

Nepričakovani karcinom žolčnika in postopki pri laparoskopski holecistektomiji

Incidental carcinoma of the gallbladder and proceedings during laparoscopic cholecystectomy

Mark Mušič¹, Marko Sever², Rok Malavašič¹

¹Kirurški oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Slovenija

²Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center Ljubljana

Avtor za dopisovanje (*correspondence to*):

Mark Mušič, dr. med., Kirurški oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto; e- naslov: mark.music@sb-nm.si

Prispelo/Received: 18.1.2006

Izvleček

Izhodišča. Ocenjuje se, da ima okoli 1% vseh holecistektomiranih bolnikov (zaradi kalkuloze žolčnika) okultni karcinom. Zdravljenje je odvisno od stadija tumorja – vloga patologa.

Cilji. Želeli smo osvežiti smernice, ki jih uporabljamo med zdravljenjem bolnikov s karcinomom žolčnika. V ta namen smo pregledali podatke za bolnike, ki so bili operirani pri nas, in rezultate primerjali z rezultati drugih avtorjev.

Bolniki in metode. V zadnjih štirih letih (2001-2004) smo na našem kirurškem oddelku naredili 1437 holecistektomij. Na histološki pregled pošljemo vse odstranjene žolčnike. V tej skupini smo imeli 7 bolnikov s karcinomom žolčnika. Le en nepričakovani karcinom smo ugotovili po laparoskopski holecistektomiji. Štirikrat je bila diagnoza naključnega karcinoma postavljena po klasični operaciji in odstranitvi žolčnika. V preostalih dveh primerih smo enkrat z laparoskopijo ugotovili inoperabilni tumor. Naredili smo biopsijo, ki je diagnozo potrdila. Enkrat pa smo pristopili klasično zaradi sumljivega UZ izvida in anamneze; ugotovili smo razširjeno bolezen z difuznimi zasevki v jetrih.

Rezultat. Preživetje po operaciji in diagnozi bolezni je bilo med 1 in 15 mesecev. Sedaj 85-letna bolnica pa živi že štiri leta po klasični holecistektomiji in odstranitvi kamnov iz glavnega žolčevoda, po kateri je histologija pokazala, da gre za adenokarcinom žolčnika (naključni karcinom stadij S₂ (pT₂) po klasifikaciji AJCC/UICC TNM).

Zaključki. Pri sumljivi anamnezi ali UZ izvidu je priporočljivo določiti tumorske označevalce in opraviti dodatne slikovne preiskave (CT, MR). Boljše preživetje imajo bolniki, pri katerih je diagnoza postavljena pred posegom in so radikalno operirani v prvi operaciji (napoved izida se pri naslednji operaciji poslabša). Holecistektomija kot radikalna operacija zadostuje le pri stadiju S₁ (T_{is}, T₁). Pri laparaskopski operaciji je potrebna atravmatska tehnika in pazljivo prepariranje v ležišču. Pri sumu na karcinom se priporoča uporaba vrečke ali izpiranje mesta preko katerega smo izvlekli žolčnik (citotoksične razstopine), da ne vnesemo karcinomskih celic v trebušno steno.

Ključne besede. Naključni karcinom žolčnika, holecistektomija.

Abstract

Background. An estimated one percent of patients operated on for symptomatic gallstones harbour an occult adenocarcinoma. The therapy for incidental carcinoma is based on histopathological staging, which underscores the key role of pathologists in cancer management.

Aim. In order to amend the diagnostic and therapeutic standards followed, outcomes of patients treated at this Department were compared with the results reported by other authors.

Patients and Methods. In the past four years (2001-2004), 1,437 patients underwent surgery for symptomatic gallstones at this Department. All gallbladders were sent for histopathological examination. Carcinoma of the gallbladder was diagnosed in seven patients. In one case, incidental carcinoma was found after laparoscopic cholecystectomy, and in four, after conventional surgery. In one of the remaining patients an inoperable tumor was discovered during laparoscopy. The diagnosis was confirmed by biopsy. Another patient, in whom carcinoma was suspected on the basis of history and ultrasound examination, had a standard operation, which revealed advanced disease with diffuse liver metastases.

Results. Postoperative survival ranged from 1 to 15 months. An 85-year-old woman was alive at the time of reporting, i.e. at four years after standard cholecystectomy combined with removal of gallstones from the choledochal duct. Postoperative pathohistological examination revealed an occult carcinoma (S_2 (pT_2)) - AJCC/UICC TNM classification).

Conclusions. Whenever gallbladder carcinoma is suspected on the basis of history and ultrasound examination, the patient should have a tumor marker assay and additional diagnostic procedures, such as CT and MR imaging. Better survival is expected in patients in whom the diagnosis has been established preoperatively. Evaluation by cholecystectomy alone suffices for diagnosing Stage S_1 (T_{is} , T_1) lesions. Atraumatic technique and careful gallbladder preparation are of utmost importance for a successful laparoscopic cholecystectomy. In patients with a suspected carcinoma, implantation of tumor cells into the abdominal wall should be prevented by extracting the gallbladder into a plastic bag and by irrigating the trocar site.

Key words. Incidental gallbladder carcinoma, cholecystectomy.

Uvod

Karcinom žolčnika se pojavlja v starejši dobi, pogosteje pri ženskah kot moških (3:1), pet let preživi le 5-10% bolnikov (1,2), 85-90% bolnikov ima tudi žolčne kamne (1-3). Kot poroča Grobmyer, ki je primerjal serijo bolnikov iz začetka prejšnjega stoletja z desetletno serijo ob koncu tisočletja, se je povprečna starost bolnikov povečala iz 56 na 65 let. Še vedno prevladujejo ženske (75%), izvajajo se bolj radikalne operacije, srednje preživetje bolnikov se je povečalo na 10 mesecev (prej 3,6). Glavni simptomi ostajajo bolečina, izguba teže, zlatenica, slabost in tipljiv

tumor. Pri večini bolnikov se bolezen odkrije v napredovalih stadijih ($S_3=20\%$, $S_4=65\%$) (4).

V svetu se danes z laparoskopsko tehniko operira med 80 in 90% simptomatskih žolčnih kamnov. Naključni karcinom žolčnika je vsak karcinom, ki ga odkrijemo bodisi makroskopsko med operacijo (biopsija – zmrzli rez) ali s histopatološkim pregledom odstranjenega žolčnika, pri bolniku, pri katerem s standardnimi predoperativnimi preiskavami in anamnezo nismo sumili na maligno bolezen. Ocenjuje se, da je takih karcinomov med 0,2 in 2,9% (5-9), v povprečju okoli 1%

med holecistektomiranimi bolniki (1,3). Od teh je diagnoza postavljena s patohistološkim pregledom v 27 do 41% (5). Med operacijo pri nesumljivem UZ izvidu in anamnezi prikriti karcinom, ki ne prerašča stene, težko prepoznamo. Poseben problem pa predstavljajo bolniki, ki so operirani v akutni fazi. Od uveljavitve laparoskopske holecistektomije se je delež neodkritih karcinomov žolčnika povečal (3), zato je toliko pomembnejše tudi pravilno ukrepanje pri teh bolnikih (5). Vsak resecirani žolčnik je potrebno vsaj makroskopsko pregledati. Vse žolčnike s sumljivimi spremembami mora pregledati patolog, ki določi stadij tumorja, saj le to omogoča pravilno nadaljnje ukrepanje in strategijo zdravljenja (10) (Tabela 1). Vse več kirurških oddelkov pošilja na pregled vse odstranjene žolčnike.

V strategiji zdravljenja teh bolnikov ostajajo odprta vprašanja, predvsem glede tega, kateri bolniki pridobijo z radikalno ponovno operacijo. Vprašanje pa je tudi, ali laparoskopska operacija ne poslabša prognoze bolnikov s prikritim karcinomom, čeprav na dolgi rok zmanjšuje incidenco. Nekateri avtorji namreč ugotavljajo povečano smrtnost pri bolnikih, pri katerih je med laparoskopsko holecistektomijo raztrgal žolčnik ali le izlil žolč predvsem zaradi zasevkov na mestu troakarjev in po trebušni votlini (11,12).

Petletno preživetje za stadij S₁ je praktično 100% (T_{is}, T₁). Le v stadiju S₁ zadošča holecistektomija kot radikalna operacija. Ostali stadiji zahtevajo razširjene resekcije, paliativne posege ali le simptomatsko zdravljenje (12). Rezultati kemo- in radioterapije so zaenkrat slabi (Sabiston).

Bolniki, metode in rezultati zdravljenja

V zadnjih štirih letih (2001-2004) smo na našem kirurškem oddelku naredili 1437 holecistektomij (77,2% laparaskopsko). V tej skupini smo obravnavali 7 bolnikov s karcinomom žolčnika (na histološki pregled pošljemo vse odstranjene žolčnike). Skupno so bile štiri bolnice in trije bolniki. Povprečna starost teh bolnikov je bila 68 let. Dvakrat je že predoperativno (anamneza, UZ preiskava, tumorski označevalci) obstajal sum na malignom, ki je bil med posegom makroskopsko potrjen (določen je bil stadij bolezni), ter nato histopatološko dokazan. Pet karcinomov je bilo naključno odkritih (0,35%), saj po kliničnem

pregledu, anamnezi in UZ preiskavi nismo ugotovili znakov za maligno bolezen. Dvakrat smo malignom odkrili med posegom, trikrat pa s histopatoloških pregledom po operaciji. Vsi bolniki so imeli žolčne kamne.

Rezultati

Le en nepričakovani karcinom smo ugotovili po laparoskopski holecistektomiji (50-letni bolnik) s histopatološko preiskavo (pT₂ - intramuskularno, mestoma subserozno; prisotna je bila karcinomska limfangioza). Pri bolniku smo naredili CT abdomna, odvzeti so bili tumorski označevalci, vendar preiskave dodatne patologije ali posebnosti niso pokazale. Primer smo predstavili onkologu in jetrnemu kirurgu, ki pa dodatnega zdravljenja nista odredila. Bolnik je bil na 3 mesece kontroliran v gastroenterološki ambulanti. Štirinajst mesecev po operaciji je prišlo na mestu odstranitve žolčnika nad popkom do zasevka, ki smo ga citološko potrdili. Na UZ pregledu so bili že vidni obojestranski jetrni zasevki. Bolnik je po operaciji preživel 15 mesecev.

Štirikrat je bila diagnoza naključnega karcinoma postavljena po klasični operaciji in histopatološki preiskavi žolčnika. 81-letna bolnica je bila operirana klasično zaradi akutnega holecistitisa in hloedoholitaze. Histopatološki pregled odstranjenega žolčnika je pokazal, da je tumor (adenokarcinom) prodril v stromo (pT₂), seroza je bila nedotaknjena. Znakov za razsoj bolezni ni bilo. Po posvetu z onkologom se za dodatno zdravljenje nismo odločili. Bolnica živi štiri leta po operaciji. Pri 67-letnem bolniku, ki je bil pred leti že operiran zaradi poškodbe tankega črevesja, je histopatološki pregled odstranjenega žolčnika pokazal slabo diferenciran karcinom, ki je preraščal celotno steno mestoma do seroze (pT₂), prisoten je bil perinevralni prodor. Bolnik je bil operiran zaradi akutnega zagona kalkuloznega holecistitisa in akutnega pankreatitisa (medoperativno povečan, gangrenski žolčnik). Že mesec dni po operaciji je prišlo do napredovanja bolezni, potrebna je bila ponovna operacija ileotransverzostomija zaradi visokega ileusa, povzročene s tumorsko raščo v predelu ascendentnega kolona ob karcinozi peritoneja. Bolnik je preživel pet mesecev. 58-letno bolnico smo operirali klasično med akutnim zagonom kroničnega kalkuloznega holecistitisa. Med operacijo smo ugotovili

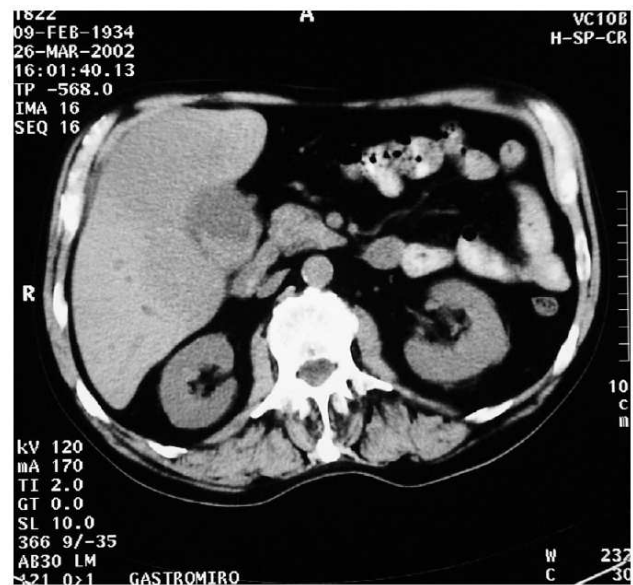
napredovalo bolezen z difuznimi jetrnimi zasevki. Histopatološki pregled je pokazal tumor vrste adenokarcinom. Bolnica je umrla dva meseca po operaciji. Pri 62-letni bolnici z UZ dokazanimi žolčnimi kamni, ki je bila sprejeta z akutnim napadom krčevitih bolečin pod desnim rebrnim lokom, imela je mrzlico, povišani so bili vnetni parametri, je ponovni UZ pregled je pokazal žolčne kamne in zadebeljeno steno žolčnika. Histopatološki pregled zmrzlega reza in nato odstranjenega žolčnika je pokazal tumor (adenokarcinom), ki je preraščal celo steno in vraščal v jetra. Med operacijo je bil ugotovljen tudi infiltrat v hepatoduodenalnem ligamentu. Onkolog dodatnega zdravljenja ni odredil. Bolnica je slaba dva meseca po operaciji zaradi maligne stenoze glavnega žolčevoda (slabo diferenciran karcinom, CA 19-9 > 5000) potrebovala vstavev in kasneje menjavo stenta. Preživela je 7 mesecev. Glede na potek bolezni je verjetno, da je bila že med operacijo pri bolnici prisotna napredovala bolezen (T₄ sprememba).

V dveh primerih je predoperativno obstajal sum na karcinom žolčnika. V primeru 76-letne bolnice je bil sumljiv UZ izvid, močno povišan pa je bil tudi tumorski označevalec CA 19-9. Opravili smo laparoskopijo, s katero smo ugotovili inoperabilni tumor (jetrni zasevki in karcinoma peritoneja), naredili smo biopsijo, s katero smo diagnozo potrdili. Bolnica je umrla mesec dni po operaciji. V primeru 82-letne bolnice smo zaradi sumljivega UZ izvida in anamneze pristopili klasično. Ugotovljeni in histopatološko potrjeni so bili difuzni jetrni zasevki. Histopatološki pregled odstranjenega žolčnika je pokazal tumor (adenokarcinom), ki je preraščal celotno steno, prisoten je bil prodor v limfo in žilje. Po posvetu z onkologom smo se odločili za radioterapijo. Bolnica je med zdravljenjem potrebovala tudi zunanjo drenažo žolča. Preživela je štiri mesece. Podatki o bolnikih z naključnim karcinomom žolčnika so predstavljeni v Tabeli 2.

Razprava

Naključni karcinom žolčnika je vsak karcinom žolčnika odkrit bodisi med operacijo (makroskopsko sumljiva sprememba – zmrzli rez) ali po njej s histopatološko preiskavo, na diagnozo katerega nista kazala niti predoperativni pregled niti standardne preiskave. Hohaus (8) poroča o

sedmih naključnih karcinomih v skupini 1200 bolnikov (0,58%) po holecistektomiji zaradi simptomatskih žolčnih kamnov. Braghetto (9) poroča o 15 naključno odkritih karcinomih v seriji 6500 bolnikov (0,23%). Wysocki (6) je v svoji retrospektivni študiji na 2017 bolnikih po LH ugotovil 6 naključnih karcinomov (0,29%). Pri bolnikih z UZ normalno steno je bila incidenca karcinoma 0,22%, pri bolnikih z UZ zadebeljeno steno 1%, pri bolnikih pri katerih so morali narediti konverzijo zaradi vnetja, pa je bila incidenca blizu 2%. Kraas (3) ugotavlja, da ima rutinski UZ le 45-odstotno občutljivost za odkrivanje raka žolčnika. Dodatna diagnostika (CT abdomna, Holangiografija, tumorski označevalci) povečajo občutljivost na 84%.



Slika 1

CT abdomna, viden je karcinom žolčnika, ki prerašča steno in vrašča v jetra.

Za tumorje stadija S₁ (T_{is}, T₁) zadošča LH, ki pri teh bolnikih zagotavlja zadostno radikalnost in omogoča skoraj 100-odstotno preživetje (1,3,13). Toyonaga (5) v svoji študiji za nesumljive spremembe ugotavlja, da tip operacije (klasična / laparoskopska) kot napovedni dejavnik ne vpliva na preživetje bolnikov, pomembno pa vplivajo mesto, globina prodora tumorja, status bezgavk, histološki tip, prisotnost prodora v limfo ali žilje

ter pozitivni kirurški robovi po operaciji. Če je sprememba že makroskopsko sumljiva, jo potrdimo z odvzemom zmrzlega reza. V primeru, da operacijo izvajamo laparoskopsko, večina avtorjev priporoča preklop v klasično operacijo in poizkus radikalne operacije, saj tako dosežemo najboljše rezultate (9,10,12-14) (Tabela 1).

Pri laparoskopski operaciji je vsekakor potreben atravmatski prijem in pazljivo prepariranje predvsem v ležišču, da ne pride do predrtja. Avtorji ugotavljajo, da se v primerih, ko je prišlo do izlitja žolča, bistveno zmanjša preživetje bolnikov (11,14). Po navedbah nekaterih avtorjev je incidenca zasevkov na mestu troakarjev 14% (11). Ni odvisna od stadija tumorja, vsi bolniki z zasevkom na mestu troakarja so umrli, incidenca po predrtju naraste na 40%, zato Lundberg (12) odsvetuje LH pri sumu na karcinom. Sumljive žolčnike je potrebno položiti v vrečko in previdno izvleči preko trebušne stene. Priporoča se tudi izpiranje mesta izvlečenja preparata s citotoksično raztopino (povidon, jodid) (3,10).

Pri histopatološko naljučno odkritih tumorjih stadija II, III in IVa večina avtorjev priporoča ponovno operacijo in radikalno resekcijo, ki predstavlja resekcijo IVb in V segmenta jeter ter limfadenektomijo in resekcijo žolčevodov glede na stadij tumorja, ki ga določi patolog (3,13-16). Suzuki poroča o petletnem preživetju v 75% po radikalni drugi operacije za bolnike z naključnim karcinomom v pT₂ stadiju in priporoča, da bi bila druga operacija izvedena znotraj dveh mesecev (16). Po drugi strani Toyonaga (5) ugotavlja učinkovitost radikalne druge operacije v pT₂ le za bolnike s pozitivnimi kirurškimi robovi in navaja nekaj raziskav, ki niso uspeli potrditi prednosti ponovne operacije pri teh bolnikih (5). Pri večjih tumorjih je dostikrat potrebna desna hemihepatektomija. Zaradi velikega pomena natančne limfadenektomije se izvaja tudi resekcija skupnega žolčevoda in cefalična duodeno-pankreatikotomija, ki pa sta združeni z večjim številom pooperativnih zapletov in povečano smrtnostjo (13).

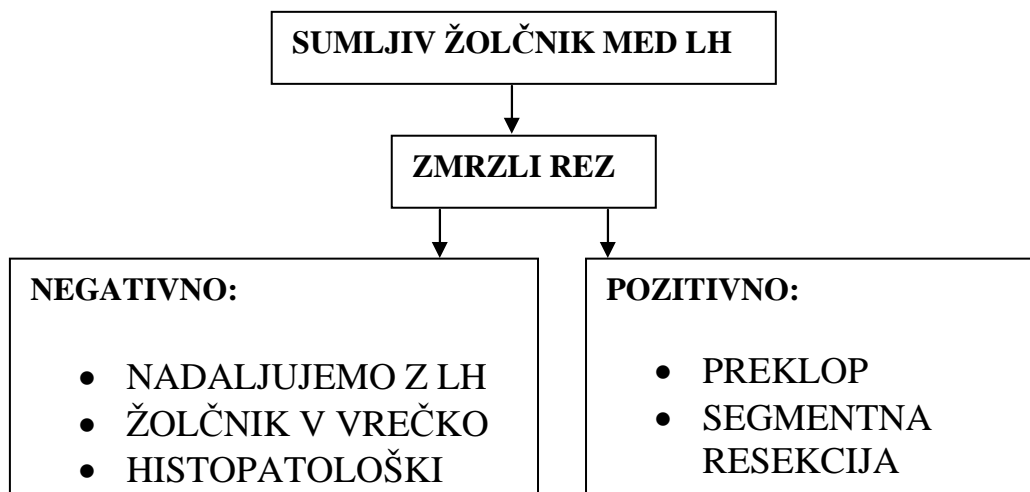
V Tabeli 3 je predstavljena shema zdravljenja najključno odkritega karcinoma žolčnika.

V naši skupini bolnikov je bila diagnoza naključnega karcinoma žolčnika štirikrat postavljena po klasični operaciji, od teh so bili trije bolniki operirani zaradi akutnega zagona bolezni (pri bolnikih, ki so sprejeti z akutnim napadom bolečin, ki trajajo več kot 48 ur, se raje odločamo za klasično operacijo). Pri eni bolnici smo ugotovili napredovalo, neoperabilno bolezen. Pri 62-letni bolnici, pri kateri je tumor vraščal v jetra in je bil prisoten infiltrat v hepatoduodenalnem ligamentu, bi bilo glede na histološki izvid (pT₃) smiselno narediti poizkus radikalne ponovne operacije, vendar je v poteku zdravljenja hitro prišlo do zapornega ikterusa zaradi maligne stenoze skupnega žolčevoda (slabo diferenciran karcinom), ki je bila razrešena endoskopsko z vstavitvijo stenta in histopatološko potrjena. Glede na hiter potek bolezni je verjetno, da je bil histopatološki stadij ocenjen prenizko, predvsem zato, ker ni bil opredeljen infiltrat v hepatoduodenalnem ligamentu. Prav tako pri 67-letnem bolniku, pri katerem je bil histopatološki stadij ocenjen kot pT₂, vendar pa je že prej kot v mesecu dni prišlo do napredovanja bolezni in visokega ileusa zaradi tumorske rašče v predelu ascendentnega kolona ob karcini peritoneja, ki je bila potrjena po drugi operaciji.

Le enkrat smo ugotovili naključni karcinom žolčnika po LH (50-letni bolnik). Med operacijo ni prišlo do predrtja žolčnika, prav tako makroskopsko ni bilo suma na karcinomsko spremembo. Po prejemu histopatološkega izvida, ki je pokazal tumor stadija T₂ s prodorom karcinoma v limfo, smo pri bolniku opravili dodatne slikovne (CT abdomna) in diagnostične preiskave (tumorski označevalci), ki pa so bile v mejah normale. Bolnika smo predstavili onkologu in jetrnemu kirurgu, za dodatno zdravljenje se glede na izvide opravljenih preiskav nista odločila. Bolnika smo redno spremljali. Po 14 mesecih je pri bolniku prišlo do razsoja bolezni. Na mestu troakarja nad popkom smo citološko opredelili zasevek adenokarcinomskega tipa in obojestranske zasevke v jetrih.

Tabela 1

Postopki pri sumljivem žolčniku med laparoskopsko holecistektomijo

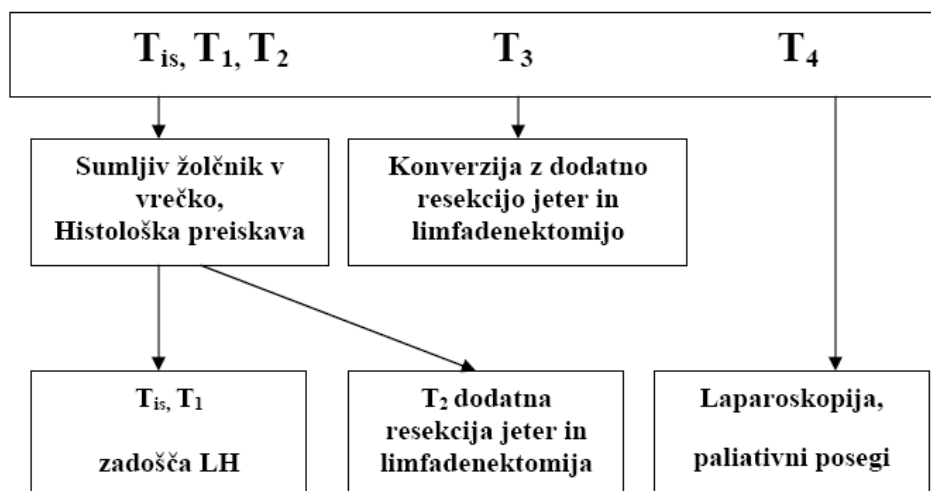
**Tabela 2**

Bolniki z naključnim karcinomom žolčnika.

Starost	Spol	KH/LH	Kamni	Stadij	Preživetje	Tu odkrit
50	M	LH	DA	T2	15 m +	po OP
81	Ž	KH	DA	T2	4 leta	po OP
62	Ž	KH	DA	T3/T4	5 m +	med OP
67	M	KH	DA	T2	7 m +	po OP
58	Ž	KH	DA	S4	2 m +	med OP

Tabela 3

Strategija zdravljenja karcinoma žolčnika, prirejeno po Kraasu.



Zaključki

V naši skupini 1437 bolnikov po holecistektomiji zaradi simptomatskih žolčnih kamnov smo imeli sedem primerov karcinoma žolčnika. Dvakrat smo že predoperativno sumili na maligno bolezen – hujšanje, bolečine, sumljiv UZ izvid, povišani tumorski označevalci (CA 19-9). V petih primerih pa smo imeli naključni karcinom (0,35%). Od teh bolnikov so bili trije odkriti z histopatološkim pregledom, dva pa makroskopsko med operacijo (zmrzli rez). Vsi bolniki so imeli tudi žolčne kamne. Preživetje po operaciji in diagnozi bolezni je bilo pri bolnikih, operiranih s klasično holecistektomijo, skromno, med 2 in 7 mesecev. Sedaj 85-letna bolnica pa živi že četrto leto po operaciji. Bolnik, pri katerem smo po LH naključno odkrili karcinom (pT₂), je preživel 15 mesecev.

Pri naključno histološko odkritem karcinomu je pomembna predvsem vloga patologa, ki mora določiti stadij tumorja, saj zgolj to omogoča pravilno odločitev o nadaljnjem zdravljenju. Vsak odstranjeni žolčnik je potrebno vsaj makroskopsko pregledati, ob sumljivih spremembah pa je potreben histološki pregled. Holecistektomija kot radikalna operacija zadostuje le pri S₁ (T_{is}, T₁) (1,3,5,13,16). V primeru makroskopsko sumljivega izgleda (tumor potrdimo z zmrzlim rezom) avtorji svetujejo preklon in poizkus radikalne operacije (3,9,12,14).

Pri karcinomu, naključno odkritem s histopatološko preiskavo, ni razlik v preživetju med bolniki, ki so bili operirani s klasično ali laparoskopsko tehniko (Toyonaga, ob pravilnem nadaljnjem ukrepanju). Večina avtorjev priporoča radikalno drugo operacijo pri bolnikih s spremembo stadija T₂ (3,14,16). Poročajo o petletnem preživetju 75% po radikalni drugi operaciji za bolnike z naključnim karcinomom v stadiju pT₂ in priporočajo drugo operacijo znotraj dveh mesecev (16). Radikalna druga operacija pri bolnikih v stadiju pT₃ podaljša preživetje (14). Radikalna druga operacija je indicirana tako v S₃ in S_{4a} (3,13). Pri bolnikih v S₂ in S₃ se preživetje bistveno poveča, če so radikalno operirani že v prvi operaciji (pomen natančne predoperativne diagnostike, v primeru sumljive spremembe zmrzli rez in preklon, če se ugotovi maligni proces) (10,13).

Vsekakor naj bi bili prednostno obravnavani

bolniki, ki imajo po UZ izvidu spremenjeno steno žolčnika. Dolge čakalne dobe pri teh bolnikih so lahko usodne. Pri sumljivi anamnezi ali UZ izvidu je priporočljivo določiti tumorske označevalce in opraviti CT abdomna (3,9). Tako lahko predoperativno ocenimo tudi stadij bolezni in bolnikom omogočimo najboljše možno zdravljenje. Predvsem je to pomembno pri bolezni v S₂ in S₃, saj glede na podatke raziskav ti bolniki največ pridobijo z radikalno prvo operacijo. Vsaka naslednja operacija napoved izida poslabša (13).

Literatura

1. Ahrendt SA, Pitt HA. Biliary tract. In: Sabiston Textbook of Surgery. Philadelphia, W. B. Saunders, 2001: 1103-10
2. Štulhofer M. Kirurgija žučnih putova. In: Štulhofer M. Kirurgija probavnog sastava. Zagreb, Medicinska naklada, 1999: 277-81
3. Kraas E, Frauenschuh D, Farke S. Intraoperative Suspicion of Gallbladder Carcinoma in Laparoscopic Surgery: What to Do? Dig Surg 2002; 19: 489-93
4. Grobmyer SR, Lieberman MD, Daly JM. Gallbladder Cancer in the Twentieth Century: Single Institution's Experience. World J Surg 2004; 28: 47-9
5. Toyonaga T, Chijiwa K, Nakano K. Completion Radical Surgery after Cholecystectomy for Accidentally Undiagnosed Gallbladder Carcinoma. World J Surg 2003; 27: 266-71
6. Wysocki A, Bobrzynski A, Krzywon J. laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer. Surg Endosc 1999; 13(9): 899-901
7. Vasile D, Palade R, Tomescu M. Gall bladder carcinoma. Chirurgia (Bucur) 2004; 99(2): 163-9
8. Hohaus T, Hellmich G, Ludwig K. Incidental gallbladder carcinoma-a report of experiences after 1,200 laparoscopic cholecystectomies. Zentralbl Chir 1997; 122(2): 103-7
9. Braghetto I, Bastias J, Csendes A. Gallbladder carcinoma during laparoscopic cholecystectomy: is it associated with bad prognosis? Int Surg 1999; 84(4): 344-9
10. Sever M. Nepričakovani karcinomi žolčnika, Endoscopic Rev 2003;8:37
11. Z'graggen K, Birrer S, Maurer CA. Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. Surgery 1998; 124(5): 831-8

12. Lundberg O, Kristofferrson A. Port site metastases from gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Results of a Swedish survey and review of published reports. *Eur J Surg* 1999; 165(3): 215-22
13. Sojar V, Trotovšek B, Tomažič A. Rak žolčnika. Symposium Biliary Surgery. Zbornik predavanj III. Kongres Združenja kirurgov Slovenije. Maj 2002
14. Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Radical second resection provides survival benefit for patients with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2002; 26(7): 867-71
15. Fong Y, Heffernan N, Blumgart LH. Gallbladder carcinoma discovered during laparoscopic cholecystectomy: aggressive resection is beneficial. *Cancer* 1998; 83(3): 423-7
16. Suzuki S, Yokoi Y, Kurachi K. Appraisal of Surgical Treatment for pT2 Gallbladder Carcinomas. *World J Surg* 2004; 28: 160-5