

腹腔热灌注化疗治疗胆囊癌临床疗效的 Meta分析

龙贤哲, 董金鑫, 刘长安*

重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

收稿日期: 2023年2月27日; 录用日期: 2023年3月22日; 发布日期: 2023年3月29日

摘要

目的: 系统评价腹腔热灌注化疗治疗胆囊癌临床疗效。方法: 计算机检索Pub Med、Embase、Cochrane Library、Web of science、中国知网CNKI、万方数据库、维普数据库, 根据纳入和排除标准选取文献, 进行质量评价后采用RevMan5.4软件进行Meta分析。结果: 共纳入5项临床研究, 324例研究对象。HIPEC治疗后一年生存率的RR值为1.95 (95% CI: 1.50~2.53), 总生存期的HR值为0.59 (95% CI: 0.42~0.83), 均有统计学意义。结论: 腹腔热灌注化疗对胆囊癌患者临床疗效确切, 具有明显生存获益。

关键词

胆囊癌, 胆囊肿瘤, 腹腔热灌注化疗, 临床疗效, Meta分析

Meta-Analysis of Clinical Efficacy of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment of Gallbladder Cancer

Xianzhe Long, Jinxin Dong, Chang'an Liu*

Hepatobiliary Department of the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 27th, 2023; accepted: Mar. 22nd, 2023; published: Mar. 29th, 2023

Abstract

Objective: To systematically evaluate the clinical efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gallbladder cancer. **Method:** Searching Pub Med, Embase, Cochrane Li-

*通讯作者 Email: 300386@hospital.cqmu

文章引用: 龙贤哲, 董金鑫, 刘长安. 腹腔热灌注化疗治疗胆囊癌临床疗效的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4764-4774. DOI: 10.12677/acm.2023.133682

brary, Web of science, CNKI, Wanfang database, and Vip database, selecting documents according to the inclusion and exclusion criteria, conducting quality evaluation, and using RevMan5.4 software for meta-analysis. Results: A total of 5 clinical studies and 324 subjects were included. The RR value of the one-year survival rate after HIPEC treatment was 1.95 (95% CI: 1.50~2.53), and the HR value of the total survival period was 0.59 (95% CI: 0.42~0.83), both of which were statistically significant. Conclusion: The hyperthermic intraperitoneal chemotherapy has a definite clinical effect on patients with gallbladder cancer and has obvious survival benefits.

Keywords

Gallbladder Cancer, Gallbladder Tumor, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, Clinical Efficacy, Meta-Analysis

Copyright © 2023 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

胆囊癌指发生于胆囊各部位(包括胆囊底部、体部、颈部及胆囊管)的恶性肿瘤,是胆道系统中最常见的恶性肿瘤,发病率居消化道肿瘤第6位[1] [2] [3]。其发病时无典型症状,常以胆囊结石、胆囊炎等疾病作为诊断治疗,而延误治疗时机,仅在影像学及病理学等结果提示为胆囊癌[4]。胆囊癌的病理学特点具有局部浸润和血管侵犯的特征,恶性程度高,进展快,易发生广泛的区域淋巴结转移、血运转移及腹腔转移,加之临床症状不明显,确诊时大部分为进展期,仅25%的病人有手术机会,术后复发率高,5年生存率仅为5%~15% [5] [6] [7]。外科手术根治性切除是唯一可能治愈胆囊癌的方法,但针对进展期胆囊癌患者,有报道表示在能进行手术治疗的患者中仅有约39.5%的根治性手术切除率,即便联合术后放化疗,术后肿瘤复发率仍较高,五年生存率仅约为15.2% [8] [9] [10] [11]。

腹腔热灌注化疗(Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)是一种基于肿瘤细胞与正常细胞对温度耐受的敏感度不同以及肿瘤热化疗协同效应原理的针对腹腔恶性肿瘤的辅助治疗方式,从单一的腹腔灌洗、热疗、局部化疗逐渐演变成了三者有效结合的循环腹腔热灌注化疗技术[12]。该技术已广泛用于胃肠道肿瘤,原发性腹膜瘤及妇科肿瘤的治疗中。通过手术对病灶进行尽可能的R0切除,再通过HIPEC对微转移癌和游离的癌细胞进行进一步治疗,这为治疗胆囊癌提供了新思路。本文拟通过检索中英文数据库,收集HIPEC用于治疗胆囊癌的研究文献,通过Meta分析系统评价进行统计学处理,探讨该治疗方式的临床疗效,为临床决策提供一定参考。

2. 资料与方法

2.1. 文献检索

采用主题词加自由词的方式在英文数据库PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of science及中文数据库中国知网CNKI、万方数据库、维普数据库进行全面检索,检索时限为建库至2022年1月。英文检索词通过PubMed的mesh功能获得,包括:“Gallbladder Neoplasms”, “Gallbladder Neoplasm”, “Neoplasm, Gallbladder”, “Neoplasms, Gallbladder”, “Cancer of Gallbladder”, “Gallbladder Cancers”, “Gallbladder Cancer”, “Cancer, Gallbladder”, “Cancers, Gallbladder”, “Gall Bladder Cancer”, “Bladder

Cancer, Gall”, “Bladder Cancers, Gall”, “Cancer, Gall Bladder”, “Cancers, Gall Bladder”, “Gall Bladder Cancers”, “Cancer of the Gallbladder”, “Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy”, “Chemotherapy, Hyperthermic Intraperitoneal”, “Intraperitoneal Chemotherapy, Hyperthermic”, “HIPEC”, “Hot Chemotherapy”, “Chemotherapy, Hot”, “Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy”, “Chemotherapy, Intraperitoneal Hyperthermic”, “Hyperthermic Chemotherapy, Intraperitoneal”, “Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapies”; 中文检索词为“胆囊癌”、“胆囊肿瘤”、“腹腔热灌注化疗”, 以上检索词采用“AND”及“OR”在各自数据库中连接进行检索。

2.2. 纳入及排除标准

纳入标准: 1) 公开发表的胆囊癌术后腹腔热灌注化疗临床疗效的研究论文, 包括随机对照研究、回顾性研究、前瞻性研究等; 2) 经影像学或病理学支持诊断的胆囊癌的患者, 无其他原位癌, 无严重基础疾病, 不限年龄、种族、性别、国籍; 3) 主要结局指标: 总生存期(Overall survival, OS)、1年生存率; 4) 实验组及对照组之间腹腔热灌注化疗作为唯一干预措施的研究; 排除标准: a) 综述、个案报道、会议、信件、其他荟萃分析; b) 未参照 NCCN 指南及国内胆囊癌诊治共识实施手术的研究; c) 重复文献, 无法获取全文或无法获取数据的文献; d) 没有对照的研究。

2.3. 纳入文献的筛选及资料提取

按照已经制定好的纳入、排除标准由两人分别对获取到的文献进行严格的筛选、提取相关数据, 若在此过程中遇到不一致的意见则进行讨论, 或通过第三方来进行判定解决。提取所需要的信息填入表格中, 包括: 第一作者、发表年份、国家、样本量、性别比例、化疗方案及剂量、主要结局指标(总生存期 OS、一年生存率)等。

2.4. 文献质量评价

纳入的文献为队列研究及病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-ottawa scale, NOS)进行质量评估; 如纳入文献为随机对照研究则采用改良 Jadad 量表进行质量评价。基于两个量表的不同标准(NOS 量表总分为 9 分, 改良 Jadad 总分为 7 分), NOS 量表评分 ≥ 6 分或改良 Jadad 量表评分 ≥ 4 分的文献可视作有较高价值的文献, 予以纳入。

2.5. 数据分析

采用 RevMan5.4 进行统计学分析。使用 Q 检验及 I^2 对各研究之间的异质性进行检验, $I^2 < 50\%$, $P > 0.1$ 则无显著异质性, 可采用固定效应模型合并各指标; $I^2 > 50\%$, $P < 0.1$, 则存在较大异质性, 可采用随机效应模型合并各指标, 同时分析异质性来源。如因文献质量导致异质性较大, 可进行敏感性分析。针对发表偏倚, 采用漏斗图进行评价。若纳入文献中总生存期及一年生存率未提及, 则根据周支瑞[13]提供的获取数据方法, 用 Engauge Digitizer 软件(11.1 版本), 采用连续取点法提取生存曲线数据, 再采用 Jayne Tierney 等人[14]的文献提供的计算 lnHR 和 SelnHR 的 Excel 程序文件, 导入获取的数据即可。二分类变量采用其相对危险度(relative risk, RR)及 95%置信区间(CI)来表示效应量, 连续型变量采用其风险比(Hazard Ratio, HR)及 95% CI 来表示效应量。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 文献纳入情况

按照相关检索词及检索策略检索文献, 初步获得 124 篇相关文献, 按照纳入标准及排除标准等要求

筛选后，纳入 5 篇文献[15][16][17][18][19]进行 META 分析。详见图 1。

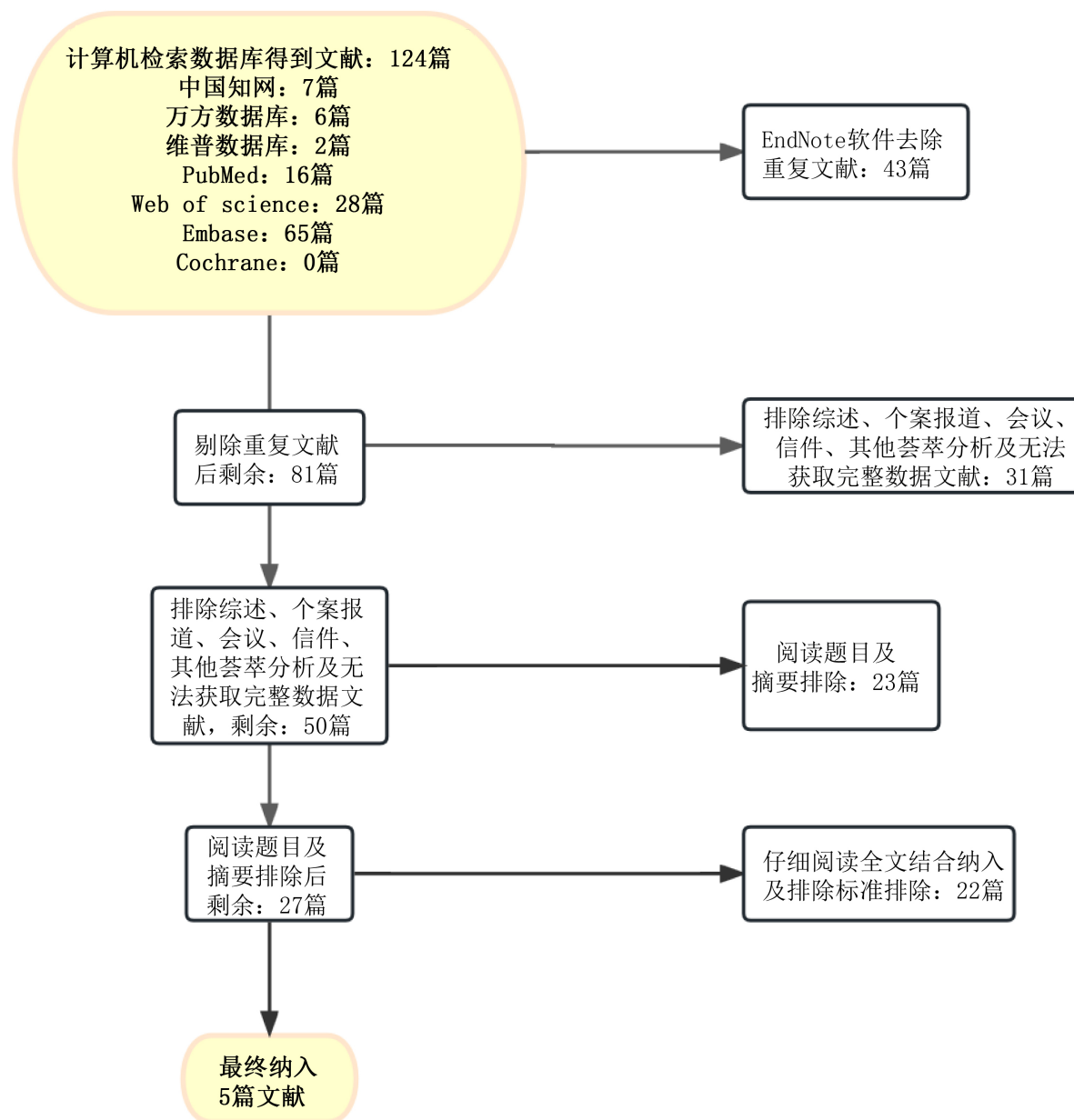


Figure 1. Retrieval process

图 1. 检索流程图

3.2. 质量评估及文献基本特征

5 篇文献均为队列研究，故采用 NOS 量表进行质量评估，均>6 分，可视为具有较高价值可予纳入。详情见表 1。共有 324 名患者被纳入研究，HIPEC 组 133 人，对照组为 191 人，女性居多，占比 60.8%，男性占比 39.2%，平均接受 HIPEC 治疗 2~3.2 次，多数患者合并结石，多数患者为 III 期及 IV 期进展期胆囊癌，肿瘤细胞分化程度多为低分化及中分化细胞。详情见表 2。研读文献可见各项研究 HIPEC 方案存在细微差别，多以 4000~5000 ml 生理盐水+铂类药物作为灌洗液，温度维持在 43℃ 左右，维持速率为

200~600 ml/min, 详见表 3。

Table 1. NOS quality evaluation
表 1. 纳入文献的 NOS 质量评价

纳入研究	研究人群选择			组间可比性		暴露因素的测量			总分
	1	2	3	4	5	6	7	8	
钟振东	1	1	1	1	2	0	1	1	8
gao	1	1	1	1	2	0	1	1	8
李圣	1	1	1	1	2	0	1	1	8
冯振	1	1	1	1	2	0	0	1	7
liu	1	1	1	1	2	0	1	1	8

Table 2. Basic information included in the studies
表 2. 纳入研究基本特征

第一作者	发表年份	国家	样本量		性别		合并结石		癌细胞分化程度			病理分期		HIPEC 次数	
			(实验组/对照组)	(男/女)	(有/无)	(低分化/中低分化/中分化/高分化)	(III/IV)								
钟振东	2018	中国	15	31	14	32	34	12	12	19	11	4	37	9	2.1
gao	2020	中国	31	53	34	50	NA	NA	23	0	61	0	18	66	3.2
李圣	2020	中国	36	45	35	46	71	10	58	0	23	0	32	49	2
冯振	2022	中国	16	19	19	16	13	22	11	3	4	8	NA	NA	2.9
liu	2021	中国	35	43	25	53	46	32	NA	NA	NA	NA	78	0	2.1

NA: not available.

Table 3. Clinical efficacy included in the studies
表 3. 纳入研究的治疗疗效

纳入研究	HIPEC 方法	中位生存时间 (月)		3 月生存率		半年生存率		一年生存率		18 月生存率		两年生存率	
		(实验组/对照组)	(实验组/对照组)	(实验组/对照组)	(实验组/对照组)	(实验组/对照组)	(实验组/对照组)	(实验组/对照组)	(实验组/对照组)				
钟振东	生理盐水 4000 ml + 洛铂 50 mg/m, 灌注速度 400 ml/min, 温度由热交换器循环控制, 保持进水 E43.0°C, 出水 E42.5°C 上下, 该设备控温精度在 ±1°C	13.4 ± 5.7	9.4 ± 6.9	NA	NA	80%	73.70%	60%	42.90%	NA	NA	NA	NA

Continued

	用 4 L 灌注液进行循环灌注, 流量 200~400 mL/min, 加入化疗药物 (5-FU 和顺铂), 加热灌注液至 43°C, 热灌注化疗 60~90 min													
gao	21.72 ± 2.96, 14.93 ± 2.09			NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	灌注液成分: 生理盐水 4000 ml + 洛铂 50 mg/m ² 以流速作为 400~600 ml/min 维持速率													
李圣	18.6, 9.8			NA	NA	96.90%	68.30%	79.10%	32.40%	45.90%	16.20%	NA	NA	NA
	灌注混合液成分为 0.9%氯化钠注射液 5000 ml + 注射用洛铂 10 mg。													
冯振	NA, NA			100%	94.70%	100%	68.40%	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	连接体外 BR-TRG-II 持续腹腔温热灌注化疗仪; 灌注温度设定为 43°C ± 0.5°C; 灌注液由盐水 (4000 ml) 和顺铂 (125 mg/m ²) 组成													
liu	19.2, 15.3			NA	NA	NA	NA	91.43%	76.71	NA	NA	26.29%	17.53%	
	灌注速度为 400 ml/min, 每次持续 60 min													

NA: not available.

3.3. 效应值分析

3.3.1. 一年生存率

本次纳入的文献仅 3 篇提供了 1 年生存率[15] [16] [17], 但 5 篇文献均提供了相关生存分析曲线图, 根据周支瑞[13]提供的获取数据方法, 用 Engauge Digitizer 软件(11.1 版本), 采用连续取点法提取生存曲

线数据, 获得在 12 月份的生存率即可。对获得的一年生存率经过异质性检验, 发现 $P = 0.006 < 0.1$, $I^2 = 73\% > 50\%$, 异质性大, 表示本次纳入数据异质性具有统计学意义, 需要进行异质性查找。遂进行敏感性分析, 发现 Liu 2021 对异质性影响较大, 去掉该研究后, 再次进行异质性检验, 发现 $P = 0.31 > 0.1$, $I^2 = 15\% < 50\%$, 异质性小, 采用固定效应模型继续进行 Meta 分析。4 篇汇总文献结果表明实验组中 HIPEC 对胆囊癌的疗效较对照组能提高一年生存率(RR: 1.95, 95% CI: 1.50 - 2.53, $P < 0.05$)。见图 2。

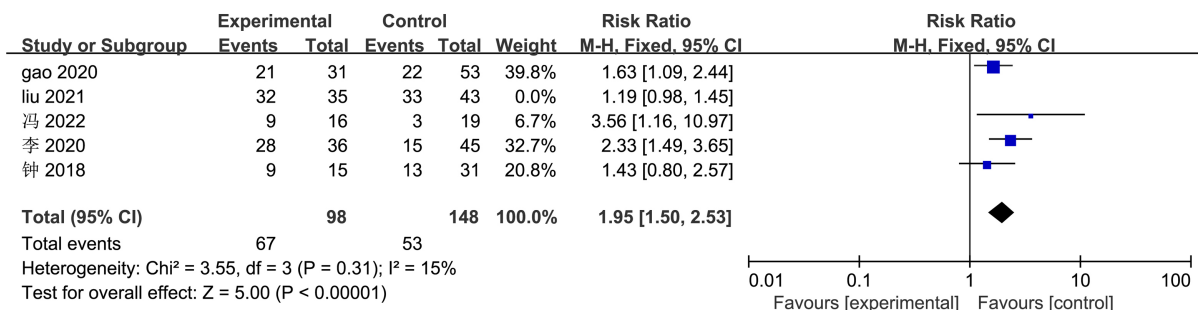


Figure 2. Meta-analysis of one-year survival rate

图 2. 一年生存率的 Meta 分析

3.3.2. 总生存期 OS

本次纳入的文献均未提供了总生存期, 但 5 篇文献均提供了相关生存分析曲线图, 根据周支瑞[13]提供的获取数据方法, 用 Engauge Digitizer 软件(11.1 版本), 采用连续取点法提取生存曲线数据, 再采用 Jayne Tierney 等人[14]的文献提供的计算 lnHR 和 SelnHR 的 Excel 程序文件, 导入获取的数据即可。对得到的数据进行异质性检验, $P = 0.37 > 0.1$, $I^2 = 7\% < 50\%$, 异质性小, 可进一步合并进行 Meta 分析。结果表明, HIPEC 组较对照组能显著延长患者总生存期(HR: 0.59, 95% CI: 0.42 - 0.83, $P < 0.05$), 详见图 3。

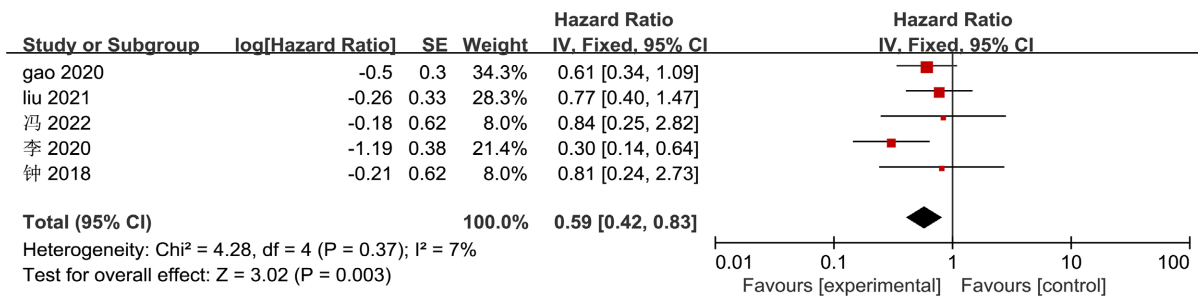


Figure 3. Meta-analysis of overall survival

图 3. 总生存期的 Meta 分析

3.3.3. 亚组分析

在计算一年生存率的 RR 值过程中, 发现纳入文献的指标存在较高异质性, 通过敏感性分析排除 Liu 2021 研究后异质性模型降低。仔细阅读文献, 发现 Liu 2021 及 Gao 2020 两项研究中, 实验组及对照组除了手术治疗, 还额外进行了全身性化疗(Gao 2020 中患者接受了以氟尿嘧啶或者奥沙利铂为主的化疗方案。Liu 2021 中患者接受了口服卡培他滨, 3 周为 1 周期, 第 1~14 天, 每日 2 次, 持续 24 周, 术后 16 周内开始观察的化疗方案), 考虑该因素系导致相关异质性增高, 故将纳入文献分为全身化疗组及无全身化疗组, 并展开亚组分析。结果显示总体 $P = 0.006 < 0.1$, $I^2 = 73\% > 50\%$, 异质性大, 而全身化疗组 $P = 0.12 > 0.1$, $I^2 = 59\% > 50\%$, 异质性较总体减少; 无全身化疗组 $P = 0.25 > 0.1$, $I^2 = 28\% < 50\%$, 异质性

较总体减少，故全身化疗确系导致总体异质性增高原因。针对异质性较高的情况，采用随机效应模型对整体及亚组进行 meta 分析，结果表明实验组中 HIPEC 对胆囊癌的疗效较对照组能提高一年生存率(全身化疗组 RR: 1.34, 95% CI: 0.96~1.87, P < 0.05; 无全身化疗组 RR: 2.06, 95% CI: 1.34~3.17, P < 0.05; 总体 RR: 1.68, 95% CI: 1.15~2.46, P < 0.05)。如图 4。

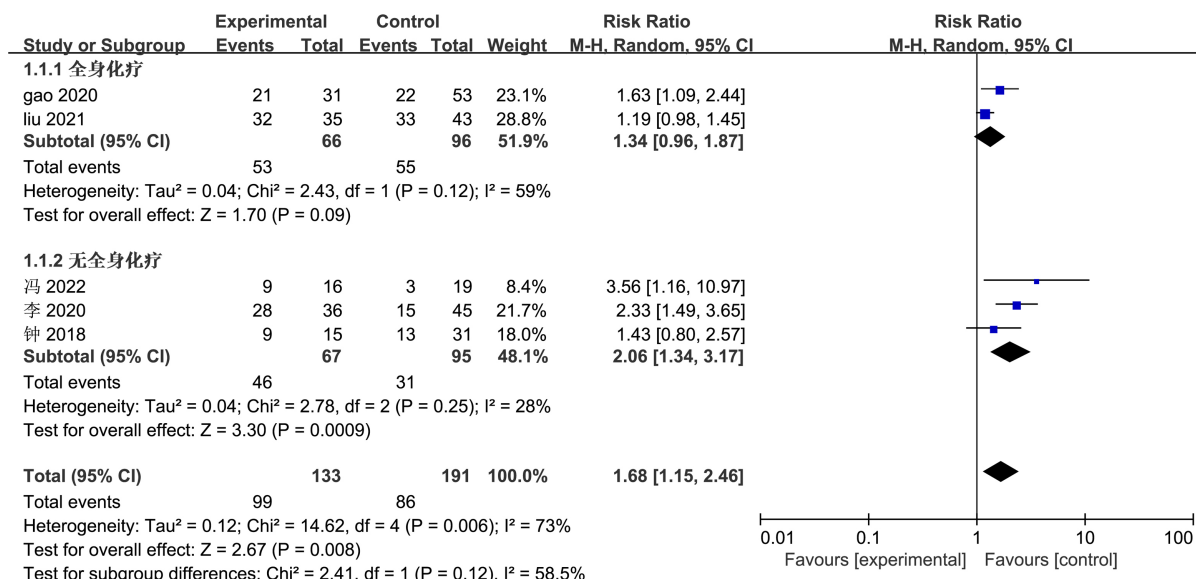


Figure 4. Subgroup analysis of systemic chemotherapy

图 4. 是否全身化疗的亚组分析

3.3.4. 发表偏倚

5 篇纳入文献的总生存期进行发表偏移，共包括 5 篇文献，漏斗图基本对称，且各项研究均位于 95% 置信区间内，说明不存在发表偏移。如图 5。

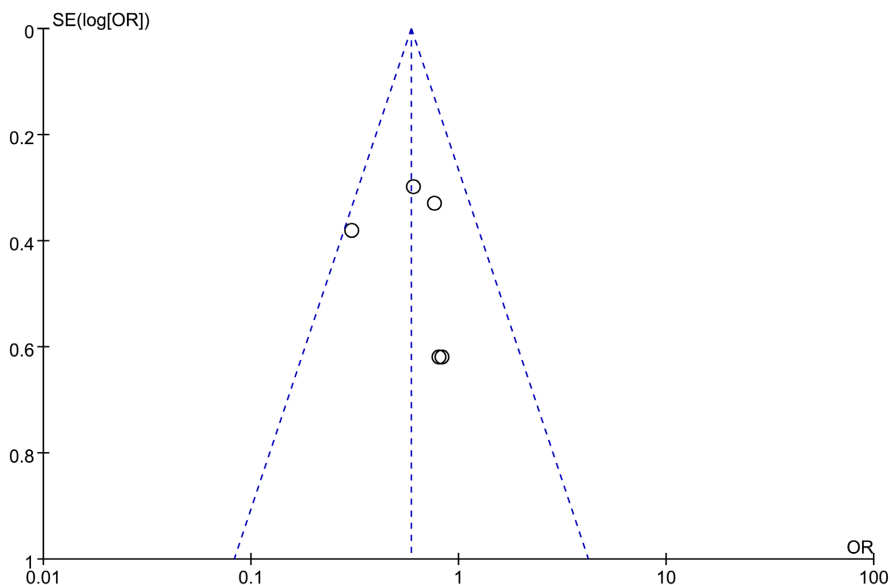


Figure 5. Funnel plot of overall survival

图 5. 总生存期的漏斗图

4. 讨论

目前根治性手术切除是唯一可能治愈胆囊癌的方法[20]。但胆囊癌治疗效果差,虽然手术具有一定疗效,改善部分平均生存率,但5年生存率仍处于较低水平[21]。为了改善手术后胆囊癌患者远期预后,胆囊癌术后辅助治疗在临床中得到了广泛应用与肯定[22]。热灌注治疗被认为是继手术、化学治疗、放射治疗、生物疗法后的第5种肿瘤治疗方法[23]。HIPEC已较成熟的应用于预防与治疗胃癌、腹膜假性黏液瘤、结直肠癌、卵巢癌、腹膜恶性间皮瘤等腹腔恶性肿瘤转移及其并发的恶性腹水方面,具有独特的疗效[24]。因此,结合胆囊癌一系列病理学特征,HIPEC为治疗胆囊癌提供了新思路。A. Aggarwal等首次使用HIPEC治疗胆囊癌术后患者,证实了其有效性及可行性[25]。REESE W. RANDLE等的研究中进一步指出对胆囊癌患者的可行除全身治疗外,还应考虑细胞减瘤手术+HIPEC,且能对适合的患者产生较好的生存获益[26]。在不良反应方面,有部分研究说明了HIPEC对术后如胆漏、肝功能异常、肝创面出血等并发症,以及部分化疗药物的不良反应无显著提升[27][28][29][30]。

本文通过纳入的5篇研究,探索HIPEC治疗胆囊癌的临床疗效,选取总生存期(OS)、一年生存率作为效应量进行了综合评价并进行Meta分析。该荟萃分析结果表明,HIPEC治疗胆囊癌在对患者的一年生存率有显著提高(RR: 1.95, 95% CI: 1.50~2.53, $P < 0.05$),在总生存期方面实验组HIPEC较对照组能明显延长患者总生存期(HR: 0.59, 95% CI: 0.42 - 0.83, $P < 0.05$),并且通过亚组分析和敏感性分析排除了全身化疗这类对结果有一定影响的因素后,仍能得到HIPEC使胆囊癌患者具有明显生存获益的相似结果(全身化疗组 RR: 1.34, 95% CI: 0.96~1.87, $P < 0.05$; 无全身化疗组 RR: 2.06, 95% CI: 1.34~3.17, $P < 0.05$; 总体 RR: 1.68, 95% CI: 1.15~2.46, $P < 0.05$)。最后通过漏斗图的偏倚检验可知本文纳入文献不存在发表偏倚。故HIPEC在对胆囊癌的临床疗效是确切的。由于缺乏更多参考数据,目前指南仍未将HIPEC作为治疗胆囊癌的一线方法,但已有部分已发表的研究证实了其可行性及有效性[25][26]。本次是第一次将该方案的临床疗效作为重点的系统评价,试图在治疗胆囊癌的一线治疗方法上寻找突破,为胆囊癌的治疗带来新的临床证据。

本研究存在一定不足:纳入研究人种的局限性、HIPEC灌注液方案的差异、HIPEC的间隔时间,各研究中心手术技术及手术方案不尽相同。Chen [31]等研究表明切缘阳性、淋巴结远处转移、存在腹水、病理分化差都是胆囊癌术后不良预后的危险因素,是否会对HIPEC的疗效及不良反应等有所影响,鉴于样本量不足等原因本文并未展开讨论。因此,今后需开展多中心、更大样本、更高质量的前瞻性随机对照实验来探讨HIPEC治疗胆囊癌临床疗效及安全性研究。

5. 结论

综上所述,本研究表明腹腔热灌注化疗(HIPEC)在胆囊癌的治疗中能够使患者得到明显生存获益。

参考文献

- [1] Miranda-Filho, A., Pineros, M., Ferreccio, C., et al. (2020) Gallbladder and Extra-Hepatic Bile Duct Cancers in the Americas: Incidence and Mortality Patterns and Trends. *International Journal of Cancer*, **147**, 978-989. <https://doi.org/10.1002/ijc.32863>
- [2] 刘颖斌, 陈炜. 胆囊癌临床治疗的现状与展望[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(1): 81-88.
- [3] 邹声泉, 张林. 全国胆囊癌临床流行病学调查报告[J]. 中国实用外科杂志, 2000, 20(1): 43-46.
- [4] 陈亚进. 胆囊的解剖学特点及胆囊癌浸润转移途径[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(3): 207-209.
- [5] Wemberg, J.A. and Lucarelli, D.D. (2014) Gallbladder Cancer. *Surgical Clinics of North America*, **94**, 343-360. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.01.009>
- [6] Mao, W., Deng, F., Wang, D., et al. (2020) Treatment of Advanced Gallbladder cancer: A SEER-Based Study. *Cancer*

- Medicine*, **9**, 141-150. <https://doi.org/10.1002/cam4.2679>
- [7] 李茂岚, 刘颖斌. 胆囊癌诊治进展[J]. 肝胆外科杂志, 2019, 27(5): 326-328.
- [8] 王泽宇, 黑振宇, 耿亚军. 基于 TNM 分期的胆囊癌手术治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(2): 236-238
- [9] 于勇, 姜小清. 胆囊癌的外科分期治疗[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2012, 1(3): 151-156.
- [10] Krell, R.W. and Wei, A.C. (2019) Gallbladder Cancer: Surgical Management. *Chinese Clinical Oncology*, **8**, 36. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.06.06>
- [11] Sasaki, E., Nagino, M., Ebata, T., *et al.* (2006) Immunohistochemically Demonstrated Lymph Node Micrometastasis and Prognosis in Patients with Gallbladder Carcinoma. *Annals of Surgery*, **244**, 99-105. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217675.22495.6f>
- [12] 崔书中, 巴明臣, 唐鸿生. 腹腔热灌注化疗技术方法变迁及展望[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(7): 2039-2042.
- [13] 周支瑞, 张天嵩, 李博, 等. 生存曲线中 Meta 分析适宜数据的提取与转换[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(3): 243-247.
- [14] Tierney, J.F., Stewart, L.A., Ghersi, D., *et al.* (2007) Practical Methods for Incorporating Summary Time-to-Event Data into Meta-Analysis. *Trials*, **8**, 16. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-8-16>
- [15] Liu, S., Zhong, Z., Yi, W., *et al.* (2021) Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion Chemotherapy Combined with Radical Surgery and Capecitabine on Stage III Gallbladder Cancer. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **2021**, Article ID: 4006786. <https://doi.org/10.1155/2021/4006786>
- [16] 钟振东. 腹腔热灌注化疗治疗进展期胆囊癌的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南师范大学, 2018.
- [17] 李圣. 腹腔热灌注化疗治疗 III、IV 期胆囊癌患者的临床疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南师范大学, 2020. <https://doi.org/10.27137/d.cnki.ghusu.2020.000033>
- [18] 冯振. 胆囊癌切除术后应用腹腔热灌注化疗的临床疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2022. <https://doi.org/10.27434/d.cnki.gxxyc.2022.000236>
- [19] Gao, Q., Feng, F., Yuan, L., *et al.* (2020) Clinical Efficacy of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy plus Cytoreductive Surgery for Peritoneal Metastasis of Gallbladder Cancer. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, **47**, 140-144.
- [20] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科专业委员会. 胆囊癌诊断和治疗指南(2019 版) [J]. 中华外科杂志, 2020, 58(4): 243-251.
- [21] Radtke, A. and Königsrainer, A. (2016) Surgical Therapy of Cholangiocarcinoma. *Visceral Medicine*, **32**, 422-426. <https://doi.org/10.1159/000452921>
- [22] Hickman, L. and Contreras, C. (2019) Gallbladder Cancer: Diagnosis, Surgical Management, and Adjuvant Therapies. *Surgical Clinics of North America*, **99**, 337-355. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.12.008>
- [23] Sun, J.J., Fan, G.L., Wang, X.G., *et al.* (2017) The Research on the Influences of Hyperthermal Perfusion Chemotherapy Combined with Immunologic Therapy on the Immunologic Function and Levels of Circulating Tumor Cells of the Advanced Colorectal Cancer Patients with Liver Metastasis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **21**, 3139-3145.
- [24] Arjona-Sanchez, A., Muñoz-Casares, C., Ortega-Salas, R., *et al.* (2014) Long-Term Survival with Peritoneal Mucinous Carcinomatosis from Intraductal Mucinous Papillary Pancreatic Carcinoma Treated with Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *International Journal of Hyperthermia*, **30**, 408-411. <https://doi.org/10.3109/02656736.2014.952251>
- [25] Aggarwal, A., Dash, N.R., Pal, S., *et al.* (2018) Hyperthermic Intraperitoneal chemotherapy in Gall Bladder Carcinoma: A Pilot Study. *HPB*, **20**, S297-S298. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.06.292>
- [26] Randle, R.W., Levine, E.A., Clark, C.J., *et al.* (2014) Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gallbladder Cancer: A Retrospective Review. *The American Surgeon*, **80**, 710-713. <https://doi.org/10.1177/000313481408000728>
- [27] Arslan, N.C., Sokmen, S., Avkan-Oguz, V., *et al.* (2017) Infectious Complications after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy. *Surgical Infections (Larchmt)*, **18**, 157-163. <https://doi.org/10.1089/sur.2016.102>
- [28] Brandl, A., Raue, W., Aigner, F., *et al.* (2018) Safety of Extraperitoneal Rectal Resection and Ileo- or Colorectal Anastomosis without Loop Ileostomy in Patients with Peritoneal Metastases Treated with CRS and HIPEC. *Colorectal Disease*. <https://doi.org/10.1111/codi.14004>
- [29] Hakia, E., Efstathiou, E., Rogdakis, A., *et al.* (2015) Digestive Fistulas after Cytoreductive Surgery & HIPEC in Peritoneal Carcinomatosis. *Journal of BUON*, **20**, S60-S63.

- [30] 何坤, 胡泽民, 阮嘉后, 等. 肝切除联合腹腔热灌注化疗在肝癌自发破裂出血中的应用[J]. 肝胆胰外科杂志, 2017, 29(6): 464-467.
- [31] Chen, C., Geng, Z., Shen, H., *et al.* (2016) Long-Term Outcomes and Prognostic Factors in Advanced Gallbladder Cancer: Focus on the Advanced T Stage. *PLOS ONE*, **11**, e166361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166361>