

KARCINOM ŽLUČNÍKU A EXTRAHEPATÁLNÍCH ŽLUČOVÝCH CEST**Základní charakteristika onemocnění**

Karcinom žlučníku je méně časté nádorové onemocnění s incidencí 7,0 / 100 000 obyvatel v roce 1998. Vyskytuje třikrát častěji u žen než u mužů. Nejvyšší incidence je pozorována v sedmé a osmé dekádě života. Nádorů extrahepatálních žlučových cest bylo v roce 1998 diagnostikováno 330¹⁾.

Původ nádoru je mnohdy velice obtížně určit, léčebné postupy jsou však pro nádory žlučníku i extrahepatálních žlučových cest shodné.

Karcinom žlučníku a žlučových cest se nejčastěji manifestuje až v pokročilém stádiu obstrukčním ikterem, bolestí, akutní cholecystitidou, nevolnostmi, dyspepsiemi a váhovým úbytkem. Nezřídka je karcinom žlučníku náhodným nálezem při provádění prosté cholecystektomie z jiných důvodů.

Medián přežití se pohybuje kolem šesti měsíců²⁾. Pouze u nemocných s náhodným záchytem lokalizovaných stádií (T1N0M0) karcinomu žlučníku se pětileté přežití blíží 100%³⁾.

Rizikové faktory

K nejdůležitějším rizikovým faktorům vzniku karcinomu žlučníku a žlučových cest patří chronická zánětlivá onemocnění. Incidence karcinomu žlučníku je u osob trpících sklerózující cholangitidou 1,5% ročně⁴⁾. Také chronická parazitární infekce⁵⁾ *Clonorchis sinensis* je ve vztahu se zvýšeným výskytem karcinomu žlučníku. Zatímco karcinom žlučníku je jednou z nejčastějších extraintestinálních manifestací ulcerózní kolitidy, u Crohnovy nemoci je popisován ojediněle⁶⁾. Cholecystolitiáza je významný rizikový faktor, neboť ve většině případů karcinom žlučníku doprovází (ale pouze 1% osob s cholecystolitiázou nádorem onemocní⁷⁾). Riziko onemocnět karcinomem žlučníku stoupá proporcionálně s velikostí žlučových kamenů⁸⁾. Predisponujícím faktorem pro vznik karcinomu žlučníku je přítomnost polypů žlučníku větších než 1 cm⁸⁾ a chronická cholecystitis způsobená infekcí *Escherichia Coli* a *Salmonella typhi* nebo *paratyphi*⁹⁾.

TNM klasifikace

T – Primární nádor	
TX	primární nádor nelze hodnotit
T0	bez známek primárního nádoru
Tis	karcinom <i>in situ</i>
T1	nádor postihuje lamina propria mucosae nebo vrstvu svalovou
T1a	nádor postihuje lamina propria mucosae
T1b	nádor postihuje vrstvu svalovou
T2	nádor postihuje perimuskulární pojivovou tkáň, nešíří se až na serózu nebo do jater
T3	nádor perforuje serózu (viscerální peritoneum) či přímo prorůstá do jednoho z okolních orgánů, nebo obojí (šíření do jater 2 cm nebo méně)
T4	nádor se šíří do jater více než 2 cm a/nebo do dvou a více okolních orgánů (žaludku, duodena, tl. střeva, pankreatu, omenta, mimojaterních žlučových cest, jakékoliv postižení jater)
N – Regionální mizní uzliny	
NX	regionální mizní uzliny nelze hodnotit
N0	v regionálních mizních uzlinách nejsou metastázy
N1	metastázy v mizních uzlinách při ductus cysticus, v uzlinách pericholedochálních a/nebo hilových (tj. v ligamentum hepatoduodenale)
N2	metastázy v mizních uzlinách peripankreatických (pouze v okolí hlavy), periduodenálních, periportálních, coeliackých a/nebo horních mezenterických
M – Vzdálené metastázy	
MX	vzdálené metastázy nelze hodnotit
M0	nejsou vzdálené metastázy
M1	vzdálené metastázy

Rozdělení podle stádií

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T1 N1 M0
	T2 N1 M0
	T3 N0, N1 M0
IVA	T4 N0, N1 M0
IVB	jakékoliv T N2 M0
	jakékoliv T jakékoliv N M1

Prognostické faktory

Mezi základní prognostické faktory patří stádium onemocnění a rozsah chirurgického výkonu (radikální vs. parciální nebo explorativní).

Do současné doby bylo publikováno několik prací, které se zabývaly studiem molekulárně biologických prognostických faktorů. Jde o ojedinělé studie a žádný ze studovaných faktorů není prozkoumán v takové míře, aby bylo možné jeho rutinní klinické použití. Za negativní prognostické faktory se považují mutace onkogenu *K-Ras*¹⁰⁾, zvýšená exprese proliferačního markeru PCNA¹¹⁾, aneuploidie nádorových buněk¹²⁾, zvýšená exprese VEGF¹³⁾, přítomnost angioin vaz¹⁴⁾ a zvýšená exprese dalších onkoproteinů (RCAS1¹⁵⁾, S100A4¹⁶⁾).

Klinické příznaky

Časný karcinom žlučníku je asymptomatický.

Pokročilé onemocnění se manifestuje obstrukčním ikterem, svěděním kůže, acholickou stolicí, tmavou močí, teplotou s třesavkou, bolestí v pravém podžebří, nechutenstvím, hubnutím, nauseou, břišním dyskomfortem, intolerancí tučné stravy a hepatomegalií.

Diagnostický postup

U náhodně zachycených případů karcinomu žlučníku nebo žlučového stromu doplníme po operaci CT nebo UZ břicha s cílem posoudit radikalitu chirurgického výkonu a odhalit eventuální jaterní metastázy. Skiagram hrudníku je nezbytný k odhalení možného plicního postižení. Z nádorových markerů vyšetřujeme CEA.

U klinicky manifestních nádorů je na prvním místě obvykle provedení diagnostického CT břicha. Pomocí ERCP lze posoudit stav vývodných žlučových cest, odebrat vzorek k histologické verifikaci procesu a eventuálně provést biliární dekompresi pomocí stentu. K dalšímu obligatornímu vyšetření patří skiagram hrudníku a stanovení CEA.

Krevní testy (biochemie, krevní obraz, koagulační vyšetření) ordinujeme v rozsahu nezbytném k provedení plánovaného chirurgického výkonu nebo k bezpečnému provádění onkologické terapie.

Léčebný postup

Jediným kurativním přístupem je radikální chirurgický výkon^{17, 25)}. Při operaci by měly být kromě žlučníku odstraněny spádové mízní uzliny a přilehlá část jaterního parenchymu. Není-li zákrok proveden v tomto rozsahu (např. z důvodu náhodného zachytu karcinomu až při definitivním vyšetření resekátu), je vhodné uvažovat o reoperaci, neboť větší rozsah operace významně prodlužuje přežití a oddaluje vznik recidivy¹⁷⁾. Výjimku tvoří nemocní s nádory T1, kteří mají dobrou prognózu i po provedení prosté cholecystektomie¹⁷⁾.

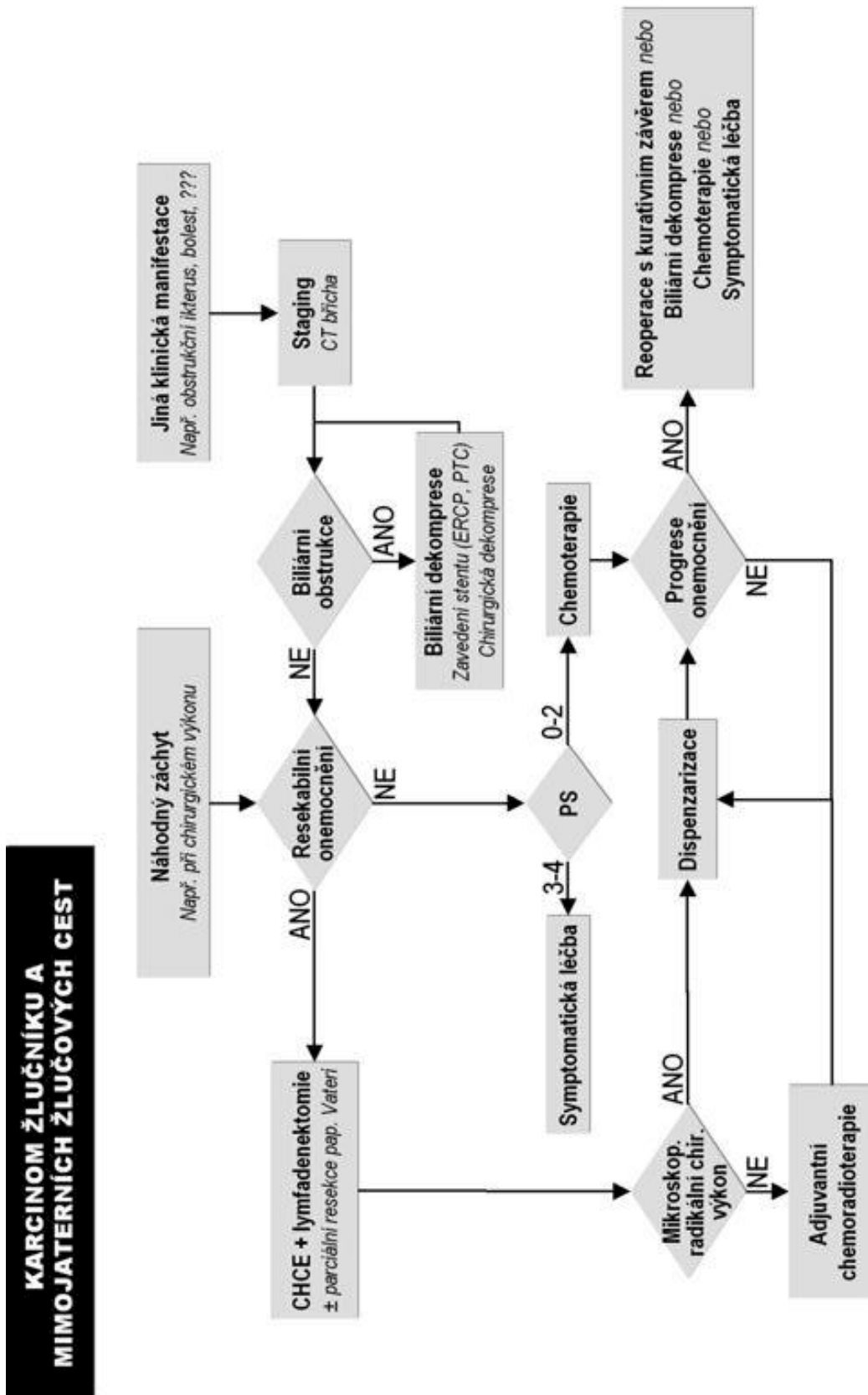
Úloha adjuvantní chemoterapie nebo radioterapie je předmětem diskuzí¹⁸⁾. V pěti klinických studiích, které zahrnovaly 1–7 nemocných, nebyl zaznamenán žádný trend ke zlepšení léčebných výsledků pooperační radioterapií. Také úloha adjuvantní chemoterapie nebyla dostatečně studována. Některými pracovními skupinami je doporučována pooperační chemoradioterapie (NCCN), jiné instituce ji ve svých standardech neuvádějí (NCI guidelines). V rámci pracoviště KOC doporučujeme provedení pooperační chemoradioterapie.

U nemocných s inoperabilními nádory je na prvním místě nutné zajistit derivaci žluče.

Nemocné s lokálně pokročilým onemocněním v dobrém celkovém stavu léčíme stejným schématem chemoradioterapie, jako nemocné po radikálním chirurgickém výkonu. I zde platí, že indikace této léčby je založena pouze na výsledcích několika malých studií fáze II. Nepřímé vyhodnocení délky přežití a kvality života ukazuje prakticky totožné výsledky onkologické terapie a léčby podpůrné¹⁸⁾. V jediné randomizované studii fáze II¹⁹⁾ s 37 nemocnými bylo pozorováno delší přežití v rameni s chemoterapií ELF (VP16, LV, 5FU) ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou.

Nemocným čtvrtého klinického stádia může být nabídnuta paliativní chemoterapie 5FU, gemcitabinem²⁰⁾ nebo irinotekanem²¹⁾, které dosahují léčebných odpovědí u přibližně 8–36% nemocných. Žádná nebo minimální aktivita nebyla zaznamenána při podání

cisplatiny²²⁾, mitomycinu C²³⁾, nebo paklitaxelu²⁴⁾. Kombinovanou chemoterapií lze dosáhnout kolem 30% léčebných odpovědí bez odpovídajícího prodloužení přežívání nemocných¹⁸⁾.



Léčebná schémata

Chemoterapie

Adjuvantní chemoradioterapie:				
5FU	iv bolus	400 mg c.d.	1.-4. a 17.-20. den ozařování	
Adjuvantní chemoterapie po ukončení radiace:				
LV	iv bolus	25 mg/m ²	1.-5. den	a 28 dní 6 cyklů
5FU	iv bolus	425 mg/m ²	1.-5. den	a 28 dní 6 cyklů
Paliativní chemoterapie:				
LV	iv bolus	25 mg/m ²	1.-5. den	a 28 dní
5FU	iv bolus	425 mg/m ²	1.-5. den	a 28 dní
<i>nebo</i>				
LV	2 hod infuze	200 mg/m ²	1. den	a 14 dní
5FU	iv bolus	400 mg/m ²	1. den	a 14 dní
5FU	46 hod. KI	2400 mg/m ²	1., 2. den	a 14 dní

Chemoradioterapie

Celková dávka:	40 Gy
Denní dávka:	2 Gy
Cílový objem:	oblast primárního nádoru + uzlinového postižení

Dispenzární schéma

Prakticky všechny recidivy karcinomu žlučníku nebo žlučových cest jsou recidivami lokálními. Restaging je doporučováno provádět jednou za tři měsíce – zahrnuje CT/UZ břicha, stanovení CEA a skiagram hrudníku.

Literatura

1. UZIS ČR, NOR ČR 2001
2. Cancer 1991, 68, 2051–2055
3. Ann Surg 1992, 215, 326–331
4. J Hepatol 2002, 36, 321–327
5. Wis Med J 1985, 84, 16–18
6. Am J Gastroenterol. 2001, 96, 263–264
7. Acta Chir Belg 2002, 102, 203–206
8. Lagenbeck's Arch Surg 2001, 386, 224–229
9. J Gastroenterol Hepatol 1998, 13, 175–180
10. JCO 1995, 13, 1679–1686
11. Scand J Clin Lab Invest 1995, 55, 377–382
12. Anal Cell Pathol 2001, 23, 143–152
13. Int J Oncol 1998, 12, 1013–1018
14. Am J Clin Oncol 2002, 25, 38–41
15. Br J Cancer 2001, 85, 1922–1977
16. Int J Oncol 2002, 20, 937–941
17. Br J Surg 1997, 84, 200–204
18. Eur J Cancer 1998, 34, 977–986
19. Ann Oncol 1996, 7, 593–600
20. Ann Oncol 2001, 12, 1403–1406
21. Ann Oncol 2001, 12, 501–504
22. Oncology 1994, 51, 515–517
23. Cancer Treat Rep 1986, 70, 311–317
24. JCO 1996, 14, 2306–2310
25. The Lacet Oncology české vydání, 2003, 2, 188–197

SEZNAM ZKRATEK

AFP	α fetoprotein
ASCO	American Society of Medical Oncology
AUC	area under the curve, plocha pod křivkou, vyjadřuje ve vztahu k dávkování protinádorových léků míru expozice organismu danému léčivu
BLEO	bleomycin
BPH	benigní hyperplazie prostaty
CA 125	glykopeptidový nádorový marker
CA 15.3	glykopeptidový nádorový marker
CA 19.9	glykolipidový nádorový marker
CA 72.4	glykopeptidový nádorový marker
CBDCA	karboplatina
CDDP	cisplatina
CEA	karcinoembryonální antigen
CFA	cyklofosamid
CI	confidence interval, interval spolehlivosti, konfidenční interval (v epidemiologii): interval, kde se zvolenou spolehlivostí leží správná (populační) hodnota parametru, který odhadujeme na základě výběru. Obvykle se používají 95% intervaly spolehlivosti a značí se 95% CI. Tj. populační hodnota leží uvnitř odhadnutého 95% CI s pravděpodobností 95%.
CR	complete response, úplná léčebná odpověď. Je obvykle definována jako úplné vymizení všech známek nádorového onemocnění v průběhu dvou po sobě následujících vyšetřeních, jejichž interval je roven nebo větší než 28 dnů.
ČOS	Česká onkologická společnost
DFS	disease free survival, čas bez známek onemocnění. Je definován obvykle jako čas od odstranění nádoru do vzniku recidivy. Údaj se používá při vyhodnocování účinnosti léčby časných stádií nemoci.
DOCE	docetaxel
DOX	doxorubicin, adriamycin
DSS	disease specific survival. Jde o údaj, který vyjadřuje podíl nemocných, kteří přežívají v daném časovém období bez známky nádoru. Na rozdíl od celkového přežití (OS) vyjadřuje tato veličina přesněji efektivitu léčby, neboť se vztahuje pouze na maligní onemocnění. Její užití je vhodné zejména tam, kde lze v populaci nemocných s nádorem očekávat velký podíl nenádorových příčin úmrtí, např. u nemocných s karcinomem prostaty, u nádorů hlavy a krku apod.
DTIC	dakarbazin
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ED SCLC	extensive disease, pokročilé, diseminované onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPI	epirubicin, epidoxorubicin
ESMO	European Society for Medical Oncology
5FU	5-fluorouracil
FQ	fluorované chinolony
GEM	gemcitabin
β -HCG	β podjednotka lidského choriového gonadotropinu
HR	hazard risk (v epidemiologii), hazard ratio (poměr hazardu, resp. poměr funkcí hazardu). Nejprve definujme pojem hazard (někdy též "hazard function"). Hazard je podmíněná pravděpodobnost, že událost ("událost" je výskyt onemocnění, resp. recidiva onemocnění – obecně klinická pozitivita) nastane v časovém intervalu $<t, t + dt>$ dělená dt za podmínky, že se pacient dožil času t . Zjednodušeně je hazard pravděpodobnost výskytu klinické positivity za jednotku času (např. během měsíce, roku, jako funkce času počátku tohoto jednotkového intervalu času), vše za podmínky, že se osoba tohoto času dožije. Hazard ratio je pak poměr hazardu pro definovanou kohortu k průměrnému hazardu populace. Obecně je hazard ratio též funkcí času.
HRT	hormonální substituční léčba
CHT	chemoterapie
ia	intraarteriální
IA	inhibitor aromatáz
IFS	ifosfamid
IL2	interleukin 2
INF α	interferon α
ki	kontinuální infuze

KOC	Komplexní onkologické centrum
KSLPR	Kooperativní skupina pro léčbu plicní rakoviny
LDH	laktát dehydrogenáza
LD SCLC	limited disease, omezené onemocnění malobuněčným plicním karcinomem
LE	life expectancy, očekávaná délka přežití
LHRH	hormon stimulující sekreci luteinizačního hormonu
LU	lymfatická uzlina
LV	leukovorin
MMC	mitomycin C
MMR geny	geny mismatched repair systému
MS	median survival, medián přežívání
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ns	nesignifikantně, statisticky nevýznamně
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSCLC	nemalobuněčný plicní karcinom
OR	odds ratio (v epidemiologii), česky poměr šancí. Je to poměr šance pozitivního testu a šance negativního testu, kde šance pozitivního testu je: kolikrát více je pozitivních výsledků testu (T+) u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-); šance negativního testu je: kolikrát více je negativních výsledků testu u klinicky pozitivních osob (D+) než u klinicky negativních osob (D-). Je to symetrická míra souvislosti mezi pozitivitou testu (expozicí) a klinickou pozitivitou.
OS	overall survival, celkové přežití. Je obvykle definováno jako čas od stanovení diagnózy do úmrtí z jakýchkoliv příčin – progrese nemoci, jiná i nenádorová onemocnění, úraz apod.)
PAKLI	paklitaxel
PCNA	proliferating cells nuclear antigen
PD	progressive disease, progredující nemoc
PFS	progression free survival, čas bez známek progrese onemocnění. Údaj je obvykle definován jako doba od zahájení aplikace paliativní léčby do doby zjištění progrese onemocnění. Používá se k vyhodnocování účinnosti léčby u pokročilých forem onemocnění.
p hodnota	p-value, p hodnota. Jedná se o pravděpodobnost zamítnutí nulové hypotézy za podmínky, že v populaci/cích ve skutečnosti nulová hypotéza platí. Obvykle je nulová hypotéza formulována jako "žádná difference neexistuje" (odtud pochází i název "nulová = žádná difference, negativní"), resp. "žádná souvislost (korelace) neexistuje" (dle kontextu). p-value se dá proto chápat jako pravděpodobnost obdržení námi nalezených výběrových diferencí, korelací, pokud ve skutečnosti v populacích neexistují. Velmi zjednodušeně je to podobné jako pravděpodobnost falešně pozitivního závěru ("pozitivní závěr" ve smyslu existují difference, něco s něčím koreluje, "falešný" v opačném smyslu – ve výběrech tomu tak je, ale v populacích nikoliv). Pokud je např. p-value 0,0123 při t-testu porovnání střední hodnoty parametru X v populacích P1 a P2, je pravděpodobnost toho, že mezi populačními středními hodnotami nejsou žádné difference a pozorované rozdíly v průměrech jsou náhodně dány jako $0,0123 \cdot 100\% = 1,23\%$. Obvykle se p-value porovnává s předem zvolenou hladinou významnosti α . Pokud je p-value nižší než α , pak nulovou hypotézu o neexistenci diferencí (korelací) zamítáme a přikláníme se k alternativní hypotéze (což je to, co ve skutečnosti očekáváme). Pak o výsledku testu říkáme, že je "statisticky významný". V opačném případě říkáme, že nulová hypotéza nebyla zamítnuta.
PR	partial response, částečná léčebná odpověď
PSA	prostatický specifický antigen
RPE	radikální prostatektomie
RPLND	disekce retroperitoneálních mízních uzlin
RR	relativní riziko (v epidemiologii). Míra souvislosti mezi pozitivním výsledkem testu (T+) a klinickou pozitivitou (D+) říkájící kolikrát se zvýší riziko klinické positivity (D+) při pozitivním výsledku testu (T+) oproti riziku klinické positivity (D+) při negativním výsledku testu (T-). Pro správné použití relativního rizika musíme vědět, že test v diagnostické proceduře předchází diagnóze, resp. že expozice předchází diagnóze.
RR	response rate (v paliativní léčbě): počet léčebných odpovědí (podíl pacientů s CR a PR ku všem nemocným)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SCCA	antigen skvamózních buněk
SCLC	malobuněčný plicní karcinom
SD	stable disease, stabilizace onemocnění
SROBF	Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky
SWOG	Southwest Oncology Group
syndrom HDŽ	syndrom horní duté žíly

TAM	tamoxifen
TOPO	topotekan
TPA	tkáňový polypeptidový antigen
TTP	time to progression, čas do progrese nemoci. Je definován jako čas od navození remise onemocnění do jeho progrese, použití při vyhodnocování účinnosti paliativní léčby)
TURT	transuretrální resekce nádoru
VBL	vinblastin
VEGF	vaskulární epiteliální růstový faktor
VNR	vinorelbin
VP16	etoposid, vepesid