

Original Article



Investigating the Temporal Trend and Geographical Distribution of Gallbladder Cancer Burden in Iran between 1990 and 2023: A Study Based on Global Burden of Disease Data

Maryam Hasanzarrini¹ , Fatemeh Shahbazi², Amir Mohammad Salehi^{3*} 

¹ Clinical Research Development Unit of Shahid Beheshti Hospital, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Department of Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ Fetal and Pediatric Cardiovascular Research Center, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article history:

Received: 24 May 2025

Revised: 13 July 2025

Accepted: 05 August 2025

ePublished: 16 September 2025

***Corresponding author:** Amir Mohammad Salehi, Fetal and Pediatric Cardiovascular Research Center, Children's Medical Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

E-mail:

amirchsalehi19171917@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Gallbladder cancer (GBC) is a rare but highly fatal biliary tract malignancy with a poor prognosis due to late diagnosis. This study aimed to examine temporal trends and the geographical distribution of age-standardized incidence, mortality, and disability-adjusted life years (DALYs) attributable to GBC in Iran from 1990 to 2023.

Materials and Methods: In this ecological study, age-standardized incidence, mortality, and DALY rates for GBC among Iranian adults aged ≥ 20 years were obtained from the Global Burden of Disease study. Temporal trends were assessed using Joinpoint regression analysis to estimate annual percent change and average annual percent change. Additionally, the geographic distribution of the indicators across the country's provinces was mapped in 2023.

Results: Between 1990 and 2023, the age-standardized incidence rate declined by an average of 1.04% annually, while mortality and DALY rates decreased by 1.03% and 1.22% per year, respectively. The declining trends were more pronounced in women than in men. In 2023, the provinces of Qom, Zanjan, Kurdistan, Lorestan, and East Azerbaijan exhibited the highest age-standardized incidence, mortality, and DALY rates, whereas Fars, Hormozgan, Bushehr, and Gilan had the lowest rates.

Conclusion: Although the burden of gallbladder cancer in Iran has declined over the past three decades, substantial temporal fluctuations and geographical disparities remain. These findings highlight the need to strengthen the national cancer registry, improve access to diagnostic and treatment services, and implement targeted preventive interventions in high-risk provinces.

Keywords: Disease burden, Gallbladder cancer, Temporal trend

Please cite this article as follows: Hasanzarrini M, Shahbazi F, Salehi AM. Investigating the Temporal Trend and Geographical Distribution of Gallbladder Cancer Burden in Iran between 1990 and 2023: A Study Based on Global Burden of Disease Data. Avicenna J Clin Med. 2026; 33(2): 92-103 DOI: 10.53208/ajcm.33.2.92



بررسی روند زمانی و توزیع جغرافیایی بار سرطان کیسه صفرا در ایران در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳: یک مطالعه مبتنی بر داده‌های GBD

مریم حسن زرینی^۱ ID، فاطمه شهبازی^۲، امیر محمد صالحی^۳ ID*

۱. واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۳. مرکز تحقیقات قلب کودک و جنین، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: سرطان کیسه صفرا (Gallbladder Cancer; GBC) یکی از بدخیمی‌های نادر اما کشنده دستگاه صفراوی است که به دلیل تشخیص دیر هنگام، پیش‌آگهی نامطلوبی دارد. این مطالعه با هدف تعیین روند زمانی و توزیع جغرافیایی میزان‌های استاندارد شده سنی بروز، مرگ‌ومیر و سال‌های عمر تعدیل شده برحسب ناتوانی (Disability-Adjusted Life Years/DALY) ناشی از سرطان کیسه صفرا در ایران طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه اکولوژیک، داده‌های میزان‌های استاندارد شده سنی بروز، مرگ‌ومیر و DALY ناشی از سرطان کیسه صفرا در افراد بالای ۲۰ سال از مطالعه بار جهانی بیماری‌ها (Global Burden of Disease/GBD Average Annual Percent Change, APC) و میانگین درصد تغییرات سالانه (Annual Percent Change/AAPC). همچنین توزیع جغرافیایی شاخص‌ها در سطح استان‌های کشور در سال ۲۰۲۳ ترسیم گردید.

یافته‌ها: طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳، میزان بروز استاندارد شده سنی با میانگین کاهش سالانه ۱/۰۴ درصد، مرگ‌ومیر با ۱/۰۳ درصد و DALY با ۱/۲۲ درصد کاهش یافت. این روند در زنان بیش از مردان بود. در سال ۲۰۲۳، استان‌های قم، زنجان، کردستان، لرستان و آذربایجان شرقی بیشترین و استان‌های فارس، هرمزگان، بوشهر و گیلان کمترین میزان بروز، مرگ‌ومیر و DALY را داشتند.

نتیجه‌گیری: باوجود روند کاهشی بار سرطان کیسه صفرا در ایران، ناهمگونی جغرافیایی و نوسانات زمانی بر ضرورت تقویت نظام ثبت سرطان، بهبود خدمات تشخیصی و درمانی و اجرای مداخلات پیشگیرانه هدفمند، به‌ویژه در استان‌های پرخطر، تأکید دارد.

واژگان کلیدی: بار بیماری، روند زمانی، سرطان کیسه صفرا

تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۰۳

ویرایش: ۱۴۰۵/۰۴/۲۲

پذیرش: ۱۴۰۵/۰۵/۱۴

انتشار: ۱۴۰۵/۰۶/۲۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده مسئول: امیر محمد صالحی، مرکز تحقیقات قلب کودک و جنین، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

ایمیل:

amirchsalehi19171917@gmail.com

استناد: حسن زرینی، مریم؛ شهبازی، فاطمه؛ صالحی، امیرمحمد. بررسی روند زمانی و توزیع جغرافیایی بار سرطان کیسه صفرا در ایران در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳: یک مطالعه مبتنی بر داده‌های GBD. مجله پزشکی بالینی ابن سینا، تابستان ۱۴۰۵؛ ۳۳(۲): ۹۲-۱۰۳

مقدمه

در اغلب بیماران، سرطان کیسه صفرا در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود و به همین دلیل میزان بقای پنج‌ساله آن در بیشتر مطالعات کمتر از ۱۰ درصد گزارش شده است [۱]. افزایش سن، جنس مؤنث، سنگ کیسه صفرا، التهاب مزمن کیسه صفرا، پولیپ‌های بزرگ کیسه صفرا، ناهنجاری‌های مجاری صفراوی، چاقی، دیابت، مصرف دخانیات و برخی مواجهات محیطی از

سرطان کیسه صفرا (Gallbladder Cancer; GBC) یکی از کشنده‌ترین سرطان‌های دستگاه گوارش محسوب می‌شود [۱]. این سرطان اگرچه در مقایسه با بسیاری از بدخیمی‌ها شیوع نسبتاً پایینی دارد، اما به دلیل تشخیص دیر هنگام، تهاجم سریع و پیش‌آگهی نامطلوب، سهم قابل توجهی از مرگ‌ومیر ناشی از سرطان‌های دستگاه صفراوی را به خود اختصاص می‌دهد [۱، ۲].

مهم‌ترین عوامل خطر شناخته‌شده این بیماری هستند [۳، ۴].

اگرچه سرطان کیسه صفرا در سراسر جهان نسبتاً نادر است، اما توزیع جغرافیایی آن یکنواخت نیست و تفاوت‌های چشمگیری در میزان بروز، مرگ‌ومیر و بقای بیماران میان کشورها و مناطق مختلف مشاهده می‌شود [۵]. بیشترین میزان بروز در آمریکای جنوبی، شمال هند، پاکستان، برخی کشورهای شرق آسیا و اروپای شرقی گزارش شده است، درحالی‌که بسیاری از کشورهای اروپای غربی و آمریکای شمالی میزان‌های پایین‌تری تجربه می‌کنند [۵]. این ناهمگنی جغرافیایی احتمالاً ناشی از تفاوت در شیوع عوامل خطر، ویژگی‌های ژنتیکی، سبک زندگی، وضعیت اجتماعی-اقتصادی، دسترسی به خدمات سلامت، برنامه‌های تشخیصی و کیفیت نظام‌های ثبت سرطان است [۶].

ارزیابی بار سرطان کیسه صفرا تنها براساس میزان بروز یا مرگ‌ومیر امکان‌پذیر نیست و نیازمند بررسی هم‌زمان شاخص‌هایی نظیر سال‌های عمر ازدست‌رفته به‌دلیل مرگ زودرس، سال‌های سپری‌شده با ناتوانی و سال‌های عمر تعدیل‌شده برحسب ناتوانی (Disability-Adjusted Life Years/DALY) است. این شاخص‌ها علاوه بر مرگ‌ومیر، پیامدهای ناشی از زندگی با بیماری را نیز منعکس کرده و تصویر جامع‌تری از بار سرطان در سطح جامعه ارائه می‌کنند [۷، ۸]. در این میان، مطالعه بار جهانی بیماری‌ها (Global Burden of Disease/GBD) با تلفیق داده‌های ثبت سرطان، ثبت مرگ‌ومیر، اطلاعات بیمارستانی و مطالعات اپیدمیولوژیک، یکی از معتبرترین منابع برای پایش روندهای زمانی و مقایسه بار بیماری‌ها در سطوح ملی، منطقه‌ای و جهانی محسوب می‌شود [۹].

مطالعات مبتنی بر داده‌های GBD نشان داده‌اند که اگرچه در بسیاری از کشورها روند بروز و مرگ‌ومیر سرطان کیسه صفرا طی دهه‌های اخیر کاهش یافته است، اما این روند در همه مناطق جهان یکسان نیست و همچنان نابرابری‌های قابل‌توجهی از نظر بار بیماری میان کشورها وجود دارد [۱۰]. علاوه بر این، مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر نیز تفاوت‌های چشمگیری در روندهای زمانی و توزیع جغرافیایی این سرطان گزارش کرده‌اند که بر نقش عوامل محیطی، اجتماعی و کیفیت نظام سلامت در ایجاد این اختلافات تأکید دارد [۱۰].

در ایران نیز اگرچه مطالعاتی به بررسی ویژگی‌های بالینی، عوامل خطر یا الگوهای اپیدمیولوژیک سرطان کیسه صفرا پرداخته‌اند، اغلب این مطالعات در سطح بیمارستانی یا منطقه‌ای انجام شده‌اند و اطلاعات محدودی درباره روندهای بلندمدت بروز، مرگ‌ومیر و بار بیماری در سطح ملی ارائه می‌کنند [۱۲، ۱۱]. همچنین تاکنون مطالعه جامعی که روند زمانی شاخص‌های استانداردشده سنی و توزیع جغرافیایی بار سرطان کیسه صفرا را براساس جدیدترین داده‌های GBD در سال ۲۰۲۳ در ایران بررسی کرده باشد، منتشر نشده است.

با توجه به اهمیت سرطان کیسه صفرا به‌عنوان یکی از کشنده‌ترین بدخیمی‌های دستگاه صفراوی و کمبود مطالعات ملی مبتنی بر جمعیت، مطالعه حاضر با هدف تعیین روند تغییرات میزان‌های استانداردشده سنی بروز، مرگ‌ومیر و DALY ناشی از سرطان کیسه صفرا در جمعیت ۲۰ سال و بالاتر ایران طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ براساس داده‌های GBD 2023 انجام شد. همچنین توزیع جغرافیایی این شاخص‌ها در سطح استان‌های کشور در سال ۲۰۲۳ مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

این مطالعه از نوع اکولوژیک با رویکرد تحلیل روند زمانی بود. جمعیت هدف شامل افراد ۲۰ سال و بالاتر بود. مبنای این انتخاب، اپیدمیولوژی شناخته‌شده سرطان کیسه صفرا بود که در آن بروز بیماری در سنین زیر ۲۰ سال بسیار نادر بوده و تقریباً تمامی بار بیماری (بیش از ۹۹٪) به بزرگسالان اختصاص دارد. بااین‌حال، به‌منظور اطمینان از عدم تأثیر این محدودسازی سنی بر نتایج و حفظ قابلیت مقایسه با مطالعاتی که کل جمعیت را بررسی کرده‌اند، یک آنالیز حساسیت نیز انجام شد [۱۴، ۱۳]. در این آنالیز، روند میزان‌های استانداردشده سنی برای کل جمعیت (بدون محدودیت سنی) مجدداً محاسبه گردید. نتایج این تحلیل تفاوت قابل‌توجهی با تحلیل اصلی (محدود به ۲۰+) نشان نداد که این امر ناشی از سهم بسیار اندک موارد زیر ۲۰ سال در بار کلی بیماری است.

منبع داده‌ها

داده‌های مورد نیاز از پایگاه مطالعه بار جهانی بیماری‌ها ۲۰۲۳ (Global Burden of Disease/GBD 2023) استخراج شد. این مطالعه توسط مؤسسه سنجش و ارزیابی سلامت (Institute for Health Metrics and Evaluation/IHME) انجام شده و یکی از معتبرترین منابع برای برآورد بار بیماری‌ها در سطح جهانی محسوب می‌شود. برآوردهای GBD با تلفیق داده‌های نظام ثبت سرطان، ثبت مرگ‌ومیر، داده‌های بیمارستانی، مطالعات اپیدمیولوژیک، پیمایش‌های جمعیتی و سایر منابع معتبر و با استفاده از روش‌های استاندارد مدل‌سازی آماری تولید می‌شوند (<https://www.healthdata.org/data-tools-practices/interactive-data-visuals>).

اعتبارسنجی و کیفیت داده‌ها

در مطالعه GBD، به‌منظور افزایش دقت و قابلیت مقایسه برآوردها در طول زمان و میان کشورها، از فرایندهای کنترل کیفیت و روش‌های پیشرفته مدل‌سازی آماری استفاده می‌شود. کم‌بثتی موارد بیماری و مرگ، داده‌های ناقص و خطاهای ناشی از طبقه‌بندی علل مرگ با بهره‌گیری از الگوریتم‌های تصحیح داده، مدل‌های

(ASR) بروز، مرگ‌ومیر و DALY با استفاده از روش طبقه‌بندی کمی (Quantile Classification) به پنج طبقه (Quintile) تقسیم شدند. رنگ‌بندی نقشه‌ها براساس طیف رنگی متوالی از رنگ روشن (بار کم) تا رنگ تیره (بار زیاد) انجام شد تا تفاوت‌های جغرافیایی به صورت بصری قابل درک باشد. تمامی نقشه‌ها در سیستم مختصات جغرافیایی WGS 1984 ترسیم و خروجی نهایی با فرمت تصویری با وضوح بالا (DPI ۳۰۰) ذخیره گردید.

نتایج

روند تغییرات میزان بروز استاندارد شده سنی ناشی از سرطان کیسه صفرا در ایران در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳

در کل جمعیت بالای ۲۰ سال در ایران (هر دو جنس) روند بروز سرطان کیسه صفرا طی دوره ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ عمدتاً کاهشی بوده است. در هر دو جنس، نرخ بروز در فاصله ۱۹۹۰ تا ۱۹۹۸ کاهش نسبی داشته و پس از آن در سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۳ تغییرات خفیف و عمدتاً افزایشی مشاهده شده است (درصد تغییرات سالیانه برای دوره اول معادل با ۱/۴۰- و در دوره دوم برابر با ۰/۰۵+ بود). سپس در بازه ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶ کاهش قابل توجه و در ادامه، طی سال‌های ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۴ نیز روند کاهشی ملایم ادامه یافته است. باین حال، در دوره ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹ افزایش موقتی در بروز ثبت شده و پس از آن در سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳ دوباره کاهش قابل توجهی مشاهده شده است. به طور کلی، در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ میزان بروز استاندارد شده سنی ناشی از سرطان کیسه صفرا در هر دو جنس سالیانه تقریباً ۱/۰۴ درصد کاهش یافته است. این الگوی کاهشی در زنان و مردان نیز مشاهده شد به گونه‌ای که در کل دوره مطالعه میزان بروز در زنان سالیانه ۱/۰۰ درصد و در مردان سالیانه ۰/۵۱ درصد کاهش یافته بود. جزئیات بیشتر در خصوص روند تغییرات صورت گرفته در میزان‌های بروز استاندارد شده سنی در ایران در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ در جدول ۱ و شکل ۱ قابل مشاهده است.

روند تغییرات میزان مرگ‌ومیر استاندارد شده سنی ناشی از هپاتوبلاستوما در ایران در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳

به طور کلی، میزان مرگ‌ومیر استاندارد شده سنی ناشی از سرطان کیسه صفرا در هر دو جنس و در زنان و مردان طی دوره مورد بررسی روندی کاهشی داشته است (میانگین درصد تغییرات سالیانه در هر دو جنس، زنان و مردان به ترتیب برابر با ۱/۰۳-، ۱/۲۲- و ۰/۸۳- بود. به عبارت بهتر، با هر سال گذر زمان از ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان کیسه صفرا ۱/۰۳ درصد در هر دو جنس، ۰/۸۳ درصد در مردان و ۱/۲۲ درصد در زنان کاهش یافته بود. جزئیات بیشتر در خصوص تغییرات صورت گرفته در بازه‌های زمانی که در آنها نقطه شکست شناسایی شده است در

فضایی-زمانی و تلفیق منابع مختلف اطلاعاتی اصلاح شده و برآوردهای نهایی با حداکثر سازگاری و قابلیت مقایسه ارائه می‌شوند.

متغیرهای مورد بررسی

در این مطالعه، میزان‌های استاندارد شده سنی بروز، مرگ‌ومیر و سال‌های عمر تعدیل شده برحسب ناتوانی ناشی از سرطان کیسه صفرا مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی میزان‌ها به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت گزارش شدند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

به منظور بررسی روند میزان‌های استاندارد شده سنی بروز، مرگ‌ومیر و سال‌های زندگی تعدیل شده با ناتوانی ناشی از سرطان کیسه صفرا از نرم افزار Joinpoint Regression نسخه ۶.۰.۱.۰ استفاده شد که به صورت آزاد از طریق لینک (<https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/download>) در دسترس است. این نرم افزار توسط مؤسسه ملی سرطان آمریکا طراحی شده است. برای بررسی روند شاخص‌های نام برده در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ میزان‌ها به عنوان متغیر پیامد و سال نیز به عنوان متغیر مستقل در نظر گرفته شدند [۱۴]. به منظور کنترل وابستگی زمانی بین مشاهدات متوالی، مدل با فرض وجود خودهمبستگی مرتبه اول (First Order Autocorrelation) برازش شد و ضریب خودهمبستگی از روی داده‌ها برآورد گردید. سپس نقاط تغییر، درصد تغییرات سالیانه (Annual Percent Change/APC) و میانگین درصد تغییرات سالیانه (Average Annual Percent Change/AAPC) محاسبه شد. در اجرای مدل رگرسیون نقاط اتصال ماکزیمم ۵ نقطه شکست در نظر گرفته شد. در اجرای آزمون جایگزینی (Permutation Test) مقدار بذر تولید اعداد تصادفی (Permutation Test Seed) برابر با ۷۱۶۰ در نظر گرفته شد تا فرایند نمونه‌گیری تصادفی ثابت باشد و نتایج تحلیل قابلیت تکرار و بازتولید داشته باشند. در نهایت نرم افزار با توجه به روند داده‌ها نقاط شکست متعددی را در روند داده‌ها و یا به عبارت بهتر سال‌هایی که میزان نسبت به سال‌های قبل تر از خود تغییرات چشمگیری داشته در نظر می‌گیرد و برای حالت‌های مختلف شاخص معیار اطلاعات بیزی (Bayesian Information Criterion/BIC) را محاسبه کرده و در نهایت مدلی که کمترین BIC را داشت به عنوان مدل نهایی در نظر گرفت.

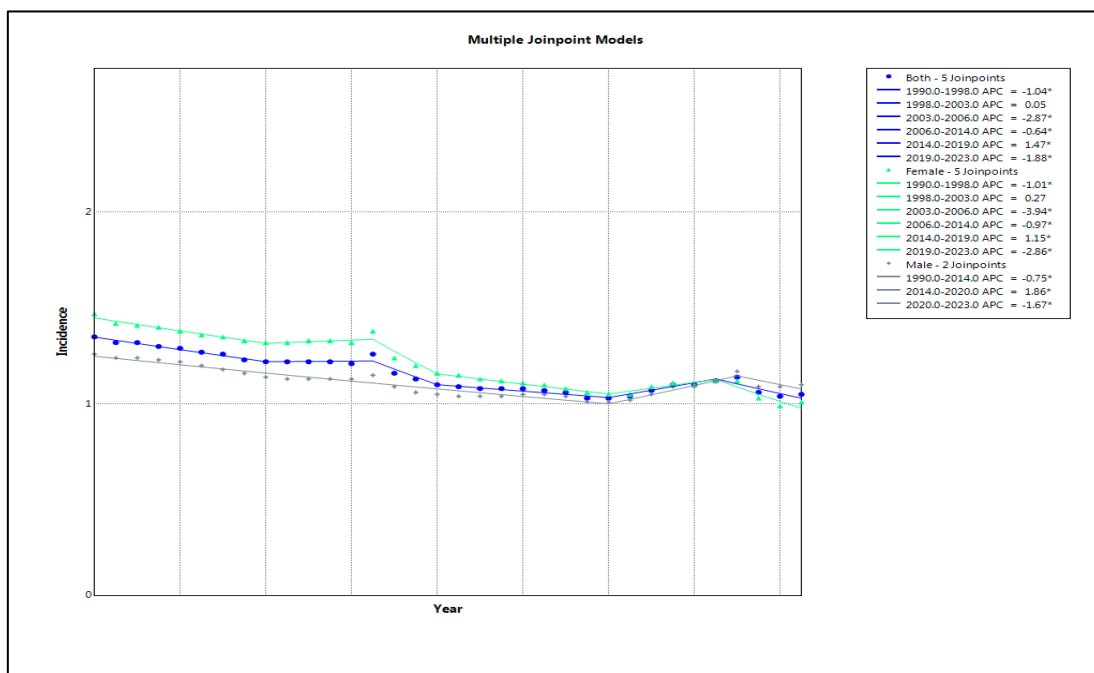
به منظور نمایش توزیع جغرافیایی بار سرطان کیسه صفرا در استان‌های ایران، نقشه‌های موضوعی با استفاده از نرم افزار ArcGIS (نسخه ۱۰.۸، شرکت Esri، ردمنندز، واشنگتن، ایالات متحده) تهیه گردید. لایه نقشه تقسیمات کشوری ایران (شامل مرز استان‌ها) از پایگاه داده‌های مکانی GADM (نسخه ۴.۱) دریافت شد. برای نمایش شدت بار بیماری، مقادیر میزان‌های استاندارد شده سنی

جدول ۱ و شکل ۲ قابل مشاهده است.

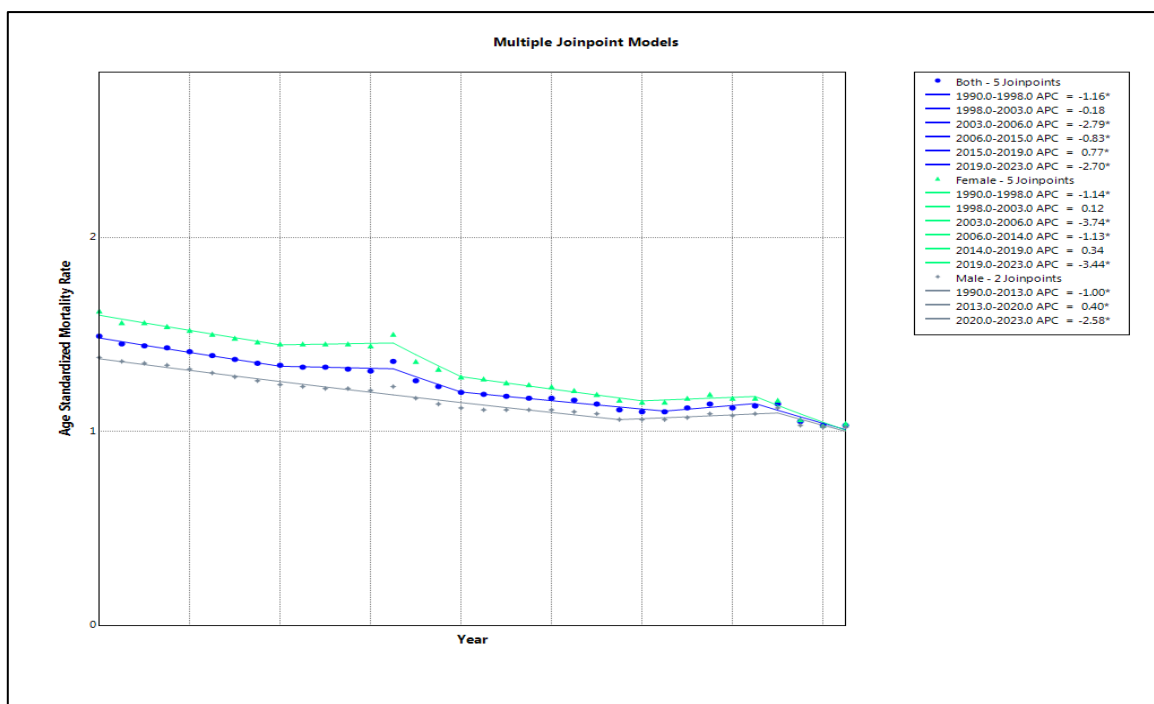
جدول ۱. روند تغییرات تعداد موارد بروز، مرگ و سال‌های عمر تعدیل شده برحسب ناتوانی منتسب به سرطان کیسه صفرا در بزرگسالان ایرانی (بالای ۲۰ سال) در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳

سال	درصد تغییرات سالیانه	میانگین درصد تغییرات سالیانه
هر دو جنس		
۱۹۹۰ تا ۱۹۹۸	-۱/۰۴	بروز
۱۹۹۸ تا ۲۰۰۳	+۰/۰۵	
۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶	-۲/۸۷	
۲۰۰۶ تا ۲۰۱۴	-۰/۶۴	
۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹	+۱/۴۷	
۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳	-۱/۸۸	
۱۹۹۰ تا ۱۹۹۸	-۱/۱۶	مرگ و میر
۱۹۹۸ تا ۲۰۰۳	-۰/۱۸	
۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶	-۲/۷۹	
۲۰۰۶ تا ۲۰۱۵	-۰/۸۳	
۲۰۱۵ تا ۲۰۱۹	+۰/۷۷	
۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳	-۲/۷۰	
۱۹۹۰ تا ۱۹۹۹	-۱/۲۵	سال‌های عمر تعدیل‌شده برحسب ناتوانی
۱۹۹۹ تا ۲۰۰۳	-۰/۱۶	
۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶	-۳/۱۹	
۲۰۰۶ تا ۲۰۱۴	-۱/۰۸	
۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹	+۰/۴۰	
۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳	-۳/۰۴	
زنان		
۱۹۹۰ تا ۱۹۹۸	-۱/۰۱	بروز
۱۹۹۸ تا ۲۰۰۳	+۰/۲۷	
۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶	-۳/۹۴	
۲۰۰۶ تا ۲۰۱۴	-۰/۹۷	
۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹	+۱/۱۵	
۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳	-۲/۸۶	
۱۹۹۰ تا ۱۹۹۸	-۱/۱۴	مرگ و میر
۱۹۹۸ تا ۲۰۰۳	+۰/۱۲	
۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶	-۳/۷۴	
۲۰۰۶ تا ۲۰۱۴	-۱/۱۳	
۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹	+۰/۳۴	
۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳	-۳/۴۴	
۱۹۹۰ تا ۱۹۹۸	-۱/۲۳	سال‌های عمر تعدیل‌شده برحسب ناتوانی
۱۹۹۸ تا ۲۰۰۳	-۰/۰۴	
۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶	-۴/۱۵	
۲۰۰۶ تا ۲۰۱۴	-۱/۳۶	
۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹	+۰/۱۷	
۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳	-۳/۹۵	
مردان		
۱۹۹۰ تا ۲۰۱۴	-۰/۷۵	بروز
۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹	+۱/۸۶	
۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳	-۱/۶۷	

مرگومیر	۱۹۹۰ تا ۲۰۱۳	-۱/۰۰	-۰/۸۳
	۲۰۱۳ تا ۲۰۲۰	+۰/۴۰	
	۲۰۲۰ تا ۲۰۲۳	-۲/۵۸	
سال‌های عمر تعدیل‌شده برحسب ناتوانی	۱۹۹۰ تا ۲۰۱۴	-۱/۱۷	-۰/۹۹
	۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹	+۰/۸۵	
	۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳	-۲/۱۷	



شکل ۱. روند میزان بروز استانداردشده سنی سرطان کیسه صفرا در بزرگسالان ایرانی در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ براساس مدل رگرسیون نقاط اتصال، به تفکیک جنس

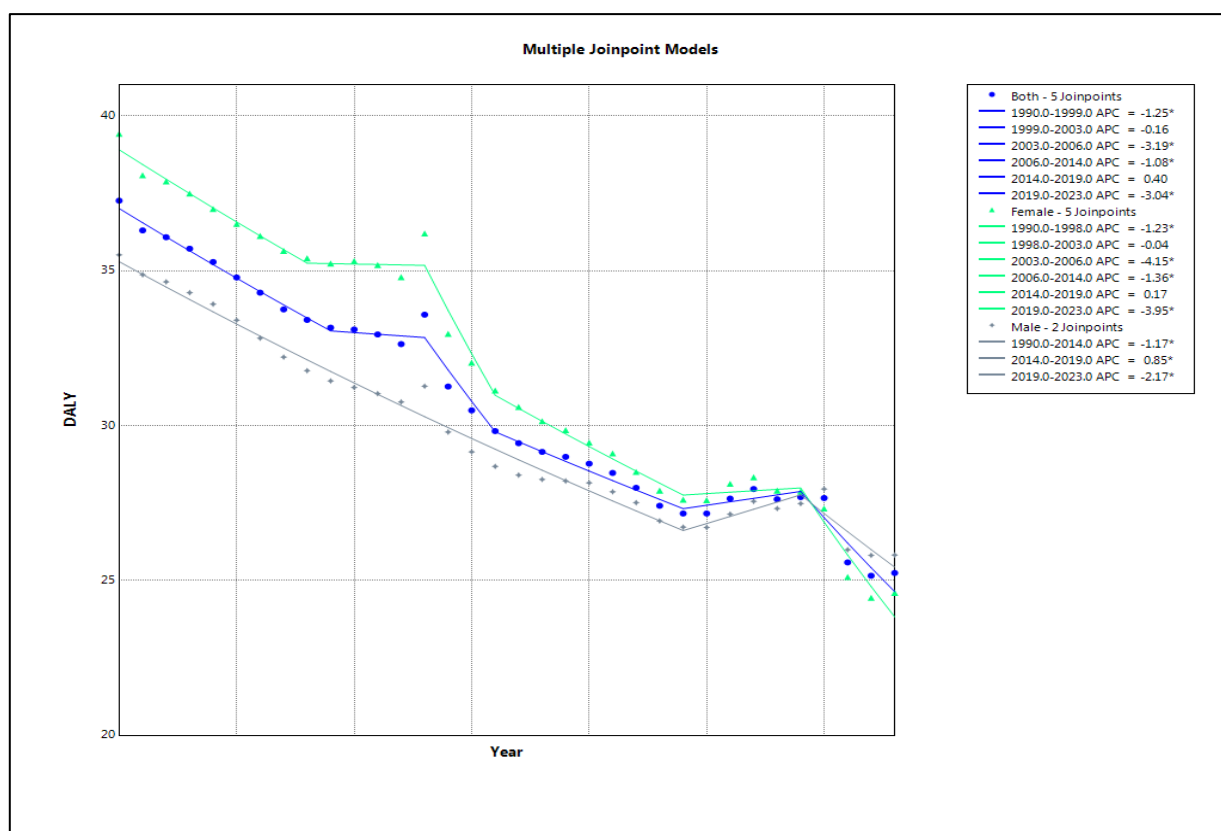


شکل ۲. روند میزان مرگومیر استانداردشده سنی سرطان کیسه صفرا در بزرگسالان ایرانی در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ براساس مدل رگرسیون نقاط اتصال، به تفکیک جنس

روند تغییرات میزان سال‌های عمر تعدیل‌شده برحسب ناتوانی استانداردشده سنی ناشی از هیپاتوبلاستوما در ایران در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳

بار بیماری برحسب سال‌های عمر تعدیل‌شده برحسب ناتوانی در هر دو جنس طی دوره ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ به‌طور کلی روندی نزولی داشته است. در سال‌های ابتدایی دهه ۱۹۹۰ تا اوایل دهه ۲۰۰۰ کاهش تدریجی مشاهده شده ($APC = -1/25$ درصد) و سپس در بازه ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶ کاهش شدیدتری در بار بیماری رخ داده است ($APC = -3/19$). این روند کاهشی تا حدود سال‌های میانی دهه

۲۰۱۰ ادامه یافته ($APC = -1/8$ درصد)، اما در بازه ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹ افزایش خفیفی در میزان سال‌های عمر تعدیل‌شده برحسب ناتوانی دیده شد ($APC = +0/40$ درصد). در ادامه، در فاصله سال‌های ۲۰۱۹ تا ۲۰۲۳ کاهش قابل‌توجه و مجددی در میزان سال‌های عمر تعدیل‌شده با ناتوانی دیده شد ($APC = -3/04$ درصد). در زنان، شدت کاهش‌ها به‌ویژه در دوره‌های میانی و پایانی بیشتر از مردان بوده، درحالی‌که مردان تغییرات ملایم‌تر اما با همان الگوی کلی کاهش و افزایش‌های مقطعی را تجربه کرده‌اند. جزئیات بیشتر در جدول ۱ و شکل ۳ قابل‌مشاهده است.

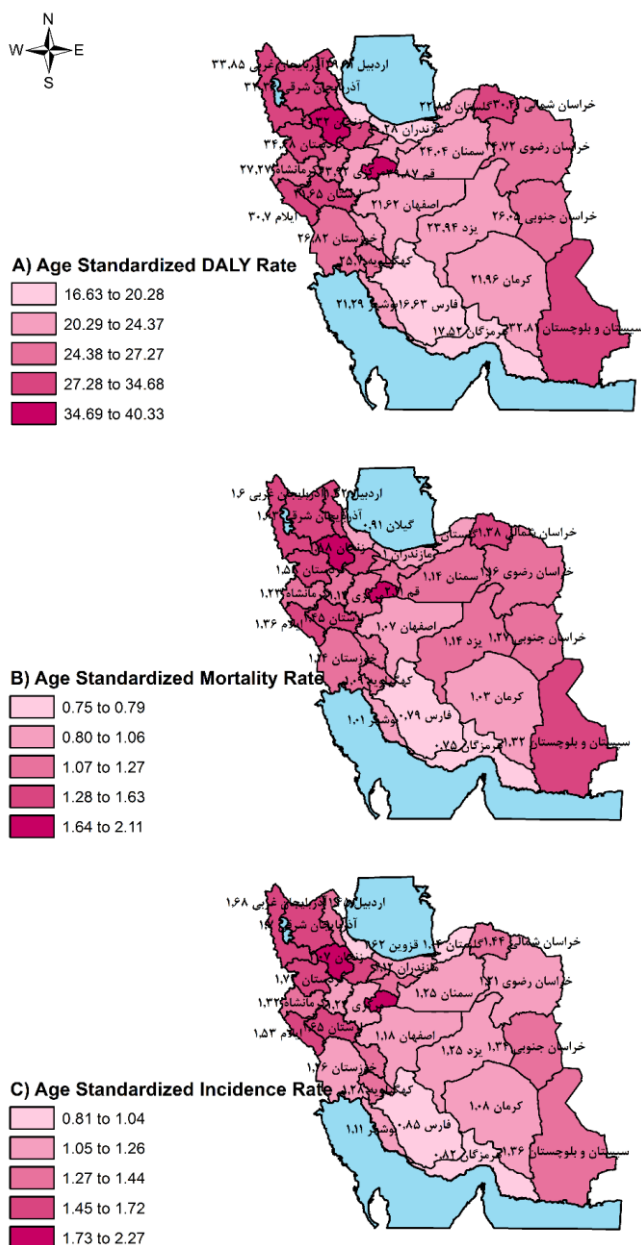


شکل ۳. روند میزان سال‌های عمر تعدیل‌شده برحسب ناتوانی استانداردشده سنی سرطان کیسه صفرا در بزرگسالان ایرانی در فاصله سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ براساس مدل رگرسیون نقاط اتصال، به تفکیک جنس

در بین استان‌ها هستند. در مجموع، استان‌هایی مانند قم، زنجان، کردستان، لرستان و آذربایجان شرقی مقادیر بالاتری از هر سه شاخص را نسبت به سایر مناطق نشان می‌دهند، درحالی‌که استان‌هایی نظیر فارس، هرمزگان، بوشهر و گیلان در سطوح پایین‌تری قرار دارند. این الگو بیانگر تفاوت‌های منطقه‌ای قابل‌توجه در بار بیماری است (شکل ۴).

توزیع مکانی میزان‌های بروز، مرگ‌ومیر و سال‌های عمر تعدیل‌شده برحسب ناتوانی ناشی از سرطان کیسه صفرا در ایران در سال ۲۰۲۳

بررسی میزان‌های بروز، مرگ‌ومیر و سال‌های عمر تعدیل‌شده برحسب ناتوانی ناشی از سرطان کیسه صفرا در سال ۲۰۲۳ نشان می‌دهد که این میزان‌ها در ایران دارای الگوی ناهمگن قابل‌توجهی



شکل ۴. توزیع مکانی میزان‌های بروز، مرگ‌ومیر و سال‌های عمر تعدیل شده برحسب ناتوانی استانداردشده سنی ناشی از سرطان کیسه صفرا در بزرگسالان بالای ۲۰ سال ایرانی در سال ۲۰۲۳

یکی از مهم‌ترین یافته‌های مطالعه حاضر، کاهش تدریجی میزان بروز استانداردشده سنی سرطان کیسه صفرا در ایران بود. اگرچه طی برخی بازه‌های زمانی، به‌ویژه در فاصله سال‌های ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹، افزایش موقتی در میزان بروز مشاهده شد، روند کلی طی دوره مطالعه همچنان نزولی باقی ماند. این یافته با نتایج برخی مطالعات جهانی همخوانی دارد که کاهش یا تثبیت میزان بروز سرطان کیسه صفرا را در بسیاری از کشورها گزارش کرده‌اند [۱۰]. کاهش شیوع عوامل خطر قابل‌اصلاح، بهبود درمان بیماری‌های خوش‌خیم کیسه صفرا، افزایش انجام کولوسیتکتومی در بیماران مبتلا به سنگ‌های علامت‌دار و حذف ضایعات

بحث

مطالعه حاضر، برای نخستین بار روند بلندمدت میزان‌های استانداردشده سنی بروز، مرگ‌ومیر و بار بیماری سرطان کیسه صفرا را در جمعیت ۲۰ سال و بالاتر ایران طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ براساس داده‌های مطالعه GBD ۲۰۲۳ بررسی کرد. یافته‌های این مطالعه نشان داد اگرچه میزان بروز استانداردشده سنی سرطان کیسه صفرا طی سه دهه گذشته به‌طور کلی روندی کاهشی داشته است، کاهش بار بیماری در شاخص‌های مرگ‌ومیر و DALY بارزتر بوده است. همچنین نتایج بیانگر وجود ناهمگنی قابل‌توجه در توزیع جغرافیایی بیماری میان استان‌های مختلف کشور بود.

پیش‌سرطانی ازجمله دلایل احتمالی این روند محسوب می‌شوند [۱۵]. علاوه بر این، پیشرفت در روش‌های تصویربرداری و افزایش تشخیص زودهنگام بیماری‌های صفراوی ممکن است موجب درمان ضایعات مستعد بدخیمی پیش از تبدیل به سرطان شده باشد [۱۶]. باوجود روند کلی کاهش، الگوی زمانی بروز سرطان کیسه صفرا در طول دوره مطالعه یکنواخت نبود و نوساناتی نشان داد. به‌ویژه، در فاصله سال‌های ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹ افزایش موقتی در میزان بروز استاندارد شده سنی مشاهده شد. این تغییر ممکن است تا حدودی بازتاب بهبود پوشش نظام ثبت سرطان، توسعه روش‌های تشخیصی و افزایش شناسایی بیماران، به‌ویژه در مراحل اولیه بیماری، باشد [۱۷]. در مقابل، کاهش مجدد میزان بروز از سال ۲۰۱۹ به بعد می‌تواند علاوه بر روند واقعی بیماری، تحت‌تأثیر اختلالات ناشی از همه‌گیری کووید-۱۹ در غربالگری، مراجعه بیماران، خدمات تشخیصی و ثبت سرطان نیز قرار گرفته باشد. مطالعات متعددی کاهش تشخیص و ثبت موارد جدید بسیاری از سرطان‌ها را در دوران همه‌گیری کووید-۱۹ گزارش کرده‌اند [۱۸]. از آنجاکه داده‌های مطالعه حاضر مبتنی بر برآوردهای جمعیتی است، تعیین سهم دقیق هر یک از این عوامل در تغییرات مشاهده‌شده امکان‌پذیر نیست.

کاهش هم‌زمان میزان مرگ‌ومیر استاندارد شده سنی و DALY از دیگر یافته‌های مهم مطالعه حاضر بود. اگرچه سرطان کیسه صفرا همچنان یکی از کشنده‌ترین بدخیمی‌های دستگاه صفراوی با پیش‌آگهی نامطلوب محسوب می‌شود، پیشرفت‌های حاصل در دهه‌های اخیر در زمینه تصویربرداری، جراحی‌های هپاتوبیلیاری، درمان‌های سیستمیک و مدیریت چندرشته‌ای بیماران موجب بهبود پیامدهای درمانی شده است [۱۶]. امروزه رژیم‌های شیمی‌درمانی مبتنی بر جهش‌تائین-سیس‌پلاتین به‌عنوان استاندارد خط اول درمان بیماری پیشرفته شناخته می‌شوند و در سال‌های اخیر، اضافه‌شدن ایمونوتراپی (مانند دوروالوماب) به این رژیم‌ها موجب بهبود بقای بیماران شده است [۱۹]. علاوه بر این، گسترش پزشکی دقیق (Precision Oncology) و استفاده از درمان‌های هدفمند برای بیماران دارای تغییرات مولکولی قابل درمان، افق‌های جدیدی را در مدیریت سرطان کیسه صفرا گشوده است [۲۰]. همچنین مطالعات نشان داده‌اند توسعه جراحی در مراکز تخصصی و فوق تخصصی، انتخاب دقیق بیماران برای رزکسیون و به‌کارگیری درمان‌های چندتخصصی با افزایش بقا و بهبود نتایج درمان همراه است [۲۱، ۲۰]. این عوامل ممکن است در کنار سایر پیشرفت‌های نظام سلامت در کاهش مرگ‌ومیر مشاهده‌شده در مطالعه حاضر نقش داشته باشند.

ازسوی دیگر، کاهش DALY بیانگر آن است که بار کلی بیماری نیز در جمعیت مورد مطالعه طی سه دهه گذشته کاهش یافته است. از آنجاکه در سرطان کیسه صفرا سهم عمده DALY از مؤلفه YLL تشکیل می‌شود، کاهش هم‌زمان DALY در مطالعه

حاضر احتمالاً عمدتاً بازتاب کاهش مرگ زودرس بیماران است. این روند می‌تواند ناشی از پیشرفت در تشخیص، توسعه جراحی‌های هپاتوبیلیاری، بهبود درمان‌های سیستمیک و ارتقای مراقبت‌های چندرشته‌ای باشد که در مجموع به بهبود پیامدهای بیماران و کاهش بار کلی بیماری منجر شده‌اند.

باوجود روند کاهشی شاخص‌های ملی، بررسی توزیع جغرافیایی نشان داد که بار سرطان کیسه صفرا در تمامی استان‌های کشور یکسان نیست. استان‌های قم، زنجان، کردستان، لرستان و آذربایجان شرقی بالاترین میزان‌های بروز، مرگ‌ومیر و DALY را داشتند، درحالی‌که استان‌های فارس، بوشهر، هرمزگان و گیلان پایین‌ترین میزان‌ها را نشان دادند. این ناهمگنی جغرافیایی احتمالاً بازتاب تفاوت در عوامل خطر، ویژگی‌های جمعیتی، وضعیت اجتماعی-اقتصادی، دسترسی به خدمات سلامت و کیفیت نظام ثبت سرطان در استان‌های مختلف است. مطالعات جهانی نیز نشان داده‌اند که بار سرطان کیسه صفرا ارتباط نزدیکی با شاخص توسعه اجتماعی (SDI) و سطح دسترسی به خدمات تشخیصی و درمانی دارد و کشورهای با توسعه کمتر معمولاً بار بیشتری از این بیماری را تجربه می‌کنند [۱۵]. علاوه بر عوامل اجتماعی، تفاوت در توزیع عوامل خطر نیز می‌تواند در ایجاد این الگوی جغرافیایی نقش داشته باشد. شیوع سنگ کیسه صفرا، چاقی، دیابت، سندرم متابولیک و برخی عوامل محیطی در مناطق مختلف ایران یکسان نیست و این تفاوت‌ها ممکن است بر میزان بروز سرطان کیسه صفرا تأثیرگذار باشند. همچنین مطالعات پیشین نشان داده‌اند که عوامل محیطی، ازجمله آلودگی‌های شغلی و ترکیبات سرطان‌زای غذایی، می‌توانند در بروز این بدخیمی نقش داشته باشند، هرچند سهم نسبی هر یک از این عوامل در جمعیت ایران هنوز به‌طور دقیق مشخص نشده است [۲، ۲۲].

ذکر این نکته حائز اهمیت است که تنوع قومی و ژنتیکی قابل توجه در جمعیت ایران نیز ممکن است در ایجاد الگوی جغرافیایی مشاهده‌شده نقش داشته باشد. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که استعداد ژنتیکی و پلی‌مورفیسم‌های خاص در ژن‌های دخیل در متابولیسم ترکیبات سرطان‌زا، التهاب مزمن و مسیرهای سیگنالینگ سلولی می‌توانند خطر ابتلا به سرطان کیسه صفرا را تحت‌تأثیر قرار دهند [۲۳]. به‌ویژه، برخی هاپلوتایپ‌های مرتبط با ژن‌های دخیل در متابولیسم اسیدهای صفراوی و ترکیبات نیتروآمین با افزایش خطر این بدخیمی در جمعیت‌های خاص مرتبط دانسته شده‌اند [۲۳]. ایران از نظر ترکیب قومی، کشوری بسیار متنوع است و گروه‌های قومی مختلفی ازجمله فارس، ترک، کرد، لر، عرب، بلوچ و ترکمن در آن سکونت دارند. این گروه‌ها علاوه بر تفاوت در سبک زندگی و عادات غذایی، از نظر زمینه ژنتیکی نیز تفاوت‌هایی با یکدیگر دارند [۲۴]. مطالعات ژنتیک جمعیت در ایران نشان داده است که ساختار ژنتیکی جمعیت ایرانی به‌شدت با جغرافیا و قومیت مرتبط است و گروه‌های قومی مختلف، الگوهای

است. اگرچه مطالعه GBD با استفاده از مدل‌های آماری پیشرفته و روش‌های تعدیل داده تلاش می‌کند اثر کم‌ثبت شدن و نواقص اطلاعاتی را کاهش دهد، اما در مناطقی که کیفیت داده‌های اولیه پایین‌تر است، احتمال افزایش عدم قطعیت برآوردها وجود دارد. دوم، به دلیل ماهیت اکولوژیک مطالعه، امکان بررسی عوامل خطر در سطح فردی یا استنتاج روابط علی میان متغیرها وجود نداشت. همچنین، پایگاه داده GBD اطلاعاتی درباره ویژگی‌های بالینی بیماران، مرحله بیماری، زیرگروه‌های پاتولوژیک، درمان‌های دریافت‌شده، پاسخ به درمان، عود بیماری و بقای بیماران ارائه نمی‌دهد؛ بنابراین تفسیر روندهای مشاهده‌شده باید با احتیاط انجام شود. علاوه بر این، امکان ارزیابی نقش عوامل ژنتیکی، محیطی و سایر مواجهات فردی مؤثر در بروز سرطان کیسه صفرا نیز در این مطالعه وجود نداشت.

در مطالعات آینده، پیشنهاد می‌شود عوامل تعیین‌کننده ناهمگونی جغرافیایی بار سرطان کیسه صفرا در سطح استان‌ها با استفاده از داده‌های فردی و طراحی‌های تحلیلی مانند مطالعات مورد-شاهدی مورد بررسی قرار گیرد. همچنین ارزیابی اثر مداخلات پیشگیرانه و درمانی بر روند تغییرات بار بیماری، به‌ویژه در جمعیت‌های پرخطر، می‌تواند به ارائه راهکارهای دقیق‌تر و کارآمدتر در سطح ملی کمک کند.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که میزان‌های استاندارد شده سنی بروز، مرگ‌ومیر و DALY ناشی از سرطان کیسه صفرا در جمعیت ۲۰ سال و بالاتر ایران طی دوره ۱۹۹۰ تا ۲۰۲۳ روندی کاهشی داشته‌اند. این روند کاهشی در زنان نسبت به مردان بارزتر بوده است. باوجود این روند کلی مطلوب، نوسانات زمانی در برخی مقاطع مشاهده شد که بر ضرورت پایش مستمر و تصمیم‌گیری مبتنی بر شواهد در سیاست‌گذاری سلامت تأکید دارد. همچنین، ناهمگونی قابل‌توجهی در توزیع جغرافیایی بار بیماری در سطح استان‌های کشور مشاهده شد؛ به‌طوری که تمرکز بالاتری از بار بیماری در مناطق غربی و شمال‌غربی ایران وجود داشت. این الگو می‌تواند ناشی از تفاوت‌های منطقه‌ای در مواجهه با عوامل خطر، نابرابری در دسترسی به خدمات تشخیصی و درمانی، و ناهمگونی در کیفیت نظام ارائه خدمات سلامت باشد. این یافته‌ها اهمیت تدوین و اجرای مداخلات پیشگیرانه و راهبردهای سلامت‌محور متناسب با ویژگی‌های هر منطقه را برجسته می‌سازد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان است. نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه جهت پشتیبانی و همکاری در طول دوره مطالعه اعلام می‌دارند.

متفاوتی از فراوانی واریانت‌های ژنتیکی مرتبط با بیماری‌ها را نشان می‌دهند [۲۵]. بنابراین، بخشی از ناهمگونی استانی در بار سرطان کیسه صفرا ممکن است بازتاب تفاوت در استعداد ژنتیکی زمینه‌ای و تعامل آن با عوامل خطر محیطی در گروه‌های قومی مختلف باشد. بااین‌حال، به دلیل ماهیت اکولوژیک مطالعه حاضر، امکان تفکیک سهم دقیق عوامل ژنتیکی از عوامل محیطی و اجتماعی وجود نداشت و مطالعات آینده با طراحی مبتنی بر سطح فردی می‌توانند به این پرسش پاسخ دقیق‌تری دهند.

ازسوی دیگر، بخشی از اختلافات استانی مشاهده‌شده ممکن است ناشی از تفاوت در کیفیت ثبت سرطان و ثبت علل مرگ باشد. اگرچه مطالعه GBD با استفاده از مدل‌های آماری پیشرفته، روش‌های فضایی-زمانی و تلفیق منابع متعدد داده تلاش می‌کند اثر کم‌بیتی و نواقص اطلاعاتی را به حداقل برساند، برآوردهای نهایی همچنان تا حدودی به کیفیت داده‌های اولیه وابسته هستند. بنابراین، بخشی از تفاوت‌های مشاهده‌شده ممکن است بازتاب اختلاف در پوشش نظام ثبت سرطان، امکانات تشخیصی و کامل بودن گزارش‌دهی در استان‌های مختلف باشد.

از دیدگاه سلامت عمومی، یافته‌های این مطالعه اهمیت استمرار برنامه‌های پیشگیری و تشخیص زودهنگام سرطان کیسه صفرا را نشان می‌دهد. کنترل عوامل خطر قابل‌اصلاح، از جمله چاقی، دیابت و بیماری‌های مزمن کیسه صفرا، ارتقای دسترسی به خدمات تخصصی در استان‌های با بار بالاتر بیماری و تقویت نظام ثبت سرطان می‌تواند نقش مهمی در کاهش بیشتر بار این بدخیمی در سال‌های آینده داشته باشد. همچنین شناسایی مناطق پرخطر، امکان برنامه‌ریزی هدفمندتر برای تخصیص منابع، توسعه خدمات تخصصی و طراحی مداخلات پیشگیرانه را فراهم می‌کند.

این مطالعه دارای چندین نقطه قوت مهم است. نخست، از داده‌های مطالعه GBD 2023 استفاده شد که جامع‌ترین و استانداردترین نظام جهانی برای برآورد بار بیماری‌ها محسوب می‌شود و امکان مقایسه روندهای زمانی و جغرافیایی را با استفاده از روش‌های استاندارد فراهم می‌کند. دوم، به‌کارگیری رگرسیون Joinpoint امکان شناسایی دقیق تغییرات روند و محاسبه شاخص‌های APC و AAPC را فراهم ساخت؛ روشی که نسبت به مدل‌های خطی ساده، حساسیت بیشتری در آشکارسازی تغییرات واقعی روندهای اپیدمیولوژیک دارد. علاوه بر این، بررسی هم‌زمان شاخص‌های بروز، شیوع، مرگ‌ومیر، DALY، همراه با تحلیل توزیع جغرافیایی در سطح استان‌ها، تصویری جامع از بار سرطان کیسه صفرا در ایران ارائه داد و امکان شناسایی نابرابری‌های منطقه‌ای را فراهم کرد که می‌تواند در تعیین اولویت‌های سیاست‌گذاری سلامت و تخصیص منابع مؤثر باشد.

با وجود این، مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی نیز بود که باید در تفسیر نتایج مورد توجه قرار گیرند. نخست، برآوردهای مطالعه بر داده‌های GBD استوار است و دقت آنها به کیفیت و کامل بودن نظام‌های ثبت سرطان و ثبت علل مرگ در کشور وابسته

علمی مقاله (۳۰ درصد)؛ نویسنده دوم (پژوهشگر همکار): تحلیلگر آماری، نگارش بخش روش‌شناسی طرح، تفسیر نتایج، مرور مقاله (۳۵ درصد). نویسنده سوم (پژوهشگر همکار): مسئول مکاتبات، تدوین پروپوزال، مشارکت در تدوین چهارچوب اصلی طرح، مشارکت در نگارش بخش‌های مختلف طرح، نگارش مقاله (۳۵ درصد).

حمایت مالی

این پژوهش از سوی دانشگاه علوم پزشکی همدان حمایت مالی شده است.

تضاد منافع

نتایج این مطالعه با منافع نویسندگان در تعارض نیست.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه دارای تأییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با شناسه IR.UMSHA.REC.1405.325 است.

سهم نویسندگان

نویسنده اول (پژوهشگر اصلی): ایده‌پردازی، تدوین چهارچوب اصلی طرح، مشارکت در نگارش بخش‌های مختلف طرح، ویرایش

REFERENCES

- Nemunaitis JM, Brown-Glabeman U, Soares H, Belmonte J, Liem B, Nir I, et al. Gallbladder cancer: review of a rare orphan gastrointestinal cancer with a focus on populations of new mexico. *BMC Cancer*. 2018;18(1):665. PMID: 29914418 DOI: 10.1186/s12885-018-4575-3
- Dwivedi AN, Jain S, Dixit R. Gall bladder carcinoma: aggressive malignancy with protean loco-regional and distant spread. *World J Clin Cases*. 2015;3(3):231-44. PMID: 25789296 DOI: 10.12998/wjcc.v3.i3.231
- Pérez-Moreno P, Riquelme I, García P, Brebi P, Roa JC. Environmental and lifestyle risk factors in the carcinogenesis of gallbladder cancer. *J Pers Med*. 2022;12(2):234 PMID: 35207722 DOI: 10.3390/jpm12020234
- Wu T, Sun Z, Jiang Y, Yu J, Chang C, Dong X, et al. Strategy for discriminating cholesterol and premalignancy in polypoid lesions of the gallbladder: a single-centre, retrospective cohort study. *ANZ J Surg*. 2019;89(4):388-92. PMID: 30497105 DOI: 10.1111/ans.14961
- Xiao YX, Chen J, Li ZY, Zou YX, Zhou XH, Zhang W, et al. Global trends in gallbladder cancer survival: a 30-year analysis of cancer registry data. *Heliyon*. 2025;11(4):e42853. PMID: 40070950 DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e42853
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of Incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49. PMID: 33538338 DOI: 10.3322/caac.21660
- Bickenbach J. The world report on disability. *Disability Society*. 2011;26(5):8-655. DOI: 10.1080/09687599.2011.589198
- Global incidence, prevalence, years lived with disability (ylds) disability-adjusted life-years (dalys) and healthy life expectancy (hale) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133-61. PMID: 38642570 DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8
- Smith L, Shin J, Hwang S, Tizaoui K, Dragioti E, Jacob L. Global burden of disease study at the World Health Organization: research methods for the most comprehensive global study of disease and underlying health policies. *Life Cycle*. 2022;2:e8. DOI: 10.54724/lc.2022.e8
- Tian J, Lu L, Tian S, Liu Y, Hu X, Wang Y, et al. Global, regional, and national burden of gallbladder and biliary diseases from 1990 to 2021 and forecasted trends by 2040. *Liver International*. 2025;45(5):e70103. PMID: 40287816 DOI: 10.1111/liv.70103
- Ashkbari A, Isapanah Amlashi F, Besharat S, Mofidi M, Amirani T, Fazel A, et al. Primary biliary tract cancers in Golestan, Iran: 13-year experience of Golestan population-based cancer registry. *Arch Iran Med*. 2023;26(9):504-9. PMID: 38310406 DOI: 10.34172/aim.2023.76
- Geramizadeh B, Kashkooe A. Incidental gallbladder adenocarcinoma in cholecystectomy specimens; a single-center experience and review of the literature. *Middle East J Dig Dis*. 2018;10(4):249-53. PMID: 31049173 DOI: 10.15171/mejdd.2018.118
- Ouyang G, Liu Q, Wu Y, Liu Z, Lu W, Li S, 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(13):2238-50. PMID: 33748947 DOI: 10.1002/cncr.33476
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335-51. PMID: 10649300 DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z
- Lei S, Huang G, Li X, Xi P, Yao Z, Lin X. Global burden trends, and inequalities of gallbladder and biliary tract cancer 1990-2021: a decomposition and age-period-cohort analysis. *Liver Int*. 2025;45(2):e16199. PMID: 39742398 DOI: 10.1111/liv.16199
- Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021;397(10272):428-44. PMID: 33516341 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00153-7
- van der Geest LG, van der Mark M, Verheij J, Farina Sarasqueta A, de Vos-Geelen J, Besselink MG, et al. Increased incidence, survival and registration quality of primary hepato-pancreato-biliary cancers in the Netherlands Cancer Registry. *Int J Cancer*. 2026;158(5):1237-49. PMID: 40938326 DOI: 10.1002/ijc.70145
- Angelini M, Teglia F, Astolfi L, Casolari G, Boffetta P. Decrease in cancer diagnosis during covid-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2023;38(1):31-8. PMID: 36593334 DOI: 10.1007/s10654-022-00946-6
- Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, Chen L-T, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evidence*. 2022;1(8):EVID02200015. PMID: 38319896 DOI: 10.1056/evidoa2200015
- Vogel A, Ducreux M, Committee EG. ESMO clinical practice guideline interim update on the management of biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2025;10(1):104003. PMID: 39864891 DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.104003
- Holliday EB, Allen PK, Elhalawani H, Abdel-Rahman O. Treatment at a high-volume centre is associated with improved survival among patients with non-metastatic hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2018;38(4):665-75.

- [PMID: 28853231](#) [DOI: 10.1111/liv.13561](#)
22. Piovani D, Nikolopoulos GK, Aghemo A, Lleo A, Alqahtani SA, Hassan C, et al. Environmental risk factors for gallbladder cancer: field-wide systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(9):1500-13. [PMID: 39370088](#) [DOI: 10.1016/j.cgh.2024.07.046](#)
23. Rustagi T, Dasanu CA. Risk Factors for Gallbladder Cancer and Cholangiocarcinoma: Similarities, Differences and Updates. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(2):137-47. [PMID: 21597894](#) [DOI: 10.1007/s12029-011-9284-y](#)
24. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba II, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin*. 2001;51(6):349-64. [PMID: 11760569](#) [DOI: 10.3322/canjclin.51.6.349](#)
25. Mehrjoo Z, Fattahi Z, Beheshtian M, Mohseni M, Poustchi H, Ardalani F, et al. Distinct genetic variation and heterogeneity of the Iranian population. *PLoS Genet*. 2019;15(9):e1008385. [PMID: 31550250](#) [DOI: 10.1371/journal.pgen.1008385](#)