

Chirurgická liečba karcinómu žlčových ciest

MUDr. Jana Pavlendová, doc. MUDr. Daniel Pindák, PhD., MUDr. Miroslav Tomáš, MUDr. Jozef Dolník, PhD., prof. MUDr. Juraj Pechan, CSc.

Klinika chirurgickej onkológie SZU a NOÚ, Bratislava

Karcinóm žlčových ciest je stále ochorením s veľmi zlou prognózou. Aj napriek liečbe je 5-ročné prežívanie okolo 5 – 10 %. Jedinou bežne dostupnou liečebnou metódou s kuratívnym potenciálom je chirurgická resekcia, ktorá podľa lokalizácie nádoru zahŕňa cefalickú duodenopancreatektómiu, segmentálne resekcie žlčových ciest, resekcie žlčových ciest spolu s pečevým parenchýmom a samostatné pečevové resekcie. Indikácie jednotlivých sú rozobrané v nasledovnom článku.

Kľúčové slová: karcinóm, žlčové cesty, resekcia, liečba

Surgical treatment of biliary tract cancer

Cholangiocarcinomas are malignancies with extremely poor prognosis. Despite the treatment is average five-year survival rate 5-10%. Surgical resection is the only curative treatment option. According the site of the tumor surgical treatment includes duodenopancreatectomies, segmental bile duct resections with or without hepatic resection and hepatic resections. Indications are discussed in the text below.

Key words: carcinoma, bile ducts, resection, treatment

Slov. chir., 2016; roč. 13(1-2): 10–12

Úvod

Cholangiokarcinómy sú zriedkavými nádormi, ktoré vznikajú z epitelálnych buniek intra a extrahepatálnych žlčovodov. Prognóza je vo všeobecnosti veľmi zlá, s 5-ročným prežívaním od 5 do 10 % (1). Jedinou liečebnou metódou s kuratívnym potenciálom je chirurgická liečba. Ide hlavne o resekciu a výnimočne ortotopnú transplantáciu pečene (2, 3). Prevalencia pri autopsiách dosahuje 0,01 – 0,46 %. Z nejasných príčin sa v Európe incidencia intrahepatálneho cholangiokarcinómu za posledné dve desaťročia stále zvyšuje a incidencia cholangiokarcinómu extrahepatálnych žlčovodov klesá (3, 4, 5). Na rozdiel od karcinómu žlčníka sú častejšie po-

stihnutí muži, typicky vo veku 50 – 70 rokov. U pacientov s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou a cystami choledochu sa ochorenie objavuje o 20 rokov skôr (6).

Diagnostika z pohľadu chirurga

Pred rozhodnutím o indikácii chirurgickej liečby je potrebný dokonalý staging ochorenia. Na resekciu sú indikovaní len pacienti bez extrahepatálneho šírenia, bez metastatického postihnutia a bez lokálneho postihnutia, ktoré vylučuje resekabilitu (pozri kritériá resekability). V našich podmienkach platí všeobecne známa TNM klasifikácia, ktorá rozoznáva distálne tumory, perihilárne tumory a intrahepatálne tumory – 7. vydanie z roku 2010 (5, 7). Údaje o korelácii s prognózou pacienta sú zatiaľ limitované, ale predbežne sa ukazuje táto klasifikácia ako dobrý prognostický systém. Problémom z pohľadu chirurga je, že sa podľa nej nedá rozhodovať o spôsobe chirurgickej liečby. Rovnako všeobecne známe delenie podľa Bismutha-Corlerta opisuje len postihnutie žlčových ciest (obrázok 1) – jeho výšku, čo je na rozhodnutie o spôsobe liečby a typu výkonu nedostatočné (6). Na zhodnotenie možnosti resekcie je potrebné zhodnotenie postihnutia žlčových ciest, hepatálnych artérií, portálnych vén, objemu zostávajúceho pečevého parenchýmu, prítomnosti atrofie, postihnutia lymfatických uzlín a vzdialených miest. S týmto cieľom sa u pacientov indikuje dynamické CT, MR, MRCP, ERCP, EUG, CT volumometria, PTC, laboratórne vyšetrenia na posúdenie funkčného stavu pečene, na zhodnotenie prítomnosti portálnej hypertenzie aj gastroskopia (5, 8, 9, 10).

Kritériá resekability

Bežne používané odporúčania resekability definujú tumor za resekabilný, ak je:

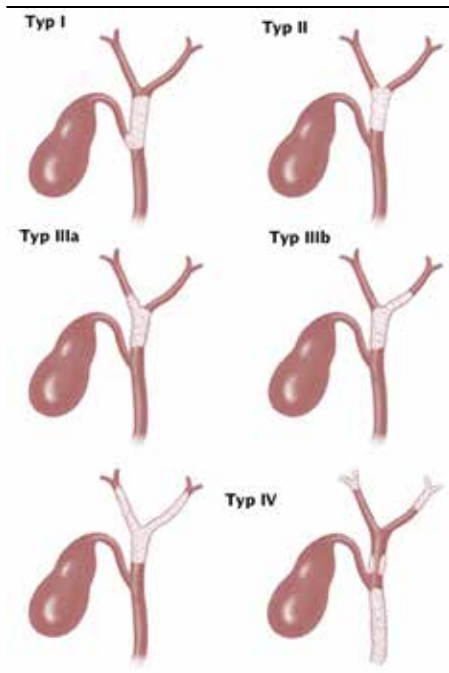
- neprítomnosť retropankreatických, celiakálnych nodálnych MTS (alebo vzdialenejších) alebo vzdialených orgánových MTS;
- neprítomnosť invázie portálnej žily alebo hepatálnej artérie (neakceptované všeobecne, závisí od lokalizácie tumoru);
- neprítomnosť extrahepatálneho šírenia tumoru;
- neprítomnosť diseminovaného ochorenia (5, 6).

Podľa lokalizácie tumoru platia doplnkové kritériá na hodnotenie resekability. Týka sa to hlavne perihilárnych tumorov. Resekabilita sa obyčajne hodnotí podľa CT a CT angiografie. Tak sa za neresekabilný považuje tumor, ktorý obojstranne infiltruje za sekundárne vetvenie žlčového stromu, tumor, ktorý obtáča, alebo spôsobuje obštrukciu portálnej žily pred jej vetvením, atrofia jedného laloku s kontralaterálnym postihnutím za sekundárne biliárne ducty, alebo s kontralaterálnym postihnutím portálnej žily alebo hepatálnej artérie, alebo obojstranné postihnutie hepatálnych artérií (11).

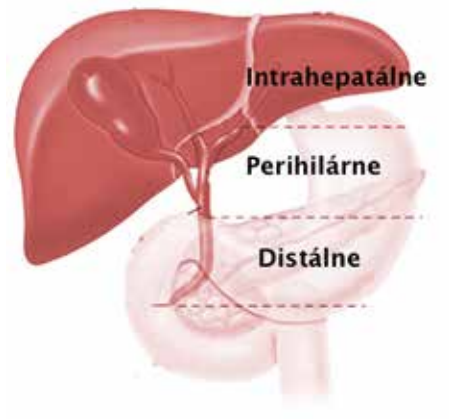
Rozsah resekcii

Podľa výšky postihnutia delíme cholangiokarcinómy na distálne – od retroduodenálneho úseku ductus choledochus distálne, perihilárne – po hilus pečene, a intrahepatálne (obrázok 2). Pri jednotlivých typoch sa resekcijné výkony líšia (6, 8). Metódou voľby pre distálne tumory je cefalická duodenopancreatektómia (je opísaná v časti o karcinóme pankreasu). Pri cholangiokarcinómoch sa

Obrázok 1. Klasifikácia podľa Bismuth-Corlerta (11)



Obrázok 2. Delenie cholangiokarcinómov podľa lokalizácie (11)

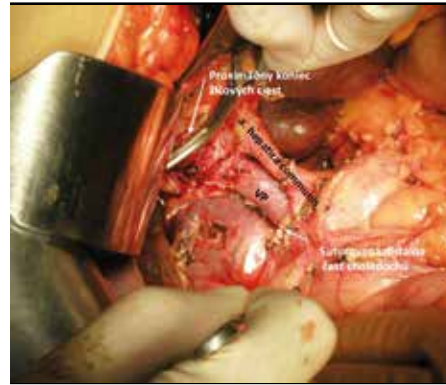


preferuje pylorus zachovávajúca operácia. 5-ročné prežívanie sa udáva 23 – 50 %, pri R0 resekcií pri pNO stagingu až 62 % (1, 4). Tieto veľmi priaznivé výsledky však môžu byť čiastočne skreslené faktom, že viaceré štúdie majú zmiešanú populáciu pacientov a časť z nich môže mať karcinóm Vaterovej papily infiltrujúci žlčový, čo je ochorenie s celkom inou biológiou a prognózou. Napriek tomu ide pri distálnych tumoroch o štandardizovanú operáciu s nízkou mortalitou (do 3 %) a morbiditou, ak sa realizuje v centrách chirurgom, ktorý realizuje ročne minimálne 12 pankreatických resekcí (12).

Intrahepatálne cholangiokarcinómy sa liečia pečevnou resekciou s cieľom dosiahnutia mikroskopicky negatívnych okrajov (13). Stále diskutovanou témou je nutnosť regionálnej lymfadenektómie, hlavne pri periférne lokalizovaných tumoroch. Pri centrálne lokalizovaných sa robí štandardne lymfadenektómia z hepato-duodenálneho ligamenta a niekedy sa doplní aj resekcia extrahepatálneho žlčovodu. Technika pečevných resekcí pre intrahepatálny cholangiokarcinóm sa nelíši od resekcí z inej indikácie (1, 4, 14). Výsledky závisia od štádia. Pri dosiahnutí R0 resekcie sa 5-ročné prežívanie pohybuje od 30 – 67 %, celkové (aj R1 resekcia) 15 – 40 % (4, 15). Spomínaná korelácia prežívania podľa TNM klasifikácie bola opísaná práve pre túto lokalizáciu nádorov, a síce 3-ročné prežívanie pre štádium I 74 %, štádium II (T2A-solitárny tumor s cievnou inváziou) 48 %, štádium II (T2B-multiplicitný tumor) 18 %, pN1 štádium 7 % (7).

Perihilárny cholangiokarcinóm sa indikuje podľa špecifických kritérií, výkony zahŕňajú segmentálne resekcie žlčových ciest s lymfadenektómiou (obrázok 3) až po rozsiahle en block resekcie extrahepatálnych žlčových ciest s rozšírenými hemihepatektómiami, s resekciou portálnej žily po predchádzajúcich embolizáciách portálnej žily. Cieľom týchto extenzívnych resekcí je dosiahnutie „no touch“ techniky výkonu a minimali-

Obrázok 3. Stav po resekcií tumoru strednej časti dct. choledochus s cholecystou (VP – vena portae) (vlastný súbor)



Obrázok 5. Resekcia perihilárneho cholangiokarcinómu s en block pravou hemihepatektómiou – resekát (vlastný súbor)

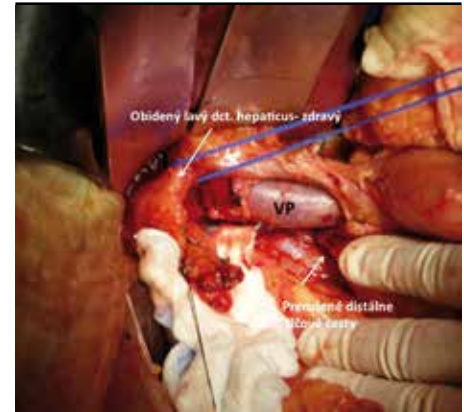


zácia počtu R1 resekcí. Vo všeobecnosti možno dnes povedať, že štandardným výkonom by mala byť en block resekcia extrahepatálnych žlčových ciest od steny duodena, spojená s pečevnou resekciou. Rekonštrukcia sa robí použitím Roux Y kľučky a hepatochojunostómii. Zavedenie en blok resekcí s pridaním pečevovej resekcie bol pri tomto type nádorov najväčším pokrokom v poslednom čase a podľa viacerých štúdií umožnil zvýšenie počtu R0 resekcí na 75 %, s 5-ročným prežívaním až 50 % (obrázok 4, 5, 6). Pravdou je, že nie všetky pracoviská potvrdzujú tieto výsledky – sú pracoviská – hlavne v USA, ktoré referujú R0 resekcie len u 26 % a 5-ročné prežívanie len 11 %. Hlavnými prognostickými faktormi sú R0 verus R1 resekcia, prítomnosť nodálnych MTS, invázia do ciev (2, 3, 7, 13, 15, 16, 17).

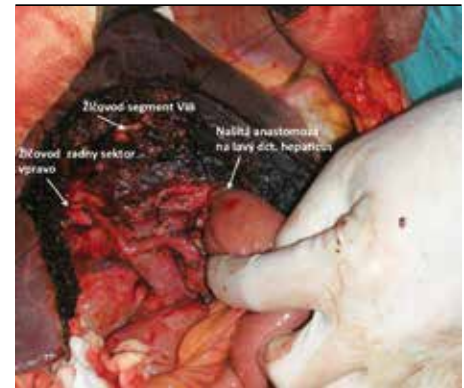
Postavenie transplantácie pečene v terapii

Myšlienka použitia transplantácie vznikla po observácii pacientov transplantovaných pre primárnu sklerotizujúcu cholangitídu (PSC), u ktorých sa v explantáte náhodne našiel cholangiocelulárny karcinóm. Veľké nadšenie pre túto modalitu priniesla publikácia skúseností Mayo kliniky s údajom 5-ročného prežívania 82 % u pacientov s neresekovateľným hilárnym cholangio-

Obrázok 4. Resekcia perihilárneho cholangiokarcinómu s en block pravou hemihepatektómiou – priebeh resekcie (vlastný súbor)



Obrázok 6. Resekcia perihilárneho cholangiokarcinómu s en block pravou hemihepatektómiou – stav po en blok resekcií so segmentami 4B a 5 – tumor Bismuth IV (vlastný súbor)



celulárnym karcinómom v teréne PSC, ktorí boli neoadjuvantne liečení CHT a RAT (12, 18). Novšia práca z rovnakého pracoviska už taká optimistická nie je – 5-ročné prežívanie pri ITT analýze kleslo na 55 %. Pri zohľadnení výsledkov doteraz publikovaných prác vychádza celkové 5-ročné prežívanie po transplantácii pre cholangiocarcinómy len 22 % (2, 15) (na porovnanie, po transplantácii pre chronické hepatitidy je to 66 %) a 5-ročné DFS 13 %. Keď zohľadníme nedostatok donorov, všeobecne zlú prognózu pacientov s cholangiocarcinómom, nejasný vplyv prítomnosti PSC na prognózu, v súčasnosti jednoznačne transplantácia nie je považovaná za štandard v liečbe lokalizovaného cholangiocarcinómu. Vybrané centrá ju zvažujú vo včasných štádiách neresekovateľných hilárných tumorov, ktoré ostávajú bez progresie pri neoadjuvantnej liečbe, alebo v podmienkach klinických štúdií (2, 3, 6, 19).

Záver

Cholangiocarcinómy ostávajú naďalej ochorením so zlou prognózou. Ako bolo opísané vyššie, ide o heterogénnu skupinu tumorov, ktorých jedinou kuratívnu liečbou je chirurgická resekcia. Rozsah resekcie závisí od lokalizá-

cie, postihnutia ciev a funkčného stavu pečene. Najväčšie pokroky sa dosiahli pri perihilárných tumoroch použitím en block resekcie spolu s pečňovým parenchýmom. To umožnilo zvýšenie podielu R0 resekcii, čo je základný predpoklad na dlhodobé prežívanie. Transplantácia ako liečebná modalita nateraz nie je štandardom, zvažuje sa na vybraných pracoviskách u vysokoselektovaných pacientov so včasným, ale nereseckabilným štádiom ochorenia.

Literatúra

1. Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg*. 2008;248(1):84–96. doi:10.1097/SLA.0b013e318176c4d3.
2. Sapisochin G, Fernández de Sevilla E, Echeverri J, Charco R. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: Current status and new insights. *World J Hepatol*. 2015;7(22):2396–2403. doi:10.4254/wjh.v7.i22.2396.
3. Malago M, Frilling A, Li J, Lang H, Broelsch CE. Cholangiocellular carcinoma –the role of caudate lobe resection and mesohepatectomy. *HPB (Oxford)*. 2008;10(3):179–182. doi:10.1080/13651820801992500.
4. Choi S-B, Kim K-S, Choi J-Y, et al. The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(11):3048–3056. doi:10.1245/s10434-009-0631-1.
5. Okabayashi T, Yamamoto J, Kosuge T, et al. A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of preoperative and postoperative variables [online]. *Cancer*. 2001;92(9):2374–2383. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745293>. Accessed March 3, 2016.
6. Matsuo K, Rocha FG, Ito K, et al. The Blumgart preoperative staging system for hilar cholangiocarcinoma: analysis of resectability and outcomes in 380 patients. *J Am Coll Surg*. 2012;215(3):343–355. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.025.
7. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. 7th. New York: Springer; 2010: 201.
8. Chen R-F, Li Z-H, Zhou J-J, et al. Preoperative evaluation with T-staging system for hilar cholangiocarcinoma [online]. *World J Gastroenterol*. 2007;13(43):5754–5759. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4171264&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed March 3, 2016.
9. Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, et al. Staging, Resectability, and Outcome in 225 Patients With Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg*. 2001;234(4):507–519. doi:10.1097/0000658-200110000-00010.
10. Blechacz B, Komuta M, Roskams T, Gores GJ. Clinical diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8(9):512–522. doi:10.1038/nrgastro.2011.131.
11. Chamberlain RS, Blumgart LH. *Hepatobiliary Surgery*. Georgetown, Texas U.S.A: Landes Bioscience; 2003.
12. Shimoda M. Multi-disciplinary treatment for cholangiocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13(10):1500. doi:10.3748/wjg.v13.i10.1500.
13. Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Ojima H. Clinical impact of the surgical margin status in hepatectomy for solitary mass-forming type intrahepatic cholangiocarcinoma without lymph node metastases. *J Surg Oncol*. 2007;96(2):160–165. doi:10.1002/jso.20792.
14. Zhou H, Jiang X, Li Q, et al. A simple and effective prognostic staging system based on clinicopathologic features of intrahepatic cholangiocarcinoma [online]. *Am J Cancer Res*. 2015;5(5):1831–1843. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4497449&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed March 3, 2016.
15. Huang JL, Biehl TR, Lee FT, Zimmer PW, Ryan JA. Outcomes after resection of cholangiocellular carcinoma. *American Journal of Surgery*. 2004;187:612–617.
16. Neuhaus P, Thelen A. *Radical surgery for right-sided klatskin tumor*. *HPB (Oxford)*. 2008;10(3):171–173. doi:10.1080/13651820801992708.
17. Weimann A, Varnholt H, Schlitt HJ, et al. Retrospective analysis of prognostic factors after liver resection and transplantation for cholangiocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87(9):1182–1187.
18. Kirchoff T, Zender L, Merkesdal S, et al. Initial experience from a combination of systemic and regional chemotherapy in the treatment of patients with nonresectable cholangiocellular carcinoma in the liver [online]. *World J Gastroenterol*. 2005;11(8):1091–1095. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4250696&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed March 3, 2016.
19. Weimann A, Varnholt H, Schlitt HJ, et al. Retrospective analysis of prognostic factors after liver resection and transplantation for cholangiocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2000;87(9):1182–1187. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01532.x.

MUDr. Jana Pavlendová

Klinika chirurgickej onkológie

SZU a NOÚ

Klenová 1, 833 10 Bratislava

jana.pavlendova@nou.sk