

سرطان المرارة

الدكتور ماجد علي*

الدكتور سجيح مسعود**

يوسف سليمان***

(تاريخ الإيداع 25 / 4 / 2007. قبل للنشر في 3 / 6 / 2007)

□ الملخص □

- خضع حوالي 1138 مريضاً لاستئصال مرارة في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية خلال فترة عشر سنوات (1997-2007)، 837 أنثى (73,55%) و 301 ذكر (23,45%). وجد سرطان المرارة عند 17 مريضاً (1,49%). شملت هذه الدراسة 17 مريضاً لديهم سرطانة مرارية، 13 أنثى (76,55%)، و 4 ذكور (23,45%). العمر الوسطي وقت التشخيص 60,8 سنة. معدل إصابة الإناث إلى الذكور 3,25:1. فكانت النتائج:
- الألم البطني أكثر الأعراض السريرية شيوعاً (94%).
 - وجدت الحصيات المرارية في (88,2%).
 - السرطانة الغدية أكثر الأشكال التشريحية المرضية تواجداً (76,74%).
 - التسمك في جدار المرارة، السليلات، الكتلة في سرير المرارة هي المعطيات الأكثر تقاطعاً بين التصوير بالأمواج فوق الصوتية والطبقي المحوري للبطن.
 - يحضر معظم مرضى سرطان المرارة بمرحلة متقدمة من الداء (المرحلة III أو أكثر).

كلمات مفتاحية: مرارة، سرطان.

* مدرس في قسم الجراحة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

** أستاذ في قسم الجراحة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

*** طالب دراسات عليا في قسم الجراحة - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Gallbladder Cancer

Dr. Majed Ali*

Dr. Sajih Masaud**

Yousef Soleman***

(Received 25 / 4 / 2007. Accepted 3/6/2007)

□ ABSTRACT □

1138 patients, 837 females (73.55%) and 301 males (23.45%), underwent cholecystectomy at Al-Assad University Hospital in Lattakia. GBC is found in 17 cases (1.49%).

This study included 17 patients of GBC, 13 female (74.55%) and 4 males (23,45%). The mean age at diagnosis is 60.8 (41-75) years, with female to male ratio 3. 25: 1.

The results are as follows:

- Abdominal pain was the most common symptom (94%).
- Gallstones are presented in 88.2%.
- Adenocarcinoma was the most common pathological type (76.74%).
- Thickwalled, polyps, and mass in gallbladder bed were the most common on both US and CT-scan.
- The majority of patients with GBC have advanced stage (STAGE III and above).

Keywords: Gallbladder, cancer.

* Assistant Professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

** Professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

*** Postgraduate Student, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

المقدمة:

يمتلك سرطان المرارة إنذاراً سيئاً، لأنّ أغلب مرضى سرطان المرارة يحضرون بمرحلة متقدّمة من الداء وقت التشخيص، ومن المحتمل أن يعزى هذا الإنذار السيء إلى التوضّع التشريحي للمرارة من جهة، وغموض وعدم نوعية الأعراض السريرية من جهةٍ أخرى. [1,2,3]

أهمية البحث:

يعتبر سرطان المرارة نادراً، إلا أنه قاتلٌ في أغلب الحالات، [3] لذلك تكمن أهمية البحث في الكشف المبكر عن سرطان المرارة، بسبب وجود زيادة ملحوظة في تواتر الحدوث خلال السنوات الماضية، ولما في ذلك من أهمية بالغة في تحسين الإنذار ومعدلات البقاء.

هدف البحث:

تقويم طرق التشخيص والتدبير المتبعة في مشفى الأسد الجامعي باللاذقية، للوصول إلى أفضل طريقة في التشخيص والتدبير.

عيّنة البحث:

المرضى المقبولين في قسم الجراحة، الذين خضعوا لاستئصال مرارة، والذين تمّ تشخيص سرطان المرارة لديهم بعد الجراحة، سواء الحالات التي كان فيها سرطان المرارة متوقّعاً بشكلٍ كبير قبل أو في أثناء الجراحة، أو تلك التي اكتشفت بمتابعة نتائج التشريح المرضي للمرارة المستأصلة. وقد تمّ تقسيم الدراسة إلى عيّنة استرجاعية من 7 مرضى (بين عامي 1997-2003)، وأخرى استقبالية من 10 مرضى (بين عامي 2003-2007).

وسائل البحث:

- الموجودات السريرية (الأعراض والعلامات).
- الفحوص المخبرية (دموية، كيميائية، واسمات ورمية: AFP, CA19-9, CEA)
- الاستقصاءات المتممة (التصوير بالأموح فوق الصوتية، المقطعي المحوسب للبطن، صورة البطن البسيطة).

المنافشة والنتائج:

خضع حوالي 1138 مريضاً لاستئصال مرارة في مشفانا خلال فترة عشر سنوات (بين عامي 1997-2007).

837 أنثى (73,55%)، و 301 ذكر (26,45%). وجدت الحصيات المرارية عند 899 مريضاً بنسبة قدرها 79%، وجدنا سرطان المرارة في 17 حالة (بنسبة 1,89% من مرضى الحصيات المرارية و 1,49% من الحالات الكلية).

شملت الدراسة 17 مريضاً، 13 أنثى (76,5%) و 4 ذكور (23,5%). العمر الوسطي للإصابة وقت التشخيص 60,8 سنة، ومعدّل إصابة الإناث إلى الذكور 1:3,25. ويبين الجدول رقم (1) توزّع الإصابة حسب الجنس:

الجدول رقم (1) توزّع الإصابة حسب الجنس

النسبة المئوية	عدد المرضى	الجنس
76,5	13	إناث
23,5	4	ذكور
100	17	المجموع

أكثر الأعراض السريرية شيوعاً كان الألم البطني، حيث وجد عند 16 مريضاً (94,11%)، على شكل قولنج صفراوي Biliary Colic أو حسّ ثقل في المراق الأيمن و/ أو الشرسوف، تلاه الغثيان والقيء عند 12 مريضاً (70,59%)، ثم فقد الوزن عند 6 مرضى (35,29%)، في حين وجد اليرقان عند 3 مرضى (17,65%). تمّ جسّ كتلة بطنية عند مريض واحد فقط (5,88%). ويبين الجدول رقم (2) أهمّ الأعراض السريرية:

جدول رقم (2): أهمّ الأعراض السريرية في سرطان المرارة

النسبة المئوية	عدد المرضى	العرض السريري
94,11	16	الألم البطني
70,59	12	الغثيان والقيء
35,29	6	فقد الوزن
17,65	3	اليرقان

لم تظهر الفحوص المخبرية أية فائدة عملية، كما أنّ الواسمات الورمية (CEA, CA19-9, AFP) أجريت عند مرضى الدراسة الاستقبالية (10 مرضى)، فكان CA19-9 مرتفعاً عند مريض واحد فقط (5,88%)، في حين كان الواسمات الأخرى (CEA, AFP) ضمن الحدود الطبيعية.

أجريت صورة البطن البسيطة عند جميع مرضى الدراسة الاستقبالية، وعند ثلاثة من مرضى الدراسة الاسترجاعية، أظهرت الصورة الشعاعية البسيطة وجود مرارة بورسلانية عند مريض واحد، لكنّها لم تكن سرطاناً بعد نتيجة التشريح المرضي، وعند مريض آخر حصة متكلسة بقطر 1,8 سم لكنّها أيضاً لم تكن سرطاناً، فتمّ استبعاد هاتين الحالتين من الدراسة.

ويمكن القول إن الصورة الشعاعية البسيطة للبطن لا تملك أية أهمية في تقويم سرطان المرارة.

خضع جميع مرضى الدراسة للتصوير بالأشعة فوق الصوتية، فحصلنا على نتائج هامة في توقع السرطان عند

تسعة مرضى (من أصل 17 مريضاً)، وتراوحت المعطيات الصدىية بين:

– تسمك في جدار المرارة (عند 5 مرضى).

– سليلات المرارة (وجدت السليلات عند مريضين بأقطار 1,4 سم و 1 سم).

- كتلة في سرير المرارة (عند مريضين).
وبناءً عليه، يمكن القول إنّ حساسية التصوير بالأموح فوق الصوتية تتعدى الـ 50% في توقع سرطان المرارة، وهو يتوافق مع النسب العالمية (45-60%). [4,12,15]
وجدت الحصيات المرارية عند 15 مريضاً (88,24%)، وكانت أقطارها كالاتي:
- أكبر من 2 سم: 8 مرضى (47,06%).
- بين 1-2 سم: 4 مرضى (23,53%).
- أقل من 1 سم: 3 مرضى (17,65%).
ويبين الجدول رقم (3) الترافق مع الحصيات المرارية:

الجدول رقم (3): الترافق مع الحصيات المرارية

وجود الحصيات						عدم وجود الحصيات	
أقل من 1 سم		1-2 سم		أكبر من 2 سم			
النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى
17,65	3	23,53	4	47,06	8	11,76	2

وعليه، يجب توقّع سرطان المرارة عندما يظهر التصوير بالأموح فوق الصوتية وجود: التسمك في جدار المرارة، سليلات المرارة، كتلة في سرير المرارة.

ويمكن القول إنّ خطر سرطان المرارة يزداد بوجود الحصيات المرارية.
كما أنّ خطر السرطان يتناسب طردياً مع قطر الحصيات، فالمرضى مع حصيات أكبر من 2 سم يملكون خطراً يزيد حوالي مرتين عن المرضى مع حصيات بين 1-2 سم، ويزيد حوالي 2,7 مرة عن المرضى مع حصيات أقل من 1 سم.

أما بالنسبة لعمر الحصيات فلم نتمكن من التنبؤ به إلاّ عند مريضين فقط، عرفت لديهم حصيات مرارية لأكثر من ثلاث سنوات.

يملك التصوير المقطعي المحوسب للبطن مصداقية عالية في توقع سرطان المرارة، [4,5] فقد أجري عند خمسة من مرضى الدراسة، بعد إجراء التصوير بالأموح فوق الصوتية، فكانت لدينا معطيات هامة عند جميع هؤلاء المرضى. تراوحت هذه المعطيات بين:

- ثخانة منتشرة في جدار المرارة (ثلاث حالات).
 - كتلة في سرير المرارة، مع غزو كبدي ونقائل للعقد اللمفية الناحية (عند مريض واحد).
 - سليلة مرارية 1,4 سم (مريض واحد).
- وبالتالي فإنّ الموجودات الأكثر أهمية التي تتقاطع بين التصوير بالأموح فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب للبطن هي: ثخانة منتشرة في جدار المرارة، سليلات المرارة، كتلة في سرير المرارة.
علماً أنّ التصوير المقطعي المحوسب يجب أن يجرى في جميع الحالات التي يكون فيها سرطان المرارة متوقّعاً.

جاءت نتائج التشريح المرضي كما يلي:

- السرطانة الغدية: 13 مريضاً (76,47%).
 - السرطانة الحرشفية الغدية: مريضين (11,76%).
 - السرطانة المغزلية: مريض واحد (5,88%).
 - السرطانة الحرشفية: مريض واحد (5,88%).
- يبين الجدول رقم (4) نتائج التشريح المرضي:

الجدول رقم (4): نتائج التشريح المرضي

التشريح المرضي	السرطانة الغدية	السرطانة الحرشفية الغدية	السرطانة المغزلية	السرطانة الحرشفية	المجموع
عدد المرضى	13	2	1	1	17
النسبة المئوية	76,47	11,76	5,88	5,88	100

تم اعتماد نظام Nevin- Moran لتحديد مرحلة السرطان. [5,6] الجدول رقم (5).

الجدول رقم (5): نظام Nevin- Moran لتحديد مرحلة السرطان

مرحلة Stage	موقع الورم Tumor Location
I	السرطان داخل المخاطية
II	غزو المخاطية والعضلية
III	غزو الطبقات الثلاث
IV	الطبقات الثلاث، العقد اللمفية للقناة الكيسية
V	غزو الكبد، النقائل البعيدة

خضع جميع مرضى الدراسة للعمل الجراحي، وقد تم تحديد المرحلة بناءً على معطيات العمل الجراحي. فحصلنا على النتائج التالية:

- المرحلة I: 3 مرضى (17,65%).
- المرحلة II: مريضين (11,76%).
- المرحلة III: 6 مرضى (35,29%).
- المرحلة IV: 4 مرضى (23,53%).
- المرحلة V: مريضين (11,71%).

ويبين الجدول رقم (6): مرحلة السرطان حسب تصنيف Nevin-Moran.

الجدول رقم (6): مرحلة السرطان حسب تصنيف Nevin-Moran

المرحلة	عدد المرضى	النسبة المئوية
المرحلة I	3	17,65
المرحلة II	2	11,76
المرحلة III	6	35,29
المرحلة IV	4	23,53
المرحلة V	2	11,76
المجموع	17	100

وبناءً عليه، فإنَّ القسم الأكبر من المرضى تم تشخيصهم بالمرحلة III من الداء. ويمكن تفسير ذلك بأن المرضى من المرحلة IV, V أرسلوا للعلاج المحافظ من أقسام أخرى دون طلب استشارة جراحية، أو أنهم رفضوا العلاج الجراحي أساساً.

التدبير: خضع جميع مرضى الدراسة للعمل الجراحي، ستة مرضى خضعوا لاستئصال مرارة بسيط (تضمن ربط القناة الكيسية والشريان الكبسي وقصهما، ثم تسليخ المرارة عن مسكنها الكبدي). واحد فقط من هؤلاء المرضى الستة أجري له استئصال مرارة بالتنظير، علماً أن التشخيص أثبت عند هؤلاء المرضى بعد متابعة نتائج التشريح المرضي، إذ لم يكن السرطان متوقعاً عند أيٍّ منهم قبل أو في أثناء الجراحة، وكان ثلاثة منهم بالمرحلة I من الداء، واثنين في المرحلة II، وواحد في المرحلة III.

خضع ستة مرضى لاستئصال مرارة جذري (تضمن استئصال المرارة مع حوالي 2 سم من مسكنها الكبدي). لم يكن السرطان متوقعاً عند أي من هؤلاء المرضى قبل الجراحة، إلا أن المعطيات السريرية أثناء الجراحة كانت تتوافق مع وجود السرطان الذي وجد عند خمسة مرضى، جميعهم بالمرحلة III من الداء. وحالة واحدة لالتهاب مرارة نخري حاد على أرضية مزمنة، فتم استبعاد الحالة الأخيرة من الدراسة.

خضع أربعة مرضى لاستئصال مرارة جذري مع تجريف العقد اللمفية الناحية (عقد سرّة الكبد والرباط العفجي الكبدي). كان السرطان متوقعاً عند مريضين منهم، حيث أظهرت الدراسة بالمقطع الجمدي وجود الخبثاء. وعند مريضين كانت المعطيات السريرية في أثناء الجراحة تشير بقوة لوجود السرطان الذي أثبت لاحقاً بالدراسة النسيجية.

تم العدول عن العمل الجراحي بعد الفتح عند مريضين، لعدم قابلية الورم للاستئصال، وأثبتت الخزعات المأخوذة من الكتلة الورمية وجود السرطان، حيث أرسل هؤلاء المرضى للعلاج المحافظ (الشعاعي والكيماوي). [7,8,9]

ويبين الجدول رقم (7) التقنية الجراحية المستخدمة.

الجدول رقم (7): التقنية العلاجية المستخدمة

العلاج	عدد المرضى	النسبة المئوية
--------	------------	----------------

35,29	6	استئصال مرارة بسيط
29,41	5	استئصال مرارة جذري
23,53	4	استئصال مرارة جذري + تجريف
11,76	2	علاج محافظ

مقارنة النتائج مع الدراسات العالمية:

تمت مقارنة دراستنا مع الدراسات العالمية المشابهة وهي:

- دراسة أميركية أجريت في Howard Hospital [10].
- دراسة إسبانية أجريت في Belen Hospital [11].
- دراسة نيجيرية أجريت في Namdi Hospital [12].

يبين الجدول رقم (8) مقارنة بين دراستنا وأهم الدراسات العالمية المشابهة.

الجدول رقم (8): المقارنة مع الدراسات العالمية

دراسة نيجيرية Namdi Hospital	دراسة إسبانية Belen Hospital	دراسة أميركية Howard Hospital	دراستنا
توزع الإصابة حسب الجنس	توزع الإصابة حسب الجنس	توزع الإصابة حسب الجنس	توزع الإصابة حسب الجنس
إناث: ذكور 1 : 2,5	إناث: ذكور 1 : 2,6	إناث: ذكور 1 : 3,6	إناث: ذكور 1 : 3,25
العمر الوسطي وقت التشخيص	العمر الوسطي وقت التشخيص	العمر الوسطي وقت التشخيص	العمر الوسطي وقت التشخيص
55 سنة	59 سنة	70,6 سنة	60,8 سنة
الترافق مع الحصيات المرارية	الترافق مع الحصيات المرارية	الترافق مع الحصيات المرارية	الترافق مع الحصيات المرارية
86%	95%	94%	88,24%
نتائج التشريح المرضي	نتائج التشريح المرضي	نتائج التشريح المرضي	نتائج التشريح المرضي
السرطانة الغدية 79,5%	السرطانة الغدية 80%	السرطانة الغدية 87%	السرطانة الغدية 76,47%
المرحلة حسب Nevin-Moran	المرحلة حسب Nevin-Moran	المرحلة حسب Nevin-Moran	المرحلة حسب Nevin-Moran
المرحلة IV 54%	المرحلة IV 40%	المرحلة IV 61%	المرحلة III 35,29%

بدراسة الجدول يتبين أنّ دراستنا تتناسب مع الدراسات العالمية بالنسبة للجنس والعمر الوسطي، مع ملاحظة أنّ العمر الوسطي في دراسة Howard بلغ السبعين ويفارق أكثر من 10 سنوات عن بقية الدراسات. أمّا بالنسبة لترافقه

مع الحصيات المرارية فقد بلغ في دراستنا 88,24% وهو يتناسب مع الدراسات الأخرى، مما يدلّ بشكل كبير على العلاقة الوثيقة بين السرطان المراري والحصيات المرارية. نتائج التشريح المرضي متوافقة في جميع الدراسات وتشكّل السرطانة الغدية أغلبية الحالات، أما بالنسبة لمرحلة السرطان فكانت أكثر الحالات في دراستنا بنسبة 35,29% في المرحلة الثالثة، بينما في بقية الدراسات العالمية فكانت أكثر الحالات في المرحلة الرابعة، وقد يفسّر ذلك كون معظم الحالات المشخّصة في دراستنا اكتشفت بعد نتائج التشريح المرضي على المراتب المستأصلة، لكن في الدراسات العالمية فعلى الأغلب أن تكون الجراحة قد تمّت في معظم الحالات على أساس وجود سرطان مرارة. [13,14]

الخلاصة:

- يعتبر الألم البطني المتوسّع في المراق الأيمن و/ أو الشرسوف، أكثر الأعراض السريرية تواجداً في سرطان المرارة. يمتلك التصوير بالأموح فوق الصوتية حساسية تتعدى الـ50% في توقع سرطان المرارة.
- إنّ التسمك في جدار المرارة، سليلات المرارة، والكتلة في سرير المرارة هي المعطيات الأكثر أهميّة التي تتقاطع بين التصوير بالأموح فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب للبطن في توقّع سرطان المرارة.
- تعتبر السرطانة الغدية أكثر الأشكال التشريحية المرضية شيوعاً، وإنّ معظم مرضى سرطان المرارة يراجعون بمرحلة متقدّمة من الداء (المرحلة III أو أكثر).

الاستنتاجات:

- يجب إجراء التصوير المقطعي المحوسب المعزّز بحقن المادة الظليلة عند المرضى ذوي الخطورة العالية لتطوّر السرطانة المرارية (حصيات مرارية أكبر من 2 سم قطراً، سليلات). [15]
- استئصال المرارة المحصّاة عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن خمسين سنة حتى لو كانت غير عرضية، وخصوصاً عند جهل عمر هذه الحصيات، أو على الأقل متابعة دورية لهؤلاء المرضى عند رفضهم العمل الجراحي بالتصوير بالأموح فوق الصوتية. [16]
- عند توقّع سرطان المرارة، يجب إرسال خزعة للدراسة بالمقطع الجمدي في أثناء الجراحة، لإثبات التشخيص، بحيث يتمكّن الجراح من تعديل العمل الجراحي إذا لزم الأمر.
- يجب العدول عن استئصال المرارة بالتنظير إذا كان سرطان المرارة متوقّعاً، وتحويل العمل الجراحي إلى الفتح التقليدي، مما يتيح للجراح تعديل العمل الجراحي، وإجراء الجراحة في مرحلة واحدة إذا كان ذلك ممكناً.

المراجع:

1. MAINGOT, R. *Abdominal Surgery*, 10th edition, ACC, USA, 2003, 2150.

2. PIEHLER, JM.; CRICHLLOW, R.W. *Primary carcinoma of the gallbladder*. Surg Gynecol Obstet, USA, 2001, 147-929.
3. SERRA, I.; CALVO, A.; BAEZ, S.; YAMAMOTO, M. *Risk factors for gallbladder cancer*. China, 1996, 78-1515.
4. MIQUEL, J.F.; COVARRUBIAS, C.; VILLAROEL, L. et al. *Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilean Hispanics, Amerindians, and Maoris*. Gastroenterology, 1998; 115-937.
5. DIEHL, A.K. *Epidemiology of gallbladder cancer: A synthesis of recent data*. J Natl Cancer Inst 1980, 65-1209.
6. WISTUBA, I.I.; GAZDAR, A.F. *Gallbladder cancer: lessons from a rare tumour*. Nat Rev Cancer, 2004, 4-695.
7. STROM, B.L.; SOLOWAY, R.D.; RIOS-DALENZ, J.L.; RODRIGUEZ-MARTINEZ, H.A. *Risk factors for gallbladder cancer*. London, 1995, 76-1747.
8. HAMRICK, R.E. JR; LINER, F.J; HASTINGS, P.R.; COHN, I. JR. *Primary carcinoma of the gallbladder*. Ann Surg, England, 1982, 195-270.
9. SCOTT, T.E.; CARROLL, M.; COGLIANO, F.D.; SMITH, B.F. *A case-control assessment of risk factors for gallbladder carcinoma*. Dig Dis Sci, 1999; 44-1619.
10. KODAMA, M.; KODAMA, T. *Epidemiological peculiarities of cancers of the gallbladder and larynx that distinguish them from other human neoplasias*. Anticancer Res, 1994, 14-2205.
11. PARASKEVOPOULOS, J.A.; DENNISON, A.R.; ROSS, B.; JOHNSON, A.G. *Primary carcinoma of the gallbladder: a 10-year experience*. Ann R Coll Surg England, 1992, 74-222.
12. ZATONSKI, W.A.; LOWENFELS, A.B.; BOYLE, P.; MAISONNEUVE, P. *Epidemiologic aspects of gallbladder cancer: a case-control study of the search Program of the International Agency for Research on Cancer*. J Natl Cancer Inst, 1997, 89-1132.
13. MISRA, S.; CHATURVEDI, A.; MISRA, N.C.; SHARMA, I.D. *Carcinoma of the gallbladder*. Lancet Oncol, 2003, 4-167.
14. NATH, G.; SINGH, H.; SHUKLA, V.K. *Chronic typhoid carriage and carcinoma of the gallbladder*. Eur J Cancer Prev, 1997, 6-557.
15. WISTUBA, I.I.; SUGIO, K.; HUNG, J. *Allele-specific mutations involved in the pathogenesis of endemic gallbladder carcinoma in Chile*. Cancer Res, 1995, 55-2511.
16. ALBORES-SAAVEDRA, J.; HENSEN, D.E. *Tumors of gallbladder and extrahepatic bile ducts*. Fascicle 23, 3rd edition, Armed Forces Institute Pathology, Washington, DC, 2000, 60-123.