

Pregledni prispevek/Review article

RAK ŽOLČNIKA

GALLBLADDER CARCINOMA

Blaž Trotovšek, Valentin Sojar, Dragan Stanisavljevič, Aleš Tomažič

Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2002-11-11, sprejeto 2003-02-20; ZDRAV VESTN 2003; 72: Supl. I: 37-9

Gljučne besede: pogostost; kirurgija; zdravljenje; razdelitev; preživetje**Key words:** incidence; surgery; therapy; classification; survival

Izvleček – Izhodišča. Rak žolčnika je tumor s slabo prognozo. Opisano 5-letno preživetje je večinoma pod 5%. Je peti najpogostejši tumor prebavne cevi ($1.2/10^5$). Tumor je pogostejši pri ženskah (2–6:1) in starejših od 50 let (90%). Po podatkih Registra raka R Slovenije za leto 1998 je bila incidenca v Sloveniji $2.7/10^5$ in razmerje med ženskami in moškmi 4:1. Med pogostejše dejavnike tveganja prištevamo žolčne kamne, kronično vnetje žolčnika in polipe žolčnika. Karcinom se pojavi le pri 2–3% bolnikov z žolčnimi kamni. Ob odkritju bolezni je rak že razširjen v jetra (60%), področne bezgavke (45%), druge organe v bližini (40%). Zasevke v drugih organih odkrijemo pri 20% bolnikov. Le pri desetini bolnikov je bolezen omejena na steno žolčnika. Pred rutinsko uporabo ultrazvoka, CT in tumorskih markerjev je bila bolezen pred operacijo odkrita le v 10%. Danes jo odkrijemo v 90%. Z ozirom na velikost tumorja, prizadetost bezgavk in oddaljene zasevke bolnike razvrstimo v stadije bolezni po klasifikaciji TNM.

Zaključki. Za uspešno zdravljenje raka žolčnika stadija I zadošča odstranitev žolčnika, za stadij II-IVA je nujna resekcija 4b in 5. segmenta jeter, resekcija skupnega žolčevoda ter odstranitev bezgavk. Regionalna radioterapija in intraarterijska kemoterapija z mitomycinom sta pokazali obetavne rezultate. Rezultati zdravljenja napredovalega karcinoma žolčnika so slabi.

Abstract – Background. Carcinoma of the gallbladder is a tumour with a dismal prognosis and 5-years overall survival rate less than 5%. Among the tumours of the gastrointestinal tract it is fifth in the row and its incidence is approximately $1.2/10^5$. Tumour occurs more often (2–6 times) in women and in people over 50 years old (90%). According to the Slovenian Registry of Cancer for year 1998 the incidence of gallbladder carcinoma was $2.7/10^5$ and it occurred 4 times more often among women. The most important risk factors for development of gallbladder carcinoma are: bile stones, chronic inflammation and polyps of the gallbladder. Carcinoma of the gallbladder develops in only 2–3% of the patients with bile stones. When discovered, carcinoma has already invaded the liver in 60%, regional lymph nodes in 45% and the other surrounding organs in 40%. Carcinoma is at time of diagnosis already disseminated in distant organs in 20%. Only in 10% of the patients it is confined to the gallbladder wall. Before the routine use of the ultrasound, computed tomography and tumour markers the disease was discovered preoperatively in 10% versus 90% today. Diagnostic percutaneous biopsy is not recommended. TNM classification and staging of the disease is important for the decision of the modality of treatment.

Conclusions. For TNM stage I gallbladder carcinoma, simple cholecystectomy is sufficient. When stage II-IVA is discovered, »en block« resection of gallbladder, liver segments 4b and 5, common bile duct and thorough lymphadenectomy is recommended. Regional radiotherapy and intraarterial chemotherapy with Mitomycin-C are showing promising results. Long-term outcome in patients with gallbladder carcinoma is improving but it is still disappointing.

Uvod

Rak žolčnika je bolezen s slabo prognozo. Opisano 5-letno preživetje je večinoma pod 5%. Polovica bolnikov umre v 6 mesecih od ugotovitve bolezni. Je peti najpogostejši tumor prebavne poti ($1.2/10^5$) in je 5-krat redkejši kot rak trebušne slinavke (1). Njegova pogostost v nekaterih državah (Velika Britanija, ZDA, Kanada) upada, je obratno sorazmerna številu holecistektomij in je geografsko in rasno pogojena (1). Tumor je pogostejši pri ženskah (2–6:1), starejših od 50 let (90%) (2). Po podatkih Registra raka R Slovenije za leto 1998 je bila pogostost pojavljanja v Sloveniji $2.7/10^5$ prebivalcev, razmerje med ženskami in moškmi pa 4:1.

Med dejavnike tveganja prištevamo žolčne kamne, ki jih najdemo v do 98% primerov raka žolčnika. Relativno tveganje za pojav raka je povečano (3%) ob prej ponavljajočih se znakih vnetja žolčnika (3), pri porcelanastem žolčniku pa se rak pojavi v 10–25%. Rak žolčnika se pojavi le pri 2–3% bolnikov z žolčnimi kamni. Povečano tveganje za razvoj raka predstavljajo še polipi žolčnika, večji kot 10 mm, prirojene ciste žolčevodov, kronična vnetna bolezen črevesa ter drugi dejavniki (4). Vnetje verjetno pospešuje razvoj raka kot pospeševalec drugih karcinogenih dejavnikov.

Poti širjenja

Vrašćanje v okolna tkiva, hematogeno in limfogeno zasevanje so značilnosti raka žolčnika. Položaj tumorja v žolčniku in bližina struktur v hepatoduodenalnem ligamentu so pomembni dejavniki za smer širjenja. Ob odkritju bolezni je rak žolčnika že razširjen v jetra (60%), področne bezgavke (45%) in druge organe v bližini (40%). Zasevke v oddaljenih organih odkrijemo pri 20% bolnikov (2). Rak telesa žolčnika se zgodaj širi v 4b in 5. segment jeter, kjer žolčnik neposredno nalega na spodnjo površino jeter. Z vraščanjem v portalne vene teh segmentov se širi po jetrih in hematogeno zaseva (5). Tumorji vratu žolčnika in cističnega voda zgodaj zajamejo glavne žolčevode in povzročijo zaporo odtoka žolča. Poznavanje poti odtoka limfe postaja zelo pomembno. Znano je, da razsoj po mezigovnicah poteka v smeri stran od jeter. Za hiter razvoj bolezni je pomembna dokazana neposredna povezava periholedohalnih bezgavk z interaortalnimi bezgavkami, katerih prizadetost že štejemo za oddaljene zasevke (6). Poznavanje neposrednih povezav med bezgavkami utemljuje predpostavko, da je za uspešno zdravljenje raka žolčnika nujna mobilizacija dvanajstnika in glave trebušne slinavke ter odstranitev navedenih skupin bezgavk (7).

Patohistološka razdelitev

Karcinogeneza je večstopenjska, od displazije do karcinoma in situ ter invazivnega karcinoma. Vloga nekaterih vmesnih stopenj, npr. adenomov žolčnika, še ni razjasnjena. Tumorji se običajno pojavljajo v fundusu (60%), telesu (30%) in vratu žolčnika (10%). Ločimo nodularne, infiltrativne, polipaste ter mešane oblike (2). Prognozično najugodnejša oblika raka žolčnika je polipasta oblika, ki se širi predvsem v svetlino žolčnika in minimalno vrašča v njegovo steno. V žolčniku se poleg več histoloških oblik karcinomov pojavljajo tudi primarni maligni mezenhimski tumorji. Zelo redko se pojavi tudi karcinoid žolčnika, limfom in maligni melanom. Prav tako se v žolčniku lahko pojavijo zasevki tumorjev iz drugih organov (2). Večina bolnikov z rakom žolčnika ima histološko slabo diferencirane tumorje. Vrašćanje v okolna tkiva, hematogeno in limfogeno zasevanje so značilnosti raka žolčnika. Zasevke v oddaljenih organih odkrijemo pri 20% bolnikov. Le pri desetini bolnikov je bolezen omejena na steno žolčnika (8).

Klinična slika in preiskave

Pri bolnikih, starejših od 70 let, ki hujšajo in imajo stalne bolečine v zgornjem desnem delu trebuha, moramo posumiti na rakasto obolenje (9). Žal najdemo pri kroničnem vnetju žolčnika podobne klinične znake, tako da je ugotovitev bolezni pred operacijo otežena. Zlatenica, splošna oslabelelost in tipen tumor desno pod rebrih lokom so znaki močno napredovale bolezni. Laboratorijske preiskave nam niso v pomoč in le zvišane vrednosti serumskega označevalca Ca19-9 so v 80% specifične in senzitivne (9).

Pred rutinsko uporabo ultrazvoka (UZ) in računalniške tomografije (CT) so bolezni pred operacijo odkrili le v 10%. Z uporabo sodobnih slikovnih metod se je uspešnost odkrivanja bolezni pred operacijo dvignila na 90% (10). Vpliv na rezultate zdravljenja ni velik, saj z opisanimi metodami običajno odkrivamo bolnike z napredovalo boleznijo, pri katerih popolna odstranitev tumorja ni možna. V zadnjem času pridobiva na veljavi magnetno-resonančna holangiopankreatografija (MRCP), ki posreduje natančnejše izvide kot CT in izpodriva invazivnejšo endoskopsko retrogradno holangiopankreatografijo (ERCP) (11). Dopplerski UZ pridobiva na pomenu pri preiskavah prizadetosti žilja in dopolnjuje arteriogra-

fijo, prav tako tudi endoskopski UZ, ki natančno opredeli stanje bezgavk v prizadetem predelu (2). Perkutana transhepatična holangiografija (PTC) prikaže mesto in obseg prizadetosti skupnih žolčevodov. PTC z drenažo žolčevoda pri bolnikih z zaporno zlatenico omogoča pripravo bolnika za kirurški poseg. Prav tako omogoča odvzem žolča za citološko preiskavo, ki je edina sprejemljiva oblika odvzema tumorskega materiala pred operacijo (12). Perkutana punkcija s tanko iglo pred operacijo je priporočena za histološki dokaz tumorja le v primerih, ko popolna odstranitev tumorja ni možna. S punkcijo potrdimo bolezen v 88%. Operativna in laparaskopska biopsija nista priporočljivi (13).

Stadiji bolezni

Glede na velikost tumorja, prizadetost bezgavk in oddaljene zasevke bolnike razvrstimo v odgovarjajoče stadije bolezni, pomembne za odločitev o zdravljenju in prognozi. Najpogosteje uporabljena razdelitev, ki nam pomaga pri odločitvi o vrsti zdravljenja, je klasifikacija TNM AJCC/UICC (razpr. 1).

Razpr. 1. Priporočeno zdravljenje raka žolčnika v odvisnosti od TNM stadija bolezni.

Stadij	TNM	Prizadetost	Priporočeno zdravljenje
I	T1N0M0	Sluznica, mišični sloj	Radikalno Holecistektomija
II	T2N0M0	Do seroze	Radikalno Holecistektomija, resekcija skupnega žolčevoda, resekcija 4b, 5. jetrnega segmenta, limfadenektomija
III	T1N1M0 T2N1M0 T3N0M0 T3N1M0	Preko seroze, v en sosednji organ ali do 2 cm v jetra	Radikalno Holecistektomija, resekcija skupnega žolčevoda, resekcija 4b, 5. jetrnega segmenta, limfadenektomija
IVa	T4NxM0	V dva ali več sosednjih organov ali > 2 cm v jetra	Paliativno Radikalno izjemoma za T4N0M0: desna hemihepatektomija, resekcija skupnega žolčevoda, limfadenektomija
IVb	TxNxM1	Paraortalne bezgavke, oddaljeni organi	Paliativno

Kirurško zdravljenje

Pri bolnikih, starejših od 50 let, s polipi žolčnika, ki so večji od 10 mm, je potrebna laparaskopska odstranitev žolčnika. Klasična tehnika je nujna pri polipih, večjih od 18 mm. Odstranitev žolčnika pri žolčnih kamnih, ki ne povzročajo težav, ni utemeljena in tuji avtorji priporočajo UZ sledenje na 1 leto ter nadaljnjo diagnostiko v primeru ugotovitve sprememb (12). Nujna pa je odstranitev žolčnika v primerih porcelanasto spremenjenega žolčnika.

Za dokončno zdravljenje raka žolčnika v stadiju I zadošča odstranitev žolčnika (6). Za uspešno zdravljenje karcinoma žolčnika stadija II-IVa je priporočena resekcija 4b. in 5. jetrnega segmenta ter resekcija žolčevodov (tab. 1). Klinasti izrez lože žolčnika ne zadošča. Pri večjih tumorjih je pogosto nujna desna hemihepatektomija (7).

Natančna limfadenektomija je izrednega pomena. Nekateri zato dodatno izvajajo še cefalično duodenopankreatektomijo (7), ki pa glede na zaplete in dodatno smrtnost zaradi posega morda ni upravičena. Resekcija skupnega žolčevoda je zaradi natančnejše limfadenektomije upravičena kljub številnejšim pooperativnim zapletom.

Rezultati zdravljenja raka žolčnika so slabi. Najboljši so za stadij I, ki ga običajno ugotovijo na histološkem pregledu po odstranitvi žolčnika (14). Dodatno zdravljenje ni potrebno, če dosežemo negativni resekcijski rob. Opisano 5-letno preživetje

v več serijah je med 96% in 100%. Tudi bolniki z boleznijo v stadiju II so večinoma odkriti slučajno. To so bolniki, ki največ pridobijo ob razširjenem kirurškem posegom (14), kljub možnemu razsoju ob predhodni operaciji. Po radikalni reoperaciji poročajo o 5-letnem preživetju do 90% (15). Idealno bi bilo, če bi ob prvi operaciji prepoznali stanje, rak potrdili s tankoigelnim biopsijo in dokončno oskrbeli bolnika z resekcijo jeter, žolčevodov in limfadenektomijo (16). Rezultati kirurškega zdravljenja napredovalih stadijev III in IV se močno razlikujejo. Japonski avtorji opisujejo 5-letno preživetje v 53,2% za stadij III (15) ob agresivnem kirurškem zdravljenju in 33% pri stadiju IVa (17). Poudarjajo pomen radikalnosti že ob prvi operaciji in ponovne operacije odsvetujejo, ker je preživetje značilno krajše (15). Na odločitve o zdravljenju pomembno vpliva stopnja pooperativnih zapletov, ki so glede na starost bolnikov in posege na žolčevodih pogosti (18). Adjuvantno zdravljenje karcinoma žolčnika s 5-FU in mitomycinom ni bilo uspešno (19). Boljše rezultate so dosegli z adjuvantno radioterapijo (20, 21) in jih tudi statistično potrdili.

Paliativno zdravljenje je pomembno zaradi visokega odstotka bolnikov z napredovalimi stadiji bolezni. Preživetje teh bolnikov je kratko, polovica jih umre v 3 mesecih. Cilj tega zdravljenja je bolnikom olajšati bolečine, zlatenico, preprečiti zaporo črevesa in podaljšati kakovostno preživetje. Regionalna radioterapija in intraarterijska kemoterapija z mitomycinom sta pokazali obetavne rezultate (19). Možno je kirurško reševanje zaporne zlatenice ob napredovali bolezni z anastomozo žolčevoda 3. segmenta jeter s črevesom ali pa jo rešujemo s perkutanimi tehnikami drenaže žolčevodov.

Naši rezultati

V letih 1998–2000 se je na našem kliničnem oddelku zdravilo 35 bolnikov z rakom žolčnika s povprečno starostjo 65 let ter skupnim povprečnim preživetjem 216 dni. Povprečno preživetje neoperiranih bolnikov je bilo 132 dni. Operirali smo 16 bolnikov (46%). Vsi bolniki z določenim kliničnim TNM stadijem bolezni so bili uvrščeni v stadij III ali višje. Pri operaciji je bil proces omejen na žolčnik le pri enem bolniku. Odsotnost zasevanja v regionalne bezgavke smo opazili pri dveh bolnikih. Pri 37,5% bolnikov smo ugotavljali oddaljene zasevke že med operacijo. Operacija je bila radikalna pri 8 bolnikih s povprečnim preživetjem 320 dni. Pooperativna smrtnost pri radikalno operiranih bolnikih je bila visoka (25%). Povprečno preživetje preostalih radikalno operiranih bolnikov je bilo 511 dni. Bolnik, uvrščen v stadij III, po radikalnem posegu še živi (1425 dni).

Zaključki

Karcinom žolčnika je bolezen s slabo prognozo. Rezultati se zadnjih deset let z uporabo novih diagnostičnih metod, agresivnih kirurških tehnik, adjuvantne terapije in dobrega simptomatskega zdravljenja postopno izboljšujejo. Naši rezultati so primerljivi z evropskimi, a zaostajajo za najboljšimi objavljenimi rezultati japonskih avtorjev.

Literatura

1. Nakayama F. Recent progress in the diagnosis and treatment of carcinoma of the gallbladder. *W J Surg*, 1991; 15: 313–4.
2. Collier NA, Blumgart LH. Tumours of the gallbladder. In: Blumgart L H. *Surgery of liver and biliary tract*, 2.ed.1994: 955–66.
3. Schauer RJ, Meyer G, Baretton G, Schildberg FW, Rau HG. Prognostic factors and long-term results after surgery for gallbladder carcinoma: a retrospective study of 127 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 110–7.
4. Scott TE, Carroll M, Cogliano FD, Smith BF, Lamorte WW. A case-control assessment of risk factors for gallbladder carcinoma. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1619–25.
5. Yoshimitsu K, Honda H, Kuroiwa T et al. Liver metastasis from gallbladder carcinoma: anatomic correlation with cholecystic venous drainage demonstrated by helical computed tomography during injection of contrast medium in the cholecystic artery. *Cancer* 2001; 92: 340–8.
6. Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Nagakura S, Watanabe H, Hatakeyama K. Early gallbladder carcinoma does not warrant radical resection. *Br J Surg* 2001; 88: 675–8.
7. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Nagino M, Uesaka K. Extensive surgery for carcinoma of the gallbladder. *Br J Surg* 2002; 89: 179–84.
8. Boerma EJ. Towards an oncological resection of gallbladder cancer. *Eur J Surg*, 1994; 20: 537–44.
9. Puhalla H, Bareck E, Scheithauer W, Ploner M, Stiglbauer W, Depisch D. Therapy of gallbladder carcinoma. Experience of a central hospital. *Chirurg* 2002; 73: 50–6.
10. Kim BS, Ha HK, Lee IJ et al. Accuracy of CT in local staging of gallbladder carcinoma. *Acta Radiol* 2002; 43: 71–6.
11. Schwartz LH, Black J, Fong Y et al. Gallbladder carcinoma: findings at MR imaging with MR cholangiopancreatography. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 405–10.
12. Donohue JH. Present status of the diagnosis and treatment of gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 530–4.
13. Kaushik SP. Current perspectives in gallbladder carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 848–54.
14. Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Radical second resection provides survival benefit for patients with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2002; 26: 867–71.
15. Onoyama H, Yamamoto M, Tseng A, Ajiki T, Saitoh Y. Extended cholecystectomy for carcinoma of the gallbladder. *W J Surg*, 1995; 19: 758–63.
16. Frauenschuh D, Greim R, Kraas E. How to proceed in patients with carcinoma detected after laparoscopic cholecystectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 495–500.
17. Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long term results after resection for gallbladder cancer. *Annals of Surgery* 1996; 224: 639–46.
18. Orth K, Beger HG. Gallbladder carcinoma and surgical treatment. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 501–8.
19. Todoroki T. Chemotherapy for gallbladder carcinoma—a surgeon's perspective. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 948–55.
20. Kresl JJ, Schild SE, Henning GT et al. Adjuvant external beam radiation therapy with concurrent chemotherapy in the management of gallbladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 167–75.
21. Houry S, Barrier A, Huguier M. Irradiation therapy for gallbladder carcinoma: recent advances. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 518–24.