

Cancer de la vésicule biliaire diagnostiqué fortuitement sur pièces de cholécystectomie : étude de 30 cas.

Incidental gallbladder cancer diagnosed on cholecystectomy specimens: a study of 30 cases

Sana Ben Slama¹, Rym Ennaifer², Dhouha Bacha¹, Rached Bayar³, Saadia Bouraoui¹, Lassaad Gharbi³, Ahlem Lahmar¹.

1-Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU M. Slim La Marsa Tunis. / Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis.

2-Service de gastro-entérologie, CHU M. Slim La Marsa Tunis. / Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis.

3-Service de Chirurgie Générale, CHU M. Slim La Marsa Tunis. / Université de Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis.

RÉSUMÉ

Introduction: Le cancer de la vésicule biliaire (CVB) est un cancer rare dont le pronostic est sévère et réservé. L'association à une pathologie lithiasique constitue le principal facteur de risque de survenue de ce cancer.

Objectif : Décrire les aspects épidémiologiques, clinico-pathologiques et évolutifs des CVB diagnostiqués fortuitement sur pièces de cholécystectomie.

Méthodes: étude rétrospective transversale comprenant 30 cas de CVB découverts fortuitement sur pièces de cholécystectomie.

Résultats: L'incidence des CVB de découverte fortuite était de 0,83%. Le sex ratio H/F était de 0,5 avec un âge moyen de 68 ans. Le principal facteur de risque était la lithiasie biliaire (38%). L'adénocarcinome représentait le type histologique le plus fréquent, retrouvé dans 86,6% des cas, de type biliaire dans 56,6% des cas. La majorité de nos cas de CVB étaient classés aux stades débutants (stades 0, I et II) dans 76,7% des cas et 23,3% des cas étaient diagnostiqués aux stades tardifs (III et IV). Une cholécystectomie simple s'est avérée suffisante dans 66,7% des cas. La survie globale était de 56,7% à 12 mois. Le meilleur taux de survie était pour les stades débutants : 100% pour les stades 0-I et 45,4% pour le stade II.

Conclusions: Le CVB est de mauvais pronostic car souvent de révélation tardive d'où l'intérêt de l'examen histologique systématique bien conduit et bien codifié de toutes les pièces de cholécystectomie qui reste le seul moyen permettant de découvrir le cancer à un stade débutant de meilleur pronostic.

Mots-clés

Adénocarcinome, anatomie pathologique, cholécystectomie, vésicule biliaire.

SUMMARY

Background: The gallbladder cancer is a rare cancer with poor prognosis. The association with gallstone disease is the main risk factor of this cancer.

Aim: Describe the demographics, clinic-pathologic and therapeutic management of incidentally gallbladder cancer diagnosed on cholecystectomy specimens.

Methods: retrospective study including 30 cases of gallbladder cancer incidentally detected on cholecystectomy specimens.

Results: The incidence of gallbladder cancer incidentally discovered was 0.83%. The sex ratio M/F was 0.5 and the average age was 68 years. The main risk factor was cholelithiasis (38%). Adenocarcinoma was the most frequent histological type found in 86.6% of cases and it was biliary-type in 56.6% of cases. 76.7% of the tumors were classified in early stages (stages 0, I and II) and 23.3% were in advanced stages (III and IV). A simple cholecystectomy was curative in 66.7% of cases. Overall survival rate was 56.7% at one year. The best survival rate was for the early stages: 100% stages 0-I and 45.4% stage II.

Conclusions: The gallbladder cancer has poor prognosis because of its late diagnosis. Thorough sampling and careful attention on histological examination of all parts of cholecystectomy specimens allows detection of early cancer with better prognosis.

Key- words

Adenocarcinoma, cholecystectomy, gallbladder, pathology.

Le cancer de la vésicule biliaire (CVB) occupe le 5ème rang de l'ensemble des tumeurs digestives. C'est un cancer rare dont le pronostic reste sévère et réservé [1,2]. L'association à une pathologie lithiasique est fréquente, elle est retrouvée dans 70 à 92% des cas et constitue le principal facteur de risque de survenue de ce cancer [3,4]. La symptomatologie, vague et non spécifique représentée essentiellement par la douleur de l'hypochondre droit parfois associée à un ictère, pose un problème de diagnostic précoce [5]. Les explorations radiologiques contribuent au diagnostic préopératoire de cancer mais restent peu fiables [6]. L'étude anatomopathologique reste le seul examen qui permet de confirmer le diagnostic de CVB. L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquemment retrouvé. Le pronostic dépend essentiellement du stade histologique basé sur la classification TNM et du traitement chirurgical entrepris [7]. Notre travail a pour but de décrire les aspects épidémiologiques, clinico-pathologiques et thérapeutiques des CVB à travers une étude rétrospective comportant 30 cas de CVB découverts fortuitement sur pièces de cholécystectomie. Notre étude attire l'attention sur l'intérêt de l'examen histologique systématique bien conduit de toutes les pièces de cholécystectomie qui reste le seul moyen permettant de découvrir un CVB débutant de meilleur pronostic.

MÉTHODES

Population étudiée: Il s'agit d'une étude rétrospective transversale réalisée au sein du service d'anatomie pathologique entre 2001 au 2011 et incluant les cas avec un CVB diagnostiqué de façon fortuite sur pièce de cholécystectomie après l'examen anatomo-pathologique. Durant cette même période, 3591 pièces de cholécystectomie étaient adressées et 57 cas de CVB au total étaient diagnostiqués. On a exclu les patients avec suspicion de CVB en pré-opératoire (cliniquement, radiologiquement ou sur biopsies chirurgicales) ou en per-opératoire avec un examen extemporané ayant conclu à la malignité. Les patients porteurs d'un cancer au niveau d'un autre organe étaient exclus.

Recueil des données: Les renseignements nécessaires à l'exploitation de ces 30 cas ont été colligés de façon rétrospective. Pour chaque patient les données épidémiologiques, cliniques, traitements réalisés, les résultats de l'examen anatomo-pathologique et le suivi étaient saisis.

Étude anatomopathologique: L'examen des pièces de cholécystectomie obéit à un protocole bien établi avec des prélèvements standards effectués de façon systématique (un prélèvement au niveau du collet, deux au niveau du corps et deux au niveau du fond). La

classification histologique adoptée est celle de l'OMS des tumeurs digestives de 2010 [8]. La stadification était évaluée selon la classification TNM/UICC de 2009 [9]. Des marqueurs étaient utilisés (marqueurs neuro-endocrines et cytokératine). L'étude immunohistochimique a été réalisée à l'aide de quatre anticorps : La chromogranine A, la synaptophysine, Ki 67 (MiB 1) et la pancytokératine dont les caractéristiques sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des anticorps utilisés

Anticorps	Clone	Dilution	Source
Chromogranine A	5H7	1/100	Novacastra ®
Synaptophysine	27G12	1/100-200	Novacastra ®
Ki 67(MiB 1)	MM1	1/200	Novacastra ®
Cytokératine	AE1 et AE3	1/50	Novacastra ®

RÉSULTATS

Nous avons recensés 30 cas de CVB découverts fortuitement sur examen anatomopathologique systématique après cholécystectomie. L'incidence des CVB de découverte fortuite était de 0,83% des cas et nos cas représentaient 52,6% de tous les CVB diagnostiqués pendant cette même période. Notre population était constituée de 20 femmes (67%) et 10 hommes (33%). L'âge moyen était de 68 ans (extrêmes de 49 à 85 ans). Le Tableau 2 résume les différents signes fonctionnels et physiques retrouvés chez nos patients. Une échographie abdominale était réalisée chez 27 patients. Elle a montré un épaissement pariétal de la vésicule VB dans 15 cas. Une lithiasie vésiculaire (LV) était retrouvée chez 14 patients associée à une dilatation des voies biliaires intra hépatiques et de la voie biliaire principale dans 7 cas soit.

Tableau 2 : Signes fonctionnels et physiques retrouvés chez 30 patients avec Cancer de la vésicule biliaire.

	Nombre de cas (%)
Signes fonctionnels	22 (73,3)
Douleur Hypochondre Droit	8 (26,6)
Ictère	4 (13,3)
Vomissement	7 (23,3)
Fièvre	3 (10)
Altération de l'état général	
Signes physiques	
Sensibilité de l'hypochondre droit	18 (60)
Cholécystite aiguë non compliquée	21 (70)
Angiocholite aiguë	8 (26,6)
Pancréatite aiguë	1 (3,33)

Dans un cas la paroi était rétractée. Dans un autre cas, l'échographie a objectivée un épanchement péri-vésiculaire. Une tomодensitométrie était réalisée chez un

patient et a objectivé une collection péri-hépatique sans lésion suspecte. Concernant l'examen macroscopique des pièces, la taille tumorale moyenne des était de 2,2 cm (extrêmes de 2 à 2,5 cm). Une atteinte du corps vésiculaire était retrouvée dans 29,4% des cas. La tumeur était limitée au collet dans 23,5% des cas et au fond vésical dans 6% des cas. L'atteinte multifocale de la VB était retrouvée dans 41,1%. Une modification de la muqueuse était notée dans tous les cas. La forme infiltrante était présente dans 86% des cas avec des ulcérations associées retrouvées dans 23% des cas. La forme bourgeonnante était retrouvée dans 11% des cas. Dans un cas, de carcinome mucineux, on notait en plus la présence de mucus (Figure 1).



Figure 1: Aspect macroscopique d'une néoformation bourgeonnante au niveau du fond (flèche) avec présence de mucus (M).

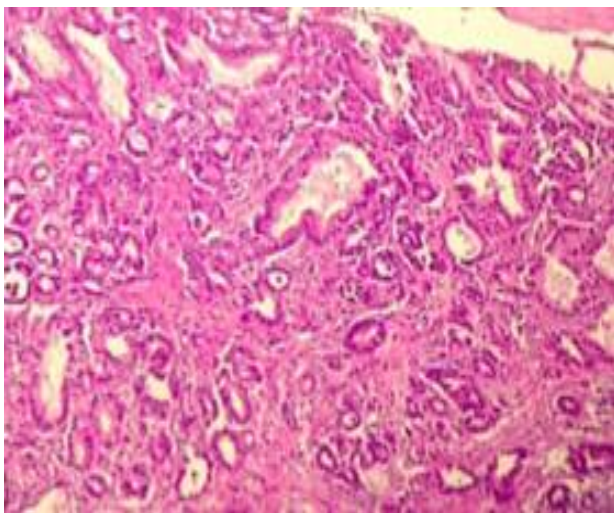


Figure 2 : Coupe histologique d'un adénocarcinome de type biliaire montrant une prolifération carcinomateuse d'architecture glandulaire (HEx100).

Une association des différents aspects était retrouvée chez 3% des patients.

Sur le plan histologique, et conformément à la classification de l'OMS, nos tumeurs correspondaient dans 86,6% à des adénocarcinomes (Figure 2). Le Tableau 3 expose la répartition de nos cas selon le type histologique. Une tumeur neuroendocrine a été suspectée dans quatre cas compte tenu de l'aspect morphologique montrant une architecture trabéculaire, focalement solide sans glandes au sein d'un stroma fibreux peu abondant. Pour ces quatre tumeurs, le complément d'étude immunohistochimique à l'aide des marqueurs neuroendocrines (synaptophysine, chromogranine A) et le Ki67, a confirmé l'existence d'une tumeur neuroendocrine de grade 1 de l'OMS ; les trois autres tumeurs correspondaient à un carcinome indifférencié exprimant la cytokératine avec une négativité des marqueurs neuroendocrines.

Tableau 3 : Répartition des 30 cas de Cancer de la vésicule biliaire selon le type histologique

Type Histologique	Nombre de cas (%)
Adénocarcinome	26 (86,6)
Type biliaire	17 (56,6)
Type intestinal	8 (26,6)
Mucineux	1 (3,3)
Autres adénocarcinomes	0
Carcinome indifférencié	3 (10)
Tumeur neuro-endocrine	1 (3,3)
Autres facteurs histologiques	
Engainements nerveux	53,3%
Embols vasculaires	9 (30)
Envahissement du ganglion du collet	3 (10)
Envahissement par contiguïté du foie	3 (10)
Envahissement de la Voie biliaire principale	1 (3,3)

Vingt patients ont bénéficié d'une cholécystectomie simple : 15 par voie coelioscopique (50%) et cinq par voie sous costale. Neuf patients (avec signes d'angiocholite ou pancréatite aiguës) ont bénéficié d'une cholécystectomie élargie avec bisegmentectomie emportant les segments IV et V avec curage ganglionnaire. Une laparotomie suivie d'une cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV étaient pratiquées chez une seule patiente avec cholécystite aiguë compliquée d'un abcès péri vésiculaire. Une chimiothérapie adjuvante était réalisée chez trois malades soit dans 10% des cas.

Le tableau 4 représente la répartition des CVB selon la classification TNM avec les stades correspondants. Les stades débutants (0, I et II) étaient retrouvés chez 76,7% des cas (23 patients). 23,3% des cas (7 patients) étaient diagnostiqués aux stades tardifs III (13,3%) et IV (10%). La survie globale, tous stades confondus, était de 56,7% à 12 mois, 40% à 24 mois et 36,7% à 36 mois. A 12 mois,

les ADK avaient un taux de survie de 55,5% des cas, avec un taux de 53,3% pour le sous-type biliaire, 46,7% pour le sous-type intestinal et 0% pour le mucineux. Selon le stade tumoral, la survie à 12 mois était de 100% pour les Stades 0 et I, de 45,4% pour le Stade II, de 25% pour le Stade III et taux de survie nul pour le Stade IV. La survie à 12 mois était de 75,38% chez les malades ayant eu une résection radicale de leur tumeur.

Tableau 4 : Répartition des 30 cas de Cancer de la vésicule biliaire selon la classification TNM avec les stades correspondants.

Stades	Nombre (%)	TNM	Nombre (%)
0	7 (23,35)	Tis N0 M0	7 (23,3)
I	5 (16,7)	T1b N0 M0	5 (16,7)
		T2NxM0	2 (6,7)
II	11 (36,7)	T2NxMx	6 (20)
		T2NOMx	3 (10)
IIIA	2 (6,67)	T3NxMx	2 (6,67)
IIIB	2(6,67)	T2N1Mx	1(3,3)
		T3N1M0	1(3,3)
IVA	1(3,3)	T4NOMx	1(3,3)
IVB	2(6,67)	T3N1M1	1(3,3)
		T4NOM1	1(3,3)

Discussion et conclusion

L'incidence du CVB était de 0,83%, l'âge moyen était de 68 ans et le sex-ratio H/F de 0,5. L'association à une LV constitue le principal facteur de risque (38% des cas). L'ADK était le type histologique le plus fréquent (86,6%). Les tumeurs étaient classées stade 0 dans 23,3% des cas, stade I dans 16,6% des cas, stade II dans 36,6% des cas, stade IIIA dans 6,6% des cas, stade IIIB dans 6,6% des cas, stade IVA dans 3,3% des cas et stade IVB dans 6,6% des cas. La survie globale, tous stades confondus, était de 56,7% à 12 mois.

Le meilleur taux de survie était pour les stades débutants : stades 0-I à 100% et pour le stade II à 45,4%.

Le CVB est une tumeur rare. Il représente 3% de toutes les tumeurs malignes et se place au 5ème rang des cancers digestifs [10]. Le CVB de découverte fortuite représente 0,2% à 2,9% de toutes les cholécystectomies [1,3]. Ces CVB correspondant aux cas découverts histologiquement en per ou post-opératoire d'une cholécystectomie [11]. C'est le mode de révélation le plus fréquent du CVB retrouvé jusqu'à dans 72% des cas [12]. Une importante variation de l'incidence est notée avec une nette diminution de l'incidence dans les pays développés contre une augmentation de celle-ci dans les pays en voie de développement [13]. Il existe une prédominance féminine largement rapportée dans la littérature avec des valeurs allant jusqu'à 5 femmes pour 1 homme dans certains pays à haut risque [2,14]. La moyenne d'âge est comprise entre 55 et 70 ans [10,15]. L'incidence du CVB augmente avec l'âge pour les deux

sexes avec un pic aux 6ème-7ème décennies [4]. Les principaux facteurs de risque de survenue du CVB sont la prédisposition génétique, la LV et les anomalies de la jonction bilio-pancréatique (AJBP). Selon les données de la littérature, les LV sont retrouvées dans plus de 80% des cas [4,16]. Il semblerait que la présence d'une LV entraîne une dysplasie de la muqueuse vésiculaire soit par le biais d'une irritation chronique soit en ralentissant la vidange vésiculaire [17]. La présence d'une vésicule porcelaine a été rapportée plusieurs fois comme étant un facteur favorisant la survenue du CVB [18]. Les AJBP peuvent être retrouvées jusqu'à dans 90% des CVB surtout dans les séries asiatiques [19].

La symptomatologie clinique des CVB est souvent vague et peu spécifique, rendant le diagnostic du cancer à des stades précoces très difficile [20]. Le plus souvent les signes sont en rapport avec la maladie lithiasique. La douleur est rapportée dans la littérature entre 72 et 90% [3,15] mais elle est non spécifique pouvant aller de la simple pesanteur de l'hypochondre droit à de véritables coliques hépatiques [4,13]. L'ictère témoigne du caractère avancé de la tumeur [5]. La rareté de ce signe, objectivée dans notre travail, est expliquée par le faible pourcentage de patients diagnostiqués à des stades évolués (13,3% de patients au stade III et 10% au stade IV).

Le principal signe retrouvé était une sensibilité à la palpation de l'hypochondre droit retrouvée chez 60% des cas de notre série. Dans la littérature, ce chiffre peut atteindre 88% [15]. La taille tumorale est assez importante pouvant atteindre jusqu'à 10 cm pour certaines tumeurs avec une taille moyenne de 3 à 4 cm [8]. La taille tumorale moyenne retrouvée dans notre travail est légèrement inférieure puisque la majorité des CVB étaient découverts à des stades de début. Les CVB réalisent des lésions diffuses et multifocales retrouvées jusqu'à dans 80% des cas [3]. Lorsque la tumeur est localisée, elle intéresse volontiers le fond de la VB (80%) puis le corps (30%) et enfin le collet (10%) [16]. Le siège préférentiel du CVB (le fond de la VB) n'a donc pas été retrouvé dans notre étude malgré la réalisation systématique de plusieurs prélèvements à ce niveau là. La forme bourgeonnante est décrite jusqu'à dans 80% des cas [3]. Dans de rares situations (7% des cas), la tumeur ne peut être vue et décrite à l'examen macroscopique [3]. Nos résultats sont en concordance avec ceux de la littérature et dans tous nos cas une lésion a toujours été repérée en macroscopie et ce malgré la prédominance de stades débutants. L'ADK représente constamment le type le plus fréquent. Il est retrouvé dans 88% à 100% des cas [3]. Plusieurs sous-types de l'ADK sont décrits [8].

Le traitement consiste essentiellement en une chirurgie d'exérèse. La chimiothérapie et la radiothérapie sont réservées à un traitement palliatif. Les différentes indications chirurgicales du CVB selon les stades tumoraux élaborées par Zhu et al [21] et constituent des recommandations largement appliquées.

Le pronostic est conditionné par plusieurs facteurs. Le stade d'extension constitue le principal facteur pronostic des CVB [20]. C'est un facteur de survie indépendant des tous les autres facteurs connus. La survie du CVB est inversement proportionnelle au stade tumoral. En effet, les stades de début ont un bien meilleur pronostic [7] avec une survie à 5 ans de près de 100% [20]. Une grande étude américaine incluant 10.000 patients porteurs de CVB, a déterminé la survie en fonction des stades regroupés [22]. La survie à 5 ans était de 80% pour le stade 0, 50% pour le stade I, 28% pour le stade II, 7,5 pour le stade III et 3% pour le stade IV. Ces résultats sont largement retrouvés dans la littérature. En effet, pour les tumeurs classées Tis et T1a, la survie à 5 ans est près de 100 % après une simple cholécystectomie [14]. Pour les tumeurs T2, la survie à 5 ans est de 70% et à 10 ans elle passe à 30% [23]. Pour ce stade, la survie est de 22 mois [24]. Les tumeurs T3 ont un taux de survie à 5 ans de 15% [25]. Pour les tumeurs T4, les résultats sont inférieurs à 10%. Pour ces deux derniers stades (T3 et T4), la survie ne dépasse pas une année [24].

La présence d'engainements périnerveux ou d'embols aggrave le pronostic. Ils favorisent les récives et les métastases hématogènes et lymphatiques [8].

L'envahissement ganglionnaire aggrave le pronostic. Il est corrélé au degré de l'extension pariétale de la tumeur. Le taux de survie à 5 ans en présence d'une atteinte ganglionnaire est de 45% contre 85% en son absence. Les carcinomes indifférenciés ont un pronostic sombre avec une survie inférieure à 10%. Les tumeurs bien différenciées sont de meilleur pronostic [26]. Le choix du traitement conditionne le pronostic [21]. Il est meilleur en cas de résection chirurgicale radicale [20]. Dans les stades I et II, la chirurgie radicale est généralement satisfaisante et de bon pronostic avec des taux de survie à 5 ans de près de 100% [14,20]. Les stades III et IV sont classiquement considérés comme dépassés et relevant généralement d'un traitement palliatif avec des taux de survie à 5 ans de moins de 19%. La présence d'un résidu tumoral est un facteur de mauvais pronostic [7].

Le CVB est un cancer rare et de pronostic sévère car généralement découvert à un stade tardif. Nos résultats prouvent que l'examen histologique systématique bien conduit et bien codifié de toutes les pièces de cholécystectomie reste le seul moyen permettant de découvrir le cancer à un stade débutant autorisant la mise en œuvre de traitements efficaces avec une survie significative.

Références

- Ferrarese AG, Solej M, Enrico S et al. Diagnosis of incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: Our experience. *BMC Surg.* 2013;13:20.
- Pavlidis TE, Symeonidis NG, Psarras K, Sakantamis AK. Current curative surgical management of gallbladder cancer: a brief review. *J Curr Surg.* 2012;2:81-3.
- Hamdani NH, Qadri SK, Aggarwalla R et al. Clinicopathological study of Gallbladder Carcinoma with special reference to Gallstones: Our 8-year experience from Eastern India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:5613-7.
- Sachidananda S, Krishnan A, Janani K et al. Characteristics of Gallbladder Cancer in South India. *Indian J Surg Oncol.* 2012;3:228-30.
- Le MD, Henson D, Young H, Albores-Saavedra J. Is gallbladder cancer decreasing in view of increasing laparoscopic cholecystectomy? *Ann Hepatol.* 2011;10:306-14.
- Zouaoui W, Mormeche Y, Khelifi S et al. Aspect en imagerie du cancer de la vésicule biliaire: à propos de 40 cas. *Feuilles de radiologie, 1ère édition.* Edition Elsevier 2009;49:15-23.
- Goetze TO, Paolucci V. Prognosis of incidental gallbladder carcinoma is not influenced by the primary access technique: analysis of 837 incidental gallbladder carcinomas in the German Registry. *Surg Endosc.* 2013;27:2821-8.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC);2010.
- Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Digestive system: gallbladder. TNM classification of malignant tumours. 7th edition. Washington DC: Wiley-Blackwell publication and UICC;2009:118-121.
- Gall FP, Köckerling F, Scheele J, Schneider C, Hohenberger W. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Germany. *World J Surg.* 1991;15:328-36.
- Rathanaswamy S, Misra S, Kumar V et al. Incidentally detected gallbladder cancer-the controversies and algorithmic approach to management. *Indian J Surg.* 2012;74:248-54.
- Toyonaqa T, Chijiwa K, Nakano K et al. Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma. *World J Surg.* 2003;27:266-71.
- Alvi AR, Siddiqui NA, Zafar H. Risk factors of gallbladder cancer in Karachi- a case control study. *World J Surg Oncol.* 2011;9:164.
- Kiran RP, Pokala N, Dudrick SJ. Incidence pattern and survival for gallbladder cancer over three decades - an analysis of 10301 patients. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:827-32.
- Gupta SK, Shukla VK. Gallbladder cancer etiology and treatment. *Health Adm.* 2011;17:134-42.
- Kalita D, Pant L, Singh S et al. Impact of routine of histopathological examination of gallbladder specimens on early detection of malignancy- a study of 4,115 cholecystectomy specimens. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:3315-8.
- Kianmanesh R, Scaringi S, Castel B, Flamant Y, Msika S. Precancerous lesions of the gallbladder. *J Chir (Paris).* 2007;144:278-86.
- Puia IC, Puia A. Porcelain gallbladder and cancer - an association to be revised. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22:358-9.
- Kianmanesh R, Régimbeau JM, Belghiti J. Anomalies de la jonction biliopancréatique et dilatations kystiques congénitales des voies biliaires de l'adulte. *J Chir.* 2001;138:196-204.
- Hu L, Wang B, Liu X, Lv Y. Unsuspected gallbladder cancer: A clinical retrospective study. *Arch Iran Med.* 2013;16:631-5.
- Zhu AX, Hong TS, Hezel AF, Kooby DA. Current management of gallbladder carcinoma. *Oncologist.* 2010;15:168-81.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed.* New York: Springer;2009.
- Shaffer EA. Gallbladder cancer: the basics. *Gastroenterol Hepatology.* 2008;4:737-41.
- Cubertafond P, Mathonnet M, Gainant A, Launois B. Radical surgery for gallbladder cancer. Results of the French Surgical Association Survey. *Hepatogastroenterology.* 1999;46:1567-71.
- Yi X, Long X, Zai H, Xiao D, Li W, Li Y. Unsuspected gallbladder carcinoma discovered during or after cholecystectomy: focus on appropriate radical resection according to the T-stage. *Clin Transl Oncol.* 2013;15:652-8.
- Albores-Saavedra J, Batich K, Hossain S, Henson DE, Schwartz AM. Carcinoid tumors and small-cell carcinomas of the gallbladder and extra hepatic bile ducts: a comparative study based on 221 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Ann Diagn Pathol.* 2009;13:378-83.