

Galblaascarcinoom

Er wordt geadviseerd bij een bewezen galblaascarcinoom of de verdenking hierop laparoscopische stadiëring te verrichten om onnodige laparotomie te voorkomen.

Er wordt geadviseerd om bij een bewezen galblaascarcinoom of de verdenking hierop poging tot laparoscopische resectie te vermijden.

De werkgroep is van mening dat in geval van een porseleingalblaas er een indicatie is voor cholecystectomie.

Er wordt geadviseerd om bij een peroperatief vastgesteld galblaascarcinoom, of indien peroperatief de verdenking hierop ontstaat, direct een radicale oncologische resectie uit te voeren of de operatie af te breken en patiënt te verwijzen naar een hepatobiliair centrum.

Er wordt geadviseerd om na het incidenteel gevonden Tis en T1a galblaascarcinoom geen additionele chirurgische behandeling uit te voeren.

Er wordt geadviseerd om na het incidenteel gevonden T1b galblaascarcinoom de patiënt additioneel chirurgisch te behandelen.

Er wordt geadviseerd om het T2 galblaascarcinoom additioneel chirurgisch te behandelen.

Er wordt geadviseerd om in geval van een T3 of T4 galblaascarcinoom per patiënt te evalueren of chirurgische resectie zinvol is.

Literatuurbespreking:

Bij de behandeling van het galblaascarcinoom moet onderscheid gemaakt worden tussen

- preoperatief verdacht of bewezen galblaascarcinoom (carcinomen die *preoperatief* gediagnosticeerd of verondersteld worden)
- peroperatief verdacht galblaascarcinoom (carcinomen die *peroperatief* tijdens een electieve cholecystectomie, voor galstenen of andere benige oorzaak, worden vastgesteld)
- incidenteel gevonden galblaascarcinoom (carcinomen die *postoperatief* bij toeval worden vastgesteld na pathologisch onderzoek van de galblaas)

Preoperatief verdacht of bewezen galblaascarcinoom

Van alle patiënten met een galblaascarcinoom, is dit in 30% van de gevallen preoperatief verdacht of bewezen. Tumoren die al preoperatief ontdekt zijn betreffen vaak T3 en T4 tumoren. Patiënten met T3 of T4 galblaastumoren mogen geen (poging tot) laparoscopische resectie krijgen ⁷⁴ ⁵⁸. Gallekkage tijdens laparoscopie treedt in 15-45% van de operaties op met peritoneale disseminatie tot gevolg, hetgeen gepaard gaat met een significant verminderde overleving ⁵³ ⁵⁵. Derhalve moeten patiënten met een preoperatief verdacht of bewezen galblaascarcinoom een open exploratie krijgen waarbij radicale resectie

bij voorkeur meteen uitgevoerd kan worden [74](#) [58](#).

In het verleden werd de porseleingalblaas geassocieerd met een hoge incidentie van het galblaascarcinoom, oplopend tot 62% [34](#). Echter, in een recente review bleek deze associatie niet zo sterk [61](#). In 7 geanalyseerde studies met in totaal meer dan 60.000 cholecystectomieën, bleek de incidentie van porseleingalblaas 0,2% en bleek de incidentie van galblaascarcinoom in dergelijke galblazen 15%. Hierbij merken de auteurs op dat de incidentie van galblaascarcinoom in porseleingalblazen in de oudere literatuur hoger ligt dan in recentere literatuur. Uit de meest recente literatuur blijkt dat de incidentie 0-5% bedraagt [135](#) [128](#) [62](#), waarbij de incidentie hoger is in geval van focaal mucosale calciumdeposities in vergelijking tot diffuus intramuraal calciumdeposities [128](#). Over de vraag of voor porseleingalblazen nog steeds de indicatie bestaat voor profylactische cholecystectomie bestaat geen consensus in de literatuur [61](#) [14](#).

Afhankelijk van het stadium van de tumor zijn peritoneale metastasen in 30%-75% aanwezig [53](#). Het verrichten van een diagnostische laparoscopie met eventueel laparoscopische echografie van de lever alvorens een laparotomie te verrichten kan zinvol zijn om peritoneale metastasen of additionele levertumoren op te sporen [47](#). De opbrengst van de diagnostische laparoscopie bedraagt 37-48% [1](#) [152](#). Op deze manier zou 38% onnodige laparotomieën voorkomen kunnen worden [1](#). Tijdens een laparotomie of laparoscopie is het essentieel om tumorspil, door het openen van de galblaas of door tumor te snijden, tijdens de operatie te voorkomen [74](#).

Welke chirurgische behandeling moet volgen tijdens exploratie is afhankelijk van de uitgebreidheid in de lever, galwegen of andere omliggende structuren. De behandeling is afhankelijk van de uitgebreidheid van de tumor en kan variëren van alleen cholecystectomie tot partiële leverresectie (wigexcisie, resectie segmenten IVb en V, (extended) hemihepatectomie). Dit in combinatie met lymfadenectomie van het ligamentum hepatoduodenale en eventueel in combinatie met extrahepatische galwegresectie en (partiële) resectie van andere organen zoals pancreas, duodenum en colon [47](#) [74](#). Aangezien alleen R0-resectie kans geeft op lange-termijn overleving, moeten dergelijke resecties alleen verricht worden als R0 resectie mogelijk lijkt.

Het lange-termijn voordeel van agressieve chirurgie (uitgebreide resectie in combinatie met omliggende organen) is niet duidelijk en controversieel, mede gezien het feit dat dergelijke operaties gepaard gaan met hoge morbiditeit en mortaliteit [74](#). Met name in Japan is er een trend naar het uitvoeren van uitgebreide gecombineerde resecties [119](#) [126](#) [5](#) [47](#). Hierbij wordt 5-jaarsoverleving gerapporteerd van 7-87% met morbiditeits- mortaliteitspercentages van respectievelijk 40-57% en 0-6%. Maar bij deze studies kan sprake zijn van publicatiebias en zeer geselecteerde patiëntenpopulaties [74](#). Daarnaast betroffen deze studies kleine aantallen patiënten. Bij patiënten met een T3/T4 galblaascarcinoom is bij 19-25% sprake van positieve para-aortale lymfkliermetastasen [47](#). Bij dergelijke patiënten is geen overlevingswinst te behalen door chirurgische resectie [69](#). Over het algemeen wordt geadviseerd om niet routinematig agressieve chirurgische behandelingen, uitgebreide leverresectie in combinatie met resectie andere organen, uit te voeren. Het zou per individuele patiënt geëvalueerd moeten worden [47](#) [74](#) [85](#). Debulking van een galblaascarcinoom is niet zinnig en leidt niet tot overlevingswinst [47](#). Levermetastasen zijn een contra-indicatie voor uitgebreide resectie aangezien dit een manifestatie is van gedissemineerde ziekte [47](#).

Peroperatief verdacht galblaascarcinoom

Tijdens het uitvoeren van een open of laparoscopische cholecystectomie in verband met vermeend galsteenlijden of een andere reden kan er de suspentie op een galblaascarcinoom ontstaan. Dit kan voor of tijdens het verrichten van de cholecystectomie zijn of als de galblaas wordt geopend nadat de cholecystectomie verricht is. In beide gevallen moet er peroperatief stadiëring plaatsvinden door inspectie van het peritoneum, lever en de rest van het abdomen. Stadiëring kan ook plaatsvinden door het verrichten van biopsieën wanneer er afwijkingen zijn, die verdacht zijn voor metastasen [53](#). Biopsie van de galblaasafwijking of cholangiografie moet vermeden worden [53](#). Als de galblaas nog in-situ is, is het raadzaam echografie van de lever te verrichten om de uitgebreidheid van de tumor en de eventuele invasie hiervan in de lever vast te stellen [53](#). Wanneer de galblaas al verwijderd is, is het raadzaam om direct vriescoupe onderzoek te verrichten om de diagnose te bevestigen [53](#) [110](#). Vriescoupe onderzoek is geïndiceerd bij de volgende kenmerken [110](#) [58](#) [55](#):

- macroscopisch gecontraheerde of sclerotische mucosa
- macroscopische of palpabele verdikkingen of tumor van een deel van de galblaaswand
- bindweefsel in plaats van normaal weefsel in alle wandlagen
- macroscopische kleurverandering van de mucosa
- de aanwezigheid van polypoïde afwijkingen, ulceratie of een massa

Pogingen om een voor carcinoom verdachte galblaas laparoscopisch te verwijderen moeten vermeden worden in verband met de verhoogde kans op gallekkage tijdens laparoscopie [53](#) [55](#). Of na het vaststellen van het galblaascarcinoom of bij hoge suspectie hierop direct een radicale oncologische resectie uitgevoerd moet worden, hangt af van de expertise en ervaring van de chirurg [53](#). Wanneer deze zich niet bekwaam acht, dan dient de operatie afgebroken te worden en moet patiënt verwezen worden naar een hepatobiliair centrum [53](#). Onderzoek laat zien dat dit geen nadelige gevolgen heeft voor de prognose van de patiënt [98](#) [123](#) [35](#).

Incidenteel gevonden galblaascarcinoom

Men spreekt van een incidenteel gevonden galblaascarcinoom als de pathologie-uitslag na een cholecystectomie bij toeval carcinoom laat zien. In de meerderheid van deze gevallen is cholecystectomie verricht in verband met symptomatische galstenen en betreft het een carcinoom in een relatief vroeg stadium (Tis-T2).

Of aanvullende chirurgische behandeling na een incidenteel galblaascarcinoom noodzakelijk is, is met name afhankelijk van het T-stadium van het galblaascarcinoom en daarnaast van de pathologie-uitslag van het snijvlak van de ductus cysticus. Doel is, naast het stadiëren van de tumor, het verbeteren van de lange-termijn overleving. Als aanvullende chirurgische behandeling noodzakelijk is, dan kan deze bestaan uit de volgende behandelingen [53](#) [47](#) [74](#):

- Leverchirurgie
- Lymfadenectomie
- Excisie van de trocar-insteekopeningen
- Inkorten van de ductus cysticus of het verrichten van een extrahepatische galwegresectie

Leverchirurgie

Leverchirurgie wordt uitgevoerd om eventueel aanwezige residuele ziekte te verwijderen en kan bestaan uit excisie van het galblaasbed tot uitgebreide leverresecties. Ondanks series die geen correlatie laten zien tussen de incidentie van residuele ziekte en het T-stadium [155](#), lijkt er wel een correlatie te bestaan waarbij de incidentie van residuele tumor voor T1, T2, T3 en T4 carcinomen respectievelijk 0-10%, 10-61%, 36-85% en 100% is [104](#) [27](#) [76](#). Hoe uitgebreid de aanvullende leverchirurgie moet zijn is omstreven. De trend lijkt meer leversparende, non-anatomische resecties te verrichten dan uitgebreide resecties wanneer dat niet strikt noodzakelijk is [69](#) [23](#). Dit komt omdat majeure leverresecties tot meer morbiditeit leiden en niet noodzakelijkerwijs tot overlevingswinst [104](#) [53](#).

Lymfadenectomie

Lymfkliermetastasen komen in 12% tot 45% van de patiënten met een incidenteel galblaascarcinoom voor [104](#). De incidentie hiervan is gecorreleerd met het T-stadium [104](#). Aanvullende regionale lymfadenectomie, in de vorm van excisie van de klieren van het ligamentum hepatoduodenale (inclusief portale en hilaire klieren), geeft belangrijke informatie weer over het stadium van de ziekte en verlaagt mogelijk de kans op lokaal recidief van de tumor [53](#). Radicale lymfadenectomie door middel van excisie van de klieren rondom de truncus coeliacus, peripancreatisch, periduodenaal en rondom de arteria mesenterica superior wordt niet routinematig geadviseerd omdat dit niet leidt tot overlevingswinst [7](#) [9](#). Een dergelijke dissectie zou uitgevoerd kunnen worden ter stadiëring. Bij positieve klieren zou het tot terughoudendheid moeten leiden tot het verrichten van additionele leverchirurgie [47](#).

Excisie van de trocar-insteekopeningen

Laparoscopische excisie van een galblaascarcinoom zou mogelijk kunnen leiden tot een verhoogde kans op recidief tumor ter plaatse van de insteekopeningen van de trocars [53](#). Dit zou het gevolg zijn van de CO2-insufflatie, het zogenaamde 'schoorsteeneffect' aan het einde van de laparoscopische operatie waarbij de CO2 uit de buikholte wordt gelaten én door het manoeuvreren van laparoscopische instrumenten door de trocar-insteekopeningen [53](#). De incidentie van recidief tumor ter hoogte van de trocar-insteekopeningen varieert van 2-14% [155](#) [104](#) [74](#). Na galblaasperforatie tijdens laparoscopische resectie is tot 40% recidief tumor gemeld [156](#). Recidief tumor ter plaatse van de trocar-openingen is een uiting van peritoneale disseminatie en gaat gepaard met een slechtere overleving [35](#) [114](#) [106](#) [80](#). Omdat het de overleving niet verbetert wordt standaard excisie van de trocar-insteekopeningen dan ook niet aanbevolen [80](#).

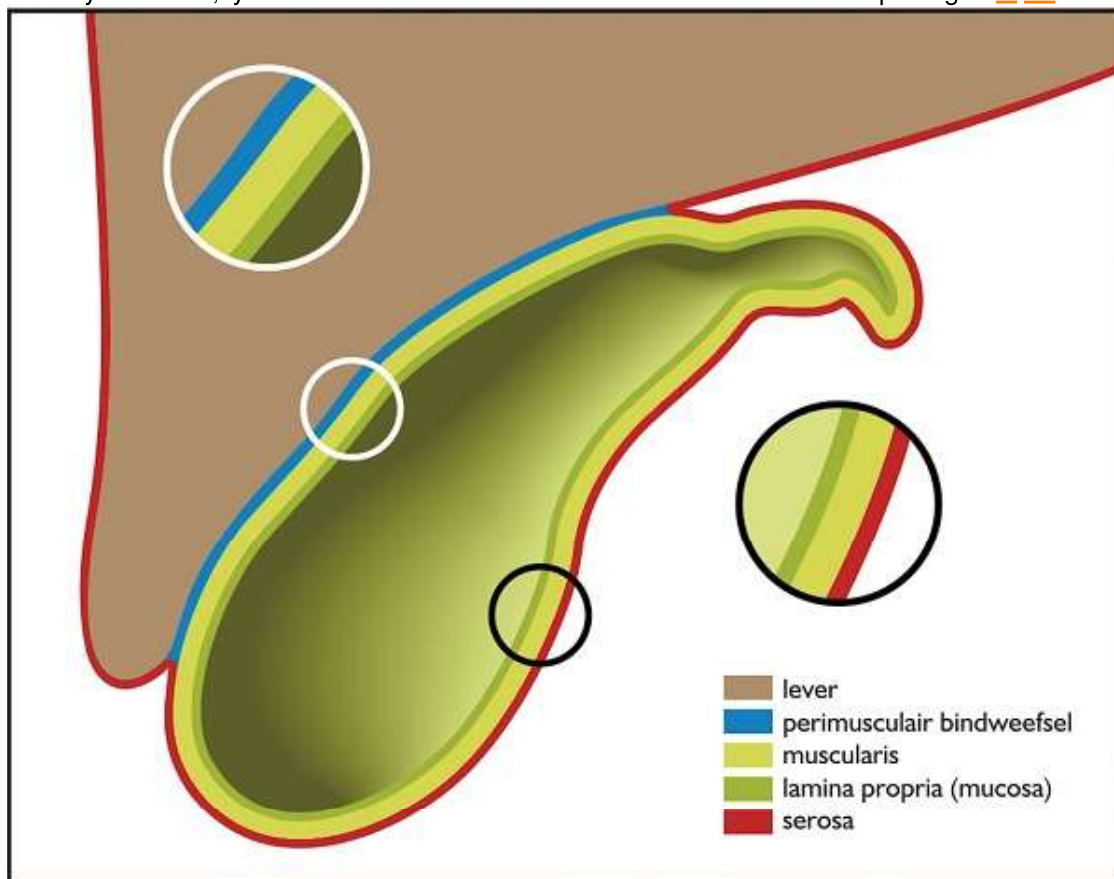
Inkorten van de ductus cysticus of het verrichten van een extrahepatische galwegresectie

Als het snijvlak van de ductus cysticus niet vrij van tumorcellen is dan dient aanvullend de ductus cysticus ingekort te worden tot sprake is van een tumor-negatief snijvlak. Indien het snijvlak uiteindelijk positief blijft,

dan moet resectie van de extrahepatische galweg verricht worden. De incidentie van een positief snijvlak van de ductus cysticus kan 20% bedragen ¹⁰⁴. Bij deze patiënten blijkt tot circa 40% sprake van carcinoom in de ductus choledochus ¹⁰⁴. Het routinematig verrichten van een extrahepatische galwegresectie verbetert de overleving niet, levert niet meer lymfklieren op en leidt tot meer morbiditeit in vergelijking tot het niet-verrichten van een extrahepatische galwegresectie ^{23 105}.

Tis en T1a galblaascarcinoom (zie figuur 1)

Na cholecystectomie van het Tis en T1a galblaascarcinoom bestaat wereldwijd consensus dat dit geen additionele behandeling behoeft ^{53 47 110 76}. In een review bleek de incidentie op lymfkliermetastasen 1.8% en trad recidief galblaascarcinoom in 1.1% van de patiënten op ⁷⁶. De 5-jaarsoverleving is meer dan 90% na alleen cholecystectomie ^{58 74}. Retrospectieve analyse van de SEER-database liet een mediane overleving van 156 maanden na Tis galblaascarcinoom en van 93 maanden na T1a carcinoom zien ²⁶. De overleving van deze patiënten werd niet beïnvloed door uitgebreidere resecties dan alleen cholecystectomie, lymfadenectomie of door excisie van de trocar-insteekopeningen ^{26 110}.



Figuur 1. Anatomische weergave van sagittale doorsnede van de galblaas en lever (L) waarin aangegeven de verschillende lagen van de galblaas

T1b galblaascarcinoom

Of patiënten met een T1b galblaascarcinoom aanvullende chirurgie moeten krijgen is controversieel in de literatuur ^{53 76 58}. Een aantal retrospectieve studies laten 5-jaars overlevingspercentages van 95-100% zien na alleen cholecystectomie ^{129 125}.

Patiënten in de SEER-database, van wie de overleving niet werd beïnvloed door uitgebreidere resecties of lymfadenectomie, hadden een mediane overleving van 33 maanden ²⁶. Anderen menen dat aanvullende chirurgie noodzakelijk is in verband met de kans op locoregionale recidieven en de aanwezigheid lymfkliermetastasen na alleen cholecystectomie. Lymfkliermetastasen tot 20%, residuele tumor tot 10% en recidief galblaascarcinoom tot 60% is gerapporteerd ^{76 53 110 104}. De 5-jaarsoverleving na T1b galblaascarcinoom varieert van 37.5%-100%, waarbij overleving minder dan 50% vaak patiënten betreft die enkel cholecystectomie ondergingen ^{76 44 155}.

T2 galblaascarcinoom

De meerderheid (tot 67%) van de bij toeval gevonden galblaascarcinomen betreffen T2 tumoren ⁵³. Studies hebben, bij deze patiënten met aanvullende chirurgie, residuele ziekte laten zien tot 61% en lymfkliermetastasen tot 62% ^{104 27 53 47 45}. Na alleen cholecystectomie zijn tot 40% locoregionale recidieven

beschreven [53](#). Meerdere retrospectieve studies laten zien dat er een overlevingsvoordeel te behalen valt met aanvullende chirurgie. De mediane overleving van patiënten in de SEER-database was 17 maanden [26](#). De overleving van patiënten die aanvullende resectie en lymfadenectomie kregen was significant beter dan patiënten die dat niet kregen. De 5-jaarsoverleving van patiënten die aanvullende chirurgie krijgt varieert van 52 tot 80% en is significant beter dan van patiënten na alleen cholecystectomie (0-41%) [155](#) [45](#) [53](#). Er is geen verschil in overleving tussen patiënten die een galblaasbedresectie kregen en een resectie van segmenten IVb en V [155](#).

T3 en T4 galblaascarcinoom

T3 en T4 tumoren zouden preoperatief vastgesteld moeten worden [110](#). Dergelijke tumoren groeien de lever en/of andere organen in en vereisen daardoor uitgebreidere resecties [45](#). De lange-termijn overleving na resectie van T3 tumoren door middel van cholecystectomie is laag (0-15%) [53](#) [44](#) [45](#) [155](#). Bij patiënten na een T3 carcinoom is het percentage residuele ziekte na cholecystectomie 36-85% en lymfkliermetastasen 38-46% [104](#) [27](#) [45](#). In geval van T4 carcinoom liggen deze percentages tot respectievelijk 100% en 80% [27](#). Na aanvullende resectie, leverresectie al of niet in combinatie met andere organen, blijkt de 5-jaarsoverleving te variëren tussen 15% en 65% in geselecteerde patiëntengroepen na T3 carcinoom en 7-25% na T4 carcinoom [53](#) [44](#) [45](#) [155](#) [47](#). Agressieve chirurgie met uitgebreide resecties wordt niet standaard aanbevolen en zou voor iedere patiënt individueel bekeken moeten worden [110](#).

Conclusies:

Preoperatief verdacht of bewezen galblaascarcinoom

Het is aannemelijk dat (een poging tot) een laparoscopische resectie van een galblaascarcinoom gepaard gaat met een slechtere overleving in vergelijking met een open resectie.

Hueman 2009 [53](#); Isambert 2011 [55](#); Lai 2008 [74](#); Jin 2011 [58](#)

Het is aannemelijk dat laparoscopie gebruikt kan worden ter stadiëring van het galblaascarcinoom en daarmee tot 38% van de laparotomieën voorkomen kan worden.

Gourgiotis 2008 [47](#); Agrawal 2005 [1](#); Weber 2002 [152](#)

De incidentie van galblaascarcinoom in porseleingalblazen ligt lager dan altijd aangenomen is en bedraagt 0-5%.

Khan 2011 [61](#); Towfigh 2001 [135](#); Stephen 2001 [128](#); Kim 2009 [62](#)

Peroperatief verdacht galblaascarcinoom

Men kan bij het peroperatief vaststellen of verdenking op een galblaascarcinoom direct een radicale oncologische resectie uitvoeren of de operatie afbreken en de patiënt verwijzen naar een hepatobiliair centrum.

Hueman 2009 [53](#); Ouchi 2002 [98](#); Shih 2007 [123](#); Fong 2000 [35](#)

Incidenteel gevonden galblaascarcinoom

Men zou na een postoperatief, incidenteel gevonden galblaascarcinoom de aanvullende chirurgie moeten laten afhangen van het T-stadium en het snijvlak van de ductus cysticus.

Hueman 2009 [53](#); Gourgiotis 2008 [47](#); Lai 2008 [74](#)

Tis en T1a galblaascarcinoom

Het is aannemelijk dat aanvullende chirurgische behandeling van het incidenteel gevonden Tis en T1a galblaascarcinoom geen overlevingswinst oplevert.

Hueman 2009 [53](#); Gourgiotis 2008 [47](#); Pilgrim 2009 [110](#); Lee 2011 [76](#)

T1b galblaascarcinoom

De werkgroep is van mening dat er geen consensus bestaat over overlevingsvoordeel van aanvullende chirurgische behandeling van het incidenteel gevonden T1b galblaascarcinoom.

Hueman 2009 [53](#); Lee 2011 [76](#); Jin 2011 [58](#)

T2 galblaascarcinoom

Het is aannemelijk dat aanvullende chirurgische behandeling van het T2 galblaascarcinoom overlevingsvoordeel oplevert.

Fuks 2011 [155](#); Goetze 2011 [45](#); Hueman 2009 [53](#)

T3 en T4 galblaascarcinoom

Het is aannemelijk dat chirurgische behandeling van het T3 en T4 galblaascarcinoom bij geselecteerde patiënten een overlevingsvoordeel biedt hoewel er verschil van mening hierover bestaat.

Hueman 2009 [53](#); Goetze 2010 [44](#); Goetze 2011 [45](#); Fuks 2011 [155](#); Gourgiotis 2008 [47](#)

Overwegingen:

Aanvullende chirurgische behandeling na eerdere (laparoscopische) resectie van een galblaascarcinoom bestaat uit:

- leverresectie
- resectie van het galblaasbed (segment IV en V)
- regionale lymfadenectomie en
- inkorten van de ductus cysticus

of

- het verrichten van een extrahepatische galwegresectie indien de stomp van de ductus cysticus tumorpositief is [53](#) [47](#) [74](#).

Omdat standaard excisie van trocar-insteekopeningen geen overlevingsvoordeel oplevert wordt dit niet meer aanbevolen [80](#).