

بررسی شکایات اصلی، یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی طی سال‌های 1368 تا 1378

دکتر کوروش شمیمی*، دکتر سعید یوسفیان**، فاطمه زارع پور***، دکتر سید مهدی جلالی****

چکیده:

زمینه و هدف: سرطان کیسه صفرا یکی از بدخیمی‌ها دستگاه گوارش با پیش آگهی ضعیف در ایران و سایر نقاط جهان است. اگرچه مطالعات گوناگونی در ایران بر روی شیوع و عوامل خطر آن انجام شده است، اما مطالعه جامعی که به بررسی یافته‌های کلینیکی و پاراکلینیکی در حجم نمونه بزرگ پردازد انجام نشده است. لذا این مطالعه با هدف بررسی یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا در یک دوره 10 ساله انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه گذشته‌نگر، از میان 1856 بیمار مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در طی سال‌های 1368 تا 1378 که تحت کوله‌سیستکتومی باز قرار گرفته‌اند، انجام شد. ابتدا با مراجعه به گزارش پاتولوژی بیماران که تشخیص قطعی سرطان کیسه صفرا برایشان داده شده بود وارد مطالعه شدند. سپس با مراجعه به پرونده بالینی و اطلاعات آزمایشگاهی و تصویر برداری ثبت شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، 32 بیمار با تشخیص قطعی سرطان کیسه صفرا وارد مطالعه شدند. اغلب بیماران زن (18 بیمار، 56/2 درصد) و شایعترین بازه سنی 50 تا 59 سال ($57/3 \pm 4/1$ سال) بوده است. در ناحیه ربع فوقانی راست شکم و بی‌اشتهایی به ترتیب به عنوان بیشترین (27 بیمار، 84/4 درصد) و کمترین (2 بیمار، 6/2 درصد) شکایت اصلی توسط بیماران گزارش شد. افزایش آلکالن فسفاتاز و اتساع مجاری صراوی در بررسی سونوگرافیک به عنوان شایعترین یافته‌های پاراکلینیکی در بیماران مورد مطالعه دیده شد.

نتیجه‌گیری: سرطان کیسه صفرا یکی از بدخیمی‌های مهاجم دستگاه گوارش در جمعیت ایرانی است که در بین زنان و دهه ششم زندگی شیوع بیشتری دارد. همچنین درد شکم و افزایش آنزیم‌های کبدی و آلکالن فسفاتاز به عنوان شایعترین یافته‌های بالینی و پاراکلینیکی در کنار اتساع مجاری صراوری در بررسی سونوگرافیک در بین بیماران دیده شد.

واژه‌های کلیدی: سرطان کیسه صفرا، کوله سیستکتومی، آلکالن فسفاتاز، زردی، درد شکم، تومور مارکر

نویسنده پاسخگو: دکتر کوروش شمیمی
تلفن: 88360247

E-mail: kshamimi@yahoo.com

* استاد گروه جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان تهران

** فوق تخصص بیماری‌های خون و سرطان کودکان، بیمارستان امین

*** گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

**** جراح عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ وصول: 1403/01/30

تاریخ پذیرش: 1403/07/19

زمینه و هدف

سرطان کیسه صفرا یک تومور بدخیم است که از پوشش اپیتلیال کیسه صفرا ایجاد می‌شود که یکی از کشنده‌ترین بدخیمی‌های دستگاه گوارش با پیش آگهی نسبتاً ضعیف در نظر گرفته می‌شود.^{1,2} بروز سرطان کیسه صفرا در مناطق مختلف جهان به طور گسترده‌ای متفاوت است که منعکس کننده عوامل ژنتیکی و محیطی است³ و در برخی مناطق جغرافیایی خاصی شیوع بیشتری دارد. مناطق با شیوع بالا شامل آمریکای جنوبی (به ویژه شیلی و بولیوی)، آسیای شرقی (از جمله چین و تایوان) و شبه قاره هند (به ویژه هند و پاکستان) است.⁴⁻⁶ این مناطق با شیوع بالای عوامل خطر مانند سنگ کیسه صفرا، التهاب مزمن کیسه صفرا و استعداد ژنتیکی مشخص می‌شوند.^{7,8} اگرچه به طور کلی سرطان کیسه صفرا جزو بدخیمی‌های نادر دستگاه گوارش است، اما در ایران یکی از مهاجم‌ترین سرطان‌های دستگاه گوارش است⁹ و بروز آن به ویژه در مناطق شمالی و شمال غربی کشور بالا گزارش شده است.¹⁰ عوامل متعددی در بروز این افزایش نقش دارند، از جمله شیوع بالای سنگ کیسه صفرا، عفونت مزمن با هلیکوباکتر پیلوری و عادات غذایی.¹¹ همچنین تنوع جغرافیایی و قومیتی در بروز سرطان کیسه صفرا نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی در ایجاد آن نقش دارند.¹² به عنوان مثال، پلی مورفیسم‌های ژنی خاص مرتبط با متابولیسم لیپید، التهاب و ترمیم DNA با افزایش خطر ابتلا به سرطان کیسه صفرا مرتبط است.¹³ علاوه بر این، عوامل محیطی مانند قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی خاص، استعمال دخانیات، چاقی و رژیم غذایی پرچرب نیز ممکن است در ایجاد این بدخیمی نقش داشته باشند.¹⁴ سرطان کیسه صفرا به دلیل ماهیت خاموش آن در مراحل اولیه، اغلب در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود. این امر، همراه با فقدان گزینه‌های درمانی موثر، به پیش آگهی ضعیف مرتبط با این بیماری کمک می‌کند.¹⁵

بنابراین، تشخیص زودهنگام و درک ویژگی‌های بالینی آسیب شناسی بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا برای بهبود نتایج و میزان بقای بیمار بسیار مهم است. بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به کیسه صفرا که در یک دوره 10 ساله به بیمارستان امام خمینی تهران مراجعه کرده‌اند، انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه گذشته‌نگر بر روی کلیه بیمارانی که طی سال‌های 1368 تا 1378 در بیمارستان امام خمینی تهران تحت کوله‌سیستکتومی باز قرار گرفته بودند، انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران در تمام سنین و جنسیت‌ها که مبتلا به سرطان کیسه صفرا در طی دوره 10 ساله بودند. از سوی دیگر، بیماران با سوابق پزشکی ناقص، ابتلا به سایر سرطان‌ها و افرادی که به دلیل شرایط غیرسرطانی تحت عمل جراحی کیسه صفرا قرار گرفته بودند از مطالعه خارج شدند.

جهت جمع‌آوری اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی، ابتدا تمام بیمارانی که طی سال‌های 1368 تا 1378 تحت کله سیستکتومی باز قرار گرفته بودند انتخاب شدند. سپس بیمارانی که بر حسب گزارش آسیب شناسی تشخیص قطعی سرطان کیسه صفرا داده شده بود، وارد مطالعه شدند. جهت جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از پرونده پزشکی، سوابق آزمایشات و تصویربرداری و همچنین گزارش پاتولوژی، اطلاعات مورد نیاز از سن، جنس، شکایت اصلی، علائم و نشانه‌های بالینی، نمای سونوگرافیک، وجود یا عدم وجود سنگ و نوع سرطان کیسه صفرا ثبت شد. همچنین جهت دسته‌بندی بهتر داده‌ها، مطابق جدول 1، یافته‌های آزمایشگاهی به صورت متغییر دوحالتی افزایش یافته و یا طبیعی تعریف شدند.

جدول 1- دسته‌بندی علائم و یافته‌های آزمایشگاهی

متغیر	مقادیر طبیعی	مقادیر غیرطبیعی
آنمی (میزان هموگلوبین) مردان	$\geq 13/5$	$< 13/5$
زنان	$\geq 11/5$	$< 11/5$
بیلی روبین توتال (mg/dl)	≤ 1	> 1
بیلی روبین مستقیم (mg/dl)	$\leq 0/2$	$> 0/2$
ALT (U/lit)	≤ 20	> 20
AST (U/lit)	≤ 30	> 30
Alkp (U/lit) مردان	≤ 128	> 128
زنان	≤ 98	> 98

در این مطالعه دستورالعمل‌های اخلاقی برای محافظت از حریم خصوصی و محرمانه بودن بیمار رعایت شده است. همچنین این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران بررسی و تایید شد. همچنین رضایت آگاهانه مورد نیاز نبود، زیرا این مطالعه از داده‌های گذشته‌نگر که برای اطمینان از ناشناس بودن بیمار شناسایی شده بودند، استفاده کرد. سوابق بیمار فقط توسط پرسنل تحقیقاتی مجاز به دسترسی بود و رسیدگی به داده‌ها با مقررات مربوط به حمایت از داده‌ها مطابقت داشت. در آخر نیز داده‌ها به صورت فراوانی و درصد گزارش شده‌اند.

یافته‌ها

ویژگی‌های شرکت کنندگان

از میان 1856 بیمار که طی سال‌های 1368 تا 1378 تحت کله‌سیستکتومی قرار گرفته بودند، سرطان کیسه صفرا در 32 بیمار (1/72 درصد) تشخیص قطعی داده شده بود. نوع سرطان کیسه صفرا در تمام بیماران آدنوکارسینوما

بود. از بین 32 بیمار بررسی شده، 18 (56/2 درصد) و 14 (43/8 درصد) نفر به ترتیب زن و مرد بودند.

میانگین سنی کل بیماران $57/3 \pm 4/1$ سال و جوانترین بیمار 31 سال و مسن‌ترین آنها 76 ساله بود.

فراوانی بیماران بر حسب بازه سنی و جنسیت در جدول 2 ذکر شده است. در بین مردان و زنان هیچ بیماری در بازه سنی 40-49 سال وجود نداشت و بیشتر بیماران مرد (6 بیمار، 42/9 درصد) و بیماران زن (7 بیمار، 38/9 درصد) در بازه سنی 50-59 سال قرار داشتند.

جدول 2- فراوانی بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا بر حسب جنسیت در بازه‌های سنی مختلف

جنسیت				بازه سنی (سال)
مرد		زن		
فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
1	7/1	1	5/5	39-30
0	0	0	0	49-40
6	42/9	7	38/9	59-50
5	35/7	6	33/3	69-60
2	14/3	4	22/3	79-70

شکایت اصلی و علائم بالینی

شایعترین شکایت اصلی بیماران درد جنرالیزه شکم (20 بیمار، 62/5 درصد) و شایعترین یافته بالینی درد ناحیه ربع فوقانی راست شکم بوده است که در 27 بیمار (84/4 درصد) یافت شد. سایر شکایات اصلی به ترتیب زردی و ضعف و بی‌حالی بود که در 20 نفر (31/25 درصد) و 10 نفر (6/25 درصد) از بیماران دیده شد. سایر یافته‌های بالینی در جدول 3 ذکر شده است. بی‌اشتهایی نیز به عنوان کمترین شکایت اصلی در بین بیماران تنها در 2 بیمار (6/2 درصد) گزارش شد.

جدول 3- فراوانی شکایات اصلی و علائم بالینی بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا

علائم بالینی	فراوانی	درصد
درد ناحیه ربع فوقانی راست شکم	27	84/4
زردی	24	75
درد جنرالیزه شکم	20	62/5
کاهش وزن	10	31/2
توده قابل لمس	8	25
تهوع و استفراغ	6	18/7
خارش	3	9/3
بی‌اشتهایی	2	6/2

جدول 4- فراوانی یافته‌های آزمایشگاهی بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا

یافته‌های پاراکلینیکی	فراوانی	درصد
افزایش <i>Alkp</i>	30	93/7
افزایش <i>ALT</i>	30	93/7
افزایش <i>AST</i>	25	78/1
افزایش بیلی روبین توتال	23	71/9
افزایش بیلی روبین مستقیم	23	71/9
آنمی	15	46/8

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر که با هدف بررسی ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا انجام شده است، در بیمارانی که در یک بازه 10 ساله تحت کوله سیستکتومی قرار گرفته بودند، 32 بیمار با تشخیص قطعی سرطان کیسه صفرا وارد مطالعه شدند. اغلب بیماران زن و سن شایع ابتلا در بازه زمانی 50 تا 59 سال بود.

در مطالعه احدی و همکارانش⁹، اغلب بیماران را زنان تشکیل می‌دادند که با یافته‌های مطالعه حاضر و مطالعات قبلی همخوانی دارد.^{16 و 17} همانطور که اشاره شد، در مطالعه حاضر میانگین سنی بیماران 57 سال و شایعترین بازه سنی ابتلا 50 تا 59 سال بوده است که در مقایسه با سایر مطالعات،¹⁸⁻²⁰ سن ابتلا بالاتر بوده است. به عبارت دیگر در مطالعه‌ای که توسط احدی و همکارانش⁹ بر روی بیماران ایرانی مبتلا به سرطان کیسه صفرا انجام شد، اغلب بیماران در بازه سنی 31 تا 40 بوده است که مشابه مطالعات قبلی،^{18 و 19} هرچند با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی ندارد.

یافته‌های تصویربرداری

از میان 32 بیمار مبتلا به سرطان کیسه صفرا، بر اساس یافته‌های سونوگرافی تنها در 10 بیمار (31/25 درصد) وجود سنگ گزارش شده است. در کل اتساع مجاری صفراوی به عنوان شایعترین یافته تصویربرداری در 18 بیمار (56/25 درصد) رویت شد. همچنین افزایش ضخامت دیواره کیسه صفرا در 4 بیمار (12/5 درصد) دیده شد.

یافته‌های آزمایشگاهی

همانطور که در بخش روش کار توضیح داده شد، جهت سهولت در ثبت بررسی داده‌های آزمایشگاهی، یافته‌ها به صورت دوحالتی افزایش یافته یا غیرطبیعی و طبیعی گزارش شده است. مطابق جدول 4، در اکثر بیماران (93/7 درصد) میزان آلکالن فسفاتاز (*Alkp*) و آلانین ترانسفراز (*ALT*) خون در بیماران مبتلا به سرطان کیسه صفرا افزایش پیدا کرده بود. در حالیکه آنمی فقط در 15 بیمار (46/8 درصد) دیده شد.

دیده شد، که با یافته‌های سایر مطالعات همخوانی دارد.¹⁷⁻²¹ اما بنظر می‌رسد علت ایجاد درد بدنبال کوله سیستیت حاد ناشی از سنگ که در مطالعات قبلی گزارش شده بود،⁹ با یافته‌های مطالعه ما در تضاد است.

در مطالعه ما یافته‌های آزمایشگاهی نشان‌دهنده افزایش آلکالن فسفاتاز در اکثر بیماران بوده است که با مطالعات قبلی همسو می‌باشد.¹⁶⁻²²

اگرچه مطالعه حاضر به عنوان یکی از مطالعات با بازه زمانی طولانی (10 ساله) در ایران کمتر انجام شده است، دارای محدودیت‌هایی نیز می‌باشد. یکی از محدودیت‌های اصلی مطالعه حاضر بررسی بیماران در بازه زمانی گذشته می‌باشد که می‌تواند به عنوان یکی از دلایل اختلاف نتایج با مطالعات جدیدتر باشد. همچنین عدم بررسی نوع پاتولوژی سرطان کیسه صفرا و ارتباط آن با سایر یافته‌های بالینی و پاراکلینیکی، یکی از مهمترین محدودیت‌های مطالعه حاضر است. همچنین در این مطالعه صرفاً افراد با پاتولوژی تایید شده وارد مطالعه شدند، لذا داده‌های مربوط به آزمایشات تکمیلی نظیر بررسی تومور مارکرها و یا سایر تصویربرداری‌های تکمیلی در بیماران مشکوک به سرطان کیسه صفرا در دسترس نبوده است.

مطالعه حاضر نشان داد که همسو با سایر مطالعات قبلی، سن بیشتر از 50 سال و جنسیت زن در بیماران مبتلا به کیسه صفرا فراوانی بیشتری دارد. همچنین درد شکم و افزایش آنزیم‌های کبدی و آلکالن فسفاتاز همراه با اتساع مجاری صفراوی شایعترین یافته‌های بالینی و پاراکلینیکی بوده است. با این حال، تحقیقات بیشتر با حجم نمونه بزرگتر و همراه با بررسی یافته‌های هیستوپاتولوژی توصیه می‌گردد.

دکتر کوروش شمیمی - بررسی شکایات اصلی، یافته‌های بالینی و ...

همچنین اگرچه در مطالعه تیواری و همکارانش،²⁰ بیماران اغلب در سنین بالاتری به سرطان کیسه صفرا مبتلا شده بودند (بازه سنی 41 تا 50 سال)، با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی ندارد که این اختلاف می‌تواند ناشی از تفاوت‌های نژادی باشد.

اگرچه در مطالعه حاضر نوع سنگ کیسه صفرا بررسی نشده است، اما به عنوان دومین یافته شایع سونوگرافیک در بیماران گزارش شد. در حالیکه در مطالعات قبلی بر روی بیماران ایرانی، سممانی و همکارانش²¹ و احدی و همکارانش⁹ به ترتیب سنگ کیسه صفرا نوع کلسترولی و مخلوط به عنوان شایعترین نوع سنگ دیده شد.

حسب شواهد قبلی، سنگ کیسه صفرا در 85 درصد موارد سرطانی به عنوان عامل احتمالی تشخیص داده شد، اگرچه بروز سرطان کیسه صفرا در بیماران مبتلا به سنگ صفرا کمتر از نیم درصد است.⁹ در مطالعه ما، افزایش ضخامت دیواره کیسه صفرا تنها در 12/5 درصد بیماران و به عنوان کمترین یافته رویت شد. این یافته با مطالعات قبلی⁹ و¹⁶⁻²¹ همخوانی ندارد. به عبارت دیگر، احدی و همکارانش⁹ گزارش کردند که افزایش ضخامت دیواره کیسه صفرا (بیشتر از 3 میلی متر)، در حدود 82 درصد بیماران دیده شد. با این حال آواستی و همکارانش²² گزارش کردند که افزایش ضخامت دیواره در حدود 27 درصد بیماران رویت شد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد. این اختلاف احتمالاً به علت تفاوت در علائم و زمان مراجعه بیماران بوده است. به عبارت دیگر، کوله سیستیت حاد به دنبال انسداد ناشی از سنگ در اغلب بیماران مطالعه احدی و همکارانش دیده شد.⁹

در مطالعه ما اگرچه درد ناحیه ربع فوقانی شکم به عنوان شایعترین علامت بالینی در 87 درصد بیماران

Abstract:

Investigating the Main Complaints, Clinical and Laboratory Findings in Patients with Gallbladder Cancer Referred to Imam Khomeini Hospital during the Years 1990 to 2000

Shamimi K. MD^{*}, Yosefian S. MD^{**}, Zarepour F. MSC^{***}, Jalali S. M. MD^{****}

(Received: 18 April 2024 Accepted: 10 Oct 2024)

Introduction & Objective: Gallbladder cancer is one of the gastrointestinal malignancies with a poor prognosis in Iran and other parts of the world. Although various studies have been conducted in Iran on its prevalence and risk factors, a comprehensive study that examines clinical and paraclinical findings in a large sample size has not been conducted. Therefore, this study was conducted to investigate the clinical and laboratory findings of patients with gallbladder cancer in a 10-year period.

Materials & Methods: This retrospective study was conducted on 1856 patients who were referred to Imam Khomeini Hospital in Tehran and underwent open cholecystectomy from 1990 to 2000. First, according to the pathology report, the patients who were given a definitive diagnosis of gallbladder cancer were included in the study. Then clinical, laboratory, and imaging data were recorded using medical files records.

Results: In this study, 32 patients with a definitive diagnosis of gallbladder cancer were enrolled. Most patients were female (18 patients, 56.2%) and the most common age range was 50 to 59 years (57.3 ± 4.1 years). The right upper quadrant pain and loss of appetite were reported as the most (27 patients, 84.4%) and the least (2 patients, 6.2%) main complaints, respectively. Increased alkaline phosphatase and dilation of bile ducts were seen as the most common paraclinical findings in the studied patients.

Conclusions: Gallbladder cancer is one of the invasive malignancies of the gastrointestinal tract in the Iranian population, which is more common among women and in the sixth decade of life. Abdominal pain and increased liver enzymes and alkaline phosphatase were seen as the most common clinical and paraclinical findings along with dilation of the bile ducts in the ultrasound examination among the patients.

Key Words: Gallbladder Cancer, Cholecystectomy, Alkaline Phosphatase, Jaundice, Abdominal Pain, Tumor Marker

* Professor of General Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran Hospital, Tehran, Iran

** Assistant Professor of Pediatric Hematology & Oncology, Isfahan, Iran

*** Department of Nursing, School of Nursing and Midwifery, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

**** General Surgeon, Tehran University of Medical Sciences, Tehran Hospital, Tehran, Iran

References:

1. Bal MM, Ramadwar M, Deodhar K, Shrikhande S. Pathology of gallbladder carcinoma: current understanding and new perspectives. *Pathology & Oncology Research*. 2015 Jul; 21: 509-25.
2. Roa JC, García P, Kapoor VK, Maithel SK, Javle M, Koshiol J. Gallbladder cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2022 Oct 27; 8(1): 69.
3. Pérez-Moreno P, Riquelme I, García P, Brebi P, Roa JC. Environmental and lifestyle risk factors in the carcinogenesis of gallbladder cancer. *Journal of Personalized Medicine*. 2022 Feb 8; 12(2): 234.
4. Miranda-Filho A, Pineros M, Ferreccio C, Adsay V, Soerjomataram I, Bray F, Koshiol J. Gallbladder and extrahepatic bile duct cancers in the Americas: incidence and mortality patterns and trends. *International journal of cancer*. 2020 Aug 15; 147(4): 978-89.
5. Huang J, Lucero-Prisno III DE, Zhang L, Xu W, Wong SH, Ng SC, Wong MC. Updated epidemiology of gastrointestinal cancers in East Asia. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2023 Jan 11: 1-7.
6. Dutta U, Bush N, Kalsi D, Popli P, Kapoor VK. Epidemiology of gallbladder cancer in India. *Chin Clin Oncol*. 2019 Aug 1; 8(4): 33.
7. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clinical epidemiology*. 2014 Mar 7: 99-109.
8. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *International journal of cancer*. 2006 Apr 1; 118(7): 1591-602.
9. Ahadi M, Mollasharifi T, Kazeminezhad B, Abdolahi M, Sadeghi A, Khoshnevis J, Fallah HH, Alizadeh S, Rezaei MS, Jamali E. Histopathologic Features of 1000 Cholecystectomy Specimens. *International Journal of Cancer Management*. 2020 Oct 31; 13(10).
10. Mahdavi N, Mohammadian M, Salehiniya H. Gallbladder cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *World cancer research journal*. 2018 Jan 1; 5(3): e1124.
11. Zhang FM, Yu CH, Chen HT, Shen Z, Hu FL, Yuan XP, Xu GQ. Helicobacter pylori infection is associated with gallstones: Epidemiological survey in China. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015 Aug 8; 21(29): 8912.
12. Schmidt MA, Marcano-Bonilla L, Roberts LR. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. *Chin Clin Oncol*. 2019 Aug 1; 8(4): 31.
13. Dey S, Chatterjee S, Ghosh S, Sikdar N. The geographical, ethnic variations and risk factors of gallbladder carcinoma: a worldwide view. *J. Investig. Genom*. 2016; 3: 1-7.
14. Kompella P, Vasquez KM. Obesity and cancer: A mechanistic overview of metabolic changes in obesity that impact genetic instability. *Molecular carcinogenesis*. 2019 Sep; 58(9): 1531-50.
15. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: prognostic factors and therapeutic options. *World journal of gastroenterology*. 2015 Nov 11; 21(43): 12211.
16. De Zoysa MI, De Silva SK, Illeperuma A. Is routine histological examination of gall bladder specimens justifiable? *Ceylon Med J*. 2010; 55(1): 13-6.
17. Sharma I, Choudhury D. Histopathological patterns of gall bladder diseases with special reference to incidental cases: a hospital based study. *Int J Res Med Sci*. 2015: 3553-7.
18. Mohan H, Punia RPS, Dhawan SB, Ahal S, Sekhon MS. Morphological spectrum of gallstone disease in 1100 cholecystectomies in North India. *Indian J Surg*. 2005; 67(3).
19. Khan S, Jetley S, Husain M. Spectrum of histopathological lesions in cholecystectomy specimens: A study of 360 cases at a teaching hospital in South Delhi. *Archives of International Surgery*. 2013; 3(2): 102.
20. Tiwari A, Kini H, Kumar H. Histological evaluation of 400 cholecystectomy specimens. *J Pathol Nepal*. 2015; 5(10): 834-40.
21. Semnani V, Khaniporshokoh S, Malek M. *Koomesh*. 2004; 6(1): 15-20.
22. Awasthi N. A retrospective histopathological study of cholecystectomies. *Int J Res Health Allied Sci*. 2015; 4(3): 203.