



BÖLÜM 42

Safra Kesesi Karsinomunun Tanı ve Tedavisi

Sezai KANTAR ¹

ÖZET

Safra kesesi karsinomu bilier sistem tümörleri arasında en sık karşılaşılan malign tümörlerdir ve yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptirler. Prognozu belirlemede erken tanı çok önemlidir ancak geç semptom vermesi nedeni ile genellikle tesadüfen ya da elektif koltümörler EGFR tirozin kinazsistektomileri takiben yapılan patolojik incelemeler sonrasında tanı almaktadırlar. Semptomatik olduğunda ise genellikle tümör ileri evre olmaktadır. Safra kesesi karsinomunun tek tedavisi küratif cerrahidir. Kemoterapi ve radyoterapiden yeterince fayda görmemektedir.

Giriş

İlk olarak 1777’de tanımlanan safra kesesi karsinomları, sıklıkla 65 yaş üzeri kadınlarda görülen, son derece hızlı yayılan, mukozaya sınırlı lezyonlarda dahi 5 yıllık sağ kalım oranı oldukça düşük olan, gastrointestinal sistemin 6. sık rastlanan habis tümörleridir. Bu bölümde safra kesesi karsinomlarının epidemiyoloji, etiyoloji, patolojisi ile beraber tanı, klinik yaklaşım, evreleme ve tedavisinden bahsedilecektir.

Epidemiyoloji

Biliyer traktüs üzerinde en sık görülen malignite safra kesesi karsinomlarıdır (1). Tüm malign tümörler arasında 20. sırada yer almaktadır. Safra kesesi kanseri görülme sıklığı coğrafi olarak değişiklik göstermektedir. Kadınlarda daha sık görülmeyle beraber kadın/erkek oranı bölgelere göre farklılık göstermektedir. Safra kesesi kanserinin dünyada en sık görüldüğü ülke olan Şili’deki insidansı; kadınlarda 16.6/100000, erkeklerde ise 7.8/100000’dir. Bunun dışında Çek Cumhuriyeti, Macaristan, Slovakya, Polonya gibi doğu Avrupa

¹ Uzm. Dr. Sezai KANTAR, Amasya Şerafettin Sabuncuoğlu Eğitim ve Araştırma Hastanesi sezai Kantar@hotmail.com

Grup 1 (N1) lenf nodları; sistik, ana safra kanalı, hepatoduodenal ligaman etrafındaki lenf nodları (hepatik arter, portal ven) lenf nodlarını kapsar. Grup 2 (N2) posterior pankreatikoduodenal, çöliak arter, superior mesenterik arter, para-aortik ve perikaval lenf nodlarını kapsar ve TNM sınıflandırmasında evre IVB olarak değerlendirilirler, survi oldukça düşük olup reyonel lenf nodu diseksiyonu çoğu zaman yapılamaz. Yeterli bir evreleme için AJCC 8. edisyonunda en az 6 lenf nodunun toplanması gerektiği belirtilmiştir. Ekstrahepatik safra yolu eksizyonu erken ve geç dönem komplikasyonları ile beraber düşünüldüğünde sadece ekstrahepatik safra yolu invazyonu olan hastalarda yapılmalıdır. İnvazyon olmayan olgularda surviye pozitif bir katkısı olmadığı görülmüştür. (51, 58, 59). Ancak T3 ve T4 tümörlerde mutlaka yapılmalıdır. Hepatik rezeksiyon ile beraber ekstrahepatik safra yolu eksizyonu yapılan safra kesesi kanseri olgularında hepatoduodenal ligamentteki tümör invazyon oranı % 60 olarak bulunmuştur (60, 61).

İleri evre tümörlerde küratif rezeksiyon yapıldığı takdirde 5 yıllık yaşam süresinde artma olduğu saptanmıştır. Ekstrahepatik safra yolu eksizyonu ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan olguların 7 yıldan fazla yaşayabildiği gösterilmiştir. (50, 62). Pankreas ya da duodenum invazyonu olan olgularda ve peripankreatik lenf nodlarının aşırı yapışık olduğu durumlarda hepato-pankreatikoduodonektomi gerekebilir. İnvazyon nedeni ile yapılan durumlarda, R0 rezeksiyon olduğu takdirde surviyi artırdığı konusunda yayınlar mevcuttur ancak lenfadenektomi nedeni ile yapıldığı durumlarda yüksek morbidite ve mortalite oranı nedeni ile çok fayda sağlamayabilir (63).

En yüksek sağ kalım oranları R0 rezeksiyon olan olgularda görülmektedir. R1 ve R2 rezeksiyonlarda survi düşmektedir. Hastalık evresi arttıkça küratif cerrahi olasılığı da düşmektedir (64).

Safra kesesi kanseri yüksek peritoneal ekilim riskine sahiptir. Bu nedenle kolesistektomi sonrası tesadüfen saptanan safra kesesi kanseri olgularında laparoskopik port yerlerinin rezeksiyonu

tartışma konusudur. Ancak yapılacak port yeri rezeksiyonunun surviye katkısı olmadığı gösterilmiştir (65, 66). Laparoskopik kolesistektomi sonrası port yeri tutulumu, intraop perforasyon olanlarda en fazla olmak üzere % 0-40 arasındadır. Ayrıca port tutulumu olan hastaların çoğunda peritoneal metastazlar saptanmıştır (66).

Adjuvan Tedavi

Hastalar postop dönemden sonra genellikle ileri evre hastalık ya da bölgesel nüks ile başvurmakta dırlar. Böyle durumlarda alternatif rejimler daha uygun hale gelir. Gempitabin, floropirimidinler (5- fluorourasil, kapesitabin) ve platinum bileşik- leri (sisplatin, oksaliplatin) olmak üzere 3 sınıf ajan kullanılmaktadır. Monoterapilerin etkinliği sınırlıdır (5-fluorouracil % 20, gempitabin % 36). Sisplatin ve gempitabin kombinasyon tedavisi alan ileri evre hastalarda sağ kalımda 8 ay; sadece gempitabin alanlarda 5 ay uzama olduğu görülmüştür (67, 68). Radyoterapi genellikle adjuvan olarak ileri evre tümörlerde kullanılmaktadır. Adjuvan radyoterapinin ileri evre hastalarda küratif cerrahiye takiben 1 yıllık sağ kalımı artırdığı ancak 5 yıllık sağ kalımı etkilemediği gösterilmiştir (69). Ne yazık ki adjuvan veya neoadjuvan kemoradyoterapinin pozitif etkinliği ve faydası ile ilgili net kanıtlar henüz yoktur (70).

Kaynaklar

1. Varshney S, Butturini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 4-10 [PMID: 11869005 DOI: 10.1053/ejs.2001.1175]
2. Roa I, de Aretxabala X. Gallbladder cancer in Chile: what have we learned? *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 May;31(3):269-75. doi: 10.1097/MOG.000000000000164. PMID: 25693005.
3. Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer.* 2004 Sep;4(9):695-706. doi: 10.1038/nrc1429. PMID: 15343276.
4. Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol.* 2009 Jan;20(1):146-59. doi: 10.1093/annonc/mdn533. Epub 2008 Jul 29. PMID: 18667395.
5. Editörler Kara F, Keskinçilç B. Yazarlar Türkyılmaz M, Öztürk M, Dündar S, Kavak Ergün A, Sevinç A, Tütüncü S, Seymen E. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, Türkiye, 2021.

6. Graham EA. THE PREVENTION OF CARCINOMA OF THE GALL-BLADDER. *Ann Surg.* 1931 Jan;93(1):317-22. doi: 10.1097/0000658-193101000-00039. PMID: 17866477; PMCID: PMC1398750.
7. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol.* 2014 Mar 7;6:99-109. doi: 10.2147/CLEP.S37357. PMID: 24634588; PMCID: PMC3952897.
8. Paz B, Kunakow N, Montiel F, et al. Incidence of Salmonella typhi infection in symptomatic cholelithiasis in an endemic area. A prospective study. *Gastroenterol Hepatol* 1986;9:121-4.
9. Walawalkar YD, Gaid R, Nayak V. Study on Salmonella Typhi occurrence in gallbladder of patients suffering from chronic cholelithiasis-a predisposing factor for carcinoma of gallbladder. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Sep;77(1):69-73. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.05.014. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23790418.
10. Zatonski W, Lowenfels B, Boyle P, et al. Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case control study of the SEARCH Program of the international Agency for Research on cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1132-8.
11. Warren BL, Marais AW. Carcinoma of the gallbladder e a possible regional predisposition in the Western Cape and Northern Cape. *S Afr J Surg* 1995;33:161-4.
12. Srivastava M, Sharma A, Kapoor VK, et al. Stones from cancerous and benign gallbladders are different: a proton nuclear magnetic resonance spectroscopic study. *Hepatol Res* 2008;38:997-1005.
13. Henley SJ, Weir HK, Jim MA, Watson M, Richardson LC. Gallbladder Cancer Incidence and Mortality, United States 1999-2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Sep;24(9):1319-26. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0199. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26070529.
14. Barreto SG, Haga H, Shukla PJ. Hormones and gallbladder cancer in women. *Indian J Gastroenterol.* 2009 Jul-Aug;28(4):126-30. doi: 10.1007/s12664-009-0046-8. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19937419.
15. Stephen AE, Berger DL. Carcinoma in the porcelain gallbladder: a relationship revisited. *Surgery.* 2001 Jun;129(6):699-703. doi: 10.1067/msy.2001.113888. PMID: 11391368.
16. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov 21;21(43):12211-7. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12211. PMID: 26604631; PMCID: PMC4649107.
17. Suzuki H, Wada S, Araki K, Kubo N, Watanabe A, Tsukagoshi M, Kuwano H. Xanthogranulomatous cholecystitis: Difficulty in differentiating from gallbladder cancer. *World J Gastroenterol.* 2015 Sep 21;21(35):10166-73. doi: 10.3748/wjg.v21.i35.10166. PMID: 26401081; PMCID: PMC4572797.
18. Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. *World J Gastroenterol.* 2019 Feb 14;25(6):659-671. doi: 10.3748/wjg.v25.i6.659. PMID: 30783370; PMCID: PMC6378537.
19. Nath G, Gulati AK, Shukla VK. Role of bacteria in carcinogenesis, with special reference to carcinoma of the gallbladder. *World J Gastroenterol* 2010 November 21; 16(43): 5395-5404.
20. Choi BI, Han JK, Hong ST, Lee KH. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis. *Clin Microbiol Rev.* 2004 Jul;17(3):540-52, table of contents. doi: 10.1128/CMR.17.3.540-552.2004. PMID: 15258092; PMCID: PMC452546.
21. Sastry AV, Abbadessa B, Wayne MG, Steele JG, Cooperman AM. What is the incidence of biliary carcinoma in choledochal cysts, when do they develop, and how should it affect management? *World J Surg.* 2015 Feb;39(2):487-92. doi: 10.1007/s00268-014-2831-5. PMID: 25322698.
22. Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Koizumi S, Kurata M, Honda G, Itoi T. Pancreaticobiliary maljunction and biliary cancer. *J Gastroenterol.* 2015 Mar;50(3):273-9. doi: 10.1007/s00535-014-1015-2. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25404143.
23. Hemminki K, Mousavi SM, Brandt A, Ji J, Sundquist J. Liver and gallbladder cancer in immigrants to Sweden. *Eur J Cancer.* 2010 Mar;46(5):926-31. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.031. Epub 2010 Feb 8. PMID: 20064704.
24. Quan ZW, Wu K, Wang J, Shi W, Zhang Z, Merrell RC. Association of p53, p16, and vascular endothelial growth factor protein expressions with the prognosis and metastasis of gallbladder cancer. *J Am Coll Surg.* 2001 Oct;193(4):380-3. doi: 10.1016/s1072-7515(01)01012-2. PMID: 11584965.
25. Gallahan WC, Conway JD. Diagnosis and management of gallbladder polyps. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010 Jun;39(2):359-67, x. doi: 10.1016/j.gtc.2010.02.001. PMID: 20478491.
26. Zemour J, Marty M, Lapuyade B, Collet D, Chiche L. Gallbladder tumor and pseudotumor: Diagnosis and management. *J Visc Surg.* 2014 Sep;151(4):289-300. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2014.05.003. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24930718.
27. Valibouze C, El Amrani M, Truant S, Leroy C, Millet G, Pruvot FR, Zerbib P. The management of gallbladder polyps. *J Visc Surg.* 2020 Oct;157(5):410-417. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2020.04.008. Epub 2020 May 27. PMID: 32473822.
28. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and Cancer. *The Oncologist.* June 24, 2010;15(6):556-565.
29. Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer.* May 7, 2007;96(9):1457-1461.
30. Talat JH, Sarwar A J: Risk Factors for Gallbladder Cancer in Karachi. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2003
31. Alvi AR, Siddiqui NA, Zafar H. Risk factors of gallbladder cancer in Karachi-a case-control study. *World J Surg Oncol.* 2011 Dec 9;9:164. doi: 10.1186/1477-7819-9-164. PMID: 22151791; PMCID: PMC3256117.
32. Crawford JM. Karaciğer ve safra yolları. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editors. *Basic Pathology* 7. ed. İstanbul, Nobel tıp kitabevi 2003: 631-632.
33. Roa I, Ibacache G, Muñoz S, de Aretxabala X. Gallbladder cancer in Chile: Pathologic characteristics of survival and prognostic factors: analysis of 1,366 cases. *Am J Clin Pathol.* 2014 May;141(5):675-82. doi: 10.1309/AJCPQT3ELN2B8CKA. PMID: 24713738.
34. AJCC. Gallbladder (Chapter 20). In: Edge S, Byrd DRI Compton CC, et al, editors. *AJCC cancer staging ma-*

- nual. 7th edition. New York: Springer: 2010. p. 211-7.
35. Recio-Boiles A, Kashyap S, Babiker HM. Gallbladder Cancer. 2020 Nov 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28723031.
 36. Gourgiotis S, Kocher HM, Solaini L, Yarollahi A, Tsiambas E, Salemis NS. Gallbladder cancer. *Am J Surg.* 2008 Aug;196(2):252-64. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.11.011. Epub 2008 May 7. PMID: 18466866.
 37. Zins M, Boulay-Colette I, Molinié V, et al. Imagerie des épais-sissements de la paroi vésiculaire. *J Radiol* 2006;87:479-93.
 38. Lopes Vendrami C, Magnetta MJ, Mittal PK, Moreno CC, Miller FH. Gallbladder Carcinoma and Its Differential Diagnosis at MRI: What Radiologists Should Know. *Radiographics.* 2021 Jan-Feb;41(1):78-95. doi: 10.1148/rg.2021200087. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33306452.
 39. Tanaka K, Katanuma A, Hayashi T, Kin T, Takahashi K. Role of endoscopic ultrasound for gallbladder disease. *J Med Ultrason (2001).* 2021 Apr;48(2):187-198. doi: 10.1007/s10396-020-01030-w. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32661803; PMCID: PMC8079297.
 40. Levy AD, Murakata LA, Rohrmann CA Jr. Gallbladder carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2001 Mar-Apr;21(2):295-314; questionnaire, 549-55. doi: 10.1148/radiographics.21.2.g01mr16295. Erratum in: *Radiographics* 2001 May-Jun;21(3):766. PMID: 11259693.
 41. Furlan A, Ferris JV, Hosseinzadeh K, Borhani AA. Gallbladder carcinoma update: multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Nov;191(5):1440-7. doi: 10.2214/AJR.07.3599. PMID: 18941083.
 42. Tan CH, Lim KS. MRI of gallbladder cancer. *Diagn Interv Radiol.* 2013 Jul-Aug;19(4):312-9. doi: 10.5152/dir.2013.044. PMID: 23603123.
 43. Butte JM, Redondo F, Waugh E, Meneses M, Pruzzo R, Parada H, Amaral H, De La Fuente HA. The role of PET-CT in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB (Oxford).* 2009 Nov;11(7):585-91. doi: 10.1111/j.1477-2574.2009.00104.x. PMID: 20495711; PMCID: PMC2785954.
 44. Kanthan R, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC. Gallbladder Cancer in the 21st Century. *J Oncol.* 2015;2015:967472. doi: 10.1155/2015/967472. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26421012; PMCID: PMC4569807.
 45. Kong W, Zhang L, An R, Yang M, Wang H. Diagnostic Value of Serum D-Dimer for Detection of Gallbladder Carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2021 Mar 17;13:2549-2556. doi: 10.2147/CMAR.S272116. PMID: 33762846; PMCID: PMC7982561.
 46. Chen Z, Liu Z, Zhang Y, Wang P, Gao H. Combination of CA19-9 and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for the Differential Diagnosis of Gallbladder Carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2020 Jun 12;12:4475-4482. doi: 10.2147/CMAR.S255480. PMID: 32606941; PMCID: PMC7297325.
 47. Fong Y, Wagman L, Gonen M, Crawford J, Reed W, Swanson R, Pan C, Ritchey J, Stewart A, Choti M. Evidence-based gallbladder cancer staging: changing cancer staging by analysis of data from the National Cancer Database. *Ann Surg.* 2006 Jun;243(6):767-71; discussion 771-4. doi: 10.1097/01.sla.0000219737.81943.4e. PMID: 16772780; PMCID: PMC1570569.
 48. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, et al. Carcinoma of the gallbladder: staging, treatment, and prognosis. *Cancer.* 1976;37:141-148.
 49. Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, et al. Carcinoma of the gallbladder: does radical resection improve outcome? *Arch Surg.* 1990;125: 237-241.
 50. Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Mitsuhashi N, Takeuchi D, Suda K, Yoshioka I, Miyazaki M. Aggressive surgical approach for stage IV gallbladder carcinoma based on Japanese Society of Biliary Surgery classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(4):358-65. doi: 10.1007/s00534-006-1188-z. Epub 2007 Jul 30. PMID: 17653633.
 51. Sung YN, Song M, Lee JH, Song KB, Hwang DW, Ahn CS, Hwang S, Hong SM. Validation of the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Gallbladder Cancer and Implications for the Follow-up of Patients without Node Dissection. *Cancer Res Treat.* 2020 Apr;52(2):455-468. doi: 10.4143/crt.2019.271. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31623417; PMCID: PMC7176947.
 52. Hari DM, Howard JH, Leung AM, Chui CG, Sim MS, Bilchik AJ. A 21-year analysis of stage I gallbladder carcinoma: is cholecystectomy alone adequate? *HPB (Oxford).* 2013 Jan;15(1):40-8. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00559.x. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23216778; PMCID: PMC3533711.
 53. Isambert M, Leux C, Métairie S, Paineau J. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? *J Visc Surg* 2011; 148: e77-84.
 54. Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 174-80.
 55. Hardiman KM, Sheppard BC. What to do when the pathology from lastweek's laparoscopic cholecystectomy is malignant and T1 or T2. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 2037-9.
 56. Lee SE, Jang JY, Kim SW. The surgical. strategy for treating T1 gallbladder cancer. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 13: 69-75
 57. Varshney S, Butturini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 4-10.
 58. Lee SE, Kim KS, Kim WB, Kim IG, Nah YW, Ryu DH, Park JS, Yoon MH, Cho JY, Hong TH, Hwang DW, Choi DW; Korean Association of Hepato-Biliary and Pancreas Surgery. Practical guidelines for the surgical treatment of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci.* 2014 Oct;29(10):1333-40. doi: 10.3346/jkms.2014.29.10.1333. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25368485; PMCID: PMC4214932.
 59. 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 Mar 1;79(5):892-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19970301)79:5<892::aid-cnrcr4>3.0.co;2-e. PMID: 9041150.
 60. Reid KM, Ramos-De la Medina A, Donohue JH. Diag-

- nosis and surgical management of gallbladder cancer: a review. *J Gastrointest Surg.* 2007 May;11(5):671-81. doi: 10.1007/s11605-006-0075-x. PMID: 17468929.
61. 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(5):1012–1017.
 62. Shinkai H, Kimura W, Sata N, Muto T, Nagai H. A case of gallbladder cancer with para-aortic lymph node metastasis who has survived more than seven years after the primary extended radical operation. *Hepatogastroenterology* 1996;43(11):1370–1376.
 63. Araida T, Yoshikawa T, Azuma T, et al. Indications for pancreatoduodenectomy in patients undergoing lymphadenectomy for advanced gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004;11(1): 45-9.
 64. Ercan M, Bostancı EB, Cakir T, et al. The rationality of resectional surgery and palliative interventions in the management of patients with gallbladder cancer. *Am Surg* 2015;81(6):591-9.
 65. Reddy SK, Clary BM. Surgical management of gallbladder cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2009;18:307-24.
 66. Maker AV, Butte JM, Oxenberg J, Kuk D, Gonen M, Fong Y, Dematteo RP, D'Angelica MI, Allen PJ, Jarnagin WR. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *Ann Surg Oncol.* 2012 Feb;19(2):409-17. doi: 10.1245/s10434-011-1850-9. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21698501.
 67. Dutta U. Gallbladder cancer: Can newer insights improve the outcome? *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* March 22, 2012;27(4):642–653.
 68. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1273–1281.
 69. Hyder O, Dodson RM, Sachs T, Weiss M, Mayo SC, Choti MA, et al. Impact of adjuvant external beam radiotherapy on survival in surgically resected gallbladder adenocarcinoma: A propensity score–matched Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Surgery.* 2013. pili: S0039-6060(13)00288–2.
 70. Jayaraman S, Jarnagin WR. Management of Gallbladder Cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010;39(2):331–342.