

# Ca biliárneho systému

## ESMO Guidelines

klinickej praxe pre diagnózu, liečbu a ďalšie sledovanie

**F. Eckel , T. Brunner & S. Jelic**

### **Incidenca**

Hrubý výskyt karcinómu žľčníka a extrahepatálnych vývodných ciest žľčových v Európskej Únii je ~3,2 a ~5,4 na 100 000 mužov a žien. Incidenca intrahepatálneho cholangio-karcinómu stúpa a môže byť odhadnutá na ~0,9-1,3 a ~0,4-0,7 na 100 000 mužov a žien, predstavuje 10-15% všetkých primárnych tumorov pečene. Vo vysoko rizikových oblastiach Európy (južné Taliansko) sa incidencia odhaduje až na ~4,9-7,4 a ~2,9-4,3 na 100 000 mužov a žien, celosvetovo má najvyššiu incidencia Thajsko – až 96/100 000.

### **Diagnostika**

Diagnóza by mala byť stanovená na báze rádiologického vyšetrenia (magnetická rezonancia – MR, a počítačová tomografia – CT) a patomorfologického vyšetrenia stanoveného z biopsie, ihlovej aspirácie alebo z cytológie podľa klasifikácie World Health Organization. Patologická diagnóza musí byť stanovená pred zahájením akejkoľvek chemoterapie, rádioterapie alebo inej nechirurgickej onkologickej terapie, ale nie je to nutné pred plánovaním operácie u pacientov s nálezmi resekovateľného tumoru.

### **Staging**

Staging pozostáva z kompletnej histórie, fyzikálneho vyšetrenia, vyšetrenia krvného obrazu, pečňových testov, RTG hrudníku, brušnej sonografie, CT alebo MRI vyšetrenia, endoskopickej retrográdnej alebo perkutánnej transhepatálnej cholangiografie a prípadnej endoskopickej ultrasonografie, cholangioskopie a laparoskopie. U pacientov s izolovanou intrahepatálnou tkanivovou masou je nutné uskutočniť endoskopické vyšetrenie. Staging sa stanovuje na základe TNM klasifikácie z roku 2010 samostatne pre karcinómy žľčníka (Tabuľka 1) intrahepatálne cholangiokarcinómy (Tabuľka 2a), periférne cholangiokarcinómy (Tabuľka 2b) a distálne cholangiokarcinómy (Tabuľka 2c). Cholangiokarcinómy v oblasti bifurkácie žľčovodov (Klatschinského tumoru) sú stanovované v závislosti od zásahu hepatálnych žľčovodov podľa Bismuth-Corlettovej klasifikácie (Tabuľka 3).

### **Liečba pri náhodnom náleze karcinómu žľčníka počas patologického vyšetrenia**

Po stanovení stagingu a stanovení laparoskopickej resektability, je pacientom s náhodným nálezom karcinómu v štádiu T1b (tumor prerastá svalovú vrstvu steny) alebo v štádiu vyššom, odporúčaná radikálne resekcia. Pacientom s T1a tumorom (tumor zasahuje do lamina propria) nie je radikálna resekcia indikovaná a potrebná, v prípade ak bol žľčník odstránený kompletne a mali byť len pozorovaní [III, B].

### **Liečba pri náhodnom náleze karcinómu žľčníka počas operácie**

Pri náhodnom peroperačnom náleze karcinómu žľčníka musí byť staging peroperačný. Na základe výsledkov sa zvolí vhodný operačný postup, musí sa počítať aj s možnosťou nutnej rozsiahlej cholecystektómie spolu s *en bloc* resekciou pečene a lymfadenektómiou s alebo bez resekcie žľčovodov, rolu zohráva aj skúsenosť chirurga.

### **Liečba resekovateľných tumorov**

Jediným potencionálne liečebným postupom, ktorý je dostupný, je kompletná chirurgická resekcia. Resekcia karcinómu žľčníka zahŕňa rozsiahlu cholecystektómiu spolu s *en bloc* resekciou pečene a lymfadenektómiou (v porta hepatis, ligamentum gastrohepatale a retroduodenale) spolu s alebo bez resekcie žľčovodov. Rozsiahle hepatektómie, spolu s resekciou lobus caudatus, ako napr. rozsiahla resekcia pravého laloku s resekciou vena portae, zvyšuje resektabilitu a radikálnosť u štádia 3 a 4 cholangiokarcinómov a zaznamenala vyššie 5-ročné prežívanie [III, B]. Predoperačné transarteriálne embolizácie alebo embolizácie portálnej žily zvyšujú zvyškový objem pečene u pacientov s postoperačným objemom <25% a pravdepodobne znižujú pooperačné dysfunkcie pečene. Indikácia zavedenia drenážneho systému by mala byť vždy diskutovaná pred operáciou so skúseným chirurgom. Aj u pacientov s agresívnou terapiou je 5-ročné prežívanie 5-10% pre pacientov s karcinómom žľčníka a 10-40% pre pacientov s cholangiokarcinómom.

Tabuľka 1: TNM klasifikácia tumorov žľčníka

<b>Primárny tumor (T)</b>	
<b>TX</b>	Primárny tumor nie je možné zhodnotiť
<b>T0</b>	Bez dôkazu primárneho tumoru
<b>Tis</b>	In situ karcinóm
<b>T1</b>	Tumor zasahuje do lamina propria alebo do svalovej vrstvy
<b>T1a</b>	Tumor zasahuje lamina propria
<b>T1b</b>	Tumor zasahuje do svalovej vrstvy
<b>T2</b>	Tumor zasahuje do perimuskulárneho väziva, žiadna penetrácia cez serózu alebo invázia do pečene
<b>T3</b>	Tumor zasiahol serózu (viscerálne peritoneum) a/alebo priamo zasahuje pečeň, a/alebo zasahuje do iných okolitých štruktúr či orgánu ako napr. žalúdok, duodenum, črevo, pankreas, omentum alebo extrahepatálne žľčovody
<b>T4</b>	Tumor zasahuje do hlavnej vetvy vena portae alebo hepatálnych artérií alebo zasahuje do dvoch a viac extrahepatálnych štruktúr alebo orgánov
<b>Regionálne lymfatické uzliny (N)</b>	
<b>NX</b>	Regionálne uzliny nie je možné zhodnotiť
<b>N0</b>	Bez metastáz do regionálnych lymfatických uzlín
<b>N1</b>	Metastázy do uzlín pozdĺž ductus cysticus, ductus hepaticus com., hepatálnych artérií a/alebo veny portae
<b>N2</b>	Metastázy do uzlín periaortálnych, perikaválnych, do uzlín arteria mesenterica sup. a/alebo do uzlín v okolí celiakálnych artérií
<b>Vzdialené metastázy (M)</b>	
<b>M0</b>	Bez vzdialených metastáz
<b>M1</b>	Prítomnosť vzdialených metastáz

<b>Staging</b>			
<b>Stage 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stage I</b>	T1	N0	M0
<b>Stage II</b>	T2	N0	M0
<b>Stage IIIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stage IIIB</b>	T1-3	N1	M0
<b>Stage IVA</b>	T1-4	N2	M0
<b>Stage IVB</b>	T1-4	N0-2	M1

Tabuľka 2a: TNM klasifikácia intrahepatálnych cholangiokarcinómov

<b>Primárny tumor (T)</b>			
<b>TX</b>	Primárny tumor nie je možné zhodnotiť		
<b>T0</b>	Bez dôkazu primárneho tumoru		
<b>Tis</b>	In situ karcinóm (intraduktálny tumor)		
<b>T1</b>	Solitárny tumor bez vaskulárnej invázie		
<b>T2a</b>	Solitárny tumor s vaskulárnou inváziou		
<b>T2b</b>	Mnohočetné tumory s/ bez vaskulárnej invázie		
<b>T3</b>	Tumor zasahuje viscerálne peritoneum alebo je súčasťou lokálnej extrahepatálnej štruktúry jeho priamou inváziou		
<b>T4</b>	Tumor s periduktálnou inváziou		
<b>Regionálne lymfatické uzliny (N)</b>			
<b>NX</b>	Regionálne uzliny nie je možné zhodnotiť		
<b>N0</b>	Bez metastáz do regionálnych lymfatických uzlín		
<b>N1</b>	Metastázy do uzlín sú prítomné		
<b>Vzdialené metastázy (M)</b>			
<b>M0</b>	Bez vzdialených metastáz		
<b>M1</b>	Prítomnosť vzdialených metastáz		
<b>Staging</b>			
<b>Stage 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stage I</b>	T1	N0	M0
<b>Stage II</b>	T2	N0	M0
<b>Stage III</b>	T3	N0	M0
<b>Stage IVA</b>	T4	N0	M0
	T1-4	N1	M0
<b>Stage IVB</b>	T1-4	N0-2	M1

### Adjuvantná a doplnková terapia

U pacientov po resekcii žlčníka, ktorá nebola kuratívna, bol zaznamenaný malý benefit po doplnkovej fluoro-uracilovej chemoterapii r [II, B]. Otázky pooperačnej terapie po nekuratívnej resekcii cholangiokarcinómu sú kontroverzné, a oboje, podporná liečba a paliatívna chemoterapia a/alebo rádioterapia by mali byť zvážené. Keďže po resekciách neoplázií žlčníka aj žlčových ciest je zaznamenaná vysoká incidencia lokálnych zlyhaní, až 52%, mala by byť zvážená regionálna adjuvantná terapia. Niekoľko retrospektívnych štúdií o adjuvantnej a nedávno aj o neoadjuvantnej (chemo)terapii svedčia o zlepšení stavu pacientov jak s karcinómom žlčníka, tak s karcinómom vývodných ciest žlčových a ako možnosť pooperačnej terapie by sme mali zvážiť aj chemoiradiáciu. Fluoro-uracil bol najčastejšie

používaný v terapii biliárnych karcinómov. Nedávno začal vykazovať priaznivé výsledky u tohto ochorenia v rádioterapii gemcitabín, prípadne jeho kombinácia s oxaliplatinou.

Tabuľka 2b: TNM klasifikácia cholangiokarcinómov z oblasti bifurkácie

<b>Primárny tumor (T)</b>	
<b>TX</b>	Primárny tumor nie je možné zhodnotiť
<b>T0</b>	Bez dôkazu prítomnosti primárneho tumoru
<b>Tis</b>	In situ karcinóm
<b>T1</b>	Tumor je prichytený v žlčovode a šíri sa do svalovej vrstvy alebo fibrózneho väziva
<b>T2a</b>	Tumor zasahuje za stenu žlčovodu do okolitého tukového väziva
<b>T2</b>	Tumor zasahuje do priľahlého parenchýmu pečene
<b>T3</b>	Tumor zasahuje jednostranne do vedľajších vetví portálnej žily alebo hepatálnych artérií
<b>T4</b>	Tumor zasahuje do hlavnej vetvy vena portae alebo bilaterálne do jej vedľajších vetví; alebo do arteria hepatica com.; alebo bilaterálne do hlavného žlčovodu; alebo unilaterálne do hlavného žlčovodu spolu s inváziou do priľahlej veny portae alebo hepatálnej artérie
<b>Regionálne lymfatické uzliny (N)</b>	
<b>NX</b>	Regionálne uzliny nie je možné zhodnotiť
<b>N0</b>	Bez metastáz do regionálnych lymfatických uzlín
<b>N1</b>	Metastázy do uzlín pozdĺž ductus cysticus, ductus hepaticus com., hepatálnych artérií a/alebo veny portae
<b>N2</b>	Metastázy do uzlín periaortálnych, perikaválnych, do uzlín hornej mezenterickej tepny a/alebo do uzlín v okolí celiakálnych artérií
<b>Vzdialené metastázy (M)</b>	
<b>M0</b>	Bez vzdialených metastáz
<b>M1</b>	Prítomnosť vzdialených metastáz
<b>Staging</b>	
<b>Stage 0</b>	Tis N0 M0
<b>Stage I</b>	T1 N0 M0
<b>Stage II</b>	T2 N0 M0
<b>Stage IIIA</b>	T3 N0 M0
<b>Stage IIIB</b>	T1-3 N1 M0
<b>Stage IVA</b>	T4 N0-1 M0
<b>Stage IVB</b>	T1-4 N2 M0
	T1-4 N0-2 M1

Tabuľka 2c: TNM klasifikácia distálnych cholangiokarcinómov

<b>Primárny tumor (T)</b>	
---------------------------	--

<b>TX</b>		Primárny tumor nie je možné zhodnotiť
<b>T0</b>		Bez dôkazu primárneho tumoru
<b>Tis</b>		In situ karcinóm (intraduktálny tumor)
<b>T1</b>		Histologický dôkaz tumoru v žlčovode
<b>T2</b>		Tumor zasahuje za stenu žlčovodu
<b>T3</b>		Tumor zasahuje do žlčníku, pankreasu, duodena alebo iných priľahlých orgánov bez zásahu do truncus coeliacus alebo do arteria mesenterica sup.
<b>T4</b>		Tumor zasahuje do truncus coeliacus alebo artériu mesentericu sup.
<b>Regionálne lymfatické uzliny (N)</b>		
<b>NX</b>		Regionálne uzliny nie je možné zhodnotiť
<b>N0</b>		Bez metastáz do regionálnych lymfatických uzlín
<b>N1</b>		Metastázy do uzlín sú prítomné
<b>Vzdialené metastázy (M)</b>		
<b>M0</b>		Bez vzdialených metastáz
<b>M1</b>		Prítomnosť vzdialených metastáz
<b>Staging</b>		
<b>Stage 0</b>	Tis	N0 M0
<b>Stage IA</b>	T1	N0 M0
<b>Stage IB</b>	T2	N0 M0
<b>Stage IIA</b>	T3	N0 M0
<b>Stage IIB</b>	T1	N1 M0
	T2	N1 M0
	T3	N1 M0
<b>Stage III</b>	T4	N0-2 M0
<b>Stage IV</b>	T1-4	N0-2 M1

Tabuľka 3: Schéma Bismuth-Corlette klasifikácie štruktúr biliárneho karcinómu

<b>Typ I</b>	Tumor zasahuje ductus hepaticus com.
<b>Typ II</b>	Tumor zasahuje do bifurkácie ductus hepaticus com.
<b>Typ IIIa</b>	Tumor zasahuje pravý ductus hepaticus
<b>Typ IIIb</b>	Tumor zasahuje ľavý ductus hepaticus
<b>Typ IV</b>	Tumor zasahuje do oboch hepatálnych ductov

### Liečba neresekovateľných tumorov

Zmiernenie ikteru môžeme dosiahnuť endoskopickým alebo perkutánnym zavedením stentu do žlčových ciest alebo operačne - biliárne-enterickým bypassom. Neodkladná biliárna drenáž a podanie širokospektrálnych antibiotík sú kľúčové v liečbe pacientov s cholangiitídou spôsobenou obštrukčným ikterom.

Paliatívna terapia pacientom s pokročilým biliárnym karcinómom zvyšuje kvalitu aj kvantitu ich života [II, B], ale benefit chemoterapie na celkové uzdravenie nie je dokázaný. Výsledky multicentrickej randomizovanej štúdie (The UK ABC-02), ktorá zhodnocovala použitie gemcitabínu bez alebo s použitím cisplatiny u pacientov s pokročilou alebo

metastatickou rakovinou žlčových ciest, svedčia o jasnom zlepšení prežívania (hazard ratio 0.68,  $P = 0.002$ ) pri použití gemcitabínu s cisplatinou, bez zaznamenania zvýšenej toxicity, čo nastavuje nové štandardy v liečbe tohto ochorenia [I, A]. V prípadoch, kedy nie je cisplatina použiteľná, môžeme v kombinácii s gemcitabínom použiť oxaliplatinu, čo vychádza z niekoľkých štúdií, ktoré zaznamenali ich antitumoróznú aktivitu a dobrú toleranciu gemcitabínu s oxaliplatinou pri biliárnych karcinómoch. V minulosti, pred znalosťami z randomizovaných štúdií a prijatím štandardov, bola bežne používaná kombinácia gemcitabínu a 5-fluorouracilu. Monoterapia týmito látkami by mala byť zvážená v prípadoch, ak nie je možné aplikovať kombináciu gemcitabínu s cisplatinou ani oxaliplatinou. Cisplatina má limitovanú toxitu, ktorá sa môže prejaviť ako renálna toxicita, neurotoxicita, myelosupresia alebo ototoxicita, zatiaľ čo senzorická neuropatia môže byť prejavom toxicity oxaliplatiny.

Erlotinib, čo je tyrozín kinázový inhibítory EGFR (epidermal growth factor receptor) a bavacizumab, teda inhibítory VEGF (vascular endothelial growth factor), vykazujú klinickú aktivitu v terapii biliárneho karcinómu. Vzhľadom k nie tak častým nežiaducim účinkom, môžu byť bavacizumab a erlotinib použité ako terapeutická alternatíva cytostatickej terapie.

Ďalšou možnosťou terapie je súčasná chemoradiácia. Po rokoch chemoradioterapie na báze fluorouracilu, sa dokázali gemcitabín a oxaliplatina ako možnosť kombinácie s chemoterapiou (viď adjuvantná a doplnková terapia). Lokálna kontrola choroby môže byť vylepšená vysokými dávkami rádiácie brachyterapiou za použitia irídia-192. Bolo dokázané, že ožarovanie modulovanou intenzitou zväzku (intensity-modulated radiotherapy = IMRT), zabezpečuje možnosť bezpečnejšej eskalácie vyšších dávok v porovnaní s 3D-komformnou rádioterapiou a na tomto základe budú testované účinky rádioterapie v terapii tohto ochorenia v budúcich štúdiách. Neoadjuvantná terapia sa v terapii rakoviny biliárneho traktu rutinne nepoužíva, avšak ak by mala zmeniť u pacientov staging ochorenia z neresekovateľného tumoru na potencionálne resekovateľný, mala by byť zvážená.

U pacientov so skorými štádiami neresekovateľného cholangiokarcinómu je indikovaná transplantácia pečene, ktorá podlieha striktnému protokolu daného pracoviska, avšak táto forma terapie je zatiaľ len experimentálna, preto by nemala byť ponúkaná mimo klinické štúdie. Informácie o fotodynamickej terapii sú o niečo pokročilejšie. U pacientov s cholangiokarcinómom fotodynamická terapia po dekompresii žlčových ciest priniesla zlepšenie v prežívaní, čo popisujú dve malé randomizované štúdie [II, B]. U pacientov s veľkými viditeľnými masami na rádiografickej kontrole budú efekty fotodynamickej terapie limitované a mala by byť zvážená jej kombinácia s chemoterapiou, aj napriek tomu, že momentálne nie sú uverejnené štúdie dokazujúce túto metódu.

### **Zhodnotenie výsledkov**

Zhodnotenie pokroku fotodynamickej terapie sa odporúča po troch mesiacoch cholangiografiou počas rutínnej výmeny stentu a potom po dvoch až troch cykloch (8-12 týždňov) chemoterapie, zhodnotením klinického stavu, subjektívnych symptómov, krvných testov a opakovaných rádiologických alebo sonografických vyšetrení. Štúdie, zaoberajúcej sa paliatívnou terapiou pacientov s pokročilým štádiom biliárneho karcinómu bol zaznamenaný na snímkach fluorodeoxyglukózovej pozitronovej emisnej tomografii (FDGPET) po 8 týždňoch pokles SUV(max), čo svedčí o kontrole nad chorobou a vzraste všeobecného prežívania bez známkov progresie ochorenia.

### **Ďalšie sledovanie (Follow-up)**

Nie sú prítomné žiadne dôkazy, že pravidelné sledovanie po primárnej terapii môže ovplyvniť výsledky. Prehliadky po kompletnej resekcii by mali byť obmedzené len na fyzikálne vyšetrenie s ohľadom na symptómy, výživu a psychosociologické problémy pacienta.

## Poznámky

Stupeň dôkazu [I–V] a stupeň odporúčania [A–D], ako ich udáva American Society of Clinical Oncology, sú udané v texte v hranatých zátvorkách. Výroky bez udania odporúčania, sú považované za správne klinické postupy v praxi podľa odborníkov a ESMO fakulty.

Preložil a upravil: MUDr. Marián Bakoš, PhD, Nitra

## Literatura

1. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005; 366: 1303–1314.
2. Goetze TO, Paolucci V. Benefits of reoperation of T2 and more advanced incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German registry. *Ann Surg* 2008; 247: 104–108.
3. Goetze TO, Paolucci V. Immediate re-resection of T1 incidental gallbladder carcinomas: a survival analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 2008; 22: 2462–2465.
4. Neuhaus P, Jonas S, Settmacher U et al. Surgical management of proximal bile duct cancer: extended right lobe resection increases resectability and radicality. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 388: 194–200.
5. Killeen RP, Harte S, Maguire D, Malone DE. Achievable outcomes in the management of proximal cholangiocarcinoma: an update prepared using ‘evidence-based practice’ techniques. *Abdom Imaging* 2008; 33: 54–57.
6. de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF et al. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999; 341: 1368–1378.
7. Takada T, Amano H, Yasuda H et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1685–1695.
8. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG et al. Liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 201–207.
9. McMasters KM, Tuttle TM, Leach SD et al. Neoadjuvant chemoradiation for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 1997; 174: 605–608; discussion 608–609.
10. Laurent S, Monsaert E, Boterberg T et al. Feasibility of radiotherapy with concomitant gemcitabine and oxaliplatin in locally advanced pancreatic cancer and distal cholangiocarcinoma: a prospective dose finding phase I–II study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1369–1374.
11. Schoppmeyer K, Mieth S, Wiedmann M et al. Radiochemotherapy followed by gemcitabine and capecitabine in extrahepatic bile duct cancer: a phase I/II trial. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 576–582.
12. Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593–600.
13. Valle JW, Wasan HS, Palmer DD et al. Gemcitabine with or without cisplatin in patients (pts) with advanced or metastatic biliary tract cancer (ABC): results of a multicenter, randomized phase III trial (the UK ABC-02 trial). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2009; 27: abstract 4503.
14. Lubner SJ, Mahoney MR, Kolesar JL. Report of a multicenter phase II trial

testing a combination of biweekly bevacizumab and daily erlotinib in patients with unresectable biliary cancer: a phase II Consortium study. *J Clin Oncol*; 28: 3491–3497. *Annals of Oncology clinical practice guidelines Volume 22, Supplement 6, September 2011* doi:10.1093/annonc/mdr375

15. Fuller CD, Dang ND, Wang SJ et al. Image-guided intensity-modulated radiotherapy (IG-IMRT) for biliary adenocarcinomas: Initial clinical results. *Radiother Oncol* 2009; 92: 249–254.
16. Castaldo ET, Wright Pinson C. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy. *HPB (Oxford)* 2007; 9: 98–103.
17. Ortner ME, Caca K, Berr F et al. Successful photodynamic therapy for nonresectable cholangiocarcinoma: a randomized prospective study. *Gastroenterology* 2003; 125: 1355–1363.
18. Zoepf T, Jakobs R, Arnold JC et al. Palliation of nonresectable bile duct cancer: improved survival after photodynamic therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2426–2430.