

Strokovni prispevek/Professional article

ZANESLJIVOST MAKROSKOPSKE OPREDELITVE TUMORSKEGA PROCESA V STENI ŽOLČNIKA: ALI NAJ NA PATOHISTOLOŠKO PREISKAVO POŠILJAMO TUDI VSE NA TUMORSKO PATOLOGIJU NESUMLJIVE ŽOLČNIKE?

ACCURACY OF MACROSCOPICAL ASSESSMENT OF GALLBLADDER PATHOLOGY: SHOULD WE SEND ALL MACROSCOPICALLY BENIGN GALLBLADDERS ON PATHOLOGICAL EXAMINATION?

Boris Pospihalj¹, Peter Kadiš², Marko Zupančič³

¹ Oddelek za patologijo in citologijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

² Oddelek za abdominalno kirurgijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

³ Oddelek za urologijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

Prispelo 2004-11-16, sprejeto 2005-01-24; ZDRAV VESTN 2005; 74: 147-51

Ključne besede: žolčnik; neprepoznani karcinom; makroskopska oceNA; patohistološka preiskava

Izvleček – Izhodišča. Žolčni kamni so danes osnovni razlog za množično operativno odstranitev žolčnikov. V mnogih primerih med predoperativno diagnostiko ni mogoče posumiti na karcinom žolčnika. Preslepi nas lahko tudi prisotnost difuzne zadebelitve stene žolčnika, ki je pogosto posledica žolčnih kamnov, lahko pa hkrati skriva karcinom. Namen prispevka je oceniti zanesljivost makroskopske presoje pri določanju narave patološkega procesa žolčnika.

Metode. Retrospektivno smo pregledali 25 primerov karcinoma žolčnika, ki smo jih v obdobju 1993–2004 odkrili na seriji 4288 reseciranih žolčnikih. Pri slehernem primeru smo ocenili, ali je bil na podlagi makroskopskega pregleda izražen sum na karcinom.

Rezultati. Na podlagi makroskopskega pregleda žolčnika operater ni posumil na karcinom žolčnika v 52% primerov.

Zaključki. Edina možnost, da ob tako visoki nezanesljivosti makroskopske presoje postavimo diagnozo karcinoma žolčnika, je patohistološka preiskava, na podlagi katere lahko ocenimo stadij bolezni in načrtujemo morebitni razširjeni poseg.

Uvod

Ali naj pošljemo na patohistološko preiskavo vse za karcinom makroskopsko nesumljive operativno odstranjene žolčnike? Kljub splošnemu akademskemu prepričanju, da je za dokončno opredelitev patološkega procesa v tkivnem vzorcu potreb-

Key words: gallbladder; unrecognized carcinoma; macroscopical assessment; pathohistological examination

Abstract – Background. Gallbladder stones are the main reason for numerous gallbladder removal procedures. In many cases it is impossible to discover gallbladder carcinoma during the preoperative workup. Diffuse gallbladder wall thickening is usually the result of gallstones but may harbour carcinoma as well. The objective of our study was to estimate the accuracy of the intraoperative macroscopic examination for determination of a pathological process of the gallbladder.

Methods. We retrospectively examined 25 cases of the gallbladder carcinoma found in 4288 patients who underwent cholecystectomy in the period from 1993 to 2004. In each of those cases we determined whether a suspicion for carcinoma has been reported based on macroscopic examination.

Results. According to macroscopic examination of the gallbladder surgeon did not report any suspicion for the carcinoma in 52% of the cases.

Conclusions. Due to high inaccuracy of preoperative and intraoperative macroscopical assessment, pathological examination of the resected gallbladder is the only accurate method for the diagnosis of gallbladder carcinoma, as well as for staging and establishing the indication for extended surgical procedure.

na mikroskopska preiskava (vsaj kar zadeva razlikovanje benignega procesa od malignega), v Sloveniji glede tega vprašanja še nimamo doktrinarnega stališča. Tako je odločitev, ali po odstranitvi zahtevati patohistološko preiskavo žolčnika, prepuščena subjektivni presoji operaterja. V tuji strokovni literaturi tega vprašanja ni zaslediti (razen redkih člankov, ki se

ukvarjajo pretežno s »cost-benefit« analizo) (1, 2), kar pomeni, da je patohistološka preiskava samoumevni sestavni del obravnave bolnika.

V obdobju razmaha minimalno invazivne kirurgije postaja to vprašanje vse bolj aktualno. Incidenca karcinoma žolčnika (KŽ) se v velikih serijah giblje med 0,23 in 3% (3, 4). Glede na množičnost posegov število novo odkritih KŽ ni zanemarljivo in utegne še naraščati.

Možnosti zanesljive predoperativne diagnoze karcinoma žolčnika nizkega stadija so zelo omejene.

Ultrazvočna preiskava trebuha je pogosto edina slikovna predoperativna diagnostična preiskava. Zaradi svoje narave in neugodne lege žolčnika je pri opredelitvi, da gre za karcinom, nezanesljiva (5-7). Pri obravnavi karcinoma žolčnika znaša občutljivost ultrazvočne preiskave le 44-46% (8).

Diagnozo karcinoma žolčnika, pogosto v visokem stadiju, lahko predoperativno dosežemo le v 40% primerov (8).

Poleg tipične makroskopske slike intraluminalne eksofitične tumorske rašče srečujemo nemalo primerov, ko tumor makroskopsko (med operacijo) ni viden, in ga prvič - pogosto v zabeljeni steni žolčnika - odkrijemo šele z mikroskopskim pregledom (subklinični, incidentni karcinom). Diagnoze ali vsaj suma, da gre za karcinom, pred ali med operacijo ni mogoče postaviti pri več kot 50% bolnikov s karcinomom žolčnika (5, 9). Večina teh primerov sodi v kategorijo pT2-3, ki je z razširjeno resekcijo ležišča žolčnika in limfadenektomijo potencialno ozdravljiva, vendar pa je brez mikroskopske preiskave ne prepoznamo. Tako nastane etično sporna skupina bolnikov, ki jim je odtegnjena pravica izvedeti za diagnozo in pravica do ustreznega zdravljenja.

Cilji prispevka so:

1. ugotoviti, kateri so strokovni, organizacijski in ekonomski dejavniki, ki vplivajo na odločitev operaterja, da odstranjenega žolčnika ne pošlje na patohistološko preiskavo;
2. ugotoviti, kolikšni so stroški patohistološke preiskave ter jih primerjati s stroški zdravljenja bolnikov z napredovalo metastatično boleznijo;
3. oceniti zanesljivost operaterjeve presoje, da na podlagi makroskopskega videza žolčnika oziroma med posegom posumi, da gre lahko za karcinom (v obdobju od leta 1993 do leta 2004);
4. ugotoviti delež makroskopsko neprepznanih, a potencialno ozdravljivih primerov karcinomov žolčnika v stadiju pT2 in pT3; (pT2+pT3)-pT1;
5. obravnavati etična vprašanja, ki zadevajo bolnikove pravice glede pravilne diagnoze in ustreznega zdravljenja.

Material in metode

Z računalniško poizvedbo smo na Oddelku za patologijo naše bolnišnice poiskali vse primere, šifrirane kot 06/C23.9/3(6) (resekcija/žolčnik/narava procesa-maligno-primarno [sekundarno]) in C44.5/8140/6 (koža trebuha/adenokarcinom/zasevek) po klasifikaciji rakavih bolezni ICD-0 za obdobje 1993-2004. V tem obdobju, ki sovпада z uvedbo laparoskopske holecistektomije v naši bolnišnici, so operaterji na patohistološko preiskavo poslali vse odstranjene žolčnike.

Protokol je v slehernem primeru zahteval ponovni pregled vseh patohistoloških preparatov, ponovno določitev pT stadija bolezni, pregled kliničnih napotnic, patohistoloških izvidov in pregled popisov bolezni.

Iz vsebine kliničnih napotnic, patohistološkega izvida ter popisa bolezni smo zabeležili naslednje podatke: starost in spol bolnika, naveden medoperativni sum in/ali patologovo makroskopsko oceno, da gre za maligno raščo ter patohistološko diagnozo.

Kot izraz suma na maligno raščo smo opredelili vsako navedbo operaterja ali patologa, ki pri opisu žolčnika vsebuje besede

»tumor«, »karcinom«, »sumljivo«, »suspektno«, »brstičasta rašča«, »masa«.

Ceno osnovne (rutinske) patohistološke preiskave smo izračunali na podlagi treh vzorčenih rezin tkiva žolčnika po Zeleni knjigi (število točk × vrednost laboratorijske točke).

Rezultati

V obdobju od marca leta 1993 do oktobra leta 2004 je bilo v naši bolnišnici odstranjenih 4288 žolčnikov. Med njimi je bilo 31 primerov karcinoma žolčnika; šest sprememb na žolčniku smo izločili zaradi napačnega šifriranja ali neradikalnega posega (odščipa ali ekscizije). Patohistološke diagnoze pri preostalih 25 (0,58%) bolnikih so bile: adenokarcinom (24 bolnikov), adenokarcinoid (1 bolnik).

Med 25 bolniki s karcinomom je bilo 22 žensk in 3 moški. Najmlajši moški je bil star 33 let, najstarejši 77; med ženskami je najmlajša imela 38, najstarejša pa 87 let. Povprečna starost je znašala 64, mediana 63 let.

Pri 13 bolnikih (52%) operater ni posumil na karcinom, od teh so bili 4 bolniki v stadiju pT1, 5 bolnikov v stadiju pT2 ter 4 bolniki v stadiju pT3.

Pri 14 bolnikih (56%) niti operater niti patolog nista posumila na karcinom na podlagi makroskopskega videza. Med njimi so 4 bolniki sodili v stadij pT1, 5 bolnikov v stadij pT2 in 5 bolnikov v stadij pT3 (razpr. 1).

Razpr. 1. Število neprepznanih karcinomov žolčnika po stadijih.

Table 1. Number of unrecognized gallbladder carcinomas by stage.

Stadij Stage	Število makroskopsko neprepznanih karcinomov žolčnika Number of macroscopic unrecognized carcinomas of gallbladder	
	operater surgeon	operater + patolog surgeon + pathologist
PT1	4	4
PT2	5	5
PT3	4	5
	13/25 (52%)	14/25 (56%)

Delež neprepznanih karcinomov stadija pT2 in pT3, na katere operater ni posumil, je znašal 69% (9/13).

V naši seriji bolnikov smo našli še en primer bolnika z zasevkom malignega melanoma tonzile v žolčnik in en primer zasevka adenokarcinoma v koži po predhodni laparoskopski odstranitvi žolčnika na mestu uvajanja troakarja (port-site zasevek); ta žolčnik ni bil poslan na patohistološko preiskavo.

Ugotovili smo tudi en primer, pri katerem je bezgavka ob vrta žolčnika vsebovala ne-Hodgkinov limfom tipa kronične limfocitne levkemije, in dva primera granulomatoznega limfadenitisa sarkoidnega videza.

Cena osnovne patohistološke preiskave za 3 tkivne rezine po Zeleni knjigi znaša v naši bolnišnici 5715 SIT (11,85 točke × 482 SIT).

Razpravljanje

V literaturi smo zasledili le dva prispevka, v katerih avtorji patohistološki preiskavi makroskopsko normalnih žolčnikov ne pripisujejo kliničnega pomena (1, 2). V prvem prispevku v danščini avtorji obravnavajo ceno patohistološke preiskave (37 USD) in dejstvo, da je bila pri 29 od 33 karcinomov žolčnika sprememba vidna predoperativno in/ali oboperativno, v

4 primerih pa samo oboperativno. Prispevek, ki se ponaša s 100-odstotno zanesljivostjo pri ločevanju benignih sprememb od malignih, pa ne opredeljuje ločevalnega makroskopskega opisa. Navzlic tej subjektivnosti avtorji sklepajo, da pomen patohistološke preiskave ne odtehta stroškov zanjo (1).

V drugem članku kirurga iz Londona v seriji šestih karcinomov navajata 100-odstotno zanesljivost pri medoperativni ugotovitvi suma na karcinom. Samozavestno sklepata, da operater lahko vedno makroskopsko prepozna stadij T2 in več. Toda njuni medoperativni opisi so zelo nespecifični («zadebeljena stena – karcinom?», «inflamirana, indurirana stena», «kamnito trd žolčnik»), saj lahko enake opise uporabljamo tudi pri kroničnem holecistitisu. Iz njunega prispevka ni razvidno, kakšne medoperativne opise sta uporabljala pri preostalih 1072 primerih benignega kroničnega in/ali akutnega holecistitisa iz iste serije. Kljub majhni seriji karcinomov in njenim nespecifičnim medoperativnim opisom avtorja odsvetujeta rutinsko patohistološko preiskavo vseh odstranjenih žolčnikov (2).

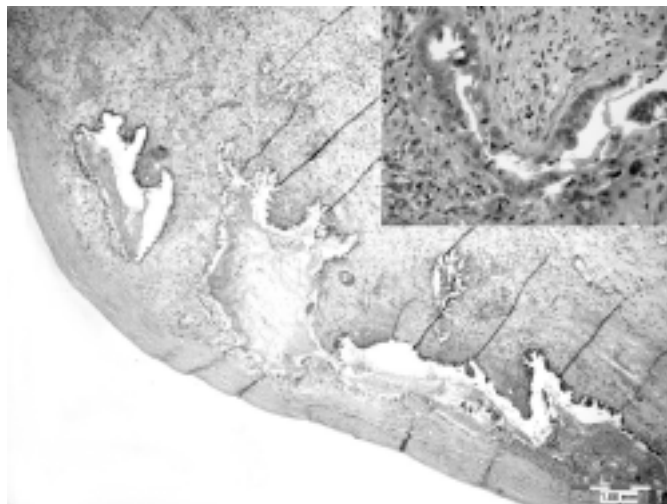
V literaturi je na večjih serijah delež makroskopsko neprepoznanih KŽ (subkliničnih, incidentnih) – torej takih, ki so diagnosticirani šele z mikroskopsko preiskavo – bistveno večji kot v prej omenjenih prispevkih in se giblje do 66% (4–6, 9, 10). Velik razpon deleža makroskopsko neprepoznanih karcinomov v literaturi je deloma mogoče razložiti s subjektivnostjo meril za makroskopsko ocenjevanje. Makroskopsko na KŽ posumimo pri difuzno ali žariščno spremenjeni steni žolčnika ali pri prisotnosti intraluminarne eksofitične spremembe. Zadebeljena stena žolčnika je lahko posledica kroničnih vnetnih sprememb ali malignoma in zato ne more biti zanesljivo merilo za oceno stopnje vnetnih sprememb ali za ločevanje maligne spremembe od benigne (6, 11). Utemeljeno pa lahko posumimo na maligno spremembo polipoidne oblike v primeru, ko je v žolčniku prisoten hitro rastoč, solitaren sesilni polip, ki je večji od 20 mm in je povezan z dolgim obdobjem prisotnosti žolčnih kamnov (12). V našem materialu med makroskopsko neprepoznanimi karcinomi polipoidnih oblik ni bilo.

Pri obravnavi kliničnih okoliščin, pri katerih ima patohistološka preiskava majhen ali zanemarljiv klinični pomen, avtorji Priporočila Kraljeve šole patologov iz Londona navajajo, da »morajo biti patohistološko pregledani vsi odstranjeni žolčniki in slepiči, ker so lahko pomembne patološke spremembe prisotne tudi pri normalnem makroskopskem videzu« (13). To stališče podpirajo tudi avtorji, ki obravnavajo kliničnopatološko značilnosti subkliničnih karcinomov žolčnika takih, ki so bili odkriti šele pri mikroskopski preiskavi (14).

Dejstvo, da je pri metodah in bolnikih v člankih, ki obravnavajo karcinom žolčnika, izrecna navedba o pošiljanju žolčnikov zelo redko omenjena, pomeni, da je patohistološka preiskava odstranjenih žolčnikov samoumevna (10).

Odločitev o tem, ali bo odstranjeni žolčnik poslan na patohistološko preiskavo ali ne, pogosto temelji na makroskopskem vtisu operaterja med operacijo. Zato je poleg skupnega deleža makroskopsko neprepoznanih KŽ (s strani operaterja in patologa) pomembno določiti tudi delež s strani operaterja neprepoznanih karcinomov. V naši seriji pri 56% primerov na karcinom nista posumila niti operater niti patolog, operater sam pa v 52%, kar ustreza rezultatom v literaturi (4, 5, 8, 10). Verjamemo, da lahko morda nekateri izkušeni operaterji zanesljeveje izražajo sum na karcinom tudi na osnovi intuicije, vendar je to težko objektivizirati.

Raziskovalci veliko pozornosti namenjajo čim boljši predoperativni opredelitvi patološkega procesa v žolčniku, saj bi lahko v primeru zanesljive predoperativne diagnoze vnaprej načrtovali morebitni razširjeni poseg. Žal so rezultati radioloških slikovnih metod nespecifični, saj so difuzne ali žariščne spremembe stene žolčnika lahko prisotne tudi v primeru benignih sprememb (15–18).



Sl. 1. Razrast adenokarcinoma žolčnika v steni normalne debelosti. Ni eksofitične tumorske rasti. Majhna slika prikazuje maligni žlezni epitel. Hematoksilin in eozin. Originalna povečava 20-krat.

Figure 1. Carcinomatous growth in the gallbladder wall of normal thickness. No exophytic tumorous growth is visible. Inset shows malignant glandular epithelium. Hematoxylin and eosin, original magnification $\times 20$.

Pri sumu na malignom žolčnika si operater lahko pomaga z medoperativno patohistološko preiskavo po metodi zmrzlega reza. Posamezni prispevki opisujejo uporabnost tovrstne hitre diagnostike pri ločevanju benignega procesa od malignega, drugi pa jo priporočajo kot del ustaljenega algoritma v primerih, ko je prisotna zadebeljena stena žolčnika (4, 8, 10, 19). Zastavlja se vprašanje zanesljivosti operaterjeve subjektivne presoje, kdaj zahtevati zmrzli rez, saj karcinom lahko odkrijemo tako v zadebeljeni kot v normalno debeli steni (sl. 1).

Na zanesljivost diagnoze lahko vpliva tudi vzorčenje tkiva s strani patologa, zlasti v primerih, ko je prisotna difuzno zadebeljena stena žolčnika brez rasti v svetlini. Priporočilo za kirurške patologe navaja vzorčenje 3 različnih rezin fundusa, telesa in vratu žolčnika (20). Kljub dejstvu, da je pri večini primerov makroskopsko nevidne rasti mikroskopsko videti stena žolčnika difuzno preraščena, se lahko zgodi, da patolog pri takem naključnem vzorčenju spremembo zgreši. Ocenjujejo, da se v skupini incidentnih, subkliničnih karcinomov (odkritih z mikroskopom) ta situacija lahko pojavi v 3% primerov (14). Zato je včasih potrebno tkivni vzorec serijsko rezati. O pomenu predoperativne opredelitve procesa pričajo tudi poskusi uveljavitve drugih metod, kot sta odtisna medoperativna citologija in medoperativna stereomikroskopska preiskava površine sluznice (21, 22). V širši praksi se ti preiskovalni metodi nista uveljavili.

Naši rezultati kakor tudi rezultati večine prispevkov iz literature nedvomno kažejo na visoko nezanesljivost makroskopske opredelitve patološkega procesa v steni žolčnika. Osnovni vzrok tej nezanesljivosti je v pogosti odsotnosti rasti znotraj svetline ter nespecifičnosti zadebelitve stene žolčnika. Ena od razlag o vzroku pogoste odsotnosti tumorske rasti znotraj svetline upošteva možnost vznika karcinoma iz Rokitsky-Aschoffovih sinusov stene žolčnika (23).

Ob visoki nezanesljivosti medoperativne makroskopske presoje med posegom je morda najbolj sporno vprašanje zgoraj omenjenih primerov v stadijih pT2 in pT3, pri katerih lahko z razširjeno resekcijo ležišča žolčnika in odstranitvijo področnih bezgavk bistveno izboljšamo preživetje (24–28).

Z izločitvijo primerov stadija pT1 smo v naši seriji določili delež s strani operaterja neprepoznanih karcinomov stadijev pT2 in pT3; ta je znašal 69% (9/13) (razpr.1).

Z odločitvijo, da žolčnika ne pošljemo na patohistološko preiskavo, nedvomno ustvarimo etično sporno skupino bolnikov, pri katerih brez patohistološke preiskave v več kot 50% ni mogoče postaviti pravilne diagnoze, ki bi vodila do razširjene resekcije s posledično boljšim preživetjem. Radikalno operativno zdravljenje patohistološko ugotovljenega raka žolčnika v stadiju pT2 ali pT3 zahteva naknadno resekcijo jetrnih segmentov IVb in V z limfadenektomijo (29). Če zaradi opustitve patohistološkega pregleda žolčnika diagnoza ni pravilna, radikalne operacije ni, zato tem stadijem brez izjeme sledi napredovanje bolezni. Zaradi dobre vere, da je bil bolnik s holecistektomijo ozdravljen, bo praviloma prepozno za kasnejše radikalno kirurško zdravljenje, ki bi edino omogočilo ozdravitev. Neustrezno sledenje bolnikov (za rak žolčnika) zaradi lažno negativne medoperativne ocene benigne lezije žolčnika ima praviloma za posledico zakasnjeno ugotovitev napredovanja bolezni. V navedenih primerih, pri katerih je potek zdravljenja napačen zaradi opustitve patohistološkega pregleda reseciranega žolčnika zaradi žolčnih kamnov, pa tovrstna opustitev ne pomeni več zgolj etičnega problema, ampak ima tudi že vse znake strokovne napake in kaznivega dejanja malomarnega zdravljenja. Glede na podatke iz strokovne literature kot tudi glede na rezultate naše študije (4–6, 9) je zelo težko strokovno ustrezno opravičiti opustitev patohistološke preiskave. Edini sprejemljivi razlog je lahko ekonomski, pri čemer bi bilo potrebno bolnike na takšno opustitev dela diagnostike, ki je mimogrede za bolnika povsem neobremenjujoča, tudi ustrezno opozoriti (vključno z možnimi posledicami). V njihovo zdravstveno dokumentacijo bi morali jasno zabeležiti, da je bila diagnoza benignega obolenja reseciranega žolčnika postavljena brez patohistološke preiskave. Do bolnikov pa bi bilo tudi pošteno, da se jim omogoči patohistološki pregled žolčnika vsaj kot samoplačniška storitev.

Opustitev patohistološke preiskave žolčnika je etično sporna tudi že pri stadiju pT1 rakave bolezni, kjer velja holecistektomija za radikalni operativni poseg (30). Etično nedopustno je namreč pustiti bolnika v prepričanju, da je zbolel za nevarno boleznijo (žolčnimi kamni) in da je z opravljenim operativnim posegom povsem ozdravljen. Hkrati je tudi pri tem stadiju rakave bolezni potrebno enako sledenje kot pri napredovalih stadijih zaradi pravočasnega odkrivanja recidiva bolezni, možne sinhrono rakave bolezni na žolčnih izvodilih ali pojava oddaljenih metastaz (tudi na mestu troakarja, skozi katerega je bil iz trebušne votline odstranjen resecirani žolčnik). Opustitev patohistološkega pregleda žolčnika pomeni tudi za te bolnike večje tveganje za prepozno ugotovitev ponovitve ali napredovanja bolezni in z njo povezano manjšo možnostjo za ozdravitev. Zaradi genetskih dejavnikov in dne obremenjenosti (pri raku žolčnika še ni tovrstnih neposrednih dokazov) ima ustrezno postavljena diagnoza raka tudi pri ozdravljenih bolnikih širši pomen za bolnikove potomce, ustrezna diagnostika pa je ne nazadnje pomembna tudi za vodenje registra raka in vpogled v nacionalno patologijo (incidenca raka žolčnika).

Drugi etično sporen problem je pojav zasevka na mestu uvedbe troakarja pri bolnikih, katerih žolčnik po odstranitvi ni bil poslan na patohistološko preiskavo. V našem materialu smo zasledili primer bolnika, ki smo mu diagnosticirali kožni zasevek adenokarcinoma v brazgotini na mestu uvedbe troakarja 16 mesecev po laparoskopski holecistektomiji, žolčnik pa na patohistološko preiskavo ni bil poslan. Čeprav najdba zasevka v koži na mestu uvedbe troakarja ne pomeni nujno neozdravljivega stadija bolezni, saj je mogoče takšen zasevek še vedno radikalno odstraniti z zadostno ekscizijo (31–33), pa se vendarle zastavlja vprašanje, ali ne bi bilo mogoče bolje v

primerih, ko se šele s patohistološko preiskavo reseciranega žolčnika postavi diagnoza rakave bolezni in žolčnik ni bil odstranjen iz trebušne votline, zaščiteno s plastično vrečko, že »preventivno« opraviči reekscizijo izvlečnega kanala skozi trebušno steno. Mnenja glede ustreznosti takšnega zdravljenja so v strokovni literaturi še vedno deljena (33–35). Brez dvoma je patohistološka preiskava reseciranega žolčnika nujni predpogoj za takšno »preventivno reekscizijo« in za pravočasno diagnozo zasevka raka žolčnika na mestu uvedbe troakarja (39). Po drugi strani pa pravočasno sporočena diagnoza omogoča bolniku ureditev družinskih, finančnih in osebnih razmer.

Ostali možni razlogi, da operater ne zahteva patohistološke preiskave makroskopsko nesumljivega žolčnika, so: mnenje, da cena patohistološke preiskave ne odtehta njenih koristi, časovna obremenitev izpisovanja napotnice ter sočutje do preobremenjenosti patologa (osebna komunikacija).

Izmed navedenih razlogov terja pojasnilo cena patohistološke preiskave običajnega (rutinskega) primera resektata žolčnika. Tvorijo jo materialni stroški in stroški dela, ki po Zeleni knjigi znašajo približno 6000 SIT. Cena preiskave ob sumu, da gre za karcinom žolčnika, nekoliko zraste (27.000 SIT), ker mora patolog praviloma vzorčiti več tkivnih vzorcev ter opraviti dodatna histokemijska barvanja. Želimo poudariti, da v redkih primerih, ko gre za pomembno histološko diferencialno diagnozo med karcinomom, malignim limfomom, malignim melanomom ali kakšnim drugim tumorjem ali psevdotumorsko spremembo, patolog brez imunohistokemijske preiskave ne more postaviti natančne diagnoze, od katere je odvisno planiranje ustreznega zdravljenja. V takih primerih se cena patohistološke storitve še poviša in lahko znaša 120.000 SIT ali več.

Če žolčnika, ki vsebuje neprepoznani karcinom, ne pošljemo na patohistološko preiskavo, tvegamo, da se bolezen pojavi kot zasevek karcinoma neznanega izvora. V nadaljevanju članka navajamo cene imunohistokemične opredelitve tumorjev neznanega izvora iz tuje literature. Zavedamo se, da je primerjava zaradi odsotnosti standardov pri nas lahko nezanesljiva (v Zeleni knjigi cena imunohistokemijske preiskave ni opredeljena).

Kadar gre za histogenetsko opredelitev tipa tumorja in poskus določitve njegovega primarnega izvora, nam pri zasevku karcinoma neznanega izvora lahko pomaga imunohistokemija. Cena imunohistokemičnih preiskav, s katerimi lahko z dokajšnjo gotovostjo opredelimo izvor primarnega tumorja, znaša praviloma manj kot 2000 USD (500.000 SIT) (30). Poskus natančnejše imunohistokemijske opredelitve izvora adenokarcinoma je upravičen, kadar ima potrditev ali izključitev določenih mest izvora terapevtske posledice (prostata, dojka, jajčnik, ščitnica, nevroendokrini karcinom) (31). Za primerjavo navajamo povprečno ceno kliničnih diagnostičnih posegov za opredelitev raka neznanega izvora, ki znaša okrog 18.000 USD (4.500.000 SIT) (32). Pri nas znaša povprečna cena zdravljenja bolnikov z metastatičnim karcinomom neznanega izvora 1 milijon SIT (osebna komunikacija).

Če odmislimo strokovne in etične zadržke, že sama primerjava cen govori v prid pošiljanju vseh žolčnikov na patohistološko preiskavo.

Ne nazadnje lahko tudi žolčnik, odstranjen zaradi holecistitisa in/ali žolčnih kamnov, vsebuje zasevek tumorja druge lokalizacije. Med takšnimi sta najpogostejša maligni melanom in karcinom dojke. Redkeje navajajo zasevke ledvičnega karcinoma, karcinoma pljuč, karcinoma vratu maternice in druge.

V nekaterih primerih je odkritje zasevka v žolčniku prvi znak maligne bolezni (41, 42).

Medtem ko je zasevek malignega melanoma po navadi polipoidne oblike, morda tudi pigmentiran in zato zlahka prepoznaven (43), je zasevek karcinoma dojke, zlasti njegova lobu-

larna različica, makroskopsko težko zaznaven, saj raste infiltrativno in kljub možni masivni infiltraciji ohranja zgradbo in obliko tkiva. Če se v takih primerih odločimo, da žolčnika ne pošljemo na patohistološko preiskavo, bolnika prikrajšamo za možnost pravilne diagnoze, hkrati pa povzročimo zamudo začetka morebitnega specifičnega zdravljenja.

Zaključki

Naši rezultati, pa tudi rezultati večine prispevkov v literaturi, nedvomno kažejo na visoko nezanesljivost makroskopske presoje opredeljitve patološkega procesa v steni žolčnika. V naši seriji smo visok odstotek makroskopsko neprepoznanih karcinomov opazili tudi pri patologu. Osnovni vzrok te nezanesljivosti je v pogosti odsotnosti račne znotraj svetline ter nespecifičnem pomenu zadebelitve stene žolčnika.

Med makroskopsko neprepoznanimi primeri karcinomov s strani operaterja smo na našem materialu ugotovili 69% primerov stadija pT2 in pT3, ki so z razširjenim kirurškim posegom potencialno ozdravljivi. Brez pošiljanja žolčnikov na preiskavo te bolnike prikrajšamo za možnost radikalne operacije.

Stroški diagnostike in zdravljenja metastatične bolezni neznanega izvora so neprimerno višji od stroška rutinske patohistološke preiskave odstranjenega žolčnika, kar opravičuje odločitev, da na patohistološko preiskavo pošljemo vsak operativno odstranjeni žolčnik.

Tudi v stadiju pT1, pri katerem je bolnik z resekcijo žolčnika že ozdravljen, je potrebno omogočiti bolniku, da izve pravo naravo svoje bolezni.

Zgolj patohistološki pregled vseh reseciranih žolčnikov bo omogočil ustrezno diagnosticiranje rakavih bolezni žolčnika, njihovo ustrezno beleženje v državnem registru in s tem kar najbolj zanesljiv vpogled v nacionalno patologijo izbranih rakavih bolezni.

Zahvala

Avtorji se zahvaljujejo Alenki Rainer, prof., Sašu Rainerju, dr. med., ter doc. dr. Mateju Bračku, dr. med., za oblikovne in vsebinske priponbe.

Literatura

- Bisgaard T, Hansen BF, Lassen AH, Rosenberg J. Histological examination of the gallbladder after cholecystectomy. *Ugeskr Laeger* 2001; 163(37): 5025-8.
- Taylor HW, Huang JKC. »Routine« pathological examination of the gallbladder is a futile exercise. *Br J Surg* 1998; 85: 208.
- Braghetto I, Bastias J, et al. Gallbladder carcinoma during laparoscopic cholecystectomy: is it associated with bad prognosis? *Int Surg* 1999; 84(4): 344-9.
- Romano F, Franciosi C, Caprotti R, et al. Gallbladder carcinoma and laparoscopic cholecystectomy. Emergent problem. *Minerva Chir* 2000; 55(12): 817-22.
- So Young Kwon, Hee Jin Chang. A Clinicopathologic Study of Unsuspected Carcinoma of the Gallbladder. *JKMS* 1997; 12: 519-22.
- Wysocki A, Bobrzynski A, Krzywon J, Budzynski A. Laparoscopic cholecystectomy and gallbladder cancer. *Surg Endosc* 1999; 13: 899-901.
- Kraas E, Frauenschuh D, Farke S. Intraoperative suspicion of gallbladder carcinoma in laparoscopic surgery: what to do? *Dig Surg* 2002; 19(6): 489-93.
- Frauenschuh D, Greim R, Kras E. How to proceed in patients with carcinoma detected after laparoscopic cholecystectomy. *Langebeck's Arch Surg* 2000; 385: 495-500.
- Antoniakis P, Alexakis N, Mylonaki D, et al. Incidental finding of gallbladder carcinoma detected during and after laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(4): 358-60.
- Berghdal L. Gallbladder carcinoma first diagnosed at microscopic examination of gallbladders removed for presumed benign disease. *Ann Surg* 1980; 191(1): 19-22.
- Sariego J, Matsumoto T, Kerstein M. Significance of wall thickness in symptomatic gallbladder disease. *Arch Surg* 1992; 127(10): 1216-8.
- Suzuki K, Kimura T, Ogawa H. Long-term prognosis of gallbladder cancer diagnosed after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000; 14: 712-6.
- Royal College of Pathologists. Histopathology of limited or no value. Report of working group, August 2002. www.rcpath.org
- Yamaguchi K, Tsuneyosi M. Subclinical gallbladder carcinoma. *Am J Surg* 1992; 163: 382-6.
- Shimoi H, Nakachi A, Matsubara H, et al. Fundic adenomyomatosis bulged with the subserosal excessive fat of the gallbladder mimicking polypoid carcinoma: a case report with unusual imaging and morphological features. *Clin Imaging* 2001; 25(3): 187-91.
- Pinocy J, Lange A, Konig C, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis resembling carcinoma with extensive tumorous infiltration of the liver and colon. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388(1): 48-51.
- Hederstrom E, Forsberg L. Ultrasonography in carcinoma of the gallbladder. Diagnostic difficulties and pitfalls. *Acta Radiol* 1987; 28(6): 715-8.
- Levy AD, Murakata LA, Rohmann CA Jr. Gallbladder carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2001; 21(2): 295-314.
- Ruckert JC, Muller JM. Postoperatively detected gallbladder carcinoma. Follow-up or reoperation? *Zentralbl Chir* 2000; 125(12): 970-5.
- Rosai J. Guidelines for handling of most common and important surgical specimens. In: Ackerman's surgical pathology. 8th ed. Vol. 2. St. Louis: Mosby; 1996. p. 2659-60.
- Vallilengua C, Rodriguez OJC, Proske SA, et al. Imprint cytology of the gallbladder mucosa. Its use in diagnosing macroscopically inapparent carcinoma. *Acta Cytol* 1995; 39(1): 19-22.
- Ryozaawa S, Watanabe H, Abe M, et al. Macroscopic and stereomicroscopic diagnosis of superficial flat-type early carcinoma of the gallbladder. *J Gastroenterol* 1997; 32(5): 635-42.
- Jorge-Albores-Saavedra, Shukla D, Carrick K, Henson D. In situ and invasive adenocarcinomas of the gallbladder extending into or arising from Rokitsky-Aschoff sinuses. *Am J Surg Pathol* 2004; 28(5): 621-8.
- Wise PE, Shi YY, Washington MK, et al. Radical resection improves survival for patients with pT2 gallbladder carcinoma. *The Am Surg* 2001; 67(11): 1041-7.
- Fong Y, Heffernan N, Blumgart LH. Gallbladder carcinoma discovered during laparoscopic cholecystectomy. *Cancer* 1998; 83(3): 423-7.
- Wakai T, Shirai Y, Hatakeyama K. Radical resection provides survival benefit for patients with T2 gallbladder carcinoma first discovered after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2002; 26(7): 867-71.
- Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, et al. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading subserosal layer. *J Am Coll Surg* 2001; 192(5): 600-7.
- Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y, et al. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9(2): 256-60.
- Fromm D. Carcinoma of the gallbladder. In: Sabiston DC ed. *Textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*. 15th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W. B. Saunders Company; 1997. p. 1148-51.
- Repše S, ed. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije, 1997: 45-52.
- Nakagawa S, Tada T, Furukawa H, et al. Late-type recurrence at the port site of unexpected gallbladder carcinoma after a laparoscopic cholecystectomy: report of a case. *Surg Today* 2000; 30(9): 853-5.
- Suzuki K, Kimura T, Hashimoto H, Nishihira T, Ogawa H. Port site recurrence of gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy - two case reports of long-term survival. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2000; 10(2): 86-8.
- Sandor J, Ihasz M, Fazekas T, Regoly-Merei J, Batorfi J. Unexpected gallbladder cancer and laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1995; 9(11): 1207-10.
- Watson DI, Ellis T, Leeder PC, Neuhaus SJ, Dodd T, Jamieson GG. Excision of laparoscopic port sites increases the likelihood of metastases in an experimental model. *Surg Endosc* 2003; 17(1): 83-5.
- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003; 4(3): 167-76.
- Mintz Y, Lotan C, Goitein D, Muggia-Sullam M. Laparoscopic port site metastasis of an undetected primary tumor. *Surg Laparosc Endosc* 1999; 9(1): 68-9.
- DeYoung BR, Wick MR. Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. *Semin Diagn Pathol* 2000; 17(3): 184-93.
- Lesimple T, Voigt JJ, Bataillard A, et al. Clinical practice guidelines: Standards, options and recommendations for the diagnosis of carcinomas of unknown primary site. *Bull Cancer* 2003; 90(12): 1071-96.
- Schapira DV, Jarret AR. The need to consider survival, outcome and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2050-4.
- Crippa S, Bovo G, Romano F, Mussi C, Uggeri F. Melanoma metastatic to the gallbladder and small bowel: report of a case and review of the literature. *Melanoma Res* 2004; 14(5): 427-30.
- Crawford DL, Yeh IT, Moore JT. Metastatic breast carcinoma presenting as cholecystitis. *Am Surg* 1996; 62(9): 745-7.
- Tishler M, Rahmani R, Shilo R, Armon S, Abramov AL. Large-cell lymphoma presenting as cholecystitis. *Acta Haematol* 1987; 77(1): 51-2.
- Zajec M, Pospihalj B. Metastatski maligni melanom v žolčniku (prikaz primera). *Endoscopic Rev* 2003; 8: 39.