

中国胆囊癌发病率及流行趋势分析

吕文才¹ 邹运¹ 温爽² 贾莉³ 付维利¹ 耿小平⁴

¹大连医科大学附属大连市友谊医院肝胆外科 大连市肝胆外科研究所 116001; ²大连医科大学附属医院大连市友谊医院病理科 116001; ³大连医科大学附属大连市友谊医院超声科 116001; ⁴安徽医科大学第一附属医院普通外科, 合肥 230032

通信作者:耿小平, Email: xp_geng@163.net

【摘要】 许多临床医师对胆囊癌的发病率及流行趋势存在以下 4 种误区: (1) 胆囊及肝外胆管癌的发病率就是胆囊癌的发病率。(2) 胆囊癌是消化系统常见的恶性肿瘤。(3) 胆囊癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤。(4) 胆囊癌的发病率逐年升高。以国家癌症中心(NCCR)最新发布的《2016 中国肿瘤登记年报》为基础, 结合历年的年报和相关文献中有关胆囊及肝外胆管癌发病率的数据, 辅以临床数据, 分析中国胆囊癌的发病率为(1.00~1.30)/10 万, 提出胆囊癌不是消化系统和胆道系统最常见的恶性肿瘤, 胆囊癌的发病率近年来也并无明显升高, 其 5 年相对生存率自 2003 年以来平均每个时间段降低 0.9%。胆囊癌虽然发病率低, 但是恶性程度高, 预后差, 凸显了目前对该病缺乏有效的治疗手段, 进一步提示加强胆囊癌早诊断、早治疗的必要性。

【关键词】 胆囊肿瘤; 胆囊癌; 肝外胆管癌; 发病率; 流行趋势; 肿瘤登记

基金项目: 国家自然科学基金(81702829)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.015

Analysis of the incidence and epidemic trend of gallbladder cancer in China

Lyu Wencai¹, Zou Yun¹, Wen Shuang², Jia Li³, Fu Weili¹, Geng Xiaoping⁴

¹Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Dalian Friendship Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116001, China; ²Department of Pathology, Affiliated Dalian Friendship Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116001, China; ³Department of Ultrasonography, Affiliated Dalian Friendship Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116001, China; ⁴Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, China

Corresponding author: Geng Xiaoping, Email: xp_geng@163.net

【Abstract】 Many clinicians have the following 4 misconceptions about the incidence and epidemic trend of gallbladder cancer. (1) The incidence of gallbladder cancer and extrahepatic bile duct carcinoma is considered as the incidence of gallbladder cancer. (2) The gallbladder cancer is the common malignant tumor of the digestive system. (3) The gallbladder cancer is the most common malignant tumor of biliary tract system. (4) The incidence of gallbladder cancer is increasing year by year. Based on the latest annual report of the 2016 Chinese Cancer Registry Annual Report, published by the National Cancer Center (NCCR),

combined with previous annual reports and the data of the incidence of gallbladder and extrahepatic bile duct cancer in the related articles, supplemented by clinical data, the author points out that the incidence of gallbladder cancer in China is about 1.00-1.30 per 100 000. It is pointed out that gallbladder cancer is not the most common cancer in the digestive and biliary systems. The incidence of gallbladder cancer has not been significantly increased in recent years, and its 5-year relative survival rate has been reduced by 0.9% since 2003. Although the incidence of gallbladder cancer is low, the malignant degree is high and the prognosis is poor. It highlights the lack of effective treatment for the disease, and further hints that we should strengthen the necessity of early diagnosis and treatment of gallbladder cancer.

【Key words】 Biliary tract neoplasms; Gallbladder neoplasms; Extrahepatic bile duct neoplasms; Incidence; Epidemic trend; Cancer registration

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81702829)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.015

胆囊癌是指发生于胆囊(包括胆囊底部、体部、颈部以及胆总管)的恶性肿瘤^[1]。胆囊癌虽然恶性程度高,但是发病率极低,然而关于其实际发病率,缺少以人群为基础的准确数据。根据国际惯例,国家癌症中心(NCCR)和 WHO 发布的癌症发病率数据,均将胆囊及肝外胆管癌合并在一起进行统计,简称为胆囊癌。因此,每年年报统计的胆囊癌发病率实际为胆囊及肝外胆管癌的发病率。许多文献提及的胆囊癌发病率,实际为胆囊及肝外胆管癌的发病率^[2]。有文献引用国外胆囊癌发病率数据,然而国外的研究也是将胆囊及肝外胆管癌简称为胆囊癌^[3]。这容易引起临床医师的歧义,误认为该指标是单纯胆囊癌发病率,造成对胆囊癌发病率的高估。中华医学会外科学分会胆道外科学组在不同时期进行了多次全国多中心的胆囊癌发病率调查,虽然弥补了以上不足,但纳入数据均为入院患者的临床病理资料,与全国真实的发病率仍有一定差距^[4-5]。胆囊癌和胆囊结石、胆囊息肉均有密切的关系,其发病率的高低直接影响到对胆囊结石和胆囊息肉的外科处理策略,全面准确把握胆囊癌的发病率及流行趋势是预防、控制胆囊癌的基础,也为胆囊癌的研究、疾病的预防与治疗提供科学依据。

1 肿瘤登记中胆囊癌的含义

临床意义上的胆囊癌与肿瘤统计上的胆囊癌不同。在肿瘤统计上,目前 WHO 和 NCCR 均采用癌症 ICD-10 分类统计表。按照该分类,胆囊及肝外胆管癌属于 C23~C24,简称为胆囊癌。因此,统计的胆囊癌数据实际上包含了胆囊癌,肝外胆管癌(肝门部胆管癌、中段胆管癌、下段胆管癌),壶腹部癌,还有部分临床罕见的胆管恶性肿瘤,如神经内分泌肿瘤,原发性恶性黑色素瘤、葡萄状胚胎性横纹肌肉瘤以及转移性肿瘤等,这是高估胆囊癌发病率的关键所在。一般文章所涉及的胆囊癌发病率通常为肿瘤统计上的胆囊及肝外胆管癌的发病率,而不是临床上真实的胆囊癌发病率。

2 中国胆囊癌的发病率

NCCR 公布的年报中,没有单独胆囊癌(C23)发病率的数据。为评估中国胆囊癌的实际发病率,笔者以 NCCR 发布的《2016 中国肿瘤登记年报》为基础,结合历年的年报、《2016 年社会服务发展统计公报》《2015 年上海市恶性肿瘤报告》(内部资料)中有关胆囊及肝外胆管癌发病率的数据,辅以临床数据,分析中国基于人群为基础的胆囊癌发病率及流行趋势。

全国肿瘤登记中心建立于 2002 年。癌症诊断会上报地方癌症登记中心,这些数据来源包括地方医院和社区卫生中心,以及城镇居民基本医疗保险和新型农村合作医疗。每个地方登记中心提交的数据都会受到 NCCR 和国际癌症研究机构/国际癌症注册协会(IARC/IACR)的检查,数据真实可靠^[6]。

由于时效性的原因,每年年报的数据均是 3 年前的统计数据。《2016 中国肿瘤登记年报》统计了 2013 年全国 255 个肿瘤登记处上报的数据(该年共有 347 个肿瘤登记处上报数据,有 92 个登记处的数据因质量不佳被剔除);年报数据覆盖人口 2.26 亿,占全国当时 13.57 亿人口的 16.65%。该数据表明:2013 年,胆囊及肝外胆管癌的新发病例数为 8 881 例,发病率为 3.92/10 万,中标率为 2.42/10 万;其中男 4 110 例,女 4 771 例;死亡 6 763 例,死亡率为 2.99/10 万,死亡例数和发病例数比为 76%^[7]。这提示多数胆囊及肝外胆管癌患者均在发病后 1 年内死亡,其恶性程度可见一斑,显示目前临床上对该病缺乏有效的治疗手段,进一步提示加强胆囊及肝外胆管癌早诊断早治疗的必要性。

如果以胆囊及肝外胆管癌的发病率 3.92/10 万为基础推测单纯胆囊癌的发病率,必须分析胆囊癌在其中所占的构成比。与胆囊癌比较,肝外胆管癌并不少见。解放军总医院肝胆外科的研究结果表明:该中心 30 年收治胆囊癌 858 例,肝外胆管癌 2 196 例,胆囊癌占纳入患者的 28%(不到 1/3)^[8]。同时该研究未包括壶腹部癌(在肿瘤统计中这归于肝外胆管癌的范畴),如果纳入这部分壶腹部癌,胆囊癌所占的比例将更低。考虑上述研究患者数据存在偏倚,但是该研究时间跨度 30 年,对这种偏倚有一定缓和作用。以上述研究数据为依据,笔者认为:将胆囊癌在胆囊及肝外胆管癌中所占的比例

设定为 1/3 较为合适,按照这一比例,2013 年中国胆囊癌的发病率约为 1.30/10 万。

1997 年 6 月到 2001 年 5 月,40 家医院联合美国国家癌症研究所(NCI),对上海市胆道癌全人群进行了为期 4 年多的前瞻性病例对照研究^[9]。该调查有以下特点:(1)调查对象为上海市区的常住居民,不包括农村,而胆囊癌的流行趋势是城市稍高于农村。(2)调查对象年龄为 35~74 岁,这一年龄段是癌症的高发年龄,而 0~34 岁年龄段是癌症的低发年龄。该调查结果表明:上海市 4 年间一共确诊 390 例胆囊癌,根据上海市第 5 次人口普查公报的资料,计算出 35~74 岁年龄段上海市区居民的胆囊癌发病率近似值为 1.15/10 万,如果考虑到 0~34 岁这一低发年龄段,上海市区居民胆囊癌发病率<1.00/10 万。同时,上海市作为全国经济发达的城市之一,医疗水平高于全国平均水准。上海市疾控中心 2015 年发布的数据表明:2013 年上海市胆囊及肝外胆管癌发病率 9.58/10 万高于同期全国的发病率 3.92/10 万。这一数据可以佐证在同等情况下,上海市统计胆囊癌发病率应该高于全国的平均水准。以上海胆囊癌发病率<1.00/10 万为参考,全国的胆囊癌发病率也<1.00/10 万。

通过以上分析,估计中国胆囊癌的发病率为(1.00~1.30)/10 万,与实际人群发病率有一定差距。美国 2009—2013 年胆囊及肝外胆管癌的发病率为 1.10/10 万,如果以此为根据,单独计算胆囊癌发病率<1.00/10 万^[10]。

3 胆囊癌是消化系统少见的恶性肿瘤

有文献报道:胆囊癌是消化系统常见的恶性肿瘤;胆囊癌的发病率在消化道系统恶性肿瘤排第 5 位或第 6 位^[11-14]。肿瘤年报统计消化系统肿瘤分类如下(ICD-10 编码):食管(C15)、胃(C16)、小肠(C17)、结直肠肛门(C18~C21)、肝脏(C22)、胆囊及肝外胆管癌(C23~C24)、胰腺(C25)。纳入统计的 7 种肿瘤中,除小肠外,其余均为高发肿瘤。2016 年小肠恶性肿瘤发病率为 1.23/10 万,接近于笔者估计的胆囊癌发病率,所以胆囊癌的发病率在 7 种消化道肿瘤中排第 6 位或者第 7 位,发病率较低。因此,胆囊癌是消化系统少见的恶性肿瘤更为准确。

4 胆囊癌是胆道系统少见的恶性肿瘤

有文献报道:胆囊癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤^[11,15-17]。第 8 版《外科学》也指出胆囊癌是胆道最常见的恶性病变。笔者认为这一说法有欠严谨,因为缺乏统计数据的支持。胆道系统的恶性肿瘤包括癌、神经内分泌肿瘤、肉瘤、淋巴瘤及继发性肿瘤,其中以来源于上皮组织的癌最多见;按解剖部位分为胆囊癌和胆管癌,胆管癌又分为肝内胆管癌、肝门部胆管癌和远端胆管癌^[18]。临床上常见的为胆囊癌、肝内胆管癌,肝外胆管癌(肝门部胆管癌,远端胆管癌),由于并无这 3 种肿瘤发病率的流行病学调查资料,只能从临床角度对其发病率进行大致估计。肝内胆管癌发病率仅次于肝细胞癌,占肝脏原发肿瘤的 5%~15%^[19]。我国是

肝癌大国,2016 年肿瘤年报的数据表明肝癌发病率为 28.17/10 万,以此计算,肝内胆管癌的发病率为(1.40~4.23)/10 万,超过胆囊癌的发病率。肝外胆管癌(肝门部胆管癌、远端胆管癌)与胆囊癌的发病率可以参考中华医学会外科学分会胆道外科学组对国内 1977—1989 年间手术治疗的肝外胆管癌 1 098 例调查分析。该调查统计胆囊癌 272 例,肝外胆管癌 826 例,肝外胆管癌的发病率>胆囊癌^[5]。虽然该调查年代久远,可能和现在情况不完全相符,但是具有借鉴意义。解放军总医院的研究数据表明:肝外胆管癌病例数远超胆囊癌^[8]。综上,胆囊癌发病率低于肝内胆管癌和肝外胆管癌,在胆道系统肿瘤中并不是最常见的恶性肿瘤。

5 胆囊癌发病率的性别差异

值得注意的是,胆囊癌在女性患者中多发,男女比例约为 1:2。1999 年中华医学会外科学分会胆道外科学组调查全国 3 922 例胆囊癌,男女比为 1.00:1.98^[4]。2015 年西北 5 省 17 家大型医院调查 2 379 例胆囊癌的结果表明:胆囊癌的男女比例为 1.0:2.1^[20]。第 8 版《外科学》指出胆囊癌女性发病是男性的 3~4 倍,而基于人群的调查结果显示从发病的性别上看,胆囊及肝外胆管癌发病率男女比为 0.86:1(该比例中包括肝外胆管癌)。临床数据与基于人群的数据比较差异较大,分析其原因为:(1)胆囊癌的男女发病率差别不大,临床调查的数据主要为住院患者,因为抽样误差出现偏倚。(2)肝外胆管癌男性的发病率远高于女性,由于胆囊癌和肝外胆管癌为合并统计,导致人群调查的结果差别不大。检索 2003 年 3 月至 2018 年 2 月笔者单位经病理学确诊胆囊癌患者的临床资料,全组 46 例,其中男 20 例,女 26 例,男女比为 0.77:1,与人群调查的结果相近。

6 胆囊癌的发病率变化幅度

大多数肿瘤发病率随着年龄的增长而增加,胆囊癌也是如此,胆囊癌的高发年龄在 60 岁以上^[21]。随着经济的发展,中国人口老龄化趋势明显,《社会服务发展统计公报》的数据表明:全国 60 岁以上老年人口逐年增加,2005 年为 14 408 万人,2013 年为 20 243 万人,8 年间增长 5 835 万人,增长幅度达 40.49%,这一部分人口正是胆囊癌的高发人群。从理论上说,胆囊癌的发病率也应该逐年增加。但是统计 2008—2016 年年报数据(对应 2005 年和 2013 年人口数据),胆囊及肝外胆管癌的粗发病率并无明显增加,甚至有下降的趋势(图 1),即使排除年龄因素后,中标率也未见明显增加,这与众多研究者的观点相反^[3,12,22]。何以会出现这一结果尚无更好的解释,笔者认为:胆囊及肝外胆管癌的发病率实际上可能下降(胆囊切除数量的增加也许在其中起到一定作用),只是由于其他促使胆囊及肝外胆管癌发病率升高因素存在(比如诊断率的增加),导致其发病率一直处于相对平稳的状况,这有待进一步证实。《2010 中国肿瘤登记年报》对此描述为“全国肿瘤登记地区胆囊及胆道其他恶性肿瘤 5 年(2003—2007 年)发病率变化趋势不明显”^[23]。这与笔者通

过对 2008—2016 年年报数据的统计结果相似。

来自中国 17 个癌症登记中心的以人群为基础的研究报告结果显示:在 2003—2005 年、2006—2008 年、2009—2011 年和 2012—2015 年 4 个时间段中,胆囊及肝外胆管癌年龄标准化的 5 年相对生存率分别为 20.1%、16.2%、15.1%和 16.4%,平均每个时间段生存率降低 0.9%^[24]。在其他肿瘤 5 年相对生存率从 30.9%上升至 40.5%的背景下,胆囊及肝外胆管癌生存率的下降趋势值得深思。近年来,临床和基础科研对于胆囊癌研究的投入快速增加,胆囊癌的手术切除率也明显增加^[14]。手术方式也越来越趋于微创化,大部分医师都公认手术是唯一可能治愈胆囊癌的方式。但是手术并没有带来胆囊癌生存率的改善,因此,对这一恶性程度极高的肿瘤,单纯靠扩大手术范围是否能使患者受益值得反思。

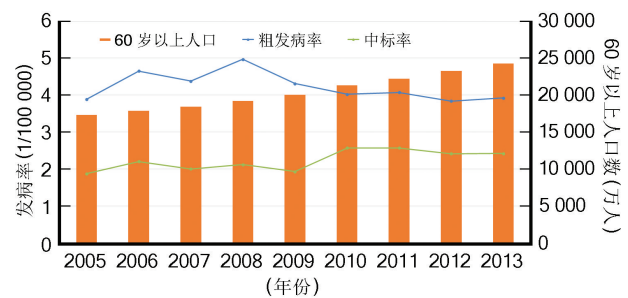


图 1 2005—2013 年全国肿瘤登记地区胆囊及胆道其他恶性肿瘤粗发病率和中标率及同期 60 岁以上人口数

7 小结

关于单纯胆囊癌发病率的数据,最权威的当属 NCCR 的数据,然而由于其发病率低,是与肝外胆管癌合并统计的。笔者根据胆囊及肝外胆管癌的发病率大致推导出胆囊癌发病率数据,与实际情况难免有一定偏差,其中对胆囊癌发病率的性别差异和流行趋势的分析混杂有肝外胆管癌的因素,需要理性解读。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会外科学分会胆道外科学组.胆囊癌诊断和治疗指南(2015 版)[J].中华消化外科杂志,2015,14(11):881-890. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.11.001.
- [2] 宋晓玲,梁海滨,王卫民,等.胆囊癌外科治疗与临床预后分析[J].肝胆胰外科杂志,2016,28(6):465-468. DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2016.06.005.
- [3] 刘厚宝.胆囊癌根治术联合肝外胆管切除的意义[J].临床外科杂志,2017,25(6):408-411. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2017.06.002.
- [4] 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. DOI:10.3321/j.issn:1005-2208.2000.01.021.
- [5] 周宁新,黄志强,刘永雄,等.肝外胆管癌全国调查 1098 例分析[J].中华外科杂志,1990,28(9):516-521.
- [6] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132. DOI:10.3322/caac.21338.

- [7] 赫捷,陈万青.2016 中国肿瘤登记年报[M].北京:清华大学出版社,2017;9.
- [8] 张雯雯,吕少诚,史宪杰,等.单中心 30 年胆道外科疾病谱的变化趋势及意义[J].中华医学杂志,2016,96(24):1912-1915. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.24.008.
- [9] 秦净,王炳生,韩天权,等.上海市胆囊癌诊治现状分析[J].中华普通外科杂志,2005,20(9):584-586. DOI:10.3760/j.issn:1007-631X.2005.09.016.
- [10] Siegel R, Miller K D, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin,2017,67(1):7-30. DOI:10.3322/caac.21387.
- [11] Mislav Rakić, Leonardo Patrlj, Mario Kopljar, 等.胆囊癌的临床诊疗现状与挑战[J].中国普通外科杂志,2016,25(2):157-161. DOI:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.02.001.
- [12] 陆欢华,吴伟新.不同术式对IV期胆囊癌生存状况比较分析[J/CD].中华普外科手术学杂志:电子版,2017,11(1):59-61. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-3946.2017.01.019.
- [13] 张亦弛,王许安,龚伟,等.精准医学在胆囊癌领域的研究进展[J].中华实验外科杂志,2017,34(8):1433-1436. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2017.08.056.
- [14] 周迪,汤朝晖,全志伟.胆囊癌诊治中的若干问题及思考[J].中华外科杂志,2018,56(2):110-113. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.02.006.
- [15] 程石.重视意外胆囊癌再次手术的规范[J].临床外科杂志,2017,25(6):423-425. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2017.06.007.
- [16] 石景森,郑见宝,马茂,等.胆囊癌诊治中的困惑与思考[J].肝胆胰外科杂志,2016,28(1):1-4,9. DOI:10.11952/j.issn.1007-1954.2016.01.001.
- [17] 李强.胆囊癌外科治疗的挑战[J].临床外科杂志,2017,25(6):405-407. DOI:10.3969/j.issn.1005-6483.2017.06.001.
- [18] 耿智敏,巩鹏,宋天强,等.多学科团队开展胆道肿瘤病理学取材及报告规范化的意义[J].中华消化外科杂志,2017,16(1):47-52. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.01.010.
- [19] 汤朝晖,全志伟.从肿瘤异质性看肝内胆管细胞癌外科及综合治疗的策略选择[J].中华外科杂志,2018,56(5):328-331. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.05.002.
- [20] 慎浩鑫,宋虎伟,王林,等.西北五省 17 家医院 2379 例胆囊癌临床分析[J].中华外科杂志,2015,53(10):747-751. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.10.007.
- [21] 吕文才,贾莉,温爽,等.从胆囊癌的高危因素看胆囊息肉的外科处理策略:是否大于 1 cm 的胆囊息肉都需要手术? [J].中华肝胆外科杂志,2017,23(12):861-864. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2017.12.020.
- [22] 么国旺,李佳昕,赵二鹏,等.CA19-9 联合螺旋 CT 对胆囊癌的诊断价值[J].中华胰腺病杂志,2016(5):343-344. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-1935.2016.05.013.
- [23] 赵平,陈万青.2010 中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2010;52.
- [24] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health,2018,6(5):e555-e567. DOI:10.1016/S2214-109X(18)30127-X.

(收稿日期:2018-12-23)

本文引用格式

吕文才,邹运,温爽,等.中国胆囊癌发病率及流行趋势分析[J].中华消化外科杂志,2019,18(2):186-189. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.015.

Lyu Wencai, Zou Yun, Wen Shuang, et al. Analysis of the incidence and epidemic trend of gallbladder cancer in China[J]. Chin J Dig Surg,2019,18(2):186-189. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.02.015.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会系列杂志关于伦理委员会的审批 以及知情同意的规范

在临床试验研究中涉及人体数据的研究时,应该在文中说明所采用的试验程序是否已经通过伦理审查委员会(单位或国家)的评估,并著录其审批文号;如果没有正式的伦理委员会,则应在文中描述该研究是否符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》(www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html)的要求。通常情况下,涉及人的研究包括以下几种:

- (1) 针对个体采取干预措施,获得相关安全性和(或)有效性的信息;如药物、医疗器械、手术疗法、健康宣教等。
- (2) 与个体直接接触,通过采血或组织标本、访谈或调查问卷等形式收集个人信息。
- (3) 收集既往保存的个人信息,涉及隐私且可辨别个人身份。

中华医学会杂志社
2018 年 5 月