

T2 병기의 담낭암에서 간외담도절제를 해야 하는가?

영남대학교병원 외과

여경준 · 최종우 · 이동식 · 김홍진

Should the Extrahepatic Bile Duct be Resected for T2 Gallbladder Cancer?

Kyung-jun Yeu, M.D., Jong-woo Choi, M.D., Dong-sik Lee, M.D., Hong-jin Kim, M.D.

Department of Surgery, Yeungnam University Medical Center, Daegu, Korea

Purpose: The prognosis of advanced gallbladder cancer remains unfortunate. Yet, the prognostic factors and the efficacy of extrahepatic bile duct resection remain unclear. The adequacy for extrahepatic bile duct resection for T2 gallbladder cancer, according to the characteristics of either the clinicopathological factors or the prognostic factors, was evaluated.

Methods: One hundred and one patients with gallbladder cancer underwent surgical resection at Yeungnam University Medical Center (YUMC) between January 2001 and July 2008. A retrospective analysis was conducted on 26 patients with pathologic stage T2.

Results: 7 of the 26 patients with T2 disease (26.9%) had lymph node metastasis. Of the 7 patients with lymph node metastasis, 3 patients underwent radical cholecystectomy (RC), and 4 patients underwent radical cholecystectomy combined with extrahepatic bile duct resection (RC+BDR). The 1-year and 3-year survival rate of patients that underwent RC was 66.7% and 0% and patients that underwent RC+BDR was 50.0% and 0%, respectively ($P=0.433$). Even with microscopic vascular invasion or perineural invasion, RC+BDR did not provide any survival advantage compared with RC in T2 gallbladder cancer. Prognostic factors for patients with T2 gallbladder cancer was total bilirubin level, lymph node metastasis, differentiation of tumor, microscopic vascular invasion and perineural invasion.

Conclusion: For patients with T2 gallbladder cancer, RC is recommended, even with the presence of lymph node metastasis, microvascular invasion or perineural invasion. Resection of the extrahepatic bile duct is indicated for patients with T2 gallbladder cancer with involvement of the cystic duct or invasion of the hepatoduodenal ligament. (J Korean Surg Soc 2009;77:113-119)

Key Words: Gallbladder cancer, Prognostic factors, Extrahepatic bile duct resection, Radical cholecystectomy
중심 단어: 담낭암, 예후 인자, 간외담도절제, 확대담낭절제술

서 론

담낭암은 담도계 악성종양 중에서는 가장 흔하게 발생하

책임저자: 김홍진, 대구시 남구 대명5동 317-1
☎ 705-717, 영남대학교병원 외과
Tel: 053-620-3585, Fax: 053-620-1213
Email: HJK@med.yu.ac.kr

접수일 : 2009년 1월 30일, 게재승인일 : 2009년 5월 4일

고, 소화기계 암종 중에서는 5번째로 흔하게 발생하나,(1) 암을 의심할 만한 특이한 증상이 없어서 조기 진단이 어렵고,(2) 진단이 내려진 경우에도 대부분이 진행된 상태에서 진단되어 수술시 근치적인 수술이 불가능한 경우가 많아 예후가 불량하다.(3) 그러나 최근에는 영상 진단 기술이 발달해 조기 진단과 담낭암에 대한 광범위한 수술의 적극적인 시행으로 담낭암의 치료성적이 많이 향상되었다.(4,5) 또한 담낭암의 침윤 정도가 장기 생존율에 중요한 예후인자

로 알려져 있으며, T병기에 따라서 수술적 치료방법이 달라질 수 있다.(5,6) 특히 T2 병기 이상의 담낭암 환자에서 약 50%가 주위 림프절 전이를 보이나,(7,8) 담도의 직접 침윤이 없는 경우 확대담낭절제술에서 간외담도의 동반절제를 해야 할지는 불분명하다. 이에 저자들은 T2 병기 담낭암의 예후인자와 확대수술에서 간외담도에 대한 동반절제가 생존율에 미치는 영향에 대해 연구하였다.

방 법

1) 대상 및 방법

2001년 1월부터 2008년 6월까지 영남대학교병원 외과에서 원발성 담낭암으로 수술을 받은 101명의 환자 중에서 조직학적으로 T2 병기로 진단받은 28명의 환자를 대상으로 하였고, 이들 중 간첩십이지장절제술을 시행 받은 2명은 제외시켰다. 의무기록과 병원 전산화 시스템을 통하여 환자의 성별, 나이, 검사 소견, 술전 진단명, 병변의 침윤 정도, 병변의 위치, 조직 분화도, 현미경적 혈관 침윤, 신경주위 침윤, 림프절 전이 여부 및 수술방법을 후향적으로 조사하였다. 수술방법은 확대담낭절제술(RC)과 간외담도절제를 동반한 확대담낭절제술(RC+BDR)로 분류하였고 확대담낭절제술은 브리즈번 2000 용어 규정에 따라 간의 4b분절과 5분절의 절제술과 함께 간십이지장인대 부위의 림프절 광청술을 시행하였다. 그리고 담낭암의 병기판정은 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 6판을 이용하였고, T2 병기는 병변의 침윤이 담낭의 근육주위 결체조직을 침윤한 것으로 정의하였다.

2) 통계분석

통계는 SPSS 12.0 for windows를 사용하였고, 단변량 분석은 chi-square test 및 Wilcoxon's signed rank test를 이용하였으며, 전체 생존율은 Kaplan-Meier법을 사용하여 log rank 법으로 검정하였다. 유의수준 0.05 미만인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1) 연령과 성별에 따른 전체 생존율

대상 환자의 연령은 50세로부터 75세까지로 평균(±표준편차) 연령은 64.0세(±7.4)였고, 65세 미만군은 14명(53.8%), 65세 이상군은 12명(46.2%)으로 전체 생존율에 대한 통계

Table 1. Comparison of survival according to clinical characteristics

	No. of patients	1-year survival (%)	3-year survival (%)	P-value
Age				0.294
< 65	14 (53.8%)	92.3	92.3	
≥ 65	12 (46.2%)	88.9	64.8	
Sex				0.396
Male	14 (53.8%)	92.9	92.9	
Female	12 (46.2%)	90.9	69.3	

학적 유의성이 없었다(P=0.294). 환자의 성비는 남자 14명(53.8%), 여자 12명(46.2%)이었으며, 남자에서 전체 생존율이 더 높은 것으로 보였으나 전체 생존율은 통계학적 유의성은 없었다(P=0.396)(Table 1).

2) 검사 소견 및 술전 진단에 따른 전체 생존율

26명의 환자 중 17명(65.4%)에서 진단 당시 담석이 동반되지 않았고 9명(34.6%)에서 담석이 동반되었으나 전체 생존율에 있어서 통계학적 유의성은 없었다(P=0.637). 술전에 담낭암으로 진단된 경우가 13명(50.0%)이었고 담석증 5명(19.2%), 용종 4명(15.4%), 기타 진단이 4명(15.4%)이었다. 술전 담낭암으로 진단된 경우 1년 전체 생존율이 91.7%, 3년 전체 생존율이 73.3%로 술전 진단이 담석증, 용종 및 기타 진단된 경우에 비해 낮았으나 통계학적 의미는 없었다(P=0.839). 술전 총 빌리루빈 수치가 정상치(1.2 mg/dl 이하)보다 높은 환자는 5명(19.2%)이었고 이들의 1년 전체 생존율과 3년 전체 생존율은 각각 68.6%, 22.9%로 정상치의 경우와 비교했을 때 전체 생존율에 있어서 더 낮았다(P<0.001). 21명의 환자에서 술전 CA19-9 농도를 측정하였으며 정상치(37 U/ml 이하)보다 증가된 경우가 4명(19.0%)이었고 1년 전체 생존율과 3년 전체 생존율은 각각 100%, 0%였다. 그리고 술전 CA19-9 농도가 정상인 경우가 17명(81.0%)이었고 이들의 1년 전체 생존율과 3년 전체 생존율은 각각 87.4%, 87.4%로 술전 CA19-9 농도가 증가된 경우가 술전 CA19-9 농도가 정상인 경우에 비해 전체 생존율이 낮아 보였으나 통계학적 유의성은 없었다(P=0.274)(Table 2).

3) 조직학적 소견에 따른 전체 생존율

26명의 환자 모두에서 조직학적 검사상 절제연에 암세포가 발견되지 않았고 담낭관으로의 이행이나 십이지장인대에 침윤을 보이지 않았다.

Table 2. Comparison of survival according to laboratory findings

	No. of patients	1-year survival (%)	3-year survival (%)	Median survival (month)	P-value
Gallstone					0.637
Absent	17 (65.4%)	92.3	79.1		
Present	9 (34.6%)	88.9	76.2		
Preoperative diagnosis					0.839
Cancer	13 (50.0%)	91.7	73.3		
Stone	5 (19.2%)	100	75.0		
Polyp	4 (15.4%)	100	100		
Others	4 (14.3%)	75.0	75.0		
Total bilirubin (mg/dl)					<0.001
≤1.2	21 (80.8%)	100	100		
>1.2	5 (19.2%)	68.6	22.9	24	
CA19-9 (U/ml)					0.274
≤37	17 (81.0%)	87.4	87.4		
>37	4 (19.0%)	100	0	34	

Table 3. Comparison of survival according to pathologic findings

	No. of patients	1-year survival (%)	3-year survival (%)	Median survival (month)	P-value
Lymph node					<0.001
Negative	19 (73.1%)	100	100		
Positive	7 (26.9%)	55.6	0	24	
Differentiation					<0.001
Well	19 (73.1%)	100	100		
Moderate & poorly	7 (26.9%)	68.6	22.9	24	
Tumor location					0.879
Fundus	5 (20.8%)	80.0	60.0		
Body	8 (33.3%)	100	80.0		
Neck	1 (4.2%)	100	100		
Fundus & body	9 (37.5%)	88.9	88.9		
Fundus, body & neck	1 (4.2%)	100	100		
VI*					0.005
Negative	17 (68.0%)	100	92.3		
Positive	8 (32.0%)	57.1	28.6	34	
PI [†]					<0.001
Negative	20 (80.0%)	100	90.0		
Positive	5 (20.0%)	40.0	0	11	

*VI = microscopic vascular invasion; [†]PI = perineural invasion.

7명(26.9%)에서 림프절 전이가 있었고 1년 전체 생존율이 55.6%, 3년 전체 생존율이 0%를 보여 림프절 전이가 없는 환자(1년 전체 생존율 100%, 3년 전체 생존율 100%)에 비해 전체 생존율이 낮았다($P<0.001$). 종양의 분화도는 고분화암이 19명(73.1%)으로 가장 많은 비중을 차지하였고 중등도 분화암 및 저분화암은 7명(26.9%)으로 고분화암의 1년, 3년 전체 생존율은 모두 100%였으며 중등도 분화암 및 저

분화암의 1년, 3년 전체 생존율은 각각 68.6%, 22.9%로 고분화암이 중등도 분화암 및 저분화암보다 예후가 좋았다($P<0.001$). 그리고 종양의 위치는 전체 생존율에 대한 통계학적 유의성은 보이지 않았다($P=0.879$). 현미경적 혈관 침윤이 양성인 환자군은 8명(32.0%)이었고 음성인 환자군에 비해 1년, 3년 전체 생존율이 낮았다($P=0.005$). 또한 신경주위 침윤이 양성인 환자군은 5명(20.0%)으로 음성인 환자군에

비해 전체 생존율이 낮았다($P < 0.001$)(Table 3).

4) 수술방법에 따른 전체 생존율

RC를 받은 환자는 11명(42.3%)이었고, RC+BDR을 받은

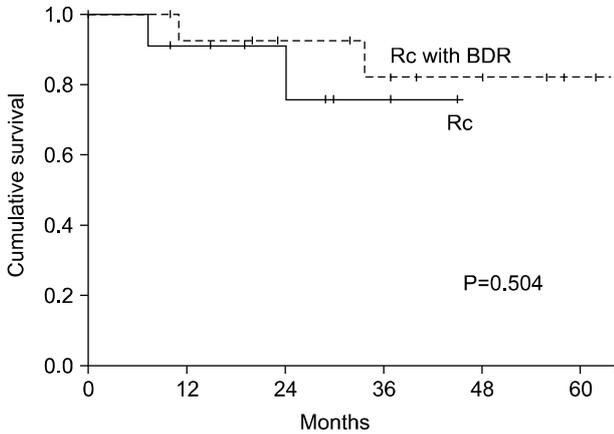


Fig. 1. Cumulative survival in patients with T2 gallbladder cancer according to operative procedure.

환자는 15명(57.7%)이었으며, 이들 환자 중 1명은 RC를 시행 받은 후 관찰 기간 중 수술 후 10개월째에 교통사고로 사망하였고, 1명은 RC+BDR을 시행 받은 후 8일째에 간부전으로 사망하였다.

RC를 시행 받은 모든 환자의 1년 전체 생존율은 90.9%, 3년 전체 생존율은 75.8%로 RC+BDR을 받은 모든 환자(1년 전체 생존율 92.3%, 3년 전체 생존율 82.1%)와 비교했을 때 전체 생존율에 대한 통계학적 유의성은 보이지 않았다($P=0.504$)(Fig. 1).

환자의 나이, 성별, 술전 총 빌리루빈 수치, 술전 CA19-9 수치 그리고 종양의 분화도에 따른 각각의 수술방법은 전체 생존율에 차이를 보이지 않았다. 림프절 전이가 없는 19명의 환자 중 8명(42.1%)은 RC를 시행 받았고 나머지 11명(57.9%)은 RC+BDR을 시행 받았으며 림프절 전이가 있는 7명의 환자 중 3명(42.9%)은 RC를 시행 받았고 나머지 4명(57.1%)은 RC+BDR을 시행 받았다. 림프절 전이가 없는 경우 RC를 시행 받은 환자군과 RC+BDR을 시행 받은 환자

Table 4. Comparison of survival according to operative procedure

	RC				RC+BDR				P-value
	No. of patients	1Y* (%)	3Y* (%)	MS [†] (month)	No. of patients	1Y* (%)	3Y* (%)	MS [†] (month)	
Age									
< 65	5	80.0	80.0		9	100	100		0.206
≥ 65	6	100	75.0		6	80.0	60.0		0.743
Sex									
Male	7	85.7	85.7		7	100	100		0.317
Female	4	100	66.7		8	85.7	71.4		0.833
Total bilirubin (mg/dl)									
≤ 1.2	9	88.9	88.9		12	90.0	90.0		0.801
> 1.2	2	100	0	24	3	100	50.0	34	0.083
CA19-9 (U/ml)									
≤ 37	7	85.7	85.7		10	90.0	90.0		0.651
> 37	1	100	—		3	100	0	34	—
Lymph node									
Negative	8	100	100		11	100	100		—
Positive	3	66.7	0	24	4	50.0	0	11	0.433
Differentiation									
Well	6	100	100		13	100	100		—
Moderate & Poorly	5	80.0	40.0	24	2	50.0	0	11	0.615
VI [‡]									
Negative	7	100	80.0		10	100	100		0.206
Positive	4	75.0	75.0		4	50.0	0	11	0.633
PI [§]									
Negative	8	100	100		12	100	87.5		0.617
Positive	3	66.7	0	24	2	0	0	11	0.886

*Y = year survival; †MS = median survival; ‡VI = microscopic vascular invasion; §PI = perineural invasion.

군 모두에서 1년, 3년 전체 생존율은 100%를 보였다. 그리고 림프절 전이가 있는 경우에는 RC를 시행 받은 경우 1년 전체 생존율이 66.7%, 3년 전체 생존율이 0%를 보였으며, RC+BDR을 시행받은 경우 1년 전체 생존율이 50.0%, 3년 전체 생존율이 0%로 림프절 전이 유무에 따른 전체 생존율의 차이는 보였으나 수술방법에 따른 전체 생존율의 차이는 보이지 않았다($P=0.433$). 또한 현미경적 혈관 침윤이 있는 환자군과 신경주위 침윤이 있는 환자군에서 RC를 시행 받은 환자군과 RC+BDR을 시행 받은 환자군 간의 전체 생존율도 통계학적 유의성은 보이지 않았다($P=0.633$, $P=0.886$) (Table 4).

고 찰

담낭암은 1777년 Stoll에 의해 처음으로 소개된 비교적 드문 질환이지만 담도계 악성종양 중에서는 가장 흔하게 발생하고,⁽⁹⁾ 소화기계 암종 중에서는 5번째로 흔하게 발생하며,⁽¹⁾ 모든 병기에 대한 5년 전체 생존율은 약 5% 정도로 예후가 매우 불량하다.⁽¹⁰⁻¹³⁾

하지만 T2 병기의 담낭암에 대해 RC를 시행했을 때 5년 전체 생존율은 61~85%까지 보고되었다.^(10,14-16) 본 연구에서도 림프절 전이와 수술방법에 무관하게 전체 T2 병기 환자의 5년 전체 생존율은 65.7%로 기존 문헌들에서의 보고와 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

술전 황달이 있는 환자들의 경우 절제 불가능한 경우가 많고 간절제 후 주요합병증이 더 잘 발생하며 황달이 나타난 환자의 대부분은 담도 절제가 필요하였으며, 수술 후 합병증도 증가한다고 하였다.^(10,17) 본 연구에서도 술전 총

빌리루빈 수치가 1.2 mg/dl 이하인 환자군의 3년 전체 생존율은 100%였고, 1.2 mg/dl 초과인 환자군의 3년 전체 생존율은 22.9%로 총 빌리루빈 수치가 높은 경우 전체 생존율이 낮았다($P<0.001$).

술전 CA19-9 농도가 담낭암 환자에서 증가되어 있는 경우가 많으나, 담낭암의 예후를 예측할 수 있는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.^(18,19) 본 연구에서 술전 CA19-9 농도가 증가되어 있는 환자군의 1년 전체 생존율과 3년 전체 생존율은 각각 100%, 0%로 CA19-9 농도가 낮은 군(1년 전체 생존율 87.4%, 3년 전체 생존율 87.4%)과 비교했을 때 전체 생존율에 있어서 차이는 없었다($P=0.274$).

Bartlett 등⁽¹⁰⁾과 Tsukada 등⁽¹⁶⁾은 T2 병기의 담낭암에서 림프절 전이가 46~48%에서 보인다고 하였고, 현미경적 혈관침윤 및 신경주위 침윤 또한 매우 높은 발생률을 보인다고 하였다.^(6,20,21) 본 연구에서 림프절 전이는 7명(26.9%)에서 보여 기존 보고된 문헌에서 보다 낮은 빈도를 보였고, 현미경적 혈관침윤과 신경주위 침윤은 각각 8명(32.0%), 5명(20.0%)에서 보였다. 그리고 림프절 전이가 있는 환자군의 1년 전체 생존율과 3년 전체 생존율은 각각 55.6%, 0%를 보여 림프절 전이가 없는 환자군(100%, 100%)에 비해 예후가 매우 불량하였다($P<0.001$). 또한 현미경적 혈관침윤이 있는 환자군의 1년 전체 생존율은 57.1%, 3년 전체 생존율은 28.6%로 현미경적 혈관침윤이 없는 환자군(1년 전체 생존율 100%, 3년 전체 생존율 92.3%)에 비해 전체 생존율이 낮았으며($P=0.005$), 신경주위 침윤이 있는 환자군의 1년 전체 생존율과 3년 전체 생존율은 각각 40.0%, 0%로 신경주위 침윤이 없는 환자군(1년 전체 생존율 100%, 3년 전체 생존율 90.0%)에 비해 전체 생존율이 낮았다($P<0.001$).

진행성 담낭암의 확대 수술에서 간외담도절제의 의의는 아직 불명확하나,^(7,10,20,22) 대부분의 보고서에서 T2 이상의 병변에 대해서는 최소한 확대담낭절제술을 시행해야 한다고 주장하고 있다.⁽²³⁻²⁶⁾ 하지만 확대담낭절제술의 범위에 있어서 Kosuge 등⁽²²⁾과 Muratore 등⁽⁵⁾은 간외담도의 동반절제는 장기 생존율에 영향을 미치지 않는다고 주장한 반면 Shimada 등⁽⁷⁾과 Shimizu 등⁽²⁷⁾은 간외담도 주위의 림프절로 쉽게 진행해 가는 담낭암의 진행 형태에 기초를 두고 확대담낭절제술시 간외담도절제를 반드시 고려해야 한다는 주장도 있다. 또한 Suzuki 등⁽²⁸⁾은 확대담낭절제술시 담낭암이 담낭의 기저부 혹은 체부에 위치하는 경우 간외담도를 보존하고 담낭의 경부에 위치하는 경우에는 간외담도를 동반절제하는 것을 제안했다. 본 연구에서는 2명의 환

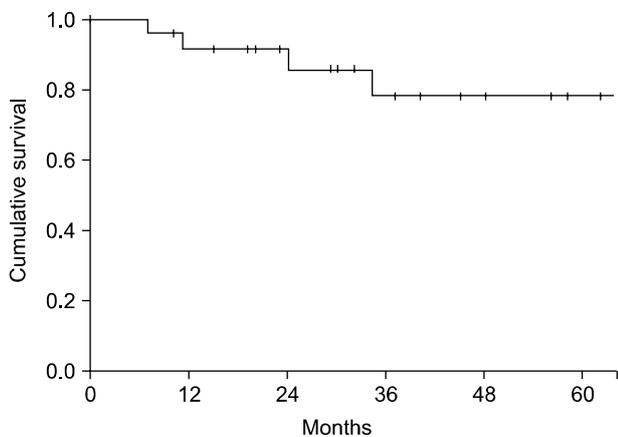


Fig. 2. Cumulative survival in patients with T2 gallbladder cancer.

자에서만 담낭암이 담낭의 경부에 위치하였으며 이들은 모두 RC+BDR을 시행 받았다.

RC와 RC+BDR을 시행 받은 두 환자군을 비교해보면 림프절 전이가 있는 T2 (T2N1M0) 환자 7명 중 RC를 시행 받은 3명의 환자의 1년 전체 생존율은 66.7%, 3년 전체 생존율은 0%로 RC+BDR을 시행 받은 4명의 환자(1년 전체 생존율 50.0%, 3년 전체 생존율 0%)와 비교했을 때 전체 생존율은 차이가 없었다(P=0.433). 그리고 현미경적 혈관 침윤이 있는 8명의 환자 중 RC를 시행 받은 4명의 1년 전체 생존율은 75.0%, 3년 전체 생존율은 75.0%로 RC+BDR을 시행 받은 4명의 환자(1년 전체 생존율 50.0%, 3년 전체 생존율 0%)와 비교했을 때 전체 생존율은 차이가 없었다(P=0.633). 또한 신경주위 침윤이 있는 5명의 환자 중 RC를 시행 받은 환자 3명과 RC+BDR을 시행 받은 환자 2명의 전체 생존율도 통계학적 유의성이 없었다(P=0.886). 따라서 T2 병기의 담낭암에서 간외담도절제는 담낭관으로 이행되거나 십이지장인대를 침윤한 경우를 제외하고 간외담도절제를 동반하지 않은 확대담낭절제술이 적절할 것으로 판단된다. 하지만 간외담도를 동반절제함으로써 간십이지장인대 부위의 림프절 광청술을 용이하게 할 수 있으므로 간외담도를 동반절제하지 않고 림프절을 충분히 광청할 수 있다면 간외담도의 동반절제는 환자의 생존율에 기여하지 못할 것으로 판단된다. 본 연구에서는 비교 대상이 적고 후향적으로 평가한 제한점이 있어 앞으로 대규모의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

T2 병기 담낭암에서 예후 인자로는 술전 총 빌리루빈 수치, 림프절 전이 유무, 종양의 분화도, 현미경적 혈관 침윤 그리고 신경주위 침윤이고 수술적 치료는 담낭암이 담낭관으로 이행되거나 십이지장인대를 침윤한 경우를 제외하고 간외담도절제를 동반하지 않은 확대담낭절제술이 적절할 것으로 판단된다.

REFERENCES

- 1) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56:106-30.
- 2) Baxter I, Garden OJ. Surgical palliation of carcinoma of the gallbladder. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1572-7.
- 3) Lim SB, Kim KH, Kim SW, Yoon YB, Park YH. A clinical study of prognostic factors in gallbladder cancer. *J Korean Surg Soc* 1998;55:120-31.
- 4) Lee HS, Kim KS, Choi JS, Lee SH, Lee WJ, Kim BR. Gallbladder carcinoma diagnosed after laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;6:73-9.
- 5) Muratore A, Polastri R, Capussotti L. Radical surgery for gallbladder cancer: current options. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:438-43.
- 6) Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, Nishihara K, Takashima M, Kawakami K, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1997;84:200-4.
- 7) Shimada H, Endo I, Togo S, Nakano A, Izumi T, Nakagawara G. The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. *Cancer* 1997;79:892-9.
- 8) Tsukada K, Kurosaki I, Uchida K, Shirai Y, Oohashi Y, Yokoyama N, et al. Lymph node spread from carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1997;80:661-7.
- 9) Goetze T, Paolucci V. Does laparoscopy worsen the prognosis for incidental gallbladder cancer? *Surg Endosc* 2006;20:286-93.
- 10) Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996;224:639-46.
- 11) Chan CP, Chang HC, Chen YL, Yang LH, Chen ST, Kuo SJ, et al. A 10-year experience of unsuspected gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg* 2003;88:175-9.
- 12) Chijiwa K, Tanaka M. Carcinoma of the gallbladder: an appraisal of surgical resection. *Surgery* 1994;115:751-6.
- 13) Cubertafond P, Gainant A, Cucchiari G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder. Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1994;219:275-80.
- 14) Benoist S, Panis Y, Fagniez PL. Long-term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. French University Association for Surgical Research. *Am J Surg* 1998;175:118-22.
- 15) Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000;232:557-69.
- 16) Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, Uchida K, Shirai Y, Muto T, et al. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996;120:816-21.
- 17) Oertli D, Herzog U, Tondelli P. Primary carcinoma of the gallbladder: operative experience during a 16 year period. *Eur J Surg* 1993;159:415-20.
- 18) Ono T, Komatsu M, Hoshino T, Ishii T, Fujii T, Oshima S, et al. Alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9-producing gallbladder cancer. *J Gastroenterol* 1996;31:742-6.
- 19) Strom BL, Maislin G, West SL, Atkinson B, Herlyn M, Saul

- S, et al. Serum CEA and CA 19-9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *Int J Cancer* 1990; 5:821-4.
- 20) Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, Noshiro H, Nagai E, Yamaguchi K, et al. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg* 2001;192:600-7.
- 21) Yildirim E, Celen O, Gulben K, Berberoglu U. The surgical management of incidental gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:45-52.
- 22) Kosuge T, Sano K, Shimada K, Yamamoto J, Yamasaki S, Makuuchi M. Should the bile duct be preserved or removed in radical surgery for gallbladder cancer? *Hepatogastroenterology* 1999;46:2133-7.
- 23) Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Radical surgery for gallbladder carcinoma. Long-term results. *Ann Surg* 1992;216:565-8.
- 24) Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992;215:326-31.
- 25) Kim KS, Lee WJ, Kim HG, Chi HS, Kim BR. Gallbladder cancer incidentally discovered after a laparoscopic cholecystectomy. *J Korean Surg Soc* 1998;54:1024-31.
- 26) Box JC, Edge SB. Laparoscopic cholecystectomy and unsuspected gallbladder carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:327-31.
- 27) Shimizu Y, Ohtsuka M, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Togawa A, et al. Should the extrahepatic bile duct be resected for locally advanced gallbladder cancer? *Surgery* 2004;136:1012-7.
- 28) Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K, Inaba K, Ota S, Azuma M, et al. Appraisal of surgical treatment for pT2 gallbladder carcinomas. *World J Surg* 2004;28:160-5.