

·论著·

中国胆囊癌流行病学特征与诊治及预后分析(附 6 159 例报告)

孙旭恒¹ 王一钧¹ 张薇¹ 耿亚军¹ 李永盛¹ 任泰² 李茂岚² 王许安¹ 吴向嵩²
 吴文广¹ 陈炜¹ 陈涛¹ 何敏¹ 王辉¹ 杨林华¹ 邹路¹ 蒲鹏¹ 杨明杰¹ 刘照南¹
 陶雯琦¹ 冯佳毅¹ 贾子衡¹ 郑志元¹ 钟丽静¹ 钱源滢¹ 董平² 王雪峰² 顾钧²
 刘连新³ 钱叶本⁴ 顾剑峰⁵ 柳咏⁶ 崔云甫⁷ 孙备⁸ 李兵⁹ 邵成浩¹⁰ 姜小清¹¹
 马强¹¹ 郑进方¹² 刘昌军¹³ 曹宏¹⁴ 陈晓亮¹⁵ 李其云¹⁶ 王琳¹⁷ 王昆华¹⁸ 张磊¹⁹
 郑林辉²⁰ 朱春富²¹ 蔡鸿宇²² 曹景玉²³ 朱海宏²⁴ 刘军²⁵ 党学义²⁶ 刘建生²⁷ 张学利²⁸
 徐军明²⁹ 费哲为³⁰ 杨晓平³¹ 杨佳华³² 张再洋³³ 王旭林³⁴ 王益³⁵ 郝继辉³⁶ 张启瑜³⁷
 金慧涵³⁸ 刘昌³⁹ 韩玮⁴⁰ 闫军⁴¹ 武步强⁴² 戴朝六⁴³ 吕文才⁴⁴ 全志伟² 彭淑牖⁴⁵
 龚伟² 刘颖斌¹

¹上海交通大学医学院附属仁济医院胆胰外科 上海市肿瘤研究所 癌基因及相关基因
 国家重点实验室 上海市胆道疾病研究重点实验室,上海 200127;²上海交通大学医学院
 附属新华医院普通外科,上海 200092;³中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立
 医院)肝胆外科,合肥 230001;⁴安徽医科大学第一附属医院肝胆胰外科,合肥 230022;
⁵常熟市第一人民医院普外科,常熟 215500;⁶常州市中医医院肿瘤科,常州 213003;
⁷哈尔滨医科大学附属第二医院胆胰外科,哈尔滨 150001;⁸哈尔滨医科大学附属第一
 医院肝胆胰脾外科,哈尔滨 150001;⁹哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肝胆胰外科,哈尔滨
 150081;¹⁰海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)普通外科四科,上海 200003;
¹¹海军军医大学东方肝胆外科医院胆道一科,上海 200438;¹²海南省人民医院肝脏外
 科,海口 570311;¹³湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)肝胆外科,长沙
 410000;¹⁴吉林大学中日联谊医院新民院区肝胆外科,长春 130499;¹⁵江西省人民医院
 肝胆外科,南昌 330006;¹⁶江西省肿瘤医院腹部肿瘤外科,南昌 330029;¹⁷空军军医
 大学西京医院肝胆胰脾外科,西安 710032;¹⁸昆明医科大学第一附属医院胃肠外科,
 昆明 650032;¹⁹兰州大学第一医院普通外科五科,兰州 730020;²⁰南昌大学第一附属
 医院急诊科,南昌 330006;²¹南京医科大学附属常州第二人民医院肝胆胰外科,常州
 213004;²²南通市肿瘤医院肝胆外科,南通 226361;²³青岛大学附属医院肝胆胰外科,
 青岛 266000;²⁴青海省人民医院普通外科,西宁 810007;²⁵山东第一医科大学附属
 省立医院(山东省立医院)器官移植肝胆外二科,济南 250021;²⁶山西省肿瘤医院普通
 外科一病区,太原 030009;²⁷山西医科大学第一医院普通外科,太原 030001;²⁸上海
 交通大学附属第六人民医院南院 上海市奉贤区中心医院普通外科,上海 201499;
²⁹上海交通大学附属第一人民医院普通外科,上海 200080;³⁰上海交通大学医学院附属
 新华医院崇明分院普通外科,上海 200092;³¹上海市浦东医院普外科,上海 201399;
³²上海中医药大学附属普陀医院普通外科,上海 200062;³³绍兴第二医院全科医学科,

DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220103-00004

收稿日期 2022-01-03

引用本文:孙旭恒,王一钧,张薇,等.中国胆囊癌流行病学特征与诊治及预后分析(附 6 159 例报告)[J].
 中华消化外科杂志,2022,21(1):114-128. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220103-00004.



绍兴 312099;³⁴台州市立医院肝胆外科,台州 318000;³⁵太仓市第一人民医院胃肠外科,太仓 215413;³⁶天津市肿瘤医院胰腺肿瘤科,天津 300181;³⁷温州医科大学附属第一医院肝胆胰外科,温州 325000;³⁸无锡市第二人民医院肝胆外科,无锡 214002;³⁹西安交通大学第一附属医院肝胆外科,西安 710061;⁴⁰新疆医科大学第一附属医院胰腺外科,乌鲁木齐 830054;⁴¹徐州市中心医院肝胆胰脾外科,徐州 221009;⁴²长治医学院附属和平医院肝胆外科,长治 046099;⁴³中国医科大学附属盛京医院肝胆脾外科,沈阳 110004;⁴⁴大连医科大学附属大连市友谊医院肝胆外科,大连 116100;⁴⁵浙江大学医学院附属第二医院肝胆胰外科,杭州 310009

通信作者:刘颖斌,Email: laoniulyb@163.com;龚伟,Email: gongwei@xinhuaamed.com.cn

【摘要】 目的 探讨 2010—2017 年中国胆囊癌临床流行病学特征、诊断、治疗与预后情况。**方法** 采用单病种回顾性登记队列研究方法。基于“真实世界研究”理念,收集 2010 年 1 月至 2017 年 12 月中国胆囊癌研究小组(CRGGC)建立的中国胆囊癌多中心回顾性临床资料数据库中 42 家医院收治的 6 159 例胆囊癌患者的临床病理资料。观察指标:(1)病例来源情况。(2)年龄与性别分布情况。(3)诊断情况。(4)外科治疗与预后情况。(5)综合治疗与预后情况。随访数据由 CRGGC 对各协作中心的临床随访数据进行收集整理,主要结局指标为手术治疗患者手术之日或未手术患者确诊之日起,至结局事件发生或随访截至时间的总体生存时间。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;偏态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 或 $M(\text{范围})$ 表示,组间比较采用 U 检验。计数资料以绝对数和(或)百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。单因素分析采用强迫引入 Logistic 回归模型,将 $P < 0.1$ 的因素引入多因素分析。多因素分析采用逐步后退 Logistic 回归模型。采用寿命表法计算生存率,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验进行生存分析。**结果** (1)病例来源情况:42 家医院中,三级甲等医院 35 家,三级乙等医院 7 家;胆囊癌收治高流量医院 16 家,非高流量医院 26 家。42 家医院地域分布:中部地区 9 家,东北地区 5 家,东部地区 22 家,西部地区 6 家。6 159 例患者地域分布:2 154 例(34.973%)来自中部地区,705 例(11.447%)来自东北地区,1 969 例(31.969%)来自东部地区,1 331 例(21.611%)来自西部地区。6 159 例患者总体院均诊断与治疗数为 (18.3 ± 4.5) 例/年;其中 4 974 例(80.760%)来源于高流量医院,院均诊断与治疗患者数为 (38.8 ± 8.9) 例/年;1 185 例(19.240%)来源于非高流量医院,院均诊断与治疗患者数为 (5.7 ± 1.9) 例/年。(2)年龄与性别分布情况:6 159 例患者确诊年龄为 64(56, 71)岁;其中男性 2 247 例(36.483%),确诊年龄为 64(58, 71)岁;女性 3 912 例(63.517%),确诊年龄为 63(55, 71)岁。性别比例为女性:男性=1.74:1。3 886 例(63.095%)患者确诊年龄为 56~75 岁。不同性别患者确诊年龄比较,差异有统计学意义($Z = -3.99, P < 0.001$)。(3)诊断情况:6 159 例患者中,初步诊断为胆囊癌 2 503 例(40.640%),初步诊断非胆囊癌 3 656 例(59.360%)。未手术患者 2 110 例(34.259%),其中初步诊断为胆囊癌 200 例(9.479%),初步诊断为非胆囊癌 1 910 例(90.521%)。手术患者 4 049 例(65.741%),其中初步诊断为胆囊癌 2 303 例(56.878%),初步诊断为非胆囊癌 1 746 例(43.122%)[术中诊断为胆囊癌 774 例(19.116%)、术后诊断为胆囊癌 972 例(24.006%)]。6 159 例患者中,初步诊断前行超声、CT、磁共振成像(MRI)检查分别为 2 521 例(40.932%)、2 335 例(37.912%)、1 114 例(18.087%),行血清癌胚抗原(CEA)、CA19-9、CA125 检测分别为 3 259 例(52.914%)、3 172 例(51.502%)、4 016 例(65.205%)。同一例患者可行多种检查。单因素分析结果显示:来源医院地区(东部地区、西部地区),年龄(≥ 72 岁),收治医院胆囊癌患者流量,初步诊断前超声检查,初步诊断前 CT 检查,初步诊断前 MRI 检查,初步诊断前 CEA 检测,初步诊断前血清 CA19-9 检测,初步诊断前血清 CA125 检测均是影响胆囊癌患者初步诊断为胆囊癌的相关因素(优势比=1.45、1.98、0.69、0.68、2.43、0.41、1.63、0.41、0.39、0.42,95% 可信区间为 1.21~1.74、1.64~2.40、0.59~0.80、0.60~0.78、2.19~2.70、0.37~0.45、1.43~1.86、0.37~0.45、0.35~0.43、0.38~0.47, $P < 0.05$)。多因素分析结果显示:来源医院地区(东部地区、西部地区),性别,年龄(≥ 72 岁),收治医院胆囊癌患者流量,初步诊断前超声检查,初步诊断前 CT 检查,初步诊断前血清 CA19-9 检测是影响胆囊癌患者初步诊断为胆囊癌的独立影响因素(优势比=1.36、1.42、0.89、0.67、1.85、1.56、1.57、0.39,95% 可信区间为 1.13~1.64、1.16~1.73、0.79~0.99、0.57~0.78、1.60~2.14、1.38~1.77、1.38~1.79、0.35~0.43, $P < 0.05$)。(4)外科治疗与预后情况:4 049 例手术治疗患者中,2 447 例(60.435%)分期资料和随访资料完整,0 期、I 期、II 期、III a 期、III b 期、IV a 期、IV b 期分

别为 85 例(3.474%)、201 例(8.214%)、71 例(2.902%)、890 例(36.371%)、382 例(15.611%)、33 例(1.348%)、785 例(32.080%)。2 447 例患者中位随访时间为 55.75 个月(95% 可信区间为 52.78~58.35), 术后总体中位生存时间为 23.46 个月(95% 可信区间为 21.23~25.71)。0 期、I 期、II 期、III a 期、III b 期、IV a 期、IV b 期患者总体生存情况比较, 差异有统计学意义($\chi^2=512.47, P<0.001$)。4 049 例手术治疗患者中, 可切除性肿瘤 2 988 例(73.796%), 不可切除性肿瘤 177 例(4.371%), 可切除性无法评估 884 例(21.833%)。2 988 例可切除性肿瘤患者中, 根治性切除 2 036 例(68.139%), 非根治性切除 504 例(16.867%), 手术根治性无法评估 448 例(14.994%)。2 447 例分期和随访资料完整的手术治疗患者中, 不可切除性肿瘤 53 例(2.166%), 可切除性肿瘤非根治性切除 300 例(12.260%), 可切除性肿瘤根治性切除 1 441 例(58.888%), 无法评估 653 例(26.686%)。733 例未手术患者随访资料完整。未手术、不可切除性肿瘤手术治疗、可切除性肿瘤非根治性切除、可切除性肿瘤根治性切除患者总体生存情况比较, 差异有统计学意义($\chi^2=121.04, P<0.001$)。(5) 综合治疗与预后情况: 6 159 例患者中, 541 例(8.784%)行术后辅助化疗和晚期化疗, 76 例(1.234%)行放疗。1 170 例进展期(III a 期及以上)行根治性切除手术患者中, 联合术后辅助化疗 126 例(10.769%), 未联合术后辅助化疗 1 044 例(89.231%), 两者总体生存情况比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.23, P=0.629$)。658 例 III a 期行根治性切除手术患者中, 联合术后辅助化疗 66 例(10.030%), 未联合术后辅助化疗 592 例(89.970%), 两者总体生存情况比较, 差异无统计学意义($\chi^2=0.05, P=0.817$)。512 例 \geq III b 期行根治性切除手术患者中, 联合术后辅助化疗 60 例(11.719%), 未联合术后辅助化疗 452 例(88.281%), 两者总体生存情况比较, 差异无统计学意义($\chi^2=1.50, P=0.220$)。结论 我国胆囊癌患者女性多于男性, 超过半数确诊年龄为 56~75 岁。初步诊断前行超声和 CT 检查、血清 CA19-9 检测是初步诊断胆囊癌的独立影响因素, 基于术前可切除性评估可改进治疗决策、改善患者预后。我国胆囊癌辅助化疗尚不规范且比例较低。

【关键词】胆道肿瘤; 术前诊断; 外科治疗; 辅助治疗; 流行病学; 影响因素; 预后

基金项目: 国家自然科学基金(3213000192、81874181、2019XH004); 上海市科委项目(YDZX20193100004049、20JC1419101); 重大新药创制科技重大专项(2019ZX09301-158); 申康新前沿项目(SHDC12018107); 上海交通大学医学院多中心临床研究项目(DLY201507、15ZH4003)

临床试验注册: 美国 ClinicalTrials.gov 注册, 注册号为 NCT04140552

Epidemiological characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of gallbladder cancer in China: a report of 6 159 cases

Sun Xuheng¹, Wang Yijun¹, Zhang Wei¹, Geng Yajun¹, Li Yongsheng¹, Ren Tai², Li Maolan², Wang Xu'an¹, Wu Xiangsong², Wu Wenguang¹, Chen Wei¹, Chen Tao¹, He Min¹, Wang Hui¹, Yang Linhua¹, Zou Lu¹, Pu Peng¹, Yang Mingjie¹, Liu Zhaonan¹, Tao Wenqi¹, Feng Jiayi¹, Jia Ziheng¹, Zheng Zhiyuan¹, Zhong Lijing¹, Qian Yuanying¹, Dong Ping², Wang Xuefeng², Gu Jun², Liu Lianxin³, Qian Yeben⁴, Gu Jianfeng⁵, Liu Yong⁶, Cui Yunfu⁷, Sun Bei⁸, Li Bing⁹, Shao Chenghao¹⁰, Jiang Xiaoqing¹¹, Ma Qiang¹¹, Zheng Jinfang¹², Liu Changjun¹³, Cao Hong¹⁴, Chen Xiaoliang¹⁵, Li Qiyun¹⁶, Wang Lin¹⁷, Wang Kunhua¹⁸, Zhang Lei¹⁹, Zheng Linhui²⁰, Zhu Chunfu²¹, Cai Hongyu²², Cao Jingyu²³, Zhu Haihong²⁴, Liu Jun²⁵, Dang Xueyi²⁶, Liu Jiansheng²⁷, Zhang Xueli²⁸, Xu Junming²⁹, Fei Zhewei³⁰, Yang Xiaoping³¹, Yang Jiahua³², Zhang Zaiyang³³, Wang Xulin³⁴, Wang Yi³⁵, Hao Jihui³⁶, Zhang Qiyu³⁷, Jin Huihan³⁸, Liu Chang³⁹, Han Wei⁴⁰, Yan Jun⁴¹, Wu Buqiang⁴², Dai Chaoliu⁴³, Lyu Wencai⁴⁴, Quan Zhiwei², Peng Shuyou⁴⁵, Gong Wei², Liu Yingbin¹

¹Department of Pancreatobiliary Surgery, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Cancer Institute, State Key Laboratory for Oncogenes and Related Genes, Shanghai Key Laboratory of Biliary Tract Disease Research, Shanghai 200127, China; ²Department of General Surgery, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; ³Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China; ⁴Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; ⁵Department of General Surgery, Changshu No.1 People's Hospital, Changshu 215500, Jiangsu Province, China; ⁶Department of Oncology, Changzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changzhou 213003, Jiangsu Province, China; ⁷Department of Pancreatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; ⁸Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China;

⁹Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China; ¹⁰The Fourth Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China; ¹¹The First Department of Biliary Surgery, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200438, China; ¹²Department of Hepatic Surgery, Hainan General Hospital, Haikou 570311, China; ¹³Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Hu'nan Normal University, People's Hospital of Hu'nan Province, Changsha 410000, China; ¹⁴Department of Hepatobiliary Surgery, Xinmin District of China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130499, China; ¹⁵Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, China; ¹⁶Department of Abdominal Surgical Oncology, Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang 330029, China; ¹⁷Department of Hepato-Biliary-Pancreatic and Spleen Surgery, Xijing Hospital Affiliated to Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; ¹⁸Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China; ¹⁹The Fifth Department of General Surgery, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730020, China; ²⁰Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; ²¹Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Changzhou No.2 People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Changzhou 213004, Jiangsu Province, China; ²²Department of Hepatobiliary Surgery, Nantong Tumor Hospital, Nantong 226361, Jiangsu Province, China; ²³Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China; ²⁴Department of General Surgery, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China; ²⁵Department of Organ Transplantation and Second Department of Hepatobiliary Surgery, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Shandong Provincial Hospital, Ji'nan 250021, China; ²⁶The First Department of General Surgery, Shanxi Provincial Cancer Hospital, Taiyuan 030009, China; ²⁷Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²⁸Department of General Surgery, South Hospital of the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201499, China; ²⁹Department of General Surgery, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China; ³⁰Department of General Surgery, Xinhua (Chongming) Hospital Affiliated to Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; ³¹Department of General Surgery, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201399, China; ³²Department of General Surgery, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China; ³³Department of General Medicine, Shaoxing Second Hospital, Shaoxing 312099, Zhejiang Province, China; ³⁴Department of Hepatobiliary Surgery, Taizhou Municipal Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang Province, China; ³⁵Department of Gastrointestinal Surgery, the First People's Hospital of Taicang, Taicang 215413, Jiangsu Province, China; ³⁶Department of Pancreatic Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300181, China; ³⁷Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang Province, China; ³⁸Department of Hepatobiliary Surgery, Wuxi Second People's Hospital, Wuxi 214002, Jiangsu Province, China; ³⁹Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; ⁴⁰Department of Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; ⁴¹Department of Hepato-Biliary-Pancreatic and Spleen Surgery, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, Jiangsu Province, China; ⁴²Department of Hepatobiliary Surgery, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046099, Shanxi Province, China; ⁴³Department of Hepatobiliary and Spleen Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China; ⁴⁴Department of Hepatobiliary Surgery, Dalian Friendship Hospital Affiliated to Dalian Medical University, Dalian 116100, Liaoning Province, China; ⁴⁵Department of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of medicine, Hangzhou 310009, China

Corresponding authors: Liu Yingbin, Email: laoniulyb@163.com; Gong Wei, Email: gongwei@xinhuaamed.com.cn

【 Abstract 】 Objective To investigate the epidemiological characteristics, diagnosis, treatment and prognosis of gallbladder cancer in China from 2010 to 2017. **Methods** The single disease retrospective registration cohort study was conducted. Based on the concept of the real world study, the clinicopathological data, from multicenter retrospective clinical data database of gallbladder cancer of Chinese Research Group of Gallbladder Cancer (CRGGC), of 6 159 patients with gallbladder cancer who were admitted to 42 hospitals from January 2010 to December 2017 were collected.

Observation indicators: (1) case resources; (2) age and sex distribution; (3) diagnosis; (4) surgical treatment and prognosis; (5) multimodality therapy and prognosis. The follow-up data of the 42 hospitals were collected and analyzed by the CRGGC. The main outcome indicator was the overall survival time from date of operation for surgical patients or date of diagnosis for non-surgical patients to the end of outcome event or the last follow-up. Measurement data with normal distribution were represented as $Mean \pm SD$, and comparison between groups was conducted using the t test. Measurement data with skewed distribution were represented as $M(Q1, Q3)$ or $M(range)$, and comparison between groups was conducted using the U test. Count data were described as absolute numbers or percentages, and comparison between groups was conducted using the chi-square test. Univariate analysis was performed using the Logistic forced regression model, and variables with $P < 0.1$ in the univariate analysis were included for multivariate analysis. Multivariate analysis was performed using the Logistic stepwise regression model. The life table method was used to calculate survival rates and the Kaplan-Meier method was used to draw survival curves. Log-rank test was used for survival analysis.

Results (1) Case resources: of the 42 hospitals, there were 35 class A of tertiary hospitals and 7 class B of tertiary hospitals, 16 hospitals with high admission of gallbladder cancer and 26 hospitals with low admission of gallbladder cancer, respectively. Geographical distribution of the 42 hospitals: there were 9 hospitals in central China, 5 hospitals in northeast China, 22 hospitals in eastern China and 6 hospitals in western China. Geographical distribution of the 6 159 patients: there were 2 154 cases(34.973%) from central China, 705 cases(11.447%) from northeast China, 1 969 cases(31.969%) from eastern China and 1 331 cases(21.611%) from western China. The total average number of cases undergoing diagnosis and treatment in hospitals of the 6 159 patients was 18.3 ± 4.5 per year, in which the average number of cases undergoing diagnosis and treatment in hospitals of 4 974 patients(80.760%) from hospitals with high admission of gallbladder cancer was 38.8 ± 8.9 per year and the average number of cases undergoing diagnosis and treatment in hospitals of 1 185 patients(19.240%) from hospitals with low admission of gallbladder cancer was 5.7 ± 1.9 per year. (2) Age and sex distribution: the age of 6 159 patients diagnosed as gallbladder cancer was 64(56, 71) years, in which the age of 2 247 male patients(36.483%) diagnosed as gallbladder cancer was 64(58, 71) years and the age of 3 912 female patients(63.517%) diagnosed as gallbladder cancer was 63(55, 71) years. The sex ratio of female to male was 1.74:1. Of 6 159 patients, 3 886 cases(63.095%) were diagnosed as gallbladder cancer at 56 to 75 years old. There was a significant difference on age at diagnosis between male and female patients ($Z = -3.99$, $P < 0.001$). (3) Diagnosis: of 6 159 patients, 2 503 cases(40.640%) were initially diagnosed as gallbladder cancer and 3 656 cases(59.360%) were initially diagnosed as non-gallbladder cancer. There were 2 110 patients(34.259%) not undergoing surgical treatment, of which 200 cases(9.479%) were initially diagnosed as gallbladder cancer and 1 910 cases(90.521%) were initially diagnosed as non-gallbladder cancer. There were 4 049 patients(65.741%) undergoing surgical treatment, of which 2 303 cases(56.878%) were initially diagnosed as gallbladder cancer and 1 746 cases(43.122%) were initially diagnosed as non-gallbladder cancer. Of the 1 746 patients who were initially diagnosed as non-gallbladder cancer, there were 774 cases(19.116%) diagnosed as gallbladder cancer during operation and 972 cases(24.006%) diagnosed as gallbladder cancer after operation. Of 6 159 patients, there were 2 521 cases(40.932%), 2 335 cases(37.912%) and 1 114 cases(18.087%) undergoing ultrasound, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) examination before initial diagnosis, respectively, and there were 3 259 cases(52.914%), 3 172 cases(51.502%) and 4 016 cases(65.205%) undergoing serum carcinoembryonic antigen, CA19-9 or CA125 examination before initial diagnosis, respectively. One patient may underwent multiple examinations. Results of univariate analysis showed that geographical distribution of hospitals (eastern China or western China), age ≥ 72 years, gallbladder cancer annual admission of hospitals, whether undergoing ultrasound, CT, MRI, serum carcinoembryonic antigen, CA19-9 or CA125 examination before initial diagnosis were related factors influencing initial diagnosis of gallbladder cancer patients ($odds\ ratio = 1.45, 1.98, 0.69, 0.68, 2.43, 0.41, 1.63, 0.41, 0.39, 0.42$, 95% *confidence interval* as 1.21–1.74, 1.64–2.40, 0.59–0.80, 0.60–0.78, 2.19–2.70, 0.37–0.45, 1.43–1.86, 0.37–0.45, 0.35–0.43, 0.38–0.47, $P < 0.05$). Results of multivariate analysis showed that geographical distribution of hospitals (eastern China or western China), sex, age ≥ 72 years, gallbladder cancer annual admission of hospitals and cases undergoing ultrasound, CT, serum CA19-9 examination before initial diagnosis were independent influencing factors influencing initial diagnosis of gallbladder cancer patients ($odds\ ratio = 1.36, 1.42, 0.89, 0.67, 1.85, 1.56, 1.57, 0.39$, 95% *confidence interval* as 1.13–1.64, 1.16–1.73, 0.79–0.99,

0.57–0.78, 1.60–2.14, 1.38–1.77, 1.38–1.79, 0.35–0.43, $P < 0.05$). (4) Surgical treatment and prognosis. Of the 4 049 patients undergoing surgical treatment, there were 2 447 cases(60.435%) with complete pathological staging data and follow-up data. Cases with pathological staging as stage 0, stage I, stage II, stage III a, stage III b, stage IV a and stage IV b were 85(3.474%), 201(8.214%), 71(2.902%), 890(36.371%), 382(15.611%), 33(1.348%) and 785(32.080%), respectively. The median follow-up time and median postoperative overall survival time of the 2 447 cases were 55.75 months (95% confidence interval as 52.78–58.35) and 23.46 months (95% confidence interval as 21.23–25.71), respectively. There was a significant difference in the overall survival between cases with pathological staging as stage 0, stage I, stage II, stage III a, stage III b, stage IV a and stage IV b ($\chi^2=512.47$, $P < 0.001$). Of the 4 049 patients undergoing surgical treatment, there were 2 988 cases(73.796%) with resectable tumor, 177 cases(4.371%) with unresectable tumor and 884 cases(21.833%) with tumor unassessable for resectability. Of the 2 988 cases with resectable tumor, there were 2 036 cases (68.139%) undergoing radical resection, 504 cases(16.867%) undergoing non-radical resection and 448 cases(14.994%) with operation unassessable for curative effect. Of the 2 447 cases with complete pathological staging data and follow-up data who underwent surgical treatment, there were 53 cases(2.166%) with unresectable tumor, 300 cases(12.260%) with resectable tumor and receiving non-radical resection, 1 441 cases(58.888%) with resectable tumor and receiving radical resection, 653 cases(26.686%) with resectable tumor and receiving operation unassessable for curative effect. There were 733 cases not undergoing surgical treatment with complete pathological staging data and follow-up data. There was a significant difference in the overall survival between cases not undergoing surgical treatment, cases undergoing surgical treatment for unresectable tumor, cases undergoing non-radical resection for resectable tumor and cases undergoing radical resection for resectable tumor ($\chi^2=121.04$, $P < 0.001$). (5) Multimodality therapy and prognosis: of 6 159 patients, there were 541 cases(8.784%) undergoing postoperative adjuvant chemotherapy and advanced chemotherapy, 76 cases(1.234%) undergoing radiotherapy. There were 1 170 advanced gallbladder cancer (pathological staging \geq stage III a) patients undergoing radical resection, including 126 cases(10.769%) with post-operative adjuvant chemotherapy and 1 044 cases(89.231%) without postoperative adjuvant chemotherapy. There was no significant difference in the overall survival between cases with post-operative adjuvant chemotherapy and cases without postoperative adjuvant chemotherapy ($\chi^2=0.23$, $P=0.629$). There were 658 patients with pathological staging as stage III a who underwent radical resection, including 66 cases(10.030%) with postoperative adjuvant chemotherapy and 592 cases(89.970%) without postoperative adjuvant chemotherapy. There was no significant difference in the overall survival between cases with postoperative adjuvant chemotherapy and cases without postoperative adjuvant chemotherapy ($\chi^2=0.05$, $P=0.817$). There were 512 patients with pathological staging \geq stage III b who underwent radical resection, including 60 cases(11.719%) with postoperative adjuvant chemotherapy and 452 cases(88.281%) without postoperative adjuvant chemotherapy. There was no significant difference in the overall survival between cases with postoperative adjuvant chemotherapy and cases without postoperative adjuvant chemotherapy ($\chi^2=1.50$, $P=0.220$). **Conclusions** There are more women than men with gallbladder cancer in China and more than half of patients are diagnosed at the age of 56 to 75 years. Cases undergoing ultrasound, CT, serum CA19-9 examination before initial diagnosis are independent influencing factors influencing initial diagnosis of gallbladder cancer patients. Preoperative resectability evaluation can improve the therapy strategy and patient prognosis. Adjuvant chemotherapy for gallbladder cancer is not standardized and in low proportion in China.

[Key words] Biliary tract neoplasms; Preoperative diagnosis; Surgical treatment; Adjuvant treatment; Epidemiology; Influencing factor; Prognosis

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (3213000192, 81874181, 2019XH004); Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (YDZX20193100004049, 20JC1419101); The National Science and Technology Major Project (2019ZX09301-158); Emerging Frontier Program of Shanghai Hospital Development Center (SHDC12018107); Multicenter Clinical Research Project of Shanghai Jiaotong University School of Medicine (DLY 201507, 15ZH4003)

Clinical trial registration: this study was registered at ClinicalTrials.gov in United States, with the registry number of NCT04140552

全世界范围内,胆囊癌作为胆道系统常见的恶性肿瘤,发病率与患病率在东亚、南亚中部国家或地区最高,特别在中国、印度等国家相对多发,其发病隐匿、恶性程度高、侵袭性强,预后较差^[1-3]。由于我国胆囊癌发病率较其他常见消化道恶性肿瘤低,大宗流行病学研究和临床研究相对缺乏,胆囊癌的流行病学趋势、诊断与治疗现状、病理学特征、预后情况以及规范化诊断与治疗重点不明确。因此,进行全国范围内的大型临床流行病学调查,有助于整体性了解中国胆囊癌患者的流行病学特征和诊断与治疗情况,且可基于统计学分析结果,从总体角度验证现有诊断与治疗共识,明确待解决问题,从而进一步推进胆囊癌诊断与治疗全流程的规范化。中国胆囊癌研究小组(Chinese Research Group of Gallbladder Cancer, CRGGC)建立中国胆囊癌多中心回顾性临床资料数据库,已于2019年4月和2021年1月发布2篇阶段性研究报告^[4-6]。本研究回顾性分析2010年1月至2017年12月中国胆囊癌多中心回顾性临床资料数据库中42家医院收治的6 159例胆囊癌患者的临床病理资料,探讨中国胆囊癌流行病学特征、诊断、治疗与预后情况。

资料与方法

一、数据介绍

本研究纳入的研究对象资料来源于中国胆囊癌多中心回顾性临床资料数据库。该数据库由上海市胆道疾病研究重点实验室牵头,采取与全国多家外科中心紧密协作的“1+N”模式,基于“真实世界研究”理念,根据标准化、规范化病例调查和数据采集流程,回顾性收集并整理全国范围内各协作中心电子医疗记录记载的胆囊癌患者诊断与治疗全流程相关资料^[4]。CRGGC前期对全国13个省、自治区、直辖市26家医院的数据资料进行总结报告^[5-6]。本研究收集全国18个省、自治区、直辖市42家医院[(按单位拼音首字母排序):安徽医科大学第一附属医院、常熟市第一人民医院、哈尔滨医科大学附属第二医院、哈尔滨医科大学附属第一医院、哈尔滨医科大学附属肿瘤医院、海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)、海军军医大学东方肝胆外科医院、海南省人民医院、湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)、吉林大学中日联谊医院新民院区、江西省人民医院、江西省肿瘤医院、

空军军医大学西京医院、昆明医科大学第一附属医院、兰州大学第一医院、南昌大学第一附属医院、南京医科大学附属常州第二人民医院、南通市肿瘤医院、青岛大学附属医院、青海省人民医院、山东第一医科大学附属省立医院(山东省立医院)、山西省肿瘤医院、山西医科大学第一医院、上海交通大学附属第六人民医院南院、上海交通大学附属第一人民医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、上海交通大学医学院附属新华医院、上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院、上海市浦东医院、上海中医药大学附属普陀医院、绍兴第二医院、台州市立医院、太仓市第一人民医院、天津市肿瘤医院、温州医科大学附属第一医院、无锡市第二人民医院、西安交通大学第一附属医院、新疆医科大学第一附属医院、徐州市中心医院、长治医学院附属和平医院、中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)、中国医科大学附属盛京医院]胆囊癌患者临床病理资料并进行分析。

二、一般资料

采用单病种回顾性登记队列研究方法,基于“真实世界研究”理念,收集2010年1月至2017年12月中国胆囊癌多中心回顾性临床资料数据库中42家医院收治的6 159例胆囊癌患者的临床病理资料,根据《国际疾病肿瘤学分类》第三版(ICD-0-3)编码中C23.9和C24.0中胆囊管癌,以及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制订《胆囊癌诊断和治疗指南(2019版)》的诊断标准,对胆囊癌患者诊断信息进行复核确认^[7-8]。本研究通过上海交通大学医学院附属仁济医院医学伦理委员会批准,批号为KY2020-132。CRGGC多中心数据库资料的披露和发表已获得各参与单位同意。研究项目在美国ClinicalTrials.gov注册,注册号为NCT04140552。

三、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)未行手术治疗患者,经活组织病理学检查诊断为原发性胆囊癌,或结合影像学检查结果和其他临床资料诊断为原发性胆囊癌且电子医疗记录中出院诊断为胆囊癌。(2)手术治疗患者,组织病理学检查证实为原发性胆囊癌。

排除标准:(1)既往患有其他恶性肿瘤,或同时合并其他恶性肿瘤。(2)原发肿瘤诊断不明确。

四、观察指标和评价标准

观察指标:(1)病例来源情况包括来源医院等

级、来源医院收治胆囊癌流量、医院地域分布、患者地域分布、患者院均诊断与治疗数。(2)年龄与性别分布情况:总体确诊年龄、男性和女性例数和确诊年龄。(3)诊断情况:初步诊断情况,初步诊断前超声、CT、MRI、血清 CEA、CA19-9、CA125 检查情况,影响胆囊癌患者初步诊断为胆囊癌的单因素和多因素分析。(4)外科治疗与预后情况:不同 TNM 分期手术患者随访和生存情况,不同手术方式手术患者随访和生存情况,非手术患者随访和生存情况。(5)综合治疗与预后情况:患者化疗和放疗情况。进展期根治性手术患者联合与非联合辅助化疗生存情况。

评价标准:(1)地区按照国家统计局《东西中部和东北地区划分方法》划分为东部、中部、西部、东北地区。(2)按照年均收治胆囊癌患者例数,将参与单位年均收治胆囊癌患者例数<15 例定义为非高流量医院,≥15 例定义为高流量医院。(3)初步诊断为胆囊癌定义为手术治疗患者术前诊断为胆囊癌,未行手术治疗患者活组织病理学检查前基于影像学 and 实验室检查诊断为胆囊癌。根据文献[8-11]筛选胆囊癌初步诊断的影响因素。(4)TNM 分期标准参考美国癌症联合委员会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)8 版 TNM 分期系统^[12-13]。由于 AJCC 和 UICC 8 版 TNM 分期系统发布与应用时间晚于本研究部分患者诊断与治疗时间。因此,本研究部分患者 N 分期难以评估,且 Tis 期与 T1a 期患者根治性手术可不进行淋巴结清扫,故将无远处转移的 Tis 期与 T1a/b 期患者中 N 分期不详者分别归为 0 期与 I 期。(5)本研究中原发肿瘤位于胆囊肝脏面或游离面患者例数极少,因此,将 II a 期、II b 期以及 II 期原发肿瘤位于胆囊肝脏面或游离面不明确患者合并为 II 期。(6)本研究中手术患者包括施行胆囊切除术、胆囊癌根治术、胆囊癌姑息性切除术,仅行剖腹探查或腹腔镜探查、仅行介入治疗不纳入手术治疗患者中。(7)参照《胆囊癌诊断和治疗指南(2019 版)》,综合术前与术后检查结果评价局部侵犯和远处转移情况,未见远处转移且行根治性手术切除或未达到根治标准手术切除者,定义为可切除性肿瘤。(8)参照文献[8]以及患者术前检查、手术记录和术后病理学检查结果,判断根治性切除标准为:①Tis~1a N0M0 期患者,单纯胆囊切除术。②对于 Tis~4N1 M0 期和 T1b~4N0~2M0 期患者,行胆囊+部分肝脏整块切除术,如有侵犯周围组织器官需一并切除。③二次手术患者,包括首次手术进行胆囊切除,术

后行补充性根治术,切除部分肝脏和其他病灶并清扫区域淋巴结。④术后组织病理学检查结果示切缘可见肿瘤细胞,未达 R₀切除标准,未行二次手术或二次手术仍未达 R₀切除标准。⑤Tis~4N1M0 期和 T1b~4N0~2M0 期患者,未行淋巴结清扫或部分肝切除^[5,8]。①②③属于根治性切除,④⑤属于非根治性切除。

四、随访

由 CRGGC 对各协作中心的临床随访数据进行收集整理,主要结局指标为手术治疗患者手术之日或未行手术患者确诊之日起,至结局事件发生或随访截至时间的总体生存时间。

五、统计学分析

应用 SPSS 26.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;偏态分布的计量资料以 *M*(*Q*₁,*Q*₃)或 *M*(范围)表示,组间比较采用 *U* 检验。计数资料以绝对数和(或)百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。单因素分析采用强迫引入 Logistic 回归模型,将 *P*<0.1 的因素引入多因素分析。多因素分析采用逐步后退 Logistic 回归模型。采用寿命表法计算生存率,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 检验进行生存分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、病例来源情况

42 家医院中,三级甲等医院 35 家,三级乙等医院 7 家;胆囊癌收治高流量医院 16 家,非高流量医院 26 家。42 家医院地域分布:中部地区 9 家(三级甲等综合医院 7 家、三级甲等专科医院 2 家),东北地区 5 家(三级甲等综合医院 4 家、三级甲等专科医院 1 家),东部地区 22 家(三级甲等综合医院 12 家、三级甲等专科医院 3 家、三级乙等综合医院 7 家),西部地区 6 家(均为三级甲等综合医院)。

6 159 例患者地域分布:2 154 例(34.973%)来自中部地区,705 例(11.447%)来自东北地区,1 969 例(31.969%)来自东部地区,1 331 例(21.611%)来自西部地区。

6 159 例患者总体院均诊断与治疗数为(18.3±4.5)例/年;其中 4 974 例(80.760%)来源于高流量医院,院均诊断与治疗患者数为(38.8±8.9)例/年;1 185 例(19.240%)来源于非高流量医院,院均诊断与治疗患者数为(5.7±1.9)例/年。见图 1。

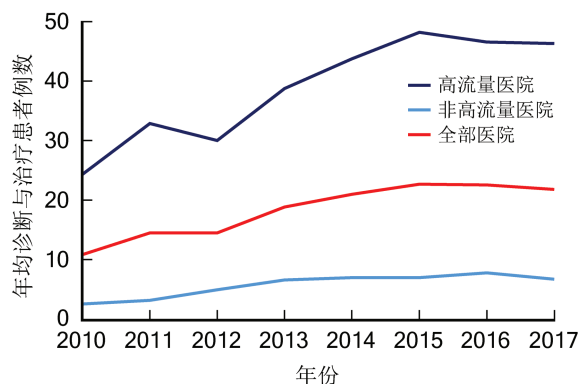


图1 2010—2017年医院平均胆囊癌诊断与治疗患者数变化趋势图

Figure 1 The trend chart of average number of gallbladder cancer patients diagnosed and treated in hospitals from 2010 to 2017

二、年龄与性别分布情况

6 159例患者确诊年龄为64(56, 71)岁;其中男性2 247例(36.483%),确诊年龄为64(58, 71)岁;女性3 912例(63.517%),确诊年龄为63(55, 71)岁。女性:男性=1.74:1。3 886例(63.095%)患者确诊年龄为56~75岁。不同性别患者确诊年龄比较,差异有统计学意义($Z=-3.99, P<0.001$)。不同性别患者确诊年龄分布见图2。

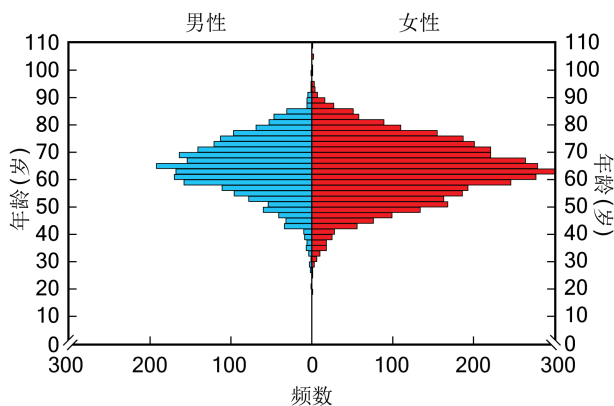


图2 6 159例不同性别胆囊癌患者确诊年龄分布图

Figure 2 The diagnosis age distribution of 6 159 gallbladder cancer patients of different gender

三、诊断情况

6 159例患者中,初步诊断为胆囊癌2 503例(40.640%),初步诊断非胆囊癌3 656例(59.360%)。未手术患者2 110例(34.259%),其中初步诊断为胆囊癌200例(9.479%),初步诊断为非胆囊癌1 910例(90.521%)。手术患者4 049例(65.741%),其中初步诊断为胆囊癌2 303例(56.878%),初步诊断为非胆囊癌1 746例(43.122%)[术中诊断为胆囊癌774例(19.116%)、术后诊断为胆囊癌972例(24.006%)]。

6 159例患者中,初步诊断前行超声、CT、MRI检查分别为2 521例(40.932%)、2 335例(37.912%)、1 114例(18.087%),行血清CEA、CA19-9、CA125检测分别为3 259例(52.914%)、3 172例(51.502%)、4 016例(65.205%)。同一例患者可行多种检查。

单因素分析结果显示:来源医院地区、年龄、收治医院胆囊癌患者流量、初步诊断前超声检查、初步诊断前CT检查、初步诊断前MRI检查、初步诊断前CEA检测、初步诊断前血清CA19-9检测、初步诊断前血清CA125检测均是影响胆囊癌患者初步诊断为胆囊癌的相关因素($P<0.05$)。见表1。

多因素分析结果显示:来源医院地区、性别、年龄、收治医院胆囊癌患者流量、初步诊断前超声检查、初步诊断前CT检查、初步诊断前血清CA19-9检测是胆囊癌患者初步诊断为胆囊癌的独立影响因素($P<0.05$)。见表2。

四、外科治疗与预后情况

4 049例手术治疗患者中,2 447例(60.435%)分期资料和随访资料完整,0期、I期、II期、IIIa期、IIIb期、IVa期、IVb期分别为85例(3.474%)、201例(8.214%)、71例(2.902%)、890例(36.371%)、382例(15.611%)、33例(1.348%)、785例(32.080%)。2 447例患者中位随访时间为55.75个月(95%CI为52.78~58.35),术后总体中位生存时间为23.46个月(95%CI为21.23~25.71)。0期、I期、II期、IIIa期、IIIb期、IVa期、IVb期患者总体生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2=512.47, P<0.001$)。见表3,图3。

4 049例手术治疗患者中,可切除性肿瘤2 988例(73.796%),不可切除性肿瘤177例(4.371%),可切除性无法评估884例(21.833%)。2 988例可切除性肿瘤患者中,根治性切除2 036例(68.139%),非根治性切除504例(16.867%),手术根治性无法评估448例(14.994%)。2 447例分期和随访资料完整的手术治疗患者中,不可切除性肿瘤53例(2.166%),可切除性肿瘤非根治性切除300例(12.260%),可切除性肿瘤根治性切除1 441例(58.888%),无法评估653例(26.686%)。733例未手术患者随访资料完整,1、3、5年总体生存率分别为70.3%、35.4%、15.6%,中位总体生存时间为23.17个月(95%CI为19.91~26.43)。未手术、不可切除性肿瘤手术治疗、可切除性肿瘤非根治性切除、可切除性肿瘤根治性切除患者总体生存情况比较,差异有统计学意义($\chi^2=121.04, P<0.001$)。见表4,图4。

表 1 影响 6 159 例胆囊癌患者初步诊断为胆囊癌的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of the initial diagnosis as gallbladder cancer of 6 159 gallbladder cancer patients

临床因素	赋值	例数	初步诊断为胆囊癌患者例数	优势比	95% 可信区间	P 值
来源医院地区						
东北地区 ^a	0	705	240	1.00	—	—
东部地区	1	1 969	843	1.45	1.21~1.74	<0.001
西部地区	2	1 331	673	1.98	1.64~2.40	<0.001
中部地区	3	2 154	747	1.03	0.86~1.23	0.757
性别						
男	0	2 247	947	0.91	0.82~1.01	0.068
女	1	3 912	1 556			
年龄(岁)						
≤56 ^a	0	1 575	660	1.00	—	—
57~64	2	1 717	762	1.11	0.96~1.27	0.152
65~71	3	1 403	596	1.02	0.89~1.18	0.751
≥72	1	1 464	485	0.69	0.59~0.80	<0.001
收治医院胆囊癌患者流量						
高流量医院	0	4 974	2 108	0.68	0.60~0.78	<0.001
非高流量医院	1	1 185	395			
初步诊断前超声检查						
否	0	3 638	1 161	2.43	2.19~2.70	<0.001
是	1	2 521	1 342			
初步诊断前 CT 检查						
否	0	3 824	1 241	0.41	0.37~0.45	<0.001
是	1	2 335	1 262			
初步诊断前磁共振成像检查						
否	0	5 045	1 941	1.63	1.43~1.86	<0.001
是	1	1 114	562			
初步诊断前血清癌胚抗原检测						
否	0	2 900	1 505	0.41	0.37~0.45	<0.001
是	1	3 259	998			
初步诊断前血清 CA19-9 检测						
否	0	2 987	1 558	0.39	0.35~0.43	<0.001
是	1	3 172	945			
初步诊断前血清 CA125 检测						
否	0	2 143	1 163	0.42	0.38~0.47	<0.001
是	1	4 016	1 340			

注:^a为多分类变量,采用哑变量分析,该变量设为哑变量;高流量医院为年均收治胆囊癌患者例数≥15 例;非高流量医院为年均收治胆囊癌患者例数<15 例;“-”表示此项无

可切除性肿瘤非根治性切除与根治性切除患者总体生存情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.17$, $P=0.279$)。不可切除性肿瘤手术治疗患者与未手术患者总体生存情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.68$, $P=0.409$)。可切除性肿瘤根治性切除患者分别与不可切除性肿瘤、未手术患者总体生存情况比较,差异均有统计学意义($\chi^2=23.39$, $P<0.001$; $\chi^2=106.28$, $P<0.001$)。可切除性肿瘤非根治性切除患

者分别与不可切除性肿瘤、未手术患者总体生存情况比较,差异均有统计学意义($\chi^2=13.09$, $P<0.001$; $\chi^2=37.29$, $P<0.001$)。

五、综合治疗与预后情况

6 159 例患者中,541 例(8.784%)行术后辅助化疗和晚期化疗,76 例(1.234%)行放疗。1 170 例进展期(Ⅲa 期及以上)行根治性切除手术患者中,联合术后辅助化疗 126 例(10.769%),未联合术后辅

表2 影响6 159例胆囊癌患者初步诊断为胆囊癌的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of the initial diagnosis as gallbladder cancer of 6 159 gallbladder cancer patients

临床因素	b 值	标准误	Wald 值	优势比	95% 可信区间	P 值
来源医院地区						
东北地区 ^a	—	—	—	1.00	—	—
东部地区	0.306	0.096	10.164	1.36	1.13~1.64	0.001
西部地区	0.347	0.103	11.458	1.42	1.16~1.73	0.001
中部地区	0.000	0.096	0.000	1.00	0.83~1.21	0.996
性别	-0.119	0.057	4.344	0.89	0.79~0.99	0.037
年龄(岁)						
≤56 ^a	—	—	—	1.00	—	—
57~64	0.057	0.074	0.581	1.06	0.92~1.22	0.446
65~71	-0.002	0.078	0.001	1.00	0.86~1.16	0.975
≥72	-0.406	0.08	25.9	0.67	0.57~0.78	<0.001
收治医院胆囊癌患者流量	0.615	0.074	68.13	1.85	1.60~2.14	<0.001
初步诊断前超声检查	0.446	0.064	48.262	1.56	1.38~1.77	<0.001
初步诊断前CT检查	0.453	0.066	46.778	1.57	1.38~1.79	<0.001
初步诊断前血清CA19-9检测	-0.568	0.062	84.143	0.39	0.35~0.43	<0.001

注:^a为多分类变量,采用哑变量分析,该变量设为哑变量;“—”表示此项无

表3 2 447例手术治疗胆囊癌患者TNM分期与总体生存情况

Table 3 The TNM staging and overall survival of 2 447 gallbladder cancer patients undergoing surgical treatment

TNM分期	1年总体生存率(%)	3年总体生存率(%)	5年总体生存率(%)	中位生存时间(月)	95%可信区间(月)
0期 ^a	95.2	85.3	78.3	—	—
I期	91.0	79.5	67.4	102.93	88.25~117.62
II期	85.9	64.3	45.4	52.43	19.18~85.69
IIIa期	74.5	48.1	37.5	33.30	28.81~37.79
IIIb期	68.5	40.4	30.5	23.97	19.52~28.42
IVa期	60.6	23.9	6.4	17.63	10.61~24.66
IVb期	42.6	16.5	11.5	9.53	8.59~10.48

注:^a0期患者在随访时间内未达到中位生存时间;TNM分期标准参考美国癌症联合委员会和国际抗癌联盟8版TNM分期系统;

“—”表示此项无

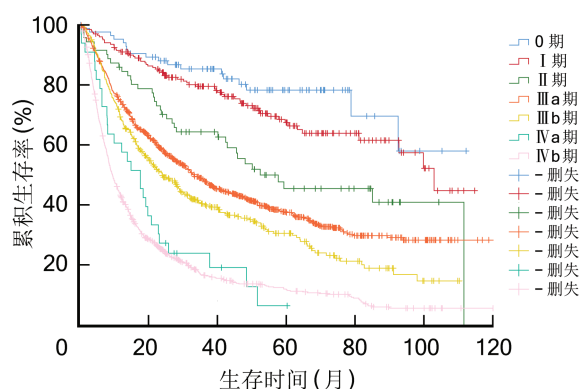


图3 2 447例手术治疗胆囊癌患者不同TNM分期总体生存情况

Figure 3 Overall survival of 2 447 gallbladder cancer patients with different TNM stages who underwent surgical treatment

助化疗1 044例(89.231%),两者总体生存情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.23$, $P=0.629$)。658例IIIa期行根治性切除手术患者中,联合术后辅助化疗66例(10.030%),未联合术后辅助化疗592例(89.970%),两者总体生存情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.05$, $P=0.817$)。512例≥IIIb期行根治性切除手术患者中,联合术后辅助化疗60例(11.719%),未联合术后辅助化疗452例(88.281%),两者总体生存情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.50$, $P=0.220$)。见表5,图5~7。

讨 论

一、中国胆囊癌的流行病学特征

本研究中患者来源医院所在地包括我国东、

表 4 2 447 例行不同手术方式治疗胆囊癌患者总体生存情况

Table 4 Overall survival of 2 447 gallbladder cancer patients undergoing different surgical treatments

手术方式	1 年总体生存率(%)	3 年总体生存率(%)	5 年总体生存率(%)	中位生存时间(月)	95% 可信区间(月)
可切除性肿瘤根治性切除	75.3	50.4	41.4	36.63	31.30~41.97
可切除性肿瘤非根治性切除	74.8	50.4	36.0	36.90	28.53~45.27
不可切除性肿瘤手术治疗	54.7	32.1	17.0	15.77	7.31~24.23

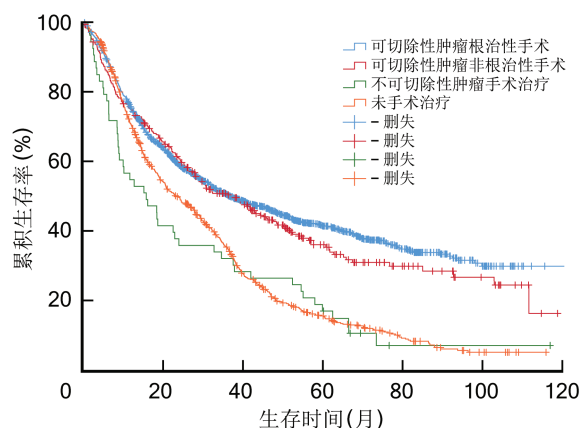


图 4 未手术治疗与不同手术方式手术治疗胆囊癌患者总体生存情况

Figure 4 Overall survival of gallbladder cancer patients without surgical treatment or undergoing different surgical treatments

西、中、东北部,已辐射至全国大多数地区,在国内同类研究中样本量较大,其研究结果较具代表性地反映了 2010—2017 年间中国胆囊癌的整体分布以及诊断、治疗与预后情况。截至 2021 年底,CRGGC 建立的中国胆囊癌多中心回顾性临床资料数据库数据采集阶段已经基本完成,预计在采集数据标准化整合完毕后,本数据库患者来源将覆盖我国 26 个省级行政区。

本研究中胆囊癌患者的性别、年龄分布与前期研究结果吻合,3 批次报告中性别比例(女性:男

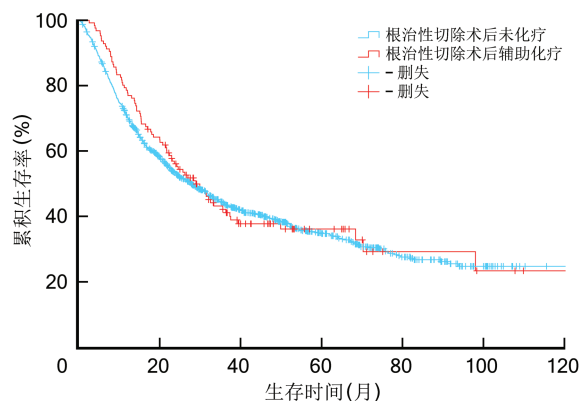


图 5 1 170 例进展期(Ⅲa 期及以上)行根治性切除手术联合术后辅助化疗与未联合术后辅助化疗胆囊癌患者总体生存情况

Figure 5 Overall survival of 1 170 advanced gallbladder cancer (pathological staging \geq stage IIIa) patients undergoing radical resection combined with or without postoperative adjuvant chemotherapy

性)分别为 1.62:1, 1.72:1, 1.74:1, 女性多于男性,本研究中男性患者比例明显高于既往同类研究结果^[5-6]。第 2 次报告和本研究中分别有 63.52% 和 63.095% 的患者确诊胆囊癌年龄为 56~75 岁^[5]。该年龄段可视为胆囊癌诊断的高危年龄段。与笔者团队前期研究比较,本研究胆囊癌院均逐年收治数量均呈增长趋势^[6]。

二、中国胆囊癌的诊断情况

胆囊癌是消化道肿瘤中较为少见的高度恶性

表 5 进展期胆囊癌患者根治性切除术后辅助化疗与总体生存情况

Table 5 The adjuvant chemotherapy and overall survival of advanced gallbladder cancer patients after radical resection

不同分期胆囊癌术后化疗情况	1 年总体生存率(%)	3 年总体生存率(%)	5 年总体生存率(%)	中位生存时间(月)	95% 可信区间(月)
\geq Ⅲa 期					
联合术后辅助化疗	78.6	42.1	36.1	29.00	22.33~35.67
未联合术后化疗	70.6	43.9	34.7	27.83	24.09~31.58
Ⅲa 期					
联合术后辅助化疗	80.3	48.0	39.5	32.60	19.21~45.99
未联合术后化疗	75.9	50.8	42.1	36.97	29.49~44.44
\geq Ⅲb 期					
联合术后辅助化疗	76.7	34.3	0.0	26.23	18.76~33.71
未联合术后化疗	63.7	34.8	24.5	19.37	16.52~22.21

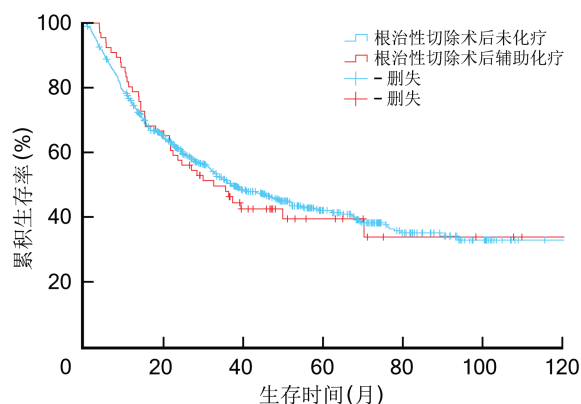


图6 658例Ⅲa期行根治性切除手术联合术后辅助化疗与未联合术后辅助化疗胆囊癌患者总体生存情况

Figure 6 Overall survival of 658 gallbladder cancer (pathological staging as stage III a) patients undergoing radical resection combined with or without postoperative adjuvant chemotherapy

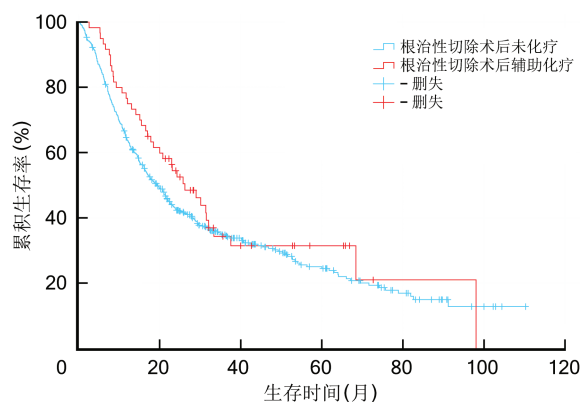


图7 512例≥Ⅲb期行根治性切除手术联合术后辅助化疗与未联合术后辅助化疗胆囊癌患者总体生存情况

Figure 7 Overall survival of 512 gallbladder cancer (pathological staging ≥ stage III b) patients undergoing radical resection combined with or without postoperative adjuvant chemotherapy

肿瘤,早诊早治是提高诊断与治疗效果的重点。然而其二级预防至今面临较大困难,大部分极早期胆囊癌有赖于术后病理学检查确诊,即胆囊切除术后意外发现的胆囊癌。部分≥T1b期较为早期的胆囊癌未能在术前诊断,导致二次手术治疗,即胆囊癌补充根治性切除,甚至二次术后仍不能达到根治性切除标准^[14]。术前基于患者一般情况、影像学检查和实验室检查的初步诊断,将影响患者的治疗方案,特别是对手术治疗患者而言,准确的术前诊断是胆囊癌可切除性评估的基础,也是制订根治性切除手术方案的重要依据。

目前国内指南推荐的胆囊癌初步诊断模式多为影像学检查结合血清肿瘤标志物检测,影像学检

查主要包括超声、EUS、多层螺旋CT、MRI、PET/CT,血清肿瘤标志物主要有CA19-9、CEA、CA125^[8-11]。本研究结果显示:来源医院地区、性别、年龄、收治医院胆囊癌患者流量、初步诊断前超声检查、初步诊断前CT检查、初步诊断前血清CA19-9检测是胆囊癌患者初步诊断为胆囊癌的独立影响因素。笔者认为:上述指南推荐对胆囊癌诊断参考意义较大的血清CA19-9,如在临床实践中发现超出参考值范围的较低值,很可能被作为初步排除胆囊癌诊断的依据,过度解读低值结果可能导致假阴性诊断。这提示影像学检查应作为术前诊断的主要依据,是最有价值的诊断手段^[11]。PET/CT和EUS检查因费用和技术普及问题尚未普遍开展,超声检查对于胆囊癌有重要的筛查和诊断意义,部分指南I类推荐的CT检查可能是胆囊癌最重要、最敏感的术前检查方法^[9,11]。血清肿瘤标志物检测可以作为重要的辅助诊断方法,但对于血清肿瘤标志物检测结果的判读需谨慎,尤其注意避免基于血清肿瘤标志物超出参考值范围的较低值过早排除胆囊癌的诊断,从而导致术前未能诊断,错失可切除性评估和肿瘤根治性切除机会。

近年来,针对胆囊癌早期诊断、实时监测和预后预测的生物标志物研究成为胆囊癌转化医学研究的热点。基于胆囊癌早期筛查、危险分层和病情管理的新型生物标志物研究有望研发诊断效能高、预测效果好的快速微量检测手段^[15]。早期胆囊癌常难以获得理想的活组织病理学检查标本。针对血液、胆汁等体液的液态活检技术成为胆道系统肿瘤早期微创、无创诊断的研究热点。其检测对象包括循环肿瘤细胞、循环肿瘤DNA、微小RNA和外泌体等。多种液态活检与影像学检查结果的平行或互补分析,可提高胆囊癌的早期诊断率、术前诊断率和诊断准确性,并早期获得体液中特异性遗传学变化信息,有助于制订基于分子分型的个体化治疗方案^[16-18]。

三、中国胆囊癌的治疗情况

外科治疗是目前胆囊癌唯一可能的治愈手段。制订基于TNM分期的手术策略,行根治性切除手术治疗可使部分早期可切除性胆囊癌达到治愈效果^[14]。前期研究总结了我国胆囊癌外科治疗现状的特点,包括以开放手术为主、根治性切除率有待提高、淋巴结清扫和肝脏切除范围差异较大、切除范围实际上存在争议等特点^[5]。本研究中手术治

疗患者均进行基于影像学、病理学资料和手术资料的可切除性评估和根治性切除评估,其结果显示:不可切除性肿瘤手术治疗患者分别与可切除性肿瘤非根治性切除患者、可切除性肿瘤根治性切除患者比较,预后明显较差,且不可切除性肿瘤手术治疗患者与未手术治疗患者总体生存情况比较,差异无统计学意义。笔者认为:如不可切除肿瘤患者初步诊断时确诊为胆囊癌,并精准评估其可切除性,可避免手术,或行预期疗效较好且依据充分的姑息性手术。这提示胆囊癌术前诊断应依据影像学、介入、内镜等检查,通过标准化评估系统,精确评估和判断肿瘤可切除性。目前手术治疗仍是可切除性胆囊癌最关键的治疗手段。笔者所在团队倡导精准胆道外科理念,力求在精准诊断的前提下实现精准外科治疗,减少低效手术,改善手术疗效,以实现更高的 R_0 切除率和更好预后^[19-20]。

胆囊癌相关指南推荐T2期以上、淋巴结阳性或 R_1 切除患者可能在辅助化疗中获益^[8]。本研究结果显示:局部进展期(Ⅲa期)及以上分期行根治性切除术胆囊癌患者联合辅助化疗未能在总体上改善其预后。这可能与2010—2017年我国胆囊癌患者接受辅助化疗的规范化程度不足以及记录混乱有关。本研究中化疗患者比例<1/10,且患者辅助化疗方案个体差异大,化疗药物种类、疗程和化疗时间缺乏统一规范化标准。因此,生存分析结果未能体现规范化辅助化疗对患者预后的改善作用。辅助治疗规范化的推广是改善患者整体生存的前提。初诊进展期的患者如伴有黄疸、肝功能异常等并发症或术后恢复慢、基础状态差,术后进行辅助化疗的时机仍需要慎重考虑。

我国胆囊癌患者仍面临有效综合治疗手段缺位的严峻情况。目前指南推荐的胆囊癌辅助化疗和一线化疗方案的证据级别较低。针对可切除性胆囊癌的辅助化疗尚无标准方案,且尚无针对胆囊癌的新型高效靶向药物。笔者团队从改良一线化疗方案、免疫联合靶向治疗胆囊癌相关机制的转化研究等方面探索胆囊癌的综合治疗策略,2014年在国际上首次提出胆囊癌的ERBB2/ERBB3突变型与非突变型分子分型,对于预后较差的ERBB2/ERBB3突变型患者,笔者团队正在开展靶向治疗相关临床研究;对于ERBB2/ERBB3非突变型不可切除性胆囊癌患者,前期研究结果显示:采用mFOLFIRINOX方案化疗,效果优于传统GEMOX

方案^[21-23]。虽然目前针对胆囊癌的试验性综合治疗研究较多,但回顾近6年ClinicalTrials.gov上登记的38项胆道恶性肿瘤综合治疗研究中,仅6项研究是基于肿瘤生物标志物或基因组学^[24]。笔者认为胆囊癌综合治疗研究面临2个困境:(1)除ERBB2/ERBB3突变的分子分型外,目前尚无其他基于已有靶向药物目标靶点或相关标志物的胆囊癌分子分型,大量相关研究成果与目前肿瘤综合治疗研究提倡的基于测序结果的精准医学理念仍有较大距离。(2)胆囊癌发病率低、患者分布分散,在短期内累积较好代表性样本的胆囊癌生物标志物或多组学研究难度较大。笔者认为:只有基于高应答效率治疗靶点的分子分型才能对恶性肿瘤的综合治疗产生直接意义,只有代表性足够高的样本才能真实反映患者人群特征,基于大样本的比较基因组学是发现胆道恶性肿瘤高效靶点和验证治疗效果的有效方法^[25]。

随着近年来社会信息化、智能化水平的不断提高,基于大数据信息平台的临床与基础研究不断涌现,基于全国性大样本的单病种回顾性多中心研究既是对既往诊断与治疗经验的总结和反思,也可以为全国的前瞻性队列研究提供数据和平台基础。

本研究结果显示:我国胆囊癌患者女性多于男性,超过半数确诊年龄为56~75岁。初步诊断前行超声和CT检查、血清CA19-9检测是初步诊断胆囊癌的独立影响因素,基于术前可切除性评估可改进治疗决策、改善患者预后。我国胆囊癌辅助化疗尚不规范且比例较低。CRGCG研究团队将与各协作单位共同开展进一步的数据共享与研究合作,为中国胆囊癌的规范化诊断与治疗提供更多有价值的循证医学证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 孙旭恒,王一钧,张薇:论文撰写,数据库管理,分析/解释数据;耿亚军,李永盛,杨佳华,任泰,李茂岚,王许安,吴向嵩,吴文广,陈炜,陈涛,何敏,王辉,杨林华:采集数据,指导研究实施,对文章的知识性内容作批评性审阅;邹路,蒲鹏,杨明杰,刘照南,陶雯琦,冯佳毅,贾子衡,郑志元,钟丽静,钱源滢,龚伟,董平,王雪峰,顾钧,刘连新,钱叶本,顾剑峰,柳咏,崔云甫,孙备,李兵,邵成浩,姜小清,马强,郑进方,刘昌军,曹宏,陈晓亮,李其云,王琳,王昆华,张磊,郑林辉,朱春富,蔡鸿宇,曹景玉,朱海宏,刘军,党学义,刘建生,张学利,徐军明,费哲为,杨晓平,张再洋,王旭林,王益,郝继辉,张启瑜,金慧涵,刘昌,韩玮,闫军,武步强,戴朝六,全志伟,吕文才,彭淑牖:在各合作中心实施研究,采集并上传数据,进行研究指导;刘颖斌:酝酿和设计实验,指导实施研究,起草文章,获取研究经费,对文章的知识性内容作批评性审阅。

参 考 文 献

- [1] International Agency for Research on Cancer 2020. The Global Cancer Observatory 2020 Cancer Fact Sheet: Gallbladder[M/OL]. Lyon: World Health Organization, 2021 [2022-01-17]. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/12-Gallbladder-fact-sheet.pdf>.
- [2] Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferreccio C, et al. Gallbladder and extrahepatic bile duct cancers in the Americas: incidence and mortality patterns and trends[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(4):978-989. DOI:10.1002/ijc.32863.
- [3] Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, et al. Carcinoma of the gallbladder[J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(3):167-176. DOI:10.1016/s1470-2045(03)01021-0.
- [4] Ren T, Li Y, Zhang X, et al. Protocol for a gallbladder cancer registry study in China: the Chinese Research Group of Gallbladder Cancer (CRGGC) study[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(2):e038634. DOI:10.1136/bmjopen-2020-038634.
- [5] 孙旭恒,任泰,耿亚军,等.中国胆囊癌外科治疗现状与病理学特征多中心回顾性研究(附 4345 例报告)[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(1):99-106. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.01.18.
- [6] 任泰,李永盛,耿亚军,等.中国 2010—2017 年胆囊癌治疗模式及预后分析[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(9):697-706. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20200403-00279.
- [7] International Agency for Research on Cancer. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). 3rd Edition ed[M]. Geneva: World Health Organization, 2000.
- [8] 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. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20200106-00014.
- [9] 胆道肿瘤专家委员会.CSCO 胆道系统肿瘤诊断治疗专家共识(2019 年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24(9):828-838. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2019.09.014.
- [10] 欧美同学会医师协会肝胆分会,中国研究型医院学会分子诊断专委会,中国临床肿瘤学会肝癌专委会,等.肝胆肿瘤分子诊断临床应用专家共识[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2020, 26(2):81-89. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2020.02.001.
- [11] 中国抗癌协会.胆囊癌规范化诊治专家共识(2016)[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2016, 22(11):721-728. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2016.11.001.
- [12] The Union for International Cancer Control. TNM Classification of Malignant Tumours. 8th Edition ed[M]. West Sussex: Wiley-Blackwell, 2016.
- [13] American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 8th Edition ed[M]. Berlin: Springer, 2017.
- [14] 王泽宇,黑振宇,耿亚军,等.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. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.02.25.
- [15] García P, Lamarca A, Díaz J, et al. Current and new biomarkers for early detection, prognostic stratification, and management of gallbladder cancer patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12):3670. DOI:10.3390/cancers12123670.
- [16] 央茂,李永盛,吴文广,等.液态活检技术在胆道肿瘤诊治中的应用进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2021, 27(6):472-476. DOI:10.3760/cma.j.cn113884-20200902-00469.
- [17] 李永盛,王许安,吴文广,等.外泌体在胆道恶性肿瘤诊治中的应用进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(10):1178-1180, 1185. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.10.16.
- [18] 卞修武,张培培,平轶芳,等.下一代诊断病理学[J]. *中华病理学杂志*, 2022, 51(1):3-6. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20211005-00726.
- [19] 刘颖斌,吴向嵩,李茂岚,等.胆囊癌外科治疗的热点与争议[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(3):225-228. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2018.03.003.
- [20] 方驰华,张鹏,陈康.数字智能化诊断与治疗技术在胆道恶性肿瘤中的应用[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(2):111-116. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.002.
- [21] Zou L, Li X, Wu X, et al. Modified FOLFIRINOX versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a retrospective comparative study[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):818. DOI:10.1186/s12885-021-08549-2.
- [22] Cui XY, Li XC, Cui JJ, et al. Modified FOLFIRINOX for unresectable locally advanced or metastatic gallbladder cancer: a comparison with GEMOX regimen[J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2021, 10(4):498-506. DOI:10.21037/hbsn-20-846.
- [23] Li M, Liu F, Zhang F, et al. Genomic ERBB2/ERBB3 mutations promote PD-L1-mediated immune escape in gallbladder cancer: a whole-exome sequencing analysis[J]. *Gut*, 2019, 68(6):1024-1033. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316039.
- [24] Sicklick JK, Fanta PT, Shimabukuro K, et al. Genomics of gallbladder cancer: the case for biomarker-driven clinical trial design[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(2):263-275. DOI:10.1007/s10555-016-9602-8.
- [25] Okamura R, Kurzrock R, Mallory RJ, et al. Comprehensive genomic landscape and precision therapeutic approach in biliary tract cancers[J]. *Int J Cancer*, 2021, 148(3):702-712. DOI:10.1002/ijc.33230.