GALBLAASTUMOR

1. ZOEKTERMEN
Galblaas, galblaastumor

2. DOEL
Stadiërings – en behandelingsbeleid galblaastumor

3. TOEPASSINGSGEBIED
Galblaastumor

4. WERKWIJZE

4.1.Etiologische factoren

-90%stenen: risico van 0,5-3% bij cholelithiasis, risico groter bij grotere stenen en bij langere duur cholelithiasis
-vrouwen
-obesitas
-porseleinen galblaas:risico 12,5-60%
-galblaaspoliepen

Incidentie : 1.6-2/100.000 (Esmo 2016)

4.2. Stagering

NCCN (specifiek voor galblaasca):
CT abdomen met contrast of NMR; CT thorax +- contrast
Consider CEA, consider CA 19,9
Consider staging laparoscopie (zeker zo ontdekt op beeldvorming)
Chirurgisch consult en berekenen van leverreserve

TNM staging of gallbladder cancer:
Gebaseerd op college of American pathologists (CAP) cancer protocol galblaas (juni 2017)
https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-template

4.2.1.WHO CLASSIFICATION OF GALLBLADDER CARCINOMAS

Adenocarcinoma
Adenocarcinoma, intestinal type
Adenocarcinoma, biliary type
Adenocarcinoma, gastric foveolar type
Mucinous adenocarcinoma
Clear cell adenocarcinoma
Signet-ring cell carcinoma
Intracystic papillary neoplasm with an associated invasive carcinoma
Mucinous cystic neoplasm with an associated invasive carcinoma
Adenosquamous carcinoma
Squamous cell carcinoma
Large cell neuroendocrine carcinoma
Small cell neuroendocrine carcinoma
Neuroendocrine carcinoma (poorly differentiated)
Goblet cell carcinoid
Mixed adenoneuroendocrine carcinoma

Undifferentiated carcinomaTumors with no squamous, glandular or neuroendocrine differentiation have been labeled as undifferentiated carcinomas in the WHO 2010 scheme.[4] Cribriform adenocarcinoma and hepatoid adenocarcinoma are also included in the WHO 2010 classification.

MINIMUM DATA SET RAPPORT:
-Procedure
-Tumorlokalisatie
-tumor diameter
-Histologisch type
-histologische graad
-Tumor uitgebreidheid
-snedevlakken
- snedevlak ductus cysticus
-zo van toepassing: snedevlak leverparenchym
-Lymphovasculaire invasie
- Perineurale invasion
-Regionale lymfeklieren
--TNM stadium volgens 8° editie 2017

4.2.1.1.Primary Tumor (pT)
___ pTX:Primary tumor cannot be assessed
___ pT0:No evidence of primary tumor
___ pTis: Carcinoma in situ
___ pT1: Tumor invades the lamina propria or muscular layer
___ pT1a: Tumor invades the lamina propria
___ pT1b: Tumor invades the muscular layer
___ pT2:Tumor invades perimuscular connective tissue on the peritoneal side, without involvement of the serosa (visceral peritoneum) or tumor invades the perimuscular connective tissue on the hepatic side, with no extension into the liver
___ pT2a: Tumor invades perimuscular connective tissue on the peritoneal side, without involvement of the serosa (visceral peritoneum)
___ pT2b: Tumor invades the perimuscular connective tissue on the hepatic side, with no extension into the liver
___ pT3:Tumor perforates the serosa (visceral peritoneum) and/or directly invades the liver and/or one other adjacent organ or structure, such as the stomach, duodenum, colon, pancreas, omentum, or extrahepatic bile ducts
___ pT4:Tumor invades main portal vein or hepatic artery or invades two or more extrahepatic organs or structures

4.2.1.2.Regional Lymph Nodes (pN)
___ pNX: Regional lymph nodes cannot be assessed
___ pN0: No regional lymph node metastasis
___ pN1: Metastases to one to three regional lymph nodes
___ pN2: Metastases to four or more regional lymph nodes
___ No nodes submitted or found

4.2.1.3.Distant Metastasis (pM) (required only if confirmed pathologically in this case)
___ pM1: Distant metastasis
Specify site(s), if known: _____

4.3. Anatomopathologie

De belangrijkste galblaasmaligniteit is het adenocarcinoma. Het is prognostisch vooral bepaald door de TNM-stagering.

Het carcinoma in situ
Dit kan volledig behandeld zijn door de cholecystectomie zelf. Wel is het niet steeds eenvoudig om beginnende invasie in de musculosa of in de adventitia uit te sluiten zeker wanneer er ulceraties zijn of pseudodivertikels en forse ontsteking.
Polypoide groeiwijze met enkel oppervlakkige invasie in submucosa of musculosa heeft meestal een betere prognose dan de duidelijke infiltratieve tumoren.
Daar deze in situ carcinomata, dysplasieën of invasieve adenocarcinomata vaak toevallig aangetroffen worden bij cholecystectomie, dienen er routinegewijs door de patholoog minstens drie sneden genomen te worden uit de galblaas, één uit het corpus, één uit de fundus en één uit de ductus cysticus. Ook alle lymfeklieren dienen onderzocht. Bij het vinden van een carcinoma in situ of een adenocarcinoma dienen er vele sneden genomen te worden om eventuele invasie of diepte van invasie precies te kunnen stellen.

Er zijn enkele varianten zoals het colloide carcinoma, het adenosquameuze carcinoom, het squameuze carcinoom, het papillaire adenocarcinoom, het clear-cell-type van adenocarcinoom, het intestinale adenocarcinoom met zegelringcelcarcinomen, het cribriforme carcinoom, het pleomorfe giant cell-type van adenocarcinoom en het osteoclast-like multinucleated giant-cell carcinoma. Er zijn ook ongedifferentieerde carcinomata van het spindle-celltype of het kleincellig ongedifferentieerde type

4.4.Kliniek

4 scenarios
1/ toevallige vondst bij operatie
2/ toevallige vondst bij beeldvorming
3/ toevallige vondst bij apo onderzoek na cholecystectomie
4/ vermoeden van ca op basis van symptomen

vroeg stadium: symptomen meestal tgv galstenen
symptomatische tumor:
- anorexie, nausea-braken, pijn
- galkolieken, malaise, vermagering
- icterus
- duodenumobstructie
- ascites, hepatomegalie
- paraneoplastische syndromen

4.5. Behandeling

4.5.1.Heelkunde
principes
- cholecystectomie volstaat alleen voor een T1a letsel (kans op lymfeklieraantasting klein:2,5% vs 15% voor stage 1b)
- zo peroperatief vermoeden van ca: vriescoupe; immers zo +: cfr infra
- Resectie van de trocartopeningen is niet strict nodig (zo deze tumor bevatten is een resectie niet curatief).
    - Wel zo galblaas niet verwijderd werd in aparte bag of als de galblaas perforeerde tijdens de procedure (esmo 2016)
- Resectie van de lever optioneel: naargelang de uitgebreidheid van de tumor: sIVb + sV (+ ligamentaire lymfadenectomie) of sIV+sV+sVIII of rechter trisegmentectomie (sIV+V+VI+VII+VIII). Rechter hepatectomie alleen zelden zinvol (alleen bij invasie van rechter portatak/ductus hepaticus).

contra-indicatie absoluut:

- levermetastasen
- peritoneale metastasen
- klieraantasting buiten het hepatoduodenaal ligament
- uitgebreide invasie van het hepatoduodenaal ligament
- ascites
- invasie of occlusie van grote bloedvaten

contra-indicatie relatief:

- invasie van colon, duodenum of lever

A/ Scenario Toevallige vondst
1) T1a mucosaal letsel : de cholecystectomie volstaat (check de cysticus rand).5YS 85-100%.
Cave : om implantatie te voorkomen door galblaasruptuur bij extractie van het specimen na laparoscopie raden de meeste auteurs het gebruik van een endocatch aan.

2) T1b en T2 letsels moeten een bredere resektie van het leverbed aangeboden worden en een klieruitruiming cfr infra. Men raadt aan een exploratieve laparoscopie uit te voeren om peritoneale metastasering uit te sluiten.

3) Herkenning van de tumor tijdens laparoscopie wijst op een minimum T2 letsel en vraagt onmiddellijke conversie naar open chirurgie. Extensieve resektie geeft een betere overleving dan cholecystectomie alleen.
Extensieve resectie indien er perop geen evidentie is voor metastasering of inoperabiliteit:
resectie van de galblaas en het galblaasbed (minstens 2 cm) zonodig partiele hepatectomie).
Klieruitruiming van de porta hepatis en het hepatoduodenaal ligament, pancreaskop en truncus coeliacus
Klieruitruiming van retro-duodenale klieren.
Excissie van de ductus hepaticus (hepaticojejunostomie) zo nodig als de cysticus geinvadeerd is of als resectie van de porta hepatis leidt tot ischemie van de galweg

B/ Scenario Galblaascarcinoma ontdekt door radiologie of klinische Icterus.
Meest frequente presentatie.
Meestal gaat het hier om een T3 of een T4 massa. Dit is het gebied met de meeste controversie.
R/ Resectie (cfr supra) blijft mogelijk zoals hoger vermelde techniek, doch er moet een uitgebreide zoektocht uitgevoerd worden om metastasen op afstand uit te sluiten.
D/ PET scan optioneel, Exploratieve Laparoscopie voor peritoneale metastasering.
Prognose/ 25%(T4)-63(T3)% 5 YS na radicale resectie.

Operatie van een T4 letsel is mogelijk zo de tumor zich in de fundus bevindt. Mits majeure leverresectie en met potentieel resectie van colon transversum.
Resectie van een T4 letsel thv infundibulum is moeilijker en vereist resectie van galweg, bulbus duodenalis, en soms pancreaskop, majeure hepatectomie zeker zo rechtszijdige bloedvaten geïnvadeerd zijn. (esmo 2016)

Zo resecabel maar grote tumor: overweeg neoadjuvante chemotherapie op basis van gem/cis, gem/ox, gem/cap, cap/cis, cap/ox, 5FU/ox, 5FU/cis, gem, cap, 5FU. Dit om snelle progressie en futiele chirurgie uit te sluiten (NCCN 2018)

4.5.2. Adjuvante chemo(radio)therapie.

Te overwegen owv hoge risico op locaal recidief en metastasen op afstand.
Recente meta-analyse toont een overlevingsvoordeel voor adjuvante therapie zo N+ ziekte of zo R1 resectie. Er is geen vergelijking tussen chemotherapie en chemoradiotherapie. (esmo 2016)

Recent (ASCO 2018) werden de resultaten van de Bilcap studie bekendgemaakt: overlevingsvoordeel voor 8 cycli capecitabine (1250 mg/m2 2x/d). 19% van de populatie was iCCA, 28% hilair, 35% extrahepatisch, 18% galblaascarcinoom. Gemiddelde overleving was 51 versus 36 maanden (Primrose et al, Asco 2018)
Commentaar NCCN op Bilcap: improved overall survival in the per-protocol analysis, but the study is not yet published an the overall survival did not reach statistical significance in the ITT analysis. Gezien deze studie voorkeur voor dit schema.

Een Franse studie kon geen verbetering van de ziektevrije overleving tonen voor Gemox adjuvant versus observatie. (Prodige 12- Accord 18 fase 3 studie, Edeline et al. Asco 2017)

NCCN: Zo R1 of R2 of N+ (op basis van Horgan JCO 2012)
- ofwel 5FU chemoradiotherapie gevolgd door 5FU of gemcitabine gebaseerde chemotherapie (limited data Macdonald Surg Oncol Clin N Am 2002)
- ofwel 5FU of gem gebaseerde chemotherapie eventueel gevolgd door fluoropyrimidine chemoradiotherapie
- ofwel klinische studie (meest aangemoedigd)
op basis van Ben-Josef et al, JCO 2015
Wij opteren om dit niet als standaard therapie te doen.

4.5.3.Lokaal gevorderde niet-resecabele ziekte

Te weinig gegevens om een standaardtherapie te definiëren. De voordelen tov palliatieve zorg
zijn nog onduidelijk. In een niet-gerandomiseerd onderzoek opvallend betere overleving met gecombineerde chemo-radiotherapie (28 vs 9 maand).
Opties:
- chemotherapie: cfr 4.5.4.
- palliatief
Wij opteren voor chemotherapie of palliatief
- klinische studie

NCCN 3,2018
MSI testing, pembrolizumab op basis van I-predict studie, Sicklick et al, JCO 2017.
Zo resecabel maar grote tumor: overweeg neoadjuvante chemotherapie op basis van gem/cis, gem/ox, gem/cap, cap/cis, cap/ox, 5FU/ox, 5FU/cis, gem, cap, 5FU

4.5.4.: Gemetastaseerde ziekte

1. Cisplatin-gemcitabine is het voorkeursschema. In faze III superieur aan gemcitabine.

2. Alternatieven (als beschikbaar): onder andere: Gemox, Xelox, Cisplatin-capecitabine, Cisplatin-5FU, oxaliplatin-5FU.

3. als zwak/oud: gemcitabine monotherapie (als beschikbaar), 5FU continu infuus, xeloda (als beschikbaar) of palliatief

4, klinisch studie

cf cholangiocarcinoma:

- palliatief
- chemotherapie geeft benefit in een gerandomiseerde studie tov palliatieve aanpak en wordt in toenemende mate gebruikt.
- Cisplatin-gemcitabine is het voorkeurschema. In faze III superieur aan gemcitabine.
    - Praktisch:
        - voorkeurschema: Cisplatin-gemcitabine(als beschikbaar). Schema : Cisplatin 25 mg/m² gevolgd door gemcitabine 1000 mg/m² dag 1+ dag 8 q3weken x 6.

- Meta-analyse: voordeel ook boven 65j; onfahaneklijk van geslacht, primair tumorlokalisatie, lokaal geavanceerd vs gemetastaseerd en onafhankelijk van stenting vs vroegere chirurgie. Zo PS 2 minst voordeel. Zo nierinsufficientie: oxaliplatine ipv cisplatine. (esmo 16)
- bij matige conditie : gemcitabine of 5FU.
- andere schema's (als beschikbaar) onder andere: Gemox, Xelox, Cisplatin-capecitabine, Cisplatin-5FU, oaxliplatin-5FU.

- *Tweedelijnstherapie: fluoropyrimidine gebaseerde therapie maar*
  - *Systematische review 761 ptn*
  - *PFS 3,2 maanden*
  - *Respons 7,7%*
  - *OS 7,2 m*
  - *Geen aanbeveling mogelijk over type therapie*
  - *Voordeel tov best supportive care niet bekend*
  - *Esmo 2016*
- Geen benefit voor EGFR antagonisten of VEGF antagonisten

5.5. Behandeling galblaaspoliepen (esmo richtlijn)

Poliep > 20 mm: beschouwen als galblaascarcinoom, workup cf supra
Poliep 10-20 mm: resectie
Poliep 6-9 mm: echografische opvolging per 6 maanden voor 1 jaar, daarna 1x/j voor 5 jaar

5.6 Surveillance
Beeldvorming per 6 maanden voor 2 jaar, daarna per jaar tot 5 jaar (NCCN 3.2018)

5. VERANTWOORDELIJKEN

Auteur: Dr Decaestecker Jochen
Werkgroep:
Dr Baert Lieselot
Dr Baertsoen Chantal
Dr Bussels Barbara
Dr Cornelis Natasha
Dr Dedeurwaerdere Franceska
Dr Demol Jan
Dr Marrannes Jesse
Dr Muylle Kristoff
Dr Pattyn Paul
Dr Vandecandelaere Pieter

6. DEFINITIES

7. REFERENTIES / BIJLAGES

NCCN 2018
ESMO 2016
Bilcap studie
College of American pathologists (CAP) cancer