

## Derleme

# ASEMPTOMATİK SAFRA KESESİ TAŞI OLAN HASTALARDA KOLESİSTEKTOMİ GERÇEKTEN GEREKLİ Mİ?

Mehmet VELİDEDEOĞLU<sup>1</sup>, Bülent KAYA<sup>2</sup>

## ÖZET

Son yıllarda ultrasonografinin çok yaygın kullanımı ile birlikte safra kesesi taşları daha sık tespit edilmeye başlanmıştır. Laparoskopik kolesistektominin altın standart olarak kabul edilmesinden sonra asemptomatik safra kesesi taşlarına yaklaşım tartışılır hale gelmiştir.

Hastalar herhangi bir kılavuza uyulmaksızın ameliyat edilmektedir. Bu hastalarda tedavi seçiminde hasta ve cerrah arasında çok iyi bir kooperasyon kurulmalı, tedavi seçenekleri hastayla tartışılmalıdır. Güncel literatür bilgileri incelendiğinde asemptomatik safra kesesi taşı olan birçok hastanın ülkemizde gereksiz ameliyat edildiği bu durumun sağlık sistemi ve hastalara ciddi yük getirdiği görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** kolelithiasis, asemptomatik kolelithiasis, cerrahi

## Is cholecystectomy is really necessary in patients with asymptomatic cholelithiasis?

### ABSTRACT

Cholelithiasis has become more commonly diagnosed pathology after the wide usage of ultrasonography in last years. The management of asymptomatic cholelithiasis became

an, argued subject after laparoscopic cholecystectomy. The patient are operated without any guideline. There should be perfect correlation in between patient and surgeon. The treatment modalities should be explained. According to current literature, the patients with asymptomatic cholelithiasis are operated unnecessarily in our country. This approach is an important burden for both health system and patient.

**Key words:** cholelithiasis, asymptomatic cholelithiasis, surgery

## Asemptomatik safra kesesi taşları

Son yıllarda ultrasonografinin çok yaygın kullanımı ile birlikte safra kesesi taşları daha sık tespit edilmeye başlanmıştır. Laparoskopiden önceki dönemde açık kolesistektominin belli bir morbidite ve mortalitesi olması nedeniyle asemptomatik safra taşlarına yaklaşım konusunda çok fazla tartışma olmayıp, semptomatik ve komplikasyona yol açmış taşlara kolesistektomi önerilmekteyken<sup>1,2</sup>, laparoskopik kolesistektominin altın standart olarak kabul edilmesinden sonra asemptomatik safra kesesi taşlarına yaklaşım tartışılır hale gelmiştir.

Safra kesesi taşlarının görülme sıklığı yaşla birlikte artış gözlenmektedir. Taş gelişimi için risk oluşturan durumlar belirtilecek olursa; Diabetes mellitus, obezite, kadın cinsiyet,

1. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.b.d

2.Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Şili, Hindistan gibi bölgelerde yaşanması, aile öyküsü, total parenteral nutrisyon, kalori olarak yüksek ve rafine karbonhidrattan zengin diet, lif ve doymamış yağlardan fakir diet, düşük fiziksel aktivite, gebelik ve çok doğum yapma, uzun süre aç kalma ve hızlı kilo verme, alkolik siroz, bariatrik cerrahi, dislipidemi, östrojen tedavisi ya da doğum kontrol hapı kullanımı, intestinal ya da safra kesesinde staz, hiperinsülinizm ve metabolik sendrom ve sistik kanalla koledok arasındaki açının büyük olması şeklinde sıralanabilir<sup>3-10</sup>. Safra kesesi taşı, gelişmiş ülkelerde gastro-intestinal sistemi ilgilendiren hastalıklar için hastaneye yatış gerektiren en sık neden olup sağlık harcamalarında da önemli yer işgal etmektedir. Batı toplumunun %10-20'sinde safra kesesi taşı mevcut olup bunların %50-70'i tanı anında asemptomatiktir<sup>11</sup>. Semptoma neden olmayan ve kolesistit, kolanjit ya da pankreatit gibi komplikasyonlara yol açmayan, USG'de tesadüfen saptanan safra kesesi taşlarına asemptomatik safra kesesi taşları (ASKT) denir. Sıklıkla biliyer kolik olarak nitelendirilen, sağ üst kadranda ya da epigastriyumda hissedilen SKT'na bağlı ağrı, lomber bölgeye ya da sağ skapulaya doğru yayılabilir<sup>12</sup>. Biliyer kolik sistik kanalın bir taş tarafından aralıklı tıkanması nedeniyle olur. Özellikle yemek yedikten sonra ilk 1 saat içerisinde başlayan şiddetli sağ üst kadranda ya da epigastrik bölgede sağ omuz ve sırta doğru yansıyan ağrı görülebilir. 1 ila 5 saat kadar sürebilir ve yavaş yavaş şiddetini kaybeder.

Genel olarak yağlı yemeklerden sonra başladığı düşünülse de herhangi bir gıda durumu tetikleyebilir. Beraberinde bulantı, öğürme, kusma eşlik edebilir. Tipik olarak hızla gelişir, çok şiddetlenir, sabit bir şekilde kalır, hafiflemeyen ve gerçek bir tedavi almadan pozisyon değiştirmekle geçmez<sup>13</sup>. Ateşin ortaya çıkması ya da lökositozla birlikte ağrı devam ederse akut kolesistit, biliyer pankreatit ya da asendan kolanjit açısından hasta incelenmelidir. Tipik biliyer ağrının olmadığı durumlarda dispeptik yakınmaların SKT'na bağlanması hususu halen tartışmalıdır. Diğer nonspesifik semptomlar ve epigastrik rahatsızlık, şişkinlik, bulantı, karında gurultu sesleri ya da sağ hipokondrium dışındaki abdominal ağrılar gibi müphem dispeptik yakınmalar safra kesesi taşına bağlı semptomlar

olarak kabul edilemez ve daha ziyade peptik ülser hastalığı ya da iritabl barsak sendromuna bağlı olduğu düşünülür<sup>14,15</sup>.

Bu hastalara ameliyat sonrası, şikayetlerinin şiddetlenebileceği mutlaka anlatılmalıdır. Ancak ilginç bir şekilde bazen de bu müphem nonspesifik şikayetler kolesistektomi sonrası düzelebilmektedir<sup>16</sup>. Peptik ülser ve gastrit gibi temelinde inflamasyon olan gastroduodenal patolojiler ASKT olan hastalarda sık görülmektedir. Bu hastalarda gereksiz kolesistektomileri önlemek amacıyla çok iyi değerlendirme yapılmalı, şikayetlerin kaynağı araştırılmalıdır<sup>17</sup>.

Safra kesesi taşlarının safra kesesi kanserine (SKK) yol açtığına dair güçlü deliller yoktur.

Safra kesesi kanseri gelişmesi açısından mutlak riskin %1'den az olduğu bildirilmiştir<sup>18</sup>.

Ancak Kuzey Hindistan gibi safra kesesi kanserinin sık görüldüğü yerlerde bu risk artabilir.

SKK halen tanı konulduğunda kötü prognoza sahip olup nadiren küratiftir<sup>19</sup>. ASKT olan hastalarda ileride safra kesesi kanseri olma ihtimali korkusu hem hasta hem de cerrahi tedavi seçimini etkiler. Şili dünyada safra kesesi kanserinin en sık görüldüğü yerlerden birisi olup, ASKT olan kadınlarda 30-40 yaşlarında, erkeklerde ise 40-50 yaşlarında kolesistektomi yapılması tavsiye edilmiştir<sup>20</sup>.

Friedman ve ark.<sup>21</sup>, ASKT olan 298 hastayı 20 yıl takip etmiş ve bu hastaların ancak

%18'inde biliyer ağrı geliştiğini bildirmiştir. Bu oran ilk 5 yılda %2, sonraki 5 yılda %1, sonraki 5 yılda %0,5 ve sonraki 5 yılda da %0,1 olarak saptanmıştır. Bu hastaların hiçbirinde SKT'na bağlı ölüme rastlanmamıştır. İtalyan GREPCO çalışmasında ilk başta ASKT olan bireylerde yıllık komplikasyon gelişmesi oranı %0,3-1,2 olarak bildirilmiştir<sup>13</sup>. Amerikan Sağlık Enstitüsünün ise safra kesesi taşı ve laparoskopik kolesistektomi ile ilgili konsensüs toplantısında hastaların ilk 5 yılda %10'unun, ilk 20 yılda ise %20'sinin şikayetlerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir<sup>22</sup>. Japonya'dan yapılan bir çalışmada, ortalama 13 yıllık takip sonrasında ASKT olan hastaların %20'si semptomatik hale geldiği bildirilmiş, 70 yaş üstü olan bireylerin 70 yaş alına kıyasla daha fazla semptomatik hale geldiği bulunmuştur<sup>23</sup>.

Asemptomatik hastaların semptomatik hale gelmesi 5-15 yılda %10-25 gibi rötölatif olarak düşük seyretmektedir<sup>24-26</sup>. Daha uzun süre asemptomatik giden hastalarda semptom gelişmesi ihtimali daha da düşmektedir. ASKT olan hastalarda asıl korku akut süpüratif kolanjit ya da şiddetli akut nekrotizan pankreatit gibi ciddi, hayatı tehdit eden komplikasyonların gelişmesi ihtimalidir. Ancak en azından 1 kez biliyer ağrı şikayeti olmadan direk olarak bu bahsedilen komplikasyonların gelişmesi çok nadir görülmektedir<sup>14,27</sup>.

### ASKT hastalarına yaklaşım

Batı'da ASKT olan hastaların çoğu hayatlarını asemptomatik olarak geçirmekte ve herhangi bir tedaviye ihtiyaç duymamaktadır<sup>28</sup>. Nitekim otopsi raporları da safra keselerinde taş saptanan hastaların %90'ının başa sebeplerden öldüğünü göstermektedir. ASKT'na bağlı ölümler çok nadirdir ve genellikle yaşlılarda biliyer ya da postoperatif bir takım komplikasyonlara bağlı olmaktadır<sup>29,30</sup>. Hiçbir şey yapmadan sadece gözlem, çoğunluğu hiçbir zaman bir semptom vermeyecek bir sürü hastanın gereksiz yere genel anestezi olarak gereksiz bir cerrahi uygulanmasını da önlemiş olacaktır. Genelde bir biliyer kolik atağı geçirmeden hasta direk bahsedilen komplikasyonları yaşamadığı için, biliyer kolik olana kadar beklenmesi tedavide herhangi bir gecikmeye yol açmaz, ilk ataktan sonra da hasta güvenli bir şekilde laparoskopik kolesistektomi olabilir. Ancak konservatif yaklaşımda karşılaşılabilecek zorluklardan biri düşük ihtimalle dahi olsa kolesistit, kolanjit, pankreatit ve safra kesesi kanseri gelişme riski gibi durumlardır.

ASKT olan hastalarda cerrahi müdehale için bazı özel durumlar incelenmiştir. Patino ve ark.<sup>14</sup>. ASKT olan hastalarda elektif kolesistektomiye komplikasyon gelişimi için yüksek risk taşıyan hastalar için önermiştir. Bu risk faktörlerini 55 yaştan büyük olunması, 20 yıldan fazla hayat beklentisi olması, sigara içilmesi, kadın cinsiyet olması, kilolu olunması, 2 ya da daha fazla safra kesesi taşı olması, yüzen safra kesesi taşlarının olması, 2 cm'den büyük ya da 3 mm'den küçük taş ve sistik kanalın açık olması, non fonksiyone safra kesesi olması ve peroperatif insidental taşların saptanması, asemptomatik safra ke-

sesi taşlarının semptomatik hale gelmesi ya da komplikasyon gelişmesi açısından yüksek risk teşkil etmektedir<sup>21,31-34</sup>. Safra kesesi taşına eşlik eden 1 cm'den büyük polip varlığı, porselen kese ve 3 cm'den büyük safra kesesi taşının olması, safra kesesinin taşla dolu olması ve insidansın yüksek görüldüğü yerleşim yerlerinde yaşanması safra kesesi kanseri gelişimi açısından yüksek risk

teşkil etmektedir. Güncel literatürde safra kesesinde taş olmadan, 1 cm'in altındaki sadece poliplerin olması durumunda asemptomatikse sadece takip önerilirken beraberinde taş olduğunda semptom oluşturup oluşturmamasına bakılmaksızın kolesistektomi önerilmektedir<sup>35</sup>. Halbuki safra kesesinde saptanan poliplerin çoğu benign olup kolesterol içeriklidir<sup>36</sup>. Bazı hastalık gruplarında, ASKT normal popülasyondan daha farklı değerlendirilmelidir. Semptom gelişmesi ya da komplikasyon oluşması açısından çok yüksek risk taşıyan hastalara laparoskopik kolesistektomi kuvvetle önerilmelidir.

Başka patolojiler nedeni ile kolesistektomi yapılan hastalarda rastlantısal olarak saptanan safra ASKT durumu tartışmalıdır. ASKT olan hastalar başka bir sebeble abdominal operasyon geçirdiklerinde ameliyat sonrası dönemde %70'lere varan biliyer kolik, akut kolesistit ve sarılık gibi biliyer semptomlar ve komplikasyonlar geliştiği rapor edilmiştir. Thompson ve ark.<sup>37</sup> bu şekilde 56 hastanın 23 tanesine kolesistektomi yapmadıklarını ve postoperatif 6. ayda 11 hastada akut kolesistit, 3 hastada biliyer kolik atakları ve 2 hastada sarılık geliştiğini belirtmişlerdir. Yine Es ve ark.<sup>38</sup> kolorektal cerrahi sonrası ASKT olan ve kolesistektomi yapmadıkları hastalarda postoperatif dönemde çeşitli biliyer komplikasyonlar geliştiğini, bu yüzden kesin bir kontraendikasyon yoksa kolorektal cerrahi yapılacak hastalarda beraberinde ASKT mevcutsa eş seanslı kolesistektomi yapılması gerektiğini ve bunun morbiditede anlamlı bir artışa yol açmadığını vurgulamışlardır. kolesistektomi gerekmektedir.

SKTın safra kesesi kanseri ile olan ilişkisi halen tartışmalıdır. SKT, safra kesesi kanseri açısından majör risk faktörü olarak kabul edilse de taşı olan çok az hastada kanser gelişmektedir. Yine de safra kesesi kanseri saptanan hastaların oranı safra kesesinde taş olmayan ancak kanser saptanan has-

talardan yaklaşık 4 kat fazladır<sup>30</sup>. Özellikle taşlar kesede belirgin bir hacim kaplıyorsa, taşların sayısı ve çapı arttıkça (özellikle 3 cm'in üzerinde) kanser gelişme riski de artmaktadır. 1 cm'in üzerinde polip saptanması da kanser açısından riski artırmaktadır<sup>39</sup> Lowenfels ve ark.<sup>32</sup> 1676 kadın hastanın ameliyat raporlarını incelemiş ve safra kesesi kanseri saptanan hastaların %40'ında 3 cm ve üzeri safra kesesi taşının eşlik ettiğini bulmuşlardır. Kademeli olarak kronik inflamasyondan displaziye oradan da invazif kansere dönüştüğü inancına katkıda bulunan Şili'den bildirilen bazı yayınlar mevcuttur<sup>40</sup>. Buna göre kronik kolesistit, hiperplazi, metaplazi, displazi ve karsinoma insituya bağlı safra kesesi duvarında progresif değişikliklerin invazif kansere yol açtığı savunulmuştur. Tüm bu bilgilere rağmen her taşı olan hastada ileride gelişebilecek SKK riskinden dolayı profilaktik kolesistektomiyi yeri yoktur. Bir tedavi sunulurken yapılacak müdahalenin hastaya sağlayacağı faydaları ile beraberinde hastaya getireceği olası riskler titizlikle tartılarak karar verilmesi klinisyenlerin dikkat etmesi gereken öncelikli kurallardandır.

## Sonuç

Sonuç olarak son yıllarda ultrasonografinin yaygın kullanımı ile birlikte ASKT olan hasta sayısında ciddi bir artış olmuştur. Bu hastalar herhangi bir kılavuza uyulmaksızın ameliyat edilmektedir. Bu hastalarda tedavi seçiminde hasta ve cerrah arasında çok iyi bir kooperasyon kurulmalı, tedavi seçenekleri hastayla tartışılmalıdır. Hasta olası tedavinin beraberinde getireceği yan etkileri ve ileride meydana gelebilecek olumsuzluklar hakkında ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmelidir. Cerrahi tedavinin maliyeti ve riskleri iyi değerlendirilmeli güncel bilimsel bilgiler doğrultusunda hastalara tedavi seçenekleri sunulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Tangedahl TN. Therapeutic options for gallstones. Postgraduate medicine. 1987;81:201-3, 6-7.
2. Coleman MJ, Ham JM, Watts JM, Kune GA, Hugh TB. A debate: asymptomatic gallstones should not be removed. The Australian and New Zealand journal of surgery. 1987;57:897-903.
3. Abraham S, Rivero HG, Erlich IV, Griffith LF, Kondamudi VK. Surgical and nonsurgical management of gallstones. American family physician. 2014;89:795-802.
4. Sipahi M, Erkoç MF, Serin HI, Borekçi H, Banlı O. A novel approach for differentiating etiology of gallstone formation: Sistocholechoal angle. European review for medical and pharmacological sciences. 2015;19:1063-7.
5. Pasternak A, Szura M, Gil K, Brzozowska I, Maduzia D, Mizia E, et al. Metabolism of bile with respect to etiology of gallstone disease - systematic review. Folia medica Cracoviensia. 2014;54:5-16.
6. Sieron D, Czerny B, Sieron-Stoltny K, Karasiewicz M, Bogacz A, Seremak-Mrozikiewicz A, et al. The effect of chronic estrogen application on bile and gallstone composition in women with cholelithiasis. Minerva endocrinologica. 2014.
7. Khan MK, Jalil MA, Khan MS. Oral contraceptives in gallstone diseases. Mymensingh medical journal : MMJ. 2007;16:40-5.
8. Fan Y, Wu S, Yin Z, Fu BB. Cellular and molecular mechanism study of declined intestinal transit function in the cholesterol gallstone formation process of the guinea pig. Experimental and therapeutic medicine. 2014;8:1518-22.
9. Zamani F, Sohrabi M, Alipour A, Motamed N, Saeedian FS, Pirzad R, et al. Prevalence and risk factors of cholelithiasis in Amol city, northern Iran: a population based study. Archives of Iranian medicine. 2014;17:750-4.
10. Johansson K, Sundstrom J, Marcus C, Hemmingsson E, Neovius M. Risk of symptomatic gallstones and cholecystectomy after a very-low-calorie diet or low-calorie diet in a commercial weight loss program: 1-year matched cohort study. International journal of obesity. 2014;38:279-84.
11. Misciagna G, Leoci C, Guerra V, Chiloiro M, Elba S, Petrucci J, et al. Epidemiology of cholelithiasis in southern Italy. Part II: Risk factors. European journal of gastroenterology & hepatology. 1996;8:585-93.
12. Prevalence of gallstone disease in an Italian adult female population. Rome Group for the Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO). American journal of epidemiology. 1984;119:796-805.
13. Attili AF, De Santis A, Capri R, Repice AM, Maselli S. The natural history of gallstones: the GREPCO experience. The GREPCO Group. Hepatology. 1995;21:655-60.
14. Patino JF, Quintero GA. Asymptomatic cholelithiasis revisited. World journal of surgery. 1998;22(11):1119-24.
15. Mentis BB, Akin M, Irkorucu O, Tatlicioglu E, Ferahkose Z, Yildirim A, et al. Gastrointestinal quality of life in patients with symptomatic or asymptomatic cholelithiasis before and after laparoscopic cholecystectomy. Surgical endoscopy. 2001;15:1267-72.
16. Karam J RJ. Cholelithiasis and cholecystectomy. In: Zinner MJ, Schwartz SI, Ellis H (eds) Maingot's abdominal operations. Appleton & Lange, Stamford, CT, pp 1723-1725. 1997.
17. Tomtitchong P, Tiemtanom S, Eiamtrakul S, Miki M, Matsuhisa T, Yamada N, et al. Gastrointestinal pathology in patients with asymptomatic gallbladder stones. Hepato-gastroenterology. 2014;61:236-9.
18. Gracie WA, Ransohoff DF. The natural history of silent gallstones: the innocent gallstone is not a myth. The New England journal of medicine. 1982;307:798-800.
19. Batra Y, Pal S, Dutta U, Desai P, Garg PK, Makharia G, et al. Gallbladder cancer in India: a dismal picture. Journal of gastroenterology and hepatology. 2005;20:309-14.
20. Roa I, de Aretxabala X, Roa J, Araya JC, Villaseca M, Guzman P, et al. [Is gallbladder cancer a disease



- ase with bad prognosis?]. *Revista medica de Chile*. 2002;130(11):1295-302.
21. Friedman GD, Raviola CA, Fireman B. Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *Journal of clinical epidemiology*. 1989;42(2):127-36.
  22. NIH Consensus conference. Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. *Jama*. 1993;269(8):1018-24.
  23. Wada K, Wada K, Imamura T. [Natural course of asymptomatic gallstone disease]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 1993;51(7):1737-43.
  24. Gracie WA, Ransohoff DR (1983) The silent stone reuiescat in pace. In: Delaney JP, Varco RL (eds) *Controversies in surgery II*. Saunders, Philadelphia, pp 361-370
  25. McSherry CK, Glenn F. The incidence and causes of death following surgery for nonmalignant biliary tract disease. *Annals of surgery*. 1980;191(3):271-5.
  26. Ransohoff DF, Gracie WA, Wolfenson LB, Neuhauser D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. A decision analysis to assess survival. *Annals of internal medicine*. 1983;99(2):199-204.
  27. Behari A, Kapoor VK. Asymptomatic Gallstones (AsGS) - To Treat or Not to? *The Indian journal of surgery*. 2012;74(1):4-12.
  28. Friedman GD. Natural history of asymptomatic and symptomatic gallstones. *American journal of surgery*. 1993;165(4):399-404.
  29. Cucchiaro G, Watters CR, Rossitch JC, Meyers WC. Deaths from gallstones. Incidence and associated clinical factors. *Annals of surgery*. 1989;209(2):149-51.
  30. Godfrey PJ, Bates T, Harrison M, King MB, Padley NR. Gall stones and mortality: a study of all gall stone related deaths in a single health district. *Gut*. 1984;25(10):1029-33.
  31. Thistle JL, Cleary PA, Lachin JM, Tyor MP, Hersh T. The natural history of cholelithiasis: the National Cooperative Gallstone Study. *Annals of internal medicine*. 1984;101(2):171-5.
  32. Lowenfels AB, Walker AM, Althaus DP, Townsend G, Domellof L. Gallstone growth, size, and risk of gallbladder cancer: an interracial study. *International journal of epidemiology*. 1989;18(1):50-4.
  33. Strom BL, Soloway RD, Rios-Dalenz JL, Rodriguez-Martinez HA, West SL, Kinman JL, et al. Risk factors for gallbladder cancer. An international collaborative case-control study. *Cancer*. 1995;76(10):1747-56.
  34. Miquel JF, Covarrubias C, Villaroel L, Mingrone G, Greco AV, Puglielli L, et al. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris. *Gastroenterology*. 1998;115(4):937-46.
  35. Matos AS, Baptista HN, Pinheiro C, Martinho F. [Gallbladder polyps: how should they be treated and when?]. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2010;56(3):318-21.
  36. Sun XJ, Shi JS, Han Y, Wang JS, Ren H. Diagnosis and treatment of polypoid lesions of the gallbladder: report of 194 cases. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT*. 2004;3(4):591-4.
  37. Thompson JS, Philben VJ, Hodgson PE. Operative management of incidental cholelithiasis. *American journal of surgery*. 1984;148(6):821-4.
  38. Juhasz ES, Wolff BG, Meagher AP, Kluiber RM, Weaver AL, van Heerden JA. Incidental cholecystectomy during colorectal surgery. *Annals of surgery*. 1994;219(5):467-72; discussion 72-4.
  39. Lee KF, Wong J, Li JC, Lai PB. Polypoid lesions of the gallbladder. *American journal of surgery*. 2004;188(2):186-90.
  40. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *Journal of surgical oncology*. 2006;93(8):615-23.