

Chirurgiczne leczenie chorych na raka pęcherzyka żółciowego: doświadczenia własne na podstawie 16 przypadków

Zoran Stojcev^{1,2}, Daniel Maliszewski², Maciej Pytka¹, Maciej Bobowicz²

Wprowadzenie. Rak pęcherzyka żółciowego (*gallbladder cancer* — GBC) jest piątym z kolei, najczęstszym rakiem w obrębie przewodu pokarmowego. Celem naszego badania było określenie właściwej rozległości leczenia chirurgicznego u chorych na raka pęcherzyka żółciowego w zależności od wielkości guza pierwotnego, określenie właściwego postępowania z przewodem żółciowym wspólnym, zakresu resekcji wątroby i usunięcia węzłów chłonnych.

Materiał i metody. Badanie przeprowadzono w oparciu o ocenę grupy 16 chorych operowanych z powodu raka pęcherzyka żółciowego w Oddziale Chirurgii Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Janusza Korczaka w Słupsku w latach 2006–2009.

Wyniki. Średni wiek w badanej grupie 16 chorych na raka pęcherzyka żółciowego wynosił 67 (55–87) lat. Było 15 kobiet i 1 mężczyzna. U 15 chorych stwierdzono kamice żółciową, 1 miał pęcherzyk porcelanowy. Badana grupa stanowiła 1% chorych, u których wykonano cholecystektomię. Badanie histopatologiczne u 14 chorych wykazało obecność *adenocarcinoma*, u 1 — *carcinoma mucinosum*, a u 1 — oba te utkania. Cechę G1 stwierdzono u siedmiu chorych, G2 — u pięciu, G3 — u czterech. Cechę T1 stwierdzono u pięciu chorych (T1a u 4 i T1b — u 1), cechę T2 — u trzech, T3 — u siedmiu i T4 — u jednego. Dziesięciu chorych zakwalifikowano do rozszerzenia resekcji (4 konwersje, 6 relaparotomii). Cechę N1 stwierdzono u sześciu chorych, M1 synchronicznie — u dziesięciu, metachronicznie — u czterech. 5-letnie przeżycie obserwowano u 3/16 (18%) chorych, średni okres przeżycia wyniósł 6 miesięcy.

Podsumowanie. Podstawowym zadaniem operacyjnego leczenia chorych na raka pęcherzyka żółciowego jest osiągnięcie resekcji R0. Powtórne wkroczenie i poszerzenie zakresu resekcji jest wskazane we wszystkich guzach \geq pT1b (pT1a+); grupa o zaawansowaniu T4 wymaga indywidualnych decyzji. W większości przypadków wystarczającym zakresem leczenia operacyjnego jest resekcja klinowa wątroby i regionalna limfadenektomia; nie stwierdzono korzyści w postaci dłuższego przeżycia po resekcji przewodu żółciowego wspólnego i żyły wrotnej.

Surgical treatment of gallbladder carcinoma: clinical study of 16 cases and a literature review

Introduction. Gallbladder cancer (GBC) is the fifth most common cancer involving the gastrointestinal tract. The aim of our study was to determinate the proper extent of surgical treatment in patients with GBC according to extent of the tumor (T) and to determine the exact common bile duct management and extent of hepatectomy and lymph node resection.

Material and methods. We examined 16 patients operated on for GBC in the Surgical Oncology Department of Janusz Korczak Provincial Specialist Hospital in Słupsk between 2006 and 2009.

Results. In the 16 patients operated on for GBC, the median age was 67 (55–87). In this group there was 1 man and 15 women. With regard to symptoms, in 15 patients gallstones were present, in 3 porcelain gallbladder. 1% of all cholecystectomy was GBC. With regard to histology there were 14 — adenocarcinoma, 1 — mucinous carcinoma, 1 — adenocarcinoma + mucinous carcinoma. Grades and T stages were G1 — 7, G2 — 5, G3 — 4, T1 — 5 (T1a — 4, T1b — 1), T2 — 3, T3 — 7, T4 — 1. 10 patients were qualified for extended resection (4 conversions, 6 relaparotomies).

¹Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Słupsku im. Janusza Korczaka

²Klinika Chirurgii Onkologicznej
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku

Nodal and metastatic status was N1 – 6 patients. M1 (synchronic) – 10. M1 (metachronic) – 4. The 5-year survival was 18% (3/16 patients) and the median survival was 6 months.

Conclusions. In patients with GBC the main goal is to achieve R0 resection. Re-intervention with extended resection is indicated for all tumors \geq pT1b (pT1a+). The T4 group needs individual decisions on treatment. In most cases hepatic wedge resection and regional lymphadenectomy is adequate, extended resection extent and no survival benefit is present in common bile duct or port resection group.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2013; 63, 4: 295–298

Słowa kluczowe: rak, pęcherzyk żółciowy, cholecystektomia, chirurgia

Key words: gallbladder cancer, GBC, surgery, cholecystectomy

Wprowadzenie

Rak pęcherzyka żółciowego (GBC) jest piątym co do częstości występowania złośliwym nowotworem w obrębie układu pokarmowego na świecie [13]. Charakteryzuje się gwałtowną progresją, złym rokowaniem i wysoką śmiertelnością [4]. W piśmiennictwie 5-letnie przeżycia chorych na raka pęcherzyka żółciowego określa się na 3–38% [1–3], a średnie przeżycie na — 3–11 miesięcy [4, 5]. Każdego roku na raka pęcherzyka żółciowego umiera na świecie 2500 osób [3]. Najważniejsze czynniki rokownicze to wiek, zaawansowanie TNM, typ histopatologiczny raka i czas rozpoznania [4, 6]. Inwazyjne raki brodawkowate charakteryzują się mniej agresywnym przebiegiem niż klasyczne gruczolakoraki, raki śluzowate i *adenosquamous carcinoma* [6]. Zaawansowanie TNM i czas rozpoznania determinują odpowiedni sposób postępowania u chorych na GBC [4, 6]. Jedynym potencjalnie leczącym sposobem postępowania w GBC jest radykalna resekcja [3, 6, 7].

W związku z upowszechnieniem się cholecystektomii wykonywanej metodą laparoskopową i trudnościami w rozpoznaniu GBC przed usunięciem pęcherzyka rośnie liczba raków rozpoznawanych przypadkowo (*incidental gallbladder cancer* — IGBC) w trakcie i po cholecystektomii laparoskopowej. Postępowanie w rakach pęcherzyka rozpoznawanych przypadkowo jest trudne wobec braku ustalonych rekomendacji. Zasadniczym celem naszego obecnego badania było określenie wartości powtórnej resekcji u chorych na GBC, a następnym — ocena wpływu rozległości resekcji.

Materiał i metody

Badaniem objęto 16 chorych na raka pęcherzyka żółciowego, operowanych w Oddziale Chirurgii Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Janusza Korczaka w Słupsku w latach 2006–2009. Średni wiek pacjentów wynosił 67 (od 55 do 87). W tej grupie znalazło się 15 kobiet i 1 mężczyzna. U wszystkich chorych wykonano laparoskopową cholecystektomię (LC), u 4 konieczna była konwersja do laparotomii. Rak pęcherzyka żółciowego wykrywany był przypadkowo; stało się tak u 1% pacjentów poddanych cholecystektomii laparoskopowej w latach 2006–2009 (wy-

konano w tym czasie 1625 LC). Przeprowadziliśmy retrospektywną analizę: wieku, płci, objawów klinicznych, typu histopatologicznego, stopnia złośliwości, zaawansowania klinicznego, liczby i rodzaju zabiegów operacyjnych, obecności synchronicznych bądź metachronicznych przerzutów, przeżycia 5-letniego i średniego czasu przeżycia. Wobec małej liczby chorych użyto opisowych metod statystycznych. Dokonaliśmy też przeglądu piśmiennictwa.

Wyniki

Jedynym objawem klinicznym stwierdzonym przedoperacyjnie była kamica pęcherzyka żółciowego, stwierdzona u 15 pacjentów. W badaniu ultrasonograficznym u 3 chorych na GBC stwierdzono pęcherzyk „porcelanowy”. Rezydualna tkanka guza pozostała po cholecystektomii laparoskopowej u 8/16 chorych. Badaniem histopatologicznym stwierdzono 14 przypadków *adenocarcinoma*, 1 — *carcinoma mucinosum*, 1 — *adenocarcinoma* i *carcinoma mucinosum*. U 7 chorych stwierdzono cechę G1, u 5 — G2, u 4 — G3. Stwierdzono zaawansowanie kliniczne: T1 — u 5 chorych (T1a — u 4 i T1b — u 1), T2 — u 3, T3 — u 7, T4 — u 1. 1 chory z guzem T1b i 10 — z T2 i T3 zostali zakwalifikowani do rozszerzenia resekcji — 4 konwersji i 6 relaparotomii. Chory z guzem T4 został zdyskwalifikowany od rozszerzenia resekcji z powodu obecności masywnych przerzutów wewnątrzotrzewnowych. Cechę N1 stwierdzono u 6 chorych. Przerzuty synchroniczne były obecne u 10 chorych, a metachroniczne — u 4 (tab. I). Przeżycie 5-letnie kształtowało się na poziomie ok. 18%

Tabela I. Zaawansowanie TNM w momencie rozpoznania raka pęcherzyka żółciowego

T	Rozległość operacji
T1a	Bez rozszerzania operacji, jeśli margines wolny od nacieków
T1b	Konieczne poszerzenie zakresu operacji
T2	Konieczne poszerzenie zakresu operacji
T3	Brak konsensusu, w większości doniesień rozszerzenie resekcji nie jest zalecane
T4	Rozszerzenie resekcji nie jest zalecane, w większości badań nie stwierdzono wydłużenia przeżycia

(3/16 chorych), a średnie przeżycie wyniosło 6 miesięcy. W grupie z poszerzeniem resekcji wykonaliśmy klinowe wycięcie wątroby z 2-cm marginesem mięszu wokół łoży pęcherzyka żółciowego i limfadenektomię obejmującą węzły okolicy przewodu pęcherzykowego, przewodu żółciowego wspólnego, przewodu wątrobowego, węzły trzustkowo-dwunastnicze, wokół tętnicy wątrobowej wspólnej; nie wykonywano resekcji przewodu żółciowego wspólnego.

Omówienie

Rak pęcherzyka żółciowego (*gallbladder cancer* — GBC) jest agresywną chorobą prowadzącą do śmierci [4, 5]. Chemioterapia i radioterapia są nieskuteczne jako leczenie pierwotne, jedynym potencjalnie leczącym sposobem postępowania pozostaje resekcja chirurgiczna R0 [3, 6–8]. Choroba przebiega w sposób bezobjawowy, najczęściej wykrywana jest przypadkowo w trakcie cholecystektomii laparoskopowej z powodu kamicy żółciowej [3, 6]. Na świecie wykonuje się ok. 750 000 cholecystektomii z powodu kamicy; rak pęcherzyka żółciowego jest przypadkowo odkrywany wówczas u nie więcej niż 1–2% chorych [3, 9, 10].

W 1978 r. w piśmiennictwie anglojęzycznym opublikowano przegląd 5836 przypadków raka pęcherzyka żółciowego [3]. Średni okres przeżycia wyniósł 5–8 miesięcy, a przeżycie 5-letnie — ok. 5%. Niemal 15 lat później, w 1994 roku, w *Annals of Surgery* przedstawiono omówienie ankiety nt. 724 przypadków, dokonane przez Francuskie Towarzystwo Chirurgiczne [3]. Średni okres przeżycia wyniósł zaledwie 3 miesiące, a przeżycie 5-letnie utrzymywało się na poziomie ok. 5–10% [3, 10]. Te dane wskazują na brak postępu przez kolejnych 16 lat. Dzisiaj zdajemy sobie sprawę, że najważniejszym czynnikiem determinującym okres przeżycia jest to, czy chory miał wykonaną resekcję chirurgiczną R0 [3, 11]. Dixon i wsp. opublikowali ostatnio wyniki u 38 chorych na raka pęcherzyka żółciowego, u których wykonano resekcję R0 w dwóch osobnych przedziałach czasowych. Podczas drugiego przedziału resekcje były bardziej agresywne, obejmowały też przewód żółciowy wspólny i wątrobowy; 5-letni okres przeżycia wzrósł z 7% do 35% [3, 12].

Jeżeli chodzi o właściwe postępowanie chirurgiczne w przypadkach *intramucosal carcinoma* (IMC, pT1a), uważa się, że wystarczająca jest cholecystektomia laparoskopowa (LC), i jeżeli marginesy wycięcia są negatywne, nie ma potrzeby dodatkowego postępowania [6, 9]. Przeżycie 5-letnie w tej grupie sięga po LC ok. 95% [3, 6, 13–15].

Przy zaawansowaniu T1b (naciek mięśniówki) istnieją dowody, że potrzebne jest postępowanie bardziej agresywne. Jest szereg doniesień, że zmiany o cesze T1b, w przypadkach w których wykonano jedynie LC, istnieje odsetek nawrotów sięgający 30%. Można go zmniejszyć do ok. 10% przy rozszerzeniu zakresu resekcji [9].

Panuje obecnie zgoda co do tego, że radykalna chirurgia jest niezbędna w przypadkach GBC o zaawansowaniu

T2 [3, 9–10]. Przy zastosowaniu agresywnego postępowania chirurgicznego uzyskuje się 5-letnie przeżycie w granicach od 60% do 90%. Bartlett i wsp. podają, że w przypadkach o cesze T2 przerzuty do węzłów chłonnych sięgają 46%, a przeżycia 5-letnie są znacząco niższe [3].

Nie ma natomiast jednoznacznej odpowiedzi, jakie powinno być właściwe postępowanie w przypadkach GBC o zaawansowaniu T3. Ostatnie doniesienia mówią, że stosowanie agresywnego postępowania chirurgicznego skutkuje 5-letnim przeżyciem w granicach 30–60% [10]. Te dane oraz niski odsetek powikłań i śmiertelności pooperacyjnej skłaniają do rekomendowania rozległej chirurgii w przypadkach o cesze T3.

Większość prac nie wykazuje korzyści ze stosowania agresywnego postępowania chirurgicznego w grupie przypadków o cesze T4 [6, 9, 10, 16]. Zhang i wsp. donoszą, że chorzy w stopniu Nevina V GBCA (naciekanie wątroby), którzy mieli resekcję z intencją wyleczenia, przeżywali dłużej niż ci, którzy mieli resekcje paliatywną, i również dłużej niż chorzy, u których wykonano jedynie biopsję lub procedurę drenażową [12]. Nakamura i wsp. wykazują 15% przeżycie 5-letnie u chorych w IV stopniu zaawansowania, którzy poddani byli agresywnej chirurgii, czasem nawet obejmującej okrężnicę i nerkę, choć ze znaczącym nasileniem powikłań pooperacyjnych [12].

Istotnym zagadnieniem pozostaje postępowanie z przewodem żółciowym wspólnym. Większość dostępnych doniesień nie zaleca wycięcia przewodu żółciowego wspólnego [13, 14, 17]. Dane japońskie pokazują brak poprawy przeżycia wieloletniego i potencjalnie wyższe ryzyko powikłań po zespoleniach żółciowo-jelitowych, a grupa Makuuchi zaleca zachowanie zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych przy radykalnych operacjach u chorych na raka pęcherzyka żółciowego [13].

Dane z piśmiennictwa wskazują na brak związku rozległości resekcji mięszu wątroby z rokowaniem. Chorzy, u których wykonano rozległą resekcję wątroby (np. segmentektomię 4b + 5 lub hemihepatektomię), mieli podobne ryzyko zgonu z powodu GBC jak chorzy po klinowym wycięciu wątroby. Najważniejszym czynnikiem determinującym odległy czas przeżycia było to, czy chory miał resekcję R0 [3, 9, 14].

Zakres usuwania węzłów chłonnych u chorych na raka pęcherzyka żółciowego nie jest jednoznacznie ustalony [3]. Większość przesłanek wskazuje na zasadność usuwania węzłów wzdłuż dróg żółciowych (w tym przewodu pęcherzykowego i przewodu żółciowego wspólnego), przewodu wątrobowego wspólnego, węzłów trzustkowo-dwunastniczych, wokół tętnicy wątrobowej wspólnej i pnia trzewnego [10, 14].

Nie obserwowano różnic w przeżyciach pomiędzy chorymi, u których konwersję operacji wykonywano natychmiastowo po cholecystektomii laparoskopowej, a tymi, u których rozszerzoną resekcję wykonywano w trybie odroczonym [3, 9, 10].

Tabela II. Rozległość resekcji u chorych na raka pęcherzyka żółciowego w zależności od wielkości guza (T)

	T	N	M
0	0	10	6
1	5 (T1A — 4, T1B — 1)	6	10
2	3		
3	7		
4	1		

Dostępne dane nie wskazują, żeby resekcja miejsca portu związana była z poprawą okresu przeżycia lub częstością nawrotów, a zatem nie powinna być obowiązkowo wykonywana przy rozszerzaniu zakresu operacji [18].

W podsumowaniu — podstawowym celem leczenia operacyjnego chorych na raka pęcherzyka żółciowego jest uzyskanie resekcji R0. Powtórna operacja z rozszerzeniem resekcji wskazana jest we wszystkich przypadkach guzów \geq pT1b i (pT1a z pozytywnymi marginesami); grupa T4 wymaga decyzji indywidualnych (tab. II). W większości przypadków wystarczająca jest klinowa resekcja wątroby i regionalna limfadenektomia, i nie ma wskazań do resekcji przewodu żółciowego wspólnego ani wycinania miejsca portu.

Dr n. med. Zoran Stojcev

Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Janusza Korczaka w Słupsku
e-mail: stojcev@wp.pl, danielmal2@gmail.com

Otrzymano: 11 lutego 2013 r.

Przyjęto do druku: 2 kwietnia 2013 r.

Piśmiennictwo

1. Kondo S, Nimura Y, Hayakawa N i wsp. Regional and para-aortic lymphadenectomy in radical surgery for advanced gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 418–422.
2. Shirai Y, Ohtani T, Tsukada K i wsp. Radical surgery is justified for locally advanced gallbladder carcinoma if complete resection is feasible. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 181–182.
3. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL i wsp. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007; 245: 893–901.
4. Jin K, Lan H, Zhu T i wsp. Gallbladder carcinoma incidentally encountered during laparoscopic cholecystectomy: how to deal with it. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 25–33.
5. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP i wsp. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011; 35: 1887–1897.
6. Albores-Saavedra J, Chable-Montero F, Angeles-Albores D i wsp. Early gallbladder carcinoma: a clinicopathologic study of 13 cases of intramucosal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 637–642.
7. Butte JM, Waugh E, Meneses M i wsp. Incidental gallbladder cancer: analysis of surgical findings and survival. *J Surg Oncol* 2010; 102: 620–625.
8. Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gallbladder carcinoma: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1188–1193.
9. Isambert M, Leux C, Métairie S i wsp. Incidentally-discovered gallbladder cancer: When, why and which reoperation? *J Visc Surg* 2011; 148: 77–84.
10. Foster JM, Hoshi H, Gibbs JF i wsp. Gallbladder cancer: Defining the indications for primary radical resection and radical re-resection. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 833–840.
11. Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L i wsp. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1478–1486.
12. Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y i wsp. The 30th Annual Congress of the Japanese Society of Biliary Surgery. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 256–260.
13. Tanabe R, Shimizu S, Konomi H i wsp. Laparoscopic approach for gallbladder cancer. *Nihon Rinsho* 2006; 64: 503–507.
14. de Aretxabala X, Roa I, Burgos L i wsp. Gallbladder cancer: an analysis of a series of 139 patients with invasion restricted to the subserosal layer. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 186–192.
15. Shirai Y, Ohtani T, Tsukada K i wsp. Radical surgery is justified for locally advanced gallbladder carcinoma if complete resection is feasible. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 181–182.
16. Fong Y, Malhotra S. Gallbladder cancer: recent advances and current guidelines for surgical therapy. *Adv Surg* 2001; 35: 1–20.
17. Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K i wsp. Identification of the regional lymphatic system of the gallbladder by vital staining. *Br J Surg* 1992; 79: 659–662.
18. Maker AV, Butte JM, Oxenberg J i wsp. Is port site resection necessary in the surgical management of gallbladder cancer? *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 409–417.