



## Рак желчного пузыря: эпидемиология, факторы риска

Друк И. В., Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Семенова Е. В.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, 644099, Омская область, Россия

**Для цитирования:** Друк И. В., Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Семенова Е. В. Рак желчного пузыря: эпидемиология, факторы риска. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 153–160. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-153-160

✉ Для переписки:

**Лялюкова**

**Елена**

**Александровна**

*lyalykova@rambler.ru*

**Друк Инна Викторовна**, врач-эндокринолог, терапевт, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, д.м.н., доцент

**Нечаева Галина Ивановна**, врач-эндокардиолог, терапевт, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, д.м.н., профессор

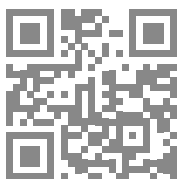
**Лялюкова Елена Александровна**, врач-гастроэнтеролог, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, д.м.н., доцент

**Семенова Елена Владимировна**, врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, к.м.н

### Резюме

Рак желчного пузыря (РЖП) — редкое, но высоко злокачественное новообразование. Большинство случаев выявляется случайно у пациентов, проходящих обследование по поводу желчнокаменной болезни. Считается, что неблагоприятный прогноз, связанный с РЖП, связан с поздней стадией при постановке диагноза, что обусловлено как анатомическим положением желчного пузыря, так и нечеткостью и неспецифичностью симптомов, что повышает актуальность изучения и освещения данной тематики. Хотя имеющиеся данные подтверждают снижение общей заболеваемости РЖП за последние 30 лет, заболеваемость может увеличиваться у молодых людей. В глобальном масштабе бремя рака желчного пузыря и других видов рака желчевыводящих путей возросло за последние 30 лет. Для РЖП было выявлено несколько факторов риска, многие из которых имеют общие характеристики хронического воспаления желчного пузыря. В статье рассматриваются основные факторы риска и заболевания, предшествующие развитию рака.

EDN: YLXHPC



**Цель обзора** — представить анализ современных литературных данных об эпидемиологии настоящего заболевания и факторах риска.

**Ключевые слова:** профилактика рака, факторы риска, рак желчного пузыря

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-153-160>

## Gallbladder cancer: epidemiology, risk factors

I.V. Druk, G.I. Nechaeva, E.A. Lyalyukova, E.V. Semenova  
Omsk State Medical University, 12. st. Lenina, 644099 Omsk, Russia

**For citation:** Druk I.V., Nechaeva G.I., Lyalyukova E.A., Semenova E.V. Gallbladder cancer: epidemiology, risk factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 153–160. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-153-160

✉ *Corresponding author:*

**Elena A. Lyalyukova**  
[lyalyukova@rambler.ru](mailto:lyalyukova@rambler.ru)

**Inna V. Druk**, endocrinologist, therapist, Head of the Department of Internal Diseases and Family medicine of postgraduate education, Doctor of medical Sciences, docent; *ORCID: 0000-0001-8317-7765*

**Galina I. Nechaeva**, cardiologist, therapist, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of postgraduate education, Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Doctor of medical Sciences, professor

**Elena A. Lyalyukova**, gastroenterologist, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of postgraduate education, Doctor of medical Sciences, docent

**Elena V. Semenova**, therapist, cardiologist, doctor of functional diagnostics, Ph.D.

### Summary

Gallbladder cancer (GBC) is a rare but highly malignant neoplasm. Most cases are discovered incidentally in patients undergoing evaluation for gallstone disease. It is believed that an unfavorable prognosis associated with RZD is associated with a late stage at diagnosis, which is due to both the anatomical position of the gallbladder and the vagueness and non-specificity of symptoms, which increases the relevance of studying and highlighting this topic. Although the available evidence supports a decline in the overall incidence of RZD over the past 30 years, the incidence may be increasing in younger people. Globally, the burden of gallbladder and other biliary tract cancers has increased over the past 30 years. Several risk factors have been identified for RGB, many of which share the characteristics of chronic gallbladder inflammation. The article discusses the main risk factors and diseases that precede the development of cancer.

**The purpose** of the review is to present an analysis of current literature data on the epidemiology of this disease and risk factors.

**Keywords:** cancer prevention, risk factors, gallbladder cancer

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Рак желчного пузыря (РЖП) – редкое, но высоко злокачественное новообразование. Большинство случаев выявляется случайно у пациентов, проходящих обследование по поводу желчнокаменной болезни [1,2]. Считается, что неблагоприятный

прогноз, связанный с РЖП, связан с поздней стадией при постановке диагноза, что обусловлено как анатомическим положением желчного пузыря, так и нечеткостью и неспецифичностью симптомов.

### Эпидемиология

Во всем мире существует заметная географическая вариабельность заболеваемости РЖП, которая коррелирует с распространенностью желчнокаменной болезни. Высокие показатели РЖП наблюдаются в странах Южной Америки, особенно в Чили, Боливии и Эквадоре, а также в некоторых районах северной Индии, Пакистана, Японии, Кореи и Польши [3–5]. В Чили показатели смертности от РЖП самые высокие в мире. Все эти группы населения имеют высокую распространенность желчных камней и/или сальмонеллезной инфекции, которые являются признанными факторами риска для РЖП

[6–8]. Считается, что как генетические факторы, так и социально-экономические проблемы, которые задерживают или препятствуют доступу к холецистэктомии по поводу камней в желчном пузыре играют роль [9, 10].

Хотя имеющиеся данные подтверждают снижение общей заболеваемости РЖП за последние 30 лет, заболеваемость может увеличиваться у молодых людей [13, 14]. В глобальном масштабе бремя рака желчного пузыря и других видов рака желчевыводящих путей возросло за последние 30 лет [15].

В дополнение к географии, существуют также возрастные, расовые и гендерные различия в заболеваемости РЖП. Заболеваемость неуклонно увеличивает-

ся с возрастом, женщины поражаются в два-шесть раз чаще, чем мужчины [11, 16, 17], а РЖП чаще встречается у белых по сравнению с чернокожими [18].

## Факторы риска

Для РЖП было выявлено несколько факторов риска, многие из которых имеют общие характеристики хронического воспаления желчного пузыря [3, 12, 19–21].

**Желчнокаменная болезнь.** Камни в желчном пузыре присутствуют у 70–90% пациентов с РЖП [20, 22], а наличие камней в желчном пузыре в анамнезе является одним из самых сильных факторов риска развития РЖП [4, 20, 21, 23–25]. Например, в исследовании случай-контроль в Шанхае, включавшем 368 пациентов с РЖП и 959 здоровых людей из контрольной группы, у лиц с симптомами заболевания желчного пузыря (желчные камни или холецистит, о котором сообщают сами пациенты) вероятность развития РЖП была в 34 раза выше [20]. От 70 до 90 процентов случаев желчного пузыря имеют в анамнезе желчнокаменную болезнь [26].

Несмотря на повышенный риск РЖП у пациентов с камнями в желчном пузыре, общая частота РЖП у пациентов с желчнокаменной болезнью составляет всего от 0,5 до 3% [27, 28]. Риск выше при более крупных камнях желчного пузыря (в одном исследовании у пациентов с камнями размером более 3 см риск желчнокаменной болезни был в 10 раз выше по сравнению с пациентами с камнями <1 см [29]) и большей продолжительности желчнокаменной болезни (особенно у лиц старшего возраста). 40 лет [30]).

**Фарфоровый желчный пузырь.** Фарфоровый желчный пузырь – редкое проявление хронического холецистита, характеризующееся интрамуральным обызвествлением стенки желчного пузыря. Патогенез кальцификации стенки желчного пузыря остается спорным. Фарфоровый желчный пузырь ассоциируется с желчнокаменной болезнью более чем у 95% пациентов [77]. Было высказано предположение, что хроническое воспаление из-за камней в желчном пузыре приводит к рубцеванию, гиалинизации и кальцификации [55]. Альтернативная гипотеза состоит в том, что обструкция пузырного протока приводит к застою желчи в желчном пузыре с последующим осаждением на слизистой оболочке солей карбоната кальция [77].

Он связан с желчнокаменной болезнью более чем в 95 процентах случаев. Как и при других состояниях, связанных с желчнокаменной болезнью, у этих пациентов повышен риск РЖП. Зарегистрированная частота РЖП у пациентов с фарфоровым желчным пузырем колеблется от 0 до 60 процентов, а более поздние исследования предполагают, что частота составляет примерно от 2 до 3 процентов. В систематическом обзоре семи серий, включавших 60 665 пациентов, перенесших холецистэктомию, у 140 (0,2%) был фарфоровый желчный пузырь [6]. Из тех, у кого фарфоровый желчный пузырь, у 21 (15 процентов) был рак желчного пузыря. Однако высокие показатели

рака желчного пузыря наблюдались в основном в более старых исследованиях. Среди 85 пациентов с фарфоровым желчным пузырем в исследованиях, опубликованных в период с 2001 по 2011 год, рак желчного пузыря был обнаружен у двух (2,3 процента; диапазон от 0 до 5 процентов для отдельных исследований).

Повышенный риск может быть ограничен пациентами с селективной кальцификацией слизистой оболочки или неполной кальцификацией стенки [72–74, 76–79]. В серии из 44 пациентов с кальцификацией желчного пузыря, перенесших холецистэктомию, у 17 была полная интрамуральная кальцификация, а у 27 – селективная (неполная) кальцификация слизистой оболочки [78]. РЖП присутствовал у двух пациентов с селективной кальцификацией слизистой оболочки (7%) и ни у одного из пациентов с полной кальцификацией. Потенциальное объяснение разницы в риске рака желчного пузыря заключается в том, что, поскольку рак желчного пузыря имеет слизистую оболочку по происхождению, а пациенты с полным типом фарфорового желчного пузыря имеют низкий риск из-за потери эпителия слизистой оболочки.

Наиболее распространенным типом злокачественных новообразований, связанных с фарфоровым желчным пузырем, является аденокарцинома, которая наблюдается почти у 80 процентов пациентов с фарфоровым желчным пузырем, у которых развивается рак желчного пузыря. Также сообщалось о плоскоклеточной карциноме и аденосквамозной карциноме [80].

**Полипы желчного пузыря** – это выросты слизистой стенки желчного пузыря, которые обычно обнаруживаются случайно при УЗИ или после холецистэктоми. Они классифицируются как доброкачественные или злокачественные, а доброкачественные поражения далее классифицируются как неопухольные (например, холестериновые и воспалительные полипы, аденомы) или неопластические (например, аденомы, лейомиомы).

Наиболее распространенным доброкачественным неопластическим поражением является аденома, железистая опухоль, состоящая из клеток, напоминающих эпителий желчных путей. Неясно, представляют ли аденоматозные полипы предраковое поражение, и если да, то с какой частотой они прогрессируют в карциному. В отличие от РЖП полипы желчного пузыря, как правило, не возникают у пациентов с желчнокаменной болезнью, хроническое воспаление, как правило, отсутствует, а связанные с раком молекулярные изменения, наблюдаемые в РЖП, не выявлены в аденомах [31]. Тем не менее более крупные полипы с большей вероятностью содержат очаги инвазивного рака, а некоторые (но не все [32]) исследования указывают на корреляцию между наличием полипов желчного пузыря и риском развития РЖП [33].

**Первичный склерозирующий холангит.** Сообщается о более высоком риске объемных поражений желчного пузыря при хроническом воспалительном состоянии, связанном с первичным склерозирующим холангитом [34–36]. При

исследовании 286 пациентов в 6% случаев были обнаружены образования желчного пузыря, из которых 56% были РЖП [34]. Поэтому таким больным рекомендуется ежегодное скрининговое УЗИ желчного пузыря.

### Хроническая инфекция

**Сальмонелла.** В эндемичных условиях примерно от 1 до 4 процентов лиц с острой инфекцией становятся хроническими бессимптомными носителями *Salmonella typhi*. Несколько отчетов и метаанализ 17 исследований типа «случай-контроль» и когортных исследований указывают на связь между хроническим носительством *S. typhi* и повышенным риском РЖП [37–40]. Поскольку хроническое носительство чаще встречается у лиц с желчнокаменной болезнью, считается, что камни в желчном пузыре представляют собой потенциальный очаг продолжающейся инфекции.

**Helicobacter.** Колонизация *Helicobacter* билиарного эпителия (в частности, *Helicobacter bilis*) была вовлечена в патогенез заболевания желчного пузыря, включая РЖП, на основании обнаружения происходящих из *Helicobacter* цитотоксинов и поверхностных белков с использованием чувствительных молекулярных и иммуногистохимических методов [41–45]. Сила этой связи требует дальнейшего уточнения.

**Врожденные желчные кисты.** Билиарные кисты представляют собой кистозные расширения, которые могут возникать поодиночке или множественно по всему желчному протоку. Первоначально их называли кистами холедоха (с вовлечением внепеченочных желчных протоков), но в 1977 г. клиническая классификация была пересмотрена и теперь включает внутripеченочные кисты. Билиарные кисты могут быть врожденными или приобретенными, и они связаны с различными анатомическими аномалиями. Аномальное соединение панкреатобилиарного протока присутствует примерно у 70% пациентов с билиарными кистами. Подобно аномальному соединению панкреатобилиарного протока, билиарные кисты особенно часто встречаются в азиатском населении.

**Билиарные кисты** связаны с повышенным риском развития рака, особенно холангиокарциномы. Частота злокачественных новообразований варьирует в зависимости от возраста при первом обращении. В обзоре 1983 г. всех опубликованных серий билиарных кист заболеваемость раком составила 0,7% у пациентов в возрасте до 10 лет, 6,8% у пациентов в возрасте от 11 до 20 лет и 14,3% у пациентов старше 20 лет [46]. Заболеваемость достигает 50 процентов среди пожилых людей. По крайней мере, одно исследование предполагает, что повышенная заболеваемость карциномой билиарных кист ограничена пациентами с аномальным соединением панкреатобилиарного протока [47].

В целом, заболеваемость раком, как сообщается, находится в диапазоне от 10 до 30 процентов со средним возрастом при постановке диагноза 32 года [81–83]. Тем не менее, приведенная статистика может завышать риск развития рака при желчных кистах, поскольку большинство серий включают только пациентов с симптомами

и осложнениями, в том числе злокачественными. Для расчета истинного риска злокачественного перерождения в качестве знаменателя следует использовать частоту бессимптомных билиарных кист в популяции, величина которой неизвестна. Если исследовать пациентов, у которых злокачественное новообразование развилось по крайней мере через два года после первоначального диагноза их кисты, заболеваемость оказывается ниже (4,5%, а не 14% в одной серии) [84].

Тем не менее, данные ясно указывают на 20–30-кратное увеличение риска холангиокарциномы при билиарных кистах по сравнению с общей популяцией [85]. Эти доказательства включают возникновение холангиокарциномы у пациентов в возрасте 10 лет [46], возникновение синхронного и метасинхронного рака желчевыводящих путей и последующее развитие рака у пациентов с неполностью удаленными кистами [86–87]. Всегда следует учитывать возможность рака у взрослых с недавно диагностированной билиарной кистой.

**Возраст.** Частота злокачественных новообразований увеличивается с возрастом. В двух обзорах всех опубликованных серий билиарных кист заболеваемость раком составила 0,4% у пациентов моложе 18 лет и 11% у всех взрослых. Среди взрослых заболеваемость увеличивалась с каждым десятилетием жизни с 5% у пациентов в возрасте от 18 до 30 лет до 38% у пациентов старше 60 лет [88]. В некоторых исследованиях сообщается, что заболеваемость раком у пожилых пациентов достигает 50 процентов [86].

**Тип кисты.** Рак связан со всеми подтипами билиарных кист, но, вероятно, наиболее часто встречается при кистах типа I и типа IV. В одной серии 68% злокачественных новообразований возникали у пациентов с кистами I типа, а 21% – у пациентов с кистами IV типа [89]. Рак был зарегистрирован у 10% взрослых с кистами III типа [88], и те, у кого киста выстлана билиарным, а не дуоденальным эпителием, могут подвергаться более высокому риску [90]. Кисты типа V (болезнь Кароли) также связаны с риском малигнизации от 7 до 15 процентов [91, 86, 89]. Во многих исследованиях описаны молекулярные изменения, происходящие в процессе эволюции к злокачественным новообразованиям, но их роль в диагностике или лечении неясна [88].

Аномальный панкреатобилиарный переход и рак. Наличие аномального панкреатобилиарного перехода (АПБП) увеличивает риск злокачественного новообразования. В одном азиатском исследовании повышенная частота холангиокарциномы в билиарных кистах была ограничена пациентами с АПБП [92], а в большом европейском исследовании рак возникал в кистах с ассоциированным АРВJ или без него, но был более вероятен при наличии АПБП. [93]. Кроме того, АПБП, по-видимому, увеличивает риск злокачественных новообразований

желчных путей и поджелудочной железы у пациентов без билиарной кисты или дилатации протоков [94–95]. Мутации K-ras и сверхэкспрессия p53 были продемонстрированы в слизистой оболочке желчевыводящих путей таких пациентов [57]. Рак желчного пузыря является наиболее частым злокачественным новообразованием, наблюдаемым у пациентов с АПБП, у которых нет билиарной кисты, и пациентам с АПБП рекомендуется профилактическая холецистэктомия [96]. Наблюдение за желчными протоками может быть оправдано после холецистэктомии [97].

**Аномальное соединение панкреатобилиарного протока.** Аномальное соединение панкреатобилиарного протока представляет собой редкую анатомическую вариацию, при которой панкреатический проток впадает в общий желчный проток, в результате чего образуется длинный общий канал (обычно более 2 см в длину). Это состояние может свидетельствовать о неспособности эмбриональных протоков полностью мигрировать в двенадцатиперстную кишку. Это состояние наиболее распространено среди азиатов, в основном японцев [48–50].

Длинный общий канал может предрасполагать к рефлюксу панкреатического сока в желчные протоки, так как соединение протоков находится вне сфинктера Одди. Повышенное давление в сфинктере Одди было зарегистрировано при аномальном соединении панкреатобилиарного протока, что также может способствовать панкреатобилиарному рефлюксу. Результатом является повышение уровня амилазы в желчи, внутрипротоковая активация протеолитических ферментов, изменение состава желчи и предполагаемое повреждение билиарного эпителия, воспаление, растяжение протоков и образование кист [96–98].

Аномальное соединение панкреатобилиарного протока, по-видимому, увеличивает риск злокачественных новообразований желчевыводящих путей и поджелудочной железы даже у пациентов без билиарной кисты или дилатации протока [51–54]. РЖП является наиболее частым злокачественным новообразованием, наблюдаемым у пациентов с аномальным соединением панкреатобилиарного протока и отсутствием кист желчных протоков. В связи с этим больным рекомендуется профилактическая холецистэктомия.

Молекулярный патогенез РЖП, возникающий у пациентов с аномальным соединением панкреатобилиарного протока, отличается от патогенеза,

лежащего в основе развития ГБ на фоне желчно-каменной болезни.

**Лекарства.** Некоторые лекарства также участвуют в билиарном канцерогенезе, включая метилдопу, оральные контрацептивы и изониазид [55–57]. Другие не нашли убедительных доказательств связи между использованием оральных контрацептивов и РЖП [58, 59]. Однако, следует отметить, что исследования, на основании которых сделаны указанные выводы проведены в 70–80х годах XX века, что достаточно давно.

**Воздействие канцерогенов.** Накапливаются данные о том, что воздействие канцерогенов также может быть связано с этиологией РЖП. Повышенный риск РЖП был описан у рабочих в нефтяной, бумажной, химической, обувной, текстильной и целлюлозно-ацетатной промышленности [6, 60], а также у шахтеров, подвергшихся воздействию радона [61]. Повышенный риск также был отмечен у курильщиков сигарет [62, 63] и, возможно, у лиц с высоким уровнем воздействия афлатоксина, микотоксина, который обычно загрязняет кукурузу, соевые бобы и арахис и связан с риском гепатоцеллюлярного рака [64].

**Ожирение.** Ожирение постоянно ассоциировалось с повышенным риском РЖП [23, 63, 65–68].

**Повышенный уровень сахара в крови.** В нескольких отчетах указывается на умеренную связь между диабетом и риском развития РЖП, но связь может быть частично опосредована ожирением и более высоким риском образования желчных камней в этой популяции [62, 69, 70].

Связь между потреблением подслащенных напитков (которые повышают концентрацию глюкозы в крови) и РЖП была предположена в проспективном анализе 70 832 взрослых шведов, включенных в шведскую маммографическую когорту и когорту шведских мужчин, у которых не было рака и диабета и которые завершили исследование. анкета частоты приема пищи на исходном уровне [71]. Случаи возникновения рака желчевыводящих путей были установлены благодаря связи со Шведским регистром рака. При среднем периоде наблюдения более 13 лет, после поправки на другие факторы риска, женщины и мужчины в высшей категории комбинированного потребления подслащенных сахаром и искусственно подслащенных напитков имели значительно более высокий риск ГВС (многофакторный коэффициент риска для двух или более 200 мл порций подслащенных напитков в день по сравнению с отсутствием потребления составило 2,24, 95% ДИ 1,02–4,89).

## Литература | References

1. Yamaguchi K., Chijiwa K., Ichimiya H., et al. Gallbladder carcinoma in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg.* 1996; 131:981. doi:10.1001/archsurg.1996.01430210079015
2. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club. *N Engl J Med.* 1991; 324:1073. doi:10.1056/NEJM199104183241601
3. Strom B.L., Soloway R. D., Rios-Dalenz J.L., et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer.* 1995; 76:1747
4. Randi G., Franceschi S., La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer.* 2006; 118:1591. doi: 10.1002/ijc.21683
5. Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Available at: <https://gco.iarc.fr/> Accessed: 05 March 2022.
6. Lazcano-Ponce E.C., Miquel J. F., Muñoz N., et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin.* 2001; 51:349. doi:10.3322/canjclin.51.6.349

7. Wistuba I.I., Gazdar A. F. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:695. doi:10.1038/nrc1429
8. Miquel J.F., Covarrubias C., Villaroel L., et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology*. 1998; 115:937. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70266
9. Serra I., Calvo A., Báez S., et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer*. 1996; 78:1515. PMID: 8839560
10. Randi G., Malvezzi M., Levi F., et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol*. 2009; 20:146. doi: 10.1093/annonc/mdn533. Epub 2008 Jul 29.
11. Rahman R., Simoes E. J., Schmaltz C., et al. Trend analysis and survival of primary gallbladder cancer in the United States: a 1973–2009 population-based study. *Cancer Med*. 2017; 6:874. doi: 10.1002/cam4.1044
12. Diehl A. K. Epidemiology of gallbladder cancer: a synthesis of recent data. *J Natl Cancer Inst*. 1980; 65:1209. PMID: 6933267.
13. Kiran R.P., Pokala N., Dudrick S.J. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades – an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14:827. doi: 10.1245/s10434-006-9224-4
14. Yang J.D., Kim B., Sanderson S.O., et al. Biliary tract cancers in Olmsted County, Minnesota, 1976–2008. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:1256. doi: 10.1038/ajg.2012.173
15. Ouyang G., Liu Q., Wu Y., et al. The global, regional, and national burden of gallbladder and biliary tract cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990 to 2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Cancer*. 2021; 127:2238. doi: 10.1002/cncr.33476
16. Duffy A., Capanu M., Abou-Alfa G.K., et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol*. 2008; 98:485. doi: 10.1002/jso.21141
17. Konstantinidis I.T., Deshpande V., Genevay M., et al. Trends in presentation and survival for gallbladder cancer during a period of more than 4 decades: a single-institution experience. *Arch Surg*. 2009; 144:441. doi: 10.1001/archsurg.2009.46
18. Scott T.E., Carroll M., Cogliano F.D., et al. A case-control assessment of risk factors for gallbladder carcinoma. *Dig Dis Sci*. 1999; 44:1619. doi: 10.1023/a:1026675329644
19. Caygill C.P., Hill M.J., Braddick M., Sharp J.C. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. *Lancet*. 1994; 343:83. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90816-8
20. Hsing A.W., Gao Y. T., Han T. Q., et al. Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br J Cancer*. 2007; 97:1577. doi: 10.1038/sj.bjc.6604047
21. Maringhini A., Moreau J. A., Melton L. J. 3<sup>rd</sup>, et al. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med*. 1987; 107:30. doi: 10.7326/0003-4819-107-1-30
22. Paraskevopoulos J.A., Dennison A. R., Ross B., Johnson A. G. Primary carcinoma of the gallbladder: a 10-year experience. *Ann R Coll Surg Engl*. 1992; 74:222. PMID: PMC2497579.
23. Zatonski W.A., Lowenfels A. B., Boyle P., et al. Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case-control study of the SEARCH Program of the International Agency for Research on Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997; 89:1132. doi: 10.1093/jnci/89.15.1132
24. Ghadirian P., Simard A., Baillargeon J. A population-based case-control study of cancer of the bile ducts and gallbladder in Quebec, Canada. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1993; 41:107. PMID: 8493388.
25. Chow W.H., Johansen C., Gridley G., et al. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer*. 1999; 79:640. doi: 10.1038/sj.bjc.6690101
26. Valle J.W., Kelley R. K., Nervi B., et al. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021; 397:428. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7
27. Muszynska C., Lundgren L., Lindell G., et al. Predictors of incidental gallbladder cancer in patients undergoing cholecystectomy for benign gallbladder disease: Results from a population-based gallstone surgery registry. *Surgery*. 2017; 162:256. doi: 10.1016/j.surg.2017.02.009
28. Hsing A.W., Bai Y., Andreotti G., et al. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China. *Int J Cancer*. 2007; 121:832. doi: 10.1002/ijc.22756
29. Misra S., Chaturvedi A., Misra N. C., Sharma I. D. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol*. 2003; 4:167. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01021-0
30. Glenn F., Hays D.M. The scope of radical surgery in the treatment of malignant tumors of the extrahepatic biliary tract. *Surg Gynecol Obstet*. 1954; 99:529. PMID: 13205425.
31. Wistuba I.I., Miquel J.F., Gazdar A. F., Albores-Saavedra J. Gallbladder adenomas have molecular abnormalities different from those present in gallbladder carcinomas. *Hum Pathol*. 1999; 30:21. doi: 10.1016/s0046-8177(99)90295-2
32. Szpakowski J.L., Tucker L. Y. Outcomes of Gallbladder Polyps and Their Association With Gallbladder Cancer in a 20-Year Cohort. *JAMA Netw Open*. 2020; 3:e205143. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5143
33. Okamoto M., Okamoto H., Kitahara F., et al. Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:446. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.875\_d.x
34. Said K., Glaumann H., Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2008; 48:598. doi: 10.1016/j.jhep.2007.11.019
35. Chapman R., Fevery J., Kalloo A., et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010; 51:660. doi: 10.1002/hep.23294
36. Hundal R., Shaffer E. A. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol*. 2014; 6:99. doi: 10.2147/CLEP.S37357
37. Dutta U., Garg P.K., Kumar R., Tandon R.K. Typhoid carriers among patients with gallstones are at increased risk for carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95:784. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.01860.x
38. Shukla V.K., Singh H., Pandey M., et al. Carcinoma of the gallbladder – is it a sequel of typhoid? *Dig Dis Sci*. 2000; 45:900. doi: 10.1023/a:1005564822630
39. Nath G., Singh H., Shukla V.K. Chronic typhoid carriage and carcinoma of the gallbladder. *Eur J Cancer Prev*. 1997; 6:557. doi: 10.1097/00008469-199712000-00011
40. Nagaraja V., Eslick G.D. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic Salmonella typhi carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39:745. doi: 10.1111/apt.12655
41. Kobayashi T., Harada K., Miwa K., Nakanuma Y. Helicobacter genus DNA fragments are commonly detectable in bile from patients with extrahepatic biliary

- diseases and associated with their pathogenesis. *Dig Dis Sci.* 2005; 50:862. doi: 10.1007/s10620-005-2654-1
42. Murata H., Tsuji S., Tsujii M., et al. Helicobacter bilis infection in biliary tract cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20 Suppl 1:90. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01972.x
  43. Fukuda K., Kuroki T., Tajima Y., et al. Comparative analysis of Helicobacter DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. *Carcinogenesis.* 2002; 23:1927. doi: 10.1093/carcin/23.11.1927
  44. Matsukura N., Yokomuro S., Yamada S., et al. Association between Helicobacter bilis in bile and biliary tract malignancies: H. bilis in bile from Japanese and Thai patients with benign and malignant diseases in the biliary tract. *Jpn J Cancer Res.* 2002; 93:842. doi: 10.1111/j.1349-7006.2002.tb01327.x
  45. Metz D. C. Helicobacter colonization of the biliary tree: commensal, pathogen, or spurious finding? *Am J Gastroenterol.* 1998; 93:1996. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.01996.x
  46. Voyles C.R., Smadja C., Shands W. C., Blumgart L. H. Carcinoma in choledochal cysts. Age-related incidence. *Arch Surg.* 1983; 118:986. doi: 10.1001/archsurg.1983.01390080088022
  47. Song H.K., Kim M. H., Myung S. J., et al. Choledochal cyst associated with anomalous union of pancreaticobiliary duct (AUPBD) has a more grave clinical course than choledochal cyst alone. *Korean J Intern Med.* 1999; 14:1. doi: 10.3904/kjim.1999.14.2.1
  48. Chijiwa K., Kimura H., Tanaka M. Malignant potential of the gallbladder in patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. The difference in risk between patients with and without choledochal cyst. *Int Surg.* 1995; 80:61. PMID: 7657495.
  49. Hasumi A., Matsui H., Sugioka A., et al. Precancerous conditions of biliary tract cancer in patients with pancreaticobiliary maljunction: reappraisal of nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000; 7:551. doi: 10.1007/s005340070003
  50. Hu B., Gong B., Zhou D. Y. Association of anomalous pancreaticobiliary ductal junction with gallbladder carcinoma in Chinese patients: an ERCF study. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57:541. doi: 10.1067/mge.2003.136
  51. Elnemr A., Ohta T., Kayahara M., et al. Anomalous pancreaticobiliary ductal junction without bile duct dilatation in gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48:382. PMID: 11379314.
  52. Sugiyama M., Abe N., Tokuhara M., et al. Pancreatic carcinoma associated with anomalous pancreaticobiliary junction. *Hepatogastroenterology.* 2001; 48:1767. PMID: 11813620.
  53. Sugiyama M., Atomi Y. Anomalous pancreaticobiliary junction without congenital choledochal cyst. *Br J Surg.* 1998; 85:911. doi: 10.1046/j.1365-2168.1998.00744.x
  54. Funabiki T., Matsubara T., Ochiai M., et al. Surgical strategy for patients with pancreaticobiliary maljunction without choledochal dilatation. *Keio J Med.* 1997; 46:169. doi: 10.2302/kjm.46.169
  55. Brodén G., Bengtsson L. Biliary carcinoma associated with methyl dopa therapy. *Acta Chir Scand Suppl.* 1980; 500:7. PMID: 6939199.
  56. Littlewood E.R., Barrison G., et al. Cholangiocarcinoma and oral contraceptives. *Lancet.* 1980 Feb 9;1(8163):310-1. doi: 10.1016/s0140-6736(80)90804-1
  57. Lowenfels A.B., Norman J. Isoniazid and bile duct cancer. *JAMA.* 1978; 240:434. doi:10.1001/jama.1978.0329005002400
  58. Milne R., Vessey M. The association of oral contraception with kidney cancer, colon cancer, gallbladder cancer (including extrahepatic bile duct cancer) and pituitary tumours. *Contraception.* 1991; 43:667. doi: 10.1016/0010-7824(91)90009-5
  59. Combined oral contraceptives and gallbladder cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol.* 1989; 18:309. doi: 10.1093/ije/18.2.309
  60. Pandey M., Shukla V. K. Lifestyle, parity, menstrual and reproductive factors and risk of gallbladder cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2003; 12:269. doi: 10.1097/00008469-200308000-00005
  61. Darby S.C., Whitley E., Howe G. R., et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87:378. doi: 10.1093/jnci/87.5.378
  62. Grainge M.J., West J., Soleymani-Dodaran M., et al. The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom. *Br J Cancer.* 2009; 100:178. doi: 10.1038/sj.bjc.6604765
  63. Yagyu K., Kikuchi S., Obata Y., et al. Cigarette smoking, alcohol drinking and the risk of gallbladder cancer death: a prospective cohort study in Japan. *Int J Cancer.* 2008; 122:924. doi: 10.1002/ijc.23159
  64. Koshiol J., Gao Y. T., Dean M., et al. Association of Aflatoxin and Gallbladder Cancer. *Gastroenterology.* 2017; 153:488. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.005
  65. Engeland A., Tretli S., Austad G., Bjørge T. Height and body mass index in relation to colorectal and gallbladder cancer in two million Norwegian men and women. *Cancer Causes Control.* 2005; 16:987. doi: 10.1007/s10552-005-3638-3
  66. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; 348:1625. doi: 10.1056/NEJMoa021423
  67. Hsing A.W., Sakoda L. C., Rashid A., et al. Body size and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br J Cancer.* 2008; 99:811. doi: 10.1038/sj.bjc.6604616
  68. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., et al. Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016; 375:794. doi: 10.1056/NEJMsrl606602
  69. Shebl F.M., Andreotti G., Rashid A., et al. Diabetes in relation to biliary tract cancer and stones: a population-based study in Shanghai, China. *Br J Cancer.* 2010; 103:115. doi: 10.1038/sj.bjc.6605706
  70. Welzel T.M., Graubard B. I., El-Serag H.B., et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5:1221. doi: 10.1371/journal.pone.0186643
  71. Larsson S.C., Giovannucci E. L., Wolk A. Sweetened Beverage Consumption and Risk of Biliary Tract and Gallbladder Cancer in a Prospective Study. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108. doi:10.1093/jnci/djw125
  72. Berk R.N., Armbruster T. G., Saltzstein S. L. Carcinoma in the porcelain gallbladder. *Radiology.* 1973; 106:29. doi:10.1148/106.1.29
  73. Shimizu M., Miura J., Tanaka T., et al. Porcelain gallbladder: relation between its type by ultrasound and

- incidence of cancer. *J Clin Gastroenterol.* 1989; 11:471. PMID: 2668401.
74. Kane R.A., Jacobs R., Katz J., Costello P. Porcelain gallbladder: ultrasound and CT appearance. *Radiology.* 1984; 152:137. doi: 10.1148/radiology.152.1.6729103
  75. CORNELL C.M., CLARKE R. Vicarious calcification involving the gallbladder. *Ann Surg.* 1959; 149:267. doi: 10.1097/00000658-195902000-00013
  76. Khan Z.S., Livingston E. H., Huerta S. Reassessing the need for prophylactic surgery in patients with porcelain gallbladder: case series and systematic review of the literature. *Arch Surg.* 2011; 146:1143. doi: 10.1001/archsurg.2011.257
  77. Polk H. C. Jr. Carcinoma and the calcified gall bladder. *Gastroenterology.* 1966; 50:582. PMID: 4286335.
  78. Stephen A.E., Berger D. L. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery.* 2001; 129:699. doi: 10.1067/msy.2001.113888
  79. Etala E. [Gallbladder cancer]. *Prensa Med Argent.* 1967; 54:1479. PMID: 5597119.
  80. Ashur H., Siegal B., Oland Y., Adam Y. G. Calcified ballbladder (porcelain gallbladder). *Arch Surg.* 1978; 113:594. doi: 10.1001/archsurg.1978.01370170056010
  81. Søreide K., Søreide J. A. Bile duct cyst as precursor to biliary tract cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14:1200. doi: 10.1245/s10434-006-9294-3
  82. Lee S.E., Jang J. Y., Lee Y. J., et al. Choledochal cyst and associated malignant tumors in adults: a multicenter survey in South Korea. *Arch Surg.* 2011; 146:1178. doi: 10.1001/archsurg.2011.243
  83. de Kleine R. H., Schreuder A. M., Ten Hove A., et al. Choledochal malformations in adults in the Netherlands: Results from a nationwide retrospective cohort study. *Liver Int.* 2020; 40:2469. doi: 10.1111/liv.14568
  84. Voyles C.R., Smadja C., Shands W. C., Blumgart L. H. Carcinoma in choledochal cysts. Age-related incidence. *Arch Surg.* 1983; 118:986. doi: 10.1001/archsurg.1983.01390080088022
  85. Todani T., Watanabe Y., Toki A., Urushihara N. Carcinoma related to choledochal cysts with internal drainage operations. *Surg Gynecol Obstet.* 1987; 164:61. PMID: 3026058.
  86. Kobayashi S., Asano T., Yamasaki M., et al. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery.* 1999; 126:939. doi: 10.1016/s0039-6060(99)70036-x
  87. Watanabe Y., Toki A., Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999; 6:207. doi: 10.1007/s005340050108
  88. Sastry A.V., Abbadessa B., Wayne M. G., et al. What is the incidence of biliary carcinoma in choledochal cysts, when do they develop, and how should it affect management? *World J Surg.* 2015; 39:487. doi: 10.1007/s00268-014-2831-5
  89. Todani T., Tabuchi K., Watanabe Y., Kobayashi T. Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts. *Cancer.* 1979; 44:1134. Doi:10.1002/1097-0142(197909)44:3<1134:AID-CNCR2820440350>3.0.CO;2-T
  90. Lobeck I.N., Dupree P., Falcone R. A. Jr., et al. The presentation and management of choledochoce (type III choledochal cyst): A 40-year systematic review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2017; 52:644. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.10.008
  91. Ohtsuka T., Inoue K., Ohuchida J., et al. Carcinoma arising in choledochoce. *Endoscopy.* 2001; 33:614. doi: 10.1055/s-2001-15324
  92. Dayton M.T., Longmire W.P. Jr., Tompkins R.K. Caroli's Disease: a premalignant condition? *Am J Surg.* 1983; 145:41. doi: 10.1016/0002-9610(83)90164-2
  93. Singham J., Yoshida E. M., Scudamore C. H. Choledochal cysts: part 1 of 3: classification and pathogenesis. *Can J Surg.* 2009; 52:434. PMID: 19865581.
  94. Ragot E., Mabrut J. Y., Ouaïssi M., et al. Pancreaticobiliary Maljunctions in European Patients with Bile Duct Cysts: Results of the Multicenter Study of the French Surgical Association (AFC). *World J Surg.* 2017; 41:538. doi: 10.1007/s00268-016-3684-x
  95. Song H.K., Kim M. H., Myung S. J., et al. Choledochal cyst associated the with anomalous union of pancreaticobiliary duct (AUPBD) has a more grave clinical course than choledochal cyst alone. *Korean J Intern Med.* 1999; 14:1. doi: 10.3904/kjim.1999.14.2.1
  96. Funabiki T., Matsubara T., Ochiai M., et al. Surgical strategy for patients with pancreaticobiliary maljunction without choledocal dilatation. *Keio J Med.* 1997; 46:169. doi: 10.2302/kjm.46.169
  97. Hidaka E., Yanagisawa A., Seki M., et al. High frequency of K-ras mutations in biliary duct carcinomas of cases with a long common channel in the papilla of Vater. *Cancer Res.* 2000; 60:522. PMID: 10676628.
  98. UpToDate Galbladder Cancer. Accessed: 31.03.2022.