

Gallblöðrukrabbamein á Íslandi 2004-2013

Bryndís Baldvinsdóttir¹ læknir, Haraldur Hauksson² læknir, Kristín Huld Haraldsdóttir¹ læknir

ÁGRIP

Inngangur: Gallblöðrukrabbamein er um 0,5% allra krabbameina sem greinast. Horfur sjúklinga með gallblöðrukrabbamein eru almennt slæmar og skurðaðgerð er eini meðferðarmöguleikinn sem getur leitt til lækningar. Tilgangur rannsóknarinnar var að skoða algengi sjúkdómsins hérlendis og afdrif sjúklinga sem greindust á rannsóknartímabilinu.

Efniviður og aðferðir: Rannsóknin var afturskyggn þýðisrannsókn. Listi yfir sjúklinga sem greindust með gallblöðrukrabbamein á Íslandi á árunum 2004-2013 var fenginn frá Krabbameinsskrá Íslands. Upplýsinga var aflað úr sjúkraskrá Landspítala og Sjúkrahússins á Akureyri. Eftirfylgd var að meðaltali 6 ár.

Niðurstöður: Á rannsóknartímabilinu greindust 24 sjúklingar með gallblöðrukrabbamein á Íslandi, 16 konur og 8 karlar. Átján voru greindir

á Landspítala og sex á Sjúkrahúsinu á Akureyri. Meðalaldur við greiningu var 73 ár. 18 eru látnir, meðallifun eftir greiningu voru 5 mánuðir. Sex (25%) eru enn á lífi og var meðallifun þeirra frá greiningu 3,7 ár. Kirtilfrumkrabbamein (*adenocarcinoma*) var algengasta æxlisgerðin (n=19). Þrjár sjúklingar (3/24, 12,5%) gengust undir umfangsmeiri aðgerð í kjölfar greiningar á gallblöðrukrabbameini. Níu (9/24, 37,5%) sjúklingar voru með óskurðtækan sjúkdóm við greiningu og létust þeir að meðaltali innan tveggja mánaða eftir greiningu.

Ályktun: Gallblöðrukrabbamein er sjaldgæft krabbamein á Íslandi og hefur slæmar horfur. Tæplega þriðjungur sjúklinga hafði ekki tengsl við Landspítala í kjölfar greiningar. Róttækar skurðaðgerðir í kjölfar greiningar voru fáar.

Inngangur

Gallblöðrukrabbamein eru sjaldgæf, eða um 0,5% af öllum krabbameinum sem greind eru.¹⁻³ Algengi gallblöðrukrabbameins er að nokkru leyti svæðisbundið á heimsvísu og er nýgengi þess um 35/100.000 í Chile, Japan og norðurhluta Indlands en hins vegar er það sjaldgæft meina á Vesturlöndum með nýgengi kringum 1,5/100.000.^{1,2,4-6} Gallblöðrukrabbamein er 2-6 sinnum algengara hjá konum en körlum.^{1,3} Helstu áhættuþættir sem tengjast myndun gallblöðrukrabbameins eru langvarandi bólga, kalkanir, separ (>1 cm) í gallblöðru, trefjunargallgangabólga (*primary sclerosing cholangitis*) ásamt meðfæddu afbrigði af inngangi bris- og gallgangs í skeifugörn (*pancreaticobiliary maljunction*).^{1,2,7} Aðrir áhættuþættir eru meðal annars offita, reykingar og sykursýki.^{1,8} Gallsteinar einir og sér hafa ekki verið taldir til áhættuþátta en þeir eru taldir tengjast langvarandi ertingu á slímhúð gallblöðru og bólgumyndun⁹ og flestir sjúklingar sem greinast með gallblöðrukrabbamein eru með gallsteina.

Einkenni gallblöðrukrabbameins eru ósértæk. Á fyrstu stigum sjúkdómsins er hann oft einkennalaus og eru einkenni oft tengd útbreiddari sjúkdómi. Helstu einkenni sem fylgja gallblöðrukrabbameini eru verkur ofanvert og hægra megin í kvið, ógleði,

uppköst og þyngdartap. Hækkuð lifrargildi í blóði eru oft tengd útbreiddari sjúkdómi.^{10,11}

Æxlisvísar eru notaðir í greiningu og eftirfylgd sjúklinga með gallblöðrukrabbamein. Þeir æxlisvísar sem aðallega eru mældir hér á landi eru CA19-9 og CEA. Æxlisvísar eru hins vegar ósértækir og eykst næmi með útbreiddari sjúkdómi. Einkennalausir sjúklingar geta haft eðlilega æxlisvísa.¹⁰

Greining á gallblöðrukrabbameini getur verið tilviljunarkennd í kjölfar gallblöðrutöku og af þeim sem fara í gallblöðrutöku greinast um 0,3-2,0% með gallblöðrukrabbamein.¹²⁻¹⁵ Einungis greinist um þriðjungur sjúklinga með gallblöðrukrabbamein fyrir aðgerð¹⁶ og þar af eru 15-47% með skurðtækan sjúkdóm.¹⁷ Helmingur sjúklinga hefur eitlameinvörp. Fimm ára lifun sjúklinga með gallblöðrukrabbamein er 5% en meðallifun eftir greiningu eru 6 mánuðir.^{1,8} Algengasta æxlisgerð gallblöðrukrabbameins er kirtilfrumkrabbamein (*adenocarcinoma*), eða um 98% tilfella.^{1,11-13}

Gallblöðrukrabbamein er algengast í efsta hluta gallblöðrunnar (*fundus*) og dreifir sér oft með beinum vexti yfir í lifur þar sem engin himna (*serosa*) er milli gallblöðru og lifrar. Einnig dreifist það með beinum vexti niður í gallvegi, í sogæðakerfið og með vexti yfir í bláæðakerfi lifrar og aðlægg líffæri.¹⁸ Stigun æxlisins fyrir aðgerð á myndrannsóknnum, svo sem ómskoðun, sneiðmynd, segulómskoðun og PET,¹⁹ er notuð til mats á möguleikum á umfangsmeiri aðgerð í lækningaskyni (*en bloc resection*), þar sem fjarlægð eru aðlægg lifrarhólf (*segments*), IVB og V, gallþípla (*ductus cysticus*), eitlastöðvar aðlægt gallblöðru og í ákveðnum tilvikum gallrás utan lifrar (*ductus choledochus*). Í nýlegum leiðbeiningum frá National Comprehensive Cancer Network (NCCN) er mælt með viðbótaraðgerð ef krabbameinið vex niður í vöðvalag gall-

¹Skurðlækningadeild Landspítala, ²skurðlækningadeild Sjúkrahússins á Akureyri. Fyrirspurnum svarar Kristín Huld Haraldsdóttir, kristinh@landspitali.is

<https://doi.org/10.17992/ibl.2017.04.131>

Greinin barst blaðinu 23. nóvember 2016, samþykkt til birtingar 20. febrúar 2017.

blöðru (*muscularis propria*), það er stig T1b (tafla I) samkvæmt TNM-flokkun.²⁰ Lækning gallblöðrukraffameins grundvallast á því hvort sjúkdómurinn er skurðtækur en flestir greinast með langt genginn sjúkdóm.²¹

Greinist kraffamein í gallblöðru óvænt eftir hefðbundna gallblöðrutöku er mælt með enduraðgerð í því skyni að fjarlægja umrædd svæði sé um að ræða stig T1b eða hærra (tafla I). Sjúklingar sem greinast óvænt hafa að jafnaði gengist undir gallblöðrutöku með kviðsjá (*laparoscopy*) og greinast við meinafræðilega skoðun á gallblöðrunni. Hætta er á myndun útsæða í lífhimnu og inngangsstöðum (*port site*) við kviðsjáraðgerðir.²² Sérstaklega ef rof verður á gallblöðrunni í aðgerð en slíkt gerist í um það bil 30% gallblöðruaðgerða með kviðsjá.^{23,24} Ef sterkur grunur er um kraffamein í gallblöðru fyrir aðgerð hafa ráðleggingar fram að þessu verði að framkvæma opna aðgerð (*laparotomy*) og fjarlægja gallblöðruna og aðlæg lifrarhólf ásamt aðlægum eitlum í sömu aðgerð.¹³ Hins vegar hafa slíkar aðgerðir verið framkvæmdar í auknum mæli síðastliðin ár með kviðsjártækni og aðgerðarþjarka en mjög umdeilt er hvort mæla eigi með slíku sökum þess að horfur sjúklings eru verri ef rof verður á gallblöðru í slíkri aðgerð, eins og áður segir, og leki verður á galli út í kviðarhol. Slíkt getur leitt til útbreiðslu kraffameinsfrumna.^{25,26}

Erlendar ráðleggingar varðandi kraffamein, þar með talin gallblöðrukraffamein, leggja mikla áherslu á að allir sjúklingar sem greinist séu ræddir á samráðsfundi þar sem meðferðaraðilar ræða einstaka sjúklinga og leggja upp meðferðaráætlun. Slíkir fundir eru haldnir á Landspítala. Þetta er talinn grunnur að markvissari meðferð og bættum árangri.

Tilgangur rannsóknarinnar var að skoða algengi, greiningu og meðferð við kraffameini í gallblöðru á Íslandi á tímabilinu 2004-2013.

Efniviður og aðferðir

Sjúklingar greindir með gallblöðrukraffamein á tímabilinu 1. janúar 2004 til 31. desember 2013 samkvæmt Kraffameinsskrá Íslands voru rannsakaðir. Upplýsingar um nöfn og kennitölur sjúklinga, greiningaraldur og dánardag fengust frá Kraffameinsskrá. Upplýsinga um sjúklinga var aflað úr sjúkraskrárförum Landspítala og Sjúkrahússins á Akureyri. Upplýsingar voru skráðar í forritið Microsoft Office Excel og var þannig búinn til gagnagrunnur og var öll tölfræðileg úrvinnsla gerð í sama forriti. Beitt var lýsandi tölfræði. Marktækni miðaðist við p-gildi 0,05. Þær upplýsingar sem voru skráðar voru til dæmis kyn, greiningarár, aldur við greiningu, einkenni við greiningu, áhættuþættir, niðurstöður blóðprufa við greiningu, meðal annars æxlisvísar, blóðgildi og lifrarpróf, og vefjameinafræði. Úr vefjameinafræðisvari voru skráðir separ og stærð þeirra, gallsteinar, æxlisgerð, staðsetning æxlis í gallblöðru, ífarandi vöxtur, meinvörp og meinafræðileg TNM-stigun. Aðgerðartegund var skráð, hvort rof hafði orðið á gallblöðru samkvæmt aðgerðarlýsingum og vefjameinafræðisvörum. Hjá þeim sjúklingum sem gengust undir umfangsmeiri aðgerð var ASA-flokkun skráð, aðgerðartegund, aðgerðartími, blæðing, legutími og fylgikvillar í legu. Sjúklingum var fylgt eftir til 31. desember 2015.

Tafla I. Stigun gallblöðrukraffameins.

Stigun	TNM flokkun
0	Tis, N0, M0
I	T1a/b, N0, M0
II	T2, N0, M0
IIIA	T3, N0, M0
IIIB	T1-3, N1, M0
IVA	T4, N0-1, M0
IVB	T1-4, N2, M0 / T1-4, T0-2, M1

Tis=ekki ífarandi æxlisvöxtur
 T1a=æxli vaxið í lamina propria
 T1b=æxli vaxið inn í vöðvalag (*muscularis propria*)
 T2=æxli vaxið gegnum vöðvalag og að himnulagi (*serosa*)
 T3=æxli vaxið gegnum gallblöðruvegg en ekki í aðlæg líffæri
 T4=æxli vaxið í aðlæg líffæri eða æðar
 N0=ekki meinvörp í aðlægum eitlum
 N1=meinvörp í aðlægum eitlum
 M0=ekki merki um fjarmeinvörp
 M1=fjarmeinvörp

Við greiningu og eftir aðgerð, hvort sem um var að ræða gallblöðrutöku eingöngu eða umfangsmeiri aðgerð, var farið yfir hvort tilfelli var rætt á samráðsfundi. Þá var skráð hvort sjúklingur fékk frekari meðferð, svo sem kraffameinslyfjameðferð, ásamt lifun og eftirfylgd.

Tilskilin leyfi voru fengin frá Persónuvernd (tilv: 2014121777TS), vísindasíðanefnd (tilv: VSNb2015010002/03.11), Kraffameinsskrá Íslands, lækningaforstjóra Landspítala og lækningaforstjóra Sjúkrahússins á Akureyri.

Niðurstöður

Á 10 ára tímabili, frá 1. janúar 2004 til 31. desember 2013, greindust 24 einstaklingar með gallblöðrukraffamein á Íslandi (tafla II). Um var að ræða 16 konur og 8 karla og greindust 1-5 sjúklingar á ári á rannsóknartímabilinu. Meðalaldur við greiningu var 73 ár (bil: 35-89). Átján sjúklingar voru greindir á Landspítala og 6 á Sjúkrahúsinu á Akureyri.

Einkenni sjúklinga við greiningu má sjá í töflu III. Algengast var kviðverkur, oft áþekkur verkur og fylgir gallblöðrubólgu og/ eða gallsteinakasti. Sex sjúklingar voru með gulu og flestir þeirra voru með langt genginn sjúkdóm (tafla III). Tíu sjúklingar mældust með hækkun á einu eða fleiri lifrargildum í blóði (ALP, GGT, ASAT, ALAT, bilirubin). Upplýsingar um lifrargildi fundust ekki hjá 6 sjúklingum. Ekki var marktækur munur á lifrargildum í blóði hjá sjúklingum með skurðtækan og óskurðtækan sjúkdóm (p>0,05). CEA var einungis mælt hjá 4 sjúklingum í tengslum við aðgerð og var hækkað hjá einum. Meðaltal gildis var 2,5 (bil: 0,4-5,9) og voru þessir sjúklingar með kirtilfrumukraffamein. CA19-9 var mælt hjá 9 sjúklingum og var hækkað hjá fjórum. Meðaltal gildis var 205 (bil: 4,6-1597). Sjúklingar sem voru með hækkað CA19-9 voru með kirtilfrumukraffamein stig IIIA (n=1), IVA (n=1) og IVB (n=2). Fáir sjúklingar reyndust með þekktan áhættuþátt fyrir gallblöðrukraffameini en einn sjúklingur var með kalkaða gallblöðru (*porcelain gallbladder*) og einn með sepa. Sjö sjúklingar reyktu en ekki var getið um reykingar hjá 13. Einn sjúklingur var

Tafla II. Yfirlit yfir sjúklinga greinda með gallblöðrukrabbamein.

	Fjöldi greindra sjúklinga, n=24, (%)
Konur/karlar	16/8
Meðalaldur (bil)	73 (35-89)
Hækkun á einu eða fleiri lífrargildum í blóði	10
Hækkun á æxlisvísium í blóði CEA/Ca19-9	1*/4**
Stig sjúkdóms; I/II/III/IV	2/4/5/13
Kirtilfrumkrabbamein	19 (79)
Óskurðtækur sjúkdómur við greiningu	9 (37)
Grunur um krabbamein fyrir aðgerð	5 (21)
Greindir eftir hefðbundna gallblöðrutöku	10 (42)
Viðbótaraðgerð eftir greiningu	3 (13)

*CEA var mælt hjá fjórum sjúklingum

**Ca19-9 var mælt hjá 9 sjúklingum

Tafla III. Einkenni og stigun sjúklinga með gallblöðrukrabbamein.

Stigun	Fjöldi (n=24*)	Einkenni
I	2	Kviðverkur (n=2)
II	4	Kviðverkur (n=4) Gula (n=1)
IIIA	3	Kviðverkur (n=2) Einkennalaus (n=1)
IIIB	2	Kviðverkur (n=2)
IVA	3	Kviðverkur (n=3) Gula (n=3)
IVB	10	Kviðverkur (n=7) Gula (n=2) Nætursviti (n=1) Pyngdartap og almennur slappleiki (n=2)

*9 sjúklingar með óskurðtækan sjúkdóm eða meinvörp við greiningu

með sykursýki og einn í ofþyngd samkvæmt sjúkraskrá. Fjórtnán sjúklingar voru með gallsteina.

Algengasta æxlistegund sjúklinga sem greindust með gallblöðrukrabbamein var kirtilfrumkrabbamein (n=19, 79%). Einn sjúklingur greindist með kirtilþekjukrabbamein og einn með ífarandi taugahnoðæxli (*paraganlioma*) með meinvarp í eitli. Í þremur tilfellum var greining sett samkvæmt útliti á myndrannsóknunum og ekki með vefjasýni. Þessir þrjú sjúklingar voru allir með óskurðtækt mein við greiningu.

Nú sjúklingar (9/24, 38%) voru með óskurðtækan sjúkdóm eða fjarmeinvörp við greiningu staðsett í lifur (n=7), lunga (n=3), lífhimnu (n=2), húð (n=1), rifbeinum (n=1) og/eða eitlum fjarri gallblöðru (n=1). Greining var staðfest hjá 6 sjúklingum með ástungu, þar af einum í kviðsjáraðgerð en hjá þremur var greining sett með myndgreiningu til grundvallar. Meðallifun þessara sjúklinga eftir greiningu var 105 dagar (bil: 22-299). Þessir sjúklingar voru með stig IVA (n=1) og IVB (n=8) sjúkdóm við greiningu (tafla I).

Sjúklingar greindir fyrir aðgerð með skurðtækt mein

Í heildina greindust 15 sjúklingar (63%) í kjölfar gallblöðrutöku. Af þeim var á myndgreiningarrannsóknun talið að æxli væri í gallblöðru fyrir aðgerð hjá 5 sjúklingum (21%). Þar af var einn með kölkun og einn með sepa í gallblöðru en þrjú með fyrirferð sem var talin krabbamein. Allir þessara sjúklinga höfðu farið í ómskoðun, fjórir í sneiðmynd og einn í segulómskoðun. Þessir 5 sjúklingar fóru í framhaldinu í gallblöðrutöku, fjórir með kviðsjártækni, þar sem breytt var yfir í opna aðgerð hjá einum, og einn í opna aðgerð. Fjórir sjúklinganna voru með kirtilfrumkrabbamein en einn með taugahnoðæxli. Einn sjúklinganna fór í viðbótaraðgerð þrátt fyrir að ábending fyrir slíkri aðgerð væri hjá öllum nema þeim sem greindist með taugahnoðæxli. Stig þessara sjúklinga reyndust I (n=2), II (n=1) og IIIB (n=2). Ekki varð rof á gallblöðru þessara einstaklinga í aðgerð samkvæmt aðgerðarlýsingu og reyndust þrjú vera með gallsteina. Enginn þessara sjúklinga hefur greinst með endurkomu á sjúkdómi en einn lést af öðrum orsökum.

Af þeim 15 sjúklingum sem greindust í kjölfar gallblöðrutöku voru 10 sjúklingar sem fóru í aðgerð vegna gruns um gallblöðru-

bólgu, það er án vitneskju um krabbamein. Sjúklingarnir höfðu verið unnir upp með ómskoðun (n=7), sneiðmynd (n=4) og segulómskoðun (n=3). Af engri rannsóknanna var ráðið að um illkynja sjúkdóm væri að ræða. Allir fóru í gallblöðrutöku með kviðsjá og var einungis talað um mikla festu í vef í einum sjúklingi. Allir reyndust með kirtilfrumkrabbamein samkvæmt vefjameinafræðisvari, stig II (n=3), IIIA (n=3), IVA (n=2) og IVB (n=2). Hjá þremur sjúklingum varð rof á gallblöðru fyrir eða í aðgerð og voru þrjú sjúklingar með gallleka í takmarkaðan tíma eftir aðgerð. Tveir sjúklingar reyndust ekki hafa gallsteina. Tveir sjúklingar fóru í viðbótaraðgerð. Af þessum 10 sjúklingum greindust 7 með endurkomu á sjúkdómnum, sex af þeim eru látnir og var meðallifun eftir aðgerð 205 dagar (bil: 17-649). Einn sjúklingur er á lífi eftir að hafa greinst með endurkomu í kviðvegg. Þrjú sjúklingar til viðbótar voru látnir í lok rannsóknartímabilsins af öðrum orsökum án endurkomu. Stigun þessara sjúklinga má sjá í töflu IV. Sex sjúklingar (25%) voru á lífi í desember 2015 (tafla IV), 5 án endurkomu sjúkdóms og var meðallifun frá greiningu 3,7 ár.

Viðbótaraðgerðir eftir greiningu á gallblöðrukrabbameini

Þrjú af 14 (21%) sjúklingum, tvær konur og einn karl, allir með kirtilfrumkrabbamein, fóru í viðbótaraðgerð eftir greiningu. Enginn sjúklingur fór í aðgerð þar sem gallblaðra ásamt aðlægu lifrarhólfulum var fjarlægð í einni og sömu aðgerðinni. Aðgerðirnar sem voru gerðar voru annars vegar hlutabrottnám á lifur, það er brottnám á lifrarhólfulum IVB og V (n=2) og hins vegar brottnám á gallvegum utan lifrar og samtenging lifrarrásar og ásgarn-

Tafla IV. Sjúklingar sem gengust undir aðgerð á gallblöðru - staða í lok rannsóknartímabils.

	n	Stig sjúkdóms við greiningu
Á lífi án endurkomu sjúkdóms	5	II (2), IIIA, IIIB (2),
Á lífi, með endurkomu sjúkdóms	1	II
Látnir eftir endurkomu á sjúkdómi	6	II, IIIA (2), IVA (2), IVB,
Látnir af öðrum orsökum	3	I (2), IVB,

ar (*hepaticojejunostomy*) (n=1). ASA-flokkun sjúklinganna var 1-2, aðgerðirnar stóðu yfir í 148-258 mínútur og legutími eftir aðgerð var að meðaltali 6 dagar. Enginn sjúklinganna fékk fylgikvilla eftir aðgerð. Stigun sjúkdóms fyrir viðbótaraðgerð var II (n=2) og IIIB (n=1). Ekki greindist krabbamein hjá þessum sjúklingum eftir viðbótaraðgerð. Tveir þessara sjúklinga fengu krabbameinslyfjameðferð eftir aðgerð (*adjuvant chemotherapy*). Allir sjúklingarnir eru á lífi. Einn sjúklingur með stig II sjúkdóm sem ekki fékk lyfjameðferð eftir aðgerð hefur greinst með endurkomu sjúkdóms í kviðvegg 29 mánuðum eftir aðgerð. Beitt hefur verið geisla- og lyfjameðferð í líknandi tilgangi.

Eftirlit og samráðsfundir

Átján sjúklingar voru í eftirliti hjá skurðlækni og/eða krabbameinslækni í kjölfar greiningar, tveir af þeim voru settir á líknandi meðferð í kjölfar greiningar. Einn var í eftirliti hjá öldrunarlækni bæði fyrir og eftir greiningu. Engar upplýsingar fundust í sjúkraskrárkerfum spítalanna um 5 sjúklinga þar sem eftirlit fór fram utan spítala.

Af 24 sjúklingum sem greindust með gallblöðrukrabbamein á tímabilinu voru 5 ræddir á samráðsfundi samkvæmt nótum. Þrír af þeim fóru í viðbótaraðgerð. Tveir sjúklingar fengu lyfjameðferð eftir viðbótaraðgerð og voru það einu sjúklingarnir sem fengu slíka meðferð. Af sjúklingum greindum á Sjúkrahúsinu á Akureyri fundust nótur um fjóra sjúklinga þar sem haft var samráð við krabbameinslækni. Fyrir aðra sjúklinga (n=15) virðast þeir ekki hafa verið ræddir eða niðurstöður fundanna ekki verið skráðar.

Umræða

Fá tilfelli af gallblöðrukrabbameini greinast á ári hverju á Íslandi og hefur tíðni þessarar tegundar krabbameins farið minnkandi hérlandis, sérstaklega hjá konum.²⁷ Eina mögulega lækning sjúkdómsins er skurðaðgerð. Sjúklingar greinast hins vegar oft með langt genginn sjúkdóm og margir greinast óvænt eftir gallblöðrutöku sem gerð er á grundvelli verkja sem taldir eru tengjast gallsteinum. Sé greiningin óvænt er mælt með viðbótaraðgerð fljótt eftir gallblöðruaðgerð ef um skurðtækan sjúkdóm er að ræða, nema í T1a sjúkdómi (tafla I) þar sem ekki er þörf á frekari aðgerð.²⁸ Myndrannsóknir fyrir aðgerð gegna mikilvægu hlutverki þegar kemur að greiningu. Grunur fyrir aðgerð getur breytt meðferð frá kviðsjáraðgerð í opna aðgerð og umfangsmeiri aðgerð í stað einfaldrar gallblöðrutöku. Ómskoðun ein og sér er ekki nægjanleg rannsókn til greiningar nema ef um er að ræða greinilega fyrirferð. Gallblöðrukrabbamein vex hins vegar oft (um það bil 20%) sem flatt svæði innan gallblöðrunnar.¹⁸ Margir sjúklinganna í samantekt okkar höfðu verið rannsakaðir með fleiri myndrannsóknnum en ómskoðun fyrir aðgerð. Myndrannsóknnum sem undir venjulegum kringumstæðum eru notaðar til greiningar og stigunar á gallblöðrukrabbameini. Þrátt fyrir þetta fóru 10 af 15 sjúklingum í aðgerð án gruns um undirliggjandi illkynja orsök, sem undirstrikar hversu erfiður sjúkdómurinn er í greiningu. Ekki var hægt að draga ályktanir af mælingu æxlisvísa hjá sjúklingum í rannsókninni, þar sem mælingar höfðu verið gerðar á svo fáum sjúklingum. Erlendar rannsóknir hafa sýnt að þær mælingar hjálpa ekki við greiningu þar sem hækkaðir æxlisvísar í blóði eru

oft merki um lengra genginn sjúkdóm.¹⁰ Hins vegar eru æxlisvísar ein leið til að meta sjúklinga með tilliti til krabbameins í gallblöðru og hjálpar í vissum tilfellum í greiningarferli sjúklings.

Enginn sjúklingur fór á tímabilinu í umfangsmeiri aðgerð frá byrjun vegna gruns um gallblöðrukrabbamein eins og alþjóðlegar leiðbeiningar mæla með. Fimm sjúklingar fóru í aðgerð þar sem grunur var um krabbamein fyrir aðgerð en enginn þeirra hefur fengið endurkomu af sjúkdómnum. Þrír sjúklingar fóru hins vegar í viðbótaraðgerð eftir að krabbamein greindist í gallblöðrutöku. Níu sjúklingar til viðbótar voru með kirtilfrumukrabbamein stig I-III þar sem meta ætti sjúkling með tilliti til viðbótaraðgerðar. Á tímabilinu varð algengara eftir því sem leið á að sjúklingar væru ræddir á samráðsfundi og allir sjúklingar sem fóru í viðbótaraðgerð voru ræddir á slíkum fundi. Hins vegar er viðbótaraðgerð mikið inngrip sem ekki öllum er treyst í og að minnsta kosti þrír voru útilokaðir frá stærri aðgerð vegna annarra þátta, svo sem almenns heilsufars.

Hjá þeim þremur sjúklingum sem gengust undir viðbótaraðgerð fannst ekki æxlisvöxtur við meinafræðirannsókn eftir viðbótaraðgerð. Hins vegar er það eins og komið hefur fram viðurkennd meðferð þar sem vitað er að æxlisfrumur geta verið til staðar og jafnvel þrátt fyrir að ekkert finnst í meinafræðirannsókn.²⁸ Einn sjúklinganna fékk ekki lyfjameðferð eftir viðbótaraðgerðina samkvæmt niðurstöðu samráðsfundar. Sá sjúklingur fékk endurkomu af sjúkdómnum í kviðvegg, þrátt fyrir að í upphaflegu aðgerðarlýsingu hafi ekki verið talað um rof á gallblöðru sem er þekktur áhættuþáttur eins og komið hefur fram^{23,24} og þekktur krabbameinsvöxtur í gallblöðru er í dag frábending fyrir aðgerð í kviðsjá.^{6,13-15} Vitað er að við rof á gallblöðru í aðgerð hjá sjúklingi með gallblöðrukrabbamein getur orðið dreifing á krabbameinsfrumum. Í kviðsjáraðgerð er hætta á að þær dreifist í kviðvegg, þar sem loft (CO₂) sem notað er í aðgerðinni er losað um inngangsstað og því hætta á að æxlisfrumur sem eru í kviðarholi þröngvi sér út með loftinu og setjist í kviðvegg.²² Í krabbameinsaðgerðum sem framkvæmdar eru í aðgerðarþjarka eða kviðsjá er mælt með því að lofttæma kvið með vinnuport í kviðvegg þannig að frumur og loft fari um verkfærin úr kviðnum og þessi áhætta þannig minnkuð.²⁹ Hins vegar er það vandamál þegar ekki er vitað að um krabbameinsvöxt sé að ræða.

Hjá sjúklingum með gallblöðrukrabbamein sem gengist hafa undir aðgerð er mikilvægt að meta hvort sjúklingur eigi að fá krabbameinslyfjameðferð til viðbótar við skurðaðgerð.²⁰ Þar sem lítið er um annað en afturskyggjar rannsóknir er erfitt að svara þessari spurningu. Hins vegar er vitað að um helmingur sjúklinga (47% í okkar rannsókn, tafla IV) sem gengist hafa undir viðeigandi aðgerð við gallblöðrukrabbameini fá endurkomu af sjúkdómnum, annaðhvort meinvörp eða staðbundna endurkomu.²⁸ Margt getur haft áhrif á hvort sjúklingur telst hæfur til slíkrar meðferðar, eins og undirliggjandi sjúkdómar, og er því mikilvægt að meta hvern sjúkling fyrir sig.

Afturskyggjar rannsóknir eru takmarkaðar. Í þeim er hægt að fá grófa mynd af tíðni og meðferð en alltaf er erfitt að fá nákvæmar upplýsingar þar sem skráningu er oft ábótavant. Hins vegar eru engar slembirannsóknir til um meðferð á gallblöðrukrabbameini þar sem sjúkdómurinn er fátíður og er það einnig takmarkandi þáttur við þessa rannsókn, það er hversu fáir greindust með sjúkdómnum á tímabilinu, eða um einn til tveir á ári. Því er mikilvægt

að meðferð sjúklinga sé á fárra höndum og að þeir séu ræddir á samráðsfundum sem eru mikilvægur vettvangur þar sem margar sérgreinar koma að og geta gefið ráðleggingar varðandi meðferð. Einnig er mikilvægt að hefja framskyggna skráningu í gagnagrunn yfir alla einstaklinga sem greinast með gallblöðrukrabba-

mei á Íslandi, þar sem skráðar yrðu upplýsingar um greiningu og meðferð. Með þeim hætti fáum við mælikvarða sem hjálpar okkur að meta hvernig meðferð hérlendis er háttáð miðað við þau lönd sem við berum okkur saman við.

Heimildir

- Rakić M, Patrlj L, Kopljar M, Kliček R, Kolovrat M, Loncar B, Busic Z. Gallbladder cancer, review article. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 221-6.
- Jónasson JG, Tryggvadóttir L. Krabbamein á Íslandi. Krabbameinsfélag Íslands, Reykjavík 2008; 42-3.
- Panebianco A, Volpi A, Lozito C, Prestera A, Ialongo P, Palasciano N. Incidental gallbladder carcinoma: our experience. *G Chir* 2013; 34: 167-9.
- Fujii H, Aotake T, Horiuchi T, Chiba Y, Imamura Y, Tanaka K. Small cell carcinoma of the gallbladder: a case report and review of 53 cases in the literature. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1588-93.
- Kai K, Aishima S, Miyazaki K. Gallbladder cancer: Clinical and pathological approach. *World J Clin Cases* 2014; 2: 515-21.
- Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, et al. Prognostic factors of patients with advanced gallbladder carcinoma following aggressive surgical resection. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1007-16.
- Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12211-7.
- Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 99-109.
- Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Munoz N, Herrero R, Ferricio C, Wistuba I et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 349-64.
- Wang Y-F, Feng F-L, Zhao Z-H, Ye Z-X, Zeng H-P, Li Z et al. Combined detection tumor markers for diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4085-92.
- Ioannidis O, Paraskevas G, Varnalidis I, Ntoupama M, Tsigkriki L, Gatzos S et al. Primary gallbladder cancer discovered postoperatively after elective and emergency cholecystectomy. *Klin Onkol* 2013; 26: 31-4.
- Choi S-B, Han H-J, Kim C-Y, Kim W-B, Song T-J, Suh S-O et al. Incidental gallbladder cancer diagnosed following laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2009; 33: 2657-63.
- Lai C-H-E, Lau W-Y. Gallbladder cancer – a comprehensive review. *Surgeon* 2008; 2: 101-10.
- Weinstein D, Herbert M, Bendet N, Sandbank J, Halevy A. Incidental finding of gallbladder carcinoma. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 334-6.
- Romano F, Franciosi C, Caprotti R, De Fina S, Porta G, Visintini G, et al. Laparoscopic cholecystectomy and unsuspected gallbladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 225-8.
- Varshney S, Butturini G, Gupta R. Incidental carcinoma of the gallbladder. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 4-10.
- Mekeel KL, Hemming AW. Surgical management of gallbladder carcinoma: a review. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1188-93.
- Kanthan R, Senger J-L, Ahmed S, Kanthan SC. Gallbladder cancer in the 21st century. *J Oncol* 2015; 2015: 967472.
- Furlan A, Ferris JV, Hosseinzadeh K, Borhani AA. Gallbladder carcinoma update: multimodality imaging evaluation, staging, and treatment options. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 1440-7.
- Benson AB, Abrams TA, Ben-Josef E, Bloomston M, Botha JF, Clary BM, et al. Hepatobiliary cancers: clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7: 350-91.
- Andrén-Sandberg Å. Diagnosis and management of gallbladder cancer. *N Am J Med Sci* 2012; 4: 293-9.
- Berger-Richardson D, Chesney TR, Englesakis M, Govindarajan A, Cleary SP, Swallow CJ. Trends in port-site metastasis after laparoscopic resection of incidental gallbladder cancer: A systematic review. *Surgery* 2017; 161: 618-27.
- Shirobe T, Maruyama S. Laparoscopic radical cholecystectomy with lymph node dissection for gallbladder carcinoma. *Surgical Endosc* 2015; 29: 2244-50.
- Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, Lo Menzo E, Berretta M, Zanghi A, et al. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: Managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4019-402.
- Cho J-Y, Han H-S, Yoon Y-S, Ahn K-S, Kim Y-H, Lee K-H. Laparoscopic approach for suspected early-stage gallbladder carcinoma. *Arch Surg* 2010; 75: 128-33.
- Lundberg O, Kristofferson A. Open versus laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001; 8: 525-9.
- Juliusson G, Jonasson JG, Jonsdóttir SB, Garcia HG, Olafsdóttir E, Möller PH, Björnsson ES. Biliary tract malignancies: a population-based study on incidence, prognosis and management of patients. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1520-5.
- Lee SE, Kim KS, Kim WB, Kim I-G, Nah YW, Ryu DH et al. Practical guidelines for the surgical treatment of gallbladder cancer. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1333-40.
- Castillo OA, Vitagliano G. Port site metastasis and tumor seeding in oncologic laparoscopic urology. *Urology* 2008; 71: 372-8.

ENGLISH SUMMARY

Gallbladder carcinoma in Iceland 2004-2013

Bryndís Baldvinsdóttir¹, Haraldur Hauksson², Kristín Huld Haraldsdóttir¹

Introduction: Gallbladder carcinoma is about 0.5% of all cancer. The outcome of patients with gallbladder carcinoma is overall bad and the only potentially curative treatment is surgery. The aim of this study was to determine the disease's prevalence in Iceland and outcome of the patients diagnosed in the study period.

Patients and methods: This was a retrospective study of all diagnosed patients with gallbladder carcinoma during the years 2004-2013. A list of patients was obtained from the Icelandic Cancer Registry. Information was gathered from the patient's charts in Landspítali University Hospital and the Hospital in Akureyri. Descriptive statistics was used to analyze the results. Median follow-up time was 6 years.

Results: Twenty-four patients were diagnosed with gallbladder carcinoma in Iceland during the study period, 16 women and 8 men. Eighteen

patients were diagnosed in Landspítali and six in the Hospital in Akureyri. The average age at diagnosis was 73 years. Eighteen patients have died, on average 5 months after the time of diagnosis. Adenocarcinoma was the most common cancer type (n=19). Three patients (3/24, 12.5%) underwent extended operation following the diagnosis of the gallbladder carcinoma. Nine patients (9/24, 37.5%) had advanced disease at the time of diagnosis and died within two months after being diagnosed with gallbladder carcinoma.

Conclusion: Gallbladder carcinoma is a rare cancer type in Iceland and has a bad prognosis. One third of the patients had no connection with Landspítali University Hospital following the diagnosis. Extended surgery following the diagnosis was seldom performed.

¹Department of Surgery, Landspítali University Hospital, ²Department of Surgery, Akureyri Hospital.

Key words: gallbladder carcinoma, gastrointestinal cancer, adenocarcinoma, extended cholecystectomy.

Correspondence: Kristín Huld Haraldsdóttir, kristinh@landspitali.is