiqi Huayu Jiedu decoction reducing the risk of postoperative gastric cancer recurrence and metastasis: study protocol for a randomized controlled trail[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(33): e21775.
- [31] Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, et al. Treatment of patients with peritoneal metastases from gastric cancer[J]. Ann Gastroenterol Surg, 2018, 2(2): 116-123.
- [32] Brenkman HJF, Pæeva M, van Hillegersberg R, et al. Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy(HIPEC) for gastric cancer-a systematic review [J]. J Clin Med, 2019, 8(10): 1685.

