

무증상 담석에서 이형성 및 악성 종양 발생의 예방을 위한 담낭 절제술의 유용성 검토

고려대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실*

정성주 · 김재선 · 홍승권 · 주문경 · 이범재 · 김지훈 · 연종은 · 박종재 · 변관수 · 박영태 · 김완배* · 최상용*

Critical Reappraisal of Cholecystectomy in Patients with Asymptomatic Gallstones for Early Diagnosis and Removal of Dysplasia and Cancer

Sung Joo Jung, M.D., Jae Seon Kim, M.D., Seung Goun Hong, M.D.,
Moon Kyung Joo, M.D., Beom Jae Lee, M.D., Ji Hoon Kim, M.D.,
Jong Eun Yeon, M.D., Jong-Jae Park, M.D., Kwan Soo Byun, M.D.,
Young-Tae Bak, M.D., Wan-Bae Kim, M.D.*, and Sang-Yong Choi, M.D.*

Departments of Internal Medicine and General Surgery*, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: It has been known that chronic trauma and inflammation of gallbladder (GB) mucosa by gallstones (GS) can induce epithelial dysplasia, carcinoma in situ, and invasive cancer. This study was designed to investigate the usefulness of cholecystectomy in patients with asymptomatic GS for the early diagnosis and removal of dysplasia or cancer. **Methods:** From January 2004 to July 2008, the clinical records of 703 cases with GS who underwent cholecystectomy at Korea University Guro Hospital were reviewed, and the prevalence of dysplasia and cancer was analyzed. **Results:** In symptomatic GS (542 cases) group, low grade dysplasia was found in 4 cases (0.74%) and high grade dysplasia in 1 case (0.18%). In asymptomatic GS (161 cases) group, low grade dysplasia was found in 4 cases (2.48%) and cancer in 2 cases (1.24%) ($p=0.012$ vs. symptomatic cases). Dysplasias in symptomatic GS group were not associated with polyps, but dysplasias and cancers in asymptomatic GS group were associated. Patients with asymptomatic GS and polyps were analyzed according to the size of polyps. In those (12 cases) with larger polyps (≥ 1 cm), low grade dysplasia was found in 2 cases and cancer in 2 cases. And in those (12 cases) with smaller polyps (< 1 cm), low grade dysplasia was found in 2 cases. **Conclusions:** Extending indication of prophylactic cholecystectomy in patients with asymptomatic GS without polyp to prevent GB dysplasia or cancer beyond the existing indication does not seem to be justifiable in Korea. However, further studies are needed in patients with asymptomatic GS and polyp of any size. (**Korean J Gastroenterol 2010;55:52-57**)

Key Words: Asymptomatic gallstone; Gallbladder cancer

접수: 2009년 1월 23일, 승인: 2009년 11월 6일
연락처: 김재선, 152-703, 서울시 구로구 구로동길 97번지
고려대학교 구로병원 소화기내과
Tel: (02) 2626-3002, Fax: (02) 837-1966
E-mail: kimjs@kumc.or.kr

Correspondence to: Jae Seon Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 97, Gurodong-gil, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea
Tel: +82-2-2626-3002, Fax: +82-2-837-1966
E-mail: kimjs@kumc.or.kr

서 론

담석증은 세계적으로 비교적 흔한 질환으로, 최근 지역에 상관없이 증가하고 있어, 산업화된 나라의 경우 전체 인구의 10-20% 정도가 이환되어 있는 질환이다.¹ 담석 환자에서 근본적 치료는 담낭절제술이지만, 수술의 위험도 및 담석증의 자연 경과 등을 고려하여 통증이 있거나 담석과 관련된 담낭염, 담도염, 췌장염 등의 합병증이 있는 경우에만 담낭 절제술을 시행하고 있다. 그리고 우연히 발견되는 무증상 담석증 환자의 경우에는 통증이나 합병증이 생길 경우 담낭 절제술을 시행하는 것이 일반적이며, 예외적으로 석회화된 담낭, 담석의 크기가 3 cm 이상, 1 cm 이상의 용종 동반, 췌담관 합류이상 동반 등 담낭암 발병 위험도가 높을 경우에는 예방적 담낭 절제술을 시행하도록 하고 있다.²

그러나 담석증 환자에서 50-70%를 차지하고 있는 무증상 환자들의 경우 증상 발현율이 낮고 심각한 합병증 빈도도 낮기 때문에 예방적 차원의 담낭절제술을 시행하지 않는 것이 일반적이지만, 담석이 담낭암의 중요한 인자 중 하나로 생각되고 있으며, 특히 최근 수술 후 합병증이 적은 복강경 담낭절제술의 발전은 무증상 담석의 경우에도 예방적 담낭 절제술의 필요성이 대두되고 있다.²

담낭암은 소화기계 종양에서 다섯 번째로 발생하며 전체 소화기계 종양의 3-4%로 종양 중 빈도는 낮지만, 임상증상이 비특이적으로 나타나서 초기에 다른 담도계 양성 질환과의 구별이 어려우며, 진단 시 단지 10-30%만이 수술을 고려할 정도로 초기에 전이가 되어 예후가 매우 불량하다.³ 그래서 담낭암과 관련된 사망을 줄이는 데 있어 조기진단이나 예방이 효과적인 것으로 여겨진다. 그러나 최근 영상 진단의 많은 발전에도 담낭암의 조기진단은 매우 어려운 실정에서 예방이 가장 중요한 것으로 생각한다. 담낭암의 가장 중요한 인자로는 담석과 담낭염을 비롯한 담석에 관련된 질환이다. 비록 이러한 질환들이 위험도를 증가시키는 기전에 대해서 명확히 규명되지 않았으나, 담석이 단독 또는 다른 여러 가지 요인들과 더불어 담낭을 자극하여 상피세포의 과증식, 이형성 및 형질변화를 일으킬 수 있다고 보고하고 있다.⁴

이에 저자들은 무증상 담석으로 담낭절제술을 시행한 환자에서 담낭 점막의 이형성 및 담낭암의 빈도를 조사하여 무증상 담석증에서 예방적 담낭 절제술의 유용성을 알아보고자 이번 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1월부터 2008년 7월까지 고려대학교 구로병원에서 담석으로 담낭 절제술을 시행한 환자들을 대상으로 의무기록을 통하여 후향 분석을 시행하였다.

2. 방법

대상 환자들을 진단 시 증상의 유무에 따라, 등이나 우측 어깨로 방사되는 우상복부나 상복부 동통이 내원 시 있거나 과거에 있었던 경우, 그리고 담낭염, 담도염, 췌장염 등 담석과 관계된 합병증의 과거력이 있고 담석이 존재할 때를 증상군으로, 증상이 없거나 상복부 불편감, 소화불량, 오심 및 우상복부 이외의 통증 등 비특이적인 증상이 있는 경우를 무증상군으로 분류하였다.⁵⁻⁷

나이, 성별, 초진 방문과, 수술 방법 및 방법의 변화, 이형성 및 악성종양의 빈도를 조사하였다.

담낭 절제술 후 담낭의 조직 소견에서 이형성은 저도 이형성과 고도 이형성으로 구분하였다. 조직 소견상 난원형이나 장방형으로 커지고 과염색상을 보이는 핵들이 중층의 규칙적인 배열을 보이며, 핵의 높이가 세포 전체 두께의 반 이하로 관찰되는 경우를 저도 이형성으로, 핵이 원형으로, 핵-세포질 비율이 더 증가되고 작은 핵소체와 염색질의 불규칙한 응집이 관찰되며 핵의 높이가 세포 두께의 반 이상을 넘는 소견이 관찰되는 경우를 고도 이형성으로 진단하였다.⁸

3. 통계분석

통계적 분석은 나이, 성별, 초진 방문과, 수술 방법 및 방법의 변화는 증상의 유무에 따라 교차분석을 시행하였고, 이형성 및 악성종양의 빈도는 비모수 분석인 Kruskal-Wallis test로 시행하였으며, p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 임상 특성

연구 기간동안 담석으로 담낭 절제술을 시행하였던 경우는 703예로서, 증상군은 542예(77.2%), 무증상군은 161예(22.8%)였다. 성별에서는 증상군(남자 272예, 여자 270예)과 무증상군(남자 68예, 여자 93예)에서 유의한 차이는 없었으나, 증상군(51.9±11.4세)이 무증상군(47.9±15.4세)보다 나이가 유의하게 많았다(p<0.001). 수술 방법에 있어서 복강경으로 담낭 절제술을 시행한 비율은 증상군에서 88.0%로 무

Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Gallstones Undergone Cholecystectomy

	Symptomatic group (n=542)	Asymptomatic group (n=161)	p value
Sex (M:F)	272:270	68:93	0.106
Age (yrs)	51.9±11.4	47.9±15.4	<0.001
Method of operation (% of LC)	88.0%	96.3%	0.009
Conversion rate	1.2%	1.1%	0.889
Initial visit (IM:GS)	261:281	78:83	0.510

LC, laparoscopic cholecystectomy; IM, internal medicine; GS, general surgery.

증상군의 96.3%보다 낮았지만($p=0.01$), 수술 도중 복강경수술에서 개복수술로 전환한 비율은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 환자들의 초진과는 증상군의 경우 내과 261예, 외과 281예, 무증상군의 경우 내과 78예, 외과 83예로 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.510$) (Table 1).

무증상군 161예에서 담낭 절제술을 시행한 이유를 살펴보면, 90예(55.9%)는 상복부 불편감, 소화불량, 구역 및 위산 역류 이외의 통증을 포함한 비특이적인 증상으로 수술을 시행하였고, 31예(19.3%)는 환자가 수술을 위해 시행하였으며, 24예(14.9%)는 용종이 동반되어 수술을 시행하였다. 그 외 석회화된 담낭(3예), 3 cm 이상의 담석(2예), 무증상 총담관 결석(3예), 다른 복강 내 수술과 병행 시(4예), 담낭벽 비후(2예)가 있었고, 2예에서는 수술을 하게 된 이유가 불분명하였다. 그리고 증상군 542예의 경우 중 수술 전 검사에서 22예에서 용종이 동반되었다(Table 2).

2. 증상 유무에 따른 이형성 및 악성 종양 동반 빈도

수술 후 담낭의 병리소견에서 이형성 및 악성종양의 빈도를 증상 유무에 따라 비교하였다. 증상군 542예의 경우 저도 이형성 4예, 고도 이형성 1예로 5예(0.92%)에서 이형성이 관찰되었고, 무증상군 161예의 경우 저도 이형성 4예, 악성종양이 2예로 6예(3.73%)에서 이형성이나 악성종양이 관찰되었다. 양 군 간의 비교에서 무증상군에서 이형성 및 악성종양이 의미 있게 많이 관찰되었다($p=0.012$). 무증상군에서 암이 동반되었던 경우 병기는 각각 stage IA (T1b, N0, M0), stage IB (T2, N0, M0)이었다(Table 3).

3. 용종을 동반하지 않았던 경우 증상 유무에 따른 이형성 및 악성종양의 빈도

수술 전 영상 진단에서 용종을 동반한 경우를 제외한 후, 증상 유무에 따른 이형성 및 악성종양의 빈도를 비교하였다. 증상군 542예 중 용종을 동반하였던 경우를 제외한 520예의 경우 저도 이형성 4예, 고도 이형성 1예로 5예(0.96%)에서 이형성이 관찰되었다. 무증상군 161예 중 용종이 동반되었던 경우를 제외한 137예의 경우 이형성이나 악성종양이 관찰되지 않았다. 그러나 양 군 간의 통계학적 유의성은

Table 2. Reasons for Cholecystectomy in Asymptomatic Gallstone Group

Reasons of cholecystectomy	N (%)
Nonspecific symptoms	90 (55.9)
Patient wanted	31 (19.3)
Associated polyp	24 (14.9)
Others*	16 (9.9)
Total	161 (100)

* Calcified gallbladder (3 cases), large stone (≥ 3 cm, 2 cases), asymptomatic common bile duct stone (3 cases), associated with other operation (4 cases), thickened gallbladder wall (2 cases), unknown reason (2 cases).

관찰되지 않았다(Table 4).

4. 용종 크기에 따른 이형성 및 악성종양의 빈도

담낭 절제술 후 담낭의 조직 소견에서 용종 크기에 따른 이형성 및 악성종양으로 진단되었던 예를 조사하였다.

용종을 동반한 증상군 22예의 경우 용종의 크기가 1 cm보다 큰 경우가 4예, 1 cm보다 작았던 경우가 18예였으며, 이형성이나 악성종양은 관찰되지 않았다. 용종을 동반한 무증상군 24예의 경우 용종의 크기가 1 cm보다 큰 경우가 12예, 1 cm보다 작았던 경우가 12예로, 1 cm보다 큰 12예 중 저도 이형성 2예, 담낭암 2예 소견을 보였으며, 1 cm보다 작았던 12예에서는 저도 이형성만 2예 보였었다(Table 5).

고 찰

담낭암은 흔히 진행된 상태에서 진단되고 예후가 매우 나빠서, 담낭암의 위험 인자를 없애거나 줄이는 것이 담낭암과 관련된 사망률을 줄이는 가장 효과적인 방법일 것이다.⁹ 담낭암의 위험인자로 담석, 비만, 다산, 살모넬라나 헬리코박터균의 만성 감염 등이 있는데, 이 중 가장 강력한 위험 인자는 담석으로 알려져 있지만,² 담석과 담낭암과의 관련성에 대해서는 논란이 있는 실정이다.

담낭암 환자의 60-100%에서 담석을 동반하고, 젊은 담낭

Table 3. Prevalence of Dysplasia and Cancer in Symptomatic and Asymptomatic Gallstone Groups

	Symptomatic group (n=542)	Asymptomatic group (n=161)	Total (n=703)	p value
Low grade dysplasia	4	4	8	
High grade dysplasia	1	0	1	
Cancer	0	2	2	
	5 (0.92%)	6 (3.73%)	11 (1.56%)	0.012

Table 4. Prevalence of Dysplasia or Cancer in Symptomatic and Asymptomatic Gallstone Groups after Exclusion of Cases with Polyps

	Symptomatic group (n=520)	Asymptomatic group (n=137)	Total (n=657)	p value
Low grade dysplasia	4	0	4	
High grade dysplasia	1	0	1	
Cancer	0	0	0	
	5 (0.96%)	0 (0.00%)	5 (0.76%)	0.250

Table 5. Prevalence of Dysplasia or Cancer in Symptomatic and Asymptomatic Gallstone Groups with Polyps according to Polyp Size

Polyp size	Symptomatic group (n=22)		Asymptomatic group (n=24)		p value
	≥1 cm (n=4)	<1 cm (n=18)	≥1 cm (n=12)	<1 cm (n=12)	
Low grade dysplasia	0	0	2	2	0.840
High grade dysplasia	0	0	0	0	
Cancer	0	0	2	0	0.084
	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (33.3%)	2 (16.7%)	

암 환자일수록 동반된 담석이 있을 확률이 높고, 담석이 있는 환자들의 담낭암 상대적 발생 위험도가 4.7배 증가하며, 증상이 있는 담석 환자의 고위험군에서 위험도가 더 높은 것으로 보고되고 있다.¹⁰⁻¹² 또한 담석의 존재는 담낭암의 발생 시기를 6년 정도 앞당긴다고 보고하고 있다.¹³ 그러나 담석을 가진 환자의 단지 1.3% 정도의 적은 예에서만 담낭암이 발생하였으며, 특히 무증상 담석 환자를 대상으로 한 연구에서는 더욱 적은 예(0.01% 미만)에서만 담낭암과 관련이 있어, 이는 담낭 절제술의 사망률(0.6%)보다도 낮아 무증상 담석환자에서 담낭암 예방을 위한 예방적 담낭 절제술은 권유되지 않고 있는 실정이다.^{3,14,15} 그렇지만 담낭암의 발생률이 높은 인도 북부, 동유럽, 남아메리카, 아시아 등의 고위험 지역이나 인디언, 동 아시안, 히스패닉 등 고위험 인종 등은 담석증 발생률이 상대적으로 높은 것으로 보고되고 있어, 담낭암 발생률이 높은 지역이나 인종의 경우에는 무증상 담석이라도 담낭암 발생을 줄이기 위한 예방적 담낭절제술의 필요성이 제시되고 있다.¹⁶

현재 무증상 담석증은 예방 목적으로서의 담낭절제술 시

행은 인정받지 못하고 있지만,² 무증상 담석을 장기간 방치 하여도 전혀 문제가 없을 것인가에 대해서는 논란이 있다. 그리고 대상 환자의 연령에 따른 적용이 다를 수 있어, 고령의 경우에는 수술에 따른 위험도가 증가할 수 있어 도움이 되지 않을 수 있지만, 젊은 연령에서 담석이 있는 경우에는 장기간 담석에 의한 자극에 의하여 담낭암 위험도가 증가할 수 있고,¹⁶ 앞으로 담석에 의한 증상이나 합병증이 생길 가능성이 고령의 경우보다 높아 예방적 담낭절제술이 이득을 볼 수 있다.^{2,13} 그리고 최근 수술 기법의 많은 발전, 특히 수술 후 합병증이 낮은 복강경 수술의 도입은 무증상 담석이라고 하여도 내원과 임상치의 판단에 따라 보다 적극적인 치료를 하는 계기가 되고 있다.² 이번 연구에서도 담낭절제술 환자들 중 무증상군이 22.8%로 적지 않음을 보여주고 있으며, 처음 내원과에 따른 차이는 없었지만, 무증상군의 경우 증상군에 비해 젊어, 젊은 연령에서 무증상 담석이 있는 경우 보다 적극적인 담낭절제술이 권유되고 있다. 또한 무증상군에서 수술을 시행한 이유를 보면, 무증상 담석에서 예방적 절제술의 적응증으로 인정받고 있는 용종을 동반한

경우 이외에도, 오랜 기간의 비특이적인 증상을 호소하거나, 환자가 원하는 경우에는 보다 적극적으로 수술이 시행되고 있다.

이번 연구는 담석이 증상과 상관없이 담낭을 자극하여 상피세포의 과증식, 이형성 및 형질변화를 일으킬 수 있다는 이론적 근거를 배경으로 하여,⁴ 무증상 담석 환자에서 수술 후 담낭의 병리 소견을 조사하여 예방적 담낭 절제술의 유용성을 알아보고자 시행하였다. 담석과 관련된 증상이나 합병증이 있었던 증상군의 경우 0.92%에서 이형성이 관찰되었지만, 이형성이 있던 전 예에서 용종이 동반되지 않았다. 반면, 무증상군의 경우에는 3.73%에서 이형성이나 악성종양이 관찰되었고, 이형성이나 악성종양이 동반된 전 예에서 모두 용종과 관련이 있었다. 이러한 결과들은 담석에 의한 만성적인 자극에 의해 이형성을 유발시켰을 가능성이 있음을 시사하고 있다. 그러나 용종을 동반한 경우를 제외한 후에는 증상군의 경우 0.96%에서만 이형성이 관찰되었으며, 무증상군에서는 이형성이나 악성종양이 관찰되지 않았다. 이는 담석을 가진 환자의 단지 1-3% 정도의 적은 예에서만 담낭암이 발생하였으며,^{3,14} 특히 무증상 담석 환자를 대상으로 한 연구에서는 0.01% 미만의 매우 적은 예에서만 담낭암과 관련이 있었다고 한 보고¹⁵들과 비슷하다.

최근 무증상 담석 환자에서 용종이 동반되는 경우에는 상대적으로 담낭암의 위험도가 높으며, 특히 10 mm보다 큰 용종이 동반되었을 때에도 담낭암의 위험도는 37-88% 정도 증가하여,¹⁷ 예방적 담낭절제술을 시행하고 있다. 이번 연구에서도 용종이 동반되었던 무증상군 24예의 경우 동반된 용종 크기가 10 mm 이상인 경우 이형성이나 악성종양이 4예, 10 mm 미만인 12예에서는 이형성만 2예에서 관찰되어, 크기가 10 mm 이상의 경우 암의 동반이 높음을 보여주고 있다. 또한 무증상 담석 환자에서 담낭 용종이 동반되었을 경우에는 용종의 크기가 10 mm 이상인 경우뿐만 아니라 10 mm 이하인 경우에도 이형성이 생길 수 있어, 10 mm 이하의 작은 용종이 동반되는 경우 무증상 담석증이어도 예방적 담낭절제술의 필요성을 제시한 연구들과 비슷하다.¹⁷⁻¹⁹

이번 연구의 제한점으로 첫째, 무증상 담석 환자들 중에서 용종이 동반된 경우 용종의 크기가 10 mm 이상인 경우에는 대부분 수술을 시행하지만, 10 mm 이하인 경우에는 경과 관찰하는 경우도 있어서 대상 환자 선택에서 차이가 있을 가능성이 있다. 둘째, 무증상군에 이미 담낭암의 위험 인자로 알려진, 동반된 담낭 용종의 크기가 1 cm 이상인 담낭 용종을 포함시킴으로써 이형성이나 악성종양의 빈도가 무증상 담석 환자에서 높은 결과를 나타냈다고 볼 수도 있을 것이다.

결론으로 국내의 경우 무증상 담석 환자에서 용종을 동반하지 않은 경우에 담낭의 이형성 및 악성 종양을 예방하기

위한 담낭 절제술을 시행할 필요는 없으나, 용종을 동반한 무증상 담석 환자에서는 용종의 크기에 따라 담낭 절제술을 시행해야 할지에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

요 약

목적: 담석에 의한 담낭 점막의 만성적인 자극과 염증에 의해 점막의 이형성 및 악성 종양이 발생할 수 있음은 이미 알려져 있다. 이번 연구는 무증상 담석 환자에서 이형성 및 악성 종양의 조기진단 및 치료로서 담낭 절제술의 유용성을 알아보고자 시행하였다. **대상 및 방법:** 2004년 1월부터 2008년 7월까지 고려대학교 구로병원에서 담석으로 담낭 절제술을 시행하였던 703예를 대상으로 후향적으로 의무기록을 분석하였고 수술 후 병리조직에서 이형성 및 악성 종양의 빈도를 조사하였다. **결과:** 담석으로 담낭 절제술을 시행하였던 703예 중 증상이 있어 담낭 절제술을 시행하였던 경우는 542예(77.1%), 무증상으로 수술을 시행한 경우는 161예(22.9%)였다. 수술 후 병리조직에서 증상군에서 저도이형성 4예, 고도이형성 1예가 관찰되었다. 무증상군에서는 저도이형성 4예, 악성종양 2예가 관찰되었다($p=0.012$). 증상군에서 이형성은 용종과 연관이 없었고 무증상군에서 이형성이나 악성종양은 용종과 연관이 있었다. 무증상군 161예 중 용종을 동반한 경우에 용종의 크기에 따라 분석하였다. 용종의 크기가 1 cm 이상인 12예 중에서 저도이형성 2예, 악성종양 2예가 관찰되었고, 용종의 크기가 1 cm 미만인 12예 중에서 저도이형성 2예가 관찰되었다. **결론:** 무증상 담석 환자에서 용종을 동반하지 않은 경우에 담낭의 이형성 및 악성 종양을 예방하기 위해 담낭 절제술을 시행할 필요는 없으나, 용종을 동반한 무증상 담석 환자에서는 용종의 크기에 따라 담낭 절제술을 시행해야 할지에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

색인단어: 무증상 담석, 담낭암

참고문헌

1. Menten BB, Akin M, Irkörtücü O, et al. Gastrointestinal quality of life in patients with symptomatic or asymptomatic cholelithiasis before and after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001;15:1267-1272.
2. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci* 2007;52:1313-1325.

3. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003;4:167-176.
4. Albores-Saavedra J, Alcántra-Vazquez A, Cruz-Ortiz H, Herrera-Goepfert R. The precursor lesions of invasive gallbladder carcinoma. Hyperplasia, atypical hyperplasia and carcinoma in situ. *Cancer* 1980;45:919-927.
5. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591-1602.
6. Capocaccia L, Giunchi G, Pocchiari F, et al. Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population. Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). *Am J Epidemiol* 1984;119:796-805.
7. Patiño JF, Quintero GA. Asymptomatic cholelithiasis revisited. *World J Surg* 1998;22:1119-1124.
8. Dowling GP, Kelly JK. The histogenesis of adenocarcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1986;58:1702-1708.
9. Lillemoe KD, Schulick RD, Kennedy AS, Picus J. Cancers of the biliary tree. In: Kelesn DP, ed. *Clinical management in Gastrointestinal Oncology-Principles and Practices*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:645-661.
10. Chandra RK. Nutrition and immunoregulation. Significance for host resistance to tumors and infectious diseases in humans and rodents. *J Nutr* 1992;122:754-757.
11. Dutta U, Garg PK, Kumar R, Tandon RK. Typhoid carriers among patients with gallstones are at increased risk for carcinoma of the gallbladder. *Am J Gastroenterol* 2000;95:784-787.
12. Diehl AK. Gallstone size and the risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983;250:2323-2326.
13. Dutta U, Nagi B, Garg PK, Sinha SK, Singh K, Tandon RK. Patients with gallstones develop gallbladder cancer at an earlier age. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:381-385.
14. Fendrick AM, Gleeson SP, Cabana MD, Schwartz JS. Asymptomatic gallstones revisited. Is there a role for laparoscopic cholecystectomy? *Arch Fam Med* 1993;2:959-968.
15. Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system. Gallstone disease. *BMJ* 2001;322:91-94.
16. Kapoor VK. Cholecystectomy in patients with asymptomatic gallstones to prevent gall bladder cancer--the case against. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:152-154.
17. Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *Am J Surg* 2004;188:186-190.
18. Mainprize KS, Gould SW, Gilbert JM. Surgical management of polypoid lesions of the gallbladder. *Br J Surg* 2000;87:414-417.
19. Terzi C, Sökmen S, Seçkin S, Albayrak L, Uğurlu M. Polypoid lesions of the gallbladder: report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 2000;127:622-627.