

담낭암 발생 관련 질환과 치료

윤 성 수

영남대학교 의과대학 외과학교실

Premalignant Lesions of Gallbladder Carcinoma and Treatment

Sung Su Yun

*Department of Surgery,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Carcinoma of the gallbladder is an uncommon but highly malignant tumor with a poor five year survival rate. Early detection is very important for successful treatment because this tumor is very hard to cure in cases where it has advanced beyond the reach of surgical treatment. The purpose of this review was to evaluate risk factors for carcinoma of the gallbladder and determine the best management approach.. Solitary polyps, more than one cm are considered to be predisposing factors for gallbladder carcinoma when they are found to be echopenic, sessile, and with a high cell density. Anomalous union of the pancreato-biliary duct(AUPBD) without a choledochal cyst is also considered to increase risk for gallbladder carcinoma. A polyps size of more than one cm and an AUPBD are indications for prophylactic cholecystectomy. The presence of gallstones is a well-established risk factor for the development of gallbladder carcinoma; risk appears to correlate with the stone size and the duration of chronic cholecystitis. Metaplastic changes of the gallbladder epithelium present with chronic cholecystitis and may indicate a premalignant lesion. Abnormal forms of cholecystitis such as xanthogranulomatous or a porcelain gallbladder also have malignant potential; cholecystoenteric fistula as well as bacterial infection of the gallbladder(typhoid, helicobacter species) also has malignant potential. In this review, the risk factors associated with carcinoma of the gallbladder are summarized with special attention to gallstones, polyps,

AUPBD, and chronic inflammation.

Key Words: Gallbladder carcinoma, Cholecystitis, Anomalous union of pancreatobiliary duct, Xanthogranulomatous cholecystitis, Porcelain gallbladder

서 론

담낭절제술을 시행하는 이유는 두 가지로, 첫 번째는 급성 및 만성 담낭염과 관련된 증상 때문이고, 두 번째는 담낭암 발생을 줄이기 위한 예방적 담낭 절제술이다.

우리나라 암 발생 통계에 따르면, 담낭암은 남자인 경우 전체 암의 2.7%, 여자인 경우는 전체의 3.5%를 차지하며, 소화기계 암만 따지면 5위의 빈도를 차지하고, 간외담도계 암 중 약 65%를 차지하는 드물지 않은 암종이다.

그러나, 담낭암을 의심할 만한 특별한 증상이나 특이 진단 기술이 없어, 담낭암의 진단은 영상 진단에 의존하고 있다. 현재, 약 1/3의 환자에서 술 전 진단이 이루어지고 있으나, 대부분이 진행 담낭암이어서 예후가 나쁘다.

수술로 치료 할 수 있는 범위를 넘어 진행되었거나 전이된 담낭암을 효과적으로 치료 할 수 없기 때문에 담낭암으로 인한 사망을 줄일 수 있는 방법은 담낭암을 초기(early stage)에 진단하거나 담낭암 발생의 위험성이 높은 환자에서 미리 담낭 절제술을 시행하는 것이라 생각된다.

저자는 담낭암의 발생과 관련이 있는 전암성 병변(premalignant lesion)들 즉, 담낭 용종, 췌담관 합류 이상(anomalous union of pancreato-biliary duct: AUPBD) 및 만성 염증성 질환들 즉, 담석과 연계된 만성담낭염(chronic cholecystitis), 황색육아종성 담낭염

(xanthogranulomatous cholecystitis), 담낭장관루(cholecystoenteric fistula), 도재담낭(porcelain gallbladder)등을 고찰하고 치료 방침을 제시하고자 한다.

1. 담낭 용종

담낭의 용종은 병리학적 진단이 되기 전에 담낭의 점막이 융기되어 있는 상태를 나타내는 말이며 병리학적으로는 콜레스테롤 용종, 염증성 용종(inflammatory polyp), 선근종증(adenomyomatosis)과 같은 비신생물적 용종, 그리고 선종성 용종(adenoma)으로 나눈다.¹⁾

용종 환자의 치료 목표는 암화(carcinogenesis)되었거나, 악성 변화가 예견되는 용종을 선별하고 완치 가능한 시점에서 수술로 제거 하는 것이다. 그러나, 소화관에서 발생하는 용종과는 달리 내시경으로 직접 조직을 관찰 하거나, 조직 검사를 하지 못하는 것이 문제가 되며 진단은 초음파나 복부 전산화 단층 촬영에 의존한다.

담낭 용종의 유병율은 보고자에 따라 다양하지만 초음파를 촬영한 정상인의 3~7%에 관찰되며²⁾ 담낭의 용종성 병변은 전체 담낭절제술의 3~12%를 차지하는 것으로 알려져 있다.³⁾

콜레스테롤 용종은 대부분이 유경성이며(pedunculated) 크기는 10 mm 미만(대개 5 mm 전후)이고, 염증성 용종은 대부분 3~5 mm 정도로 작으며 만성 담낭염 진행 과정에서 발생한 염증 조직의 국소적 돌출에 의해 발생한다.

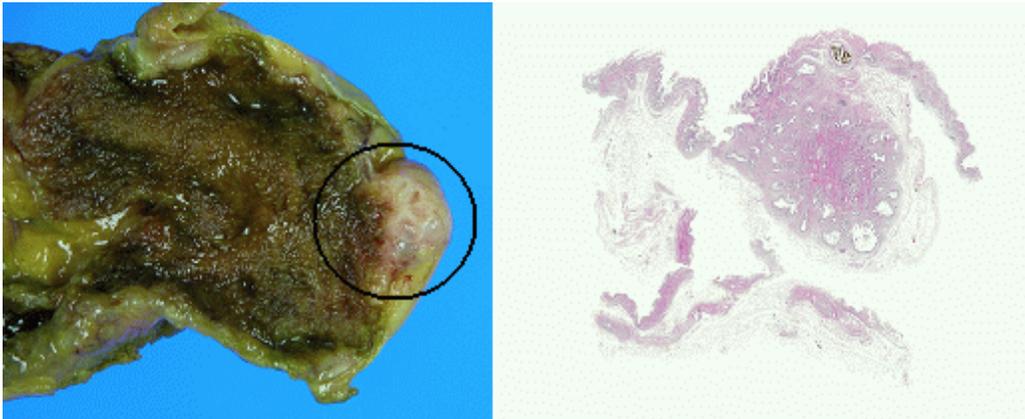


Fig. 1. Gross findings of adenomyoma (left) and histologic findings (right, H/E stain ×40).

선근종증은 선근종성 과증식(adenomyomatous hyperplasia)에 의해 점막이 담낭벽 내로 함입 또는 돌출되어 증식하고 평활근의 증식이 동반되는 것을 말하며, 선근종성 증식이 국소형으로 발생한 것을 선근종(adenomyoma)이라 이야기한다. 조직학적으로는 담낭 표면 상피의 양성 증식과 근육층의 비후, 점막 구조가 담낭 근육층으로 함몰되어 들어가 낭종구조(Rokitansky-Aschoff sinuses)를 형성한 것을 의미하며 담낭 기저부(fundus)에서 잘 발생한다. 과거에는 암발생 위험성이 없는 양성 변화로 생각되었으나, 담석 혹은 만성 담낭염과 연계하여 생기

는 변화로 이해가 되고, 세포 이형성 또는 암이 2.0~6.4%에서 발생한다는 보고도 있어, 현재는 암발생 가능성을 가진 병변으로 생각된다(Fig. 1). 특히, 담낭 기저부(fundus)에 위치한 1~2 cm 크기의 병변이나 병변 중앙부위에 궤양이 있는 경우 담낭암일 가능성이 높다.

선종성 용종은 비신생물 용종에 비해 크기가 큰 경우가 많다(Fig. 2). 또, 크기가 커짐에 따라 악성화 된다는 것이 인정되고 있어 영상학적으로 선종성 용종이 진단이 되면 크기가 작더라도 수술을 시행 하는 것이 타당 하다.

담낭의 용종성 질환의 대부분은 양성이지만,

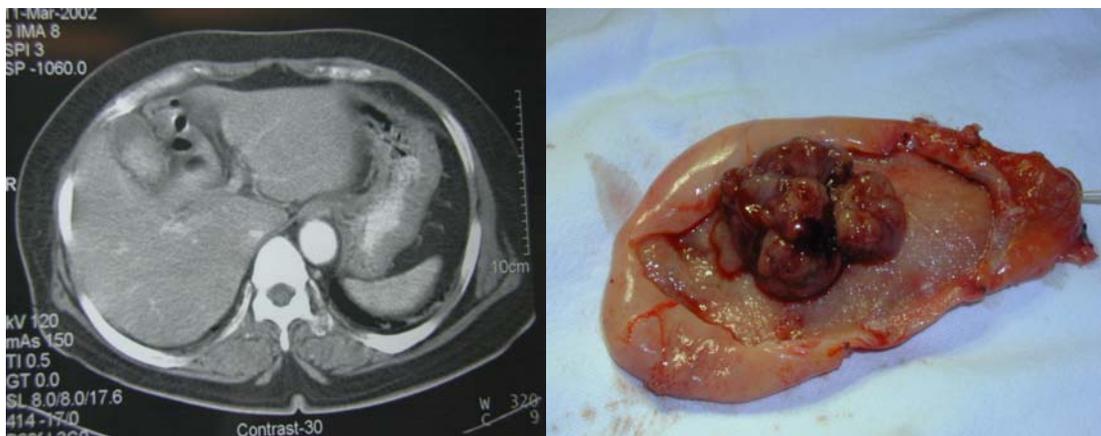


Fig. 2. Abdominal computer tomography and gross findings of adenomatous polyp in gallbladder.

암이 발견되는 경우도 10% 내외로 보고 되고 있다. 용종의 크기, 갯수, 담석의 유무, 환자의 나이가 담낭암 발생과 관련된 인자이며, 용종 크기 1 cm 이상, 동반된 담석증, 50세 이상, 증상이 있을 때, 관찰 기간 중 급격한 크기 변화가 있을 때 수술을 권한다.^{4, 5)}

담낭 선종은 양성 질환이므로 복강경 담낭 절제술 만으로 충분 하지만 담낭암의 경우에는 암의 침윤 깊이에 따라 적절한 수술 방법은 달라져야 한다. 왜냐 하면 암의 침윤 두께에 따라 점막만 침범한 경우(pT1a)에는 단순 담낭 절제술 만으로도 100%에 가까운 5년 생존율을 보고하고 있는 반면, 장막 하층까지(pT2) 침범한 경우는 40~60%의 주변 림프절 전이가 있기 때문이다.^{6, 7)} 수술 전 담낭암이 의심되는 경우 암의 침윤 깊이를 평가 할 수 있는 신뢰성 높은 방법이 아직은 없는 것으로 보인다. Kim 등⁸⁾은 담낭 용종에서 암의 가능성이 있는 경우에도 복강경 수술에 익숙한 술자는 술중 담낭벽이 천공되지 않게 수술을 실시하고 비닐 백에 담아 담낭을 절제 후 침윤 깊이에 따라

부가적인 수술을 실시 할 것을 권하였으며, Huang 등⁹⁾은 용종의 크기가 1.5 cm 이상 일 때 담낭암이 pT2 이상이였으므로 초음파로 측정된 용종의 크기가 1.5 cm 미만일 경우 복강경 담낭 절제술을 권유 하였다.

2. 췌담관 합류 기형(AUPBD)

췌담관 합류 이상은 췌관과 담관이 정상적으로 십이지장벽 내부에서 합류 하지 못하고 밖에서 만남으로써 담관 보다 췌관의 압력이 높음으로 인해 췌장액이 담관으로 역류 되는 현상을 말하는 것으로(Fig. 3) 담도내에 만성 염증이 반복적으로 발생하고, 이에 따라 점막의 파괴 및 섬유화가 초래 되어 담도의 낭종성 변화가 생기며, 담석증, 담도염, 췌장염 및 담낭암, 담도암 등과 같은 췌-담도계의 염증과 악성 종양을 일으키는 원인으로 작용하게 된다.

Kim 등¹⁰⁾이 우리나라 10개 병원의 환자를 대상으로 조사한 바에 따르면 담도 및 췌장 질환 의심 하에 ERCP를 실시한 환자 중 4.1%에

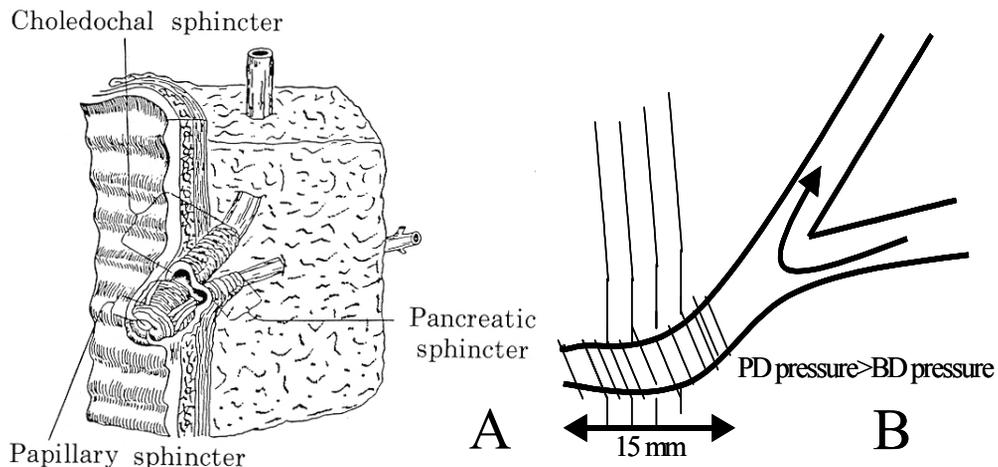


Fig. 3. Normal union of pancreatobiliary duct in papillary sphincter(A) and schematic illustration of AUPBD(anomalous union of pancreato-biliary duct)(B). PD; pancreatic duct, BD; bile duct

서 췌담관 합류 기형이 있었다고 하였고, 일본의 관찰자는 ERCP 시행한 환자의 2.7%였다고 보고하였으며, 보통은 ERCP 시행한 환자의 1~3%로 보고 되고 있다.¹¹⁻¹³⁾

담관낭이 없는 췌담관 합류 기형 환자에서 특히 담낭암의 발생율이 높는데 췌담관 합류 기형 환자의 33~73%에서 발생하며, 이는 담관낭이 동반된 환자군의 10%에 비해 아주 높다. 발생연령도 10세 정도 낮으며 췌담관 합류 기형 환자에서 담관낭이 없는 환자의 담낭을 절제하여 보면 39~85%에서 점막의 과증식(hyperplasia)과 화생변화(metaplasia)가 관찰된다.¹⁴⁻¹⁶⁾

췌담관 합류 기형이 발견되면 담낭을 반드시 절제 하여야 하며 수술 전 및 수술 중 담낭암의 존재 여부를 세밀히 조사하여야 한다.

3. 만성 담낭염

증상이 있는 담석증을 수술한 경우 약 1% 내외에서 담낭암이 발견 된다는 것은 잘 알려져 있고, 만성 담낭염에 의한 담낭의 화생변화가 전암 병변이라고 짐작되고 있다.^{17, 18)}

담낭암 주변에서 거의 항상 이형성이나 상피내암을 관찰 할 수가 있어 담낭암은 이형성(dysplasia)과 상피내암(carcinoma in situ)을 거쳐 발생하는 것으로 생각 되며(Fig. 4), 담낭염으로 절제한 담낭의 3.5~13.5%에서 이형성이나 상피내암이 관찰된다는 보고는 만성 담낭염이 전암 병변이라는 사실을 뒷받침 하고 있다.^{19, 20)}

담석의 크기와 담석증의 기간이 담낭암 발생과 연관이 있다는 것은 이미 알려진 사실로 담석이 3 cm 이상인 경우에 담낭암 발생 위험이 10배 증가하며, 담석을 20년 이상 가진 경



Fig. 4. Invasive carcinoma(left part of specimen) of gallbladder with metaplastic change(right upper of specimen), dysplasia and carcinoma in situ(middle part of specimen)(H/E stain $\times 40$).

우에 1%에서 담낭암이 발생(특히, 남성인 경우)하고, 40년이 넘으면 발생 빈도가 급격히 증가한다는 보고도 있다.^{18, 20)}

65세 이상의 담석증 환자 1%에서 담낭암이 발생한다는 사실은 단순히 나이 보다는 담석을 가진 기간이 길수록 담낭암이 발생할 가능성이 높다는 것을 시사하는 것으로 담낭 조직의 이형성에서 진행성 암이 될 때까지의 기간은 15년이라 한다.²¹⁾

무증상 담석증에 대한 수술은 권하지는 않는 것이 현재의 추세이며 대표적인 보고는 Maringhini 등²²⁾의 것으로 2,538명의 담석증 환자를 관찰한 결과 중앙 추적 관찰 기간 13.3년에서 5명의 담낭암 환자를 진단하였으나, 같은 기간 일반인에서 담낭암이 진단 될 확률은 만명당 9명이기 때문에(9 per 10,000 vs 5 per 2,538), 무증상 담석증 환자에서 예방적 절제가 필요하지는 않다는 것이고, 무증상 담석증에서 암이 생길 확률은 연간 0.01~0.02% 라

는 보고도 있다.¹⁸⁾

암 발생을 미리 예견한 예방적 담낭 절제술은 암 발생의 위험성과 담낭 절제술에 따른 위험성의 관점에서 균형을 이루어야 한다. 3 cm 이상의 담석을 가진 환자에서, 20년 동안 암 발생 위험이 4%이고, 담낭절제술 후 사망률(mortality rate)이 0.5%라면 증상이 없더라도 예방적 담낭절제술을 하는 것이 정당화 될 수 있다.

90년대 이후 복강경 담낭절제술이 보급되면서 술 후 사망률은 거의 모든 기관에서 0.5% 이하로 예상이 되며(국내보고 0.1%내외), 특히 젊고 건강한 환자에서는 위험성이 높지 않을 것으로 생각된다. 젊은 나이에 담석증이 진단된 환자에서 기대 여명과 증상 발현 확률 및 암 발생의 위험도를 고려한 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

담낭의 만성 염증이 p53 gene의 loss of heterozygosity(LOH)와 p53 gene의 발현을 증가 시키며, lithogenic gene과 prostanoid와 COX enzyme이 담낭암 발생에 관여한다고 알려져 있다. 담낭암 발생에 대한 분자 생물학적 연구가 진전되어 만성 담낭염 환자 혹은 무증상 담

석증 환자에서 담낭암 발생 고위험군을 미리 알 수 있으면 담낭암 환자의 진단 및 치료에 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

4. 황색육아종성 담낭염^{23, 24)}

황색육아종성 담낭염은 절제된 담낭 표본 0.1~5.7%에서 발견되는 드문 만성 담낭염의 한 형태이다. 조직학적으로는 지질을 함유하는 대식세포들이 담낭벽을 침윤하여 국소적 또는 미만성으로 매우 심한 염증성 병변을 일으키는 경우이다. 병변이 있는 부위는 단단한 황색의 종괴를 보이고, 담낭벽이 비후되어 있으며, 주변조직으로 염증 반응이 침윤해 들어가거나, 심한 유착을 보여 담낭암과 구분이 잘 되지 않는 경우가 많다(Fig. 5).

만성 담낭염에서 황색육아종성 담낭염이 생기는 기전은 아래와 같다.

담낭벽 내로 담즙이 침윤하면서 담낭 점막에 미세 궤양을 유발하고 Rokitansky Aschoff sinus의 파괴가 일어나고, 이로 인해 담낭내강 밖의 주변 조직으로 담즙이 유출 생긴다. 담즙 성분중 콜레스테롤과 인지질은 조직에서 흡수가 되지 않아서 이를 탐식하는 대식세포에 의하

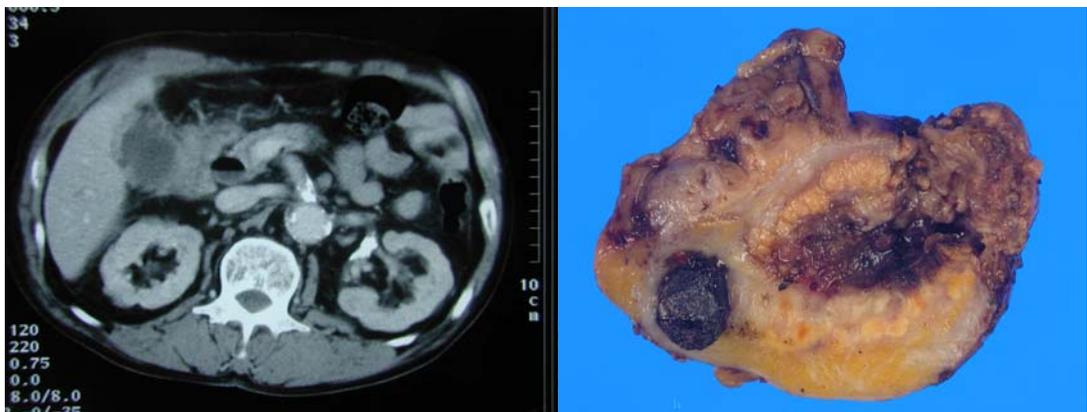


Fig. 5. Abdominal computer tomography and gross findings of xanthogranulomatous cholecystitis.

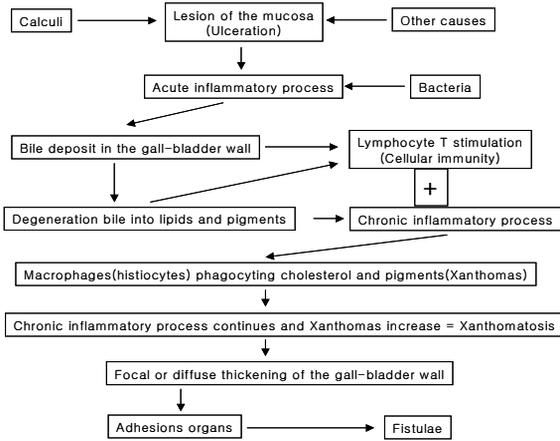


Fig. 6. Etiology and pathogenicity of xanthogranulomatous cholecystitis.

여 황색의 육아종성 염증반응이 생긴다(Fig. 6).

임상적으로는 술 전 및 술 중 소견에서 담낭암과 감별이 어려운 경우가 많으며, 절제 표본 7.5%~10%에서 담낭암이 발견되고 있어, 술 중 황색육아종성 담낭염으로 진단되더라도 가능한 완전한 절제가 요구된다.

5. 장티푸스와 헬리코 박타 감염을 포함한 세균 감염

최근 칠레에서 나온 보고¹⁷⁾에 따르면, 담낭암 환자의 담즙 배양 81%(47 of 58 patients)에서 세균이 검출되며, *Escherichia coli* 가 45%를 차지하였다고 한다. 이는 세균이 암 유발 인자(carcinogen)를 생성하는 것을 의미하는 것으로 해석 된다.

Salmonella typhi 혹은 *paratyphi*를 앓은 사람의 2~3%가 담도계의 만성 보균자가 된다고 한다. Caygill 등²⁵⁾은 471명의 보균자를 관찰한 결과 남자의 5.5%, 여자에서 1.3%에서 담낭암이 발생하였다고 보고하였고 다른 연구자의 후속 연구에서도 비슷한 결과가 도출 되었다.

담즙내의 *Helicobacter* 감염이 담낭암 발생

에 관여할 것이라는 추측 하에 연구가 진행되고 있으나 여러 가지 다른 의견이 있다.

6. 담낭 장관루

담석증의 치료가 지연되거나 적절한 치료를 하지 못하였을 때 그 합병증으로 생긴다.

담도 장관루의 경우 Abou-Saif 등²⁶⁾은 65%의 환자에서 2년 이상 Yamashita 등²⁷⁾은 90%의 환자에서 평균 12년의 담도계 질환 병력이 있다고 하였다. 담낭 십이지장루가 61~80%, 담낭 결장루가 8~25%, 담낭 위루와 담관 십이지장루가 각각 3~5%의 빈도순으로 발생한다고 하며, 담석이 형성된 후 담낭염에 의해 주위 장기와 유착이 생기고, 반복되는 염증으로 인해 양벽 사이에 조직괴사가 생기어 담도 장관루가 형성된다고 한다.

치료는 담도 장관루의 위치에 따라 다를 수 있는데, 담낭 결장루인 경우 60%, 담낭 위루인 경우는 40%에서 담관염이 발생 하므로 반드시 수술로서 교정해 주어야 하며, 담낭 장관루 환자의 약 15~30%에서 담석성 장폐쇄가 발생한다고 알려져 있다.

담낭암 발생의 위험성에 대해서는 질환자체의 발생 빈도가 낮음으로 인해, 최근에 많은 환자를 모아서 발표한 논문은 찾을 수가 없다. 십이지장 내용물의 역류와 만성염증으로 인해 고령의 환자에서 담낭암이 발생 하였다는 증거가 최근에도 다수 보고 되고 있고, 1965년 Bossart 등²⁸⁾이 American journal of Surgery에 15%에서 담낭암이 발생하였다는 보고를 인용하고 있었다.

7. 도재담낭

도재담낭은 담낭 절제례의 0.06~0.8%를 차

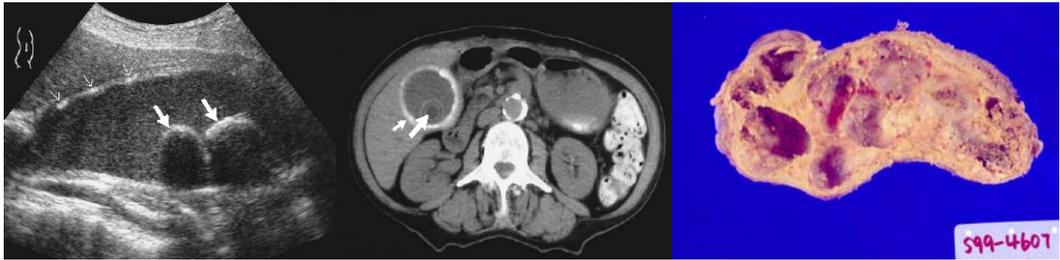


Fig. 7. Abdominal ultrasonography and computer tomography and gross findings of porcelain gallbladder.

지하는 드문 질환으로 95%에서 담석을 동반하고 있다. 암 발생 위험은 12~61% 사이로 보고 되어 있으나, 최근의 보고에서는 암 발생율이 이전 보다 낮게 보고 되고 있다.²⁹⁾

엄밀한 의미에서 도재담낭은 담낭 전체에 걸쳐 석회화가 진행된 것(complete calcification of GB)을 의미하나(Fig. 7), 임상적으로 국소적 석회화가 있는 경우(incomplete calcification of GB)도 도재담낭의 범주에 넣어서 취급하고 있으며, 최근의 보고들에서는 국소적 석회화가 있는 도재담낭에서 암 발생이 높으며, 담낭 전체에 걸쳐 석회화가 진행된 경우에 암 발생이 없다고 한다.^{29, 30)}

대표적인 보고가 Ashur 등³⁰⁾이 30례의 도재담낭을 분석 보고한 것으로 국소적으로 석회화 병변이 있는 경우에는 42%에서 암이 발생한 반면, 담낭전체 석회화가 있는 경우에는 암의 발생이 없다는 것으로, 담낭 점막이 완전히 석회화 되면 암이 발생하지 않는다는 가설을 제안하였다.

도재담낭에서 암이 발생하는 기전은 명확하게 밝혀져 있지 않지만, 예방적 담낭 절제술을 제안 하는 것이 합당 할 것으로 생각된다.

요 약

담낭암은 조기에 진단되지 않아 예후가 아주 나쁜 소화기암 중의 하나로, 담낭암 발생의 위험성을 예견한 담낭절제술의 대상을 정확히 규명하는 것이 중요하다.

담낭 용종의 크기, 개수, 담석의 유무, 환자의 나이가 담낭암 발생과 관련된 인자이며, 용종 크기 1 cm 이상, 동반된 담석증, 50세 이상, 증상이 있을 때, 관찰 기간 중 급격한 크기 변화가 있을 때 수술을 원하는 것이 좋을 것으로 판단되며, 췌담관 합류 기형이 발견되면 담낭을 반드시 절제 하여야 하며 수술 전 및 수술 중 담낭암의 존재 여부를 세밀히 조사하는 것이 좋겠다. 만성 담낭염에서 보이는 담낭 점막의 화생 변화는 전암 병변으로 생각이 되며, 담낭염의 변종으로 생기는 황색육아종성 담낭염, 도재담낭 및 담낭 장관루 등에서 고빈도로 담낭암이 발생하고 있어, 염증성 변화 및 이의 지속되는 기간과 암 발생과는 밀접한 관계가 있을 것으로 사료 된다.

참 고 문 헌

1. Christensen AH, Ishak KG. Benign tumors and pseudotumors of the gallbladder. Report of 180 cases. Arch Pathol 1970;90:423-32.
2. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM,

- Mattox KL. Sabiston, Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. 17th ed. Philadelphia Elsevier Saunders; 2004. p. 1622.
- Edelman DS. Carcinoma of a gallbladder polyp: treated by laparoscopic laser cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1993;3:142-3.
 - Kubota K, Bandai Y, Noie T, Ishizaki Y, Teruya M, Makuuchi M. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? *Surgery* 1995;117:481-7.
 - Yang HL, Sun YG, Wang Z. Polypoid lesions of the gallbladder: diagnosis and indications for surgery. *Br J Surg* 1992;79:227-9.
 - 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.
 - Suzuki K, Kimura T, Ogawa H. Is laparoscopic cholecystectomy hazardous for gallbladder cancer? *Surgery* 1998;123:311-4.
 - Kim EK, Lee SK, Kim WW. Does laparoscopic surgery have a role in the treatment of gallbladder cancer? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:559-63.
 - Huang CS, Lien HH, Jeng JY, Huang SH. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of polypoid lesions of the gallbladder. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11:242-7.
 - Kim HJ, Kim MH, Lee SK, Seo DW, Min YI. Normal structure, variations, and anomalies of the pancreaticobiliary ducts of Koreans: nationwide cooperative prospective study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002;55:889-96.
 - Nomura T, Shirai Y, Wakai T, Hatakeyama K. Narrow portion of the terminal choledochus is a cause of upstream biliary dilatation in patients with anomalous union of the pancreatic and biliary ducts. *World J Gastroenterol* 2005; 11:6503-7.
 - Shimotake T, Aoi S, Tomitama H, Iwai N. DPC-4 and K-ras gene mutations in biliary tract epithelium in children with anomalous pancreaticobiliary ductal union. *J Pediatr Surg* 2003;38:694-7.
 - Suda K, Miyano T, Konuma I, Matsumoto M. An abnormal pancreatico-choledochoductal junction in cases of biliary tract carcinoma. *Cancer* 1983;52:2086-8.
 - Tashirol S, Imaizumi T, Ohkawa H, Tomitama H, Iwai N. Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003;10:345-51.
 - Hasumi A, Matsui H, Sugioka A, Uyama I, Komori Y, Fujita J, et al. Precancerous conditions of biliary tract cancer in patients with pancreaticobiliary maljunctions: reappraisal of nationwide survey in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000;7:551-5.
 - Sugiyama M, Atomi Y. Anomalous pancreaticobiliary junction without congenital choledochal cyst. *Br J Surg* 1998;85:911-6.
 - Tazuma S, Kajiyama G. Carcinogenesis of malignant lesions of the gall bladder: The impact of chronic inflammation and gallstones. *Langenbecks Arch Surg* 2000;386:224-9.
 - Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary Gallbladder Cancer : Recognition of Risk Factors and the Role of Prophylactic Cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95(6):1402-10.
 - Chan KW. Review of 253 cases of significant pathology in 7,910 cholecystectomies in Hong Kong. *Pathology* 1988;20:20-3.
 - Roa I, Araya JC, Villaseca M, De Aretxabala X, Riedemann P, Endoh K, Roa J. Preneoplastic lesions and gallbladder cancer: An estimate of period required for progression. *Gastroenterology*

- 1996;111:232-6.
21. Diehl AK. Gallbladder size and risk of gallbladder cancer. *JAMA* 1983;250:2323-6.
 22. Maringhjni A, Moreau JA, Melton LJ III, Hench VS, Zinsmeister AR, Dimagno EP. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1987;107:30-5.
 23. Park YH, Kim KH, Kim SH, Park YH. Xanthogranulomatous cholecystitis. *J Korean Surg Soc* 1997;52:244-251.
 24. Reed A, Ryan C and Schwartz SI. Xanthogranulomatous cholecystitis. *JACS* 1994;179: 249-52.
 25. Caygill CPJ, Hill MJ, Braddick M, Sharp JC. Cancer Mortality in chronic typhoid and paratyphoid carrier state. *Lancet* 1979;343: 83-4.
 26. Abou-Saif A , Al-Kawas FH. . Complications of Gallstone Disease: Mirizzi syndrome, cholecystocholedochal fistula, and gallstone Ileus. *The Am J of Gastroenterol* 2002;97(2): 249-54.
 27. Yamashita H, Chijiwa K, Ogawa Y, Kuroki S, Tanaka M. The internal biliary fistula--reappraisal of incidence, type, diagnosis and management of 33 consecutive cases. *HPB Surg.* 1997;10(3):143-7.
 28. Bossart PA, Patterson AH, Zinite HA. Carcinoma of the gallbladder. *Am J Surg* 1962;103:361-4
 29. Antonia E. Stephen, David L. Berger. Carcinoma in the porcelain gallbladder: A relationship revisited. *Surgery* 2001;129:699-703.
 30. Ashur H, Siegel B, Oland Y, Adam YG. Calcified gallbladder (porcelain gallbladder). *Arch Surg* 1978; 113:594-6
-