

## Bolesti žučnog mjehura

### *Gallbladder Diseases*

**Milorad Opačić**

Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatičeva 12

**Sažetak** U ovom su izlaganju izneseni epidemiologija, kliničko značenje, dijagnostički testovi i terapijski pristup bolesnicima s bolestima žučnog mjehura. Posebna je pažnja posvećena dijagnostičkim postupcima i terapijskim opcijama u bolesnika sa simptomatskim kamencima žučnog mjehura, kolecistitisom, polipima i karcinomom žučnog mjehura.

**Ključne riječi:** žučni mjehur, kolecitijaza, kolecistitis, polipi žučnog mjehura, karcinom žučnog mjehura

**Summary** This topic review summarizes epidemiology, the clinical significance, diagnostic tests and therapeutic approach in patients with diseases of the gallbladder. Special attention is given to the diagnostic procedures and treatment options for patients with symptomatic gallstones, cholecystitis, gallbladder polyps and gallbladder carcinoma.

**Key words:** gallbladder, cholelithiasis, cholecystitis, gallbladder polyps, gallbladder carcinoma

## *Žučni kamenci*

### **Kolecitijaza**

Žučni su kamenci jedna od najčešćih bolesti digestivnog sustava, važan uzrok morbiditeta i velikih zdravstvenih troškova. U protekla se dva desetljeća skupilo mnogo novih informacija o epidemiologiji i faktorima rizika od nastanka žučnih kamenaca. Ultrasonografija je u tome odigrala važnu ulogu kao brza, neinvazivna i pouzdana metoda u evaluaciji velikog broja ispitanika.

### **Epidemiologija, faktori rizika i protektivni faktori**

Velike epidemiološke studije na europskoj i američkoj populaciji pokazale su da prevalencija žučnih kamenaca značajno varira ovisno o etničkom podrijetlu ispitivane populacije. Općenito uzev, učestalost je kolecitijaze veća u bijelaca Sj. Amerike i zapadne Europe, ljudi hispanskog podrijetla i američkih Indijanaca. Manja se učestalost nalazi u bijelaca u istočnoj Europi, Afroamerikanaca i Japanaca.

Naši susjedi Talijani proveli su veliku epidemiološku studiju na 33000 osoba starih od 30 do 69 godina u deset talijanskih regija. Žučni kamenci nađeni su u 18,8% žena i 9,5% muškaraca (1), a taj je broj sukladan epidemiološkoj procjeni za Europu i obje Amerike.

Životna je dob najveći faktor rizika od nastanka žučnih kamenaca. U djece su izuzetno rijetki, osim u hemolitičkim bolestima. Četrdeset je godina granična dob nakon koje naglo raste broj kolecistektomija zbog kolecitijaze.

Učestalost žučnih kamenaca veća je u žena svih dobnih skupina u odnosu na muškarce, a posebno je izražena u dobi od 30 do 40 godina (3 prema 1). Razlog su gotovo sigurno trudnoće i spolni steroidni hormoni. Prema studiji Valdicesa i sur. prevalencija raste od 1,3% kod nulipara na 12,2% u multipara (2).

Spolni hormoni uzrokuju različite promjene u bilijarnom sustavu koje u konačnici rezultiraju hipersaturacijom žuči kolesterolom i usporenim motilitetom žučnog mjehura, što promovira stvaranje kamenaca. Oralni kontraceptivi i nadomjesna terapija estrogenima također su udruženi s većom učestalošću žučnih kamenaca.

Genetski faktori također imaju važnu ulogu, što dijelom potvrđuje i različita učestalost u raznim etničkim skupinama. Žučni se kamenci javljaju dvostruko češće unutar obitelji u rođaka u prvom koljenu, osobito u žena.

Debljina je jasno utvrđen rizični faktor nastanka kolesterolskih kamenaca u mlađim životnim skupinama, više u žena, posebno ako su ekstremno pretili.

Naglo mršavljenje također donosi rizik od nastanka žučnih kamenaca, a mehanizam nije potpuno razjašnjen. U osoba s asimptomatskom kolecitijazom naglo mršavljenje može

rezultirati pojavom simptoma. Studije s primjenom ursodeoksiholne kiseline kod osoba koje su naglo smršavjele pokazale su dobar preventivni učinak.

Način na koji šećerna bolest povećava sklonost pojavi žučnih kamenaca nije potpuno razjašnjen: moguće je da su ključni faktori hipertrigliceridemija i autonomna neuropatija koja dovodi do staze žuči.

Ciroza je važan faktor rizika od nastanka žučnih kamenaca, posebno u bolesnika sa stadijem B i C po Childu i u bolesnika s visokim indeksom tjelesne mase. Razlozi su višestruki: reducirana jetrena sinteza i transport žučnih soli i nekonjugiranog bilirubina, visoka razina estrogena i slaba kontraktilnost žučnog mjehura nakon obroka.

Staza žuči nastaje u okolnostima poput prolongirana gladovanja, dugotrajne parenteralne prehrane, lezije ledne moždine. Iz žuči u žučnome mjehuru resorbira se voda, dolazi do hipersaturacije kolesterolom, što vjerojatno potiče formiranje kamenaca. Somatostatin je potentni inhibitor pražnjenja žučnog mjehura, pa se konkrementi često nalaze u bolesnika sa somatostatinomom ili onih dugotrajno liječenih oktreotidom, sintetskim analogom somatostatina.

Dva lijeka, klofibrat i ceftriakson, potiču stvaranje žučnih kamenaca. Klofibrat i drugi fibrati reduciraju sekreciju žuči inhibicijom enzima važnog u sintezi žučnih soli (3), a ceftriakson u velikoj koncentraciji stvara komplekse s kalcijem i precipitira se u žuči (4).

Epidemiološke su studije pokazale da povećana tjelesna aktivnost smanjuje rizik od nastanka žučnih kamenaca (5), dok je prevalencija žučnih kamenaca u Crohnoj bolesti povećana (6).

Najčešće spominjani protektivni i, čini se, djelotvorni čimbenici u prevenciji nastanka žučnih kamenaca jesu vitamin C (dokazano samo u žena) (7), crna kava (8), biljni proteini te mononezasićene i polinezasićene masti u prehrani (9, 10).

### **Vrste žučnih kamenaca**

Kolesterolski kamenci su najčešći (80%), a pigmentni kamenci znatno rjeđi (20%). Zanimljivo je zastupljenost kamenaca građenih od kalcijeva karbonata, fosfatnih i kalcijevih soli te masnih kiselina dugih lanaca. Kolesterolski kamenci su rijetko građeni samo od kolesterola i tada su obično solitarni. Miješani su kamenci najčešće multipli i sadržavaju oko 70% kolesterola.

U našim krajevima od pigmentnih kamenaca srećemo one crne koji se sastoje od bakra, kalcija i mucin glikoproteina. Smeđi, orijentalni tip pigmentnih kamenaca posljedica je bakterijske infekcije bilijarnog sustava, građeni su od kalcijeva bilirubinata i kalcijevih soli masnih kiselina.

### **Pristup pacijentu u kojeg su žučni kamenci slučajno otkriveni**

Podaci iz dvije velike epidemiološke studije: talijanske Sirmione (M.I.C.O.L. – Multicenter Italian Study on Epi-

demiology of Cholelithiasis) (1) i američke (NHANES III – National Health and Nutrition Examination Survey) (11) govore u prilog činjenici da će asimptomatski, slučajno otkriveni žučni kamenci takvi i ostati. U onih u kojih se simptomi jave velika je vjerojatnost da će se javiti u obliku bilijarnih kolika, a ne u obliku neke komplikacije.

Nema prospektivnih kliničkih studija o terapiji asimptomatske kolelitijaze, no analiza rezultata temeljenih na kliničkoj procjeni nije pokazala nikakvu prednost kolecistektomije u asimptomatskoj kolelitijazi (12). Stoga kolecistektomija u asimptomatskoj kolelitijazi nije opravdana, osim kod pacijenata s višim rizikom od karcinoma žučnog mjehura, ili u onih u kojih se kolecistektomija može učiniti "usput" pri nekoj drugoj abdominalnoj operaciji.

Usprkos anegdotalnomu stavu da se u dijabetičara s kolelitijazom može javiti gangrenozni kolecistitis, cijena i rizik od kolecistektomije u asimptomatskih dijabetičara ne opravdavaju preventivnu kolecistektomiju, za razliku od dijabetičara sa simptomatskom kolelitijazom gdje je učestalost recidiva tegoba i komplikacija značajna (13).

U bolesnika s asimptomatskom kolelitijazom i koledohalnim cistama, Carolijevom bolešću, anomalnom drenažom pankreatičnog voda u koledohus, adenomima žučnog mjehura i porculanskim žučnim mjehurima, indicirana je kolecistektomija zbog većeg rizika od razvoja karcinoma žučnog mjehura.

### **Pristup pacijentu sa simptomatskom kolelitijazom**

Glavni je simptom bilijarna kolika, umjerena do izrazita bol pod desnim rebrenim lukom koja se širi u leđa i desno rame, često praćena mučninom. Unatoč svom imenu, bol je obično trajna, a ne u obliku kolika, može trajati i nekoliko sati i česta je nakon konzumacije masne hrane.

Nerijetko je ozbiljan problem razlučiti jesu li u pacijenta s recentno otkrivenim žučnim kamencima subjektivne tegobe uzrokovane njima ili se radi o simptomima neke druge bolesti. Distinkcija je važna jer su žučni kamenci, kao i simptomi iz gornjeg dijela digestivnog sustava nevezani za kamence u populaciji vrlo česti. I dok je kolecistektomija kurativni postupak u onih sa simptomima vezanim za žučne kamence, ostale izlaže nepotrebnom operacijskom riziku i ne rješava osnovnu bolest koja uzrokuje simptome.

Stav u pacijenata sa žučnim kamencima i bez simptoma je jasan: ne treba ih kirurški liječiti. Oni s dokazanim žučnim kamencima i tipičnim tegobama trebaju biti kirurški liječeni.

Ostaje problem kako liječiti pacijente s tipičnim tegobama, ali bez dokazanih kamenaca i one s atipičnim tegobama i dokazanim žučnim kamencima.

U brojnim su studijama evaluirani abdominalni simptomi i njihova povezanost sa žučnim kamencima. Dobiveni podaci govore da ni jedan klinički simptom ili njihova kombinacija sa sigurnošću ne predviđa nestanak simptoma nakon kolecistektomije. Nestanak simptoma je najvjerojatniji u pacijenata s bilijarnim kolikama, dok je to manje vjerojatno

za nespecifične simptome kao što su dispepsija, nadutost i podrigivanje (14, 15).

Stoga pacijenti s nespecifičnim simptomima moraju biti dodatno evaluirani. Ako pretrage ne upućuju na neki drugi problem, kolecistektomija jest opcija, no moramo biti svjesni vjerojatnosti da će simptomi u značajnog broja pacijenata biti prisutni i nakon kolecistektomije.

U pacijenata s tipičnim tegobama, a bez dokazanih kamenaca opravdano je učiniti opetovane kontrole transabdominalnim ultrazvukom i endosonografiju kojom je moguće dokazati mikrolitijazu žučnog mjehura i koledoholitijazu s visokim stupnjem pouzdanosti.

## Akutni kolecistitis

Akutni je kolecistitis praćen bolima u desnome gornjem kvadrantu abdomena, vrućicom i leukocitozom uzrokovanom upalom žučnog mjehura vezanom za prisutnost žučnih kamenaca.

Akalkulozni kolecistitis ima istu kliničku sliku, ali nije udružen sa žučnim kamencima, javlja se u kritično bolesnih i udružen je s visokim mortalitetom.

Kronični kolecistitis je termin koji najčešće rabe patolozi za opis kroničnog upalnog zbivanja u stijenci žučnog mjehura koja se vidi na patohistološkom pregledu. Upalne su promjene udružene sa žučnim kamencima i misli se da su posljedica mehaničke iritacije ili rekurentnih ataka akutnog kolecistitisa koje u konačnici dovode do fibroze i zadebljanja stijenke žučnog mjehura. Promjene u stijenci mjehura ne koreliraju s kliničkim simptomima, a nema ni dokaza da kronični kolecistitis povećava morbiditet u budućnosti. Time je i kliničko značenje kroničnog kolecistitisa upitno.

Razvoj akutnog kolecistitisa nije moguće objasniti samo opstrukcijom cističnog voda, jer eksperimentalno podvezivanje ne izaziva i upalu. No, eksperimentalne studije pokazuju da opstrukcija udružena s iritansom može izazvati upalnu reakciju. Lizolecitin, derivat lecitina koji je inače normalan sastojak žuči, dokazan je u žučnome mjehuru bolesnika s akutnim kolecistitisom i mogući je iritans koji pokreće upalnu reakciju (16). Za nastavak su odgovorni prostaglandinski medijatori upalne reakcije. Infekcija žuči u bilijarnom sustavu vjerojatno ima ulogu u akutnom kolecistitisu, no nemaju svi pacijenti inficiranu žuč (17). Glavni izolirani uzročnici su *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Klebsiella* i *Enterobacter*.

Histološke promjene žučnog mjehura u akutnome kolecistitisu idu od umjerenog edema i akutne upale pa sve do nekroze i gangrene.

Dugotrajno impaktirani kamenac u cističnome vodu može uzrokovati distenziju žučnog mjehura koji je ispunjen bezbojnom tekućinom (*hidrops žučnog mjehura*). Neulazak žuči i resorpcija bilirubina iz lumena žučnog mjehura razlog je zašto je tekućina u mjehuru bezbojna.

I bez liječenja simptomi kolecistitisa mogu se smiriti nakon desetak dana, ali se, s druge strane, i komplikacije javljaju

u visokom postotku: gangrena žučnog mjehura (do 20% bolesnika) i posljedična perforacija (oko 2% bolesnika). *Gangrenozni je kolecistitis* češći u dijabetičara, starijih osoba i onih koji nisu liječeni. Perforacija je najčešće lokalizirana, s razvojem perikolecistitičnog apscesa, dok je generalizirani peritonitis rijedak.

*Kolecistoenterička fistula* obično nastaje perforacijom žučnog mjehura u duodenum ili jejunum kao posljedica dekubitalne nekroze koju izaziva konkretno pritiskom na stijenku.

Prolazak kamenca kroz kolecistoenteričku fistulu može izazvati opstruktivski ileus, obično na razini valvulae Bauhini.

*Emfizematozni kolecistitis* uzrokovan je sekundarnom infekcijom žučnog mjehura anaerobima (*Clostridium welchii*), ali i drugim uzročnicima (*E. coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* i *Klebsiella*). Ta komplikacija češća je u starijih osoba i dijabetičara.

## Simptomi, klinički nalaz i dijagnostički postupci u kolelitijazi i kolecistitisu

Pacijenti s bilijarnom kolikom dobra su općeg stanja, s visceralnom boli pod desnim rebrenim lukom, no s obzirom na to da nema inflamacije, Murphyjev je znak negativan.

U akutnom kolecistitisu bol je prolongirana i jaka, sa širenjem u rame ili leđa, nerijetko praćena mučninom, povraćanjem i anoreksijom te povišenom tjelesnom temperaturom. Pacijent je prostriran, febrilan, tahikardan, s izrazitom osjetljivošću trbuha na palpaciju i najčešće pozitivnim Murphyjevim znakom.

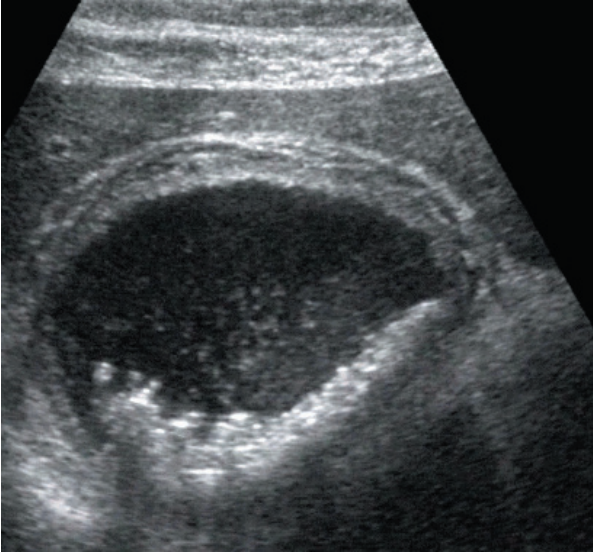
U fazi bilijarne kolike laboratorijski su nalazi obično uredni. U akutnome kolecistitisu raste broj leukocita sa "skretanjem ulijevo" – povećava se broj nesegmentiranih leukocita. Porast bilirubina i alkalne fosfataze nije uobičajen u akutnome kolecistitisu jer je bilijarna opstrukcija ograničena samo na žučni mjehur.

Ultrasonografija je najkorisnija neinvazivna metoda u dijagnostici kolelitijaze, sa senzitivnošću od 84% i specifičnošću od 99% (slika 1). I u iskusnih izvođača pretrage UZ nije visoko osjetljiv za određivanje broja i veličine konkremenata u žučnome mjehuru. To posebno vrijedi za sitne konkreme promjera 1 ili 2 mm, koji kada su prisutni u velikom broju, mogu izgledati kao jedan veliki konkretno. Kamenci moraju biti razlučeni od polipa žučnog mjehura koji nerijetko imaju jednaku ultrazvučnu sliku, ali pri okretanju pacijenta nisu pomični.

Metaanalizom se ultrazvuk u dijagnostici akutnog kolecistitisa (zadebljanje stijenke više od 4 mm, znak dvostruke stijenke i sonografski Murphyjev znak) pokazao senzitivnim u 88% i specifičnim u 80% slučajeva (18).

Nativna snimka abdomena je u dijagnostici od male koristi: samo desetak posto kamenaca u svom sadržaju ima dosta kalcija da bi se taj nalaz prikazao na rendgenu.

Peroralna kolecistografija se danas rijetko izvodi jer je manje osjetljiva i manje specifična od ultrazvučne pretrage.



Slika 1. Akutni kolecistitis. Zamijetiti zadebljanje žučnog mjehura te brojne hipereogene fokuse u lumenu žučnog mjehura – konkremente i mikrolite

Još se povremeno rabi u pacijenata u kojih nije moguće učiniti kvalitetan ultrazvučni pregled (ekstremno pretili), za potvrdu adenomiomatoze žučnog mjehura i u pacijenata koji su kandidati za disoluciju konkremenata ursodeoksikolnom kiselinom. Metoda nema mjesta u dijagnostici kolecistitisa.

Osjetljivost je kompjutorizirane tomografije u prikazu žučnih kamenaca malena jer ih je većina izodenzna sa žuči i stoga nisu vidljivi na CT-u. Metoda je korisna u pacijenata u kojih je planirana kemijska disolucija, jer je moguće prikazati eventualne kalcifikacije u kamencima, što isključuje dobar terapijski uspjeh.

CT je nepotreban u akutnome kolecistitisu, iako lako može pokazati zadebljanje stijenke i tekućinu oko žučnog mjehura uzrokovanu perikolecistisom. Od koristi je kod sumnje na komplikacije akutnog kolecistitisa (emfizematozni kolecistitis ili perforacija žučnog mjehura).

Kolescintigrafija (HIDA) nema uloge u dijagnostici kamenaca, ali je vrlo korisna metoda kojom je moguće isključiti ili potvrditi akutni kolecistitis u bolesnika s bilijarnom kolikom. U toj se tehnici rabi iminodiacetična kiselina obilježena tehnicijem koja se injicira intravenski i potom se nakon selektivne apsorpcije od strane hepatocita izlučuje u žuči. Ako je cistični vod prohodan, doći će do scintigrafskog prikaza žučnog mjehura. Ako ne dolazi do prikaza cističnog voda, test je pozitivan jer je cistični vod neprohodan, obično zbog edema u akutnome kolecistitisu ili zbog uglavljenog kamenca. Kolescintigrafija ima senzitivnost od 97%, a specifičnost 90% (18).

MR kolangiografija pokazala se superiornom u odnosu na UZ u otkrivanju kamenaca u cističnome vodu (senzitivnost 100% prema 14%), ali je bila manje osjetljiva u otkrivanju zadebljanja stijenke žučnog mjehura (osjetljivost 69% prema 96%) (19), no uloga MR kolangiografije se u dijagnostici akutnog kolecistitisa smatra metodom koja se rabi samo u kliničkim studijama.

U konačnici se dijagnoza akutnog kolecistitisa obično postavi na temelju kombinacije fizikalnog nalaza, laboratorijskih testova i slikovnih tehnika.

### Liječenje akutnog kolecistitisa

Većina bolesnika treba biti liječena u bolnici. Mnogi dolaze nakon što su više dana bolesni, pa će najprije trebati poduzeti suportivne mjere: rehidraciju, korekciju elektrolitnog dizbalansa i analgeziju.

Akutni je kolecistitis primarno upalni proces, a bakterijska je infekcija sekundarna, kao posljedica opstrukcije cističnog voda i staze žuči. U studiji na gotovo pet stotina bolesnika pozitivna kultura žuči nađena je u 22% bolesnika sa simptomatskim žučnim kamencima i 46% bolesnika s akutnim kolecistitisom (17). Iako nije sasvim jasno je li antibiotska terapija nužna u liječenju nekompliciranog kolecistitisa, većina ih hospitaliziranih bolesnika ipak dobiva.

Empirijska je terapija usmjerena na mikroorganizme koji su najčešći uzročnici. Najčešće propisivani cefalosporini druge generacije ne pokrivaju *Enterococcus*, pa prednost treba dati kombinaciji ampicilina i gentamicina. Gentamicinom su pokriveni gram-negativni organizmi, a važna je i sinergija gentamicina s ampicilinom kod *Enterococcus*. Ako se iz kulture žuči ili hemokulture izolira bakterija, antibiotsku terapiju treba modificirati da se pokriju izolati.

Rutinska terapija anaeroba nije indicirana.

Vrijeme definitivnoga terapijskog postupka – kolecistektomije ovisi o težini simptoma i kirurškog rizika za bolesnika. U teškim slučajevima kada se sumnja na gangrenu ili perforaciju, ili pacijent pokazuje znakove pogoršanja na suportivnoj terapiji, indicirana je hitna kirurška intervencija. Prema rezultatima metaanalize 12 kontroliranih kliničkih studija, rana je kolecistektomija (odmah nakon prijma pa do nekoliko dana nakon prijma u bolnicu) terapijski postupak izbora (20).

Bolesnike s visokim rizikom (teže kardiopulmonalne bolesti) treba prethodno stabilizirati i po potrebi intervenirati perkutanom drenažom žučnog mjehura uz primjenu antibiotika (21). Nakon regresije upale moguće je učiniti kolecistektomiju, ili ako je kirurški rizik izrazito visok, kroz isti kateter učiniti disoluciju žučnih kamenaca.

Mortalitet kod kolecistektomije iznosi oko 3%: u mladih i inače zdravih pacijenata je 1%, a doseže i 10% u bolesnika s komplikacijama i u onih s visokim rizikom.

Neka istraživanja upućuju na mogućnost prevencije progresije bilijarne kolike u akutni kolecistitis primjenom nesteroidnih antireumatika (22). Nesteroidnim se antireumaticima postiže dobra analgezija i povoljno utječe na tijek bolesti, vjerojatno djelovanjem na prostaglandine čija se uloga smatra ključnom u nastanku akutne upale.

### Kolesteroloza i polipi žučnog mjehura

Većina polipoidnih tvorbi žučnog mjehura nađe se slučajno na ultrazvučnom pregledu ili nakon kolecistektomije. Većina ih je hiperplastična ili se radi o depozitima lipida (kolesterolo-



loza), dok je najmanji broj neoplazmi. Ultrazvuk nije dovoljno specifičan u razlučivanju i ne može razlučiti karcinom žučnog mjehura i adenomatozne polipe s malignim potencijalom od benignih lezija.

Polipoidne tvorbe žučnog mjehura nalaze se u 1,5 do 4,5% pacijenata pregledanih ultrazvukom.

*Kolesteroloza i kolesterolski polipi* su najčešće neneoplastične tvorbe žučnog mjehura. U sluznici se žučnog mjehura nakupljaju trigliceridi, prethodnici kolesterola i kolesterolski esteri, što im daje specifičnu žutu boju. U oko dvije trećine slučajeva lipidi se nakupljaju u obliku nodula promjera do 1 milimetar, a u trećini se radi o većim polipoidnim formacijama. Rijetko se polipoidne formacije mogu otkinuti od stijenke i uzrokovati simptome i komplikacije koje inače uzrokuju žučni kamenci. U kirurškim studijama prevalencija kolesteroloze varira od 9 do 26%. Ultrazvučne studije nisu našle nikakve povezanosti kolesteroloze i kolelitijaze, a kolesteroloza je podjednako zastupljena u oba spola.

*Adenomiomatoza* je rjeđa od kolesteroloze, a oba se entiteta zajednički nazivaju hiperplastične kolecistoze, da bi se razlikovali od upalnih stanja.

Adenomiomatoza je karakterizirana hiperplazijom sluznice žučnog mjehura, zadebljanjem mišićnog sloja i intramuralnim divertikulima, i unatoč imenu ne uključuje nikakve adenomatozne promjene epitela žučnog mjehura. Češća je u žena, a nalazi se u oko 1% kolecistektomija.

Promjene mogu biti difuzne, segmentalne (anularne) ili lokalizirane u fundusu žučnog mjehura, a na ultrazvuku se najčešće prezentiraju u obliku polipoidnih tvorbi.

Inflamatorni su polipi najrjeđi i na ultrazvuku su najčešće promjera 5 do 10 mm, rijetko veći, sesilni ili na peteljci.

*Adenomi* su vrlo rijetki, s incidencijom oko 0,4% u kolecistektomiranih. Histološka klasifikacija odgovara onoj intestinalnih polipa. Učestalost progresije adenoma u adenokarcinom nije poznata, a rizik je vezan za njihovu veličinu. U japanskoj multicentričnoj studiji nađena je 6%-tna učestalost karcinoma u adenomima manjim od 1 cm, dok je učestalost karcinoma bila 37% u tvorbama veličine od 1 do 2 cm (23).

Ostale benigne lezije žučnog mjehura kao fibromi, lipomi i leiomiomi ekstremno su rijetke.

## Klinički nalaz i dijagnostika polipa žučnog mjehura

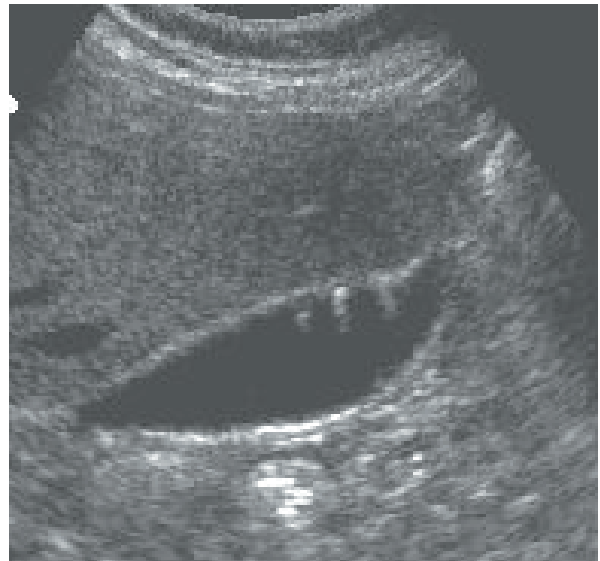
Većina polipa žučnog mjehura slučajan je nalaz, dok se mali broj prezentira slikom bilijarne kolike (kolesterolski polip koji je otpao ili polip koji je prolabirao u Hartmannov džep). Malo je vjerojatno da polipi žučnog mjehura, kolesteroloza i adenomiomatoza mogu biti odgovorni za simptome dispepsije, iako su ih neka istraživanja povezala, uz pretpostavku da su dispeptične tegobe posljedica težeg i slabijeg pražnjenja žučnog mjehura.

Slikovne su tehnike znatno unaprijedile dijagnostiku polipa žučnog mjehura, no nijedna od njih ne omogućuje sigurno razlikovanje tipa, histologije ili prisutnosti maligniteta.

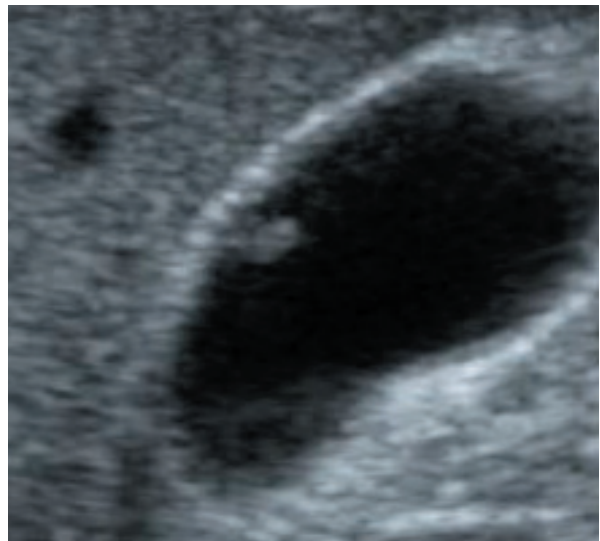
Ultrazvučnim se pregledom polipi prikazuju kao pojedinačni ili multipli hiperehogeni fokusi koji su za razliku od kame-naca nepomični i ne uzrokuju pojavu posteriorne "sjene". Najvažniji prediktivni faktor za procjenu maligniteta je veličina polipa, kako je već spomenuto. Polipi veličine od 1 do 2 cm moraju se smatrati potencijalno malignima, dok su oni veći od 2 cm gotovo uvijek maligni.

Kolesterolski su polipi gotovo uvijek multiple, homogene tvorbe, hiperehogene od parenhima jetre (slika 2). Difuzna kolesteroloza nema tipičnu ultrazvučnu sliku.

Adenomi su također homogeni, ali su obično izoehogeni s jetrenim parenhimom (slika 3).



Slika 2. Kolesteroloza žučnog mjehura. Uz stijenkiju žučnog mjehura sitni hiperehogeni fokusi.



Slika 3. Adenom žučnog mjehura. Fokus promjera 5 mm, izoehogen s parenhimom jetre, bez posteriorne "sjene".

Kod adenomiomatoze ultrazvuk može pokazati nespecifično fokalno zadebljanje stijenke žučnog mjehura.

Oralna kolecistografija je u dijagnostici polipa izgubila važnost. Kompjutorizirana tomografija ne donosi velikih prednosti u dijagnostici benignih tvorbi u odnosu na ultrazvuk. Nova CT tehnika, virtualna endoskopija, primijenjena je i na žučni mjehur, i pokazala se jednako senzitivnom u otkrivanju polipa žučnog mjehura kao i ultrazvuk (24).

Endoskopski ultrazvuk ima određene prednosti u dijagnostici polipa jer je transgastrični prikaz žučnog mjehura neusporedivo kvalitetniji u odnosu na transabdominalni ultrazvuk. U jednoj od studija EUZ je točno predvidio histološki nalaz u 97% operiranih bolesnika, u odnosu na 76% točnosti postignute transabdominalnim ultrazvukom (25).

## Liječenje kolesteroloze i polipa žučnog mjehura

Pacijenti koji imaju polipe žučnog mjehura i kolelitijazu ili polipe i primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) trebaju biti kolecistektomirani bez obzira na veličinu polipa, jer su kamenci rizični faktor za karcinom žučnog mjehura u pacijenata s polipima, bez obzira na njihovu veličinu, a polipi su nerijetko maligni u bolesnika s PSC-om (26, 27).

U ostalih se pacijenata odluka o kolecistektomiji donosi u odnosu na veličinu polipa. Polipi veličine 5 do 10 mm trebaju biti praćeni u intervalima od dva puta po tri mjeseca, pa ako se ne povećavaju, u intervalima od 6 mjeseci i potom jednu godinu. Značajnija promjena veličine nalaže kolecistektomiju. Lezije od 10 do 20 mm potencijalno su maligne (incidencija karcinoma od 25% do 77%), ali i kod karcinoma ograničenost tumora je dobra. Kod lezija od 18 do 20 mm malignitet je gotovo neupitan. Indicirana je kolecistektomija s disekcijom limfnih čvorova i parcijalnom resekcijom jetre u području lože žučnog mjehura (28).

## Karcinom žučnog mjehura

Karcinom žučnog mjehura relativno je rijetka maligna bolest vrlo loše prognoze. Incidencija bolesti je u svijetu vrlo varijabilna, s višom učestalošću u Južnoj Americi, posebno Čileu i Boliviji. U tom je području visoka prevalencija žučnih kamenaca i/ili salmonelne infekcije, rizičnih faktora u nastanku karcinoma žučnog mjehura. Incidencija bolesti općenito je veća u bijelaca nego u crnaca, raste sa životnom dobi, a u žena je češća dva do šest puta (29).

## Faktori rizika i patogeneza karcinoma žučnog mjehura

Žučni su kamenci prisutni u 70% do 90% bolesnika, no incidencija karcinoma žučnog mjehura u bolesnika s kolelitijazom iznosi svega 0,1 do 3%. Rizik je to veći što su konkrementi veći (iznad 3 cm) i što je kolelitijaza duže prisutna (više od 40 godina).

Porculanski žučni mjehur, rijetka manifestacija kroničnog kolecistitisa s odlaganjem kalcija u stijenku žučnog mjehura i gotovo u pravilu pridruženom kolelitijazom faktor je rizika od razvoja karcinoma žučnog mjehura (incidencija od 12,5% do 60%).

Veći polipi žučnog mjehura s velikom vjerojatnošću sadržavaju žarišta invazivnog karcinoma, o čemu je prije bilo riječi.

Kronična salmonelna infekcija nezavisan je faktor rizika od pojave karcinoma žučnog mjehura, a rizik se povećava ako je infekcija udružena s kolelitijazom.

Kongenitalne bilijarne ciste udružene su s povećanim rizikom od karcinoma, posebno kolangiokarcinoma.

Kod kongenitalnih abnormalnosti pankreatikobilijarnog spoja veća je učestalost karcinoma žučnog mjehura, pa se u tim okolnostima savjetuje profilaktička kolecistektomija.

Lijekovi poput metildope, oralnih kontraceptiva i izonijazida dovode se u vezu s pojavom karcinoma žučnog mjehura, a povećan se profesionalni rizik spominje u radnika u naftnoj, papirnoj, kemijskoj i tekstilnoj industriji, rudara izloženih radonu te radnika u proizvodnji cipela i vlakana od celuloznog acetata.

U patogenezi bolesti, pretpostavlja se, dva su ključna mehanizma: kronična iritacija sluznice žučnog mjehura koja nakon niza godina rezultira malignom transformacijom, ili iritacija koja djeluje kao promotor karcinogeneze u genski predisponiranih. Drugi je mehanizam prisutan kod kongenitalnih abnormalnosti pankreatikobilijarnog spoja, jer su čak dokazane histološke i molekularne razlike u odnosu na karcinom žučnog mjehura u kolelitijazi (30).

Slično kao i u drugim adenokarcinomima probavnog trakta, adenokarcinom žučnog mjehura progredira od displazije, preko karcinoma *in situ* do invazivnog karcinoma.

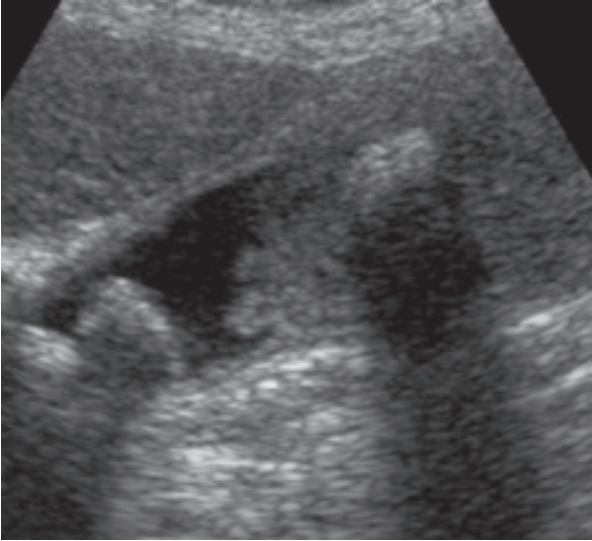
## Klinički simptomi, dijagnostika i procjena uznapredovalosti karcinoma žučnog mjehura

Simptomi su nedovoljno specifični, u ranoj fazi odsutni, a kasnije često imitiraju one kod simptomatske kolelitijaze ili kolecistitisa. To je i razlog da se na tu bolest često ne pomišlja prije kirurškog zahvata. U uznapredovaloj fazi javljaju se boli, anoreksija, povraćanje, ikterus, gubitak na tjelesnoj težini.

Laboratorijski su testovi nespecifični. Onkomarkeri, CEA i CA 19-9 često su povišeni, no nisu od velike dijagnostičke koristi zbog nedovoljne specifičnosti i senzitivnosti.

Pouzdanost transabdominalnog ultrazvuka u dijagnostici i procjeni uznapredovalosti karcinoma žučnog mjehura je ograničena: u jednoj studiji pouzdanost je bila samo 38%, a senzitivnost u otkrivanju jetrene infiltracije i nodalnih metastaza 50% (31) (slika 4).

Endoskopski je ultrazvuk znatno pouzdaniji u dijagnostici i procjeni uznapredovalosti bolesti: senzitivnost je 92%, a specifičnost 88% (32). Pouzdanost dodatno povećava



*Slika 4. Karcinom žučnog mjehura. Veći dio lumena žučnog mjehura ispunjen organskom masom, nejasan prikaz stijenke žučnog mjehura, a u masu uklopljen jedan od konkrementa u žučnome mjehuru.*

moгуćnost citološke analize aspirirane žuči, pa EUZ treba primijeniti kad god je dostupan.

CT omogućuje dobru procjenu jetrene invazije i udaljenih metastaza, no nije od značajne koristi u diferencijaciji benignih od malignih lezija.

Dinamička magnetska rezonancija i magnetska kolangiopankreatografija mogu pomoći u razlikovanju benignih i malignih lezija žučnog mjehura, posebno u procjeni invazije hepatoduodenalnog ligamenta, portalne vene i limfnih čvorova (33).

Histološki se u većini slučajeva radi o adenokarcinomu, premda se rijetko nalaze i drugi histološki tipovi. Papilarni karcinom ima najbolju prognozu. U procjeni uznapredovalosti bolesti rabi se TNM-klasifikacija.

## Liječenje

Kirurško je liječenje jedino potencijalno kurabilno, no samo je 10 do 30% bolesnika pogodno za resekciju. Petogodišnje preživljenje iznosi oko 12%, no u tome je presudna uznapredovalost bolesti. Rezultati su bolji posljednjih godina, što se pripisuje agresivnijemu kirurškom pristupu i adjuvantnoj kemoterapiji. S obzirom na to da se značajan broj karcinoma žučnog mjehura dijagnosticira tek nakon kolecistektomije koja je najčešće laparoskop-ska, kod reeksploracije se savjetuje odstranjivanje mjesta prijašnjih laparoskopskih otvora, zbog opisanih recidiva bolesti na tim mjestima.

U većini se slučajeva izvodi radikalna (proširena) kolecistektomija što podrazumijeva i odstranjenje najmanje 2 cm lože žučnog mjehura (obično segmente IVb I V) te disekciju limfnih čvorova iz hepatoduodenalnog ligamenta, područja glave gušterače i celijačnog trunkusa.

Bolesnici s lokalno uznapredovalom, neresektibilnom bolesti kandidati su za kemoterapiju, a kirurško smanjivanje tumorske mase u inoperabilnih nije indicirano.

Korist adjuvantne kemoterapije ili radioterapije nakon resekcije karcinoma žučnog mjehura nije provjerena randomiziranim studijama. Iako više retrospektivnih analiza upućuje na korist od intraoperativne ili postoperativne radioterapije s kemoterapijom ili bez nje (uglavnom 5-FU), teško je iz tih malih serija bolesnika procijeniti kolika je korist takvog terapijskog postupka.

Iako nekoliko citostatika ima dokazanu umjerenu djelotvornost u karcinomu žučnog mjehura, nema optimalnog protokola koji bi bio definiran randomiziranim kliničkim studijama za inoperabilne bolesnike. Gemcitabin u kombinaciji s još jednim od citostatika (bilo cisplatinom, 5-FU-om moduliranim leukovorinom ili kapecitabinom) razuman je izbor za bolesnika koji dobro podnosi kemoterapiju.

Palijativne mjere podrazumijevaju analgeziju te palijativno kirurško liječenje, da se izbjegne bilijarna ili crijevna opstrukcija. Životni vijek inoperabilnih bolesnika rijetko prelazi šest mjeseci od postavljanja dijagnoze.

## Literatura

1. ATTILI AF, CARULL N, RODA E i sur. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalence data of the multicenter Italian study on cholelithiasis (M.I.C.O.L). *Am J Epidemiol* 1995;141:158-65.
2. VALDICESO V, COVARRUBIASA C, SIEGEL F. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and natural course of gallstones diagnosed in early puerperium. *Hepatology* 1993;17:1-4.
3. STAHLBERG D, REIHNER E, RUDLING M i sur. Influence of bezafibrate on hepatic cholesterol metabolism in gallstone patients: reduced activity of cholesterol 7-alpha-hydroxylase. *Hepatology* 1995;21:1025-30.
4. SHIFFMAN ML, KEITH FB, MOORE EW. Pathogenesis of ceftriaxone-associated biliary sludge: In vitro studies of calcium-ceftriaxone binding and solubility. *Gastroenterology* 1990;99:1772-8.
5. LEITZMANN MF, RIMM EB, WILLET WC i sur. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med* 1999;341:777-84.
6. FRAQUELLI M, LOSCO A, VISENTIN S, CESANA BM, POMETTA R, COLLI A, CONTE D. Gallstone disease and related risk factors in patients with Crohn disease: analysis of 330 consecutive cases. *Arch Intern Med* 2001;161:2201-4.
7. SIMON JA, HUDES ES. Serum ascorbic acid and gallbladder disease prevalence among US adults: the Third National Health and Examination Survey (NHANES III). *Arch Intern Med* 2000;160:931-6.
8. LEITZMANN MF, WILLET WC, RIMM EB i sur. A prospective study of coffee consumption and the risk of symptomatic gallstone disease in men. *JAMA* 1999;281:2106-12.
9. TSAI CJ, LEITZMANN MF, WILLETT WC, GIOVANNUCCI EL. Dietary protein and the risk of cholecystectomy in a cohort of US women; the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:11-18.
10. TSAI CJ, LEITZMANN MF, WILLETT WC, GIOVANNUCCI EL. The effect of long-term intake of cis unsaturated fats on the risk of gallstone disease in men: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2004;141:514-22.
11. EVERHART JE, KHARE M, MILL M, MAURER KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology* 1999;117:632-8.
12. RANSOHOFF DF, GRACIE WA, WOLFENSEN LB, NEUHAUSER D. Prophylactic cholecystectomy or expectant management for silent gallstones. *Ann Intern Med* 1983; 99:199-203.
13. DEL FAVERO G, CAROLI A, MEGGIATO T i sur. Natural history of gallstones in non-insulin dependent diabetes mellitus. A prospective 5-year follow-up. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1704-7.
14. ZAKKO SF, GUTTERMUTH MC, JAMALI SH i sur. A population study of gallstone composition, symptoms, and outcomes after cholecystectomy (abstract). *Gastroenterology* 1999; 116:A43.
15. WEINERT CR, ARNETT D, JACOBS D JR, KANE RL. Relationship between persistence of abdominal symptoms and successful outcome after cholecystectomy. *Arch Intern Med* 2000; 160:989-92.
16. KAMINSKI DL. Arachidonic acid metabolites in hepatobiliary physiology and disease. *Gastroenterology* 1989; 97:781-4.
17. CSENDES A, BURDILES P, MALUENDA F i sur. Simultaneous bacteriologic assessment of bile from gallbladder and common bile duct in control subjects and patients with gallstones and common duct stones. *Arch Surg* 1996; 131:389-93.
18. SHEA JA, BERLIN JA, ESCARCE JJ i sur. Revised estimates of diagnostic test sensitivity and specificity in suspected biliary tract disease. *Arch Intern Med* 1994; 154:2573-7.
19. PARK MS, YU JS, KIM YH i sur. Acute cholecystitis: Comparison of MR cholangiography and US. *Radiology* 1998; 209:781-4.
20. PAPI C, D'AMBROSIO L, CAPURSO L. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:147-50.
21. BYRNE MF, SUHOCKI P, MITCHELL RM i sur. Percutaneous cholecystostomy in patients with acute cholecystitis: experience of 45 patients at a US referral center. *J Am Coll Surg* 2003; 197:206-9.
22. AKRIVIADIS EA, HATZIGAVRIEL M, KAPNIAS D i sur. Treatment of biliary colic with diclofenac: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997; 113:225-29.
23. TSUCHIYA K, UCHIMURA M. [Collective review of 503 cases of small polypoid lesions of the gallbladder. Size distribution in various diseases and that of depth of carcinomatous invasion]. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1986; 83:2086-90.
24. LOU MW, HU WD, FAN Y i sur. CT biliary cystoscopy of gallbladder polyps. *World J Gastroenterol* 2004; 10:1204-7.
25. SUGIYAMA M, ATOMI Y, YAMATO T. Endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of polypoid gallbladder lesions: Analysis in surgical and follow up series. *Gut* 2000; 46:250-5.
26. TERZI C, SOKMEN S, SECKIN S i sur. Polypoid lesions of the gallbladder: Report of 100 cases with special reference to operative indications. *Surgery* 2000; 127:622-7.
27. BUCKLES DC, LINDOR KD, LARUSSO NF i sur. In primary sclerosing cholangitis, gallbladder polyps are frequently malignant. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1138-41.
28. KUBOTA K, BANDAI Y, NOIE T i sur. How should polypoid lesions of the gallbladder be treated in the era of laparoscopic cholecystectomy? *Surgery* 1995; 117:481-4.
29. SCOTT TE, CARROLL M, COGLIANO FD, SMITH BF. A case-control assessment of risk factors for gallbladder carcinoma. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1619-23.
30. SASATOMI E, TOKUNAGA O, MIYAZAKI K. Precancerous conditions of gallbladder carcinoma: overview of histopathologic characteristics and molecular genetic findings. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2000; 7:556-9.
31. PANDEY M, SOOD BP, SHUKLA RC, ARYYA NC. Carcinoma of the gallbladder: role of sonography in diagnosis and staging. *J Clin Ultrasound* 2000; 28:227-31.
32. AZUMA T, YOSHIKAWA T, ARAIDA T, TAKASAKI K. Differential diagnosis of polypoid lesions of the gallbladder by endoscopic ultrasonography. *Am J Surg* 2001; 181:65-9.
33. SCHWARTZ LH, BLACK J, FONG Y i sur. Gallbladder carcinoma: findings at MR imaging with MR cholangiopancreatography. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26:405-9.