

Chirurgická liečba karcinómu extrahepatálnych žľčových ciest

**MUDr. Robert Duchoň, doc. MUDr. Daniel Pindák, PhD.,
prof. MUDr. Juraj Pechan, CSc., MUDr. Michal Bernadič**
Klinika chirurgickej onkológie SZU a NOÚ, Bratislava

Ide o prehľadnú prácu zaoberajúcu sa problematikou diagnostiky a liečby pomerne zriedkavého ochorenia – karcinómu extrahepatálnych žľčových ciest. Zásadné postavenie v liečbe nádorov extrahepatálnych žľčových ciest zaujíma radikálna chirurgická resekcia a preto pacienti s potenciálne resekabilným nádorom majú byť podrobení chirurgickej intervencii aj bez stanovenia histologickej diagnózy na základe klinického obrazu a výsledkov vyšetrení zobrazovacími metódami.

Kľúčové slová: karcinóm, žľčové cesty, diagnostika, liečba, resekcia.

Surgical treatment carcinoma of extrahepatal biliary tract

Is a review article about diagnostics and treatment a rare disease – carcinoma of extrahepatal biliary tract. Leading position in a treatment of extrahepatal biliary tract tumours is radical surgical resection and patients with potential resectable tumours may be undertake surgical resection without histological diagnosis.

Key words: carcinoma, biliary tract, diagnostics, treatment, resection.

Onkológia (Bratisl.), 2010; roč. 5 (5): 275–277

Nádory žľčových ciest sú pomerne zriedkavé ochorenie. Vyskytujú sa vo forme benígnych adenómov a malígnych cholangio alebo adenokarcinómov. Medzi vzácne histologické formy nádorov žľčových ciest patrí cystadenokarcinóm, dlaždicobunkový karcinóm, nediferencovaný a malobunkový karcinóm a pleomorfný obrovskobunkový karcinóm (1). Podľa lokalizácie v žľčovom strome rozdeľujeme nádory na extrahepatálne a intrahepatálne. Extrahepatálne nádory sa delia na nádory proximálnej tretiny žľčovodov (cca 55 – 60 %) alebo tiež perihilárne a nádory strednej (cca 15 %) a distálnej (cca 10 %) tretiny extrahepatálnych žľčových ciest. Špecifické postavenie zastávajú karcinómy proximálnej tretiny extrahepatálnych žľčových ciest v oblasti bifurkácie žľčovodov – Klatskinove nádory popísané po prvý krát Klatskinom v roku 1965.

Zatiaľ čo intrahepatálna forma karcinómov žľčových ciest rýchlo metastázuje a má zlú prognózu, extrahepatálne karcinómy žľčových ciest rastú pomalšie, infiltrujú do okolia a majú lepšiu prognózu v porovnaní s intrahepatálnou formou. Problémom je, že nádory žľčových ciest sa môžu vyskytovať multifokálne (cca 10 %), a preto ani pri voľných resekčných okrajoch bez ďalších vyšetrení nemôžeme hovoriť o radikálnosti výkonu.

Incidencia karcinómu extrahepatálnych žľčovodov je okolo 7,5 na 100 000 obyvateľov u Indiánov, Židov a Japoncov, v belošskej po-

pulácii je incidencia 1 na 100 000 obyvateľov, na Slovensku bola v roku 2003 incidencia 1,42 na 100 000 obyvateľov s mortalitou 1,16 na 100 000 obyvateľov. Pomer mužov ku ženám je 1,3:1 a priemerný vek postihnutých je 50 až 70 rokov (2, 3, 4). Existujú rôzne faktory, ktoré sú viac či menej späté s výskytom karcinómu extrahepatálnych žľčovodov. Medzi najzávažnejšie patria parazitárne infekcie – *Motolica pečeneňová* a jej larvy, kongenitálne ochorenia – Caroliho syndróm, kongenitálna pečeneňová fibróza, primárna biliárna cirhóza, polycystóza pečene, nešpecifické zápalové ochorenia – ulcerózna kolitída, primárna sklerotizujúca cholangitída, toxické látky a liečivá – thorotrast, nitrozaminy, dioxíny, bifenylly, menej kontraceptíva, alkohol a nikotín (5, 6, 7). Cholecystolitíza nemá vplyv na výskyt karcinómu extrahepatálnych žľčovodov. Informácie o genetickej predispozícii a rodinnej záťaži pri karcinóme extrahepatálnych žľčovodov nie sú zatiaľ známe. Epitelové dysplázie sú prekancerózami pre karcinóm extrahepatálnych žľčovodov a všeobecne sa predpokladá, že karcinóm žľčovodov vzniká na podklade línie vývoja dysplázia – karcinóm. Čas nutný na vznik karcinómu z dysplázie sa odhaduje na 15 rokov (8).

Asi v 55 – 60 % prípadov sa vyskytujú karcinómy v proximálnej tretine extrahepatálnych žľčovodov. Podľa nálezu rozsahu hilového nádoru je Klatskinov tumor rozdelený podľa Bismutha-Corletta na štyri typy (2):

- *Bismuth I* – postihnutie v oblasti ductus hepaticus communis, bez postihnutia ductus hepaticus dexter alebo sinister (10 %),
- *Bismuth II* – postihnutie v oblasti bifurkácie, bez postihnutia ductus hepaticus dexter alebo sinister (10 %),
- *Bismuth III* – postihnutie bifurkácie s prerastaním na ductus hepaticus dexter (IIIa) alebo ductus hepaticus sinister (IIIb) až po odstup segmentálnych žľčovodov (65 %),
- *Bismuth IV* – postihnutie ductus hepaticus dexter aj sinister s prerastaním až na segmentálne žľčovody (15 %).

Extrahepatálne nádory žľčových ciest sa rozdeľujú na základe TNM klasifikácie takto (5):

- Primárny nádor
 - a) Tis karcinóm in situ.
 - b) T1 tumor je ohraničený na mukózu.
 - c) T1a nádor postihuje subepiteliálne spojivové tkanivo.
 - d) T1b nádor postihuje fibromuskulárnu vrstvu.
 - e) T2 nádor postihuje perifibromuskulárne väzivo, peridukálne štruktúry.
 - f) T3 nádor postihuje okolité štruktúry: pečeň, pankreas, žľčník, unilaterálny prítok portálnej žily alebo hepatálnej artérie.
 - g) T4 nádor je invázy do ktorejkoľvek zo štruktúr: portálna žila alebo jej prítoky bilaterálne, arteria hepatica communis, hrubé črevo, žalúdok, dvanásnik, brušná stena.

- Regionálne lymfatické uzliny
 - a) N0 v regionálnych lymfatických uzlinách nie sú metastázy
 - b) N1 metastázy v regionálnych lymfatických uzlinách
- Vzdialené metastázy
 - a) M0 bez vzdialených metastáz
 - b) M1 vzdialené metastázy
- Štádium
 - a) 0. klinické štádium – TisN0M0
 - b) I A. klinické štádium – T1N0M0
 - c) I B. klinické štádium – T2N0M0
 - d) II A. klinické štádium – T3N0M0
 - e) II B. klinické štádium – T1-3N1M0
 - f) III. klinické štádium – T4N0-1M0
 - g) IV. klinické štádium – T1-4N0-1M1

Klinický obraz je ovplyvnený charakteristickým rastom nádoru. Najčastejším príznakom je obštrukčný nebolestivý ikterus vyskytujúci sa až v 90 %, pruritus ako následok cholestázy, febrilita a triaška ako prejav cholangitídy a asi u 30 % pacientov len ako nešpecifikovaný abdominálny dyskomfort, nechutenstvo, hnačky a chudnutie, znížená výkonnosť, časť pacientov je asymptomatická so zmenami len v laboratórnom obraze.

V laboratórnom obraze nachádzame zvýšené hladiny bilirubínu (celkový aj priamy), gamaglutamyltransferázy (GGT), alkalické fosfatázy (ALP), a miernejšie zvýšenie aminotransferáz ako následok poškodenia pečene (ALT, AST). Onkomarkery karcinoembryonálny antigén (CEA), alfa-fetoproteín (AFP) a Ca 19-9 nebývajú zvýšené (3).

V diagnostike majú nezastupiteľné miesto najmä zobrazovacie vyšetrovacie metódy. Cieľom z chirurgického hľadiska je presná lokalizácia stenózy žlčovéhoodu, veľkosť nádoru, invázia do portálnej veny alebo hepatálnej artérie, vzťah k okolitým štruktúram a prítomnosť vzdialeného ochorenia. Základným vyšetrením je ultrasonografické vyšetrenie (USG), ktoré poskytne základný prehľad o šírke žlčových ciest, stenózach, metastázach v pečeni a prietoku v portálnom riečisku. Vyšetrenie počítačovou tomografiou (CT) a magnetickou rezonanciou (MR) doplní informácie o vzťahu k okolitým štruktúram a o vzdialenom ochorení, vhodné je doplniť aj CT angiografické vyšetrenie, event. klasické angiografické vyšetrenie k ozrejmieniu prípadného variantného cievneho zásobenia. Vyšetrenie žlčových ciest pomocou endoskopickej retrográdnej cholangiopankreatikografie (ERCP) alebo cholangiopankreatikografia pod magnetickou rezonanciou (MRCP) nám presne ozrejmí pomery na žlčových cestách, miesto stenózy, veľkosť

a rozsah nádoru, prítomnosť uzlinových alebo vzdialených metastáz. Cholangioskopia a intraduktálna ultrasonografia môžu prispieť ku stanoveniu štádia ochorenia (6). Pre ďalšiu liečbu je rozhodujúca chirurgická resekabilita nádoru. Perkutánná aspiračná biopsia, kefkové stery či cytologické vyšetrenia majú nízku senzitivitu (6) a preto pacienti s potenciálne resekabilným nádorom majú byť podrobení chirurgickej intervencii aj bez stanovenia histologickej diagnózy na základe klinického obrazu a výsledkov vyšetrení zobrazovacími metódami (6, 8, 9).

Pred vlastným chirurgickým zákrokom je možné previesť zastentovanie žlčových ciest pomocou ERCP. Niektorí chirurgovia preferujú operáciu po dekompresii žlčových ciest, iní preferujú operáciu bez stentov kvôli lepšej palpácii a ľahšiemu našívaniu anastomózy na prestenoticky dilatované žlčovody. Plastikové stenty sú indikované u pacientov s pokročilým ochorením, u pacientov plánovaných na operáciu alebo u pacientov s nejasným nálezom, plastikové stenty sa vymieňajú každé tri mesiace alebo po ich oklúzii. Metalické stenty sú indikované u pacientov s predpokladaným preživaním nad 6 mesiacov, väčšinu metalických stentov nie je možné odstrániť, obturácia sa rieši zavedením ďalšieho stentu. Všeobecne sa akceptuje názor zadrénovať len dominantný žlčovod. Ak nie je možné zaviesť stent endoskopicky je možné previesť zastentovanie žlčových ciest perkutánnou transhepatálnou drenážou žlčových ciest (PTD).

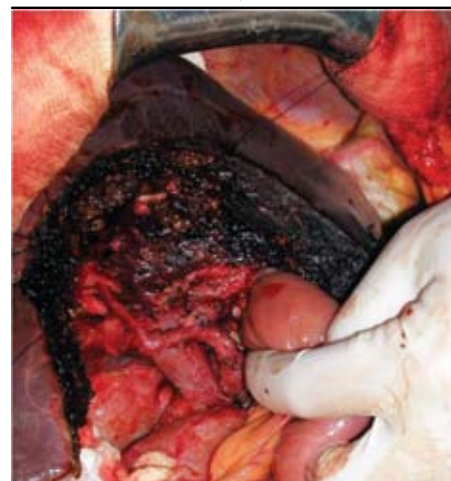
Zásadné postavenie v liečbe nádorov extrahepatálnych žlčových ciest zaujíma radikálna chirurgická resekcia. Na radikálny resekčný výkon je indikovaný každý pacient v dobrom zdravotnom stave, u ktorého nádor nemá metastázy, neinvaduje cievne štruktúry a resekčný výkon je technicky realizovateľný (10, 11). Chirurgický výkon je realizovaný bez alebo s resekciou pečeneového parenchýmu v závislosti od lokalizácie nádoru.

Pri type Bismuth I a II sa pokúšame o radikálnu resekciu nádoru s vysokou hilovou anastomózou pomocou kľučky jejuna Roux-Y alebo omega. Pri type Bismuth III s voľnou kontralaterálnou vetvou portálnej veny sa realizuje pravostranná alebo ľavostranná hemihepatektomia s rekonštrukciou žlčových ciest pomocou kľučky jejuna Roux-Y alebo omega. V prípadoch, keď je infiltrovaný IV. alebo I. segment heparu je tento segment pripojený k resekcii – rozšírenej hemihepatektómii. Nádory strednej tretiny extrahepatálnych žlčovodov sa riešia resekciou a rekonštrukciou žlčových ciest a nádory distálnej tretiny extrahepatálnych žlčovodov sú riešené cefalicou duodenopankreatektomiou. Niektoré centrá posudzujú chirurgickú resekabilitu

Obrázok 1. Bez resekcie pečene.



Obrázok 2. S resekciou pečene.



podľa Makuuchiho kritérií (12, 13). Rozšírenej hepatálnej resekcii je podrobený pacient len s celkovým bilirubínom nižším ako 2 mg/dL (34,2 mmol/l). Predoperačná embolizácia portálnej veny za účelom hypertrofie parenchýmu je odporúčaná pri normálnej funkcii pečene, ak plánujeme odstrániť viac ako 60 % objemu pečene. U pacientov s mierou dysfunkciou pečene je embolizácia portálnej veny indikovaná, ak plánujeme odstrániť 40 – 60 % parenchýmu. U ikterických pacientov a u pacientov s bilirubínom vyšším ako 2 mg/dL (34,2 mmol/l) je indikovaná drenáž a pri poklese bilirubínu pod 5 mg/dL (85,5 mmol/l) embolizácia portálnej veny.

Funkčnosť parenchýmu je posudzovaná na základe zmetabolizovania indocyanínovej zelenej počas 15 minút. U pacientov kontraindikovaných k radikálnemu resekčnému výkonu je možné realizovať drenáž žlčových ciest či už pomocou ERCP so zavedením duodenobiliárneho drénu, event. pomocou PTD alebo sa pokúsime o biliodigestívnu cholangiojejunoanastomózu nad uzáverom. Za účelom zmiernenia ťažkostí a zlepšenia kvality života je možné realizovať resekciu III. alebo V. segmentu pečene so segmentálnou hepatojejunoanastomózou Roux-Y. Medzi regionálne lymfatické uzliny patria uzliny v oblasti ductus cysticus a choledochus, peripankreatické uzliny v oblasti hlavy pankreasu, periduodenálne, hilové, periportálne a uzliny v oblasti truncus coeliacus a arteria mesenterica superior. Pre dobrý staging ochorenia

sa odporúča previesť disekciu lymfatických uzlín v oblasti hepatoduodenálneho ligamenta až po truncus coeliacus. Terapeutický efekt rozšírenej lymfadenektómie však nie je podložený štúdiami, postihnutie paraaortálnych uzlín a uzlín pri truncus coeliacus sa považuje už za metastatické postihnutie a extenzívna lymfadenektómia preto nie je indikovaná (7). Totálna hepatektómia s transplantáciou pečene bola realizovaná vo viacerých svetových centrách avšak nie je štandardným spôsobom chirurgickej liečby pri karcinóme žľazových ciest (10, 12). Medzi skoré pooperačné komplikácie chirurgickej liečby patrí najmä krvácanie z resekcnej plochy heparu, ktoré je zvládnuteľné vo väčšine prípadov konzervatívne a chirurgickú intervenciu robíme len po vyčerpaní možností konzervatívnej liečby. Ďalšou komplikáciou je presakovanie žľazy z netesniacej biliodigestívnej anastomózy, najčastejšie z miest po vpichoch alebo neskôr z dehiscencie biliodigestívnej anastomózy a objavenie sa biliárnej prímesy v drénoch. Ak je výdaj do drénov malý a postihnutá oblasť dobre zadrénovaná väčšinou sa volí konzervatívny postup a chirurgická intervencia je indikovaná len pri objavení sa známok biliárnej peritonitídy. Objavenie sa subhepatálneho alebo subfrenického abscesu je väčšinou riešiteľné drenážou pod CT alebo USG. Medzi neskoré komplikácie patria najmä recidivujúce cholangitídy zvládnuteľné konzervatívne antibiotikami alebo stenózy a striktúry biliodigestívnej anastomózy spôsobujúce ikterus, ktoré však len zriedkavo bývajú benígne a vo väčšine prípadov sú spôsobené recidívou ochorenia (14). Neoadjuvantná chemoterapia v liečbe karcinómu žľazových ciest zostáva v polohe experimentu vzhľadom na jej malú efektivitu avšak v niektorých prípadoch s hraničnou resekabilitou môže prispieť k operabilite (12), neoadjuvantná rádioterapia môže znížiť riziko recidívy ochorenia v oblasti lôžka tumoru, avšak celkové prežívanie pacientov nelepšuje. Použitie adjuvantnej chemoterapie na báze fluorouracilu, mitomycinu alebo gemcitabínu predlži v niektorých prípadoch celkové prežívanie

pacientov (11). Ďalšou možnosťou ako zlepšiť celkové prežívanie pacientov po radikálnej resekcii je použitie adjuvantnej chemorádioterapie (12).

Celková prognóza pacientov s karcinómom extrahepatálnych žľazovodov je závislá od štádia ochorenia, a s tým súvisiacimi terapeutickými možnosťami. Pacienti s neresekabilným ochorením majú medián prežívania 5 až 8 mesiacov a najčastejšou príčinou smrti je hepatálne zlyhanie. Celkové päťročné prežívanie pacientov s resekabilným perihilárnym karcinómom je 10 až 30 % a u pacientov s negatívnymi resekčnými okrajmi (po kuratívnej resekcii) sa päťročné prežívanie zvyšuje na 40 až 50 %. Peroperačná mortalita sa pohybuje v rozmedzí 6 až 8 % aj vo veľkých centrách. U pacientov s karcinómom distálnych žľazovodov je prognóza o niečo lepšia a celkové päťročné prežívanie pri resekabilnom ochorení je 30 až 50 % s mediánom od 32 do 38 mesiacov.

Existujú štúdie, ktoré ukazujú, že paliatívna chemoterapia a adjuvantná chemoterapia pri hladine bilirubínu pod 10 mg/dL (171 mmol/l) sú nezávislými prediktormi signifikantne vyššieho prežívania pacientov s karcinómom žľazových ciest (15). Chirurgická paliatívna redukcia nádoru neprináša v porovnaní so zastantovaním lepšie prežívanie pacientov a je spojená s vysokou morbiditou, preto nie je indikovaná. Pri všetkých formách karcinómu žľazových ciest, ktoré neboli riešené radikálne je indikovaná gastroenteroanastomóza za účelom prevencie obštrukcie a zachovania pasáže GITom. Pre celkovú prognózu pacienta s karcinómom extrahepatálnych žľazovodov je prítomnosť vzdialených metastáz zriedka rozhodujúca. Problematické sú väčšinou lokálne recidívy, ktoré sú len výnimočne kuratívne resekabilné a v týchto prípadoch je indikované symptomatické vyriešenie cholestázy. Postup pri vzdialených metastázach nie je doteraz stanovený a nie je známe, či resekcia vzdialených metastáz, ak je technicky možná, predlži život pacienta. V liečbe metastatického karcinómu žľazových ciest je možné použiť 5-fluorouracil, leukovorín, kapecitabín, či už v monoterapii alebo v kombinácii s derivátmi platiny

alebo antracyklími, avšak problémom ostáva stále veľmi krátky čas do progresie a celkové prežívanie, ktoré sa pohybuje okolo 6 mesiacov (11).

Literatúra

1. Blumgart LH et al. Surgery of the liver, biliary tract and pancreas. Volume 2. Saunders 2007.
2. Skalický T, Třeška V, Šnajdauf J, a kol. Chirurgie jater. Maxdorf 2004.
3. Yang WL, Zhang XCh, Zhang DW, Tong BF. Diagnosis and surgical treatment of hepatic hilar cholangiocarcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2007; 6: 631–635.
4. Černý J, a kol. Špeciálna chirurgia 2. Osveta 1996.
5. Townsend CM, et al. Sabiston Textbook of Surgery. 17th ed. Elsevier 2004.
6. Weber A, Schmid RM, Prinz Ch. Diagnostic approaches for cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol 2008 July 14; 14(26): 4131–4136.
7. Bolješiková E, Májek J, Makovník P, Mlkvý P, Šálek T, a kol. Gastrointestinálna onkológia. Infoma BT 2008.
8. Becker HD, Hohenberger W, Junginger T, Schlag PM, et al. Chirurgická onkológia. Grada 2005.
9. Mansfield SD, Barakat O, Charnley RM, Jaques BC, O'Suilleabhain CB, Atherton PJ, Manas D. Management of hilar cholangiocarcinoma in the North of England: Pathology, treatment, and outcome. World J Gastroenterol 2005; 11(48): 7625–7630.
10. Zheng SS, Shi QF, Liang TB, Wu J, Wang WL, Shen Y, Zhang M. Orthotopic liver transplantation for patients with Klatskin tumor. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2005; 4: 28–31.
11. Hezel AF, Zhu AX. Systemic Therapy for Biliary Tract Cancers. The Oncologist 2008; 13: 415–423.
12. Shimoda M., Kubota K. Multi-disciplinary treatment for cholangiocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2007 March 14; 13(10): 1500–1504.
13. Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, Kawasaki S. Surgery for small liver cancers. Semin Surg Oncol 1993; 9: 298–304.
14. Kloek JJ, et al. Differentiation of malignant and benign proximal bile duct strictures: The diagnostic dilemma. World J Gastroenterol 2008 August 28; 14(32): 5032–5038.
15. Farhat MH, Shamseddine A, Tawil AN, Berjawi G, Sidani Ch, Shamseddine W, Barada KA. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: Role of surgery, chemotherapy and body mass index. World J Gastroenterol 2008 May 28; 14(20): 3224–3230.

MUDr. Robert Duchon

Klinika chirurgickej onkológie
SZU a NOÚ,
Klenova 1, 833 10 Bratislava
robert.duchon@nou.sk
