

腹腔热灌注化疗在进展期或晚期胃癌的临床应用进展

杨小茜¹, 赵君慧^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肿瘤内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月15日; 录用日期: 2022年6月3日; 发布日期: 2022年6月16日

摘要

胃癌是世界上最常见的癌症之一, 与全身治疗相比, 腹腔热灌注化疗具有直接向腹腔输送高浓度药物的理论优势, 且可减少化疗药物的不良反应。目前多数此类患者受益于腹腔热灌注化疗, 尽管总体效果良好, 但仍具有广泛争议。本文结合国内外的研究成果, 对此类患者行腹腔热灌注化疗的临床应用进行了综述。

关键词

胃癌, 晚期, 腹腔热灌注化疗

Advances in Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Advanced or Advanced Gastric Cancer

Xiaoqian Yang¹, Junhui Zhao^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 15th, 2022; accepted: Jun. 3rd, 2022; published: Jun. 16th, 2022

Abstract

Gastric cancer is one of the most common cancers in the world. Compared with systemic therapy,

*通讯作者。

文章引用: 杨小茜, 赵君慧. 腹腔热灌注化疗在进展期或晚期胃癌的临床应用进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5364-5369. DOI: 10.12677/acm.2022.126777

hyperthermic intraperitoneal chemotherapy has the theoretical advantage of delivering high concentration of drugs directly to the abdominal cavity, and can reduce the adverse reactions of chemotherapy drugs. At present, most of these patients benefit from hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, which is still widely controversial despite its good overall effect. This article reviews the clinical application of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in these patients.

Keywords

Gastric Cancer, Advanced, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌(Gastric cancer, GC)是全球第五大常见的恶性肿瘤,也是癌症相关死亡的第二大原因[1]。肿瘤的局部复发显著影响生存期,腹膜转移(Peritoneal Metastasis, PM)是 GC 最常见、最具侵袭性和致命性的转移类型,大约 14%~24%的新诊断患者就有 PM,在约 9%的新诊断 GC 患者中,腹膜是唯一的转移部位[2][3][4]。进展期或晚期胃癌腹膜转移(Gastric Cancer Peritoneal Metastasis, GCPM)的患者长期以来被认为是不可治愈的疾病,伴有迅速恶化的难治性腹水、进行性肠梗阻和无法控制的腹痛等症状,大家通常认为其预后极差。在过去的四十年里,腹膜表面肿瘤学领域取得了显著的进步。现在肿瘤界普遍认为,在一些高度选择的患者中,PM 是一种局部、可治疗的疾病,而不是一种终末期疾病[5]。肿瘤细胞减灭术(Cytoreductive Surgery, CRS)联合腹腔热灌注化疗(Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, HIPEC)用于治疗腹膜表面恶性肿瘤已取得良好的疗效,并逐渐形成一套综合治疗模式,具有根治或姑息的目的[6]。

因此,改进对腹膜腔内残留癌细胞的清除方法是延长 GCPM 患者生存时间的一个重要突破口。多数研究证据表明,HIPEC 可以有效地根除腹腔内游离癌细胞,延长 GCPM 的总生存期。

HIPEC 是指将加热至 42℃~43℃的含有化疗药物的低压液体作为腹腔灌洗液持续泵入腹腔[7]。HIPEC 的操作过程:1) 时间选择:无论是术中或术后行 HIPEC 要尽早开始,尽量在 1 周内完成。2) 灌注管放置方法:HIPEC 可采用腹腔镜辅助、或 B 超引导下、或开腹状态下放置灌注管。3) 灌注液:主要以生理盐水为主,HIPEC 的容量为 3000~5000 ml。常用灌注流量为 300~600 ml/min,灌注时间 1 h。4) 化疗药物剂量:常用的化疗药物为紫杉醇、多西他赛注射液、奥沙利铂、顺铂和表柔比星,参考系统化疗剂量。这种治疗方法已被证明可显著提高腹膜内化疗药物的有效性,延长了这些药物对腹膜内肿瘤细胞的作用时间,并增强其在肿瘤组织中的扩散[8]。此外,在加热条件下,化疗药物对肿瘤细胞的毒性也会增强。对于根治性胃切除术残留的腹膜癌患者,由于残留的癌细胞尚未建立完整的滋养血管,全身静脉给药并不是向肿瘤细胞输送化疗的有效手段[9]。此时,HIPEC 可能是根除腹腔内残余癌细胞的最佳选择之一。

2. 腹膜转移的机制

PM 的建立被认为是一个多步骤的过程,包括:1) 由于癌细胞可存在于淋巴管和血管中,肿瘤细胞可自发地或在胃切除术中从原发肿瘤脱落[10];2) 腹膜内游离癌细胞(Intraperitoneal Free Cancer Cells, IFCC)附着在远处的腹膜表面[11];3) IFCC 侵入皮下组织;4) 增殖伴随血管生成和间质组织的诱导的[12]。

正是因为其特殊的转移机制, IFCC 和由其产生的腹膜表面不可见的微转移病灶是预防和治疗 GCPM 的主目标。

血浆-腹膜屏障的存在使腹膜腔成为一个相对封闭的空间, 因其缺乏血管, 是静脉化疗效果欠佳的原因之一。HIPEC 旨在利用血浆-腹膜屏障的功能, 即以低血浆浓度实现高腹膜内化疗药物浓度。腹膜内化疗的这种正梯度将增强其直接抗肿瘤作用, 同时减少全身不良反应。热疗本身对 IFCC 有直接的影响, 并且通过增加药物渗透能力和肿瘤细胞对药物的摄取来增强腹膜内化疗的效果[13]。相关文献报道[14], HIPEC 能有效根除 78%腹膜转移患者的 IFCC, 这是通过使用传统的细胞学评估检测 IFCC 在 HIPEC 前和 HIPEC 后的活性来确定的。

3. HIPEC 在治疗进展期或晚期胃癌腹膜转移的临床研究

3.1. HIPEC 联合手术可延长进展期或晚期 GCPM 的生存期

手术仍是目前治疗进展期或晚期胃癌的标准方法, 手术切除的程度取决于组织病理学结果。手术方法包括根治性切除术联合 D2 淋巴结清扫和肿瘤细胞减灭术。然而, 术后复发和转移往往会降低疗效, 其中 PM 是其主要原因之一。因此, 手术联合 HIPEC 作为一种新兴的治疗策略引起了人们的广泛关注。近年来的研究表明了该治疗方案的有效性和安全性, 并取得了令人满意的治疗效果。

一项国外的临床研究[15]将接受完全 CRS 联合 HIPEC 的晚期胃癌(Advanced Gastric Cancer, AGC)合并 PC 的患者纳入到 HIPEC 组($n = 15$); 单纯切除原发肿瘤而无 PC 的 AGC 患者构成对照组($n = 43$)。该研究结果表明: CRS 联合 HIPEC 不会增加合并 PC 的 AGC 患者术后发病率和死亡率, 两组的术后死亡率、复发率及 1 年和 2 年生存率无明显差异。虽然两组患者的术后并发症的比例均为 25%, 预后都较差, 但生存率具有可比性。另一项研究报道[16], HIPEC 和 CRS 联合顺铂和紫杉醇治疗 AGC 中的 PM 患者在改善 DFS 和 OS 方面显示出良好的效果, 特别是对于 $PCI < 12$ 岁和年龄大于 60 岁的患者。Cristina Rihuete 等人[17]对接受 CRS + HIPEC 治疗的 35 名 GCPM 患者的生存率、病死率和预后因素等进行前瞻性研究, 研究结果显示, 术后主要并发症(>IIIa 级)发生率为 25.7%, 其中死亡 2 例, 死亡率 5.7%。中位总生存期(Overall Survival, OS)为 16 个月, 1 年、3 年、5 年中位 OS 分别为 70.8%、21.3%和 21.3%。 $PCI \leq 6$ 的患者的中位 OS 为 19 个月, 而 $PCI > 6$ 的 19 名患者的中位 OS 为 12 个月。其中 3 例细胞学阳性, 中位 OS 未达到预期。在多变量分析中, 神经侵犯是唯一对预后有不利影响的因素(HR 18.8)。为进一步探讨腹腔热灌注化疗在治疗局部晚期胃癌合并腹膜转移的安全性和可行性, 国外开展了一项 PERISCOPE I 的临床试验[18], 结果显示中位随访期为 37 个月(95% CI: 34~39 个月), 有 17 例患者(68%)出现疾病复发, 中位无病生存期(Disease-Free Survival, DFS)为 12 个月, OS 为 15 个月。虽然生存期的结果令人满意, 但复发率仍高, 目前 PERISCOPE II 试验正在研究 HIPEC 在改善预后的效果。一项回顾性临床研究[19], 纳入 D2 清扫后的胃癌患者, 分别接受单纯化疗组(21 例)或 HIPEC 组(22 例), 结果显示, 单纯化疗组和 HIPEC 组的中位 DFS 时间分别为 24.5 和 36.5 个月($P = 0.044$), 单纯化疗组的中位 OS 时间为 33.1 个月, HIPEC 组中位 OS 时间未达到($P = 0.037$), 并且 HIPEC 组可降低总复发及转移率, 特别是腹膜转移的复发及转移率; 通过本研究, 我们发现在 D2 切除后的胃癌患者中行 HIPEC 可能延长患者生存期和改善局部症状, 但仍需要进一步的研究来证实 HIPEC 在该人群中的临床有效性。T. Boerner [20]等的回顾性研究认为 CRS + HIPEC 可延长 GCPM 患者的生存期, 它是对 38 例接受胃切除术、CRS 和 HIPEC 治疗的进展期胃癌伴 PM 患者的临床结果与姑息性治疗(有或无胃切除术)和无 PM 证据的进展期胃癌患者的临床结果进行了比较, 研究结果表明接受 CRS + HIPEC 治疗的患者和无 PM 的晚期胃癌患者在胃切除术后中位生存期相似(18.1 个月, CI 10.1~26.0 vs 21.8 个月, CI 8.0~35.5 个月), 并且二者的 5 年生存率相当(11.9% vs 12.1%)。首次诊断为 GCPM 的患者, CRS + HIPEC 组的中位生存期为 17.2 个月(CI 10.1~24.2 个月), 而单纯胃切

除加化疗组的中位生存期为 11.0 个月(CI 7.4~14.6 个月), 且两年生存率(35.8% vs 16.9%)提高了一倍。

虽然 HIPEC 联合手术可为患者带来生存益处, 可较传统化疗有明显的优势, 但 CRS + HIPEC 在晚期胃癌腹膜转移中的疗效仍需更多的研究结果来证实。

3.2. 腹腔镜 HIPEC 可为胃癌腹膜转移患者带来良好获益

一直以来人们更多的关注于 CRS + HIPEC 在晚期胃癌腹膜转移的应用, 并且也取得了令人满意的效果。目前也有越来越多的认为通过腹腔镜下进行 CRS, 并进行 HIPEC, 此治疗模式将有助于改善术后效果, 使患者从中获益。

一篇发表于 *Surgical Technique* 的研究[21], 它将两名被诊断为胃源性腹膜癌的男性患者纳入研究, 年龄分别为 46 岁和 69 岁, 腹膜癌指数分别为 18 和 7, 两个病例都接受了新辅助化疗。随后进行了 D2 腹腔镜根治性胃切除术和 HIPEC。手术时间分别为 360 分钟和 320 分钟, 且没有围手术期或术后并发症, 住院时间为 8 天。该研究者认为在腹膜癌指数偏高的情况下, 通过腹腔镜探查有助于选择转化治疗的患者, 然后行腹腔镜根治性胃切除术 + HIPEC, 治疗效果较好。一项 II 期临床试验[22], 对腹膜细胞学阳性或全身化疗后出现腹膜转移的胃、胃食管腺癌患者(19 例患者, 包括 6 例仅腹膜细胞学阳性, 13 例腹膜转移), 采用腹腔镜行 HIPEC 联合丝裂霉素-C 30 mg 和顺铂 200 mg, 腹膜转移灶消失的患者接受胃切除术; 入组前, 患者接受了约 8 个周期的全身化疗, 14 例患者在行 HIPEC 前或期间接受了放化疗。HIPEC 并发症发生率为 11%, 30 天病死率为 0%, HIPEC 术后住院天数的中位数为 3 天; 5 名患者继续接受胃切除术, 中位随访时间为 18.9 个月, 从转移性疾病诊断之日起的中位 OS 为 30.2 个月, 首次腹腔镜 HIPEC 的中位 OS 为 20.3 个月。另一项研究回顾了 44 例接受腹腔镜热灌注化疗(药物包括丝裂霉素-C30 mg 和顺铂 200 mg)治疗 IV 期胃癌合并腹膜转移患者的临床数据[23], 所有患者术前均接受了全身化疗, 20 名患者(45%)接受术前放化疗, 每位患者接受腹腔镜 HIPEC 的平均次数为 1 次, 30 天内未行开腹手术; 2 例出现导管阻塞和 1 例严重手术并发症(Clavien-Dindo III 级), 5 名患者(11%)中观察到总共 7 例术后不良血液学事件(>CTCAE 2), 30 天内无任何肾脏或胃肠道不良反应。腹腔镜 HIPEC 后住院总时间的中位数为 2 天, 11 名患者(25%)在腹膜细胞学诊断后接受了二次胃切除术。腹腔镜下 HIPEC 是一种安全的手术方法, 可重复应用于胃癌腹膜转移患者, 且术后的发病率较小, 提高患者耐受性, 从而可进一步行胃切除术, 改善患者的生活质量, 提高生存期。

4. 小结

目前, 人们对 GCPM 的重要性有了相当大的认识。从法国[24]和荷兰[2]研究获得数据表明, GCPM 的预后甚至比传统治疗方法更差, 它的 OS 不到 5 个月。此外, PM 是 GC 中最常见且侵袭性最强的转移部位。经反复临床试验证明, 目前采用的常规治疗方法并不能改善此类患者的生活质量, 这些研究也进一步说明了, 至少在治疗 GC 方面, 目前普遍采用的标准化根治性胃切除术联合 D2 淋巴结清扫术存在一些缺陷。因此在目前的治疗模式下, CRS + HIPEC 作为一种综合治疗策略, 在治疗 GCPM 取得了令人满意的效果。然而在临床试验方面, GCPM 的 CRS + HIPEC 领域的重要问题仍未得到解决, 最重要的问题是需要更多的多中心试验和更广泛的国际合作, 需要 RCT 的多中心合作产生更高级别的证据。目前, 大多数研究是回顾性或前瞻性单中心试验。目前中国只有 Yang 等人[25]进行的单中心 RCT, 欧洲有 2 个已注册的多中心 RCT (GASTRIPEC 和 GASTRICHIP)正在进行。现在是开展多中心随机对照试验的国际合作的时候了, 该领域已经为制定指南做好了充分准备, 将 CRS + HIPEC 作为 GCPM 治疗的一部分。当然, 该技术的广泛应用需要标准化的协议。

通过分析已发表的文献, 腹腔镜 HIPEC 治疗 GCPM 是安全的, 术后复发率较低, 会增加患者的耐

受性, 从而改善患者的生活质量, 延长生存期。正在进行的前瞻性试验评估腹腔镜 HIPEC 后行胃切除术或术中 HIPEC, 有助于将这种新技术最佳地结合到晚期 GCPM 患者的治疗中。

参考文献

- [1] Globocan Observatory W (2019) Cancer Today—World. *International Agency for Research on Cancer*, **876**, 2018-2019.
- [2] Thomassen, I., van Gestel, Y.R., van Ramshorst, B., *et al.* (2014) Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Origin: A Population-Based Study on Incidence, Survival and Risk Factors. *International Journal of Cancer*, **134**, 622-628. <https://doi.org/10.1002/ijc.28373>
- [3] Ikoma, N., Blum, M., Chiang, Y.J., *et al.* (2016) Yield of Staging Laparoscopy and Lavage Cytology for Radiologically Occult Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 4332-4337. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5409-7>
- [4] Allen, C.J., Newhook, T., Vreeland, T.J., *et al.* (2019) Yield of Peritoneal Cytology in Staging Patients with Gastric and Gastroesophageal Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **120**, 1350-1357. <https://doi.org/10.1002/jso.25729>
- [5] Sugarbaker, P.H. (2016) Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Gastrointestinal Cancers with Peritoneal Metastases: Progress toward a New Standard of Care. *Cancer Treatment Reviews*, **48**, 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.06.007>
- [6] Yonemura, Y., Canbay, E., Li, Y., *et al.* (2016) A Comprehensive Treatment for Peritoneal Metastases from Gastric Cancer with Curative Intent. *European Journal of Surgical Oncology*, **42**, 1123-1131. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.03.016>
- [7] Seshadri, R.A. and Glehen, O. (2016) Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 1114-1130. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1114>
- [8] Desiderio, J., Chao, J., Melstrom, L., Warner, S., Tozzi, F., Fong, Y., Parisi, A. and Woo, Y. (2017) 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. *European Journal of Cancer*, **79**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.03.030>
- [9] Ji, Z.H., Peng, K.W., Yu, Y., Li, X.B., Yonemura, Y., Liu, Y., Sugarbaker, P.H. and Li, Y. (2017) Current Status and Future Prospects of Clinical Trials on CRS+HIPEC for Gastric Cancer Peritoneal Metastases. *International Journal of Hyperthermia*, **33**, 562-570. <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1283065>
- [10] Dahdaleh, F.S. and Turaga, K.K. (2018) Evolving Treatment Strategies and Outcomes in Advanced Gastric Cancer with Peritoneal Metastasis. *Surgical Oncology Clinics of North America*, **27**, 519-537. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2018.02.006>
- [11] Yonemura, Y., Sako, S., Wakama, S., *et al.* (2019) History of Peritoneal Surface Malignancy Treatment in Japan. *Indian Journal of Surgical Oncology*, **10**, 3-11. <https://doi.org/10.1007/s13193-019-00893-x>
- [12] Jayne, D. (2007) Molecular Biology of Peritoneal Carcinomatosis. In: Ceelen, W.P., Ed., *Cancer Treatment and Research*, Springer, Berlin, 21-31. https://doi.org/10.1007/978-0-387-48993-3_2
- [13] Ji, Z.H., Peng, K.W. and Li, Y. (2016) Intraperitoneal Free Cancer Cells in Gastric Cancer: Pathology of Peritoneal Carcinomatosis and Rationale for Intraperitoneal Chemotherapy/Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Gastric Cancer. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, **1**, 69. <https://doi.org/10.21037/tgh.2016.08.03>
- [14] Ji, Z.H., Zhang, Y. and Li, Y. (2021) Intra-Operative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Prevention and Treatment of Peritoneal Metastases from Gastric Cancer: A Narrative Review. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **12**, S70-S78. <https://doi.org/10.21037/jgo-20-262>
- [15] Merboth, F., Garcia, S., Renesse, V.J., Distler, M., Welsch, T., Weitz, J. and Stange, D.E. (2022) Comparative Analysis of Postoperative Complications after Cytoreductive Surgery and HIPEC in Gastric Cancer. *Oncology Research and Treatment*, **45**, 45-53. <https://doi.org/10.1159/000520330>
- [16] Fugazzola, P., Coccolini, F., Montori, G., Ceresoli, M., Baggi, P., Costanzo, A., Tomasoni, M., Gregis, F., Nozza, S. and Ansaloni, L. (2017) Overall and Disease-Free Survival in Patients Treated with CRS+HIPEC with Cisplatin and Paclitaxel for Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **8**, 572-582. <https://doi.org/10.21037/jgo.2017.03.11>
- [17] Rihuete Caro, C., Manzanedo, I., Pereira, F., Carrion-Alvarez, L., Serrano, Á. and Pérez-Viejo, E. (2018) Cytoreductive Surgery Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Patients with Gastric Cancer and Peritoneal Carcinomatosis. *European Journal of Surgical Oncology*, **44**, 1805-1810. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.06.036>

-
- [18] Koemans, W.J., van der Kaaij, R.T., Wassenaar, E.C.E., Boerma, D., Boot, H., Sikorska, K., Los, M., Grootsholten, C., Hartemink, K.J., Veenhof, A.A.F.A., Kodach, L., Snaebjornsson, P. and van Sandick, J.W. (2021) Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Peritoneal Metastasis of Gastric Origin Treated with a Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Procedure in the PERISCOPE I Trial. *Journal of Surgical Oncology*, **123**, 904-910. <https://doi.org/10.1002/jso.26366>
- [19] Zhu, L., Xu, Z., Wu, Y., Liu, P., Qian, J., Yu, S., Xia, B., Lai, J., Ma, S. and Wu, Z. (2020) Prophylactic Chemotherapeutic Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Reduces Peritoneal Metastasis in Gastric Cancer: A Retrospective Clinical Study. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 827. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07339-6>
- [20] Boerner, T., Graichen, A., Jeiter, T., Zemmann, F., Renner, P., März, L., Soeder, Y., Schlitt, H.J., Piso, P. and Dahlke, M.H. (2016) CRS-HIPEC Prolongs Survival but Is Not Curative for Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **23**, 3972-3977. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5306-0>
- [21] Bălescu, I., Godoroja, D., Gongu, M., Tomulescu, V. and Copăescu, C. (2017) Laparoscopic HIPEC for Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer—Technique and Early Outcomes of Our First Cases. *Chirurgia (Bucur)*, **112**, 714-725. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.112.6.714>
- [22] Badgwell, B., Blum, M., Das, P., Estrella, J., Wang, X., Ho, L., Fournier, K., Royal, R., Mansfield, P. and Ajani, J. (2017) Phase II Trial of Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Peritoneal Carcinomatosis or Positive Peritoneal Cytology in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **24**, 3338-3344. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6047-4>
- [23] Newhook, T.E., Agnes, A., Blum, M., Estrella, J.S., Das, P., Ho, L., Ajani, J.A., Minsky, B.D., Mansfield, P. and Badgwell, B.D. (2019) Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Is Safe for Patients with Peritoneal Metastases from Gastric Cancer and May Lead to Gastrectomy. *Annals of Surgical Oncology*, **26**, 1394-1400. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-07140-7>
- [24] Sadeghi, B., Arvieux, C., Glehen, O., Beaujard, A.C., Rivoire, M., Baulieux, J., *et al.* (2000) Peritoneal Carcinomatosis from Non-Gynecologic Malignancies: Results of the EVOCAPE 1 Multicentric Prospective Study. *Cancer*, **88**, 358-363. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000115\)88:2<358::AID-CNCR16>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000115)88:2<358::AID-CNCR16>3.0.CO;2-O)
- [25] Yang, X.J., Huang, C.Q., Suo, T., Mei, L.J., Yang, G.L., Cheng, F.L., *et al.* (2011) 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. *Annals of Surgical Oncology*, **18**, 1575-1581. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1631-5>