



# GALLBLÅSECANCER

## – en diagnos, två strategier

Gallblåsecancer tillhör de mindre omtalade sjukdomarna i lekmännens media, medan den hos läkare snarast väcker en rysning på grund av den ytterst dåliga prognosen. Det finns emellertid anledning att intressera sig för gallblåsecancer eftersom den kirurgiska behandlingsindikationen har kunnat definieras allt bättre, samtidigt som en del mytbildningar skulle vara bra att kunna förpassa till historiens arkiv.

**E**nligt den senaste upplagan av Statistics on Cancer Incidence 2017 (det nya namnet på Socialstyrelsens serie "Cancer Incidence in Sweden") diagnostiserades år 2017 144 kvinnor med gallblåsecancer och 57 män. Motsvarande siffror för 2007 var 115 respektive 32 och för 2012 110 respektive 43. Detta skulle kunna tala för en reell ökning, men eftersom siffrorna från 2001 var 153 respektive 45 bör incidensskillnader ses med betydande kritiskt sinne – kanske är det en fråga om ändrad diagnostik snarare än verkliga incidensskillnader. Säkerställt är det emellertid att antalet nya patienter i Sverige kan antas vara cirka 175 per år samt att sjukdomen drabbar cirka tre gånger så många kvinnor som män.

Endast 2 fall hos män och 5 fall hos kvinnor upptäcktes 2017 hos individer yngre än 50 år och de högsta incidenssiffrorna förekommer mellan 70 och 80 års ålder. Det är således en sjukdom som tillhör åldrandet, vilket man måste ha i åtanke när behandling diskuteras.

#### INTERNATIONELL UTBLICK

Incidensen för gallblåsecancer karaktäriseras av stora geografiska variationer. De högsta incidenserna som stadigvarande uppmäts avseende gallblåsecancer härrör för kvinnor och kommer från Chile (Valdivia, 25.3/100 000), Indien (Delhi, 21.5/100 000) och Ecuador (Quito, 12.9/100 000), vilket ska jämföras med en incidens på cirka 3 per 100 000 svenska kvinnor. I Chile är gallblåsecancer den vanligaste cancerdödsorsaken bland kvinnor, och ligger kvar på samma höga nivå sedan registreringen startade på 1980-talet. Incidensen är hög också i Pakistan, Korea, nordöstra Kina samt Japan och i vissa delar av Östeuropa. I de flesta länder är förhållandet kvinnor till män avseende gallblåsecancer 3 till 1 (som i Sverige) men i exempelvis Spanien och Colombia är relationen 5 till 1<sup>01</sup>.

Generellt har det skett en 10–30 procents minskning av incidensen för kvinnor i stora delar av Europa, USA och Australien senaste decennierna, medan den ligger oförändrat högt i Japan. Minskningen för män har varit betydligt mindre. I Chile är överdödligheten högst på landsbygden, i fattiga områden och bland vissa indianstammar (exempelvis Mapuche)<sup>02</sup>.

Om man vågar dra några konklusioner av de geografiska olikheterna är det att gallblåsecancer visserligen har ett enhetligt histologiskt utseende, men att det ändå sannolikt rör sig om flera olika sjukdomar sett från ett etiologiskt och molekylärbiologiskt perspektiv.

#### DET VIKTIGASTE PÅPEKANDET

I all cancerstatistik rapporteras gallblåsecancer som en enhetlig sjukdom, och endast i speciallitteratur görs någon indelning i diagnossätt. Ur cancerbehandlingssynpunkt finns det emellertid en avgörande skillnad för hur resultatredovisningen bör göras om den ska vara relevant. Det gäller hur cancer diagnostiserats:

- på grund av symtom (eller vid obduktion)
- vid patologiundersökning av cholecystektomi-preparat

Avseende de patienter som får symtom av sin gallblåsecancer är i princip sjukdomen alltid avancerad. Gallblåsan själv gör nämligen inte ont och levern har inga sensibla nerver. Det innebär att cancer inte ger några symtom då den växer in i levern respektive då den sätter metastaser i ligamentum hepatoduodenale. Dessa patienter har därför enligt onkologiskt betraktelsesätt en avancerad sjukdom vid diagnostifallet och är i princip obotbara och kan endast pallieras.

Ovanstående patienter skiljer sig radikalt från de patienter som får sin diagnos först efter cholecystektomi; antingen då kirurgen ser tumören då han eller hon klipper upp preparatet eller då patologen gör sin histopatologiska undersökning. Rent statistiskt finner man en cancer i en gallblåsa per 100–1 000 undersökta cholecystektomi-preparat<sup>03–07</sup>. I Sverige görs enligt det rikstäckande registret Gallriks cirka 13 000 cholecystektomier per år, vilket skulle kunna antyda att cirka hälften av alla gallblåsecancer upptäcks vid cholecystektomi. Gränsen går då ur prognossynpunkt vid T1 där alla i stadium T1a blir botade och T1b där också prognosen är mycket god (det är inte fullständigt klarlagt om prognosen blir bättre av utvidgad resektion) och T2 där prognosen är betydligt sämre även efter större kirurgiska ingrepp<sup>08</sup>. Stadium T3 och T4 är inte aktuella som överraskningsfynd vid operation – och prognosen är där mycket dålig.

Detta innebär att all redovisning av behandlingsresultat bör ställas mot vad som ledde till diagnos. Redovisningarna bör sedan relateras till både stadium och behandlingsval. Alla patienter som blir opererade i stadium T2 eller högre (kanske också T1b) bör ingå i någon form av register för utvärdering, och farmakologisk behandling bör bara ske i kontrollerade studier.

#### 2½ MYT OM GALLBLÅSECANCER

Den viktigaste – och statistiskt och teoretiskt välgrundade – myten är att gallsten orsakar gallblåsecancer. Vi vet från

andra sammanhang att kronisk inflammation på lång sikt ger en ökad celldelningsprocess som kan leda till cancer (rökning, stumpcancer i ventrikeln, cancer vid ulcerös colit för att nämna några exempel) och det vore därför rimligt att tänka sig att också gallstenarnas "nötande" i gallblåsan skulle ge upphov till cancer. Fortfarande kan man inte utesluta att den kroniska inflammation som ger upphov till gallsten också skulle ge upphov till maligna förändringar, och det är sant att de flesta patienter med gallblåsecancer också har gallsten. Förfinad statistik – och systematisk undersökning av gallblåsor utan gallsten (vilka sällan tidigare undersökts histopatologiskt) – visar dock snarare på att det är lika vanligt med gallblåsecancer och metaplasier av förstadiekaraktär hos patienter utan gallsten som de med (fortfarande undersöks dock huvudsakligen patienters med sten gallblåsor, eftersom det är de som blir opererade)<sup>99</sup>. Ett besvärligt faktum i denna typ av statistik är dock urvalet för cholecystektomi där misstanke om tumör eller polyp i gallblåsan vid ultraljudsundersökning utgör indikation för cholecystektomi (där det ofta visar sig vara väggfasta konkrement) samt att tumörer och polyper lätt kan förbises då en ultraljudsundersökare ser mycket sten i gallblåsan och sedan inte undersöker den vidare med avseende på ytterligare patologi. Den sanning vi kommer närmast idag är den som säger att gallsten inte ger upphov till gallblåsecancer men att substanser i gallblåsa både ger upphov till å ena sidan gallsten och kronisk cholecystit och å andra sidan gallblåsecancer<sup>99</sup>.

**"Fortfarande kan man inte utesluta att den kroniska inflammation som ger upphov till gallsten också skulle ge upphov till maligna förändringar, och det är sant att de flesta patienter med gallblåsecancer också har gallsten."**

Porslinsgallblåsa är ett gammalt namn på utseendet på röntgen av vissa gallblåsor. Idag används knappast alls röntgen för gallblåseundersökningar och begreppet har fallit i glömska utom i onkologiböcker. Det förefaller idag emellertid som om just denna morfologiska bild av kronisk cholecystit inte har någon särskild betydelse ur cancergenesynpunkt<sup>10</sup>.

Att i en onkologitidskrift skriva att cytostatika inte har någon plats i rutinsjukvård vid gallblåsecancer utan endast i kontrollerade studier<sup>11</sup> kan vara att söka strid, men det gör jag inte. Om någon emellertid kan visa att cytostatika är av värde vid irresekabel gallblåsecancer (OBS inte gallgångscancer där det finns betydligt mer intressant litteratur) blir jag glad och om man inte ger cytostatika till patientgruppen

tillsammans med ett ingivande av orealistiska förhoppningar blir jag också glad.

### SLUTORD

Alla cancerformer är av intresse för den som fördjupar sig i dess patologi och klinik och det gäller även gallblåsecancer – vilket nästan alltid leder till insikten av att det behövs mycket mer basal forskning inom fältet. Idag är gallblåsecancer en "lillebror" för leverkirurgerna och ett "styvbarn" för onkologerna. Låt oss hoppas att vi har mer att erbjuda de kommande gallblåsecancerpatienterna i framtiden.

ÅKE ANDRÉN-SANDBERG  
PROFESSOR EMERITUS I KIRURGI



### REFERENSER

01. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1591-602.
02. Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 2009; 20: 146-59.
03. Lohsiriwat V, Vongjirad A, Lohsiriwat D. Value of routine histopathologic examination of three common surgical specimens: appendix, gallbladder, and hemorrhoid. *World J Surg* 2009; 33: 2189-93.
04. Bazoua G, Hamza N, Lazim T. Do we need histology for a normal-looking gallbladder? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 564-8.
05. Yokomuro S, Arima Y, Mizuguchi Y, Shimizu T, Kawahigashi Y, Kannda T, Arai M, Tajiri T. Occult gallbladder carcinoma after laparoscopic cholecystectomy: a report of four cases. *J Nihon Med Sch* 2007; 74: 300-5.
06. Darmas B, Mahmud S, Abbas A, Baker AL. Is there any justification for the routine histological examination of straightforward cholecystectomy specimens? *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 238-41.
07. Ferrarese AG, Solej M, Enrico S, Falcone A, Catalano S, Pozzi G, Marola S, Martino V. Diagnosis of incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: our experience. *BMC Surg* 2013; 13 Suppl 2: S20.
08. Aloia TA, Járufe N, Javle M, Maithel SK, Roa JC, Adsay V, Coimbra FJ, Jarnagin WR. Gallbladder cancer: expert consensus statement. *HPB* 2015; 17: 681-90.
09. Espinoza JA, Bizama C, García P, Ferreccio C, Javle M, Miquel JF, Koshiol J, Roa JC. The inflammatory inception of gallbladder cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1865: 245-54.
10. Machado NO. Porcelain gallbladder: decoding the malignant truth. *Sultan Quaboos Univ Med J* 2016; 16: e416-21.
11. Müller BG, De Aretxabala X, González Domingo M. A review of recent data in the treatment of gallbladder cancer: what we know, what we do, and what should be done. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014: e165-70.