

胆囊癌相关危险因素研究进展

杨 森, 彭文瑞, 姜文凯, 田 明*

西安医学院第一附属医院普通外科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年11月8日; 录用日期: 2025年12月1日; 发布日期: 2025年12月10日

摘 要

胆囊癌作为一种发生在消化系统中的恶性肿瘤, 其发病机制极为复杂, 涉及多种危险因素的相互作用。近年来, 国内外学术界在胆囊癌的病因学研究上取得了显著的进展, 揭示了诸多与胆囊癌发生、发展密切相关的关键因素。本文将系统地梳理并详细阐述这些危险因素, 特别是胆囊结石及胆囊息肉、接触含砷及黄曲霉素物质、年龄与性别的差异、生活方式与饮食、药物以及胆囊解剖变异等因素与胆囊癌的深层次关联。

关键词

胆囊癌, 危险因素, 胆囊

Research Progress on Risk Factors Associated with Gallbladder Carcinoma

Sen Yang, Wenrui Peng, Wenkai Jiang, Ming Tian*

Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: November 8, 2025; accepted: December 1, 2025; published: December 10, 2025

Abstract

Gallbladder cancer, a malignant tumor occurring in the digestive system, has a highly complex pathogenesis involving the interaction of multiple risk factors. In recent years, significant progress has been made in the study of the etiology of gallbladder cancer by both domestic and foreign academic circles, revealing numerous key factors closely related to the occurrence and development of gallbladder cancer. This article will systematically sort out and provide a detailed discussion of these risk

*通讯作者。

文章引用: 杨森, 彭文瑞, 姜文凯, 田明. 胆囊癌相关危险因素研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1513-1520.
DOI: 10.12677/acm.2025.15123559

factors, particularly the deep-rooted connections between gallbladder stones and polyps, exposure to arsenic and aflatoxin substances, age and sex differences, lifestyle and diet, medication, and anatomical variations of the gallbladder.

Keywords

Gallbladder Cancer, Risk Factors, Gallbladder

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胆囊癌是一种在胆道系统中较为少见的恶性肿瘤，我国的胆囊癌发病率约为胆道疾病的 0.4%，在消化道肿瘤中排名第六位。然而，胆囊癌患者的 5 年总体生存率却仅为 5%。由于胆囊癌早期无特异性症状，导致早期诊断率较低。大多数患者在明确诊断时已经进展至中晚期，常常失去治疗的最佳时机。本文通过对胆囊癌的危险因素进行归纳，旨在提高对胆囊癌患者诊断及治疗的水平。

年龄性别及地域

根据国际癌症研究机构的数据显示，胆囊癌的发病率在全球范围内不断上升，尤其在亚洲地区尤为显著(2022 年亚洲地区胆囊癌发病率约为 72.7%，位居世界第一)。目前女性胆囊癌患者的比例显著高于男性，成为独立危险因素之一[1]。研究显示，随着年龄增长，胆囊癌风险会显著增加，特别是在超过 65 岁的年龄段[2]。胆囊癌地区分布的差异可能与饮食、气候等因素有关。未来需要加强胆囊癌预防和控制工作，关注高危人群并采取针对性措施，提高胆囊癌的早期诊断率和治愈率。

2. 生活方式

2.1. 吸烟和饮酒

截至目前，吸烟和饮酒已被确认和多种癌症的发生发展有很大的关联，但对其造成胆囊癌方面尚存争议。

在 Alessandra Lugo 等人的一项文献综述中，通过对 20 篇文献的汇总分析中发现吸烟强度和持续时间与胆囊癌风险呈线性增加关系；对于每天抽 30 支香烟的人，其相对风险(RR)为 1.60；而对于吸烟已达 30 年的人，其相对风险为 1.25；此外还发现与当前吸烟者相比，随着戒烟时间的延长，胆囊癌风险逐渐降低[3]。在最近的一项全国性队列研究中发现当前和既往吸烟者的胆囊癌风险较从不吸烟者有所增加；吸烟包年数对胆囊癌风险的影响存在阈值反应关系：吸烟 20 至<30 和≥30 包年与 GBC 风险独立相关[4]。

对于饮酒方面，大多数是结合其他疾病来进行研究。在韩国的一项队列研究显示：中轻度至中度饮酒会增加糖尿病前期和糖尿病患者患胆囊癌或肝细胞癌的风险，而在血糖正常的个体中，饮酒与胆囊癌或肝细胞癌的风险无关[5]。这一发现可能说明了饮酒不是胆囊癌的独立风险因素，而在合并其他疾病时，饮酒会作为一种协同的风险因素来促使胆囊癌的风险。

2.2. 饮食与肥胖

在中国上海的一项研究中，通过评估 39 个食物组与胆道癌的相关性得出食用腌制蔬菜、腌制肉类和

鱼类会增加胆道癌的风险[6]。在最近的一项病例对照研究表明,芥末油油炸鲜鱼和胆囊癌的风险有关,但这只达到边缘显著水平[7]。在印度的一项研究结果显示同时使用生物质燃料和液化石油气的参与者以及长期使用生物质的参与者患胆囊癌的风险较高[8]。

在体重方面,一项 Meta 分析结果显示:超重和肥胖人士得胆囊癌的风险较正常体重者有所增加,特别是女性,其 BMI 与 GBC 的危险性呈非线性剂量反应关系,BMI 每增加 1 kg/m²,GBC 的危险性便增加 4% [9]。在另外一项研究中表明成人肥胖与胆道癌风险增加有关,尤其是胆囊癌[10]。

Wan Y 等人的研究表明,在多种因素里,血清甘油三酯是与胆囊癌相关的最显著阳性因素(尤其在无胆结石患者中),胰岛素抵抗指数在无胆结石患者中与胆囊癌相关性最强,糖尿病则与胆囊癌呈负相关。[11]。但是在另一项糖尿病个体与非糖尿病个体相比患胆囊癌的风险的研究中,发现糖尿病患者(不论男女)患胆囊癌的风险有所增加,与吸烟、体重指数和胆结石史增加胆囊癌的风险无关[12]。

3. 毒物接触史

3.1. 砷接触史

砷被认为是一种致癌物,这些有机化合物可以影响细胞的转录和翻译最终导致癌症。由于工业的发展和人类的活动,砷对人的健康构成了巨大的威胁。

在印度的一项队列研究中发现暴露于高水平的砷土壤附近的人群与胆囊癌的发生率有着极强的相关性[13]。De Palma G 等人的研究结果[14]显示胆囊癌患者与非胆囊癌患者相比,胆囊癌患者血清中的砷含量明显高于非胆囊癌患者水平,初步证实了砷可能与胆囊癌的发生发展有着密切联系。在最近的一项研究中发现胆囊癌患者胆囊组织、胆结石、胆汁、血液和头发样本中,砷浓度存在显著正相关[15]。这一发现表明砷与胆囊癌的发生有一定的关联。

3.2. 黄曲霉素

黄曲霉素经常在玉米、小麦、坚果等物质中,是目前真菌毒素中毒性最强的物质。已有证据表明,黄曲霉素可以导致动物 DNA 损伤导致癌症的发生。

已有研究证实黄曲霉素在肝癌的发生发展中有着重要的关系[16]。在之前的一项研究中,研究人员结合以往研究的结果假设黄曲霉素导致胆囊癌的发生先于肝细胞癌的发生[17]。在之后的一项研究中[18]发现,胆囊癌患者具有可检测到的黄曲霉素水平是胆结石患者的三倍,并且胆囊癌的风险随着黄曲霉素水平的增加而增加。在最近的一项研究中[19]发现在胆囊癌患者中检测到的黄曲霉素水平与胆囊癌的风险有剂量反应关系,与没有黄曲霉素和没有胆结石的个体相比,可检测到 AFB1-赖氨酸白蛋白加合物和自我报告的胆结石的个体发生 GBC 的风险更高。

4. 胆囊疾病

4.1. 胆结石

胆结石(胆石症)是常见的胆道系统良性病变,与胆固醇-胆汁平衡、胆囊运动异常、雌激素等有关。胆结石是胆囊癌的最重要的危险因素,尽管机制尚未明确,但已有多项研究证实了胆结石与胆囊癌之间的关联。

在日本的一项研究中[20]表明了胆结石与胆囊癌的风险增加有关。此外,Jain K 等人研究表示胆结石患者癌前病变的风险较高,其体内 LOH 在多种抑癌基因上呈现累积态势,这一发现表明胆结石与胆囊癌之间可能存在着某种因果联系[21]。在最近的一项队列研究中,研究者通过自我报告的胆结石病史和使用成像技术进行客观测量,发现胆结石与胆囊癌之间存在强有力的关联性[22]。

4.2. 胆囊息肉

胆囊息肉是常见的胆囊病变，目前发病率约为 0.3%~9.5% [23]，在临床上分为真性息肉和假性息肉。在最近的一项综述中表明[24]约 70%的为假性息肉。真性息肉可以是良性的，也可以是恶性的，恶性息肉通常为腺癌。

在先前一项研究[25]中表明较大尺寸的息肉和年龄是预测胆囊癌的重要因素，他们建议将 15 mm 作为 T1b 胆囊癌的预测截断值。此外，Fujiwara K 在研究中[26]指出：随着息肉的增大，胆囊癌发生率也逐渐增加，他们将无蒂息肉及病变大小视为胆囊小息肉恶性程度的风险因素。同时，Candia R 等人在一项队列研究中[27]表明息肉大小 ≥ 10 mm 和数量 ≥ 3 是肿瘤形成的两个关键因素。在最近的一项回顾性队列[28]研究表明，息肉大小超过 21 mm 的患者癌症风险较高，虽然部分息肉可能会消失，消失率为约 16%，但总体来说，胆囊息肉的大小是评估胆囊癌风险的关键指标。

4.3. 胆囊腺肌病

胆囊腺肌病也被称为胆囊腺肌症或胆囊腺肌瘤病，是一种原因不明的良性增生性疾病，以腺体和肌层增生为主，通常具有慢性增生和退行性改变的特点。

最近，Liu W 等人在一项多中心研究显示与无粘膜腺体发育不良的腺肌瘤样增生患者相比，并发腺肌瘤样增生和粘膜腺体发育不良的患者中胆道癌或壶腹癌的百分比更高；与腺肌瘤样增生伴轻中度异型增生相比，腺肌瘤样增生伴重度异型增生的差异更明显[29]。研究结果强调了对于胆囊腺肌病患者的密切监测和定期随访的重要性。

4.4. 解剖变异

胰胆管连接不良(PBM)是一种较为罕见的先天性畸形，指的是胰管和胆管在十二指肠壁外异常连接。这种异常连接可能导致胰液和胆汁的混合，进而引发一系列胆道和胰腺疾病。在日本的一项全国性调查中，研究人员发现 PBM 患者罹患胆道癌和胆囊癌的风险显著增加[30]。先天性胆管囊肿在女性和亚洲人群中尤为常见，并且患者患胆囊癌的风险增加，研究表明，胆道癌(尤其是胆囊癌)在胆管囊肿中的发生率为 2.5%~28% [29]。鉴于此，胆囊及胆道系统先天性解剖变异一经发现尽早手术治疗，避免其发展为胆道恶性肿瘤。

5. 胆囊相关感染

5.1. 伤寒沙门杆菌感染

目前已有多项研究证实了肠沙门氏菌亚种伤寒血清型和胆囊慢性炎症有关，Welton JC [31]等人在一项病例对照研究中得出慢性伤寒携带者死于肝胆癌的频率显著高于对照组，强调了慢性伤寒携带者死于肝胆癌的风险更高。随后 Dutta U [32]等人在研究中用 Logistic 回归确定了伤寒携带状态是胆囊癌的危险因素。Nath G 等人的一项研究表明伤寒携带者与胆囊癌和胆囊良性病之间存在相关性，初步证实了伤寒沙门氏菌与胆囊癌的关联[33]。

在 2010 年，Tewari M 等人表明伤寒沙门氏菌与胆囊癌的发生之间存在着显著的相关性[34]。随后，Nagaraja V 等人在综述中通过分析得出慢性伤寒沙门氏菌携带者状态是胆囊癌患者的重要危险因素[35]。在 2016 年的一项病例对照研究中，Koshiol J 等人发现和对照组相比，高 Vi 抗体滴度水平与胆囊癌的风险增加相关，在调整混杂因素后相关性仍然很强[36]。

5.2. 幽门螺杆菌感染

幽门螺杆菌感染是一种全球常见的细菌感染。感染该细菌会引发慢性胃炎，并增加消化性溃疡病、

胃癌和粘膜相关淋巴组织淋巴瘤的风险，但其与胆囊癌的关系尚不明确。

Murphy G 等人在一项病例对照研究中发现对照组发展为肝胆癌的患者中，幽门螺杆菌阳性率较高，初步证实了幽门螺杆菌蛋白血清阳性与胆道癌的风险增加有关[37]。但是，Tsuchiya Y 等人在一项病例对照研究中发现虽然病例组和对照组的幽门螺杆菌血清抗体之间存在差异，但并未发现幽门螺杆菌感染是胆囊癌的重要危险因素[38]。总之，幽门螺杆菌和胆囊癌的关系以及引起胆囊癌的机制尚不明确，还需进一步深入研究。

6. 药物

有研究显示胆囊癌主要以女性为主[1]。这可能表明胆囊癌的发生发展和体内激素水平的高低有关[39]。在英国的一项研究中发现复方制剂(雌激素 - 孕激素)与胆囊癌风险增加有关，而仅使用雌激素制剂和乳膏或栓剂给药与胆管癌风险降低有关；研究还发现，处方数量、剂量、使用持续时间和最后一次使用时间对胆囊癌或胆管癌风险无显著影响[40]。

质子泵抑制剂(PPI)被广泛地用于消化性溃疡的首选药物，但有研究显示 PPI 与胆囊癌的发生有关联。在瑞典的一项队列研究结果显示与一般人群相比，长期使用 PPI 与胆囊癌、肝内癌和肝外胆管癌的风险增加有关[41]。

GLP-1 RA 作为一种新型的糖尿病治疗药物，已经在全球范围内广泛应用。然而，He L 等人在一项系统评价中表明：随机接受 GLP-1 RA 治疗与胆囊或胆道疾病的风险增加有关，尤其是在较高剂量、更长持续时间和体重减轻的情况下[42]。

7. 基因突变

在日本进行的一项研究发现：DCC 基因中的 SNP rs7504990 在 GBC 病例中存在显著富集现象[43]。Lorenzo Bermejo J 等人的研究显示：ABCG 8 和 TRAF 3 基因与拉丁美洲人的胆结石疾病和胆囊癌具有显著相关性[44]。

最近在中国的一项研究中，通过对 117 例胆囊癌患者进行基因检测中发现 11 例患者存在种系变异，这些变异涉及多个基因，包括 ATR、BLM、BRCA2 等在内共十个基因[45]。这些发现进一步证实了遗传因素在胆囊癌发病中的重要性，并为未来的研究指明了方向。

8. 讨论

本文系统综述了胆囊癌的多种危险因素，包括人口学特征、生活方式、环境暴露、胆囊疾病、感染、药物及遗传因素等。现有证据表明，胆囊癌的发病机制涉及多因素、多阶段的复杂过程，而非单一病因驱动。基于此，我们尝试构建一个整合性的发病机制假说模型：在遗传易感性背景上，长期暴露于特定环境因素(如砷、黄曲霉素)或不良生活方式(如高脂饮食、吸烟)可诱发胆囊慢性炎症与胆汁成分改变，促进胆结石或息肉形成；这些良性病变本身作为癌前平台，在持续炎症与氧化应激刺激下，逐步积累基因突变(如 DCC、BRCA2 等)，最终导致恶性转化。此外，激素代谢、肠道菌群紊乱(如伤寒沙门菌携带)等因素可能通过调节局部免疫微环境，在上述环节中起到“加速器”作用。

然而，当前研究仍存在若干局限与争议。多数证据来源于观察性研究，难以完全排除混杂偏倚；而且关于幽门螺杆菌感染、特定药物(如 GLP-1 受体激动剂)与胆囊癌的关联结论尚不一致，其具体生物学机制未明；同时针对不同地域、种族人群的研究数据不均，限制了结论的普适性；最后，风险因素之间的交互作用研究仍处于起步阶段，缺乏大规模前瞻性队列与实验研究验证。

针对上述不足，未来研究可聚焦以下方向：1、开展大型前瞻性队列研究，整合多组学数据(基因组、

代谢组、微生物组), 系统描绘胆囊癌发生发展的动态轨迹与关键驱动事件; 2、深入探索风险因素的交互机制, 特别是在分子水平阐明代谢异常、慢性炎症与遗传变异如何协同促进癌变; 3、建立更精准的风险预测模型, 结合影像学、生物标志物与遗传信息, 实现对高危人群的早期识别与分层管理; 4、加强实验研究, 利用类器官、动物模型等手段, 验证特定因素(如黄曲霉素、砷)的致癌通路及潜在干预靶点。通过多学科协作与深入机制探索, 有望在未来实现胆囊癌的早期预警与有效防控。

参考文献

- [1] Randi, G., Malvezzi, M., Levi, F., Ferlay, J., Negri, E., Franceschi, S., *et al.* (2009) Epidemiology of Biliary Tract Cancers: An Update. *Annals of Oncology*, **20**, 146-159. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn533>
- [2] Schmidt, M.A., Marcano-Bonilla, L. and Roberts, L.R. (2019) Gallbladder Cancer: Epidemiology and Genetic Risk Associations. *Chinese Clinical Oncology*, **8**, Article 31. <https://doi.org/10.21037/cco.2019.08.13>
- [3] Lugo, A., Peveri, G. and Gallus, S. (2019) Should We Consider Gallbladder Cancer a New Smoking-Related Cancer? A Comprehensive Meta-Analysis Focused on Dose-Response Relationships. *International Journal of Cancer*, **146**, 3304-3311. <https://doi.org/10.1002/ijc.32681>
- [4] Park, J., Hong, J.Y. and Han, K. (2023) Threshold Dose-Response Association between Smoking Pack-Years and the Risk of Gallbladder Cancer: A Nationwide Cohort Study. *European Journal of Cancer*, **180**, 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.11.031>
- [5] Park, J., Hong, J.Y., Han, K., Park, Y.S. and Park, J.O. (2022) Light-to-Moderate Alcohol Consumption Increases the Risk of Biliary Tract Cancer in Prediabetes and Diabetes, but Not in Normoglycemic Status: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 3623-3632. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00145>
- [6] Nelson, S.M., Gao, Y., Nogueira, L.M., Shen, M., Wang, B., Rashid, A., *et al.* (2017) Diet and Biliary Tract Cancer Risk in Shanghai, China. *PLOS ONE*, **12**, e0173935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173935>
- [7] Mhatre, S., Rajaraman, P., Chatterjee, N., Bray, F., Goel, M., Patkar, S., *et al.* (2020) Mustard Oil Consumption, Cooking Method, Diet and Gallbladder Cancer Risk in High- and Low-Risk Regions of India. *International Journal of Cancer*, **147**, 1621-1628. <https://doi.org/10.1002/ijc.32952>
- [8] Shridhar, K., Krishnatreya, M., Kumar, R., Kondal, D., Bhattacharyya, M., Kalita, B., *et al.* (2023) Household Cooking Fuel and Gallbladder Cancer Risk: A Multi-Centre Case-Control Study in India. *Cancer Causes & Control*, **35**, 281-292. <https://doi.org/10.1007/s10552-023-01787-8>
- [9] Li, Z., Wu, Z., Han, B., Mao, Y., Chen, H., Han, S., *et al.* (2016) The Association between BMI and Gallbladder Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **7**, 43669-43679. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9664>
- [10] Jackson, S.S., Van Dyke, A.L., Zhu, B., Pfeiffer, R.M., Petrick, J.L., Adami, H., *et al.* (2019) Anthropometric Risk Factors for Cancers of the Biliary Tract in the Biliary Tract Cancers Pooling Project. *Cancer Research*, **79**, 3973-3982. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-19-0459>
- [11] Wan, Y., Zhang, J., Chen, M., Ma, M. and Sheng, B. (2022) Elevated Serum Triglyceride Levels May Be a Key Independent Predicting Factor for Gallbladder Cancer Risk in Gallbladder Stone Disease Patients: A Case-Control Study. *BMC Endocrine Disorders*, **22**, Article No. 270. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01189-y>
- [12] Gu, J., Yan, S., Wang, B., Shen, F., Cao, H., Fan, J., *et al.* (2015) Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Gallbladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **32**, 63-72. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2671>
- [13] Madhawi, R., Pandey, A., Raj, S., Mandal, M., Devi, S., Sinha, P.K., *et al.* (2018) Geographical Pattern of Carcinoma Gallbladder in Bihar and Its Association with River Ganges and Arsenic Levels: Retrospective Individual Consecutive Patient Data from Regional Cancer Centre. *South Asian Journal of Cancer*, **7**, 167-170. https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_37_18
- [14] De Palma, G., Carrasco-Avino, G., Gilberti, E., Cadei, M., Pedrazzi, T., Gallegos Mendez, I.M., *et al.* (2023) Arsenic May Be a Carcinogenic Determinant of a Subset of Gallbladder Cancer: A Pilot Study. *Environmental Research*, **219**, Article ID: 115030. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115030>
- [15] Kumar, A., Ali, M., Raj, V., Kumari, A., Rachamalla, M., Niyogi, S., *et al.* (2023) Arsenic Causing Gallbladder Cancer Disease in Bihar. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 4259. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30898-0>
- [16] Kew, M.C. (2013) Aflatoxins as a Cause of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **22**, 305-310.
- [17] Foerster, C., Koshiol, J., Guerrero, A.R., Kogan, M.J. and Ferreccio, C. (2016) The Case for Aflatoxins in the Causal Chain of Gallbladder Cancer. *Medical Hypotheses*, **86**, 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.11.026>

- [18] Koshiol, J., Gao, Y., Dean, M., Egner, P., Nepal, C., Jones, K., *et al.* (2017) Association of Aflatoxin and Gallbladder Cancer. *Gastroenterology*, **153**, 488-494.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.005>
- [19] Koshiol, J., Zhu, B., Wang, R., Hildesheim, A., Gao, Y., Egner, P.A., *et al.* (2023) Association of Aflatoxin with Gallbladder Cancer in a Case-Control Study Nested within a Chinese Cohort. *International Journal of Cancer*, **154**, 801-806. <https://doi.org/10.1002/ijc.34755>
- [20] Ishiguro, S., Inoue, M., Kurahashi, N., Iwasaki, M., Sasazuki, S. and Tsugane, S. (2007) Risk Factors of Biliary Tract Cancer in a Large-Scale Population-Based Cohort Study in Japan (JPHC Study); With Special Focus on Cholelithiasis, Body Mass Index, and Their Effect Modification. *Cancer Causes & Control*, **19**, 33-41. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9067-8>
- [21] Jain, K., Mohapatra, T., Das, P., Misra, M.C., Gupta, S.D., Ghosh, M., *et al.* (2014) Sequential Occurrence of Preneoplastic Lesions and Accumulation of Loss of Heterozygosity in Patients with Gallbladder Stones Suggest Causal Association with Gallbladder Cancer. *Annals of Surgery*, **260**, 1073-1080. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000000495>
- [22] Mhatre, S., Richmond, R.C., Chatterjee, N., Rajaraman, P., Wang, Z., Zhang, H., *et al.* (2021) The Role of Gallstones in Gallbladder Cancer in India: A Mendelian Randomization Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **30**, 396-403. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-20-0919>
- [23] Wiles, R., Thoeni, R.F., Barbu, S.T., Vashist, Y.K., Rafaelsen, S.R., Dewhurst, C., *et al.* (2017) Management and Follow-Up of Gallbladder Polyps: Joint Guidelines between the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), European Association for Endoscopic Surgery and other Interventional Techniques (EAES), International Society of Digestive Surgery—European Federation (EFISDS) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *European Radiology*, **27**, 3856-3866. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4742-y>
- [24] Elmasry, M., Lindop, D., Dunne, D.F.J., Malik, H., Poston, G.J. and Fenwick, S.W. (2016) The Risk of Malignancy in Ultrasound Detected Gallbladder Polyps: A Systematic Review. *International Journal of Surgery*, **33**, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.07.061>
- [25] Sarici, I.S. and Duzgun, O. (2017) Gallbladder Polypoid Lesions >15 mm as Indicators of T1b Gallbladder Cancer Risk. *Arab Journal of Gastroenterology*, **18**, 156-158. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2017.09.003>
- [26] Fujiwara, K., Abe, A., Masatsugu, T., Hirano, T. and Sada, M. (2020) Effect of Gallbladder Polyp Size on the Prediction and Detection of Gallbladder Cancer. *Surgical Endoscopy*, **35**, 5179-5185. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-08010-8>
- [27] Candia, R., Viñuela, M., Chahuan, J., Diaz, L.A., Gándara, V., Errázuriz, P., *et al.* (2022) Follow-Up of Gallbladder Polyps in a High-Risk Population of Gallbladder Cancer: A Cohort Study and Multivariate Survival Competing Risk Analysis. *HPB*, **24**, 1019-1025. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.11.009>
- [28] Hajibandeh, S., Ashar, S., Parry, C., Ellis-Owen, R. and Kumar, N. (2023) The Risk and Predictors of Gallbladder Cancer in Patients with Gallbladder Polyps: A Retrospective Cohort Study with an Insight into Confounding by Indication. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **38**, 2247-2253. <https://doi.org/10.1111/jgh.16399>
- [29] Rawla, P., Sunkara, T., Thandra, K.C. and Barsouk, A. (2019) Epidemiology of Gallbladder Cancer. *Clinical and Experimental Hepatology*, **5**, 93-102. <https://doi.org/10.5114/ceh.2019.85166>
- [30] Liu, W., Li, J., Yang, Z., Jiang, J., Zhang, D. and Lu, W. (2024) Bile Ductal Mucosal Dysplasia Is a Possible Risk Factor for Adenocarcinoma in Patients with Adenomyomatous Hyperplasia of the Vaterian System: A Single-Centre Study from China. *BMC Gastroenterology*, **24**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03096-5>
- [31] Welton, J., Marr, J. and Friedman, S. (1979) Association between Hepatobiliary Cancer and Typhoid Carrier State. *The Lancet*, **313**, 791-794. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(79\)91315-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(79)91315-1)
- [32] Dutta, U., Garg, P.K., Kumar, R. and Tandon, R.K. (2000) Typhoid Carriers among Patients with Gallstones Are at Increased Risk for Carcinoma of the Gallbladder. *The American Journal of Gastroenterology*, **95**, 784-787. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01860.x>
- [33] Nath, G., Singh, Y.K., Kumar, K., Gulati, A.K., Shukla, V.K., Khanna, A.K., *et al.* (2008) Association of Carcinoma of the Gallbladder with Typhoid Carriage in a Typhoid Endemic Area Using Nested PCR. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **2**, 302-307. <https://doi.org/10.3855/jidc.226>
- [34] Tewari, M., Mishra, R.R. and Shukla, H.S. (2010) *Salmonella typhi* and Gallbladder Cancer: Report from an Endemic Region. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, **9**, 524-530.
- [35] Nagaraja, V. and Eslick, G.D. (2014) Systematic Review with Meta-Analysis: The Relationship between Chronic *Salmonella typhi* Carrier Status and Gall-Bladder Cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **39**, 745-750. <https://doi.org/10.1111/apt.12655>
- [36] Koshiol, J., Wozniak, A., Cook, P., Adaniel, C., Acevedo, J., Azócar, L., *et al.* (2016) *Salmonella enterica* Serovar Typhi and Gallbladder Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Cancer Medicine*, **5**, 3310-3325. <https://doi.org/10.1002/cam4.915>
- [37] Tsuchiya, Y., Mishra, K., Kapoor, V.K., *et al.* (2018) Plasma *Helicobacter pylori* Antibody Titers and *Helicobacter*

- pylori* Infection Positivity Rates in Patients with Gallbladder Cancer or Cholelithiasis: A Hospital-Based Case-Control Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 1911-1915.
- [38] Stinton, L.M. and Shaffer, E.A. (2012) Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer. *Gut and Liver*, **6**, 172-187. <https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.2.172>
- [39] Jackson, S.S., Pfeiffer, R.M., Gabbi, C., Anderson, L., Gadalla, S.M. and Koshiol, J. (2022) Menopausal Hormone Therapy and Risk of Biliary Tract Cancers. *Hepatology*, **75**, 309-321. <https://doi.org/10.1002/hep.32198>
- [40] Kamal, H., Sadr-Azodi, O., Engstrand, L. and Brusselaers, N. (2021) Association between Proton Pump Inhibitor Use and Biliary Tract Cancer Risk: A Swedish Population-based Cohort Study. *Hepatology*, **74**, 2021-2031. <https://doi.org/10.1002/hep.31914>
- [41] He, L., Wang, J., Ping, F., Yang, N., Huang, J., Li, Y., *et al.* (2022) Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use with Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Internal Medicine*, **182**, 513-519. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0338>
- [42] Kamisawa, T., Kuruma, S., Tabata, T., Chiba, K., Iwasaki, S., Koizumi, S., *et al.* (2014) Pancreaticobiliary Maljunction and Biliary Cancer. *Journal of Gastroenterology*, **50**, 273-279. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-1015-2>
- [43] Yu, H., Xu, Y., Gao, W., Li, M., He, J., Deng, X., *et al.* (2022) Comprehensive Germline and Somatic Genomic Profiles of Chinese Patients with Biliary Tract Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 930611. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.930611>
- [44] Cha, P., Zembutsu, H., Takahashi, A., Kubo, M., Kamatani, N. and Nakamura, Y. (2012) A Genome-Wide Association Study Identifies SNP in DCC Is Associated with Gallbladder Cancer in the Japanese Population. *Journal of Human Genetics*, **57**, 235-237. <https://doi.org/10.1038/jhg.2012.9>
- [45] Murphy, G., Michel, A., Taylor, P.R., Albanes, D., Weinstein, S.J., Virtamo, J., *et al.* (2014) Association of Seropositivity to *Helicobacter* Species and Biliary Tract Cancer in the ATBC Study. *Hepatology*, **60**, 1963-1971. <https://doi.org/10.1002/hep.27193>