

GALLEBLÆRECANCER, INKL. UTREDNING AV GALLEBLÆREPOLYPPER

K. Lassen og K. Mortensen

Redaksjonsgruppe:

B.A. Bjørnbeth, S. Dueland, I.M. Løes, H. Hamre, E.A. Bringeland, O. Sandvik, C. Verbeke, P-D. Line, K. J. Labori, D. Hoem, T Wik, C. Tønnesen, E. Dorenberg, Kjetil Søreide og A. Abildgaard.

1 Innledning

1.1 Bakgrunn

Norge er et lavinsidensland for galleblærecancer, det rapporteres ca. 60-80 nye tilfeller av galleblærecancer pr. åri året. Rundt halvparten kan forventes å være tilfeldig påvist ved kolecystektomi for antatt benign sykdom, og fanges først opp på patologi og/eller intraoperativ mistanke. Galleblærecancer er en aggressiv kreftform hvor de fleste er adenocarcinomer. Fem-års overlevelse styres av pT stadie og pN-status. Ved påviste lymfeknutemetastaser er 5-års overlevelse <10%. Ved presentasjon med symptomer forekommer lokal innvekst til lever (Sg IV/V) og/eller andre naboorganer relativt hyppig. Metastasering skjer hyppigst til lokale lymfeknuter, peritoneum og lunger.

1.2 Risikofaktorer

- Alder
- Kvinner (2-3 ganger høyere forekomst)
- Neoplastiske polypper i galleblæren (for utredning, se under)
- Kronisk inflammasjon
 - Gallesten/Cyster i galleveiene
 - Primær skleroserende kolangitt (PSC)
- OBS pasienter med urfolksbakgrunn fra Chile/Andesplatået/Sørvest USA og pasienter fra noen regioner på det indiske subkontinent (bl.a. kvinner fra nord i India/Bangladesh og menn fra Korea): Svær overhyppighet ^{1!}
- Long common channel er assosiert med papillært carcinom hos (hovedsakelig) unge asiatiske kvinner ^{1,2}. Usikker relevans i vesten.

Anbefaling #1:

Det skal utvises ekstra kreftmistanke ved galleblæresykdom/-plager med sannsynlig basis i i kronisk inflammasjon hos pasienter med urfolksbakgrunn fra Chile/Andesplatået/Sørvest USA

og pasienter fra noen regioner på det indiske subkontinent og Korea. Terskel for utredning og behandling skal være svært lav.

Anbefaling #2

Det skal utvises ekstra kreftmistanke ved galleblæresykdom/-plager hos pasienter med primær skleroserende kolangitt (PSC). Terskel for utredning og behandling skal være svært lav.

1.3 Symptomer

Symptomer reflekterer inflammasjon (smerter under høyre kurvatur) eller lokalavansert/metastatisk sykdom (ikterus/vekttap). Galleblærecancer påvises ofte (ca 50%) tilfeldig ved histologisk undersøkelse av operasjonspreparater etter elektiv kolecystektomi eller makroskopisk ved innledende laparoskopi.

2 Utredning/diagnostikk ved mistanke om galleblærecancer in-situ:

Målet er å avklare diagnose og resektabilitet. Distinksjonen mellom carcinoma-in-situ (TiS)/T1a og T1b er i utgangspunktet ikke mulig preoperativt og tumor som er synlig på CT/MR må antas å være T1b eller høyere. Biopsi skal ikke benyttes i situasjoner der kirurgi kan være aktuelt.

Vurdering av stadium og resektabilitet for lesjon in-situ (for tilfeldig oppdaget galleblærecancer i resektat, se kapittel 5):

- Tidlig (TiS, T1a/b: inn i tunica muscularis, men ikke gjennom) eller avansert (T2+)?
- Er ductus cysticus fri? Lymfeknuter? Karinnvekst? Metastaser?
- Affeksjon av fri, serosakledd galleblære (T2a) eller leverbundet del (T2b) uten serosa?
- Metastaser eller maligne lymfeknuter utenfor leverhilus (tidligere N2 nivå) er ensbetydende med ikke-kurabel sykdom.

Billediagnostikk

- UL-lever/galleveier
- CT-thorax/lever (3-fase)/abdomen/bekken
- MRCP ved mistanke om affeksjon av sentrale galleganger
- MR lever og/eller PET ved mistanke om avansert sykdom

Blodprøver (utover standard)

- CA19-9 (kraftig økning indikerer avansert sykdom, spesielt der det ikke foreligger ikterus)
- Bilirubin
- CEA

Anbefaling #3

Ved mistanke om galleblærecancer skal galleblæren ikke biopses med mindre pasienten er uaktuell for kirurgisk reseksjon.

3. Behandling

3.1 Stadium og omfanget av reseksjon

- *Tis (carcinoma in situ) og T1a (infiltrasjon av mucosa til, men ikke inn i lamina propria):*
 - Kolecystektomi tilstrekkelig. (Dette stadiet kan dog kun bekreftes ved histologi).
- *T1b (infiltrasjon av muscularis propria) og T2a (kun i serosakledd «fri» del av fundus/corpus):*
 - Standard kolecystektomi (uten leverbrem) men med regional lymfeknutehøst
- *T2b (i leverbundet del av fundus/corpus uten serosadekning):*
 - Utvidet kolecystektomi inklusive leverbrem fra Sg IVb/V og regional lymfeknutehøst
- *T3 (perimuskulær infiltrasjon, gjennomvekst av serosa eller direkte innvekst i lever eller andre naboorganer):*
 - Som T2b, samt med andre affiserte organdeler.
 - Innvekst i duodenum/colon medfører ikke automatisk N+/M+-status og utelukker ikke reseksjon selv om prognosen er dårlig.
- *T4 (infiltrasjon av v. portae, a. hepatica, to eller flere ekstrahepatiske strukturer):*
 - Langtidsoverlevelse etter formell leverreseksjon, med reseksjon av kar og ekstrahepatisk egalleveier er anekdotisk og morbiditeten meget høy. Det anbefales derfor ikke i utgangspunktet ikke reseksjon. Det er naturlig å revurdere situasjonen hvis det tilkommer markant og langvarig respons på kjemoterapi.
- T1b og høyere stadium:
 - Ductus cysticus settes av flush i ductus hepaticus. Ved tumor i infundibulum eller annen mistanke om utstrekning til ductus, sendes frysesenitt av reseksjonsranden.

Anbefaling #4

Sykdommen ansees ikke resektabel der det foreligger fjernmetastaser eller maligne lymfeknuter utenfor leverhilus eller der det er infiltrasjon av portvene eller leverarterie.

3.2 Tilgang

Ved avansert sykdom er carcinomatose vanlig: innledende laparoskopi kan anbefales hos disse for å utelukke dette³. Laparoskopisk reseksjon er ikke standardbehandling, men kan brukes i

avdelinger som kan dokumentere god kompetanse for dette. Intraoperativ perforasjon av galleblæren er assosiert med dårlig prognose.

3.3 Reseksjon av ekstrahepatiske galleveier:

Aktuelt ved T1b og over der det enten er

- Positivt frysesnitt i avsetning av ductus cysticus flush i ductus hepaticus, eller
- Makroskopisk innvekst i ductus hepaticus ³,

Dette er kun meningsfullt der radikalt inngrep anses mulig. Innvekst i hovedgallegangen er ofte assosiert med N+-status og dårlig prognose. Situasjonen må vurderes individuelt hos høyrisikopasienter da reseksjon av sentrale galleveier medfører øket komplikasjonsrisiko.

3.4 Leverreseksjon en-bloc

Tykkelsen på leverbrem er ikke avgjørende, men fri margin er avgjørende. Minst 2 cm er rettleidende for å unngå tumorkontakt/perforasjon. Formell segmentreseksjon er ikke nødvendig ³. Sannsynligvis er det ikke gevinst av leverreseksjon der tumor utelukkende er lokalisert til peritonealkledd/fri del av fundus/corpus ⁴. Ved svulster i infundibulum eller ved infiltrasjon i Calots triangel kan det være nødvendig med formell eller utvidet høyresidig leverreseksjon.

3.5 Lymfeknutehøst i leverhilus:

Ny AJCC klassifikasjon skiller på 1-3 positive LK (N1) og 4 eller flere positive (N2). Terminologien gjør dermed at man delvis snakker om N1/N2 status og delvis om N1/N2 nivå/region der sistnevnte angir anatomisk lokalisasjon for den utdaterte N-klassifiseringen. Konsekvensen for overlevelse ved lymfeknutehøst er ikke dokumentert og hensikten er hovedsakelig for prognostisk stadielinndeling. Regional lymfeknutehøst indikerer reseksjon av alle lymfeknuter i leverhilus (tidligere N1-nivå); lateralt for vena coronaria og kranialt for øvre kant av pankreas. Den mest kraniale lymfeknuten dorsalt for duodenum/pankreas rett lateralt for begynnelsen av intrapankreatiske choledochus representerer begynnelsen på tidligere-N2 nivå ⁵. Den prognostiske verdien av metastase her er omdiskutert (N+ eller M+?) ^{5,6}. Minst seks lymfeknuter kreves for adekvat staging og en må tidvis utenfor selve hilus for å oppnå dette ³. Iskemiske skader på hovedgallegang er beskrevet etter lymfeknutehøst og det må tas i mente der eksterne galleveier ikke skal reseseres.

Det er ingen overlevelsesgevinst ved reseksjon av galleblærecancer der det er lymfeknutemetastasing utenfor tidligere N1-nivå (leverhilus), dvs. retropankreatisk, retroduodenalt og medialt for vena coronaria eller M1 (truncus coeliacus, SMA eller paraaortalt), eller der det er fjernmetastasing ⁷. Allerede regional N+ sykdom (periportalt, tidligere N1) indikerer svært dårlig prognose og en kan på individuelt nivå vurdere kjemoterapi (neo-adjuvant/palliativt) ³.

Anbefaling #5

Ved mistanke om galleblærecancer i stadium T1b, T2b og høyere skal galleblæren reseseres med adekvat leverbrem en-bloc for å unngå tumorkontakt.

Anbefaling #6

Ved mistanke om galleblærecancer i stadium T1b og høyere skal det gjøres formell lymfeknutehøst i leverhilus

Anbefaling #7

Reseksjon av ekstrahepatiske galleveier er indisert der det er makroskopisk innvekst i ductus hepaticus eller der frysesenitt viser at radikal avsetning av ductus cysticus fortsatt ikke gir fri margin.

4 Mistanke om galleblærecancer under kolecystektomi

Inngrepet skal avbrytes og pasienten henvises til senter med leverkirurgisk kompetanse. Kolangiografi, tumorbiopsi og perforasjon skal unngås.

Anbefaling #8

Ved intraoperativ mistanke om galleblærecancer skal inngrepet avbrytes og pasienten henvises til senter med leverkirurgisk kompetanse.

5 Galleblærecancer diagnostisert ved histologisk undersøkelse etter kolecystektomi

Pasientene skal utredes for eventuell re-reseksjon. Histologi skal revurderes av patolog med spesialkompetanse for å klarlegge T-stadium og reseksjonsmargin i ductus cysticus og mot leverbundet flate.

Tilleggsutredning med CT-thorax/lever (3-fase)/abdomen/bekken, evt. MRCP og blodprøver inkl. CA 19-9, CEA og bilirubin. Da galleblærecancer ofte synes godt på PET kan dette være nyttig å utelukke disseminert sykdom ved T2+ eller evt. støtte avgjørelsen om å avstå fra ny kirurgi ved T1b ⁸. Ved PET kort tid etter primæringrep kan lokal inflammasjon postoperativt være en feilkilde.

Basert på resultatet av dette:

- CiS/T1a: Ingen ytterligere tiltak
- T1b: Gevinsten ved re-reseksjon er usikker hvis PET-CT er negativ. Individuell avgjørelse ⁸.

- T2 eller T3:
 - Re-reseksjon, hvis ikke kontraindisert (AT) eller avansert sykdom:
 - Cysticusplate med leverbrem reseseres (se over) hvis ikke tumor sikkert kan bekreftes utelukkende i fri, serosakledd del av fundus/corpus ^{4,7}.
 - Lymfeknuter i ligamentet fjernes (se over). Ikke indisert med ytterligere lymfeknutehøst ⁷.
 - Innledende eksplorativ laparoskopi vurderes ved T3+ tumor og hvis det var perforasjon under kolecystektomien.
 - Trokarportene trenger ikke reseseres ^{3,7}.
 - Målet er R0-reseksjon. Formell reseksjon av lever eller gallegang er kun indisert for å oppnå R0
- Der det ved primæringrepet er tilkommet perforasjon eller tumorlesjon, eller det er T3+ tumor og man må anta at risiko for peritoneal utsæd er stor, kan forsinket re-eksplorasjon (laparoskopisk) vurderes for å unngå laparotomi uten gevinst (okkult utsæd) ⁷. Prognosen er i all hovedsak bestemt av tumorbiologi – ikke av ventetid for re-eksplorasjon ⁸.

6 Onkologisk behandling (både primært opererte og oppdaget post hoc)

Når det gjelder palliativ og adjuvant kjemoterapi har en inkludert både galleblærecancer og gallegangscancer. Det er flere etablerte kjemoterapi regimer med relativt lik overall overlevelse (OS): Gemcitabine-Oxaliplatin, Gemcitabine-Cisplatin og Gemcitabine-Capecitabine (Xeloda). Disse ulike regimene er ikke sammenliknet direkte med hverandre. I en randomisert fase III studie ga Gemcitabine-Cisplatin økt total overlevelse (OS) sammenliknet med Gemcitabine monoterapi ⁹. Kombinasjonsregime anses derfor som standard behandling ved metastatisk sykdom. Det er ingen dokumentert effekt ved immunterapi på galleblærecancer utover det som kan ekstrapoleres fra studier på andre svulster (noe effekt ved mikrosatelittinstabilitet).

6.1 Neoadjuvant/down-stagende behandling

Det er ingen dokumentasjon for dette eller pågående protokoll.

6.2 Adjuvant behandling

Foreløpige resultater av britisk studie på bruk av adjuvant capecitabin (BILCAP-studien, Primrose og medarbeidere, både N0 og N+) antyder overlevelsesevinst ved R1/R0-operert galleblærecancer. Denne studien inkluderte ikke T1a pasienter. Dersom endelig publikasjon bekrefter initiale data er adjuvant behandling med capecitabin standard (for T1b+).

6.3 Palliativ behandling ved lokalavansert inoperabel sykdom

Hovedproblemet er ofte lokal progresjon av tumor, ikke fjernmetastaser. Noen pasienter kan respondere overraskende godt på kjemoterapi i livsforlengende/palliativ situasjon slik at kirurgi kan revurderes. Enkelte studier har vist effekt av både kjemoterapi og radiokjemoterapi. Ved lokalavansert, inoperabel sykdom kan kjemoterapi vurderes, ved progresjon av lokalavansert sykdom kan radioterapi vurderes.

6.4 Palliativ/livsforlengende kjemoterapi ved metastatisk sykdom

Pasienter med metastatisk sykdom, god allmenntilstand og bilirubin < 50 skal vurderes for palliativ/livsforlengende kjemoterapi (ECOG \leq 2).

Anbefaling #9

Adjuvant behandling med capecitabin anbefales ved resessert galleblærecancer (T1b+, N0/N+, R0/R1).

Anbefaling #10

Pasienter med metastatisk sykdom, god allmenntilstand og bilirubin < 50 skal vurderes for palliativ/livsforlengende kjemoterapi.

6.5 Lokalisert residiv

Lokalisert residiv behandles med kjemoterapi. Helt begrenset residiv med respons på kjemoterapi og lang observasjonstid kan vurderes for reseksjonsforsøk innenfor protokoll. Disseminert sykdom håndteres på lokalsykehus da det her ikke foreligger noe kirurgisk tilbud.

7 Kontroll/oppfølging etter operasjon for galleblærecancer

Postoperativ kontroll ved HPB-poliklinikken etter 4-5 uker for oppfølging av evt. komplikasjoner og informasjon om histologisvar samt vurdere henvisning til onkolog for vurdering av indikasjon for adjuvant Capecitabin.

7.1 Senere kontroller:

Rasjonalet for kontroller av symptomfrie pasienter henger på at det skal være gevinst av oppstart kjemoterapi ved ikke-symptomatiske residiv. Dette er ikke dokumentert ved galleblærecancer. Det anbefales at adjuvant kjemoterapi avsluttes med CT eller MR. Etter dette oppfølging hos primærlege der mistanke om recidiv eventuelt vil utløse utredning.

8 Utredning av galleblærepolypper

Galleblærepolypper påvises hyppig ved ultralydundersøkelser. De aller fleste små polypper vil være kolesterolpolypper som ikke trenger behandling. Kun et lite mindretall er ekte neoplastiske polypper (adenomer), og dette kan ofte avklares med dedikert ultralyd. Det nedenforstående gjelder neoplastiske polypper:

Neoplastiske polypper < 5 mm er sjelden maligne, risikoen er økende med økende størrelse. Morbiditeten ved laparoskopiskolecystektomi i dag tilsier liberal praksis og et regime med kontroller vil praktisk sett være en vanskelig strategi.

Anbefaling #11

Klar anbefaling omolecystektomi (på lokalsykehus):

- Ved polypper som antas å gi symptomer
 - Polypper > 10 mm², eller der ultralyd viser vaskularisering i polyppen³.
 - Kjent PSC
 - Pasient med opprinnelse fra høyendemisk område
-

References

1. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6:99-109.
2. Wernberg JA, Lucarelli DD. Gallbladder cancer. *Surg Clin North Am* 2014; 94(2):343-60.
3. Aloia TA, Jarufe N, Javle M, et al. Gallbladder cancer: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2015; 17(8):681-90.
4. Lee H, Choi DW, Park JY, et al. Surgical Strategy for T2 Gallbladder Cancer According to Tumor Location. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(8):2779-86.
5. Kelly KJ, Dukleska K, Kuk D, et al. Prognostic significance of the highest peripancreatic lymph node in biliary tract adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(3):979-85.
6. Kishi Y, Nara S, Esaki M, et al. Extent of lymph node dissection in patients with gallbladder cancer. *Br J Surg* 2018; 105(12):1658-1664.
7. Qadan M, Kingham TP. Technical Aspects of Gallbladder Cancer Surgery. *Surg Clin North Am* 2016; 96(2):229-45.
8. Soreide K, Guest RV, Harrison EM, et al. Systematic review of management of incidental gallbladder cancer after cholecystectomy. *Br J Surg* 2019; 106(1):32-45.
9. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362(14):1273-81.