

YOZGAT ŞEHİR HASTANESİNDE SON 5 YILDA UYGULANAN KOLESİSTEKTOMİ SPESİMENLERİNİN MORFOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Retrospective Evaluation Of Morphological And Histopathological Features Of Cholecystectomy Specimens Performed In Yozgat City Hospital For The Past 5 Years

Serdar KIRMIZI (0000-0001-9385-1450)

ÖZET

Amaç: Kolesistektomi ikinci basamak devlet hastaneleri Genel Cerrahi servislerinde en sık uygulanan ameliyatların başında gelmektedir. Kolesistektomi spesimenlerinin histopatolojik değerlendirilmesi literatürde yaygın olarak ele alınmıştır. Ancak morfolojik değerlendirme oldukça kısıtlıdır. Bu çalışma ile semptomatik benign hastalıklar nedeniyle kolesistektomi yapılan hastaların kolesistektomi spesimenlerinin mikroskopik ve makroskopik özelliklerinin yanı sıra morfolojik özelliklerinin de değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Yozgat Şehir Hastanesinde Ocak 2014 ve Mart 2019 tarihleri arasında Genel Cerrahi Servisinde gerçekleştirilen toplam 961 kolesistektomi spesimeni geriye dönük incelendi. Çalışma hastane elektronik verilerinden hasta bilgilerine ulaşılarak geriye dönük gerçekleştirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, uygulanan ameliyatın şekli, histopatolojik tanı, safra taşının olup olmadığı, kolesistektomi spesimeninin uzunluğu, genişliği ve en kalın duvar ölçüleri değerlendirmeye alındı.

Bulgular: Toplam 961 hastanın 734'ü (%76,4) kadın, 227'si (%23,6) erkeklerden oluşmaktaydı. Ameliyatlardan 900 tanesi laparoskopik olarak (%93,7) gerçekleştirildi. Safra kesesi genişliği açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı fark saptanmazken ($p=0,23$), safra kesesi uzunluğu ($p=0,04$), safra kesesi duvar kalınlığının ($p=0,001$) erkeklerde fazla olduğu saptandı. Kronik kolesistit kadınlarda, subakut ve akut kolesistit erkeklerde daha sık görüldü ($p=0,001$). Kolelitiazis ve kolesterol oranlarına cinsiyetin etkisi saptanmadı ($p=0,63$). Spesimenlerin % 14,4'de makroskopik bulgular hakkında raporlama yoktu. Toplam üç spesimende malignite ve üç spesimende neoplastik polip saptandı.

Sonuç: İnsidental safra kesesi karsinomu ikinci basamak hastanelerde daha sık karşılaşılmaktadır. Bu yüzden bu tür hastanelerde rutin olarak kolesistektomi spesimenleri histopatolojik değerlendirmeye gönderilmelidir. Gönderilen spesimenlerinde daha sağlıklı mikroskopik, makroskopik ve morfolojik özelliklerinin değerlendirilmesi için standardize edilmiş patoloji raporlamasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: *Kolesistektomi; İnsidental kanser; Histopatoloji inceleme; Safra kesesi morfolojisi.*

ABSTRACT

Aim: The cholecystectomy is one of the most common operations performed in the general surgery department of secondary level hospitals. Histopathological evaluation of cholecystectomy specimens has been widely discussed in the literature. However, morphological evaluation is very limited. The aim of this study is to evaluate the morphological features besides the microscopic and macroscopic features of specimens performed cholecystectomy because of symptomatic benign diseases.

Material and Methods: A total of 961 cholecystectomy specimens were examined from January 2014 and to 2019 in the General Surgery Department at Yozgat City Hospital. The study was conducted retrospectively by accessing patient information from the hospital electronic data. Age, sex, type of surgery, histopathological diagnosis, presence of gallstones, length, width and thickest wall measurements of cholecystectomy specimens were evaluated.

Results: Of the total 961 patients, 734 (76.4%) were female and 227 (23.6%) were male. 900 of them were performed laparoscopically (93.7%). There was no significant difference between the two genders in terms of gallbladder width ($p = 0.23$), but gallbladder length ($p = 0.04$) and gallbladder wall thickness ($p = 0.001$) were higher in males. Chronic cholecystitis was more common in women and subacute and acute cholecystitis in men ($p = 0.001$). There was no effect of gender on cholelithiasis and cholesterol ratio ($p = 0.63$). There were no reports on macroscopic findings in 14.4% of specimens. Malignancy was detected in three specimens and neoplastic polyp was detected in three specimens.

Conclusions: Incidental gallbladder carcinoma is more common in secondary level hospitals. Therefore, cholecystectomy specimens should be routinely sent for histopathological evaluation, especially in such hospitals. A standardized reporting is needed to evaluate the properly microscopic, macroscopic and morphological characteristics of the specimens.

Key words: *Cholecystectomy; Incidental cancer; Histopathology examination; Gallbladder morphology.*

Gastroenterolojik Cerrahi, Yozgat Şehir Hastanesi, Yozgat 66100, Türkiye.

Serdar KIRMIZI, Op. Dr.

İletişim:

Serdar Kırmızı, Gastroenteroloji Cerrahi, Yozgat Şehir Hastanesi, Yozgat 66100, Türkiye.

Tel: 05063716212

e-mail:

drserdarkirmizi@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.11.2019

Kabul tarihi/Accepted:15.01.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.649580

Bozok Tıp Derg 2020;10(1):180-85
Bozok Med J 2020;10(1):180-85

GİRİŞ

Kolesistektomi ikinci basamak hastanelerde çalışan Genel Cerrahların en sık uyguladıkları ameliyatların başında gelmektedir. En sık endikasyonları semptomatik kolelitiazis, akut kolesistit başta olmak üzere polip, malignite veya malignite şüphesidir. ABD’de yıllık 460 bin kolesistektomi uygulanırken bu rakam ülkemizde sadece kamu hastanelerinde yaklaşık 118 bin civarında olduğu belirtilmiştir (1,2). Kolesistektomi sonrası spesimenin rutin histopatolojik değerlendirilmesi tartışmalı olmasına rağmen genelde kabul gören bir yaklaşımdır. Literatürde mikroskopik, makroskopik özellikleri üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen safra kesesinin morfolojik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmada Yozgat Şehir Hastanesinde benign nedenlerle opere edilen hastaların kolesistektomi spesimelerinin histopatolojik incelenmesinin yanı sıra morfolojik boyutlarının analizi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yozgat Şehir Hastanesinde 1 Ocak 2014 ve 31 Mart 2019 tarihleri arasında Genel Cerrahi Servisinde uygulanan kolesistektomi spesimenlerinin verileri geriye dönük incelendi. Retrospektif çalışma için Bozok Üniversitesi Etik Kurulu’ndan onay alındı (Etik karar no: 2017-KAEK-189 2019.10.30 07). Hastaların tamamında ön tanı semptomatik kolelitiazis ve akut kolesistit gibi benign safra kesesi hastalığıydı. Hastalardan rutin laboratuvar tetkikler preoperatif safra kesesinin ultrasonografik değerlendirmesi ve gerekli durumlarda ileri radyolojik değerlendirmeleri yapıldı. Ameliyat bu süre zarfında dokuz genel cerrahi uzmanı tarafından gerçekleştirildi ve spesimenler yedi patoloji uzmanı tarafından incelendi. Bilgilendirilmiş onam formları tüm hastalardan alındı ve standart laparoskopik veya açık kolesistektomi ameliyatları uygulandı. Hastane elektronik verilerinden ‘kolesistektomi’ ve ‘laparoskopik kolesistektomi’ SUT (Sağlıkta Uygulama Tebliği) kodları girilerek hasta bilgilerine ulaşıldı. Yaş, cinsiyet, uygulanan ameliyatın şekli, histopatolojik tanı, safra taşının olup olmadığı, kolesistektomi spesimenin uzunluğu, genişliği ve en kalın duvar ölçüleri Excel dosyasına kayıt edildi. Safra kesesinin duvar kalınlığı, boyu ve genişliği en fazla olan ölçümler morfolojik boyutlar olarak kabul edildi. Başka ameliyatlar sırasında eş zamanlı kolesistektomi

de uygulanan iki hasta değerlendirmeye alınmadı. İncidental tesbit edilen safra kesesi tümörlerinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer AJCC- 2017) kanser evreleme sistemi kullanıldı (11).

Kategorik değerler sıklık (N) ve yüzde (%) olarak, parametrik değerler ortalama değer± standart sapma olarak ifade edildi. Karşılaştırmalarda kategorik verilerde Ki-kare Testi, parametrik veriler normal dağılım göstermediğinden Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki grup analizlerinde Kruskal-Wallis testi, çoklu karşılaştırmalarda (Post Hoc) grup varyansları heterojen olduğundan Tamhane’s T2 testi uygulandı. P değeri % 95 güven aralığında 0,05 veya daha küçükse farklılık istatistiksel anlamlı kabul edildi. Tüm veriler SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) versiyon üzerine girilerek istatistik analizleri gerçekleştirildi.

BULGULAR

Toplam 961 hastanın 734’ü (% 76,4) kadın, 227’si (% 23,6) erkek ve genel yaş ortalaması 48,4± 15,2 olarak saptandı. Erkeklerin yaş ortalamasının (51± 15,4) kadınların yaş ortalamasından (47,6± 15) anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p=0,007). Ameliyatların 900 tanesi laparoskopik olarak (%93,7) gerçekleştirildi. Açık kolesistektomi erkeklerde daha fazla yapıldı (p=0,002). Mikroskopik tanıları (Akut kolesistit, subakut kolesistit, kronik kolesistit) arasında yaş farkı saptanmadı (p=0,83). Safra kesesi genişliği açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu (p=0,23), ancak safra kesesi uzunluğu (p=0,04) ve safra kesesi duvar kalınlığı erkeklerde daha fazlaydı (p=0,001). Kronik kolesistit kadınlarda, subakut ve akut kolesistit erkeklerde daha sık görüldü (p=0,001). Çoklu grup karşılaştırmalarında safra kesesi uzunlukları açısından mikroskopik tanıları arasında farklılık saptanmadı (p=0,7). Safra kesesi genişliği açısından akut kolesistit grubunun kronik kolesistit grubundan daha geniş olduğu görüldü (p=0,002). Safra kesesi duvar kalınlığı yönünden akut ve subakut kolesistit grupları arasında anlamlı fark yokken (p=0,99), kronik kolesistit grubuna göre hem akut (p=0,02), hem de subakut kolesistit grubunda (p=0,002) duvar kalınlığı anlamlı olarak daha fazlaydı (Tablo 1a, 1b).

Tablo 1b: Histopatolojik değerlendirmeye göre safra kesesi spesimenlerinin morfolojik özellikleri.

	Akut kolesistit	Subakut kolesistit	Kronik kolesistit	p
Safra kesesi uzunluk (cm)	9±1,68	8,83±1,91	8,22±1,73	0,07
Safra kesesi genişlik (cm)	4,2±0,88	3,41±1,35	3,12±1,3	0,001
Safra kesesi duvar kalınlığı (mm)	6,87±3,83	6,72±3,36	3,42±2,01	0,000

Kolesistektomi spesimenlerinin mikroskopik ve makroskopik incelenmesi Tablo 2 ve 3'de gösterildi. Kolelitiazis ve kolesterol oranlarına cinsiyetin etkisi saptanmadı (p=0,63). Sadece bir spesimde benign-malign ayrımı yapılamadı ve hasta preparatlar ile birlikte ileri merkeze yönlendirildi. On yedi olguda polip saptandı ve bunların 14'nün non-neoplastik kolesterol polipleri oluşturmaktaydı. Neoplastik polip üç hastada saptandı. Bu hastaların yaş ortalaması 54,6±15,3 (46-63) idi. Bu olguların tümünde pre-operatif radyolojik değerlendirmesinde polip saptanmadığı görüldü (Tablo 4).

Sadece 12 olguda metaplazi varlığı raporlandı. Bu hastaların üçü erkek idi ve yaş ortalaması 57,3±14,97 idi. Toplam üç olguda malignite görüldü yaş ortalaması 65,7±14,2 ve kese duvar kalınlığı 18,3±14,4 mm'di. Kolesistektomi malign olguların tümü laparoskopik olarak tamamlandı. Malign olgular tamamı adenokarsinom olarak raporlandı ve Tablo 5 de olgular özetlendi. Malignite saptanan olgular ileri merkeze gönderildi. Spesimenlerin tamamına yakınında mikroskopik tanıları ve morfolojik ölçüleri tanımlanırken, % 14,4 de makroskopik bulgular hakkında yorum yapılmadığı görüldü.

Tablo 2: Spesimenlerin mikroskopik tanısal dağılımı.

Mikroskopik İnceleme	Sayı (%)	Cinsiyet (K / E)*
Akut kolesistit	13 (1,4)	5 / 8
Akut kolesistit	9	
Nekroze kolesistit	2	
Gangrene kolesistit	1	
Amfizematöz kolesistit	1	
Subakut	18 (1,9)	9 / 9
Kronik kolesistit	927 (96,4)	715/ 204
Kronik kolesistit	880	
Kronik aktif kolesistit	29	
Kronik kolesistit + metaplazi	9	
Ksantogranulomatöz kolesistit	5	
Kronik aktif + metaplazi	4	
Malign	Adenokarsinom	3 (0,3)
Belirsiz	Benign-malign ayrımı yapılamayan	1
*: E: Erkek, K: Kadın		

Tablo 3: Spesimenlerin makroskopik tanısal dağılımı.

Makroskopik İnceleme	Sayı	Yüzdellik Oran
Kolelitiazis	610	% 63,4
Kolelitiazis + Kolesterolozis	111	% 11,5
Kolesterolozis	39	% 4
Kolesterol polip	9	% 0,9
Kolesterolozis + Kolesterol polipleri	5	% 0,5
Kese polip	2	% 0,2
Kolelitiazis + Kese polip	1	% 0,1
Özellik olmayan	46	% 4,8
Özellik belirtilmeyen	139	% 14,4

Tablo 4: Neoplastik polip saptanan spesimenlerin morfolojik özellikleri ve hasta verileri.

Neoplastik Polip Olguları			
Hastalar	# 1	# 2	# 3
Cinsiyet (K: Kadın, E: Erkek)	K	K	E
Yaş	63	46	55
Kese Uzunluk (cm)	7	8	7,7
Kese Genişlik (cm)	2,2	2	3
Kese Duvar Kalınlık (mm)	4	3	15
Pre-operatif Radyolojik Tanı	USG:Multiple mm taş	USG: En büyük 14 mm multiple taş	USG: En büyük 8 mm multiple taş ve safra çamuru
Polip Özelliği	7 mm polip	3 ve 5 mm lik, 2 adet polip	4 mm polip
Cerrahi Yöntem	Laparoskopik	Laparoskopik	Laparoskopik

Tablo 5: Malignite saptanan spesimenlerin morfolojik özellikleri ve hasta verileri.

Malign Olgular			
Hastalar	#1	# 2	#3
Cinsiyet (K: Kadın, E: Erkek)	K	K	K
Yaş	57	82	58
Kese Uzunluk (cm)	11	12	9
Kese Genişlik (cm)	4	8	5
Kese Duvar Kalınlık (mm)	10	35	10
Pre-operatif Radyolojik Tanı	USG: Duvar kalınlığında diffüz artış (10 mm), en büyük 35 mm lik taş	BT: Akut Kolesistit, Multiple mm lik Taşlar.	USG: Kese duvar kalınlığı diffüz artış (7 mm), en büyüğü 10 mm lik multiple taş.
Cerrahi Yöntem	Laparoskopik	Laparoskopik	Laparoskopik
Tümör Çapı (cm)	2x1,2	3x1	3,5x2
Evre (pT*)	T3	T2	T2
*: Patolojik olarak Primer Tümör'ün Evresi			

TARTIŞMA

Kolesistektomi çoğunlukla benign hastalıklar nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaktadır. Nadirde olsa mikroskopik inceleme sonrası insidental safra kesesi karsinomu ile karşılaşılabilir. Kuzey Hindistan, Pakistan, Japonya ve Şili gibi ülkeler de daha sık görülmektedir ve insidansı % 2'dir. Batı toplumunda

insidental safra kesesi karsinom oranı % 0,25-0,89 arasında değişmektedir (3). Ülkemizde yaklaşık 90 bin kolesistektomi spesimeninin değerlendirildiği çok merkezli retrospektif çalışmada malignite oranı % 0,9 olarak saptanmıştır (4). Bu çalışmaya katılan merkezler, ülkemizin farklı bölgelerinde bulunan üçüncü basamak eğitim araştırma ve üniversite

hastanelerini kapsıyor. Ancak mevcut çalışma ikinci basamak devlet hastanesinde gerçekleştirildi ve daha yüksek insidental karsinom oranları saptandı. Bu durum preoperatif tanısız görüntülemelerdeki yetersizliklerden kaynaklanıyor olabilir. Günümüzde gelişmiş radyolojik görüntülemelere rağmen safra kesesi kanserini erken tanısı güçtür. Hastaların sadece % 30 kadarı ameliyat öncesi tanı almaktadır ve çoğunlukla ileri evre safra kesesi tümörleridir (5). İnsidental safra kesesi karsinomunun sağ kalım oranı semptomatik ileri evre safra kesesi tümörlerinden daha iyidir. T1s ve T1a tümörlerde kolesistektomi yeterli bir tedavidir ve 5 yıllık sağkalım oranı % 80-100'dür (6). T1b ve üstü tümörlerde radikal cerrahi gerekmektedir. İnsidental safra kesesi karsinomunun değerlendirildiği sistematik derlemede 2000 olgunun yaklaşık yarısını T2, diğer yarısını T1 ve T3 tümörlerinin oluşturduğu tespit edilmiştir (3). İnsidental karsinom saptanan safra kesesi karsinomlarında (T1b ve üstü) genel yaklaşım 4-8 hafta içerisinde re-operasyon için daha uygun görülmektedir (7).

Ülkemizdeki bir çok merkezdeki uygulamalara benzer şekilde hastanemizde histopatolojik incelenme için tüm safra kesesi spesimenler gönderilmektedir. Ancak histopatolojik değerlendirilmenin tüm hastalarda yapılmasının iş yükünde ve maliyetlerde artışa yol açtığı da bir gerçektir. Rutin tüm kolesistektomi spesimelerinin mikroskopik incelenmesi konusunda standardizasyon yoktur ve kılavuzlarda malesef yetersizlik söz konusudur. 2034 hastadan oluşan Finlandiya çalışmasında kolesistektomi sonrasında spesimenlerin tümü malignite yönünden cerrah tarafından ameliyathanede makroskopik olarak değerlendirilmiş. Malignite şüphesi oluşturmayan ve normal spesimen olarak kabul edilen 1352 olgunun histopatolojik incelemesinde hiç birinde malignite saptanmazken, malignite şüpheli ve anormalik saptanan 564 vakanın onunda malignite saptanmış. Yazar dikkatli bir makroskopik değerlendirmeyle seçici histopatolojik değerlendirmenin güvenli ve aynı zamanda maliyet etkin olacağını ileri sürmüştür (8). Aksini ileri süren çalışmalarda olmakla birlikte bu kararın hastaya bırakılması gerektiğini düşünenlerde vardır (9, 10). Spesimeni makroskopik olarak değerlendirmenin subjektif olmasından kaynaklı sorunlarla

karşılaşılabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Makroskopik incelemenin güvenilirliği üzerine yapılan bir çalışmada makroskopik değerlendirmede normal kabul edilen spesimenlerin % 35'nin mikroskopik incelemesinde insidental safra kesesi karsinomu tanısı konmuş (11). Bu tartışmalara rağmen safra kesesi karsinomunda sklerozan kolanjit, porselen kese, ileri yaş ve kadın cinsiyet gibi bilinen risk faktörlerine sahip kişilerde mikroskopik incelemenin gerekliliği aşikardır. Kolesterolis safra kesesi duvarında bulunan makrofajların sitoplazmalarında kolesterol esterleri ve trigliseridlerin birikmesiyle oluşmaktadır. Lipid birikimleri eğer polipoid bir lezyon şeklini alırsa kolesterol polibi olarak adlandırılır. Safra kesesi poliplerinin çoğunu oluşturmaktadır. Çalışmamızda poliplerin % 82,3 nü kolesterol poliplerinden oluşmaktaydı. Kolesterolis oranı ise % 16 olup kadınlarda daha fazla görüldü. Literatürde %6-25 arasında değişen raporlama oranları olmakla beraber incelenen kesit sayısı artığında bu oranlarında yükselleceği gösterilmiştir (12, 13).

Cinsiyetin safra kesesi morfolojik boyutuna etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (14-16). Bu retrospektif çalışmada safra kesesi uzunluğunu ve duvar kalınlığı erkeklerde daha fazlaydı. Bu durum akut ve subakut kolesistitin oran olarak erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmesiyle açıklanabilir (% 6- % 2, sırasıyla). Bazı çalışmalarda ileri yaş (65 yaş üstü) hastalarda safra kesesi morfolojik ölçümlerinin tümünün anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmiştir (16). Çalışmamızda yaş aralıkları arasında safra kesesi morfolojik boyutların karşılaştırılması yapılmadı.

Retrospektif kolesistektomi spesimenlerinin morfolojik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada kese duvar kalınlığı 1- 10 mm arasında raporlanmış ve spesimenlerin % 95 de kese duvar kalınlığı 2-6 mm arasında olduğu saptanmış. Aynı çalışmada malign olguların tamamında kese duvar kalınlığının 6 mm'in üstünde olduğu belirtilmiş (17). Mevcut çalışmada ise ortalama kese duvar kalınlığı 3,5 mm'di ve malign olguların tamamında kese duvar kalınlığı 10 mm'in üstündeydi. Bu morfolojik boyutlardaki farklılıklar patoloji laboratuvarlarındaki spesimenlerin örnekleme, işleme ve raporlama tekniklerinden kaynaklanıyor

olabilir. Çalışmamızın retrospektif olması, farklı dönemlerde ve farklı patoloji uzmanları tarafından değerlendirilmesinden kaynaklanan limitasyonları vardır. Bu çalışmada spesimenlerin %14,4'de herhangi bir makroskopik değerlendirme yapılmaması raporlamadaki standardizasyon eksikliği olarak kabul edilebilir.

SONUÇ

Semptomatik benign safra kesesi hastalıkları nedenleriyle opere edilen hastalarda insidental safra kesesi karsinomu saptanabilir. Bu oranlar ikinci basamak hastanelerde daha yüksektir. Hastaya önemli sağ kalım avantajı sunması, cerrahın medikolegal sorunlarla karşılaşmaması için ikinci basamak hastanelerde kolesistektomi spesimenlerinin rutin histopatolojik incelemesi yapılmalıdır. Bu spesimenlerin sağlıklı mikroskopik, makroskopik ve morfolojik değerlendirilmesi için standardize edilmiş patoloji raporlamaya ihtiyacı vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Weiss AJ (Truven Health Analytics), Elixhauser A (AHRQ). Trends in Operating Room Procedures in U.S. Hospitals, 2001–2011. HCUPI Statistical Brief #171. March 2014. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available from: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb171-Operating-Room-Procedure-Trends.pdf>. (Avaible 9.10.2019).
- 2- Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü, T.C Sağlık Bakanlığı. Kamu hastaneleri istatistik raporu 2017. <https://www.saglik.gov.tr/kamu-hastaneleri-istatistik-raporu>—2017. (Erişim 9.10.2019).
- 3- Squire K, Guest RV, Harrison EM, Kendall TJ, Garden OJ, Wigmore SJ. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *British Journal of Surgery* 2019; 106(1): 32-45.
- 4- Ozgun G, Esendagli G, Akarca FG, Balci S, Argon A, Sengiz ES, et al. Retrospective Evaluation of the Epithelial Changes/Lesions and Neoplasms of the Gallbladder in Turkey and a Review of the Existing Sampling Methods: A Multicentre Study. 2018.
- 5- Lundgren L, Muszynska C, Ros A, Persson G, Gimm O, Valter L, et al. Are Incidental Gallbladder Cancers Missed with a Selective Approach of Gallbladder Histology at Cholecystectomy? *World J Surg.* 2018; 42(4): 1092-9.
- 6- Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: pancreas and hepatobiliary cancers. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25: 845–847.
- 7- Ethun CG, Postlewait LM, Le N, Pawlik TM, Buettner S, Poultsides G et al. Association of optimal time interval to re-resection for incidental gallbladder cancer with overall survival: a multi-institution analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *JAMA Surg.* 2017; 152: 143–149.

- 8- Koppatz H, Nordin A, Scheinin T, Sallinen V. The risk of incidental gallbladder cancer is negligible in macroscopically normal cholecystectomy specimens. *HPB.* 2018; 20(5): 456-61.
- 9- Lundgren L, Muszynska C, Ros A, Persson G, Gimm O, Valter L, et al. Are incidental gallbladder cancers missed with a selective approach of gallbladder histology at cholecystectomy?. *World J Surg.* 2018; 42(4): 1092-9.
- 10- Wrenn SM, Callas PW, Abu-Jaish W. Histopathological examination of specimen following cholecystectomy: are we accepting resect and discard?. *Surg Endosc.* 2017; 31(2): 586-93.
- 11- Jha V, Sharma P, Mandal KA. Incidental gallbladder carcinoma: utility of histopathological evaluation of routine cholecystectomy specimens. *South Asian J Cancer.* 2018; 7: 21.
- 12- Patel K, Dajani K, Iype S, Chatzizacharias NA, Vickramarajah S, Singh P, et al. Incidental non-benign gallbladder histopathology after cholecystectomy in an United Kingdom population: Need for routine histological analysis?. *World J Gastrointest Surg.* 2016; 8(10): 685.
- 13- Ozgur T, Toprak S, Koyuncuer A, Guldur M, Bayraktar G, Yaldiz M. Do histopathologic findings improve by increasing the sample size in cholecystectomies?. *World J Surg Onc.* 2013; 11(1): 245.
- 14- Akbulut S, Karagul S, Ertugrul I, Aydin C, Yilmaz M, Yilmaz S. Histopathologic findings of cholecystectomy specimens in patients who underwent donor hepatectomy for living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2015; 47: 1466-8.
- 15- Akbulut S, Uylas U, Tolan K, Samdanci E, Araci A, Isik B, et al. Is there any relationship between clinical parameters and histopathologic features of gallbladder specimens obtained from living liver donors?. *Niger J Clin Pract.* 2019; 22(7): 1002.
- 16- Yaylak F, Deger A, Bayhan Z, Kocak C, Zeren S, Kocak FE, et al. Histopathological gallbladder morphometric measurements in geriatric patients with symptomatic chronic cholecystitis. *Ir J Med Sci.* 2016; 185(4): 871-6.
- 17- Vandana P, Meena SP, Deepti S, Naresh NR, Rakesh KS, Neelu V, et al. Morphological spectrum of gallstone disease in Hadoti region of Rajasthan- A study of 1000 cholecystectomy specimens. *J Evid Based Med.* 2016; 3(88): 4807-12.