

Safra Kesesi Karsinomları

Dr. Sema Arıcı¹, Dr. Handan Aker¹

ÖZET

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 1982 - Aralık 1995 yılları arasında primer safra kesesi karsinomu tanısı alan 15 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların ortalama yaşı, erkek/kadın oranı, safra taşları ile birlikteliği, lokalizasyonu, histolojik tipi, evresi, damar ve perinöral invazyonu araştırıldı. Ayrıca safra keselerinin tümöral olmayan alanlarındaki histopatolojik değişiklikler tesbit edildi.

Çalışmamız safra kesesi karsinomlarının safra taşıyla yaşlı kadınlarda sık görüldüğünü, histolojik tipte birlikte histolojik evrelemenin de önemini ortaya koydu.

Anahtar Kelimeler: safra kesesi, karsinom, evre ve prognoz.

GİRİŞ

Safra kesesi karsinomları ilk kez 1771 yılında Stoll tarafından tanımlanmıştır^(1,2). Biller sisteminde 1'inci sıklıkta, gastrointestinal sistemde ise 5'inci sıklıkta görülen malign tümördür⁽³⁻⁶⁾. Otopsi serilerine dayanan çalışmalarda ise görülme insidansı %0.25-%2.67'dir^(3,5,7-9) kadınlarda ve ileri yaşlarda daha fazla görülür^(3,6,8,10-12). Genellikle kolesistektomi materyellerinde tesadüfen rastlanır^(1,3,13). Etyolojisinde taş, enfeksiyonlar sorumlu tutulmakla birlikte nedeni kesin olarak bilinmemektedir^(1,3,10,12,14,15).

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Ocak 1982 - Aralık 1995 yılları arasında incelenen toplam 1537 kolesistektomi materyalinde tanı konulan 15 safra kesesi karsinomu klinik ve histopatolojik özellikleri ile yeniden değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1982 - Aralık 1995 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilen 1537 kolesistektomi materyali arasında saptanan 15 safra kesesi karsinomu olgusu yaş, cins, klinik ve histopatolojik özellikleri ile yeniden incelendi.

Olgulara ait klinik ve makroskopik özellikler patoloji raporlarından elde edildi. Her olgunun hematoxilen-eozin boyalı preperatları ışık mikroskopunda değerlendirildikten sonra seçilen uygun preperatlara ait bloklardan yeni kesitler ve alcian blue pH

GALL BLADDER CARCINOMA

Fifteen patients with the diagnosis of primary gall bladder carcinoma seen at the Department of Pathology, Medical School of Cumhuriyet University between January 1982 and December 1995 were retrospectively reviewed. We compared the mean age, male to female ratio, rate of cooccurrence of gall bladder stones, site, histologic type, stage, vascular and perineural invasion. We also determined the histopathologic changes of noncancerous portions of the gall bladder.

Our study revealed that the gallbladder carcinomas were the most common in old female with pre-existing cholelithiasis and the importance of the histologic types as well as the histologic stages.

Key Words: Gallbladder, carcinoma, stage and prognosis

1.0 ve pH 2.5 ve orcein Alcian blue boyaları yapılarak yeniden değerlendirildi.

Tümörlerin makroskopik yorumunda polipoid ya da diffüz oluşları esas alındı^(3,10). Patoloji raporlarından elde edilen bilgilerin ışığında kese duvarını kalınlaştıran lezyon varlığında diffüz, lümene doğru uzanan kitle tanımıyla polipoid tümörler olarak kabul edildi. Bazı olgularda safra kesesi parçalanmış olarak gönderildiğinden makroskopik değerlendirme yapılmadı.

Tümörlerin histopatolojik tiplendirilmesi WHO sınıflandırmasına göre yapıldı⁽¹⁶⁾. Buna göre malign safra kesesi tümörleri adenokarsinom yanısıra papiller, intestinal tip, müsinöz, berak hücreli, taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlarla, adenoskuamöz, skuamöz, küçük hücreli ve andiferansiye karsinomlar olarak sınıflandırıldı. Ayrıca adenokarsinomlar diferansiyasyon derecelerine göre de iyi, orta ve az olmak üzere üç grade üzerinden değerlendirildi.

Histolojik evrelemede 4 grup esas alındı (7). Buna göre tümör sadece mukozada ise evre I, müsküler tabakada ise evre II, subserozada ise evre III, serozada ise evre IV olarak değerlendirildi. Ayrıca vasküler ve perinöral invazyon varlığı belirlendi. Tümöre komşu alanlardaki epitel değişiklikleri araştırıldı.

BULGULAR

On dört yıllık süre içerisinde incelenen 1537 kolesistektomi

¹ Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

materyali arasında 15 (%0.9) safra kesesi karsinomu tanısı almış olgunun yaş, cins, klinik ön tanı, taş varlığı, lokalizasyon, makroskopik ve mikroskopik tipleri ve histolojik evrelemesi Tablo I'de gösterilmiştir.

Olguların 10'u kadın (%67), 5'i (%33) erkek idi. En genç hasta 35, en yaşlı hasta 75 yaşında, kadın hastaların yaş ortalaması 56.3 (35-70), erkek hastaların yaş ortalaması 65.4 (47-75), yaşı bilinen olguların yaş ortalaması ise 59.5 olarak belirlendi.

Hastalarda karın ağrısı, sarılık, bulantı, kusma, iştahsızlık ve kilo kaybı semptomları mevcut olup, 11'inde taş öyküsü vardı. Hastalardan 9'u kronik taşlı kolesistit, 1'i akut kolesistit, 2'si tıkanma ikteri, 3'ü kesede kitle ön tanısı ile ameliyat edilmişti. Taşlı kolesistit nedeniyle ameliyata alınan hastalardan birinde ameliyat sırasında kitle saptanmıştır.

Makroskopik İnceleme: Preoperatif olarak maligniteden şüphelenilmeyen ancak operasyon sırasında tümör saptanan üç olgunun safra keseleri tüm olarak çıkarılmadığı için düzensiz parçalar gönderilmiş olup lokalizasyonları belirlenemmiştir. Kesenin bütünlüğü korunan diğer olgulardan dokuzunda 0.1-6 cm arasında değişen diffüz duvar kalınlığı, üçünde polipoid gelişim bildirilmiştir. Olgulardan dördü fundusta, biri korpusta lokalize idi. Bunlardan fundusta gelişenlerin üçü duvar kalınlığı yanı sıra lümene doğru polipoid gelişim oluşturmakta, dördüncüsü ise 0.5 cm'yi bulan diffüz duvar kalınlığı göstermekte idi. Korpusta lokalize olan bir tümörde ise 6 cm'ye varan duvar kalınlığı tesbit edildi. Sonuç olarak makroskopik tümör yorumu 15 olgunun ancak üç polipoid gelişim gösterenlerinde yapılabilmış diğer dokuz olgu diffüz gelişimi, üç olguya ise parçalı gönderilmesi nedeniyle kesin tanı ancak mikroskopik olarak verilebilmiştir.

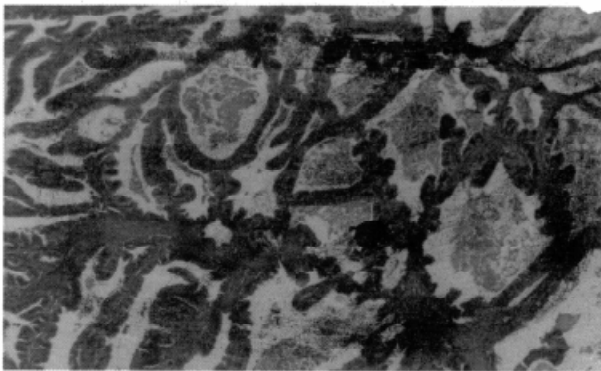
Mikroskopik inceleme: Olguların histolojik tipleri, en derin tümöral invazyon alanı, damar ve sinir invazyonları Tablo I'de

gösterildi. Serimizde birinci sıklıkla (%67) 10 olgu ile adenokarsinom tesbit edildi. Bunların 2'si iyi, 7'si orta, 1'i az diferansiye idi. İkinci sıklıkta (%20) 3 olgu ile papiller karsinom yer alıyordu (Resim 1). Papiller gelişim gösteren olgulardan birinde fundusta lokalize 3x2 cm boyutlarında, yüzeyinde papiller yapıları seçilen tümörde değişik büyüklükte kistik yapılar, bu yapılar da lümene doğru uzanan tomurcuklanmalar dikkati çekti (Resim 2). Bu özellikler ile papiller kistadenokarsinom tanısı verildi. Serimizdeki taşlı yüzük hücreli bir karsinom olgusunda (%6.6) gerek adenoid yapılarda gerekse stromada dağınık olarak taşlı yüzük hücreleri hakim idi (Resim 3). Diğer bir olgu da (%6.6) hücre keratinizasyonu ve glob korne yapılarının varlığı ile iyi diferansiye yassı hücreli karsinom olarak değerlendirildi (Resim 4). Histolojik evrelendirmeye göre olguların 2'si (%13.3) evre II'de (musküler tabakada), 13'ü (%86.7) evre IV'de (serozada) sınırlı idi. Ayrıca 13'ünde damar, 9'unda perinöral invazyon saptandı. Tümöre komşu alanlardaki epitel değişikliklikleri dikkate alındığında üç olguda intestinal metaplazi, üç olguda epitelial hiperplazi dikkati çekti (Resim 5).

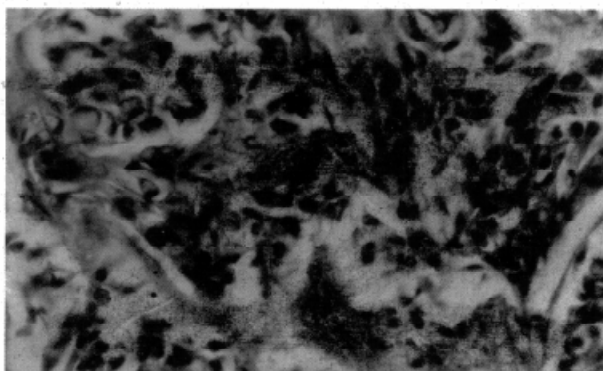
Retrospektif nitelikteki bu araştırmada komşu organ invazyonu ve metastazların varlığı hakkında klinik bilgi yetersizliği nedeniyle değerlendirme yapılamadı.

TARTIŞMA

Safra kesesi karsinomları gelişen tekniklere rağmen preoperatif doğru tanısı %10'dan daha az orana sahip ve prognozu oldukça kötü olan malign tümörlerdir⁽⁷⁾. insidansı dünyanın değişik yerlerinde hatta aynı ülkede etnik gruplar arasında bile farklılık göstermektedir^(3, 4, 8, 10, 14, 15). Amerika'da beyaz veya zencilere kıyasla Amerikan yerlilerinde, Güney Amerika'da ise Şili, Meksika ve Bolivya'da ve Japonya'da daha sık rastlanmaktadır. Japon



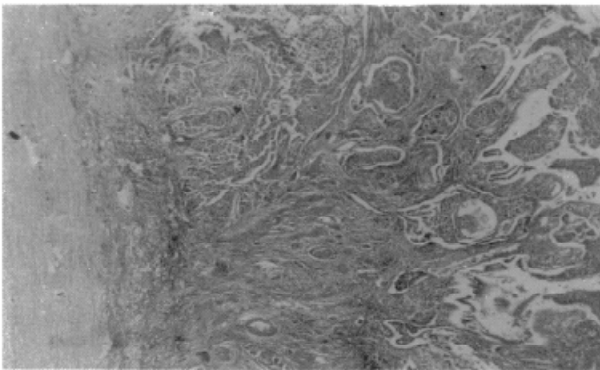
Resim 1 : Fibrovasküler stromaya sahip papiller yapılar içeren papiller karsinom(HEX10)



Resim 2 : Stromada dağınık olarak yer alan taşlı yüzük hücreleri ile karakterli taşlı yüzük hücreli karsinom(HE, X100)

No	Prot.No	Yaş	Cins	Klin.Ön Tanı	Taş	Lok.	Makr.	Mikr.	Evre	Dİ	Sl
1	1759/84	68	E	T.İkteri	-	?	Diffüz	YHCa	S	+	+
2	2271/87	65	K	T.Kolesistit ?	+	?	Diffüz	AdenoCa Orta	S	+	+
3	3054/87	35	K	T.Kolesistit	+	?	Parça.	AdenoCa.Orta	S	+	-
4	3236/88	47	E	T.Kolesistit	+	?	Parça.	Taşlı Y.H.Ca	S	+	+
5	1228/88	75	E	Ca?	+	Fundus	Polipo	AdenoCa.Orta	S	+	-
6	2271/88	70	E	T.İkteri	-	?	Diffüz	Pap. AdenoCa	S	+	+
7	453/90	67	E	T.Kolesistit	+	Korpus	Diffüz	AdenoCa.Orta	S	+	+
8	2009/92	57	K	T.Kolesistit	+	Fundus	Polipo	Pap. AdenoCa	S	+	-
9	678/93	43	K	Ca?	+	Fundus	Diffüz	AdenoCa.İyi	S	+	+
10	2831/93	48	K	Kolesistit	-	?	Parça.	AdenoCa.Orta	S	+	+
11	3792/93	67	K	T.Kolesistit	+	Fundus	Polipo	Pap.kistadenoCa	M	-	-
12	849/94	60	K	T.kolesistit	+	?	Diffüz	AdenoCa.İyi	M	-	-
13	4997/94	70	K	T.Kolesistit	+	?	Diffüz	AdenoCa.Orta	S	+	+
14	5188/94	62	K	Ca?	-	?	Diffüz	AdenoCa.Az	S	+	-
15	3656/95	?	K	T.Kolesistit	+	?	Diffüz	AdenoCa.Orta	S	+	+

Tablo 1 : Olguların klinikopatolojik özellikleri (? bilinmiyor, S: seroza, M: müküler tabaka, Dİ: damar invazyonu, Sl: sinir invazyonu)



Resim 3 : Hücre keratinizasyonu ve glob-korne yapıları ile karakterli yassı hücreli karsinom(HE,X10)



Resim 4 : Karsinoma komşu alanda intestinal metaplazi(HE,X50)

erkeklerinde en yüksek mortaliteye sahip malign tümördür^(3, 4, 8, 10, 11, 14, 15).

Kolesistektomi materyallerinde karsinom insidensi değişik serilerin araştırmalarında en düşük %0.3 en yüksek %2.8 olarak tesbit edilmiştir^(1, 5, 6, 9, 12, 13, 15). Amerika'da on yıllık sürede bildirilen birçok serinin değerlendirilmesinde toplam 34.242 ameliyat materyali içerisinde saptanan 48 safra kesesi karsinomunun görülme oranı %1.41 olarak saptanmıştır⁽¹²⁾. Çalışmamızda anabilim dalımıza Ocak 1982 - Aralık 1995 yılları arasında gelen 1537 kolesistektomi materyali içerisinde karsinom görülme oranı %0.97 olarak tesbit edildi. Yurdumuzda yapılan araştırmalara göre, 1975-1986 yıllarını kapsayan bir çalışma %0.89⁽⁵⁾, beş yıllık bir başka seride ise %1.07⁽⁶⁾ olarak bildirilmiştir. Bu farklılık cerrahi materyele ve hastenelerin bölgesel selektifliğine bağlanabilir.

Safra kesesi karsinomları her iki cinstede de ileri yaşlarda ortaya çıkan ancak kadınlarda daha sık rastlanan malign tümörlerdir. Ortalama görülme yaşı 50'nin üzerindedir^(3, 8, 9, 10-12, 15). Literatürde bildirilen en genç hasta 13 yaşında bir kız çocuğudur⁽¹²⁾. Serimizde en genç hasta 35, en yaşlı hasta ise 75 yaşında olup, yaş ortalaması 59.5'dir. Olgularımızda kadınlarda görülme oranı %67'dir. Kadın erkek oranı 2:1'dir. Diğer serilerde 2.6:1, 4:1, 4:1 olarak saptanmıştır^(3, 9, 10, 12). Bu oranların düşük oluşu serimizdeki sayıların düşük oluşuna bağlanabilir.

Klinik semptomlar serimizde de saptadığımız gibi genel olarak akut ya da kronik kolesistit bulguları olup, sarılık, sağ üst kadranda ağrısı, kilo kaybı, bulantı, kusma, iştahsızlık benzer oranlarda bildirilmekle beraber en sık rastlanan semptom sağ üst kadranda ağrısı idi.

Safra kesesi karsinomlarında taş birlikteliği değişik serilerde değişik oranlarda bildirilmekte, bu oranlar %50-100 arasında dağılım göstermektedir^(3, 5, 7, 9, 10, 13, 15). Olgularımızda taş varlığı %73.3'dür. Karsinomla birlikte taşın görülmesi oldukça yüksek oranda olmasına rağmen, taşlı keselerde karsinom gelişme insidansı %1-3 arasında değişmektedir^(3, 8). Deneysel çalışmalarda kobayların safra keselerine değişik yabancı cisimler tatbik etmek suretiyle karsinom oluşturulmuştur^(5, 12). Karsinomların kolesistitle birlikteliği nedeniyle etyolojide enfeksiyonların da rol alabileceği düşünülmektedir^(1, 5, 9, 12). Olgularımızın hepsinde kolesisti bulguları, çoğunda taş birlikteliği tesbit edildi. Safra kesesi karsinom oranının düşük oluşunu da taşla bağlı klinik belirtiler nedeniyle yapılan kolesistektomilerin karsinom gelişimine fırsat veremeyişine bağlayabiliriz.

Adjuvan oral safra asidi tedavisi ile kombine olarak

ekstrakorporeal oluşturulan şok dalgaları ile litotripsinin kullanımı yanısıra kontakt dissolüsyon tedavileri son yıllarda oldukça ilgi çekmiştir⁽¹⁷⁾. Ancak kesenin bırakılması ile ilişkisi olduğu düşünülen karsinomların gelişmesine zemin hazırladığından cerrahi yöntemin seçilmesi tavsiye edilmektedir⁽¹⁸⁾. Keseyi koruyucu tekniklerle safra taşlarının alındığı olgularda karsinom gelişimini takip etmek gereklidir^(13, 18). Nitekim son yıllarda güney batı Amerika'da taşlı kolesistit ön tanısı ile yapılan kolesistektomi operasyonlarının artışı nedeniyle safra kesesi karsinom insidansında düşüş olduğu belirtilmektedir⁽¹⁵⁾.

Tümörler genellikle makroskopik olarak polipoid (%30) ve infiltratif tip (%70) olmak üzere gelişim göstermektedir^(2, 3, 10). Birçok asemptomatik safra kesesi karsinomları küçük boyuttadır. Bu gibi tümörler kronik kolesistitten çoğu kez ayırt edilemez, kesin tanı mikroskopik olarak konur. Serimizde, kesenin tamamıyla çıkarıldığı 12 olgudan 9'u diffüz (%75), 3'ü polipoid (%25) gelişim göstermekte idi.

Tümörler %60 fundus, %30 korpus, %10 boyun lokalizasyonludur^(3, 4, 7, 10). Serimiz retrospektif çalışmaya dayandığından ancak lokalizasyonunu saptayabildiğimiz beş olgunun 4'ü fundus biri korpusta yer almakta idi.

Safra kesesi karsinomları içerisinde saf adenokarsinomlar en sık (%75-90) görülen tümörlerdir. Bunların da yarısı iyi diferansiyedir. Papiller karsinomlar %4-20, müsinöz karsinomlar %4-7, taşlı yüzük hücreli tümörler %3'lük orana sahiptir. Diğer histolojik tiplerden yassı hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, ve diğer nadir tipler yaklaşık %16 oranında izlenmektedir^(3, 11, 12, 15). Olgularımız içerisinde 10 olgu (%67) ile adenokarsinomlar birinci sırayı aldı. Bunu üç olgu (%20) ile papiller karsinom, birer olgu (%6.6) ile taşlı yüzük hücreli karsinomla yassı hücreli karsinom takip etti.

Safra kesesi karsinomlarında diğer pek çok tümörde olduğu gibi evre ile prognoz arasında ilişki vardır^(2, 4, 8, 10, 15). Literatürde değişik evreleme kriterleri bulunmaktadır. Bunlardan bir kısmında çevre ve uzak organ metastazlarını da kapsamaktadır. Ancak serimizdeki bilgiler patoloji raporlarından elde edildiğinden Kimura ve arkadaşlarının çalışmasında öngörülen histolojik evreleme esas alınmıştır. Buna göre tümöral invazyonun mukoza, müsküler tabaka, subseroza veya serozal olduğu belirtilmektedir. Bu çalışmada safra kesesinin müskülaris mukozasının olmaması nedeniyle tümörün subserozaya daha çabuk ulaştığı, asemptomatik olguların yarısından fazlasının da subseroza invazyonlu olduğuna dikkat çekilmektedir. Ayrıca mukozal ve müsküler invazyon gösteren olguların lenf bezi metastazlarının az olmasına karşın subserozal tutulum gösteren olgularda

metastaz riskinin arttığı ileri sürülmüştür⁽⁷⁾. Serimizde 2(%13.3) olgu müsküler tabakaya sınırlı iken, 13 olgu (%86.6) serozal invazyon göstermekte idi. Bu histolojik evrelemenin her ne kadar olgu sayımızın az olması ve klinik bilgi noksanlığı bulunmasına rağmen, müsküler tabakada sınırlı iki olgunun ikisinde damar ve sinir invazyonu bulunmamasına karşın, serozal invazyon gösteren on üç olgunun on üçünün damar, dokuzunun da perinöral invazyon göstermesi, bu bilgiler ışığında müsküler tabakada sınırlı olan olguların prognozunun iyi olabileceğine işaret edebilir.

Safra kesesi karsinomlarının intestinal metaplazi, displazi ve karsinoma in situ evrelerini takiben geliştiği ileri sürülmektedir^(3,10,11,14). İmmünohistokimyasal ve özellikle mûsin tiplerine yönelik histoşimik araştırmalarla prekürsör lezyonların özellikleri araştırmaya henüz açıktır. Bunlardan CEA'nin normal epitelde sadece apikal yüzde, displazi ve karsinomlarda sitoplazma ve lümende yoğun pozitiflik gösterdiği tesbit edilmiştir⁽¹⁰⁾. Johnson ve arkadaşlarının safra kesesi karsinomlarında asit mukopolisakkarit içeriğinin prognostik

önemine yönelik çalışmalarında Alcian blue pH 1.0 ile düşük asit içerikli tümörlerin daha kötü prognoza sahip oldukları ileri sürülmüştür⁽¹⁹⁾. Çalışmamızda asit ve nötral mûsin ile sulfo ve sialomûsin göstermeye yönelik özel boyalarla gerek tümörde gerekse çevre dokuda odaksal tarzda, hücre apikalinde çizgisel boyanmadan intrastoplazmik yoğunluk gösterecek şekilde değişken oranlarda asit mûsin ile sialomûsin içeriği gösterildi. Ancak özellikle Alcian blue ph 1.0 ile yapılan boyanmaların da daha hafif olduğu dikkati çekti. Olgularımızın üçünde karsinoma komşuluk eden mukozada intestinal metaplazi dikkati çekmele beraber çevre değişiklikleri yansıtacak nitelikteki örneklemeleri yeterli olmadığı inancındayız.

Sonuç olarak safra kesesi karsinomlarının erken dönemde tanınması ve histolojik evrelerinin yapılmasının hastaların prognozu açısından önemi ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle özellikle taşlı kolesistit tanısı almış olguların prekürsör lezyonların varlığı dikkate alınarak çok sayıda kesitlerinin incelenmesi, ayrıca karsinom olgularında mutlaka histolojik evrelemenin yapılması gerekliliğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Perpetuo CM, Voldivieso M, Hellbrun L, Nelson R, Connor T, Bodey G. Natural history, study of gallbladder cancer: A review of 36 years experience at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *Cancer* 1978; 42: 330-5
2. Uğraş S. Safra kesesi karsinomları (35 vakaya ait gözlemler), VII Ulusal Kongre kitabı, Cilt I, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1989; 68-71.
3. Saul S. Gallbladder and extrahepatic biliary tree. in Sternberg S. Editors, *Diagnostic Surgical Pathology*, Volume II, New York; Raven Press, 1994; 1581-1600.
4. Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the gallbladder. A clinicopathology of 103 patients and a newly proposed staging. *Cancer* 1988; 62: 1425-32.
5. Ökten T, Patıroğlu T, Balkanlı S. Safra kesesi ve koledok kanserleri. *Erciyes Üniversitesi Tıp fakültesi Dergisi*. 1986; 8: 285-95.
6. Hengirmen S, Terzi C., Cete M, Seçkin S, Kutsal V. Safra kesesi kanseri: 40 olguluk bir seri. *Patoloji Bülteni* 1994; 11(2): 26-9.
7. Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Morioka Y. Clinicopathologic study of asymptomatic gallbladder carcinoma found at autopsy. *Cancer* 1989; 64: 98-103.
8. Henson DE, Saavedra JA, Corle D. Carcinoma of the gallbladder, histologic types, stage of disease, grade and survival rates, *Cancer* 1992; 70: 1493-7.
9. Donaldson LA, Busuttil A. A clinicopathological review of 68 carcinomas of the gallbladder. *Br. J. Surg.* 1975; 62: 26-32.
10. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 7 th ed (Vol I). St.Louis: The C.V. Mosby Company. 1989; 737-53.
11. Dawlign G, Kelly J. The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1986; 58: 1702-8.
12. Strauch G, Providence RJ. Primary carcinoma of the gallbladder. *Surgery* 1960; 47: 368-83.
13. Bergdahl L. Gallbladder carcinoma first diagnosed at microscopic examination of gallbladders removed for presumed benign disease. *Ann Surg.* 1979; 191: 19-22.
14. Saavedra JA, Vazquez A, Ortiz HC, Goepfert RH. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer* 1980, 45: 919-27.
15. Carriaga M, Henson D. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer* 1995; 75: 171-90.
16. Saavedra JA, Henson DA, Sobin L. The WHO histological classification of tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. *Cancer* 1992; 70: 410-4
17. Marshall J.. Current options in gallstone management. *Postgraduate Medicine* 1994; 95(5).
18. So B, Gibney R, Scudamore C. Carcinoma of the gallbladder: A risk associated with gallbladder-preserving treatments for choelithiasis. *Radiology* 1990; 174: 127-30.
19. Johnson L, Lavin P, Dayal Y, Geller S, Doos W, Cooper H, et al gallbladder adenocarcinoma : prognostic significance of tumor acid mucopolysaccharide content. *Journal of Surgical Oncology* 1986; 33: 243-5.