

שאת פפילרית-אבוביתית תוך-אפיתלית בכיס המרה (Intra Cholecystic Papillary-tubular Neoplasm - ICPN) - פתולוגיה "חדשה"?

תקציר:

האפיון הקליני והפתולוגי של שאתות תוך אפיתליות בכיס המרה דל יחסית בהשוואה לזה הקיים בשאתות דומות במערכת הפנקארטו-ביליארית. בהתאם, ניכרים בלבול ושונות במינוחים העוסקים בגידולים אלו. עד לאחרונה, נגעים טרום ממאירים של כיס המרה סווגו כאדנומות, לרוב מיקרוסקופיות, שנחשבו לטבות (benign) וחסרות משמעות קלינית ולשאתות פפילריות שהוגדרו כתת סוג של אדנוקרצינומה פפילרית של כיס המרה. בניסיון ליצור מינוח אחיד, הוצע לפני מספר שנים המושג Intracholecystic papillary-tubular neoplasm (ICPN) הכולל גידולים תוך-אפיתליים מתבלטים (אקזופיטיים) של כיס מרה הגדולים מ־1 ס"מ. מחקרים המנתחים רטרוספקטיבית שאתות מסוג זה הצביעו על דמיון רב לגידולים התוך-אפיתליים המאופיינים היטב במערכת הבלבל-דרכי-המרה כדוגמת IPMN של הבלבל ו-IPNB של דרכי המרה. בדומה, הודגם הרצף 'אדנומה-קרצינומה' בהתפתחות שאתות פולשניים באיברים התואמים. במאמר זה נציג מקרי ICPN שנותחו לאחרונה המדגימים היטב את הפתולוגיה בשלבים שונים של הרצף 'אדנומה-קרצינומה'.

גילי הלפטק¹
ויקטוריה דובינר²
עמיר דגן¹
מיכאל נוימן¹
פתחיה רייסמן¹
מנחם בן חיים¹

¹המחלקה לכירורגיה, מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים
²המחלקה לפתולוגיה, מרכז רפואי שערי צדק, ירושלים

מילות מפתח: כיס מרה; אדנומה; קרצינומה; תוך-אפיתלי; ICPN.
:KEY WORDS Gallbladder; Adenoma; Carcinoma; Intra-epithelial; ICPN

הקדמה

טרם ממאירה דומה באמפולה על שם ואטר הנקראת IAPN (intra-ampullary papillary-tubular neoplasm) [17,11]. רצף דומה של שאתות תוך אפיתליות קיים גם בכיס מרה, אך הן מאופיינות פחות בהשוואה לאלה שלבלבל ובדרכי המרה. הדבר בא לביטוי בשמות השונים בספרות הכירורגית והפתולוגית, כולל papillary, pyloric gland adenoma, biliary adenoma, tubulopapillary adenoma, adenoma ונוספים [1, 7]. ראוי לציין כי המינוחים השונים התבססו בחלקם על מאפייני הגדילה (אבובית לעומת פפילרי), בחלקם על מקור התאים בשאת (cell lineage) וחלקם על דרגת השינויים הדיספלסטיים. לנוכח כך קיים קושי במינוח ובסיווג השאתות, בעיקר עקב החפיפה בין המרכיבים השונים באותה שאת. הסיווג העדכני האחרון של ה-WHO בשנת 2010 מנסה לגשר על פערים אלו על ידי יצירה של שתי קבוצות גנריות – "אדנומה" לעומת "intracystic papillary neoplasm", אולם טרם הוגדרו מאפיינים פתולוגיים ייחודיים לכל אחת מהקבוצות. לדוגמה, מידת יצירת הפילות הדרושה להבדלה בין נאופלזיה פפילרית לאדנומה או מידת הדיספלזיה בדרגה הגבוהה הנכללת עדיין בקבוצת ה"אדנומה". "אדנומה" היא המונח הנפוץ ביותר בספרות לתיאור שאתות טרום ממאירות של כיס מרה. בסקירת שלוש הסדרות הגדולות ביותר המתארות אדנומות של כיס מרה, נמצא כי השאתות שנכללו היו בגודל ממוצע של 8 מ"מ ואף קטנות

שאתות תוך-אפיתליות במערכת הבלבל ודרכי המרה המסווגות כ-Intraductal papillary neoplasms (IPNs) מדגימות את הרצף "אדנומה-קרצינומה" אך שונות מבחינה פתולוגית, אימונופנוטיפית ומולקולרית מנגעים טרום ממאירים שטוחים שאינם יוצרים גוש שאתי (flat intra-epithelial neoplasm) באיברים התואמים [1-7]. בנוסף, שאתות אלו שונות גם מהשאתות הפולשניות השכיחות באיברים אלה, למרות שלעיתים הן מוגדרות באופן דומה ביוצרן גוש ממאיר [2, 5]. שאתות תוך אפיתליות של הבלבל, המסווגות כ-IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasms), הן המוכרות והמאופיינות ביותר עד כה [2]. לאחרונה זוהה גם תת סוג של שאתות אלו שאינן רירי (מוצינוטי) שהוגדר על ידי ארגון הבריאות העולמי, ה-WHO, בשם (intraductal) ITPN, בחקר IPMN של הבלבל [8, 2]. (tubulopapillary neoplasms) המרה שכונו בעבר "Biliary IPMN" [10, 9]. מאחר ששאתות אלו מתאפיינות פחות ביצירת ריר (מוציין), שונה המינוח הנקוט כיום על ידי ה-WHO ל-IPNB (intraductal papillary neoplasms of the bile ducts) וכולל שאתות במערכת המרה בתוך הכבד ומחוצה לו [1]. לאחרונה תוארה והוגדרה שאת

ו-ITPN), ועל כן ראוי שיוכללו בקבוצה מקבילה אחת – גורם הגודל ≤ 1 ס"מ נבחר משום שהוא משמש באופן תדיר כירורגים רבים כהוריה לכריתת כיס מרה וכן שימש בהגדרות ארגון הבריאות העולמי, WHO-2010, לסיווג שאתות תוך-אפיתליות במערכת הבלב-דרכי המרה [2]. במאמר זה מובאות שלוש פרשות חולי ICPN בחולים שעברו כריתת כיס המרה המדגימים שלבים שונים על רצף 'אדנומה-קרצינומה', החל מ-ICPN עם דיספלזיה בדרגה נמוכה, המשך ב-ICPN עם דיספלזיה בדרגה גבוהה ועד אדנקרצינומה של כיס מרה על רקע של ICPN עם דיספלזיה בדרגה גבוהה.

מפרשות החולים

- גבר בן 45 שנים, ללא תלונות, פנה עקב ממצא אקראי של "פוליפ" בכיס מרה בסקירת על שמע של הבטן במסגרת בירור יתר לחץ דם שניוני. בבדיקת טומוגרפיה מחשבית הודגם נגע תת-וסקולרי בגודל 2×3.2 ס"מ המתבלט מהדופן לתוך חלל כיס המרה.
 - גבר בן 50 שנים התלונן על כאבי בטן, ונמצאה והפרעה קלה בתפקודי הכבד. בסקירת על שמע של הבטן הודגם "פוליפ" גדול בכיס המרה ובבדיקת טומוגרפיה מחשבית (CT) של הבטן הודגם נגע בכיס מרה העובר האדרה (תמונה 1). בסקירת על שמע אנדוסקופית הודגם היטב "פוליפ" היפרוסקולרי בגודל 3.2×1.5 ס"מ בחלל כיס המרה (תמונה 2).
- שני המטופלים עברו כריתת כיס מרה פשוטה בגישה זעיר-פולשנית. הממצאים המאקרוסקופיים כללו פוליפ על גבעול המתפתח מדופן כיס מרה ואינו פורץ מחוץ לו (תמונה 3). בבדיקות חתך קפוא לא נמצא סרטן פולשני והשוליים הניתוחיים היו חופשיים ללא צורך בהרחבת הכריתה. המהלך הנתון ניתוחי היה תקין. בבדיקה פתולוגית לאחר קיבוע נמצא ICPN עם דיספלזיה בדרגה נמוכה בחולה הראשון ו-ICPN עם דיספלזיה בדרגה גבוהה בחולה השני. לא הייתה

יותר עד 1 מ"מ [12-14]. לכאורה, השימוש הנפוץ והשרירותי במונח זה יוצר רושם כי אדנומות הן לרוב נגעים טבים. בחינה מדוקדקת של הספרות מלמדת כי אדנומות בגודל מעל 1 ס"מ קשורות בשיעור לא מבוטל בקרצינומה פולשנית [7, 15]. מנגד, נגעים פפילריים תוך-אפיתליים של כיס מרה לא נכללו בסקירת נגעים טרום ממאירים בשל הקשר לקרצינומה פולשנית, ועל כן נכללו בסל אחד עם קרצינומה "רגילה" של כיס המרה (תת-סוג פנקראטו-בילארי) כתת סוג של אדנקרצינומה פפילרית.

לנוכח השונות בהגדרת נגעים אלו והנדירות היחסית שלהם, קיים קושי לקבוע את שכיחותם האמיתית ואת המאפיינים הקליניים-פתולוגיים שלהם ואף חשוב מכך, את המתאם שלהם עם קרצינומה פולשנית וההתנהגות הביולוגית שלהם. בשנת 2012 חקרו Adsay וחב' [16] מאפיינים קליניים ופתולוגיים ב-123 שאתות תוך-אפיתליות בגודל מעל 1 ס"מ של כיס מרה, כולל שאתות אדנומטוטיות ופפילריות. החוקרים מיינו וסיווגו את השאתות לפי אמות המידה המקובלות עבור שאתות טרום ממאירות באיברים אחרים של המערכת הבלב-דרכי המרה [16]. החוקרים הראו כי מחצית מהחולים הסתמנו עם כאבי בטן עליונה ומחציתם אובחנו באקראי בבדיקות הדימות. הפתולוגיה העיקרית הייתה פפילרית ובשיעורים נמוכים יותר אבוביתית-פפילרית או אבוביתית (טובולרית). מקור התאים היה במרה (ביליארי) ב-50% מהשאתות ובשאר החולים גסטרי, אינטסטינלי או אונקוציטי. בשאר החולים, נמצא במחצית, קשר לקרצינומה פולשנית, לרוב מתת סוג לבלב-דרכי מרה. גורמים שנמצאו קשורים לפולשנות היו דרגת הדיספלזיה, מקור התאים (דרכי המרה לעומת קיבה) ויצירת פפילות. החוקרים הסיקו כי שאתות תוך אפיתליות של כיס המרה דומות במידה רבה לשאתות המקבילות בלבב ובדרכי המרה (IPNB, IPNM)

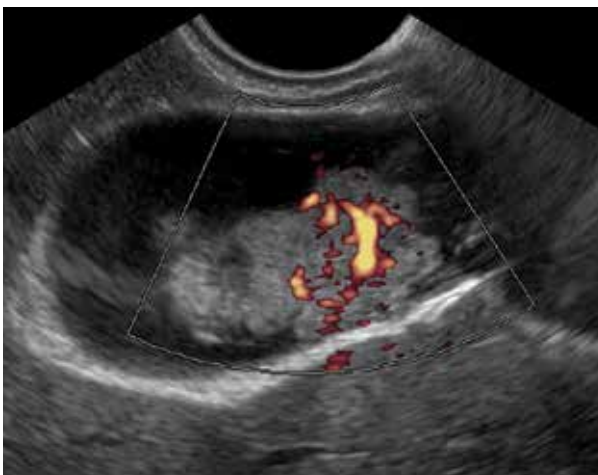
תמונה 1:

חתך קורונלי בטומוגרפיה מחשבית (CT) של הבטן שמדגים ממצא פוליפואידי (מוסמן בחץ) בתוך כיס מרה העובר האדרה



תמונה 2:

בדיקת סונר אנדוסקופי הכוללת דופלר ומדגימה פוליפ היפרוסקולרי הבולט מדופן כיס מרה



וחודרת לרקמת חיבור פרי-מוסקולרית של כיס המרה ללא חדירה לרקמת הכבד. ברקע נמצא ICPCN עם דיספלזיה בדרגה גבוהה. כמו כן נמצאו גרורות בקשריות הלימפה האזוריות (תמונה 4).

דיון

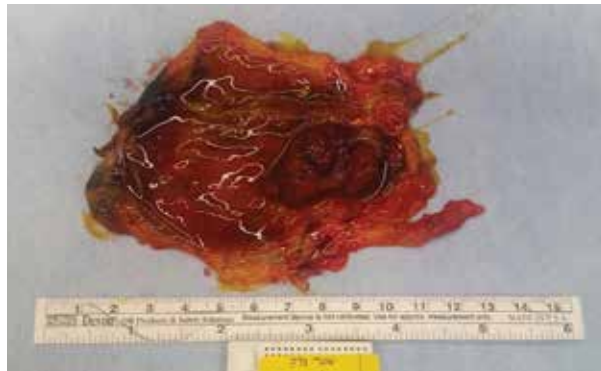
שאתות תוך-אפיתליות במערכת הלב-לברי-דרכי המרה מוכרים היטב וידועים כגורם סיכון להתפתחות סרטן פולשני [2,1]. הראשונים שתוארו ועל כן גם המאופיינים ביותר עד כה הם אלו של הלב-לברי, IPMN [2]. בהמשך דווח על שאתות דומות במערכת דרכי המרה המוגדרות היום כ-IPNB ובשנים האחרונות תוארו נגעים דומים גם בכיס המרה [17,10,9,7,1]. עד לאחרונה לא הייתה קיימת הגדרה אחידה לשאתות אלו, עובדה שהקשתה על האיפיון קליני, הפתולוגי והביולוגי של שאתות אלו.

ICPCN הוא מושג פתולוגי חדש ומשמש להגדרת נגעים תוך אפיתליים בכיס מרה, הגדולים מ-1 ס"מ, באופן דומה להגדרות המקובלות בשאתות תוך-אפיתליות אחרות במערכת הפנקראטו-ביליארית. גם כאן מודגם היטב הרצף 'אדנומה-קרצינומה' בהתפתחות קרצינומה בכיס המרה [16]. ICPCN היא שאת נדירה של כיס מרה המזוהה בפחות מ-0.5% מתכשירי כריתת כיס מרה. יחד עם זאת, במחצית מהחולים קיים מרכיב פולשני כבר בעת קביעת האבחנה [16]. בסקירת סדרות המתארות קרצינומה פולשנית בכיס מרה הודגם קשר בין ICPCN וקרצינומה פולשנית בכ-6% מהחולים. בקרב 50% מהחולים, השאת הממאירה נמצאה קשורה לנוכחות שינויים תוך-אפיתליים שטוחים (דיספלזיה) [18].

ניתוח ב-ICPCN אינו שונה מהטיפול בפתולוגיות אחרות של כיס מרה, כשלא קיים חשד קדם ניתוחי לפולשנות (לפי הסתמנות קלינית, בדיקות דימות או פתולוגיה) ניתן לבצע כריתת כיס מרה פשוטה ובדיקת חתך קפוא של הנגע. בחולים עם קרצינומה פולשנית או שוליים נגועים בדיספלזיה יש להרחיב את שולי הכריתה לקבלת שוליים חופשיים משאת. מאידך, כשקיים חשד קדם-ניתוחי לפולשנות, יש להתייחס למקרה כאל קרצינומה של כיס מרה ולבצע מראש כריתה נרחבת של כיס מרה לשוליים חופשיים.

תמונה 3:

צילום מקרוסקופי של תכשיר כיס מרה פתוח (מקרה 1). ניתן לראות מבנה פוליפואידי המתבלט לחלל הכיס שקוטרו כ-4 ס"מ



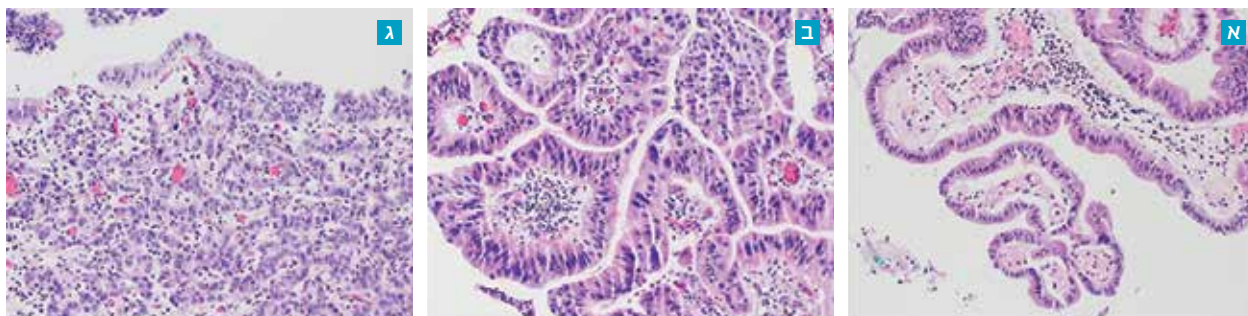
עדות לקרצינומה פולשנית או מעורבות קשריות לימפה בשני המקרים והשוליים הניתוחיים היו תקינים וללא עדות לדיספלזיה.

3. אישה בת 67 שנים, ללא תלונות אשר בבדיקות דימות שגרתיות נמצא עיבוי דופן כיס מרה וקשריות לימפה אזוריות מוגדלות. בביופסיה מונחית סקירת על שמע אנדוסקופית מקשרית על פני עורק הכבד ממצא של אדנוקרצינומה ממקור לב-לברי-דרכי מרה. באבחנה של קרצינומה של כיס מרה טופלה בכימותרפיה במתכונת מקדימה ולנוכח תגובה ניכרת לטיפול בדימות מעקב, עברה החולה כריתה נרחבת של כיס מרה וכריתת קשריות לימפה אזוריות. בניתוח נמצא עיבוי ניכר של דופן כיס מרה ללא חדירה לכבד וקשריות לימפה מוגדלות ונוקשות בליגמנט כבד-תריסריון. לא הודגמו גרורות בכבד או על פני הצפק. בבדיקת חתך קפוא של צבר קשריות לימפה מפני עורק הכבד המשותף ושל הכרסת (צליאק) נמצאה קרצינומה בדרגת התמיינות נמוכה. המהלך הבתר ניתוחי היה תקין.

בבדיקה פתולוגית לאחר קיבוע נמצאה אדנוקרצינומה בדרגת התמיינות נמוכה בפונדוס ובגוף כיס המרה בגודל של עד 4.5 ס"מ המערבת את כל עובי הדופן של הכיס

תמונה 4:

ICPCN. צילום מיקרוסקופי (פרשת חולה 3). ניתן לראות את רצף השינויים 'אדנומה-קרצינומה': דיספלזיה בדרגה נמוכה (א'), דיספלזיה בדרגה גבוהה (ב') וקרצינומה חודרנית (ג'), הגדלה מקורית 10x



צורב? מגרד? יבש? איירוניק

הקלה על היובש בעיניים

השפעה מיידית ולאורך זמן!

ללא חומר משמר

סגירה הרמטית

בקבוקון יומי

שימוש רב פעמי

גודל טיפה אחיד

פיה חלקה למניעת פציעות



להשיג בכל קופות החולים,
פארמים ובתי מרקחת פרטיים!

הבקבוקון
האופטימאלי



1-800-800-678 | www.eyeronic.co.il

לסיכום

ICPN היא שאת תוך אפיתלית נדירה של כיס המרה. הגדרתן של שאות אלו וסיווגן כפתולוגיה נפרדת, כמו גם ההתייחסות הקלינית אליהן, התפתחה בשנים האחרונות האחרונות כתוצאה מהתהליך הדומה בשאתות תוך אפיתליות המתוארות במערכת הבלב-דרכי המרה. ●

מחבר מכותב: גילי הלפטק

המחלקה לכירורגיה כללית, מרכז רפואי שערי צדק
רחוב בייט 21, ירושלים 2013019
טלפון: 02-6555569
דוא"ל: gilihalftec@gmail.com

הפרוגנוזה של הלוקים בקרצינומה של כיס מרה על רקע ICPN טובה באופן משמעותי מזו של הלוקים בקרצינומה פולשנית ללא רקע של ICPN. בשאתות ICPN ללא מרכיב פולשני עומדת ההישרדות לחמש שנים על כ-90%, אך בנוכחות מרכיב פולשני עומדת ההישרדות התואמת על כ-60% וטובה לאין שיעור בהשוואה לתוצאות בקרצינומות פולשניות ללא קשר ל-ICPN, גם בהתאמה לשלב הקליני-פתולוגי של השאת [16, 18].

במאמר זה הצגנו שלוש פרשות חולי ICPN המייצגים שלבים שונים ברצף 'אדנומה-קרצינומה' בכיס המרה. שניים מהמקרים נמצאו בפוליפים של כיס המרה עם דרגת דיספזיה נמוכה גבוהה ללא מרכיב פולשני ומקרה אחד נמצא ברקע של קרצינומה פולשנית של כיס המרה.

ביבליוגרפיה

- Albores-Saavedra J, Adsay NV, Crawford JM & al, Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. World Health Organization Classification of Tumors of Digestive System. 4th ed Lyon: IARC Press; 2010:266-274.
- Adsay N, Fukushima N, Fukayama M & al, Intraductal neoplasms of the pancreas. World Health Organization Classification of Tumors of Digestive System, Vol. 2010 Lyon IARC Press: 304-313.
- Bedenne L, Faivre J, Boutron MC & al, Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer*, 1992;69:883-888.
- Chen CD, Yen MF, Wang WM & al, A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. *Br J Cancer*, 2003;88:1866-1873.
- Adsay NV, Conlon KC, Zee SY & al, Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer*, 2002;94:62-77.
- Goldin RD & Roa JC, Gallbladder cancer: a morphological and molecular update. *Histopathology*, 2009;55:218-229.
- Lee SH, Lee DS, You IY & al, Histopathologic analysis of adenoma and adenoma-related lesions of the gallbladder. *Korean J Gastroenterol*, 2010;55:119-126.
- Klimstra DS, Adsay NV, Odze RD & al, Tumors of the pancreas and ampulla vater. *Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*, Vol. 2009 Philadelphia Elsevier:909-960.
- Abraham SC, Lee JH, Hruban RH & al, Molecular and immunohistochemical analysis of intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. *Hum Pathol*, 2003;34:902-910.
- Abraham SC, Lee JH, Boitnott JK & al, Microsatellite instability in intraductal papillary neoplasms of the biliary tract. *Mod Pathol*, 2002;15:1309-1317.
- Ohike N, Kim GE, Tajiri T & al, Intra-ampullary papillary-Tubular Neoplasm (IAPN): characterization of tumoral intraepithelial neoplasia occurring within the ampulla: a clinicopathologic analysis of 82 cases. *Am J Surg Pathol*, 2010;34:1731-1748.
- Nagata S, Ajioka Y, Nishikura K & al, Co-expression of gastric and biliary phenotype in pyloric-gland type adenoma of the gallbladder: immunohistochemical analysis of mucin profile and CD10. *Oncol Rep*, 2007;17:721-729.
- Roa I, de Aretxabala X, Araya JC & al, Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol*, 2006;93:615-623.
- Wani Y, Notohara K & Fujisawa M, Aberrant expression of an "intestinal marker" Cdx2 in pyloric gland adenoma of the gallbladder. *Virchows Arch*, 2008;453:521-527.
- Roa I, de Aretxabala X, Morgan R & al, Clinicopathological features of gallbladder polyps and adenomas. *Rev Med Chil*, 2004;132:673-679.
- Adsay V, Jang KT, Roa JC, Dursun N & al, Intracholecystic papillary-tubular neoplasms (ICPN) of the gallbladder (neoplastic polyps, adenomas, and papillary neoplasms that are ≥ 1.0 cm): clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 123 cases. *Am J Surg Pathol*, 2012;36:1279-301.
- Shibahara H, Tamada S, Goto M & al, Pathologic features of mucin-producing bile duct tumors: two histopathologic categories as counterparts of pancreatic intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*, 2004;28:327-338.
- Albores-Saavedra J, Papillary carcinomas of the gallbladder: analysis of non invasive and invasive types. *Arch Pathol Lab Med*, 2005;129:905-909.



ספסמלגין

גם אנטיספסמודי, גם אנלגטי

ספסמלגין יעיל ביותר לטיפול ב:

- כאבים ספסטיים
- כאבים או עוויתות במערכת העיכול
- RENAL COLIC
- BILIARY COLIC

יתרונות ספסמלגין:

- פעולה מהירה
- יעילות גבוהה בהפחתת כאבים
- פעולה סינרגטית: שילוב שני מרכיבים אנטיספסמודים עם שני מרכיבים אנלגטיים

הרכב: CODEINE PHOSPHATE 10mg • ATROPINE SULPHATE 0.4mg • PARACETAMOL 150mg • PAPAVERINE HCl 80mg
אין להשתמש בילדים מתחת לגיל 12 שנים